

# DALLE CELLULE AI SISTEMI

**Citologia - Istologia - Anatomia microscopica**

*Edizione digitale a cura di*

**Nadir M. Maraldi**

**Giuseppe Anastasi**

**Carlo Tacchetti**

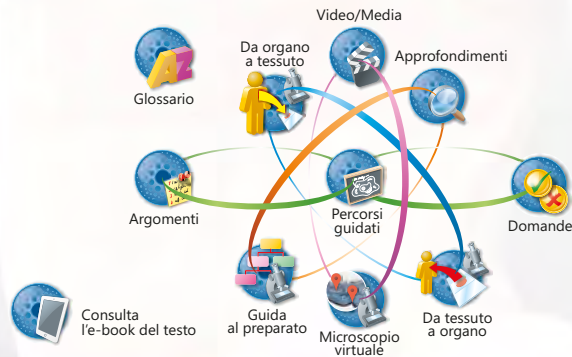
Giuseppe Anastasi  
Isabella Barajon  
Clotilde Castaldo  
Saverio Cinti  
Simona Corso  
Ottavio Cremona  
Franca Di Meglio  
Anna Di Vito  
Angelo Favalaro  
Antonia Follenzi  
Francesco Fornai  
Emiliana Giacomello  
Antonio Giordano  
Silvia Giordano  
Nadir M. Maraldi  
Carla Martinelli  
Daria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



**edi-ermes**



## VIRTUAL CAMPUS



# DALLE CELLULE AI SISTEMI

## QUATTRO OPERAZIONI PER ACCEDERE AI CONTENUTI DIGITALI

- 1 COLLEGATI** Collegarsi al sito indicato sull'etichetta che riporta il codice di accesso
- 2 REGISTRATI** Registrarsi (solo la prima volta) per ricevere username e password
- 3 ACCEDI** Inserire username e password per accedere ai contenuti riservati
- 4 DIGITA IL CODICE** Digitare il codice personale di accesso posizionato sotto la protezione dell'etichetta applicata su questa pagina

**Dopo il primo accesso** i contenuti digitali saranno disponibili nella pagina web inserendo username e password.

L'**accesso online** prevede l'accettazione della **licenza personale** limitata a un **singolo utilizzatore** per ciascun codice.

L'**accesso è permesso all'utente individuale** e non consente l'utilizzo di licenze di accesso per biblioteca o per istituzione.

La **condivisione di password e/o codice non è permessa** e qualsiasi tentativo di uso improprio del codice personale invaliderà lo stesso, rendendolo inutilizzabile. L'accesso non può essere condiviso e scadrà secondo le modalità temporali definite nel contratto di licenza di utilizzo che si sottoscrive al primo accesso.

Ulteriori dettagli potranno essere forniti all'atto dell'accettazione del contratto di licenza di utilizzo. L'impiego dei codici è soggetto all'accettazione delle condizioni d'uso. Non sarà accettata la resa di un testo che presenti la manomissione della protezione del codice.

### Requisiti hardware e software:

personal computer con sistema operativo Windows, Macintosh o Linux  
browser internet di ultima generazione quali: Internet Explorer (a partire dalla versione 9), Firefox, Chrome ecc.; connessione Internet.

**Help desk tecnico:** disponibile all'indirizzo di posta elettronica: [supporto@ediermes.it](mailto:supporto@ediermes.it)

Rimuovere la protezione grattando  
con una moneta  
o un oggetto simile

**Per accedere all'area digitale  
Virtual Campus  
seguire le istruzioni alla pagina  
<http://dginfo.digibook24.it>**



# DALLE CELLULE AI SISTEMI

Citologia - Istologia - Anatomia microscopica



*A cura di*

**Nadir M. Maraldi   Giuseppe Anastasi   Carlo Tacchetti**

# **DALLE CELLULE AI SISTEMI**

## **Citologia - Istologia - Anatomia microscopica**

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

***edi-ermes***

## DALLE CELLULE AI SISTEMI

Citologia - Istologia - Anatomia microscopica

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

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

*Hanno inoltre partecipato:* Silvia Di Agostino, Andrea Ditadi

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

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

ISBN 978-88-7051-811-5

eISBN 978-88-7051-812-2

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

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

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

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

**Edi.Ermes s.r.l.**

Via G. Spadolini, 7

20141 Milano

[www.ediermes.it](http://www.ediermes.it)

Printed in Italy

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

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



# PREFAZIONE

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

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

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

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

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

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

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

*Nadir M. Maraldi, Giuseppe Anastasi, Carlo Tacchetti*

# Hanno collaborato

## CURATORI

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

## AUTORI

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

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

# Organizzazione dell'opera

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

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

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

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

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

## Citologia

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

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

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

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

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

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

### 3. Ribosoma e proteasoma - *Biosintesi e degradazione delle proteine*

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

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

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

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

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

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

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

### 6. Peroxisoma - *$\beta$ -ossidazione degli acidi grassi e detossificazione ROS*

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

### 7. Mitocondrio - *Accoppiamento tra glicolisi e fosforilazione*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Istologia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Anatomia microscopica

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

## Appendice

---

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

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

# Visualizzazione grafica

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

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

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

## COMPETENZE

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

## APPROFONDIMENTI ONLINE

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

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

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

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

**Segnali paracrini**

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

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

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

## VISUALIZZAZIONE

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

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

**21.2 Sistema del complemento**

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

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

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

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

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

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

**21**

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

### CORRELAZIONI CLINICHE

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

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

**CORRELAZIONI CLINICHE**

**Patologie legate alla fibrillina**

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

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

**COLLAGENI**

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

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

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

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

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

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

### PUNTI FOCALI

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

### PUNTI FOCALI

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

### CONCETTI CHIAVE

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

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

### CONCETTI CHIAVE

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



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



**ARGOMENTI**

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

**MICROSCOPIA OTTICA - Microscopio polarizzatore**

Le onde elettromagnetiche della luce visibile in tutti i piani attorno al raggio incidente. La luce polarizzata si ha quando le onde elettromagnetiche oscillano su un unico piano (Fig. 1).

Fig. 1 Le particelle elettromagnetiche di un raggio di polarizzazione oscillano in un solo piano.

Il microscopio polarizzatore utilizza la luce polarizzata (strutture anisotrope o meno (strutture isotrope) **isotropizzante**), per trasporre la luce con la stessa velocità di rifrazione in tutte le direzioni. Una struttura è modale di propagazione in tutte le direzioni e per raggio.

**MICROSCOPIA ELETTRONICA - Microscopio elettronico**

Lo spegnimento della spia rossa segnala il completamento dell'operazione, a questo punto il campione viene spinto nella colonna del microscopio, in corrispondenza del fascio elettronico.

**Sistema immunitario**

**SISTEMA LINFATICO DIFFUSO**

Il sistema linfatico comprende anche il cosiddetto sistema linfatico diffuso che è costituito dai **globuli bianchi** (o **leucociti**).

Nel sangue sono presenti cinque tipi diversi di globuli bianchi: i **neutrofili**, gli **eosinofili**, i **basofili**, i **monociti** e i **linfociti**.

**PERCORSI GUIDATI**

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



**LABORATORIO**

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

**Sintesi proteica**

**Metodi e localizzazione delle proteine**

Metodi e localizzazione delle proteine nel reticolo endoplasmatico e rugoso

La proteina sintetizzata nel reticolo endoplasmatico rugoso non lascia come destinazione finale solo il RE, ma, anzi, la maggior parte di essa è destinata alla secrezione o alla consegna a specifiche destinazioni all'interno della cellula.

Questo processo di indirizzamento si avvale di un complesso sistema di compartimentalizzazione e spostamento nel quale gioca un ruolo essenziale il traffico di vescicole.

Insolitamente, la proteina sintetizzata nel reticolo endoplasmatico rugoso (RER) viene trasferita nel reticolo endoplasmatico liscio (REL).

dal reticolo endoplasmatico liscio si attende per una ventata che parte la proteina di apparato di Golgi, dove subisce ulteriori ulteriori modificazioni.

dal loro luogo di rilascio altre vescicole trasportano:

- proteine destinate alla secrezione
- proteine di membrana

**Metodi e l'argomento di interesse**

Sintesi proteica: meccanismi della proteina (RER) e trasporto all'interno della cellula.

INIZIO Indietro Avanti

**MICROSCOPIA ELETTRONICA - Contrastazione**

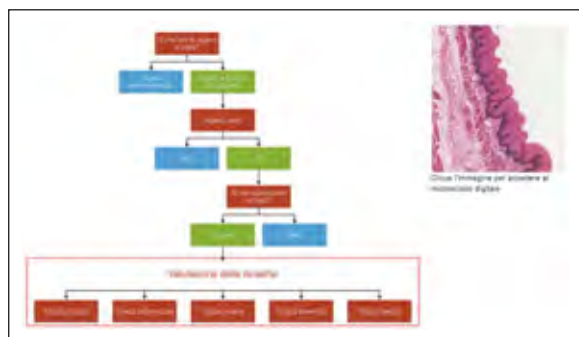
Il secondo mezzo di contrasto impiegato è il citrato di piombo. La soluzione è conservata in un cilindro e ricoperta con uno strato sottile di olio di vaselina che ostacola la formazione di precipitati, isolando la soluzione dall'anidride carbonica dell'aria.

**VIDEO**

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

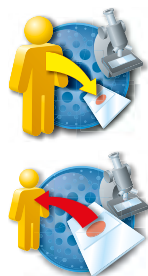






### GUIDA AL PREPARATO

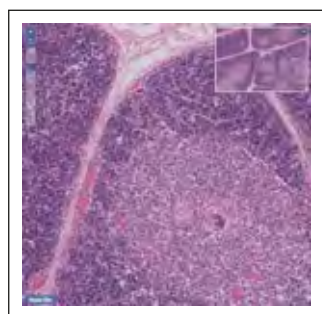
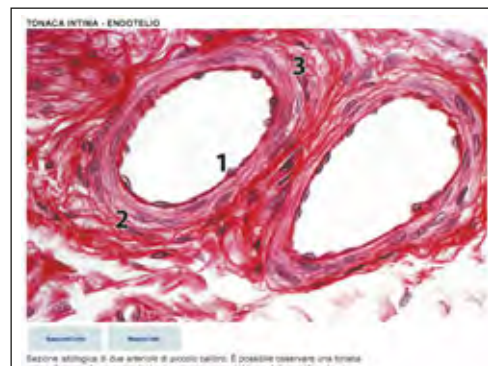
La sezione presenta una modalità passo passo di riconoscimento dei preparati istologici, con commenti guidati, sulla base di una sequenza di scelte molto chiara e facilmente applicabile.



### PERCORSI LOGICI

#### (DA ORGANO A TESSUTO, DA TESSUTO A ORGANO)

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



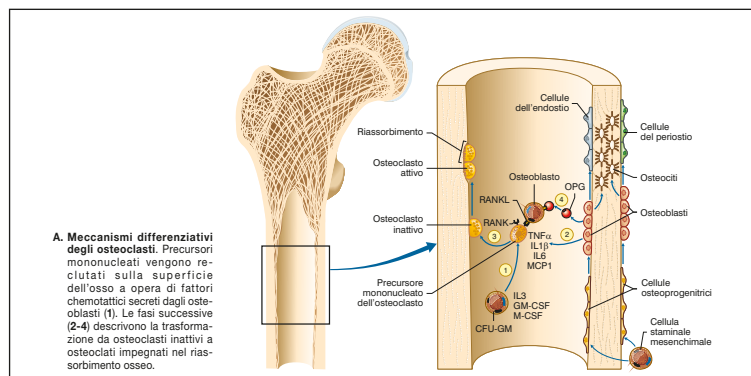
### MICROSCOPIO VIRTUALE

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



### APPROFONDIMENTI

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



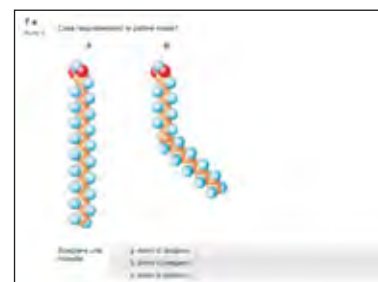
### GLOSSARIO

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



### DOMANDE

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



# INTRODUZIONE

## *Dalle macromolecole agli organismi: teorie sull'origine della vita*

*Questo non è un Capitolo (da studiare). Infatti, suggerisce riflessioni che almeno tre generazioni di ricercatori hanno elaborato per cercare risposte a uno dei quesiti centrali che l'uomo si pone da quando si è evoluta, nel sistema nervoso centrale, la capacità di elaborare concetti astratti che riguardano l'ambiente ma soprattutto sé stessi: cosa caratterizza le entità che vengono identificate come "vive" e cosa consente ad alcuni esseri viventi di porsi il problema di cercare di rispondere a questi interrogativi? Il contenuto di questa Introduzione è quindi da consultare, quando la curiosità, tipica degli enti senzienti, venga stimolata dalle circostanze; per questa ragione si è ritenuto necessario includere rimandi alla letteratura sull'argomento (📖 Bibliografia), perché il lettore possa accedere alle pubblicazioni originali, tutte recenti, e, in gran parte, validate da approcci sperimentali. Questa, infatti, è la modalità che ogni ricercatore deve adottare per riportare i dati della propria attività di ricerca (sperimentale o clinica), in modo tale che chiunque possa verificarne l'attendibilità.*

### Definizioni

Spesso, anche in ambito scientifico, per potere affrontare un argomento, è necessario trovare un accordo sulle definizioni. Abbandonata ogni ipotesi "creazionista", soltanto nel secolo presente si è convenuto di adottare una definizione che identifichi le caratteristiche essenziali di un'entità "vivente": "Ogni forma di vita è materia capace di andare incontro a evoluzione; una entità vitale è un sistema chimico capace di automantenersi; in natura, questo sistema è il risultato dell'evoluzione darwiniana e può dare luogo a un ulteriore processo evolutivo"<sup>1</sup>.

Per quanto riguarda l'ordine temporale degli eventi chiave del processo è stata proposta la seguente ipotesi. Inizialmente ha avuto luogo la sintesi del materiale genetico (autoreplicante), capace di andare incontro a selezione, e, solo successivamente, ha avuto luogo l'automantenimento guidato dai geni contenuti nel materiale autoreplicante<sup>2</sup>.

### Chimica prebiotica

Circa 4,3 miliardi di anni fa (epoca della collisione che portò il distacco della luna dalla terra), la temperatura dell'atmosfera si era abbassata in modo da consentire la presenza di acqua allo stato liquido, oltre che di vapore<sup>3,4</sup>. Le ricostruzioni delle condizioni geochimiche della superficie terrestre primigenia, sogget-

ta a collisioni continue da parte di materiale meteoritico, indicano che le rocce attuali non risalgono a più di 4 miliardi di anni fa, cioè a un periodo successivo alla comparsa della vita; ciò spiega anche come sia altamente improbabile poter rintracciare tracce geologiche delle prime forme di vita. Contrariamente a quanto ipotizzato sulla base dell'enorme sviluppo di forme di vita nell'acqua degli oceani, alcune considerazioni sulla concentrazione ionica nelle acque del nostro pianeta, nelle fasi iniziali della sua evoluzione, fanno ritenere improbabile che le prime tappe della biogenesi si siano verificate in tale *habitat*. In primo luogo, le concentrazioni degli ioni K<sup>+</sup>, Zn<sup>2+</sup> e fosfato risultano alcuni ordini di grandezza più elevati nei fluidi cellulari, mentre le concentrazioni degli ioni Na<sup>+</sup> risultano più ridotte rispetto a quella dell'acqua marina. Inoltre, anche se gli organismi viventi possono adattarsi a condizioni estreme di concentrazione ionica nell'ambiente esterno (organismi alofili), il rapporto K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> nel citosol non può discostarsi di molto da 1.

