

ALBERTO OLIVERIO (*)

Neurochimica e neuroscienze (**)

In seguito alla scoperta del neurone da parte di C. Golgi e S. Ramon y Cajal, gli studiosi del sistema nervoso si trovavano di fronte ad un panorama completamente nuovo.

L'aver individuato le cellule costituenti il cervello e l'aver compreso che i neuroni non formavano una rete ininterrotta ma che tra neurone e neurone vi era una sottile interruzione, come sosteneva Cajal (1906), poneva nuovi interrogativi sulle modalità della conduzione nervosa.

Con la fine dell'Ottocento l'ipotesi che la conduzione nervosa si basi su impulsi elettrici viene accettata anche dai più fieri oppositori di una concezione « fisica » del cervello: anche perché l'elettricità è un qualcosa di « impalpabile », accettabile da coloro che sostengono una concezione idealista del cervello e temono che la neurobiologia sia in contrasto con una concezione spiritualistica dell'uomo.

Molti filosofi ritengono infatti che la realtà metafisica sia in opposizione con la realtà fisica e non sono propensi ad accettare che lo « spirito » e la « materia » possano essere due sfere separate e distinte, due entità diverse che, pur non escludendosi a vicenda, non rispondono alle stesse « leggi ». Ecco perché numerosi studiosi del cervello che aderiscono alla concezione « unitarista » (il cervello è formato da un aggregato indistinto di cellule che funzionano all'unisono) accettano che l'elettricità possa spiegare il passaggio dell'informazione che circola nel sistema nervoso mentre i neuronisti, che sostengono che esiste una interruzione tra cellula e cellula e che le singole cellule hanno una loro autonomia, vanno alla ricerca di un possibile messaggero chimico che consenta all'informazione di attraversare lo spazio sottile della sinapsi: un messaggero che, a molti, sembra proporre una concezione eccessivamente meccanicista del cervello.

Per rispondere all'interrogativo di come l'informazione nervosa attraversi lo spazio sinaptico i « neuronisti » partono dallo studio di una particolare sinapsi,

(*) Facoltà di Scienze M.F.N., Università di Roma « La Sapienza ».

(**) Relazione presentata al Convegno, « La chimica: storia, fondamenti, prospettive », Roma, Dipartimento di chimica, Università di Roma « La Sapienza », 6-7 Novembre 1989.

quella che il nervo forma con il muscolo, consentendo alle cellule nervose di trasmettere un impulso eccitatorio che fa contrarre un fascetto muscolare. Il problema viene affrontato con l'aiuto della farmacologia, la scienza che affonda le sue radici nello studio dei veleni animali e vegetali. Intorno alla seconda metà dell'Ottocento il celebre fisiologo francese Claude Bernard cercava di comprendere il meccanismo d'azione del curaro, il veleno di origine vegetale che gli indios sudamericani utilizzano ancora, intingendovi la punta delle frecce, per paralizzare la preda. Claude Bernard (1878) riteneva che il curaro bloccasse i rapporti tra il nervo ed il muscolo in quanto « intossicava » il nervo: in realtà, come dimostrerà il suo allievo E. Vulpian, il curaro interrompe la comunicazione tra la fibra nervosa e quella muscolare. È soltanto all'inizio di questo secolo che si scopre che il curaro agisce bloccando l'azione di una sostanza, l'acetilcolina, che viene liberata dal terminale nervoso a livello della sinapsi e che agisce sul muscolo, inducendo la contrazione.

L'acetilcolina è uno dei diversi « messaggeri nervosi » o neurotrasmettitori scoperti dall'inizio del Novecento: prodotte dalle cellule nervose, queste molecole assicurano la conduzione nervosa da una faccia all'altra della fessura sinaptica trasformando un segnale elettrico in uno di tipo chimico. Ma ciò che si verifica a livello periferico tra nervo e muscolo vale anche a livello del cervello, cioè delle sinapsi tra neurone e neurone? Malgrado i fisiologi abbiano indicato sin dai primi del Novecento che i neurotrasmettitori sono responsabili dell'attraversamento della sinapsi nervo-muscolo da parte del segnale nervoso bisognerà attendere alcuni decenni perché i fisiologi riconoscano che gli stessi fenomeni si verificano anche nel cervello e perché si affermi completamente una concezione secondo cui le diverse funzioni cerebrali dipendono strettamente da un gioco tra neuromodulatori e modulatori a livello della sinapsi.

