

# **FISIOLOGIA**

## **Molecole, cellule e sistemi**

Tomo I  
Principi e fisiologia cellulare

***edi-ermes***

# Indice

## PRINCIPI

### 1 TEMI CENTRALI DELLA FISIOLOGIA

1.1 Rapporti struttura-funzione-dinamica	3
1.2 Livelli organizzativi e riduzionismo	4
1.3 Omeostasi	6
1.4 Retroazione	7
.1 Retroazione negativa	8
.2 Retroazione positiva	8
1.5 Regolazione anticipativa	8
1.6 Plasticità	9
1.7 Ridondanza, pleiotropismo e compensazione	10
1.8 C'è finalismo nei processi fisiologici?	10
Concetti chiave	11
Lecture consigliate	12

### 2 ANIMALI E AMBIENTE

2.1 Che cosa s'intende per ambiente	13
2.2 Risposte fisiologiche degli organismi all'ambiente	13
.1 Conformismo e regolazione	13
Organismi conformi	14
Organismi regolatori	14
Conformismo o regolazione?	14
Campo di tolleranza e di resistenza	15
.2 Modificazioni fenotipiche indotte dall'ambiente	15
Acclimatizzazione	15
Plasticità fenotipica	17
Plasticità comportamentale	17
.3 Adattamento	17
Variabilità genetica	18
Selezione naturale	18
Relazioni tra genotipo, ambiente e fenotipo	19
Metodi per rilevare l'adattamento	19
2.3 Fattori di scala nelle relazioni tra organismo e ambiente	20
Concetti chiave	22
Lecture consigliate	23

### 3 BASI FISICO-CHIMICHE

3.1 Teoria cinetica dei gas	25
.1 Moto browniano	25
.2 Teoria cinetica	26

.3 Pressione cinetica di un gas	26
.4 Energia cinetica ed energia potenziale	27
.5 Energia interna	27
.6 Leggi empiriche dei gas e temperatura assoluta	28
Legge di Boyle	28
Legge di Charles	28
Seconda legge di Gay-Lussac	28
Legge di Avogadro	28
Legge di Dalton	29
.7 Equazione di stato dei gas perfetti	29
.8 Temperatura di un gas dalla teoria cinetica	29
.9 Distribuzione di Maxwell-Boltzmann	30
3.2 Termodinamica	31
.1 Sistema termodinamico	31
.2 Variabili di stato, equilibrio e trasformazioni termodinamiche	32
.3 Principio zero della termodinamica	32
.4 Energie in transito: calore e lavoro	32
.5 Conservazione dell'energia Equivalenti meccanico della caloria	33
.6 Primo principio della termodinamica	34
.7 Secondo principio della termodinamica	35
.8 Entropia	35
.9 Terzo principio della termodinamica Entropia e disordine Entropia come direzione del tempo Reversibilità e irreversibilità	36
.10 Energia libera	37
.11 Potenziale chimico Potenziale elettrochimico	39
3.3 Processi di diffusione	39
.1 Diffusione	39
.2 Legge di Fick	40
.3 Osmosi	41
.4 Pressione osmotica	41
.5 Solubilità dei gas nei liquidi Legge di Henry Velocità di diffusione e legge di Graham	42
3.4 Cinetica chimica	42
.1 Cinetica di una reazione in termini probabilistici	42