Negli organismi attuali, ciò è garantito dall'attività continua di pompe ioniche costituite da aggregati macromolecolari proteici, inserite nel contesto della membrana cellulare. Gli *habitat* naturali nei quali si ritrovano concentrazioni ioniche che possano aver favorito la **selezione delle macromolecole prebiotiche** essenziali (nucleotidi, peptidi, lipidi) non sono riscontrabili nelle profondità marine, ma piuttosto in alcuni sistemi geotermici superficiali soggetti a evaporazione di acque di origine meteorica (pioggia o neve) a opera di fluidi magmatici ricchi in cationi e anioni e in particolare di K<sup>+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Mn<sup>2+</sup> e fosfati. Date le condizioni dell'atmosfera primigenia, priva di ossigeno e ricca di anidride carbonica, la ricorrente alternanza fra evaporazione e diluizione avrebbe garantito le condizioni atte alla comparsa di macromolecole prebiotiche e l'instaurarsi di meccanismi per la loro selezione<sup>5</sup>.

### Warm little pond (piccolo stagno caldo)

Se si esclude la possibilità di un'origine extraterrestre dei composti macromolecolari caratteristici della vita, suggerita dal rinvenimento di aminoacidi e acidi organici a lunga catena in alcuni meteoriti<sup>6</sup>, ipotesi che non farebbe altro che spostare il problema su di un altro pianeta, vanno analizzate le probabili condizioni della superficie terrestre di oltre 4 miliardi di anni fa.

Come ipotizzato da Darwin, i principali composti organici avrebbero potuto formarsi nelle condizioni geochimiche pecu-

liari di un “piccolo stagno caldo” della superficie terrestre esposta a radiazioni elettromagnetiche e in un’atmosfera priva di ossigeno. Su questa base, a partire dalla metà del secolo scorso, numerosi approcci sperimentali hanno dimostrato la possibilità di ottenere alcune delle principali molecole organiche attualmente presenti nelle macromolecole degli esseri viventi. Simulando l’effetto di eventi naturali, quali scariche elettriche (fulmini) e irraggiamento UV su di un **brodo primordiale**, costituito da composti organici in soluzione (ammoniaca, metano, cianuri), vennero sintetizzati composti organici, e in particolare alcuni aminoacidi<sup>7</sup>.

Recentemente, si è dimostrato che aminoacidi, ma anche nucleotidi e acidi grassi, possono essere sintetizzati a partire da una coppia di composti cianosolfurati, esposti a radiazioni UV<sup>8</sup>. Simulando condizioni di campi geotermici in atmosfera priva di ossigeno, è stata dimostrata la possibilità di ottenere nucleotidi, oligomeri di RNA, polimeri di RNA in presenza di vescicole lipidiche, fotosintesi di alcuni composti del ciclo degli acidi tricarbossilici in presenza di UV, e formazione di ATP a partire da ADP<sup>5</sup>.

### Transizione fra geochimica abiotica e ultimo antenato comune universale (LUCA)

Tracce microfossili di organismi unicellulari procariotici sono databili a 3,5 miliardi di anni fa e di organismi eucariotici a 1,5 miliardi di anni fa. Quali caratteristiche deve aver avuto il progenitore, o **ultimo antenato comune universale** (LUCA, *last universal common ancestor*) degli organismi procariotici ed eucariotici? Se si escludono i virus, costituiti da un patrimonio genetico (DNA o RNA) soggetto a mutazioni (e quindi ai processi evolutivi), ma incapace di replicarsi se non all’interno di una cellula procariotica o eucariotica, tutti gli organismi viventi sono caratterizzati dalla presenza di una struttura semipermeabile (membrana) che li compartimentalizza rispetto all’ambiente acquoso circostante, e dalla capacità di sostenere reazioni di ossidoriduzione (trasferimento di elettroni da un donatore esterno a un accettore). Queste caratteristiche sono peculiari di qualsiasi essere “vivente” ed è quindi necessario ipotizzare quali condizioni prebiotiche possano averne favorito la comparsa<sup>8</sup>.

Attualmente, gli ambienti più simili alle condizioni prebiotiche risultano essere strutture idrotermali formate da precipitati colloidal di solfuro ferroso (FeS) aventi una struttura tridimensionale capace di catalizzare reazioni chimiche prebiotiche in presenza di un gradiente elettrochimico redox. In queste condizioni avrebbe avuto luogo la sintesi dei precursori delle molecole organiche (nucleotidi, aminoacidi, lipidi).

Le macromolecole organiche così prodotte, tuttavia, non avrebbero potuto dare origine a entità capaci di replicarsi e andare incontro a mutazioni se non dopo la comparsa di sistemi sintetici per le componenti lipidiche capaci di formare un involucro semipermeabile che sostituisse le strutture inorganiche costituite da FeS. L’ulteriore **evoluzione delle membrane** com-

portò l’incorporazione nei doppi strati lipidici, di proteine coinvolte nelle reazioni redox e nel trasporto selettivo<sup>9</sup>.

### RNA world

Anche se negli organismi attuali il DNA, trascritto in RNA, dirige la sintesi di proteine, alcune delle quali catalizzano la sintesi del DNA, le uniche biomolecole capaci di autoreplicarsi e di fungere da catalizzatori, sono alcune tipologie di RNA (**ribozimi**)<sup>10</sup>. La possibilità di sintetizzare, in condizioni prebiotiche, una serie di nucleotidi pirimidinici e purinici<sup>11</sup> ha portato a una progressiva affermazione di uno scenario, denominato *RNA world*, sul ruolo svolto da una categoria di RNA catalitici nello sviluppo di forme primitive di sistemi organici capaci di autoreplicarsi ed evolversi. Infatti, l’RNA può agire da materiale sia genetico sia metabolico da esso stesso codificato. Solo successivamente, dato che il DNA presenta, rispetto agli RNA, una più elevata stabilità e una maggiore fedeltà nel processo di replicazione, è plausibile che i processi evolutivi abbiano provocato una selezione del DNA quale materiale genetico<sup>12</sup>.

Gli RNA possono svolgere attività catalitiche (ribozimi) anche se, negli organismi attuali, gran parte delle attività catalitiche è svolta da proteine, la cui struttura 3D è assai più complessa. Nell’era prebiotica, singoli aminoacidi o **peptidi** possono avere interagito, stabilizzando la struttura e quindi le funzioni di alcuni ribozimi<sup>13</sup>. Tuttavia, la coesistenza di materiale genetico (RNA) e funzionale (peptidi) non è sufficiente a garantire l’innescio di una evoluzione darwiniana. I polipeptidi sintetizzati in queste condizioni presenterebbero una sequenza casuale, senza una corrispondenza con quella dei nucleotidi degli RNA catalitici. È stato ipotizzato che un **informatic mapping** si possa essere stabilito fra RNA e peptidi a opera di meccanismi di autorganizzazione<sup>14,15</sup>.

### RNA-peptide world

La comparsa di molecole capaci di “catturare” aminoacidi e di accelerarne l’aggregazione potrebbe aver dato origine a un sistema di replicazione/trascrizione impreciso, capace comunque di catalizzare la formazione di peptidi a sequenza casuale. In particolare, è stato dimostrato sperimentalmente che alcune basi non canoniche (cioè nucleosidi che si riscontrano negli organismi più primitivi) sono in grado di catalizzare la sintesi di peptidi che restano legati agli RNA, dando luogo a molecole chimeriche (**RNA-peptidi**) e quindi alla prima tappa della sintesi proteica mediata da diverse specie di RNA<sup>16</sup>.

È interessante notare che i geni dei virus codificano principalmente proteine capaci di legarsi agli acidi nucleici (RNA o DNA) che le codificano, e che questa caratteristica favorisce l’instaurarsi di un meccanismo a retroazione, capace di stabilizzare la struttura virale e il suo codice genetico tramite la formazione di un rivestimento protettivo<sup>17</sup>. Nel mondo a RNA, fra la miriade di particelle “simil-ribosomiali”, avranno potuto selezionarsi

quelle maggiormente capaci di riprodurre sia l'RNA sia i peptidi a maggiore affinità per tali RNA<sup>15</sup>.

## Evoluzione del codice genetico

L'origine di un codice genetico può essere basata o su di un'affinità stereochimica fra ogni codone e ogni aminoacido, oppure alla "casualità o ambiguità", meccanismo per il quale ogni codone potrebbe essere associato a più aminoacidi. In questo secondo caso, secondo le circostanze (*contesto*), una data sequenza potrebbe dare luogo a proteine diverse (**proteine statistiche**). Tuttavia, è evidente che, nel corso dell'evoluzione, l'ambiguità del codice genetico deve essersi ridotta<sup>18</sup>.

Le regole del codice genetico sono mediate da *adattatori*, costituiti da tRNA e aminoacil-tRNA sintetasi. I **tRNA** sono corti polinucleotidi a struttura a trifoglio altamente conservata, mentre le **sintetasi** appartengono a due famiglie; tuttavia, la loro diversificazione è stata strettamente interdipendente<sup>19</sup>. I tRNA si sono quindi evoluti di concerto con le sintetasi, in modo tale da rendere possibile la comparsa di una crescente interdipendenza fra ogni codone e singoli aminoacidi<sup>20</sup>.

Gli rRNA sono fra le molecole maggiormente conservate nel corso dell'evoluzione<sup>21</sup> e contengono sequenze che catalizzano la formazione di legami peptidici<sup>22</sup>. Gli rRNA potrebbero aver quindi dato luogo alla sintesi di proteine statistiche, fra le quali le **proteine ribosomiali**. È stato infatti dimostrato che, nei ribosomi, esistono tre tipologie di proteine (funzionali, autoassemblanti e facoltative). La presenza di queste ultime potrebbe ridurre gli errori nella sintesi di una proteina, dovuti a una riduzione dello *shift* termico, che è inversamente proporzionale al peso molecolare del ribosoma<sup>23</sup>. L'evoluzione delle proteine ribosomiali e delle sintetasi sarebbero quindi stati processi interdipendenti, dato che il primo porta alla riduzione degli errori nella traduzione e il secondo alla riduzione dell'ambiguità del codice genetico<sup>18</sup>. Il fatto che le proteine ribosomiali e le sintetasi siano fra le prime proteine specifiche nel corso dello sviluppo della vita è testimoniato dai dati di filogenesi molecolare<sup>24</sup>.

## Lipid world

Uno dei problemi relativi alla conservazione di qualsiasi sistema prebiotico aperto all'influenza di un ambiente in continuo mutamento è rappresentato dalla competizione fra tali sistemi per l'accesso alle risorse molecolari (**parassitismo**)<sup>25</sup>. Superfici minerali, lacune nel ghiaccio, rocce porose sono state proposte come ambienti atti a preservare le primitive macromolecole autoreplicanti dalla distruzione a opera di macromolecole parassite<sup>26</sup>.

Un'alternativa è costituita dalla **compartimentalizzazione** dei sistemi autoreplicanti a opera di molecole organiche, capaci di autoassemblarsi. Tali caratteristiche sono proprie dei **lipidi anfipatici** che, spontaneamente, danno origine, in ambiente acquoso, a micelle e vescicole, la cui presenza è documentata in condizioni

prebiotiche<sup>27</sup>. Nelle condizioni attuali i nucleotidi hanno un accesso difficoltoso attraverso una membrana la cui componente anfifilica è costituita da fosfolipidi; tuttavia, in condizioni prebiotiche, le micelle erano prevalentemente costituite da acidi grassi, molto più permeabili<sup>28</sup>. Dato che in una vescicola contenente un ribozima, quale una nucleotide sintetasi, debbono esclusivamente entrare i precursori di un nucleotide (ribosio e basi), il problema della permeabilità delle membrane non dipende dalla sua composizione<sup>29</sup>. In condizioni sperimentali controllate, una RNA polimerasi inclusa in una vescicola è in grado di replicare RNA costituiti da oltre 200 nucleotidi<sup>30</sup>. Per rendere il sistema autoreplicante, tuttavia, una nucleotide sintetasi deve essere in grado di cooperare con una RNA replicasi<sup>31</sup>, condizioni che possono essere soddisfatte in presenza di un ribozima in grado di catalizzare la sintesi di molecole lipidiche della membrana<sup>32</sup>.

Le attività catalitiche di diversi ribozimi possono venir modulate tramite interazioni RNA-lipidi e risultano dipendere dalla sequenza, lunghezza e contenuto in specifici nucleotidi degli RNA impiegati e dall'organizzazione spaziale della componente lipidica che può andare incontro a transizioni (gel, sol, mono- o bi-strato), che può facilitare l'emersione di nuove attività nel sistema ribozimi-membrane<sup>33</sup>.

## Comparsa di una protocellula

La capacità di evolvere, attraverso gli effetti combinatori di variazioni ereditate e meccanismi di selezione naturale, è presente a livello di un sistema elementare costituito da una molecola autoreplicante e portatrice di informazioni, quale un **ribozima** (replicasi), e una struttura che garantisca la compartimentalizzazione (**vescicola semipermeabile**)<sup>34</sup>. L'aumento della superficie di contatto di tale struttura con l'ambiente indusse instabilità nel sistema, provocandone la frammentazione, meccanismo primordiale della divisione cellulare<sup>35</sup>.

Infatti, la **frammentazione** comporta una redistribuzione casuale dei diversi ribozimi; questa circostanza deve avere esercitato una pressione selettiva verso la costituzione di un processo che unisse fra di loro i diversi ribozimi, dando luogo alla formazione di un "**genoma**" (depositario delle informazioni) e alla comparsa di un aggregato unitario capace di veicolare tali informazioni, o "**protocromosoma**"<sup>36</sup>.

La presenza di una RNA replicasi e di una nucleotide sintetasi nello stesso microambiente comporta una competizione per l'utilizzo degli stessi substrati (nucleotidi). Soltanto quando i geni saranno uniti in un cromosoma e replicati come un'unica entità capace di essere trasmessa alla discendenza, questa competizione a livello molecolare potrà essere superata, evitando una perdita di informazione genetica nel corso della divisione<sup>35</sup>.

## Protein-RNA world

Quando i primitivi ribozimi riuscirono a evolvere, grazie alla protezione e alla permeabilità selettiva rappresentata dalla



membrana, ebbe luogo un processo di selezione con la transizione dal *lipid-RNA world* al *protein-RNA world*. Questa transizione è basata sulla sintesi di polipeptidi a sequenza casuale, che, interagendo con alcuni RNA, avrebbero dato origine a **ribonucleoproteine**, strutture più stabili dei ribozimi<sup>37</sup>.

L'aminoacilazione sito-specifica dei ribozimi potrebbe aver favorito l'evoluzione degli aminoacil-RNA prima dell'attività delle peptidil sintetasi<sup>38</sup>. La comune struttura dei tRNA attuali suggerisce che essi derivino da un ribozima ancestrale, che si sarebbe evoluto per legarsi ad aminoacidi diversi<sup>39</sup>. Le triplette codificanti avrebbero interagito con piccoli oligomeri che stabilizzavano i primi tRNA, che avrebbero costituito piccoli mRNA, a loro volta capaci di stabilizzare una serie di tRNA<sup>40</sup>. Allo stesso modo, un ribozima ad attività peptidico-sintetasi si sarebbe evoluto in un sistema complesso atto a favorire l'allineamento dei componenti molecolari coinvolti nel processo di traduzione. In effetti il ribosoma può venire considerato una trappola entropica per realizzare l'allineamento dei substrati e le sequenze ancestrali dell'rRNA sono sorprendentemente semplici<sup>41</sup>. Probabilmente i ribozimi catalizzarono inizialmente la formazione di peptidi in modo non specifico<sup>42</sup>. Tuttavia, semplici oligopeptidi avrebbero stabilizzato gli rRNA e fatto progredire le funzioni codificanti (maggiore fedeltà, peptidi più lunghi)<sup>43</sup>. Inoltre, la formazione di peptidi avrebbe anche favorito la crescita delle vescicole entro cui le reazioni avevano luogo<sup>44</sup>.

