

INDICE GENERALE

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

PARTE I - Introduzione al sistema nervoso

1

CAPITOLO 1

Principi di segnalazione e organizzazione

Introduzione	2
Segnalazione in circuiti neuronali semplici	3
Circuiti neuronali complessi in relazione alle funzioni superiori	3
Organizzazione della retina dei vertebrati	3
Forme e connessioni dei neuroni	4
Corpo cellulare, assoni e dendriti	4
Tecniche per identificare i neuroni e tracciare le loro connessioni	6
Cellule non neuronali	7
Raggruppamento di cellule secondo la funzione	7
Complessità delle connessioni	7
Segnalazione nelle cellule nervose	8
Universalità dei segnali elettrici	8
Tecniche di registrazione dei segnali	8
Tecniche per visualizzare e stimolare l'attività neuronale	10
Propagazione dei potenziali graduati locali e proprietà elettriche passive dei neuroni	11
Diffusione delle variazioni di potenziale in fotorecettori e cellule bipolari	11
Proprietà dei potenziali d'azione	12
Propagazione dei potenziali d'azione lungo le fibre nervose	12
Potenziali d'azione come codice neurale	13
Sinapsi: i siti per la comunicazione da cellula a cellula	13
Trasmissione sinaptica mediata chimicamente	14
Eccitazione e inibizione	14
Trasmissione elettrica	16
Modulazione dell'efficacia sinaptica	16
Rilascio extrasinaptico di trasmettitori	16
Biologia cellulare e molecolare dei neuroni	16
Segnali per lo sviluppo del sistema nervoso	17

Rigenerazione del sistema nervoso dopo una lesione	18
SINTESI	19
LETTURE CONSIGLIATE	19

CAPITOLO 2

Segnalazione nel sistema visivo

Introduzione	21
Vie del sistema visivo	21
Convergenza e divergenza delle connessioni	22
Campi recettivi delle cellule gangliari e genicolate	23
Concetto di campo recettivo	23
Via di uscita della retina	23
Organizzazione del campo recettivo delle cellule del nucleo genicolato laterale	25
Dimensioni dei campi recettivi	25
Classificazione delle cellule gangliari e del genicolato laterale	26
Quali informazioni trasmettono le cellule gangliari e le cellule del genicolato laterale?	26
Complessità dell'informazione trasmessa dai potenziali d'azione	27
Campi recettivi corticali	27
Risposte delle cellule semplici	27

FOCUS 2.1 Strategie per l'esplorazione della corteccia

Sintesi del campo recettivo delle cellule semplici	32
Risposte delle cellule complesse	33
Sintesi del campo recettivo delle cellule complesse	35
Campi recettivi: unità per la percezione della forma	36
SINTESI	38
LETTURE CONSIGLIATE	38

CAPITOLO 3**Architettura funzionale della corteccia visiva**

Introduzione	40
Dal nucleo genicolato laterale alla corteccia visiva	40
Segregazione degli ingressi retinici al nucleo genicolato laterale	40
Citoarchitettura della corteccia visiva	40
Afferenze, efferenze e stratificazione della corteccia	41
Mappe retinotopiche	42
Colonne di dominanza oculare	43
Visualizzazione diretta delle colonne di dominanza oculare attraverso metodi di immagine di attività	44

Colonne di orientamento	45
Raggruppamenti di cellule per il colore	46
Connessioni delle vie magnocellulari e parvocellulari tra V1 e V2	47
Relazioni tra colonne di dominanza oculare e colonne di orientamento	48
Connessioni orizzontali intracorticali	49

FOCUS 3.1 Corpo calloso 50

Area di associazione della corteccia visiva	51
Costruzione di un campo visivo unico e unificato da ingressi provenienti da due occhi	51
SINTESI	52
LETTURE CONSIGLIATE	52

PARTE II - Proprietà elettriche dei neuroni e della glia 53**CAPITOLO 4****Canali ionici e segnalazione**

Introduzione	55
Proprietà dei canali ionici	55
La membrana delle cellule nervose	55
Che aspetto ha un canale ionico?	56
Selettività dei canali	56
Stati aperti e chiusi	56
Modalità di attivazione	56
Misura delle correnti a singolo canale	57
Registrazione intracellulare con microelettrodi	57
Rumore del canale	58
Registrazione patch clamp	58
Correnti di un canale singolo	60
Conduttanza dei canali	60
Conduttanza e permeabilità	61
Potenziale di equilibrio	62
Equazione di Nernst	62
Relazioni corrente-tensione non lineari	63
Permeazione degli ioni attraverso i canali	63

FOCUS 4.1 Misurare la conduttanza dei canali 64

SINTESI	64
LETTURE CONSIGLIATE	64

CAPITOLO 5**Struttura dei canali ionici**

Introduzione	66
Canali attivati dai ligandi	66
Recettore nicotinico dell'acetilcolina	66
Sequenza amminoacidica delle subunità del recettore AChR	67
Struttura chimica di ordine superiore	67
Altri recettori ACh nicotinici	68
Una superfamiglia di recettori	68

FOCUS 5.1 Classificazione degli amminoacidi 69

Struttura del rivestimento del poro	70
Imaging ad alta risoluzione del recettore nAChR	70
Attivazione del recettore	71
Selettività e conduttanza ionica	72
Canali attivati dal voltaggio	73
Canale del sodio attivato dal voltaggio	73
Sequenza amminoacidica e struttura terziaria del canale del sodio	73
Canali del calcio attivati dal voltaggio	75
Canali del potassio attivati dal voltaggio	75
Formazione dei pori nei canali attivati dal voltaggio	76

