

Egregi Professori,

*A partire dall'a.a. 2013/14, secondo quanto previsto dal DM 47/13 gli studenti saranno **obbligati** ad effettuare la valutazione.*

Per permettere un passaggio graduale al nuovo sistema di valutazione, il Presidio della Qualità dell'Ateneo ha indicato per l'a.a. 2013/14 l'obbligo di compilazione del questionario attraverso il vincolo dell'iscrizione all'esame per i soli studenti che si sono immatricolati all'anno corrente.

Tale vincolo si applicherà negli anni seguenti a tutti gli immatricolati nelle coorti successive al 2013/14.

Per questo motivo invito tutti i docenti del primo semestre del primo anno ad informare gli studenti ricordando loro che **potranno iscriversi agli esami solo se avranno preventivamente valutato i rispettivi insegnamenti.**

Il periodo di valutazione si aprirà a dicembre, ma invito i docenti a iniziare fin d'ora ad informare gli studenti, ricordando più volte a lezione l'obbligatorietà della procedura di valutazione.

Vi ringrazio per la collaborazione.

Cordiali saluti

Cristina Villa

Il sistema nervoso

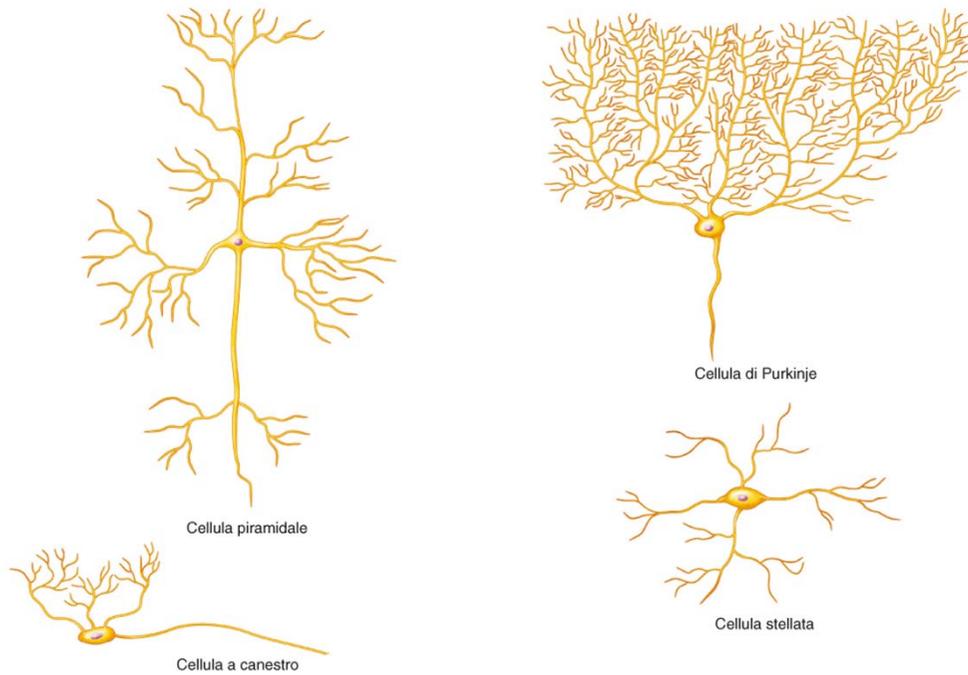


FIGURA 1.1 Cellule del cervello di forme differenti. Ognuno di questi quattro tipi di cellule è un neurone che trasmette segnali elettrici e chimici.

Le sinapsi elettriche

Tipi di recettori coinvolti nelle sinapsi chimiche

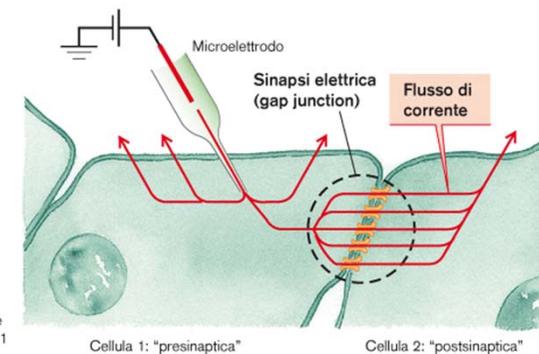
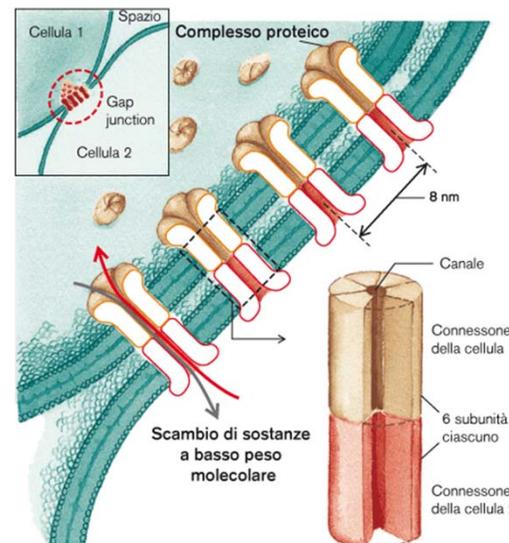
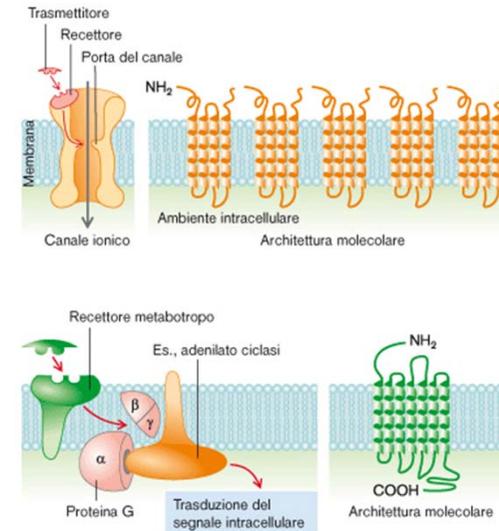


Fig. 3.20 Sinapsi elettriche (gap junction). I connessioni si assemblano in modo da dare origine a canali che mettono in comunicazione il citoplasma di due cellule contigue, consentendo lo scambio di sostanze a basso peso molecolare, soprattutto ioni. Immettendo con un microelettrodo una corrente elettrica in una cellula dotata di sinapsi elettrica, essa passa nella cellula contigua (quella a destra) attraverso i connessioni. Tale fenomeno ha luogo anche nei normali gruppi funzionali di cellule e può portare alla trasmissione da cellula a cellula di potenziali d'azione.

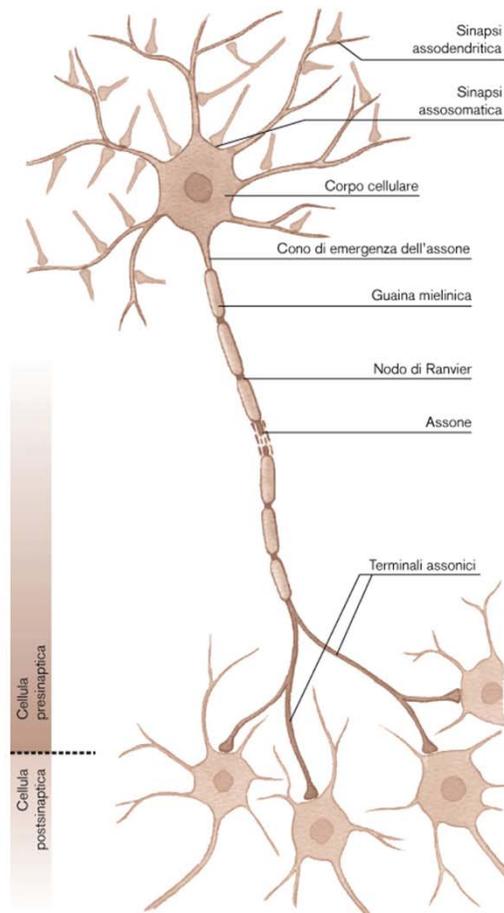


Fig. 17.1 Rappresentazione schematica di un neurone con le più importanti componenti funzionali.

Elementi distintivi dei neuroni

Soma

Dendriti (riceve input da altri neuroni)

Assoni (invia output ad altri neuroni)

Meccanismi di trasporto assonici

Trasporto *rapido* (400mm/giorno)
(anterogrado (neurotrasmettitori) o
retrogrado (fattori di crescita –
NGF))

Trasporto *lento* (1 mm/giorno)
(anterogrado: rigenerazione
assonale **solo SNP**)

Cellule gliali

Astroцити

Connettono i capillari sanguigni con i neuroni e mediano il trasporto di sostanze (es glucosio)

Captano K^+ extracellulare in eccesso prodotto dai neuroni, regolano pH

Schermano (B) le regioni sinaptiche limitando l'effetto dei neurotrasmettitori alla fessura sinaptica

Oligodendrociti

Guaina mielinica attorno i neuroni del SNC (sostituiti dalle cellule di Schwann nel SNP)

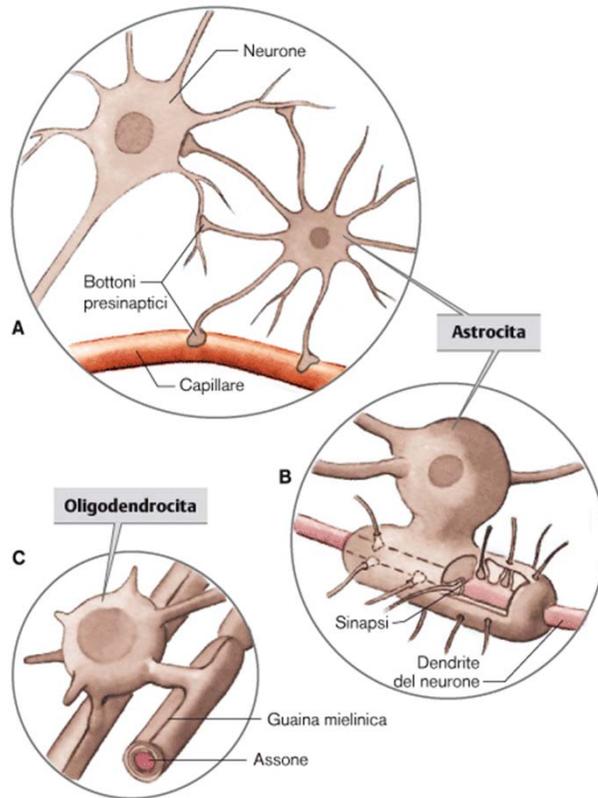


Fig. 17.2 **Cellule gliali nel sistema nervoso centrale.** A, B Gli astrociti sono multiformi, connettono i capillari sanguigni ai neuroni e schermano, a scopo protettivo, le regioni sinaptiche dall'ambiente circostante. C L'oligodendroglia (oligodendrociti della neuroglia) forma la guaina mielinica attorno agli assoni dei neuroni del SNC.

