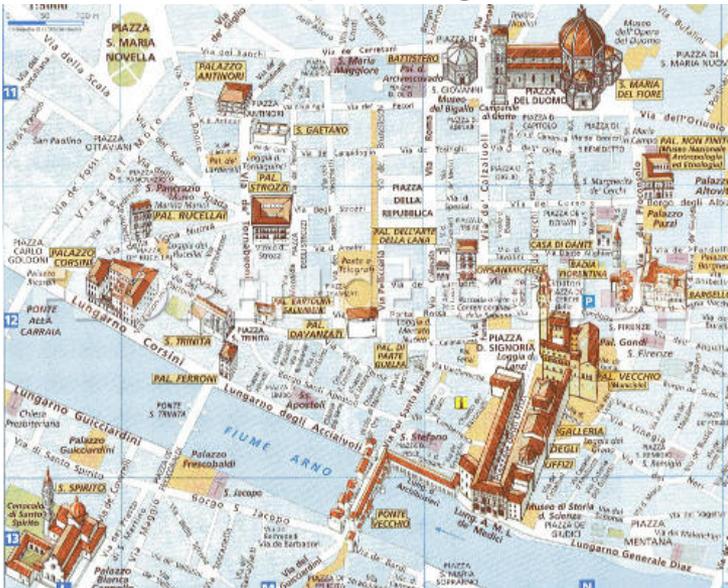


La plasticità sinaptica

Il nostro comportamento è modificabile dall'esperienza.

Ne siamo particolarmente consapevoli quando impariamo una nuova abilità, ad esempio, andare in bicicletta o giocare a tennis, o quando impariamo la strada che ci consente di andare da un luogo ad un altro, ma anche quando modifichiamo la nostra strategia per raggiungere uno scopo se giudichiamo che quella messa in atto non è più affidabile o di successo.



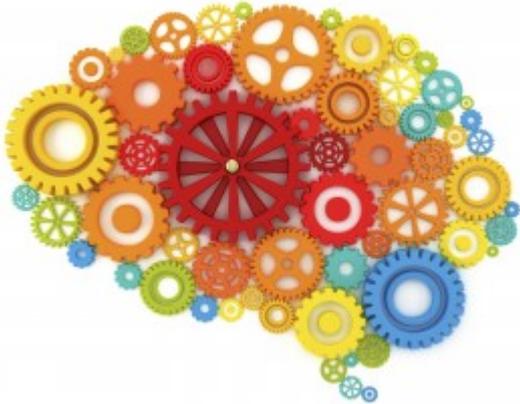
I cambiamenti nel nostro comportamento sono dovuti a cambiamenti a livello cerebrale.

Il nostro comportamento è flessibile e noi siamo in grado di acquisire nuove conoscenze e nuove capacità perché **il nostro cervello ha la proprietà di poter cambiare in risposta all'esperienza.**



Il fatto che il cervello umano sia modificabile dall'esperienza contribuisce anche fortemente alle differenze nelle capacità e nelle caratteristiche individuali

Individui diversi hanno capacità di memoria, di decisione, di intuizione, di azione diverse perché hanno cervelli diversi.



Il nostro comportamento, la “realtà” che percepiamo, dipende quindi da come si sono formati i diversi circuiti nervosi durante lo sviluppo e da come si modificano, in risposta all’ esperienza, durante tutto l’ arco della vita.

Tutti siamo soggetti alle stesse illusioni visive, perché i circuiti neurali che sono alla base di esse sono uguali in tutti noi.

Ma non tutti troviamo attraenti o siamo interessati alle stesse cose e non sempre siamo interessati alle stesse cose, perché in questo caso i circuiti nervosi implicati sono diversi da un individuo all'altro e possono cambiare nello stesso individuo.

Cosa determina queste differenze?

Un fattore cruciale è l'esperienza individuale.

Esperienze diverse, cervelli diversi,
comportamenti diversi

I circuiti nervosi possono modificarsi in risposta all'esperienza

Questa capacità si definisce plasticità neurale

La plasticità' è presente in tutto il SNC, ma in particolar modo a livello della corteccia cerebrale

Senza di essa

- Il nostro cervello non si sarebbe sviluppato in maniera normale
- Il nostro comportamento sarebbe stereotipato ed imm modificabile dall' esperienza
- Saremmo esseri senza memoria del passato

I cambiamenti dei circuiti neurali in risposta all'esperienza sono meno evidenti man mano che la plasticità corticale diminuisce con il procedere dello sviluppo

Tuttavia, la plasticità corticale è presente nell'adulto, vedi apprendimento e memoria.

Comprendere i meccanismi alla base della plasticità corticale, sia durante lo sviluppo che nell'adulto, potrebbe permettere di:

Comprendere meglio i processi di sviluppo neurale e di apprendimento e memoria ed intervenire in caso di deficit

Correggere difetti insorti in seguito ad un processo di sviluppo deficitario o scorretto

Sfruttare al meglio o potenziare i tentativi spontanei di recupero che il sistema nervoso mette in atto dopo una lesione

Cosa cambia in un circuito nervoso quando
l'esperienza lo modifica?

Cambia l'efficacia delle connessioni sinaptiche,
che si modifica in risposta ai cambiamenti
nell'attività elettrica che l'esperienza induce nel
circuito.

Le “regole” della plasticità

Non tutti i cambiamenti di attività elettrica in un circuito inducono fenomeni di plasticità.

