

Quando membrane, proteine e sali creano elettricità.

di Elia Magrinelli

Editor: Olivia Candini

Revisori Esperti: Annalisa Zuccotti, Giorgio Grasselli

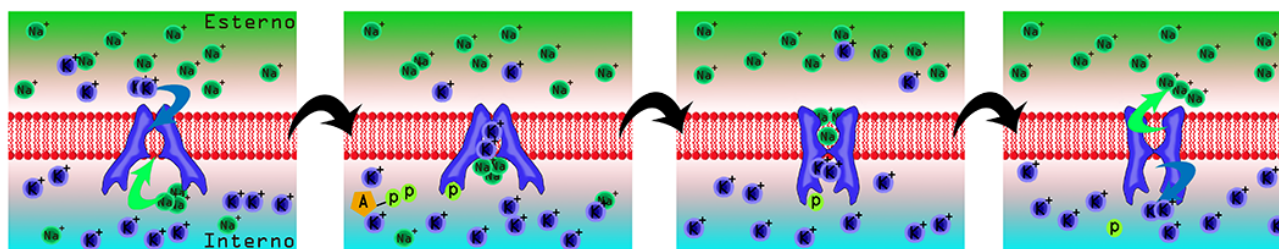
Revisori Naive: Michele Schiavina, Erika Ponzini



Parole Chiave: Biologia, Biologia Cellulare, Cervello, Medicina, Neuroni, Neuroscienze, Ricerca di Base, Ricerca in Vitro

Permalink: <http://informa.airicerca.org/2015/12/14/quando-membrane-proteine-e-sali-creano-elettricit>

doi: 10.13140/RG.2.2.12876.72328



Le cellule neuronali o neuroni costituiscono le unità fondamentali del sistema nervoso. L'intero funzionamento di questo sistema incredibilmente complesso si basa su una caratteristica peculiare di queste cellule, quella di essere eccitabili. Nell'immaginario comune l'attività nervosa viene associata all'invio di segnali elettrici e questa immagine, seppur riduttiva, è corretta. Come per i computer, la trasmissione del segnale attraverso l'elettricità è rapida, precisa e facilmente controllabile. Un segnale nervoso può iniziare, avere luogo e terminare nell'arco di millisecondi viaggiando anche per lunghe distanze. Per avere un'idea della velocità dei segnali nervosi proviamo a considerare un'attività sportiva, ad esempio il ping pong. I professionisti di questo sport riescono a imprimere velocità iniziali alla palla che raggiungono anche i 90 km/h. Considerando una distanza di 5 metri tra i due giocatori, la palla impiegherà 200 msec (1/5 di secondo) circa a raggiungere l'avversario. In questo breve tempo, il giocatore avrà osservato la traiettoria iniziale della palla, estrapolato il suo percorso, calcolato come muovere la racchetta in modo che questa incontri la traiettoria della palla per poterla respingere, inviato i comandi ai muscoli del corpo e risposto così all'attacco avversario! Altrettanta coordinazione e velocità consentono per esempio a un predatore di catturare la sua preda o, al contrario, alla preda di reagire fuggendo dal pericolo o difendendosi dall'attacco. In entrambe queste situazioni la rapidità rappresenta il fattore determinante per il successo di preda o predatore e la posta in gioco è davvero molto alta: la vita. In questo articolo introdurremo le nozioni fondamentali sulla struttura e il funzionamento dei neuroni, caratteristiche condivise dal sistema nervoso di molti organismi, dal più semplice, al più complesso. Infine descriveremo brevemente le metodologie più utilizzate per valutare e studiare l'attività dei neuroni.

Dai dendriti agli assoni, da un neurone all'altro.

Un aspetto molto importante dei neuroni è la loro forma, o meglio, le loro forme. Queste cellule dal punto di vista morfologico sono estremamente eterogenee e questa caratteristica è strettamente legata alla loro funzione. Il primo a descrivere le diverse tipologie di neuroni fu Santiago Ramón Y Cajal (1852 – 1934), medico, istologo e patologo spagnolo, vincitore del premio Nobel per la medicina nel 1906 insieme a Camillo Golgi (1843 - 1926), professore d'istologia e patologia all'università di Pavia. Gli studi di Cajal furono resi possibili dalla collaborazione con Golgi, il quale, nel suo piccolo laboratorio di Abbiategrasso, nell'intento di trovare il metodo ottimale per studiare la complicata istologia del sistema nervoso, mise a punto la colorazione cromo-argentea, oggi chiamata reazione di Golgi. Questa colorazione rappresenta il primo metodo in grado di rendere visibile l'intera morfologia dei neuroni anche nelle loro componenti più minute, ed è tutt'ora utilizzato. Ramón Y Cajal, grazie a questa collaborazione, riuscì a descrivere con molta precisione la morfologia di svariati tipi di neuroni in tutto il sistema nervoso. Per i suoi contributi pionieristici, che hanno posto le basi agli studi e le scoperte successive, Cajal è considerato uno dei padri della neurobiologia.