2	Equazione di Boltzmann e reazioni chimiche .....	43		Comparazione delle sequenze aminoacidiche .....	81
	Catalizzatori .....	44		Localizzazione .....	81
3.5	Elettricità .....	44		Coimmunoprecipitazione .....	81
1	Corrente elettrica e voltaggio .....	44		Espressione eterologa .....	81
2	Legge di Ohm .....	45		Soppressione dell'espressione proteica .....	82
3	Circuiti elettrici ed elementi circuitali ..	45	4.4	Tecniche di <i>imaging</i> non invasive .....	84
	Resistenza .....	45	1	Risonanza magnetica nucleare .....	84
	Condensatore .....	46		Basi fisiche della risonanza magnetica nucleare .....	85
4	Leggi di Kirchoff .....	46		Risonanza magnetica funzionale .....	85
5	Elementi in serie e in parallelo .....	47	2	Tomografia a emissione di positroni .....	86
6	Scarica di un circuito resistenza-condensatore .....	48	Concetti chiave .....	87	
7	Filtri passa basso e passa alto .....	48		Lecture consigliate .....	89
3.6	Fluidodinamica .....	48		<i>Riquadro 4.1</i> Sistemi di rilevazione dell'intensità luminosa .....	58
1	Principio di Pascal .....	49		<i>Riquadro 4.2</i> La risoluzione del microscopio ottico ed elettronico .....	60
2	Legge di Laplace e tensione superficiale .....	49		<i>Riquadro 4.3</i> Sistemi robotizzati per l'elettrofisiologia e per misure microspettrofluorimetriche .....	65
3	Flussi e legge di Poiseuille .....	51		<i>Riquadro 4.4</i> Amplificatore operativo .....	70
4	Equazione di Bernoulli .....	50		<i>Riquadro 4.5</i> Elettrodo al cloruro d'argento .....	73
Concetti chiave .....	52		<b>5 CELLULE E MOLECOLE</b>		
<b>4 METODI DI INDAGINE FISIOLOGICA</b>			5.1	Struttura e funzioni della cellula .....	91
4.1	Metodi ottici .....	53	1	Compartimenti cellulari .....	91
1	Fluorescenza .....	53	2	Membrane .....	92
2	Indicatori fluorescenti .....	54	3	Macromolecole .....	93
	Fluorofori .....	54		Acidi nucleici .....	93
	Indicatori di concentrazione di ioni ..	54		Proteine .....	95
	Indicatori di voltaggio .....	56	4	Nucleo e organuli cellulari .....	98
	Proteine fluorescenti .....	56		Localizzazione cellulare .....	98
3	Tecniche e strumentazione .....	57		Funzioni nucleari e loro regolazione ..	99
	Microscopia in fluorescenza .....	57		Reticolo endoplasmatico, apparato di Golgi e traffico di proteine e membrane .....	99
	Microscopia confocale .....	59		Controllo dei livelli citosolici di calcio ..	102
	Microscopia a deconvoluzione .....	62		Smistamento delle vescicole e traffico di membrane .....	106
	Tecniche particolari .....	62	5.2	La cellula come sistema biologico integrato .....	108
	Fotolisi di composti <i>caged</i> .....	63	1	Compiti e processi cellulari .....	108
4.2	Elettrofisiologia .....	64		Processi fondamentali della vita della cellula .....	109
1	Registrazioni extracellulari .....	64		La cellula come sistema termodinamico ..	110
	Teoria e interpretazione delle registrazioni extracellulari .....	66		Velocità dei processi .....	110
2	Registrazioni intracellulari con microelettrodi .....	68		Direzionalità dei processi .....	111
3	<i>Voltage-clamp</i> e <i>current-clamp</i> .....	68	3	La cellula come sistema chimico ed elettrochimico .....	111
4	<i>Patch-clamp</i> .....	71		Equilibri dinamici e <i>turnover</i> .....	111
4.3	Biologia molecolare .....	74		Scambi e processi per l'approvvigionamento di energia .....	112
1	Isolamento e sequenziamento del DNA ..	74		Scambi attraverso le membrane, omeostasi e sistemi di trasporto .....	113
2	Ibridazione, sonde, <i>microarray</i> e reazione di polimerizzazione a catena ..	77			
3	Clonaggio, vettori di espressione, librerie geniche e mutagenesi sito-specifica .....	79			
4	Analisi della struttura e funzione delle proteine .....	80			
	Cristallografia a raggi X .....	80			
	Spettroscopia a risonanza magnetica nucleare .....	80			
	Radiazione di sincrotrone .....	80			

