

# Indice

## CAPITOLO 1

### Un invito alla neurobiologia

#### Influenza di natura e cultura sul funzionamento cerebrale e sul comportamento

- 1.1 Gli studi sui gemelli possono rivelare le influenze di natura e cultura 1
- 1.2 Esempi di “natura”: gli animali presentano comportamenti istintivi 3
- 1.3 Un esempio di “cultura”: i barbagianni adattano la loro mappa uditiva sulla base di una mappa visiva alterata 4

#### Com'è organizzato il sistema nervoso?

- 1.4 Il sistema nervoso è formato da neuroni e glia 8
- 1.5 I singoli neuroni sono stati visualizzati per la prima volta attraverso l'uso della colorazione di Golgi alla fine del XIX secolo 8

#### **BOX 1.1** Il dibattito tra Ramón y Cajal e Golgi: perché gli scienziati commettono errori? 10

- 1.6 La tecnologia del XX secolo conferma la dottrina del neurone 11
- 1.7 Nei neuroni dei vertebrati in genere l'informazione fluisce dai dendriti ai corpi cellulari e agli assoni 12
- 1.8 I neuroni trasmettono informazioni attraverso i cambiamenti del potenziale di membrana e il rilascio di neurotrasmettitori 14
- 1.9 I neuroni funzionano nel contesto di specifici circuiti neurali 16

#### **BOX 1.2** Tipologie più comuni di circuiti neurali 18

- 1.10 Regioni cerebrali specifiche svolgono funzioni specifiche 19
- 1.11 Il cervello utilizza mappe per organizzare le informazioni 22
- 1.12 Il cervello è un enorme dispositivo computazionale che funziona in parallelo 23

#### Metodologia generale 25

- 1.13 Osservazione e misurazione sono le basi delle scoperte scientifiche 26
- 1.14 Gli esperimenti di perturbazione stabiliscono cause e meccanismi 26

#### SOMMARIO 27

#### LETTURE CONSIGLIATE 28

## CAPITOLO 2

### Vie di segnalazione nei neuroni

#### Proprietà cellulari ed elettriche dei neuroni 30

- 2.1 I neuroni seguono il dogma centrale della biologia molecolare e le regole per il trasporto intracellulare delle vescicole 30

- 2.2 Sebbene alcune proteine dendritiche e assoniche siano tradotte localmente, la maggior parte viene trasportata attivamente dal soma 32

- 2.3 Il citoscheletro determina le basi per la polarità neuronale e dirige il trasporto intracellulare 34

#### **BOX 2.1** Come sono state scoperte le chinesine? 37

- 2.4 Canali e trasportatori muovono i soluti passivamente o attivamente attraverso le membrane dei neuroni 39

- 2.5 I neuroni sono polarizzati elettricamente anche a riposo grazie a un gradiente di concentrazione ai lati della membrana e alla differente permeabilità di alcuni ioni 40

- 2.6 La membrana plasmatica dei neuroni può essere paragonata a un circuito elettrico 43

#### **BOX 2.2** Un'analisi più approfondita dei circuiti R-C 45

- 2.7 I modelli di circuiti elettrici possono essere utilizzati per analizzare il flusso di ioni attraverso la membrana plasmatica gliale e neuronale 46

- 2.8 Le proprietà elettriche passive dei neuroni: i segnali elettrici si modificano nel tempo e si riducono con la distanza 47

- 2.9 Proprietà elettriche attive dei neuroni: la depolarizzazione sopra-soglia innesca un potenziale d'azione 50

#### Come si propagano i segnali elettrici dal corpo cellulare del neurone al suo terminale assonico? 52

- 2.10 Il potenziale d'azione inizia con una depolarizzazione indotta dall'ingresso di ioni  $\text{Na}^+$  52

- 2.11 Variazioni sequenziali, dipendenti dal voltaggio, nella conduttanza del  $\text{Na}^+$  e del  $\text{K}^+$  sono responsabili del potenziale d'azione 53

- 2.12 Il potenziale d'azione è un evento “tutto o nulla”, rigenerativo, che si propaga unidirezionalmente lungo l'assone 55

- 2.13 I potenziali d'azione si propagano più velocemente in assoni di diametro più grande e in assoni mielinizzati 57

#### **BOX 2.3** Interazioni assone-glia in fisiologia e patologia 59

- 2.14 Il patch clamp consente lo studio del flusso di corrente attraverso singoli canali ionici 61

- 2.15 Il clonaggio dei geni che codificano i canali ionici permette di studiarne la struttura e la funzione 63

- 2.16 La struttura cristallografica rivela le basi atomiche delle proprietà dei canali ionici 65

