

## 2. Dicembre

### Le insospettabili capacità dei *microsleeps* (sonnellini)

*Dormo così poco che non faccio sogni, ma trailer.*

La nostra capacità di interagire nel *mondo reale* dipende dal sonno, uno stato di disimpegno ambientale che riteniamo svolga funzioni riparatrici per il cervello

Tuttavia le origini evolutive del sonno e dei suoi sottostati, il sonno REM (movimento rapido degli occhi) e il sonno non REM (NREM), riscontrati nei mammiferi e negli uccelli, rimangono un mistero.

Sebbene la scoperta di un unico tipo di sonno nelle meduse suggerisca che il sonno si sia evoluto molto prima di quanto si pensasse in precedenza, non è chiaro quando e perché il sonno si sia diversificato in più tipi di sonno.

*Sono stati descritti diversi tipi di sonno in animali che vanno dai rettili non aviari agli artropodi e ai cefalopodi. Sebbene esistano somiglianze tra questi stati e quelli riscontrati nei mammiferi e negli uccelli, esistono anche notevoli differenze.*

La diversità nel modo in cui viene espresso il sonno anche se confonde i tentativi di tracciare *l'evoluzione degli stati del sonno*, tuttavia costituisce anche una preziosa risorsa per esplorarne le complesse funzioni.

**Rattenborg NC et al** *The evolution and diversification of sleep. Trends Ecol Evol. 2023 Feb;38(2):156-170.*

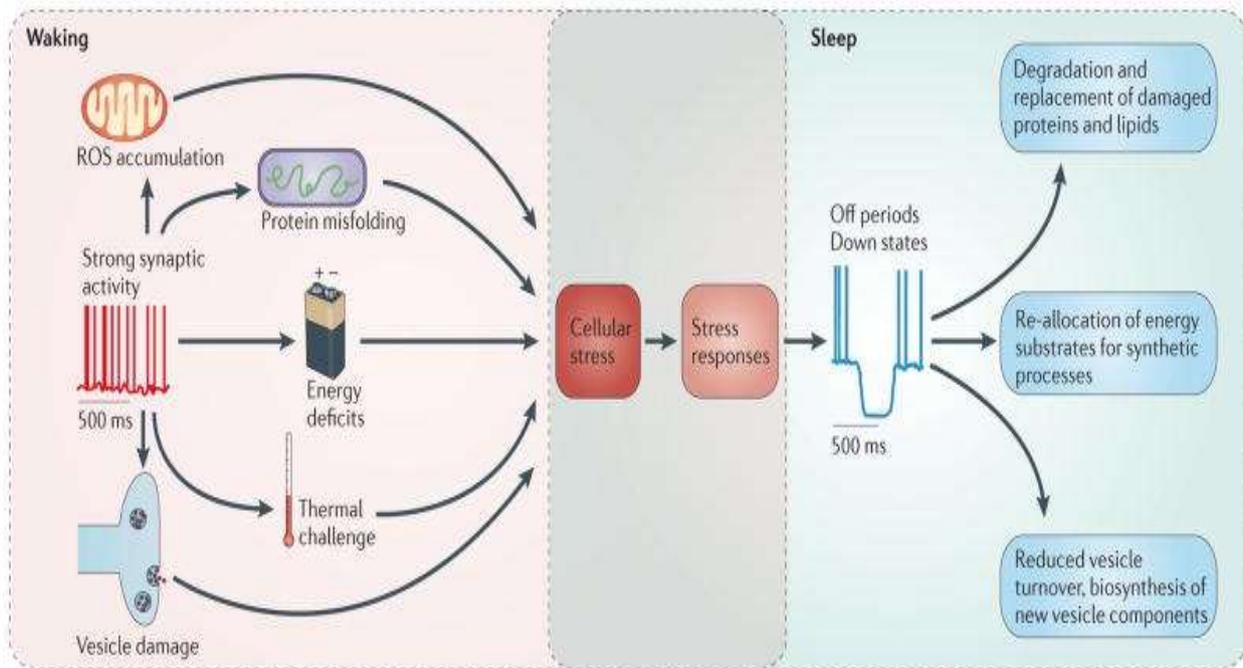
E' evidente che la funzione primaria del sonno sia quella di consentire ai singoli neuroni di eseguire un necessario *mantenimento cellulare profilattico*. Proprio come le cellule muscolari devono riposare dopo un intenso esercizio fisico per prevenire danni a lungo termine, le cellule cerebrali devono riposare dopo un'intensa attività sinaptica e che periodi di input sinaptico ridotto ("periodi off" o "stati down") siano necessari per tale mantenimento grazie a uno stato di attività neuronale sincronizzata a livello globale che prevede ridotti input sensoriali e immobilità comportamentale, tutte condizioni che si riassumono con la parola "sonno"