.4 Omeostasi e aspetti dinamici . . . . .	114	Trasduttori . . . . .	128
Risposte dinamiche a variazioni		Valore della modulazione funzionale .	129
dell'ambiente esterno . . . . .	114	.4 Regolazione controllata	
5.3 Possibili destini della cellula . . . . .	115	da attività enzimatica:	
.1 Regolazione genica . . . . .	115	modificazioni post-traduzionali . . . . .	129
Proliferazione e differenziamento . . . . .	115	Attivazione di catene biochimiche	
Cellule staminali . . . . .	115	ed enzimatiche . . . . .	130
.2 Ciclo cellulare . . . . .	116	.5 Regolazione dell'espressione genica . . . . .	130
Caratteristiche generali		.6 Regolazione delle funzioni cellulari	
del ciclo cellulare . . . . .	116	dall'esterno . . . . .	130
Controllo del ciclo cellulare . . . . .	118	Vie di trasduzione . . . . .	130
Apoptosi . . . . .	121	Modulazione delle risposte	
.3 Sviluppo e differenziamento . . . . .	123	a segnali esterni . . . . .	131
Patrimonio genetico . . . . .	124	5.5 La cellula come sistema di controllo	
Genomica e proteomica . . . . .	124	complesso . . . . .	132
Determinazione cellulare . . . . .	124	.1 Cibernetica e informazione . . . . .	132
Biforcazioni e reversibilità delle scelte .	125	Concetti chiave . . . . .	133
5.4 Regolazione delle funzioni della cellula . . . . .	125	Lecture consigliate . . . . .	134
.1 Attività nucleare e stato funzionale		<i>Riquadro 5.1</i> I fondamentali processi cellulari	
della cellula . . . . .	126	e la loro regolazione . . . . .	109
.2 Proteine e regolazione delle attività		<i>Riquadro 5.2</i> Divisione cellulare: mitosi	
cellulari . . . . .	126	e citochinesi . . . . .	117
.3 Modulazione funzionale . . . . .	126	<i>Riquadro 5.3</i> Geni precoci e tardivi e la famiglia	
Attività enzimatica . . . . .	126	delle MAPchinasi . . . . .	119
Gating dei canali ionici . . . . .	126		

## FISIOLOGIA CELLULARE E MOLECOLARE

### 6 TRASPORTI DI MEMBRANA

6.1 Membrana cellulare . . . . .	137	Cotrasportatori di glucosio . . . . .	156
.1 Funzioni della membrana cellulare . . . . .	137	Cotrasportatori di neurotrasmettitori .	157
.2 Composizione e struttura		.5 Trasporto di aminoacidi . . . . .	160
delle membrane . . . . .	138	Trasportatori di aminoacidi . . . . .	160
Lipidi . . . . .	138	Trasportatori di peptidi e proteine . . .	161
Proteine . . . . .	140	.6 Trasporto vescicolare . . . . .	161
Asimmetria della membrana . . . . .	142	Endocitosi . . . . .	162
.3 Funzioni delle proteine di membrana . . .	143	Trans-citosi . . . . .	164
6.2 Ambienti cellulare ed extracellulare . . . . .	143	6.4 Trasporto transepiteliale . . . . .	164
.1 Compartimenti che costituiscono		.1 Funzione degli epitelii . . . . .	164
l'organismo . . . . .	143	.2 Struttura degli epitelii assorbenti . . . . .	165
.2 Composizione delle soluzioni		.3 Meccanismi del trasporto transepiteliale .	165
intra- ed extracellulari . . . . .	144	Concetti chiave . . . . .	166
6.3 Permeazione di membrana . . . . .	145	Lecture consigliate . . . . .	168
.1 Diffusione semplice . . . . .	146	<i>Riquadro 6.1</i> Clonaggio per espressione	
.2 Diffusione facilitata . . . . .	148	funzionale . . . . .	141
Caratteristiche della diffusione		<i>Riquadro 6.2</i> Ipotesi sull'evoluzione prebiotica .	145
facilitata . . . . .	148	<i>Riquadro 6.3</i> Derivazione dell'equazione	
Regolazione dei trasporti . . . . .	150	della velocità iniziale per la reazione enzimatica .	149
Uniportatori di glucosio . . . . .	151	<i>Riquadro 6.4</i> Inibitori della sodio/	
.3 Trasporto attivo . . . . .	151	potassio-ATPasi . . . . .	154
ATPasi sodio/potassio . . . . .	152	<i>Riquadro 6.5</i> Trasporto di proteine attraverso	
.4 Trasporto attivo secondario . . . . .	154	le membrane mitocondriali . . . . .	155