Imaging ad alta risoluzione dei canali attivati in tensione	76	Quali canali ionici sono associati al potenziale di riposo?	96
Selettività e conduttanza	77	Cambiamenti nel potenziale di membrana	96
Apertura dei canali attivati dal voltaggio	78	» SINTESI	97
» Canali meccanorecettori	78	» LETTURE CONSIGLIATE	97
Canali Piezo	78		
Canali delle cellule ciliate	80		
» Altri canali	80		
Recettori del glutammato	80		
Canali attivati da ATP	80		
Canali attivati dai nucleotidi ciclici	80		
Canali del potassio attivati dal calcio	81		
Canali del cloro sensibili al voltaggio	81		
Canali di potassio rettificanti verso l'interno	82		
Canali 2P	82		
Canali a potenziale recettoriale transitorio (TRP)	82		
» Diversità delle subunità	82		
FOCUS 5.2 Canalopatie	83		
» Conclusione	85		
» SINTESI	86		
» LETTURE CONSIGLIATE	86		
CAPITOLO 6		CAPITOLO 7	
Basi ioniche del potenziale di riposo	87	Basi ioniche del potenziale d'azione	98
» Introduzione	88	» Introduzione	99
» Cellula modello	88	» Esperimenti di blocco della tensione	99
Equilibrio ionico	88	Correnti capacitive e correnti di perdita	100
Neutralità elettrica	89		
» Effetto del potassio extracellulare e del cloro sul potenziale di membrana	89	FOCUS 7.1 Il metodo del blocco della tensione	100
» Potenziali di membrana negli assoni di calamaro	91	Correnti ioniche trasportate da sodio e potassio	101
Effetto della permeabilità al sodio	92	Veleni selettivi per i canali del sodio e del potassio	101
» Equazione del campo costante	92	Dipendenza delle correnti ioniche dal potenziale di membrana	101
» Potenziale di membrana a riposo	93	Inattivazione della corrente di sodio	102
» Distribuzione del cloro	94	Conduttanze del sodio e del potassio in funzione del potenziale	103
» Modello elettrico della membrana	94	» Descrizione quantitativa delle conduttanze di sodio e potassio	104
» Valori previsti del potenziale di membrana	95	Ricostruzione del potenziale d'azione	105
Contributo della pompa sodio-potassio al potenziale di membrana	95	Soglia e periodo refrattario	105
		» Correnti di gating	106
		» Meccanismi di attivazione e inattivazione	107
		» Attivazione e inattivazione di singoli canali	109
		» Post-potenziali	109
		» Il ruolo del calcio nell'eccitazione	111
		Potenziali d'azione mediati dal calcio	111
		» SINTESI	112
		» LETTURE CONSIGLIATE	112
		CAPITOLO 8	
		Segnalazione elettrica nei neuroni	113
		» Introduzione	114
		» Proprietà elettriche specifiche delle membrane cellulari	115
		» Flusso di corrente in una fibra nervosa	115

FOCUS 8.1	Relazione tra le costanti del cavo e le proprietà specifiche della membrana	117
------------------	--	-----

▶ Propagazione del potenziale d'azione	117
Nervi mielinizzati e conduzione saltatoria	118
Distribuzione dei canali nelle fibre mielinizzate	119

FOCUS 8.2	Classificazione delle fibre nervose dei vertebrati	119
------------------	---	-----

▶ Geometria e blocco della conduzione	121
▶ Conduzione nei dendriti	121
▶ Percorsi per il flusso di corrente tra le cellule	122

▶ SINTESI	124
------------------	-----

▶ LETTURE CONSIGLIATE	124
------------------------------	-----

CAPITOLO 9

Trasporto di ioni attraverso le membrane cellulari 125

▶ Introduzione	126
-----------------------	-----

▶ Pompa di scambio sodio-potassio	126
--	-----

Proprietà biochimiche della sodio-potassio ATPasi	126
Evidenze sperimentali che la pompa è elettrogenica	126
Meccanismo di traslocazione degli ioni	127

▶ Pompe del calcio	128
---------------------------	-----

Calcio-ATPasi del reticolo endoplasmatico e sarcoplasmatico	129
Calcio-ATPasi della membrana plasmacellulare	129

▶ Scambio sodio-calcio	129
-------------------------------	-----

Sistema di trasporto NCX	129
Inversione dello scambio sodio-calcio	130
Scambio sodio-calcio nei bastoncelli retinici	130

▶ Trasporto del cloro	131
------------------------------	-----

Trasporto del cloro verso l'interno	131
Cotrasporto potassio-cloro verso l'esterno	131
Scambio cloro-bicarbonato	132

▶ Trasporto dei neurotrasmettitori	132
---	-----

Trasporto nelle vescicole	132
Ricaptazione dei trasmettitori	133

▶ Struttura molecolare dei trasportatori	134
---	-----

ATPasi	135
Scambiatori sodio-calcio	136

Trasportatori di cloro	136
------------------------	-----

Molecole di trasporto per i neurotrasmettitori	136
--	-----

▶ Importanza dei meccanismi di trasporto	136
---	-----

▶ SINTESI	137
------------------	-----

▶ LETTURE CONSIGLIATE	137
------------------------------	-----

CAPITOLO 10

Proprietà e funzioni delle cellule neurogliali 138

▶ Introduzione	139
-----------------------	-----

Prospettiva storica	139
---------------------	-----

Aspetto e classificazione delle cellule gliali	139
--	-----

Relazioni strutturali tra neuroni, glia e capillari	141
---	-----

▶ Proprietà fisiologiche delle membrane delle cellule neurogliali	141
--	-----

Canali ionici, pompe e recettori nelle membrane delle cellule gliali	141
--	-----

Accoppiamento tra cellule gliali	142
----------------------------------	-----

Accoppiamento tra glia e neuroni	142
----------------------------------	-----

▶ Funzioni delle cellule gliali	142
--	-----

Generalità delle cellule gliali nello sviluppo e nel riparo neuronale	142
---	-----

