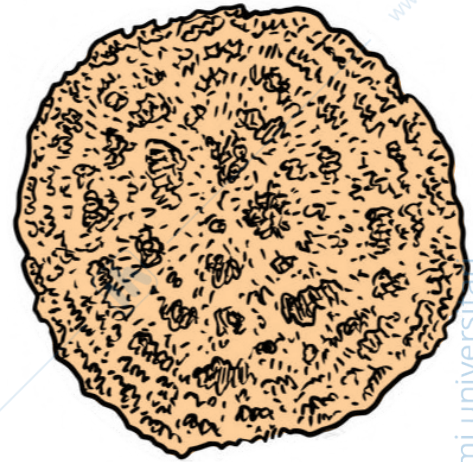


Lezione 1

Incominciamo cercando di capire come si è sviluppato il nostro cervello, come ha avuto origine un sistema così sofisticato come il nostro sistema nervoso.

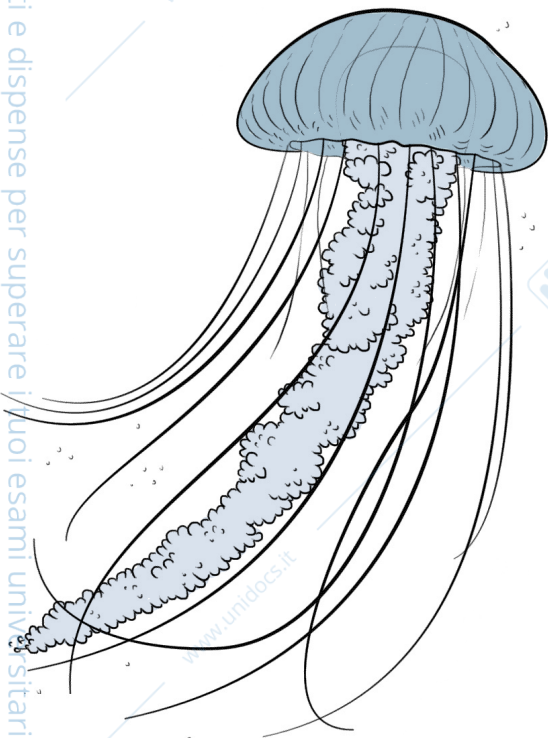
Torniamo molto, molto indietro, a milioni di anni fa, e partiamo proprio dai primi organismi viventi, gli **organismi invertebrati**. Erano organismi molto semplici, chiamati organismi unicellulari, in cui le cellule non erano differenziate, quindi non svolgevano compiti differenti. Da quelli unicellulari si passa a quelli pluricellulari in cui le cellule iniziano a differenziarsi, cioè a svolgere compiti diversi, e tra questi abbiamo le cosiddette spugne.

Le spugne hanno una caratteristica fondamentale: non si possono muovere, nascono in un punto, si sviluppano in quel punto e lì muoiono; non hanno neuroni e non possiedono cellule che ne ricordino nemmeno lontanamente il funzionamento.



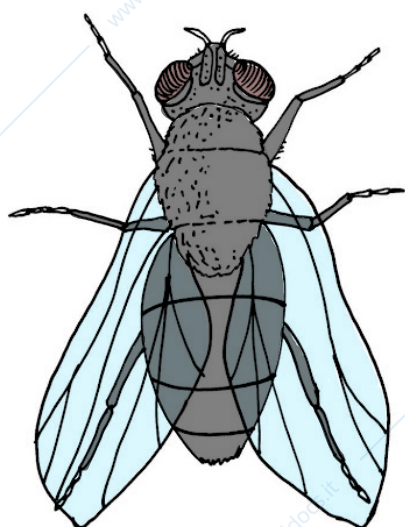
A questo punto dalle spugne ci si evolve e si passa alle meduse, momento che rappresenta un passaggio nell'evoluzione cruciale. Nonostante siano ancora organismi molto semplici, fanno una cosa fondamentale: sono staccate dall'ambiente in cui si sviluppano, possono muoversi. Cosa vuol dire potersi muovere e perché si possono muovere? Si possono muovere innanzi tutto perché compaiono delle cellule che si contraggono, contraendosi ecco che le meduse possono muoversi nel mare. Ovviamente non sono dei movimenti molto complessi, molto distanti, sono comunque in balia delle onde, però possono muoversi. Cosa vuol dire potersi muovere fondamentalmente? Vuol dire due aspetti fondamentali: il primo aspetto vuol dire poter andare a cercare del cibo, per poter cercare del cibo c'è bisogno però di cellule che ci dicano esattamente che tipo di cibo c'è nel mondo in cui ci troviamo, ecco che compaiono delle cellule che elaborano degli stimoli sensoriali.