<b>BOX 2.4</b> Diversi canali ionici per funzioni diverse	67	<b>3.17</b> I recettori ionotropici del GABA e della glicina sono canali Cl <sup>-</sup> che mediano l'inibizione	101
<b>SOMMARIO</b>	69	<b>3.18</b> Tutti i recettori metabotropici innescano cascate mediate da proteine G	103
<b>LETTURE CONSIGLIATE</b>	70	<b>BOX 3.3</b> Le proteine G sono "interruttori" molecolari	106
<b>CAPITOLO 3</b>		<b>3.19</b> Un paradigma del segnale mediato dai recettori GPCR: i recettori β-adrenergici attivano il cAMP come secondo messaggero	106
<b>Vie di segnalazione attraverso le sinapsi</b>	72	<b>3.20</b> Le subunità α e βγ delle proteine G attivano vie di segnalazione diverse che alterano le proprietà di conduttanza della membrana	107
<b>Come viene controllato il rilascio del neurotrasmettitore nel terminale presinaptico?</b>	72	<b>3.21</b> I recettori metabotropici possono agire anche sul terminale presinaptico per modulare il rilascio del neurotrasmettitore	109
<b>3.1</b> L'arrivo del potenziale d'azione al terminale presinaptico provoca il rilascio del neurotrasmettitore	72	<b>3.22</b> La segnalazione attraverso i recettori GPCR comprende diversi meccanismi di amplificazione e terminazione del segnale	111
<b>3.2</b> I neurotrasmettitori vengono rilasciati in quantità discrete	74	<b>BOX 3.4</b> Traduzione del segnale e segnalazione mediata dalle tirosina chinasi	112
<b>BOX 3.1</b> La distribuzione binomiale, la distribuzione di Poisson e il calcolo della probabilità di rilascio del neurotrasmettitore	75	<b>3.23</b> La depolarizzazione postsinaptica può indurre l'espressione di nuovi geni	114
<b>3.3</b> I neurotrasmettitori vengono rilasciati quando le vescicole sinaptiche si fondono con la membrana plasmatica	75	<b>3.24</b> I dendriti sono sofisticati dispositivi di integrazione	116
<b>3.4</b> Il rilascio del neurotrasmettitore è controllato dall'entrata di Ca <sup>2+</sup> nel terminale presinaptico	77	<b>3.25</b> Le sinapsi sono situate strategicamente in specifiche posizioni sul neurone postsinaptico	119
<b>3.5</b> Le proteine SNARE ed SM mediano la fusione delle vescicole sinaptiche	79	<b>BOX 3.5</b> Sinapsi elettriche	121
<b>BOX 3.2</b> Dalle tossine ai farmaci	81	<b>SOMMARIO</b>	123
<b>3.6</b> La sinaptotagmina funge da sensore del Ca <sup>2+</sup> per innescare la fusione delle vescicole sinaptiche	81	<b>LETTURE CONSIGLIATE</b>	124
<b>3.7</b> La zona attiva presinaptica è una struttura altamente organizzata	83	<b>CAPITOLO 4</b>	
<b>3.8</b> I neurotrasmettitori vengono eliminati in maniera efficace dalla fessura sinaptica mediante taglio enzimatico oppure mediante trasporto nei neuroni presinaptici o nelle cellule gliali	84	<b>La visione</b>	126
<b>3.9</b> Il recupero delle vescicole sinaptiche tramite endocitosi è essenziale per la continua trasmissione sinaptica	85	<b>In che modo i coni e i bastoncelli rilevano i segnali luminosi?</b>	126
<b>3.10</b> Le sinapsi possono indurre facilitazione o depressione	87	<b>4.1</b> Studi psicofisici hanno mostrato che i bastoncelli umani sono in grado di rilevare singoli fotoni	128
<b>3.11</b> Il sistema nervoso utilizza numerosi neurotrasmettitori	89	<b>4.2</b> Studi elettrofisiologici hanno identificato la risposta a un singolo fotone: la luce iperpolarizza i fotorecettori dei vertebrati	128
<b>Come agiscono i neurotrasmettitori sui neuroni postsinaptici?</b>	91	<b>BOX 4.1</b> La ricerca sulla visione utilizza vari modelli animali	130
<b>3.12</b> L'acetilcolina apre nella giunzione neuromuscolare canali cationici non selettivi	92	<b>4.3</b> La luce attiva la rodopsina, un recettore prototipico accoppiato a proteine G	130
<b>3.13</b> Il recettore dell'acetilcolina del muscolo scheletrico è un canale ionico ligando-dipendente	94	<b>4.4</b> I segnali indotti da fotoni sono fortemente amplificati da una cascata di trasduzione	130
<b>3.14</b> I recettori per i neurotrasmettitori sono ionotropici o metabotropici	95	<b>4.5</b> La diminuzione dei livelli di GMP ciclica innescata dalla luce conduce in modo diretto alla chiusura dei canali cationici	132
<b>3.15</b> I recettori glutammatergici AMPA e NMDA vengono attivati dal glutammato in condizioni diverse	97	<b>4.6</b> Il recupero della sensibilità rende possibile al sistema visivo di rispondere continuamente alla luce	133
<b>3.16</b> La densità postsinaptica è organizzata da proteine scaffold	100	<b>4.7</b> L'adattamento permette al sistema visivo di rilevare il contrasto all'interno di un ampio spettro di livelli di luce	135
		<b>4.8</b> I coni sono concentrati nella fovea per garantire la massima acuità visiva	137

4.9	I coni sono meno sensibili ma più veloci rispetto ai bastoncelli	138	4.29	Collegare la percezione alla decisione e all'azione: la microstimolazione dei neuroni in MT influenza la scelta del movimento	171
4.10	Per poter percepire il colore sono necessari fotorecettori con curve di sensibilità differenti	139	<b>SOMMARIO</b>		174
4.11	Gli esseri umani hanno tre tipi di coni	139	<b>LETTURE CONSIGLIATE</b>		175
4.12	La clonazione dei geni per le opsine dei coni ha messo in luce la base molecolare del rilevamento del colore	141	<b>CAPITOLO 5</b>		
4.13	Il daltonismo è causato da difetti nei geni per le opsine dei coni	142	<b>La formazione delle connessioni del sistema visivo</b>		177
<b>Come vengono analizzati nella retina i segnali che provengono dai coni e dai bastoncelli?</b>		142	<b>In che modo gli assoni delle cellule gangliari della retina raggiungono il tessuto bersaglio?</b>		177
4.14	Le cellule gangliari retiniche utilizzano campi recettivi centro-periferia per analizzare il contrasto	143	5.1	Esperimenti di rigenerazione del nervo ottico suggeriscono che gli assoni delle cellule RGC siano predeterminati per la formazione delle connessioni	178
4.15	Le cellule bipolari sono polarizzate o depolarizzate dalla luce a seconda di quali recettori per il glutammato esprimono	144	5.2	Le connessioni punto per punto tra la retina e il tetto ottico avvengono per chemioaffinità	180
4.16	L'inibizione laterale da parte delle cellule orizzontali determina i campi recettivi centro-periferia	146	5.3	Il tetto ottico posteriore respinge gli assoni retinici temporali	181
4.17	L'elaborazione in parallelo delle informazioni è consentita da diversi tipi di cellule retiniche e dalle loro specifiche connessioni	148	5.4	Gradienti di efrine e recettori Eph guidano la mappatura retino-tettale	182
4.18	Le RGC selettive per la direzione derivano dall'inibizione asimmetrica delle cellule amacrine	149	<b>Box 5.1</b>	<b>Biologia molecolare della crescita degli assoni</b>	185
4.19	Il colore viene percepito confrontando i segnali provenienti dai coni con diverse sensibilità spettrali	151	5.5	Un unico gradiente non è sufficiente a specificare un asse	187
4.20	Le stesse cellule e gli stessi circuiti retinici possono essere utilizzati per scopi diversi	154	5.6	Attraversare o non attraversare: questo è il problema	189
<b>In che modo vengono elaborate le informazioni nella corteccia visiva?</b>		155	<b>Box 5.2</b>	<b>Biologia cellulare e vie di segnalazione nel cono di crescita</b>	190
4.21	Le informazioni retiniche sono rappresentate topograficamente nel nucleo genicolato laterale e nella corteccia visiva	155	<b>In che modo l'esperienza e l'attività neuronale contribuiscono alla formazione delle connessioni?</b>		192
<b>BOX 4.2</b>	<b>Le cellule gangliari retiniche intrinsecamente fotosensibili hanno diverse funzioni</b>	156	5.7	La deprivazione monoculare riduce considerevolmente lo sviluppo della corteccia visiva	192
4.22	I campi recettivi dei neuroni dell'LGN sono simili a quelli delle RGC	157	5.8	Gli input competitivi sono sufficienti a produrre una segregazione spaziale nel tessuto bersaglio	194
4.23	I neuroni della corteccia visiva primaria rispondono a linee e bordi	158	5.9	Le colonne di dominanza oculare nella corteccia V1 e gli strati occhio-specifici nel nucleo LGN si sviluppano mediante una segregazione graduale degli input occhio-specifici	195
4.24	In che modo i neuroni della corteccia visiva acquisiscono i loro campi recettivi?	160	5.10	I neuroni retinici mostrano onde spontanee di attività prima che si instauri la percezione visiva	196
4.25	Cellule con caratteristiche simili sono organizzate verticalmente nella corteccia visiva	161	5.11	Le onde retiniche e l'attività correlata guidano la segregazione degli input occhio-specifici	198
4.26	Le informazioni normalmente fluiscono dallo strato 4 agli strati 2/3 e poi agli strati 5/6 nella neocorteccia	163	5.12	La regola di Hebb: l'attività correlata rafforza le sinapsi	200
<b>BOX 4.3</b>	<b>Analisi dei microcircuiti neocorticali</b>	165	5.13	Una molecola di Hebb: il recettore NMDA agisce come un rilevatore di coincidenza	203
4.27	Le informazioni visive vengono elaborate in vie parallele	166	<b>Box 5.3</b>	<b>La formazione attività-dipendente delle connessioni nel sistema vibrissa-barrel dei roditori dipende dal recettore NMDA</b>	204
4.28	Le cellule per il riconoscimento facciale formano un network specializzato nella corteccia temporale dei primati	169	<b>In che modo i determinanti molecolari e l'attività neuronale interagiscono?</b>		207