Mielina e ruolo della glia nella conduzione assonale	142
--	-----

▶ Effetti dell'attività neuronale sulle cellule gliali	146
---	-----

Accumulo di potassio nello spazio extracellulare	146
--	-----

Movimento del potassio e del calcio attraverso le cellule gliali	147
--	-----

Cellule gliali e neurotrasmettitori	148
-------------------------------------	-----

Rilascio di trasmettitori da parte delle cellule gliali	148
---	-----

Effetti immediati delle cellule gliali sulla trasmissione sinaptica	149
---	-----

Trasferimento di metaboliti dalle cellule gliali ai neuroni	149
---	-----

Cellule microgliali nella riparazione dell'SNC	150
--	-----

Risposte delle cellule microgliali all'attività elettrica	151
---	-----

▶ Microglia e risposte immunitarie dell'SNC	152
--	-----

FOCUS 10.1	La barriera emato-encefalica	152
-------------------	-------------------------------------	-----

▶ SINTESI	153
------------------	-----

▶ LETTURE CONSIGLIATE	154
------------------------------	-----

PARTE III - Comunicazione intercellulare

155

CAPITOLO 11

Meccanismi di trasmissione sinaptica diretta

- ▣ **Trasmissione sinaptica** 157
- ▣ **Trasmissione sinaptica chimica** 157

FOCUS 11.1 Trasmissione elettrica o chimica?	158
Struttura sinaptica	159
Potenziali sinaptici alla giunzione neuromuscolare	159
Mappatura della regione della fibra muscolare ricettiva all'ACh	161

FOCUS 11.2 Farmaci e tossine che agiscono sulla giunzione neuromuscolare	162
---	-----

FOCUS 11.3 Azione della tubocurarina sulla placca terminale motoria	163
Dimostrazione morfologica della distribuzione dei recettori dell'ACh	164
Misura delle correnti ioniche prodotte dall'ACh	165
Significato del potenziale d'inversione	166
Contributi relativi di sodio, potassio e calcio al potenziale di placca terminale	166
Conduttanza di membrana a riposo e ampiezza del potenziale sinaptico	167
Cinetica delle correnti attraverso singoli canali del recettore dell'ACh	167

FOCUS 11.4 Modello elettrico della placca terminale motoria	168
--	-----

- Potenziali sinaptici eccitatori nell'SNC 169
- ▣ **Inibizione sinaptica chimica diretta** 171
 - Inversione dei potenziali inibitori 172
 - Inibizione presinaptica 174
- ▣ **Localizzazione dei recettori dei neurotrasmettitori** 176
- ▣ **Trasmissione sinaptica elettrica** 177
 - Identificazione e caratterizzazione delle sinapsi elettriche 177
 - Confronto tra trasmissione elettrica e chimica 179

- ▣ **SINTESI** 180
- ▣ **LETTURE CONSIGLIATE** 181

CAPITOLO 12

Meccanismi indiretti della trasmissione sinaptica

- ▣ **Trasmissione diretta e indiretta** 183
- ▣ **Recettori metabotropici accoppiati a proteine G e proteine G** 184

Struttura dei recettori accoppiati a proteine G	184
Proteine G	184

FOCUS 12.1 Recettori, proteine g ed effettori: convergenza e divergenza nella segnalazione delle proteine g	185
--	-----

Ciclo delle proteine G	186
------------------------	-----

FOCUS 12.2 Identificazione delle risposte mediate dalle proteine g	186
---	-----

- ▣ **Modulazione della funzione dei canali ionici da parte delle proteine G attivate dai recettori: azioni dirette** 187

Attivazione dei canali del potassio da parte delle proteine G	187
---	-----

Inibizione da parte delle proteine G dei canali del calcio coinvolti nel rilascio dei trasmettitori	189
---	-----

- ▣ **Attivazione da parte delle proteine G dei sistemi citoplasmatici di secondi messaggeri** 192

I recettori β -adrenergici attivano i canali del calcio attraverso la via delle proteine G e dell'adenilato ciclici	192
---	-----

FOCUS 12.3 Amp ciclico come secondo messaggero	194
---	-----

Attivazione della fosfolipasi C da parte delle proteine G	196
---	-----

Azioni dirette del PIP_2	197
----------------------------	-----

Attivazione della fosfolipasi A2 da parte delle proteine G	198
--	-----

- ▣ **Convergenza e divergenza dei segnali generati dai recettori accoppiati indirettamente** 198

Microdomini di segnalazione	199
-----------------------------	-----

FOCUS 12.4 Fosfatidilinositolo-4,5-bisfosfato (PIP_2) e ciclo dei fosfoinositidi	199
---	-----

FOCUS 12.5 Formazione e metabolismo degli endocannabinoidi 200**▣ Segnalazione retrograda attraverso gli endocannabinoidi** 200**▣ Segnalazione tramite monossido di azoto e monossido di carbonio** 202**▣ Calcio come secondo messaggero intracellulare** 204

Azioni del calcio 205

FOCUS 12.6 Misurazione del calcio intracellulare 206**▣ Decorso temporale prolungato delle azioni indirette dei trasmettitori** 207**➤ SINTESI** 207**➤ LETTURE CONSIGLIATE** 208**CAPITOLO 13****Rilascio di neurotrasmettitori alle sinapsi** 209**▣ Introduzione** 210**▣ Caratteristiche del rilascio del trasmettitore** 210

