

Comprende versione  
ebook



E. Carbone • G. Aicardi • R. Maggi

# Fisiologia

dalle molecole ai sistemi integrati

II edizione





E. Carbone G. Aicardi R. Maggi

---

# Fisiologia

## dalle molecole ai sistemi integrati

II edizione



E. CARBONE – G. AICARDI – R. MAGGI  
FISIOLOGIA: DALLE MOLECOLE AI SISTEMI INTEGRATI - II Edizione  
Copyright © 2018, EdiSES S.r.l. – Napoli

9 8 7 6 5 4 3 2 1 0  
2022 2021 2020 2019 2018

*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.*

*Illustrazioni*

Lorena Merchione

*Progetto grafico e Fotocomposizione:*  curviline

*Stampato presso la*

Petruzzi S.r.l.

via Venturelli 7/B – 06012 Città di Castello (PG)

*Per conto della*

EdiSES S.r.l. – Piazza Dante, 89 – Napoli

**<http://www.edises.it>**

**e-mail: [info@edises.it](mailto:info@edises.it)**

ISBN 978 88 7959 979 5

# Autori

---

Giorgio AICARDI  
*Università degli Studi di Bologna*

Valentina CARABELLI  
*Università degli Studi di Torino*

Emilio CARBONE  
*Università degli Studi di Torino*

Federico CICIRATA  
*Università degli Studi di Catania*

Lucia CIRANNA  
*Università degli Studi di Catania*

Lucantonio DEBELLIS  
*Università degli Studi di Bari*

Gian Carlo DEMONTIS  
*Università degli Studi di Pisa*

Danila DI MAJO  
*Università degli Studi di Palermo*

Fabio FRANCINI  
*Università degli Studi di Firenze*

Maria GALBIATI  
*Università degli Studi di Milano*

Marco GIAMMANCO  
*Università degli Studi di Palermo*

Maurizio LA GUARDIA  
*Università degli Studi di Palermo*

Paola LORENZON  
*Università degli Studi di Trieste*

Roberto MAGGI  
*Università degli Studi di Milano*

Aram MEGIGHIAN  
*Università degli Studi di Padova*

Maria Concetta MINIACI  
*Università degli Studi di Napoli Federico II*

Marina MONTAGNANI MARELLI  
*Università degli Studi di Milano*

Maria Michela MUSCETTOLA  
*Università degli Studi di Siena*

Paola NEGRI CESI  
*Università degli Studi di Milano*

Rosalba PARENTI  
*Università degli Studi di Catania*

Carla PEREGO  
*Università degli Studi di Milano*

Federica PESSINA  
*Università degli Studi di Siena*

Silvana SPAGNUOLO  
*Università degli Studi di Roma "La Sapienza"*

Roberto TIRINDELLI  
*Università degli Studi di Parma*

Giuseppe VALACCHI  
*Università degli Studi di Ferrara*

Floriana VOLPICELLI  
*Università degli Studi di Napoli Federico II*

Agata ZAPPALÀ  
*Università degli Studi di Catania*

## **Hanno collaborato alla precedente edizione:**

Santo GIAMMANCO<sup>†</sup>, Marcella MOTTA, Gian Paolo PESSINA<sup>†</sup>, Flavio PIVA, Elio ROTI



# Prefazione alla I edizione

Questo nuovo testo di Fisiologia è il risultato di un lungo lavoro che ha coinvolto un gruppo consistente di docenti di Fisiologia di molti atenei italiani, un eccellente staff editoriale e un gruppo di grafici che hanno collaborato con grande entusiasmo e in stretto contatto per più di due anni. Lo scopo che ci siamo proposti è di fornire agli studenti e ai docenti dei corsi di laurea triennali e specialistici in Farmacia, Chimica e Tecnologia farmaceutiche, Informatore del Farmaco, Tecniche erboristiche, Scienze biologiche, Scienze naturali, Scienze dell'alimentazione e corsi affini, un testo originale e aggiornato di Fisiologia in cui sono spiegati e illustrati in modo chiaro e rigoroso sia i principi molecolari di base che regolano le normali funzioni cellulari e di organo, sia le funzioni integrate tra i vari organi del nostro corpo.

Il titolo che abbiamo scelto, *“Fisiologia: dalle molecole ai sistemi integrati”*, riassume in maniera sintetica questa impostazione e il modo moderno di concepire la Fisiologia.

## CONTENUTI E OBIETTIVI DEL LIBRO

Pienamente convinti che l'insegnamento della Fisiologia è fondamentale per la corretta formazione professionale degli studenti delle facoltà di Farmacia e di Scienze, abbiamo cercato di includere in questo libro tutti i principali argomenti e le conoscenze scientifiche che sono alla base dell'attuale insegnamento della Fisiologia e che sono indispensabili per lo studio di materie affini quali la Fisiopatologia, la Patologia e la Farmacologia.

In particolare, abbiamo dedicato molta attenzione alla spiegazione dei principi molecolari e cellulari delle funzioni del nostro organismo secondo un rigoroso approccio di tipo “riduzionistico” senza però trascurare l'approccio “olistico”, descrivendo la funzione dei singoli organi e i meccanismi di “feedback” che sono alla base delle azioni integrate tra i vari organi e della normale funzionalità dell'intero organismo. Abbiamo tralasciato, solo per motivi di spazio e di omogeneità di testo, i capitoli introduttivi di Chimica delle biomolecole e di Biologia e Genetica molecolare che solitamente precedono le sezioni di Fisiologia cellulare. Abbiamo anche ridotto al minimo gli aspetti più strettamente specialistici che sono trattati in testi specializzati e che saranno in parte inseriti come integrazioni al testo in formato elettronico.

Per rendere evidente che la corretta comprensione dei fenomeni fisiologici ha come immediata ricaduta l'identificazione delle cause di molte patologie, ciascun capitolo è stato arricchito di schede di approfondimento che trattano gli aspetti molecolari, cellulari e integrativi di alcune importanti malattie o disfunzioni delle quali si conoscono (o si cominciano a conoscere) le cause e i principali approcci terapeutici. Lo scopo delle schede è perciò di accrescere l'interesse dello studente verso la Fisiologia come materia propedeutica per capire meglio, non solo l'origine di alcune importanti patologie, ma anche il razionale delle terapie di tipo farmaceutico e degli interventi clinici finalizzati alla loro cura e prevenzione.

Dato che la Fisiologia è una scienza molto vasta che richiede solide competenze di Fisica, Chimica, Biologia, Istologia e Anatomia per essere insegnata correttamente, abbiamo pensato di coinvolgere un nutrito gruppo di docenti universitari con basi culturali ed esperienze scientifiche e didattiche molto diverse tra loro. Questa idea è risultata vincente.

Molte parti del libro derivano dall'esperienza diretta dell'autore nel proprio campo d'interesse scientifico, con il grande vantaggio che molti argomenti sono presentati con estrema familiarità e con un alto livello di aggiornamento. Questo indubbio vantaggio ha avuto però un aspetto negativo, legato all'eterogeneità dei metodi di scrittura e di presentazione dei vari autori, che noi curatori abbiamo cercato di minimizzare attraverso la lettura critica e a volte la riscrittura, assieme agli autori stessi, di parti del testo. Questo ci ha permesso non solo di amalgamare meglio il contenuto dei capitoli, ma anche di uniformare lo stile e la presentazione delle figure.

Abbiamo dedicato molto tempo anche a selezionare, disegnare e modificare le figure inserendo, dove possibile, schemi a blocchi, diagrammi e tabelle, convinti che la parte iconografica di un libro di Fisiologia facilita molto l'apprendimento dei concetti di base e aiuta lo studente a capire e memorizzare meglio argomenti per loro natura particolarmente complessi e difficili. Paradossalmente, questo lavoro di revisione ha richiesto più tempo della stesura dei capitoli da noi personalmente scritti.

Fin dalla prima lettura è evidente che alcuni capitoli sono chiaramente propedeutici ai successivi, mentre altri sono auto-consistenti. Per esempio, i primi tre capitoli sugli elementi molecolari e i meccanismi di trasporto attraverso le membrane sono necessari per la comprensione di tutti gli altri capitoli del libro, mentre i capitoli 4 e 5 (Sinapsi e Organizzazione anatomo-funzionale del sistema nervoso) sono fondamentali per capire le complesse funzioni del sistema nervoso centrale e periferico (Capp. 6-16) e le sue interazioni con il sistema endocrino e con tutti gli altri organi e apparati. Lo stesso criterio è stato seguito anche nell'ambito dei singoli capitoli: prima di iniziare la trattazione dell'argomento specifico sono state richiamate le conoscenze propedeutiche di Fisica, Anatomia e Biochimica necessarie per la piena comprensione dei meccanismi funzionali trattati. A differenza di molti altri libri di testo di Fisiologia, abbiamo inserito un lungo paragrafo sulla composizione e sul ruolo della microflora intestinale con interessanti schede sui probiotici (Par. 49.5) e un'intera sezione dedicata alla Fisiologia della nutrizione (Capp. 50-52) che possono essere utilizzati come compendio ai corsi di Fisiologia dell'alimentazione e affini.

Per non appesantire ulteriormente il libro, già voluminoso sia come numero di pagine che di argomenti, d'accordo con l'editore abbiamo preferito stralciare le integrazioni che generalmente occupano le pagine finali dei capitoli e di renderle disponibili in rete. Pertanto, gli esercizi di ripasso con domande a risposta multipla, i sommari, i riferimenti a monografie più specializzate sull'argomento e i links a siti web dove poter scaricare illustrazioni e videoclip da fonti accessibili saranno resi disponibili in rete su un sito web dedicato. In questo modo ci prefiggiamo di mantenere il testo sempre dinamico e aggiornato. Cogliamo l'occasione per invitare tutti i colleghi fisiologi, che decideranno di adottare questo libro di testo per i loro corsi e che vorranno essere coinvolti in questo tipo di attività, a contattarci e a fornirci qualsiasi suggerimento e materiale che possa migliorare questa iniziativa.

## RINGRAZIAMENTI

Oltre agli autori che hanno contribuito alla stesura, correzione e discussione di una o più parti del testo, un grande numero di amici e colleghi è stato coinvolto in questo progetto, a diversi livelli, e ringraziarli tutti sarebbe impossibile. Ci limitiamo a elencare i più importanti. Il primo ringraziamento va agli editori, Giuseppe, Fabrizio e Valeria Crisafulli, che hanno sempre creduto in questo testo e ci sono sempre stati vicini con il loro supporto, anche nei momenti più critici. Il secondo ringraziamento va allo staff grafico-redazionale costituito dal Sig. Gianni Bertazzoli e dai suoi collaboratori (*Illustrazione Grafica Computerizzata, Milano*) e dalla Dott.ssa Melania Ferrara e dalla Sig.ra Lorena Merchione della redazione EdiSES, per averci costantemente aiutato con alta professionalità e pazienza nella preparazione e nel rifacimento delle più di 800 illustrazioni incluse nel testo, dalle più semplici alle più complesse. La loro esperienza si è spesso rivelata utilissima per rendere una figura più originale e intuitiva e il testo più scorrevole. Desideriamo infine ringraziare alcuni colleghi che ci sono stati vicini in questo lungo lavoro, leggendo in maniera critica alcune parti, fornendo materiale grafico e discutendo importanti aspetti didattici trattati nel libro: i Dott.ri Andrea Marcantoni, Daniela Guido, Valentina Comunanza, Luana Colloca e i Prof. Piergiorgio Montarolo e Magda Passatore del Dipartimento di Neuroscienze di Torino.

*Emilio Carbone*  
Università di Torino

*Federico Cicirata*  
Università di Catania

*Giorgio Aicardi*  
Università di Bologna

# Prefazione alla II edizione

I numerosi commenti positivi che studenti e colleghi di varie estrazioni ci hanno espresso in questi anni nei confronti della prima edizione di *Fisiologia: dai sistemi integrati alle molecole* è stato il principale stimolo a preparare questa versione del libro corretta, aggiornata e più completa.

Nel pianificare questa seconda edizione non abbiamo perso di vista l'obiettivo principale che ci ha guidato nella stesura della precedente, ovvero di scrivere un testo di Fisiologia rivolto a studenti di corsi di laurea triennali e magistrali in Farmacia, Chimica e tecnologia farmaceutiche, Biotecnologie farmaceutiche, Tecniche erboristiche, Scienze biologiche, Scienze naturali, Scienze dell'alimentazione e corsi affini, che illustri in maniera chiara e completa i principi fisiologici che regolano le funzioni integrate del nostro organismo, partendo sempre dalla descrizione delle basi molecolari e cellulari di ogni fenomeno. Rimane nostra profonda convinzione che un buon libro di testo debba stimolare la comprensione della Fisiologia attraverso una descrizione semplice e rigorosa dei vari argomenti, accompagnata da una grafica adeguata che faciliti lo studio e migliori l'apprendimento dei complessi fenomeni fisiologici.

Grazie anche ai suggerimenti raccolti negli anni, abbiamo corretto, aggiornato e arricchito il testo e le figure, ampliando o riscrivendo alcuni capitoli e introducendone altri nuovi. In particolare, il Capitolo 3 è stato arricchito della descrizione di nuovi tipi di canali ionici che hanno attratto recentemente l'interesse della comunità scientifica per il loro ruolo chiave nella regolazione di alcune funzioni cellulari e le cui mutazioni genetiche, o malfunzionamenti, danno origine ad importanti patologie. Abbiamo ampiamente rivisto il Capitolo 19 sul muscolo liscio che necessitava di alcune integrazioni e di nuove figure che potessero riassumere graficamente i complessi fenomeni che regolano l'accoppiamento eccitazione-contrazione. Anche la Sezione 8 sul sistema urinario è stata ampiamente modificata: oltre agli aggiornamenti necessari, diverse parti sono state ridotte e semplificate per facilitare la comprensione dei complessi meccanismi fisiologici che regolano gli equilibri idrici ed elettrolitici. La Sezione 4 relativa ai sistemi endocrino e riproduttivo è stata aggiornata e arricchita ed è stata introdotta una descrizione dettagliata delle funzioni endocrine del tessuto adiposo, che influenzano un'ampia gamma di processi fisiologici. Abbiamo anche deciso di inserire due nuove sezioni, una relativa all'apparato tegumentario (Sezione 11) e l'altra al sistema immunitario (Sezione 12), che arricchiscono e completano i contenuti del libro. Un'altra importante novità riguarda l'adeguamento del testo alle nuove tecnologie digitali con la versione ebook.

Gli autori sono sostanzialmente gli stessi della precedente edizione, con qualche variazione. Alcuni non fanno più parte del gruppo, per diversi motivi, mentre altri si sono aggiunti con entusiasmo e professionalità contribuendo a scrivere nuove parti o a rivedere capitoli o paragrafi che richiedevano sostanziali miglioramenti. Ai primi vanno i nostri più sinceri ringraziamenti per il contributo fornito alla precedente edizione, mentre ai secondi va il nostro più amichevole benvenuto e il più sincero ringraziamento per la loro partecipazione a questa rinnovata versione del testo.

Desideriamo ringraziare anche i tanti colleghi che ci hanno fornito preziosi suggerimenti, rilevando errori e omissioni.

Uno speciale ringraziamento va al gruppo editoriale di EdiSES (Lucia Cavestri, Mariarosaria Figliolia e Lorena Merchione) per averci seguito con professionalità, cordialità e pazienza lungo tutto l'iter di riscrittura dei testi, di inserimento delle correzioni e di preparazione delle nuove figure. Abbiamo potuto apprezzare in particolare il loro modo garbato di evidenziare incongruenze e imprecisioni e di fornire preziosi suggerimenti su come migliorare il testo per renderlo più chiaro e comprensibile ai diversi lettori.

