

BIOLOGIA DEL NEURONE (integrazioni rispetto a Biologia del neurone.ppt)

6.

Cajal, contemporaneo di Freud, gettò le fondamenta dei moderni studi sul sistema nervoso e può essere considerato sicuramente uno dei più grandi scienziati del cervello mai esistiti.

Prima dei suoi studi e delle sue scoperte, i biologi erano alquanto in imbarazzo nel riconoscere per il cervello la ormai accettata gerarchia: cellula-tessuto-organo. Era cioè difficile applicare la teoria cellulare a ciò che del cervello appariva ad una prima osservazione. Le cellule nervose erano molto diverse dalle "normali" cellule di un qualsiasi tessuto, avevano diramazioni numerosissime e sottili (tanto sottili che non si pensava avessero una membrana cellulare, ma che fossero come i flagelli dei batteri); era inoltre difficile evidenziare la separazione tra le diramazioni delle cellule, tanto che si pensava che l'unità base del sistema nervoso fosse questa rete nervosa liberamente comunicante, non la singola cellula nervosa. Cajal studiando il cervello di animali neonati e sfruttando un nuovo metodo per evidenziare il singolo neurone mette in evidenza la struttura della cellula nervosa (riportando così il cervello ad essere un organo " come tutti gli altri").

L'intera cellula, composta da corpo cellulare, dendriti e assone, era ricoperta da una membrana cellulare.

Cajal ricevette nel 1906 il P.Nobel per la medicina in compartecipazione con Golgi.

9.

Il cervello umano si pensa che possieda circa 100 miliardi di neuroni e un numero ancora maggiore di cellule che fungono da supporto (cellule gliali). Il SN possiede molti più tipi di cellule diverse rispetto agli altri sistemi: è proprio questa varietà che permette di formare molteplici e complicati circuiti neuronali. I neuroni infatti non "funzionano" mai da soli ma sono organizzati in vere e proprie reti che elaborano tipi specifici di informazione e che sono alla base delle sensazioni, della percezione e del comportamento.

10.

Cajal dimostrò anche l'esistenza di tre tipi principali di neuroni (li catalogò dal punto di vista delle loro connessioni) :

- neuroni sensoriali, situati nella cute e nei vari organi di senso, rispondono a uno specifico stimolo: es. pressione meccanica (→ tatto), luce (→ visione), onde sonore (→ udito). Provvedono anche ad inviare questa informazione al SNC
- motoneuroni, mandano i loro assoni al di fuori del tronco encefalico e dal midollo spinale sino alle cellule effettrici (es. ghiandole o muscoli) e controllano l'attività di queste cellule
- interneuroni, la classe di neuroni più numerosa nell'encefalo. Fungono da collegamento tra neuroni sensoriali e motoneuroni, fanno cioè sinapsi (collegamenti) esclusivamente con altri neuroni.

12.

Nel 1791 Galvani scopre l'attività elettrica negli animali: lasciando per caso una zampa di rana appesa con un gancio di rame a un balcone in ferro notò una contrazione nei muscoli dell'animale, quasi fosse ancora vivo. La "corrente" che si creava tra i due metalli metteva in moto le cellule muscolari della rana. In seguito Galvani scoprì che le cellule muscolari e le cellule nervose sono esse stesse capaci di generare un flusso di corrente.

Furono molti gli scienziati che si concentrarono da quel momento sulle strane capacità delle cellule nervose e muscolari: un risultato importante fu raggiunto nel 1899 quando van Helmholtz riuscì a misurare la velocità con cui il segnale elettrico si propaga nelle cellule nervose (28 m/s) e le modalità di questa propagazione. Il segnale elettrico nelle cellule nervose è estremamente più lento di quello all'interno di un cavo metallico (circa 300 km/s) ma ha una particolarità interessante: nella sua propagazione all'interno del neurone non perde di intensità come invece avviene per il segnale che si muove in un conduttore metallico. Da queste considerazioni di Helmholtz → domande che intrigarono gli scienziati per circa un secolo.

13.

