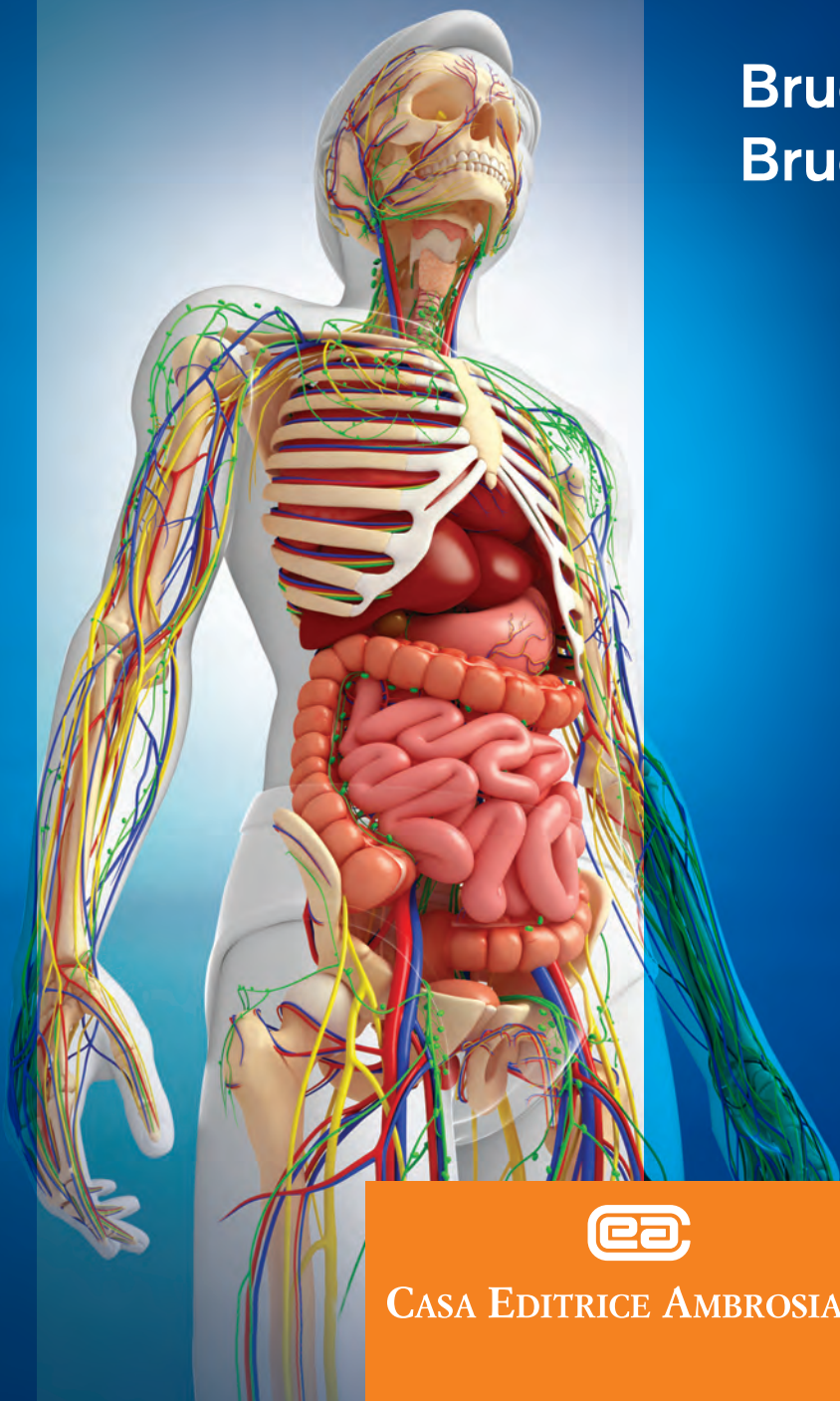


BERNE & LEVY FISIOLOGIA

SETTIMA EDIZIONE

Bruce M. Koeppen
Bruce A. Stanton



CASA EDITRICE AMBROSIANA

BERNE & LEVY FISIOLOGIA

SETTIMA EDIZIONE

CURATORI

Bruce M. Koeppen, MD, PhD

Dean

Frank H. Netter MD School of Medicine
Quinnipiac University
Hamden, Connecticut

Bruce A. Stanton, PhD

Andrew C. Vail Professor

Microbiology, Immunology, and Physiology
Director of the Lung Biology Center
Geisel School of Medicine at Dartmouth
Hanover, New Hampshire

EDIZIONE ITALIANA A CURA DI

Giuseppe Spidalieri

Università degli Studi di Ferrara



CASA EDITRICE AMBROSIANA

Autori

Kim E. Barrett, PhD

Distinguished Professor of Medicine
University of California, San Diego, School of Medicine
La Jolla, California

Parte 6: Il sistema gastrointestinale

Michelle M. Cloutier, MD

Professor
Department of Pediatrics
University of Connecticut School of Medicine
Farmington, Connecticut

and

Director
Asthma Center
Connecticut Children's Medical Center
Hartford, Connecticut

Parte 5: Il sistema respiratorio

John R. Harrison, PhD

Associate Professor
Department of Craniofacial Sciences
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut

Parte 8: I sistemi endocrino e riproduttivo

Bruce M. Koeppen, MD, PhD

Dean
Frank H. Netter MD School of Medicine
Quinnipiac University
Hamden, Connecticut

Parte 1: Fisiologia cellulare

Parte 7: Il rene

Eric J. Lang, MD, PhD

Associate Professor
Department of Neuroscience and Physiology
New York University School of Medicine
New York, New York

Parte 2: Il sistema nervoso

Achilles J. Pappano, PhD

Professor Emeritus
Department of Cell Biology
Calhoun Cardiology Center
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut

Parte 4: Il sistema cardiovascolare

Helen E. Raybould, PhD

Professor
Department of Anatomy, Physiology, and Cell Biology
University of California-Davis
School of Veterinary Medicine
Davis, California

Parte 6: Il sistema gastrointestinale

Kalman Rubinson, PhD

Emeritus Professor
Department of Neuroscience and Physiology
New York University School of Medicine
New York, New York

Parte 2: Il sistema nervoso

Bruce A. Stanton, PhD

Andrew C. Vail Professor
Microbiology, Immunology, and Physiology
Director of the Lung Biology Center
Geisel School of Medicine at Dartmouth
Hanover, New Hampshire

Parte 1: Fisiologia cellulare

Parte 7: Il rene

Roger S. Thrall, PhD

Professor Emeritus
Immunology and Medicine
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut

and

Director of Clinical Research
Department of Research
Hospital for Special Care
New Britain, Connecticut

Parte 5: Il sistema respiratorio

James M. Watras, PhD

Associate Professor
Department of Cell Biology
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut

Parte 3: Il muscolo

Bruce A. White, PhD

Professor
Department of Cell Biology
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut

Parte 8: I sistemi endocrino e riproduttivo

Withrow Gil Wier, PhD

Professor
Department of Physiology
University of Maryland, Baltimore
Baltimore, Maryland

Parte 4: Il sistema cardiovascolare

Comitato dei revisori

Desideriamo esprimere la nostra gratitudine a tutti i nostri colleghi e studenti per le critiche costruttive ricevute durante la revisione di questo libro.

Hannah Carey, PhD

University of Wisconsin, Madison
School of Veterinary Medicine
Madison, Wisconsin

Parte 6: Il sistema gastrointestinale

Nathan Davis, PhD

Professor of Medical Sciences
Frank H. Netter MD School of Medicine
Quinnipiac University
Hamden, Connecticut

Parte 8: I sistemi endocrino e riproduttivo

L. Lee Hamm, MD

Senior Vice President and Dean
Tulane University School of Medicine
New Orleans, Louisiana

Capitolo 37: Ruolo del rene nella regolazione dell'equilibrio acido-base

Douglas McHugh, PhD

Associate Professor of Medical Sciences
Frank H. Netter MD School of Medicine
Quinnipiac University
Hamden, Connecticut

Parte 1: Fisiologia cellulare

Orson Moe, MD

The Charles Pak Distinguished Chair in Mineral Metabolism
Donald W. Seldin Professorship in Clinical Investigation
University of Texas Southwestern Medical Center
Dallas, Texas

Parte 7: Il rene

R. Brooks Robey, MD, FASN FAHA

Associate Chief of Staff for Research
Chief of Nephrology at the White River Junction VA Medical Center
Geisel School of Medicine at Dartmouth
Hanover, New Hampshire

Parte 7: Il rene

Marion Siegman, PhD

Professor and Chair
Department of Molecular Physiology and Biophysics
Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University
Philadelphia, Pennsylvania

Capitolo 14: Muscolo liscio

Travis Solomon, MD, PhD

School of Medicine
University of Missouri
Kansas City, Missouri

Parte 6: Il sistema gastrointestinale

Nancy Wills, PhD

Emeritus Professor of Medical Sciences
Frank H. Netter MD School of Medicine
Quinnipiac University
Hamden, Connecticut

Parte 1: Fisiologia cellulare

Indice generale

Prefazione all'edizione inglese

XV

PARTE 1

Fisiologia cellulare

Bruce M. Koeppen e Bruce A. Stanton

1 ■ Principi di funzionamento delle cellule e delle loro membrane

Cellule eucariote

3

Membrana plasmatica

3

Trasporto vescicolare

9

Principi di base del trasporto dei soluti e dell'acqua

10

Diffusione

10

Gradiente elettrochimico

12

Trasporto attivo e passivo

14

Osmosi e pressione osmotica

14

Osmolarità e osmolalità

16

Tonicità

16

Pressione oncotica

17

Gravità specifica

17

Ulteriori letture

18

2 ■ Omeostasi: volume e composizione dei compartimenti liquidi dell'organismo

Concetto di equilibrio *steady state*

19

Volumi e composizione dei compartimenti liquidi dell'organismo

19

Definizione e volume dei compartimenti dei liquidi corporei

21

Movimento dell'acqua tra i compartimenti liquidi corporei

21

Composizione dei compartimenti liquidi corporei

22

Mantenimento dell'omeostasi cellulare

24

Composizione ionica delle cellule

25

Potenziale di membrana

25

Regolazione del volume cellulare

26

Principi del trasporto epiteliale

27

Struttura dell'epitelio

30

Trasporto vettoriale

30

Movimento transepiteliale di acqua

32

Regolazione del trasporto epiteliale

35

Ulteriori letture

36

3 ■ Trasduzione del segnale, recettori di membrana, secondi messaggeri e regolazione dell'espressione genica

Comunicazione intercellulare

38

Recettori

39

Recettori e vie di trasduzione del segnale

42

45

Vie di trasduzione del segnale dei canali ionici regolati da ligandi

47

Vie di trasduzione del segnale accoppiate a proteine G

47

Le proteinfosfatasi e le fosfodiesterasi si oppongono all'attivazione delle chinasi dei nucleotidi ciclici

51

Vie di trasduzione del segnale dei recettori legati a enzimi

51

Regolazione dell'espressione genica mediante vie di trasduzione del segnale

53

Vie di trasduzione del segnale dei recettori nucleari

53

Vie di trasduzione del segnale della superficie cellulare controllano l'espressione genica

53

Ulteriori letture

54

PARTE 2

Il sistema nervoso

Eric J. Lang e Kalman Rubinson

4 ■ Sistema nervoso: introduzione alle sue cellule e ai suoi sistemi

57

Componenti cellulari del sistema nervoso

57

Neuroni

58

Glia

61

Sistema nervoso periferico

62

Sistema nervoso centrale

64

Anatomia regionale del SNC

64

Liquido cerebrospinale

66

Barriera emato-encefalica

68

Reazioni del tessuto nervoso alle lesioni

68

Degenerazione

68

Rigenerazione

69

Ulteriori letture

70

5 ■ Genesi e conduzione del potenziale d'azione

71

Potenziali di membrana

71

Osservazioni sui potenziali di membrana

71

Risposta passiva

72

Risposta locale

75

Risposta sopra-soglia: il potenziale d'azione

75

Basi ioniche dei potenziali d'azione

76

Canali ionici e barriere

77

Le caratteristiche dei canali Na^+ e K^+ forniscono una spiegazione delle variazioni di conduttanza nel corso dei potenziali d'azione

77

Accomodazione

80

Periodi refrattari

81

Conduzione del potenziale d'azione

82

Il potenziale d'azione come segnale autorinforzante

82

La velocità di conduzione del potenziale d'azione è correlata con il diametro dell'assone