<b>5.14</b>	Le efrine e le onde retiniche agiscono in parallelo per formare una precisa mappa retino-collicolare	207	<b>6.11</b>	Come <i>C. elegans</i> codifica a livello dei neuroni sensitivi le scelte comportamentali	241
<b>5.15</b>	Le efrine e le onde retiniche collaborano nella formazione delle mappe retinotopiche nella corteccia visiva	208	<b>6.12</b>	I neuroni sensitivi di <i>C. elegans</i> sono attivati dalla scomparsa dell'odore e richiedono circuiti ON e OFF	242
<b>5.16</b>	Aspetti diversi della formazione delle connessioni del sistema visivo si basano in maniera differenziale su segnali molecolari e sull'attività neuronale	209	<b>6.13</b>	I sistemi olfattivi di insetti e mammiferi hanno molte somiglianze	243
<b>Lo sviluppo del sistema visivo nella <i>Drosophila</i>: il collegamento tra destino cellulare e specificità delle connessioni</b>			<b>6.14</b>	Il lobo antennale trasforma l'input degli ORN per una rappresentazione più efficiente da parte dei neuroni di proiezione	245
<b>5.17</b>	L'interazione cellula-cellula determina il destino cellulare dei fotorecettori: l'esempio di R7	214	<b>6.15</b>	Odori con rilevanza comportamentale innata utilizzano canali di elaborazione olfattiva specifici	248
<b>5.18</b>	Diverse vie di segnalazione parallele partecipano all'innervazione strato-specifica degli assoni R7 e R8	217	<b>6.16</b>	La rappresentazione olfattiva nei centri superiori è stereotipata o stocastica a seconda che il centro diriga un comportamento innato o appreso	250
<b>SOMMARIO</b>		220	<b>Gusto: mangiare o non mangiare?</b>		251
<b>LETTURE CONSIGLIATE</b>		221	<b>6.17</b>	I mammiferi hanno cinque modalità gustative: dolce, amaro, umami, salato e acido	252
<b>CAPITOLO 6</b>			<b>6.18</b>	Dolce e umami sono rilevati da eterodimeri della famiglia T1R dei recettori accoppiati a proteine G	253
<b>Olfatto, gusto, udito e sensibilità somatica</b>		223	<b>6.19</b>	L'amaro viene percepito grazie a una famiglia di circa 30 recettori T2R accoppiati a proteine G	254
<b>Come percepiamo gli odori?</b>		223	<b>6.20</b>	I gusti acido e salato coinvolgono specifici canali ionici	255
<b>6.1</b>	Il legame di una sostanza odorosa (un odorante) apre un canale ionico regolato da nucleotide ciclico nel recettore del neurone olfattivo	224	<b>6.21</b>	L'attivazione di specifici recettori del gusto conferisce specifiche percezioni gustative	256
<b>6.2</b>	Il Ca <sup>2+</sup> coordina il recupero e l'adattamento olfattivo	226	<b>Udito: come sentiamo e localizziamo i suoni?</b>		257
<b>6.3</b>	Gli odoranti sono rappresentati dall'attivazione combinata dei neuroni recettoriali olfattivi	227	<b>6.22</b>	I suoni vengono convertiti in segnali elettrici dai canali ionici mecano-dipendenti nelle stereociglia delle cellule ciliate	258
<b>6.4</b>	I recettori olfattivi sono codificati da centinaia di geni nei mammiferi	228	<b>6.23</b>	Le frequenze sonore sono rappresentate come una mappa tonotopica nella coclea	261
<b>6.5</b>	I polimorfismi nei geni dei recettori olfattivi contribuiscono alle differenze individuali nella percezione olfattiva	229	<b>6.24</b>	Le proprietà motorie delle cellule ciliate esterne amplificano i segnali acustici e affinano la sintonizzazione delle frequenze	264
<b>6.6</b>	Ogni neurone recettoriale olfattivo (ORN) esprime un singolo recettore olfattivo	230	<b>6.25</b>	I segnali acustici vengono elaborati da più nuclei del tronco encefalico prima di raggiungere la corteccia	266
<b>6.7</b>	Gli ORN che esprimono uno specifico recettore olfattivo sono ampiamente distribuiti nel naso	231	<b>6.26</b>	Nel barbagianni la posizione di un suono viene determinata confrontando le tempistiche e il livello dei suoni che raggiungono le due orecchie	267
<b>6.8</b>	Gli ORN che esprimono lo stesso recettore olfattivo proiettano i loro assoni al medesimo glomerulo	233	<b>6.27</b>	I meccanismi di localizzazione di un suono dei mammiferi differiscono da quelli del barbagianni	270
<b>6.9</b>	I circuiti del bulbo olfattivo trasformano la rappresentazione degli odori mediante l'inibizione laterale	234	<b>6.28</b>	La corteccia uditiva analizza suoni complessi e biologicamente importanti	271
<b>6.10</b>	Gli input olfattivi sono organizzati in modo diverso in aree corticali differenti	236	<b>Box 6.2</b>	<b>Il sistema vestibolare percepisce il movimento e l'orientamento della testa</b>	274
<b>Box 6.1</b>	<b>Il sistema olfattivo accessorio dei mammiferi è specializzato per rilevare i feromoni e i segnali dei predatori</b>	238	<b>Percezione somato-sensoriale: come percepiamo i movimenti del corpo, il tatto, la temperatura e il dolore?</b>		277
<b>Come percepiscono gli odori vermi e moscerini?</b>		240	<b>6.29</b>	Molti tipi di neuroni sensitivi servono per codificare stimoli somato-sensoriali diversi	279