**Vyazovskiy VV, Harris KD.** *Sleep and the single neuron: the role of global slow oscillations in individual cell rest. Nat Rev Neurosci. 2013 Jun;14(6):443-51.*

L'intensa attività sinaptica tipica della veglia attiva porterebbe a un danno cellulare irreversibile se non venisse compensato da periodi intermittenti di riposo. Questo danno potrebbe verificarsi attraverso molteplici percorsi, tra cui l'accumulo di specie reattive dell'ossigeno (ROS), il ripetuto turnover delle vescicole, substrati energetici insufficienti per i processi sintetici, l'aumento della temperatura cerebrale e l'accumulo di proteine mal ripiegate nel lume del reticolo endoplasmatico. Queste sfide innescano varie risposte allo stress che consentono alla cellula di ripristinare l'omeostasi.

Pertanto una risposta allo stress è quella di produrre un "affaticamento neuronale" che riduce l'eccitabilità elettrica, promuovendo periodi di spegnimento locale o globale di silenzio neuronale generalizzato. Questi a loro volta riducono il dispendio energetico neuronale e riducono la necessità di sostituire strutture come le vescicole sinaptiche, consentendo alle cellule di eseguire la manutenzione essenziale prima che il danno diventi irreversibile.

Questi “silenzi transitori” della rete (periodi off) che consentono il riposo cellulare a livello di singolo neurone sono riassunti in **questa tavola**:



Nei mammiferi e negli uccelli, il sonno è generalmente suddiviso in due stati: sonno motorio (NREM) e sonno REM. Nei mammiferi la combinazione del sonno comportamentale e dei cambiamenti nella gamma delle onde lente dell'elettroencefalogramma del sonno NREM (EEG) può spiegare e prevedere in modo molto dettagliato l'insorgenza e la profondità del sonno. Per il sonno REM questo è molto meno chiaro.



La scoperta che le onde lente nell'EEG del sonno NREM sono influenzate localmente sulla corteccia in base al precedente comportamento di veglia è un nuovo sviluppo interessante che richiede un adattamento del concetto di regolazione omeostatica del sonno.

**In sintesi:** all'aumentare del tempo trascorso svegli, aumenta anche la pressione regolata omeostaticamente per addormentarsi.

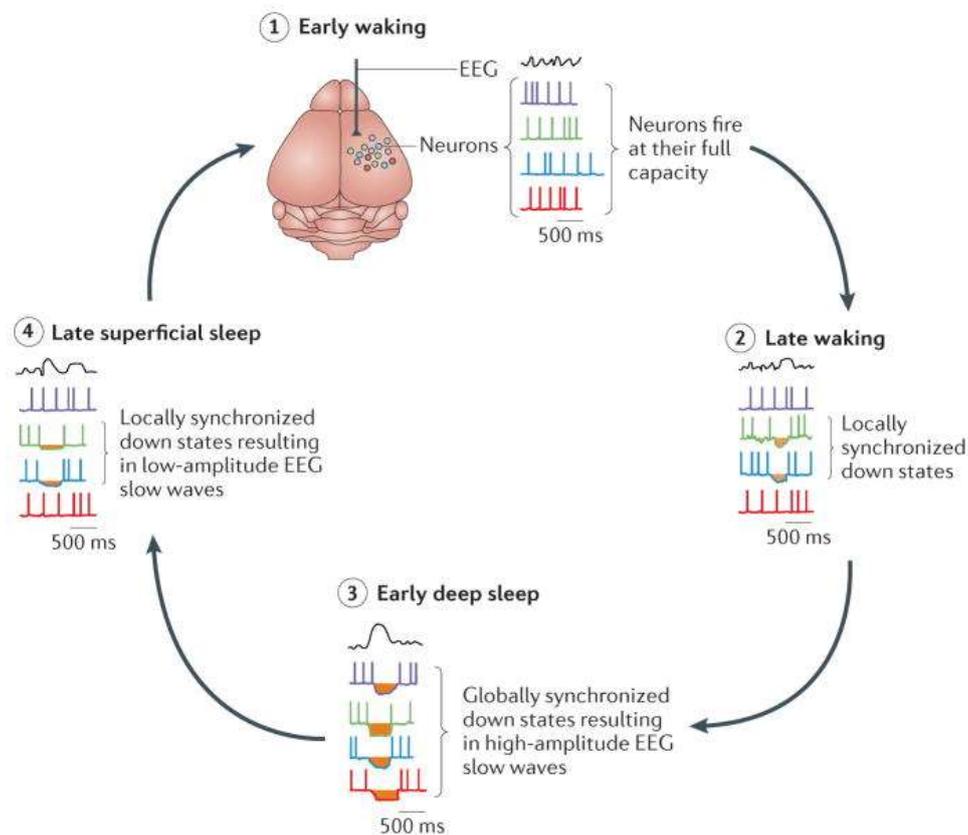
**Deboer T. Behavioral and electrophysiological correlates of sleep and sleep homeostasis. Curr Top Behav Neurosci. 2015;25:1-24. doi: 10.1007/7854\_2013\_248. PMID: 24142866.**