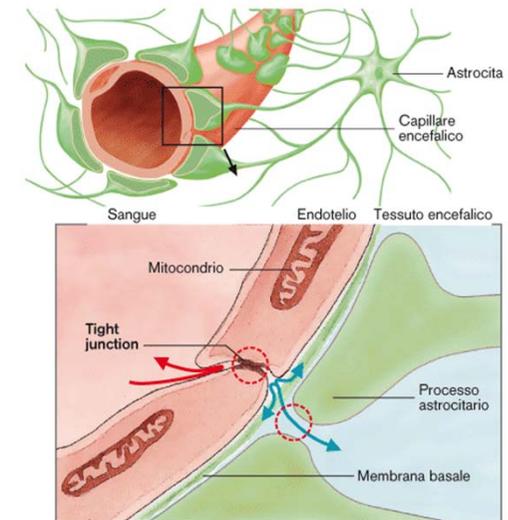
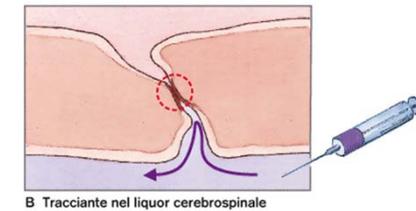
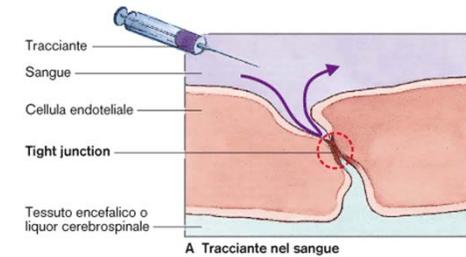


Fig. 27.2 **Morfologia di un capillare encefalico.** I capillari encefalici (parete formata da endotelio e membrana basale) sono circondati completamente da processi astrocitari. Gli spazi presenti tra due processi astrocitari sono molto più ampi di quelli interposti tra le cellule endoteliali a livello delle tight junction. Per questo soltanto le tight junction, e non i processi astrocitari, rappresentano il substrato morfologico della barriera ematoencefalica.

Microglia (macrofagi del SNC=spazzini)

NB importante funzione della GLIA nello sviluppo del SNC

Le sinapsi

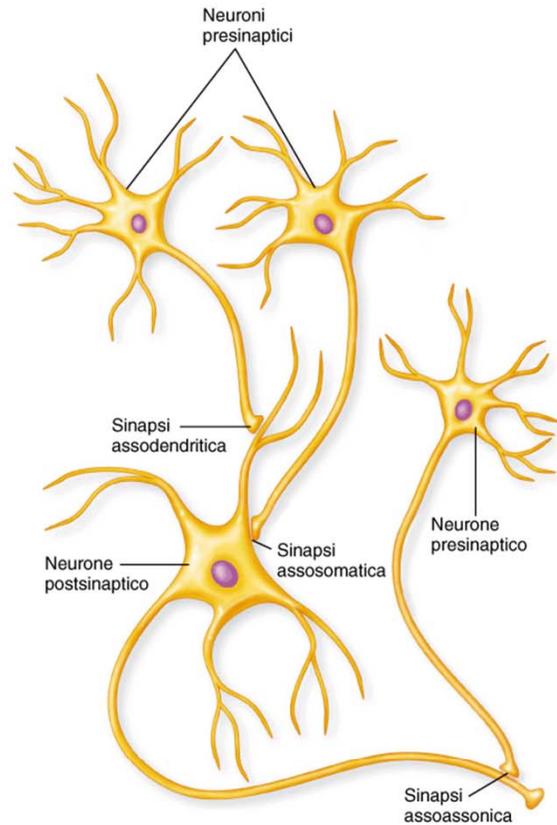


FIGURA 8.1 Sinapsi chimiche tra neuroni. Le sinapsi possono formarsi con dendriti (sinapsi assodendritiche), con il corpo cellulare (assosomatiche) o con un altro assone (assoassoniche).

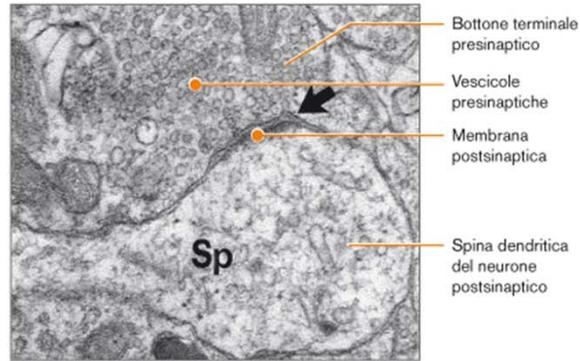
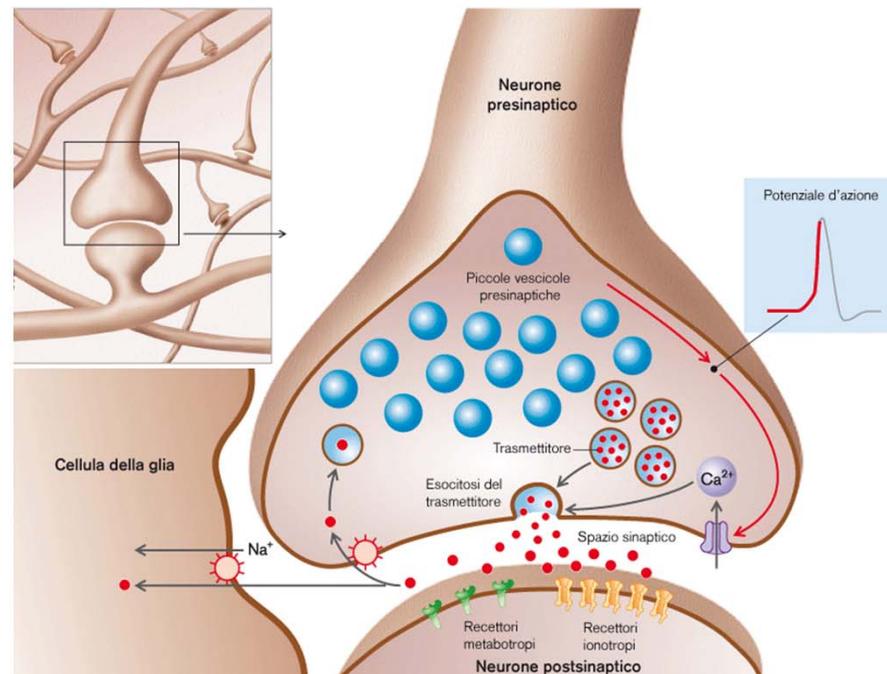
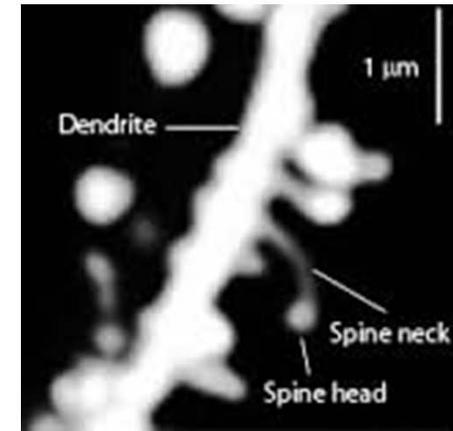


Fig. 3.10 Immagine al microscopio elettronico di una sinapsi chimica su una spina (freccia) di una cellula dell'ippocampo. Il terminale presinaptico (assonico) della cellula nervosa con la quale è connessa è completamente pieno di piccole vescicole presinaptiche intracellulari. È visibile con chiarezza come la membrana postsinaptica ne sia fortemente densa. Ingrandimento: 20.000× (foto del Prof. M. Frotscher, Friburgo).