Il termine sinapsi è stato introdotto all'inizio del secolo da C. Sherrington, per indicare quella zona di contatto tra nervo e muscolo o tra neurone e neurone che era stato descritto dal punto di vista istologico da Ramon y Cajal. Negli anni trenta si verificò tra i fisiologi (capieggiati da J.C. Eccles) ed i farmacologi (capieggiati da H. Dale) una contesa sulle modalità di trasmissione sinaptica. I fisiologi, infatti, ritenevano che tutte le sinapsi fossero elettriche e che il flusso di corrente prodotto dal neurone attraversasse lo spazio sinaptico per eccitare l'elemento postsinaptico, muscolo o neurone; i farmacologi, invece, ritenevano che tutte le sinapsi si scambiasero l'informazione attraverso delle molecole chimiche, i mediatori nervosi. Quando intorno agli anni cinquanta furono disponibili delle raffinate tecniche elettrofisiologiche e biochimiche fu evidente che soltanto alcune sinapsi particolari utilizzano la conduzione elettrica mentre la maggior parte utilizzano un mediatore nervoso, cioè si basano su una trasmissione neuro-ormonale (Eccles, 1964; Fatt e Katz, 1951).

Il concetto di trasmissione neuro-ormonale implica che gli impulsi nervosi, legati ad alterazioni delle caratteristiche elettriche del neurone e della sua fibra, portino a delle risposte a livello dei muscoli e delle ghiandole endocrine che dipendono dalla liberazione di sostanze chimiche specifiche.

Questo concetto, ormai consolidato nelle neuroscienze, si è affermato lentamente a partire dalle osservazioni condotte da J.N. Langley (1901) all'inizio di questo secolo quando egli osservò che la stimolazione dei nervi simpatici o l'iniezione di estratti della ghiandola surrenale producevano effetti simili. Pochi anni dopo, nel 1905, il fisiologo T.R. Elliott sostenne che in seguito ad un impulso nervoso i nervi simpatici liberavano minime quantità di sostanze simili a quelle del surreni (epinefrina) che, venendo a contatto con l'organo effettore, lo stimolavano: ad esempio, stimolando i nervi simpatici che innervano il cuore si produceva un'accelerazione del ritmo cardiaco. Egli notò anche che, se i nervi simpatici venivano tagliati, gli organi effettori continuavano a rispondere alle sostanze contenute negli estratti di surrene (che al loro interno contengono adrenalina) ed ipotizzò che gli organi effettori contenessero delle « sostanze recettrici » sensibili a delle molecole simili contenute nei nervi simpatici e nei surreni.

Mentre Elliott si concentrava sulla sezione « simpatica » del sistema nervoso vegetativo altri studiosi prendevano in esame la sezione « parasimpatica » che esercita sull'organismo — cuore, intestino, ghiandole — effetti opposti a quelli del simpatico. In quegli stessi anni il grande fisiologo inglese H. Dale (1914) notò infatti che una sostanza chimica, l'acetilcolina, produceva degli effetti in tutto simili all'azione del sistema nervoso parasimpatico (che attraverso il nervo vago rallenta il ritmo cardiaco) ma che questi effetti erano di durata estremamente breve: ne dedusse che l'acetilcolina riproduceva l'azione dei nervi del parasimpatico e che essa doveva essere rapidamente inattivata da un enzima — l'acetilcolinesterasi — che la idrolizzava in acido acetico e colina. Le osservazioni e le teorie di Dale vennero riprese dal fisiologo tedesco O. Loewi che nel 1921 condusse un classico esperimento in cui dimostrava che se si stimolava il nervo vago (parasimpatico) che innervava un cuore di rana isolato e perfuso con una soluzione idrossalina, si verificava un rallentamento del ritmo cardiaco, tipico della stimolazione vagale; se a questo punto il liquido di perfusione veniva posto a contatto con un altro cuore di rana isolato, si produceva un rallentamento di questo organo. Evidentemente il primo cuore (donatore) liberava, sotto l'azione vagale, una sostanza in grado di modificare l'attività del cuore recettore: Loewi chiamò questa sostanza con il termine *Vagusstoff* (sostanza vagale) e dimostrò che essa corrispondeva all'acetilcolina. A seguito di questa e di altre ricerche Dale dimostrò negli anni trenta che l'acetilcolina era il mediatore del sistema nervoso parasimpatico (perciò detto colinergico) periferico mentre W. Feldberg dimostrava pochi anni dopo che anche a livello cerebrale esistevano dei neuroni colinergici.