83

La mielinizzazione aumenta in misura cospicua la velocità di conduzione	83	Processi di trasduzione nel sistema somatosensitivo	136
Conseguenze funzionali della mielinizzazione	85	Meccanotrasduzione	136
Trasduzione sensoriale	85	Trasduzione termica	136
Campi recettivi	88	Modulazione dei processi di trasduzione	137
Codificazione delle informazioni con i potenziali d'azione	88	Controllo centrifugo della sensibilità somatica	137
Codificazione sensoriale	89	<i>Ulteriori letture</i>	140
<i>Ulteriori letture</i>	91	8 ■ Sensi speciali	141
6 ■ Trasmissione sinaptica	92	Sistema visivo	141
Sinapsi elettriche	92	Struttura dell'occhio	142
Sinapsi chimiche	93	Retina	143
L'ingresso del calcio è il segnale per la liberazione del neurotrasmettitore	96	Vie visive	152
Vescicole sinaptiche e natura quantale della liberazione del neurotrasmettitore	98	Corteccia visiva extrastriata	156
Apparato molecolare attraverso il quale avviene la liberazione delle vescicole	98	Altre vie visive	157
Le vescicole sinaptiche vengono riciclate	99	Sistemi uditivo e vestibolare	157
Potenziali postsinaptici	100	Udito	157
Integrazione sinaptica	103	Sistema vestibolare	166
Modulazione dell'attività sinaptica	105	Sensi chimici	171
Facilitazione da impulsi appaiati	105	Gusto	171
Potenziamento post-tetanico	105	Olfatto	173
Depressione sinaptica	106	<i>Ulteriore lettura</i>	177
I recettori presinaptici possono modulare il rilascio del neurotrasmettitore	107	9 ■ Organizzazione delle funzioni motorie	178
Modificazioni a lungo termine della forza delle sinapsi	107	Principi dell'organizzazione del midollo spinale	179
Neurotrasmettitori	108	Motoneuroni somatici	179
Neurotrasmettitori di basso peso molecolare	108	Organizzazione topografica dei motoneuroni del corno ventrale	181
Peptidi	112	Riflessi spinali	182
Neurotrasmettitori gassosi	114	Analisi dell'organizzazione del midollo spinale mediante i riflessi	192
Recettori dei neurotrasmettitori	114	Vie motorie discendenti	194
Recettori dell'acetilcolina	115	Classificazione delle vie motorie discendenti	194
Recettori degli aminoacidi inibitori: recettori del GABA e della glicina	115	Sistema laterale	194
Recettori degli aminoacidi eccitatori: recettori del glutammato	117	Sistema mediale	196
Recettori delle purine (ATP)	118	Vie monoaminergiche	197
Recettori delle amine biogene: recettori della serotonina, della dopamina, della noradrenalina, dell'adrenalina e dell'istamina	118	Deficit motori indotti da lesioni delle vie motorie discendenti	197
Recettori dei neuropeptidi	118	Preparato decerebrato	197
Recettori dei neurotrasmettitori gassosi	118	Controllo troncoencefalico della postura e del movimento	198
<i>Ulteriori letture</i>	119	Riflessi posturali	198
7 ■ Sistema somatosensitivo	120	Controllo troncoencefalico della locomozione	199
Suddivisioni del sistema somatosensitivo	122	Contributo della corteccia cerebrale al controllo motorio	199
Tatto discriminativo e propriocezione	122	Aree motorie corticali	201
Innervazione della cute	122	Organizzazione somatotopica delle aree motorie corticali	201
Innervazione del corpo	126	Connessioni delle aree motorie della corteccia cerebrale	204
Innervazione della faccia	127	Attività delle cellule della corteccia motrice	204
Vie somatosensitive centrali per il tatto discriminativo e la propriocezione	127	Attività delle cellule di altre aree motorie della corteccia cerebrale	207
Aree somatosensitive talamiche e corticali	129	Contributo del cervelletto al controllo motorio	207
Talamo	129	Visione d'insieme del ruolo del cervelletto nel controllo motorio	207
Corteccia somatosensitiva	130	Conseguenze comportamentali delle lesioni del cervelletto	208
Sensazioni di dolore e sensazioni termiche	132	Organizzazione del cervelletto	208
Nocicettori e fibre afferenti primarie	132	Corteccia cerebellare	209
Vie centrali per il dolore	133	Nuclei cerebellari	214
Dolore neuropatico	135	Attività delle cellule del Purkinje della corteccia cerebellare nel contesto della coordinazione motoria	215
		Contributo dei gangli della base al controllo motorio	216
		Organizzazione dei gangli della base e dei nuclei ad essi associati	216
		Connessioni e meccanismi operativi dei gangli della base	216
		Azioni dei neuroni della pars compacta della substantia nigra sullo striato	219

Suddivisione dello striato in striosomi e matrice	219
Ruolo dei gangli della base nel controllo motorio	219
Movimento oculare	220
Tipi di movimenti oculari	220
Circuiti nervosi e neuroni implicati nel movimento oculare	222

Ulteriori letture

10 ■ Funzioni integrative del sistema nervoso

Corteccia cerebrale	230
Neocortex	230
Archicortex e paleocortex	232
Funzioni dei lobi della corteccia cerebrale	234
Attività elettrica della corteccia cerebrale	235
Potenziali evocati	237
Ciclo sonno-veglia	237
Dominanza cerebrale e linguaggio	238
Comunicazione interemisferica e corpo calloso	240
Apprendimento e memoria	241

Ulteriore lettura

11 ■ Sistema nervoso autonomo e suo controllo centrale

Organizzazione del sistema nervoso autonomo	249
Sistema nervoso simpatico	250
Sistema nervoso parasimpatico	251
Fibre afferenti viscerali	252
Sistema nervoso enterico	253
Gangli del sistema nervoso autonomo	253
Neurotrasmettitori	254
Neurotrasmettitori dei gangli del sistema nervoso autonomo	254
Neurotrasmettitori dei neuroni postgangliari	254
Controllo centrale delle funzioni del sistema nervoso autonomo	254
Esempi del controllo di alcuni organi da parte del sistema nervoso autonomo	258
Centri cerebrali del sistema nervoso autonomo	260
Influenze nervose sul sistema immunitario	265

Ulteriori letture

PARTE 3

Il muscolo

James M. Watras

12 ■ Fisiologia del muscolo scheletrico

Organizzazione del muscolo scheletrico	269
Controllo dell'attività del muscolo scheletrico	270
Nervi motori e unità motrici	275
Accoppiamento eccitazione-contrazione	275
Interazione actina-miosina: formazione dei ponti trasversali	276
Cicli dei ponti trasversali e accorciamento del sarcomero	279
Tipi di muscolo scheletrico	281
Modulazione della forza di contrazione	284
Reclutamento	284
Tetano	284
Modulazione della forza da parte degli archi riflessi	285
Riflesso da stiramento	285
Organi tendinei di Golgi	285

Tono del muscolo scheletrico	286
Fonti di energia durante la contrazione	286
Adenosintrifosfato	286
Fosfocreatina	286
Carboidrati	286
Acidi grassi e trigliceridi	287
Debito di ossigeno	287
Fatica	287
Crescita e sviluppo	288
Denervazione, reinnervazione e innervazione crociata	290
Risposta all'esercizio	292
Comparsa ritardata del dolore muscolare	292
Proprietà biofisiche del muscolo scheletrico	293
Relazione tensione-lunghezza	293
Relazione forza-velocità	293
<i>Ulteriori letture</i>	295

13 ■ Muscolo cardiaco

Organizzazione di base delle cellule muscolari cardiache	296
Controllo dell'attività del muscolo cardiaco	296
Accoppiamento eccitazione-contrazione	299
Meccanismo della contrazione	300
Rilasciamento del muscolo cardiaco	301
Regolazione della forza di contrazione	301
Calcio intracellulare	301
Agonisti β -adrenergici	302
Stiramento	303
Metabolismo del muscolo cardiaco	304
Ipertrofia del muscolo cardiaco	305
<i>Ulteriori letture</i>	307

14 ■ Muscolo liscio

Visione d'insieme del muscolo liscio	308
Tipi di muscolo liscio	308
Struttura delle cellule muscolari lisce	309
Contatti tra cellula e cellula	310
Cellule e membrane	310
Apparato contrattile	312
Citoscheletro	312
Controllo dell'attività del muscolo liscio	312
Innervazione del muscolo liscio	315
Regolazione della contrazione	315
Contrazione fasica e contrazione tonica	317
Energetica e metabolismo	318
Regolazione della concentrazione mioplasmatica del calcio	319
Reticolo sarcoplasmatico	319
Sarcolemma	321
Risposta miogenica	323
Sviluppo e ipertrofia	323
Funzioni di sintesi e di secrezione	324
Proprietà biofisiche del muscolo liscio	324
Relazione tensione-lunghezza	324
Relazione forza-velocità	325
<i>Ulteriori letture</i>	327

PARTE 4**Il sistema cardiovascolare***Achilles J. Pappano e Withrow Gil Wier***15 ■ Visione d'insieme della circolazione**

Cuore	331
Circuito cardiovascolare	331
Vasi sanguigni	332
<i>Ulteriori letture</i>	334

16 ■ Elementi della funzione cardiaca

Proprietà elettriche del cuore	335
Potenziale d'azione cardiaco	335
Potenziali d'azione a risposta rapida	337
Potenziali d'azione a risposta lenta	342
Conduzione nelle fibre cardiache	343
Conduzione delle risposte rapide	343
Conduzione delle risposte lente	344
Eccitabilità cardiaca	345
Risposte rapide	345
Risposte lente	345
Effetti della lunghezza del ciclo	346
Eccitazione naturale del cuore ed elettrocardiogramma	346
Nodo senoatriale	347
Conduzione atriale	350
Conduzione atrioventricolare	351
Conduzione ventricolare	352
Rientro	353
Attività indotta	354
Elettrocardiografia	355
Elettrocardiografia scalare	355
Derivazioni standard dagli arti	356
Aritmie	358
Ritmi senoatriali alterati	358
Blocchi della conduzione atrioventricolare	358
Depolarizzazioni premature	358
Tachicardie da foci ectopici	361
Fibrillazione	361
Pompa cardiaca	362
Struttura del cuore in rapporto alla funzione	363
Anatomia funzionale	363
Ciclo cardiaco	369
Determinazione della gittata cardiaca	373
<i>Ulteriori letture</i>	378

17 ■ Proprietà del sistema vascolare

Emodinamica	379
Velocità del sangue	379
Relazioni tra velocità e pressione	380
Relazioni tra pressione e flusso	380
Proprietà reologiche del sangue	384
Sistema arterioso	386
Elasticità delle arterie	386
Fattori determinanti della pressione sanguigna arteriosa	386
Misura della pressione arteriosa nell'Uomo	390

Sistema venoso	391
Capacità e resistenza	391
Gravità	392
Attività muscolare e valvole venose	392
Microcircolazione e sistema linfatico	393
Microcircolazione	393
Sistema linfatico	402
Circolazione coronarica	403
Anatomia funzionale dei vasi coronarici	403
Fattori che influenzano il flusso ematico coronarico	403
Effetti della riduzione del flusso ematico coronarico	407
Circolazione coronarica collaterale e vasodilatatori	408
Circolazione cutanea	409
Regolazione del flusso ematico cutaneo	409
Colore della cute: relazione tra volume ematico cutaneo, ossiemoglobina e flusso sanguigno	411
Circolazione nel muscolo scheletrico	411
Regolazione del flusso ematico nel muscolo scheletrico	411
Circolazione cerebrale	413
Regolazione del flusso ematico cerebrale	413
Circolazione intestinale	415
Anatomia	415
Regolazione nervosa	416
Autoregolazione	416
Iperemia funzionale	417
Circolazione epatica	417
Anatomia	417
Emodinamica	417
Regolazione del flusso	418
Circolazione fetale	418
Circolazione intrauterina	418
Modificazioni circolatorie alla nascita	420
<i>Ulteriori letture</i>	422
18 ■ Regolazione del cuore e del sistema vascolare	423
Regolazione della frequenza cardiaca e della prestazione del miocardio	423
Controllo nervoso della frequenza cardiaca	423
Vie parasimpatiche	424
Vie simpatiche	425
Controllo da parte dei centri superiori	425
Riflessi dai barocettori	426
Riflesso di Bainbridge, recettori atriali e peptide natriuretico atriale	426
Aritmia sinusale respiratoria	427
Riflessi dai chemocettori	428
Riflessi dai recettori ventricolari	429
Regolazione della prestazione del miocardio	430
Regolazione intrinseca della prestazione del miocardio	430
Regolazione estrinseca della prestazione del miocardio	434
Regolazione della circolazione periferica	438
Controllo intrinseco o locale del flusso sanguigno periferico	438
Controllo estrinseco del flusso sanguigno periferico	441
Equilibrio tra fattori estrinseci e intrinseci nella regolazione del flusso sanguigno periferico	446
<i>Ulteriori letture</i>	448

19 ■ Controllo integrato del sistema cardiovascolare 449

Regolazione della gittata cardiaca e della pressione sanguigna	449
Curva della funzione vascolare	450
Effetti dell'arresto cardiaco sulla pressione arteriosa e venosa	450
Fattori che influenzano la curva della funzione vascolare	452
Relazioni tra curva della funzione cardiaca e curva della funzione vascolare	454
Accoppiamento tra cuore e sistema vascolare	454
Contrattilità del miocardio	455
Volume del sangue	456
Resistenza periferica	457
Un modello teorico più completo: il sistema a doppia pompa	458
Ruolo della frequenza cardiaca nel controllo della gittata cardiaca	460
Fattori ausiliari che modificano il sistema venoso e la gittata cardiaca	462
Effetti circolatori dell'attività respiratoria	462
Relazioni tra fattori centrali e periferici nel controllo della circolazione	462
Esercizio fisico	463
Emorragia	468
<i>Ulteriori letture</i>	474

PARTE 5**Il sistema respiratorio**

Michelle M. Cloutier e Roger S. Thrall

20 ■ Introduzione al sistema respiratorio 477

Relazioni tra struttura anatomica e funzioni dei polmoni	477
Vie aeree superiori: naso, seni e faringe	477
Vie aeree inferiori: trachea, bronchi, bronchioli e unità respiratorie	479
Sistemi circolatori del polmone	481
Circolazione polmonare	481
Circolazione bronchiale	484
Innervazione	484
Controllo centrale della respirazione	485
Muscoli della respirazione	485
Embriologia, sviluppo, invecchiamento e processi riparativi del polmone	487
<i>Ulteriori letture</i>	488

21 ■ Meccanica statica dei polmoni e della parete toracica 489

Pressioni nel sistema respiratorio	489
Come viene creato un gradiente pressorio	490
Volumi polmonari	490
Misura dei volumi polmonari	491
Determinanti del volume polmonare	493
Relazioni pressione-volume	493
Compliance polmonare	494
Tensione superficiale e surfattante	494
Tensione superficiale	494
Surfattante	496
<i>Ulteriori letture</i>	497

22 ■ Meccanica dinamica dei polmoni e della parete toracica 498

Meccanica polmonare dinamica	498
Flusso d'aria nelle vie aeree	498
Resistenza delle vie aeree	499
Fattori che contribuiscono alla resistenza delle vie aeree	500
Regolazione neuromorale della resistenza delle vie aeree	500
Misura del flusso espiratorio	500
Determinanti del flusso massimo	502
Limitazione del flusso e punto di ugual pressione	503
Compliance dinamica	505
Lavoro respiratorio	505
<i>Ulteriori letture</i>	507

23 ■ Ventilazione, perfusione e relazioni ventilazione-perfusione 508

Ventilazione	508
Ventilazione dello spazio morto anatomico e fisiologico	508
Spazio morto anatomico	508
Spazio morto fisiologico	509
Ventilazione alveolare	509
Composizione dell'aria	509
Composizione del gas alveolare	510
Composizione dei gas nel sangue arterioso	512
Distribuzione della ventilazione	512
Resistenza vascolare polmonare	513
Distribuzione del flusso sanguigno polmonare	514
Regolazione attiva del flusso sanguigno	515
Relazioni ventilazione-perfusione	515
Differenze regionali nei rapporti ventilazione/perfusione	516
Differenza alveolo-arteriosa dell'ossigeno	516
Ipossiemia arteriosa e ipossia	517
Anomalie delle relazioni ventilazione/perfusione e shunt	518
Rapporto ventilazione/perfusione basso	519
Ipoventilazione alveolare	520
Anomalie della diffusione	520
Meccanismi dell'ipercapnia	520
Effetti della respirazione di O ₂ al 100% sulle alterazioni dei gas nel sangue arterioso	521
Differenze regionali	521
<i>Ulteriori letture</i>	522
24 ■ Trasporto dell'ossigeno e dell'anidride carbonica	523
Diffusione dei gas	523
Diffusione dei gas nei polmoni dalle regioni con pressione parziale più elevata a quelle con pressione parziale più bassa	523
Gli scambi di ossigeno e anidride carbonica nei polmoni sono limitati dalla diffusione	524
Trasporto dell'ossigeno	525
Emoglobina	525
Curva di dissociazione dell'ossiemoglobina	526
Fattori fisiologici che spostano la curva di dissociazione dell'ossiemoglobina	526

