RICERCA DI SCIENZE · NEUROBIOLOGIA

Il linguaggio chimico del cervello

L'acetilcolina, il primo neurotrasmettitore mai scoperto, e la famiglia di molecole che decidono come ci muoviamo, ricordiamo e ci emozioniamo.

ACETILCOLINA · DOPAMINA · SEROTONINA · GABA · GLUTAMMATO · ENDORFINE

Paolo Lanfranco · Classe 5B · Liceo Scientifico
I.I.S. «Arimondi-Eula» · Savigliano · a.s. 2026/27

IL PERCORSO

Di cosa parliamo

01 **Miliardi di messaggi**
Neuroni, impulsi e sinapsi

02 **La scoperta**
Un sogno, due cuori di rana e un Nobel

03 **L'acetilcolina**
Chimica, funzioni, recettori

04 **Veleni e sinapsi**
Curaro, botulino, sarin… e Socrate

05 **Quando l'ACh manca**
Miastenia gravis e Alzheimer

06 **Gli altri neurotrasmettitori**
Sei personaggi chimici

07 **La chimica delle emozioni**
Amore, paura, piacere, sonno

08 **Collegamenti**
Chimica, storia, filosofia, attualità

01 UNA RETE DA RECORD

Dentro la tua testa, adesso

86 mld

di **neuroni**. Sorpresa: l'80% sta nel **cervelletto**, non nella corteccia.

10^{14}

di **sinapsi** (centomila miliardi): centinaia di volte le stelle della Via Lattea.

20 nm

la larghezza della **fessura sinaptica**: 5.000 volte più sottile di un capello.

Due modi di comunicare

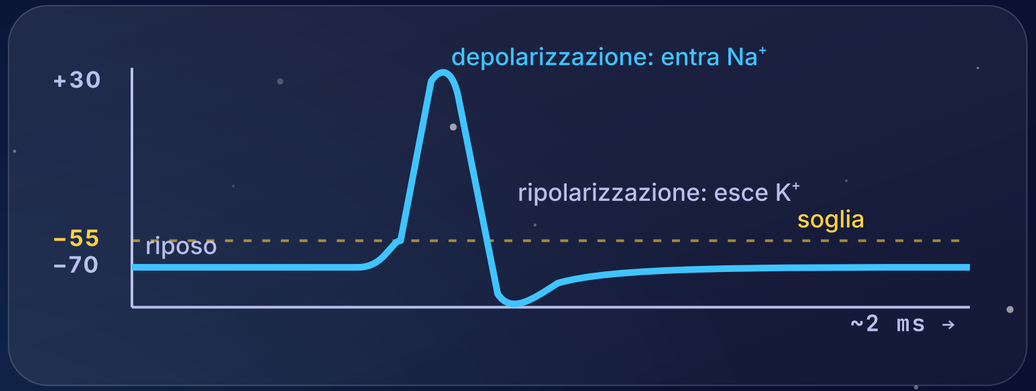
Le sinapsi **elettriche** passano la corrente direttamente (giunzioni comunicanti), rapide ma «stupide». Quelle **chimiche**, la grande maggioranza, traducono l'impulso in molecole: più lente (~0,5 ms di ritardo) ma regolabili, amplificabili, modulabili. È lì che nascono apprendimento, emozioni… e l'effetto di farmaci e droghe.

★ LO SAPEVI?

I neurotrasmettitori conosciuti sono **più di 100**. Il primo a essere identificato, nel 1921, è il protagonista di questa ricerca: l'**acetilcolina**.

