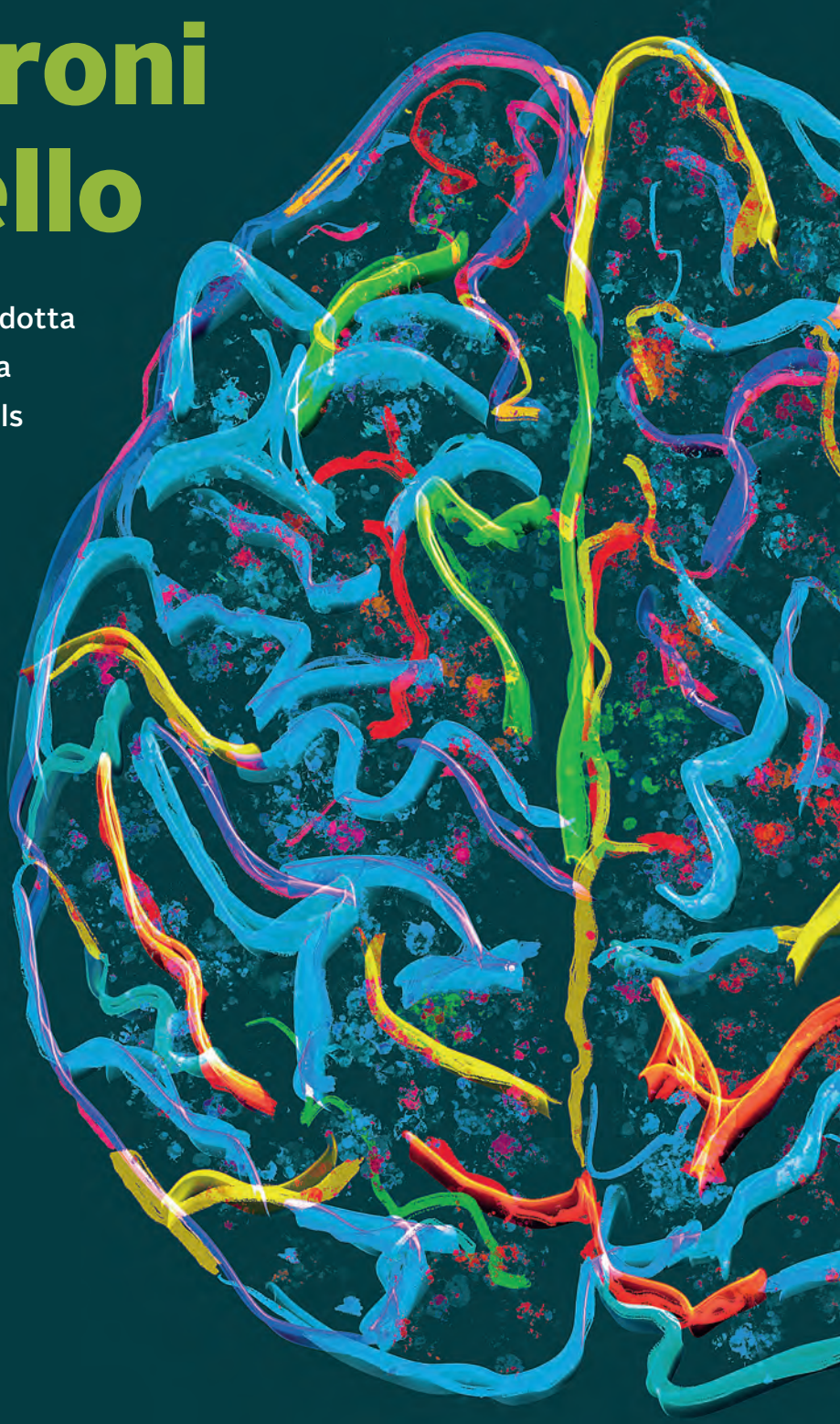
A. Robert Martin David A. Brown
Mathew E. Diamond Antonino Cattaneo
Francisco F. De-Miguel

Dai neuroni al cervello

Seconda edizione italiana condotta
sulla sesta edizione americana
con prefazione di John Nicholls

A cura di Antonino Cattaneo



NEUROSCIENZE ZANICHELLI

A. Robert Martin David A. Brown
Mathew E. Diamond Antonino Cattaneo
Francisco F. De-Miguel

Dai neuroni al cervello

Seconda edizione italiana condotta
sulla sesta edizione americana
con prefazione di John Nicholls

A cura di Antonino Cattaneo

Se vuoi accedere alle risorse online riservate

1. Vai su my.zanichelli.it
2. Clicca su Registrati.
3. Scegli Studente.
4. Segui i passaggi richiesti per la registrazione.
5. Riceverai un'email: clicca sul link per completar e la registrazione.
6. Cerca il tuo codice di attivazione stampato in verticale sul bollino argentato in questa pagina.
7. Inseriscilo nella tua area personale su my.zanichelli.it

Se sei già registrato, per accedere ai contenuti riservati ti serve solo il codice di attivazione.

NEUROSCIENZE ZANICHELLI

Titolo originale: From Neuron to Brain, 6th Edition
Copyright © 2021, 2012, 2001, 1992, 1984, 1976 Oxford University Press

From Neuron to Brain, 6th Edition was originally published in English in 2021. This translation is published by arrangement with Oxford University Press. Zanichelli editore S.p.A. is solely responsible for this translation from the original work and Oxford University Press shall have no liability for any errors, omissions or inaccuracies or ambiguities in such translation or for any losses caused by reliance thereon.

From Neuron to Brain, 6th Edition è stata pubblicata originariamente in inglese nel 2021. Questa traduzione (Dai neuroni al cervello, seconda edizione) è pubblicata in accordo con Oxford University Press. Zanichelli editore S.p.A. è l'unico responsabile della traduzione del testo originale e solleva Oxford University Press da qualsiasi responsabilità per errori, omissioni, inesattezze o ambiguità della traduzione o per inconvenienti da questi causati.

© 2023 Zanichelli editore S.p.A., via Irnerio 34, 40126 Bologna [gmw7]
www.zanichelli.it

Traduzione: Francesca Romana Cattaneo, Maria Ginevra Cattaneo
Revisione: Antonino Cattaneo

Diritti riservati
I diritti di pubblicazione, riproduzione, comunicazione, distribuzione, trascrizione, traduzione, noleggio, prestito, esecuzione, elaborazione in qualsiasi forma o opera, di memorizzazione anche digita e di adattamento totale o parziale su supporti di qualsiasi tipo e con qualsiasi mezzo (comprese le copie digitali e fotostatiche), sono riservati per tutti i paesi. L'acquisto della presente copia dell'ope non implica il trasferimento dei suddetti diritti né li esaurisce.

Fotocopie e permessi di riproduzione
Le fotocopie per uso personale (cioè privato e individuale, con esclusione quindi di strumenti di uso collettivo) possono essere effettuate, nei limiti del 15% di ciascun volume, dietro pagamento alla S.I.A.E. del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.
Tali fotocopie possono essere effettuate negli esercizi commerciali convenzionati S.I.A.E. o con altre modalità indicate da S.I.A.E.

Per le riproduzioni ad uso non personale (ad esempio: professionale, economico, commerciale, strumenti di studio collettivi, come dispense e simili) l'editore potrà concedere a pagamento l'autorizzazione a riprodurre un numero di pagine non superiore al 15% delle pagine del presente volume.

Le richieste vanno inoltrate a:
Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali (CLEARedi),
Corso di Porta Romana 108, 20122 Milano
e-mail: autorizzazioni@clearedi.org e sito web: www.clearedi.org

L'autorizzazione non è concessa per un limitato numero di opere di carattere didattico riprodotte nell'elenco che si trova all'indirizzo
www.zanichelli.it/chi-siamo/fotocopie-e-permessi

L'editore, per quanto di propria spettanza, considera rare le opere fuori del proprio catalogo editoriale. La loro fotocopia per i soli esemplari esistenti nelle biblioteche è consentita, anche oltre il limite del 15%, non essendo concorrenziale all'opera. Non possono considerarsi rare le opere di cui esiste, nel catalogo dell'editore, una successiva edizione, né le opere presenti in cataloghi di altri edito opere antologiche. Nei contratti di cessione è esclusa, per biblioteche, istituti di istruzione, musei e archivi, la facoltà di cui all'art. 71-ter legge diritto d'autore.
Per permessi di riproduzione, diversi dalle fotocopie, rivolgersi a X • F L R F R Q W U D W W L #] D Q L F K H O O L L W

Licenze per riassunto, citazione e riproduzione parziale a uso didattico con mezzi digitali
La citazione, la riproduzione e il riassunto, se fatti con mezzi digitali, sono consentiti (art. 70 bis legge sul diritto d'autore), limitatamente a brani o parti di opera, a) esclusivamente per nalità illustrative a uso didattico, nei limiti di quanto giusti cato dallo scopo non commerciale perseguito. (La nalità illustrativa si consegue con esempi, chiarimenti, commenti, spiegazioni, domande, nel corso di una lezione); b) sotto la responsabilità di un istituto di istruzione, nei suoi locali o in altro luogo o in un ambiente elettronico sicuro, accessibili solo al personale docente di tale istituto e agli alunni o studenti iscritti al corso di studi in cui le parti di opere sono utilizzate; c) a condizione che, per i materiali educativi, non siano disponibili sul mercato licenze volontarie che autorizzano tali us Zanichelli offre al mercato due tipi di licenze di durata limitata all'anno accademico in cui le licenze sono concesse:
A) licenze gratuite per la riproduzione, citazione o riassunto di una parte di opera non superiore al 5%. Non è consentito superare tale limite del 5% attraverso una pluralità di licenze gratuite,
B) licenze a pagamento per la riproduzione, citazione, riassunto parziale ma superiore al 5% e comunque inferiore al 40% dell'opera. Per usufruire di tali licenze occorre seguire le istruzioni su www.zanichelli.it/licenzeeducative
L'autorizzazione è strettamente riservata all'istituto educativo licenziatario e non è trasferibile in alcun modo e a qualsiasi titolo.

Garanzie relative alle risorse digitali
Le risorse digitali di questo volume sono riservate a chi acquista un volume nuovo: vedi anche www.zanichelli.it/contatti/acquisti-e-recesso le voci Informazioni generali su risorse collegate a libri cartacei e Risorse digitali e libri non nuovi.
Zanichelli garantisce direttamente all'acquirente la piena funzionalità di tali risorse.
In caso di malfunzionamento rivolgersi a assistenza@zanichelli.it
La garanzia di aggiornamento è limitata alla correzione degli errori e all'eliminazione di malfunzionamenti presenti al momento della creazione dell'opera. Zanichelli garantisce inoltre che le risorse digitali di questo volume sotto il suo controllo saranno accessibili, a partire dall'acquisto, per tutta la durata della normale utilizzazione didattica dell'opera. Passato questo periodo, alcune o tutte le risorse potrebbero non essere più accessibili o disponibili: per maggiori informazioni, leggi my.zanichelli.it/fuoricatalogo

Soluzioni degli esercizi e altri svolgimenti di compiti assegnati
Le soluzioni degli esercizi, compresi i passaggi che portano ai risultati e gli altri svolgimenti di compiti assegnati sono tutelate dalla legge sul diritto d'autore in quanto elaborazioni di esercizi a loro volta considerati opere creative tutelate e pertanto non possono essere diffuse, comunicate a terzi e/o utilizzate economicamente, se non a ni esclusivi di attività didattica.

Diritto di TDM
L'estrazione di dati da questa opera o da parti di essa e le attività connesse non sono consentite, salvi i casi di utilizzazioni libere ammessi dalla legge. L'editore può concedere una licenza.
La richiesta va indirizzata a tdm@zanichelli.it

Redazione e indice analitico: D&L Servizi editoriali, Milano
Impaginazione: Edistudio, Milano

Copertina:
– Progetto gra co: Falcinelli & Co., Roma
– Immagine di copertina: © Artur Debat/Getty Images

Prima edizione italiana: giugno 1997
Seconda edizione italiana: ottobre 2023

Ristampa: prima tiratura

5 4 3 2 1 2023 2024 2025 2026 2027

Realizzare un libro è un'operazione complessa, che richiede numerosi controlli: sul testo, sulle immagini e sulle relazioni che si stabiliscono tra essi L'esperienza suggerisce che è praticamente impossibile pubblicare un libro privo di errori. Saremo quindi grati ai lettori che vorranno segnalarceli.
Per segnalazioni o suggerimenti relativi a questo libro scrivere al seguente indirizzo:

Zanichelli editore S.p.A. - Via Irnerio 34 - 40126 Bologna - fax 051293322
e-mail: linea_universitaria@zanichelli.it - sito web: www.zanichelli.it

Prima di effettuare una segnalazione è possibile veri care se questa sia già stata inviata in precedenza, identi cando il libro interessato all'interno del nostro catalogo online per l'Università.