Saturazione, contenuto e cessione di ossigeno	528	28 ■ Fasi cefalica, orale ed esofagea della risposta integrata all'ingestione di cibo	567
Eritropoiesi	529	Fasi cefalica e orale	567
Trasporto dell'anidride carbonica	529	Proprietà delle secrezioni	568
Metabolismo del glucosio e produzione di anidride carbonica	529	Secrezione salivare	568
Bicarbonato e trasporto dell'anidride carbonica	529	Deglutizione	572
Regolazione della concentrazione degli ioni idrogeno ed equilibrio acido-base	529	Fase esofagea	573
Curva di dissociazione dell'anidride carbonica	530	Anatomia funzionale dell'esofago e delle strutture associate	574
<i>Ulteriori letture</i>	531	Attività motoria durante la fase esofagea	574
25 ■ Controllo della respirazione	532	<i>Ulteriori letture</i>	575
Controllo della ventilazione: una visione d'insieme	532	29 ■ Fase gastrica della risposta integrata all'ingestione di cibo	576
Risposta all'anidride carbonica	533	Anatomia funzionale dello stomaco	577
Controllo della ventilazione: i dettagli	533	Secrezione gastrica	578
Centro di controllo della respirazione	533	Composizione delle secrezioni gastriche	578
Chemocettori centrali	535	Meccanismi cellulari della secrezione acida dello stomaco	579
Chemocettori periferici	535	Secrezione di muco	580
Meccanocettori polmonari	536	Regolazione della secrezione gastrica	581
Esercizio fisico	537	Digestione nello stomaco	583
Anomalie nel controllo del respiro	538	Protezione e difesa della mucosa gastrica	583
<i>Ulteriori letture</i>	541	Motilità gastrointestinale	583
26 ■ Funzioni non respiratorie del polmone: difesa da agenti esterni e metabolismo	542	Anatomia funzionale della muscolatura liscia gastrointestinale	584
Difesa da agenti esterni	542	Elettrofisiologia delle cellule muscolari lisce gastrointestinali	584
Sistema di depurazione mucociliare	542	Movimenti specializzati del tratto GI	585
Deposizione e depurazione delle particelle	544	Motilità gastrica	586
Sistema immunitario associato alle mucose: immunità adattativa e innata	546	Anatomia funzionale dello stomaco	586
Sistema immunitario associato alle mucose	546	Controllo della motilità gastrica nel corso della fase gastrica	586
Cellule linfoidi adattative specializzate	547	<i>Ulteriori letture</i>	587
Cellule linfoidi innate specializzate	548	30 ■ Fase del piccolo intestino della risposta integrata all'ingestione di cibo	588
Cellule epiteliali e microbiota commensale proteggono il lume delle vie aeree	550	Svuotamento dello stomaco nella fase del piccolo intestino	588
Cellule epiteliali	550	Secrezione pancreatica	590
Microbioma polmonare-microbiota commensale	551	Secrezione della bile	594
Manifestazioni cliniche associate ad anomalie dell'immunità innata e adattativa delle mucose	551	Assorbimento dei carboidrati	595
Funzioni metaboliche dei polmoni	552	Digestione dei carboidrati	595
<i>Ulteriori letture</i>	554	Captazione dei carboidrati	596
		Assorbimento delle proteine	597
		Digestione delle proteine	597
		Captazione dei peptidi e degli aminoacidi	599
		Assorbimento dei lipidi	599
		Emulsificazione e solubilizzazione dei lipidi	600
		Digestione dei lipidi	600
		Captazione dei lipidi e loro successivo trattamento	601
		Secrezione e assorbimento di acqua ed elettroliti	602
		Assorbimento di minerali e di vitamine idrosolubili	603
		Movimenti caratteristici del piccolo intestino	604
		<i>Ulteriori letture</i>	606
		31 ■ Fase del colon della risposta integrata all'ingestione di cibo	607
		Visione d'insieme del grande intestino	607
		Segnali che regolano le funzioni del colon	607
		Caratteristiche della motilità del colon	608
		Meccanismi di trasporto del colon	611

PARTE 6

Il sistema gastrointestinale

Kim E. Barrett e Helen E. Raybould

27 ■ Anatomia funzionale e principi generali di regolazione del tratto gastrointestinale

Anatomia funzionale	557
Specializzazioni cellulari	557
Meccanismi regolatori del tratto GI	558
Regolazione endocrina	560
Regolazione paracrina	560
Regolazione nervosa delle funzioni gastrointestinali	561
Risposta del tratto GI all'assunzione del cibo	562
<i>Ulteriori letture</i>	564
	566

Microbiota del colon	612
Defecazione	614
<i>Ulteriori letture</i>	616
32 ■ Funzioni di trasporto e metaboliche del fegato	617
Visione d'insieme del fegato e delle sue funzioni	617
Funzioni metaboliche del fegato	617
Fegato e detossificazione	618
Ruolo del fegato nei processi di escrezione	618
Caratteristiche strutturali del fegato e del sistema biliare	619
Formazione e secrezione della bile	621
Sintesi degli acidi biliari	621
Ruolo del fegato nella circolazione enteroepatica degli acidi biliari	623
Altri costituenti della bile	624
Modificazione della bile nei piccoli dotti biliari	624
Ruolo della colecisti	624
Formazione della bilirubina e sua escrezione ad opera del fegato	625
Trattamento dell'ammoniaca nel fegato	627
Valutazione clinica della funzionalità epatica	628
<i>Ulteriori letture</i>	629

PARTE 7

Il rene

Bruce A. Stanton e Bruce M. Koeppen

33 ■ Elementi della funzione renale	633
Visione d'insieme della funzione renale	633
Anatomia funzionale dei reni	634
Anatomia macroscopica	634
Ultrastruttura del nefrone	635
Ultrastruttura del glomerulo	638
Ultrastruttura dell'apparato juxtaglomerulare	640
Innervazione del rene	641
Analisi della funzione renale	642
Clearance renale	642
Velocità di filtrazione glomerulare	644
Filtrazione glomerulare	645
Fattori determinanti la composizione dell'ultrafiltrato	645
Dinamica dell'ultrafiltrazione	646
Flusso ematico renale	647
Regolazione del flusso ematico renale e della velocità di filtrazione glomerulare	649
Nervi simpatici	649
Angiotensina II	651
Prostaglandine	652
Ossido nitrico	652
Endotelina	652
Bradichinina	652
Adenosina	653
Peptidi natriuretici	653
Adenosintrifosfato	653
Glucocorticoidi	653
Istamina	653
Dopamina	653

Ormoni	653
<i>Ulteriori letture</i>	654
34 ■ Trasporto di acqua e soluti lungo il nefrone: funzioni tubulari	655
Riassorbimento di soluto e acqua lungo il nefrone	655
Tubulo prossimale	655
Ansa di Henle	663
Tubulo distale e dotto collettore	666
Regolazione del riassorbimento di cloruro di sodio e acqua	668
<i>Ulteriori letture</i>	673
35 ■ Controllo dell'osmolalità e del volume dei liquidi corporei	675
Controllo dell'osmolalità dei liquidi corporei: concentrazione e diluizione delle urine	675
Arginin-vasopressina	677
Sete	682
Meccanismi renali per la diluizione e la concentrazione delle urine	683
Determinazione della capacità dei reni di diluire e di concentrare	688
Controllo del volume del liquido extracellulare e regolazione dell'escrezione renale di NaCl	689
Concetto di volume circolante effettivo	689
Sistemi dei sensori di volume	691
Segnali dai sensori di volume	692
Controllo dell'escrezione di NaCl durante l'euvolemia	695
Controllo dell'escrezione renale di NaCl durante l'espansione di volume	697
Controllo dell'escrezione renale di NaCl durante la contrazione di volume	698
<i>Ulteriori letture</i>	700
36 ■ Omeostasi di potassio, calcio e fosfato	701
Omeostasi del K ⁺	701
Regolazione della [K ⁺] plasmatica	702
Adrenalina	704
Insulina	704
Aldosterone	704
Alterazioni della [K ⁺] plasmatica	704
Equilibrio acido-base	704
Osmolalità del plasma	704
Lisi cellulare	705
Esercizio fisico	705
Escrezione del K ⁺ da parte dei reni	705
Meccanismo cellulare della secrezione del K ⁺ da parte delle cellule principali e delle cellule intercalate	706
Regolazione della secrezione di K ⁺ da parte del tubulo distale e del dotto collettore	707
La [K ⁺] plasmatica	708
Aldosterone	708
AVP	709
Fattori che alterano l'escrezione del K ⁺	709
Flusso del liquido tubulare	710
Equilibrio acido-base	710
Glucocorticoidi	710

Visione d'insieme dell'omeostasi del calcio e del fosfato inorganico	712	Metabolismo del muscolo scheletrico e del tessuto adiposo:	
Calcio	713	confronto tra fase digestiva e fase di digiuno	772
Fosfato	719	Metabolismo delle proteine in tutte le cellule bersaglio degli ormoni:	
Visione integrata del contributo dell'ormone paratiroideo e del calcitriolo all'omeostasi del Ca^{++} e del P_i	722	confronto tra fase digestiva e fase di digiuno	774
<i>Ulteriori letture</i>	724	Ruolo metabolico delle lipoproteine: confronto tra fase digestiva e fase di digiuno	774
37 ■ Ruolo del rene nella regolazione dell'equilibrio acido-base		Leptina e bilancio energetico	776
Sistema tampone HCO_3^-	725	Leptina	776
Visione d'insieme dell'equilibrio acido-base	726	Immagazzinamento di energia	776
Escrezione renale netta di acido	727	Indice di massa corporea	779
Riassorbimento di HCO_3^- lungo il nefrone	728	Meccanismi centrali implicati nel bilancio energetico	780
Regolazione della secrezione di H^+	730	<i>Ulteriori letture</i>	782
Formazione di nuovo HCO_3^-	732	40 ■ Regolazione ormonale del metabolismo del calcio e del fosfato	783
Risposte alle alterazioni acido-base	734	Ruoli cruciali del calcio e del fosfato nella fisiologia della cellula	783
Tamponi extracellulari e intracellulari	734	Regolazione fisiologica del calcio e del fosfato: ormone paratiroideo e 1,25-diidrossivitamina D	784
Compensazione respiratoria	735	Ghiandole paratiroidei	784
Compensazione renale	735	Ormone paratiroideo	785
Alterazioni acido-base semplici	736	Vitamina D	786
Tipi di alterazioni acido-base	737	Regolazione della $[Ca^{++}]$ e della $[P_i]$ ad opera del piccolo intestino e dell'osso	788
Analisi delle alterazioni acido-base	738	Trasporto del Ca^{++} e del P_i nel piccolo intestino	788
<i>Ulteriori letture</i>	739	Ca^{++} e P_i nell'osso	790
		Fisiologia dell'osso	790
		Regolazione del fosfato nel siero ad opera dell'FGF23	792
		Regolazione ad opera degli ormoni steroidei delle gonadi e del surrene	792
		Regolazione fisiologica integrata del metabolismo del Ca^{++} e del P_i	793
		Contrasto dell'ipocalcemia	793
		Contrasto dell'ipofosfatemia	793
		<i>Ulteriori letture</i>	794
		41 ■ Ipotalamo e ipofisi	795
		Anatomia	795
		Neuroipofisi	795
		Sintesi di ADH e ossitocina	796
		Azioni e regolazione dell'ADH e dell'ossitocina	796
		Adenoipofisi	798
		Assi endocrini	798
		Funzioni endocrine dell'adenoipofisi	803
		<i>Ulteriore lettura</i>	816
		42 ■ Tiroide	817
		Anatomia e istologia della tiroide	817
		Produzione degli ormoni tiroidei	819
		Bilancio dello ioduro	819
		Visione d'insieme della sintesi degli ormoni tiroidei	820
		Sintesi delle iodotirone nella compagine molecolare della tireoglobulina	821
		Secrezione degli ormoni tiroidei	822
		Trasporto e metabolismo degli ormoni tiroidei	822
		Regolazione delle funzioni della tiroide	823
		Effetti fisiologici dell'ormone tiroideo	824
		Effetti sul sistema cardiovascolare	824
		Effetti sul metabolismo basale e sulla termogenesi	826

PARTE 8

I sistemi endocrino e riproduttivo

Bruce A. White e John R. Harrison

38 ■ Introduzione al sistema endocrino

Configurazione dei circuiti a feedback del sistema endocrino	743
Natura chimica degli ormoni	745
Proteine/peptidi	748
Catecolamine	748
Ormoni steroidei	749
Iodotirone	750
Iodotironine	752
Trasporto degli ormoni in circolo	753
Risposte cellulari agli ormoni	753
<i>Ulteriori letture</i>	755

39 ■ Regolazione ormonale del metabolismo energetico

Continuo fabbisogno energetico e disponibilità di composti che fungono da combustibili: l'ardua sfida	756
Visione integrata del metabolismo energetico	756
Fase digestiva	759
Fase di digiuno	759
Ormoni pancreatici coinvolti nell'omeostasi metabolica durante le diverse fasi metaboliche	761
Insulina	763
Glucagone	763
Catecolamine: adrenalina e noradrenalina	767
Regolazione ormonale di specifiche reazioni e vie metaboliche	768
Metabolismo degli epatociti: confronto tra fase digestiva e fase di digiuno	769

Effetti respiratori	827
Effetti sul muscolo scheletrico	827
Effetti sul sistema nervoso autonomo e sulle azioni delle catecolamine	827
Effetti sull'accrescimento e sulla maturazione	827
Effetti sulle ossa, sui tessuti duri e sul derma	827
Effetti sul sistema nervoso	827
Effetti sugli organi della riproduzione e sulle ghiandole endocrine	828

Ulteriori letture

43 ■ Ghiandole surrenali

Anatomia	833
Midollare del surrene	833
Sintesi dell'adrenalina	835
Meccanismo d'azione delle catecolamine	836
Azioni fisiologiche delle catecolamine della midollare del surrene	837
Metabolismo delle catecolamine	837
Corticale del surrene	838
Zona fasciolata	839
Zona reticolare	839
Zona glomerulosa	847