Un ringraziamento particolare va all'editore Fabrizio Crisafulli, che ha sempre creduto in questo progetto, sostenendoci e stimolandoci a preparare un libro di testo di Fisiologia innovativo in piena libertà, senza limiti di lunghezza e numero di figure, capace di attrarre con i suoi contenuti l'interesse di studenti e colleghi di diversi corsi di studio.

*Emilio Carbone*  
Università di Torino

*Giorgio Aicardi*  
Università di Bologna

*Roberto Maggi*  
Università di Milano



# Indice generale

## Sezione 1

### MEMBRANE CELLULARI ED ECCITABILITÀ 1

#### 1. Diffusione e trasporti di membrana 2

##### *E. Carbone*

##### 1.1 Membrana cellulare 2

##### 1.2 Movimenti attraverso le membrane: diffusione, osmosi ed equilibri ionici 5

##### 1.3 Trasporto passivo attraverso la membrana 10

##### 1.4 Trasporto attivo attraverso la membrana 14

**Scheda:** Digitossina: un bloccante della  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPasi per la cura dell'insufficienza cardiaca 19

#### 2. Equilibri ionici e potenziali di membrana 20

##### *E. Carbone*

##### 2.1 Come si genera e come si misura il potenziale di membrana? 21

##### 2.2 Potenziali elettrochimici transmembrana 22

##### 2.3 Equazione di Nernst 24

##### 2.4 Equazione di Goldman e potenziali di membrana a riposo 25

**Scheda:** Alterazioni della concentrazione plasmatica di  $\text{K}^+$ : ipokaliemia e iperkaliemia 28

#### 3. Potenziali d'azione: genesi, conduzione e propagazione 29

##### *E. Carbone*

##### 3.1 Proprietà elettriche passive della membrana 29

##### 3.2 Basi ioniche del potenziale d'azione 31

##### 3.3 Eventi molecolari che generano il potenziale d'azione 34

##### 3.4 Canali voltaggio-dipendenti e tecnica del "voltage-clamp" 34

##### 3.5 Propagazione e trasmissione di segnali nervosi 55

##### 3.6 Potenziali graduati e potenziali d'azione 58

##### 3.7 Propagazione degli impulsi nervosi: velocità di conduzione 60

##### 3.8 Conduzione saltatoria 62

**Scheda:** Gli anestetici locali influenzano l'eccitabilità di membrana e bloccano la generazione dei segnali nervosi dolorifici 35

**Scheda:** Neurotossine di scorpioni, serpenti, ragni e molluschi marini per bloccare e isolare farmacologicamente i canali ionici 41

**Scheda:** Fibrosi cistica: una malattia di origine genetica associata al canale CFTR 49

**Scheda:** Calcio-antagonisti per la cura di cardiopatie e ipertensione 50

**Scheda:** Canalopatie che inducono emicrania, paralisi iperkaliemica e aritmie cardiache (sindrome da "QT-lungo") 51

#### 4. Trasmissione sinaptica 64

##### *V. Carabelli, L. Lorenzon*

##### 4.1 Trasmissione sinaptica 64

##### 4.2 Meccanismi molecolari del rilascio di neurotrasmettitore 78

##### 4.3 Neurotrasmettitori 80

##### 4.4 Integrazione sinaptica 89

**Scheda:** Impiego degli anticolinesterasici nella terapia della miastenia grave 77

**Scheda:** Patologie della sinapsi chimica e loro trattamenti farmacologici 94

**Scheda:** Paralisi muscolari e visi senza rughe: due aspetti della stessa molecola 96

## Sezione 2

### SISTEMA NERVOSO 97

#### 5. Organizzazione anatomico-funzionale del sistema nervoso 98

##### *G. Aicardi*

##### 5.1 Organizzazione generale e classificazione dei principali elementi funzionali del sistema nervoso 98

##### 5.2 Sistema nervoso centrale 101

##### 5.3 Sistema nervoso periferico 110

**Scheda:** Permeabilità dei farmaci attraverso le barriere ematoencefalica ed ematoliquorale 112

**Scheda:** Trattamento farmacologico epidurale e prelievo di liquido cerebrospinale mediante puntura lombare 112

<b>6. Sistemi sensoriali</b>	<b>113</b>	<b>Scheda:</b> Occhio e ritmi circadiani	<b>164</b>
<i>G. Aicardi</i>		<b>Scheda:</b> Glaucoma: componenti genetiche ed effetti collaterali dei farmaci	<b>165</b>
6.1 Principi generali di fisiologia sensoriale	113	<b>Scheda:</b> Patologie dovute a inadeguato flusso ematico nella retina	<b>166</b>
6.2 Organizzazione funzionale dei sistemi sensoriali	114	<b>Scheda:</b> Epitelio pigmentato e ciclo dei retinoidi	<b>166</b>
6.3 Struttura, funzione e classificazione dei recettori sensoriali	115	<b>Scheda:</b> Daltonismo e difetti nella visione dei colori	<b>168</b>
6.4 Codificazione recettoriale degli stimoli sensoriali	116		
<b>7. Sistema somatosensoriale</b>	<b>121</b>	<b>10. Sistema uditivo</b>	<b>170</b>
<i>G. Aicardi</i>		<i>G. Aicardi</i>	
7.1 Sensibilità tattile: tatto superficiale, pressione, prurito, solletico, flessione dei peli, vibrazione e stiramento	122	10.1 Principi di acustica	170
7.2 Propriocezione	125	10.2 Orecchio esterno	173
7.3 Termocezione	126	10.3 Orecchio medio	173
7.4 Introcezione	127	10.4 Orecchio interno	174
7.5 Vie ascendenti somatosensoriali spinali	127	10.5 Processi uditivi centrali	181
7.6 Vie ascendenti somatosensoriali craniali	130	<b>Scheda:</b> Ipoacusia acquisita, apparecchi acustici, impianti cocleari	<b>183</b>
7.7 Elaborazione corticale delle afferenze somatosensoriali	131	<b>Scheda:</b> Asportazione del tappo di cerume e di corpi estranei	<b>184</b>
		<b>Scheda:</b> Tuba di Eustachio	<b>184</b>
<b>8. Dolore</b>	<b>133</b>	<b>Scheda:</b> Voce	<b>185</b>
<i>E. Carbone</i>		<b>Scheda:</b> Ultrasuoni e infrasuoni	<b>185</b>
8.1 Nocicettori	133		
8.2 Trasduzione degli stimoli dolorifici	135	<b>11. Sistema vestibolare</b>	<b>186</b>
8.3 Dolore riferito	137	<i>A. Zappalà</i>	
8.4 Modulazione del dolore	138	11.1 Organi otolitici: utricolo e sacco	187
<b>Scheda:</b> Trattamento farmacologico del dolore: gli analgesici	<b>140</b>	11.2 Canali semicircolari	<b>188</b>
<b>Scheda:</b> Terapie alternative per la cura del dolore	<b>141</b>	11.3 Vie vestibolari centrali	<b>191</b>
		11.4 Riflessi vestibolari	<b>192</b>
<b>9. Sistema visivo</b>	<b>143</b>	<b>Scheda:</b> Malattia di Ménière	<b>193</b>
<i>G.C. Demontis</i>		<b>Scheda:</b> Cinetosi	<b>193</b>
9.1 Struttura dell'occhio	143		
9.2 Corpo vitreo, umor acqueo e strutture vascolari dell'occhio	143	<b>12. Olfatto</b>	<b>194</b>
9.3 Principi di ottica	145	<i>R. Tirindelli</i>	
9.4 Proprietà ottiche dell'occhio	146	12.1 Anatomia e struttura	194
9.5 Riflesso di accomodazione	147	12.2 Trasduzione del segnale odoroso	196
9.6 Riflesso pupillare	148	<b>Scheda:</b> Basi molecolari dell'olfatto	<b>197</b>
9.7 Alterazioni dei mezzi ottici	150	<b>Scheda:</b> Neurorigenerazione dell'epitelio olfattivo	<b>200</b>
9.8 Fotorecettori	152	<b>Scheda:</b> Odori che determinano le scelte sessuali	<b>201</b>
9.9 Pigmenti visivi	154	<b>Scheda:</b> Naso artificiale	<b>202</b>
9.10 Fototrasduzione	156		
9.11 Trasmissione sinaptica chimica nei fotorecettori	157	<b>13. Gusto</b>	<b>203</b>
9.12 Reti nervose ed elaborazione dei segnali visivi	159	<i>R. Tirindelli</i>	
9.13 Movimenti oculari	161	13.1 Modalità gustative	204
<b>Scheda:</b> Cellule staminali dell'occhio	<b>152</b>	13.2 Vie gustative centrali	205
		13.3 Rappresentazione corticale degli alimenti	206
		<b>Scheda:</b> Studi molecolari sul riconoscimento dei sapori dolce, umami e amaro	<b>207</b>
		<b>Scheda:</b> Sostanze dolcificanti per le diete	<b>208</b>

<b>14. Controllo motorio</b>	<b>209</b>	17.2 Proteine di ancoraggio	<b>283</b>
<i>F. Cicirata, L. Ciranna, R. Parenti</i>		17.3 Matrice extracellulare	<b>284</b>
14.1 Organizzazione gerarchica dei sistemi motori	<b>210</b>	17.4 Proteine motori molecolari	<b>284</b>
14.2 Movimenti riflessi	<b>210</b>	17.5 Meccanocettori o SAC	<b>286</b>
14.3 Vie discendenti motorie	<b>219</b>	17.6 Complessi microtubulari: centrosomi, ciglia, flagelli	<b>286</b>
14.4 Postura e locomozione	<b>224</b>	<b>Scheda:</b> Inibitori della crescita dei microtubuli come antitumorali: il taxolo	<b>289</b>
14.5 Movimento volontario	<b>228</b>	<b>18. Muscolo scheletrico</b>	<b>290</b>
14.6 Cervelletto	<b>234</b>	<i>F. Francini</i>	
14.7 Gangli della base	<b>238</b>	18.1 Struttura del muscolo scheletrico	<b>290</b>
<b>Scheda:</b> Morbo di Parkinson	<b>242</b>	18.2 Componenti molecolari del muscolo scheletrico	<b>292</b>
<b>Scheda:</b> Corea o morbo di Huntington	<b>243</b>	18.3 Meccanismo contrattile: ciclo dei ponti trasversali e teoria dello scorrimento dei filamenti	<b>293</b>
<b>15. Sistema nervoso autonomo</b>	<b>244</b>	18.4 Accoppiamento eccitazione-contrazione	<b>296</b>
<i>L. Ciranna</i>		18.5 Scossa semplice e contrazione tetanica	<b>299</b>
15.1 Simpatico e parasimpatico: caratteristiche comuni	<b>244</b>	18.6 Contrazione muscolare isotonica e isometrica	<b>300</b>
15.2 Caratteristiche del sistema simpatico	<b>246</b>	18.7 Metabolismo del muscolo scheletrico	<b>303</b>
15.3 Caratteristiche del sistema parasimpatico	<b>249</b>	18.8 Tipi di fibre muscolari scheletriche	<b>306</b>
15.4 Funzioni fisiologiche controllate dai sistemi simpatico e parasimpatico	<b>250</b>	18.9 Unità motorie: tipi e funzioni	<b>309</b>
15.5 Significato funzionale dell'attivazione dei sistemi simpatico e parasimpatico	<b>250</b>	18.10 Plasticità delle fibre muscolari scheletriche: ipotrofia e ipertrofia muscolare	<b>312</b>
15.6 Sistema nervoso enterico	<b>252</b>	<b>Scheda:</b> Ciclo vitale delle fibre muscolari	<b>311</b>
15.7 Controllo centrale del sistema nervoso autonomo e interazioni con il sistema neuroendocrino	<b>253</b>	<b>Scheda:</b> Tetanie, distrofie e canalopatie muscolari	<b>314</b>
<b>Scheda:</b> Farmaci che agiscono sul sistema nervoso autonomo	<b>255</b>	<b>19. Muscolo liscio</b>	<b>316</b>
<b>16. Funzioni superiori del sistema nervoso</b>		<i>A. Megighian, F. Francini</i>	
<i>G. Aicardi, F. Cicirata</i>		19.1 Struttura delle fibre muscolari lisce	<b>316</b>
16.1 Aree associative della corteccia cerebrale	<b>257</b>	19.2 Relazione struttura e funzione	<b>318</b>
16.2 Emozioni	<b>260</b>	19.3 Innervazione del muscolo liscio e trasmissione dell'impulso nervoso	<b>319</b>
16.3 Sonno e veglia	<b>265</b>	19.4 Ruolo del Ca <sup>2+</sup> nell'accoppiamento eccitazione-contrazione	<b>321</b>
16.4 Apprendimento e memoria	<b>271</b>	19.5 Contrazione del muscolo liscio e sua regolazione	<b>324</b>
<b>Scheda:</b> Depressione	<b>263</b>	19.6 I due cicli dei ponti trasversali	<b>325</b>
<b>Scheda:</b> Mania	<b>264</b>	19.7 Automatismo, tono miogeno, tono metabolico, atrofia e ipertrofia	<b>328</b>
<b>Scheda:</b> Ansia	<b>264</b>	19.8 Metabolismo del muscolo liscio	<b>330</b>
<b>Scheda:</b> Disturbi del sonno	<b>270</b>	<b>Sezione 4</b>	
<b>Scheda:</b> Separazione funzionale e anatomica tra memoria dichiarativa e procedurale: prime evidenze cliniche	<b>277</b>	<b>SISTEMI ENDOCRINO E RIPRODUTTIVO</b>	<b>331</b>
<b>Scheda:</b> Della memoria e della reminiscenza	<b>278</b>	<b>20. Fisiologia endocrina: principi generali</b>	<b>332</b>
<b>Scheda:</b> Malattia di Alzheimer	<b>279</b>	<i>P. Negri Cesi</i>	
<b>Sezione 3</b>		20.1 Modalità di funzionamento del sistema endocrino	<b>332</b>
<b>MUSCOLI</b>	<b>281</b>		
<b>17. Movimento nelle cellule non muscolari</b>	<b>282</b>		
<i>F. Francini</i>			
17.1 Proteine filamentose	<b>282</b>		