<b>6.30</b>	Le cellule di Merkel e alcuni neuroni sensitivi tattili utilizzano Piezo2 come canale di meccanotrasduzione	282	<b>7.11</b>	La comunicazione bidirezionale trans-sinaptica dirige l'assemblaggio delle sinapsi	323
<b>Box 6.3</b>	Canali di meccanotrasduzione nei vermi e nei moscerini	282	<b>7.12</b>	Gli astrociti stimolano la formazione e la maturazione delle sinapsi	325
<b>6.31</b>	I canali TRP sono tra i principali responsabili della sensibilità termica, chimica e dolorifica	285	<b>7.13</b>	L'attività neurale e la competizione perfezionano la connettività neuromuscolare	327
<b>6.32</b>	La sensazione può essere il prodotto dell'integrazione centrale: l'esempio della distinzione tra prurito e dolore	287	<b>7.14</b>	Il pruning degli assoni durante lo sviluppo perfeziona la specificità delle connessioni	328
<b>6.33</b>	I segnali tattili e di dolore sono trasmessi al cervello attraverso vie parallele	289	<b>7.15</b>	Le neurotrofine prodotte dalle cellule bersaglio sostengono la sopravvivenza dei neuroni sensitivi, motori e del sistema simpatico	330
<b>6.34</b>	Il dolore è soggetto a modulazioni sia periferiche che centrali	292	<b>L'assemblaggio dei circuiti olfattivi: come si formano le mappe neurali?</b>		333
<b>6.35</b>	Il legame dell'attività neuronale alla percezione tattile: dalla fibra sensitiva alla corteccia	294	<b>7.16</b>	Le mappe neurali possono essere continue, discrete o una combinazione delle due	333
<b>SOMMARIO</b>		296	<b>7.17</b>	Nel topo i recettori olfattivi guidano l'innervazione degli assoni dei neuroni ORN regolando l'espressione di molecole della crescita degli assoni	335
<b>LETTURE CONSIGLIATE</b>		298	<b>7.18</b>	Gli assoni dei neuroni olfattivi si organizzano mediante interazioni repulsive prima di raggiungere il bersaglio	337
<b>CAPITOLO 7</b>			<b>7.19</b>	La regolazione attività-dipendente dell'adesione e della repulsione perfeziona l'innervazione dei glomeruli	339
<b>La formazione delle connessioni del sistema nervoso</b>			<b>7.20</b>	L'origine e l'ordine di comparsa dei neuroni di proiezione di <i>Drosophila</i> specificano quali glomeruli vengono innervati dai loro dendriti	340
<b>In che modo viene determinata la specificità delle connessioni nel sistema nervoso durante lo sviluppo?</b>			<b>7.21</b>	Gradienti di determinanti ed etichette molecolari discrete controllano l'innervazione dei dendriti dei neuroni di proiezione	342
<b>7.1</b>	Il sistema nervoso è altamente organizzato in seguito a eventi precoci dello sviluppo	302	<b>7.22</b>	L'interazione sequenziale tra assoni dei neuroni olfattivi limita la loro scelta del bersaglio	343
<b>7.2</b>	La neurogenesi e la migrazione producono molti tipi di neuroni che occupano posizioni specifiche	304	<b>7.23</b>	Molecole d'interazione omofila determinano la specificità delle connessioni tra partner sinaptici	344
<b>7.3</b>	Il destino cellulare viene diversificato dalle divisioni asimmetriche e dalle interazioni cellula-cellula	306	<b>In che modo circa 20 000 geni specificano 10<sup>14</sup> connessioni?</b>		346
<b>7.4</b>	La regolazione trascrizionale delle molecole coinvolte nella crescita degli assoni associa il destino cellulare alla formazione delle connessioni neurali	308	<b>7.24</b>	Alcuni geni possono produrre molte varianti proteiche	346
<b>7.5</b>	Oltrepassare la linea mediana: l'azione combinata di recettori per la direzione di crescita degli assoni specifica la scelta della traiettoria degli assoni	312	<b>7.25</b>	I gradienti di proteine possono specificare connessioni diverse	347
<b>7.6</b>	Oltrepassare la linea mediana: gli assoni cambiano risposta alle molecole guida nei bersagli intermedi	314	<b>7.26</b>	Le stesse molecole possono essere utilizzate per molteplici funzioni	348
<b>7.7</b>	La via della polarità cellulare ha un ruolo nel determinare se un prolungamento neuronale diventerà un assone o un dendrite	316	<b>7.27</b>	Le stesse molecole possono essere utilizzate in tempi diversi e in molte sedi	348
<b>7.8</b>	L'apparato di secrezione locale è essenziale per la morfogenesi dei dendriti e l'organizzazione dei microtubuli	318	<b>7.28</b>	L'uso combinatorio di molecole della connettività può ridurre il numero di molecole necessarie alla formazione dei circuiti	349
<b>7.9</b>	La repulsione omofila permette alle ramificazioni assoniche e dendritiche di evitarsi reciprocamente	319	<b>7.29</b>	Suddividere le decisioni in molteplici passaggi può conservare le molecole e aumentare l'affidabilità	350
<b>7.10</b>	La selezione del sito subcellulare della sinaptogenesi utilizza meccanismi sia attrattivi che repulsivi	322	<b>7.30</b>	Molte connessioni non hanno bisogno di essere specificate a livello di sinapsi individuali o di neuroni	351