## Albero della vita

I dati di biologia molecolare dimostrano che tutte le cellule posseggono un genoma basato sul codice genetico, che deve essersi affermato precedentemente alla comparsa delle prime cellule; tale generalizzazione è nota come *antenato comune* dell'**albero della vita**<sup>45,46</sup>.

La trasmissione genica non avviene solo da una generazione alla successiva (**discendenza verticale**), ma anche fra cellule della stessa generazione (**discendenza orizzontale**) e le mutazioni compaiono in diverse ramificazioni, dando origine non più a un albero della vita ma a una *rete*<sup>47</sup>. Tale processo non è secondario, poiché riguarda l'80% dei geni nei Procarioti; tuttavia, la validità della presenza di un albero filogenetico universale costituito dai tre regni primari è rimasta inalterata<sup>45,47</sup>. In ogni caso, il meccanismo di trasferimento genico orizzontale è stato la maggiore fonte di innovazioni funzionali, fino a che alcune entità cellulari divennero abbastanza complesse da tollerare e usare un certo grado di ambiguità, per potersi continuamente adattare alle variazioni dell'ambiente, quali l'aumento della concentrazione di ossigeno nell'atmosfera, con la comparsa dei sistemi fotosintetici<sup>48</sup>.

L'**origine della cellula eucariotica**, dopo almeno tre miliardi di anni di evoluzione dei Procarioti (*Archea* e *Bacteria*), è stata un evento unico, data la conservazione nei successivi miliardi di anni di un'organizzazione strutturale e di gran parte del corredo genico in tutti gli Eucarioti, che debbono essersi evoluti da un antenato comune o **LECA** (*last eukaryotic common ancestor*). Una tipica cellula eucariotica, infatti, oltre ad avere un volume

**LUCA** (*last universal common ancestor*)

**LPCA** (*last procaryotic common ancestor*)

da cui derivano *Bacteria* e *PVC*

**LAECA** (*last archaeal and eukaryotic common ancestor*)

da cui:

- **LACA** (*last archaeal common ancestor*)

da cui derivano *Archaea* e *Asgard*

- **LECA** (*last eukaryotic common ancestor*)

da cui derivano gli *Eukarya*

centinaia di volte maggiore di quello dei Procarioti, presenta una *compartimentalizzazione interna*, con organelli implicati in funzioni diverse, e un sistema citoscheletrico complesso. Ogni cellula eucariotica presiede al proprio metabolismo tramite organelli deputati alle trasformazioni energetiche (perossisomi e mitocondri) e, nel caso delle cellule autotrofe, alla fotosintesi (plastidi).

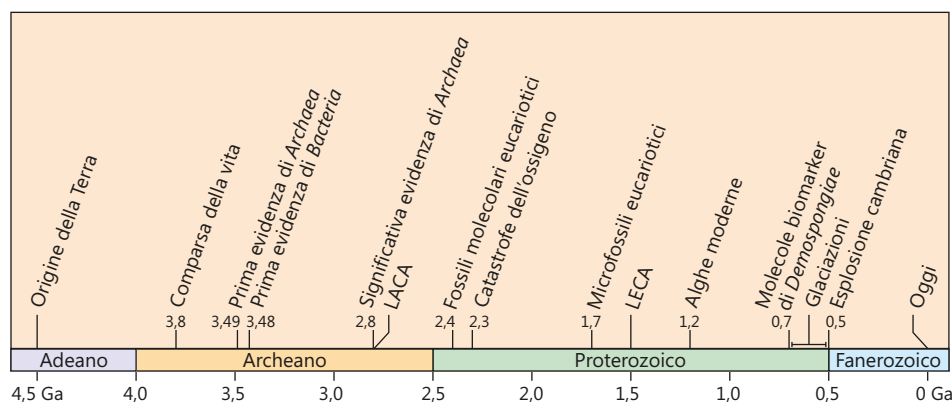
Gli studi di ricostruzione filogenomica indicano che le complessità caratteristiche degli Eucarioti emersero all'improvviso, senza gradi intermedi di organizzazione fra Procarioti ed Eucarioti<sup>49</sup>. Il corredo genomico degli attuali Eucarioti è un miscuglio di geni provenienti dagli *Archaea* (implicati nei processi di elaborazione delle informazioni, quali replicazione, *splicing*, trascrizione, traduzione), dai *Bacteria* (enzimi metabolici), e specifici degli Eucarioti o ESP, *eukaryote signature protein* (assemblaggio del citoscheletro, sistemi di trasporto intracellulari mediati da membrane, sistemi di trasduzione dei segnali)<sup>50</sup>.

## Datazione della comparsa delle diverse tipologie degli organismi viventi

Alla luce di recenti progressi nel campo della geologia, filogenetica, e genomica comparata, si è potuta stabilire una plausibile scala temporale della comparsa della vita sulla terra<sup>51,52</sup>. Le tracce che i primi organismi possono aver lasciato sono di due tipi: **microfossili** o **stromatoliti**, e molecole che fungono da *bio-marker* e/o rapporti fra isotopi. Una significativa presenza di *Archaea*, capaci di originare metano, è stata identificata in sedimenti rocciosi databili a 2,7 miliardi di anni fa. Microfossili identificabili come *Eukarya* sono stati oggetto di controversie; attualmente, il più antico microfossile che mostra una struttura analoga a un eucariote ancora esistente è una microalga rodofita databile a 1,2 miliardi di anni fa. Altri dati, ancora da confermare, suggeriscono una possibile presenza di *Eukarya* a partire da 1,7 miliardi di anni fa (**Fig. 1**).

## Albero della vita: tre o due domini?

Per oltre quaranta anni (dal 1980) si è ritenuto che *Bacteria*, *Archaea* ed *Eukarya* costituissero tre domini separati dell'albero



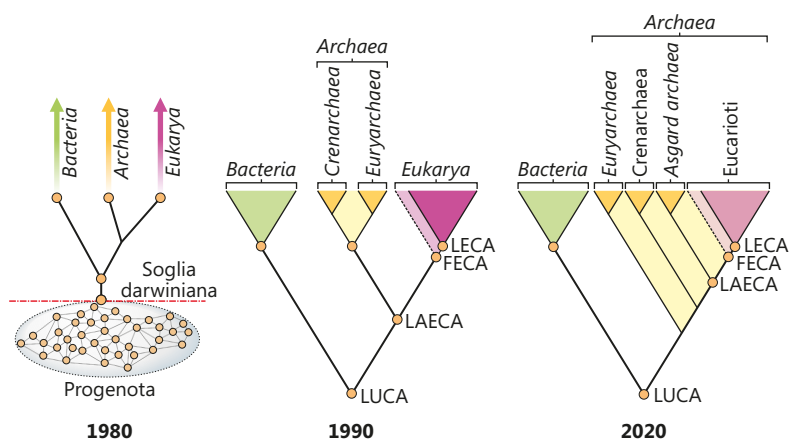
**Figura 1 - Cronogramma della comparsa della vita sulla Terra.** La barra è suddivisa in epoche geologiche espresse in miliardi di anni (Ga). La datazione della comparsa della vita (ovviamente l'evento più difficilmente dimostrabile) viene attualmente stimata attorno a 3,8 miliardi di anni fa, essendo i più documentati indizi della presenza di organismi classificabili come *Archaea* e *Bacteria* databili fra i 3,49 e 3,48 miliardi di anni fa. Anche la datazione della comparsa degli *Eukarya* è soggetta a stime variabili fra 2,4 e 1,7 miliardi di anni fa, essendo questa ultima stima confermata dal ritrovamento di microfossili. Sono indicate le presunte datazioni della comparsa del *last archaeal common ancestor* (LACA) e del *last eukaryotic common ancestor* (LECA).

della vita, nessuno dei quali si sarebbe evoluto a partire da un altro. Dati recenti inducono a ritenere che gli *Eukarya* si siano evoluti a partire da *Archaea* e precisamente da un clade che presenta spiccate caratteristiche eucariotiche<sup>53</sup>. Gli “**alberi filogenetici**”, cioè le classificazioni degli organismi sulla base dell'espressione di proteine specie-specifiche, si sono raffinati dal momento in cui si sono resi disponibili dati sul genoma delle diverse specie (Fig. 2). L'identificazione, in un *superphylum* degli *Archaea* (*Asgard archaea*), di classi di proteine omologhe a componenti del citoscheletro, e del traffico di membrana coinvolti nella fagocitosi<sup>54</sup> ha portato a un ripensamento delle teorie sulla eucariogenesi, ipotizzando che LUCA (3,5 miliardi di anni fa) abbia dato origine a due domini, *Bacteria* e *Archaea*, e che i

precursori degli attuali Eucarioti (**FECA, LECA**) divergano dagli attuali *Archaea* soltanto in epoche più recenti (1,5 miliardi di anni fa). Infatti, comparando alcune migliaia di famiglie geniche si è potuta stabilire una comune origine di *Eukaryotic Signature Protein* (ESP) fra *Eukarya* e *Asgard archaea*<sup>53</sup>.

## Eucariogenesi

Uno degli aspetti cruciali della eucariogenesi è che gli eucarioti hanno un'origine chimerica; infatti, una parte dei geni degli eucarioti ha una origine batterica, un'altra origina dagli *Archaea*, e una altra ancora, molto consistente, risulta esclusiva



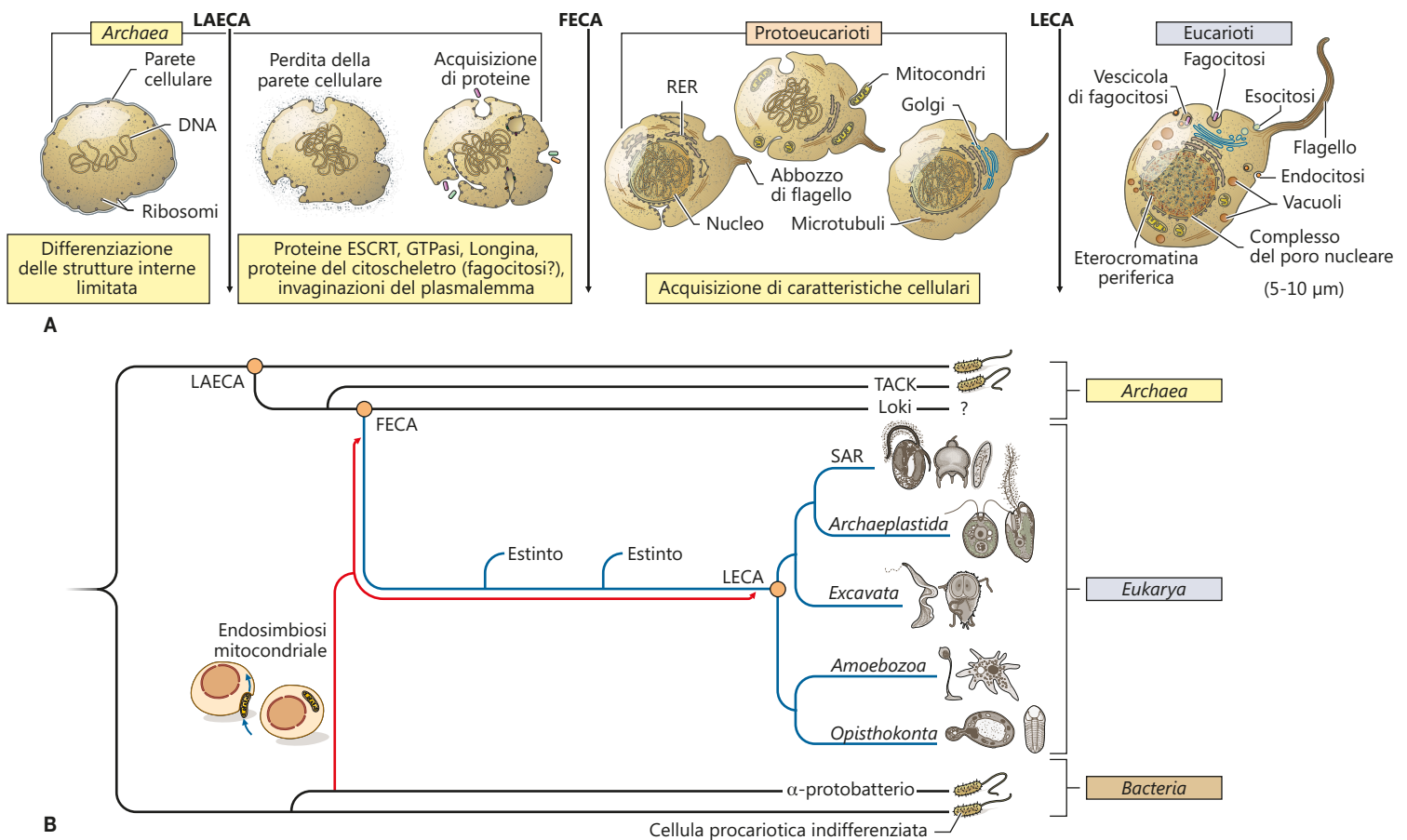
**Figura 2 - Domini dell'albero della vita (ipotesi filogenetiche).** In una prima fase (1980), basandosi sulle variazioni nella sequenza dell'RNA ribosomiale 16S, si ipotizzò che i tre domini *Bacteria* (B), *Archaea* (A), ed *Eukarya* (E) superassero la “soglia darwiniana” del *progenota* dando luogo a tre linee evolutive indipendenti. In una fase successiva (1990) venne proposto un modello filogenetico (tre domini) nel quale, partendo da LUCA (precursore di tutti gli organismi viventi), *Archaea* e *Eukarya* risultano domini derivanti da un comune antenato (LAECA). FECA comprende anche *Eukarya* estinti, mentre LECA i precursori di *Eukarya* attualmente presenti. Sulla base di dati filogenomici recenti (2020), viene ipotizzata una origine degli *Eukarya* all'interno del clade *Archaea* (dominio parafilético). Infatti, comparando alcune migliaia di famiglie geniche si è potuta stabilire una comune origine di *eukaryotic signature protein* (ESP) fra *Asgard archaea* e *Eukarya*. Tale ipotesi implica che l'albero della vita presenti due domini e non tre.

degli eucarioti. Per quattro miliardi di anni i procarioti hanno mantenuto la stessa complessità cellulare e le stesse dimensioni, senza mai sviluppare un sistema simile a quello del compartimento endomembranoso che caratterizza le cellule eucariotiche. L'eucariogenesi comporterebbe quindi una origine sintropica che coinvolge due *partner* procariotici; l'evoluzione di un sistema endosimbiontico avrebbe comportato l'incorporazione di un organello semi-autonomo (**mitocondrio**) capace di fornire anche un guadagno energetico per favorire l'evoluzione delle ESP e degli organelli caratteristici delle cellule eucariotiche<sup>54</sup>.