Negli esseri umani, il sonno insufficiente, comune nelle nostre società attive 24 ore su 24, 7 giorni su 7, porta all'assopimento, all'interruzione della veglia della durata di secondi, **i microsogni (MSN)** dovuta alla chiusura degli occhi correlata all'attività dell'elettroencefalogramma (EEG)



Gli episodi di **microsonno (MSE)** sono brevi episodi di sonno, per lo più definiti come inferiori a 15 secondi. Nell'elettroencefalogramma (EEG), le **MSE** sono caratterizzate principalmente da un rallentamento della frequenza. L'identificazione dei primi segni di sonnolenza e sonno è di notevole rilevanza clinica e pratica. In condizioni di laboratorio, il test di mantenimento della veglia (MWT) viene spesso utilizzato per valutare la vigilanza.

La tabella che riassume la sequenza degli eventi elettrofisiologici rilevabili attraverso l'EEG:



urante il risveglio precoce (fase 1), i neuroni possono attivarsi al massimo della loro capacità. Man mano che il tempo di veglia avanza (fase 2), la necessità di mantenimento cellulare aumenta come risultato di una prolungata attività sinaptica e di picchi.

Gli stati down risultanti sono brevi, localizzati e facilmente interrotti dagli input provenienti dai neuroni distali durante la veglia. Sebbene possano svolgere la funzione profilattica di prevenire danni permanenti, ciò ha un costo in termini di prestazioni cognitive ridotte.

Durante le prime fasi del sonno profondo (fase 3), stati down prolungati e ininterrotti si verificano in ampie popolazioni neuronali corticali, fornendo in modo efficiente riposo cellulare a un gran numero di neuroni.

Il verificarsi sincronizzato di stati down determina le onde lente dell'elettroencefalogramma (EEG) ad alta ampiezza tipiche del sonno precoce con movimenti oculari non rapidi.

Quando i singoli neuroni ottengono la quantità necessaria di riposo (fase 4), riprendono l'attività e popolazioni neuronali progressivamente più piccole si impegnano in stati down sincronizzati.

Ciò si traduce in onde lente EEG di bassa ampiezza, tipiche del sonno successivo.

*Skorucak J et al Automatic detection of microsleep episodes with feature-based machine learning. Sleep. 2020 Jan 13;43(1):zsz225.*

I **microsonni** durante attività visuomotorie continue, come la guida, possono essere molto gravi, non solo interrompendo le prestazioni ma talvolta portando a lesioni o morte a causa di incidenti.