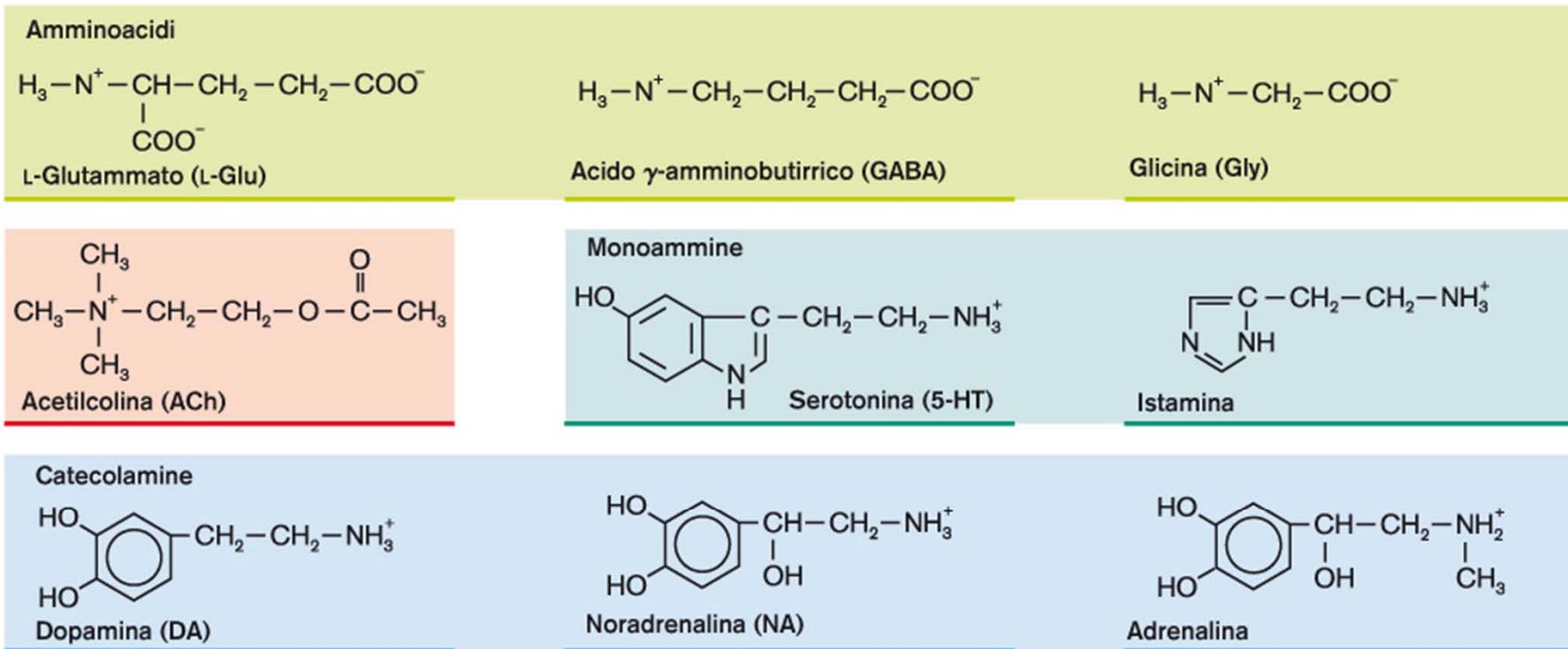


Fig. 3.12 **Importanti neurotrasmettitori.** I neurotrasmettitori classici, a basso peso molecolare, sono suddivisibili in amminoacidi, acetilcolina e monoammine. Si osservi la somiglianza chimica tra le catecolammine dopamina, noradrenalina e adrenalina.

GABA: benzodiazepine/GABA A/B

Acetilcolina: muscarinici/nicotinici

Serotonina: maggiorparte ionotropi il tipo 3 (5-HT3) è metabotropo. Regola cicli sonno-veglia-aspetti cognitivi-percezione del dolore. Inibizione del reuptake della serotonina : antidepressivi. Exstasy provoca aumento di liberazione di serotonina. LSD stimola 5HT2A

Istamina: controllo di emozioni, assunzione di cibo e promuove lo stato di veglia. Metabotropi.

Dopamina: recettori metabotropi. Ruolo motorio ed assuefazione (cocaina ed anfetamine)

Noradrenalina: rilasciata dai neuroni del locus coeruleus e neurotrasmettitore del sist.nervo simpatico

Adrenalina: rilasciata dalle surrenali

Oltre i neurotrasmettitori classici: esempi di altre molecole segnale

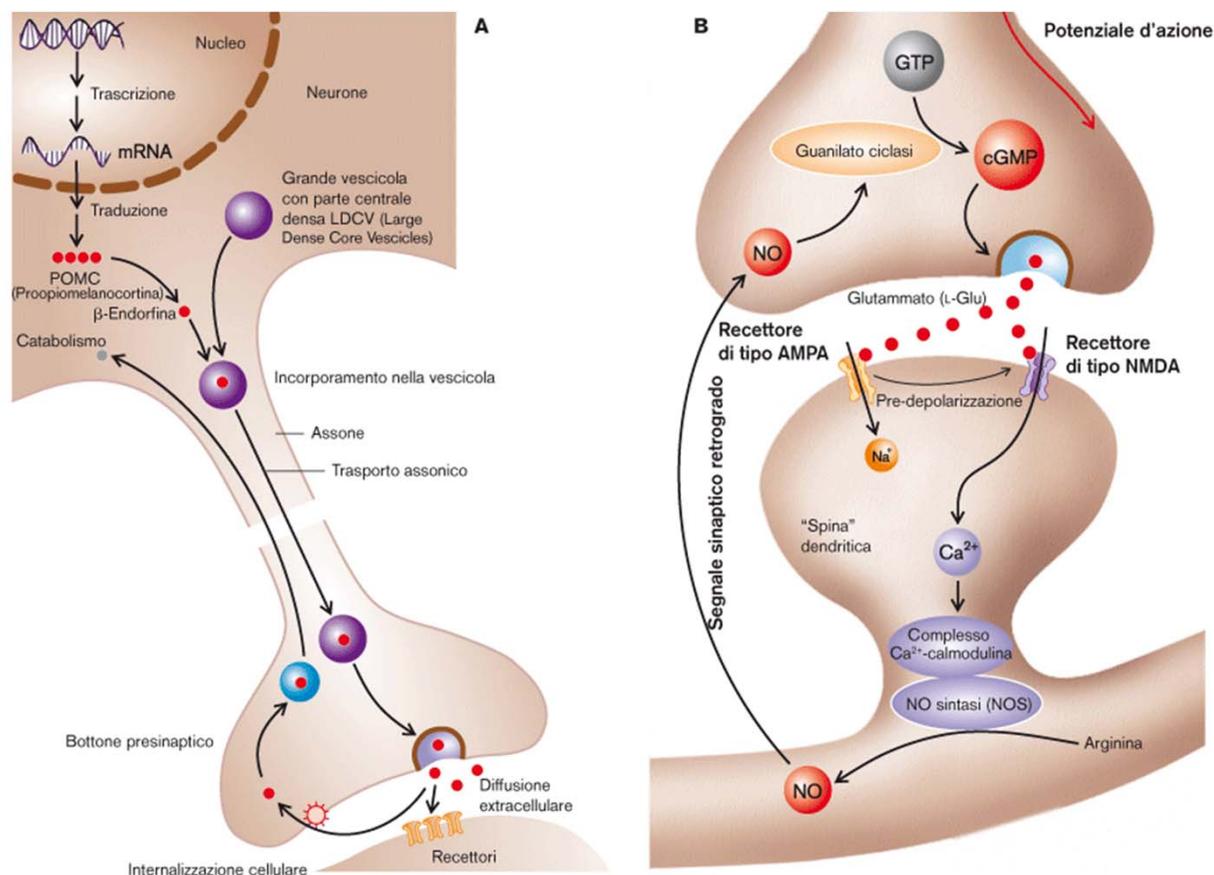
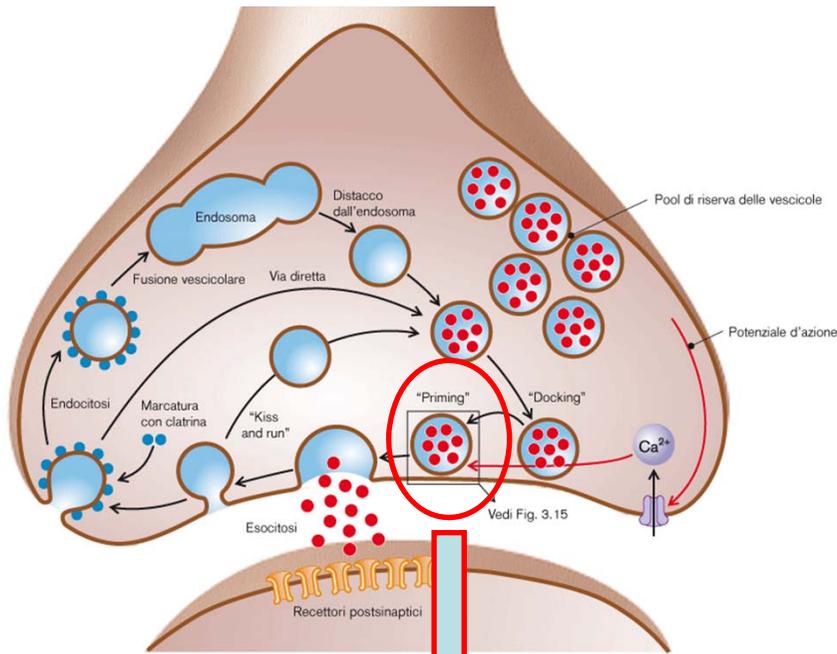


Fig. 3.13 Neuropeptidi e altre molecole segnale a livello sinaptico.

A I neuropeptidi, come la β-endorfina, vengono prodotti per scissione proteolitica dei rispettivi precursori proteici a livello del soma e ivi impacchettati in vescicole di grandi dimensioni, che arrivano ai bottoni presinaptici mediante trasporto assonico. Il loro catabolismo si verifica, previa internalizzazione, mediante proteolisi all'interno della stessa cellula neu-

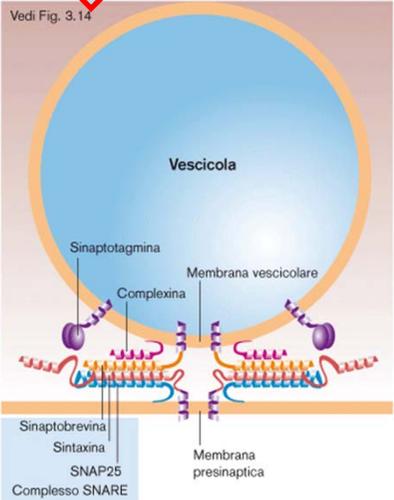
ronale. **B** Il messaggero retrogrado noto come ossido nitrico (NO) viene prodotto a seguito dell'ingresso di ioni Ca^{2+} attraverso la membrana postsinaptica e diffonde all'indietro attraversando la membrana del terminale presinaptico. A questo livello, l'NO incrementa la produzione del secondo messaggero cGMP, attraverso il quale viene promossa l'esocitosi delle vescicole contenenti il neurotrasmettitore.