- 7.31** La connettività può essere determinata dall'attività neuronale e dall'esperienza 351

**SOMMARIO** 352

**LETTURE CONSIGLIATE** 353

## CAPITOLO 8

### I sistemi motori e regolatori

**Come viene controllato il movimento?** 356

- 8.1** La contrazione muscolare è mediata dallo scivolamento dei filamenti di actina e miosina ed è regolata dal  $Ca^{2+}$  intracellulare 356

- 8.2** Le unità motorie all'interno del gruppo motorio sono reclutate in modo sequenziale dalle piccole alle grandi 358

- 8.3** I motoneuroni ricevono input diversi e complessi 361

- 8.4** I generatori di schemi centrali coordinano la contrazione ritmica dei muscoli durante la locomozione 362

- 8.5** Le proprietà intrinseche dei neuroni e i loro schemi di connessione producono output ritmici in un modello di generatore centrale di schemi 365

- 8.6** Il midollo spinale utilizza molti generatori di schemi centrali per controllare la locomozione 367

- 8.7** Il tronco encefalico contiene nuclei specifici per il controllo motorio 369

- 8.8** Il cervelletto è necessario per il controllo fine del movimento 371

- 8.9** I gangli della base partecipano all'inizio e alla selezione dei programmi motori 374

- 8.10** Il movimento volontario è controllato dall'attività della popolazione di neuroni corticali motori in un sistema dinamico 378

- 8.11** L'attività di una popolazione di neuroni motori corticali può essere usata per controllare dispositivi protesici neurali 381

**Come fa il cervello a regolare le funzioni degli organi interni?** 383

- 8.12** I sistemi simpatico e parasimpatico svolgono ruoli complementari nella regolazione della fisiologia corporea 384

- 8.13** Il sistema nervoso autonomo è un sistema regolatore a più strati 386

- 8.14** L'ipotalamo regola diverse funzioni corporee di base mediante l'omeostasi e la secrezione di ormoni 387

**Come viene regolata la nutrizione?** 389

- 8.15** Esperimenti di lesione all'ipotalamo e di parabiosi indicano che la nutrizione viene inibita da un segnale di feedback negativo del corpo 389

- 8.16** Gli studi sui topi mutanti hanno portato alla scoperta del segnale di feedback della leptina proveniente dai tessuti adiposi 390

- 8.17** I neuroni POMC e AgRP nel nucleo arcuato sono regolatori centrali dell'alimentazione 392

- 8.18** Molti segnali di feedback e molte vie neurali interagiscono per regolare la nutrizione 394

**Come sono regolati i ritmi circadiani e il sonno?** 396

- 8.19** I ritmi circadiani sono guidati da un feedback a circuito trascrizionale autoinibitorio, conservato dai moscerini ai mammiferi 396

- 8.20** Nei moscerini la sintonizzazione è raggiunta per mezzo della degradazione, indotta dalla luce, dei regolatori del ritmo circadiano 398

- 8.21** I neuroni pacemaker del nucleo soprachiasmatico dei mammiferi integrano gli input e coordinano gli output 399

- 8.22** Il sonno è molto diffuso nel regno animale e nei mammiferi manifesta caratteristici schemi nell'elettroencefalogramma 401

- 8.23** Il ciclo sonno-veglia dei mammiferi è regolato da molteplici sistemi di neurotrasmettitori e neuropeptidi 403

**Box 8.1** I sistemi neuromodulatori 404

- 8.24** Perché dormiamo? 407

**SOMMARIO** 409

**LETTURE CONSIGLIATE** 410

## CAPITOLO 9

### Il comportamento sessuale

**In che modo i geni specificano il comportamento sessuale nel moscerino della frutta?** 413

- 9.1** Il corteggiamento della *Drosophila* segue un rituale stereotipato che è istintivo 413

- 9.2** Il gene *Fruitless (Fru)* è essenziale per molti aspetti del comportamento sessuale 414

- 9.3** Una gerarchia di determinazione sessuale specifica lo splicing sesso-specifico di *Fru* che produce  $Fru^M$  per i maschi 414

- 9.4** L'espressione di  $Fru^M$  nelle femmine è sufficiente per produrre la maggior parte dei comportamenti di corteggiamento maschile 415

- 9.5** L'attività dei neuroni  $Fru^M$  promuove il comportamento maschile di corteggiamento 416

- 9.6** I neuroni sensitivi  $Fru^M$  elaborano segnali sensoriali relativi all'accoppiamento 418

- 9.7** I neuroni centrali  $Fru^M$  integrano le informazioni sensoriali e coordinano la sequenza comportamentale 420

- 9.8** I neuroni  $Fru^M$  nel cordone nervoso ventrale regolano l'output comportamentale relativo all'accoppiamento 422

- 9.9** I neuroni equivalenti a  $Fru^M$  nelle femmine promuovono la ricettività femminile al corteggiamento 423

- 9.10**  $Fru^M$  e Doublesex (*Dsx*) regolano la morte cellulare programmata nel dimorfismo sessuale 424