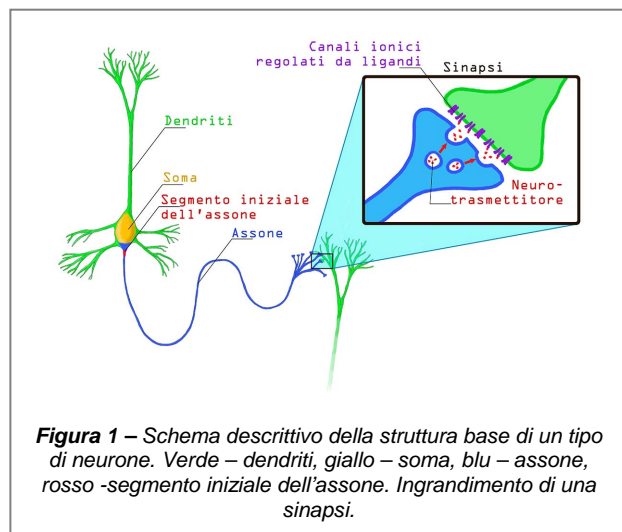


Figura 1 – Schema descrittivo della struttura base di un tipo di neurone. Verde – dendriti, giallo – soma, blu – assone, rosso -segmento iniziale dell'assone. Ingrandimento di una sinapsi.

In un neurone si possono distinguere tre parti principali: i dendriti, il soma e l'assone (Figura 1). I dendriti sono dei prolungamenti estremamente ramificati che si allargano in più direzioni dal soma, il corpo principale della cellula. Il numero e la forma dei dendriti cambia a seconda del tipo di neurone, ma la loro funzione principale è sempre la stessa: ricevere i segnali provenienti da altri neuroni. Il soma contiene il nucleo della cellula ed è la parte del neurone dalla quale si diramano tutti i dendriti e gli assoni: tutti i segnali raccolti dai vari dendriti arrivano al soma e qui si combinano per generare un solo risultato finale. Dal corpo cellulare emerge anche l'assone, che costituisce un'altra

estroflessione della membrana, ramificato però solamente alla sua terminazione. Rispetto ai dendriti inoltre l'assone è molto più sottile, è normalmente presente in una sola copia per neurone e ha la funzione di inviare i segnali elettrici ad altri neuroni, anziché riceverli. Un'altra caratteristica che differenzia i dendriti dagli assoni è la lunghezza: mentre i dendriti hanno lunghezze limitate, gli assoni possono raggiungere lunghezze notevoli (basta pensare che un singolo assone può percorrere tutta la lunghezza della gamba, per portare informazioni dalla spina dorsale al piede, e viceversa).

I neuroni sono sostenuti a livello energetico dalle cellule gliali che costituiscono parte integrante del sistema nervoso assolvendo funzioni essenziali. Un tipo particolare di cellule gliali, per esempio, avvolge gli assoni, proteggendoli e facilitando la trasmissione dei segnali. Il ruolo di queste cellule è fondamentale per il corretto funzionamento del sistema nervoso, tuttavia questo articolo si concentrerà solamente sulla funzione dei neuroni.

Potenziali di membrana e potenziali d'azione

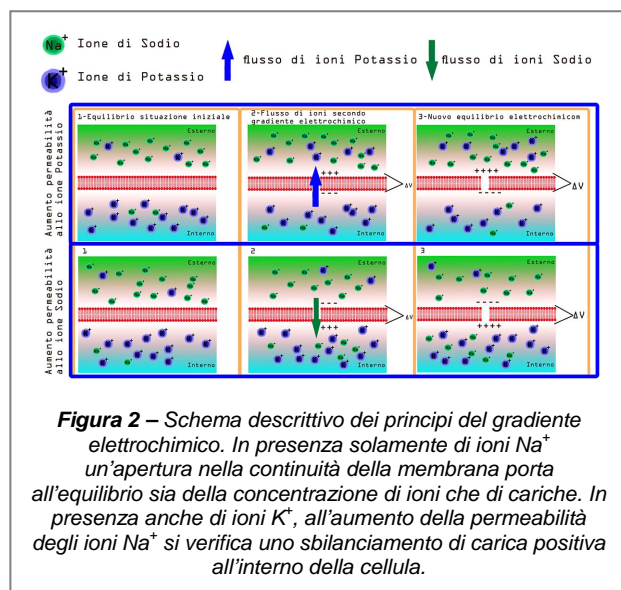
Come riescono le cellule a formare dei circuiti che generano elettricità? Probabilmente molti di voi conoscono il funzionamento dei circuiti elettrici artificiali, formati per esempio da un generatore di potenziale, come una batteria elettrica, da cavi metallici attraverso i quali scorre l'elettricità (sotto forma di elettroni) e magari da qualche resistenza, ad esempio una lampadina. Quali sono le differenze e le somiglianze tra i circuiti artificiali e i circuiti neuronali?