Depolarizzazione del terminale assonale e rilascio 210

Ritardo sinaptico 211

Evidenza sperimentale che il calcio è necessario per il rilascio 212

Misura dell'ingresso del calcio nei terminali nervosi presinaptici 212

Localizzazione dei siti di ingresso del calcio 213

Rilascio di trasmettitori tramite salti di concentrazione intracellulare 214

Altri fattori che regolano il rilascio del trasmettitore 215

▣ Rilascio quantico 215

Rilascio spontaneo di quanti multimolecolari 216

Fluttuazioni del potenziale di placca terminale 216

Analisi statistica del potenziale di placca terminale 217

Contenuto quantico della sinapsi neuronale 218

Numero di molecole in un quanto 219

FOCUS 13.1 Fluttuazioni statistiche nel rilascio quantale 219

Numero di canali attivati da un quanto 220

Cambiamenti nella dimensione quantitativa media della giunzione neuromuscolare 221

Rilascio non quantale 221

▣ Vescicole e rilascio di trasmettitori 221

Ultrastruttura dei terminali nervosi 221

Evidenze morfologiche dell'esocitosi 222

Rilascio del contenuto delle vescicole per esocitosi 223

Monitoraggio dell'esocitosi e dell'endocitosi in cellule vive 224

Meccanismo dell'esocitosi 226

Struttura ad alta risoluzione degli attacchi delle vescicole sinaptiche 227

Rilascio del trasmettitore senza fusione completa della vescicola 229

Sinapsi a nastro 229

Riciclo delle vescicole sinaptiche 230

Vie di riciclo delle vescicole 231

Tre distinti pool di vescicole 233

➤ SINTESI 234**➤ LETTURE CONSIGLIATE** 234**CAPITOLO 14****I neurotrasmettitori nel sistema nervoso centrale** 235**▣ Trasmissione chimica nel sistema nervoso centrale** 236**▣ Mappatura delle vie nervose usate dai vari neurotrasmettitori** 236**FOCUS 14.1** La scoperta dei trasmettitori centrali: I. Gli amminoacidi 237**FOCUS 14.2** La scoperta dei trasmettitori centrali: II. I neuropeptidi 238

Visualizzazione di neuroni specifici di un trasmettitore in tessuto cerebrale vivo 239

▣ Trasmettitori chiave 239

Glutammato 239

GABA (acido γ -amminobutirrico) e glicina 241

Acetilcolina 244

Ammine biogene 246

Adenosina trifosfato (ATP) 252

▣ Peptidi 252

Sostanza P 253

Peptidi oppioidi 253

Orexine (ipocretine) 254

Vasopressina e ossitocina: il cervello sociale 256

➤ SINTESI 257**➤ LETTURE CONSIGLIATE** 257

CAPITOLO 15**Sintesi, immagazzinamento, trasporto e inattivazione del trasmettitore**

Introduzione	259
Sintesi dei neurotrasmettitori	259
Sintesi dell'acetilcolina	259
Sintesi di dopamina e noradrenalina	261
Sintesi della 5-idrossitriptamina (5-HT, serotonina)	263
Sintesi del GABA	263
Sintesi del glutammato	264
Regolazione a breve e a lungo termine della sintesi dei trasmettitori	264
Sintesi dei neuropeptidi	264

Immagazzinamento dei trasmettitori nelle vescicole	266
Costoccaggio e corilascio	266

Trasporto assonale	268
Velocità e direzione del trasporto assonale	269
Microtubuli e trasporto veloce	269
Meccanismo del trasporto assonale lento	269

Rimozione dei trasmettitori dalla fessura sinaptica	271
Rimozione dell'ACh da parte dell'acetilcolinesterasi	271
Rimozione di ATP tramite idrolisi	272
Rimozione dei trasmettitori per ricaptazione	272

SINTESI	273
LETTURE CONSIGLIATE	273

CAPITOLO 16**Plasticità sinaptica**

Introduzione	275
Cambiamenti a breve termine nella segnalazione	275
Facilitazione e depressione del rilascio di trasmettitori	275
Potenziamento post tetanico e facilitazione di durata intermedia (aumentazione)	275
Meccanismi alla base dei cambiamenti sinaptici a breve termine	277
Cambiamenti a lungo termine nella segnalazione sinaptica	279
Potenziamento a lungo termine	279
LTP associativo nelle cellule piramidali dell'ippocampo	280
Meccanismi alla base dell'induzione e dell'espressione dell'LTP	282

Sinapsi silenti	283
LTP presinaptico	285
Depressione a lungo termine	286
LTD nel cervelletto	288
Meccanismi alla base della LTD	288
LTD presinaptica	288
Plasticità a lungo termine delle sinapsi inibitorie	289
Significato dei cambiamenti nell'efficacia sinaptica	289

SINTESI	290
LETTURE CONSIGLIATE	290

CAPITOLO 17**Biologia molecolare e cellulare della plasticità sinaptica**

Plasticità strutturale: studi <i>in vivo</i> sulla dinamica delle spine dendritiche	292
Ricambio delle proteine sinaptiche e transizione della plasticità sinaptica da breve a lungo termine	294
Segnalazione dalle sinapsi al nucleo attiva la trascrizione <i>de novo</i>	294
Bersagli genomici precoci dell'attività sinaptica	296
Neuroepigenetica: stabilizzazione dei cambiamenti trascrizionali dipendenti dall'attività	300
Prime dimostrazioni della sintesi proteica decentralizzata nei neuroni	300
Indirizzamento degli mRNA messengeri in dendriti e assoni	302
Sintesi proteica postsinaptica e plasticità sinaptica	305
Sintesi proteica presinaptica e plasticità sinaptica	307
Meccanismi biochimici di controllo traduzionale nella plasticità sinaptica di lunga durata	308
Degradazione delle proteine sinaptiche	311
MicroRNA e plasticità sinaptica	312
"Tag" sinaptico: marcatura e cattura sinaptica	313
Identità del tag sinaptico	315
Tag sinaptico inverso	316
Basi cellulari della memoria	316
Marcatura genetica di neuroni attivi	316
Necessità e sufficienza delle cellule della traccia di memoria	319
Apprendimento e memoria da parte di raggruppamenti combinatori di sinapsi potenziate	320