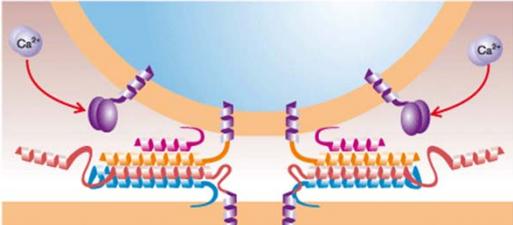
Pool di pronto rilascio (10 vescicole)
Pool di riserva

Le loro proprietà determinano il grado di affaticamento sinaptico

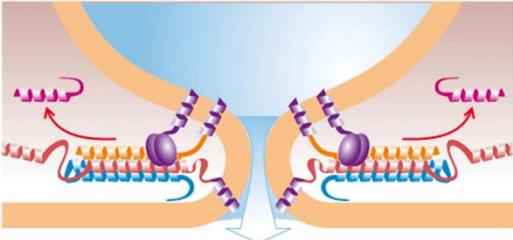
Fig. 3.14 Il ciclo delle vescicole presinaptiche. Dopo la fusione con la membrana cellulare, le vescicole marcate con la proteina clatrina vengono ricaptate per endocitosi. Alternativamente, nel caso della fusione incompleta ("kiss and run"), possono essere direttamente richiuse e staccate. Esse ritornano al pool di riserva delle vescicole tramite gli endosomi o tramite la via diretta delle vescicole presinaptiche, una scorciatoia grazie alla quale, tramite il "bacio e fuga" ("docking") e la preparazione del complesso SNARE ("priming"), possono passare direttamente allo stato di pronto rilascio.



1 Ingombro sterico dato dalla complexina



2 Gli ioni Ca²⁺ si legano alla sinaptotagmina



3 La complexina lascia libero di agire il complesso SNARE: fusione vescicolare

Fig. 3.15 Meccanismi molecolari della fusione vescicolare. La fusione viene mediata dal complesso proteico SNARE (1 e 2). In queste fasi le proteine sintaxina e SNAP25 (t-SNARE) e la proteina sinaptobrevina (t-SNARE) tirano la membrana vescicolare così tanto verso la membrana

plasmatica da farla fondere con quest'ultima (3). Questa fase viene sbloccata dalla sinaptotagmina, la quale, dopo il suo legame con 4 ioni Ca²⁺, elimina l'impedimento sterico del complesso SNARE causato dalla complexina.

Plasticità sinaptica

Capacità di un neurone di variare l'efficienza sinaptica in funzione della frequenza e della durata dell'attivazione della sinapsi stessa
Si possono avere fenomeni di facilitazione o depressione sinaptica

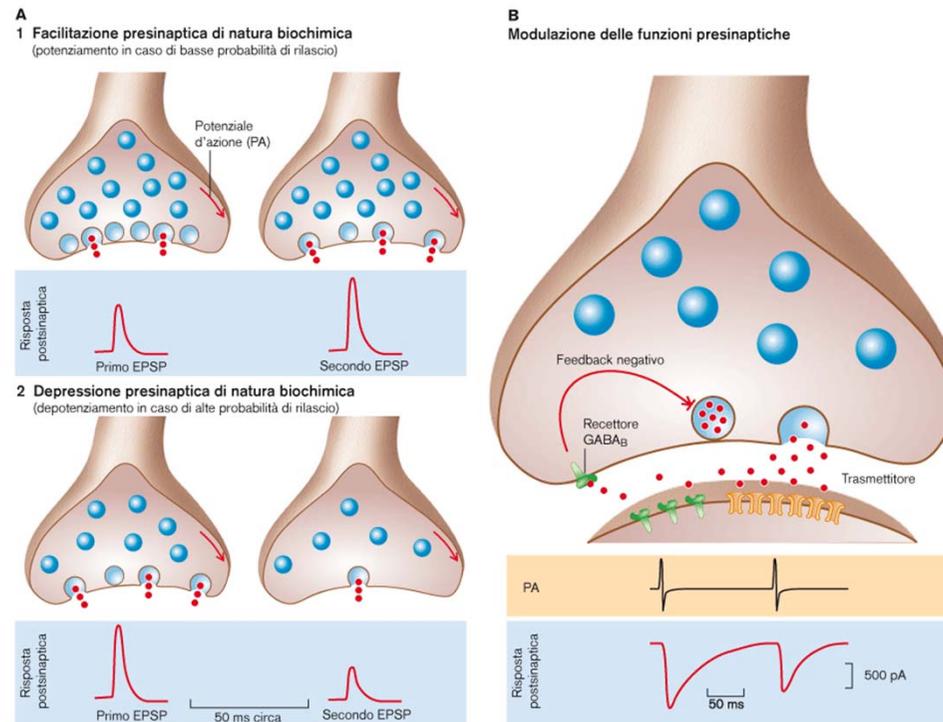
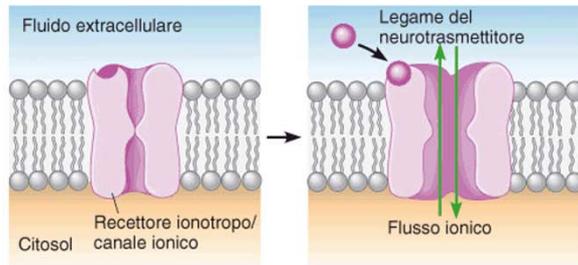


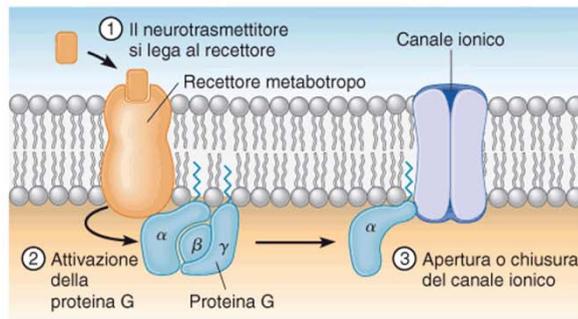
Fig. 3.16 Modulazione delle funzioni presinaptiche. **A** Facilitazione e depressione sinaptica. La sinapsi disegnata sopra (1) presenta una bassa probabilità di esocitosi. Qualora sopraggiunga un secondo potenziale d'azione entro un breve intervallo di tempo (circa 100 ms), la concentrazione basale di ioni Ca^{2+} leggermente aumentata porta a una maggiore probabilità di rilascio per esocitosi, ovvero un potenziamento biochimico della risposta postsinaptica (facilitazione presinaptica di natura biochimica). Nella sinapsi rappresentata sotto (2) si giunge a un intenso svuotamento del pool a pron-

to rilascio di vescicole presinaptiche già al primo potenziale d'azione, così che alla seconda attivazione soltanto poche altre vescicole possono liberare neurotrasmettitore (depotenziamento biochimico della risposta sinaptica). **B** La modulazione mediata da autorecettori presinaptici (ad esempio, il recettore del GABA di tipo B; recettore GABA_B). In caso di intensa liberazione del neurotrasmettitore l'attivazione di questi recettori presinaptici, che ne riducono l'ulteriore rilascio, così che gli impulsi successivi risultino meno efficienti.

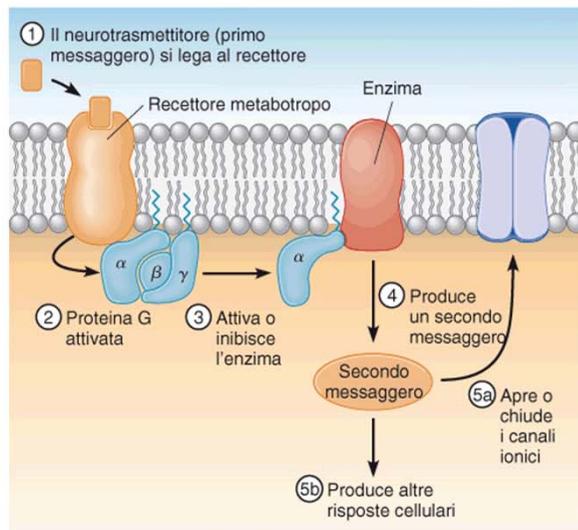
Recettori postsinaptici



(a) Risposta veloce



(b) Risposta lenta, accoppiamento diretto



(c) Risposta lenta, sistema del secondo messaggero

Le proteine G

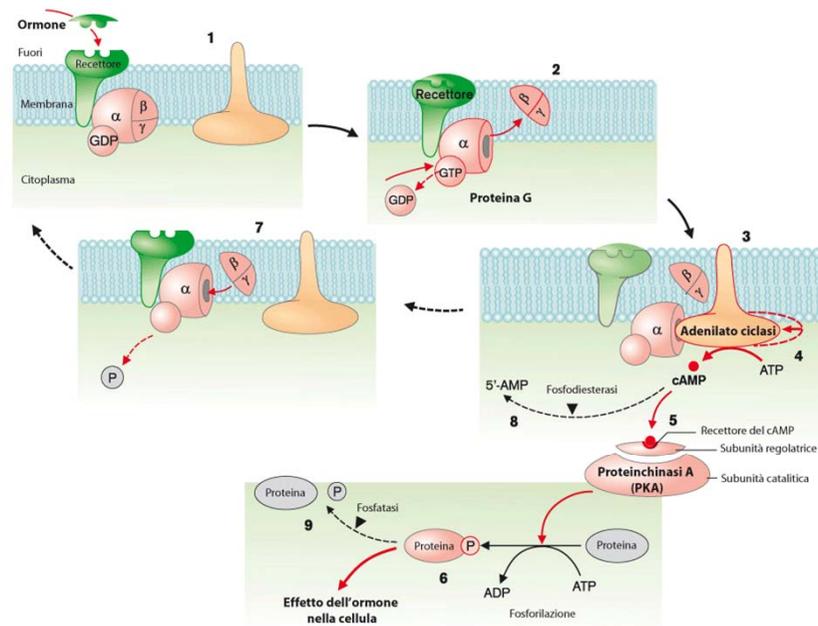
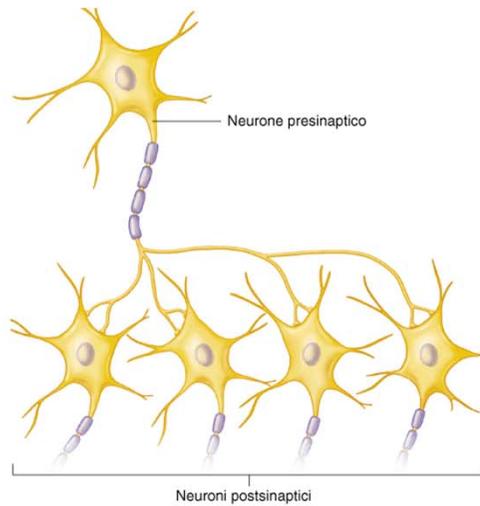


