NEUROSCIENZE AVANZATE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALIE IN BIOTECNOLOGIE MOLECOLARI

AA 2019-2020

Prof. Massimo Dal Monte

Neuroscienze Avanzate – Lezione 1

Ciò che noi chiamiamo con il nome di rosa, anche se lo chiamassimo con un altro nome, serberebbe pur sempre lo stesso dolce profumo... di ottanolo – Shakespeare, Dal Monte

Parliamo del corso di neuroscienze avanzate.
Il nome deriva dal fatto che si approfondiscono alcuni aspetti di un paio di modalità sensoriali, che normalmente sono trascurate in un corso di fisiologia generale: il gusto e l'olfatto.
Approfondiremo alcuni aspetti del visivo, concentrandoci sulla parte delle patologie relative alla retina e poi finiremo con dei cenni (anche abbastanza approfonditi) sull'Alzheimer, come esempio di malattia neurodegenerativa.

IL GUSTO E L'OLFATTO

Se si prendono dei libri di fisiologia generale, si hanno in totale 4 pagine su questi argomenti. I testi più recenti li hanno rivisti un po' ma molto spesso le conoscenze inserite in questi libri sono molto datate: si parla di modalità di percezione, tipi cellulari coinvolti ecc... rifacendosi a conoscenze moderne 20-15 anni fa. Le cose più recenti non hanno ancora trovato spazio sui libri di testo, se non nei più recenti.
Sono due modalità sensoriali ritenute un po' in secondo ordine, in una visione umano-centrica, rispetto a vista ed udito. L'uomo si basa, per relazionarsi con l'ambiente esterno, usando principalmente la vista ed in misura prominente l'udito.
Gusto ed olfatto non sono così tanto necessari: esistono persone anosmiche che vivono normalmente (a meno che non ci siano fughe di gas in casa, vivono bene). Insomma, in un essere umano non cambia così tanto la vita.
Prendiamo ad esempio i roditori: alcuni ceppi hanno mutazioni che portano i topi ad essere ciechi dopo poche settimane dalla nascita -> comunque si relazionano con l'ambiente e gli altri animali abbastanza tranquillamente -> molto della loro vita si basa sull'olfatto. Se invece prendiamo un umano cieco, è risaputo che ha delle difficoltà nel relazionarsi con l'ambiente esterno... insomma non ha la vita facile.
Se invece andiamo a privare un topo dell'olfatto, ciò gli crea dei problemi.
Quindi: da un'ottica umano-centrica, vista e udito sono fondamentali, e ci spendiamo pagine e pagine per descriverli, mentre gusto ed olfatto lo sono molto meno.
Però se si va ad adottare un'ottica biotecnologica, ecco che allora diventano due campi molto interessanti!

Quando andiamo in profumeria, probabilmente si sorpassano i 100€ a flacone per l'ultima essenza in commercio. È abbastanza ovvio che esista un mercato per i profumi. Riuscire ad individuare una fragranza/odore utilizzabile in un prodotto che incontra i favori del mercato è un business di notevole interesse. Per esempio, le ditte che producono fragranze/additivi/sostanze-che-hanno-a-che-vedere-con-gusto-o-olfatto, si tengono ben stretti i panel assaggiatori (persone con una particolare sensibilità gustativa o olfattiva, usati per testare i prodotti da immettere nel mercato).
Gusto ed olfatto fanno parte delle modalità sensoriali che fanno leva su strutture specializzate -> non si ha un organo (come l'occhio o l'orecchio) utilizzato interamente per uno scopo, ma si tratta di strutture (rosette o bottoni gustativi e l'epitelio gustativo) anatomicamente ben definite, in cui sono allocate le cellule che esprimono i recettori in grado di percepire odori o molecole che generano il sapore.

Partiamo descrivendo gusto ed olfatto così abbinati perché possiedono delle caratteristiche comuni:

- I recettori per la percezione gustativa/olfattiva sono ***chemocettori*** (legano sostanze chimiche), che però hanno poi fra loro delle differenze: generalmente le molecole che stimolano i ***recettori gustativi*** sono ***solubili in acqua (generalmente idrosolubili***, non tutte-tutte, ma molte sì*)* e possono avere pesi molecolari anche piuttosto elevati. Anche alcune proteine possono stimolare

la percezione gustativa, un esempio è la monellina, proteina dal sapore dolce con p.m. ci circa 10000 Dalton.