01 IL NEURONE

Elettricità dentro, chimica fuori



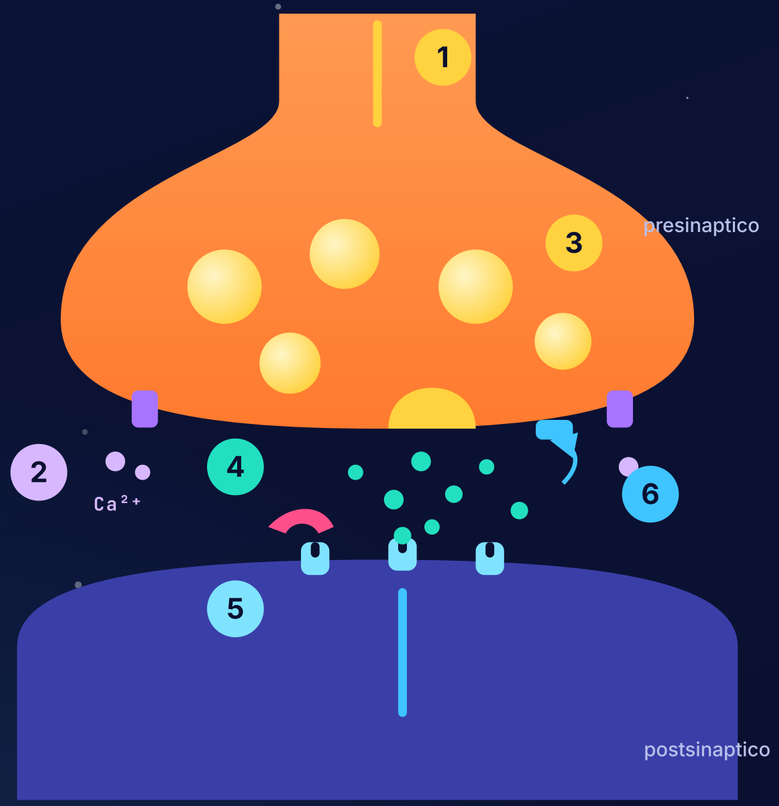
A riposo l'interno del neurone è negativo: **−70 mV**, mantenuti dalla pompa Na^+/K^+. Se si supera la **soglia** (−55 mV) parte il potenziale d'azione: tutto o niente, sempre della stessa ampiezza.

↗ FISICA

La membrana funziona come un **condensatore**: un sottilissimo isolante (il doppio strato lipidico) separa cariche di segno opposto.

01 LA SINAPSI CHIMICA

Sei passaggi in mezzo millisecondo



1. **Arriva l'impulso**
   Il potenziale d'azione raggiunge il terminale dell'assone.
2. **Entra il calcio**
   Si aprono i canali voltaggio-dipendenti per il Ca^{2+}.
3. **Esocitosi**
   Le vescicole si fondono con la membrana grazie alle proteine SNARE.
4. **Diffusione**
   Il neurotrasmettitore attraversa la fessura sinaptica.
5. **Legame al recettore**
   Si aprono canali ionici o parte una cascata di segnali nella cellula postsinaptica.
6. **Spegnimento**
   Il segnale va interrotto: **ricaptazione** da trasportatori o **demolizione** da enzimi. Molti farmaci e droghe agiscono proprio qui.

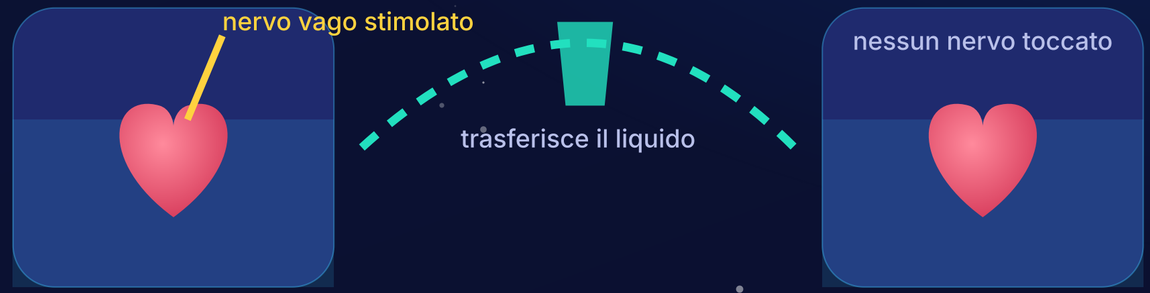
Otto Loewi (1873–1961), farmacologo tedesco. Premio Nobel 1936 con Henry Dale. Nel 1938, essendo ebreo, fu arrestato dai nazisti e costretto a cedere il premio per poter lasciare l'Austria.