<i>Riquadro 6.6</i> Un cotrasporto di aminoacidi potassio-dipendente .....	160	.1 Fasi del potenziale d'azione .....	208
<b>7 FENOMENI ELETTRICI DI MEMBRANA</b>		.2 Stimolo soglia e potenziale soglia .....	211
7.1 Potenziale di riposo .....	169	.3 Refrattarietà .....	212
7.2 Asimmetria delle concentrazioni ioniche ...	175	9.3 Ipotesi del sodio .....	213
7.3 Cella di concentrazione ed equazione di Nernst .....	176	.1 Blocco del voltaggio .....	213
7.4 Analogo elettrico della membrana cellulare .....	178	Corrente di sodio .....	215
.1 Membrana cellulare: circuito resistenza-condensatore .....	179	Corrente di potassio .....	215
7.5 Equilibrio di Donnan .....	180	Andamento delle conduttanze .....	216
.1 Effetti sul potenziale di riposo del potassio e del cloro esterni .....	182	9.4 Potenziale d'azione: la descrizione di Hodgkin e Huxley .....	218
7.6 Potenziali di equilibrio .....	183	9.5 Propagazione del potenziale d'azione .....	224
7.7 Teoria del campo costante .....	184	.1 Propagazione passiva del segnale .....	224
7.8 Circuito elettrico equivalente della membrana .....	187	.2 Circuiti locali .....	230
7.9 Pompa elettrogenica e potenziale di membrana .....	188	.3 Propagazione saltatoria .....	232
Concetti chiave .....	189	Concetti chiave .....	233
Lecture consigliate .....	190	Lecture consigliate .....	234
<i>Riquadro 7.1</i> Torpedini e rane elettriche tra Walsh, Galvani e Volta .....	170	<i>Riquadro 9.1</i> Cenni storici sugli inizi dell'elettrofisiologia .....	209
<i>Riquadro 7.2</i> Potenziale di membrana ed elettroneutralità .....	177	<i>Riquadro 9.2</i> Terminologia elettrofisiologica ...	212
<i>Riquadro 7.3</i> Asimmetria potassio-cloro .....	182	<i>Riquadro 9.3</i> Neurotossine come strumento per la ricerca scientifica e come arma nella lotta tra predatori e prede .....	217
<i>Riquadro 7.4</i> La teoria di Goldman del campo costante .....	184	<i>Riquadro 9.4</i> Modello di Hodgkin e Huxley ...	219
<b>8 CELLULE E SEGNALI NERVOSI</b>		<i>Riquadro 9.5</i> Helmholtz e la misurazione della velocità della conduzione nervosa, ovvero il "tempo perduto" dell'elettrofisiologia .....	225
8.1 Componenti cellulari del sistema nervoso ..	191	<i>Riquadro 9.6</i> Derivazione dell'equazione del cavo .....	228
.1 Cellule nervose .....	192	<i>Riquadro 9.7</i> La generalizzazione del modello di Hodgkin e Huxley .....	231
.2 Cellule gliali .....	194	<i>Riquadro 9.8</i> Tappe della storia del potenziale d'azione .....	232
Cellule di Schwann .....	194	<b>10 CANALI IONICI</b>	
Oligodendrociti .....	196	10.1 Struttura dei canali ionici .....	236
Astrociti .....	196	.1 Struttura del recettore nicotino .....	237
Cellule della microglia .....	198	.2 Struttura di altri canali ligando-attivati .	238
.3 Proprietà citologiche e metaboliche dei neuroni .....	198	.3 Struttura dei canali voltaggio-attivati ...	239
Trasporto assonale .....	199	10.2 Meccanismi di apertura e chiusura dei canali .....	241
Sintesi locale di proteine .....	202	.1 Transizioni conformazionali dei canali ionici .....	241
8.2 Segnali elettrici .....	203	Comportamento funzionale di un canale ionico .....	241
.1 Risposte graduali .....	203	Durata delle aperture e delle chiusure .	242
.2 Impulso tutto-o-nulla .....	205	Teoria dello stato di transizione .....	243
Concetti chiave .....	205	Molteplicità di stati energeticamente distinguibili .....	245
Lecture consigliate .....	206	Probabilità di apertura .....	246
<i>Riquadro 8.1</i> Processi locali di sintesi proteica .	202	Basi strutturali del <i>gating</i> .....	247
<b>9 ECCITABILITÀ ELETTRICA</b>		.2 <i>Gating</i> voltaggio-dipendente .....	247
9.1 Potenziale d'azione .....	207	Relazioni tra probabilità di apertura e voltaggio .....	247
9.2 Descrizione fenomenologica del potenziale d'azione dell'assone di calamaro .....	208	Ipotesi del sensore del voltaggio .....	248
		Basi molecolari del sensore del voltaggio .....	249