20.2	Tipi di ormoni, loro sintesi e meccanismi di secrezione	<b>336</b>	23.3	Regolazione della secrezione degli ormoni della corteccia surrenale	<b>386</b>
20.3	Modalità di secrezione degli ormoni	<b>340</b>	23.4	Trasporto degli ormoni della corteccia surrenale	<b>390</b>
20.4	Regolazione della secrezione ormonale	<b>343</b>	23.5	Metabolismo ed escrezione degli ormoni della corteccia surrenale	<b>390</b>
20.5	Trasporto in circolo degli ormoni	<b>343</b>	23.6	Effetti fisiologici degli ormoni della corteccia surrenale	<b>391</b>
20.6	Meccanismo d'azione ormonale	<b>343</b>	<b>Scheda:</b>	Asse ipotalamo-ipofisi-surrene e risposta agli stress	<b>389</b>
20.7	Risposta dell'organo/cellula bersaglio	<b>344</b>	<b>Scheda:</b>	Patologie delle zone reticolare e fascicolata	<b>395</b>
<b>Scheda:</b>	Il nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo nella secrezione ritmica degli ormoni	<b>340</b>	<b>Scheda:</b>	Impiego terapeutico dei glucocorticoidi	<b>396</b>
<b>Scheda:</b>	Patologie endocrine e terapie correttive	<b>342</b>	<b>24. Funzioni della ghiandola tiroidea</b>		<b>398</b>
<b>21. Neuroendocrinologia e funzioni della ghiandola ipofisaria</b>		<b>347</b>	<i>M. Galbiati, M. Montagnani Marelli</i>		
<i>R. Maggi</i>			24.1	Anatomia della tiroide	<b>398</b>
21.1	Cenni di embriologia e sviluppo dell'asse ipotalamo-ipofisario	<b>347</b>	24.2	Biosintesi degli ormoni tiroidei	<b>398</b>
21.2	Ipotalamo come ghiandola endocrina	<b>348</b>	24.3	Secrezione e trasporto nel sangue degli ormoni tiroidei	<b>400</b>
21.3	Neuroni magnocellulari e parvicellulari ipotalamici, eminenza mediana	<b>349</b>	24.4	Meccanismo d'azione degli ormoni tiroidei	<b>401</b>
21.4	Ormoni ipotalamici: sintesi, secrezione e azioni	<b>350</b>	24.5	Metabolismo degli ormoni tiroidei	<b>401</b>
21.5	Ipofisi	<b>352</b>	24.6	Effetti degli ormoni tiroidei	<b>402</b>
21.6	Sistema portale ipotalamo-ipofisario	<b>353</b>	24.7	Controllo della secrezione degli ormoni tiroidei	<b>403</b>
21.7	Ormoni dell'ipofisi	<b>354</b>	<b>Scheda:</b>	Ipotiroidismo e ipertiroidismo	<b>404</b>
21.8	Controllo ormonale della crescita corporea	<b>354</b>	<b>25. Controllo ormonale dell'omeostasi del calcio e del fosforo</b>		<b>406</b>
<b>Scheda:</b>	Ormoni ipotalamici come farmaci	<b>352</b>	<i>M. Galbiati</i>		
<b>Scheda:</b>	Difetti della crescita: nanismo, gigantismo e acromegalia	<b>358</b>	25.1	Formazione e rimodellamento dell'osso	<b>407</b>
<b>22. Funzioni endocrine del pancreas e del tessuto adiposo</b>		<b>359</b>	25.2	Controllo ormonale dell'omeostasi del calcio e del fosforo	<b>409</b>
<i>P. Negri Cesi</i>			25.3	Altri ormoni coinvolti nel controllo dell'omeostasi del calcio e del fosforo	<b>412</b>
22.1	Pancreas endocrino	<b>359</b>	<b>Scheda:</b>	Alterazioni dell'omeostasi del calcio: ipocalcemie, ipercalcemie e interventi correttivi	<b>413</b>
22.2	Cellule beta	<b>361</b>	<b>Scheda:</b>	Calcitonina come analgesico	<b>414</b>
22.3	Cellule alfa	<b>371</b>	<b>Scheda:</b>	Peptide correlato al gene della calcitonina ( <i>Calcitonin Gene Related Peptide, CGRP</i> )	<b>415</b>
22.4	Cellule D	<b>374</b>	<b>26. Sistema riproduttivo</b>		<b>416</b>
22.5	Cellule F	<b>374</b>	<i>R. Maggi, M. Montagnani Marelli, P. Negri Cesi, C. Perego</i>		
22.6	Tessuto adiposo come organo endocrino	<b>374</b>	26.1	Differenziamento sessuale	<b>416</b>
<b>Scheda:</b>	Meccanismo cellulare alla base dell'accoppiamento tra aumento della glicemia e secrezione insulinica	<b>365</b>	26.2	Asse ipotalamo-ipofisi-gonadi	<b>418</b>
<b>Scheda:</b>	Alterazioni della produzione o della funzione dell'insulina	<b>366</b>	26.3	Pubertà e fisiologia riproduttiva nel maschio	<b>421</b>
<b>Scheda:</b>	Trasportatori del glucosio	<b>369</b>			
<b>Scheda:</b>	Fisiopatologia	<b>382</b>			
<b>23. Ghiandole surrenali</b>		<b>385</b>			
<i>M. Montagnani Marelli</i>					
23.1	Corticale del surrene	<b>385</b>			
23.2	Struttura e biosintesi degli ormoni della corteccia surrenale	<b>385</b>			

26.4 Pubertà, fisiologia riproduttiva e menopausa nella femmina	428		
26.5 Fecondazione, gravidanza, parto e allattamento	433		
<b>Scheda:</b> Estro-progestinici per il controllo della fertilità	440		
<b>Scheda:</b> Controllo nervoso e ormonale del comportamento riproduttivo	440		
<b>Scheda:</b> Circolazione fetale	441		
<b>Sezione 5</b>			
<b>METABOLISMO ENERGETICO E TERMOREGOLAZIONE</b>	443		
<b>27. Metabolismo energetico</b>	444		
<i>P. Negri Cesi</i>			
27.1 Modalità di trasferimento, utilizzazione e accumulo dell'energia	444		
27.2 Siti di deposito dei principi nutritivi	445		
27.3 Modalità di immagazzinamento e utilizzo dei nutrienti	446		
27.4 Integrazione metabolica e ruolo del fegato nell'omeostasi glicemica	451		
27.5 Fasi dell'omeostasi glicemica	453		
27.6 Controregolazione glicemica	457		
<b>Scheda:</b> Acetonemia elevata nel bambino	447		
<b>Scheda:</b> Ruolo della glicogenina nell'inizio della sintesi di glicogeno	449		
<b>Scheda:</b> Captazione di glucosio insulino-indipendente da parte della muscolatura scheletrica	456		
<b>Scheda:</b> Grelina e attivazione della controregolazione glicemica	457		
<b>Scheda:</b> Alterazioni della risposta tissutale agli ormoni dell'omeostasi glicemica: il diabete mellito di tipo 2 e il diabete gestazionale	459		
<b>28. Termoregolazione corporea</b>	461		
<i>M. Giammanco, M. La Guardia</i>			
28.1 Bilancio termico	462		
28.2 Termoregolazione nervosa: controllo integrato della termogenesi e della termodispersione	467		
<b>Scheda:</b> Sudore e pilocarpina: un farmaco che aumenta la sudorazione	466		
<b>Scheda:</b> Effetto dell'alcol	468		
<b>Scheda:</b> Febbre e antipiretici	470		
<b>Scheda:</b> Ipertermia maligna	471		
<b>Sezione 6</b>			
<b>SISTEMA CARDIOVASCOLARE</b>	473		
<b>29. Sangue</b>	474		
<i>M.M. Muscettola</i>			
29.1 Sangue	474		
29.2 Eritrociti	474		
29.3 Leucociti	479		
29.4 Piastrine o trombociti	481		
29.5 Emostasi	482		
29.6 Anticoagulanti	485		
29.7 Plasma	486		
<b>Scheda:</b> Laboratorio di coagulazione: test di routine	488		
<b>Scheda:</b> Trombosi e trattamento terapeutico	489		
<b>30. Cuore</b>	490		
<i>F. Francini</i>			
30.1 Funzione cardiaca	490		
30.2 Vie di conduzione del potenziale d'azione	493		
30.3 Potenziale d'azione delle fibre cardiache	494		
30.4 Eccitabilità cardiaca	498		
30.5 Accoppiamento eccitazione-contrazione	499		
30.6 Ciclo dei ponti trasversali e scorrimento dei miofilamenti	501		
30.7 Controllo neuro-ormonale e chimico del cuore	503		
30.8 Sensibilità meccanica del miocardio	505		
30.9 Cuore come ghiandola endocrina: ormone natriuretico	506		
30.10 Elettrocardiogramma	507		
<b>Scheda:</b> Ipertrofia ventricolare e infarto: effetti sull'ECG	510		
<b>Scheda:</b> Aritmie cardiache e blocchi della conduzione interpretati attraverso l'ECG	511		
<b>31. Pompa cardiaca</b>	514		
<i>F. Francini</i>			
31.1 Ciclo cardiaco	514		
31.2 Toni cardiaci	518		
31.3 Regolazione intrinseca del cuore (legge di Frank-Starling)	519		
31.4 Diagramma pressione-volume	520		
31.5 Lavoro del cuore	521		
31.6 Gittata cardiaca	523		
31.7 Metabolismo cardiaco	524		
<b>Scheda:</b> Cardiomiopatie e anomalie del muscolo cardiaco	525		
<b>Scheda:</b> Farmaci cardiotonici: la digitale	526		

**Scheda:** Trapianto di cellule staminali nella cura delle miopatie cardiache **526**

**32. Principi di emodinamica** **527**  
*E. Carbone*

32.1 Velocità del sangue (legge di Leonardo) **527**  
 32.2 Relazioni tra flusso e pressione **528**  
 32.3 Resistenza al flusso (legge di Poiseuille) **528**  
 32.4 Viscosità del sangue e fattori che la influenzano **531**

**33. Sistema arterioso** **532**  
*E. Carbone*

33.1 Struttura e funzione dei vasi sanguigni **533**  
 33.2 Componenti del sistema arterioso **534**  
 33.3 Arterie **534**  
 33.4 Pressione arteriosa **536**  
 33.5 Misura della pressione arteriosa **539**  
 33.6 Arteriole come regolatori dei flussi di sangue **540**  
 33.7 Distribuzione di sangue ai tessuti attraverso la regolazione arteriolare **541**  
 33.8 Endotelio come regolatore della muscolatura liscia vasale: meccanismo d'azione dell'NO **542**

**Scheda:** NO-donatori come vasodilatatori: farmaci anti-anginosi e Viagra **544**

**34. Microcircolo e le vene** **546**  
*E. Carbone*

34.1 Capillari e microcircolazione **546**  
 34.2 Filtrazione e assorbimento capillare **548**  
 34.3 Sistema linfatico **550**  
 34.4 Venule e vene **551**  
 34.5 Fattori che influenzano la pressione venosa centrale e il ritorno venoso **552**  
 34.6 Effetto della gravità: ipotensione ortostatica **554**

**35. Controllo della pressione arteriosa** **557**  
*E. Carbone*

35.1 Controllo locale del flusso sanguigno **557**  
 35.2 Controllo estrinseco del flusso sanguigno periferico **559**  
 35.3 Regolazione della pressione arteriosa: barocettori **563**  
 35.4 Centri di controllo bulbo-pontini **563**

**Scheda:** Ipertensione **569**  
**Scheda:** Farmaci anti-ipertensivi di vecchia e nuova generazione **570**

**Sezione 7**

**SISTEMA RESPIRATORIO** **573**

**36. Ventilazione polmonare** **574**  
*E. Carbone*

36.1 Struttura e funzioni del sistema respiratorio **574**  
 36.2 Pressioni e forze che agiscono sulla ventilazione polmonare **580**  
 36.3 Volumi, flussi e pressioni durante il ciclo respiratorio **582**  
 36.4 Elementi che influenzano la ventilazione polmonare **584**  
 36.5 Resistenze delle vie aeree **586**  
 36.6 Volumi e capacità polmonari **589**

**37. Scambio dei gas** **592**  
*E. Carbone*

37.1 Scambi di gas tra alveoli e capillari polmonari: circolazione polmonare **592**  
 37.2 Leggi dei gas: pressioni parziali e diffusione di un gas in soluzione **593**  
 37.3 Effetti della ventilazione sulla  $P_{O_2}$  e  $P_{CO_2}$  alveolare **596**  
 37.4 Rapporto ventilazione/perfusione ( $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ) **598**  
 37.5 Scambio di gas attraverso la "membrana respiratoria" **600**

**Scheda:** Patologie e controlli locali che modificano il rapporto  $\dot{V}_A/\dot{Q}$ : enfisema e vasocostrizione ipossica polmonare **601**

**38. Trasporto di  $O_2$  e  $CO_2$  nel sangue** **605**  
*E. Carbone*

38.1 Emoglobina **605**  
 38.2 Fattori che modulano l'affinità dell'emoglobina per l' $O_2$  **607**  
 38.3 Trasporto di  $CO_2$  nel sangue **609**

**39. Controllo nervoso della respirazione** **613**  
*E. Carbone*

39.1 Genesi del ritmo respiratorio **613**  
 39.2 Chemocettori **616**  
 39.3 Equilibrio acido-base **618**  
 39.4 Acidosi e alcalosi metabolica: compensazione respiratoria **621**

**Scheda:** Ipossia: effetti a lungo termine mediati dai fattori trascrizionali HIF (*Hypoxia-Inducible Factors*) **623**  
**Scheda:** Adattamenti fisiologici ad alta quota: un esempio di efficiente risposta all'ipossia **625**

**Sezione 8**

**SISTEMA URINARIO 627**

**40. Omeostasi idrica e salina 628**

*L. Debellis, M.C. Miniaci, F. Volpicelli*

- 40.1 Distribuzione e composizione dei liquidi corporei **628**
- 40.2 Bilancio idrico **630**
- 40.3 Bilancio degli elettroliti **631**
- 40.4 Alterazioni del bilancio idrico-salino **631**

**41. Anatomia funzionale del sistema urinario 634**

*L. Debellis, M.C. Miniaci, F. Volpicelli*

- 41.1 Funzioni renali **634**
- 41.2 Sistema urinario: organizzazione anatomica **634**
- 41.3 Unità funzionale del rene: il nefrone **635**
- 41.4 Vie urinarie **638**

**42. Processi di formazione dell'urina 639**

*L. Debellis, M.C. Miniaci, F. Volpicelli*

- 42.1 Filtrazione glomerulare **639**
- 42.2 Regolazione della velocità di filtrazione glomerulare **642**
- 42.3 Riassorbimento tubulare **645**
- 42.4 Secrezione tubulare **653**
- 42.5 Concentrazione dell'urina **654**
- 42.6 Determinazione della funzione renale **658**
- 42.7 Controllo della minzione **661**

**43. Controllo renale dell'osmolarità dei liquidi corporei e delle concentrazioni plasmatiche degli elettroliti 662**

*L. Debellis, M.C. Miniaci, F. Volpicelli*

- 43.1 Meccanismi di regolazione del bilancio idrico **662**
- 43.2 Meccanismi di regolazione del bilancio del Na<sup>+</sup> **662**
- 43.3 Meccanismi di regolazione del bilancio del K<sup>+</sup> **667**
- 43.4 Bilancio del Ca<sup>2+</sup> e del P<sub>i</sub> e sua regolazione **667**
- 43.5 Bilancio del Mg<sup>2+</sup> **671**
- 43.6 Equilibrio acido-base **671**

**Sezione 9**

**APPARATO GASTROINTESTINALE 681**

**44. Funzioni dell'apparato digerente: generalità 682**

*D. Di Majo, M. Giammanco, M. La Guardia*

- 44.1 Cenni generali di anatomia funzionale **682**
- 44.2 Circolo splanchnico **682**
- 44.3 Struttura della parete gastrointestinale **684**

- 44.4 Innervazione della parete gastrointestinale **684**
- 44.5 Fenomeni elettrici di membrana **686**
- 44.6 Ormoni gastrointestinali **687**

**45. Motilità dell'apparato digerente 690**

*D. Di Majo, M. Giammanco, M. La Guardia*

- 45.1 Masticazione e deglutizione **691**
- 45.2 Motilità gastrica **693**
- 45.3 Motilità dell'intestino tenue **698**
- 45.4 Motilità del colon **701**
- 45.5 Motilità anorettale: continenza fecale e defecazione **703**

**Scheda:** Ernia iatale **693**

**Scheda:** Riflesso del vomito **698**

**46. Secrezioni gastrointestinali 705**

*D. Di Majo, M. Giammanco, M. La Guardia*

- 46.1 Secrezione salivare **705**
- 46.2 Secrezione gastrica **707**
- 46.3 Secrezione pancreatica esocrina **713**
- 46.4 Fegato e colecisti **715**
- 46.5 Intestino tenue e sua secrezione **723**