Cosa è uno ione? L'idea che la materia sia fatta da atomi è un concetto più o meno radicato ormai nella testa di tutti noi. Diciamo spesso che gli atomi sono " i mattoni" con cui sono costruite tutte le cose intorno a noi, compresi noi stessi. Diciamo abbastanza disinvoltamente che gli atomi sono costituiti da elettroni, protoni e neutroni, particelle ovviamente più piccole dell'atomo, con specifiche caratteristiche: gli elettroni portano una carica elettrica negativa, i protoni portano una carica elettrica positiva e i neutroni non hanno carica elettrica. L'atomo è quindi neutro: possiede infatti tanti elettroni quanti protoni (le cariche positive e quelle negative si annullano, un po' come capita nelle somme di numeri razionali positivi e negativi). Ogni atomo è diverso dall'altro proprio per il numero di elettroni e protoni che possiede. Un atomo di idrogeno ad esempio ha un elettrone e un protone, un atomo di carbonio ha sei elettroni e sei protoni.... (queste cose me le dice la tavola periodica di Mendeleev) . Ma l'atomo è un sistema molto complesso, capace di trasformazioni anche radicali: per un atomo perdere o acquistare elettroni non è poi una cosa molto difficile. Quindi possono esserci atomi con un numero di elettroni maggiore o minore di quello "standard". Questi atomi si chiamano ioni. Facciamo un esempio: un atomo di sodio "normale" (simbolo Na: anche queste cose me le dice la tavola periodica di Mendeleev) ha 11 protoni e 11 elettroni: undici cariche positive e undici cariche negative. E' elettricamente neutro.

Molto facilmente, però, l'atomo di sodio perde un elettrone: si ritrova ad avere quindi 11 protoni (11 cariche positive) e 10 elettroni- abbiamo appena detto che ne può perdere facilmente uno. Quindi le cariche non sono più pari: " vincono" le cariche positive (11 contro 10): l'atomo di sodio è diventato uno ione sodio, con una carica positiva in più di quelle negative. Lo chiamerò ione Na^+ . Sarà una "cosa" totalmente diversa dall'atomo Na.

Se un atomo, invece, come l'atomo di Cloro (simbolo Cl) prende facilmente elettroni (e prende in particolare 1 elettrone) si troverà ad avere più cariche negative rispetto alle positive: diventerà uno ione Cl^- (perché ha una carica negativa in più rispetto alle positive).

Gli ioni positivi e negativi manifestano una spiccata tendenza ad attrarsi gli uni con gli altri: seguono infatti il comportamento tipico di tutte le particelle cariche.

Prima di procedere con la storia dei nostri neuroni, dobbiamo ancora ragionare su un fenomeno estremamente comune in ambito fisico, chimico e biologico: la diffusione.

Supponiamo di osservare cosa succede quando in una tazza di acqua calda mettiamo una bustina di tè: poco per volta, a partire dalla bustina, un colore ambrato si diffonde in tutta la tazza. Le molecole responsabili della colorazione cioè si muovono nella soluzione acquosa in modo spontaneo nella direzione che le porta sempre più lontane dalla bustina. Si muovono da una zona in cui sono molto numerose (molto concentrate) , quella nelle vicinanze della bustina, verso zone in cui non sono presenti affatto. Grazie allo stesso fenomeno, se spruzzo un po' di profumo in un angolo di una stanza, dopo un po' di tempo lo sentirò in tutta la stanza. Le molecole cioè si muovono "spontaneamente" da una zona in cui sono molto concentrate verso una zona in cui sono meno concentrate. Questo fenomeno si chiama diffusione.

Passando ora al mondo delle cellule: sappiamo che a membrana cellulare ha il compito di proteggere ed isolare dall'ambiente esterno il contenuto della cellula. La membrana cellulare permette però a molecole molto piccole, come CO_2 , O_2 e H_2O il transito attraverso i suoi strati di fosfolipidi: la direzione in cui avviene il passaggio delle molecole è determinato dal processo della diffusione. Le molecole in questione si muoveranno dalla zona in cui sono più concentrate a quella in cui sono meno concentrate. Ad esempio per quanto riguarda O_2 , ci troveremo in questa situazione: all'esterno della cellula la quantità di O_2 è generalmente maggiore rispetto all'interno. Le molecole di O_2 passeranno quindi attraverso la membrana nel senso esterno→ interno perché è questo il senso di marcia reso possibile per questa molecola dal processo della diffusione.

Abbiamo per i seguenti ioni queste situazioni: (in tutte le cellule)

ioni	Interno cellula	Esterno cellula
K^+	++	--
Na^+	--	++
Cl^-	--	++
Ca^{2+}	--	++

14.