Per comunicazioni di tipo commerciale: universita@zanichelli.it

Stampa:

per conto di Zanichelli editore S.p.A.
Via Irnerio 34, 40126 Bologna

INDICE GENERALE

Prefazione alla seconda edizione italiana XVII
Prefazione alla sesta edizione inglese IXX
Introduzione XXI

CAPITOLO

Principi di segnalazione e organizzazione

- Introduzione
  - Segnalazione in circuiti neuronali semplici
  - Circuiti neuronali complessi in relazione alle funzioni superiori
- Organizzazione della retina dei vertebrati
  - Forme e connessioni dei neuroni
  - Corpo cellulare, assoni e dendriti
  - Tecniche per identificare i neuroni e tracciare le loro connessioni
  - Cellule non neuronali
  - Raggruppamento di cellule secondo la funzione
  - Complessità delle connessioni
- Segnalazione nelle cellule nervose
  - Universalità dei segnali elettrici
  - Tecniche di registrazione dei segnali
  - Tecniche per visualizzare e stimolare l'attività neuronale
  - Propagazione dei potenziali graduati locali e proprietà elettriche passive dei neuroni
  - Diffusione delle variazioni di potenziale in fotorecettori e cellule bipolari
  - Proprietà dei potenziali d'azione
  - Propagazione dei potenziali d'azione lungo le fibre nervose
  - Potenziali d'azione come codice neurale
  - Sinapsi: i siti per la comunicazione da cellula a cellula
  - Trasmissione sinaptica mediata chimicamente
  - Eccitazione e inibizione
  - Trasmissione elettrica
  - Modulazione dell'efficacia sinaptica
  - Rilascio extrasinaptico di trasmettitori
- Biologia cellulare e molecolare dei neuroni
- Segnali per lo sviluppo del sistema nervoso
- Rigenerazione del sistema nervoso dopo una lesione

SINTESI

LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO

Segnalazione nel sistema visivo

- Introduzione
- Vie del sistema visivo
  - Convergenza e divergenza delle connessioni
- Campi recettivi delle cellule gangliari e genicolate
  - Concetto di campo recettivo
  - Via di uscita della retina
  - Organizzazione del campo recettivo delle cellule del nucleo genicolato laterale
  - Dimensioni dei campi recettivi
  - Classificazione delle cellule gangliari e del genicolato laterale
  - Quali informazioni trasmettono le cellule gangliari e le cellule del genicolato laterale?
  - Complessità dell'informazione trasmessa dai potenziali d'azione
  - Campi recettivi corticali
  - Risposte delle cellule semplici

FOCUS . Strategie per l'esplorazione della corteccia

- Sintesi del campo recettivo delle cellule semplici
- Risposte delle cellule complesse
- Sintesi del campo recettivo delle cellule complesse
- Campi recettivi: unità per la percezione della forma

SINTESI

LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO

Architettura funzionale della corteccia visiva

- Introduzione
- Dal nucleo genicolato laterale alla corteccia visiva
  - Segregazione degli ingressi retinici al nucleo genicolato laterale
  - Citoarchitettura della corteccia visiva
  - Afferenze, efferenze e stratificazione della corteccia
- Mappe retinotopiche
- Colonne di dominanza oculare
  - Visualizzazione diretta delle colonne di dominanza oculare attraverso metodi di immagine di attività
- Colonne di orientamento
- Raggruppamenti di cellule per il colore
  - Connessioni delle vie magnocellulari e parvocellulari tra V e V
- Relazioni tra colonne di dominanza oculare e colonne di orientamento
  - Connessioni orizzontali intracorticali

FOCUS . Corpo calloso

- Area di associazione della corteccia visiva
  - Costruzione di un campo visivo unico e unificato da ingressi provenienti da due occhi

SINTESI

LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO

Canali ionici e segnalazione

- Introduzione
- Proprietà dei canali ionici
  - La membrana delle cellule nervose
  - Che aspetto ha un canale ionico?
  - Selettività dei canali
  - Stati aperti e chiusi
  - Modalità di attivazione
- Misura delle correnti a singolo canale
  - Registrazione intracellulare con microelettrodi
  - Rumore del canale
  - Registrazione patch clamp
  - Correnti di un canale singolo
  - Conduttanza dei canali
  - Conduttanza e permeabilità
  - Potenziale di equilibrio
  - Equazione di Nernst
  - Relazioni corrente tensione non lineari
  - Permeazione degli ioni attraverso i canali

FOCUS . Misurare la conduttanza dei canali

SINTESI

LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO

Struttura dei canali ionici

- Introduzione
- Canali attivati dai ligandi
  - Recettore nicotinico dell'acetilcolina
  - Sequenza amminoacidica delle subunità del recettore AChR
  - Struttura chimica di ordine superiore
  - Altri recettori ACh nicotinici
- Una superfamiglia di recettori

FOCUS . Classificazione degli amminoacidi

- Struttura del rivestimento del poro
- Imaging ad alta risoluzione del recettore nAChR
- Attivazione del recettore
- Selettività e conduttanza ionica
- Canali attivati dal voltaggio
  - Canale del sodio attivato dal voltaggio
  - Sequenza amminoacidica e struttura terziaria del canale del sodio
  - Canali del calcio attivati dal voltaggio
  - Canali del potassio attivati dal voltaggio
  - Formazione dei pori nei canali attivati dal voltaggio

Imaging ad alta risoluzione dei canali attivati in tensione
Selettività e conduttanza
Apertura dei canali attivati dal voltaggio

Canali meccanorecettori
Canali Piezo
Canali delle cellule ciliate

Altri canali
Recettori del glutammato
Canali attivati da ATP
Canali attivati dai nucleotidi ciclici
Canali del potassio attivati dal calcio
Canali del cloro sensibili al voltaggio
Canali di potassio rettificanti verso l'interno
Canali P
Canali a potenziale recettoriale transitorio TRP

Diversità delle subunità

FOCUS . Canalopatie

Conclusione

SINTESI
LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO
Basi ioniche del potenziale di riposo

Introduzione

Cellula modello
Equilibrio ionico
Neutralità elettrica

Effetto del potassio extracellulare e del cloro sul potenziale di membrana

Potenziali di membrana negli assoni di calamaro
Effetto della permeabilità al sodio

Equazione del campo costante

Potenziale di membrana a riposo

Distribuzione del cloro

Modello elettrico della membrana

Valori previsti del potenziale di membrana
Contributo della pompa sodio potassio al potenziale di membrana
Quali canali ionici sono associati al potenziale di riposo?
Cambiamenti nel potenziale di membrana

SINTESI
LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO
Basi ioniche del potenziale d'azione

Introduzione

Esperimenti di blocco della tensione
Correnti capacitive e correnti di perdita

FOCUS . Il metodo del blocco della tensione

Correnti ioniche trasportate da sodio e potassio
Veleni selettivi per i canali del sodio e del potassio
Dipendenza delle correnti ioniche dal potenziale di membrana
Inattivazione della corrente di sodio
Conduttanze del sodio e del potassio in funzione del potenziale

Descrizione quantitativa delle conduttanze di sodio e potassio
Ricostruzione del potenziale d'azione
Soglia e periodo refrattario

Correnti di gating

Meccanismi di attivazione e inattivazione

Attivazione e inattivazione di singoli canali

Post potenziali

Il ruolo del calcio nell'eccitazione
Potenziali d'azione mediati dal calcio

SINTESI
LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO
Segnalazione elettrica nei neuroni

Introduzione

Proprietà elettriche specifiche delle membrane cellulari

Flusso di corrente in una fibra ner vosa

FOCUS . Relazione tra le costanti del cavo e le proprietà specifiche della membrana

Propagazione del potenziale d'azione
Nervi mielinizzati e conduzione saltatoria
Distribuzione dei canali nelle fibre mielinizzate

FOCUS . Classificazione delle fibre nervose dei vertebrati

Geometria e blocco della conduzione

Conduzione nei dendriti

Percorsi per il flusso di corrente tra le cellule

SINTESI

LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO

Trasporto di ioni attraverso le membrane cellulari

Introduzione

Pompa di scambio sodio potassio
Proprietà biochimiche della sodio potassio ATPasi
Evidenze sperimentali che la pompa è elettrogenica
Meccanismo di traslocazione degli ioni

Pompe del calcio
Calcio ATPasi del reticolo endoplasmatico e sarcoplasmatico
Calcio ATPasi della membrana plasmacellulare

Scambio sodio calcio
Sistema di trasporto NCX
Inversione dello scambio sodio calcio
Scambio sodio calcio nei bastoncelli retinici

Trasporto del cloro
Trasporto del cloro verso l'interno
Cotrasporto potassio cloro verso l'esterno
Scambio cloro bicarbonato

Trasporto dei neurotrasmettitori
Trasporto nelle vescicole
Ricaptazione dei trasmettitori

Struttura molecolare dei trasportatori
ATPasi
Scambiatori sodio calcio
Trasportatori di cloro
Molecole di trasporto per i neurotrasmettitori

Importanza dei meccanismi di trasporto

SINTESI

LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO

Proprietà e funzioni delle cellule neurogliali

Introduzione
Prospettiva storica
Aspetto e classificazione delle cellule gliali
Relazioni strutturali tra neuroni, glia e capillari

Proprietà fisiologiche delle membrane delle cellule neurogliali
Canali ionici, pompe e recettori nelle membrane delle cellule gliali
Accoppiamento tra cellule gliali
Accoppiamento tra glia e neuroni

Funzioni delle cellule gliali
Generalità delle cellule gliali nello sviluppo e nel riparo neuronale
Mielina e ruolo della glia nella conduzione assonale

Effetti dell'attività neuronale sulle cellule gliali
Accumulo di potassio nello spazio extracellulare
Movimento del potassio e del calcio attraverso le cellule gliali
Cellule gliali e neurotrasmettitori
Rilascio di trasmettitori da parte delle cellule gliali
Effetti immediati delle cellule gliali sulla trasmissione sinaptica
Trasferimento di metaboliti dalle cellule gliali ai neuroni
Cellule microgliali nella riparazione dell'SNC
Risposte delle cellule microgliali all'attività elettrica

Microglia e risposte immunitarie dell'SNC

FOCUS . La barriera emato encefalica

SINTESI

LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO

Meccanismi di trasmissione sinaptica diretta

- Trasmissione sinaptica
- Trasmissione sinaptica chimica

FOCUS . Trasmissione elettrica o chimica?

Struttura sinaptica

Potenziali sinaptici alla giunzione neuromuscolare

Mappatura della regione della fibra muscolare ricettiva all'ACh

FOCUS . Farmaci e tossine che agiscono sulla giunzione neuromuscolare

FOCUS . Azione della tubocurarina sulla placca terminale motoria

Dimostrazione morfologica della distribuzione dei recettori dell'ACh

Misura delle correnti ioniche prodotte dall'ACh

Significato del potenziale d'inversione

Contributi relativi di sodio, potassio e calcio al potenziale di placca terminale

Conduttanza di membrana a riposo e ampiezza del potenziale sinaptico

Cinetica delle correnti attraverso singoli canali del recettore dell'ACh

FOCUS . Modello elettrico della placca terminale motoria

Potenziali sinaptici eccitatori nell'SNC

- Inibizione sinaptica chimica diretta

Inversione dei potenziali inibitori

Inibizione presinaptica

- Localizzazione dei recettori dei neurotrasmettitori
- Trasmissione sinaptica elettrica

Identificazione e caratterizzazione delle sinapsi elettriche

Confronto tra trasmissione elettrica e chimica

SINTESI

LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO

Meccanismi indiretti della trasmissione sinaptica

- Trasmissione diretta e indiretta
- Recettori metabotropici accoppiati a proteine G e proteine G

Struttura dei recettori accoppiati a proteine G

Proteine G

FOCUS . Recettori, proteine g ed effettori: convergenza e divergenza nella segnalazione delle proteine g

Ciclo delle proteine G

FOCUS . Identificazione delle risposte mediate dalle proteine g

- Modulazione della funzione dei canali ionici da parte delle proteine G attivate dai recettori: azioni dirette

Attivazione dei canali del potassio da parte delle proteine G

Inibizione da parte delle proteine G dei canali del calcio coinvolti nel rilascio dei trasmettitori

- Attivazione da parte delle proteine G dei sistemi citoplasmatici di secondi messaggeri

I recettori adrenergici attivano i canali del calcio attraverso la via delle proteine G e dell'adenilato ciclasi

FOCUS . Amp ciclico come secondo messaggero

Attivazione della fosfolipasi C da parte delle proteine G

Azioni dirette del PIP

Attivazione della fosfolipasi A da parte delle proteine G

- Convergenza e divergenza dei segnali generati dai recettori accoppiati indirettamente

Microdomini di segnalazione

FOCUS . Fosfatidilinositolo , bisfosfato PIP e ciclo dei fosfoinositidi

FOCUS . Formazione e metabolismo degli endocannabinoidi

Segnalazione retrograda attraverso gli endocannabinoidi

Segnalazione tramite monossido di azoto e monossido di carbonio

Calcio come secondo messaggero intracellulare

Azioni del calcio

FOCUS . Misurazione del calcio intracellulare

Decorso temporale prolungato delle azioni indirette dei trasmettitori

SINTESI

LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO

Rilascio di neurotrasmettitori alle sinapsi

Introduzione

Caratteristiche del rilascio del trasmettitore

Depolarizzazione del terminale assonale e rilascio

Ritardo sinaptico

Evidenza sperimentale che il calcio è necessario per il rilascio

Misura dell'ingresso del calcio nei terminali nervosi presinaptici

Localizzazione dei siti di ingresso del calcio

Rilascio di trasmettitori tramite salti di concentrazione intracellulare

Altri fattori che regolano il rilascio del trasmettitore

Rilascio quantico

Rilascio spontaneo di quanti multimolecolari

Fluttuazioni del potenziale di placca terminale

Analisi statistica del potenziale di placca terminale

Contenuto quantico della sinapsi neuronale

Numero di molecole in un quanto

FOCUS . Fluttuazioni statistiche nel rilascio quantale

Numero di canali attivati da un quanto

Cambiamenti nella dimensione quantitativa media della giunzione neuromuscolare

Rilascio non quantale

Vescicole e rilascio di trasmettitori

Ultrastruttura dei terminali nervosi

Evidenze morfologiche dell'esocitosi

Rilascio del contenuto delle vescicole per esocitosi

Monitoraggio dell'esocitosi e dell'endocitosi in cellule vive

Meccanismo dell'esocitosi

Struttura ad alta risoluzione degli attacchi delle vescicole sinaptiche

Rilascio del trasmettitore senza fusione completa della vescicola

Sinapsi a nastro

Riciclo delle vescicole sinaptiche

Vie di riciclo delle vescicole

Tre distinti pool di vescicole

SINTESI

LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO

I neurotrasmettitori nel sistema nervoso centrale

Trasmissione chimica nel sistema nervoso centrale

Mappatura delle vie ner vose usate dai vari neurotrasmettitori

FOCUS . La scoperta dei trasmettitori centrali: I. Gli amminoacidi

FOCUS . La scoperta dei trasmettitori centrali: II. I neuropeptidi

Visualizzazione di neuroni specifici di un trasmettitore in tessuto cerebrale vivo

Trasmettitori chiave

Glutammato

GABA acido amminobutirrico e glicina

Acetilcolina

Ammine biogene

Adenosina trifosfato ATP

Peptidi

Sostanza P

Peptidi oppioidi

Orexine ipocretine

Vasopressina e ossitocina: il cervello sociale

SINTESI

LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO

Sintesi, immagazzinamento, trasporto e inattivazione del trasmettitore

- Introduzione
  - Sintesi dei neurotrasmettitori
  - Sintesi dell'acetilcolina
  - Sintesi di dopammina e noradrenalina
  - Sintesi della idrossitriptammina HT, serotonina
  - Sintesi del GABA
  - Sintesi del glutammato
  - Regolazione a breve e a lungo termine della sintesi dei trasmettitori
  - Sintesi dei neuropeptidi
- Immagazzinamento dei trasmettitori nelle vescicole
  - Costoccaggio e corilascio
- Trasporto assonale
  - Velocità e direzione del trasporto assonale
  - Microtubuli e trasporto veloce
  - Meccanismo del trasporto assonale lento
- Rimozione dei trasmettitori dalla fessura sinaptica
  - Rimozione dell'ACh da parte dell'acetilcolinesterasi
  - Rimozione di ATP tramite idrolisi
  - Rimozione dei trasmettitori per ricaptazione