Quindi la prima cosa del potersi muovere è poter andare a cercare del cibo. L'altro aspetto fondamentale è scappare da un ambiente ostile e da un possibile predatore. Quindi ecco che la possibilità di muoversi rappresenta un passaggio evolutivo fondamentale, perché da una parte ci consente di cercare un ambiente migliore e dall'altra ci consente di scappare. Il passaggio chiave è quindi dato dalla comparsa degli elementi contrattili che consentono alle meduse di muoversi, a fianco agli elementi contrattili compaiono delle cellule molto rudimentali che servono per elaborare gli stimoli dell'ambiente.



Ovviamente sono ancora cellule molto rudimentali che percepiscono in maniera molto grossolana variazioni degli stimoli luminosi, variazione della gravità, della temperatura, però ecco che iniziano a comparire dei recettori sensoriali, qualcosa che elabora l'ambiente e lo fa sapere all'essere vivente. Manca però un punto chiave. Abbiamo qualcosa che inizia a elaborare l'ambiente in cui ci troviamo e qualcosa che ci consente di muoverci, manca il punto di raccordo, ciò che riceve le informazioni sensoriali, le elabora e decide come muoversi. Ecco che nelle meduse compaiono per la prima volta evolutivamente degli abbozzi di neuroni, delle cellule molto semplici. Nel nostro cervello abbiamo conservato addirittura queste cellule rudimentali, che funzionano come cellule nervose. Ecco che però deve comparire un sistema cellulare che integri le informazioni sensoriali e decida quali movimenti effettuare. A questo punto negli invertebrati dalle meduse passiamo via via ad organismi più complessi in cui si assiste a un'evoluzione del sistema nervoso che ritroveremo anche nel nostro cervello.

Che cosa succede in questi organismi? Ecco che nei plattelminti (vermi piatti → verme solitario) le cellule nervose iniziano ad aggregarsi, ad avvicinarsi le une con le altre a formare degli ammassi che vengono chiamando gangli. Quindi compaiono le cellule nervose nelle meduse ed ecco che evolutivamente queste cellule iniziano a cercare di stare più vicine perché così possono scambiarsi più rapidamente e più facilmente le informazioni. Iniziano ad ammassarsi e iniziano a raggrupparsi nella parte anteriore, ecco un'altra tendenza chiave del nostro cervello: formare degli aggregati di neuroni nella porzione anteriore del nostro corpo, che corrisponderà poi alla nostra testa. A fianco a questa tendenza a raggrupparsi in gangli ecco che ovviamente c'è bisogno di controllare tutto quanto il nostro corpo e quindi vedete che da questi ammassi nella porzione anteriore escono dei veri e propri cordoni in cui le nostre cellule nervose si diramano a prendere contatto, a controllare tutto il nostro corpo (dal midollo spinale escono tutti i nervi che controllano i nostri muscoli ecc.)



Sempre negli invertebrati le cose diventano via via più complesse perché, passando ad esempio agli insetti, ecco che compaiono dei veri e propri organi di senso: le cellule nervose iniziano a differenziarsi, a specializzarsi. Alcune di queste cellule nervose iniziano a essere deputate esclusivamente a elaborare gli stimoli sensoriali. Compaiono degli occhi estremamente complessi e sofisticati, un sistema gustativo e un sistema olfattivo, formati da cellule nervose modificate e specializzate per elaborare quella modalità sensoriale. Anche in quel caso avremo la tendenza a raggruppare un numero sempre maggiore di neuroni nella porzione anteriore e poi da lì a uscire dei neuroni che controllano tutto quanto l'organismo del soggetto.