Cinetica di rilassamento: <i>ensemble average</i> e correnti macroscopiche . . . . .	251
Inattivazione . . . . .	254
Basi molecolari dell'inattivazione . . . . .	256
.3 <i>Gating</i> ligando-dipendente . . . . .	256
Probabilità di apertura e concentrazione di agonista . . . . .	256
Recettori con un solo sito di legame . . . . .	258
Recettori con più siti di legame . . . . .	258
Cinetica dell'interazione: <i>gating</i> del recettore dell'acetilcolina . . . . .	258
Basi molecolari della sensibilità al calcio nei canali $K_{Ca-BK}$ . . . . .	261
10.3 Permeazione e selettività . . . . .	262
.1 Permeazione . . . . .	262
Relazione corrente-voltaggio e conduttanza di singolo canale . . . . .	262
Dipendenza della relazione corrente-voltaggio dal gradiente elettrochimico . . . . .	262
Relazione tra corrente di singolo canale e concentrazione di ione permeante . . . . .	265
.2 Selettività . . . . .	266
Rapporti di permeabilità come misura della selettività ionica . . . . .	266
Filtro di selettività come setaccio molecolare . . . . .	266
Filtro di selettività come setaccio elettrostatico . . . . .	268
Filtro di selettività e interazioni steriche . . . . .	270
.3 Basi molecolari di permeazione e selettività . . . . .	270
10.4 Modulazione dei canali ionici . . . . .	272
.1 Fosforilazione dei canali ionici . . . . .	273
.2 Azioni di intermedi delle vie metabotropiche . . . . .	273
Concetti chiave . . . . .	274
Lecture consigliate . . . . .	275
<i>Riquadro 10.1</i> Basi teoriche degli istogrammi di durata . . . . .	244
<i>Riquadro 10.2</i> Calcolo della probabilità di apertura da istogrammi di ampiezza . . . . .	246
<i>Riquadro 10.3</i> Derivazioni dell'equazione di Boltzmann . . . . .	249
<i>Riquadro 10.4</i> Schema cinetico per un canale voltaggio-dipendente . . . . .	253
<i>Riquadro 10.5</i> Recettori con più siti di legame . . . . .	259
<i>Riquadro 10.6</i> Teoria di Michaelis-Menten applicata alla permeazione . . . . .	265
<i>Riquadro 10.7</i> Modelli alternativi di permeazione . . . . .	267
<i>Riquadro 10.8</i> Energie di interazione tra ioni e siti . . . . .	268

<i>Riquadro 10.9</i> Più siti di legame possono essere presenti all'interno del poro . . . . .	272
---	-----

## APPENDICE AL CAPITOLO 10

Sistematica dei canali ionici . . . . .	276
Canali del sodio . . . . .	276
Canali del sodio voltaggio-dipendenti . . . . .	276
Canali del sodio voltaggio-indipendenti . . . . .	278
Canali del calcio . . . . .	279
Canali del calcio voltaggio-dipendenti . . . . .	279
Canali di liberazione del calcio dai depositi intracellulari . . . . .	281
Canali del potassio . . . . .	282
Canali del potassio voltaggio-attivati . . . . .	282
Canali del potassio calcio-attivati . . . . .	284
Canali del potassio rettificanti verso l'interno . . . . .	286
Canali del potassio di <i>background</i> . . . . .	287
Canali cationici attivati da nucleotidi ciclici e da iperpolarizzazione . . . . .	288
Canali del cloro . . . . .	288
Canali di tipo ClC . . . . .	288
Canali di tipo CFTR . . . . .	289
Canali di tipo TRP . . . . .	290
Canali ligando-dipendenti . . . . .	290
Recettori-canale nicotinicco-simili . . . . .	290
Recettori-canale per il glutammato . . . . .	292
Recettori-canale attivati da adenosin-trifosfato . . . . .	293
Altri canali . . . . .	293
Acquaporine . . . . .	293
<i>Gap junction</i> . . . . .	294

## 11 COMUNICAZIONE CELLULARE: RECETTORI E SISTEMI DI TRASDUZIONE

11.1 Principi della comunicazione tra cellule . . . . .	297
.1 Segnali sensoriali e segnali tra cellule condividono principi comuni . . . . .	297
.2 Processi principali della trasduzione del segnale . . . . .	298
.3 Principali tipi di ligandi . . . . .	298
.4 Risposta cellulare e catena di trasduzione . . . . .	299
.5 Tipi di comunicazione . . . . .	299
.6 Specificità del legame recettore-ligando . . . . .	299
.7 Messaggeri intracellulari . . . . .	300
.8 Comunicazione per contatto . . . . .	300
11.2 Trasduzione transmembrana del segnale . . . . .	301
.1 Recettori a sette passaggi transmembrana . . . . .	302
.2 Proteine G trimeriche . . . . .	303
.3 Interazioni tra proteine G ed effettori . . . . .	304
.4 Trasduzione mediata da adenosin-monofosfato ciclico . . . . .	305
.5 Recettori ad attività tirosinchinasica . . . . .	306