Ogni cellula, neuroni inclusi, distingue il suo spazio interno da quello esterno attraverso una membrana di lipidi. Questa barriera, detta membrana cellulare, blocca il passaggio di moltissime molecole; solamente l'acqua e poche piccole molecole prive di carica elettrica riescono ad attraversarla passivamente. Gli spazi acquosi all'interno e all'esterno della membrana cellulare sono costituiti da soluzioni che contengono diverse molecole, tra le quali diversi sali nella forma di ioni carichi. Gli ioni sono estremamente solubili in acqua, ma incapaci di attraversare la barriera di lipidi per via della loro carica elettrica.

Il comune sale da cucina per esempio, il cloruro di sodio (NaCl), è costituito da due ioni, uno di sodio (Na^+) ed uno di cloro (Cl^-), che si separano in soluzione acquosa. Questi ioni possiedono una carica elettrica in grado di attrarre o respingere altri ioni circostanti, influenzando quindi la disposizione di altre molecole cariche. Questo avviene anche tra l'interno e l'esterno dei neuroni dove il movimento degli ioni è influenzato dalle loro reciproche concentrazioni in soluzione e dalla somma totale delle cariche: l'insieme di questi due parametri è

chiamato potenziale elettrochimico, concetto che è stato teorizzato e dimostrato all'inizio del '900 da Walther Nernst e David E. Goldman .

In situazioni di riposo gli ioni più concentrati all'interno e all'esterno di un neurone sono rispettivamente il potassio (K^+) e il Na^+ . Poiché la membrana cellulare dei neuroni è normalmente più permeabile al K^+ , questo, diffondendo passivamente, tende a uscire dalla cellula. Questo fenomeno crea un accumulo di cariche positive all'esterno e modifica la differenza di voltaggio in prossimità della membrana, ovvero la differenza tra le cariche da una e dall'altra parte della membrana (Figura 2). Quando una cellula è al suo punto di equilibrio elettrochimico non si verificano correnti nette tra l'interno e l'esterno della cellula. Quando si modifica la permeabilità a un certo tipo di ione, questo si muove secondo il suo gradiente elettrochimico, creando una corrente netta e modificando il potenziale della membrana fino alla nuova situazione di equilibrio (Figura 2). Potete osservare questo principio in azione tramite un semplice programma gratuito creato dall'Università dell'Arizona (<http://www.nernstgoldman.physiology.arizona.edu/launch/>). La "batteria elettrica" della cellula non è quindi nient'altro che la differenza di potenziale tra l'interno e l'esterno della membrana cellulare.

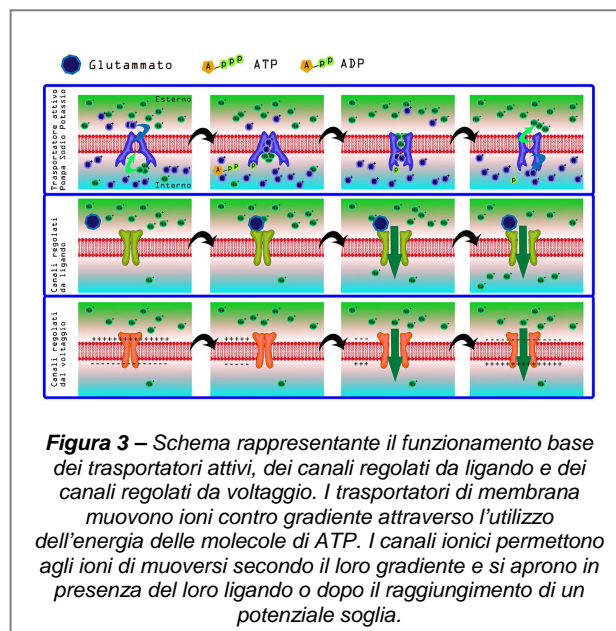


Consideriamo ora due compartimenti nei quali vi sono diverse concentrazioni di ioni Na^+ . Senza nulla che mantenga la separazione delle cariche, ovvero senza che la membrana impedisca il libero passaggio degli ioni, le cariche positive Na^+ migrano dalla zona più concentrata, l'esterno della cellula, alla zona meno concentrata, l'interno, creando così un passaggio di corrente (quello che succede quando chiudiamo un circuito elettrico con un interruttore). La membrana cellulare non permette liberamente questo passaggio, poiché ha

normalmente una bassa permeabilità agli ioni . Quando un neurone si attiva, quello che avviene è un'aumento della permeabilità allo ione Na^+ , che è così libero di attraversare la membrana cellulare entrando nel neurone e aumentandone la carica positiva interna, ovvero depolarizzandolo (Figura 2). Questa aumentata, temporanea permeabilità della membrana, che permette il fluire dall'esterno all'interno gli ioni Na^+ genera il potenziale d'azione . Cosa permette di controllare questo rapido scambio di ioni da un punto all'altro della barriera in modo estremamente specifico e regolato?