SINTESI	324
LETTURE CONSIGLIATE	325

CAPITOLO 18**Meccanismi di comunicazione extrasinaptica**

▣ Significato della comunicazione extrasinaptica per il sistema nervoso	327
Regolazione dell'aggressività nelle aragoste	327
▣ Prime evidenze del rilascio extrasinaptico di trasmettitori	328
▣ Meccanismi di esocitosi extrasinaptica	329
Rilascio di peptidi dai neuroni ipotalamici magnocellulari	329
Regolazione regionale del rilascio di peptidi	330
▣ Meccanismo di esocitosi somatica della serotonina nei neuroni di Retzius della sanguisuga	331
Tempistica delle risposte comportamentali all'esocitosi extrasinaptica	331
Ultrastruttura dei siti di rilascio somatico	332
Dipendenza dalla frequenza dell'esocitosi somatica	333
Segnalazione del calcio in risposta alla stimolazione elettrica	334
Canali del calcio attivati dalla stimolazione elettrica	334
Amplificazione del transiente rapido di calcio	334
Dinamica dell'esocitosi somatica	334
Trasporto di vescicole alla membrana plasmatica	335
La sintesi di ATP dipendente dal calcio alimenta il trasporto vescicolare	336

Un circuito di retroazione dipendente dalla serotonina e dal calcio sostiene l'esocitosi somatica	337
Proteine coinvolte nella fusione delle vescicole	339
Riciclaggio delle vescicole	339

FOCUS 18.1 Comunicazione intercellulare mediata da esosomi ed ectosomi 340

▣ Forme coesistenti di comunicazione extrasinaptica	342
Esocitosi dalle varicosità assionali	342
Rilascio perisinaptico	342
Rilascio somatico e rilascio sinaptico	343
Fuoriuscita del trasmettitore dalla fessura sinaptica	343
▣ Modulazione della sensibilità visiva e del flusso sanguigno nella retina	344
Rilascio di dopamina nella retina	344
Esocitosi somatica della dopamina	344
Modulazione dell'adattamento alla luce da parte della dopamina	344
ATP e glia come mediatori dell'accoppiamento neurovascolare	347
▣ Liquido cerebrospinale come fonte della trasmissione di volume	347
Strato di cellule ependimali	347
Scambio e flusso di molecole di segnalazione tra SNC e liquor cerebrospinale	348
Pompaggio perivascolare	349
Assorbimento di peptidi da parte di strutture neuronali	349
▶ SINTESI	350
▶ LETTURE CONSIGLIATE	350

PARTE IV - Meccanismi integrativi

351

CAPITOLO 19**Sistema nervoso autonomo**

▣ Introduzione	353
▣ Funzioni sottoposte a un controllo involontario	353
I sistemi nervosi simpatico e parasimpatico	353
Trasmissione nei gangli autonomi	354
Correnti M nei gangli autonomi	356
▣ Rilascio di trasmettitori da parte degli assoni postgangliari	358
Trasmissione purinergica	358
Ingressi sensoriali al sistema nervoso autonomo	358

FOCUS 19.1 La via alla comprensione dei meccanismi simpatici 359

Sistema nervoso enterico	361
Regolazione delle funzioni autonome da parte dell'ipotalamo	361
Neuroni ipotalamici che rilasciano ormoni	361
Distribuzione e numero delle cellule di GnRH	362
Ritmi circadiani	362

FOCUS 19.2 Melatonina 364**FOCUS 19.3** Orologi genetici 366

▶ SINTESI	367
▶ LETTURE CONSIGLIATE	367

CAPITOLO 20**Camminare, volare e nuotare: meccanismi cellulari del comportamento sensomotorio negli invertebrati**

❑ Dal comportamento ai neuroni e viceversa	369
❑ Navigazione di formiche e api	369
La via verso casa della formica del deserto	369
Rilevamento della luce polarizzata da parte dell'occhio della formica	372
Strategie per trovare il nido	373
Meccanismi aggiuntivi per la navigazione delle formiche	373
Imparare la loro strada	374
Navigazione nelle api	374
Luce polarizzata e fotorecettori attorcigliati	375
Meccanismi neurali per la navigazione	375

❑ Decidere tra comportamenti opposti e incompatibili: circuiti neuronali nel gambero di fiume	377
❑ Analisi a livello di singoli neuroni: il sistema nervoso centrale della sanguisuga	379
Gangli della sanguisuga: mini cervelli semiautonomi	380
Cellule sensoriali nei gangli della sanguisuga	381
Cellule motorie	384
Connessioni delle cellule sensoriali e motorie	384
Cambiamenti comportamentali in risposta all'esperienza	386
Circuiti responsabili della produzione del nuoto ritmico	388
❑ Perché lavorare sui sistemi nervosi degli invertebrati?	388
➤ SINTESI	390
➤ LETTURE CONSIGLIATE	390

PARTE V - Sensazione

391

CAPITOLO 21**Trasduzione sensoriale**

❑ Introduzione	393
❑ Codifica dello stimolo da parte dei meccanorecettori	393
Recettori sensoriali corti e lunghi	393
Codifica dei parametri dello stimolo da parte dei recettori di stiramento	394
Il recettore di stiramento del gambero di fiume	395
Fusi muscolari	396
Risposte allo stiramento muscolare statico e dinamico	397
Meccanismi di adattamento nei meccanorecettori	397
Adattamento nel corpuscolo di Pacini	397
❑ Trasduzione da parte delle cellule meccanosensoriali	398
Cellule ciliate dell'orecchio dei vertebrati sensibili alle sollecitazioni meccaniche	399
Struttura dei recettori delle cellule ciliate	399
❑ Trasduzione mediata dalla deflessione dei fasci di stereocilia	400
Strutture di collegamento all'estremità delle stereocilia e molle per l'apertura dei canali di trasduzione	400
Canali di trasduzione nelle cellule ciliate	402