**Scheda:** Riflesso salivare, cane di Pavlov e medicina psicosomatica **707**

**Scheda:** Fattore intrinseco, vitamina B<sub>12</sub> e anemia perniciosa **713**

**Scheda:** Sali biliari e rischio di tumori del colon **722**

**Scheda:** Itteri **722**

**Scheda:** Calcoli biliari e dolore intercostale riferito **723**

**Scheda:** Il canale del Cl<sup>-</sup> CFTR: un target della tossina colerica **725**

**47. Digestione e assorbimento 727**

*D. Di Majo, M. Giammanco, M. La Guardia*

- 47.1 Digestione e assorbimento dei carboidrati **727**
- 47.2 Digestione e assorbimento delle proteine **730**
- 47.3 Digestione e assorbimento dei lipidi **732**
- 47.4 Assorbimento di H<sub>2</sub>O e sali minerali **735**
- 47.5 Microflora intestinale **740**

**Scheda:** Intolleranza al lattosio **729**

**Scheda:** Alimentazione nel primo anno di vita e microflora **744**

**Scheda:** Probiotici, prebiotici e simbiotici **745**

## Sezione 10

FISIOLOGIA DELLA NUTRIZIONE 747

### 48. Bilancio energetico e regolazione dell'assunzione dei nutrienti 748

*S. Spagnuolo*

48.1 Energia 748

48.2 Bilancio energetico 749

48.3 Regolazione dell'assunzione dei nutrienti 756

48.4 Sovrappeso e obesità 760

**Scheda:** Peso corporeo reale e accettabile 756

**Scheda:** Anoressia e bulimia 762

**Scheda:** Tessuto adiposo bianco 763

### 49. Alimenti e nutrienti 764

*S. Spagnuolo*

49.1 Alimenti 764

49.2 Nutrienti 765

**Scheda:** Antiossidanti e radicali liberi 777

**Scheda:** Alimenti in commercio per la prevenzione e il miglioramento dello stato di salute 778

**Scheda:** Alimenti dietetici 779

**Scheda:** Alimenti spazzatura (junk food) e calorie vuote 781

### 50. Consumi alimentari e diete 782

*S. Spagnuolo*

50.1 Dieta equilibrata 782

50.2 Alimentazione in particolari condizioni fisiologiche 787

50.3 Dieta e patologie 793

50.4 Interazioni tra farmaci e nutrienti 795

**Scheda:** Linee guida per una sana alimentazione italiana: come comportarsi 797

**Scheda:** Dieta mediterranea e piramide alimentare 800

**Scheda:** Vegetarismo 800

**Scheda:** Latte artificiale o formulato 801

## Sezione 11

APPARATO TEGUMENTARIO 803

### 51. Apparato tegumentario: cute e annessi cutanei 804

*G. Valacchi*

51.1 Epidermide 804

51.2 Derma 807

51.3 Ipoderma 808

51.4 Vascolarizzazione e innervazione della cute 808

51.5 Principali funzioni fisiologiche della cute 809

51.6 Annessi cutanei 812

**Scheda:** Perché nella cute esposta al sole aumenta la produzione di melanina? 818

**Scheda:** Imperfezioni delle unghie 819

**Scheda:** Sudorazione 819

## Sezione 12

SISTEMA IMMUNITARIO 821

### 52. Sistema immunitario

*F. Pessina*

52.1 Risposta immunitaria 822

52.2 Sistema immunitario: anatomia 822

52.3 Immunità innata 825

52.4 Immunità acquisita 829

52.5 Reazioni di ipersensibilità 835

52.6 Malattie autoimmuni 840

INDICE ANALITICO 841





# Trasmissione sinaptica

4.1 Trasmissione sinaptica

4.2 Meccanismi molecolari del rilascio di neurotrasmettitore

4.3 Neurotrasmettitori

4.4 Integrazione sinaptica

## 4.1 Trasmissione sinaptica

Nei capitoli precedenti abbiamo descritto come le cellule eccitabili generano i segnali elettrici caratteristici del sistema nervoso (i potenziali d'azione) e in che modo essi si propagano lungo le fibre nervose (la conduzione assonale). In questo capitolo descriveremo le modalità di comunicazione tra le cellule eccitabili e i meccanismi molecolari che rendono possibile il passaggio del segnale elettrico da una cellula eccitabile a un'altra. Sebbene tali meccanismi siano oggetto di studio da lungo tempo, i dettagli molecolari non sono ancora completamente conosciuti. La loro caratterizzazione rimane tuttora uno degli obiettivi principali della fisiologia cellulare che è alla base di fenomeni importanti quali la percezione, il movimento, l'apprendimento e la memoria.

Il trasferimento dei segnali elettrici tra cellule eccitabili ha luogo in regioni specializzate dette **sinapsi**. La cellula che invia il segnale e la cellula che lo riceve sono definite rispettivamente **cellula presinaptica** e **cellula postsinaptica**. Lo spazio che fisicamente separa le due cellule comunicanti è lo **spazio intersinaptico** o **fessura sinaptica**.

Nella sinapsi, l'efficienza di trasferimento del segnale è garantita sia dalla stretta vicinanza tra cellula presinaptica e cellula postsinaptica (la fessura sinaptica varia da 2-4 a 30-50 nm) sia dall'ampia superficie che le due cellule utilizzano per la comunicazione.

Sulla base della strategia di comunicazione, le sinapsi sono suddivise in due categorie: **sinapsi elettriche** e **sinapsi chimiche**. Nelle *sinapsi elettriche*, il potenziale d'azione (o il potenziale graduato) passa direttamente dalla cellula presinaptica alla cellula postsinaptica. Nelle *sinapsi chimiche*, il potenziale d'azione generato dalla cellula presinaptica causa l'esocitosi di **vescicole sinaptiche** e la liberazione di un **messaggero chimico** nella fessura sinaptica, il **mediatore sinaptico** o **neurotrasmettitore**. Il neurotrasmettitore si lega a una molecola recettoriale (**recettore di membrana**) che dà poi origine a un segnale elettrico nella cellula postsinaptica (Fig. 4.1).

## SINAPSI ELETTRICHE

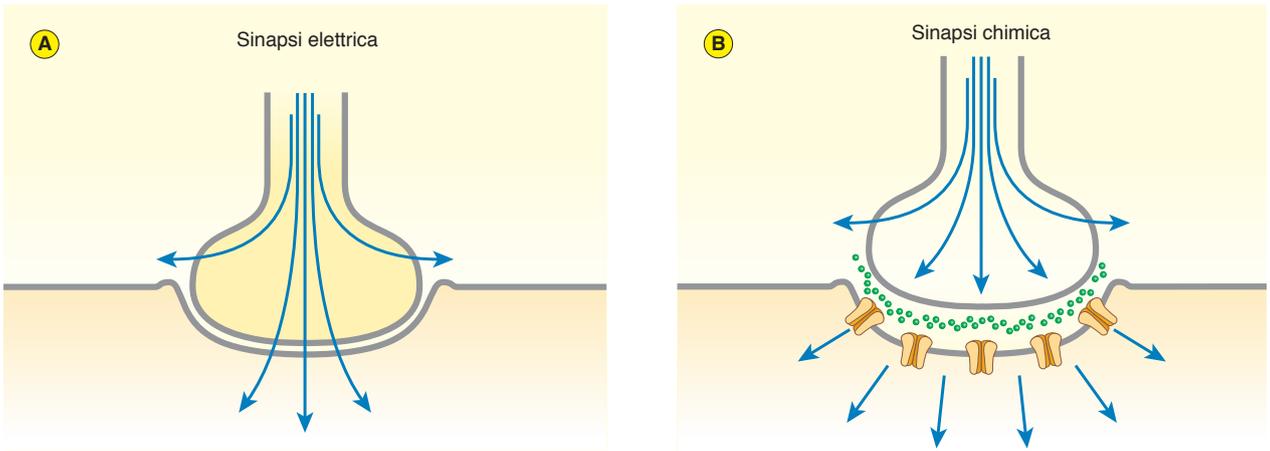
Sebbene più frequenti negli invertebrati, le sinapsi elettriche sono presenti anche nei vertebrati. Nell'uomo, la comunicazione intercellulare avviene mediante sinapsi elettriche in particolari regioni del sistema nervoso centrale, nel tessuto muscolare liscio e cardiaco e nei tessuti neuroendocrini.

Nella sinapsi elettrica, le cellule sono separate da una fessura sinaptica così stretta da poter essere considerata come uno spazio virtuale (circa 2-4 nm). Inoltre, tra le cellule presinaptica e postsinaptica esiste una vera e propria continuità elettrica garantita dalle **giunzioni comunicanti** (*gap junction*). Per questo motivo, nella sinapsi elettrica la trasmissione avviene attraverso un meccanismo molto simile a quello della propagazione del potenziale d'azione lungo le fibre nervose.

## GIUNZIONI COMUNICANTI: CONNESSONI E CONNESSINE

Le giunzioni comunicanti sono delle regioni di membrana contenenti particolari canali acquosi detti **connessioni**. Nella giunzione comunicante a ogni connessione della cellula presinaptica corrisponde un connesone giustapposto della cellula postsinaptica. Ogni connesone è costituito da 6 subunità proteiche chiamate **connessine** che, disposte in circolo, delimitano un poro acquoso centrale. Le connessine sono una famiglia di proteine il cui peso molecolare varia tra 26 e 56 kDa. La nomenclatura utilizzata le individua proprio per peso molecolare (ad esempio la connessina 43 è la connessina di 43 kDa). Esse sono diversamente espresse nelle varie specie e nei vari tessuti. Talvolta diversi tipi di connessine possono coesistere nella stessa cellula. Sebbene il loro peso molecolare sia diverso, esse hanno struttura e caratteristiche biofisiche simili: sono composte da 4 segmenti transmembranalni e terminali NH<sub>2</sub> e COOH intracellulari (Fig. 4.2).

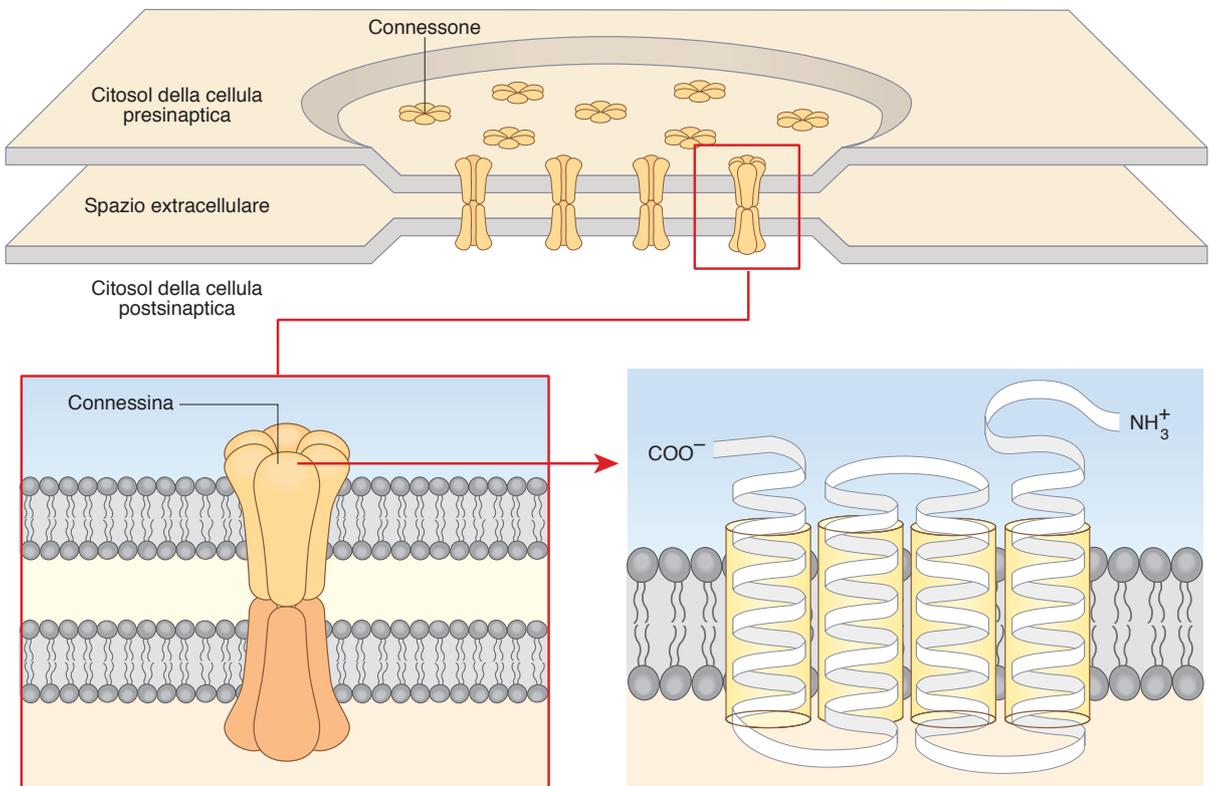
A prescindere dai diversi tipi di connessine presenti, il poro acquoso del connesone ha un diametro di circa



**Figura 4.1** Sinapsi elettrica e sinapsi chimica a confronto. (A) Nelle sinapsi elettriche il segnale elettrico passa direttamente dall'elemento presinaptico all'elemento postsinaptico. (B) Nelle sinapsi chimiche, il passaggio del segnale elettrico dalla cellula presinaptica alla cellula postsinaptica richiede la liberazione di un mediatore chimico.

2 nm, ha bassa selettività ionica ed è caratterizzato da una conduttanza di circa 100 pS. Si ipotizza che la configurazione preferenziale del connesone sia quella che garantisce lo stato aperto del canale. Il processo di apertura di un connesone richiede una modificazione conformazionale di tutte le 6 connessine di cui

si compone e si pensa che consista in una rotazione delle subunità rispetto all'asse maggiore del canale stesso (Fig. 4.3). L'apertura delle giunzioni comunicanti può essere modulata dal pH intracellulare, dagli ioni  $\text{Ca}^{2+}$ , da secondi messaggeri e da neurotrasmettitori. Generalmente esse si chiudono in presenza di stimoli



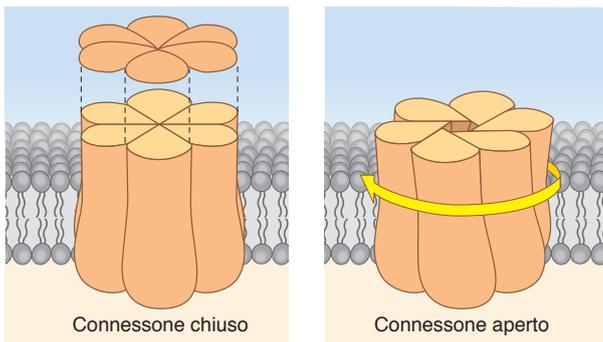
**Figura 4.2** La giunzione comunicante garantisce il contatto elettrico tra le cellule sinaptiche. Una giunzione comunicante è costituita da un insieme di connessioni. Il connesone è costituito da 6 subunità, le connessine. Ogni connessina è caratterizzata da 4 segmenti transmembranalmente idrofobici.

che possono causare un danno cellulare, quali: diminuzione del pH, aumento della concentrazione di  $\text{Ca}^{2+}$  intracellulare, variazioni anomale del potenziale di membrana. Le giunzioni comunicanti possono quindi fungere anche da vere e proprie porte stagne in grado di isolare rapidamente le cellule danneggiate dalle cellule circostanti, preservando l'integrità del tessuto.