Trasportatori e canali di membrana

Le proprietà descritte in precedenza sono in maggior parte passive, derivanti cioè da parametri fisici determinati unicamente dagli elementi chimici che costituiscono la cellula e il suo ambiente circostante. Come anticipato, i neuroni sono comunque in grado di modificare e controllare attivamente la permeabilità della membrana e di conseguenza le concentrazioni degli ioni dentro e fuori la cellula; le loro membrane sono pertanto definite eccitabili. Cosa determina il potenziale di membrana di un neurone a riposo? Cosa permette il passaggio della corrente durante un potenziale d'azione? E infine, come riesce il neurone a ristabilire la sua condizione iniziale dopo un potenziale d'azione? La comprensione di questi fenomeni è fondamentale per capire il funzionamento dei neuroni e consente inoltre di studiarne e manipolarne il comportamento.



Consideriamo un neurone in una soluzione fisiologica. Al suo interno ci saranno delle concentrazioni di ioni diverse da quelle esterne. Se modifichiamo le concentrazioni all'esterno del neurone, come durante un potenziale d'azione, la cellula reagirà riportando alla condizione iniziale la concentrazione di ioni interna. Molta dell'energia dei

neuroni è infatti spesa per trasportare attivamente gli ioni attraverso la membrana, creando così le condizioni ideali per il suo funzionamento. I trasportatori attivi sono le uniche componenti della membrana in grado di trasportare ioni contro il loro gradiente elettrochimico: si tratta di proteine di membrana che usano energia, digerendo molecole di ATP (adenosin tri-fosfato) in molecole di ADP (adenosin di-fosfato), formando così il gradiente elettrochimico (Figura 3). Pertanto, se la batteria del neurone è il potenziale di membrana, i trasportatori attivi servono a ricaricare continuamente questa batteria. Sebbene siano funzionali per il mantenimento delle condizioni di equilibrio, questi trasportatori non possono essere usati in maniera conveniente per la trasmissione dei messaggi nervosi poiché, spostando pochi ioni alla volta dall'interno all'esterno della membrana renderebbero il processo lento e molto dispendioso dal punto di vista energetico.

Esiste una seconda categoria di proteine che mette in comunicazione l'interno e l'esterno dei neuroni, quella dei canali di membrana. Queste proteine sono in grado di far fluire ioni passivamente e secondo il loro gradiente elettrochimico, creando un poro nella membrana. Questo trasporto passivo è molto più veloce e non richiede energia ed è quindi usato per iniziare e mantenere la reazione a catena dei potenziali d'azione (figura 3).

Controllo dei canali ionici

Una caratteristica fondamentale dei canali ionici è quella di possedere almeno due conformazioni, una aperta ed una chiusa. Se fossero sempre aperti, tutti gli ioni fluirebbero liberamente raggiungendo l'equilibrio in breve tempo. I trasportatori non riuscirebbero a creare le condizioni per generare altri potenziali d'azione. Per la maggior parte del tempo i canali restano chiusi e vengono aperti solo se stimolati da opportuni segnali. Nel nostro organismo esistono diverse famiglie di canali, caratterizzate da specifici sistemi di controllo: i canali regolati da molecole esterne (come i neurotrasmettitori) e quelli regolati dal potenziale di membrana sono tra i più importanti per le funzioni fondamentali dei neuroni.

Il primo gruppo comprende una serie di canali che, in seguito al legame con il neurotrasmettitore si aprono, permettendo agli ioni di diffondere passivamente modificando il potenziale di membrana (Figura 3). Un esempio di neurotrasmettitore è rappresentato dal glutammato, un aminoacido secreto dai neuroni eccitatori e molto utilizzato nel sistema nervoso centrale. Il glutammato provoca l'apertura di canali di membrana selettivi per ioni Na^+ , determinando l'aumento all'interno della cellula della carica positiva. Il rilascio dei neurotrasmettitori è però limitato a zone molto ristrette e controllate chiamate sinapsi (Figura 1). Queste strutture sono costituite

dalle membrane cellulari di due neuroni che vengono a stretto contatto (Figura 1), limitando in questo modo la distanza che i neurotrasmettitori devono percorrere diffondendosi passivamente e quindi riducendo la quantità di molecole necessarie. I canali di membrana controllati da neurotrasmettitori provocano quindi cambiamenti del potenziale di membrana in prossimità della sinapsi.