.6	Trasduzione mediata da fosfolipasi C	306	.6	Recettori metabotropici per i neuropeptidi	342
.7	Trasduzione mediata da fosfolipasi A e metaboliti dell'acido arachidonico	307	.7	Recettori metabotropici per le purine	342
.8	Recettori ad attività guanilatociclasica	308	.8	Recettori metabotropici presinaptici	343
.9	Recettori integrinici	308	Concetti chiave	343	
.10	Vie regolate dallo ione calcio	308	Lecture consigliate	344	
.11	Monossido d'azoto	309	<i>Riquadro 11.1</i>	Un neurotrasmettitore non convenzionale: il monossido d'azoto	310
.12	Aspetti integrativi della trasduzione del segnale	311	<i>Riquadro 11.2</i>	Glutammato, eccitotossicità e danno cerebrale acuto	317
	Compartimentalizzazione dei segnali	311	<i>Riquadro 11.3</i>	Neurotrasmettitori negli Invertebrati	338
	<i>Cross-talk</i>	312			
	Recettori presinaptici	312			
	Terminazione dei segnali	312			
11.3	Neurotrasmettitori	312	<b>12 NEUROTRASMISSIONE</b>		
.1	Sinapsi chimica	313	<b>E PLASTICITÀ SINAPTICA</b>		
.2	Neurotrasmettitori classici	313	12.1	Principali modalità di neurotrasmissione	348
	Acetilcolina	313	12.2	Neurotrasmissione chimica	350
	Monoamine	315	.1	Proprietà strutturali e molecolari delle sinapsi chimiche	350
	Acido glutammico	317	.2	Sequenza degli eventi coinvolti nella neurotrasmissione	352
	Acido $\gamma$ -aminobutirrico	318	.3	Depolarizzazione e ingresso di calcio nel terminale presinaptico	358
	Adenosin-trifosfato e altre purine	318		Dinamica del calcio presinaptico	358
	Neuropeptidi	319	.4	Ciclo vescicolare	360
11.4	Recettori sinaptici ionotropici	320	.5	Liberazione quantale del neurotrasmettitore	361
.1	Meccanismi di <i>gating</i>	320		Proprietà statistiche del rilascio quantale	362
	Stati conformazionali	320		Distribuzione delle ampiezze delle correnti postsinaptiche eccitatorie e statistica binomiale	364
	Meccanismi molecolari	322	.6	Diffusione e rimozione del neurotrasmettitore	365
	Permeazione e selettività	323	.7	Attivazione e <i>gating</i> dei recettori postsinaptici	366
.2	Recettori ionotropici per l'acetilcolina	325	.8	Generazione delle correnti postsinaptiche	366
	Recettori nicotinici nella placca neuromuscolare	325	.9	Plasticità sinaptica a breve termine	367
	Recettori nicotinici neuronali	326	.10	Generazione dei potenziali postsinaptici	369
	Farmacologia delle sinapsi colinergiche nicotiniche	327		Inibizione ed effetto <i>shunt</i>	370
.3	Recettori ionotropici per il glutammato	327		Sommazione spaziale e temporale	370
	Recettori AMPA	327		Coattivazione recettoriale	370
	Recettori per il kainato	329		Recettori presinaptici e controllo della liberazione di trasmettitore	375
	Recettori NMDA	330		Coliberazione e trasmissione retrograda	376
	Attivazione di una sinapsi glutammatergica	332	.11	Plasticità sinaptica a lungo termine	376
.4	Recettori ionotropici per l'acido $\gamma$ -aminobutirrico	332		Proprietà fondamentali	377
	Farmacologia dei recettori GABA	333		Fase di induzione	379
	Trasmissione sinaptica GABAergica	333		Fase di espressione	381
.5	Recettori per la glicina	335		Metaplasticità	382
.6	Recettori per la serotonina	336		Altre forme di plasticità sinaptica	384
.7	Recettori ionotropici per le purine	336		Plasticità non sinaptica	386
.8	Recettori ionotropici per i neuropeptidi	337		Plasticità e omeostasi	386
.9	Recettori ionotropici presinaptici	337			
11.5	Recettori sinaptici metabotropici	338			
.1	Recettori metabotropici per l'acetilcolina	339			
.2	Recettori per le catecolamine	340			
.3	Recettori per la serotonina	341			
.4	Recettori metabotropici per il glutammato	342			
.5	Recettori metabotropici per l'acido $\gamma$ -aminobutirrico	342			