SINTESI

LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO

Plasticità sinaptica

- Introduzione
- Cambiamenti a breve termine nella segnalazione
  - Facilitazione e depressione del rilascio di trasmettitori
  - Potenziamento post tetanico e facilitazione di durata intermedia aumentazione
  - Meccanismi alla base dei cambiamenti sinaptici a breve termine
- Cambiamenti a lungo termine nella segnalazione sinaptica
  - Potenziamento a lungo termine
  - LTP associativo nelle cellule piramidali dell'ippocampo
  - Meccanismi alla base dell'induzione e dell'espressione dell'LTP
  - Sinapsi silenti
  - LTP presinaptico
  - Depressione a lungo termine
  - LTD nel cervelletto
  - Meccanismi alla base della LTD
  - LTD presinaptica
  - Plasticità a lungo termine delle sinapsi inibitorie
  - Significato dei cambiamenti nell'efficacia sinaptica

SINTESI

LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO

Biologia molecolare e cellulare della plasticità sinaptica

- Plasticità strutturale: studi in vivo sulla dinamica delle spine dendritiche
- Ricambio delle proteine sinaptiche e transizione della plasticità sinaptica da breve a lungo termine
- Segnalazione dalle sinapsi al nucleo attiva la trascrizione de novo
- Bersagli genomici precoci dell'attività sinaptica
- Neuroepigenetica: stabilizzazione dei cambiamenti trascrizionali dipendenti dall'attività
- Prime dimostrazioni della sintesi proteica decentralizzata nei neuroni
- Indirizzamento degli mRNA messaggeri in dendriti e assoni
- Sintesi proteica postsinaptica e plasticità sinaptica
- Sintesi proteica presinaptica e plasticità sinaptica
- Meccanismi biochimici di controllo traduzionale nella plasticità sinaptica di lunga durata
- Degradazione delle proteine sinaptiche
- MicroRNA e plasticità sinaptica
- "Tag" sinaptico: marcatura e cattura sinaptica
- Identità del tag sinaptico
- Tag sinaptico inverso
- Basi cellulari della memoria
- Marcatura genetica di neuroni attivi
- Necessità e sufficienza delle cellule della traccia di memoria
- Apprendimento e memoria da parte di raggruppamenti combinatori di sinapsi potenziate

SINTESI

LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO

Meccanismi di comunicazione extrasinaptica

- Significato della comunicazione extrasinaptica per il sistema nervoso
  - Regolazione dell'aggressività nelle aragoste
- Prime evidenze del rilascio extrasinaptico di trasmettitori
- Meccanismi di esocitosi extrasinaptica
  - Rilascio di peptidi dai neuroni ipotalamici magnocellulari
  - Regolazione regionale del rilascio di peptidi
- Meccanismo di esocitosi somatica della serotonina nei neuroni di Retzius della sanguisuga
  - Tempistica delle risposte comportamentali all'esocitosi extrasinaptica
  - Ultrastruttura dei siti di rilascio somatico
  - Dipendenza dalla frequenza dell'esocitosi somatica
  - Segnalazione del calcio in risposta alla stimolazione elettrica
  - Canali del calcio attivati dalla stimolazione elettrica
  - Amplificazione del transiente rapido di calcio
  - Dinamica dell'esocitosi somatica
  - Trasporto di vescicole alla membrana plasmatica
  - La sintesi di ATP dipendente dal calcio alimenta il trasporto vescicolare
  - Un circuito di retroazione dipendente dalla serotonina e dal calcio sostiene l'esocitosi somatica
  - Proteine coinvolte nella fusione delle vescicole
  - Riciclaggio delle vescicole

FOCUS . Comunicazione intercellulare mediata da esosomi ed ectosomi

- Forme coesistenti di comunicazione extrasinaptica
  - Esocitosi dalle varicosità assonali
  - Rilascio perisinaptico
  - Rilascio somatico e rilascio sinaptico
  - Fuoriuscita del trasmettitore dalla fessura sinaptica
- Modulazione della sensibilità visiva e del flusso sanguigno nella retina
  - Rilascio di dopammina nella retina
  - Esocitosi somatica della dopammina
  - Modulazione dell'adattamento alla luce da parte della dopammina
  - ATP e glia come mediatori dell'accoppiamento neurovascolare
- Liquido cerebrospinale come fonte della trasmissione di volume
  - Strato di cellule ependimali
  - Scambio e flusso di molecole di segnalazione tra SNC e liquor cerebrospinale
  - Pompaggio perivascolare
  - Assorbimento di peptidi da parte di strutture neuronali

SINTESI

LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO

Sistema nervoso autonomo

- Introduzione
- Funzioni sottoposte a un controllo involontario
  - I sistemi nervosi simpatico e parasimpatico
  - Trasmissione nei gangli autonomi
  - Correnti M nei gangli autonomi
- Rilascio di trasmettitori da parte degli assoni postgangliari
  - Trasmissione purinergica
  - Ingressi sensoriali al sistema nervoso autonomo
  - Sistema nervoso enterico
  - Regolazione delle funzioni autonome da parte dell'ipotalamo
  - Neuroni ipotalamici che rilasciano ormoni
  - Distribuzione e numero delle cellule di GnRH
  - Ritmi circadiani

FOCUS . La via alla comprensione dei meccanismi simpatici

FOCUS . Melatonina

FOCUS . Orologi genetici

SINTESI

LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO

Camminare, volare e nuotare: meccanismi cellulari del comportamento sensomotorio negli invertebrati

- Dal comportamento ai neuroni e viceversa
- Navigazione di formiche e api
  - La via verso casa della formica del deserto
  - Rilevamento della luce polarizzata da parte dell'occhio della formica
  - Strategie per trovare il nido
  - Meccanismi aggiuntivi per la navigazione delle formiche
  - Imparare la loro strada
  - Navigazione nelle api
  - Luce polarizzata e fotorecettori attorcigliati
  - Meccanismi neurali per la navigazione
- Decidere tra comportamenti opposti e incompatibili: circuiti neuronali nel gambero di fiume
- Analisi a livello di singoli neuroni: il sistema nervoso centrale della sanguisuga
  - Gangli della sanguisuga: mini cervelli semiautonomi
  - Cellule sensoriali nei gangli della sanguisuga
  - Cellule motorie
  - Connessioni delle cellule sensoriali e motorie
  - Cambiamenti comportamentali in risposta all'esperienza
  - Circuiti responsabili della produzione del nuoto ritmico
- Perché lavorare sui sistemi nervosi degli invertebrati?

SINTESI

LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO

Trasduzione sensoriale

- Introduzione
- Codifica dello stimolo da parte dei meccanorecettori
  - Recettori sensoriali corti e lunghi
  - Codifica dei parametri dello stimolo da parte dei recettori di stiramento
  - Il recettore di stiramento del gambero di fiume
  - Fusi muscolari
  - Risposte allo stiramento muscolare statico e dinamico
  - Meccanismi di adattamento nei meccanorecettori
  - Adattamento nel corpuscolo di Pacini
- Trasduzione da parte delle cellule meccanosensoriali
  - Cellule ciliate dell'orecchio dei vertebrati sensibili alle sollecitazioni meccaniche
  - Struttura dei recettori delle cellule ciliate
- Trasduzione mediata dalla deflessione dei fasci di stereocilia
  - Strutture di collegamento all'estremità delle sterocilia e molle per l'apertura dei canali di trasduzione
  - Canali di trasduzione nelle cellule ciliate
  - Adattamento delle cellule ciliate
- Olfatto
  - Recettori olfattivi
  - Risposta olfattiva
  - Canali controllati da nucleotidi ciclici nei recettori olfattivi
  - Accoppiamento del recettore ai canali ionici
  - Specificità per gli odori
- Meccanismi del gusto degustazione
  - Cellule recettoriali gustative
  - Modalità del gusto
- Temperatura e sensazione di dolore
  - Trasduzione della temperatura
  - Segnalazione di dolore e prurito

SINTESI

LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO

Trasduzione e trasmissione nella retina

- L'occhio dei vertebrati
  - Vie anatomiche del sistema visivo
  - Stratificazione delle cellule nella retina

Fototrasduzione nei bastoncelli e nei coni retinici

Disposizione e morfologia dei fotorecettori

Mosaici di fotorecettori a colori

Risposte elettriche alla luce dei fotorecettori dei vertebrati

Pigmenti visivi

Assorbimento della luce da parte dei pigmenti visivi

Fisiologia molecolare della rodopsina

Trasduzione

Proprietà dei canali dei fotorecettori

Struttura molecolare dei canali controllati dal GMP ciclico

Cascata del cGMP

FOCUS . Adattamento dei fotorecettori

Amplificazione attraverso la cascata del cGMP

Risposte a singoli quanti di luce

Coni e visione dei colori

Daltonismo

Integrazione degli ingressi visivi

Campi recettivi dei neuroni retinici

Campi recettivi della percezione del colore

Organizzazione sinaptica della retina

Cellule bipolari, orizzontali e amacrine

Meccanismi molecolari della trasmissione sinaptica nella retina

Organizzazione del campo recettivo delle cellule bipolari

Risposte delle cellule bipolari che ricevono il loro ingresso dai coni

Cellule bipolari che ricevono il loro ingresso dai bastoncelli

Visione dei colori combinando bastoncelli e coni

Cellule orizzontali e inibizione dei dintorni del campo recettivo

Significato dell'organizzazione del campo recettivo delle cellule bipolari

Campi recettivi e proiezioni delle cellule gangliari

Ingressi sinaptici alle cellule gangliari responsabili per l'organizzazione dei campi recettivi

Controllo delle cellule amacrine sulle risposte delle cellule gangliari

Codifica dell'informazione visiva

Quali informazioni trasmettono le cellule gangliari?

Risposte intrinseche alla luce nelle cellule gangliari

SINTESI

LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO

Sensazione del tatto, del dolore e della tessitura superficiale

Dai recettori alla corteccia

Recettori nella pelle

Anatomia dei neuroni recettoriali

Sensazioni evocate da segnali afferenti

Percorsi neurali ascendenti

Corteccia somatosensoriale

Percezione del dolore e sua modulazione

Sistema somatosensoriale e sensazione della tessitura delle superfici in ratti e topi

Vibrisse di topi e ratti

Fattore di ingrandimento

Mappa topografica delle vibrisse e organizzazione colonnare

Sviluppo e plasticità delle mappe

Sensazione della tessitura delle superfici attraverso i baffi: meccanismi periferici

FOCUS . Variazione delle mappe corticali nelle diverse specie

Sensazione della tessitura delle superfici attraverso i baffi: meccanismi corticali

Sistema somatosensoriale e sensazione della tessitura delle superfici nei primati

Fattore di ingrandimento

Mappa topografica della pelle e organizzazione colonnare

Sensazione della tessitura di superfici attraverso il polpastrello: meccanismi periferici

Sensazione della tessitura di superfici attraverso il polpastrello: meccanismi corticali

SINTESI

LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO

Sensazione uditiva e vestibolare

Introduzione

Sistema uditivo

La coclea

Selettività di frequenza: sintonia meccanica

Elettromotilità delle cellule cocleari dei mammiferi

Inibizione efferente della coclea
Selettività di frequenza nei vertebrati non mammiferi: sintonia elettrica delle cellule ciliate
Canali del potassio delle cellule ciliate e sintonia elettrica
Trasmissione sinaptica dalle cellule ciliate alle fibre afferenti
Codifica dello stimolo da parte dei neuroni primari afferenti
Tronco encefalico e talamo
Localizzazione del suono
Corteccia uditiva

Sistema vestibolare
Cellule ciliate vestibolari e neuroni
Stimolo adeguato per il sacculo e l'utricolo
Stimolo adeguato per i canali semicircolari
Riflesso vestibolo oculare
Funzione vestibolare di ordine superiore

Proprietà dei recettori sensoriali nelle varie modalità

SINTESI
LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO

Costruire la percezione

Qual è la funzione dell'elaborazione corticale?

Memoria di lavoro tattile e sua rappresentazione nella corteccia somatosensoriale primaria
Compito comportamentale
Rappresentazione neuronale delle sensazioni di vibrazione nella corteccia somatosensoriale primaria
Sostituzione delle vibrazioni cutanee con stimoli artificiali

Trasformazione da sensazione ad azione
Attività in S durante le fasi successive del compito di confronto tra frequenze
Attività nelle regioni corticali successive all'area S

Percezione visiva degli oggetti nei primati
Percezione degli oggetti e via visiva ventrale
Deficit nella percezione degli oggetti

Immagini che attivano i neuroni delle vie visive ventrali
Scoperta delle risposte a stimoli complessi nelle scimmie
Il caso speciale dei volti
Invarianza percettiva e invarianza della risposta neuronale

FOCUS . Risonanza magnetica funzionale

Vie visive intracorticali dorsali e rilevamento del movimento

Trasformazione da elementi visivi elementari a percetti
Fusione di elementi visivi semplici
Velocità di elaborazione
Forme di codifica
Ingressi retrogradi top down dai centri corticali superiori

Combinare le modalità sensoriali
Accesso alla conoscenza attraverso la vista e il tatto
Convergenza delle vie sensoriali nella corteccia associativa

SINTESI
LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO

Avvio e controllo di movimenti muscolari coordinati

Introduzione

Unità motoria
Informazioni sensoriali che influenzano la contrazione muscolare
Eccitazione e inibizione dei motoneuroni
Principio della dimensione e contrazioni graduali

Riflessi spinali
Innervazione reciproca
Riflessi flessori

Controllo motorio dei fusi muscolari

Generazione di movimenti coordinati
Controllo neurale della respirazione
Controllo neurale della locomozione
Programmi di feedback sensoriale e generatore centrale di pattern

Organizzazione del controllo motorio discendente
Terminologia
Controllo sopraspinale dei motoneuroni
Vie motorie laterali
Vie motorie mediali

Corteccia motoria ed esecuzione di movimenti volontari

Attività neuronale e movimento

Controllo superiore del movimento

Attività delle cellule corticali in relazione alla direzione dei movimenti del braccio

Movimenti consapevoli

Interazione sensoriale motoria

Cervelletto e gangli della base

Cervelletto

Connessioni del cervelletto

Organizzazione sinaptica della corteccia cerebellare

Funzioni del cervelletto

Gangli della base

Circuito dei gangli della base

Malattie dei gangli della base

Interazioni tra cervelletto e gangli della base

Osservazioni conclusive

SINTESI

LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO

Sviluppo del sistema nervoso

Sviluppo: considerazioni generali

FOCUS . Cellule staminali pluripotenti indotte

Morfogenesi precoce del sistema nervoso

Induzione neurale

Geni proneurali e inibizione laterale

Trasformazione della placca neurale in un tubo chiuso

Differenziamento regionale lungo gli assi anteroposteriore e dorsoventrale

Segmentazione anteroposteriore nelle regioni caudali del cervello rombencefalo

Regionalizzazione dorsoventrale nel midollo spinale

Sviluppo della corteccia cerebrale

Glia radiale: autostrade di trasporto e cellule staminali neurali

Istogenesi della corteccia cerebrale: come si assembla la corteccia

Specificazione regionale della corteccia

Migrazione radiale e tangenziale

Neurogenesi adulta

Evidenze a favore della neurogenesi adulta nel cervello umano

Neurogenesi e gliogenesi

Determinazione del fenotipo neuronale

Genealogia delle cellule della cresta neurale

Scelta del neurotrasmettitore nel sistema nervoso periferico

Cambiamenti nei recettori sinaptici durante lo sviluppo

Migrazione delle cellule della cresta neurale

Crescita dell'assone e navigazione del cono di crescita

Cono di crescita

Meccanismi di guida del cono di crescita

Navigazione attraverso cellule guida e bersagli intermedi

Navigazione del cono di crescita e sintesi proteica assonale

Fattori di crescita e sopravvivenza dei neuroni

Morte cellulare nel sistema nervoso in via di sviluppo

Fattore di crescita nervoso NGF e neurotrofine

FOCUS . La scoperta dell'LGN, il fattore di crescita nervoso

Formazione di connessioni

Sviluppo della mappa retino tettale

Formazione delle sinapsi

Potatura sinaptica e rimozione dell'innervazione polineuronale

Ciò che ci rende umani: lo sviluppo del cervello umano

FOCUS . Organoidi cerebrali D: un cervello in una capsula di Petri?

