

## il tempo della scienza

“INCONTRI DEL GIOVEDÌ 2008”

**Giovedì 9 Ottobre, h. 16**

Istituto Nazionale di Ricerca Metrologica  
Strada delle Cacce 91, Torino  
Sala Conferenze

**Emilio Carbone**

Università degli Studi di Torino  
Dipartimento di Neuroscienze

### **Segnali di calcio, sinapsi neuronali e nanotecnologie: nuovi approcci e future convergenze**

Il cervello umano è composto da  $10^{10}$ - $10^{12}$  neuroni, che si contattano tra loro attraverso zone microscopiche altamente specializzate per la trasmissione di segnali elettrochimici, *le sinapsi*. Dato che un neurone può formare (o ricevere) contatti sinaptici con (e da) almeno altri  $10^2$ - $10^3$  neuroni, si stima che nel nostro cervello esistano circa  $10^{15}$  sinapsi che regolano l'intero apparato nervoso centrale. E' evidente quindi che la normale funzionalità a livello cellulare e molecolare dell'intero apparato sinaptico è fondamentale per le regolari funzioni percettive, sensoriali, motorie e associative del nostro cervello. Un qualsiasi difetto nel complesso meccanismo molecolare che regola la funzione sinaptica può causare neuropatie di vario grado, che vanno da quelle più diffuse (depressione, ansia, cambi di umore) a quelle meno frequenti (Parkinson, Alzheimer), oltre a disturbi visivi, motori e percettivi. Si pensi, per esempio, al dolore neuropatico in soggetti affetti da dolore intenso senza che esistano cause esterne oggettive che lo generino.

A livello molecolare una sinapsi chimica prevede il rilascio quantale di molecole di neurotrasmettitore impacchettato in vescicole presinaptiche di dimensioni nanometriche (50-100 nm). Ciascuna vescicola contiene  $10^2$ - $10^4$  molecole di neurotrasmettitore che sono rilasciate nello spazio intersinaptico (20-40 nm) attraverso un meccanismo di avvicinamento, ancoraggio e fusione alla membrana presinaptica, cui segue l'apertura della vescicola e il rilascio di neurotrasmettitore nello spazio intersinaptico. Tutto ciò è controllato dai livelli di  $Ca^{2+}$  intracellulare e dall'apertura di canali del  $Ca^{2+}$  voltaggio-dipendenti, densamente localizzati nelle vicinanze delle vescicole sulla membrana presinaptica, che danno origine a veri e propri segnali di  $Ca^{2+}$ . I neurotrasmettitori così rilasciati diffondono velocemente ( $<1$  ms) verso la membrana postsinaptica distante qualche decina di nanometri e, dopo essersi legati con specifiche molecole proteiche (recettori di membrana), aprono canali ionici capaci di eccitare o inibire l'attività del neurone postsinaptico. L'azione postsinaptica è la risultante della somma algebrica di tanti piccoli potenziali eccitatori (positivi) e inibitori (negativi) di circa 1 mV che arrivano a tempi e in zone postsinaptiche diverse. Se la loro

somma raggiunge la soglia di eccitabilità del neurone postsinaptico (-35 mV), si generano treni di potenziali d'azione che sono propagati con velocità di decine di metri al secondo ad altri neuroni ed in altre zone del cervello o della periferia.

Attualmente lo studio elettrofisiologico classico delle sinapsi prevede l'utilizzo di tecniche di registrazione basate sull'uso di microlettrodi di vetro, che richiedono una complessa serie di operazioni per costruirli e posizionarli nella zona pre- e post-sinaptica. Si noti però che la registrazione simultanea dell'attività pre- e post-sinaptica si può effettuare su un tipo solo di sinapsi centrale presente nelle vie uditive e comunque su una sola sinapsi alla volta. Il rapido sviluppo delle nanotecnologie sta offrendo nuovi mezzi per affrontare questo problema utilizzando sistemi di multielettrodi metallici, a semiconduttori o di diamante dopato (conduttivo), con cui costruire microscopici "lab-on-chips" da utilizzare per la stimolazione e registrazione di segnali elettrici sinaptici da reti neuronali complesse. Vantaggi e svantaggi di alcuni sistemi al momento in commercio o prototipi in via di sviluppo saranno oggetto di discussione.