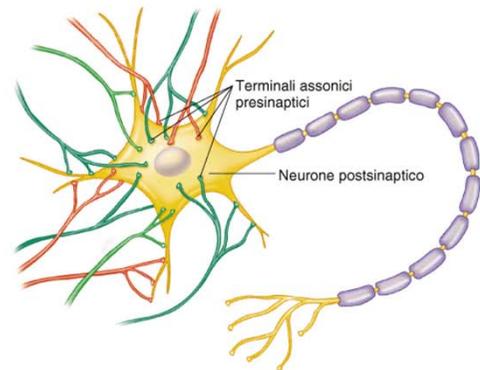
Fig. 2.15 **Controllo e regolazione ormonale tramite il secondo messaggero adenosina monofosfato ciclico (cAMP).** Il legame dell'ormone ad un recettore transmembrana a struttura eptaelica (1) porta alla dissociazione della proteina G nelle sue subunità: la α da una parte e quelle β e γ dall'altra. A questo punto la subunità α lega il GTP al posto del GDP (2). È in tal modo che, quindi, la subunità legante il GTP reagisce con l'adenilato ciclasi (3) la quale viene così attivata e genera (in funzione della presenza di ioni Mg^{2+}) il cAMP a partire da ATP (4). Il secondo messag-

gero cAMP attiva, a sua volta (5), una proteinchinasi di tipo A (PKA) ed è questa che - mediante la fosforilazione della corrispondente proteina - avvia l'azione ormonale vera e propria all'interno della cellula (6). La produzione di AMP ciclico viene interrotta con l'idrolisi del GTP nuovamente a GDP (7). Si avrà pure che il cAMP viene scisso da una fosfodiesterasi a dare 5'-AMP (8) e inoltre, indipendentemente da ciò, le proteine fosforilate vanno incontro a defosforilazione per azione delle fosfatasi (9).

Integrazione dei segnali sinaptici

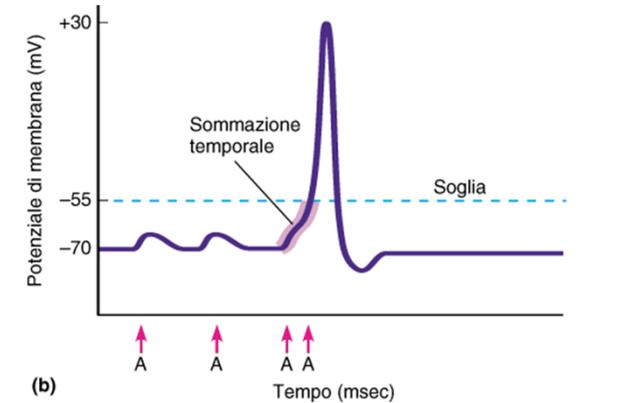
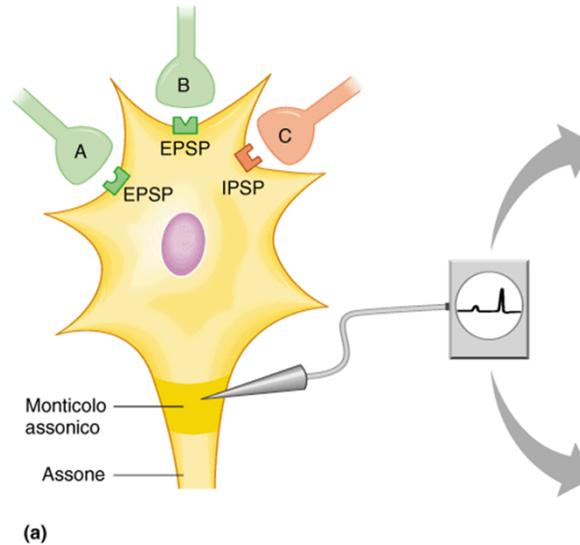


(a) Divergenza

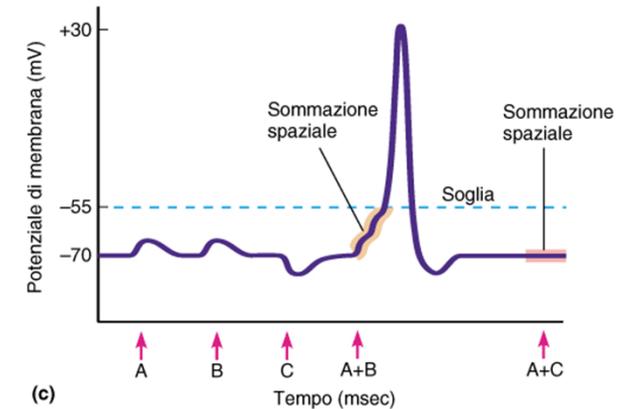


(b) Convergenza

FIGURA 8.7 Divergenza e convergenza. (a) Nella divergenza, un singolo neurone invia segnali a molti altri neuroni. (b) Nella convergenza, un singolo neurone riceve segnali da molti altri neuroni.



(b)



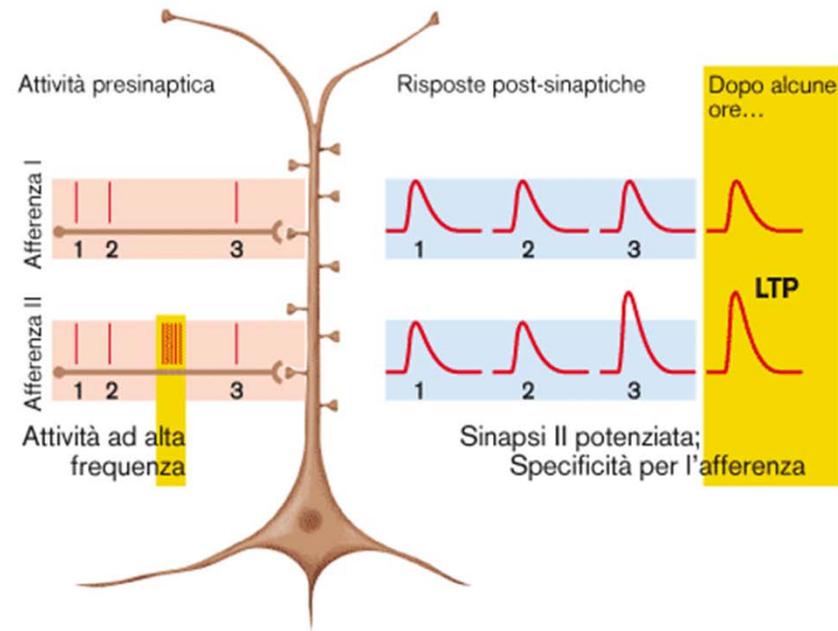
(c)

FIGURA 8.8 Sommazione spaziale e temporale. (a) Un neurone postsinaptico che riceve input eccitatori dai neuroni A e B ed un input inibitorio dal neurone C; sono coinvolti tre differenti neurotrasmettitori. Se la somma dei potenziali sinaptici a livello del monticolo assonico (o cono d'emergenza) genera una depolarizzazione che raggiunge il valore soglia, si genera un potenziale d'azione. (b) La sommazione temporale si realizza quando i potenziali d'azione che provengono da un terminale presinaptico del neurone A giungono così ravvicinati temporalmente da far sì che i potenziali postsinaptici eccitatori, prodotti in risposta al legame del neurotrasmettitore con i recettori postsinaptici, si sommino tra loro. (c) La sommazione spaziale si verifica quando differenti sinapsi sono simultaneamente attive. Se i potenziali postsinaptici eccitatori indotti dalle sinapsi con i neuroni A e B si

generano allo stesso tempo, si sommano tra loro e permettono al neurone postsinaptico di raggiungere il potenziale soglia e di generare un potenziale d'azione. Notate che, se le sinapsi contratte dai neuroni A e C sono simultaneamente attive, i risultanti potenziali postsinaptici inibitori ed eccitatori tenderanno ad annullarsi tra loro, provocando trascurabili variazioni del potenziale di membrana.