Considerazioni generali sulla specificità e lo sviluppo neurale

SINTESI

LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO

Periodi critici nei sistemi sensoriali

- Introduzione
- Sistema visivo nelle scimmie e nei gatti neonati
  - Campi recettivi e proprietà di risposta delle cellule corticali negli animali neonati
  - Colonne di dominanza oculare nelle scimmie e nei gatti appena nati
  - Sviluppo iniziale delle colonne di dominanza oculare
- Effetti di un'esperienza visiva anomala nella vita postnatale precoce
  - Cecità dopo la chiusura della palpebra
  - Risposte delle cellule corticali dopo la deprivazione monoculare
  - Importanza relativa della luce diffusa e della visione strutturata per il mantenimento di risposte visive normali
  - Cambiamenti morfologici nel nucleo genicolato laterale dopo la deprivazione visiva
  - Cambiamenti morfologici nella corteccia dopo la deprivazione visiva
  - Periodo critico per la vulnerabilità alla deprivazione monoculare
  - Recupero durante il periodo critico
- Requisiti per il mantenimento di connessioni funzionanti nel sistema visivo
  - Chiusura binoculare delle palpebre e ruolo della competizione
  - Effetti dello strabismo sperimentale
  - Cambiamenti nelle preferenze per l'orientamento
  - Segregazione di ingressi visivi senza competizione
  - Effetti dell'attività dei potenziali d'azione sul sistema visivo in via di sviluppo
  - Attività spontanea sincrona in assenza di ingressi durante lo sviluppo
  - Induttori e freni regolano il periodo critico del sistema visivo
  - Le neurotrofine regolano la plasticità corticale visiva
  - La maturazione dei circuiti inibitori controlla l'andamento temporale dei periodi critici
  - Riapertura del periodo critico e promozione della plasticità della dominanza oculare in età adulta
- Periodi critici nei sistemi somatosensoriale e olfattivo
- Deprivazione sensoriale e periodi critici nel sistema uditivo

FOCUS . L'impianto cocleare

- Periodi critici nel sistema uditivo dei barbagianni
  - Effetti di un'esperienza sensoriale arricchita nella prima infanzia
- Meccanismi molecolari comuni che controllano i periodi critici in diversi sistemi
- Periodi critici nell'essere umano e conseguenze cliniche

SINTESI

LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO

Rigenerazione e riparazione delle connessioni sinaptiche dopo una lesione

- Introduzione
- Rigenerazione nel sistema ner voso periferico
  - Degenerazione walleriana e rimozione dei detriti
  - Effetti transinaptici retrogradi dell'assotomia
- Effetti della denervazione sulle cellule postsinaptiche
  - Membrana muscolare denervata
  - Comparsa di nuovi recettori ACh dopo denervazione o dopo inattività prolungata del muscolo
  - Sintesi e degradazione dei recettori nel muscolo denervato
  - Ruolo dell'inattività muscolare nell'ipersensibilità alla denervazione
  - Ruolo del calcio nello sviluppo dell'ipersensibilità nel muscolo denervato
  - Ipersensibilità delle cellule nervose periferiche dopo la rimozione degli ingressi sinaptici
  - Suscettibilità dei muscoli normali e denervati alla nuova innervazione
  - Ruolo delle cellule di Schwann e della microglia nella crescita degli assoni dopo una lesione
  - Germogli assonali indotti dalla denervazione
  - Reinnervazione appropriata e inappropriata
- Lamina basale, agrina e formazione delle specializzazioni sinaptiche
  - Identificazione dell'agrina
  - Ruolo dell'agrina nella formazione delle sinapsi
  - Meccanismo d'azione dell'agrina
- Rigenerazione nel sistema ner voso centrale dei mammiferi

Cellule gliali e rigenerazione nel sistema nervoso centrale
Ponti di nervi periferici, trapianti cellulari e rigenerazione
Formazione di sinapsi da parte di assoni in rigenerazione rigenerano nell'SNC dei mammiferi
Rigenerazione nell'SNC di mammiferi immaturi rispetto all'adulto
Come si potrebbe ripristinare la funzione dopo una lesione: strategie di riparazione
Trapianto di cellule neuronali e staminali: la strategia della stazione neuronale intermedia

FOCUS . Approcci neuroprostetici al trattamento delle lesioni del midollo spinale

Riprogrammazione diretta in vivo da astrociti a neuroni per la riparazione del cervello e del midollo spinale
Prospettive di sviluppo del trattamento delle lesioni del midollo spinale nell'essere umano

SINTESI
LETTURE CONSIGLIATE

CAPITOLO

Questioni aperte

Introduzione
Riconoscimento degli oggetti e formazione della memoria
Coscienza
Sviluppo e rigenerazione
Approcci genetici alla comprensione del sistema nervoso
Integrazione sensoriale e motoria
Ritmicità
Contributi dalla neurologia clinica agli studi sul cervello
Contributi dalle neuroscienze di base alla neurologia
Conclusioni

LETTURE CONSIGLIATE

APPENDICE A

Flusso di corrente nei circuiti elettrici

Termini e unità di misura che descrivono le correnti elettriche
Legge di Ohm e resistenza elettrica
Uso della legge di Ohm nella comprensione dei circuiti
Applicazione dell'analisi dei circuiti a un modello di membrana
Capacità elettrica e costante di tempo

APPENDICE B

Vie metaboliche per la sintesi e l'inattivazione di trasmettitori a basso peso molecolare

APPENDICE C

Strutture e vie di connessione del cervello

FONTI DELLE ILLUSTRAZIONI

INDICE ANALITICO

LE RISORSE DIGITALI

A questo indirizzo sono disponibili le risorse digitali di complemento al libro:
online.universita.zanichelli.it/martin e
Per accedere alle risorse protette è necessario registrarsi su my.zanichelli.it e inserire il codice di attivazione personale che si trova sul bollino argentato nella prima pagina del libro.
Nel sito del libro sono disponibili il Glossario interattivo e le Referenze bibliografiche.
Inoltre, dal sito è possibile accedere, con un link, alle istruzioni per scaricare l'ebook.
Le risorse digitali protette sono disponibili per chi acquista il libro nuovo. L'accesso all'ebook e alle risorse digitali protette è personale, non condivisibile e non cedibile, né autonomamente né con la cessione del libro cartaceo.

Prefazione all'edizione italiana

Generazioni di neuroscienziate e neuroscienziati sono stati attratti a indagare il cervello e si sono formati leggendo e studiando From Neuron to Brain (comunemente noto come "il Nicholls"[1]). Io stesso, studente universitario, fui affascinato e folgorato dalla lettura della prima edizione di questo volume (Kuffler&Nicholls, 1976), il cui incipit recitava: «Our aim is to describe how nerve cells go about their business of transmitting signals, how these signals are put together, and how out of this integration higher functions emerge»[2].

Che cos'altro aggiungere? Questo è ancora oggi l'obiettivo, immutato, del programma scientifico delle neuroscienze ed è rimasto il filo conduttore del libro, pur con gli aggiornamenti e le integrazioni delle successive edizioni, fino all'attuale (Martins et al., From Neuron to Brain 6th edition, 2021) sulla quale è condotta la nuova edizione italiana.

Nei numerosi incontri avuti nelle scuole, ho sempre riscontrato che l'interesse delle ragazze e dei ragazzi per il cervello nasce dalla curiosità e dal desiderio di comprendere la percezione, la memoria, le emozioni, l'apprendimento, le decisioni, il controllo dei movimenti, i comportamenti, la coscienza. Il libro insegna come la comprensione delle cosiddette funzioni superiori del sistema nervoso sia intimamente collegata, in modo essenziale, alla conoscenza dei meccanismi di segnalazione con cui le cellule del cervello comunicano tra di loro e a come si formano e cambiano le connessioni tra di esse, nello sviluppo e nel cervello adulto, per formare i circuiti e le reti neuronali.

Il discorso si snoda tra diverse scale spaziali (dal livello subcellulare, pre o postsinaptico, al livello cellulare del neurone, alle connessioni tra cellule e poi ai circuiti tra aree cerebrali) e differenti scale temporali (dalla scala dei millisecondi, tipica dei potenziali d'azione, a scale temporali molto più lunghe che coinvolgono, per esempio, i meccanismi responsabili per apprendimento e memoria). Questo intimo collegamento multiscala rappresenta una proprietà intrinseca e fondamentale del funzionamento del cervello. Il titolo Dai neuroni al cervello descrive bene, sinteticamente, questo aspetto.

L'enfasi, nonché una cifra caratteristica di questo progetto editoriale, mantenuta nelle sue varie edizioni, è posta sugli esperimenti, dalle domande che hanno motivato ciascun progetto di ricerca, ai metodi utilizzati e a come sono stati condotti gli studi. Chi legge potrà così farsi un'opinione diretta sulle evidenze sperimentali e sulle conclusioni che si possono trarre dai risultati descritti.

Oggi lo studio del cervello, per sua natura intrinsecamente interdisciplinare, attrae sempre di più persone con formazione, interessi e obiettivi futuri personali, e quindi anche con percorsi di studi e di laurea molto eterogenei, per esempio in biologia, fisica, chimica, medicina, bioingegneria, psicologia, matematica, informatica.

I rapidi sviluppi a cui stiamo assistendo nel campo della intelligenza artificiale offrono un ulteriore bacino di persone che, potenzialmente, saranno sempre più interessate allo studio del sistema nervoso. Si pensi, per esempio, ai metodi di apprendimento automatico (noti come machine-learning), basati su reti neurali artificiali, e alla progettazione di una nuova generazione di computer neuromorfici.

Dai neuroni al cervello offre uno strumento didattico e conoscitivo rigoroso, originale e ben sperimentato in negli oltre quarant'anni dalla prima edizione inglese del 1976, ideale per persone con varie formazioni, curiose e interessate al cervello e alle importanti domande che ci poniamo per studiarlo e capirlo, non necessariamente dotate di un background specifico nelle basi biologiche del sistema nervoso. Questo libro è, quindi, un testo ideale per corsi introduttivi alle neuroscienze, nel contesto di vari corsi di laurea, dottorati, scuole di specializzazione, compresi gli insegnamenti di Introduzione alla neurobiologia in contesti informatici e di intelligenza artificiale. Pur essendo un testo generale, e in qualche modo introduttivo, conduce verso la conoscenza delle frontiere delle neuroscienze attuali, e alle domande fondamentali, in modo rigorosamente basato su risultati sperimentali, a guida e supporto delle conclusioni descritte.

La nuova edizione italiana del volume Dai neuroni al cervello segue di oltre 25 anni la precedente edizione italiana. Pur nella continuità dell'impostazione generale e degli obiettivi didattici sopra descritti, la nuova edizione tiene conto di come sono cambiate le nostre conoscenze sul cervello dall'epoca della prima pubblicazione, grazie anche allo sviluppo e all'uso di nuovi metodi sperimentali. Tra questi menzioniamo, per esempio, la microscopia a super risoluzione, l'uso di sonde molecolari geneticamente codificate per misurare l'attività neuronale, la microscopia a due fotoni per visualizzare l'attività neuronale in animali durante

[1] Da John G. Nicolls (1929-2023), il neuroscienziato autore e anima di tutte le edizioni di From neuron to brain.
[2] «Il nostro obiettivo è descrivere come le cellule nervose risolvano la loro funzione di trasmettere segnali, come questi segnali vengano combinati tra di loro e come da questa integrazione emergano le funzioni superiori».

l'esecuzione di test comportamentali, metodi genetici per modificare l'espressione genica in cellule nervose e gliali, l'uso di multielettrodi per registrare contemporaneamente l'attività di centinaia di neuroni, e di metodi chemogenetici e optogenetici per modulare in modo selettivo l'attività di particolari gruppi di neuroni. Per esempio, con l'optogenetica si possono esprimere i canali ionici sensibili alla luce, isolati da vari microorganismi, in popolazioni neuronali selezionate e, attraverso la stimolazione luminosa di lunghezza d'onda appropriata, si può eccitare, o inibire, la scarica nervosa di quei neuroni. Il ruolo causale di singoli neuroni in un circuito complesso può così essere studiato in relazione a funzioni cognitive superiori, quali percezione, emozioni, memoria, movimento, decisioni. Con queste nuove tecnologie, ma anche con i robusti metodi elettrofisiologici e neuroanatomici classici, negli ultimi 25 anni abbiamo imparato moltissimo sui microcircuiti cerebrali, sulle connessioni funzionali tra aree cerebrali, sul codice neurale e sull'integrazione dei segnali elettrici nei dendriti, sulla plasticità sinaptica durante l'apprendimento, sui meccanismi della memoria, della percezione, della pianificazione e del controllo dei movimenti, sul ruolo emergente delle cellule gliali, e su come il cervello si vada costruendo passo dopo passo durante lo sviluppo embrionale. In questi anni abbiamo imparato come l'attività elettrica dei neuroni sia intimamente connessa con la modulazione selettiva dell'espressione genica, globale e locale, unificando così i meccanismi biofisici dell'eccitabilità con i sofisticati meccanismi di biologia molecolare della regolazione genica.