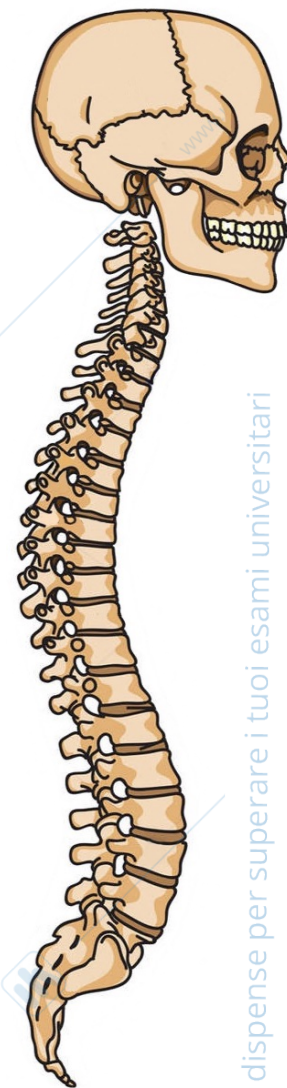
Passiamo finalmente ai vertebrati: nei vertebrati continuano a migliorarsi, potenziarsi e amplificarsi tutte quelle spinte evolutive che abbiamo visto fino ad adesso. Continuano ad aggregarsi neuroni nella porzione anteriore a formare quello che viene chiamato encefalo. Quindi ecco che quella tendenza evolutiva nei vertebrati da origine al vero e proprio cervello. Dall'encefalo fuoriesce un vero e proprio cordone (nel caso dei vertebrati si chiama midollo spinale, serve per controllare l'ambiente interno, per controllare i muscoli, per ricevere le informazioni sensoriali provenienti, ad esempio, dalla cute) che si porta nella nostra schiena da cui escono dei prolungamenti (nervi) che servono per controllare continuamente e costantemente il nostro ambiente interno, i nostri muscoli, e per ricevere le informazioni dall'ambiente esterno.

Altra caratteristica che contraddistingue i vertebrati dagli invertebrati è che il sistema nervoso, poiché un sistema fondamentale per la sopravvivenza della specie, viene protetto da delle ossa: ecco quindi che l'encefalo è coperto dal cranio e il midollo spinale viene protetto dalla colonna vertebrale. Via via il nostro encefalo tende ad aumentare di volume (correlazione fra aumento del peso del corpo e aumento del volume del cervello). Cosa può essere successo nel corso dell'evoluzione per far comparire funzioni cerebrali sempre più sofisticate? Sembra che ci possano essere due eventi cruciali che hanno facilitato la comparsa di queste funzioni. Il primo evento, che vedremo evolutivamente comparire nei mammiferi, ma aumenta enormemente nei primati e soprattutto nell'uomo,

è l'aumento della connettività cerebrale, cioè il nostro singolo neurone evolutivamente diventa collegato a un numero sempre maggiore di altri neuroni, aumenta la capacità che hanno i neuroni di ricevere, elaborare e integrare contemporaneamente informazioni di molte nature differenti per creare una visione unitaria del mondo in cui ci troviamo.

A fianco a questo, quello che si osserva è che nel nostro cervello iniziano a specializzarsi ulteriormente determinate funzioni: compaiono dei sistemi che servono per controllare il nostro ambiente interno, per controllare i nostri muscoli, gli stimoli sensoriali. A fianco a questi circuiti cerebrali ne

compaiono di altri altamente specializzati: alcuni di questi servono per dare un connotato emotivo ed affettivo alle nostre esperienze. Quindi a fianco dei circuiti prettamente sensoriali e motori iniziano a comparire dei circuiti emotivi. A fianco ai circuiti emotivi iniziano a comparire altre aree altamente cognitive che servono proprio per pensare, per interagire e per pianificare l'interazione con l'ambiente esterno (corteccia prefrontale).



I neuroni e le cellule gliali

Il nostro cervello e sistema nervoso è formato da due diversi tipi di elementi:

- i neuroni;
- le cellule gliali.

Il Sistema Nervoso è quel complesso apparato di cellule e fibre che consente la percezione degli stimoli esterni, l'immagazzinamento delle informazioni, la loro elaborazione congiunta e la definizione di risposte comportamentali adeguate. Considerata la complessità del ruolo svolto da questo sistema, la sua struttura si è evoluta in maniera sinergica alle crescenti esigenze di integrazione di un sempre maggior numero di informazioni nel cervello degli animali superiori.