### PROPAGAZIONE DEL POTENZIALE D'AZIONE NELLE SINAPSI ELETTRICHE: TRASMISSIONE ELETTROTONICA

Quando i connessioni attigui sono aperti, vi può essere flusso di corrente tra la cellula presinaptica e postsinaptica. In tal caso, le cellule risultano connesse elettricamente. Il risultato di questa continuità elettrica è che, quando nella cellula presinaptica insorge il potenziale d'azione, si crea una differenza di potenziale tra gli elementi sinaptici e quindi una f.e.m.. La f.e.m. induce correnti di circuito locale, o correnti elettrotoniche, che si propagano dalla cellula con potenziale più positivo alla cellula con potenziale più negativo attraverso i pori delle giunzioni comunicanti. Il risultato è una progressiva depolarizzazione della cellula postsinaptica. Se la depolarizzazione indotta dalle correnti di circuito locale supera il valore di soglia, la cellula postsinaptica genera un potenziale d'azione (Fig. 4.4A).

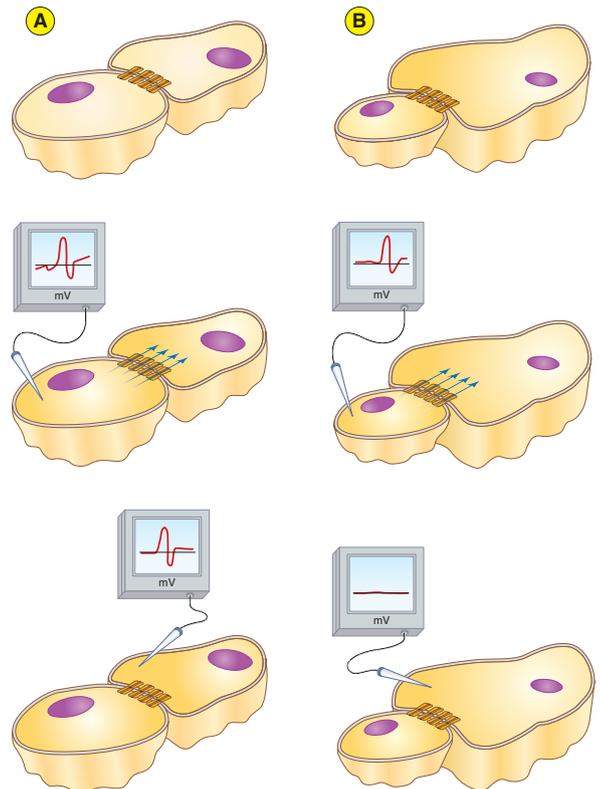
Da quanto descritto, è evidente che la trasmissione elettrica si basa sulla creazione di correnti elettrotoniche tra le cellule in contatto sinaptico (per questo motivo essa viene anche definita **trasmissione elettrotonica**). Ne consegue che l'efficienza della comunicazione richiede che tra gli elementi sinaptici vi sia una bassa resistenza elettrica. Ciò è garantito dalla stretta vicinanza tra gli elementi sinaptici, dall'estensione delle giunzioni comunicanti e dall'elevato numero di connessioni. L'efficienza della trasmissione elettrica richiede anche che la cellula postsinaptica abbia dimensioni



**Figura 4.3** Meccanismo d'apertura del connesone. Si è ipotizzato che il passaggio dalla configurazione chiusa alla configurazione aperta del connesone avvenga in seguito alla rotazione in senso orario delle connesine (di 0,9 nm circa). La configurazione aperta è probabilmente la configurazione termodinamicamente più stabile.

inferiori o simili alla cellula presinaptica. Solo in tal caso le correnti elettrotoniche riescono a variare in modo significativo il valore del potenziale di membrana e a generare un potenziale d'azione nella cellula postsinaptica (Fig. 4.4B).

Infine va sottolineato che, essendo assimilabili a delle semplici resistenze tra due elementi conduttori, le sinapsi elettriche possono far passare corrente in entrambe le direzioni. Pertanto, in una sinapsi elettrica la direzione della trasmissione del segnale è di volta in volta imposta dall'elemento sinaptico che per primo genera il potenziale d'azione. Per questo motivo le sinapsi elettriche sono definite **sinapsi non rettificanti**. La possibilità di invertire la direzione di comu-



**Figura 4.4** Fasi della trasmissione elettrica. (A) Nella sinapsi elettrica, a riposo, non vi è flusso netto di cariche tra gli elementi sinaptici. La generazione di un potenziale d'azione nella cellula presinaptica genera un flusso di correnti a circuito locale attraverso la giunzione comunicante che tenderà a rendere isopotenziali le cellule sinaptiche. Tali correnti rendono più positivo il potenziale di membrana dell'elemento postsinaptico. Se l'ampiezza delle correnti a circuito locale è tale da rendere il potenziale di membrana pari o superiore al valore soglia dell'elemento postsinaptico, insorgerà un potenziale d'azione. (B) A parità d'intensità delle correnti a circuito locale attraverso i connesoni, la variazione del potenziale di membrana della cellula postsinaptica sarà inversamente proporzionale all'estensione della membrana plasmatica della cellula postsinaptica. Pertanto, tanto più grande è la cellula postsinaptica tanto più difficile sarà per le correnti elettrotoniche innalzare il potenziale di membrana della cellula postsinaptica sino al valore di soglia.

nicazione crea la possibilità di percorsi alternativi per la propagazione del potenziale d'azione in un tessuto caratterizzato da sinapsi elettriche. Ciò può rappresentare un vantaggio qualora alcuni degli elementi eccitabili del tessuto non fossero più in grado di trasmettere il segnale elettrico. Quest'aspetto verrà approfondito nel capitolo dedicato alla propagazione del segnale elettrico nel cuore.

### PROPRIETÀ DELLE SINAPSI ELETTRICHE: RAPIDITÀ E SINCRONIZZAZIONE DELL'ATTIVITÀ CELLULARE IN UN TESSUTO

La trasmissione via sinapsi elettrica è molto rapida poiché è il risultato di un passaggio diretto di corrente dalla cellula presinaptica alla cellula postsinaptica. Il ritardo con cui la cellula postsinaptica genera il potenziale d'azione postsinaptico, la cosiddetta **latenza**, è brevissimo, dell'ordine di alcuni decimi di millisecondo. Per questo motivo, le sinapsi elettriche sono localizzate in aree del sistema nervoso centrale e in tessuti in cui le cellule devono generare potenziali d'azione sincroni per assolvere al loro compito funzionale. Oltre a sostenere la trasmissione sinaptica ad elevata velocità e/o la sincronizzazione dei segnali elettrici in determinati tessuti, le sinapsi elettriche sono probabilmente molto importanti anche nella trasmissione di messaggi riguardanti la regolazione metabolica e lo sviluppo delle cellule. Ciò è possibile poiché il diametro del poro acquoso delle giunzioni comunicanti è sufficientemente grande da permettere il passaggio da una cellula all'altra di sostanze con un peso molecolare fino a 1000 Da, inclusi quindi secondi messaggeri e piccoli peptidi.

L'elevata permeabilità dei connessioni rappresenta un vantaggio per i ricercatori impegnati nello studio delle sinapsi elettriche. Ad esempio, alcuni coloranti passano liberamente nei due sensi attraverso i connessioni. Pertanto, l'osservazione della diffusione del colorante microiniettato in una cellula alle cellule vicine può essere utilizzata per accertare e/o confermare la presenza delle sinapsi elettriche in un tessuto e per studiarne il funzionamento.

### SINAPSI CHIMICHE

Dal punto di vista morfologico, la sinapsi chimica è caratterizzata da una fessura sinaptica relativamente ampia (in media 20 - 40 nm) e da evidenti specializzazioni strutturali e molecolari che consentono di distinguere la cellula presinaptica da quella postsinaptica. In particolare, la cellula presinaptica è caratterizzata da un apparato esocitotico e dalle vescicole sinaptiche. La cellula postsinaptica è contraddistinta invece dalla presenza di *molecole recettoriali* per il neurotrasmettitore

localizzate nella regione della membrana plasmatica posta di fronte alla cellula presinaptica. Le specializzazioni degli elementi presinaptico e postsinaptico finalizzate rispettivamente all'invio di un segnale chimico ed alla sua ricezione rendono la trasmissione mediante sinapsi chimica *unidirezionale*. Per questo motivo la sinapsi chimica è definita anche **sinapsi rettificante**. Gli eventi che si susseguono durante la trasmissione in una sinapsi chimica possono essere riassunti in tre fasi principali: 1) *l'esocitosi del neurotrasmettitore nella fessura sinaptica*; 2) *l'attivazione della membrana postsinaptica e la generazione del potenziale postsinaptico*; 3) *la rimozione del neurotrasmettitore dalla fessura sinaptica* (Fig. 4.5).

### ESOCITOSI DEL NEUROTRASMETTITORE

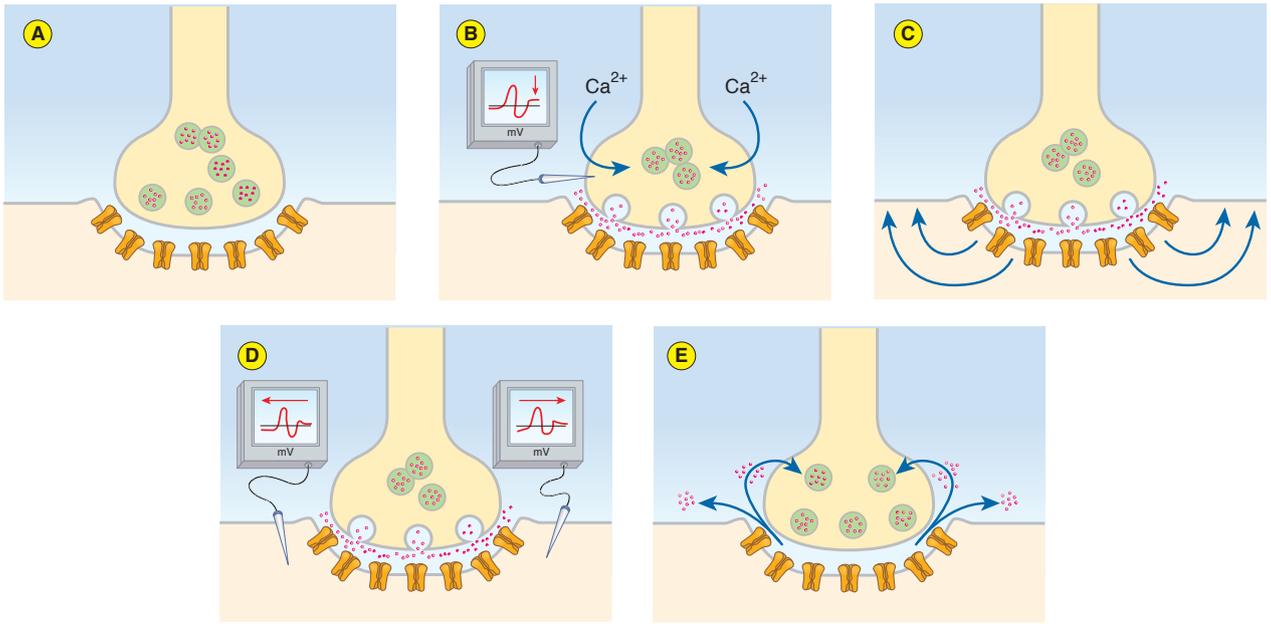
La liberazione del neurotrasmettitore nella fessura sinaptica è indotta dal potenziale d'azione generato dalla cellula presinaptica e dalla variazione della concentrazione intracellulare di  $Ca^{2+}$ . Ciò è reso possibile dalla presenza di canali del  $Ca^{2+}$  voltaggio-dipendenti sulla membrana del terminale presinaptico. In particolare, aprendosi in risposta alla variazione del potenziale di membrana, questi canali causano un massiccio ingresso di  $Ca^{2+}$  nel citoplasma che dà il via all'esocitosi del neurotrasmettitore contenuto nelle vescicole sinaptiche (per gli aspetti molecolari vedi il Par. 4.2).

La natura chimica dei neurotrasmettitori è diversa a seconda della sinapsi chimica considerata (acetilcolina, glutammato, glicina, dopamina, acido  $\gamma$ -aminobutirrico, adrenalina, ecc.; vedi il Par. 4.3) ma, in tutti i casi, il neurotrasmettitore è una molecola con basso peso molecolare. Ciò permette al neurotrasmettitore di diffondere velocemente nella fessura sinaptica.

### POTENZIALE POSTSINAPTICO

L'attivazione della cellula postsinaptica è la conseguenza della diffusione del neurotrasmettitore verso l'elemento postsinaptico e inizia dopo che il neurotrasmettitore si è legato alle molecole recettoriali specifiche, localizzate nella membrana della cellula postsinaptica. La formazione del legame neurotrasmettitore-recettore causa una variazione della permeabilità della membrana e, quindi, una variazione del potenziale di membrana della cellula postsinaptica, definita **potenziale postsinaptico**.

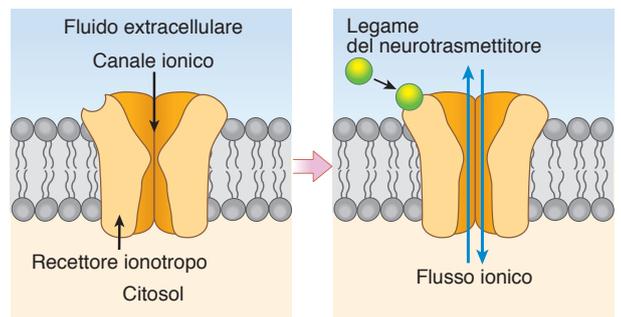
Dal tipo di neurotrasmettitore e di recettore dipende il meccanismo con cui il potenziale postsinaptico è generato. In alcune sinapsi chimiche il neurotrasmettitore si lega al sito recettoriale di un canale ionico ligando-dipendente (**recettore ionotropo** o **ionotropico**). In tal caso, la molecola recettoriale attivata è la



**Figura 4.5** Fasi della trasmissione chimica. (A) Nella sinapsi chimica, a riposo, il neurotrasmettitore si trova racchiuso nelle vescicole sinaptiche. (B) La trasmissione sinaptica chimica inizia con la liberazione del neurotrasmettitore indotta dal potenziale d'azione presinaptico. Questo processo è  $\text{Ca}^{2+}$ -dipendente e richiede l'apertura dei canali del  $\text{Ca}^{2+}$  voltaggio-dipendenti presenti nella membrana della terminazione presinaptica. (C) Il neurotrasmettitore diffonde attraverso la fessura sinaptica e si lega a specifiche molecole recettoriali presenti nella membrana della cellula postsinaptica. Il legame del neurotrasmettitore ai rispettivi recettori causa una variazione del potenziale circoscritto alla regione della membrana sinaptica in cui i recettori sono presenti. Successivamente, si generano correnti elettrotoniche tra la membrana sinaptica e le regioni di membrana elettricamente eccitabili limitrofe, dove sono presenti i canali del  $\text{Na}^+$  e del  $\text{K}^+$  voltaggio-dipendenti. (D) Se l'intensità delle correnti elettrotoniche rende il potenziale della membrana eccitabile pari o superiore al valore soglia, nella cellula postsinaptica insorge il potenziale d'azione. (E) La trasmissione termina con l'eliminazione del neurotrasmettitore dalla fessura sinaptica.