L'analisi *fMRI* di brevi episodi di **microsonni comportamentali** (0,5-15 s) ha rivelato una diminuzione transitoria **dell'attività talamica, cingolata posteriore** e della **corteccia occipitale** e un aumento **dell'attività frontale, parietale posteriore e paraippocampale**

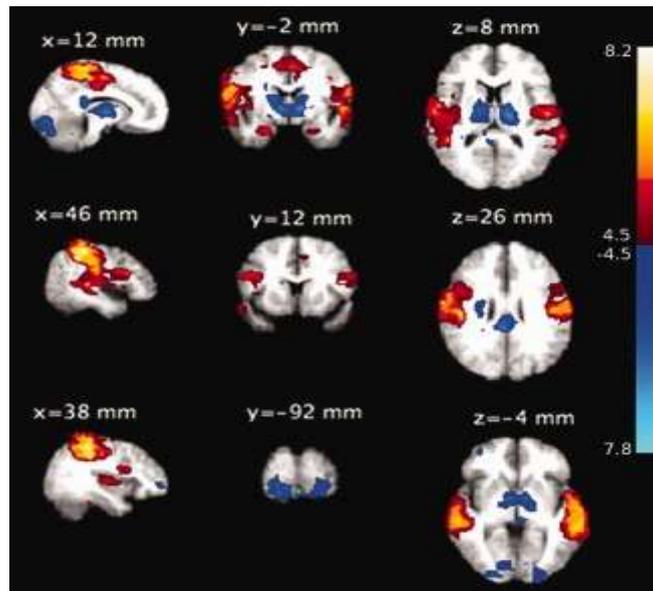
Nei soggetti con **microsonni frequenti**, la potenza nell'EEG theta post-centrale era correlata positivamente con il segnale BOLD nel **talamo**, nel **prosencefalo basale** e nelle **corteccie visive, parietali posteriori e prefrontali**.

Questi risultati forniscono prove di cambiamenti neurali distinti associati ai **microsonni** e all'attività theta EEG durante la sonnolenza.

Complessivamente Il verificarsi di microsonni durante un compito attivo non è un processo di disattivazione globale ma comporta l'attivazione localizzata della corteccia fronto-parietale.

Presumibilmente questo può costituire un meccanismo attraverso il quale queste regioni cercano di ripristinare la reattività delle reti cerebrali coinvolte nell'eccitazione.

Poudel GR et al. *Losing the struggle to stay awake: divergent thalamic and cortical activity during microsleeeps. Hum Brain Mapp. 2014 Jan;35(1):257-69.*



La tavola riporta gli **Schemi di attivazione (rosso-giallo)** e **disattivazione (blu-azzurro)** durante i **microsonni** sono mostrati sovrapposti su sezioni strutturali medie. Il modello a livello di gruppo è stato ottenuto dai 14 partecipanti con frequenti microsonni.

Tali **microsonni** possono essere disadattivi e ad alto rischio soprattutto quando si verifica un addormentamento durante la guida di un veicolo a motore

**Akerstedt T. Consensus statement: fatigue and accidents in transport operations. J Sleep Res. 2000 Dec;9(4):395.**

Il **consolidamento della memoria** è stato proposto come una funzione del sonno. La continuità del sonno viene interrotta in diverse condizioni neurologiche e psichiatriche, molte delle quali sono accompagnate da deficit di memoria. Questa scoperta ha sollevato la questione se la continuità del sonno sia importante per un effettivo consolidamento della memoria.

**Il team di Asya Rolls** del *Departments of Psychiatry and Behavioral Science and Biology, Stanford University,*



ha utilizzato **tecniche di optogenetica** in modelli murini per studiare il ruolo della continuità del sonno nel consolidamento della memoria. In particolare sono stati analizzati i neuroni **dell'ipocretina/orexina**, che svolgono un ruolo chiave nei processi di eccitazione.

indipendentemente dalla quantità totale di sonno o dall'intensità del sonno, un'unità minima di sonno ininterrotto è cruciale per il consolidamento della memoria

**Rolls A, Colas D, Adamantidis A, Carter M, Lanre-Amos T, Heller HC, de Lecea L. Optogenetic disruption of sleep continuity impairs memory consolidation. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Aug 9;108(32):13305-10.**

Se i **microsonni** sono più che tentativi falliti di iniziare il sonno e di svolgere le funzioni del sonno, allora fare affidamento sui **microsonni** potrebbe essere una **strategia adattiva** in circostanze ecologiche che richiedono una vigilanza costante.