Il processo di eucariogenesi, a partire dal **last eukaryotic common ancestor** (LECA) comporta un drammatico incremento della complessità morfologica cellulare che può essere evidenziato comparando dimensioni e struttura del **first eukaryotic common ancestor** (FECA) rispetto a LECA. Infatti, mentre FECA presenta una dimensione simil-procariotica (inferiore a 1 µm), assenza di mitocondri e di vescicole di fagocitosi, LECA raggiunge le dimensioni delle cellule eucariotiche (5-10 µm), presenta espansioni citoplasmatiche (flagelli) e organelli (mitocondri, vescicole di fagocitosi)<sup>52</sup>.

I modelli di eucariogenesi, quindi, differiscono in quanto considerano le caratteristiche tipiche degli eucarioti o come eventi verificatisi nel corso della evoluzione degli *Asgard archaea*, o, invece, come il risultato e in risposta al fenomeno di endosimbiosi fra due procarioti. L'inclusione di un organello semi-autonomo capace di fornire l'apporto energetico necessario per il mantenimento delle caratteristiche tipiche della cellula eucariotica (compartimentalizzazione, fagocitosi, pluricellularità) risulta indispensabile anche per l'evoluzione di migliaia di famiglie geniche che caratterizzano gli eucarioti (ESP) (Fig. 3).

I dati attualmente disponibili indicano che sia *Bacteria* sia gli *Archaea* si sono poco evoluti nel corso di quattro miliardi di anni, nonostante i cambiamenti ambientali (glaciazioni, transizione da atmosfera riducente a ossidante passaggio dalla vita acquatica a quella terrestre), mentre gli eucarioti si sono evoluti e hanno continuamente incrementato la loro complessità. I procarioti hanno infatti adottato i sistemi che garantiscano la replicazione rapida a scapito della complessità e alla capacità di evolvere. Tale caratteristica è palesemente evidenziata dalla diversa strategia adottata a livello dei processi di trascrizione/traduzio-



**Figura 3 - Eventi dell'eucariogenesi. A.** Due principali eventi sono rappresentati fra LAECA e FECA (acquisizione di ESP e di corrispondenti attività funzionali: citoscheletro, GTPasi, fagocitosi) e fra FECA e LECA (acquisizione di ulteriori strutture cellulari: nucleo, mitocondri, traffico di membrana, flagelli). **B.** Relazioni fra linee evolutive degli *Archaea*, *Bacteria* e *Eukarya*, che mettono in evidenza i principali eventi simbiotici, differenziativi e filogenetici. Eventi chiave: differenziamento degli *Archaea* a partire da LAECA, differenziamento di FECA con l'acquisizione del mitocondrio da un donatore  $\alpha$ -protobatterico. Eventi successivi comprendono: estinzione di forme eucariotiche di transizione, e radiazione a partire da LECA delle attuali linee eucariotiche principali.

ne/espressione genica. Nei procarioti i trascritti, ancora legati al DNA, sono tradotti simultaneamente e non esistono sistemi, quali lo *splicing* o la maturazione degli mRNA, per modulare i processi e adattarli alle variazioni ambientali. Inoltre il DNA degli eucarioti, per essere trascritto, deve rimuovere, a opera di molecole segnale, gli istoni che selettivamente possono legarsi alle diverse sequenze geniche (*codice istonico*). Gli eucarioti, quindi, avendo evoluto numerosi *codici organici*, presentano un grado di complessità superiore a quello di altri sistemi viventi<sup>56</sup>.

### Meccanismi dell'evoluzione: sintesi moderna

I meccanismi dell'evoluzione sono stati oggetto di controversie, culminate nella sintesi moderna, la teoria secondo cui la **selezione naturale** è l'unico meccanismo di evoluzione. La copiatura dei geni è l'atto elementare che sta alla base dell'ereditarietà, ma quando i geni vengono copiati indefinitamente, gli errori di copiatura diventano inevitabili e, in un mondo di risorse limitate, non tutte le varianti possono sopravvivere e un processo di selezione avviene automaticamente. La copiatura dei geni, in altre parole, porta all'ereditarietà, e la ripetizione indefinita di quella copiatura porta alla selezione naturale. La copiatura dei geni l'ha generata e l'ha perpetuata, il che significa che la *selezione naturale sarebbe il solo meccanismo dell'evoluzione se la copiatura dei geni fosse il solo meccanismo fondamentale della vita*. La scoperta del codice genetico, d'altra parte, ha dimostrato che ci sono due meccanismi molecolari alla base della vita: la **copiatura dei geni** e la **codifica delle proteine**. La vita, in altre parole, non è basata solo sul meccanismo della copiatura. È basata sulla copiatura e sulla codifica (*copying* e *coding*) e questo significa che l'evoluzione è avvenuta con due diversi meccanismi perché ogni meccanismo evolutivo è il risultato della ripetizione indefinita di un meccanismo molecolare. L'esistenza dei meccanismi di copiatura e di codifica a livello molecolare significa che ci sono due diversi tipi di cambiamenti evolutivi: **evoluzione per selezione naturale**, basata sulla copiatura, ed **evoluzione per convenzioni naturali**, basata sulla codifica<sup>57,58</sup>. La copiatura e la codifica sono meccanismi totalmente diversi perché la copiatura riguarda l'*informazione* mentre la codifica riguarda il *significato*, e questo implica che nessuno dei due meccanismi può essere ridotto all'altro e che *entrambi* hanno contribuito all'evoluzione della vita.

### Organic codes

Viene definito codice "un piccolo insieme di regole arbitrarie, selezionate da un bacino potenzialmente illimitato, per garanti-

re una specifica mappatura fra due mondi indipendenti" (codice Morse, segnali stradali, simboli grafici informatici). Nel mondo delle molecole organiche, oltre alle reazioni chimiche spontanee, si possono avere interazioni mediate da un *set* di molecole, dette **adattatori**, che, costituiscano un ponte fra molecole organiche appartenenti a mondi diversi, garantendo una specificità a tale interazione. L'identificazione di un **codice organico** deve soddisfare le seguenti condizioni:

- molecole appartenenti a due classi diverse reagenti tramite adattatori;
- numero potenzialmente illimitato di tali connessioni arbitrarie;
- selezione degli adattatori (un *set* di regole del codice) che garantisca una mappatura specifica.

Le cellule condividono alcune caratteristiche comuni in tutti i regni, ma la maggior parte sono peculiari per ogni regno, suggerendo che la loro evoluzione sia avvenuta indipendentemente. Per esempio, esse presentano specifiche tipologie di membrana cellulare, che si accrescono a partire da membrane preesistenti e posseggono specifiche caratteristiche strutturali e attività metaboliche, trasporto molecolare e trasferimento energetico<sup>57</sup>. Per quanto riguarda i **sistemi di trasduzione dei segnali**, mediati da recettori transmembrana, che creano un rapporto funzionale fra primi e secondi messaggeri, possono essersi originati soltanto dopo la comparsa del codice genetico, con l'espressione di proteine specifiche. Nel caso della trasduzione del segnale è evidente il ruolo di *adattatori*, tipico di ogni codice, costituiti da proteine transmembrana recettoriali (per i primi messaggeri), da amplificatori (per i secondi messaggeri) e da mediatori per mediare i rapporti fra i messaggeri<sup>57</sup>. Le molecole segnale (GF, ormoni, citochine) esplicano, in genere, funzioni multiple, anche antagoniste, secondo il contesto; in questo senso sono tipiche *molecole multifunzionali*<sup>59</sup> che non catalizzano una unica reazione, ma possono fungere da *marcatori molecolari*, che assumono significati diversi in contesti diversi, dando luogo a un **sistema di integrazione fra i codici di segnale**<sup>58</sup>. L'emergenza di altri codici può rendere conto dell'enorme complessità degli attuali sistemi viventi, soprattutto degli organismi pluricellulari e dotati di sviluppo embrionale. Nell'ultimo decennio, dopo l'adozione dei criteri per l'identificazione dei sistemi codificanti<sup>58</sup>, moltissime pubblicazioni hanno riportato evidenze a sostegno della presenza di codici a livello dei principali meccanismi che caratterizzano l'evoluzione dei sistemi viventi. Per fare riferimento a tale documentazione si rimanda a una *review* sull'argomento, che riporta una bibliografia completa, basata su oltre duecento pubblicazioni<sup>60</sup>.

Maggiori approfondimenti sull'argomento sono riportati in Maraldi N.M. *In search of a primitive signalling code*. Biosystems 2019; 189: 103984.

Nadir M. Maraldi



## BIBLIOGRAFIA







1. Ma W. The essence of life. *Biol Direct* 2016; 11: 49.
2. Pross A. Causation and the origin of life. *Metabolism or replication first? Orig Life Evol Biosph* 2004; 34: 307-21.
3. Orgel LE. Prebiotic chemistry and the origin of the RNA world. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2004; 39: 99-123.
4. Mojzsis SJ, Harrison TM, Pidgeon RT. Oxygen isotope evidence from ancient zircons for liquid water at Earth's surface 4,300 Myr ago. *Nature* 2001; 409: 178-81.
5. Mulkidjanian AY, Bychkov AY, Dibrova DV, Galperin MY, Koonin EV. Origin of first cells at terrestrial, anoxic geothermal fields. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012, 109: 21-30.
6. Deamer DW. Boundary structures are formed by organic components of the Murchison carbonaceous chondrite. *Nature* 1985; 317: 792-4.
7. Miller SL. A production of amino acids under possible primitive earth conditions. *Science* 1953; 117: 528-9.
8. Patel BH, Percivalle C, Ritson DJ, Duffy CD, Sutherland JD. Common origins of RNA, protein and lipid precursors in a cyanosulfidic protometabolism. *Nat Chem* 2015; 7: 301-7.
9. Martin W, Russel MJ. On the origins of cells: a hypothesis for the evolutionary transition from abiotic geochemistry to chemoautotrophic prokaryotes, and from prokaryotes to nucleated cells. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2003; 358: 59-83.
10. Guerrier-Takada C, Gardiner K, Marsh T, Pace N, Altman S. The RNA moiety of ribonuclease P is the catalytic subunit of the enzyme. *Cell* 1983; 35: 849-57.
11. Powner MW, Sutherland JD, Szostak JW. The origins of nucleotides. *Synlett* 2011; 14: 1956-64.
12. Ma W, Yu C, Zhang W, Wu S, Feng Y. The emergence of DNA in the RNA world: an in silico simulation study of genetic takeover. *BMC Evol Biol* 2015; 15: 272.
13. Robertson MP, Joyce GF. The origins of the RNA world. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012; 4: a003608.
14. Wills PR, Carter CW Jr. Insuperable problems of the genetic code initially emerging in an RNA world. *Biosystems* 2018; 164: 155-66.
15. Carter CW. What RNA world? Why a peptide/RNA partnership merits renewed experimental attention. *Life (Basel)* 2015; 5: 294-320.
16. Müller F, Escobar L, Xu F, Wegrzyn E, Nainté M, Amatov T, Chan CY, Pichler A, Carell T. A prebiotically plausible scenario of an RNA-peptide world. *Nature* 2022; 805: 279-84.
17. Durzyńska J, Goździcka-Józefiak A. Viruses and cells intertwined since dawn of evolution. *Viol J* 2015; 12: 169.
18. Barbieri M. Evolution of the genetic code. The ambiguity-reduction theory. *BioSystems* 2019; 185: 104024.
19. Hou YM, Schimmel P. A simple structural feature is a major determinant of the identity of a transfer RNA. *Nature* 1988; 333: 140-5.
20. Ninio J. *Molecular approaches to evolution*. London: Pitman Publishing; 1982.
21. Woese CR. Interpreting the universal phylogenetic tree. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 8392-6.
22. Nitta I, Kamada Y, Noda H, Ueda T, Watanabe K. Reconstitution of peptide bond formation with *Escherichia coli* 23S ribosomal RNA domains. *Science* 1998; 281: 666-9.
23. Fox GE. Origin and evolution of the ribosome. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2010; 2: a003483.
24. Petrov AS, Gulen B, Norris AM, et al. History of the ribosome and the origin of translation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: 15396-401.
25. Deamer DW. The first living systems: a bioenergetic perspective. *Microbiol Mol Biol Rev* 1997; 61: 239-61.
26. Martin W, Baross J, Kelley D, Russell MJ. Hydrothermal vents and the origin of life. *Nat Rev Microbiol* 2008; 6: 805-14.
27. Segré D, Lancet D. Composing life. *EMBO Rep* 2000; 1: 217-22.
28. Mansy SS, Szostak JW. Reconstructing the emergence of cellular life through the synthesis of model protocells. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2009; 74: 47-54.
29. Mansy SS, Schrum JP, Krishnamurthy M, Tobé S, Treco DA, Szostak JW. Template-directed synthesis of a genetic polymer in a model protocell. *Nature* 2008; 454: 122-5.
30. Wochner A, Attwater J, Coulson A, Holliger P. Ribozyme-catalyzed transcription of an active ribozyme. *Science* 2011; 332: 209-12.
31. Kim YE, Higgs PG. Co-operation between polymerases and nucleotide synthetases in the RNA World. *PLoS Comput Biol* 2016; 12: e1005161.
32. Ma W, Yu C, Zhang W, Zhou P, Hu J. The emergence of ribozymes synthesizing membrane components in RNA-based protocells. *Biosystems* 2010; 99: 201-9.
33. Czerniak JP, Saenz JP. Lipid membranes modulate the activity of RNA through sequence-depending interactions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022: 1-11.
34. Chen IA, Salehi-Ashtiani K, Szostak JW. RNA catalysis in model protocell vesicles. *J Am Chem Soc* 2005; 127: 13213-9.
35. Ma W, Feng Y. Protocells: at the interface of life and non-life. *Life (Basel)* 2015; 5: 447-58.
36. Smith JM, Szathmáry E. The origin of chromosomes. I. Selection for linkage. *J Theor Biol* 1993; 164: 437-46.
37. Cech TR. Crawling out of the RNA world. *Cell* 2009; 136: 599-602.
38. Noller HF. The driving force for molecular evolution of translation. *RNA* 2004; 10: 1833-7.
39. Di Giulio M. A polyphyletic model for the origin of tRNAs has more support than a monophyletic model. *J Theor Biol* 2013; 318: 124-8.
40. Bernhardt HS, Tate WP. The transition from noncoded to coded protein synthesis: did coding mRNAs arise from stability-enhancing binding partners to tRNA? *Biol Direct* 2010; 5: 16.
41. Sievers A, Beringer M, Rodnina MV, Wolfenden R. The ribosome as an entropy trap. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 7897-901.
42. Sun L, Cui Z, Gottlieb RL, Zhang B. A selected ribozyme catalyzing diverse dipeptide synthesis. *Chem Biol* 2002; 9: 619-28.
43. Tamura K, Schimmel P. Oligonucleotide-directed peptide synthesis in a ribosome- and ribozyme-free system. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 1393-7.
44. Adamala K, Szostak JW. Nonenzymatic template-directed RNA synthesis inside model protocells. *Science* 2013; 342: 1098-100.
45. Woese CR, Kandler O, Wheelis ML. Towards a natural system of organisms: Proposal for the domains Archaea, Bacteria and Eukarya. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 4576-9.
46. Woese CR. Interpreting the universal phylogenetic tree. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 8392-6.
47. Doolittle WF, Bapteste E. Pattern pluralism and the tree of life hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 2043-9.