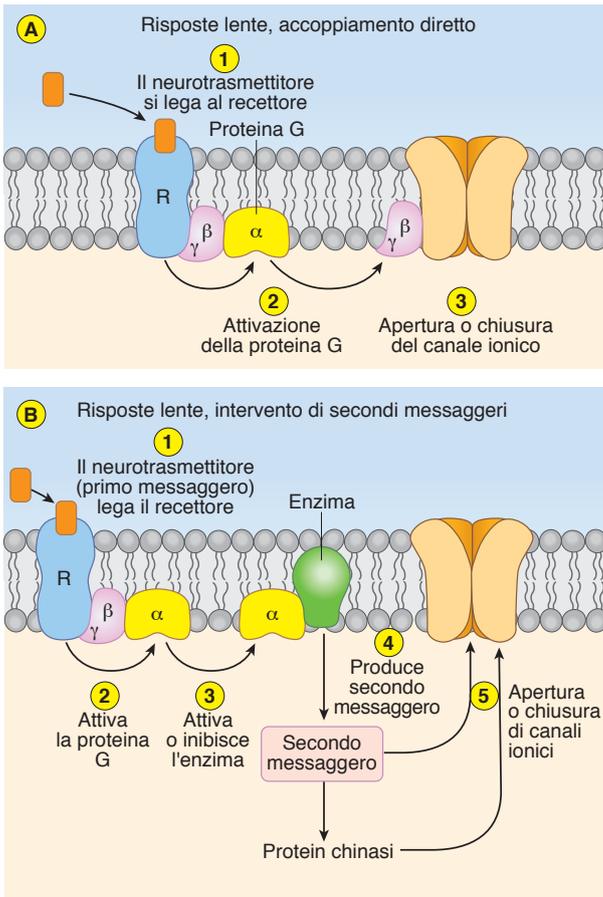
causa diretta della variazione del potenziale di membrana della cellula postsinaptica e la comunicazione è definita *trasmissione diretta* o *sinapsi chimica veloce* (Fig. 4.6). Analizzando le sequenze aminoacidiche dei recettori ionotropi clonati è emersa una struttura simile comune, anche se probabilmente due diversi geni ancestrali hanno dato origine a due famiglie recettoriali. Alla prima famiglia appartengono il recettore nicotinico per l'acetilcolina, il recettore per l'acido  $\gamma$ -aminobutirrico  $\text{GABA}_A$ , il recettore per la glicina, alcuni recettori per la serotonina. Alla seconda, i recettori ionotropi per il glutammato. Da un punto di vista strutturale, i recettori ionotropi sono costituiti da quattro o cinque subunità proteiche, ciascuna delle quali contribuisce a formare il poro del canale.

In altre sinapsi, il neurotrasmettitore si lega a un recettore accoppiato a una proteina G (**recettore metabotropo** o **metabotropico**) che a sua volta modula l'attività di un canale ionico o direttamente o attraverso l'attivazione di un secondo messaggero. In entrambi i casi, la variazione della permeabilità della membrana postsinaptica richiede il susseguirsi in cascata di diversi eventi citoplasmatici e si parla di *trasmissione indiretta* o di *sinapsi chimica lenta*. I recettori metabotropi sono una classe molto più numerosa e sono proteine



**Figura 4.6** Recettori ionotropi. Il legame del neurotrasmettitore nel sito specifico del canale ligando-dipendente determina una modificazione strutturale della proteina generando un flusso ionico che altera in modo transiente le proprietà elettriche della cellula postsinaptica.

transmembrana a 7  $\alpha$ -eliche che non formano canali ionici. Hanno un sito di legame extracellulare per il neurotrasmettitore e una regione intracellulare deputata al legame con le proteine G, le quali sono costituite da tre subunità ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) che legano nucleotidi guaninici. Quando una proteina G viene in contatto con un recettore metabotropo occupato dal suo agonista (stato attivo), interagisce con il complesso recettore-agonista e viene attivata. Nel caso di un recettore occupato da



**Figura 4.7** Recettori metabotropi. (A) La proteina G attivata può modulare direttamente l'attività di un canale ionico. Il processo è limitato alla membrana cellulare e vede implicati: il recettore, la proteina G attivata e il canale ionico (effettore). (B) La proteina G attivata può controllare l'attività di un enzima intracellulare. In tal caso, il processo è più complesso ed è mediato da secondi messaggeri, che esercitano la loro azione su canali ionici direttamente o mediante il coinvolgimento di protein chinasi.

antagonisti, viene favorito lo stato inattivo del recettore che impedisce l'attivazione delle proteine G. In seguito all'attivazione della proteina G, una molecola di GTP spiazzia il GDP dal suo sito di legame; contemporaneamente la subunità  $\alpha$  si stacca dal complesso  $\beta\gamma$  della proteina G. La subunità  $\alpha$  e il complesso  $\beta\gamma$  possono interagire con canali ionici (Fig. 4.7A) o enzimi intracellulari (Fig. 4.7B).

### RIMOZIONE DEL NEUROTRASMETTITORE DALLA FESSURA SINAPTICA

L'interruzione della trasmissione sinaptica inizia quando termina l'esocitosi del neurotrasmettitore ma per completarsi essa richiede anche l'eliminazione del neurotrasmettitore ancora presente nella fessura sinaptica. La rimozione del mediatore chimico può avvenire

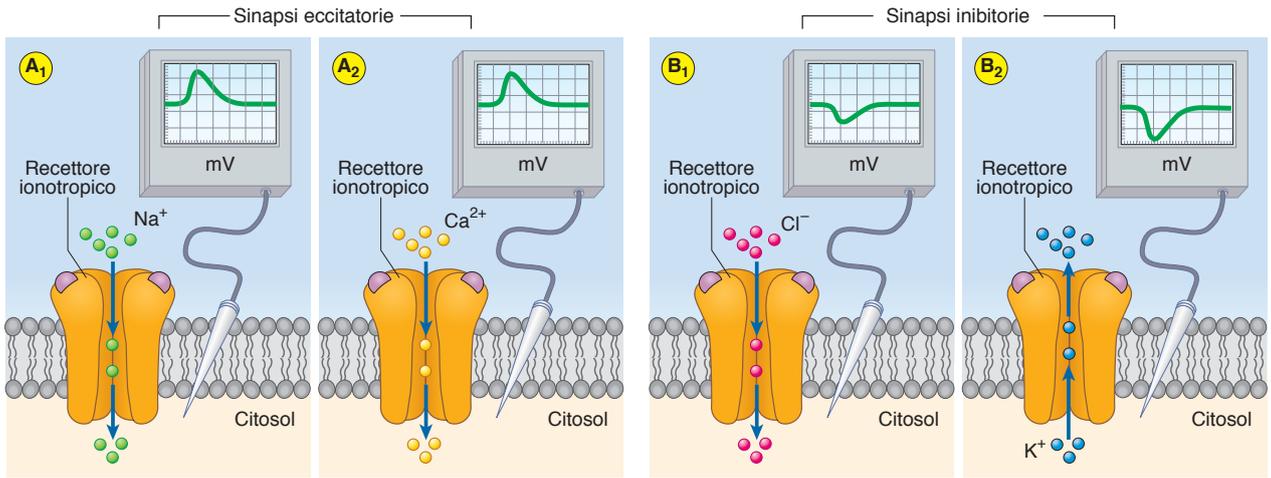
attraverso tre meccanismi che, secondo la sinapsi considerata, hanno diversa importanza. Essi sono:

- 1) la *diffusione del neurotrasmettitore* fuori dalla fessura sinaptica per gradiente di concentrazione;
- 2) l'*inattivazione enzimatica del neurotrasmettitore* ad opera di enzimi idrolitici localizzati nella fessura sinaptica (membrana postsinaptica);
- 3) il *recupero ("re-uptake") del neurotrasmettitore* da parte dell'elemento presinaptico grazie alla presenza di meccanismi di trasporto dedicati che permettono sia la rimozione del neurotrasmettitore dalla fessura sinaptica sia il suo riutilizzo da parte dell'elemento presinaptico.

### SINAPSI ECCITATORIE E SINAPSI INIBITORIE

Sia nelle sinapsi chimiche veloci che nelle sinapsi chimiche lente, le caratteristiche elettriche del potenziale postsinaptico dipendono dalle proprietà biofisiche dei canali ionici attivati direttamente o indirettamente dal neurotrasmettitore. I canali ionici attraverso i quali operano i neurotrasmettitori sono canali cationici (recettori canali) con una permeabilità prevalente per il  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  o  $\text{Ca}^{2+}$  oppure canali anionici per il  $\text{Cl}^-$ . In seguito alla loro apertura, la variazione del potenziale di membrana della cellula postsinaptica sarà dettata dai potenziali d'equilibrio degli ioni che permeano attraverso i canali e dal potenziale di membrana a riposo ( $V_r$ ) della cellula postsinaptica. Ad esempio, assumendo i potenziali di equilibrio pari a  $E_{\text{Na}^+} = +62$  mV,  $E_{\text{K}^+} = -102$  mV,  $E_{\text{Ca}^{2+}} = +125$  mV ed  $E_{\text{Cl}^-} = -88$  mV ed il valore di  $V_r$  della cellula postsinaptica pari a  $-80$  mV, i gradienti elettrochimici per il  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  e  $\text{Cl}^-$  guideranno gli ioni a diffondere verso l'interno della cellula mentre il flusso di ioni  $\text{K}^+$  sarà diretto verso l'esterno (Cap. 3). Di conseguenza, se il neurotrasmettitore attiva direttamente o indirettamente un canale ionico con permeabilità prevalente per il  $\text{Na}^+$  o per il  $\text{Ca}^{2+}$ , i canali attivati renderanno più positivo l'interno della cellula postsinaptica (per ingresso di cationi) e la variazione transiente del potenziale della membrana postsinaptica sarà in senso **depolarizzante** (Fig. 4.8A). Al contrario, se il neurotrasmettitore controlla l'apertura di un canale ionico con permeabilità prevalente per il  $\text{K}^+$  o selettivo per il  $\text{Cl}^-$ , il potenziale di membrana della cellula postsinaptica cambierà in senso **iperpolarizzante**, rispettivamente a causa dell'uscita di cationi o dell'ingresso di anioni (Fig. 4.8B).

Quando il neurotrasmettitore causa depolarizzazione della cellula postsinaptica, il neurotrasmettitore, il potenziale postsinaptico e la sinapsi chimica sono definiti **eccitatori**. In tal caso, il neurotrasmettitore causa un avvicinamento del potenziale di membrana postsinaptico al valore di soglia. Se il neurotrasmetti-



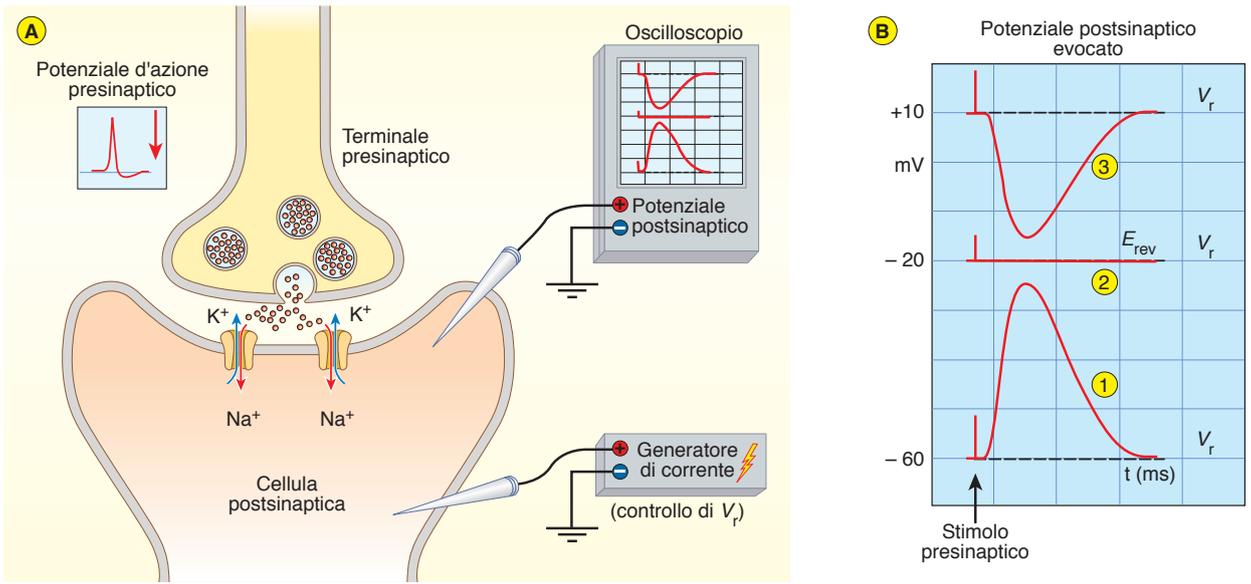
**Figura 4.8** Sinapsi eccitatorie e sinapsi inibitorie.  $A_1, A_2$ ) Nelle sinapsi eccitatorie, il neurotrasmettitore causa generalmente un ingresso di  $\text{Na}^+$  o  $\text{Ca}^{2+}$  attraverso canali cationici poco selettivi. Il risultato è una depolarizzazione della membrana postsinaptica e lo spostamento del valore del potenziale della membrana postsinaptica verso il valore soglia. Nella cellula postsinaptica sarà più probabile la generazione di un potenziale d'azione.  $B_1, B_2$ ) Nelle sinapsi inibitorie, la liberazione del neurotrasmettitore causa l'iperpolarizzazione della cellula postsinaptica promuovendo l'apertura di canali ionici per il  $\text{Cl}^-$  o per il  $\text{K}^+$ . In questo caso, l'allontanamento dal valore soglia diminuisce la probabilità che la cellula postsinaptica generi un potenziale d'azione. La cellula postsinaptica è resa dunque meno eccitabile.

tore causa iperpolarizzazione della cellula postsinaptica, il neurotrasmettitore, il potenziale postsinaptico e la sinapsi chimica sono definiti **inibitori**: il potenziale di membrana della cellula postsinaptica si allontana dal valore di soglia riducendo l'eccitabilità dell'elemento postsinaptico. In entrambi i casi, in seguito alla generazione di un *potenziale postsinaptico*, nella cellula postsinaptica si generano correnti di circuito locale tra la regione sinaptica e le regioni limitrofe eccitabili ricche di canali ionici voltaggio-dipendenti. Tuttavia, solo quando un potenziale postsinaptico è eccitatorio e di sufficiente ampiezza, le correnti di circuito locale hanno un'intensità tale da raggiungere e/o superare il potenziale di soglia e attivare i canali voltaggio-dipendenti ( $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$ ) determinando così l'insorgenza di uno o più potenziali d'azione nella cellula postsinaptica.

È importante sottolineare che il potenziale postsinaptico è un evento elettrico diverso dal potenziale d'azione. La prima differenza consiste nel fatto che il potenziale postsinaptico è *evocato chimicamente*. La conseguenza è che esso non obbedisce alla legge del "tutto-o-niente" ma è un **potenziale graduato**, tipicamente transiente (Fig. 4.8). Ovvero, il potenziale postsinaptico raggiunge un massimo o un minimo la cui ampiezza può variare gradualmente in funzione della quantità di neurotrasmettitore rilasciato nella fessura sinaptica o del numero di recettori postsinaptici disponibili. La seconda differenza consiste nell'estensione dell'area di membrana interessata dal potenziale postsinaptico. Il potenziale postsinaptico è un *potenziale locale*. Esso può essere misurato elettrofisiologicamente solo a livello della regione sinaptica o, attenuato in ampiezza, nelle regioni vicine ad essa.

Ciò deriva dal fatto che i canali ionici, attivati direttamente o indirettamente dal neurotrasmettitore, sono localizzati prevalentemente, se non esclusivamente, nella regione sinaptica. La terza differenza rispetto al potenziale d'azione, è che il potenziale postsinaptico ha *minore ampiezza* (generalmente qualche decina di mV al massimo) ed è caratterizzato da una più *lunga durata* (decine o centinaia di millisecondi).