Negli anni venti vennero riprese le osservazioni originali condotte da Langley e da Elliott sul sistema simpatico: W.B. Cannon e J.E. Uridil postularono nel 1921 che il sistema simpatico contenesse una sostanza, la simpatina, i cui effetti sarebbero stati simili a quelli dell'epinefrina (o adrenalina) di origine surrenale, producendo, ad esempio, un'accelerazione del ritmo cardiaco. Nel 1946 il fisiologo svedese U.S. von Euler identificò questa sostanza con la noradrenalina (o epinefrina dimetilata) che venne isolata nei nervi simpatici, nei surreni (che contengono soprattutto adrenalina) ed in seguito nei neuroni noradrenergici cere-

brali: veniva perciò dimostrato che le stesse molecole, o molecole molto simili come l'adrenalina e la nor-adrenalina, erano contenute nei surreni e nei neuroni simpatici centrali e periferici.

L'epinefrina (il cui nome è legato alla sua origine surrenale) e la nor-epinefrina vengono oggi generalmente chiamate con i termini di adrenalina e di nor-adrenalina, introdotti da von Euler: tuttavia alcuni neurobiologi utilizzano ancora i vecchi termini che rispecchiano la storia della scoperta di questi mediatori.

A partire dall'inizio degli anni cinquanta vennero isolati numerosi altri mediatori nervosi: nel 1946, a seguito degli studi pionieristici del farmacologo italiano V. Erspamer sulla cosiddetta *enteramina*, prodotta dalle cellule cromaffini dell'intestino, veniva definito il meccanismo d'azione di un nuovo mediatore, ribattezzato col termine di serotonina — 5-idrossitriptamina — alla cui scoperta hanno contribuito gli studi di M.M. Rapport. Da allora le ricerche sui mediatori nervosi (dopamina, GABA, aminoacidi ecc.) hanno conosciuto uno sviluppo senza precedenti e, grazie a complesse tecniche di biochimica, di istologia e di elettrofisiologia, è stato riconosciuto il ruolo critico che diverse molecole giocano nella neurotrasmissione a livello cerebrale (Eccles, 1964) e sono stati mappati i circuiti nervosi cerebrali formati da neuroni che producono un particolare mediatore nervoso o neurotrasmettitore.

Gli studi sui neurotrasmettitori, cioè sulle molecole liberate dalle sinapsi dei neuroni per eccitare o deprimere altri neuroni o organi « effettori », hanno ovviamente sollevato interrogativi sulle caratteristiche dei siti su cui agiscono i trasmettitori.

Nella sua *Croonian lecture* del 1900 Paul Erlich aveva ipotizzato, parlando delle reazioni immunitarie, che le sostanze prodotte dall'organismo esercitano un'azione sui tessuti in quanto « stabiliscono relazioni intime. Questa relazione è specifica. I gruppi (chimici) si adattano l'un l'altro come la serratura e la chiave ». Questa metafora del grande immunologo fu ripresa da Langley che ipotizzò che l'acetilcolina agisse sul muscolo in quanto esisteva un *recettore* per l'acetilcolina sulla superficie muscolare. La teoria del recettore venne sviluppata in seguito da Henry Dale e lo studio dei recettori acetilcolinici venne intrapreso, a partire dagli anni cinquanta, da David Nachmanson (1959) ed in seguito dai suoi allievi, Arthur Karlin e Jean-Pierre Changeux.