Plasticità sinaptica a lungo termine

A Specificità per l'afferenza



B Associatività

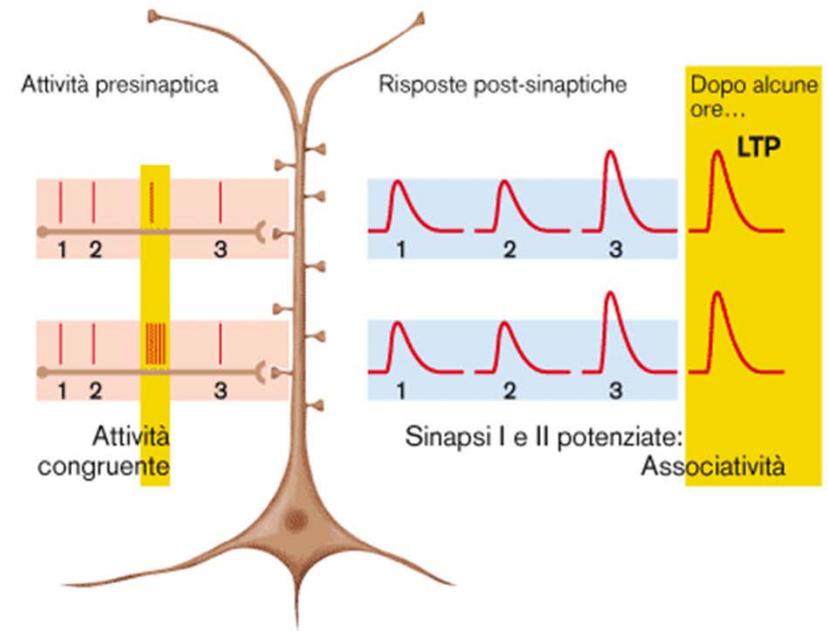


Fig. 25.11 Basi sinaptiche del potenziamento a lungo termine. Lo schema mostra due afferenze sinaptiche (I e II) alle spine dendritiche di una cellula piramidale, l'attività presinaptica in entrambe le afferenze (1-3) ed i corrispondenti EPSP postsinaptici. **A** Un breve periodo di attività ad alta frequenza ("burst") nell'afferenza II (evidenziata in giallo) causa un potenziamento delle risposte post-sinaptiche generate dall'afferenza II successive alla stimolazione ad alta frequenza (confronta l'am-

piezza della risposta 3 con quella delle risposte 1 e 2). Il potenziamento è osservabile anche varie ore dopo (potenziamento a lungo termine, LTP) ed è limitato all'afferenza II (specificità per l'afferenza). **B** Attività temporalmente sincrona nell'afferenza I durante l'attività ad alta frequenza nell'afferenza II (attività congruente, evidenziata in giallo) causa un potenziamento dell'EPSP anche nella sinapsi I, che permane nelle ore successive (associatività).

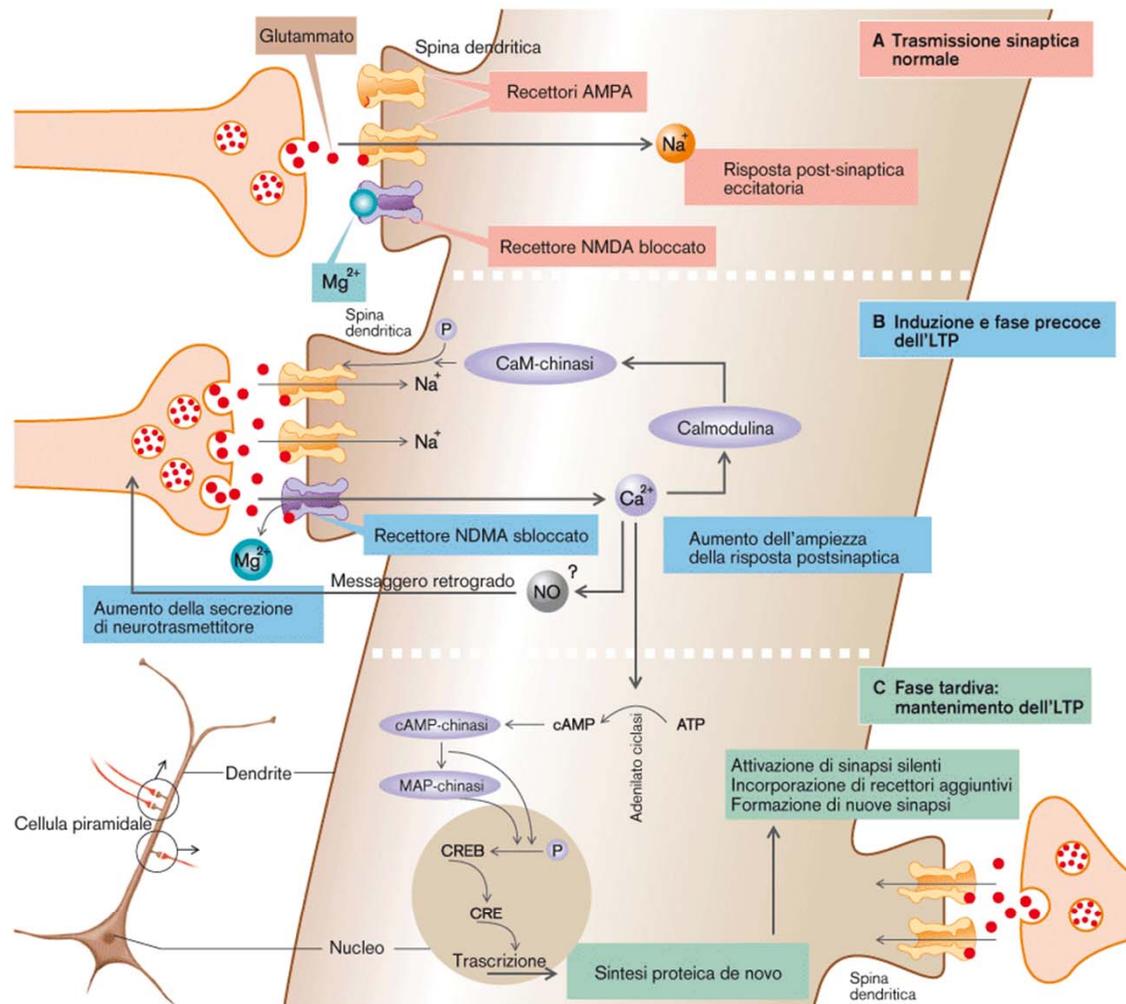
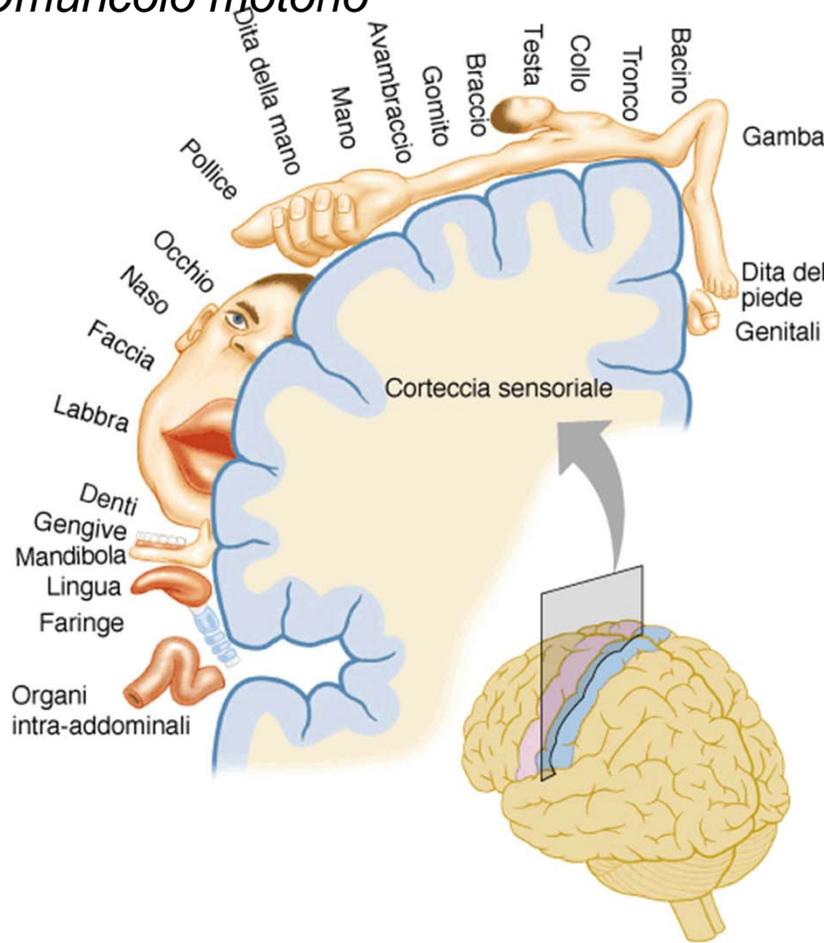