Adattamento delle cellule ciliate	402
❑ Olfatto	403
Recettori olfattivi	403
Risposta olfattiva	403
Canali controllati da nucleotidi ciclici nei recettori olfattivi	404
Accoppiamento del recettore ai canali ionici	405
Specificità per gli odori	405
❑ Meccanismi del gusto (degustazione)	406
Cellule recettoriali gustative	406
Modalità del gusto	406
❑ Temperatura e sensazione di dolore	408
Trasduzione della temperatura	408
Segnalazione di dolore e prurito	408
➤ SINTESI	409
➤ LETTURE CONSIGLIATE	409

CAPITOLO 22**Trasduzione e trasmissione nella retina**

❑ L'occhio dei vertebrati	411
Vie anatomiche del sistema visivo	411
Stratificazione delle cellule nella retina	412

❏ Fototrasduzione nei bastoncelli e nei coni retinici	413
Disposizione e morfologia dei fotorecettori	413
Mosaici di fotorecettori a colori	414
Risposte elettriche alla luce dei fotorecettori dei vertebrati	415
❏ Pigmenti visivi	415
Assorbimento della luce da parte dei pigmenti visivi	416
Fisiologia molecolare della rodopsina	416
❏ Trasduzione	417
❏ Proprietà dei canali dei fotorecettori	418
Struttura molecolare dei canali controllati dal GMP ciclico	419
Cascata del cGMP	419
FOCUS 22.1 Adattamento dei fotorecettori 420	
Amplificazione attraverso la cascata del cGMP	421
Risposte a singoli quanti di luce	421
Coni e visione dei colori	422
Daltonismo	423
❏ Integrazione degli ingressi visivi	424
Campi recettivi dei neuroni retinici	424
Campi recettivi della percezione del colore	424
❏ Organizzazione sinaptica della retina	425
Cellule bipolari, orizzontali e amacrine	425
Meccanismi molecolari della trasmissione sinaptica nella retina	425
Organizzazione del campo recettivo delle cellule bipolari	426
Risposte delle cellule bipolari che ricevono il loro ingresso dai coni	426
Cellule bipolari che ricevono il loro ingresso dai bastoncelli	427
Visione dei colori combinando bastoncelli e coni	427
Cellule orizzontali e inibizione dei dintorni del campo recettivo	428
Significato dell'organizzazione del campo recettivo delle cellule bipolari	429
❏ Campi recettivi e proiezioni delle cellule gangliari	429
Ingressi sinaptici alle cellule gangliari responsabili per l'organizzazione dei campi recettivi	429
Controllo delle cellule amacrine sulle risposte delle cellule gangliari	430
Codifica dell'informazione visiva	430
Quali informazioni trasmettono le cellule gangliari?	430
Risposte intrinseche alla luce nelle cellule gangliari	430

➤ SINTESI	431
➤ LETTURE CONSIGLIATE	432

CAPITOLO 23

Sensazione del tatto, del dolore e della tessitura superficiale	433
❏ Dai recettori alla corteccia	434
Recettori nella pelle	434
Anatomia dei neuroni recettoriali	436
Sensazioni evocate da segnali afferenti	437
Percorsi neurali ascendenti	438
Corteccia somatosensoriale	439
Percezione del dolore e sua modulazione	439
❏ Sistema somatosensoriale e sensazione della tessitura delle superfici in ratti e topi	440
Vibrisse di topi e ratti	440
Fattore di ingrandimento	441
Mappa topografica delle vibrisse e organizzazione colonnare	442
Sviluppo e plasticità delle mappe	442
Sensazione della tessitura delle superfici attraverso i baffi: meccanismi periferici	443

FOCUS 23.1 Variazione delle mappe corticali nelle diverse specie	444
---	-----

Sensazione della tessitura delle superfici attraverso i baffi: meccanismi corticali	446
❏ Sistema somatosensoriale e sensazione della tessitura delle superfici nei primati	446
Fattore di ingrandimento	446
Mappa topografica della pelle e organizzazione colonnare	446
Sensazione della tessitura di superfici attraverso il polpastrello: meccanismi periferici	447
Sensazione della tessitura di superfici attraverso il polpastrello: meccanismi corticali	450

➤ SINTESI	451
➤ LETTURE CONSIGLIATE	451

CAPITOLO 24

Sensazione uditiva e vestibolare	452
❏ Introduzione	453
❏ Sistema uditivo	454
La coclea	454
Selettività di frequenza: sintonia meccanica	455
Elettromotilità delle cellule cocleari dei mammiferi	455