Sebbene la frazione cellulare più conosciuta di questo sistema siano i neuroni, essi rappresentano solo un della componente cellulare totale; il restante è occupato da cellule di supporto, divise in gruppi eterogenei, di origine prevalentemente ectodermica, definite nel loro insieme cellule gliali o cellule della glia.

Nel loro complesso le cellule gliali hanno un ruolo di sostegno dei neuroni, ne garantiscono e regolano il nutrimento agendo sulla loro capacità di interagire con i capillari cerebrali, permettono un isolamento e protezione delle fibre nervose e la riparazione dei danni in caso di lesioni.

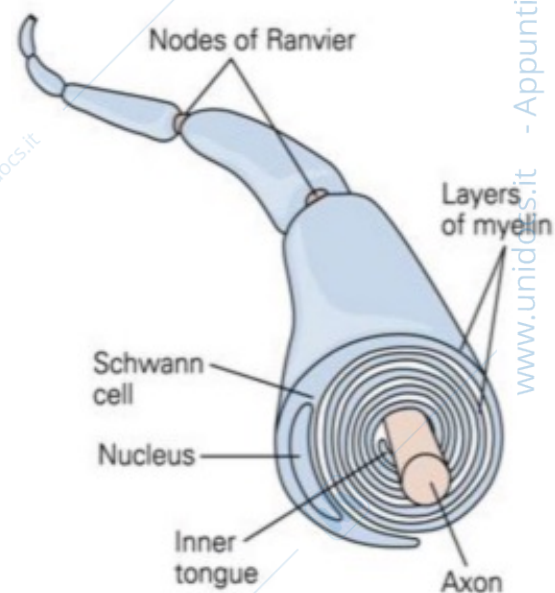
Le cellule gliali a loro volta vengono suddivise in due famiglie:

- cellule gliali anatomicamente più grandi formano la cosiddetta macroglia;
- le cellule gliali più piccole formano la microglia → servono per pulire i residui del metabolismo del nostro cervello.

A loro volta, nella macroglia troviamo tre tipi di cellule:

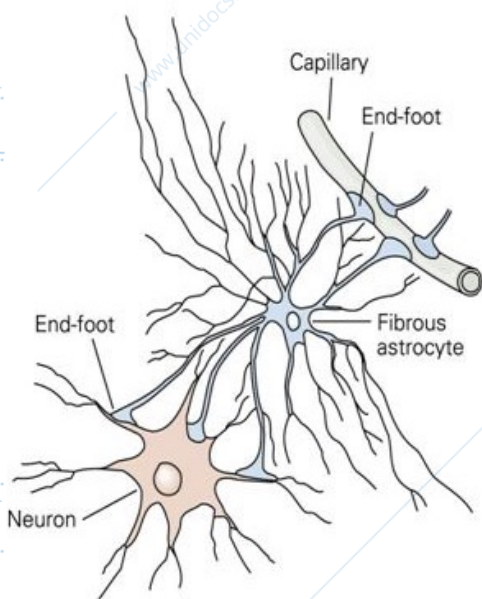
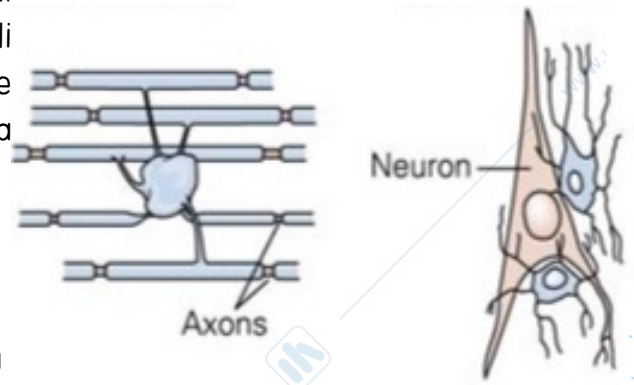
- le cellule di Schwann: sono un caratteristico tipo di cellule della glia. Si ritrovano solo nel sistema nervoso periferico, mentre nel sistema nervoso centrale il loro compito è assolto da un'altra classe di cellule gliali, gli oligodendrociti.