Il team del **Neuroscience Research Center of Lyon**, Bron, diretto da **Paul Antoine Liborel**



nel report

*Libourel PA et al.*

**Nesting chinstrap penguins accrue large quantities of sleep through seconds-long microsleeps.**

*Science. 2023 Dec;382(6674):1026-1031*

ha studiato il sonno monitorato elettroencefalograficamente **nei pinguini sottogola selvatici**, in mare e durante la nidificazione in Antartide, costantemente esposti a un predatore di uova e all'aggressione di altri pinguini.

**I pinguini** si sono addormentati più di **10.000 volte al giorno**, impegnandosi in periodi di sonno biemisferico e unemisferico a onde lente della durata media di **soli 4 secondi**, ma con conseguente accumulo di più di **11 ore di sonno** per ciascun emisfero.

L'investimento nei **microsonni** allevando con successo i pinguini suggerisce che i benefici del sonno possono aumentare in modo incrementale accumulando grandi quantità di sonno attraverso **microsonni** della durata di secondi

Questi "mini-sonnellini" garantiscono agli uccelli una riserva significativa di ore di sonno al giorno offrendo loro potenzialmente un modo per riposarsi rimanendo vigili sulle uova e sui pulcini.

In sintesi

Gli scienziati hanno dotato 14 pinguini di dispositivi che monitoravano le loro onde cerebrali e i movimenti del corpo mentre gli uccelli vegliavano sulle loro uova e sui pulcini appena nati. Hanno anche filmato i pinguini per vedere quando chiudevano gli occhi e abbassavano la testa. Hanno così scoperto che grazie ai **microsonni** accumulavano in media 11 ore di sonno nel corso di 10.000 piccoli sonnellini, ciascuno della durata di circa quattro secondi. Questi **microsonni** potrebbero fornire ai pinguini di stare in guardia contro gli uccelli marini predatori o i pinguini vicini malintenzionati.

# Evelyn Fox Keller

(1936-2023)



Evelyn Fox Keller, scienziata, studiosa femminista e autrice di influenti pubblicazioni sulla genetica, sulla biologia dello sviluppo e sul linguaggio scientifico, è morta il 22 settembre. Aveva 87 anni. Dopo una formazione in fisica e un lavoro in biologia matematica, Evelyn ha rivolto la sua attenzione alla comprensione di come *i costrutti sociali, in particolare il genere, guidano la scienza*. Ha portato *intuizioni femministe nella storia e nella filosofia della biologia* e ha innescato *conversazioni interdisciplinari più ampie sul ruolo della metafora e della retorica nella scienza*

Nata a New York City il 20 marzo 1936 da genitori immigrati ebrei russi, Evelyn era la più giovane di tre figli. I suoi fratelli, il biologo Maurice Fox e la studiosa politica-attivista Frances Fox Piven, misero Evelyn in contatto con intellettuali di spicco. All'età di 16 anni fu contattata dal fisico Leo Szilard nella sua incessante ricerca di talento scientifico.

Nel 1957, ha conseguito una laurea in fisica presso la Brandeis University, sotto la guida di Silvan Schweber. Evelyn frequentò la scuola di specializzazione all'Università di Harvard, con l'obiettivo di diventare un fisico teorico, ma **li si ritrovò trattata come una stranezza. Si sentiva profondamente isolata come donna in fisica, circondata da un "mare di posti" anche in un'aula piena.**

Trascorrendo del tempo al Cold Spring Harbor Laboratory, ha visto un percorso da seguire nella biologia molecolare. Evelyn iniziò a condurre esperimenti sui batteriofagi, prima con Frank Stahl e poi con Matthew Meselson, e produsse una tesi formalmente consigliata da Walter Gilbert (allora nominato in fisica). Dopo aver conseguito il dottorato di ricerca ad Harvard nel 1963, iniziò a insegnare fisica al Cornell University Medical College e a lavorare come assistente di ricerca per Joseph B. Keller, che sposò nel 1963. Iniziò quindi una collaborazione produttiva con il matematico applicato Lee Segel sulla muffa melmosa. **Sebbene i loro documenti congiunti fossero ampiamente citati, Evelyn ebbe difficoltà a trovare una posizione accademica.**

Nel 1972, un nuovo ramo interdisciplinare della State University of New York in Purchase fornì a Evelyn quello che lei definì "un porto intellettuale e professionale". **Era una delle tante femministe accademiche in quel campus. Evelyn ha tenuto corsi su donne e scienza e ha iniziato a prestare attenzione al modo in cui gli scienziati si sono ispirati all'ideologia di genere, che ha portato a privilegiare attributi, come l'obiettività, associati alla mascolinità, svalutando quelli, come l'empatia, associati alla femminilità.**