Inibizione efferente della coclea	456	Il caso speciale dei volti	483
Selettività di frequenza nei vertebrati non mammiferi: sintonia elettrica delle cellule ciliate	459	Invarianza percettiva e invarianza della risposta neuronale	484
Canali del potassio delle cellule ciliate e sintonia elettrica	460	FOCUS 25.1 Risonanza magnetica funzionale	485
Trasmissione sinaptica dalle cellule ciliate alle fibre afferenti	461	▶ Vie visive intracorticali dorsali e rilevamento del movimento	486
Codifica dello stimolo da parte dei neuroni primari afferenti	462	▶ Trasformazione da elementi visivi elementari a percetti	490
Tronco encefalico e talamo	462	Fusione di elementi visivi semplici	490
Localizzazione del suono	463	Velocità di elaborazione	490
Corteccia uditiva	464	Forme di codifica	490
▶ Sistema vestibolare	466	Ingressi retrogradi top-down dai centri corticali superiori	491
Cellule ciliate vestibolari e neuroni	466	▶ Combinare le modalità sensoriali	492
Stimolo adeguato per il sacculo e l'utricolo	466	Accesso alla conoscenza attraverso la vista e il tatto	492
Stimolo adeguato per i canali semicircolari	468	Convergenza delle vie sensoriali nella corteccia associativa	492
Riflesso vestibolo-oculare	469	▶ SINTESI	494
Funzione vestibolare di ordine superiore	470	▶ LETTURE CONSIGLIATE	494
▶ Proprietà dei recettori sensoriali nelle varie modalità	470		
▶ SINTESI	471		
▶ LETTURE CONSIGLIATE	471		
CAPITOLO 25		CAPITOLO 26	
Costruire la percezione	472	Avvio e controllo di movimenti muscolari coordinati	495
▶ Qual è la funzione dell'elaborazione corticale?	473	▶ Introduzione	496
▶ Memoria di lavoro tattile e sua rappresentazione nella corteccia somatosensoriale primaria	474	▶ Unità motoria	497
Compito comportamentale	474	Informazioni sensoriali che influenzano la contrazione muscolare	497
Rappresentazione neuronale delle sensazioni di vibrazione nella corteccia somatosensoriale primaria	475	Eccitazione e inibizione dei motoneuroni	498
Sostituzione delle vibrazioni cutanee con stimoli artificiali	476	Principio della dimensione e contrazioni graduali	498
▶ Trasformazione da sensazione ad azione	477	▶ Riflessi spinali	500
Attività in S1 durante le fasi successive del compito di confronto tra frequenze	477	Innervazione reciproca	500
Attività nelle regioni corticali successive all'area S1	478	Riflessi flessori	501
▶ Percezione visiva degli oggetti nei primati	481	▶ Controllo motorio dei fusi muscolari	501
Percezione degli oggetti e via visiva ventrale	481	▶ Generazione di movimenti coordinati	504
Deficit nella percezione degli oggetti	482	Controllo neurale della respirazione	504
▶ Immagini che attivano i neuroni delle vie visive ventrali	483	Controllo neurale della locomozione	507
Scoperta delle risposte a stimoli complessi nelle scimmie	483	Programmi di feedback sensoriale e generatore centrale di pattern	508
		▶ Organizzazione del controllo motorio discendente	509
		Terminologia	509
		Controllo soprasspinale dei motoneuroni	509
		Vie motorie laterali	510
		Vie motorie mediali	511

▣ Corteccia motoria ed esecuzione di movimenti volontari	511	Organizzazione sinaptica della corteccia cerebellare	518
Attività neuronale e movimento	512	Funzioni del cervelletto	519
Controllo superiore del movimento	513	Gangli della base	519
Attività delle cellule corticali in relazione alla direzione dei movimenti del braccio	514	Circuito dei gangli della base	520
Movimenti consapevoli	515	Malattie dei gangli della base	520
Interazione sensoriale-motoria	515	Interazioni tra cervelletto e gangli della base	521
▣ Cervelletto e gangli della base	516	▣ Osservazioni conclusive	521
Cervelletto	516	▶ SINTESI	521
Connessioni del cervelletto	516	▶ LETTURE CONSIGLIATE	522

PARTE VI - Sviluppo

523

CAPITOLO 27

Sviluppo del sistema nervoso 524

▣ Sviluppo: considerazioni generali 525

FOCUS 27.1 Cellule staminali pluripotenti indotte 526

▣ Morfogenesi precoce del sistema nervoso 527

Induzione neurale	527
Geni proneurali e inibizione laterale	528
Trasformazione della placca neurale in un tubo chiuso	530

▣ Differenziamento regionale lungo gli assi anteroposteriore e dorsoventrale 532

Segmentazione anteroposteriore nelle regioni caudali del cervello (rombencefalo)	532
Regionalizzazione dorsoventrale nel midollo spinale	534

▣ Sviluppo della corteccia cerebrale 536

Glia radiale: autostrade di trasporto e cellule staminali neurali	536
Istogenesi della corteccia cerebrale: come si assembla la corteccia	539
Specificazione regionale della corteccia	540
Migrazione radiale e tangenziale	542
Neurogenesi adulta	543
Evidenze a favore della neurogenesi adulta nel cervello umano	544

▣ Neurogenesi e gliogenesi 546

▣ Determinazione del fenotipo neuronale 548

Genealogia delle cellule della cresta neurale	548
Scelta del neurotrasmettitore nel sistema nervoso periferico	548

Cambiamenti nei recettori sinaptici durante lo sviluppo	550
Migrazione delle cellule della cresta neurale	552

▣ Crescita dell'assone e navigazione del cono di crescita 552

Cono di crescita	552
Meccanismi di guida del cono di crescita	552
Navigazione attraverso cellule guida e bersagli intermedi	553
Navigazione del cono di crescita e sintesi proteica assonale	555

▣ Fattori di crescita e sopravvivenza dei neuroni 556

Morte cellulare nel sistema nervoso in via di sviluppo	556
Fattore di crescita nervoso (NGF) e neurotrofine	556

FOCUS 27.2 La scoperta dell'LGN, il fattore di crescita nervoso 557

▣ Formazione di connessioni 559

Sviluppo della mappa retino-tettale	559
Formazione delle sinapsi	559
Potatura sinaptica e rimozione dell'innervazione polineuronale	560