Gli studi sui recettori hanno dimostrato che le cellule rispondono ai segnali chimici — ad esempio gli ormoni o i neurotrasmettitori — in quanto la membrana che le riveste è provvista di molecole proteiche che si legano con una specifica molecola — il mediatore nervoso — o con una molecola ad essa molto simile: queste proteine, che fanno parte della membrana che avvolge la cellula dandole forma ed isolandola dall'esterno, vengono definite recettori. I recettori hanno una elevata affinità per la molecola con cui interagiscono, che, proprio come Erlich aveva previsto, va ad incastrarsi su una determinata proteina della membrana cellulare come una chiave di sicurezza si inserisce in una determinata toppa di una serratura. Tuttavia la stessa molecola chimica può inserirsi, a seconda della cellula, su proteine lievemente differenti: ciò comporta che su un tipo di

cellula una data molecola eserciti degli effetti diversi rispetto a quelli che essa esercita su un'altra cellula. Ad esempio, il neurotrasmettitore acetilcolina, agendo su due diversi tipi di proteina-recettore, stimola la contrazione delle cellule dei muscoli scheletrici ma deprime la contrazione delle cellule del muscolo cardiaco.

Qualcosa di simile si verifica anche a livello dei neuroni: alcuni di essi hanno dei recettori su cui il mediatore nervoso agisce producendo effetti eccitatori ed altri hanno dei recettori su cui lo stesso mediatore può produrre effetti inibitori. È questo il caso, ad esempio, dei recettori collinergici di tipo muscarinico e nicotinico che svolgono effetti opposti. I recettori colinergici sono stati descritti sia dal punto di vista morfologico che dal punto di vista della loro struttura molecolare da diversi gruppi di ricerca tra cui quello di S. Numa in Giappone.

L'efficienza della trasmissione nervosa di tipo chimico dipende dalla quantità di mediatore nervoso che agisce sulla sinapsi: oltre al tasso di neurotrasmettitore, che dipende dal livello di attività elettrica della cellula presinaptica e dall'azione degli enzimi che lo degradano, l'azione del neurotrasmettitore è condizionata dalla presenza di altre sostanze che vengono chiamate modulatori: tra questi le endorfine o « oppioidi endogeni » svolgono un ruolo molto importante sul recettore nervoso e la loro scoperta ha rappresentato un enorme passo avanti nella conoscenza dei meccanismi neuronali e delle basi biochimiche del comportamento. Intorno alla metà degli anni settanta tre ricercatori, John Hughes e Hans Kosterlitz (1975) e Roger Guillemin (1978), trovarono la risposta ad un enigma che aveva appassionato per diversi anni gli studiosi di neuroscienze. I derivati dell'oppio, come la morfina e l'eroina, hanno un effetto analgesico — diminuiscono il dolore — e producono sensazioni piacevoli, fissandosi sui neuroni dei centri nervosi che decodificano il dolore e mediano le risposte emotive: i neurobiologi si domandavano come mai delle molecole estranee al nostro organismo agissero sui neuroni, arrivando alla conclusione che i derivati dell'oppio occupassero dei « siti » recettoriali predisposti per interagire con delle molecole endogene, cioè prodotte dal nostro organismo. Hughes, Kosterlitz e Guillemin riuscirono ad isolare queste molecole che chiamarono *endorfine*, dei peptidi che si fissano su alcuni recettori nervosi specifici per gli oppioidi.

Come le endorfine anche altri neuromodulatori esplicano la loro azione in quanto attivano o inibiscono degli enzimi che servono per fabbricare un « secondo messaggero » nervoso, cioè delle molecole con una struttura « ciclica » come l'adenosin monofosfato ciclico (AMPc) o il guanosin monofosfato ciclico (GMPc); queste molecole cicliche rispondono all'azione congiunta del mediatore e del mediatore nervoso sul recettore.

Le molecole « cicliche » possono non soltanto stimolare o limitare il metabolismo della cellula nervosa ma anche modificare l'apertura o la chiusura dei canali della membrana attraverso cui entrano ed escono gli ioni sotto l'azione della molecola del neurotrasmettitore.

Nell'ambito degli studi sui recettori nervosi occupano un posto particolare quei recettori su cui non agiscono i mediatori nervosi ma delle molecole diverse, come quelle ad azione « trofica »: queste non veicolano dei segnali utili alla

comunicazione ma, sempre agendo su appositi recettori, fanno sì che le cellule crescano e sopravvivano. Nel corso dello sviluppo la crescita e la sopravvivenza di alcune cellule nervose dipende dal *Fattore di accrescimento del nervo* (*Nerve Growth Factor*) o NGF, una proteina scoperta da Rita Levi-Montalcini (1952) che, tra l'altro, viene secreta dalle cellule bersaglio di alcune cellule nervose.