Le cellule di Schwann hanno il compito di formare una struttura che avvolge in maniera discontinua l'assone, detta guaina mielinica, esclusiva dei vertebrati e che conferisce una efficienza maggiore al trasporto dell'informazione nervosa. Oltre a questo, le cellule di Schwann svolgono anche un ruolo protettivo, poiché rivestono l'assone, e sono coinvolte nel processo di rigenerazione del terminale assonico dei motoneuroni in caso di danneggiamento di quest'ultimo. Le cellule di Schwann prendono contatto con il terminale dell'assone e iniziano ad avvolgersi intorno ad esso, formando una spesso strato di mielina che ricopre il terminale e prende il nome di guaina mielinica. La guaina non ricopre per intero l'assone, poiché tra una cellula di Schwann e la successiva insiste un piccolo spazio non mielinizzato, detto nodo di Ranvier.



• **gli oligodendrociti:** questa classe di cellule gliali tipiche del Sistema Nervoso Centrale sono di fondamentale importanza nella trasmissione dell'informazione nei vertebrati, poiché vanno a formare la cosiddetta "guaina mielinica".

Queste cellule avvolgono gli assoni formando, con essi, le "fibre nervose" e li isolano dall'ambiente esterno. Questo isolamento consente all'informazione elettrochimica di viaggiare molto più velocemente. Per questo motivo, lo sviluppo delle straordinarie capacità cerebrali dei vertebrati si è potuto realizzare grazie alla comparsa di questa particolare struttura; alcune importanti e purtroppo molto gravi malattie che coinvolgono il Sistema Nervoso, come le varie forme di Sclerosi, sono infatti collegate a difetti nella struttura della guaina mielinica.



• **gli astrociti:** sono la classe di cellule gliali più abbondante del tessuto nervoso e svolgono una funzione indispensabile di supporto ai neuroni, partecipando anche attivamente ai processi di diffusione dell'informazione nel cervello. Inoltre, gli astrociti hanno un ruolo molto importante nella protezione del tessuto cerebrale dai danni causati da agenti patogeni o sostanze tossiche. In generale, la forma delle cellule è di tipo stellato, con un corpo cellulare più o meno grande a seconda del tipo di astrocita da cui si dipartono numerosi filamenti che conferiscono alla cellula un aspetto digitato. Queste estroflessioni, di dimensione variabile e più o meno ramificate, vanno a prendere contatto con i capillari cerebrali donando agli astrociti la capacità di interagire con il trasporto di sostanze chimiche verso il cervello.

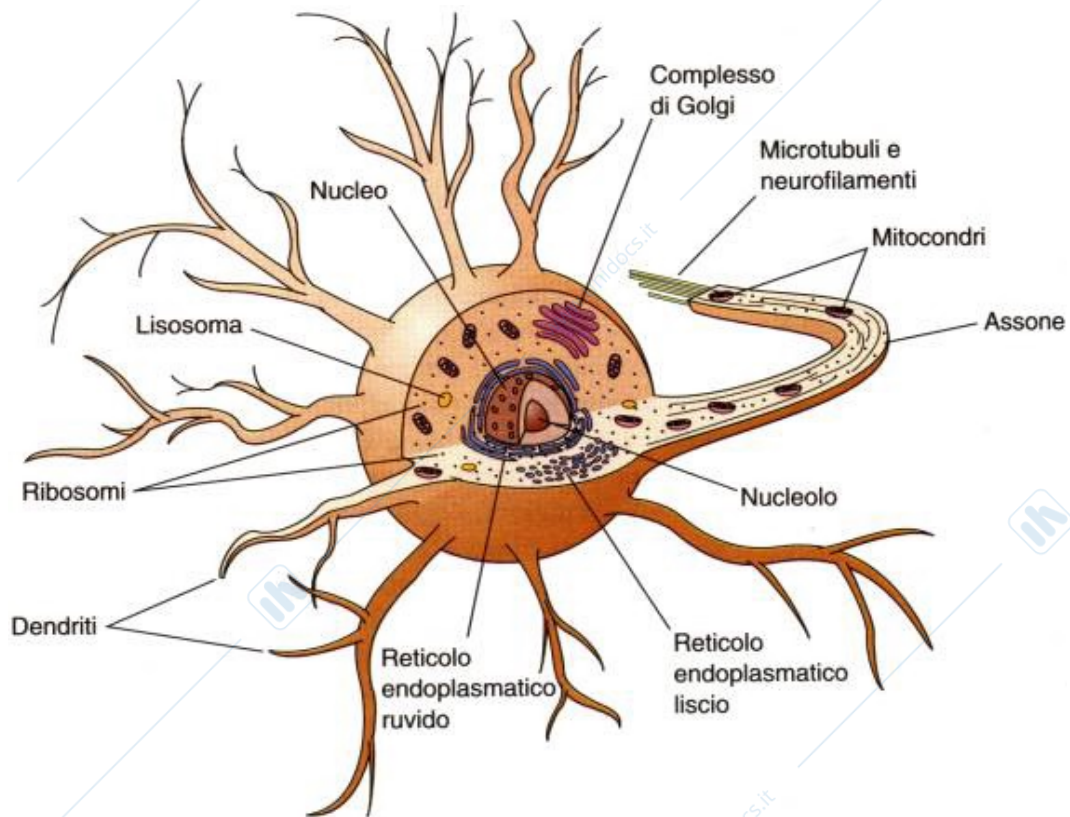
Nonostante il riconoscimento delle funzioni relative al controllo dell'informazione neurochimica, rimangono comunque in piedi le inferenze circa il loro ruolo di protezione e nutrimento dei neuroni. Andiamo pertanto ad osservare da vicino le modalità di svolgimento di questi delicati compiti.