Nonostante questi enormi sviluppi, molte delle domande sulla fisiologia, e quindi anche sulle basi meccanicistiche delle gravi patologie che colpiscono il sistema nervoso, restano aperte e terra incognita, ma la strada per affrontarle è segnata, e descritta in questo libro. Siamo convinti che la lettura e lo studio di questo libro possa attrarre una nuova generazione di giovani a studiare le neuroscienze, e possa infondere lo stesso entusiasmo, ispirazione e piacere estetico dati dalla bellezza del cervello, così come la lettura della prima edizione aveva indotto me stesso a intraprendere la via della ricerca neuroscientifica.

Vorrei concludere con un personale profondo ringraziamento a John G. Nicholls (recentemente mancato, il 13 luglio 2023), per avermi voluto tra gli autori della sesta edizione inglese. John è stato un brillante scienziato e una mente chiara, lucida, critica e ironica, e per me un mentore impareggiabile dapprima, e poi un amico.

A C

Scuola Normale Superiore, Pisa,
e Istituto Europeo di Ricerca sul Cervello
Rita Levi-Montalcini, Roma

Prefazione all'edizione inglese

Le motivazioni di Stephen Ku er per scrivere From Neuron to Brain (Dai Neuroni al Cervello) erano molte. Steve, come era conosciuto da tutti i colleghi e amici, aveva fondato il primo Dipartimento di Neurobiologia alla Medical School di Harvard (Massachusetts). Al suo interno, la ricerca e l'insegnamento andavano dallo studio dei meccanismi cellulari e chimici a quello delle funzioni superiori del sistema nervoso. Le lezioni di Furshpan, Potter, Kravitz, Hubel, Wiesel e dei loro gruppi di lavoro erano coerenti e stimolanti. Steve si rese conto che non esisteva un libro di neurobiologia adeguato agli insegnamenti proposti e decise di scriverne uno con me. Steve e io avevamo lavorato insieme in laboratorio e stilato con grande piacere e successo un articolo di rassegna scientifica: il libro sarebbe stato un modo per continuare a collaborare.

Il nostro obiettivo era quello di produrre un testo che potesse essere letto da persone con poche conoscenze di base, interessate a scoprire come funziona il sistema nervoso, per esempio da chi studiava fisica, chimica, biologia molecolare. Un testo adatto a persone che già lavoravano o che stavano studiando per laurearsi, prendere il dottorato o una specialità in medicina. Idealmente, le lettrici e i lettori dei nostri sogni avrebbero dovuto leggere il libro da cima a fondo. Per rendere il testo più scorrevole, ogni capitolo avrebbe cercato di raccontare una storia interessante. Inevitabilmente, avremmo dovuto essere selettivi e tralasciare alcuni argomenti importanti. La base per decidere che cosa includere era personale: il nostro gusto. Avremmo descritto come erano stati fatti gli esperimenti e chi li aveva condotti. Chi leggeva avrebbe potuto farsi una propria idea sulle prove sperimentali e conclusioni. Desideravamo che il testo risultasse abbastanza chiaro da poter essere letto senza consultare le figure e che le figure fossero abbastanza chiare da poter essere comprese senza il testo.

La prima edizione ha richiesto diversi anni, circa sei. Eravamo entrambi ricercatori e dedicavamo soltanto le estati alla scrittura a tempo pieno presso il Marine Biological Lab di Woods Hole (Massachusetts) e il Salk Institute di La Jolla (California). Il modo in cui Steve scriveva era simile al suo approccio agli esperimenti: una grande quantità di tempo dedicata a pensare e a formulare idee, e poi... zap! Scrivere! Ecco un esempio: abbiamo passato tre settimane intere a pensare al titolo prima di scrivere qualsiasi cosa. Dopo tutto, pensavamo che il titolo dovesse racchiudere lo spirito e il contenuto del libro. Per ogni capitolo, uno di noi scriveva la prima bozza e l'altro la rielaborava, avanti e indietro più volte, sperando che non fosse possibile, leggendo, scoprire chi avesse scritto cosa. Ricordo un'occasione in cui ero disperato per un problema biofisico che era stato trattato in modo splendido e chiaro nel meraviglioso libro di Bernard Katz Nerve, Muscle and Synapse. Steve mi consolò: «Senti, non riusciremo mai a scrivere bene come Bernard, quindi cerchiamo di fare del nostro meglio».

Scrivere tutto a mano era un'impresa faticosa, ancora più difficile era cambiare qualcosa nella versione dattiloscritta (preparata da coloro che ormai fanno parte di una specie estinta, le nostre segretarie). Le modifiche dovevano essere abbastanza brevi da mantenere intatta la pagina, le aggiunte compensate da cancellazioni, altrimenti bisognava reimpaginare l'intero capitolo. Durante la preparazione della prima edizione, per la prima volta fu disponibile la fotocopiatrice, che rese le figure molto più facili da riprodurre e modificare.

Una volta pronti il testo e le figure grezze, si dovette cercare un editore. Le principali case editrici volevano pubblicare From Neuron to Brain perché all'epoca non esisteva un libro simile (il libro di Katz non trattava del sistema nervoso centrale). Eravamo consapevoli di volere che il libro avesse un aspetto attraente, con illustrazioni belle e ordinate e abbondanti riferimenti a sostegno di tutte le nostre affermazioni, anche se collocati in modo discreto. Volevamo anche il colore, insolito per l'epoca, perché avrebbe contribuito a rendere chiare le illustrazioni. Scegliemmo infine Andy Sinauer, che aveva appena iniziato a pubblicare con una manciata di libri, una scelta di cui non ci siamo mai pentiti. Andy divenne un amico e comprese il nostro desiderio di produrre un libro piacevole. Lavorò con noi alla realizzazione della prima edizione dall'inizio alla fine, non solo correggendo e modificando, ma aggiungendo nuove idee e lo stesso ha fatto per ogni edizione successiva.

È stato dopo la preparazione della prima edizione che l'esplosione della biologia molecolare ha trasformato lo studio del sistema nervoso. Quando Steve morì, con gli amici più stretti Bob Martin e Bruce Wallace preparammo le nuove edizioni. In seguito si sono aggiunti altri colleghi con competenze specifiche, ciascuno dei quali ha preparato capitoli e letto l'intero testo come se ognuno fosse l'unico autore. Il progresso ha reso disponibili nuovi strumenti, come l'uso dei computer, PubMed e la possibilità di stampare estesamente a colori, ma sempre Andy Sinauer, e in seguito Sydney Carroll, hanno mantenuto vivo lo spirito del libro.

È per me un privilegio e un onore aver contribuito a From Neuron to Brain nelle passate edizioni e un motivo di rammarico non poterlo più fare. Le mie congratulazioni a Francisco, Bob, David, Mathew e Antonino. Un sentito ringraziamento a loro e ad Andy, nostro caro amico e guida.

J N
(1929-2023)

Introduzione

Questa edizione segue l'idea originale di Steve Kuffler e John Nicholls di scrivere un libro in cui ciascun capitolo racconta una storia completa, descrivendo bellissimi esperimenti, dalle origini di un quesito scientifico ai progressi più recenti. Il libro inizia con tre capitoli in cui la visione – da una particella di luce che colpisce una molecola di pigmento visivo alla percezione di forma, colore e profondità nella corteccia visiva – costituisce un filo conduttore che illustra il funzionamento generale del sistema nervoso. Le parti successive vanno dalla descrizione di come le molecole della membrana cellulare producono segnali di impulsi nervosi alla spiegazione del modo in cui tali impulsi nel cervello generano decisioni e risposte motorie. Si approfondisce poi come il sistema nervoso si formi, durante lo sviluppo, di come venga perfezionato dall'esperienza e delle sue capacità di rigenerazione e riparazione dopo una lesione. L'ultimo capitolo tratta il lento ma costante progresso della conoscenza su argomenti di interesse generale, come la rigenerazione, la malattia, la coscienza, e riporta le nostre prospettive personali in tale ambito.

In questa edizione sono stati aggiunti due nuovi capitoli. Uno riguarda gli eventi molecolari che portano all'acquisizione e al consolidamento dell'apprendimento e della memoria a livello delle sinapsi. L'altro tratta il rilascio massiccio di molecole di segnalazione dalla superficie neuronale e di come questo integri le risposte di tutti i tipi di cellule influenzando il comportamento. Inoltre, ogni capitolo dell'edizione precedente è stato attentamente rivisto e aggiornato. I capitoli sulla glia e sui sistemi motori sono stati riscritti e il capitolo sullo sviluppo del sistema nervoso ha subito un sostanziale incremento che riflette l'esplosiva espansione del campo di ricerca. Inevitabilmente, il volume della nuova edizione è cresciuto. Per mantenere gestibili le dimensioni del libro, quando possibile i capitoli sono stati compattati, evitando nel contempo di perdere materiale fondamentale.

Gli sviluppi tecnico-sperimentali hanno permesso esperimenti inimmaginabili quando è stata scritta la prima edizione. Per esempio, la microscopia a super risoluzione permette di visualizzare gli assemblaggi molecolari; gli organuli si possono autoformare separatamente dalle cellule precursori e si può stimolare e visualizzare l'attività dei neuroni manipolati geneticamente durante il comportamento degli animali. Gli esiti sperimentali ottenuti da questi e altri sviluppi sono descritti in tutto il libro. Tuttavia, chi legge potrà anche constatare che sono ancora possibili progressi sostanziali utilizzando i vecchi e robusti metodi classici, come la registrazione extracellulare e le tecniche anatomiche. Nonostante i numerosi progressi, le domande più ovvie e importanti sul sistema nervoso aperte all'epoca della prima edizione rimangono ancora terra incognita e le neuroscienze restano piene di questioni irrisolte, alcune delle quali possono essere analizzate con intuizione, dedizione e budget finanziari relativamente bassi.

L'interesse generale per le numerose domande che emergono in modo così naturale dal funzionamento del sistema nervoso ha ispirato Steve e John a scrivere la prima edizione di questo libro nel 1976. Oltre quarantacinque anni dopo, le scoperte classiche e quelle nuove trasmettono un'emozione simile. Ci auguriamo che la nuova edizione evochi in chi legge la stessa ispirazione e lo stesso piacere estetico che hanno fatto decidere a tre di noi – Antonino Cattaneo, Mathew Diamond e io stesso – di intraprendere una carriera nelle neuroscienze.

F F. D -M

Gli autori

A. R M è professore emerito presso il Dipartimento di Fisiologia della University of Colorado School of Medicine. È nato a Saskatchewan nel 1928 e si è laureato in matematica e fisica all'Università di Manitoba. Ha conseguito il dottorato di ricerca in biofisica nel 1955 presso l'University College di Londra, dove ha lavorato sulla trasmissione sinaptica nel muscolo dei mammiferi sotto la direzione di Sir Bernard Katz. Dal 1955 al 1957 ha svolto attività di ricerca post dottorato nel laboratorio di Herbert Jasper presso l'Istituto Neurologico di Montréal, studiando il comportamento di singole cellule nella corteccia motoria. Ha insegnato alla McGill University, all'Università dello Utah, all'Università di Yale e alla Scuola di Medicina dell'Università del Colorado ed è stato visiting professor alla Monash University, all'Università di Edimburgo e all'Australian National University. Le sue ricerche hanno contribuito alla comprensione della trasmissione sinaptica, compresi i meccanismi di rilascio dei trasmettitori, l'accoppiamento elettrico alle sinapsi e le proprietà dei canali ionici postsinaptici. Ha contribuito con sezioni importanti a tutte le edizioni inglesi di questo libro, esclusa la prima.

D A. B è professore presso il Dipartimento di Neuroscienze, Fisiologia e Farmacologia dell'University College London (UCL). Nato a Londra nel 1936, ha conseguito una laurea in fisiologia presso l'UCL nel 1957 e un dottorato di ricerca (1961) presso il St. Bartholomew Hospital Medical College (nota come "Barts") di Londra (dove ha conosciuto John Nicholls). Ha poi lavorato come insegnante (1965–1967) presso

l'Università di Chicago, dove ha contribuito alla progettazione di un corso integrato di neurobiologia per gli studenti di medicina. Tornato a Londra, ha successivamente presieduto i Dipartimenti di Farmacologia della London School of Pharmacy e dell'UCL. Nel frattempo, ha lavorato in diversi laboratori negli Stati Uniti e altrove, tra cui tre semestri (1979–1981) presso il Dipartimento di Fisiologia e Biofisica dell'Università del Texas a Galveston e un anno intero (1985-1986) come Fogarty Scholar-in-Residence presso l'NIH nei laboratori di Mike Brownstein, Julie Axelrod e Marshall Nirenberg. A Galveston, insieme a Paul Adams (un altro ex collega di Barts), ha scoperto il canale del potassio di tipo M, e la sua azione di controllore regolato da neurotrasmettitore dell'eccitabilità delle cellule nervose. Da allora ha lavorato sulla regolazione di altri canali ionici da parte di recettori accoppiati a proteine G e in precedenza sulle azioni e il trasporto del GABA.

M E. D è professore di Neuroscienze cognitive presso la Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati di Trieste (nota con l'acronimo italiano SISSA). Ha conseguito una laurea in Ingegneria presso l'Università della Virginia nel 1984 e un dottorato in Neurobiologia presso l'Università del North Carolina nel 1989. Diamond è stato borsista post dottorato con Ford Ebner alla Brown University e poi assistant professor alla Vanderbilt University, prima di trasferirsi alla SISSA nel 1996, dove ha creato il Tactile Perception and Learning Laboratory. Il suo interesse principale è quello di specificare la relazione tra attività neuronale e percezione. La sua ricerca è condotta principalmente nel sistema tattile dei baffi nei roditori, ma alcuni esperimenti cercano di generalizzare i principi scoperti nel sistema dei baffi all'elaborazione delle informazioni nel sistema sensoriale tattile umano.