48. Harold FM. In search of cell history. The evolution of life's building blocks. Chicago and London: The University of Chicago Press; 2014.
49. Woese CR. On the evolution of cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 8742-7.
50. Koonin EV. The origin and early evolution of eukaryotes in the light of phylogenomics. *Genome Biol* 2010; 11: 209.
51. Hartman H, Fedorov A. The origin of the eukaryotic cell: a genomic investigation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 1420-5.
52. Dacks JB, Field MC, Buick R, et al. The changing view of eukaryogenesis-fossils, cells, lineages and how they all come together. *J Cell Sci* 2016; 129: 3695-703.
53. Doolittle WF. Two domains of life or three? *Current Biology* 2020; 30: R177-R179.
54. Raval PK, Garg SG, Gould SB. Endosymbiotic selective pressure at the origin of eukaryotic cell biology. *ELife* 2022; 11: e81033.
55. Liu Y, Marakova KS, Huang W, et al. Expanded diversity of Asgard archaea and their relationships with eukaryotes. *Nature* 2021; 593: 553-7.
56. Barbieri M. 2015 Code Biology. A New Science of Life. Dordrecht: Springer; 2015.
57. Baum DA. A comparison of autogenous theories for the origin of eukaryotic cells. *Am J Bot* 2015; 102: 1954-65.
58. Barbieri M. The Organic Codes. An Introduction to Semantic Biology. Cambridge UK: Cambridge University Press; 2003.
59. Sporn MB, Roberts AB. Peptide growth factors are multifunctional. *Nature* 1988; 332: 217-9.
60. Prinz R. Code Biology Database. List of Biological Codes. Code Biology Database Version 2022. [Prinzrobert-prinz@web.de](mailto:Prinzrobert-prinz@web.de)

# INDICE


## CITOLOGIA

<b>1 DALLE MACROMOLECOLE AGLI ORGANISMI</b> .....	3		
<i>Processi catalitici     e meccanismi di autoassemblaggio</i>			
<b>Sintesi delle macromolecole</b> .....	3		
Sintesi degli acidi nucleici .....	3		
Sintesi delle proteine .....	5		
Sintesi dei polisaccaridi .....	6		
Sintesi dei lipidi .....	7		
<b>Autoassemblaggio</b> .....	8		
<b>Conclusioni</b> .....	10		
<i>Concetti chiave</i> .....	10		
<b>2 MEMBRANA CELLULARE</b> .....	11		
<i>Individualità cellulare e scambi con l'ambiente</i>			
<b>Lipidi di membrana</b> .....	11		
Fluidità della membrana plasmatica .....	16		
Asimmetria lipidica della membrana plasmatica ..	16		
Eterogeneità lipidica della membrana plasmatica ..	17		
Zattere lipidiche .....	17		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Patologie         legate a mutazioni o alterata espressione         di alcune traslocasi</i> .....	17		
<b>Proteine di membrana</b> .....	21		
Proteine integrali di membrana .....	21		
Proteine periferiche di membrana .....	22		
Àncore GPI .....	22		
Scheletro di membrana .....	22		
<b>Carboidrati di membrana</b> .....	22		
Funzioni dei carboidrati di membrana .....	24		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Miopatie</i> .....	25		
<b>Transito di molecole attraverso     la membrana plasmatica</b> .....	25		
Acquaporine .....	25		
Canali ionici .....	25		
Diffusione facilitata .....	26		
Trasporto attivo .....	27		
<i>Concetti chiave</i> .....	30		
<b>3 RIBOSOMA E PROTEASOMA</b> .....	31		
<i>Biosintesi e degradazione delle proteine</i>			
<b>Ribosomi</b> .....	31		
Struttura dei ribosomi .....	31		
Sintesi proteica .....	33		
			RNA transfer: il tramite tra sequenze di RNA messaggero e sintesi proteica .....
			33
			Poliribosomi liberi e associati al reticolo endoplasmatico .....
			37
			<b>Complessi degradativi strutturati:</b>
			<b>esosoma e proteasoma</b> .....
			39
			Degradazione degli RNA: esosoma .....
			39
			 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Esosomi e patologie</i>
			39
			Degradazione proteica:
			sistema ubiquitina-proteasoma .....
			39
			Marcatura delle proteine da degradare .....
			39
			Proteasoma .....
			41
			 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b>
			<i>Sistema ubiquitina-proteasoma e patologie</i> ..
			41
			<i>Inibitori del proteasoma         come farmaci antineoplastici</i> .....
			41
			<i>Concetti chiave</i> .....
			43
<b>4 VIA SECRETORIA E BIOGENESI DEGLI ORGANELLI</b> .....	45		
<i>Traffico di proteine destinate a organelli     e secrezione</i>			
<b>Segregazione di funzioni e biogenesi degli organelli</b>	45		
<b>Fusione di membrana</b> .....	46		
Macchinario molecolare e fasi della fusione .....	46		
Proteine fusogeneiche .....	49		
Fasi ed eventi molecolari del processo di fusione ..	50		
Tethering .....	50		
Docking .....	50		
Priming .....	50		
Triggering .....	50		
Fusione .....	50		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b>			
<i>La proteina MUNC18 nelle encefalopatie             epiletiche infantili precoci</i> .....	50		
<b>Formazione di vescicole:</b>			
<b>la curvatura della membrana</b> .....	50		
Modifiche nella composizione lipidica .....	51		
Assemblaggio delle proteine di rivestimento .....	51		
<b>Via secretoria: dal reticolo endoplasmatico     al complesso di Golgi</b> .....	51		
Reticolo endoplasmatico .....	53		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Malattie da accumulo         nel reticolo endoplasmatico</i> .....	53		

Organizzazione tridimensionale del reticolo endoplasmatico . . . . .	53	Lisofagia . . . . .	98
Reticolo endoplasmatico e sintesi proteica . . . . .	56	<i>Concetti chiave</i> . . . . .	99
Ripiegamento delle proteine e risposta della cellula al ripiegamento proteico alterato	59	<b>6 PEROSSISOMA</b> . . . . .	101
 <i>CORRELAZIONI CLINICHE Osteogenesi imperfetta</i> . . . . .	60	<i>β-ossidazione degli acidi grassi e detossificazione ROS</i>	
Reticolo endoplasmatico nella sintesi di lipidi . . .	60	<b>Morfologia</b> . . . . .	101
Reticolo endoplasmatico in cellule specializzate .	62	<b>Biogenesi</b> . . . . .	101
Reticolo endoplasmatico e calcio intracellulare . . . . .	62	Assemblaggio del perossisoma . . . . .	101
 <i>CORRELAZIONI CLINICHE Malattie dovute ad alterazioni del flusso del calcio</i> . . .	62	Degradazione e turnover . . . . .	103
Dall'ERES all'ERGIC . . . . .	62	 <i>CORRELAZIONI CLINICHE Malattie dovute a difetti di funzionamento dei perossisomi</i> . . . . .	103
ERES . . . . .	62	<i>Concetti chiave</i> . . . . .	104
ERGIC . . . . .	62	<b>7 MITOCONDRIO</b> . . . . .	105
 <i>CORRELAZIONI CLINICHE Patologie del reticolo endoplasmatico e dell'ERGIC</i> . . . . .	65	<i>Accoppiamento tra glicolisi e fosforilazione</i>	
Complesso di Golgi . . . . .	65	<b>Origine dei mitocondri e trasmissione del DNA mitocondriale</b> . . . . .	105
Morfologia . . . . .	67	<b>Morfologia</b> . . . . .	105
Organizzazione morfofunzionale . . . . .	69	Modelli funzionali delle creste mitocondriali . . . . .	107
 <i>CORRELAZIONI CLINICHE Difetti congeniti della glicosilazione . . . . .</i>	70	Creste mitocondriali: controllo bioenergetico e concentrazione degli ioni calcio . . . . .	109
<i>Golgine e anomalie   dello sviluppo scheletrico</i> . . . . .	71	Processo di fissione . . . . .	109
<i>Mannosio 6-fosfato e mucopolipidosi</i> . . . . .	72	 <i>CORRELAZIONI CLINICHE Infezioni virali e apoptosi</i> . . . . .	109
<b>Via secretoria: dal complesso di Golgi alla membrana plasmatica</b> . . . . .	73	Processo di fusione . . . . .	109
Esocitosi e biogenesi degli organelli . . . . .	73	 <i>CORRELAZIONI CLINICHE Patologie mitocondriali</i> . . . . .	109
Esocitosi costitutiva . . . . .	73	Traslocazione delle molecole citoplasmatiche attraverso le membrane mitocondriali . . . . .	111
Modalità di secrezione regolata . . . . .	73	Localizzazione dei principali complessi macromolecolari nel mitocondrio . . . . .	111
Traffico verso il sistema endo-/lisosomiale . . . . .	75	Nucleoidi, mitoribosomi, granuli mitocondriali . . .	112
 <i>CORRELAZIONI CLINICHE Batteri e virus sfruttano la via secretoria della cellula</i> . . . . .	77	<b>Funzioni</b> . . . . .	114
<i>Concetti chiave</i> . . . . .	77	Interazioni con altri compartimenti cellulari . . . . .	117
<b>5 VIA ENDOCITICA E DEGRADATIVA</b> . . . . .	79	 <i>CORRELAZIONI CLINICHE MAM e patologie legate all'apoptosi</i> . . . . .	117
<i>Recupero delle componenti di membrana e catabolismo di macromolecole esogene ed endogene</i>		Ruolo mitocondriale nell'apoptosi . . . . .	119
<b>Endocitosi</b> . . . . .	79	 <i>CORRELAZIONI CLINICHE Mitocondri e radicali liberi</i> . . . . .	121
Fase di internalizzazione . . . . .	79	<i>Patologie mitocondriali</i> . . . . .	121
Endocitosi mediata da clatrina . . . . .	79	<i>Concetti chiave</i> . . . . .	122
Endocitosi indipendente da clatrina . . . . .	85	<b>8 NUCLEO CELLULARE</b> . . . . .	123
Fase di traffico . . . . .	85	<i>Strutturazione ed espressione dell'informazione genica</i>	
Via di riciclo . . . . .	85	<b>Trascrizione del DNA</b> . . . . .	123
Via degradativa . . . . .	86	<b>Replicazione del DNA</b> . . . . .	123
 <i>CORRELAZIONI CLINICHE Patologie di accumulo lisosomiale</i> . . . . .	95	Meccanismi di controllo della replicazione del DNA . . . . .	126
<b>Autofagia</b> . . . . .	96		
 <i>CORRELAZIONI CLINICHE Patologie lisosomiali nell'autofagia</i> . . . . .	98		





**Funzioni, morfologia, struttura e composizione**

<b>del nucleo</b> .....	126
Involucro nucleare .....	128
Complessi del poro nucleare .....	128
Nucleoscheletro .....	131
Lamina nucleare .....	131
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Patologie legate alle lamine</i> .....	132
Matrice nucleare .....	134
Cromatina .....	134
Nucleolo .....	137
Subdomini e corpi nucleari .....	140
Territori cromosomici .....	141
Transcription factory .....	141
Speckle o granuli intercromatinici .....	141
Corpuscoli convoluti .....	143
Corpi gemelli del corpuscolo convoluto o cluster fibrogranulari elettrocondensati .....	143
Corpi di taglio e corpi DDX1 .....	145
Corpi PML e corpi polycomb .....	145
Compartimento perinucleolare e corpo nucleare SAM68 .....	145
Corpi OPT .....	145
<i>Concetti chiave</i> .....	146



**9 PROLIFERAZIONE E MORTE CELLULARE** 149





*Sopravvivenza, proliferazione, differenziamento e ricambio nelle popolazioni cellulari*

<b>Proliferazione cellulare</b> .....	149
Ciclo cellulare .....	150
Regolazione del ciclo cellulare (complexi CDK/cicline) .....	151
Transizione metafase/anafase e complesso APC/C .....	154
Segnali extracellulari che controllano il passaggio G1/S .....	154
Stadi della mitosi .....	156
Profase .....	156
Prometafase .....	158
Metafase .....	158
Anafase .....	161
Telofase .....	161
<b>Meiosi</b> .....	161
Stadi della meiosi .....	161
Prima divisione meiotica .....	161
Seconda divisione meiotica .....	164
Meiosi nell'oogenesi e nella spermatogenesi .....	164
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Aneuploidia del contenuto di DNA       e instabilità cromosomica</i> .....	167
<i>Aneuploidie cromosomiche</i> .....	167

<b>Senescenza cellulare</b> .....	167
Telomeri .....	167
<b>Morte cellulare</b> .....	169
Morte cellulare programmata .....	169
Apoptosi .....	169
Modificazioni del nucleo durante l'apoptosi .....	169
Morte cellulare associata ad autofagia .....	172
Necrosi .....	172
Altri meccanismi di morte cellulare .....	172
Relazioni tra i vari tipi di morte cellulare .....	173
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Patologie dovute a induzione anomala       dell'anoikis</i> .....	173
<i>Difetti del processo apoptotico</i> .....	174
<i>Concetti chiave</i> .....	174

**10 CITOSCHELETRO**




<b>E MOVIMENTO CELLULARE</b> .....	177
<i>Acquisizione e modulazione della forma cellulare   e delle interazioni dinamiche con l'ambiente</i>	
<b>Citoscheletro</b> .....	177
Microtubuli .....	177
Funzioni .....	179
Struttura e proprietà .....	179
Motori proteici associati ai microtubuli .....	182
Microfilamenti .....	185
Funzioni .....	185
Struttura e proprietà .....	186
Motori proteici associati ai microfilamenti .....	192
Filamenti intermedi .....	193
Funzioni .....	193
Struttura e proprietà .....	193
Interazioni tra i tre tipi di filamenti citoscheletrici .....	195
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Microfilamenti corticali       e distrofia muscolare</i> .....	197
<i>Mutazioni nei filamenti intermedi       e patologie ereditarie</i> .....	197
<i>Nucleoscheletro e laminopatie</i> .....	198
Specializzazioni di membrana .....	198
Microvilli .....	198
Stereociglia .....	199
Undulipodi .....	199
Ciglio primario .....	200
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Determinazione dell'asimmetria       destra-sinistra di alcuni organi</i> .....	203
<i>Ciliopatie</i> .....	203
<b>Movimento cellulare</b> .....	204
Movimento ameboide .....	204
Bleb .....	207
<i>Concetti chiave</i> .....	208











<b>11</b>	<b>REGOLAZIONE DELL'ESPRESSIONE GENICA E DIFFERENZIAMENTO CELLULARE</b> _____	211		
	<i>Repressori, attivatori e meccanismi epigenetici</i>			
	<b>Principi di differenziamento cellulare</b> .....	211		
	Meccanismi del differenziamento .....	211		
	Determinanti citoplasmatici e fattori extracellulari .....	214		
	Morfogeni .....	214		
	Interazioni con molecole della matrice extracellulare .....	214		
	Meccanismi di controllo dell'espressione genica ...	214		
	Trascrizione genica differenziale .....	214		
	Fattori di trascrizione .....	215		
	Regolazione del differenziamento da parte di RNA non codificanti .....	216		
	 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Potenziati applicazioni terapeutiche degli RNA interferenti</i> .....	218		
	<b>Mantenimento e reversibilità del differenziamento</b> .....	218		
	<i>Concetti chiave</i> .....	219		
<b>12</b>	<b>CELLULE STAMINALI</b> _____	221		
	<i>Popolazioni cellulari in equilibrio tra proliferazione e differenziamento</i>			
	<b>Cellule staminali e loro caratteristiche</b> .....	221		
	<b>Classificazione delle cellule staminali</b> .....	221		
	<b>Cellule staminali embrionali</b> .....	224		
	<b>Riprogrammazione</b> .....	225		
	<b>Cellule staminali adulte</b> .....	226		
	Cellule staminali adulte e loro nicchie .....	229		
	Cellule staminali e tumori .....	230		
	 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Terapia del cancro e cellule staminali cancerose</i> .....	231		
	<i>Isolamento di cellule staminali a fini terapeutici</i> .....	231		
	<i>Concetti chiave</i> .....	232		
<b>13</b>	<b>RAPPORTI CELLULA-CELLULA E CELLULA-MATRICE EXTRACELLULARE</b> _____	233		
	<i>Modulazione delle interazioni tra cellule e tra cellula e matrice extracellulare</i>			
	<b>Polarità cellulare</b> .....	233		
	Polarità primaria: asse di simmetria nucleo-centrosoma .....	233		
	Complessi di polarità cellulare .....	233		
	<b>Interazioni tra cellule</b> .....	235		
	Molecole di adesione cellula-cellula .....	236		
	Giunzioni cellulari .....	238		
	Giunzioni cellula-cellula .....	238		
	 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Patologie delle giunzioni aderenti</i> .....	245		
	<i>Patologie dei desmosomi</i> .....	245		
	<i>Patologie delle giunzioni comunicanti</i> .....	249		
	Giunzioni cellula-matrice extracellulare .....	251		
	 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Riparazione delle ferite</i> .....	252		
	<i>Patologie degli emidesmosomi</i> .....	252		
	<i>Concetti chiave</i> .....	254		
