- Le molecole per i ***recettori olfattivi*** (che entrano nelle cavità nasali) invece devono stare allo ***stato aeriforme*** (pm sotto i 300 Dalton) e sono, nella maggior parte, molecole ***liposolubili*** -> questo potrebbe rappresentare un problema in quanto l'epitelio olfattivo, a livello del quale si trovano i recettori olfattivi, ha uno strato di muco protettivo (fatto al 95% da acqua) -> ci sono molecole liposolubili che devono attraversare un mezzo acquoso per raggiungere recettore [di questo ne parleremo più avanti, quando faremo l'olfatto]

- Altra differenza: nel caso del gusto sono cellule epiteliali che esprimono i recettori, nel caso dell'olfatto sono dei neuroni.

I ***recettori olfattivi*** solitamente sono ***a bassa soglia***, anche a livello nanomolare alcune molecole riescono a stimolare (geosmina, soglia del 0.01nm o circa così) -> per alcuni animali il percepire la terra bagnata fa la differenza fra vita e morte.

I ***recettori gustativi*** solitamente sono invece dei recettori "***ad alta soglia***". L'animale si avvicina a ciò che è dolce perché è fonte di energia. Ovviamente ha bisogno di una certa quantità di energia per sopravvivere, quindi riuscire a percepire anche soltanto tracce di dolce può essere fuorviante: l'animale si disperderebbe nel cercare in millanta posti qualcosa di dolce e ne troverebbe sempre troppo poco! È ovvio dunque che percepisca il dolce, ma solo quando ce n'è una discreta quantità -> è logico quindi pensare che questi recettori abbiano una soglia alta (sennò è controproducente ecco).

Recettori olfattivi e gustativi possono rispondere agli stessi stimoli. Queste due modalità, sotto certi aspetti, sono complementari: mangiare qualcosa con il raffreddore cambia la percezione del sapore (lo gustiamo meno, dice lui). Se mangiamo del cioccolato tappandoci il naso, si avverte una differenza nel sapore (si sente di più il dolce e si perdono le componenti aromatiche).
Quando mastichiamo non facciamo solo passare molecole idrosolubili nella saliva, ma liberiamo anche tutta una serie di molecole volatili che attraverso la via retronasale risalgono verso l'epitelio olfattivo e sono in grado di stimolarlo.

Il sapore di una sostanza è quello che gli americani chiamano "flavor": un mix di componente olfattiva e gustativa (si stimolano sia recettori gustativi, sia olfattivi) con relativi stimoli.

L'interazione fra gusto ed olfatto serve anche per "raggirare" i consumatori (è una truffa non si può fare... però facciamo l'esempio).

Prendiamo del succo frutto alla pera:

al supermercato si trovano con prezzi diversi, perché cambia la quantità di estratto di pera -> ovviamente meno pera c'è, meno costa. Si è visto che si ottiene lo stesso effetto gustativo se invece di aumentare la conc. di estratto di pera, si aumenta lo zucchero -> se uno non vede l'etichetta e quindi non sa le quantità relative, è difficile avvertire differenza nei sapori (bisogna essere un fine assaggiatore). Si può far pagare un succo al 10% di pera, come se fosse al 50%.

Stesso discorso, il tartufo:

Costa andare a mangiare il tartufo, ovviamente. Se si va al supermercato se ne trova di roba e con un prezzo abbordabile, ma sono **all'aroma di tartufo.** L'aroma di tartufo si faceva con un sulfuro derivato del *cracking petrolifero* (ora non lo fanno più per fortuna... questi solfuri erano cancerogeni) -> quindi non solo non va smaltito, ma lo si ricicla nell'alimentare, facendoci i tortellini al tartufo.

L'aceto di vino:

Normalmente uno compra l'aceto di vino, fatto dal vino (l'etanolo si è fatto ossidare ed è diventato acido acetico). Ma se io prendo l'acido acetico dal fornitore, e lo diluisco al 7%, ho fatto esattamente la stessa cosa. Si perdono ovviamente delle fragranze gustose (presenti nel vino ed ereditate dall'aceto) ... sa di aceto e basta, non ci sono altre fragranze gustose. Ma dal punto di vista chimico è esattamente la stessa cosa.