▣ Ciò che ci rende umani: lo sviluppo del cervello umano 562

FOCUS 27.3 Organoidi cerebrali 3D: un cervello in una capsula di Petri? 563

▣ Considerazioni generali sulla specificità e lo sviluppo neurale 564

▶ SINTESI	565
▶ LETTURE CONSIGLIATE	566

CAPITOLO 28**Periodi critici nei sistemi sensoriali** 568**❑ Introduzione** 569**❑ Sistema visivo nelle scimmie e nei gatti neonati** 569

Campi recettivi e proprietà di risposta delle cellule corticali negli animali neonati 569

Colonne di dominanza oculare nelle scimmie e nei gatti appena nati 569

Sviluppo iniziale delle colonne di dominanza oculare 571

❑ Effetti di un'esperienza visiva anomala nella vita postnatale precoce 573

Cecità dopo la chiusura della palpebra 573

Risposte delle cellule corticali dopo la deprivazione monoculare 573

Importanza relativa della luce diffusa e della visione strutturata per il mantenimento di risposte visive normali 573

Cambiamenti morfologici nel nucleo genicolato laterale dopo la deprivazione visiva 574

Cambiamenti morfologici nella corteccia dopo la deprivazione visiva 574

Periodo critico per la vulnerabilità alla deprivazione monoculare 575

Recupero durante il periodo critico 576

❑ Requisiti per il mantenimento di connessioni funzionanti nel sistema visivo 577

Chiusura binoculare delle palpebre e ruolo della competizione 577

Effetti dello strabismo sperimentale 577

Cambiamenti nelle preferenze per l'orientamento 578

Segregazione di ingressi visivi senza competizione 579

Effetti dell'attività dei potenziali d'azione sul sistema visivo in via di sviluppo 579

Attività spontanea sincrona in assenza di ingressi durante lo sviluppo 580

Induttori e freni regolano il periodo critico del sistema visivo 580

Le neurotrofine regolano la plasticità corticale visiva 581

La maturazione dei circuiti inibitori controlla l'andamento temporale dei periodi critici 581

Riapertura del periodo critico e promozione della plasticità della dominanza oculare in età adulta 582

❑ Periodi critici nei sistemi somatosensoriale e olfattivo 584**❑ Deprivazione sensoriale e periodi critici nel sistema uditivo** 585**FOCUS 28.1** L'impianto cocleare 586**❑ Periodi critici nel sistema uditivo dei barbogianni** 588

Effetti di un'esperienza sensoriale arricchita nella prima infanzia 590

❑ Meccanismi molecolari comuni che controllano i periodi critici in diversi sistemi 592**❑ Periodi critici nell'essere umano e conseguenze cliniche** 592**➤ SINTESI** 595**➤ LETTURE CONSIGLIATE** 595**CAPITOLO 29****Rigenerazione e riparazione delle connessioni sinaptiche dopo una lesione** 597**❑ Introduzione** 598**❑ Rigenerazione nel sistema nervoso periferico** 598

Degenerazione walleriana e rimozione dei detriti 598

Effetti transinaptici retrogradi dell'assotomia 599

❑ Effetti della denervazione sulle cellule postsinaptiche 600

Membrana muscolare denervata 600

Comparsa di nuovi recettori ACh dopo denervazione o dopo inattività prolungata del muscolo 600

Sintesi e degradazione dei recettori nel muscolo denervato 601

Ruolo dell'inattività muscolare nell'ipersensibilità alla denervazione 602

Ruolo del calcio nello sviluppo dell'ipersensibilità nel muscolo denervato 603

Ipersensibilità delle cellule nervose periferiche dopo la rimozione degli ingressi sinaptici 603

Susceptibilità dei muscoli normali e denervati alla nuova innervazione 604

Ruolo delle cellule di Schwann e della microglia nella crescita degli assoni dopo una lesione 605

Germogli assonali indotti dalla denervazione 605

Reinnervazione appropriata e inappropriata 606

❑ Lamina basale, agrina e formazione delle specializzazioni sinaptiche 607

Identificazione dell'agrina 608

Ruolo dell'agrina nella formazione delle sinapsi 608

Meccanismo d'azione dell'agrina 610

❑ Rigenerazione nel sistema nervoso centrale dei mammiferi 611

Cellule gliali e rigenerazione nel sistema nervoso centrale	611	FOCUS 29.1 Approcci neuroprostetici al trattamento delle lesioni del midollo spinale	620
Ponti di nervi periferici, trapianti cellulari e rigenerazione	612	Riprogrammazione diretta <i>in vivo</i> da astrociti a neuroni per la riparazione del cervello e del midollo spinale	623
Formazione di sinapsi da parte di assoni in rigenerazione rigenerano nell'SNC dei mammiferi	613	Prospettive di sviluppo del trattamento delle lesioni del midollo spinale nell'essere umano	624
Rigenerazione nell'SNC di mammiferi immaturi rispetto all'adulto	614	▶ SINTESI	625
Come si potrebbe ripristinare la funzione dopo una lesione: strategie di riparazione	616	▶ LETTURE CONSIGLIATE	625
Trapianto di cellule neuronali e staminali: la strategia della stazione neuronale intermedia	618		

PARTE VII - Conclusioni

627

CAPITOLO 30

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	633
Ritmicità	633
Contributi dalla neurologia clinica agli studi sul cervello	633
Contributi dalle neuroscienze di base alla neurologia	634
▶ Conclusioni	635
▶ LETTURE CONSIGLIATE	635

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	639
--	-----

APPENDICE B

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

642

APPENDICE C

Strutture e vie di connessione del cervello

646

FONTI DELLE ILLUSTRAZIONI

654

INDICE ANALITICO

656

LE RISORSE DIGITALI

A questo indirizzo sono disponibili le risorse digitali di complemento al libro:

online.universita.zanichelli.it/martin2e

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.