A C è professore di Fisiologia presso la Scuola Normale Superiore di Pisa e Presidente dell'Istituto Europeo di Ricerca sul Cervello Rita Levi-Montalcini di Roma. Dopo aver conseguito la laurea in biofisica presso l'Università di Roma La Sapienza, nel 1976, è stato dottorando sotto la supervisione di Lamberto Maffei alla Scuola Normale Superiore. Negli anni successivi ha svolto attività di ricerca nei laboratori di Rita Levi-Montalcini (presso il Consiglio Nazionale delle Ricerche di Roma) e di Cesar Milstein (presso il MRC Laboratory of Molecular Biology di Cambridge, Regno Unito). Dal 1991 al 2008 è stato professore ordinario di Biofisica presso la Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati (SISSA) di Trieste (Italia), dove ha incontrato per la prima volta John Nicholls, prima di approdare alla Scuola Normale. Ha trascorso lunghi periodi di ricerca presso il MRC Laboratory of Molecular Biology (Cambridge, Regno Unito), ed è Visiting Fellow Commoner del Trinity College (Cambridge) e membro a vita del Clare Hall College (Cambridge). È membro dell'EMBO (European Molecular Biology Organization), dell'Accademia delle Scienze dei XL, dell'Academia Europaea e Socio Corrispondente dell'Accademia Nazionale dei Lincei. Le sue ricerche hanno contribuito alla comprensione delle azioni delle neurotrofine NGF e BDNF nella plasticità sinaptica e nella neurodegenerazione. È stato un pioniere del targeting subcellulare di anticorpi ricombinanti per interferire con le funzioni delle proteine in modo spazialmente localizzato. Attualmente studia i meccanismi molecolari alla base della formazione delle tracce di memoria nella fisiologia e nella patologia.

F F. D -M è professore presso l'Istituto di Fisiologia Cellulare della Universidad Nacional Autónoma del Messico (UNAM). È nato in Messico nel 1960 e ha studiato biologia all'UNAM, per poi conseguire un master e un dottorato in neuroscienze al CINVESTAV-IPN (Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional), in Messico. Dal 1989 al 1992 ha svolto attività di ricerca post dottorato presso il Biocenter dell'Università di Basilea, in Svizzera, nel laboratorio di John G. Nicholls, studiando come i canali del calcio si ridistribuiscono durante la formazione delle sinapsi. È stato visiting professor nelle Università di Basilea, Oxford, Stanford e Barcellona. Ha creato i Laboratori Experimenta per l'Educazione Scientifica, nei quali oltre 2000 studenti delle scuole superiori hanno sperimentato il pensiero scientifico come strumento di vita quotidiana. Ha insegnato in Messico; a Woods Hole, Massachusetts; all'Università Pablo de Olavide di Siviglia; all'Università di Madrid; all'Università di Sao Paulo e ha organizzato o partecipato a corsi in Bolivia, Brasile, Colombia e Perù. La sua ricerca riguarda il rilascio non sinaptico dei neurotrasmettitori. Si occupa anche del modo in cui percepiamo l'arte visiva. Ha inoltre coordinato la sesta edizione di From Neuron to Brain.

David A. Brown, A. Robert Martin, Antonino Cattaneo, Mathew E. Diamond, Francisco F. De-Miguel.

CAPITOLO

Proprietà e funzioni delle cellule neurogliali

Le cellule nervose sono associate a cellule satellite note come cellule neurogliali (o gliali), che comprendono le cellule di Schwann nel sistema nervoso periferico (SNP) e diversi tipi di cellule nel sistema nervoso centrale (SNC). In questo capitolo approfondiamo la struttura e le proprietà delle cellule gliali e le loro interazioni con i neuroni. Il loro ruolo nello sviluppo e nella rigenerazione del sistema nervoso e il loro contributo all'attività neuronale e al flusso sanguigno capillare sono descritti in modo più approfondito nei capitoli 18, 27 e 29.

Le cellule gliali costituiscono circa la metà del volume del cervello e sono molto più numerose dei neuroni. I tre tipi principali di cellule gliali nell'SNC sono gli oligodendrociti, gli astrociti e le cellule gliali radiali. Il quarto tipo, le cellule microgliali, costituiscono una popolazione separata di cellule vaganti nell'SNC. Le cellule microgliali, a differenza delle altre cellule della glia, sono di origine mesodermica. I neuroni e le cellule gliali sono densamente impacchettati; le loro membrane sono separate le une dalle altre da stretti spazi extracellulari pieni di fluido, larghi circa 20 nm. Alcune cellule gliali entrano in contatto con i capillari e avvolgono i neuroni; i loro processi entrano in contatto con i terminali sinaptici. Le cellule NG2 sono precursori degli oligodendrociti e dei neuroni; le cellule ependimali (capitolo 18) contribuiscono al liquido cerebrospinale e allo scambio di materiale con l'SNC.

Le cellule gliali hanno potenziali di riposo più negativi rispetto ai neuroni. Le loro membrane cellulari contengono canali ionici, recettori per i trasmettitori, pompe di trasporto degli ioni e trasportatori di amminoacidi e trasmettitori. La stretta vicinanza delle membrane gliali e neuronali permette interazioni dinamiche tra i due tipi di cellule. Un ruolo ben consolidato della glia nell'SNC è il cosiddetto tamponamento spaziale (spatial buffering) attraverso la ricaptazione di trasmettitori e potassio. I neuroni rilasciano potassio in spazi extracellulari ristretti, depolarizzando così le membrane gliali.

Reti di cellule gliali sono accoppiate tramite giunzioni gap che permettono il passaggio diretto di ioni e piccole molecole. Le cellule gliali adulte non generano potenziali d'azione, tuttavia, la loro depolarizzazione dà origine a onde di calcio intracellulare che si propagano ritmicamente attraverso popolazioni di cellule gliali accoppiate tramite giunzioni gap. Le cellule gliali attivate liberano trasmettitori, alcuni peptidi e proteine nello spazio extracellulare. La serina e l'adenosina sono liberate dalla glia ma non dai neuroni.

INTRODUZIONE

Le cellule nervose del cervello sono intimamente circondate da cellule satellite chiamate cellule neurogliali, cellule gliali o glia. È stato stimato che il loro numero superi il numero dei neuroni di almeno dieci a uno e che costituiscano circa la metà della massa del sistema nervoso. Tra le funzioni essenziali delle cellule gliali vi sono le seguenti: gli oligodendrociti e le cellule di Schwann formano la mielina intorno agli assoni, accelerando la conduzione dell'impulso nervoso. Entrambi i tipi di cellule gliali mielinizzanti secernono molecole neurotrofiche e guidano gli assoni in crescita verso i loro obiettivi durante lo sviluppo. Gli astrociti nell'SNC rendono i capillari impermeabili a determinate molecole, contribuendo così a creare la barriera ematico-encefalica; essi mediano inoltre la vasodilatazione dei capillari nelle regioni in cui aumenta l'attività neuronale. Le cellule microgliali percepiscono l'ambiente chimico ed elettrico. In caso di lesione, le cellule microgliali invadono la regione del danno o dell'infiammazione e fagocitano i detriti.

Prospettiva storica

Le cellule gliali furono descritte per la prima volta nel 1846 da Rudolf Virchow, che le considerò una "colla nervosa" e assegnò loro il nome. Alcuni stralci di un articolo di Virchow danno il senso del suo pensiero: « Fonora, considerando il sistema nervoso, ho parlato solo della parte realmente nervosa di esso. Ma [...] è importante conoscere quella sostanza [...] che si trova tra le parti nervose propriamente dette, le tiene insieme e dà all'insieme la sua forma [questo] mi ha indotto a darle un nuovo nome, quello di neuroglia [...]. L'esperienza ci mostra che proprio questo tessuto interstiziale del cervello e del midollo spinale è una delle sedi più frequenti di cambiamenti morbosi [...]. All'interno della neuroglia scorrono i vasi, che sono quindi quasi ovunque separati dalla sostanza nervosa da un sottile strato intermedio, e non sono in contatto immediato con essa [1,3].

Negli anni successivi, le cellule neurogliali sono state studiate intensamente da neuroanatomisti e patologi, che le hanno riconosciute come la fonte più comune di tumori nel cervello. Ciò non sorprende, perché alcune cellule gliali (a differenza della maggior parte dei neuroni) possono ancora dividersi nell'animale maturo. Tra le prime ipotesi sulla funzione delle cellule gliali in relazione ai neuroni (alcune delle quali sono state dimostrate nel corso del tempo) vi era la fornitura di sostanze nutritive, la secrezione di molecole e l'isolamento per prevenire le influenze incrociate da parte delle correnti che si propagano durante la conduzione degli impulsi nervosi [2–5].

Aspetto e classificazione delle cellule gliali

Una caratteristica strutturale distintiva delle cellule neurogliali, rispetto ai neuroni, è l'assenza di assoni. La Figura . mostra cellule neurogliali rappresentative dei mammiferi. Nel sistema nervoso dei vertebrati, le cellule gliali sono solitamente suddivise in diverse classi distinte [6,7].

Gli astrociti comprendono due sottogruppi principali: (1) gli astrociti fibrosi, che contengono filamenti e sono prevalenti tra i fasci di fibre nervose mielinizzate nella sostanza bianca del cervello; e (2) gli astrociti protoplasmatici, che contengono meno materiale fibroso e sono abbondanti nella materia grigia intorno ai corpi delle cellule nervose, ai dendriti e alle sinapsi.

Gli oligodendrociti sono predominanti nella sostanza bianca, dove formano la mielina intorno agli assoni più grandi (capitolo 8). Essi compaiono nell'SNC al momento della massima mielinizzazione.

Le cellule di Schwann nei nervi periferici e nei gangli formano la mielina intorno agli assoni a conduzione rapida. Le cellule di Schwann racchiudono anche gli assoni più piccoli (del diametro inferiore a 1 m) senza formare una guaina mielinica. Dopo una lesione, esse guidano gli assoni a raggiungere i loro bersagli.

Le cellule gliali radiali svolgono un ruolo essenziale nello sviluppo dell'SNC. Si estendono attraverso lo spessore del midollo spinale, della retina, del cervelletto o della corteccia cerebrale fino alla superficie, formando filamenti allungati lungo i quali i neuroni in via di sviluppo migrano verso le loro destinazioni fina-

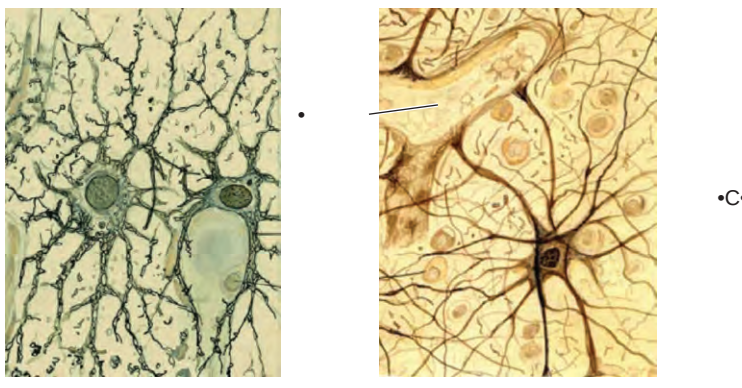


Figura . Cellule neurogliali nel cervello di mammifero. A Astrociti fibrosi a sinistra e protoplasmatici a destra, colorati con impregnazione d'argento. Essi sono strettamente associati ai neuroni. B Oligodendrociti: interagiscono con i neuroni e formano la mielina nel sistema nervoso centrale. C Le cellule microgliali sono piccole cellule vaganti sempre in movimento e simili a macrofagi.

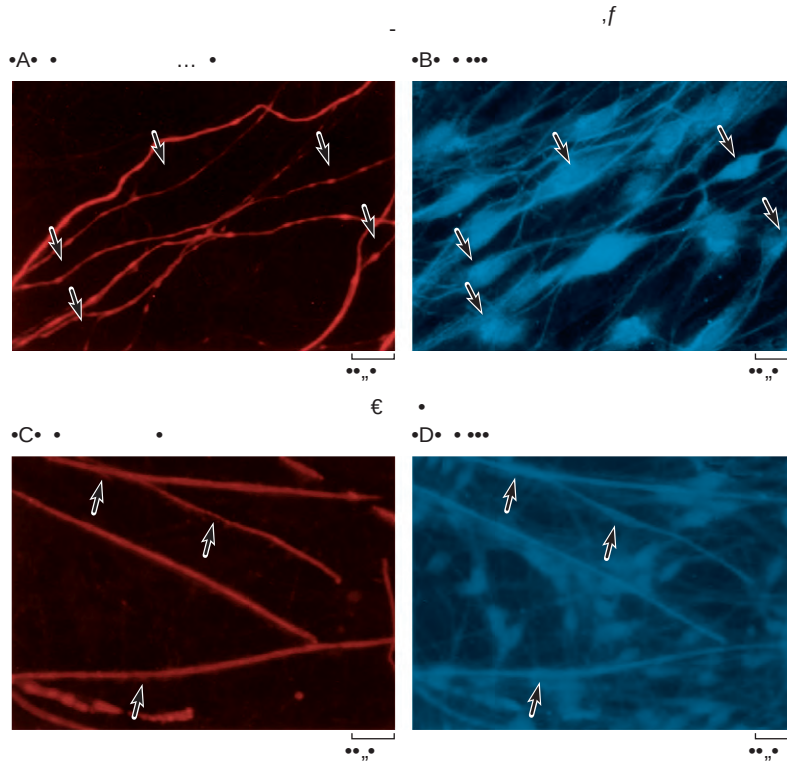


Figura . Localizzazione della proteina mielinica PMP in colture mielinizzanti a breve e lungo termine di assoni e cellule di Schwann. Le immagini mostrano i cambiamenti nella distribuzione della proteina mielinica PMP indotti dalla co coltura degli assoni con cellule di Schwann. A e B Una cocoltura di una settimana di assoni neuronali A e cellule di Schwann B , doppiamente colorati con anticorpo monoclonale anti neurofilamenti e antisiero policlonale PMP . Le frecce indicano le cellule di Schwann in contatto con i processi neuronali. In questa fase iniziale le proteine gliali e neuronali hanno distribuzioni diverse, con la PMP principalmente nei corpi delle cellule di Schwann. C e D Dopo quattro settimane di permanenza in un terreno che favorisce la mielinizzazione, la proteina PMP si colocalizza con i segmenti di mielina colorati con l'anticorpo P . Le frecce indicano gli assoni C e i corpi cellulari delle cellule di Schwann allungate D , con una colorazione uniforme della PMP sulla membrana cellulare.

una piastra, sintetizzano una proteina mielinica nota come PMP22[67]. La vita media della PMP22 è breve e viene degradata nel reticolo endoplasmatico. Quando alla coltura vengono aggiunti i neuroni, come illustrato nella Figura , il destino della proteina cambia. Dopo il contatto con le cellule di Schwann e gli assoni, la PMP22 viene traslocata alla membrana delle cellule di Schwann. Questo è un passaggio essenziale per la formazione della mielina. I segnali che passano tra i neuroni e le cellule di Schwann non sono ancora noti, ma è stato dimostrato che una potente neurotrofina, il fattore di crescita nervosa NGF (Nerve Growth Factor, capitolo 27), può regolare la formazione della mielina[68,69].