Ulteriori letture

44 ■ Sistemi riproduttivi maschile e femminile

SISTEMA RIPRODUTTIVO MASCHILE

Testicoli	856
Istologia funzionale	856
Compartimento intratubulare	856
Compartimento peritubulare	860
Destino e azioni degli androgeni	860
Androgeni intratesticolari	860
Conversione periferica a estrogeni	860
Conversione periferica a diidrotestosterone	861
Azioni periferiche del testosterone	862
Meccanismo d'azione degli androgeni	863
Trasporto e metabolismo degli androgeni	863
Asse ipotalamo-ipofisi-testicolo	863
Regolazione delle funzioni delle cellule di Leydig	863
Regolazione delle funzioni delle cellule del Sertoli	864
Tratto riproduttivo maschile	864
Andropausa	867

SISTEMA RIPRODUTTIVO FEMMINILE

Ovaio	866
Accrescimento, sviluppo e funzioni del follicolo ovarico	868
Sviluppo dei follicoli in relazione con il ciclo mestruale mensile	876
Regolazione delle ultime fasi di sviluppo dei follicoli, dell'ovulazione e della luteinizzazione: il ciclo mestruale della specie umana	877
Ovidutto	880
Struttura e funzioni	880
Regolazione ormonale durante il ciclo mestruale	881
Utero	881
Struttura e funzioni	881
Regolazione ormonale dell'endometrio dell'utero durante il ciclo mestruale	882
Regolazione ormonale del miometrio	884
Collo dell'utero	885
Struttura e funzione	885
Regolazione ormonale del muco cervicale durante il ciclo mestruale	885
Vagina	885
Struttura e funzione	885
Regolazione ormonale durante il ciclo mestruale	885
Genitali esterni	885
Struttura e funzioni	885
Regolazione ormonale durante il ciclo mestruale	886
Biologia del 17 β -estradiolo e del progesterone	886
Effetti biologici degli estrogeni e del progesterone	886
Trasporto e metabolismo degli steroidi ovarici	886
Ontogenesi dei sistemi riproduttivi	887
Gravidanza	887
Fecondazione, prime fasi dell'embriogenesi, impianto e formazione della placenta	888
Effetto diabetogeno della gravidanza	895
Parto	895
Mammogenesi e lattazione	897
Struttura della ghiandola mammaria	897
Regolazione ormonale dello sviluppo della ghiandola mammaria	898
Menopausa	900
<i>Ulteriori letture</i>	902
Acronimi	903
Indice analitico	906

Prefazione all'edizione inglese

Desideriamo in primo luogo ringraziare gli autori che hanno confermato il loro contributo anche per questa nuova edizione: Kalman Rubinson e Eric Lang (sistema nervoso), James Watras (apparato muscolare), Achilles Pappano (apparato cardiovascolare), Michelle Cloutier e Roger Thrall (apparato respiratorio), Kim Barrett e Helen Raybould (sistema gastrointestinale), e Bruce White (sistema endocrino e apparato riproduttivo). Diamo inoltre il benvenuto ai seguenti autori: Withrow Gil Wier (apparato cardiovascolare) e John Harrison (sistema endocrino e apparato riproduttivo).

Come nelle precedenti edizioni, anche in questa abbiamo cercato di privilegiare la trattazione dei concetti principali e di ridurre al minimo informazioni e dati isolati. Ciascun capitolo è stato modificato in modo da renderlo il più chiaro, preciso e aggiornato possibile. In ogni parte abbiamo inserito dati clinici e molecolari al fine di contestualizzare in ambito clinico gli argomenti trattati ed evidenziare le nuove conoscenze emerse sui fenomeni fisiologici a livello cellulare e molecolare. Una novità di questa edizione è l'inserimento di alcuni rimandi bibliografici a fine capitolo per permettere al lettore un approfondimento degli aspetti trattati, nella speranza che ciò sia accolto come prezioso strumento.

Il corpo umano consiste di miliardi di cellule organizzate in tessuti (come muscolo, epitelio e tessuto nervoso) e sistemi di organi (come i sistemi nervoso, cardiovascolare, respiratorio, renale, gastrointestinale, endocrino e riproduttivo). Affinché tessuti e sistemi di organi possano funzionare adeguatamente, consentendo all'Uomo di vivere e svolgere le attività quotidiane, è essenziale che vengano soddisfatte alcune condizioni generali. In primo luogo è necessaria la sopravvivenza delle cellule dell'organismo. Questa richiede un apporto di energia sufficiente per alimentarle, il mantenimento di un idoneo ambiente intracellulare e la difesa contro un ambiente esterno ostile. Una volta soddisfatte le condizioni per la sua sopravvivenza, la cellula può svolgere la sua funzione programmata e specializzata (per es., la contrazione nel caso della cellula muscolare). Infine, è necessaria la coordinazione e regolazione di tutte le cellule, i tessuti e gli organi. L'insieme di queste funzioni costituisce la disciplina della fisiologia ed è presentata nel manuale. Quella che segue è una breve introduzione a questi concetti generali.

Le cellule hanno bisogno di un apporto costante di energia. Questa energia proviene dall'idrolisi dell'**adenosin trifosfato (ATP)**. Se l'ATP non venisse continuamente pro-

dotto, la maggior parte delle cellule lo esaurirebbe in meno di 1 minuto. Pertanto, è necessario che l'ATP venga sintetizzato di continuo. Questo processo, a sua volta, richiede una quantità costante di sostrati energetici cellulari. Tuttavia, le quantità di sostrati energetici cellulari (come glucosio, acidi grassi e chetoacidi) presenti nel sangue sono in grado di sostenere il metabolismo cellulare soltanto per pochi minuti. I loro livelli ematici vengono mantenuti attraverso l'assunzione di precursori (cioè carboidrati, proteine e grassi). Inoltre, questi sostrati energetici possono essere immagazzinati per essere mobilizzati successivamente, in un momento in cui l'assunzione dei precursori non è possibile. Le forme con cui questi sostrati energetici vengono immagazzinati sono i trigliceridi (nel tessuto adiposo), il glicogeno (nel fegato e nel muscolo) e le proteine. Il mantenimento di livelli ematici adeguati dei sostrati energetici cellulari è un processo complesso che coinvolge i seguenti tessuti, organi e sistemi di organi:

- *Fegato*: quando viene assunto cibo converte i precursori in forme di deposito dei sostrati energetici (come glucosio → glicogeno) e durante i periodi di digiuno converte le forme immagazzinate in sostrati energetici cellulari (per esempio glicogeno → glucosio e aminoacidi → glucosio).
- *Muscolo scheletrico*: come il fegato, anche il muscolo scheletrico immagazzina sostrati energetici (glicogeno e proteine) e converte glicogeno e proteine in sostrati energetici (come il glucosio) o in prodotti intermedi (proteina → aminoacidi) durante i periodi di digiuno.
- *Tratto gastrointestinale*: digerisce e assorbe i precursori dei sostrati energetici.
- *Tessuto adiposo*: immagazzina i sostrati energetici durante l'assunzione di alimenti (per esempio acidi grassi → trigliceridi) e li rilascia durante le fasi di digiuno.
- *Sistema cardiovascolare*: trasferisce i sostrati energetici alle cellule e da e verso i loro siti di immagazzinamento.
- *Sistema endocrino*: mantiene stabili i livelli ematici dei sostrati energetici cellulari attraverso il controllo e la regolazione del loro immagazzinamento e rilascio dai depositi (come insulina e glucagone).
- *Sistema nervoso*: monitorizza i livelli ematici di ossigeno e di nutrienti e, come risposta, modula i sistemi cardiovascolare, polmonare ed endocrino e induce i comportamenti di assunzione di alimenti e liquidi.

Oltre al metabolismo energetico, le cellule dell'organismo devono mantenere un ambiente intracellulare relativamen-

te costante e adatto alla loro sopravvivenza. Ciò richiede l'assunzione dei substrati energetici necessari a produrre l'ATP, l'espulsione dalla cellula dei prodotti di scarto, il mantenimento di un idoneo ambiente ionico intracellulare, l'instaurazione del potenziale di membrana a riposo e il mantenimento di un volume cellulare costante. Tutte queste funzioni sono svolte da specifiche proteine membranarie di trasporto.

Anche la composizione del liquido extracellulare (LEC) nel quale le cellule sono immerse deve essere mantenuta relativamente stabile, e anche il suo volume e temperatura devono essere regolati. Le cellule epiteliali dei polmoni, del tratto gastrointestinale e dei reni sono responsabili del mantenimento del volume e della composizione del LEC, mentre la pelle ha un ruolo fondamentale nella regolazione della temperatura. Acqua e alimenti vengono assunti giornalmente e i componenti essenziali vengono assorbiti dalle cellule epiteliali del tratto gastrointestinale. A questa assunzione giornaliera di soluti e acqua deve corrispondere una uguale eliminazione di queste sostanze, così da mantenere un **equilibrio di stato stazionario**. I reni hanno un ruolo critico nel mantenimento del normale bilancio dell'acqua e di molte componenti del LEC (come Na^+ , K^+ , HCO_3^- , pH, Ca^{++} e soluti organici). I polmoni forniscono una quantità adeguata di O_2 per "bruciare" i substrati energetici cellulari per la produzione di ATP e per espellere i principali prodotti di scarto di questo processo (cioè CO_2). Dato che la CO_2 è in grado di influenzare il pH del LEC, i polmoni collaborano con i reni nel mantenere costante il pH del LEC.

Poiché l'Uomo vive in molti ambienti diversi e spesso si sposta da un ambiente all'altro, l'organismo deve essere in grado di adattarsi rapidamente alle variazioni di temperatura ambientale e di disponibilità di cibo e acqua. Tale adattamento richiede il coordinamento e la regolazione della funzione delle cellule dei diversi tessuti e organi. I sistemi nervoso ed endocrino coordinano e regolano la funzione di cellule, organi e tessuti. Tale regolazione può essere rapida, nell'arco di secondi o minuti come nel caso dei livelli ematici dei substrati energetici, o avvenire nel corso di periodi molto più lunghi, di giorni o settimane, come nel caso dell'acclimatazione a un ambiente caldo provenendo da uno freddo, o delle modificazioni indotte dalla sostituzione di un'alimentazione ad alto contenuto di sodio con una dieta iposodica.

Il funzionamento del corpo umano comporta processi complessi a molteplici livelli. Questo testo spiega le nostre attuali conoscenze su questi processi. Anche se lo scopo principale della nostra trattazione è quello del funzionamento normale dell'organismo umano, ci è sembrata opportuna anche una trattazione del funzionamento anomalo, in quanto lo stato di malattia spesso illustra i processi e i principi della fisiologia in condizioni estreme.

Gli autori di ciascuna sezione hanno esposto quelli che essi ritengono essere i più probabili meccanismi alla base dei fenomeni descritti. Abbiamo adottato questa soluzione per garantire concisione, chiarezza e semplicità.

Bruce M. Koeppe, MD, PhD

Bruce A. Stanton, MD, PhD

PARTE 1

Fisiologia cellulare

Bruce M. Koeppen e Bruce A. Stanton

Capitolo 1

Principi di funzionamento delle cellule e delle loro membrane

Capitolo 2

Omeostasi: volume e composizione dei compartimenti liquidi dell'organismo

Capitolo 3

Trasduzione del segnale, recettori di membrana, secondi messaggeri e regolazione dell'espressione genica

1

Principi di funzionamento delle cellule e delle loro membrane

OBIETTIVI DELL'APPRENDIMENTO

Alla fine dello studio di questo capitolo lo studente dovrebbe essere in grado di rispondere alle seguenti domande:

1. Quali organelli si trovano all'interno delle cellule eucariote e quali funzioni svolgono?
2. Quale composizione ha la membrana plasmatica?
3. Quali sono le principali classi di proteine che svolgono la funzione di trasportatori di membrana e in che modo trasportano le molecole e gli ioni importanti dal punto di vista biologico attraverso la membrana plasmatica?
4. Che cos'è il gradiente elettrochimico e come viene utilizzato per determinare se il trasporto di una molecola o ione è attivo o passivo?
5. Quali sono le forze che assicurano il movimento dell'acqua attraverso la membrana plasmatica e la parete dei capillari?

Inoltre, lo studente dovrebbe essere in grado di definire e mostrare di conoscere le seguenti proprietà delle soluzioni e dei liquidi fisiologicamente importanti:

- Molarità ed equivalenza
- Pressione osmotica
- Osmolarità e osmolalità
- Pressione oncotica
- Tonicità

Il corpo umano è composto di miliardi di cellule. Anche se possono svolgere funzioni differenti, le cellule hanno in comune alcuni elementi. Questo capitolo fornisce una panoramica di tali elementi comuni, con particolare attenzione all'importante funzione di trasporto di molecole e acqua dentro e fuori la cellula attraverso la membrana plasmatica.

CELLULE EUCARIOTE

Le cellule eucariote si distinguono dalle cellule procariote per la presenza di un nucleo delimitato da una membrana. Tutte le cellule del corpo umano, eccetto i globuli rossi ma-

turi e le cellule disposte all'interno del cristallino, hanno un nucleo. La cellula è quindi suddivisa in due compartimenti: nucleo e citoplasma. Il citoplasma è una soluzione acquosa contenente numerose molecole organiche, ioni, elementi del citoscheletro e numerosi organelli. Molti organelli formano compartimenti delimitati da una membrana che svolgono particolari funzioni cellulari. Una rappresentazione schematica di una tipica cellula eucariota è riportata nella **Figura 1-1**, mentre nella **Tabella 1-1** sono elencate le funzioni principali di alcune sue componenti e di alcuni suoi compartimenti. Il lettore che desideri approfondire questi concetti può consultare uno dei numerosi manuali di biologia cellulare e molecolare disponibili in commercio.

Membrana plasmatica

Le cellule sono circondate da una membrana plasmatica che separa il contenuto intracellulare dall'ambiente extracellulare. Date le sue proprietà, in particolare la presenza di specifiche proteine di membrana, la membrana plasmatica partecipa a varie importanti funzioni cellulari:

- trasporto selettivo di molecole dentro e fuori la cellula, funzione svolta dalle proteine di trasporto della membrana;
- riconoscimento delle cellule attraverso antigeni situati sulla superficie cellulare;
- comunicazione intercellulare attraverso recettori per i neurotrasmettitori e per gli ormoni e attraverso vie di trasduzione del segnale;
- organizzazione tissutale, per esempio attraverso le giunzioni cellulari temporanee e permanenti, e interazione con la matrice extracellulare mediante varie molecole di adesione cellulare;
- attività enzimatica a livello della membrana;
- determinazione della forma della cellula attraverso il legame tra citoscheletro e membrana plasmatica.