---











## ISTOLOGIA

---



<b>14</b>	<b>GENERALITÀ SUI TESSUTI</b> _____	257		
	<i>Organizzazione tridimensionale di popolazioni cellulari nei diversi tessuti che compongono organi e sistemi</i>			
	<b>Classificazione morfofunzionale dei tessuti</b> .....	257		
	<b>Istogenesi</b> .....	257		
	Segnali paracrini .....	260		
	Segnali iuxtacrini .....	260		
	<b>Organizzazione dei tessuti nella organogenesi</b> ....	260		
	Tessuto connettivo .....	261		
	Tessuto epiteliale .....	265		
	Tessuto nervoso .....	265		
	Tessuto muscolare .....	266		
	<b>Organizzazione tridimensionale dei tessuti e caratteristiche del citoscheletro</b> .....	268		
	<i>Concetti chiave</i> .....	270		
<b>15</b>	<b>MATRICE EXTRACELLULARE</b> _____	271		
	<i>Struttura, composizione e rimaneggiamento della matrice extracellulare</i>			
	<b>Membrana basale</b> .....	271		
	Componenti della membrana basale .....	271		
	Laminine .....	271		
	Collagene di tipo IV .....	273		
	Nidogeno 1 e nidogeno 2 .....	273		
	Agrina .....	273		
	Perlecano .....	273		
	 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Patologie della membrana basale</i> .....	273		
	<b>Componenti molecolari della matrice extracellulare</b> .....	275		
	Componenti non fibrillari .....	275		
	Glicosaminoglicani .....	275		
	Proteoglicani .....	275		
	 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Patologie legate ai proteoglicani</i> .....	277		
	Glicoproteine adesive .....	277		
	 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Patologie legate alla fibronectina</i> .....	279		
	Componenti fibrillari .....	280		

Fibrilline .....	280	Adipocito bianco .....	317
 CORRELAZIONI CLINICHE <i>Patologie</i>		Funzioni .....	317
<i>legate alla fibrillina</i> .....	280	Adipocito bruno .....	317
Collageni .....	280	Funzioni .....	318
 CORRELAZIONI CLINICHE <i>Patologie</i>		Ruolo endocrino degli adipociti .....	319
<i>legate al collagene</i> .....	285	Metabolismo lipidico .....	320
Fibre elastiche .....	286	Accumulo di energia .....	321
<i>Concetti chiave</i> .....	290	<b>Plasticità dell'organo adiposo</b> .....	321
<b>16 TESSUTI DI ORIGINE MESENCHIMALE</b> _____	291	Browning .....	321
<i>Ruolo della componente extracellulare</i>		 CORRELAZIONI CLINICHE <i>Terapia delle malattie</i>	
<i>e complessità dei citotipi</i>		<i>dismetaboliche</i> .....	322
<b>Tessuto connettivo embrionale o mesenchima</b> ....	291	Ipertrofia .....	324
Vasculogenesi e angiogenesi .....	291	Iperplasia .....	324
 CORRELAZIONI CLINICHE <i>Angiogenesi</i>		Delipidazione .....	324
<i>e patologie</i> .....	293	<b>Ciclo vitale degli adipociti</b> .....	324
<b>Cellule del tessuto connettivo dall'embrione</b>		<b>Adipogenesi</b> .....	324
<b>all'adulto</b> .....	293	Aspetti morfologici .....	325
Cellule fisse .....	295	Aspetti molecolari .....	325
Elementi cellulari coinvolti nell'elaborazione		 CORRELAZIONI CLINICHE <i>Patologie</i>	
della matrice extracellulare .....	295	<i>del tessuto adiposo</i> .....	326
Cellule endoteliali .....	295	<i>Punti focali</i> .....	328
Periciti .....	295	<i>Concetti chiave</i> .....	328
Elementi cellulari migranti .....	298	<b>19 TESSUTO CARTILAGINEO</b> _____	329
Linfociti B e plasmacellule .....	298	<i>Formazione degli elementi scheletrici embrionali e</i>	
Mastociti .....	298	<i>della componente articolare dello scheletro adulto</i>	
CORRELAZIONI CLINICHE <i>Sindromi</i>		<b>Cartilagine ialina</b> .....	329
<i>indotte da allergeni</i> .....	302	 CORRELAZIONI CLINICHE <i>Mutazioni</i>	
Macrofagi .....	302	<i>del collagene di tipo II</i> .....	329
 CORRELAZIONI CLINICHE <i>Patologie</i>		Matrice extracellulare .....	330
<i>infiammatorie croniche che coinvolgono</i>		Elementi cellulari .....	333
<i>i macrofagi</i> .....	304	Pericondrio .....	334
<i>Concetti chiave</i> .....	306	<b>Cartilagine elastica</b> .....	334
<b>17 TESSUTI CONNETTIVI</b>		<b>Cartilagine fibrosa</b> .....	334
<b>PROPRIAMENTE DETTI</b> _____	307	<b>Cartilagine cellulare, tessuto cordoide</b>	
<i>Caratteristiche comuni dei connettivi</i>		<b>e tessuto condroide</b> .....	336
<i>non specializzati e loro ruolo nella costituzione</i>		 CORRELAZIONI CLINICHE <i>Ernie discali</i>	
<i>degli organi</i>		<i>Alterazioni della dinamica articolare</i> .....	336
<b>Tessuti connettivi adulti propriamente detti</b> .....	307	<b>Sviluppo della cartilagine</b> .....	336
Tessuto connettivo mucoso .....	307	Fasi della condrogenesi .....	337
Tessuto connettivo reticolare .....	308	Prima fase: condensazione .....	337
Tessuto connettivo lasso o areolare .....	308	 CORRELAZIONI CLINICHE <i>Condrodisplasie</i>	
Tessuto connettivo denso irregolare .....	310	<i>e GDF5</i> .....	337
Tessuto connettivo denso regolare .....	310	Seconda fase: formazione e maturazione	
Tessuto connettivo elastico .....	312	dell'abbozzo cartilagineo .....	338
<i>Punti focali</i> .....	313	 CORRELAZIONI CLINICHE <i>Condrodisplasie</i>	
<i>Concetti chiave</i> .....	314	<i>e SOX9</i> .....	339
<b>18 ORGANO ADIPOSO</b> _____	315	Terza fase: sviluppo della cartilagine ipertrofica	
<i>Tessuto adiposo bianco e tessuto adiposo bruno:</i>		Ramificazione, segmentazione	
<i>due tessuti che concorrono a formare l'organo adiposo</i>		e formazione delle cartilagini articolari .....	341
<b>Tessuto adiposo bianco e tessuto adiposo bruno</b> ...	316	<b>Calcificazione e mineralizzazione</b> .....	344
		Biomineralizzazione .....	344
		Considerazioni fisico-chimiche .....	346







Meccanismi della biomineralizzazione .....	346		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Patologie della biomineralizzazione</i> .....	347		
<i>Punti focali</i> .....	348		
<i>Concetti chiave</i> .....	349		
<b>20 TESSUTO OSSEO</b> .....	351		
<i>Impalcatura scheletrica dinamica e riserva di sali minerali per il metabolismo generale</i> .....			
<b>Funzioni del tessuto osseo</b> .....	351		
<b>Struttura del tessuto osseo</b> .....	352		
Tessuto osseo non lamellare .....	353		
Tessuto osseo a fibre intrecciate .....	353		
Tessuto osseo a fibre parallele .....	353		
Tessuto osseo lamellare .....	355		
Matrice ossea .....	355		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Patologie dovute a mutazioni dei geni coinvolti nella sintesi di glicoproteine adesive</i> .....	358		
Elementi cellulari .....	358		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Osteoporosi Osteopetrosi</i> .....	369		
Organizzazione del tessuto osseo lamellare .....	369		
<b>Struttura dei tessuti di rivestimento dell'osso</b> .....	371		
<b>Rimodellamento del tessuto osseo lamellare</b> .....	373		
Meccanismi cellulari .....	375		
Modifiche tessutali .....	375		
<b>Sviluppo e biogenesi dell'osso</b> .....	376		
Ossificazione diretta .....	379		
Formazione delle suture della volta cranica .....	381		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Craniosinostosi</i> .....	381		
Ossificazione mantellare .....	381		
Ossificazione indiretta .....	381		
Ossificazione diafisaria .....	381		
Ossificazione epifisaria .....	385		
Ossificazione periostale o per apposizione .....	385		
<b>Forme specializzate di tessuto osseo</b> .....	385		
<i>Punti focali</i> .....	386		
<i>Concetti chiave</i> .....	388		
<b>21 SANGUE</b> .....	391		
<i>Popolazioni cellulari multifunzionali in continuo ricambio (elementi figurati) in sospensione nella ECM fluida (plasma)</i> .....			
<b>Plasma</b> .....	391		
Sistema del complemento .....	392		
<b>Elementi figurati</b> .....	393		
Globuli rossi .....	394		
Membrana plasmatica .....	394		
Gruppi sanguigni .....	396		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Eritroblastosi fetale</i> .....	396		
Emoglobina .....	396		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Emoglobinopatie</i> .....	398		
Cateresi dei globuli rossi .....	398		
Globuli bianchi .....	399		
Granulociti polimorfonucleati .....	399		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> .....			
<i>Neutropenie</i> .....	401		
<i>Eosinofili e patologie</i> .....	404		
<i>Basofili e patologie</i> .....	406		
Agranulociti .....	406		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> .....			
<i>Linfociti B e patologie</i> .....	411		
<i>Monociti e patologie</i> .....	413		
Piastrine .....	413		
Emostasi .....	414		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Piastrine e patologie</i> .....	417		
<b>Emopoiesi</b> .....	417		
Cellule staminali totipotenti .....	417		
Cellule staminali emopoietiche .....	417		
Eritropoiesi .....	421		
Granulocitopoiesi .....	425		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Ruolo terapeutico dei CSF</i> .....	425		
Monocitopoiesi .....	425		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Dermatiti e dendrociti</i> .....	429		
Piastrinopoiesi .....	429		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Macrotrombocitopenia</i> .....	431		
<i>Punti focali</i> .....	432		
<i>Concetti chiave</i> .....	433		
<b>22 TESSUTI EPITELIALI DI RIVESTIMENTO</b> .....	435		
<i>Variabilità dei morfotipi cellulari e dei loro rapporti giunzionali nei diversi distretti funzionali</i> .....			
<b>Classificazione degli epitelii</b> .....	435		
<b>Caratteristiche generali</b> .....	435		
Comportamento in vitro .....	436		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Inibizione da contatto e neoplasie</i> .....	437		
Rinnovamento .....	437		
Risposta ad agenti esogeni .....	437		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Lesioni dell'epitelio gastrico</i> .....	437		
<b>Epitelii semplici</b> .....	438		
Epitelii pavimentosi semplici .....	439		
Mesotelio .....	440		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Transizione epitelio-mesenchimale: fisiologia e patologia</i> .....	441		
<i>Mesotelioma</i> .....	444		
Endotelio .....	444		

<p> <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Fattore di crescita dell'endotelio vascolare</i> . . . . . 445</p> <p>Epiteli isoprismatici o cubici semplici . . . . . 445</p> <p>Epiteli batiprismatici o cilindrici semplici . . . . . 445</p> <p>Epiteli pseudostratificati . . . . . 445</p> <p><b>Epiteli stratificati</b> . . . . . 447</p> <p>Epiteli pavimentosi stratificati . . . . . 447</p> <p>Epiteli pavimentosi stratificati non cheratinizzati . . . . . 447</p> <p>Epiteli pavimentosi stratificati cheratinizzati: epidermide . . . . . 451</p> <p>Epiteli isoprismatici o cubici stratificati . . . . . 451</p> <p>Epiteli batiprismatici o cilindrici stratificati . . . . . 451</p> <p>Epiteli di transizione . . . . . 451</p> <p><b>Epiteli sensoriali</b> . . . . . 451</p> <p> <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Trasformazione neoplastica nei tessuti epiteliali</i> . . . . . 451</p> <p><i>Punti focali</i> . . . . . 453</p> <p><i>Concetti chiave</i> . . . . . 455</p>	<p> <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b></p> <p><i>Defetti di mielinizzazione: sclerosi multipla</i> . . . . . 491</p> <p><i>Patologie della mielina</i> . . . . . 495</p> <p><b>Conduzione dell'impulso nervoso</b> . . . . . 495</p> <p>Sinapsi . . . . . 497</p> <p>Sinapsi elettriche . . . . . 497</p> <p> <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Connessione 36</i> . . . . . 501</p> <p>Sinapsi chimiche . . . . . 501</p> <p> <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b></p> <p><i>Neurotrasmettitori nelle sindromi depressive</i> . . . . . 507</p> <p><i>Malattia di Parkinson</i> . . . . . 507</p> <p>Plasticità sinaptica . . . . . 507</p> <p>Giunzione neuromuscolare . . . . . 509</p> <p><b>Neuroglia</b> . . . . . 510</p> <p>Neuroglia interstiziale . . . . . 511</p> <p>Astrociti . . . . . 511</p> <p>Oligodendrociti . . . . . 516</p> <p>Cellule della glia NG2 . . . . . 516</p> <p>Microglia . . . . . 516</p> <p>Neuroglia epiteliale . . . . . 519</p> <p><b>Neurogenesi</b> . . . . . 519</p> <p>Cellule staminali neurali e neurogenesi nel tessuto nervoso adulto . . . . . 523</p> <p><i>Punti focali</i> . . . . . 524</p> <p><i>Concetti chiave</i> . . . . . 527</p>
<p><b>23 TESSUTI EPITELIALI ghiandolari</b> . . . . . 457</p> <p><i>Sintesi e rilascio di macromolecole</i></p> <p><i>Secrezione esocrina e secrezione endocrina</i></p> <p><b>Tessuto ghiandolare esocrino</b> . . . . . 457</p> <p>Classificazione degli epitelii ghiandolari esocrini . . . . . 457</p> <p>Altri criteri di classificazione . . . . . 462</p> <p>Meccanismi della secrezione . . . . . 464</p> <p>Tipi di secreto . . . . . 466</p> <p><b>Tessuto ghiandolare endocrino</b> . . . . . 466</p> <p>Organizzazione strutturale delle formazioni endocrine . . . . . 466</p> <p>Cellule produttrici di ormoni proteici e di amine biogene . . . . . 469</p> <p>Cellule produttrici di ormoni steroidei . . . . . 471</p> <p><i>Punti focali</i> . . . . . 473</p> <p><i>Concetti chiave</i> . . . . . 475</p>	<p><b>25 TESSUTI MUSCOLARI</b> . . . . . 529</p> <p><i>Basi molecolari e ultrastrutturali della contrazione muscolare</i></p> <p><b>Nomenclatura e classificazione</b> . . . . . 529</p> <p><b>Tessuto muscolare scheletrico</b> . . . . . 530</p> <p>Organizzazione delle fibre muscolari striate scheletriche . . . . . 530</p> <p>Aspetto microscopico . . . . . 530</p> <p> <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Mitocondri e invecchiamento muscolare</i> . . . . . 535</p> <p>Componenti molecolari di miofibrille, miofilamenti e sarcomeri . . . . . 535</p> <p>Desmina e citoscheletro associato al sarcolemma . . . . . 539</p> <p> <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b></p> <p><i>Distrofina e distrofie muscolari</i> . . . . . 541</p> <p><i>Patologie delle linee Z ed M</i> . . . . . 541</p> <p>Tubuli T e reticolo sarcoplasmatico . . . . . 541</p> <p>Contrazione muscolare . . . . . 544</p> <p>Tipi di fibre muscolari scheletriche . . . . . 545</p> <p> <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Atrofia, ipertrofia e plasticità muscolare</i> . . . . . 547</p> <p>Contrazione isometrica e isotonica . . . . . 549</p> <p>Giunzione neuromuscolare . . . . . 549</p> <p>Accoppiamento eccitazione-contrazione e utilizzo di ATP . . . . . 551</p> <p> <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Farmaci, tossine e patologie della giunzione neuromuscolare</i> . . . . . 551</p>
<p><b>24 TESSUTO NERVOSO</b> . . . . . 477</p> <p><i>Comunicazione cellulare mediata da neurosecreti</i></p> <p><i>Basi molecolari e ultrastrutturali dell'eccitabilità e della trasmissione di informazione a livello tissutale</i></p> <p><b>Neurone</b> . . . . . 477</p> <p>Morfologia del neurone . . . . . 479</p> <p>Corpo del neurone . . . . . 479</p> <p> <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Citoscheletro e patologie neurodegenerative</i> . . . . . 481</p> <p>Dendriti . . . . . 483</p> <p>Assone . . . . . 483</p> <p>Classificazione dei neuroni . . . . . 483</p> <p><b>Fibre nervose</b> . . . . . 485</p> <p>Segmento iniziale dell'assone . . . . . 486</p> <p>Rivestimento dei neuroni . . . . . 489</p> <p>Guaina mielinica . . . . . 489</p>	