<b>9.11</b> Dsx e Fru <sup>M</sup> controllano il cablaggio neuronale sessualmente dimorfico	426	<b>10.1</b> La memoria può essere esplicita o implicita, a breve termine o a lungo termine. Acquisizioni da pazienti amnesici	455
<b>9.12</b> Anche il comportamento innato può essere modificato dall'esperienza	427	<b>10.2</b> Ipotesi I: la memoria è immagazzinata come forza delle connessioni sinaptiche nei circuiti neurali	457
<b>BOX 9.1</b> Il canto degli uccelli: natura, cultura e dimorfismo sessuale	428	<b>10.3</b> Ipotesi II: l'apprendimento modifica le forze delle connessioni sinaptiche	459
<b>Come sono regolati i comportamenti sessuali nei mammiferi?</b>	430	<b>Come viene raggiunta la plasticità sinaptica?</b>	460
<b>9.13</b> Il gene Sry sul cromosoma Y determina la differenziazione del maschio attraverso la produzione di testosterone	430	<b>10.4</b> Il potenziamento a lungo termine (LTP) dell'efficacia sinaptica può essere indotto con la stimolazione ad alta frequenza	460
<b>9.14</b> Testosterone ed estradiolo sono i principali ormoni sessuali	431	<b>10.5</b> Il LTP a livello della sinapsi ippocampale CA3 → CA1 mostra specificità dell'input, cooperatività e associatività	461
<b>9.15</b> L'esposizione precoce al testosterone causa nelle femmine un tipico comportamento sessuale maschile	433	<b>10.6</b> Il recettore NMDA è un rilevatore di coincidenza per l'induzione del LTP	462
<b>9.16</b> Nei roditori il testosterone esercita il suo effetto organizzativo principalmente attraverso i recettori dell'estrogeno	434	<b>10.7</b> Il coinvolgimento dei recettori AMPA a livello della superficie postsinaptica è il meccanismo principale di espressione del LTP	463
<b>9.17</b> La comunicazione tra il cervello e le gonadi dà inizio alla maturazione sessuale durante la pubertà e mantiene l'attività sessuale negli adulti	435	<b>10.8</b> La autofosforilazione della CaMKII crea una memoria molecolare che collega l'induzione e l'espressione del LTP	465
<b>9.18</b> Gli ormoni sessuali specificano il numero dei neuroni sessualmente dimorfici regolando la morte cellulare programmata	437	<b>10.9</b> La depressione a lungo termine diminuisce l'efficacia sinaptica	466
<b>9.19</b> Gli ormoni sessuali regolano anche le connessioni neuronali sessualmente dimorfiche	438	<b>10.10</b> La plasticità dipendente dal tempo dello spike può regolare l'efficacia sinaptica in modo bidirezionale	468
<b>9.20</b> I nuclei sessuali dimorfici definiscono le vie nervose dai sistemi olfattivi all'ipotalamo	439	<b>10.11</b> Anche l'integrazione dendritica nel neurone postsinaptico contribuisce alla plasticità sinaptica	469
<b>9.21</b> Mentre il sistema olfattivo principale è essenziale per l'accoppiamento, il sistema olfattivo accessorio distingue i partner sessuali nei topi	440	<b>10.12</b> Le cellule postsinaptiche possono produrre messaggeri retrogradi per regolare il rilascio del neurotrasmettitore da parte dei loro partner presinaptici	470
<b>BOX 9.2</b> Il corteggiamento nella lucertola unisessuale	442	<b>10.13</b> I cambiamenti a lungo termine delle forze di connessione comportano la formazione di nuove sinapsi	471
<b>9.22</b> La stessa popolazione neuronale può controllare molteplici comportamenti in femmine e maschi	443	<b>Box 10.1</b> Etichettamento sinaptico: mantenere la specificità dell'input alla luce di una nuova espressione genica	473
<b>9.23</b> Il comportamento parentale è attivato dall'accoppiamento ed è regolato da specifiche popolazioni di neuroni ipotalamici	445	<b>Qual è la relazione tra apprendimento e plasticità sinaptica?</b>	474
<b>9.24</b> Due neuropeptidi, l'ossitocina e la vasopressina, regolano il legame di coppia e il comportamento genitoriale	447	<b>10.14</b> Gli animali presentano molte forme di apprendimento	475
<b>BOX 9.3</b> Una funzione ancestrale del neuropeptide simile a ossitocina/vasopressina nel comportamento sessuale	449	<b>10.15</b> L'abituazione e la sensibilizzazione nell' <i>Aplysia</i> sono mediate da modificazioni della forza sinaptica	478
<b>SOMMARIO</b>	451	<b>10.16</b> Nell' <i>Aplysia</i> sia la memoria a breve termine che la memoria a lungo termine coinvolgono la segnalazione del cAMP	480
<b>LETTURE CONSIGLIATE</b>	452	<b>10.17</b> Il condizionamento olfattivo nella <i>Drosophila</i> necessita della comunicazione del cAMP	482
<b>CAPITOLO 10</b>		<b>10.18</b> I neuroni dei corpora pedunculata della <i>Drosophila</i> sono il sito della convergenza SC-SI per il condizionamento olfattivo	484
<b>Memoria, apprendimento e plasticità sinaptica</b>			
<b>Preludio: che cosa è la memoria e come viene acquisita tramite l'apprendimento?</b>	456		