In questo capitolo vengono esaminate la struttura e la funzione della membrana plasmatica delle cellule eucariote, in particolare il trasporto delle molecole e dell'acqua attraverso di essa. Vengono descritti i principi del trasporto transmembranario. Altri particolari legati a specifici tipi di cellule verranno affrontati nelle varie sezioni e capitoli del libro.

Figura 1-1 Rappresentazione schematica di una cellula eucariota. Per illustrare il nucleo e vari organelli intracellulari la parte superiore della cellula non è riportata. Vedi il testo per i dettagli.

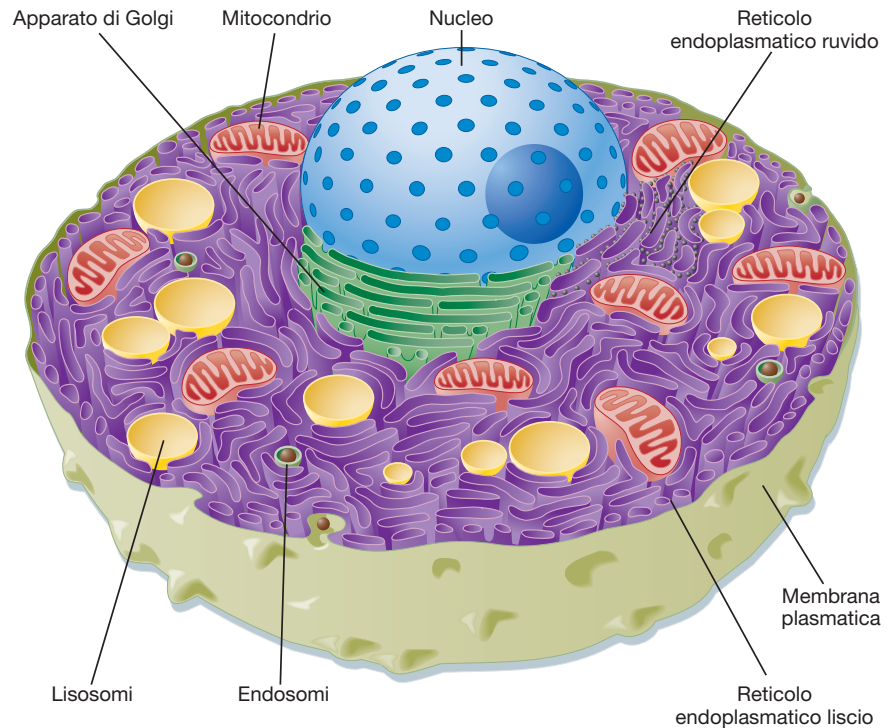


Tabella 1-1 Principali funzioni delle componenti e dei compartimenti delle cellule eucariote.

Componente/compartimento	Funzione principale
Citosol	Metabolismo, sintesi proteica (ribosomi liberi)
Citoscheletro	Forma e movimento della cellula, trasporto intracellulare
Nucleo	Genoma (22 autosomi e 2 cromosomi sessuali), sintesi di DNA e RNA
Mitocondri	Sintesi di ATP mediante fosforilazione ossidativa, immagazzinamento di Ca^{++}
Reticolo endoplasmatico liscio	Sintesi di lipidi, immagazzinamento di Ca^{++}
Ribosomi liberi	Traduzione di mRNA in proteine del citosol
Reticolo endoplasmatico ruvido	Traduzione di mRNA in proteine associate alla membrana o in proteine da secernere fuori della cellula
Lisosoma	Degradazione intracellulare
Endosoma	Assunzione di colesterolo da parte della cellula, rimozione di recettori dalla membrana plasmatica, assunzione di piccole molecole e acqua all'interno della cellula, internalizzazione di particelle di grandi dimensioni (per es., batteri, detriti cellulari)
Apparato di Golgi	Modificazione, smistamento e assemblaggio di proteine e lipidi destinati ad altri organelli o alla secrezione al di fuori della cellula
Proteosoma	Degradazione di proteine intracellulari
Perossisoma	Detossificazione di composti

ATP, adenosintrifosfato; mRNA, RNA messengero.

Struttura e composizione

La membrana plasmatica delle cellule eucariote è formata da un doppio strato lipidico di 5 nm di spessore al quale sono associate delle proteine (**Fig. 1-2**): alcune sono integrate nel doppio strato lipidico, altre sono ancorate meno strettamente alle superfici interna o esterna della membrana, spesso attraverso il legame con proteine integrali di membrana.

Lipidi della membrana plasmatica. I principali lipidi della membrana plasmatica sono **fosfolipidi** e **fosfogliceridi**. I fosfolipidi sono molecole anfipatiche che contengono una testa con un gruppo polare idrofilico e due estremità non polari costituite dalle catene aciliche idrofobiche di acidi grassi (**Fig. 1-3**). La natura anfipatica della molecola dei fosfolipidi è essenziale per la formazione del doppio

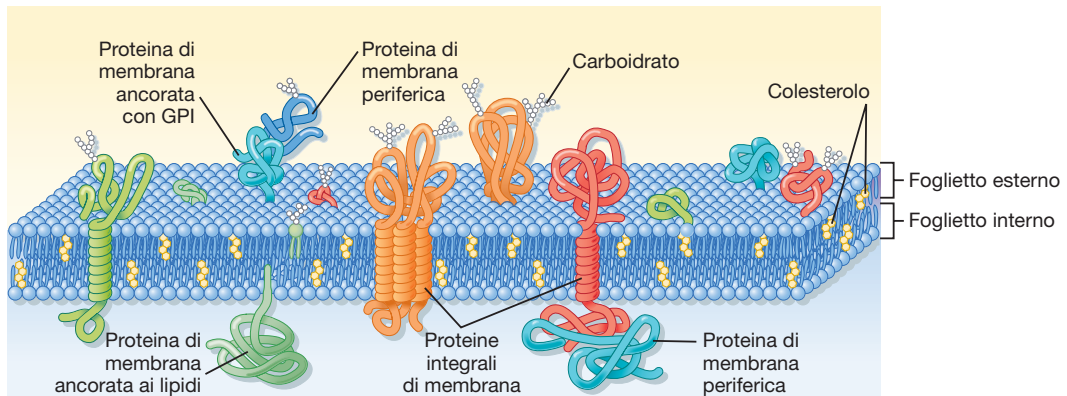


Figura 1-2 Rappresentazione schematica della membrana plasmatica cellulare. Le "zattere" lipidiche (*raft*) non sono riportate. (Fonte: modificata da Cooper GM. *The Cell - A Molecular Approach*. 2ª ed. Washington, DC: Sinauer; 2000. Fig. 12.3.)

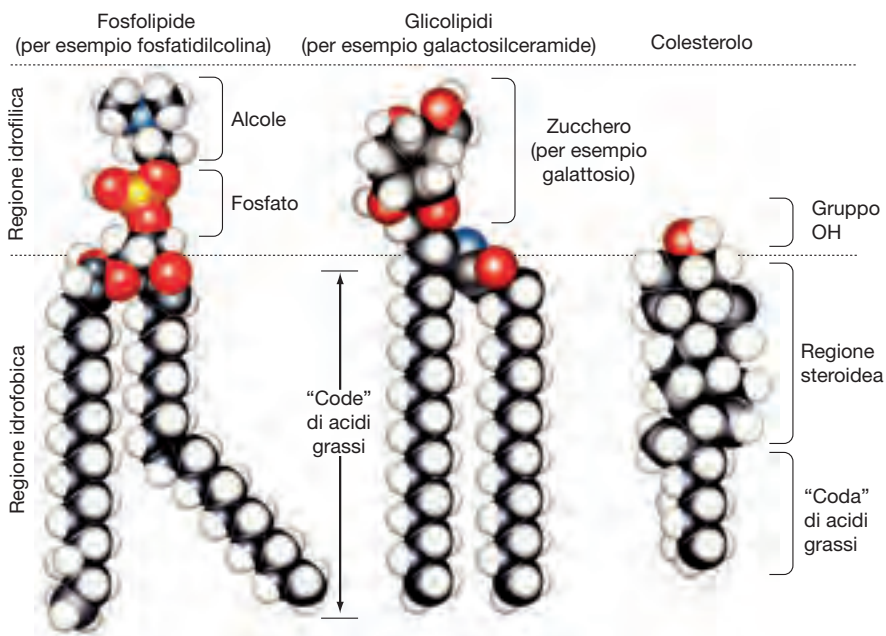


Figura 1-3 Modelli delle principali classi di lipidi della membrana plasmatica. Sono rappresentate le regioni idrofiliche e idrofobiche delle molecole. Le molecole sono riportate nel modo in cui sono disposte su uno dei foglietti del doppio strato. Il foglietto opposto non è rappresentato. Una delle catene grasse aciliche è insatura. La presenza di questo doppio legame crea un "attorcigliamento" nella catena grassa acilica che impedisce la concentrazione dei lipidi nella membrana e aumenta la fluidità della membrana. (Fonte: modificata da Hansen JT, Koepfen BM. *Netter's Atlas of Human Physiology*. Teterboro, NJ: Icon Learning Systems; 2002.)

strato, la cui parte interna è costituita dalle catene grasse aciliche idrofobiche, mentre i gruppi polari della testa sono esposti sulla superficie.

La maggioranza dei fosfolipidi della membrana ha uno scheletro di glicerolo al quale sono attaccate le catene grasse aciliche e un alcole legato al glicerolo attraverso un gruppo fosfato. Gli alcoli più comuni sono colina, etanolamina, serina, inositolo e glicerolo. Lo scheletro di un altro importante fosfolipide, la sfingomielina, è costituito dall'amino-alcole sfingosina invece che da glicerolo. I fosfolipidi più comuni sono elencati nella **Tabella 1-2**. Le catene grasse aciliche hanno di solito una lunghezza di 14-20 atomi di carbonio e possono essere sature o insature (cioè contenere uno o più doppi legami).

La composizione fosfolipidica della membrana è diversa nei vari tipi di cellule e persino tra i due foglietti del doppio strato lipidico. Per esempio, nella membrana plasmatica degli eritrociti, la fosfatidilcolina e la sfingomielina si trovano principalmente nello strato esterno, mentre la fosfatidiletanolamina, la fosfatidilserina e il fosfatidilinositolo si trovano in quello interno. Come descritto in dettaglio nel Capitolo 3, il fosfatidilinositolo ha un ruolo importante nella trasduzione del segnale, funzione che è facilitata dalla sua posizione nello strato interno.

Il **colesterolo**, molecola sterolica, è un'altra componente essenziale del doppio strato (vedi Fig. 1-3). Si trova in entrambi i foglietti e serve a stabilizzare la membrana in condizioni di temperatura corporea normale (37 °C). Il

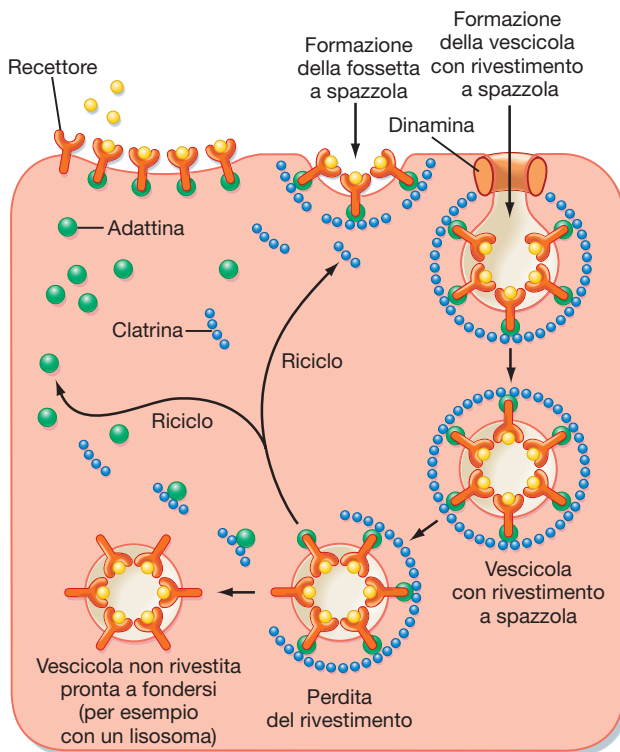


Figura 1-5 Endocitosi mediata da recettori. I recettori sulla superficie della cellula fissano il ligando. Si forma una fossetta rivestita di clatrina dove l'adattina lega le molecole del recettore alla clatrina. La dinamina, una guanosintrifosfatasi (GTPasi), contribuisce alla separazione della vescicola endocitica dalla membrana. Una volta entrata nella cellula, le molecole di clatrina e adattina si dissociano e vengono riciclate. A questo punto la vescicola non più rivestita è pronta a fondersi con altri organelli della cellula (per es., un lisosoma). [Fonte: modificata da Ross MH, Pawlina W. *Histology*. 5ª ed. Baltimora: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.]

molecole dalla regione ad alta concentrazione a quella a bassa concentrazione (come si vedrà più avanti, la creazione di gradienti di concentrazione delle molecole richiede energia). La diffusione è un processo casuale che trae impulso dal movimento termico delle molecole. La velocità con la quale una molecola diffonde da un punto A a un punto B è misurata dalla **prima legge di Fick della diffusione**:

$$J = -DA \frac{\Delta C}{\Delta X} \quad (1-1)$$

dove:

J = flusso o velocità di diffusione per unità di tempo;

D = coefficiente di diffusione;

A = area attraverso cui avviene la diffusione;

ΔC = differenza di concentrazione tra i punti A e B;

ΔX = distanza lungo cui avviene la diffusione.

Il coefficiente di diffusione tiene conto dell'energia termica della molecola, della sua dimensione e della viscosità del

mezzo nel quale diffonde. Per le molecole sferiche D è determinato dall'**equazione di Stokes-Einstein**:

$$D = \frac{kT}{6\pi r\eta} \quad (1-2)$$

dove:

k = costante di Boltzmann,

T = temperatura in gradi Kelvin,

r = raggio della molecola,

η = viscosità del mezzo.

In base alle Equazioni 1-1 e 1-2, le molecole piccole diffondono più velocemente delle macromolecole. Inoltre, la velocità di diffusione è maggiore a temperature elevate, in presenza di elevati gradienti di concentrazione e in mezzi a bassa viscosità. In costanza di tutte le altre variabili, la velocità di diffusione è legata al gradiente di concentrazione in modo lineare.