Adrian collegò un neurone sensoriale con un filo elettrico sia a un poligrafo (uno strumento capace di visualizzare il segnale elettrico) che ad un altoparlante amplificato. Ogni volta che stimolava il neurone, sul poligrafo compariva un segnale come quello in figura e dall'altoparlante si diffondeva il suono classico di una scarica elettrica amplificata. Il segnale prodotto dal neurone era sempre lo stesso, indipendentemente dal punto in cui il neurone era stimolato, dalla forza con cui avveniva la stimolazione, dalla durata della stimolazione. Capì che il segnale veniva prodotto secondo il principio esclusivo del " tutto o niente".

Il segnale registrato dal poligrafo aveva due componenti: tratti rapidamente ascendenti e poi discendenti.

Se vale il principio del tutto o niente, come fa un neurone a registrare l'intensità di uno stimolo (carezza o pizzicotto) oppure come si distingue un tipo di informazione da un'altra: un contatto tattile o un dolore, una luce o un suono?

15.

L'intensità dipende dalla frequenza alla quale il potenziale d'azione (il nome "tecnico" del segnale) viene emesso: uno stimolo lieve produce lungo l'assone del neurone due o tre potenziali di azione, uno più forte (un pizzicotto ad esempio) produce centinaia di potenziali di azione al secondo.

L'impulso viene inoltre trasmesso secondo circuiti " determinati" ma " flessibili" all'interno del SN. Quindi tutto dipende dalle vie che il "treno di impulsi" del potenziale di azione percorre: può andare ad interessare una cellula della retina o una cellula di un tessuto muscolare (generando "visione" o "movimento") . Ma dal punto di vista fisico si tratta dello stesso tipo di segnale.

17.

Una idea importante è quella che non tutti i canali si aprono quando la membrana si depolarizza. Inizialmente a farlo sono solo quelli del Na^+ . Come si determina allora la successione corretta delle "aperture"? Cosa fa aprire i canali del Na^+ , cosa poi li fa chiudere e contemporaneamente aprire quelli del K^+ ? Sono canali a voltaggio dipendenti: sensibili cioè alla differenza di potenziale che si misura tra i due lati della membrana. Se andiamo a guardare a pag.14 e seguiamo l'andamento della curva del potenziale di azione possiamo dire che l'entrata degli ioni Na^+ causa dei cambiamenti nel potenziale di membrana: quando si arriva a una concentrazione di ioni Na^+ molto alta si innesca un meccanismo di feedback, che porta alla chiusura dei canali del Na^+ e all'apertura dei canali del K^+ . Il valore del voltaggio misurato scende in modo brusco e scende a valori addirittura più bassi di quelli iniziali.

Se invece ci si muove in orizzontale lungo l'assone, si ha che la apertura dei canali del Na^+ all'interno della cellula provoca un flusso di corrente passiva che influenza la porzione di assone vicina a quella in cui si sta verificando il potenziale di azione. Questo comporta l'apertura dei canali del Na^+ in questa nuova zona: il segnale elettrico " si sposta" lungo l'assone.

19.

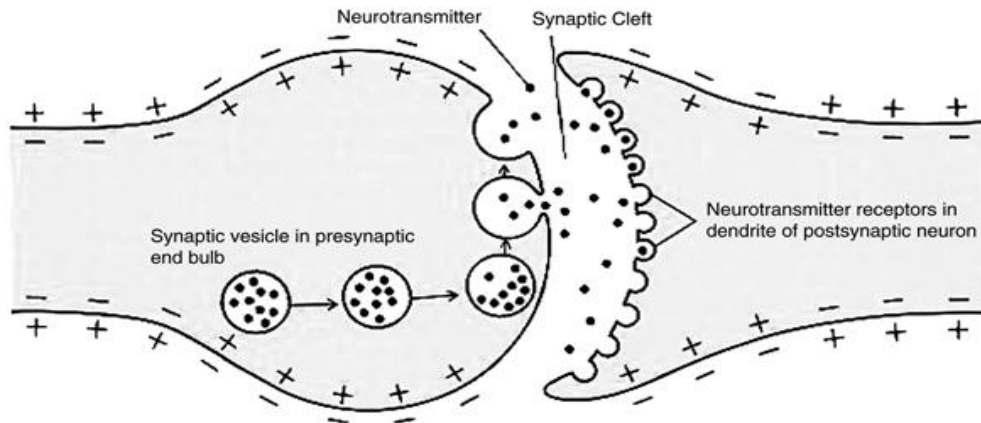
1921: esperimento di Loewi. Il cuore è sostenuto da due tipi di innervazione, una che accelera il battito cardiaco, l'altro che lo rallenta. Il secondo effetto è dovuto all'azione del nervo vago. Loewi stimolò in un cuore di rana il nervo vago con un impulso elettrico e il cuore ovviamente rallentò. Lo scienziato raccolse il liquido attorno al cuore della rana e vi immerse un altro cuore. Anche il secondo cuore di rana rallentò il suo battito, questa volta senza stimolazione elettrica del nervo. Nel liquido era evidentemente presente qualcosa che aveva comunque fatto rallentare il battito: era l'Acetilcolina, un neurotrasmettitore emesso dai neuroni del nervo vago del primo cuore di rana.