<b>Box 10.2</b> Cellule di posizione, cellule a griglia e rappresentazioni spaziali	486	<b>11.9</b> L'aggregazione di proteine ripiegate non correttamente è associata a molte malattie neurodegenerative	523
<b>10.19</b> Nei roditori l'apprendimento spaziale e la memoria dipendono dall'ippocampo	489	<b>11.10</b> Il morbo di Parkinson deriva dalla morte dei neuronidopaminergici della substantia nigra	525
<b>10.20</b> Molte manipolazioni che alterano il LTP dell'ippocampo alterano anche la memoria spaziale	489	<b>11.11</b> L'aggregazione e la diffusione dell' $\alpha$ -sinucleina sono tra le caratteristiche principali del morbo di Parkinson	526
<b>10.21</b> Dalla correlazione alla causalità: revisione dell'ipotesi della matrice di peso sinaptico	491	<b>11.12</b> La disfunzione mitocondriale è cruciale per la patogenesi del morbo di Parkinson	527
<b>Box 10.3</b> Come trovare un engramma	492	<b>11.13</b> Il trattamento del morbo di Parkinson: L-dopa, stimolazione cerebrale profonda e terapia della sostituzione cellulare	529
<b>Qual è la sede dell'apprendimento e dove, nel cervello, viene immagazzinata la memoria?</b>	494	<b>Box 11.2</b> Produrre neuroni da cellule staminali embrionali, cellule pluripotenti indotte e fibroblasti	531
<b>10.22</b> La neocorteccia contribuisce all'immagazzinamento a lungo termine della memoria esplicita	494	<b>11.14</b> Le diverse malattie neurodegenerative condividono aspetti comuni e mostrano al contempo caratteristiche peculiari	532
<b>10.23</b> L'amigdala ha un ruolo cruciale nel condizionamento alla paura	497	<b>Le malattie psichiatriche</b>	533
<b>Box 10.4</b> I microcircuiti dell'amigdala centrale	499	<b>11.15</b> La schizofrenia può essere parzialmente alleviata da farmaci che interferiscono con la funzione dopaminergica	534
<b>10.24</b> La dopamina ha un ruolo cruciale nell'apprendimento basato sulla ricompensa	500	<b>11.16</b> I disturbi dell'umore sono stati trattati agendo sul metabolismo dei neurotrasmettitori monoamminici	536
<b>10.25</b> Le esperienze precoci possono lasciare tracce di memoria di lunga durata che facilitano l'apprendimento adulto	503	<b>11.17</b> La modulazione dell'inibizione GABAergica può alleviare i sintomi dei disturbi d'ansia	538
<b>Box 10.5</b> La memoria può essere formata dall'attivazione di popolazioni casuali di neuroni corticali	503	<b>11.18</b> Le sostanze che causano dipendenza dirottano il sistema di ricompensa del cervello aumentando l'azione dei neuroni dopaminergici della VTA	540
<b>SOMMARIO</b>	507	<b>11.19</b> Gli studi di genetica sugli esseri umani indicano che molti geni contribuiscono alle malattie psichiatriche	542
<b>LETTURE CONSIGLIATE</b>	508	<b>Box 11.3</b> Come raccogliere e interpretare dati genetici di esseri umani per studiare le malattie cerebrali	543
<b>CAPITOLO 11</b>		<b>Le malattie dello sviluppo neurologico</b>	546
<b>Le malattie cerebrali</b>		<b>11.20</b> Le disabilità intellettive e i disturbi dello spettro autistico sono causati da mutazioni in molti geni	546
<b>La malattia di Alzheimer e altre malattie neurodegenerative</b>	510	<b>11.21</b> La sindrome di Rett è causata da alterazioni in MeCP2, un regolatore dell'espressione genica globale	548
<b>11.1</b> La malattia di Alzheimer è caratterizzata dal deposito di molte placche amiloidi e dai grovigli neurofibrillari nel cervello	511	<b>11.22</b> La MeCP2 agisce principalmente nei neuroni postmitotici per regolare la loro maturazione e funzione	549
<b>11.2</b> Le placche amiloidi consistono principalmente di aggregati di frammenti proteolitici della proteina precursore dell'amiloide ( <i>amyloid precursor protein</i> , APP)	512	<b>11.23</b> Il ripristino dell'espressione della MeCP2 nell'età adulta fa regredire le alterazioni in un modello murino della sindrome di Rett	550
<b>11.3</b> Mutazioni nella APP e nella $\gamma$ -secretasi umana causano la malattia di Alzheimer familiare precoce	513	<b>11.24</b> La sindrome della X fragile è causata dalla perdita di una proteina che lega l'RNA che regola la traduzione	552
<b>11.4</b> I modelli animali offrono strumenti importanti per studiare i meccanismi patogeni	516	<b>11.25</b> La riduzione della trasmissione del mGluR migliora la sintomatologia della X fragile nei modelli animali	553
<b>11.5</b> Il maggiore fattore di rischio per la malattia di Alzheimer è una variante dell'apolipoproteina E (ApoE)	517	<b>11.26</b> La disfunzione sinaptica è un meccanismo cellulare comune alla base delle malattie dello sviluppo neurologico e delle malattie psichiatriche	554
<b>11.6</b> La disfunzione della microglia contribuisce alla malattia di Alzheimer a esordio tardivo	519		
<b>11.7</b> Come possiamo curare la malattia di Alzheimer?	519		
<b>Box 11.1</b> Lo sviluppo razionale di farmaci per trattare le malattie del cervello	521		
<b>11.8</b> Le malattie da prioni sono causate dalla propagazione di una modificazione conformazionale proteica indotta da proteine	522		