Come si propaga il potenziale d'azione dalla sinapsi lungo il resto della membrana? In primo luogo questi cambiamenti di concentrazioni di ioni e di potenziale elettrico diffondono passivamente all'interno del neurone in tempi relativamente rapidi. Immaginate di buttare un sasso su una superficie d'acqua molto calma: nel punto di impatto il livello dell'acqua verrà modificato e questa variazione si propagherà velocemente in un'onda concentrica. La superficie d'acqua è come la membrana del neurone e il livello dell'acqua rappresenta il potenziale di membrana. Quando la superficie è piatta il potenziale di membrana è all'equilibrio. Il sasso che cade determina l'iniziale modifica del potenziale di membrana, che avviene in prossimità della sinapsi, mentre la prima onda generata dall'impatto rappresenta l'inizio della propagazione del potenziale d'azione.

Questo meccanismo tuttavia non è sufficiente a coprire l'intera distanza dell'assone fino al bersaglio del neurone. La seconda importante categoria di canali ionici che permette la propagazione del segnale è rappresentata dai canali regolati dal voltaggio, che si aprono o si chiudono in base al potenziale di membrana che percepiscono (Figura 3). I canali per il Na^+ controllati dal voltaggio per esempio sono localizzati alla base dell'assone e sono chiusi quando il neurone è al suo potenziale di membrana di riposo. Quando però percepiscono una forte modifica del potenziale di membrana, determinata ad esempio dall'attivazione dei canali del glutammato, possono aprirsi e generare il potenziale d'azione lungo l'assone. Il cono iniziale dell'assone è una zona molto importante poiché a questo livello il neurone decide se propagare il potenziale d'assone o meno (Figura 4). L'apertura di questi canali è molto breve, ma sufficiente a modificare localmente il potenziale di membrana influenzando i canali più vicini. Questa cascata di eventi si estende lungo tutto l'assone, fino al punto in cui questo forma nuove sinapsi con altri neuroni.

Una volta terminato un potenziale d'azione, il neurone deve poter ristabilire sia il potenziale di membrana di riposo, sia le iniziali concentrazioni di ioni.

I trasportatori attivi svolgono questo compito, ma sono molto lenti e se agissero da soli impiegherebbero troppo tempo per ristabilire il

potenziale di membrana di riposo. Per potere quindi interrompere in modo rapido il potenziale d'azione, i canali del K^+ sensibili al voltaggio si aprono con un leggero ritardo rispetto ai canali del Na^+ . Il K^+ , a riposo, è molto più concentrato all'interno della cellula: l'apertura dei canali K^+ ha l'effetto di far fuoriuscire velocemente ioni K^+ dal neurone, con una conseguente diminuzione del potenziale di membrana che controbilancia l'apertura dei canali Na^+ . Questo meccanismo permette di riportare il potenziale di membrana al valore di riposo per il tempo necessario ai trasportatori attivi per ristabilire le concentrazioni iniziali.

Somma e sottrazione di più segnali in un singolo neurone

Sui dendriti di un singolo neurone sono molte le sinapsi che portano i messaggi provenienti da neuroni diversi. Alcune di queste sinapsi ricevono segnali da assoni di neuroni eccitatori, ovvero che innalzano il potenziale di membrana e favoriscono il potenziale d'azione dei loro bersagli. Altri invece provengono da neuroni inibitori, ovvero che abbassano il potenziale di membrana. I cambiamenti del potenziale di membrana (inibitori o eccitatori) generati alle diverse sinapsi si propagano passivamente lungo la membrana fino al soma. Tutti i segnali provenienti da ciascun dendrite convergono al soma e solo la loro combinazione complessiva può essere trasmessa alla zona iniziale dell'assone.

Funzionalmente è quindi possibile distinguere il neurone in due zone separate da una piccola fascia alla base dell'assone. Questa piccola zona della membrana del neurone è l'ultima barriera che determina se il potenziale d'azione deve essere inviato lungo tutto l'assone, arrivando quindi ai bersagli del neurone, oppure no. Pertanto, tutti i segnali raccolti dal neurone nei vari dendriti, arrivati

al soma si sommano e si sottraggono, in base alla loro natura. Per far sì che un neurone si attivi a sua volta in seguito alla ricezione di più segnali, il potenziale di voltaggio che raggiunge il cono iniziale dell'assone deve essere superiore al potenziale di soglia per l'attivazione dei canali Na^+ . La zona dei dendriti e del soma svolgono quindi un vero e proprio calcolo interno al neurone stesso, che permette di integrare più segnali in entrata in un unico segnale in uscita, costituendo un livello di computazione di informazioni essenziale per il sistema nervoso.