Infine il potenziale postsinaptico può cambiare verso e ampiezza se il potenziale di riposo della cellula postsinaptica varia. Il potenziale postsinaptico può addirittura invertire direzione o diventare nullo quando il potenziale di riposo coincide con il potenziale di equilibrio dello ione o degli ioni che permeano attraverso il recettore-canale attivato durante la trasmissione sinaptica (**potenziale di inversione**,  $E_{\text{rev}}$ ; dall'inglese "reversal"). Questo fenomeno è ampiamente utilizzato in elettrofisiologia per identificare la natura e il tipo di recettore postsinaptico. La misura di  $E_{\text{rev}}$  permette infatti di determinare il potenziale di equilibrio dello ione che permea il recettore-canale della sinapsi in esame. Sperimentalmente, questo si ottiene iniettando corrente nella cellula postsinaptica in modo da variare il potenziale di riposo postsinaptico,  $V_r$  (Fig. 4.9A). Supponiamo, come illustrato in figura, che la sinapsi sia di tipo eccitatorio e che il suo potenziale di equilibrio sia  $-20$  mV ( $E_x$ ): questo significa che, indipendentemente dal potenziale di riposo ( $V_r$ ), il potenziale postsinaptico raggiungerà sempre il valore di  $-20$  mV quando la sinapsi è attiva. Ad esempio, se  $V_r$  è  $-60$  mV (ovvero più negativo di  $E_x$ ), una stimolazione della cellula presinaptica darà origine ad un segnale postsinaptico eccitatorio: questo raggiungerà il suo massimo a  $-20$  mV (*traccia*



**Figura 4.9** Potenziale di inversione ( $E_{rev}$ ) di una sinapsi eccitatoria. (A) Terminale presinaptico in contatto con una cellula postsinaptica che può essere un muscolo scheletrico, il soma di un neurone o una cellula neuroendocrina. Il terminale presinaptico è invaso da un potenziale d'azione che inizia la trasmissione sinaptica. I due microelettrodi postsinaptici sono utilizzati per registrare il potenziale postsinaptico evocato e per controllare il potenziale di riposo postsinaptico ( $V_r$ ) iniettando corrente continua. Il primo è collegato a un oscilloscopio, il secondo a un generatore di corrente in grado di cambiare  $V_r$ . (B) Potenziali postsinaptici evocati dalla stimolazione presinaptica. Le tre tracce sono registrate dal microelettrodo connesso all'oscilloscopio a tre diversi  $V_r$ :  $-60$ ,  $-20$  e  $+10$  mV.  $E_{rev}$  è il valore del potenziale di membrana in cui il potenziale postsinaptico inverte la sua direzione.

1), quando tutti i canali postsinaptici saranno aperti, per poi ritornare lentamente al potenziale di riposo, sia perché si riduce la concentrazione di neurotrasmettitore sia perché i recettori postsinaptici si desensibilizzano, come sarà descritto in seguito in questo capitolo (Fig. 4.9B). Se invece  $V_r$  è fissato a  $-20$  mV, la stimolazione presinaptica produrrà un segnale postsinaptico nullo (traccia 2). Quando invece  $V_r$  è più positivo di  $-20$  mV ( $+10$  mV) il potenziale postsinaptico inverte la sua direzione e raggiunge un massimo negativo intorno a  $-20$  mV (traccia 3).

Nel caso di Fig. 4.9B, il potenziale di inversione  $E_{rev}$  è  $-20$  mV e questo valore corrisponde al potenziale di equilibrio ( $E_x$ ) degli ioni che permeano attraverso il recettore-canale postsinaptico. L'esempio in figura si riferisce ad un canale attivato da un neurotrasmettitore eccitatorio (acetilcolina o glutammato) che apre canali postsinaptici con circa uguale permeabilità al  $Na^+$  e al  $K^+$ . Questi canali hanno un potenziale di equilibrio  $E_x$  che è la media algebrica di  $E_{Na}$  ( $+62$  mV) ed  $E_K$  ( $-102$  mV):

$$E_x = (E_{Na} + E_K)/2 = (+62 - 102)/2 \text{ mV} = -20 \text{ mV}$$

### PROPRIETÀ DELLE SINAPSI CHIMICHE: AMPLIFICAZIONE E INTEGRAZIONE DEI SEGNALI PRESINAPTICI

Come si è già discusso, le sinapsi elettriche sono più frequenti negli invertebrati, mentre sono meno diffuse

negli organismi più complessi ad eccezione di particolari tessuti. Essendo un'alternanza di eventi elettrici e chimici, la trasmissione sinaptica chimica è più complessa rispetto alla sinapsi elettrica e richiede un tempo maggiore per completarsi. La latenza, pressoché inesistente nella trasmissione elettrica, è di circa  $0,3$  ms nelle sinapsi chimiche dirette o veloci ma può arrivare a parecchi millisecondi nelle sinapsi chimiche indirette o lente. Inoltre, prevedendo la liberazione di un messaggero chimico, la capacità di trasmissione di una sinapsi chimica dipende dalla capacità di mantenimento e di rinnovo della disponibilità del neurotrasmettitore dell'elemento presinaptico. Difatti, se nella sinapsi chimica la velocità di rilascio della quantità di neurotrasmettitore di cui la cellula presinaptica dispone eccede il suo ripristino, la trasmissione sinaptica si arresta. Ciò si verifica, ad esempio, quando la cellula presinaptica è stimolata a frequenze così elevate da rendere la quantità di neurotrasmettitore disponibile insufficiente. Questo limite è noto con il termine di *affaticabilità della sinapsi chimica*.

Se si considerano la lentezza e l'affaticabilità della trasmissione sinaptica chimica, la scelta evolutiva in favore di quest'ultima sembrerebbe non aver premiato affatto gli organismi superiori, uomo incluso. Tuttavia, la sinapsi chimica offre importanti vantaggi funzionali rispetto alla sinapsi elettrica. Il primo vantaggio consiste nell'**amplificazione del segnale**. L'esocitosi anche di

un'unica vescicola sinaptica garantisce la liberazione di migliaia di molecole di neurotrasmettitore e, quindi, l'attivazione di migliaia di recettori a livello della cellula postsinaptica. In questo modo, una terminazione presinaptica può far variare il potenziale della cellula postsinaptica con estrema efficacia anche se la cellula postsinaptica ha dimensioni maggiori. Pertanto, a differenza della sinapsi elettrica, la trasmissione intercellulare mediante sinapsi chimica può avvenire anche tra cellule di dimensioni molto diverse.

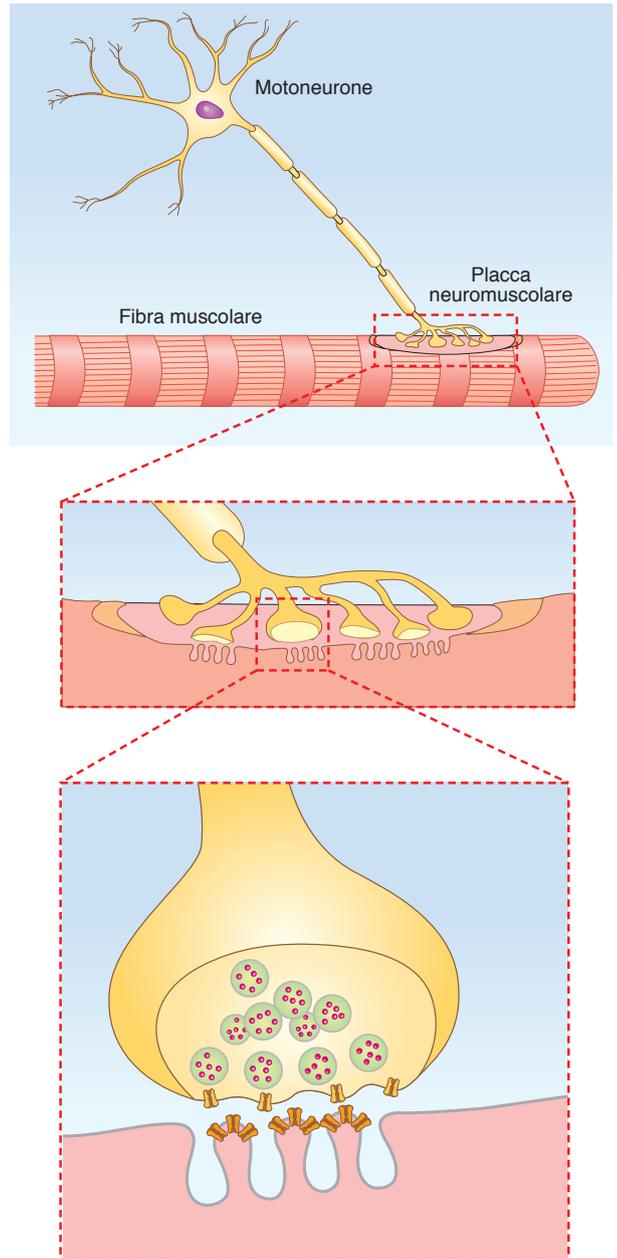
Il secondo vantaggio funzionale della trasmissione chimica sta nella capacità di *mantenere o invertire il segno del segnale elettrico presinaptico*: il neurotrasmettitore rilasciato da una depolarizzazione presinaptica può generare nella cellula postsinaptica o una *depolarizzazione* o una *iperpolarizzazione* a seconda del tipo di canale postsinaptico che il neurotrasmettitore apre.

Inoltre, (terzo vantaggio funzionale) la trasmissione di tipo chimico consente il fenomeno della *sommazione temporale e spaziale*: potenziali postsinaptici ravvicinati in termini di tempo o di spazio possono sommarsi a livello postsinaptico generando un segnale elettrico complessivo più efficace dei singoli segnali (Par. 4.4). L'azione di neurotrasmettitori eccitatori e inibitori e la capacità di somministrazione rende la sinapsi chimica estremamente flessibile e capace di integrare i segnali presinaptici. Questa proprietà è sfruttata soprattutto dalle cellule postsinaptiche del sistema nervoso centrale come verrà discusso più dettagliatamente nei prossimi capitoli.

### ESEMPIO DI SINAPSI CHIMICA: SINAPSI NEUROMUSCOLARE

La **sinapsi** o **giunzione neuromuscolare** è una *sinapsi chimica diretta eccitatoria* il cui neurotrasmettitore è l'*acetilcolina* (ACh). Nella giunzione neuromuscolare la cellula presinaptica è rappresentata da un motoneurone e la cellula postsinaptica da una fibra muscolare scheletrica. Nei vertebrati ogni fibra muscolare è caratterizzata da un'unica regione sinaptica che, in genere, occupa una posizione centrale ed è detta **placca motrice**. In prossimità della placca motrice, il motoneurone perde la sua guaina mielinica e si ramifica. Ciascuna ramificazione forma, alla sua estremità, un grappolo di varicosità, i **bottoni sinaptici**. L'intero grappolo di bottoni sinaptici è ricoperto da un sottile strato di cellule di Schwann. A livello di ogni bottone sinaptico la fibra muscolare scheletrica presenta una piccola inflessione in corrispondenza della quale la membrana plasmatica postsinaptica forma profonde invaginazioni dette **pieghe giunzionali**. Uno strato di tessuto connettivo, detto **lamina basale**, avvolge ciascuna fibra muscolare scheletrica. Seguendo il profilo della fibra muscolare, la lamina basale si estende anche nelle pieghe giunzionali (Fig. 4.10).

La sinapsi neuromuscolare è stata la prima sinapsi chimica ad essere studiata e rimane tuttora la sinapsi meglio caratterizzata sia dal punto di vista funzionale che strutturale. Le considerevoli dimensioni sia della cellula presinaptica sia della cellula postsinaptica



**Figura 4.10** Giunzione neuromuscolare. I disegni rappresentano l'organizzazione strutturale della giunzione neuromuscolare a tre diversi ingrandimenti. Nella figura è stato ommesso il sottile strato di cellule di Schwann che ricopre ciascun bottone sinaptico. Ogni bottone sinaptico contiene tutto quanto necessario alla liberazione del neurotrasmettitore acetilcolina. Sulle creste delle pieghe giunzionali è presente un'elevata quantità di recettori per il neurotrasmettitore acetilcolina (ACh). Nel bottone sinaptico sono evidenti i canali del  $Ca^{2+}$  e le vescicole contenenti il neurotrasmettitore.

hanno reso possibili i suoi studi fin dalla messa a punto dei primi metodi di indagine morfologici ed elettrofisiologici. In particolare, gli studi effettuati durante la seconda metà del XX secolo sulla giunzione neuromuscolare di rana hanno chiarito importanti aspetti della trasmissione sinaptica chimica del sistema nervoso periferico e costituiscono ancora oggi le basi per lo studio delle sinapsi più complesse del sistema nervoso centrale, solo recentemente accessibili sperimentalmente grazie alla disponibilità di tecniche ottiche ed elettrofisiologiche più sofisticate. I meccanismi cellulari riferiti alla sinapsi neuromuscolare illustrati nei paragrafi successivi sono quindi da considerarsi validi, in linea generale, per tutti i tipi di sinapsi chimiche dirette.

### MISURA DEL POTENZIALE POSTSINAPTICO E SUE PROPRIETÀ ELETTRICHE

Come si è detto, la giunzione neuromuscolare è una sinapsi eccitatoria. Pertanto, la liberazione del neurotrasmettitore ACh genera un potenziale postsinaptico misurabile come una depolarizzazione transiente della membrana postsinaptica, tipicamente di ampiezza pari a 50-70 mV e della durata di qualche ms.

A Paul Fatt e Bernard Katz va il merito di aver caratterizzato le basi ioniche del potenziale postsinaptico della giunzione neuromuscolare, o **potenziale di placca**. I due ricercatori per primi misurarono il potenziale di placca mediante registrazioni elettrofisiologiche intracellulari dopo aver trattato il muscolo con dosi variabili di curaro. Il curaro è una miscela di tossine d'origine vegetale (estraibile dalla corteccia di liane appartenenti al genere *Strychnos* e da *Chondrodendron tomentosum*). Esso inibisce la trasmissione del segnale nella giunzione neuromuscolare bloccando i recettori-canali per l'ACh presenti sulla superficie delle fibre muscolari (gli indigeni dell'America Latina lo impiegano per avvelenare le punte delle frecce che usano per cacciare le prede che, paralizzate, muoiono per blocco respiratorio).