12.3 Sinapsi elettriche .....	386
12.4 Localizzazione delle sinapsi e microcircuiti .	393
Concetti chiave .....	395
Lecture consigliate .....	396

<i>Riquadro 12.1</i> La scoperta della neurotrasmissione .....	346
<i>Riquadro 12.2</i> Coesistenza e colibrazione dei neurotrasmettitori .....	348
<i>Riquadro 12.3</i> Organizzazione molecolare postsinaptica .....	352
<i>Riquadro 12.4</i> Meccanismi molecolari di liberazione di neurotrasmettitore: il ciclo vescicolare .....	354
<i>Riquadro 12.5</i> Neurotrasmissione nella giunzione neuromuscolare .....	373
<i>Riquadro 12.6</i> Plasticità sinaptica negli Invertebrati: la biologia molecolare della memoria .....	386

### 13 CODICE NEURONALE

#### ED ELABORAZIONE DELL'INFORMAZIONE

13.1 Definizione di informazione .....	397
13.2 Informazione nei neuroni e nelle sinapsi ...	399
.1 Natura probabilistica dell'informazione .....	400
.2 Trasferimento di informazione attraverso le sinapsi .....	400
.3 Modalità di codificazione della scarica neuronale .....	401
Frequenza media della scarica .....	401
Tempo di occorrenza dei potenziali d'azione .....	402
Informazione legata ai codici in frequenza e tempo .....	402
13.3 Proprietà di scarica dei neuroni .....	402
.1 Repertorio di scarica dei neuroni .....	406
Scarica regolare ripetitiva .....	406
Adattamento .....	406
<i>Bursting</i> .....	406
Potenziali d'azione al calcio .....	406
Autoritmicità .....	406
.2 Meccanismi ionici di regolazione della scarica neuronale .....	407
Correnti di sodio .....	408
Correnti di calcio .....	408
Correnti di potassio .....	410
Corrente H .....	411
Correnti di cloro .....	411
Correnti aspecifiche e di <i>background</i> .	411
Attivazione dei canali di potassio calcio-dipendenti .....	412
.3 Meccanismi ionici di generazione dell'autoritmicità .....	412
Meccanismo H/Na <sub>p</sub> .....	412
Meccanismo H/Ca <sub>IVA</sub> .....	412
Meccanismo Na <sub>p</sub> /K <sub>M</sub> .....	412

13.4 Elaborazione dei segnali nelle sinapsi e nei processi neuronali .....	413
.1 Proprietà regolatorie delle sinapsi .....	416
.2 Proprietà regolatorie dei dendriti .....	416
Dendriti attivi .....	416
Microcircuiti locali .....	416
.3 Eccitabilità degli assoni e dei terminali sinaptici .....	418
13.5 Plasticità dei neuroni e delle sinapsi .....	418
Concetti chiave .....	419
Lecture consigliate .....	419

<i>Riquadro 13.1</i> Modellizzazione matematica delle funzioni neuronali e sinaptiche .....	402
--	-----

### 14 CONTRAZIONE MUSCOLARE E MOTILITÀ CELLULARE

14.1 Contrazione muscolare .....	421
.1 Struttura delle fibre muscolari scheletriche .....	422
Sarcomero .....	422
.2 Relazione tra struttura e funzione nel muscolo .....	427
Livello di organismo .....	427
Livello cellulare e subcellulare .....	427
Livello molecolare .....	429
.3 Meccanica della contrazione muscolare .	431
Condizioni di stimolazione e di registrazione dell'attività meccanica .....	431
Caratteristiche della contrazione isometrica .....	432
Caratteristiche della contrazione isotonica .....	435
Curva forza-velocità e potenza .....	438
.4 Energetica della contrazione muscolare .	440
Produzione di calore .....	440
Sorgente di energia .....	446
Bilancio energetico e rendimento ....	446
.5 Meccanismo molecolare della contrazione .....	449
Ciclo chemomeccanico .....	449
Caratteristiche meccaniche e strutturali del <i>working stroke</i> ....	452
.6 Studi di singola molecola .....	460
Saggi di motilità <i>in vitro</i> .....	460
14.2 Motilità cellulare .....	463
.1 Strutture filamentose e motori molecolari .....	463
Motilità legata ai microtubuli .....	463
Motilità legata ai filamenti di actina ..	464
.2 Accoppiamento chemomeccanico nei motori non muscolari .....	464
.3 Velocità dei motori e processività .....	466
.4 <i>Duty ratio</i> .....	467
.5 Distanza di interazione e ampiezza del <i>working stroke</i> .....	468