L'esatta quantità di PMP22 prodotta è fondamentale per una corretta mielinizzazione; in caso di sovra- o sottoespressione di PMP22, si verificano delle alterazioni nella mielinizzazione. La Figura mostra che la modifica di un singolo amminoacido della PMP22 (da leucina a prolina) dà origine ai topi "trembler", che presentano una mielinizzazione carente e gravi difetti neurologici. Neuropatie umane ereditarie insorgono in famiglie portatrici della stessa mutazione. Numerosi esperimenti hanno dimostrato che le cellule gliali possono influenzare il raggruppamento ad alta densità dei canali del sodio nel nodo delle fibre nervose mielinizzate. Quando gli assoni diventano mielinizzati, demielinizzati o rimielinizzati, si verificano cambiamenti nella distribuzione dei canali ionici nei nodi, nonché nelle aree paranodali e internodali[70,71].

La formazione dei nodi di Ranvier fornisce un esempio di cooperazione tra neuroni e glia[72]. Il loro assemblaggio inizia con il contatto dell'assone neuronale con la guaina mielinica gliale; la guaina mielinica si lega alla proteina assonale anchirina B. L'addensamento della proteina assonale neurofascina-186 (NF186) innesca l'accumulo di un secondo tipo di anchirina (anchirina G) che promuove il reclutamento e l'addensamento dei canali del sodio, legando un dominio intracellulare

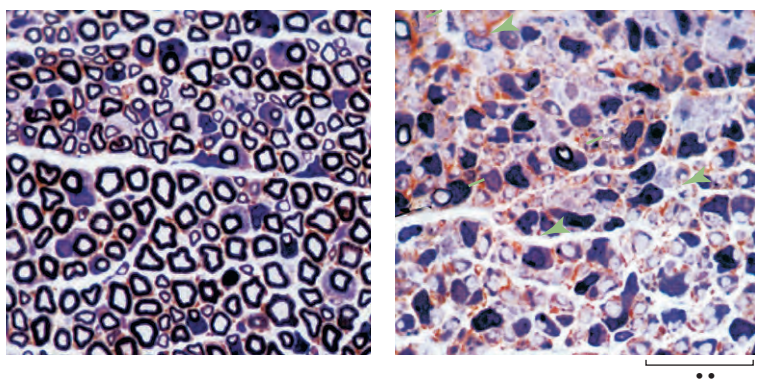
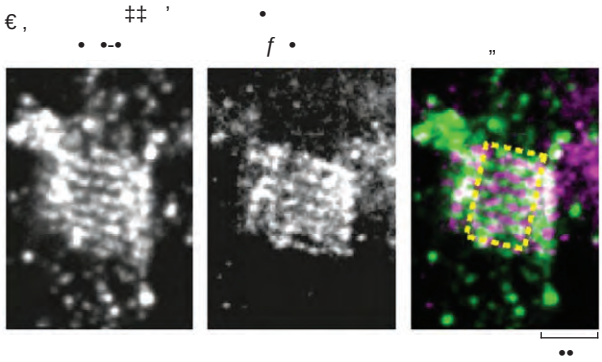
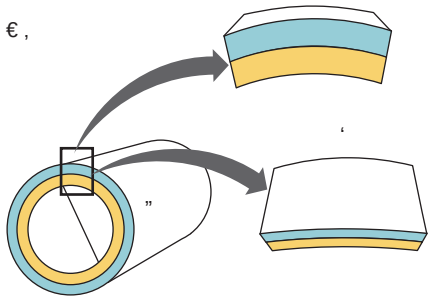
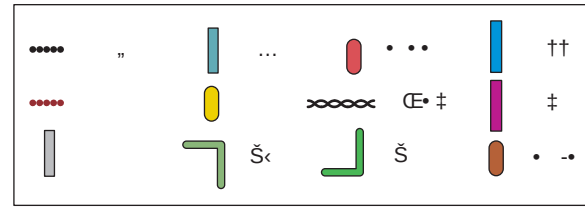


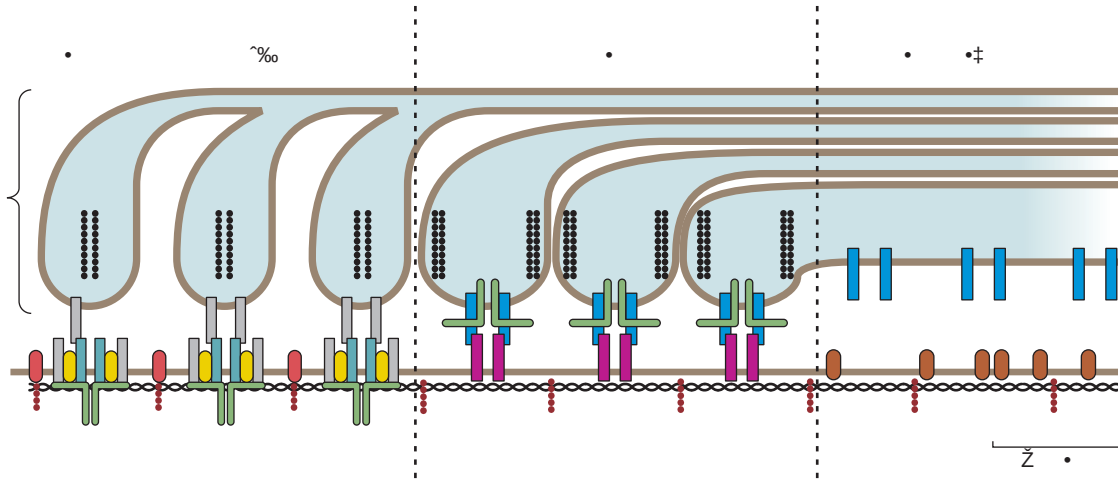
Figura . Mielinizzazione alterata nei topi mutanti trembler con un difetto genetico nella proteina mielinica PMP . Aspetto morfologico dei nervi sciatici in topi normali A e mutanti trembler B , all'età di dieci giorni. Si notino le marcate differenze nel calibro degli assoni e nello spessore della mielina tra i topi normali e quelli trembler indicate dalle frecce in B nelle sezioni microscopiche a ingrandimenti equivalenti. Si noti anche la gravità della demielinizzazione. Una singola mutazione amminoacidica da leucina a prolina nel primo putativo segmento transmembrana della proteina PMP produce la neuropatia trembler nel topo e nell'essere umano.

della loro subunità [62] (capitolo 5). A livello intracellulare, il complesso si stabilizza legandosi alla rete di actina dell'assone. La Figura . mostra le interazioni molecolari che assemblano i nodi, studiate con la microscopia ottica STED (Stimulated Emission Depletion, deplezione da emissione stimolata), che ha una risoluzione più elevata rispetto alla microscopia normale. Le procedure di doppia colorazione con anticorpi contro diverse combinazioni di coppie di 12 diverse proteine presenti nel nodo, tra cui i canali del sodio e del potassio, l'anchirina e altre, hanno permesso ai ricercatori di ricostruire la organizzazione molecolare del nodo. Esi-









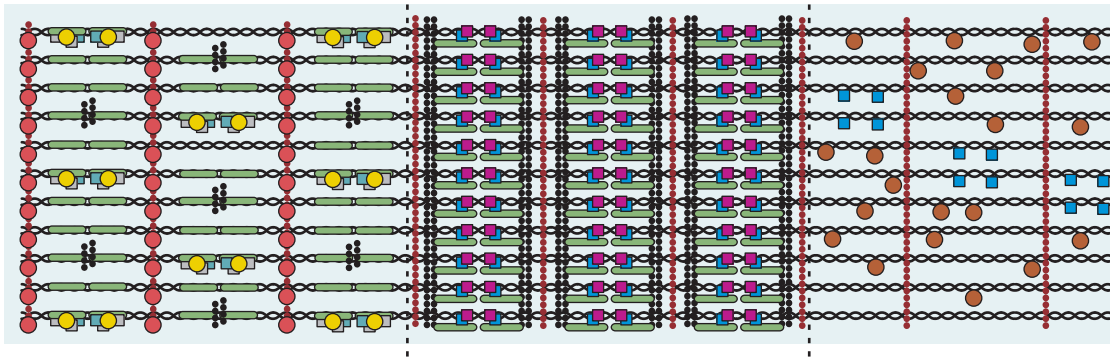


Figura . Molecole che contribuiscono ai nodi di Ranvier periferici. A I canali del potassio KV . si intercalano con i canali del sodio Pan Nav . L'uso di un anticorpo specifico contro ciascun tipo di canale ionico dimostra che i canali si presentano con una organizzazione alternata. B e C Organizzazione molecolare dei nodi periferici di Ranvier. B Organizzazione molecolare dei tre diversi compartimenti nodo, para nodo e la regione dell'assone coperta dalla guaina mielinica, chiamata juxta para nodo , visti di lato. C Gli stessi compartimenti, visti dall'alto, mostrando una sovrapposizione delle proteine assonali e gliali. L'actina, la spectrina e le anchirine B e G formano un'impalcatura assonale continua e periodica di circa nm su cui si assemblano canali e molecole di adesione non mostrate . AnkB, anchirina B; AnkG, anchirina G; IVspec, betaIV spectrin; NF , neurofascin ; NF , neurofascin Fonte: A e B E. D'Este et al., . Proc. Nat. Acad. Sci. USA : E E .

stono somiglianze e differenze nelle interazioni molec lari che danno origine ai nodi dell'SNC e dell'SNP. Pr teine leganti come le anchirine e i canali del sodio so comuni ai due nodi; altre sono specifiche per ciascu tipo di nodo. Nei nodi del PNS, i processi delle cellule Schwann si avvicinano ai nodi e contribuiscono alla lo stabilizzazione secernendo proteine come la gliome na, che è un ligando per le molecole assonali di adesi cellulare neurofascina e NrCAM. La proteina che si le alle molecole di adesione cellulare, NF186, è espre dall'assone. L'intero complesso si associa ai canali sodio e del potassio[73]. Nei nodi dell'SNC entra in gioco un altro tipo di glia: le dita astrocitarie che si avvicinar alla regione nodale mostrano un'intensa marcatura c la saxitossina (una tossina che si lega ai canali del so capitolo 5), indicando un'alta densità di canali del sod nella membrana gliale[74].

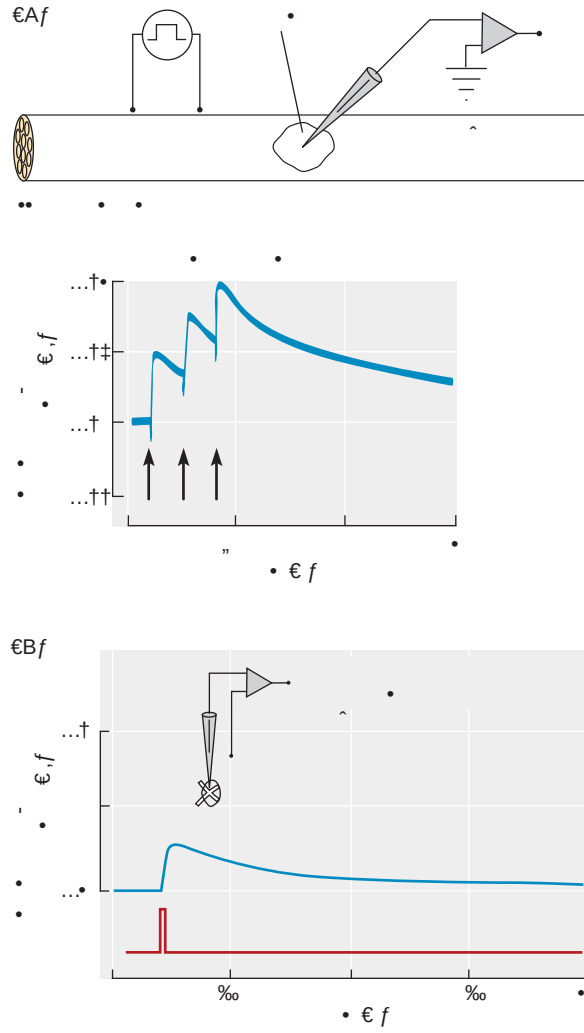


Figura . Effetto dei potenziali d'azione sulle cellule gliali nel nervo ottico di salamandra. A Impulsi sincroni evocati dalla stimolazione elettrica delle fibre nervose causano la depolarizzazione delle cellule gliali. L'ampiezza dei potenziali dipende dal numero di assoni attivati e dalla frequenza della stimolazione. B L'illuminazione dell'occhio con un lampo di luce di , secondi causa la depolarizzazione di una cellula gliale nel nervo ottico di una salamandra anestetizzata, con circolazione intatta. La traccia inferiore riporta lo stimolo luminoso Fonte: R.K. Orkand et al., . J. Neurophysiol. : .

EFFETTI DELL'ATTIVITÀ NEURONALE SULLE CELLULE GLIALI

Accumulo di potassio nello spazio extracellulare

Le cellule gliali regolano la concentrazione di pota sio nelle fessure intercellulari, un processo noto cor tamponamento spaziale (Figura 10.12)[22,76,77]. Secondo questo concetto, le cellule gliali agiscono come cond ti per la captazione del potassio dalle fessure interc lulari, contribuendo a preservare la costanza dell'ar biente[78]. Il rilascio di potassio durante l'attività nervosa può depolarizzare le cellule gliali.

Le registrazioni riportate nella Figura . sono state effettuate da una cellula gliale del nervo ottico della salamandra Necturus. I potenziali d'azione innescati nelle fibre nervose dalla stimolazione elettrica o da lampi di luce passano lungo le fibre del nervo ottico davanti alla cellula gliale impalata, che si depolarizza[79]. Analogamente, nella corteccia dei mammiferi, le cellule gliali si depolarizzano a seconda del numero di fibre nervose attivate e della frequenza degli impulsi neuronali[80]. Gli astrociti all'interno di una colonna di orientamento della corteccia visiva sono depolarizzati da stimoli visivi del corrispondente orientamento appropriato[81,82].