Utilizzando basse concentrazioni di curaro, Fatt e Katz riuscirono a diminuire l'ampiezza del potenziale postsinaptico al di sotto della soglia di generazione del potenziale d'azione e poterono quindi registrare il potenziale postsinaptico che è normalmente mascherato dal potenziale d'azione generato dalla cellula muscolare scheletrica. Posizionando l'elettrodo in regioni via via più lontane dalla regione in cui il motoneurone è a contatto con la fibra muscolare, essi osservarono anche che il potenziale locale raggiungeva il picco massimo a livello della regione giunzionale della fibra muscolare per poi decadere man mano che ci si allontanava da tale zona. In questo modo dimostrarono che il potenziale postsinaptico è un potenziale

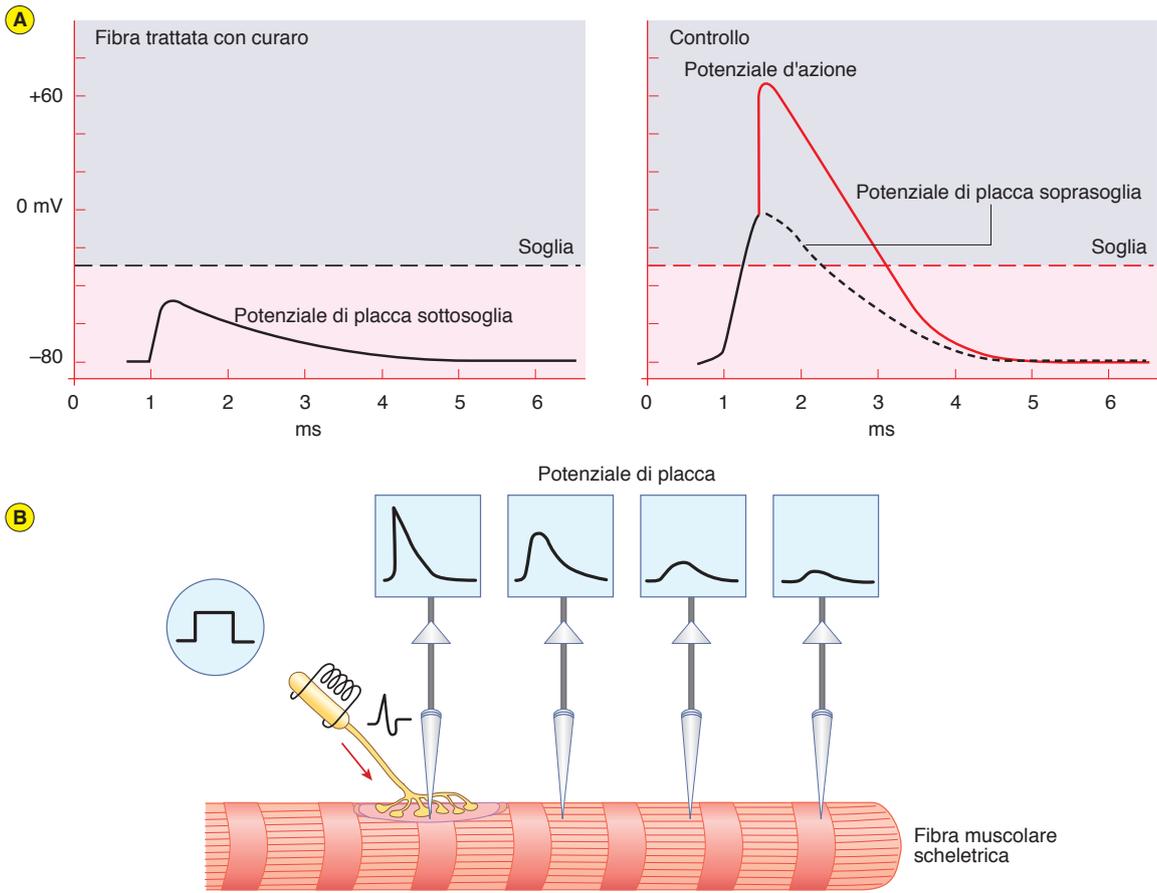
locale che si propaga elettrotonicamente in modo passivo (**Fig. 4.11**). Sulla base di queste osservazioni, i due ricercatori furono i primi a ipotizzare che il potenziale postsinaptico è originato da un flusso di cariche localizzato nella regione giunzionale.

### IPOTESI DEL RILASCIO QUANTALE DEL NEUROTRASMETTITORE

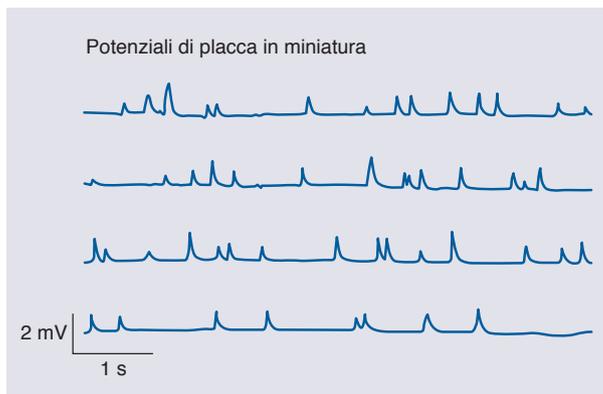
Questa teoria fu proposta da Paul Fatt e da Bernard Katz ancora una volta sulla base dei risultati ottenuti registrando l'attività elettrica della cellula muscolare scheletrica di rana. In condizioni di riposo, i due scienziati osservarono che la membrana della cellula muscolare presentava piccole depolarizzazioni spontanee di ampiezza costante (circa 0,5-1 mV; **Fig. 4.12**). Tali depolarizzazioni scomparivano in presenza di curaro e avevano un andamento temporale simile a quello del potenziale postsinaptico (*end-plate potential, epp*). Per la ridotta ampiezza e per le proprietà farmacologiche e cinetiche, Fatt e Katz chiamarono gli eventi spontanei **potenziali di placca in miniatura** (*miniature end-plate potentials, mepps*). A questa prima osservazione sperimentale se ne aggiunsero altre. Inducendo la liberazione di neurotrasmettitore dalla terminazione nervosa, José del Castillo, Bernard Katz e Ricardo Miledi osservarono una progressiva diminuzione dell'ampiezza del potenziale postsinaptico se la concentrazione del  $\text{Ca}^{2+}$  extracellulare veniva diminuita ( $\text{Ca}^{2+}$ -dipendenza della trasmissione sinaptica) e che, in tali condizioni sperimentali, gli eventi postsinaptici apprezzabili più piccoli erano proprio i mepps, i potenziali di placca in miniatura. Inoltre, si osservò che la variazione in ampiezza del potenziale postsinaptico evocato era graduale e che ogni variazione era sempre un multiplo intero dell'ampiezza dei mepps (**Fig. 4.13**). Oltre a questi risultati, le prime osservazioni della giunzione neuromuscolare con il microscopio elettronico permisero di dimostrare la presenza di gruppi di vescicole a livello della terminazione nervosa. Del Castillo, Katz e Miledi formularono quindi l'ipotesi che la liberazione di ACh nella fessura sinaptica corrispondeva alla liberazione contemporanea di pacchetti di definite quantità di neurotrasmettitore, i **quanti**, e che un "quanto" corrispondeva alla quantità di neurotrasmettitore contenuta in una singola vescicola sinaptica.

La teoria del rilascio quantale (o vescicolare) del neurotrasmettitore nella giunzione neuromuscolare è accettata tuttora. Si ritiene che l'arrivo di un potenziale d'azione è causa dell'esocitosi contemporanea di circa 100-200 vescicole sinaptiche o quanti e che ogni quanto contiene circa 5000-7000 molecole di neurotrasmettitore.

La trasmissione di tipo quantale è stata dimostrata anche per la maggior parte delle altre sinapsi chimiche.



**Figura 4.11** Misura del potenziale postsinaptico della giunzione neuromuscolare. (A) L'impiego del curaro ha permesso di misurare il potenziale postsinaptico nella giunzione neuromuscolare. L'effetto inibitorio del curaro sul recettore nicotinico provoca una riduzione dell'ampiezza della depolarizzazione indotta dall'acetilcolina. Ciò impedisce il raggiungimento del potenziale soglia e l'insorgenza del potenziale d'azione nella fibra muscolare scheletrica. In assenza di curaro, la stimolazione del terminale nervoso causa un potenziale postsinaptico di ampiezza tale da superare il potenziale soglia. Il potenziale d'azione generato dalla cellula muscolare scheletrica maschera il potenziale postsinaptico. (B) Le misurazioni del potenziale postsinaptico effettuate a diverse distanze dalla regione sinaptica hanno dimostrato che l'ampiezza del potenziale postsinaptico decresce esponenzialmente con la distanza dal punto di origine. Ciò è dovuto al fatto che la corrente ionica è massima nella regione sinaptica in cui essa origina e dissipa progressivamente allontanandosi da essa a causa delle proprietà passive della membrana (componente capacitativa,  $C_m$ , e resistiva,  $R_m$ ). Per questo motivo, a mano a mano che ci allontaniamo dalla regione sinaptica, si osserva anche un progressivo aumento della durata del potenziale postsinaptico (da 3 a 5 volte).

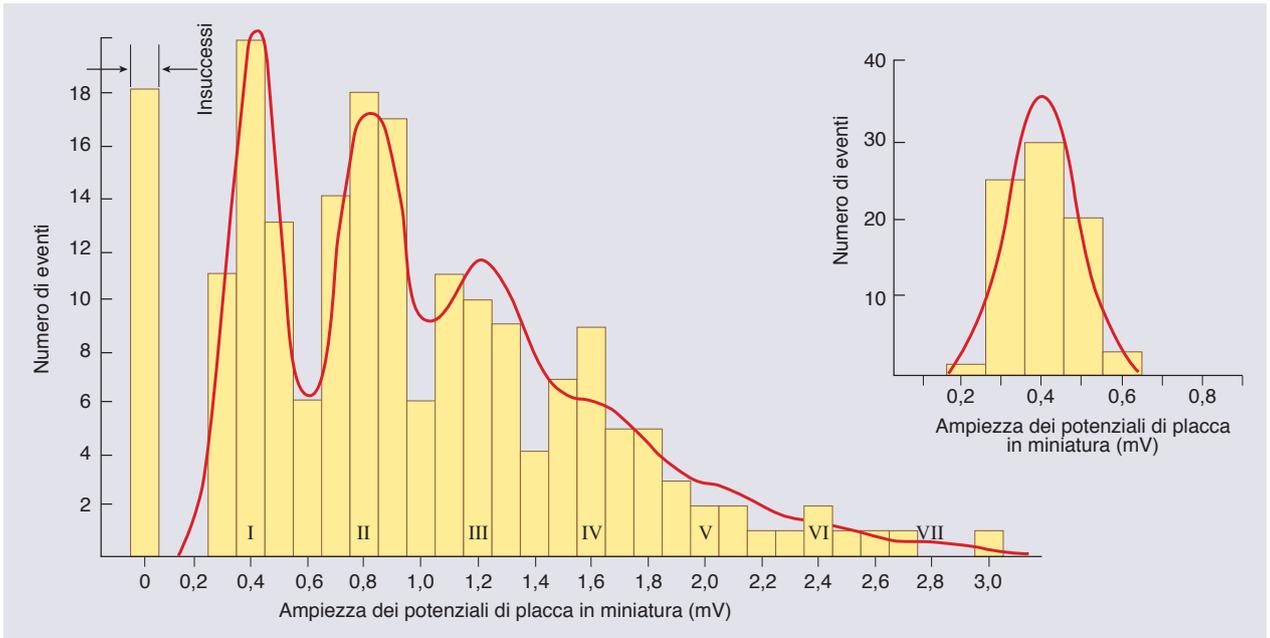


**Figura 4.12** Potenziali di placca in miniatura. I potenziali di placca in miniatura (mepps) sono piccole variazioni del potenziale di membrana registrabili nella regione di placca in assenza di stimolazione presinaptica. Essi hanno un'ampiezza media di circa 1 mV, con variazioni da 0,3 a 2,4 mV.

Nel sistema nervoso centrale, il numero di vescicole che rilasciano il loro contenuto durante un potenziale d'azione è notevolmente inferiore. Le evidenze sperimentali suggeriscono infatti che il numero medio dei quanti vari da 1 a 10 al massimo. Ciò è dovuto alle ridotte dimensioni degli elementi presinaptici e al ridotto numero di vescicole disponibili per l'esocitosi.

### BASI IONICHE DEL POTENZIALE POSTSINAPTICO: RECETTORE-CANALE NICOTINICO (nAChR)

Essendo la giunzione neuromuscolare una sinapsi chimica diretta, la molecola recettoriale che lega l'ACh è un canale ionico ligando-dipendente. Più in dettaglio, il canale acetilcolinico espresso dalle fibre muscolari appartiene alla grande famiglia delle molecole recetto-



**Figura 4.13** Distribuzione delle ampiezze dei potenziali postsinaptici. L'istogramma mostra le ampiezze dei potenziali postsinaptici misurati in una sinapsi neuromuscolare. Si noti che i picchi delle ampiezze (0,4, 0,8, 1,2, ...) corrispondono a multipli interi dell'ampiezza media dei potenziali in miniatura (inserto). La curva rappresenta l'andamento teorico della distribuzione delle ampiezze, calcolato mediante l'equazione di Poisson, assumendo che i potenziali postsinaptici corrispondono alla somma di più miniature indipendenti.

riali per l'ACh, i cui membri differiscono per struttura, proprietà farmacologiche e distribuzione tissutale. Per tale motivo, per definirlo inequivocabilmente, l'esatta denominazione del canale acetilcolinico presente nella giunzione neuromuscolare è **recettore-canale nicotnico di tipo muscolare**, universalmente abbreviato con **nAChR** (*Nicotinic Acetyl-Choline-Receptor*) muscolare.

Come ipotizzato da Fatt e Katz, il nAChR muscolare è localizzato prevalentemente nella regione di placca. La distribuzione dei nAChR nella giunzione neuromuscolare è stata ampiamente documentata con tecniche istochimiche o autoradiografiche e l'impiego della  $\alpha$ -bungarotossina, una tossina contenuta nel veleno di alcuni cobra acquatici (ad esempio *Bungarus multicinctus*), che si lega selettivamente e irreversibilmente ai nAChR. In particolare, il nAChR è presente sulle creste delle pieghe giunzionali dove raggiunge densità di 10.000-15.000 unità/ $\mu\text{m}^2$  (contro le 5 unità/ $\mu\text{m}^2$  delle regioni extragiunzionali). Sul fondo delle pieghe si trovano invece localizzati i canali del  $\text{Na}^+$  e del  $\text{K}^+$  voltaggio-dipendenti che convertono il potenziale postsinaptico in un potenziale d'azione.

Il legame di due molecole di ACh al nAChR muscolare causa l'apertura del recettore-canale. Quando il nAChR muscolare è aperto, il poro ionico è attraversato da una corrente cationica entrante (Fig. 4.14A). Essa è prevalentemente generata da ioni  $\text{Na}^+$  (flusso entrante) e  $\text{K}^+$  (flusso uscente). Altri cationi che permeano il

canale sono gli ioni  $\text{Ca}^{2+}$  che entrano all'interno della cellula. Sebbene il  $\text{Ca}^{2+}$  possa svolgere importanti funzioni di modulazione sul canale stesso (sia in termini di proprietà biofisiche sia in termini di controllo di espressione), la permeabilità al  $\text{Ca}^{2+}$  è così ridotta che il contributo di questo ione nella generazione del potenziale postsinaptico è trascurabile.

Si è già detto che il potenziale d'azione generato dal motoneurone causa la liberazione di una quantità elevatissima di ACh nella fessura sinaptica (corrispondente a circa 100-200 quanti). È stato stimato che il neurotrasmettitore nella fessura sinaptica raggiunge una concentrazione dell'ordine delle millimoli. L'elevata concentrazione del neurotrasmettitore e l'elevata densità di recettori sulle creste giunzionali garantiscono l'apertura contemporanea di moltissimi nAChR e la generazione di un potenziale postsinaptico eccitatorio abbondantemente sovrassoglia. Quindi, ad ogni potenziale d'azione neuronale (presinaptico) corrisponde un potenziale d'azione muscolare (postsinaptico) capace di propagarsi lungo la fibra muscolare scheletrica e di causarne la contrazione (Fig. 4.14B).

L'elevata efficienza della trasmissione sinaptica è una peculiarità della giunzione neuromuscolare; essa è assicurata dall'ampia superficie di contatto delle membrane sinaptiche che da un lato rendono possibile la liberazione di numerose vescicole sinaptiche e dall'altro assicurano una straordinaria ricettività chimica da

E. Carbone • G. Aicardi • R. Maggi

# Fisiologia

dalle molecole ai sistemi integrati

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**.