Istogenesi e rigenerazione del tessuto muscolare scheletrico .....	553		
Miogenesi prenatale .....	553		
Miogenesi postnatale .....	553		
Rigenerazione .....	556		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Terapia cellulare</i> ...	556		
<b>Tessuto muscolare cardiaco</b> .....	556		
Cellule muscolari cardiache .....	556		
Tessuto miocardico .....	560		
Funzione endocrina del miocardio .....	560		
Regolazione della funzione cardiaca .....	562		
Omeostasi del tessuto miocardico .....	562		
Istogenesi e rigenerazione del tessuto muscolare cardiaco .....	562		<b>CORRELAZIONI CLINICHE</b>
			<i>Utilizzo di cellule staminali cardiache nella rigenerazione terapeutica del miocardio</i> .....
			562
			<i>Infarto del miocardio</i> .....
			563
			<b>Tessuto muscolare liscio</b> .....
			564
			Cellule muscolari lisce .....
			565
			Contrazione del muscolo liscio .....
			565
			Muscoli lisci unitari e multiunitari .....
			568
			Istogenesi e rigenerazione del tessuto muscolare liscio .....
			569
			<i>Punti focali</i> .....
			571
			<i>Concetti chiave</i> .....
			572

## ANATOMIA MICROSCOPICA

<b>26 SISTEMA TEGUMENTARIO</b> .....	577		
<i>Processi di citomorfosi: da cellula staminale a cheratinocito; barriere di permeabilità e sistemi di difesa aspecifici</i>			
<b>Cute</b> .....	577		
Sviluppo .....	577		
Sviluppo del derma .....	577		
Sviluppo dell'epidermide .....	579		
Organizzazione dell'epidermide e cheratinociti ...	580		
Citomorfosi cornea .....	582		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b>			
<i>Patologie dell'epidermide da difetti di cheratine</i> .....	586		
<i>Patologie dovute a mutazioni della cheratina</i>	586		
<i>Malattie dell'integrità epidermica: emidesmosomi e desmosomi</i> .....	586		
<i>Patologie delle connessine e dei sistemi canale per il calcio</i> .....	587		
<i>Patologie della desquamazione</i> .....	587		
<i>Carcinoma a cellule squamose dell'epidermide</i> .....	587		
<i>Epidermolisi bollosa</i> .....	587		
Altre cellule dell'epidermide .....	587		
Melanociti .....	587		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b>			
<i>Patologie della pigmentazione cutanea</i> .....	590		
<i>Patologia da difetti di RAB27</i> .....	591		
Cellule dendritiche .....	591		
Cellule epiteliali tattili .....	591		
Derma .....	594		
Modificazioni del derma con l'età .....	595		
<b>Tessuto sottocutaneo</b> .....	595		
<b>Innervazione della cute</b> .....	597		
Innervazione sensitiva della cute .....	597		
			Innervazione motoria ed eccitosecretoria della cute .....
			597
			<b>Vascularizzazione della cute</b> .....
			599
			<b>Annessi cutanei</b> .....
			600
			Peli .....
			600
			Morfogenesi del follicolo pilifero .....
			601
			Unghie .....
			601
			Citocheratine dell'unghia .....
			603
			Accrescimento dell'unghia .....
			603
			Organogenesi dell'unghia .....
			605
			 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Trasformazione neoplastica nei tessuti epiteliali</i> .....
			605
			Ghiandole associate alla cute .....
			606
			Ghiandole sebacee .....
			606
			 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Patologie delle ghiandole sebacee</i> .....
			608
			Ghiandole sudoripare .....
			608
			 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Patologie delle ghiandole sudoripare</i> .....
			609
			Ghiandole mammarie .....
			609
			 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b>
			<i>Carcinoma mammario</i> .....
			613
			<i>Sindrome di insensibilità agli androgeni</i> .....
			615
			<i>Ginecomastia</i> .....
			615
			<b>Pigmenti</b> .....
			615
			Melanina .....
			615
			Lipofuscina .....
			615
			Emosiderina .....
			616
			Bilirubina .....
			616
			Ferritina .....
			616
			Assorbimento del ferro .....
			616
			Trasporto ematico del ferro .....
			616
			<i>Punti focali</i> .....
			617
			<i>Concetti chiave</i> .....
			619

<b>27 SISTEMA MUSCOLOSCHIELETICO</b> _____	621		
<i>Sostegno e movimento del corpo umano</i>			
<b>Sistema scheletrico</b> .....	621		
<b>Sistema articolare</b> .....	625		
Sinartrosi .....	625		
Diartrrosi .....	625		
Cartilagini articolari .....	626		
Capsula articolare .....	626		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Patologie della sinovia</i> .....	629		
Legamenti .....	629		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Patologie dei legamenti</i> .....	631		
Menischi, dischi e cercini glenoidei .....	631		
<b>Sistema muscolare scheletrico</b> .....	632		
Giunzione miotendinea .....	632		
Classificazione dei muscoli			
su base morfologica e biomeccanica .....	635		
Classificazione dei muscoli su base			
biochimica, strutturale e funzionale .....	637		
Unità motorie e propriocettori:			
innervazione motoria e sensitiva .....	638		
Attività secretorie del muscolo .....	639		
<b>Organogenesi</b> .....	641		
Mesoderma .....	641		
Sistema scheletrico .....	641		
Sistema muscolare .....	643		
Punti focali .....	646		
Concetti chiave .....	648		
<b>28 SISTEMA CIRCOLATORIO</b> _____	649		
<i>Conduzione del flusso ematico dal cuore ai distretti periferici e della linfa dai distretti periferici al cuore</i>			
<b>Generalità del sistema cardiovascolare</b> .....	649		
<b>Generalità del sistema circolatorio linfatico</b> .....	652		
<b>Organogenesi del cuore e delle radici arterovenose</b> .....	652		
<b>Cuore</b> .....	655		
Caratteristiche morfofunzionali .....	656		
Parete del cuore .....	657		
Epicardio .....	657		
Miocardio .....	657		
Endocardio .....	659		
Scheletro fibroso del cuore .....	659		
Sistema di conduzione del cuore .....	661		
Sistema valvolare .....	662		
<b>Sistema circolatorio sanguigno</b> .....	662		
Arterie .....	662		
Arterie di grosso calibro .....	663		
Arterie di medio e piccolo calibro .....	663		
Arteriole .....	666		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b>			
<i>Arteriosclerosi e aterosclerosi</i> .....	666		
ARDS .....	666		
Vasi capillari .....	667		
Capillari con endotelio continuo .....	667		
Capillari con endotelio fenestrato .....	667		
Capillari sinusoidi .....	668		
Microcircolo .....	669		
Vene .....	669		
Vene di piccolo calibro .....	671		
Vene di medio calibro .....	671		
Vene di grande calibro .....	671		
Valvole venose .....	671		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Vene varicose</i> .....	671		
<b>Sistema circolatorio linfatico</b> .....	673		
Capillari linfatici .....	673		
Precollettori .....	674		
Collettori afferenti ed efferenti .....	675		
Tronchi linfatici e dotti linfatici principali .....	676		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b>			
<i>Edema</i> .....	676		
<i>Metastasi</i> .....	676		
<i>Invecchiamento</i> .....	676		
Punti focali .....	677		
Concetti chiave .....	679		
<b>29 SISTEMA EMPOIETICO</b>			
<b>E LINFOIDE</b> _____	681		
<i>Differenziamento di popolazioni staminali ematiche in organi dotati di nicchie e fattori differenziativi; meccanismi di difesa specifici mediati da anticorpi</i>			
<b>Organi emopoietici embrionali e adulti</b> .....	681		
Midollo osseo .....	681		
<b>Organi linfoidei</b> .....	685		
Timo .....	685		
Struttura del timo .....	685		
Sviluppo del timo .....	687		
Linfonodi .....	688		
Struttura del linfonodo .....	688		
Funzioni del linfonodo .....	692		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Allergie</i> .....	693		
Milza .....	695		
Struttura della milza .....	695		
Funzioni della milza .....	698		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Anemie</i> .....	699		
Tessuto linfoide associato alle mucose .....	699		
Funzioni del tessuto linfoide associato alle mucose .....	699		
<b>Risposta immunitaria</b> .....	700		
Immunità innata .....	703		
Immunità adattativa .....	703		
Risposte primaria e secondaria .....	703		
Tolleranza acquisita .....	704		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Patologie autoimmuni</i> .....	705		


Complesso maggiore di istocompatibilità .....	705
Anticorpi .....	707
<b>Linfocitopenia</b> .....	710
Differenziamento dei linfociti B .....	711
Differenziamento dei linfociti T .....	711
Linfociti natural killer .....	711
<i>Punti focali</i> .....	714
<i>Concetti chiave</i> .....	716

### 30 SISTEMA DIGERENTE 717

*Dalla masticazione all'assorbimento selettivo  
dei metaboliti; riassorbimento dell'acqua  
ed escrezione dei cataboliti*

**Caratteristiche morfofunzionali** ..... 717

**Sviluppo** ..... 717

 **CORRELAZIONI CLINICHE** *Difetti di sviluppo  
dell'intestino primitivo* ..... 720

**Anatomia microscopica** ..... 720

**Bocca** ..... 720

    Labbra ..... 720

    Palato ..... 722

    Tonsilla palatina ..... 722

    Guance ..... 722

    Lingua ..... 724

        Caratteristiche delle papille linguali ..... 725

        Calici gustativi ..... 726

        Tonsilla linguale ..... 730

    Denti ..... 730

        Polpa del dente ..... 730

        Dentina ..... 733

        Smalto ..... 734

        Cemento ..... 736

**Faringe** ..... 737

    Caratteristiche morfofunzionali ..... 737

    Anatomia microscopica ..... 737

        Tonaca mucosa ..... 737

        Fascia faringobasilar o fascia faringea ..... 737

        Tonaca muscolare ..... 737

        Tonaca avventizia ..... 739

 **CORRELAZIONI CLINICHE** *Disfagia* ..... 739

**Tubo digerente** ..... 740

    Anatomia microscopica ..... 740

        Tonache mucosa e sottomucosa ..... 740

        Tonaca muscolare ..... 740

        Tonaca avventizia e sierosa ..... 740

    Vascularizzazione e innervazione ..... 740

**Esofago** ..... 742

    Caratteristiche morfofunzionali ..... 742

    Sviluppo ..... 742

    Anatomia microscopica ..... 742

        Tonaca mucosa ..... 742

        Tonaca sottomucosa ..... 744

        Tonaca muscolare ..... 744

Tonaca avventizia ..... 744

 **CORRELAZIONI CLINICHE**

*Varici esofagee* ..... 744

*Esofagite da reflusso, disfagia, ernia iatale* .. 744

**Stomaco** ..... 744

    Anatomia microscopica di cardia, fondo e corpo .. 745

        Tonaca mucosa ..... 745

        Tonaca sottomucosa ..... 750

        Tonaca muscolare ..... 750

        Tonaca sierosa e tela sottosierosa ..... 750

 **CORRELAZIONI CLINICHE**

*Anemia megaloblastica* ..... 750

*Eccesso di gastrina* ..... 750

    Anatomia microscopica di piloro e giunzione

        gastroduodenale ..... 750

        Tonaca mucosa ..... 750

        Tonaca sottomucosa ..... 750

        Tonaca muscolare ..... 750

    Barriera gastrica ..... 750

        Giunzioni occludenti nella mucosa gastrica .... 751

        Mucine e muco ..... 751

 **CORRELAZIONI CLINICHE** *Ulcere gastriche* .... 752

**Intestino tenue** ..... 752

    Caratteristiche morfofunzionali ..... 753

    Anatomia microscopica ..... 753

        Tonaca mucosa ..... 753

        Tonaca sottomucosa ..... 757

        Tonaca muscolare ..... 759


    Diagnosi differenziale dei diversi distretti

        dell'intestino tenue ..... 759

**Intestino crasso** ..... 761

    Caratteristiche morfofunzionali ..... 761

    Anatomia microscopica dell'appendice vermiforme 761

 **CORRELAZIONI CLINICHE** *Appendicite* ..... 761

    Anatomia microscopica del colon ..... 761

        Tonaca mucosa ..... 763

        Tonaca sottomucosa ..... 763

        Tonaca muscolare ..... 763

        Tonaca sierosa ..... 763

    Anatomia microscopica del retto ..... 763

    Anatomia microscopica del canale anale ..... 764

 **CORRELAZIONI CLINICHE**

*Patologie dell'intestino* ..... 766

*Diverticolo di Meckel* ..... 767

**Peritoneo: mesoteli** ..... 767















*Punti focali* ..... 768

*Concetti chiave* ..... 769






### 31 GHIANDOLE ANNESSE AL SISTEMA DIGERENTE 771

*Idrolisi enzimatica dei metaboliti essenziali  
a opera di secreti di ghiandole extramurali  
e utilizzo di cataboliti per i processi digestivi*