Il succo di limone:

è acido citrico, lo posso ottenere spremendo un limone o dal ciclo di Krebs (mi faccio un reattore, ottengo acido citrico ed ecco il succo più commerciale).
Ovviamente il prodotto naturale ha un contorno di molecole che vanno ad implementare l'aroma della sostanza e che non si aggiungono.

Citando Dal Monte: Io posso odorare una rosa e sentirne il bel profumo, con tutto quello che edonisticamente mi evoca, ma se prendo dell'ottanolo e lo concentro alla giusta dose ho lo stesso odore.



IL GUSTO

Quando noi mastichiamo, liberiamo nella saliva tutta una serie di sostanze, che vanno a stimolare i recettori gustativi -> molti si trovano localizzati in strutture anatomicamente definite dette ***papille gustative***, che sono a livello della lingua.
Ovviamente non sono gli unici recettori. Tutta la prima parte del cavo orale (guance, palato, palato molle, faringe) presenta cellule per recettori gustativi che sono disperse nell'epitelio (non sono localizzate in strutture anatomicamente definite). Sono i recettori gustativi la cui stimolazione porta ad una sensazione gustativa.
In realtà, recettori gustativi ed olfattivi ce li abbiamo ovunque! Si ritrovano a livello cerebrale, degli spermatozoi (sia gustativi che olfattivi, quasi anche alla stessa densità), dell'apparato digerente... ovviamente la loro stimolazione non evoca una percezione gustativa/olfattiva (probabilmente l'evoluzione ha premiato dei sistemi recettoriali che funzionano bene, riciclandoli anche in altri contesti).

Altro esempio: a livello degli alveoli bronchiali.

Quando un asmatico ha un attacco di asma acuto, si fa un aerosol di adrenalina. La sostanza si lega ai recettori beta-2-adrenergici a livello bronchiale e provoca una bronco-dilatazione. L'aerosol di adrenalina è pericoloso (va fatto in ospedale sotto l'osservazione del personale medico), ma nell'arco di 15-20min si torna a respirare bene (provoca broncodilatazione), ma con effetti collaterali di adrenalina: sono eccitato/schizzato, insomma ho stimolato la reazione di attacco/fuga, non c'è pericolo quindi si quindi mi muovo, sono agitato, non dormo ... è un effetto collaterale non simpatico, ma si sopporta se sono sano.
Se avessi un problema cardiaco, l'adrenalina ed il conseguente aumento dei battiti potrebbe avere degli effetti collaterali più pericolosi!
Tutto questo per dire: a livello bronchiale si hanno recettori per l'amaro! Se si vanno a stimolare, si ha una broncodilatazione uguale o superiore a quella dell'adrenalina, evitando gli effetti collaterali.

A livello spermatozoi:

Sono presenti dei recettori dell'olfatto, che rispondono a segnali chimici rilasciati a livello uterino che si ritiene favoriscano motilità dello spermatozoo (e risalita fino all'ovulo).

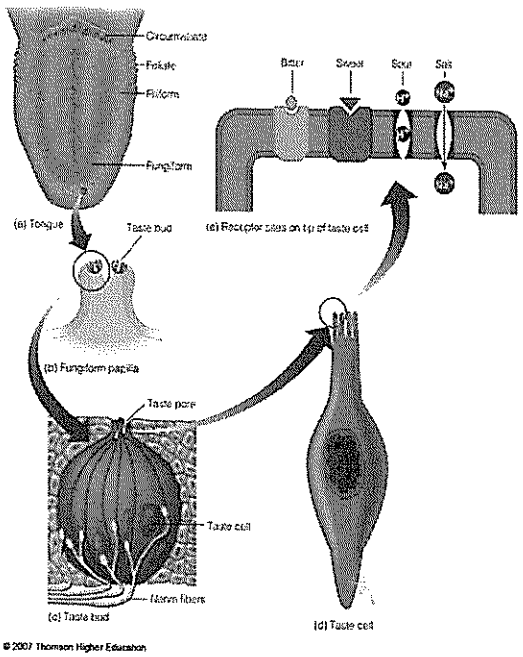
Questi recettori si trovano da tante parti, noi ne vedremo alcuni esempi. A livello del digerente, la stimolazione dei recettori ha a che fare con la regolazione del metabolismo glucidico -> stimolando recettori gustativi a livello degli enterociti, si stimola la produzione di ormoni che a loro volta stimolano o inibiscono insulina, agiscono a livello del centro della fame per dare sazietà o ricerca di cibo ... è importante!