Wikimedia Commons · CC BY 4.0

02 PASQUA 1921, GRAZ

L'esperimento arrivato in sogno

All'epoca si discuteva se i nervi comunicassero con l'elettricità o con sostanze chimiche. Loewi sognò l'esperimento decisivo, si svegliò, prese appunti... e al mattino non riusciva a leggerli. La notte dopo il sogno tornò: alle 3 corse in laboratorio.

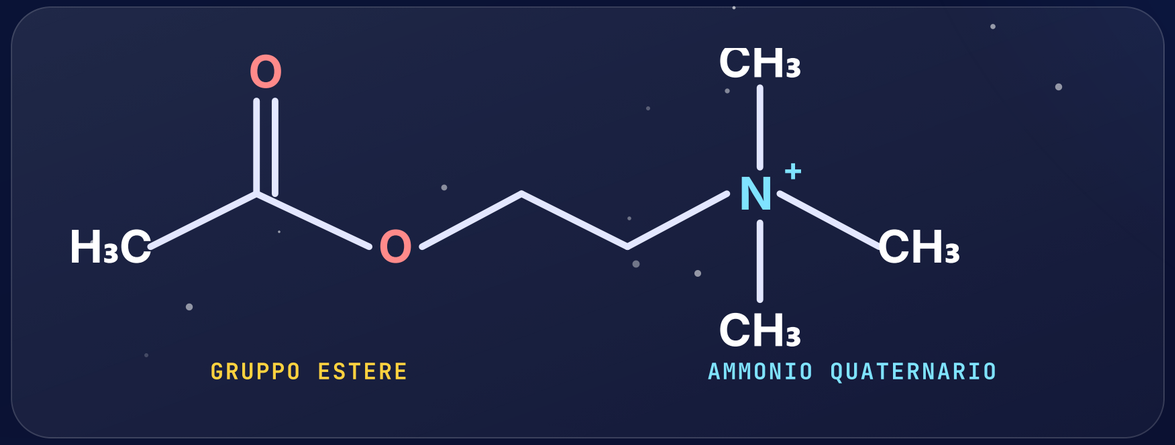


★ LA CONCLUSIONE

Il nervo aveva liberato nel liquido una **sostanza chimica** capace di rallentare anche un altro cuore. Era la prima prova della trasmissione chimica. Loewi la chiamò Vagusstoff; Henry Dale dimostrò che era l'**acetilcolina**.

03 CARTA D'IDENTITÀ CHIMICA

Un estere con una carica positiva



25.000

molecole di ACh demolite ogni secondo da una sola acetilcolinesterasi (AChE): uno degli enzimi più veloci in natura.

↗ CHIMICA ORGANICA

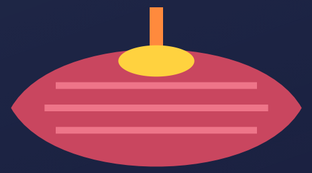
Formula: $CH_3COO–CH_2CH_2–N^+(CH_3)_3$. La sintesi è una **esterificazione** (acido acetico + alcol, cioè la colina); la degradazione è una **idrolisi** dell'estere. Il programma di chimica di quinta, dentro una sinapsi.

★ PERCHÉ COSÌ VELOCE?

Un muscolo deve potersi contrarre e rilassare decine di volte al secondo: se l'ACh restasse nella fessura, il muscolo resterebbe **contratto**. Vedremo cosa succede quando l'enzima viene bloccato.

03 TRE LAVORI DIVERSI

Dove lavora l'acetilcolina



GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE

Muoversi

Ogni contrazione volontaria, dal battito di ciglia allo scatto sui 100 metri, parte da ACh liberata dal motoneurone sui **recettori nicotinici** del muscolo.

SISTEMA PARASIMPATICO

Riposare e digerire

Il nervo vago usa l'ACh per **rallentare il cuore**, stimolare saliva e digestione, restringere la pupilla. È il «freno a mano» del corpo, l'opposto della risposta «attacco o fuga».

CERVELLO

Ricordare e sognare

I neuroni colinergici del **nucleo basale di Meynert** regolano attenzione e memoria. Durante il sonno REM i livelli di ACh salgono quasi quanto da svegli: forse per questo sogniamo.

↗ COLLEGAMENTO · VISTA

Dall'oculista le gocce che **dilatano la pupilla** (midriatici, come la tropicamide) bloccano proprio i recettori dell'ACh sul muscolo dell'iride.