<b>Ghiandole salivari</b> .....	771	<b>Faringe</b> .....	814
Ghiandole salivari maggiori .....	771	 CORRELAZIONI CLINICHE <i>Infiammazione della tonsilla faringea</i> .....	814
Sviluppo .....	771	<b>Laringe</b> .....	814
 CORRELAZIONI CLINICHE <i>Patologie legate a mutazioni del gene FGF10</i> .....	773	<b>Trachea</b> .....	817
Ghiandole parotidi .....	775	<b>Albero bronchiale</b> .....	820
Ghiandole sottomandibolari .....	775	Parte extralobulare .....	820
Ghiandole sottolinguali .....	775	Parte intralobulare: parenchima polmonare .....	820
 CORRELAZIONI CLINICHE <i>Sostanze antibatteriche della saliva</i> .....	776	Alveoli polmonari .....	823
Ghiandole salivari minori .....	776	 CORRELAZIONI CLINICHE	
<b>Pancreas</b> .....	778	<i>Sindrome da distress respiratorio neonatale</i> .	826
Caratteristiche morfofunzionali .....	778	<i>Fibrosi cistica</i> .....	826
Sviluppo .....	778	<i>Sindrome da distress respiratorio acuto</i> .....	826
 CORRELAZIONI CLINICHE <i>Pancreas anulare</i> .....	781	<i>Malattie polmonari croniche ostruttive</i> .....	826
Anatomia microscopica .....	781	<b>Pleura</b> .....	829
 CORRELAZIONI CLINICHE <i>Patologie del pancreas esocrino</i> .....	784	Punti focali .....	830
<b>Fegato</b> .....	784	Concetti chiave .....	832
Caratteristiche morfofunzionali .....	784	<b>33 SISTEMA URINARIO</b> .....	835
Sviluppo .....	784	<i>Ultrafiltrazione del plasma; rilascio selettivo dei cataboliti e riassorbimento di acqua e sali</i>	
Differenziamento degli epatociti .....	787	<b>Sviluppo</b> .....	835
Anatomia microscopica .....	787	<b>Rene</b> .....	840
Lobulo epatico: un concetto in evoluzione .....	788	 CORRELAZIONI CLINICHE	
Epatocito: struttura e funzioni .....	789	<i>Nefrite interstiziale</i> .....	841
Produzione e composizione della bile .....	795	<i>Fibrosi renale</i> .....	841
Rigenerazione epatica .....	797	Sistema vascolare .....	841
 CORRELAZIONI CLINICHE		Nefrone .....	841
<i>Patologie su base genetica</i> .....	797	Corpuscolo renale .....	845
<i>Patologie su base acquisita</i> .....	798	 CORRELAZIONI CLINICHE	
<i>Alterazioni del metabolismo epatico</i> .....	800	<i>Patologie del corpuscolo renale</i> .....	850
<b>Cistifellea e vie biliari extraepatiche</b> .....	800	<i>Nefropatie e componenti della GBM</i> .....	850
Caratteristiche morfofunzionali .....	800	<i>Nefropatie e podociti</i> .....	850
Sviluppo delle vie biliari .....	800	<i>Glomerulopatie e cellule dell'epitelio parietale glomerulare</i> .....	851
Sviluppo delle cellule epiteliali dei dotti biliari .....	802	<i>Patologie dei podociti e possibili bersagli terapeutici</i> .....	851
 CORRELAZIONI CLINICHE <i>Carcinomi epatocellulari</i> .....	802	Tubulo renale .....	854
Anatomia microscopica .....	803	 CORRELAZIONI CLINICHE <i>Patologie dei tubuli del nefrone</i> .....	859
Secrezione della bile .....	804	<b>Calici e pelvi renale</b> .....	862
 CORRELAZIONI CLINICHE <i>Patologie delle vie biliari</i> .....	804	<b>Uretere</b> .....	862
Punti focali .....	805	<b>Vescica urinaria</b> .....	862
Concetti chiave .....	807	<b>Uretra</b> .....	863
<b>32 SISTEMA RESPIRATORIO</b> .....	809	<b>Epitelio di transizione</b> .....	865
<i>Condizione dell'aria e plasma, scambi gassosi fra aria e plasma, fonazione</i>		 CORRELAZIONI CLINICHE <i>Infezioni urinarie</i> ..	865
<b>Sviluppo</b> .....	809	Punti focali .....	867
<b>Naso esterno, cavità nasali e seni paranasali</b> .....	809	Concetti chiave .....	869
 CORRELAZIONI CLINICHE		<b>34 SISTEMA RIPRODUTTORE</b> .....	871
<i>Starnuto</i> .....	813	<i>Differenziamento, maturazione e trasporto dei gameti nei due sessi.</i>	
<i>Sinusite</i> .....	813	<i>Ciclo mestruale, fecondazione, sviluppo</i>	

<b>Sviluppo</b> .....	871	<b>Sistema ipotalamoipofisario</b> .....	931
<b>Sistema genitale maschile</b> .....	871	Ipofisi .....	931
Testicolo .....	871	Adenoipofisi .....	931
Tubulo seminifero contorto .....	875	Neuroipofisi .....	938
Vie spermatiche .....	888	Controllo ipotalamico dell'adenoipofisi .....	942
Tubuli seminiferi retti e rete testis .....	888	CORRELAZIONI CLINICHE	
Condottini efferenti .....	889	<i>Ossitocina e proliferazione cellulare</i> .....	942
Epididimo .....	889	<i>Diabete insipido</i> .....	942
Dotto deferente .....	892	<i>Gigantismo, acromegalia</i>	
Ghiandole annesse alle vie spermatiche .....	893	<i>e nanismo ipofisario</i> .....	942
Vescicole seminali .....	893	<i>Iperprolattinemia</i> .....	942
Prostata .....	895	<i>Infertilità</i> .....	943
CORRELAZIONI CLINICHE <i>Patologie</i>		<i>Ipotiroidismo</i> .....	943
<i>della prostata</i> .....	896	<i>Malattia di Addison</i> .....	943
Ghiandole bulbouretrali .....	897	<i>Malattia di Cushing</i> .....	943
Organi genitali esterni .....	897	<i>Cellule della castrazione</i> .....	943
Pene .....	897	<b>Ghiandola pineale</b> .....	943
<b>Sistema genitale femminile</b> .....	897	Anatomia microscopica .....	943
Ovaio .....	898	Pinealociti .....	943
Dal follicolo ovarico primordiale		Cellule gliali interstiziali .....	944
al follicolo ovarico maturo .....	901	Funzioni .....	944
Corpo luteo .....	904	CORRELAZIONI CLINICHE <i>Tumori</i>	
Cellule endocrine dell'ovaio .....	905	<i>della ghiandola pineale</i> .....	944
Oogenesi .....	909	<b>Ghiandola tiroide</b> .....	946
Tube uterine .....	910	Anatomia microscopica .....	946
CORRELAZIONI CLINICHE <i>Gravidanze</i>		Tireociti T .....	946
<i>ectopiche</i> .....	912	Tireociti C .....	949
Utero .....	912	CORRELAZIONI CLINICHE <i>Iperitiroidismo</i>	
Endometrio .....	912	<i>(sindrome di Graves-Basedow)</i>	
CORRELAZIONI CLINICHE <i>Uovo di Naboth</i> .....	913	<i>e ipotiroidismo</i> .....	949
Miometro .....	914	<b>Ghiandole paratiroidi</b> .....	950
Perimetro .....	914	Anatomia microscopica .....	950
CORRELAZIONI CLINICHE <i>Pap test</i> .....	914	Cellule principali .....	951
<i>Patologie dell'utero: endometriosi</i> .....	917	Cellule ossifile .....	952
Vagina .....	917	CORRELAZIONI CLINICHE <i>Patologie</i>	
CORRELAZIONI CLINICHE <i>Striscio vaginale</i> .....	919	<i>delle ghiandole paratiroidi</i> .....	952
Organi genitali esterni .....	919	<b>Ghiandole surrenali</b> .....	953
Monte del pube .....	919	Zona corticale .....	953
Piccole e grandi labbra .....	919	Azione degli ormoni della zona corticale .....	957
Vestibolo della vagina .....	919	Zona midollare .....	960
Ghiandola vestibolare maggiore .....	919	Azione degli ormoni della zona midollare .....	961
Clitoride .....	919	CORRELAZIONI CLINICHE <i>Patologie</i>	
Bulbi del vestibolo .....	919	<i>della ghiandola surrenale</i> .....	961
<b>Capacitazione e Fecondazione</b> .....	919	<b>Isole pancreatiche</b> .....	962
<i>Punti focali</i> .....	923	Anatomia microscopica .....	963
<i>Concetti chiave</i> .....	926	Cellule $\beta$ .....	965
<b>35 SISTEMA ENDOCRINO</b> .....	927	Cellule $\alpha$ .....	967
<i>Sistemi cellulari diffusi in altri tessuti od organi,</i>		Cellule $\delta$ .....	968
<i>o strutturati in organi, capaci di secernere ormoni,</i>		Cellule PP .....	968
<i>inducendo risposte in cellule bersaglio</i>		Cellule $\epsilon$ , G e D <sub>1</sub> .....	968
<i>dotate di recettori specifici</i>		Regolazione della glicemia .....	968
<b>Organizzazione morfofunzionale</b> .....	927	CORRELAZIONI CLINICHE	
		<i>Diabete mellito</i> .....	968

<i>Patologie dovute ad altri ormoni</i>			
<i>pancreatici</i> . . . . .	969		
<b>Sistema endocrino diffuso</b> . . . . .	969		
Natura del secreto delle cellule SED . . . . .	970		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Patologie del SED</i> . . . . .	973		
Funzioni . . . . .	973		
Paragangli . . . . .	975		
Glomi . . . . .	976		
Glomo aortico . . . . .	976		
Glomo carotideo . . . . .	977		
Glomo giugulare o corpo timpanico . . . . .	978		
Glomo coccigeo o paraganglio coccigeo o corpo coccigeo . . . . .	978		
Punti focali . . . . .	979		
Concetti chiave . . . . .	980		
<b>36 SISTEMA NERVOSO</b> . . . . .	981		
<i>Analisi, processazione e integrazione</i> <i>delle informazioni sensitive speciali, somatiche</i> <i>e viscerali finalizzate all'elaborazione</i> <i>di una risposta motoria coordinata</i> <i>(somatica e viscerale)</i>			
<b>Caratteristiche morfofunzionali</b> . . . . .	981		
<b>Sistema nervoso centrale</b> . . . . .	986		
Midollo spinale . . . . .	988		
Sostanza grigia . . . . .	988		
Sostanza bianca . . . . .	990		
Tronco encefalico . . . . .	991		
Sostanza grigia . . . . .	993		
Sostanza bianca . . . . .	1003		
Cervelletto . . . . .	1003		
Corteccia cerebellare . . . . .	1004		
Nuclei propri . . . . .	1012		
Corpo midollare . . . . .	1014		
Diencefalo . . . . .	1014		
Sostanza grigia . . . . .	1014		
Sostanza bianca . . . . .	1018		
Emisferi cerebrali (telencefalo) . . . . .	1018		
Nuclei della base . . . . .	1019		
Corteccia cerebrale . . . . .	1021		
Neuroni specchio . . . . .	1032		
Centro semiovale e sistema delle capsule . . . . .	1032		
<b>Sistema nervoso periferico</b> . . . . .	1036		
Nervi spinali e nervi cranici . . . . .	1036		
Gangli . . . . .	1040		
<b>Organogenesi</b> . . . . .	1040		
Punti focali . . . . .	1050		
Concetti chiave . . . . .	1052		
<b>37 RECETTORI E ORGANI DI SENSO</b> . . . . .	1055		
<i>Modalità di accesso al sistema nervoso</i> <i>delle informazioni sensoriali</i> <i>dall'ambiente esterno e dal corpo umano</i>			
<b>Recettori</b> . . . . .	1055		
Classificazione dei recettori . . . . .	1055		
<b>Recettori della sensibilità generale</b> . . . . .	1057		
Terminazioni nervose libere . . . . .	1057		
Corpuscoli sensitivi tattili . . . . .	1059		
Menischi tattili . . . . .	1059		
Corpuscoli tattili di Meissner . . . . .	1059		
Corpuscoli fusiformi di Ruffini . . . . .	1059		
Corpuscoli lamellari di Pacini . . . . .	1062		
Meccanocettori associati ai follicoli piliferi . . . . .	1062		
Altri tipi di corpuscoli sensitivi tattili . . . . .	1063		
Fusi neuromuscolari . . . . .	1064		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Patologie</i> <i>del fuso neuromuscolare</i> . . . . .	1064		
Organo tendineo di Golgi . . . . .	1066		
<b>Organi di senso</b> . . . . .	1066		
Organo dell'olfatto . . . . .	1066		
Tonaca mucosa olfattiva . . . . .	1066		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Anosmia</i> . . . . .	1070		
Organo del gusto . . . . .	1070		
Calici gustativi . . . . .	1070		
Organi dell'udito e dell'equilibrio . . . . .	1074		
Organogenesi dell'orecchio . . . . .	1076		
Organo dell'udito . . . . .	1076		
Organo dell'equilibrio . . . . .	1089		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Patologie</i> <i>dell'organo dell'udito e dell'equilibrio</i> . . . . .	1095		
Organo della vista . . . . .	1095		
Sviluppo dell'occhio . . . . .	1099		
Tonaca fibrosa del bulbo oculare . . . . .	1099		
Tonaca vascolare del bulbo oculare . . . . .	1100		
Tonaca nervosa del bulbo oculare . . . . .	1107		
Organi accessori dell'occhio . . . . .	1118		
 <b>CORRELAZIONI CLINICHE</b> <i>Trapianto di cornea</i> . . . . .	1123		
<i>Uveiti</i> . . . . .	1123		
<i>Glaucoma</i> . . . . .	1123		
<i>Cataratta</i> . . . . .	1123		
<i>Distacco della retina e maculopatie</i> . . . . .	1123		
<i>Retinite pigmentosa</i> . . . . .	1123		
<i>Congiuntiviti</i> . . . . .	1123		
Punti focali . . . . .	1124		
Concetti chiave . . . . .	1124		

## APPENDICE

<b>38 METODICHE DI INDAGINE</b> .....	1129		
<i>Basi teoriche e procedurali</i>			
<b>Colture cellulari</b> .....	1129		
Linee cellulari .....	1129		
Allestimento di colture cellulari .....	1131		
Separazione di cellule in coltura .....	1131		
<b>Metodiche biochimiche molecolari</b> .....	1131		
Proteine .....	1133		
Acidi nucleici .....	1133		
Transfezione cellulare .....	1139		
<b>Metodiche di indagine morfologica</b> .....	1139		
Microscopia luce .....	1141		
Microscopio a contrasto di fase .....	1143		
Microscopio a luce polarizzata .....	1143		
Microscopio a fluorescenza .....	1143		
Microscopio confocale a scansione laser .....	1143		
Microscopia elettronica .....	1147		
Microscopio elettronico a trasmissione .....	1147		
Microscopio elettronico a scansione .....	1147		
<b>Metodi citologici di indagine</b> .....	1147		
Allestimento dei preparati per la microscopia .....	1147		
Fissazione .....	1149		
Inclusione .....	1149		
Microtomia .....	1150		
		Colorazione .....	1150
		Immunoenzimatica .....	1151
		Immunofluorescenza .....	1151
		Sonde molecolari fluorescenti .....	1151
		Ibridazione in situ .....	1153
		Autoradiografia .....	1153
		Allestimento dei preparati	
		per la microscopia elettronica .....	1153
		Fissazione .....	1153
		Inclusione .....	1155
		Ultramicrotomia .....	1155
		Congelamento-frattura, repliche .....	1155
		Colorazione negativa .....	1155
		Immunogold .....	1155
		Autoradiografia .....	1157
		Metodiche di allestimento	
		di preparati per la microscopia elettronica	
		a scansione .....	1157
		<b>ACRONIMI</b> .....	1161
		<b>INDICE ANALITICO</b> .....	1173