L'equazione di Fick può essere applicata anche alla diffusione delle molecole attraverso una barriera, come un doppio strato lipidico. In tal caso, il coefficiente di diffusione (D) tiene conto anche delle proprietà del doppio strato lipidico, in particolare della capacità delle molecole di diffondere attraverso di esso. Per quantificare l'interazione della molecola con il doppio strato lipidico, viene utilizzato il *coefficiente di partizione* (β). Nel caso di una molecola che "si scioglie" ugualmente nel liquido che bagna il doppio



IMPLICAZIONI CLINICHE

Il colesterolo è un importante costituente della cellula (per es., è una componente essenziale delle membrane). Nonostante ciò, la maggior parte delle cellule non è in grado di sintetizzarlo e deve assumerlo dal sangue. Normalmente il colesterolo viene assunto con la dieta e trasportato nel sangue insieme alle lipoproteine. Le lipoproteine a bassa densità (LDL, *low-density lipoprotein*) presenti nel sangue contribuiscono a trasportare il colesterolo all'interno delle cellule legandosi ai recettori per le LDL che si trovano nella membrana plasmatica. Una volta legati alle LDL, i recettori si raccolgono in fossette con rivestimento a spazzola (*coated pits*) e vanno incontro a endocitosi come vescicole rivestite di clatrina. All'interno delle cellule, gli endosomi rilasciano le LDL e riciclano i recettori delle LDL alla superficie cellulare. All'interno delle cellule, le LDL vengono poi degradate nei lisosomi e il colesterolo diventa disponibile per le cellule. Difetti dei recettori delle LDL impediscono l'assunzione delle LDL da parte delle cellule. I soggetti che ne sono affetti hanno livelli ematici elevati di LDL, il cosiddetto "colesterolo cattivo" perché associato alla formazione di placche contenenti colesterolo nello strato muscolare liscio delle arterie. Questo processo, l'**aterosclerosi**, è associato a un aumento del rischio di patologie cardiache per occlusione delle arterie coronarie.



A LIVELLO CELLULARE

Le proteine della membrana plasmatica vengono continuamente rimosse e sostituite con proteine neosintetizzate. Di conseguenza, anche le proteine di membrana devono essere continuamente rimpiazzate. Un meccanismo attraverso il quale esse vengono "marcate" per la sostituzione è l'adesione dell'ubiquitina al loro lato citoplasmatico. L'ubiquitina è una proteina di 76 aminoacidi che è legata con un legame covalente alla proteina di membrana (di solito alla lisina) da una classe di enzimi denominati *ligasi ubiquitina-proteina*. Un gruppo importante di tali ligasi è la famiglia Nedd4/Nedd4-like. Una volta ubiquitinata, la proteina di membrana va incontro a endocitosi e viene degradata dai lisosomi o dal proteosoma. Le cellule contengono anche degli enzimi deubiquitinanti, i DUB. Perciò, il tempo di permanenza di una proteina nella membrana plasmatica dipende dalla velocità alla quale i gruppi di ubiquitina vengono legati dalle ligasi meno la velocità alla quale essi vengono rimossi dai DUB. Per esempio, il riassorbimento di Na^+ da parte dei dotti collettori del rene è stimolato dall'ormone surrenale aldosterone (vedi i Capitoli 34 e 35). Una delle azioni dell'aldosterone è l'inibizione della Nedd4-2. Ciò impedisce l'ubiquitinazione degli ENaC nella membrana apicale delle cellule epiteliali. Pertanto, questi canali rimangono nella membrana più a lungo e, di conseguenza, più ioni Na^+ entrano all'interno della cellula, da dove vengono poi riassorbiti.

al secondo) e C è espresso in moli/cm³. Perciò, il flusso è espresso in moli per centimetro quadro per secondo (mol/cm²/s). P può essere ottenuto sperimentalmente per qualsiasi molecola e doppio strato lipidico.

Come detto sopra, la componente fosfolipidica della membrana plasmatica costituisce un'efficace barriera al passaggio di numerose molecole biologicamente importanti. Di conseguenza, la diffusione attraverso la fase lipidica della membrana plasmatica non è una modalità efficiente per lo spostamento di tali molecole da un lato all'altro di essa. È stato calcolato che per una cellula di 20 μm di diametro la cui membrana plasmatica sia composta soltanto da fosfolipidi, l'annullamento di un gradiente di urea tra i due lati della membrana richiederebbe circa 8 minuti; gradienti simili di glucosio e aminoacidi richiederebbero circa 14 ore, mentre i gradienti ionici impiegherebbero anni.

Come si è visto in precedenza, la maggior parte delle molecole biologicamente importanti passa attraverso la membrana cellulare per mezzo di specifici trasportatori di membrana e non per semplice diffusione attraverso le porzioni lipidiche della membrana. Nondimeno, l'Equazione 1-3 può essere usata, ed è stata usata in passato, per valutare in termini quantitativi la diffusione di molecole attraverso molte membrane biologiche. Quando si procede in questo modo, il valore del coefficiente di permeabilità (P) dipende dalle proprietà della via (per es., il trasportatore di membrana o, in alcuni casi, la presenza di più trasportatori) che la molecola utilizza per attraversare la membrana.

Nonostante le limitazioni che incontra l'utilizzazione della diffusione per descrivere e spiegare il trasporto di molecole attraverso le membrane cellulari, la diffusione è tuttavia importante per capire gli scambi di gas a livello del polmone (vedi il Capitolo 24), il movimento delle molecole attraverso il citoplasma della cellula e il movimento delle molecole tra le cellule nel liquido extracellulare. Per esempio, una delle risposte fisiologiche del muscolo scheletrico all'attività fisica è il reclutamento o apertura di capillari che a riposo non sono pervi. L'apertura di tali vasi incrementa la densità capillare, riducendo la distanza di diffusione tra capillare e fibra muscolare in modo che l'ossigeno e i substrati energetici cellulari (come acidi grassi e glucosio) possano raggiungere più rapidamente la fibra muscolare contratta. È stato calcolato che la distanza media tra fibra muscolare e capillare sia di 40 μm nel muscolo a riposo e che con l'esercizio fisico tale distanza scenda a 20 μm o meno.

GRADIENTE ELETTROCHIMICO

Il **gradiente elettrochimico** (o **differenza di potenziale elettrochimico**) viene utilizzato per calcolare la forza che fa spostare una molecola da un lato all'altro di una membra-

strato lipidico e nel doppio strato lipidico (come l'acqua), $\beta = 1$. Se la molecola si scioglie più facilmente nel doppio strato lipidico, $\beta > 1$; e se si scioglie meno facilmente nel doppio strato lipidico, $\beta < 1$. Per un doppio strato lipidico semplice, maggiore è la liposolubilità di una molecola, maggiore è il suo coefficiente di partizione, e perciò il coefficiente di diffusione e , di conseguenza, la velocità di diffusione della molecola attraverso il doppio strato lipidico, sono più elevati. In tali condizioni ΔC rappresenta la differenza di concentrazione tra i due lati della membrana, A l'area della membrana e ΔX il suo spessore.

Un'altra utile equazione per misurare la diffusione delle molecole attraverso la membrana plasmatica (o di qualsiasi membrana) è:

$$J = -P(C_i - C_e) \quad (1-3)$$

dove:

J = flusso o velocità di diffusione attraverso la membrana,

P = coefficiente di permeabilità,

C_i = concentrazione intracellulare della molecola,

C_e = concentrazione extracellulare della molecola.

In questa equazione, derivata dall'equazione di Fick (Equazione 1-1), P rappresenta D , ΔX , A e il coefficiente di partizione (β). P è espresso come velocità (per es., centimetri

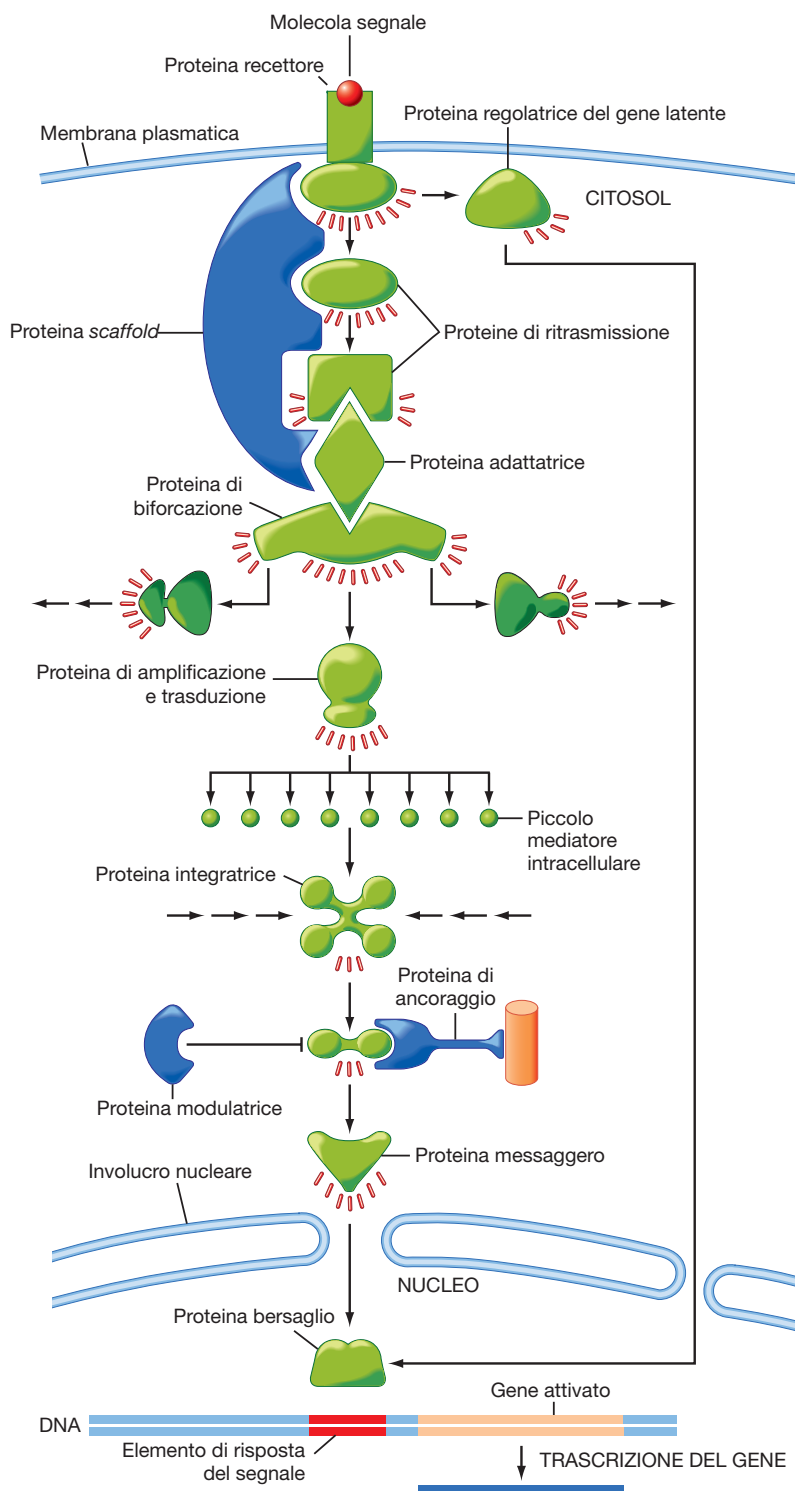


Figura 3-7 Rappresentazione schematica dei meccanismi attraverso i quali vengono amplificati e integrati i segnali intracellulari. Le vie di segnalazione spesso comprendono decine di proteine e piccole molecole che formano complesse reti intracellulari. Alcune proteine di segnalazione ritrasmettono il segnale facendolo passare a un'altra proteina. Molte proteine amplificano il segnale producendo ulteriori quantità di molecole di segnalazione oppure attivando un elevato numero di proteine di segnalazione a valle. Altre proteine trasferiscono il segnale da una regione all'altra della cellula. Vedi il testo per i dettagli. [Fonte: ridisegnata da Alberts B et al. *Molecular Biology of the Cell*, 6^a ed. New York: Garland Science; 2015.]

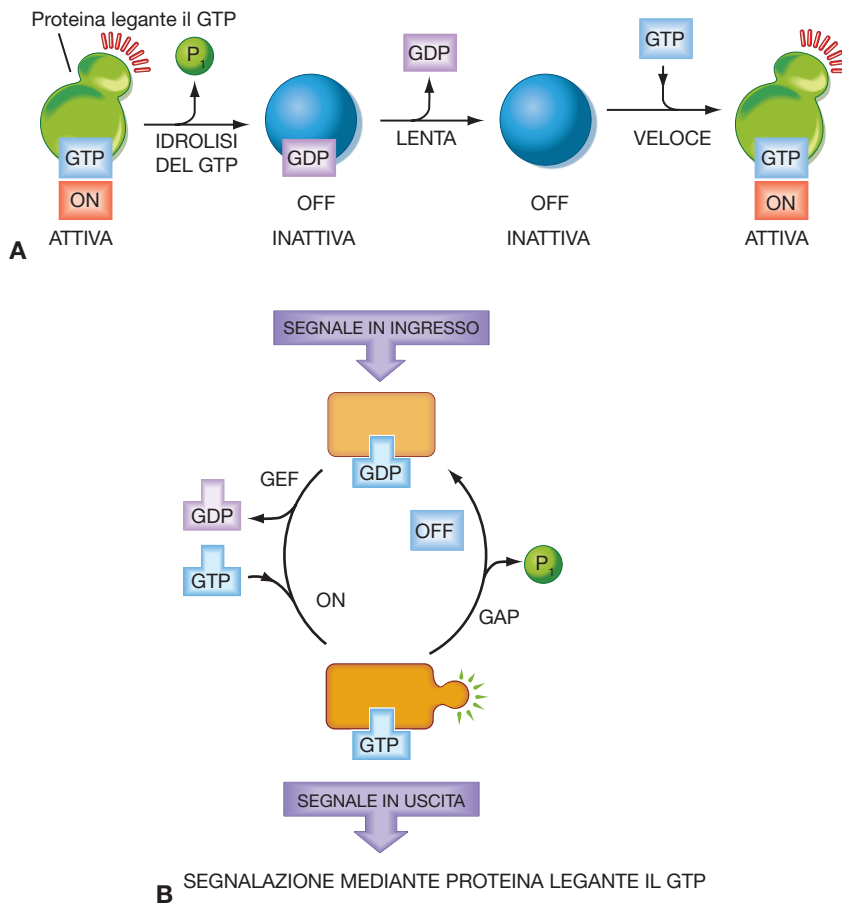


Figura 3-8 **Proteine leganti il GTP.** Le proteine leganti il GTP sono attivate dal legame del GTP e sono inattivate dall'idrolisi del GTP a GDP (**A**). Tutte le GTPasi sono controllate da proteine regolatrici, come la proteina attivante la GTPasi (GAP, *GTPasi-activating protein*), che induce l'idrolisi del GTP a GDP, inattivando così la GTPasi, e i fattori di scambio dei nucleotidi guaninici (GEF, *guanine nucleotide exchange factor*), che inducono la GTPasi a rilasciare GDP, che viene rapidamente rimpiazzato da GTP, attivando così la GTPasi (**B**). [Fonte: ridisegnata da Kantrowitz ER, Lipscomb WN. *Escherichia coli* aspartate transcarbamoylase: the molecular basis for a concerted allosteric transition. *Trends Biochem Sci.* 1990; 15:53-59.]

desensibilizzazione eterologa un ligando desensibilizza la risposta a un altro ligando.