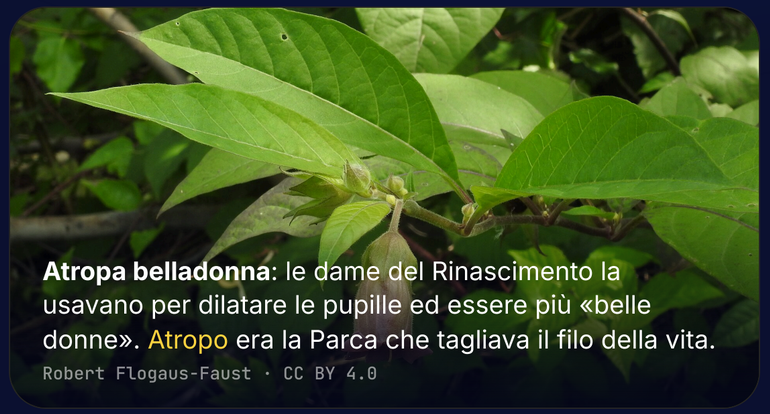
03 UNA MOLECOLA, DUE SERRATURE

Nicotinici e muscarinici

	NICOTINICI	MUSCARINICI
Tipo	**Ionotropico**: è un canale ionico che si apre (Na^+ entra)	**Metabotropico**: accoppiato a proteine G (M1–M5)
Velocità	Millisecondi	Da centinaia di ms a secondi
Dove	Muscoli scheletrici, gangli, cervello	Cuore, muscolatura liscia, ghiandole, cervello
Attivato da	**Nicotina** (tabacco)	**Muscarina** (funghi)
Bloccato da	**Curaro**	**Atropina**

I nomi vengono dalle sostanze naturali che hanno permesso di distinguerli, ben prima di conoscerne la struttura.

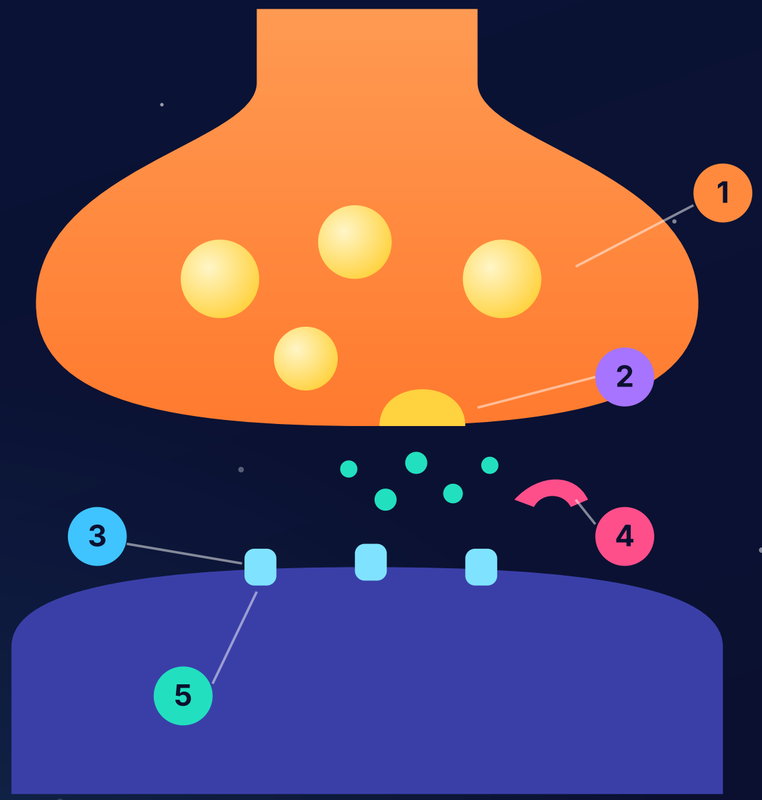
Amanita muscaria: da qui fu isolata la muscarina (1869).
Bernie · Pubblico dominio



Atropa belladonna: le dame del Rinascimento la usavano per dilatare le pupille ed essere più «belle donne». Atropo era la Parca che tagliava il filo della vita.
Robert Flogaus-Faust · CC BY 4.0

04 SABOTARE LA SINAPSI

La sinapsi colinergica è un bersaglio perfetto



1. **Tossina botulinica · blocca il rilascio**
   Taglia le proteine SNARE: le vescicole non si fondono più, paralisi flaccida. È la sostanza più tossica conosciuta, ma in dosi minime diventa il **Botox** (rughe, emicrania, spasticità).