Emilio Carbone è nato ad Alassio (Savona) nel 1948 e si è laureato in Fisica presso l'Università di Genova nel 1971 col massimo dei voti. Nel 1971-73 è stato borsista al Laboratorio di Neurobiologia presso il National Institute of Health di Bethesda (Washington DC, USA). Nel 1974 è stato ricercatore a contratto presso il Dipartimento di Fisica di Genova. Nel 1975 ha svolto il servizio militare obbligatorio e nel 1976-1983 è stato ricercatore all'Istituto di Cibernetica e Biofisica a Camogli (Genova). Nel 1983-85 è stato ricercatore associato al Max-Planck-Institut für Psychiatrie (ora MPI für Neurobiologie) a Martinsried, in Germania. Dal 1986 è Professore di Fisiologia Generale presso la Facoltà di Farmacia dell'Università di Torino. Nel 2000-04 è stato Direttore dell'Unità di Ricerca dell'INFM di Torino-Università. Dal 2004 a oggi è coordinatore dell'Unità di ricerca del CNISM ed è membro del Consiglio Scientifico del Centro di Eccellenza di Superfici e Interfacce Nanostrutturate (NIS). Dal 2006 è membro effettivo dell'Accademia Europaea, sezione di "Fisiologia e Medicina".

E' responsabile di un'unità di Ricerca presso il Dipartimento di Neuroscienze e gestisce fondi locali dell'Università di Torino, COFIN-MIUR, Regione Piemonte e Intesa-SanPaolo. E' partner italiano del Marie Curie Research Training Network "CavNET", coordinatore locale di un progetto INTAS in cooperazione con l'Università di Kiev (Ucraina) e Manchester (UK) ed è partner di un progetto "Vigoni" Italia-Germania.

I suoi principali interessi scientifici sono le basi molecolari dell'eccitabilità neuronale e il ruolo che il calcio e i canali del calcio svolgono nei segnali cellulari e nella secrezione.

I suoi principali contributi scientifici sono:

- 1) Blocco dei canali del  $\text{Na}^+$  e  $\text{K}^+$  indotti da ioni  $\text{H}^+$  e tossine di scorpione (1978-84)
- 2) Identificazione biofisica dei canali del  $\text{Ca}^{2+}$  a bassa soglia di tipo T (1984-87)
- 3) Meccanismo voltaggio-dipendente dell'inibizione dei canali del  $\text{Ca}^{2+}$  mediata da G-proteine (1986-94)
- 4) Basi molecolari dell'inibizione dei canali N mediata da recettori di membrana (1996-98)
- 5) Modulazione autocrina dei canali del  $\text{Ca}^{2+}$  indotta da neurotrasmettitori (1996-98)
- 6) Modulazione diretta e remota dei canali L indotta da G proteine e cAMP (1999-03)
- 7) Azione potenziante dei fattori neurotrofici sui canali del  $\text{Ca}^{2+}$  presinaptici in sinapsi ippocampali GABAergiche (1998-03)
- 8) Basi molecolari del reclutamento dei canali T in condizioni di stress in cellule neuroendocrine (2004-08)
- 9) Ruolo dei canali del  $\text{Ca}^{2+}$  di tipo L come generatori di correnti pace-maker (2006-2008)

Emilio Carbone è autore di quasi 130 lavori scientifici su riviste internazionali, libri ed enciclopedie. E' stato consulente scientifico della Bayer AG (Wuppertal, Germany) ed Ely Lilly Inc. (Surrey, UK). E' stato "visiting Professor" all'UNAM (Città del Messico, Messico), al

Laboratorio di Neurobiologia del M.P.I. (Monaco di Baviera, Germania), al Dipartimento di Farmacologia di Madrid (Spagna) e al Laboratorio di Neurobiologia delle Hawaii (USA). E' invitato come speaker a congressi nazionali ed internazionali, workshop, corsi di dottorato, scuole avanzate di biofisica dei canali e neuroscienze. E' membro dell'editorial board dei *Pflügers Archiv* *European Journal of Physiology* ed è reviewer di lavori scientifici inviati a giornali internazionali di biofisica, fisiologia, farmacologia e neuroscienze e di richieste di finanziamenti a organizzazioni nazionali ed internazionali (Human Frontier, Wellcome Trust, FECYT, Telethon, MIUR, Slovakian Agency of Research).