Funzione protettiva e trofica degli astrociti: da questo punto di vista gli astrociti lavorano proteggendo i neuroni sia dall'attacco di organismi patogeni che dall'assorbimento di sostanze tossiche. Il primo compito è svolto grazie alla capacità di fagocitosi di cui queste cellule sono dotate, che gli garantisce la possibilità di neutralizzare eventuali microrganismi pericolosi. L'azione di protezione dalle sostanze tossiche è determinata invece dalla capacità di operare come filtro cellulare sulle sostanze presenti nei capillari cerebrali.

Grazie all'intima connessione esistente tra i pedicelli ed i capillari, infatti, i primi riescono ad assorbire selettivamente dal flusso sanguigno le sostanze in esso presenti, rilasciando poi nello spazio interstiziale solo quelle necessarie al nutrimento dei neuroni. Nell'esercitare questa azione, gli astrociti si associano ad altri elementi strutturali andando a formare la Barriera Emato-Encefalica.

Regolazione del passaggio dell'informazione: gli astrociti intervengono direttamente regolando e modulando la risposta del tessuto nervoso alle sollecitazioni neurochimiche. Per esercitare questa funzione, gli astrociti sono capaci, da un lato, di regolare la concentrazione di ioni nello spazio interstiziale e dall'altro di modulare il flusso dei neurotrasmettitori fino a bloccarlo del tutto, assorbendo queste molecole prima che esse raggiungano i neuroni.

La regolazione della concentrazione ionica avviene soprattutto a carico di ioni quali sodio, potassio e calcio, coinvolti nella realizzazione dei potenziali d'azione e quindi del trasferimento del segnale elettrochimico.



Il sistema nervoso è costituito da un tipo particolare di cellula, il neurone. Tuttavia esso non è l'unica cellula a costituire il tessuto nervoso, vi sono anche altri tipi cellulari, detti complessivamente cellule gliali o cellule della glia e ulteriormente suddivise in microglia e macroglia, un tempo definite cellule accessorie e i cui importanti compiti oggi sono emersi in maniera più preponderante anche.

Il neurone, chiamato anche cellula nervosa, consiste di numerose parti: il soma, i dendriti, l'assone.

È caratterizzato dalla capacità di captare informazioni dall'ambiente esterno o da altri neuroni, elaborarle in funzione di altre informazioni in arrivo su di essi, e produrre a loro volta un'informazione, cioè un impulso nervoso che è trasmesso a cellule bersaglio, rappresentate da altri neuroni o da cellule effettrici. Uno dei principi fondamentali che governano i neuroni è il **Principio della Polarizzazione Dinamica**. Tale principio afferma che il flusso di informazione che percorre il neurone segue un percorso unidirezionale:

l'informazione arriva sui dendriti o sul corpo cellulare del neurone, che rappresentano le strutture di ricezione dei segnali nervosi, è elaborata dal corpo cellulare stesso e,

se in grado di indurre la produzione di un impulso nervoso, è infine incanalata lungo l'assone, che ha funzione di struttura di emissione del segnale, percorrendolo completamente fino alle sue terminazioni. Giunta alle terminazioni assoniche, l'informazione è trasmessa a una o più cellule bersaglio attraverso le strutture sinaptiche.