Lo studio dei segnali nervosi

Gli studi moderni di fisiologia del sistema nervoso nascono grazie al grande contributo di Luigi Galvani, professore all'Università di Modena (1737 – 1798). Galvani fu il primo, nel diciottesimo secolo, a introdurre e studiare quella che egli definisce "elettricità animale". Questi esperimenti innovativi portarono allo sviluppo negli anni '80 di quelli che oggi sono i mezzi standard per lo studio dell'elettrofisiologia. In particolare l'uso di microelettrodi permette non solo di registrare e stimolare l'attività dei neuroni ma anche di modificare artificialmente le proprietà elettriche della membrana delle cellule, testandone il comportamento in diverse situazioni.

Tra le tecniche di elettrofisiologia più diffuse esistono una serie di approcci mirati ad analizzare i parametri elettrici di singoli neuroni o parti degli stessi. La tecnica chiamata "patch clamp" ad esempio, prevede l'utilizzo di elettrodi situati all'interno di micro pipette, cioè capillari di vetro dalla punta estremamente sottile. Attraverso questi capillari viene stabilita una forte continuità con la membrana delle cellule desiderate registrandone voltaggio e corrente con un'elevata sensibilità e risoluzione temporale. In generale, è possibile

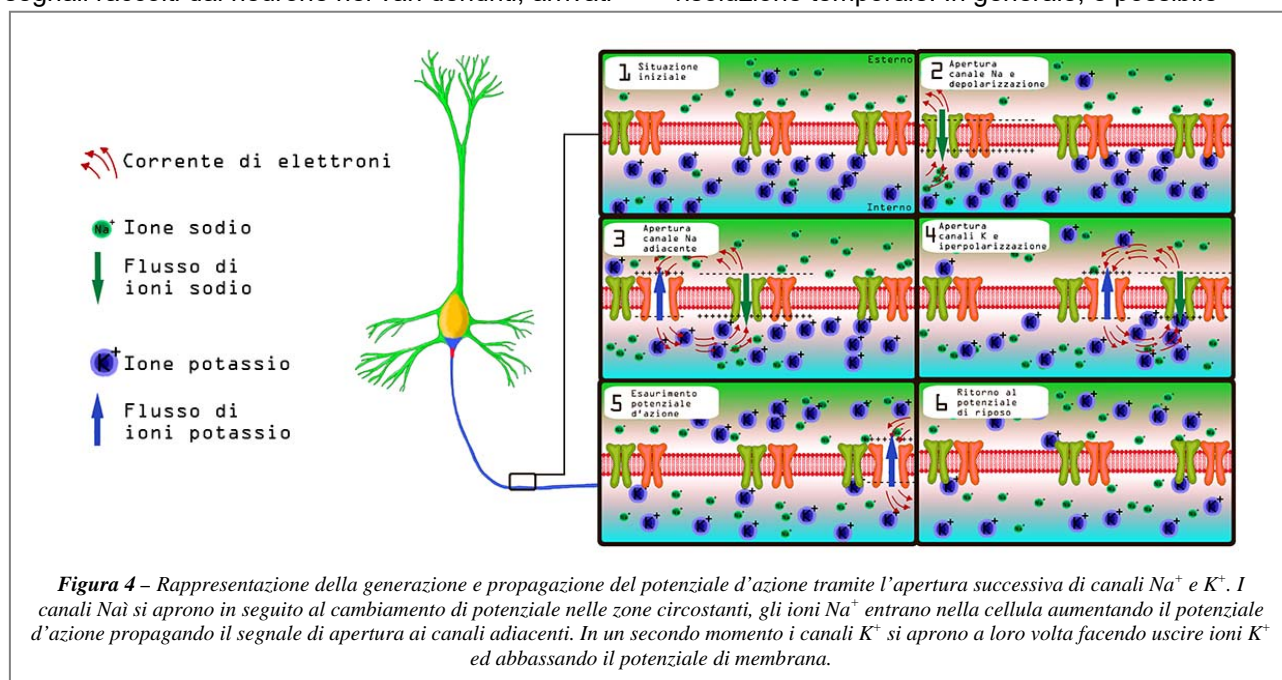


Figura 4 – Rappresentazione della generazione e propagazione del potenziale d'azione tramite l'apertura successiva di canali Na^+ e K^+ . I canali Na^+ si aprono in seguito al cambiamento di potenziale nelle zone circostanti, gli ioni Na^+ entrano nella cellula aumentando il potenziale d'azione propagando il segnale di apertura ai canali adiacenti. In un secondo momento i canali K^+ si aprono a loro volta facendo uscire ioni K^+ ed abbassando il potenziale di membrana.