Per i suoi studi sui neurotrasmettitori Loewi nel 1936 ricevette il P.Nobel, che fu costretto a lasciare ai nazisti quando emigrò dall'Austria nel 1938.

21.

Grazie agli studi di Katz, Kuffler ed Eccles (anche i primi due scappati dalla Germania nazista) la teoria della sinapsi chimica prende forma tra gli anni 40 e 50. Vennero scoperti neurotrasmettitori specifici per il cervello come il glutammato e il GABA. Katz nel 1970 riceve per i suoi studi il P.Nobel per la medicina.

Prendiamo due neuroni comunicanti : il primo si chiama neurone pre-sinaptico, il secondo neurone post-sinaptico e lo spazio tra i due è la fessura sinaptica.



All'interno della terminazione sinaptica del neurone presinaptico ci sono vescicole che contengono, pronte per l'uso, le molecole dei neurotrasmettitori. Il potenziale di azione arriva alla terminazione del neurone, modificando il potenziale di membrana : si aprono i canali per il Ca^{+2} . La elevata concentrazione degli ioni calcio all'interno della terminazione permette la fusione delle vescicole sinaptiche con la membrana. Il contenuto è riversato nella fessura sinaptica: quando ogni vescicola si apre circa 5000 molecole di neurotrasmettitori sono liberati. I neurotrasmettitori hanno sulla membrana del neurone postsinaptico i loro recettori: quando si legano ad essi causano l'apertura o la chiusura di canali ionici nel neurone post-sinaptico. Si modifica così la capacità di determinati ioni di entrare od uscire dalla cellula: cambia il flusso di corrente e questo cambiamento modifica il potenziale di membrana. In seguito a questa modificazione, si innesca un nuovo potenziale di azione nel neurone post-sinaptico.

23.

Un neurotrasmettitore deve, ad un certo punto, smettere la propria azione (un segnale per essere tale deve accendersi e poi spegnersi). L'ACh non viene riassorbita come altri trasmettitori dalla membrana del neurone presinaptico ma viene distrutta da uno specifico enzima. Composti organici appartenenti alla categoria degli organo fosfati (molti insetticidi sono di questa famiglia) come il Sarin interferiscono con questi enzimi inibendoli: l'ACh rimane quindi nella fessura sinaptica, depolarizzando la membrana e rendendola refrattaria a qualsiasi altro segnale. Questo causa nell'organismo la paralisi dei muscoli. (0,01 mg di Sarin / kg sono letali per un essere umano).

Dato che l'ACh è fondamentale nel mediare le contrazioni muscolari a livello delle giunzioni neuromuscolari, non stupisce che un gran numero di tossine interferiscano a livello di questa sinapsi nella guerra " chimica e biologica" tra le specie. Veleni di serpenti come il cobra o sostanze estratte da piante hanno come obiettivo l'ACh.

Anche l'uomo si è dato da fare: la categoria dei gas nervini a cui il Sarin appartiene rappresenta gran parte delle armi chimiche (bandite per altro da tutte le convenzioni tra Stati).

Il 20/3/95 una setta religiosa giapponese sferrò un attacco terroristico nella metropolitana di Tokyo, causando 12 morti e ben 6000 intossicati. Sacchetti forati contenenti il Sarin vennero abbandonati in cinque diversi convogli e solo l'intervento tempestivo di due impiegati della metropolitana (tra le vittime) permise una rapida evacuazione delle varie stazioni.