La biografia ampiamente letta di Evelyn su Barbara McClintock, *A Feeling for the Organism*, si è ispirata a queste intuizioni femministe e ha sottolineato come McClintock fosse un anticonformista, uno che negava che il suo sesso rappresentasse la sua originalità. Il libro è stato pubblicato nel 1983; McClintock ricevette il Premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina lo stesso anno, aumentando l'impatto della biografia. **Molti lettori hanno frainteso Evelyn dicendo che le donne fanno la scienza in modo diverso rispetto agli uomini, deducendo che lei promuovesse una scienza "femminile". Evelyn si sforzò di chiarire che la mascolinità e la femminilità erano costrutti culturali, non realtà biologiche.**

Il suo secondo libro, *Reflections on Gender and Science*, pubblicato nel 1985, **affina le sue argomentazioni femministe applicandole ad esempi tratti dalla storia della scienza, dal linguaggio mascolinista di Robert Boyle nell'Inghilterra moderna al pensiero non gerarchico dietro la sua ricerca sulla muffa melmosa. Affrontare i pregiudizi di genere, secondo lei, potrebbe portare a una scienza migliore.**

La crescente importanza di Evelyn ha portato nuovi riconoscimenti e opportunità. Dopo diversi anni di insegnamento alla Northeastern University, nel 1988 è stata nominata professoressa presso il Dipartimento di Retorica dell'Università della California, Berkeley. È stata intervistata da Bill Moyers nel 1990 per il suo programma PBS "A World of Ideas" e **ha spiegato a un pubblico più ampio come la scienza è modellata dal linguaggio umano e dalle norme di genere.**

Nel 1991 ha ricevuto un dottorato onorario, il primo di molti, dal Mount Holyoke College. L'anno successivo è stata nominata MacArthur Fellow e assunta dal Massachusetts Institute of Technology (MIT) per unirsi alla facoltà del suo programma in Scienza, tecnologia e società. Rimase al MIT, come professoressa emerita, fino alla sua morte. **Mantenendo la sua acuta sensibilità al genere, Evelyn si è rivolta a domande più ampie su come le concezioni della vita e dell'ereditarietà fossero cambiate nel tempo.**

Nei suoi libri *Refiguring Life* (1995), *The Century of the Gene* (2000) e *Making Sense of Life* (2002), Evelyn **si è concentrata su come i genetisti discutevano della causalità. I genetisti americani tra l'inizio e la metà del XX secolo spesso descrivevano i fenotipi in termini di "azione genetica".** I biologi molecolari dagli anni '50 agli anni '70 adottarono lo stesso idioma, rafforzando l'attività dei geni. Tuttavia, quando i biologi molecolari passarono dal lavoro su batteri e virus a mosche, rane e topi e affrontarono problemi più antichi

come la differenziazione dei tessuti, il loro linguaggio cambiò. Il libro di Eric Davidson del 1968 *Gene Activation in Early Development*, ha osservato, **registra il loro cambiamento nella terminologia dall'azione genetica all'attivazione genetica**. La riformulazione ha messo in luce la circolarità fondamentale delle nozioni genetiche di agenzia: dove sono gli agenti che controllano i geni, in modo che i geni possano controllare lo sviluppo?

Evelyn sosteneva che le metafore più nuove, molte basate sul confronto tra l'organismo e il computer, hanno aperto la strada alla comprensione dell'azione distribuita e delle reti di azione piuttosto che alla semplice causalità.

Negli anni 2000, Evelyn ha rivolto la sua attenzione **alla crisi del cambiamento climatico e alla comunicazione con un pubblico scettico**. Nel 2017, lei e Philip Kitcher hanno pubblicato *The Seasons Alter: How to Save Our Planet in Six Acts*. È stata una delle tante collaborazioni - con scienziati, studiosi femministe, filosofi e storici - che ha intrapreso nel corso della sua carriera.

Abituata a superare i confini, Evelyn **ha lavorato per aprire i campi che ha attraversato ad altri partecipanti e ad altre voci**.

La sua morte ci priva di un brillante critico e commentatore delle scienze della vita.