osservare sia il comportamento spontaneo delle cellule bersaglio, sia testarne la reazione in risposta a manipolazioni della corrente o del voltaggio della membrana nonché di osservarne il comportamento in seguito all'applicazione di particolari molecole, come i farmaci psico-attivi. Applicando alcune modifiche a questo approccio è possibile anche registrare l'attività elettrica di un'intera cellula, rompendo la membrana in prossimità del capillare e quindi mettendo in comunicazione l'interno della cellula e l'elettrodo. Altre variazioni del patch clamp permettono di isolare semplicemente piccole parti della membrana di una cellula e analizzare quindi il comportamento di una precisa porzione della cellula e dei canali che la popolano. Questa tecnica viene indicata come "inside-out" se l'elettrodo viene rivolto verso l'interno della membrana cellulare o come outside-out se al contrario l'elettrodo volge verso l'esterno. Questi approcci sono molto utilizzati quando si vogliono osservare in modo diretto e preciso le dinamiche del comportamento elettrico di singoli neuroni o canali e classicamente sono impiegati per misurazioni in vitro, su cellule isolate dall'intero organismo oppure su fette di tessuto nervoso che, seppur mantenendo in parte le connessioni all'interno del campione analizzato, sono comunque isolati dal resto dell'organismo. Nel patch clamp non è possibile registrare il comportamento di molti neuroni allo stesso tempo ed è pertanto difficile con questa tecnica, comprendere le dinamiche di un intero circuito nervoso.

Un approccio invece più mirato all'analisi di circuiti di neuroni prevede l'utilizzo di elettrodi molto simili a quelli usati durante il patch clamp che però in questo caso, vengono posizionati nella matrice esterna delle cellule di un tessuto nervoso dando origine alla tecnica chiamata registrazione extracellulare. Con questa metodologia è possibile registrare l'attività spontanea delle cellule in prossimità dell'elettrodo e la loro reazione all'applicazione di varie sostanze o stimoli sul tessuto. In questo modo si riescono a studiare in modo abbastanza preciso le risposte del circuito nervoso in seguito a stimolazioni di zone specifiche tessuto considerato e registrando la risposta in più punti è possibile descrivere gli effetti di stimolazioni elettriche in parti diverse del sistema nervoso. Per migliorare la risoluzione spaziale delle registrazioni extracellulari è anche possibile utilizzare degli elettrodi multipli. In alcuni casi questi elettrodi multipli sono dei lunghi capillari con più punti di registrazione indipendenti da posizionare nella zona desiderata. In altri casi si utilizzano piccole matrici con più elettrodi equidistanti tra di loro al di sopra dei quali viene posizionato il tessuto da analizzare. Tutti questi approcci sono estremamente utili per studiare le dinamiche di circuiti a lunga e corta distanza, ma a differenza del patch-clamp non

danno informazioni precise sul meccanismo cellulare che li regola.

Tutte queste tecniche traggono grande beneficio dall'alleanza con la farmacologia. Le tossine sono state le prime ad essere impiegate in questi studi e successivamente sono state identificate sempre più sostanze in grado di interagire in modo specifico con diversi tipi di canali. Combinando le tecniche di indagine elettrofisiologiche e la somministrazione di queste sostanze è stato possibile studiare con maggior precisione le funzioni dei diversi canali e i loro effetti sul comportamento dei circuiti nervosi o dell'organismo intero. Le sfide della farmacologia del sistema nervoso riguardano la capacità di creare molecole il più possibile selettive per un tipo di canale per controllare sempre più finemente gli effetti sull'organismo. L'azione dei farmaci su un tessuto o sull'organismo ha un decorso che dipende dalle dinamiche farmaco-cinetiche delle singole molecole, dinamiche che si svolgono in ordini di velocità più lenti rispetto a quelle dell'attività elettrica dei neuroni. Inoltre la loro azione colpisce ogni tipologia di cellula che esprime proteine in grado di interagire in modo più o meno specifico con il farmaco, creando a volte reazioni collaterali. Ciononostante, il connubio tra farmacologia ed elettrofisiologia ha generato e genera tuttora risultati molto rilevanti e importanti nello studio del sistema nervoso e delle sue patologie.

Un'altra alleanza vincente è quella tra elettrofisiologia e ingegneria genetica. Le tecniche di modificazione genica permettono di controllare l'espressione dei geni di cellule e organismi e questi approcci, applicati all'elettrofisiologia, consentono di manipolare il livello di espressione di trasportatori e canali ionici. Inoltre, è possibile indurre mutazioni mirate su zone specifiche di questi geni, con l'obiettivo di studiare specifici aspetti del loro funzionamento, tramite le tecniche precedentemente descritte. In particolare, applicando queste tecniche, è stato possibile comprendere quali sono le componenti essenziali per il funzionamento di trasportatori e canali, quelle necessarie alla loro interazione con altre proteine e quelle che li rendono sensibili a diverse sostanze. Ed è proprio l'ingegneria genetica la disciplina alla base di una recente, e molto significativa innovazione nello studio del sistema nervoso: l'optogenetica. Questa scienza emergente, che comprende un insieme di tecniche in grado di misurare e modificare l'attività dei neuroni attraverso la luce, ha permesso di moltiplicare le applicazioni e le possibilità degli approcci classici descritti sopra, generando importanti risultati anche al di fuori del campo delle neuroscienze.