Gas nervini, come il Sarin, furono impiegati nella guerra tra Irak e Iran e negli attacchi degli Iracheni contro i villaggi curdi nel 1988.

Non esiste un vero e proprio antidoto: ai soldati, in vista di un attacco chimico, viene fornita una dose iniettabile di atropina, che smorza soltanto gli effetti del gas.

Anche alcune malattie hanno come bersaglio i recettori di ACh: una è la miastenia grave (che provoca debolezza muscolare, ptosi): una malattia autoimmune, in cui i recettori dell'ACh vengono distrutti dal sistema immunitario. La perdita di recettori comporta una minore stimolazione delle cellule muscolari.

24.

Circa 1/3 delle sinapsi encefaliche sono sensibili a questo neurotrasmettitore inibitore. Se si bloccano i recettori del GABA si hanno effetti allucinogeni, seguiti da torpore e spossatezza. E' quello che fa il muscimolo, un alcaloide vegetale. 1-2 ore dopo l'ingestione si avvertono dolori addominali, presto seguiti da vertigini, eccitabilità, visioni, delirio alternati a momenti di sonnolenza. Quantità di sostanza attiva superiori ai 5 mg sono spesso letali.

I barbiturici sono altre sostanze che simulano l'azione del GABA: sono stati a lungo usati come sedativi ed ipnotici (la molecola è stata sintetizzata nel 1863). Danno però assuefazione e per questo nella pratica medica sono stati quasi completamente sostituiti dalle benzodiazepine. Per un certo periodo sono stati anche usati come antidolorifici in modo molto disinvolto (medicinali di uso comune come l'Optalidon).

27.

Pesce palla (Fugu). Adotta una singolare tecnica per spaventare i predatori (inghiotte una quantità enorme di acqua, cambiando in breve tempo radicalmente di dimensioni). E' inoltre capace di produrre una potente tossina (ghiandole e fegato) letale per diversi animali, compreso l'uomo. La preparazione di un piatto di sushi con il pesce palla richiede molta perizia (in Giappone solo alcuni ristoranti hanno cuochi in grado di farlo: in Italia è vietato usarlo nei ristoranti a partire dal 1992).

Scorpioni: sono animale predatori notturni che sentono le loro prede attraverso le vibrazioni dell'aria e del suolo captate dai peli sensoriali. Alcune specie (presenti nei deserti del MO) sono in grado di essere molto pericolose per l'uomo, addirittura letali per bambini o individui indeboliti da vecchiaia o malattia. Gli scorpioni iniettano un cocktail di neurotossine, che produce oltre ad un intenso dolore, agitazione, movimenti scoordinati della testa e degli occhi, respiro affannoso e tachicardia.

Ranuncolo: questo delicato fiorellino che vive in terreni umidi e spesso acquitrinosi (il suo nome *Ranunculus* significa piccolo ranocchio) provoca, se ingerito, problemi respiratori e cardiaci. Per certe specie il solo contatto provoca bruciore e vesciche sulla pelle.

Vespe ed api: predatrici le prime, animali fortemente sociali le seconde, producono apamina, le une come arma per paralizzare le prede, le altre come difesa in caso di attacco dell'alveare. I sintomi dolorosi che proviamo quando siamo punti da questi insetti hanno a che fare con il cambiamento del potenziale di membrana che si verifica in seguito alla presenza, nella parte colpita, della tossina che interferisce con i canali del potassio.

28.

Il rilascio dei neurotrasmettitori è uno dei vari passaggi chiave nella trasmissione del segnale da un neurone all'altro. Se una tossina "vuole" interferire a questo livello può impedire che i neurotrasmettitori siano rilasciati nella fessura sinaptica oppure può provocare il rilascio " fuori tempo" dei neurotrasmettitori, quando cioè non ce ne sarebbe bisogno. Alcuni organismi e microrganismi si sono proprio specializzati in questo.

Il *Clostridium Botulinum* è un batterio anaerobo (che si riproduce e vive in assenza di O₂). Produce una delle tossine più potenti esistenti: 450 g di tale tossina sarebbero in grado di eliminare tutti gli esseri umani dalla faccia della Terra.

I sintomi conseguenti l'ingestione di tale tossina sono una paralisi flaccida, (i muscoli si distendono), una debolezza muscolare diffusa, difficoltà nel coordinamento dei movimenti: la morte subentra per arresto dei muscoli respiratori.