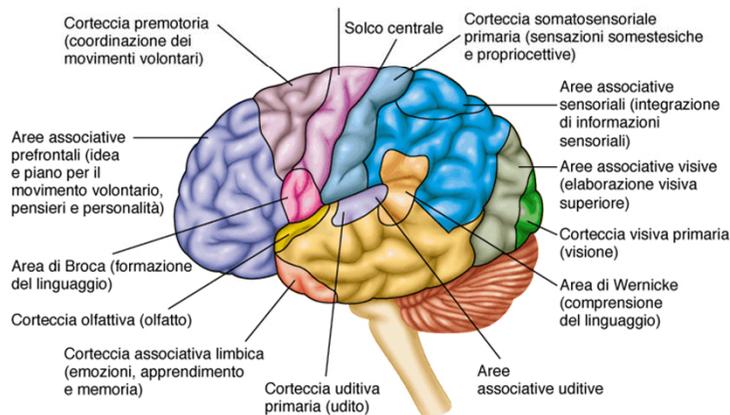
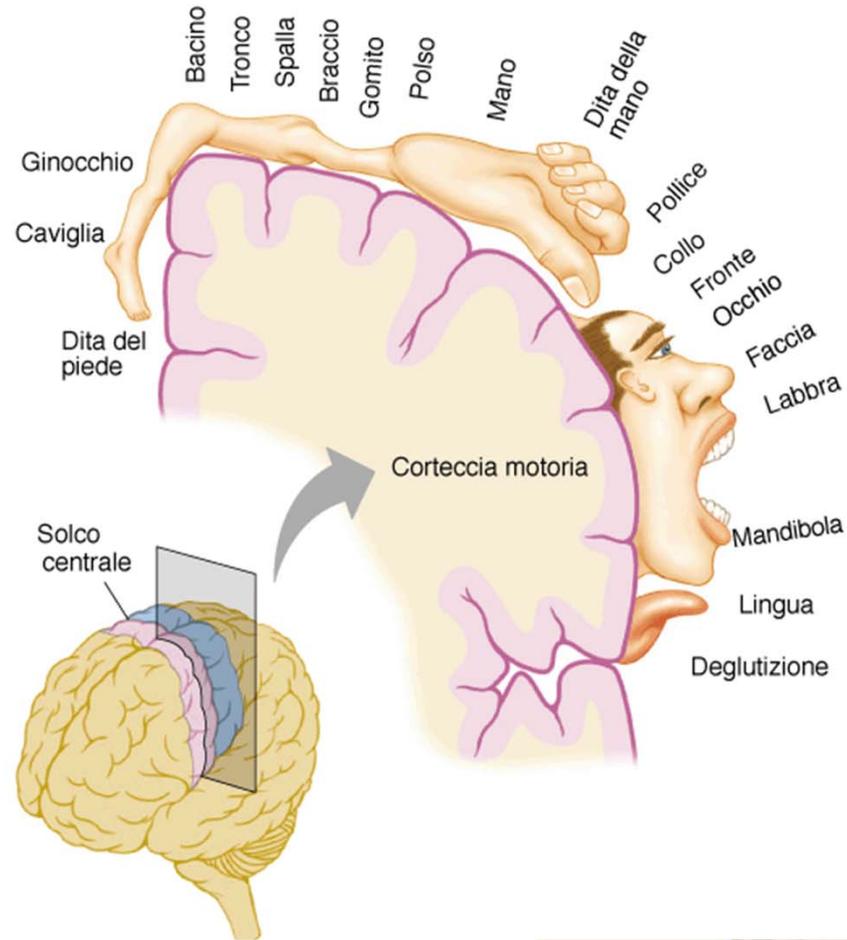
Fig. 25.12 Meccanismi del potenziamento a lungo termine (LTP). Schema di sinapsi su spine dendritiche di una cellula piramidale (Fig. 25.11) con i terminali presinaptici e le componenti postsinaptiche. Sono rappresentate le 3 differenti fasi (A-C) della trasmissione sinaptica. **A** Trasmissione sinaptica normale (evidenziata in rosso). I recettori NMDA sono bloccati dallo ione Mg^{2+} . Il glutammato induce, agendo su recettori AMPA postsinaptici, una corrente netta entrante di Na^+ e quindi un potenziale post-sinaptico eccitatorio (EPSP). **B** Induzione e fase precoce dell'LTP (evidenziata in blu). Il blocco da Mg^{2+} dei recettori NMDA è rimosso. Il glutammato che si lega al recettore NMDA induce una corrente entrante di Ca^{2+} la quale, attraverso il complesso Ca^{2+} -calmodulina, induce la fosforilazione dei recettori AMPA, per mezzo della chinasi calcio-cal-

modulina-dipendente (CaM-chinasi). Inoltre il Ca^{2+} attiva la produzione del messaggero retrogrado NO (monossido di azoto). Le conseguenze sono un rapido aumento della quantità di glutammato liberato e delle risposte post-sinaptiche. **C** Fase tardiva e mantenimento dell'LTP (evidenziata in verde). L'attivazione calcio-dipendente di varie chinasi (cAMP-chinasi; MAP-chinasi) induce la fosforilazione di fattori di trascrizione nel nucleo cellulare (CREB, cAMP response element binding protein) e l'attivazione di promotori (CRE), i quali portano a modifiche dell'espressione genica, sintesi di nuove proteine, mobilitazione di sinapsi silenti, incorporazione di recettori aggiuntivi nella membrana post-sinaptica e formazione di nuove sinapsi. Da (6).

Omuncolo motorio



Omuncolo sensoriale



Aree associative Lateralizzazione cerebrale La storia di Phineas Gage

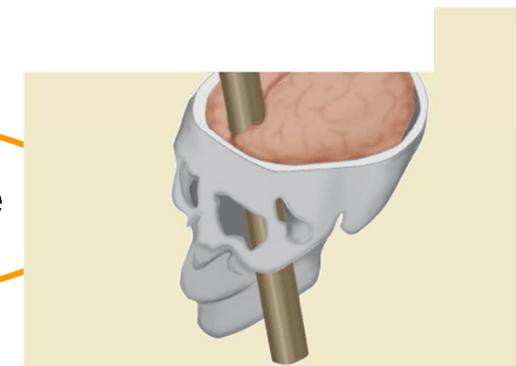


fig. 25.1 Lesione dei lobi frontali del capomastro Phineas Gage. Ricostruzione a partire dal cranio conservato nel museo di Anatomia all'Università di Harvard (da una illustrazione di H. Damasio, University of Southern California, Los Angeles, USA).

Pazienti “split brain”

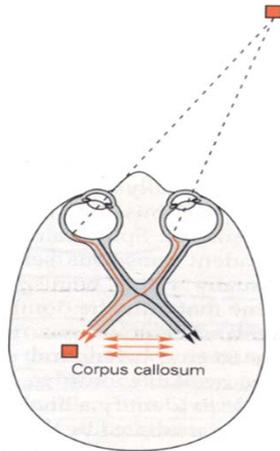


Figure 19-13 An image in the right visual field stimulates the left temporal retina and right nasal retina. Because signals from the nasal retina are conveyed contralaterally and those from the temporal retina ipsilaterally (as shown here in a superior view of the brain), information from the right of the visual field goes to the left hemisphere, although it can secondarily reach the right hemisphere if the corpus callosum is intact. (Adapted from Sperry 1968.)

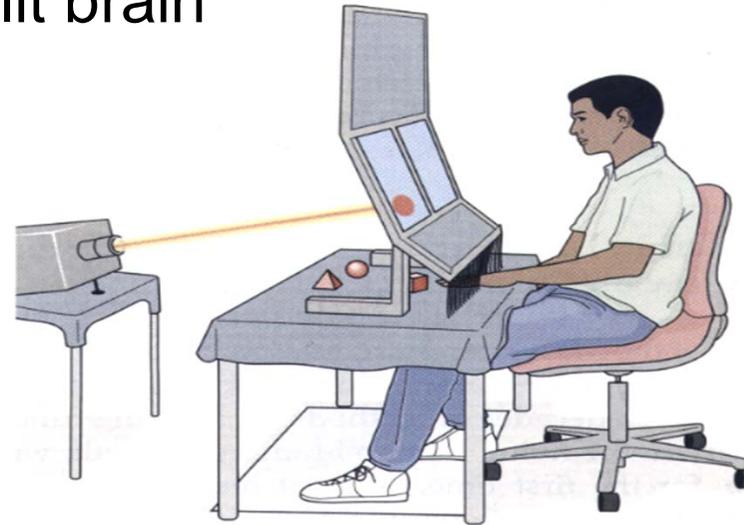


Figure 19-14 An experiment tests the independent functions of the left and right cerebral hemispheres. A commissurotomy subject's gaze is fixed between two screens. Words or images of objects are briefly flashed on one of the screens, one in the left or one in the right visual field of the subject. The subject is asked to name what he saw. The subject can identify an image either verbally or by touching objects hidden behind the screen and pointing to the object that had been represented on the screen either as a word or image. (Adapted from Sperry 1968.)

[Kandel]

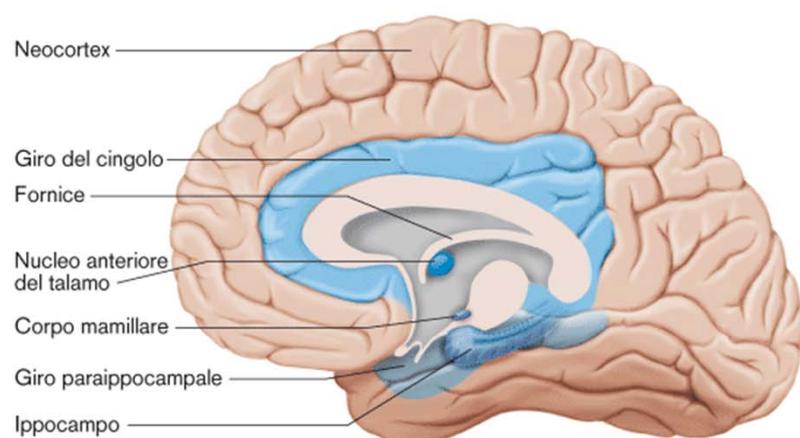


Talamo: filtro dei segnali sensoriali prima di giungere alla corteccia/
controllo movimento

Ipotalamo: omeostasi corporea conseguente alla stretta connessione con
l'ipofisi

Sistema limbico: insieme di regioni corticali e nuclei sottocorticali importanti
nella formazione della memoria e gestione di emozioni/istinto (connesso
con neocorteccia)

A Lobo limbico



B Schema del circuito di Papez

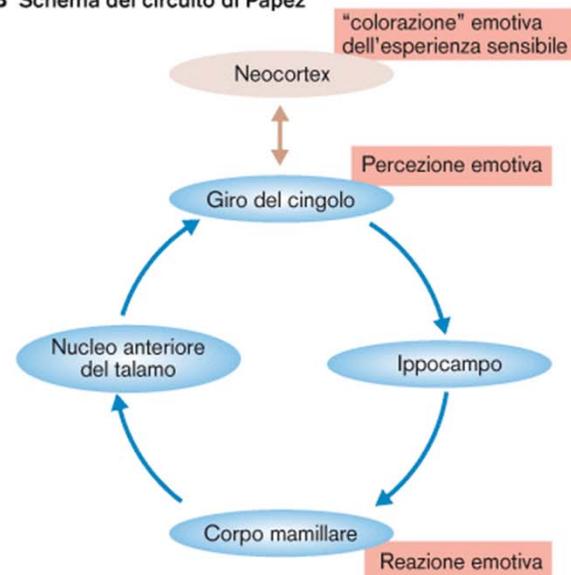
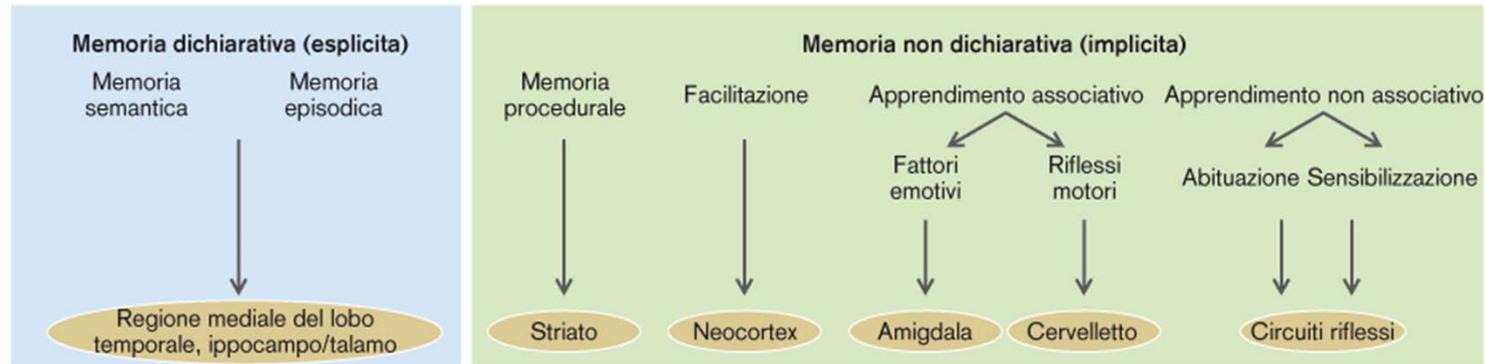