<b>11.27</b> Gli studi sulle malattie cerebrali e la ricerca neurobiologica di base progrediscono insieme	556	<b>12.16</b> La visione a colori tricromatica nei primati ebbe origine da variazioni e duplicazioni del gene dell'opsina dei coni	591
<b>Box 11.4</b> L'epilessia è un disturbo di eccitabilità dei circuiti neurali	557	<b>12.17</b> L'introduzione di un'opsina aggiuntiva dei coni negli animali dicromatici ha permesso una discriminazione superiore dello spettro	593
<b>SOMMARIO</b>	559	<b>L'evoluzione della struttura e dello sviluppo del sistema nervoso</b>	595
<b>LETTURE CONSIGLIATE</b>	560	<b>12.18</b> Tutti i bilateri hanno in comune un piano di organizzazione corporea, specificato da regolatori dello sviluppo conservati	595
<b>CAPITOLO 12</b>		<b>12.19</b> Lo sviluppo dell'occhio è controllato da fattori di trascrizione conservati nell'evoluzione	598
<b>L'evoluzione del sistema nervoso</b>		<b>12.20</b> La neocorteccia dei mammiferi è andata recentemente incontro a una rapida espansione	599
<b>Concetti e approcci generali nell'analisi dell'evoluzione</b>	563	<b>12.21</b> La dimensione della neocorteccia può essere alterata modificando i meccanismi della neurogenesi	601
<b>12.1</b> Gli alberi filogenetici mettono in relazione tutti gli organismi viventi in un contesto storico	563	<b>12.22</b> La specializzazione delle aree corticali può essere determinata dagli schemi di input	602
<b>Box 12.1</b> Quando è comparso il sistema nervoso?	566	<b>Box 12.4</b> Il fattore di trascrizione FoxP2 e l'evoluzione del linguaggio	605
<b>12.2</b> L'analisi cladistica distingue processi di cambiamento evolutivo	566	<b>SOMMARIO</b>	606
<b>12.3</b> La duplicazione genica, la diversificazione, la perdita e il riarrangiamento forniscono un ricco substrato per la selezione naturale	568	<b>LETTURE CONSIGLIATE</b>	608
<b>12.4</b> Alterare lo schema di espressione dei geni è un importante meccanismo per i cambiamenti evolutivi	570	<b>CAPITOLO 13</b>	
<b>12.5</b> La selezione naturale può agire a livelli diversi nel sistema nervoso in sviluppo e quello dell'adulto per aumentare la fitness	571	<b>Metodi di esplorazione</b>	
<b>Evoluzione della comunicazione neuronale</b>	572	<b>Modelli animali nella ricerca neurobiologica</b>	610
<b>12.6</b> I canali ionici sono comparsi sequenzialmente per mediare la segnalazione elettrica	572	<b>13.1</b> Alcuni invertebrati presentano neuroni grandi e identificabili per le ricerche elettrofisiologiche	610
<b>12.7</b> La mielinizzazione si è evoluta indipendentemente nei vertebrati e nei grandi invertebrati	574	<b>13.2</b> La <i>Drosophila</i> e il <i>C. elegans</i> permettono sofisticate manipolazioni genetiche	611
<b>12.8</b> Le sinapsi si sono originate probabilmente da giunzioni cellulari nei primi metazoi	575	<b>13.3</b> Diversi animali vertebrati offrono vantaggi tecnici o caratteristiche particolari	612
<b>12.9</b> I meccanismi di rilascio dei neurotrasmettitori sono stati cooptati dai processi secretori	577	<b>13.4</b> Topi, ratti e primati non umani sono importanti modelli per la ricerca neurobiologica sui mammiferi	613
<b>L'evoluzione dei sistemi sensoriali</b>	578	<b>13.5</b> Gli studi sugli esseri umani sono facilitati dalla lunga storia della medicina e della psicologia sperimentale e dalla recente rivoluzione genomica	614
<b>Box 12.2</b> La chemiotassi: dai batteri agli animali	579	<b>Tecniche genetiche e molecolari</b>	614
<b>12.10</b> I recettori accoppiati alle proteine G (GPCR) negli eucarioti sono recettori chemiosensitivi antichi	581	<b>13.6</b> La genetica diretta utilizza la mutagenesi casuale per identificare i geni che controllano complessi processi biologici	615
<b>12.11</b> I recettori chemiosensitivi negli animali sono principalmente recettori GPCR	583	<b>13.7</b> La genetica inversa interferisce con i geni predesignati per valutarne le funzioni	616
<b>12.12</b> Negli insetti due diverse famiglie di canali ionici mediati da ligando cooperano per la percezione degli odori	583	<b>Box 13.1</b> Ingegneria genomica nel sistema CRISPR-Cas 9	619
<b>12.13</b> Gli apparati sensibili alla luce basati su retinale e opsina si sono evoluti indipendentemente almeno due volte	585	<b>13.8</b> Il knockdown mediato dall'interferenza dell'RNA (RNAi) può anche essere usato per valutare la funzione del gene	620
<b>12.14</b> I neuroni fotorecettori si sono evoluti in due vie parallele	586	<b>13.9</b> L'analisi del mosaico genetico può identificare quale cellula sia cruciale per mediare l'azione di determinati geni	622
<b>Box 12.3</b> Darwin e l'evoluzione dell'occhio	588		
<b>12.15</b> La diversificazione dei tipi cellulari è un passaggio fondamentale nell'evoluzione dei circuiti retinici	589		

<b>13.10</b> Negli animali transgenici l'espressione transgenica può essere controllata nello spazio e nel tempo	623	<b>Box 13.2</b> Le registrazioni patch clamp sono utili per molti scopi	648
<b>13.11</b> L'espressione transgenica può essere ottenuta anche con la trasduzione virale e con altri metodi transitori	626	<b>13.22</b> L'imaging ottico può misurare l'attività di molti neuroni simultaneamente	649
<b>13.12</b> L'accesso a specifici tipi neuronali facilita l'analisi funzionale dei circuiti	627	<b>Box 13.3</b> Dalle preparazioni <i>in vitro</i> agli animali svegli e attivi: un confronto tra i metodi di registrazione	652
<b>13.13</b> Gli schemi di espressione genica possono essere determinati mediante svariate tecniche molto potenti	628	<b>13.23</b> L'inattivazione neuronale può essere utilizzata per rilevare quali neuroni siano essenziali per il funzionamento dei circuiti e per il comportamento	654
<b>13.14</b> Il sequenziamento del genoma rivela connessioni tra specie diverse e identifica le variazioni genetiche che contribuiscono alle malattie	629	<b>13.24</b> L'attivazione neuronale può stabilire se l'attività dei neuroni è sufficiente per il funzionamento dei circuiti e per il comportamento	657
<b>Tecniche anatomiche</b>	630	<b>13.25</b> L'optogenetica consente il controllo dell'attività di neuroni marcati geneticamente con una precisione al millisecondo	658
<b>13.15</b> L'analisi istologica rivela l'organizzazione complessiva del sistema nervoso	630	<b>13.26</b> Le connessioni sinaptiche possono essere mappate con metodi fisiologici e optogenetici	660
<b>13.16</b> La visualizzazione di singoli neuroni apre nuove prospettive per la comprensione del sistema nervoso	633	<b>Analisi comportamentali</b>	662
<b>13.17</b> Gli studi ad alto ingrandimento della struttura possono identificare caratteristiche chiave dell'organizzazione molecolare all'interno dei neuroni	636	<b>13.27</b> Lo studio del comportamento animale in ambiente naturale può rivelare repertori comportamentali e il loro valore adattativo	662
<b>13.18</b> La mappatura delle proiezioni neuronali consente di tracciare il flusso di informazioni attraverso regioni diverse del cervello	638	<b>13.28</b> Lo studio dei comportamenti in condizioni molto controllate facilita l'analisi delle loro basi neurali	664
<b>13.19</b> La mappatura delle connessioni sinaptiche rivela i circuiti neurali	641	<b>13.29</b> I test comportamentali possono essere utilizzati per valutare le funzioni dei geni e dei neuroni e per creare modelli delle malattie cerebrali umane	666
<b>La registrazione e la manipolazione dell'attività neuronale</b>	643	<b>Riassunto e prospettive</b>	669
<b>13.20</b> Le registrazioni extracellulari possono rilevare la scarica di singoli neuroni	643	<b>LETTURE CONSIGLIATE</b>	670
<b>13.21</b> Le registrazioni intracellulari e a cellula intera possono misurare l'input sinaptico, oltre alle frequenze di scarica	646	<b>Indice analitico</b>	673