La causa della depolarizzazione gliale è dovuta all'efflusso di potassio dagli assoni. Quando il potassio si accumula nelle fessure intercellulari, il rapporto $[K]_o/[K]_i$ cambia e altera il potenziale di membrana delle cellule gliali (capitolo 6). Le variazioni del potenziale di membrana nelle cellule gliali sono proporzionali al livello del traffico di impulsi nervosi nel loro ambiente circostante. Inoltre, le cellule gliali hanno una distribuzione differenziale dei canali del potassio nella loro membrana. Questo è stato verificato da Newman, applicando potassio a diverse parti di una cellula gliale isolata, mentre registrava il suo potenziale di membrana con un elettrodo intracellulare. La Figura . mostra che la parte terminale della cellula (detta "piede terminale") è più permeabile al potassio, suggerendo che quella regione abbia una maggiore densità di canali del potassio[83]. I neuroni esposti ad aumentate concentrazioni esterne di potassio si depolarizzano meno della glia, perché la membrana neuronale devia dall'equazione di Nernst per il potassio, nell'intervallo fisiologico (capitolo 6). L'attività intracellulare delle cellule gliali in risposta alla stimolazione nervosa è stata registrata utilizzando microelettrodi sensibili agli ioni. Le cellule gliali della corteccia olfattiva della cavia si depolarizzano a causa dell'ingresso di potassio attraverso i canali ionici quando il tratto olfattivo viene stimolato in modo ripetitivo. Il recupero della concentrazione interna di potassio richiede minuti ed è dovuto all'attivazione di una sodio-potassio ATPasi[84]. Questo lungo recupero riflette la diffusione del potassio attraverso reti di cellule gliali accoppiate[85].

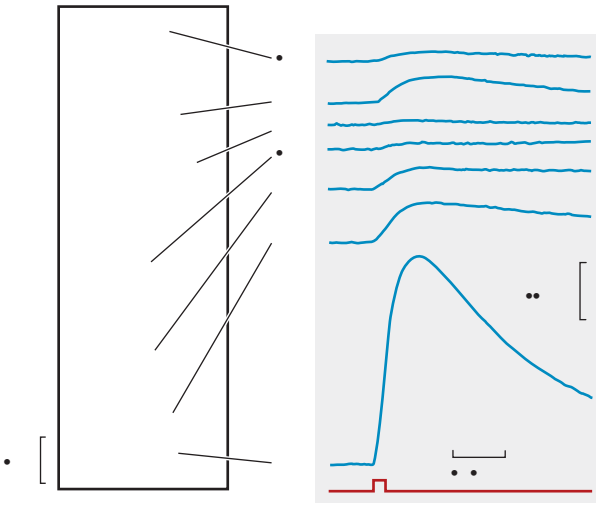


Figura . Risposte al potassio di una cellula gliale di Müller isolata dalla retina di salamandra. Le registrazioni sono state effettuate con un elettrodo intracellulare mentre il potassio veniva applicato a diversi siti della cellula di Müller. A è il piede terminale e G è la parte distale della cellula. La sensibilità al potassio è molto maggiore in corrispondenza del piede terminale, il che suggerisce una maggiore concentrazione di canali del potassio in quella regione Fonte: E.A. Newman, . J. Neurosci. : . Society for Neuroscience .

Movimento del potassio e del calcio attraverso le cellule gliali

Come visto nel capitolo 8, le correnti ioniche nelle cellule nervose fluiscono tra regioni di una cellula che si trovano a potenziali diversi. La Figura . mostra che le correnti nell'assone fluiscono tra la regione occupata da un impulso e le regioni inattive. Dato che le cellule gliali sono accoppiate tra loro tramite connessioni a bassa resistenza[84], le proprietà di conduzione della rete delle cellule gliali si avvicinano a quelle di una singola cellula allungata. Di conseguenza, se una cellula gliale si depolarizza, una corrente entrante di potassio si diffonde ad altre regioni della cellula e poi, attraverso le giunzioni gap, ad altre cellule gliali. Le correnti generate dalle cellule gliali contribuiscono alle registrazioni effettuate con elettrodi extracellulari dall'occhio o dal cranio. Tali registrazioni, note rispettivamente come elettroretinogramma (ERG) ed elettroencefalogramma (EEG), sono preziose per la diagnosi clinica di condizioni patologiche.

Nelle reti di cellule gliali in coltura o in situ, si osservano aumenti transitori della concentrazione di calcio citoplasmatico, che derivano dal rilascio dai depositi intracellulari. Utilizzando indicatori fluorescenti, è possibile osservare queste onde oscillatorie di aumento della concentrazione di calcio mentre si propagano da una cellula gliale all'altra, attraverso le giunzioni gap[86] (Figura .). Le onde di calcio si verificano spontaneamente[87] oppure possono essere innescate dalla depolarizzazione prodotta dall'accumulo extracellulare di potassio quando i neuroni sono attivi e da trasmettitori come il glutammato o l'ATP[40]. Nelle membrane extragiunzionali delle cellule gliali sono presenti emicanali di pannexina o di connessina permeabili all'ATP. In seguito all'arrivo di onde di calcio, gli emicanali si aprono e l'ATP fuoriesce dalle cellule gliali attivate nello spazio extracellulare[42] (Figura 10.12B; capitolo 17). A livello extracellulare, l'ATP esercita diverse funzioni[88] illustrate nei paragrafi successivi e nei capitoli 14 e 18.

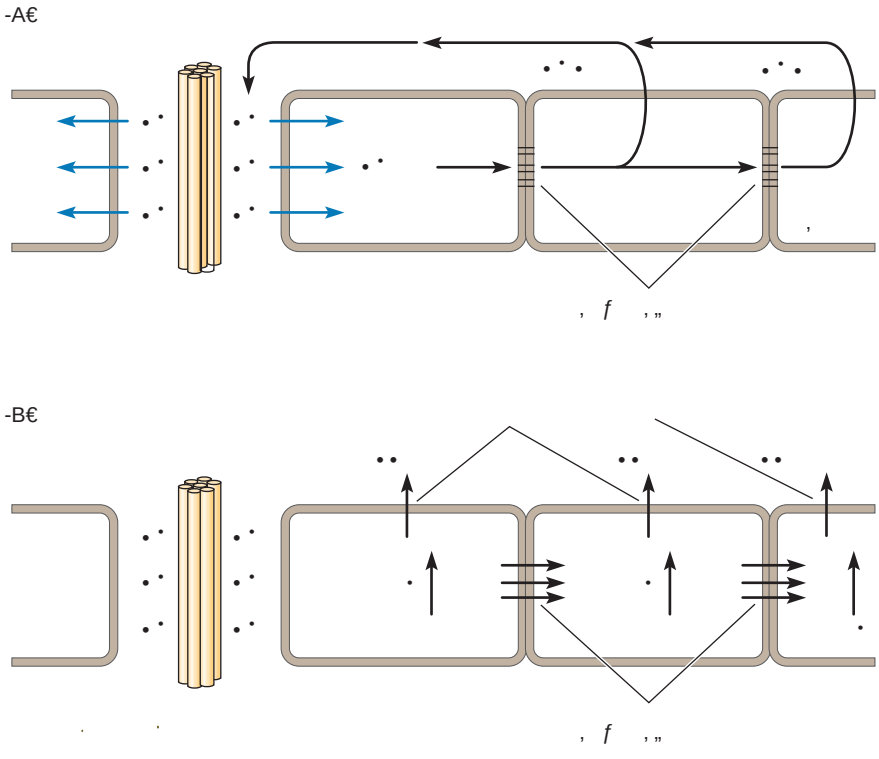


Figura . Correnti di potassio nelle cellule gliali. A Le cellule gliali nel diagramma sono collegate da giunzioni gap. Il potassio rilasciato dagli assoni attivi in una regione depolarizza la cellula gliale adiacente e vi entra, provocando un flusso di corrente e un movimento verso l'esterno del potassio attraverso i canali del potassio in altre parti della rete di cellule gliali. Il concetto di tamponamento spaziale del potassio è stato postulato come meccanismo per influenzare la funzione neuronale da parte delle cellule gliali. B La depolarizzazione della cellula gliale può causare onde di calcio che si diffondono attraverso la rete di cellule. L'aumento della concentrazione di calcio intracellulare permette all'ATP di fuoriuscire dalla glia attraverso gli emicanali i connessoni sono gli emicanali delle connessine; capitolo .

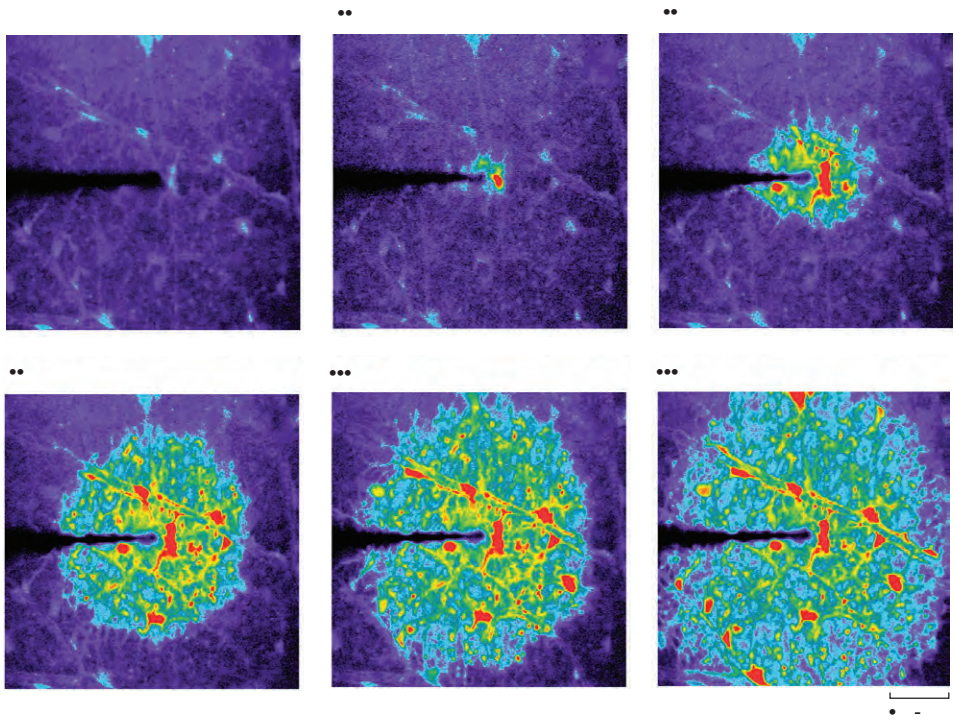


Figura . Onda di calcio propagata attraverso le cellule gliali della retina. Immagini a pseudocolori della fluorescenza del Ca^{+} all'interno degli astrociti cellule più grandi e delle cellule di Müller punti più piccoli sulla superficie vitrea della retina. Il rosso rappresenta la massima intensità, il blu la minima. L'onda di Ca^{+} è evocata da uno stimolo meccanico dato a un singolo astrocita. L'onda ha inizio nella cellula stimolata pannello superiore, al centro e si propaga verso l'esterno attraverso gli astrociti e le cellule Müller vicine. I tempi trascorsi dopo la stimolazione sono indicati nella parte superiore di ciascuna immagine.

Cellule gliali e neurotrasmettitori

Trasmettitori come GABA, glutammato, glicina, purine e acetilcolina producono risposte depolarizzanti o iperpolarizzanti sulle membrane gliali[6,39,40,89,90]. I recettori gliali sono simili, per molti aspetti, a quelli dei neuroni. Le membrane delle cellule gliali contengono recettori per l'ATP e per il glutammato, che inducono depolarizzazione, permettono l'ingresso del calcio e danno inizio alle onde di calcio. Molti recettori delle membrane gliali sono metabotropici. La loro attivazione aumenta la concentrazione di calcio intracellulare attraverso l'attivazione della cascata di proteine G che stimola la fosfolipasi C. Il neoformato inositolo trifosfato (IP_3) apre canali IP_3 che liberano il calcio dal reticolo endoplasmatico al citoplasma (capitolo 14).

Le cellule gliali svolgono un ruolo chiave anche nella captazione dei trasmettitori in condizioni normali e patologiche. Trasmettitori come il glutammato, la noradrenalina, la glicina e la serotonina sono captati dai neuroni e dalle cellule gliali[91,93]. Come nei neuroni, il trasporto del glutammato nelle cellule gliali è accoppiato al movimento verso l'interno del sodio lungo il proprio gradiente elettrochimico (capitolo 9). In assenza di un meccanismo di rimozione, livelli eccessivamente elevati di glutammato esterno possono attivare i recettori N-metil- -aspartato (NMDA) nei neuroni, che a loro volta possono portare all'ingresso di calcio e alla morte cellulare. Stime quantitative indicano che il trasporto delle cellule gliali svolge un ruolo chiave nel prevenire tali aumenti eccessivi della concentrazione extracellulare di glutammato.

Rilascio di trasmettitori da parte delle cellule gliali

Se le cellule gliali stesse si depolarizzano a causa dell'aumento del potassio extracellulare o del glutammato, o se la concentrazione intracellulare di sodio aumenta, le loro membrane trasportano i trasmettitori fuori dalla cellula gliale nello spazio extracellulare[94,95]. Questo meccanismo è simile a quello del trasporto inverso descritto nel capitolo 9.

I trasmettitori rilasciati in questo modo includono glutammato, -serina, ATP, adenosina e GABA. Figura illustra un esperimento che mostra le correnti associate al rilascio di glutammato da parte delle cellule gliali. Questo tipo di trasporto verso l'esterno può esacerbare gli effetti deleteri delle lesioni cerebrali. Le cellule nervose ferite e morenti rilasciano glutammato e K^{+} e depolarizzano le cellule gliali, che a loro volta rilasciano altro glutammato.

Una dimostrazione consolidata del rilascio di trasmettitori da parte della glia si verifica durante la rigenerazione dell'SNP. Nelle placche motorie denervate, le cellule di Schwann vengono a occupare i siti lasciati liberi dai terminali dei nervi motori. Qui rilasciano pacchetti multimolecolari di acetilcolina (ACh), dando origine a potenziali miniatura nel muscolo[96].

Le prove che il trasmettitore sia rilasciato per esocitosi dagli astrociti si stanno accumulando e le conseguenze funzionali del rilascio gliale sono oggetto di numerosi studi. L'evidenza indica, per esempio, che gli effetti dell'esocitosi dei trasmettitori dagli astrociti siano un modo per regolare le onde EEG[97] e che il tamponamento del glutammato sia un modo per regolare i ritmi circadiani[98].

Anche messaggeri di segnalazione come il fattore di necrosi tumorale (TNF-), le prostaglandine e numerose altre proteine possono essere rilasciate dalla glia. Esperimenti in coltura hanno dimostrato che gli astrociti possono rilasciare il fattore di crescita basico dei fibroblasti e la neurotrofina-3. In risposta, i neuroni cocoltivati con la glia esprimono una maggiore densità