2. **Vedova nera · rilascio massivo**
   L'α-latrotossina svuota tutte le vescicole insieme: crampi e spasmi dolorosi.

3. **Curaro · blocca i nicotinici**
   Le frecce dei popoli amazzonici paralizzavano le prede. Dal 1942 i suoi derivati sono usati in **anestesia** per rilassare i muscoli durante gli interventi.

4. **Sarin e organofosfati · bloccano l'AChE**
   L'ACh si accumula: muscoli contratti, poi esausti, crisi respiratoria. Il sarin, creato in Germania nel 1938, uccise 13 persone nella metro di Tokyo (1995). Antidoto: **atropina**.

5. **Nicotina · imita l'ACh**
   Attiva i recettori nicotinici del cervello e libera dopamina nel circuito della ricompensa: per questo crea **dipendenza**.

04 COLLEGAMENTO · FILOSOFIA

Il veleno di Socrate era un bloccante sinaptico

Nel 399 a.C. Socrate, condannato a morte, beve la **cicuta**. Platone nel Fedone descrive la scena: le gambe si fanno pesanti, il freddo e l'intorpidimento salgono verso il cuore mentre la mente resta lucida.

La cicuta (Conium maculatum) contiene la **coniina**, che agisce sui **recettori nicotinici** della giunzione neuromuscolare: provoca una **paralisi ascendente**, fino ai muscoli respiratori. La descrizione di Platone è sorprendentemente accurata dal punto di vista neurologico.

Jacques-Louis David, La morte di Socrate, 1787 · Metropolitan Museum of Art · CC0

05 PATOLOGIE COLINERGICHE

Quando il messaggio non arriva

GIUNZIONE NEUROMUSCOLARE

Miastenia gravis

Malattia **autoimmune**: anticorpi attaccano i recettori nicotinici del muscolo. L'ACh viene liberata, ma trova poche «serrature».

- Debolezza che **peggiora con lo sforzo** e migliora a riposo
- Spesso i primi segni sono negli occhi: palpebra cadente (ptosi), visione doppia
- Terapia: **inibitori dell'AChE** (piridostigmina), che lasciano più ACh nella fessura. L'opposto del sarin, usato a fin di bene

CERVELLO

Malattia di Alzheimer

Placche di **β-amiloide** e grovigli di **proteina tau** uccidono i neuroni. Tra i primi a morire ci sono quelli colinergici del nucleo di Meynert, fondamentali per la memoria.

- In Italia oltre **1 milione** di persone con demenza, circa 600.000 con Alzheimer (ISS)
- I farmaci storici (donepezil, rivastigmina) sono anch'essi **inibitori dell'AChE**
- Nel 2025 l'UE ha approvato i primi anticorpi anti-amiloide (lecanemab, donanemab): rallentano la malattia, non la fermano

06 IL CAST COMPLETO

Sei personaggi chimici

DA Dopamina
MOTIVAZIONE · MOVIMENTO

Segnala che qualcosa «vale la pena». **Troppo poca** nella substantia nigra: Parkinson. **Troppa** in alcune vie: psicosi.

Bersaglio di cocaina e anfetamine.

5-HT Serotonina
UMORE · SONNO · FAME

Il **90%** si trova nell'intestino, non nel cervello! Bassi livelli sono associati a depressione e ansia.

Bersaglio degli antidepressivi SSRI e dell'MDMA.

NA Noradrenalina
ALLERTA · ATTACCO O FUGA

Accelera il cuore, dilata le pupille, concentra l'attenzione sul pericolo. È la «sorella» nervosa dell'adrenalina.

Coinvolta in stress e ADHD.

GABA GABA
IL FRENO PRINCIPALE

Il più importante **inibitore** del cervello: calma, rilassa, fa dormire. Poco GABA: ansia, epilessia.

Potenziato da alcol e benzodiazepine.