.6 Meccanica di singola molecola . . . . .	469
Chinesina . . . . .	469
Miosina V . . . . .	471
Concetti chiave . . . . .	471
Lecture consigliate . . . . .	472

<i>Riquadro 14.1</i> Metodi per lo studio della meccanica muscolare . . . . .	434
<i>Riquadro 14.2</i> Modello meccanico a due componenti . . . . .	438
<i>Riquadro 14.3</i> Proprietà meccaniche del muscolo cardiaco . . . . .	441
<i>Riquadro 14.4</i> Modello di A.F. Huxley del 1957 .	447
<i>Riquadro 14.5</i> Modello cinetico della generazione di forza . . . . .	454
<i>Riquadro 14.6</i> Metodi strutturali con risoluzione temporale . . . . .	456

## 15 REGOLAZIONE

### DELLA CONTRAZIONE MUSCOLARE

15.1 Proprietà eccitabili delle cellule muscolari . .	473
15.2 Meccanismi cellulari di controllo del processo contrattile . . . . .	474
.1 Ruolo della concentrazione intracellulare di calcio . . . . .	474
15.3 Regolazione della contrazione . . . . .	475
.1 Proteine regolatorie del filamento sottile . . . . .	476
Tropomiosina . . . . .	476
Troponina . . . . .	477
.2 Blocco sterico e stati conformazionali del filamento sottile . . . . .	478
.3 Modulazione dei meccanismi di regolazione . . . . .	479
Sensibilità dei miofilamenti al calcio .	480
Cooperatività . . . . .	483
15.4 Accoppiamento eccitazione-contrazione nel muscolo scheletrico . . . . .	487
.1 Propagazione dell'eccitazione nella fibra muscolare scheletrica . . . . .	488
.2 Liberazione del calcio . . . . .	488
Macromolecole di membrana implicate nella liberazione del calcio .	490
Interazione tra recettori di diidropiridina e rianodina . . . . .	492
.3 Recupero del calcio, SERCA e rilascio muscolare . . . . .	492

15.5 Accoppiamento eccitazione-contrazione nel miocardio . . . . .	494
.1 Origine del calcio . . . . .	494
Contributo del calcio intracellulare . . .	494
.2 Meccanismo di liberazione del calcio nei miociti cardiaci . . . . .	496
.3 Rilasciamento e ciclo del calcio . . . . .	498
Ruolo di SERCA2a . . . . .	498
Ruolo dello scambiatore NCX . . . . .	499
.4 Meccanismi di modulazione dell'accoppiamento eccitazione-contrazione cardiaco . . . . .	500
Modulazione fisiologica . . . . .	500
Modulazione farmacologica . . . . .	501
Alterazione della modulazione . . . . .	501
Concetti chiave . . . . .	503
Lecture consigliate . . . . .	504

<i>Riquadro 15.1</i> Modificazioni trascrizionali e post-traslazionali delle proteine regolatorie modulano la sensibilità al calcio dei sarcomeri cardiaci . . . . .	481
<i>Riquadro 15.2</i> Legge di Frank-Starling: variazioni di sensibilità al calcio dei sarcomeri cardiaci . . . . .	483

## 16 PROPRIETÀ SPECIALI DEL MUSCOLO LISCIO

16.1 Organizzazione funzionale del muscolo liscio . . . . .	505
.1 Struttura delle cellule muscolari lisce . . .	506
Apparato contrattile . . . . .	507
16.2 Regolazione della contrazione nei muscoli lisci . . . . .	508
.1 Basi molecolari della regolazione della contrazione . . . . .	509
.2 Accoppiamento eccitazione-contrazione .	510
.3 Sistemi di controllo . . . . .	511
16.3 Funzione contrattile nei muscoli lisci . . . . .	512
Concetti chiave . . . . .	513
Lecture consigliate . . . . .	514

<b>Appendice 1</b> Cenni di statistica . . . . .	515
--	-----

<b>Appendice 2</b> Grandezze e misure . . . . .	521
---	-----

<b>Appendice 3</b> Glossario . . . . .	533
--	-----

<b>Indice analitico</b> . . . . .	543
-----------------------------------	-----