Le quattro principali classi dei recettori sono riportate nella Tabella 3-1, dove sono illustrati anche alcuni esempi delle vie di trasduzione del segnale associate a ciascuna classe.

Vie di trasduzione del segnale dei canali ionici regolati da ligandi

Questa classe di recettori converte un segnale chimico in un segnale elettrico, che evoca una risposta. Per esempio, il recettore della rianodina, disposto nella membrana del reticolo sarcoplasmatico del muscolo scheletrico, viene attivato dal Ca^{++} , dalla caffeina, dall'adenosintrifosfato (ATP) o da metaboliti dell'acido arachidonico e libera Ca^{++} nel citosol, che facilita la contrazione muscolare (vedi il Capitolo 12 per una trattazione approfondita). Nelle sinapsi glutammatergiche, nelle quali pregressi elevati livelli di attività sinaptica avevano provocato una parziale depolarizzazione della membrana plasmatica, l'attivazione da parte del glutammato del recettore *N*-metil-D-aspartato stimola l'ingresso di Ca^{++} , che è importante per la plasticità sinaptica.

Vie di trasduzione del segnale accoppiate a proteine G

Si distinguono due diverse classi di **proteine leganti il GTP** (cioè, GTPasi che devono il nome alla loro capacità di idrolizzare il GTP a guanosindifosfato [GDP] e fosfato inorganico): le **proteine G monomeriche**, di basso peso molecolare, e le **proteine G eterotrimeriche**, composte di subunità α , β e γ . Le proteine leganti il GTP vengono attivate dal legame con il GTP, mentre sono inattivate dall'idrolisi del GTP a GDP (**Fig. 3-8A**). Tutte le GTPasi sono controllate da proteine regolatrici, come le **proteine attivanti le GTPasi**, che inducono l'idrolisi del GTP a GDP e perciò inattivano le GTPasi, e i **fattori di scambio dei nucleotidi guaninici** (GEF, *guanine nucleotide exchange factor*), che provocano il rilascio dalla GTPasi del GDP, che viene rapidamente rimpiazzato da altro GTP, attivando così la GTPasi (**Fig. 3-8B**).

Le proteine G monomeriche sono costituite da un'unica proteina di 20-40 kDa e possono essere legate alla membrana grazie all'aggiunta di lipidi in fase post-traduzionale. Sono state identificate cinque famiglie di proteine G monomeriche (Ras, Rho, Rab, Ran e Arf), che hanno un ruolo fondamentale in molte vie di recettori legati a enzimi

VASI SANGUIGNI

Il sangue scorre rapidamente nell'aorta e nelle sue branche arteriose; queste ultime si riducono progressivamente di diametro, con le loro pareti che si assottigliano mano a mano che procedono verso la periferia. Anche la struttura istologica delle loro pareti si modifica. Da una struttura prevalentemente elastica dell'aorta, si passa a una struttura più muscolare nelle arterie periferiche e a una struttura prevalentemente muscolare nelle arteriole (**Fig. 15-2**).

Nelle grandi arterie, le resistenze frizionali al flusso sono relativamente piccole, e anche la caduta di pressione tra la

radice dell'aorta e l'inizio di questi vasi è di entità relativamente modesta. Le piccole arterie offrono una moderata resistenza al flusso sanguigno. La resistenza raggiunge il massimo valore nelle arteriole, spesso definite i "rubinetti di arresto" dell'albero circolatorio. Pertanto, la caduta di pressione è massima attraverso il segmento terminale delle piccole arterie e le arteriole (**Fig. 15-3**). Gli aggiustamenti del grado di contrazione della muscolatura circolare di questi piccoli vasi regolano il flusso sanguigno nei tessuti e svolgono un ruolo importante nella regolazione della pressione arteriosa.

Nelle arteriole, oltre a una rapida caduta di pressione, si verifica la trasformazione del flusso da pulsatile in continuo (*vedi Fig. 15-3*). Il carattere pulsatile del flusso sanguigno arterioso, dovuto all'intermittenza dell'eiezione cardiaca, è smorzato a livello dei capillari dall'azione combinata di due fattori: la distensibilità delle grosse arterie e la resistenza frizionale delle piccole arterie e delle arteriole.

Da ciascuna arteriola originano diversi capillari. Pertanto, l'area totale della sezione trasversa del letto capillare è molto più ampia di quella dell'arteriola di origine, anche se l'area di sezione trasversa di ciascun capillare è inferiore. Di conseguenza, il flusso sanguigno attraverso il letto capillare rallenta (*vedi Fig. 15-3*), proprio come rallenta il flusso dell'acqua che scorre in un fiume quando raggiunge un bacino più ampio. I capillari possiedono le condizioni più adatte per lo scambio di sostanze diffusibili tra sangue e tessuti, in quanto sono condotti molto brevi, con parete dello spessore di una singola cellula e con bassa velocità di flusso.

Nel suo ritorno al cuore, il sangue passa prima dai capillari alle venule e poi in vene di diametro maggiore. Progredendo verso il cuore fino all'atrio destro, la pressione all'interno di questi vasi si riduce (*vedi Fig. 15-3*). In prossimità del cuore, il numero delle vene si riduce e si modificano sia lo spessore sia la struttura delle loro pareti (*vedi Fig. 15-2*). Anche l'area della sezione trasversa diminuisce, mentre la velocità del flusso ematico incrementa (*vedi Fig. 15-3*). La velocità del flusso sanguigno e l'area di sezione trasversa, a ciascun livello del sistema vascolare, sono essenzialmente tra loro speculari (*vedi Fig. 15-3*).

I dati ottenuti nell'Uomo (**Tab. 15-1**) mostrano che dall'aorta ai capillari l'area della sezione trasversa incre-

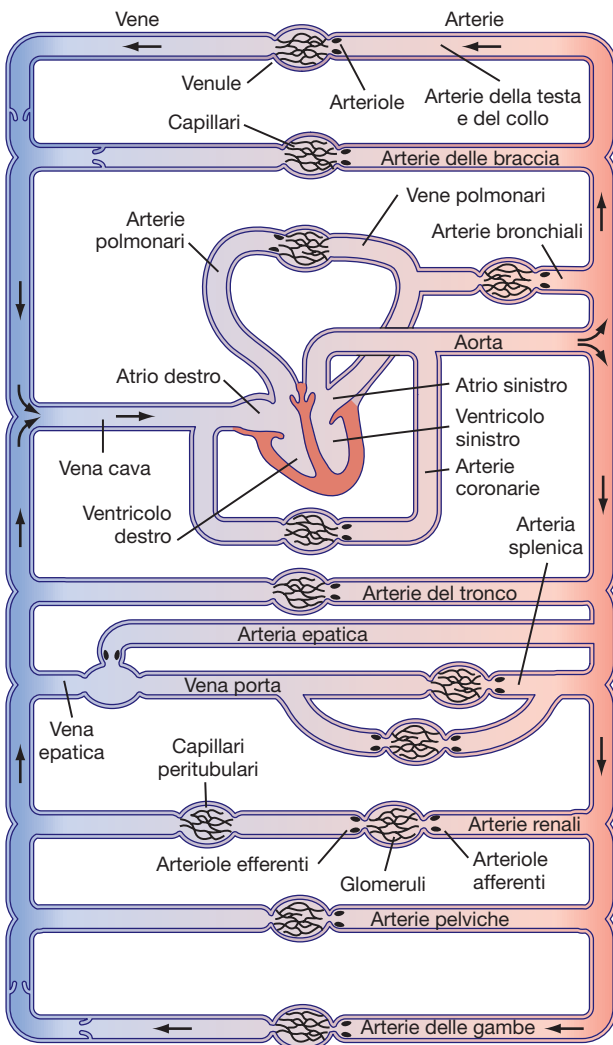


Figura 15-1 Rappresentazione schematica della disposizione in serie e in parallelo dei vasi che costituiscono il sistema circolatorio. I letti capillari sono rappresentati da sottili linee che connettono le arterie (*lato destro*) alle vene (*lato sinistro*). Gli ispessimenti delle porzioni immediatamente prossimali ai capillari indicano le arteriole (vasi di resistenza). [Fonte: ridisegnata da Green HD. In: Glasser O [a cura di]. *Medical Physics*. Vol. 1. Chicago: Year Book; 1944.]



IMPLICAZIONI CLINICHE

Nei pazienti affetti da ipertiroidismo (**malattia di Graves**), il metabolismo basale è elevato ed è spesso associato a una vasodilatazione arteriolare. Questa riduzione della resistenza arteriolare riduce l'effetto di smorzamento sulla pressione arteriosa pulsatile e provoca un flusso capillare di tipo pulsatile che può essere apprezzato in questi pazienti con l'ispezione del letto ungueale delle dita.

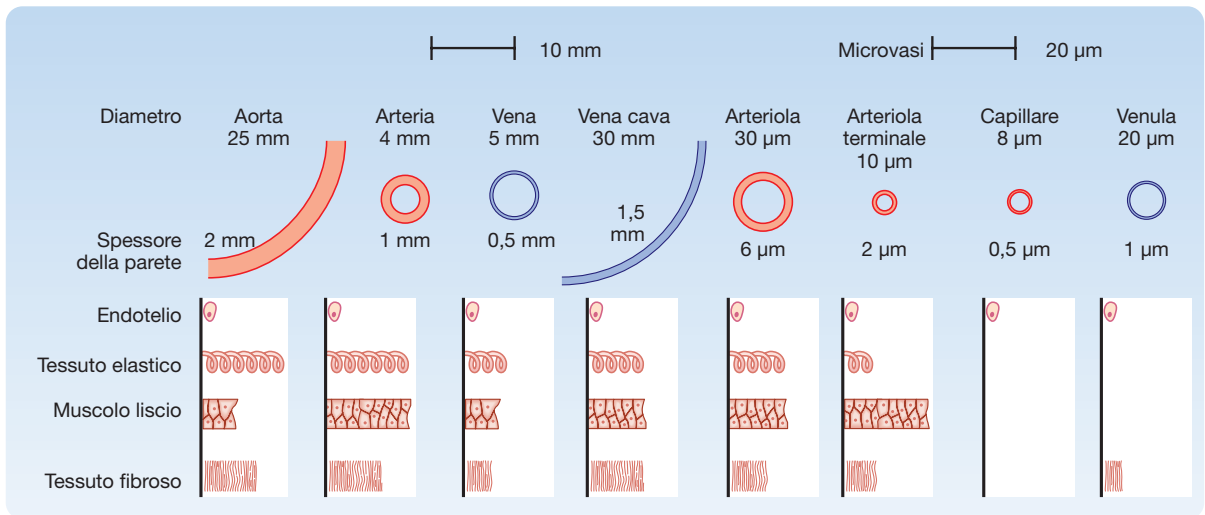


Figura 15-2 Diametro interno, spessore della parete e quantità relative dei vari costituenti della parete dei diversi vasi sanguigni che formano il sistema circolatorio. Le sezioni trasverse dei vasi non sono riportate in scala a causa del notevole divario tra le dimensioni dell'aorta e delle vene cave e quelle dei capillari. (Fonte: ridisegnata da Burton AC. Relation of structure to function of the tissues of the wall of blood vessels. *Physiol Rev.* 1954; 34:619.)

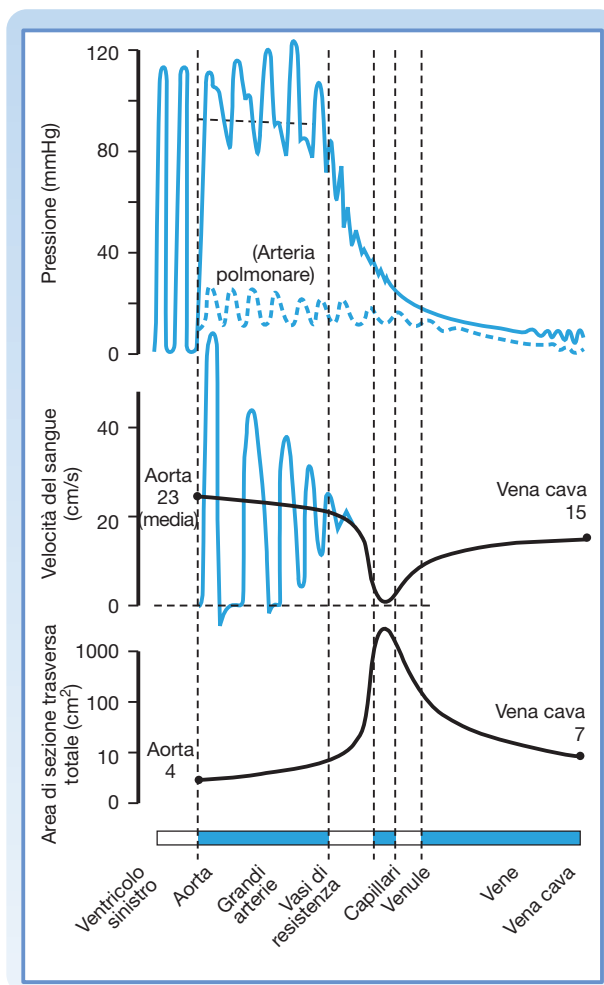


Tabella 15-1 Distribuzione del volume ematico*.