Glu Glutammato
L'ACCELERATORE

Il principale **eccitatorio**: senza di lui niente apprendimento (potenziamento a lungo termine). Ma in eccesso è tossico: SLA, ictus.

È anche il sapore **umami**.

END Endorfine
ANTIDOLORIFICI NATURALI

«Morfine endogene»: si legano agli stessi recettori degli oppioidi. Rilasciate con dolore, sforzo, risate.

Gli oppioidi (eroina, fentanyl) le imitano.

07 INFOGRAFICA

Che cosa succede quando…

…ti innamori

Euforia e pensiero fisso sulla persona: lo stesso circuito della ricompensa attivato da alcune droghe. Poi l'ossitocina consolida il legame.

dopamina · noradrenalina · ossitocina

…hai paura

L'amigdala dà l'allarme in pochi millisecondi, prima ancora che tu sappia cosa hai visto. Cuore a mille, pupille dilatate.

noradrenalina · glutammato · adrenalina

…corri a lungo

Lo «sballo del corridore»: meno dolore, benessere diffuso. Oggi si pensa che contino molto anche gli endocannabinoidi.

endorfine · endocannabinoidi · dopamina

…dormi

Il GABA spegne i sistemi di veglia; nel sonno REM l'acetilcolina torna alta e il cervello sogna, mentre i muscoli restano paralizzati.

GABA · acetilcolina · melatonina

Le famiglie chimiche

Esteri (acetilcolina) · **Ammine biogene** (dopamina, noradrenalina, serotonina) · **Amminoacidi** (glutammato, GABA, glicina) · **Peptidi** (endorfine, ossitocina) · **Gas** (ossido nitrico, NO)

★ LO SAPEVI?

Anche un **gas**, l'ossido nitrico (NO), fa da messaggero: la scoperta valse il Nobel 1998 e portò allo sviluppo del Viagra.

08 OLTRE LA BIOLOGIA

Collegamenti interdisciplinari

CHIMICA

Esteri e idrolisi

Sintesi e degradazione dell'ACh sono reazioni da libro di testo. Gli organofosfati (sarin, pesticidi) sono esteri dell'acido fosforico.

FILOSOFIA

Socrate e la cicuta

Il Fedone di Platone come primo «referto» di un'intossicazione da bloccante nicotinico.

STORIA

Nazismo e scienza

Loewi perse il Nobel e la cattedra per le leggi razziali; nello stesso periodo in Germania nascevano i gas nervini (tabun, sarin).

ED. CIVICA · ATTUALITÀ

Armi chimiche

La Convenzione sulle armi chimiche (1993) le vieta; il sarin è stato usato anche in Siria nel 2013.

ARTE

La belladonna

Pupille dilatate come canone di bellezza rinascimentale: un farmaco anticolinergico come cosmetico.

ALTRE RICERCHE

Droghe e malattie

Le sostanze psicotrope agiscono su dopamina, serotonina, GABA e glutammato; SLA ed epilessia coinvolgono l'eccesso di glutammato.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

Fonti

Purves D. et al. · *Neuroscienze*, Zanichelli

Kandel E. et al. · *Principi di neuroscienze*, CEA

Sadava D. et al. · *Biologia* e *Chimica organica, biochimica e biotecnologie*, Zanichelli

Nobel Prize Outreach · Otto Loewi e Henry Dale, Premio Nobel per la Medicina 1936 (nobelprize.org)

Loewi O. · «Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung», *Pflügers Archiv*, 1921

Azevedo F. et al. · «Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain…», *J. Comp. Neurol.*, 2009

Platone · *Fedone*, 117e–118a

OPCW · Organizzazione per la proibizione delle armi chimiche (opcw.org)

Istituto Superiore di Sanità · Osservatorio demenze

EMA · schede di lecanemab (Leqembi) e donanemab (Kisunla)

Nobel Prize 1998 · Furchgott, Ignarro, Murad: l'ossido nitrico come molecola segnale

Immagini: Wikimedia Commons: *Otto Loewi* (CC BY 4.0), *Amanita muscaria* (Bernie, PD), *Atropa belladonna* (R. Flogaus-Faust, CC BY 4.0), J.-L. David, *La morte di Socrate* (Met Museum, CC0). Illustrazioni originali dell'autore.