L'NGF esercita la sua azione su cellule nervose immature appartenenti al simpatico e coltivate *in vitro*, come hanno indicato le prime ricerche di Levi-Montalcini: sotto l'azione del fattore di crescita i neuroni sviluppano una folta chioma di prolungamenti dendritici. Ricerche successive hanno dimostrato che mentre normalmente i neuroni in corso di sviluppo che non riescono a formare la giunzione sinaptica con le proprie cellule-bersaglio muoiono, essi possono invece sopravvivere se nel tessuto nervoso viene iniettato dell'NGF. Infine se si iniettano dei topolini appena nati con anticorpi anti-NGF, che cioè neutralizzano l'azione di questo fattore di crescita, si verifica una morte selettiva dei neuroni simpatici.

L'NGF, che si fissa su appositi recettori localizzati sulla superficie neuronale, non è soltanto importante per assicurare la sopravvivenza delle cellule simpatiche ma anche per dirigerne le fibre nervose verso le cellule bersaglio che, in condizioni normali, le attraggono producendo NGF. Se si inietta l'NGF nel cervello di un topo neonato la sostanza fa sì che le fibre simpatiche, attratte dal fattore di crescita, penetrino nel sistema nervoso centrale, dove normalmente non entrano mai. Ma l'NGF ed altri fatti « neurotrofici » — i cui effetti possono essere modulati a livello dei recettori della membrana del neurone da altre sostanze come i gangliosidi — agiscono anche sulle cellule del sistema nervoso centrale, ad esempio su quelle colinergiche: i fattori neurotrofici giocano un ruolo critico soprattutto dove si verifica una ristrutturazione dell'architettura del sistema nervoso per formare nuovi circuiti o per riparare i danni che derivano da lesioni diverse.

Gli studi sulla fisiologia dei neuroni, sulle caratteristiche dei mediatori e dei recettori, sullo sviluppo neuronale, sulle modalità attraverso cui i neuroni costituiscono reti funzionali hanno conosciuto notevoli e crescenti successi grazie alla disponibilità di tecniche che hanno, ad esempio, consentito inizialmente di registrare l'attività elettrica cerebrale con degli elettrodi disposti sulla superficie cranica o a contatto con aree superficiali e profonde del cervello (H. Berger, 1920) ed in seguito l'attività dei singoli neuroni spingendo dei sottili elettrodi dentro la cellula (D. Albe-Fessard e P. Buser, 1953), i potenziali elettrici a livello delle singole sinapsi (P. Fatt e B. Katz, 1951), i potenziali di azione correlandoli con le modifiche ioniche del sodio e potassio a livello della fibra nervosa (K.C. Cole e H. Curtis, 1938; A. Hodgkin e B. Katz, 1949) sino alle complicate misurazioni delle variazioni di corrente di un singolo canale del sodio a livello nella membrana nervosa (tecnica del *patch clamp* o del *tassello*, E. Neher e B. Sakmann, 1976). Per contro, sono state messe a punto altre tecniche che hanno permesso, invece che registrare l'attività dei neuroni, di stimolare con degli elettrodi aree nervose (W.R. Hess, 1952) o singole cellule, di sommi-

nistrare con delle microcannule delle sostanze chimiche in regioni del cervello e di estrarne metaboliti (*push-pull cannulae*, L. Stein e C.D. Wise, 1971) sino alle più recenti tecniche « non invasive » che permettono di esplorare nell'organismo vivente l'anatomia del cervello attraverso l'associazione di tecniche radiologiche ed informatiche (Tomografia Assiale Computerizzata, G. Hounsfield e A. Cormack, 1973) e di visualizzare delle aree cerebrali ed il loro metabolismo *in vivo* con la tecnica della tomografia ad emissione di positroni, basata sull'uso di sostanze marcate con radioisotopi (PET, M.E. Phelps, 1975; L. Sokoloff, 1984) o con la tecnica basata sulla visualizzazione a risonanza magnetica (NMR, P.C. Lautbur, 1973) che non si basa né sull'uso di raggi X, come la TAC, né sull'uso di radioisotopi come la PET, e non sottopone quindi l'organismo a fonti di radiazioni.