Ubicazione	Volume assoluto (mL)	Volume relativo (%)
Circolo sistemico		
Aorta e grandi arterie	300	6,0
Piccole arterie	400	8,0
Capillari	300	6,0
Piccole vene	2300	48,0
Grandi vene	900	18,0
Totale	4200	84,0
Circolo polmonare		
Arterie	1300	2,6
Capillari	110	2,2
Vene	200	4,0
Totale	400	8,8
Cuore (telediastole)		
Cuore	360	360
TOTALE	5000	100

* Valori riferiti a una donna di 70 kg. Fonte: dati da Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology*. 2ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2009.

Figura 15-3 Pressione fasica, velocità del flusso e area di sezione trasversale del sistema circolatorio. Le caratteristiche importanti sono la maggior caduta pressoria attraverso le piccole arterie e le arteriole e la relazione inversa tra (1) velocità del flusso ematico e area di sezione trasversale e (2) la massima sezione trasversale e la minima velocità di flusso nei capillari. (Fonte: Levick JR. *An Introduction to Cardiovascular Physiology*. 5ª ed. London: Hodder Arnold; 2010.)

La crescita dei polmoni è simile, e relativamente proporzionale, alla crescita in lunghezza del corpo. La velocità di sviluppo è maggiore nel neonato e nel periodo preadolescenziale (≈ 11 anni), con i polmoni delle ragazze che maturano prima di quelli dei ragazzi. Anche se la velocità di accrescimento dei polmoni rallenta dopo l'adolescenza, il corpo e i polmoni aumentano di dimensioni in modo stabile fino all'età adulta. Miglioramenti della funzione polmonare si verificano in tutti gli stadi dello sviluppo; tuttavia, una volta raggiunta la dimensione ottimale all'inizio dell'età adulta (dai 20 ai 25 anni di età), la funzione polmonare inizia a declinare con l'età. Questo declino funzionale legato all'età è stimato in meno dell'1% per anno, ma inizia prima ed è più veloce nei fumatori e nei soggetti esposti a fattori ambientali tossici. La principale insufficienza fisiologica provocata dall'età coinvolge la capacità ventilatoria e le risposte ventilatorie, specie durante l'esercizio, e spesso ne deriva una condizione di ventilazione anormale associata a una perfusione normale. Inoltre, con l'età si riduce anche il processo della diffusione dei gas, probabilmente quale risultato della riduzione dell'area della superficie alveolare. La riduzione della funzione polmonare e le alterazioni strutturali durante l'invecchiamento vanno di pari passo con l'incremento dei livelli di elastina nei polmoni e ciò potrebbe fornire, almeno in parte, una spiegazione delle anomalie funzionali.

CONCETTI CHIAVE

- 1** Il polmone possiede unitarietà anatomica e funzionale, e cioè, ogni unità (segmento broncopolmonare) è strutturalmente identica e funziona come ciascuna delle altre unità.
- 2** Le vie aeree superiori (naso, seni, faringe) condizionano l'aria inspirata per quanto riguarda la temperatura, l'umidità e la pressione atmosferica e controllano, attraverso l'epiglottide, il flusso di aria verso i polmoni e di cibo e liquidi verso l'esofago.
- 3** Alcune componenti delle vie aeree inferiori (trachea, bronchi e bronchioli) sono semplici vie di conduzione attraverso le quali l'area viene convogliata alle unità respiratorie dove avviene lo scambio dei gas respiratori, che sono costituite dai bronchioli respiratori, dai dotti alveolari e dagli alveoli.

4 La circolazione polmonare è peculiare, in quanto è costituita da due sistemi circolatori. Il sistema circolatorio polmonare ha la capacità di accomodare a bassa pressione elevati volumi di sangue e trasporta sangue deossigenato dal ventricolo destro alle unità polmonari per lo scambio gassoso. La circolazione bronchiale origina dall'aorta e fornisce nutrimento al parenchima polmonare.

5 La respirazione è automatica. I polmoni sono innervati dal sistema nervoso autonomo, che a sua volta è controllato dal SNC. La stimolazione parasimpatica provoca contrazione della muscolatura liscia delle vie aeree (riduzione del calibro delle vie aeree) mentre la stimolazione simpatica provoca rilassamento della muscolatura liscia delle vie aeree (che si dilatano).

6 L'inspirazione è la fase attiva della respirazione. Il diaframma è il principale muscolo della respirazione e le sue contrazioni creano una differenza di pressione (risposta meccanocettiva) tra il torace e il diaframma (pressione negativa all'interno del torace), che induce l'inspirazione.

7 Il centro respiratorio è situato nel bulbo e regola la respirazione avvalendosi di circuiti a feedback alimentati da segnali afferenti provenienti da meccanocettori e chemocettori.

ULTERIORI LETTURE

- Burri PH. Structural aspects of postnatal lung development—alveolar formation and growth. *Biol Neonate*. 2006; 89:313-322.
- Hameed A, Sherkheli MA, Hussain A, Ul-haq R. Molecular and physiological determinants of pulmonary developmental biology: a review. *Am J Biomed Res*. 2013; 1:13-24.
- Harding R, Pinkerton KE [a cura di]. *The Lung: Development, Aging and the Environment*. 2^a ed. London: Academic Press; 2014.
- Hatrup CL, Gendler SJ. Structure and function of the cell surface (tethered) mucins. *Annu Rev Physiol*. 2007; 70:431-457.
- Reynolds HY. Lung inflammation and fibrosis: an alveolar macrophage-centered perspective from the 1970s to 1980s. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171:98-102.
- Satir P, Christensen ST. Overview of structure and function of mammalian cilia. *Annu Rev Physiol*. 2007; 69:377-400.
- Shannon JM, Hyatt BA. Epithelial cell-mesenchymal interactions in the developing lung. *Annu Rev Physiol*. 2004; 66:625-645.
- Warburton D, El-Hashash A, Carraro G *et al*. Lung organogenesis. *Curr Top Devel Bio*. 2010; 90:73-158.

Acronimi

- βA**, amiloide β
AA, aminoacidi
ABI (*ankle-brachial index*), indice caviglia-braccio
ABP (*androgen-binding protein*), proteina legante gli androgeni
AC, adenilatocicliasi
AC, anidraasi carbonica
ACAT, acil-CoA colesterolo aciltransferasi
ACE (*angiotensin converting enzyme*), enzima di conversione dell'angiotensina
ACh, acetilcolina
ACTH (*adrenocorticotropic hormone*), ormone adrenocorticotropo (corticotropina)
ACTN4, α-actinina 4
ADH (*antidiuretic hormone*), ormone antidiuretico
ADP, adenosindifosfato
ADPKD (*autosomal dominant polycystic kidney disease*), malattia renale policistica autosomica dominante
AGL, acido grasso libero
AgRP (*agouti-related peptide*), peptide correlato alla proteina agouti
AKAP (*A-kinase anchoring protein*), proteina di ancoraggio della chinasi A
ALS (*acid labile subunit*), subunità acido-labile
ALT, alanina aminotransferasi
AMH (*antimüllerian hormone*), ormone antimülleriano (sostanza d'inibizione mülleriana)
AMPA, acido α-amino-3-idrossi-5-metil-4-isoxazolepropionico
AMPC, adenosinmonofosfato ciclico
ANP (*atrial natriuretic peptide*), peptide natriuretico atriale
AP-1, proteina 1 attivatrice della trascrizione
APP, proteina precursore dell'amiloide β
AQP, acquaporina
ARE (*androgen response element*), elemento di risposta agli androgeni
ARF, afferenze del riflesso flessorio
ASIC (*acid-sensing ion channel*), [proteina] ASIC
AST, aspartato aminotransferasi
ATC, ciclo degli acidi tricarbossilici
ATP, adenosintrifosfato
ATPasi, adenosintrifosfatasi
AV, [anastomosi] arterovenosa
AV, [nodo] atrioventricolare
AVP, arginin-vasopressina
- BALT** (*bronchus-associated lymphoid tissue*), tessuto linfoide associato ai bronchi
BCRP (*breast cancer resistance protein*), proteina di resistenza al cancro della mammella
bFGF (*basic fibroblast growth factor*), fattore di crescita basico dei fibroblasti
BK_{Ca}, canali del K⁺ a elevata conduttanza attivato dal Ca⁺⁺
BMI (*body mass index*), indice di massa corporea
BNP (*brain natriuretic peptide*), peptide natriuretico cerebrale
BSEP (*bile salt export pump*), pompa di esportazione dei sali biliari
BUN (*blood urea nitrogen*), azoto ureico ematico
- CaM**, calmodulina
CaMK, proteinchinasi Ca⁺⁺/calmodulina-dipendente
CAP1 (*channel-activating protease 1*), prostatina
CART (*cocaine-amphetamine-regulated transcript*), trascritto regolato dalla cocaina e dall'amfetamina
CaSR (*calcium-sensing receptor*), recettore sensibile al Ca⁺⁺
CBG (*corticosteroid-binding globulin*), globulina legante i corticosteroidi (transcortina)
CBP (*CREB-binding protein*), proteina legante CREB
CC, corpo chetonico
CCK, colecistochinina
CD, cellula dendritica
CEE, cellula enteroendocrina
CEPT (*cholesterol ester transport protein*), proteina di trasporto degli esteri del colesterolo
CFR, capacità funzionale residua
CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), regolatore della conduttanza transmembrana della fibrosi cistica
CGRP (*calcitonin gene-related peptide*), peptide correlato al gene della calcitonina
CGRP (*calcitonin gene-related protein*), proteina correlata al gene della calcitonina
CIC, cellula interstiziale di Cajal
CID, coagulazione intravascolare disseminata
cis-EET, acido cis-epossieicosatrienoico
CKD (*chronic kidney disease*), malattia renale cronica
ClCr, clearance della creatinina
CMM, complesso motorio migrante
CO, monossido di carbonio
COF, campi oculari frontali
COMT, catecol-O-metiltransferasi
COPD (*chronic obstructive pulmonary disease*), broncopneumopatia cronica ostruttiva
COX, ciclossigenasi
CPG (*central pattern generator*), generatore centrale di schemi motori
CPT, capacità polmonare totale
CPTV (*catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*), tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica
CRE (*cAMP response element*), elemento di risposta all'AMPc
CREB (*cAMP response element-binding protein*), proteina legante l'elemento di risposta all'AMPc
CRF (*corticotropin-releasing factor*), fattore liberante la corticotropina
CRH (*corticotropin-releasing hormone*), ormone liberante la corticotropina
CV, capacità vitale
CVF, capacità vitale forzata
CYP (*cytochrome P-450*), [enzima] CYP
- D1**, deiodasi di tipo 1
D2, deiodasi di tipo 2
D3, deiodasi di tipo 3
DAG, diacilglicerolo
DBP (*vitamin D-binding protein*), proteina legante la vitamina D
- DDAVP**, AVP desmopressina
DE, disfunzione erettile
DHEA (*dehydroepiandrosterone*), deidroepiandrosterone
DHEAS (*dehydroepiandrosterone sulfate*), deidroepiandrosterone solfato
DHPR (*dihydropyridine receptor*), recettore della di-idropiridina
DHT, 5α-diidrotestosterone
DIT, diiodotirosina
DOC, 11-desossicorticoisterone
DOPA, diidrossifenilalanina
2,3-DPG, 2,3-difosfoglicerato
DPP, depolarizzazione postuma precoce
DPP-4, dipeptidil peptidasi 4
DPPC, dipalmitoilfosfatidilcolina
DPT, depolarizzazione postuma tardiva
DWOF (*dwarf open reading frame*), [peptide] DWORF
- ECG**, elettrocardiogramma
ECS, cellula enterocromaffino-simile
EDHF (*endothelial-dependent hyperpolarization factor*), fattore iperpolarizzante di derivazione endoteliale
EDRF (*endothelium-derived relaxing factor*), fattore di rilasciamento di origine endoteliale
EEG, elettroencefalogramma
EET, acido epoxieicosatrienoico
EGF (*epidermal growth factor*), fattore di crescita dell'epidermide
EMG, elettromiogramma
ENaC (*epithelial Na⁺ channel*), canale epiteliale del sodio
Enk, encefalina
Epac (*exchange protein directly activated by cAMP*), fattore di scambio dei nucleotidi guaninici modulato dall'AMPc
EPP (endplate potential), potenziale di placca
EPSC (excitatory postsynaptic current), corrente postsinaptica eccitatoria
EPSP (*excitatory postsynaptic potential*), potenziale postsinaptico eccitatorio
ER, recettore degli estrogeni
ERNA, escrezione renale netta di acido
ESRD (*end-stage renal disease*), malattia renale allo stadio terminale
ET, endotelina
- F-2,6-dP**, fruttosio-2,6-difosfato
F6P, fruttosio-6-fosfato
FA (*fast-adapting*), a rapido adattamento
FADH₂, flavin adenin dinucleotide ridotto
FANS, farmaco antinfiammatorio non steroideo
FASN (*fatty acid synthase*), sintasi degli acidi grassi
FC, fibrosi cistica
FC, frequenza cardiaca
FDA, *Food and Drug Administration*
FEF, flusso espiratorio forzato
FER, flusso ematico renale
FEV₁ (*forced expiratory volume in 1 s*), volume espiratorio forzato in un secondo
FF, frazione di filtrazione
FGF (*fibroblast growth factor*), fattore di crescita dei fibroblasti

Bruce M. Koeppen
Bruce A. Stanton

BERNE & LEVY FISIOLOGIA SETTIMA EDIZIONE

La settima edizione italiana di questo apprezzato testo di Fisiologia, ampiamente conosciuto e pubblicato in diverse lingue, si presenta con molte novità pur mantenendo la sua caratteristica peculiare: la focalizzazione sui fondamentali della fisiologia umana, limitando la trattazione di argomenti isolati o particolari.

L'obiettivo è far comprendere le relazioni e le interconnessioni tra apparati e funzioni del corpo umano. Primo, e soprattutto: le cellule devono sopravvivere. La sopravvivenza richiede un adeguato apporto di energia cellulare, il mantenimento di un appropriato ambiente intracellulare e meccanismi di difesa contro l'ambiente esterno ostile. Solo a questo punto la cellula può svolgere la propria funzione che, per risultare efficace, deve essere coordinata e regolata: tutto questo è la Fisiologia.

Anche se l'enfasi è posta sui principi di funzionamento cellulare, è assolutamente appropriata la discussione delle anomalie funzionali, poiché spesso illustrano processi e situazioni in condizioni estreme che meglio possono far comprendere i meccanismi regolatori. La trattazione degli argomenti è lineare, accurata e attuale, con un'attenzione ai meccanismi molecolari e alle implicazioni cliniche più rilevante rispetto alla precedente edizione.

Traduzione autorizzata
dell'edizione originale
in lingua inglese pubblicata
da Elsevier, con il titolo
Berne & Levy Physiology