Fig. 25.5 **Fondamenti strutturali del sistema limbico.** A Le strutture del lobo limbico (evidenziate in azzurro) sono una serie di regioni di sostanza grigia filogeneticamente antiche a forma di anello sulla superficie mediale degli emisferi cerebrali (nella figura, dell'emisfero destro).

B Schema del circuito di Papez, un circuito funzionale di feedback che serve all'elaborazione delle emozioni. Nota il parallelismo tra le strutture del circuito di Papez e quelle del lobo limbico (evidenziate in azzurro).

Il circuito di Papez connette la neocorteccia (elaborazione delle emozioni) con l'ipotalamo (corpo mammillare) (sede del controllo delle funzioni vegetative rilascio ormonale)

Funzioni integrate del SNC: Apprendimento e memoria

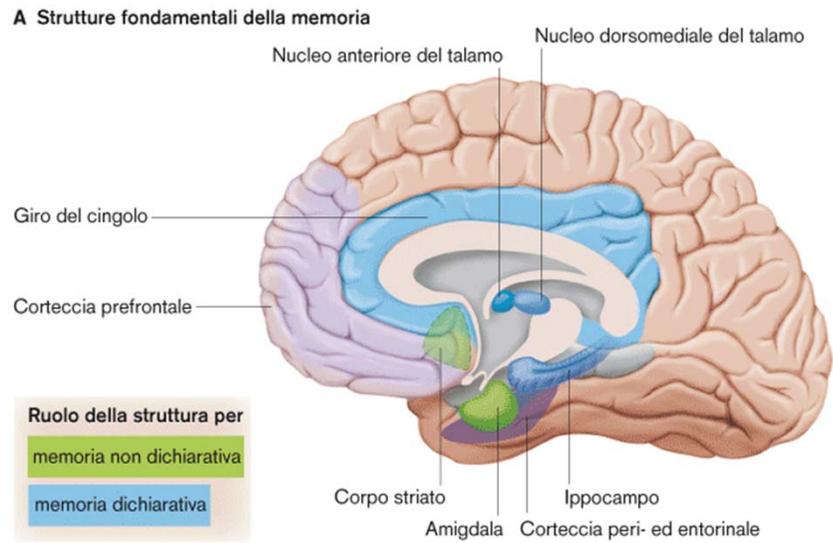


g. 25.8 **Sistemi di memoria**, con indicazione delle strutture critiche coinvolte. Occorre notare che sono indicate solo una parte delle strutture coinvolte. Da (28).

Dichiarativa: memoria delle esperienze apprese come fatti ed eventi.

Semantica (segni, simboli, concetti). *Episodica* (eventi) (Roma è la capitale d'Italia vs l'ultima visita a Roma)

Non dichiarativa: memoria delle capacità motorie e dei comportamenti appresi



Durata della memorizzazione

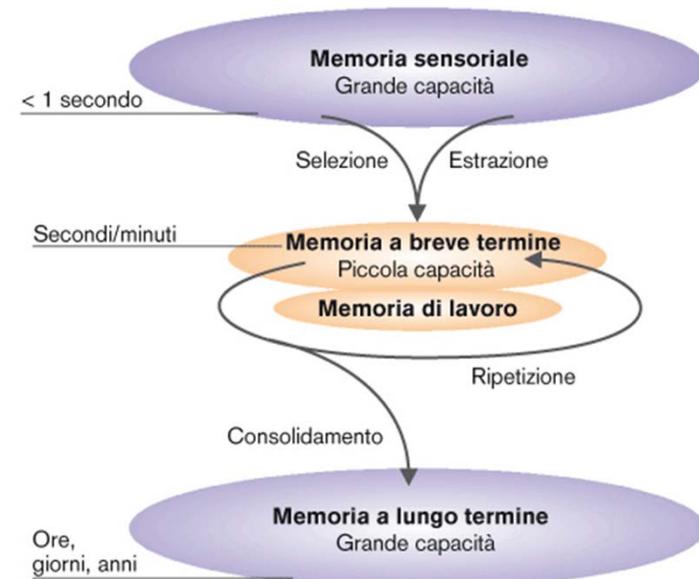


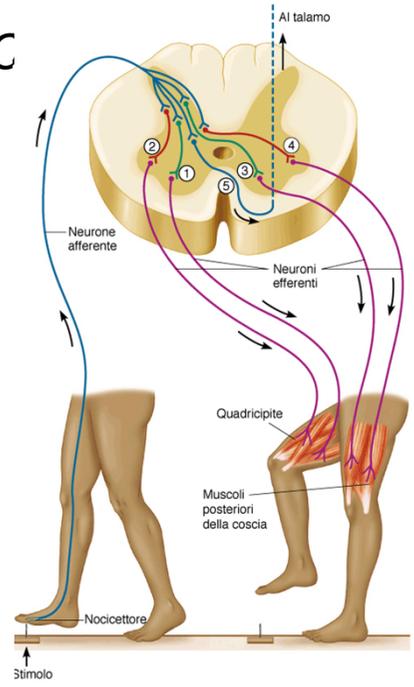
Fig. 25.9 Stadi della memoria, con relativa capacità di mantenere informazione. L'informazione è selezionata ed estratta nella memoria sensoriale, trasferita alla memoria a breve termine e può, mediante "riciccolo" ("ripetizione") essere trasferita alla memoria a lungo termine (consolidamento).

Memoria a breve termine: ripetere una serie di numeri appena memorizzati

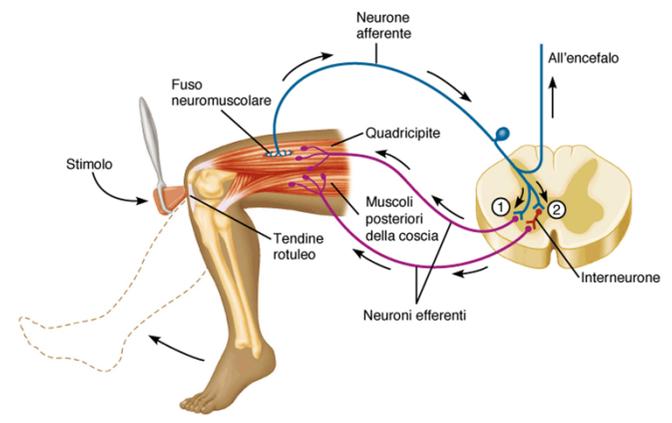
Altre funzioni integrate del SNC

Riflesso di allontanamento

I riflessi: risposta automatica (non consapevole) ad uno stimolo sensoriale



Riflesso da stiramento



Controllo dei movimenti volontari

Via extrapiramidale: controllo della postura. Non contattano direttamente I motoneuroni spinali (corno ventrale)

Via piramidale: controllo di piccoli gruppi di muscoli che si contraggono indipendentemente

Tronco encefalico: postura
Cervelletto: coordinazione e apprendimento dei movimenti

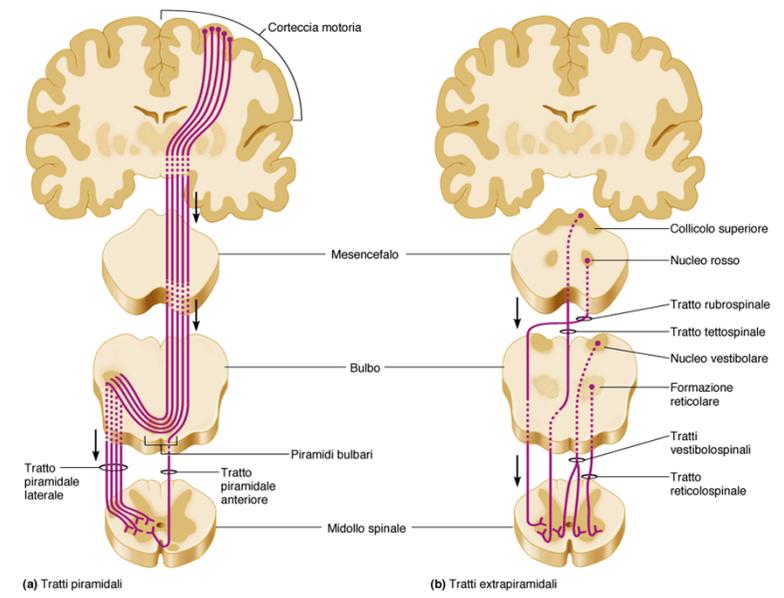


FIGURA 9.22 Tratti piramidali ed extrapiramidali. (a) Tratti piramidali. Il tratto piramidale laterale è prevalentemente crociato, mentre il tratto piramidale anteriore è prevalentemente diretto. (b) Tratti extrapiramidali. Questi tratti includono tutti i tratti motori ad esclusione di quelli piramidali; alcuni sono crociati, altri no e altri sono bilaterali.