L'insieme di queste tecniche hanno consentito di raggiungere risultati di crescente importanza nell'ambito delle neuroscienze che devono i loro successi a questo approccio ibrido, basato su di una stretta interazione tra biologia, fisica e chimica. Alla conoscenza della funzione neuronale hanno dato un forte contributo anche la farmacologia del sistema nervoso (neuro- e psico-farmacologia) e la biologia molecolare. Non esiste oggi un laboratorio che svolga ricerche di neurobiologia o biologia del comportamento in cui non vengano utilizzate delle sostanze di sintesi o naturali che modifichino il metabolismo dei mediatori nervosi o che ne imitano o bloccino gli effetti: l'uso di queste sostanze permette di modificare globalmente il funzionamento cerebrale, ad esempio, innalzando o deprimendo i livelli di vigilanza, oppure, attraverso microiniezioni in specifici nuclei del cervello, di modificarne l'attività, simulando gli effetti di stimolazioni o di lesioni transitorie. L'approccio psicofarmacologico ha soprattutto consentito di caratterizzare meglio la fisiologia dei recettori nervosi su cui agiscono delle sostanze naturali — i mediatori e modulatori nervosi — che vengono prodotte dal nostro cervello, soprattutto a livello del sistema limbico, e che modulano le emozioni. Ad esempio, partendo dallo studio degli oppiacei analgesici — la morfina — Hughes e Kosterlitz (1975) hanno scoperto le endorfine, di peptidi prodotti da specifici neuroni che intervengono nel modulare le risposte dell'organismo al dolore e agli interventi stressanti; in modo analogo, partendo dagli studi sui farmaci ansiolitici, che agiscono sui recettori del mediatore GABA, Costa e Guidotti (1984) hanno scoperto le molecole endogene di natura peptidica — DBI — che agiscono sullo stesso recettore su cui agiscono i tranquillanti, inducendo reazioni di ansia. Lo studio di queste molecole consente di comprendere le reazioni fisiologiche e patologiche del cervello nonché di arrivare alla produzione di nuovi farmaci, più specifici di quelli utilizzati in passato.

Per quanto riguarda l'approccio alla funzione nervosa basato sulla biologia molecolare è stato anzitutto possibile stabilire la struttura di alcuni recettori nervosi, come ha fatto J.P. Changeux (1981) che ha descritto la struttura del complesso formato dal recettore e dalla proteina-canale del neurotrasmettitore acetilcolina. Questi recettori sono stati anche « trapiantati » in grosse cellule non nervose, come l'uovo di un anfibio, *Xenopus*: R. Miledi (1971) ha iniettato

nell'uovo di *Xenopus* RNA messaggero proveniente dal cervello; l'RNA, che codifica le informazioni necessarie a stabilire la struttura dei recettori, induce l'uovo in via di sviluppo a «fabbricare» sulla sua membrana i recettori dei neurotrasmettitori nervosi che sono così facilmente accessibili per studiarne la funzione.

Altri ricercatori cercano invece di comprendere come a partire da diverse informazioni genetiche si formino diverse proteine cerebrali. Ogni proteina del cervello viene fabbricata a partire da un frammento di informazione genetica (il DNA) tramite l'RNA messaggero (mRNA) che guida la trascrizione della proteina. Perciò i diversi frammenti di mRNA presenti nel neurone possono essere analizzati per studiarne la sequenza di aminoacidi che essi codificano, cioè per arrivare a determinare quali peptidi e proteine esistono nel cervello. F. Bloom (1987) ha stabilito che il cervello dei mammiferi deve la sua complessità a circa 30.000 RNA messaggeri specifici: non soltanto ha identificato la sequenza di aminoacidi di numerose proteine ma le ha anche localizzate nei neuroni o nella glia.

Accanto alle proteine che svolgono un ruolo fisiologico ve ne sono altre che possono svolgerne uno patologico, come ad esempio quelle che in alcuni handicap si sostituiscono al normale strato di materiale isolante che circonda gli assoni o che formano dei corpuscoli estranei all'interno dei neuroni in alcune forme di invecchiamento cerebrale di tipo patologico, come il morbo di Alzheimer: gli studi di Bloom sono perciò importanti anche per le loro possibili ricadute applicative.