Se siete curiosi di scoprire questa tecnica "luminosa" e rivoluzionaria non rimarrete delusi:

sarà infatti il tema di un articolo che troverete prossimamente su AIRIcerca.

Bibliografia

- [1] Golgi C. Opera Omnia. Ulrico Hoepli, 1903.
- [2][3][5] Ramón Y Cajal S. Histology of the Nervous System of Man and Vertebrates. 1909.
- [4][6][7][10][13][17][22][29][32][34][36][40][44][47][49] Kandel E. R., Schwartz J. H., Jessell T. M. Principi di Neuroscience, 4° edizione italiana sulla 5° edizione inglese. Capitolo 2. McGraw-Hill Companies. 2000. ISBN 978-8808-18445-0.
- [8] Gallo V., et al. Glial development: the crossroads of regeneration and repair in the CNS. *Neuron* 2014 Jul 16;83(2): 283-308.
- [9][11][14][18][23][27][30][37][41][45] Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P. Biologia molecolare della cellula. Garland Science. 2002. ISBN 978-8808-20185-0.
- [12][15][46][48] Hodgkin A. L., Huxley A. F., A Quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol.* 1952 Aug 28; 117(4): 500-544.
- [16][19] Hogkin A. L., Katz B., The effect of sodium ions on the electrical activity of the giant axon of the squid. *J Physiol.* 1949 Mar 1; 108(1): 37-77.
- [20] Nernst W. On the kinetics of substances in solution. *Z Physik Chem.* 1888; 2:613-622, 634-637.
- [21][24] Goldman D. E., Potential, impedance and rectification in membranes. *J Gen Physiol.* 1943 Sep 20;27(1):37-60.
- [25][38][42] Armstrong C. M., Bezanilla F., Inactivation of the sodium channel. II. Gating current experiments. *J Gen Physiol.* 1977 Nov;70(5):567-90.
- [26][31][39][43] Armstrong C. M., Voltage-dependent ion channels and their gating. *Physiol Rev.* 1992 Oct 1; 72(4): S5-S13.
- [28] Hediger M. A., et al. The ABCs of solute carriers: physiological, pathological and therapeutic implications of human membrane transport proteins. *E. J. Physiol.* 2004 Feb; 447(5):465-468.
- [33][35] Traynelis S. F., et al. Glutamate Receptor Ion Channels: Structure, Regulation, and Function. *Pharmacol Rev.* 2010 Sep; 62(3): 405-496.
- [50][52] Eilers J., Konnerth A., Dendritic signal integration. *Curr Opin Neurobiol.* 1997 Jun;7(3):385-90.

[51] Kole M. H. P., et al. Action potential generation requires a high sodium channel density in the axon initial segment. *Nat Neurosci.* 2008 Feb;11(2):178-86.

[53] Hamill O. P., et al. Improved patch-clamp techniques for high-resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflugers Arch.* 1981 Aug;391(2):85-100.

[54] Rancz E. A., et al. Transfection via whole-cell recording in vivo: bridging single-cell physiology, genetics and connectomics. *Nat Neurosci.* 2011 Apr; 14:527-532.

[55] Owens A. L., Multi-electrode array for measuring evoked potentials from surface of ferret primary auditory cortex. *J Neurosc Meth.* 1994 24 Sept; 58(1-2):209-220.

Autore: Elia Magrinelli

Elia Magrinelli è nato nel 1987 a Lissone, in Brianza. Dopo aver cominciato a fare sport, la sua innata curiosità si concentra sul funzionamento e i meccanismi del corpo umano. Ha ottenuto la laurea triennale di Biotecnologie nel 2009 e quella magistrale di Biologia-fisiopatologia nel 2012 presso l'Università degli Studi di Milano Bicocca, con una tesi svolta presso l'Università di Nizza - Sophia Antipolis. Attualmente è tornato in Francia per frequentare un dottorato in Neurobiologia presso l'Institute of Biology Valrose di Nizza, dove continua lo studio iniziato alla tesi magistrale, cercando di capire l'influenza dell'attività neuronale prenatale sullo sviluppo della corteccia cerebrale.

Info sui Revisori di questo articolo

- **Giorgio Grasselli** è ricercatore post-doc in Neurobiologia presso University of Chicago (USA).
- **Annalisa Zuccotti** è ricercatrice post-doc presso il Department of Clinical Neurobiology, University Hospital and German Cancer Research Center Heidelberg (Germania).
- **Erika Ponzini** è studentessa in biotecnologie industriali presso l'Università degli Studi Milano-Bicocca.
- **Michele Schiavina** è PhD student presso Institut für Mathematik, Universität Zürich (Svizzera).