Vediamo meglio nel dettaglio le singole parti del nostro neurone, partendo dai dendriti.

La parola "dendrite" deriva dal termine greco "albero", poichè tali neuriti assomigliano ai rami di un albero che si estendono dal soma. I dendriti di un singolo neurone sono chiamati collettivamente albero dendritico; ciascun ramo è chiamato ramo dendritico. Poichè i dendriti funzionano come antenne del neurone, sono coperti da migliaia di sinapsi. I dendriti di alcuni neuroni sono ricoperti da strutture specializzate chiamate spine dendritiche che ricevono alcuni tipi di input sinaptico e servono per aumentare ulteriormente i punti di contatto. Una volta che i dendriti hanno ricevuto tante informazioni diverse e le hanno trasformate in correnti elettriche, queste vengono inviate al corpo cellulare.

Il corpo cellulare o soma è la parte centrale del neurone, di forma approssimativamente sferica. Il fluido acquoso interno alla cellula, chiamato citosol, è una soluzione salinica ricca di potassio che è separata dall'esterno dalla membrana neuronale. Insieme al soma vi è una serie di strutture ricoperte da membrana chiamate collettivamente organuli. Gli organuli più importanti sono il nucleo, il reticolo endoplasmatico rugoso, il reticolo endoplasmatico liscio, l'apparato del Golgi e i mitocondri. Tutto ciò che è contenuto all'interno dei confini della membrana cellulare, escluso il nucleo, viene chiamato citoplasma.

Il corpo cellulare ha due funzioni fondamentali:

- riceve, integra e processa le informazioni dai dendriti;
- contiene il nucleo, posizionato centralmente. All'interno del nucleo vi sono i cromosomi, che contengono il materiale genetico, cioè il DNA. Il DNA presente in ognuno dei nostri neuroni è lo stesso presente anche nel fegato, di reni o in altri organi. Ciò che li distingue sono le specifiche porzioni di DNA che vengono utilizzate per assemblare la cellula. Questi segmenti di DNA sono chiamati geni. La "lettura" del DNA viene chiamata espressione genetica e il prodotto finale è la sintesi di particolari molecole chiamate proteine. Vedremo come le informazioni che il nostro neurone riceve dai dendriti possono andare a modificare l'espressione dei geni per far regolare, esprimere o inibire determinati geni. Questo processo di sintesi proteica avviene grazie alle molecole di mRNA.

A questo punto questi impulsi passano dai dendriti all'assone: una struttura che si trova solo nei neuroni ed è altamente specializzata per il trasporto dell'informazione a distanza nel sistema nervoso attraverso un sistema di trasporto in cui le proteine sintetizzate vengono raggruppate all'interno delle vescicole, che si muovono rotolando lungo il citoscheletro. Il citoscheletro è una specie di "impalcatura" che conferisce al neurone la sua forma caratteristica, formato da microtuboli, microfilamenti e neurofilamenti.

Esistono due diversi tipi di trasporto:

- il trasporto assonico: porta le proteine molto rapidamente (40 cm al giorno), questo trasporto può andare sia dal corpo cellulare verso la periferia, ma può anche servire per portare dalla periferia del corpo cellulare tutte quelle proteine che si sono danneggiate e che poi andranno distrutte;

- il **flusso assoplasmatico**: tipo di trasporto molto più lento (1 mm al giorno), che va soltanto dal corpo cellulare fino alla fine del nostro neurone, serve per ricambiare quelle parti più strutturali del nostro neurone.

Dal nostro corpo cellulare, ecco che le informazioni possono essere inviate alle strutture bersaglio attraverso l'assone: il corpo cellulare può decidere di rispondere a quelle informazioni, mandando delle correnti elettriche alle strutture bersaglio.

Nei nostri neuroni noi abbiamo un solo assone. Quando arriva vicino ai suoi bersagli l'assone si ramifica, così da prendere contatto con più di essi (terminazioni ramificate dell'assone). Per portare i segnali a distanza c'è bisogno che questa corrente non si dissipi: ecco che nella maggior parte dei mammiferi, gli assoni sono ricoperti dalla guaina mielinica, che serve per aumentare la conduzione del segnale elettrico.