I neurobiologi utilizzano altre strategie della biologia molecolare nel tentativo di localizzare con delle «sonde» il frammento di DNA — cioè il gene — che è responsabile per l'espressione di un dato peptide o proteina, cioè per degli aspetti normali o patologici della funzione nervosa. Sono stati così «posizionati» (Gusella e coll., 1983) sui cromosomi diversi geni, come quello che codifica una grave malattia del sistema nervoso, la corea di Huntington, o quello che codifica l'enzima monoamminossidasi, che demolisce neurotrasmettitori come la dopamina o la noradrenalina.

Oltre ad avere gli aspetti che sono di tipo conoscitivo, la neurobiologia molecolare, attraverso l'ingegneria genetica, potrebbe aprire la strada a degli interventi di tipo applicativo che comportino la «riparazione» di difetti genetici, come ad esempio degli handicap di tipo neurologico.

Ma si potrebbe anche indurre il sistema nervoso a fabbricare delle sostanze di cui è carente o che sono necessarie in seguito a fatti patologici, come una trombosi cerebrale, o una lesione nervosa cerebrale o periferica; oppure si potrebbe modificare l'informazione genetica delle cellule del sangue, inducendole a fabbricare delle sostanze che possano agire sul cervello. Punta avanzata delle ricerche sulla fisiologia e la patologia neuronale, la neurobiologia molecolare testimonia degli enormi passi in avanti che sono stati compiuti da quando Golgi e Cajal osservarono per la prima volta al microscopio i neuroni e ne descrissero la struttura esterna.

BIBLIOGRAFIA

- BERNARD C., *Leçons sur les phénomènes de la vie communs aux animaux et aux végétaux*, Ballière, Paris, 1878-1879.
- CAJAL S.R. (1906), *The structure and connections of neurons*, in *Nobel Lectures: Physiology and Medicine, 1901-1921*, Elsevier, Amsterdam, pp. 220-253, 1967.
- CANNON W.B. e URDIL J.E., «Studies on the conditions of activity in endocrine glands», *American Journal of Physiology*, 58, 353-354, 1921.
- CHANGREUX J.P., «The acetylcholine receptor: An «allosteric» membrane protein», *Harvey Lectures*, 75, 85-254, 1981.
- DALE H.J.L., «The action of certain esters and ethers of choline and their relation to muscarine», *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 6, 147-190, 1914.
- ECLES J.C., *The physiology of synapses*, Springer, Berlin, 1964.
- ELLIOTT T.R., «The action of adrenaline», *Journal of Physiology*, London, 32, 401-467, 1905.
- ERSPAMER V., «Ricerche farmacologiche sull'enteramina», *Archivio di Scienze Biologiche*, 31, 86-95, 1946.
- EULER U.S., «Adrenaline and noradrenaline. Distribution and action», *Pharmacological Review*, 6, 15-22, 1954.
- ERLICH P., «On immunity with special reference to cell life», *Croonian Lecture, Proceedings of the Royal Society*, London, 66, 424-448, 1900.
- FATT P. e KATZ B., «An analysis of the end-plate potential recorded with an intra-cellular electrode», *Journal of Physiology*, London, 115, 320-370, 1951.
- LANGLEY J.N., «Observations on the physiological action of extract of the suprarenal bodies», *Annals New York Academy of Sciences*, 55, 330-343, 1952.
- LOEWI O., «Ueber hormonale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung», *Pflügers Archiv gesamte Physiologie*, 189, 239-242, 1921.
- LOEWI O. e NAURATIL E., «Ueber humorale Uebertragbarkeit der Herznervenwirkung. X Mitteilung», *Pflügers Archiv gesamte Physiologie*, 214, 678-688, 1926.
- MILEDI R., MOLINOFF P. e POTTER L.T., «Isolation of the cholinergic receptor protein of Torpedo electric tissue», *Nature*, 229, 554-557, 1971.
- NACHMANSON D., «Chemical and molecular basis of nerve activity», *Academic Press*, New York, 1959.
- RAPPORT M.M., «Serum vasoconstrictor (serotoxin)», *Journal of Biological Chemistry*, 180, 961-969, 1949.
- SHERBINTON C., *The integrative action of the nervous system*, Yale University Press, New Haven, 1947.