L'amaro, ad esempio, è un gusto generalmente spiacevole, anche se nel tè o nel caffè è apprezzato (o nella birra). In alcune brassicacee invece è sgradito questo sapore -> alcune sostanze amare sono in grado di stimolare questi recettori a livello intestinale, permettendo una funzione digestiva ottimale, nel suo complesso. Non mangiandole, mi privo di qualcosa che potrebbe essere utile -> si parla di medicina personalizzata (tipo pasticche) -> non mangio il cavolo, prendo la pasticca con quelle molecole per i recettori dell'amaro e vado a stimolare i recettori a livello intestinale. Evito il sapore ma ottengo il beneficio dei recettori intestinali.

RIAVVOLGIAMO IL NASTRO

Torniamo a parlare dei recettori a livello buccale, quelli che effettivamente evocano la percezione gustativa. Li trovo in particolar modo a livello delle papille, che sono di 4 tipi:

- ***papille filiformi*** (in realtà non contengono recettori gustativi. Probabilmente la loro funzione è quella di filtrare la saliva, per bloccare il particolato. Sono poste ai lati).
- ***papille fungiformi*** (sulla parte anteriore, sono a forma di fungo).
- ***papille foliate*** (sui lati, posteriormente)
- ***papille circumvallate*** (una sorta di torretta con un vallo attorno, in cui sta la saliva, che sono localizzate sulla parte posteriore della lingua).



Sulle papille, le cellule esprimenti i recettori si trovano organizzate in strutture chiamate ***bottoni gustativi***.
Sono come delle piccole cavità con dentro i vari tipi cellulari (strutture simili ad un'arancia). Le cellule esprimono i recettori gustativi a livello delle ciglia apicali, che sono tutte aggettate su quest'apertura in cui la saliva entra dalla parte superiore della lingua.
Questi bottoni sono localizzati a livello della cavità orale (sono circa 10.000) -> la maggior parte si trovano su strutture anatomicamente definite come le papille, altri non hanno una localizzazione così precisa.

Secondo la visione classica, propria a molti libri, ci sono 3 tipi cellulari: ***cellule di supporto***, ***cellule recettoriali*** e ***cellule basali***. È una visione semplificata di partenza, nella versione più complessa non c'è una distinzione così netta fra cellule recettoriali e di supporto.

CELL SUPPORTO -> sia ***supporto fisico*** (impalcatura per isolare cell recettoriali) sia ***metabolico***, un po' come cell gliali per i neuroni. Questa visione è vera fino ad un certo punto... anche se non si ascriveva loro un ruolo gustativo, già anatomicamente si vedeva che avevano delle ciglia analoghe a quelle descritte prima (e che vedremo esprimono recettori).

CELL RECETTORIALI -> sono cell ***con recettori*** e ***polarizzate***. Sono allungate, presentano nella loro porzione apicale le cilia gustative (con recettori), al polo opposto ... anche qui, fra visone classica e scoperte recenti ci son differenze -> diciamo che ci dovrebbe essere il passaggio dell'informazione da cellula gustativa a neurone primario: fanno in qualche modo sinapsi con il neurone primario, mediante rilascio di 1 o + trasmettitori... quando poi il neurone primario è stimolato, nasce il potenziale d'azione che risale fino a stimolare la corteccia gustativa.

CELL BASALI -> sono delle ***staminali adulte***. Le recettoriali hanno una velocità di usura piuttosto elevata (vita media di 1-3mesi): devono essere rigenerate e le cellule che supportano questa necessità sono le cellule basali.

Prendiamo la papilla circumvallata: i bottoni gustativi non si trovano sulla superficie apicale della papilla, dove sarebbero esposti al cibo (e più facilmente usurati/abrasi dalla presenza del suddetto) -> sono presenti nello spessore della zona del vallo, dove entra solo la saliva. Bottoni gustativi e quindi le cell gustative sono maggiormente protetti.

master COPY