E' una sostanza termolabile a 80°C ma resistente ai succhi gastrici, una volta ingerita.

Il batterio non può invece produrre la tossina a $\text{pH} < 4.5$ (questo fa sì che negli alimenti conservati sotto aceto la tossina non si possa produrre). E' una tossina che si trova negli alimenti conservati male: nella carne e nel pesce in scatola (fare attenzione a lattine che appaiono quindi rigonfie), nelle conserve e nei vegetali conservati non sotto aceto. Quali potrebbero essere i segnali di una possibile presenza del batterio (e quindi della tossina)? : all'apertura un odore di putrido, di rancido, la presenza di bolle gassose. Ma non sempre tali spie sono presenti.

Come mai questa tossina, data la sua estrema tossicità, non è stata usata come arma biologica? Perché è estremamente sensibile alla presenza di O_2 e si degrada facilmente per esposizione all'aria. La CIA aveva preparato per Fidel Castro dei sigari al botulino sigillati poi sotto vuoto. Non sono mai stati usati ma dopo anni la tossina era ancora presente.

Il *Clostridium tetani*: questo batterio anaerobo elabora due tossine: la tetano tossina, ossigeno labile e degradata dal colesterolo e la tetanospasmina, che distrugge invece l'apparato proteico per la sintesi del GABA e produce uno spasmo muscolare continuo e doloroso. La morte avviene per arresto respiratorio.

E' un batterio ubiquitario (che si trova in molti ambienti): terreno, oggetti, l'intestino di molti animali.

Siamo stati tutti vaccinati contro il tetano (una serie di tre iniezioni a base di tossina tetanica depotenziata) ma è necessario ogni 10 anni un richiamo.

L' H_2O_2 è nei confronti del batterio estremamente efficace.

29.

I recettori sono un altro bersaglio importante per molte tossine.

Il veleno del bungaro a strisce blocca la trasmissione a livello della giunzione neuromuscolari ed è utilizzata dal serpente per paralizzare la preda. questa tossina si lega ai recettori dell'ACh, impedendo l'accesso ai recettori stessi da parte della ACh. La paralisi insorge perché i motoneuroni non sono più in grado di attivare i muscoli scheletrici.

Altre tossine di serpente bloccano i recettori per l'acetilcolina: quelli del cobra, di molti serpenti marini.

Il curaro è un miscuglio di tossine che si estrae dalla pianta *Chondodendron Tomentosus*. E' una potente arma usata dagli indigeni dell'Amazzonia che spargono il veleno sulle punte delle loro frecce. Gli indigeni distinguono tra il Curaro-1albero e il Curaro-3alberi: il primo permette alla preda (generalmente una scimmia) di spiccare un solo salto da un albero all'altro prima di cadere al suolo paralizzato. La tossina viene metabolizzata tra i 4-6 minuti. Il veleno non ha effetto se ingerito(le scimmie così cacciate possono essere quindi tranquillamente mangiate). La miscela di tossine produce paralisi dei muscoli volontari, non quindi di quelli del cuore.

Belladonna: una pianta che produce l'atropina, un alcaloide antagonista per un certo tipo di recettori di ACh.

Causa tachicardia, paralisi dell'accomodazione visiva (provoca una continuata dilatazione delle pupille, usata perciò in oftalmologia), sopprime la nausea e il vomito, in dosi superiori ai 3 mg comincia a stimolare in modo importante il SNC e può portare al coma e alla morte.

L'atropina, proprio per i suoi effetti, è usata per limitare gli effetti dei gas nervini.

Nel Rinascimento aveva un effetto cosmetico.

la stricnina è un alcaloide vegetale molto tossico: la sua dose letale è di 1 mg/kg. Riusciamo a percepire la sua presenza in un cibo a concentrazioni molto basse: 1 ppm.

E' un eccitante del SNC: infatti inibisce i recettori per la glicina, un neurotrasmettitore inibitore. Entro 1 ora al massimo dalla sua assunzione, più spesso dopo 10-20 min si irrigidiscono i muscoli del collo, poi si estende l'irrigidimento a tutto il corpo e gli spasmi diventano sempre più frequenti. La schiena si inarca e si blocca infine la respirazione. in tutto questo tempo la mente rimane lucida.

E' il classico veleno per topi, dal 2006 ne è vietata la vendita in tutta l'UE.