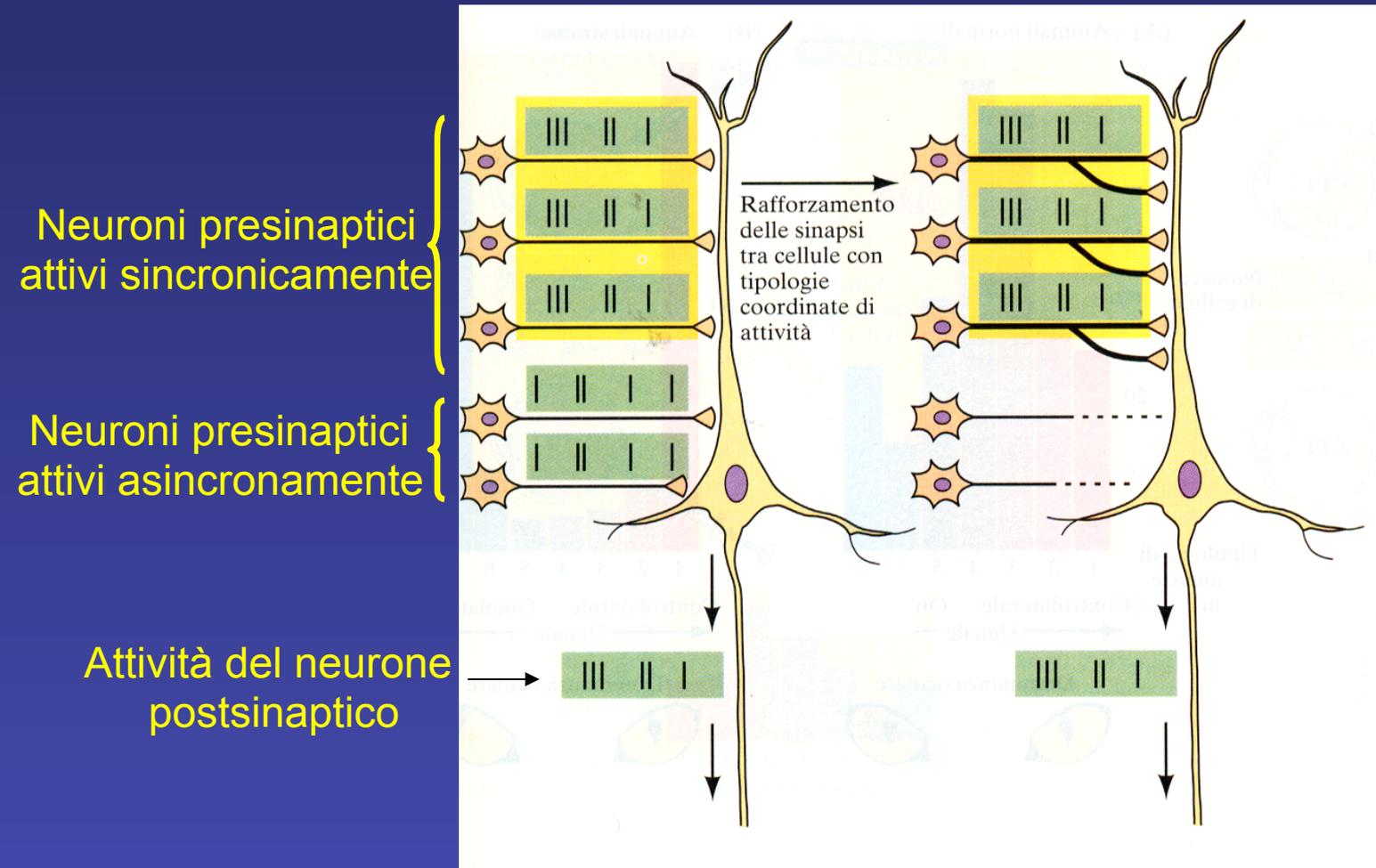
Meccanismo Hebbiano di plasticità:
rafforzamento delle sinapsi in cui il neurone presinaptico ha ripetutamente successo nell'attivare il suo bersaglio postsinaptico

Meccanismo Hebbiano di plasticità: rafforzamento delle sinapsi con attività sincrona

Principio di Hebb: se un neurone presinaptico A attiva ripetutamente il neurone postsinaptico B la connessione sinaptica fra A e B si rafforza (1949)

Corollario: se A fallisce ripetutamente nell'attivare B, la connessione fra A e B si indebolisce

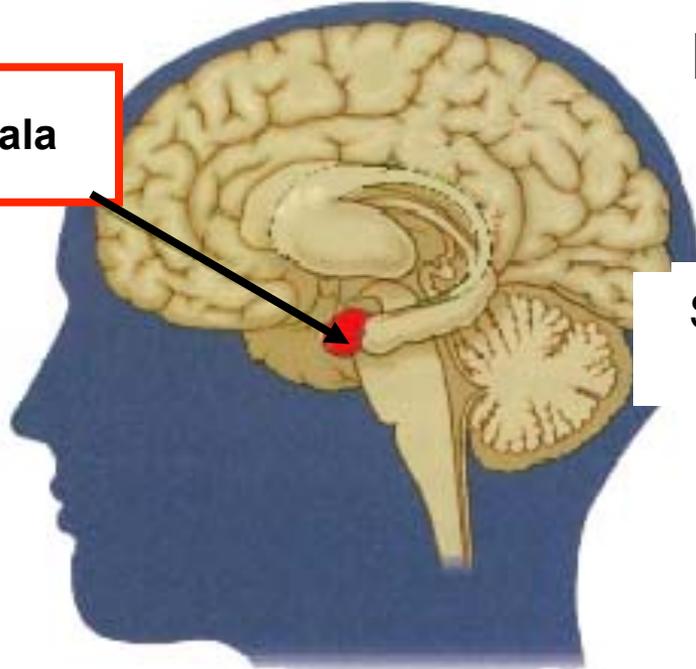
Meccanismo Hebbiano di plasticità: rafforzamento delle sinapsi con attività' sincrona



Le sinapsi che cambiano: esempio dalle
risposte emotive apprese

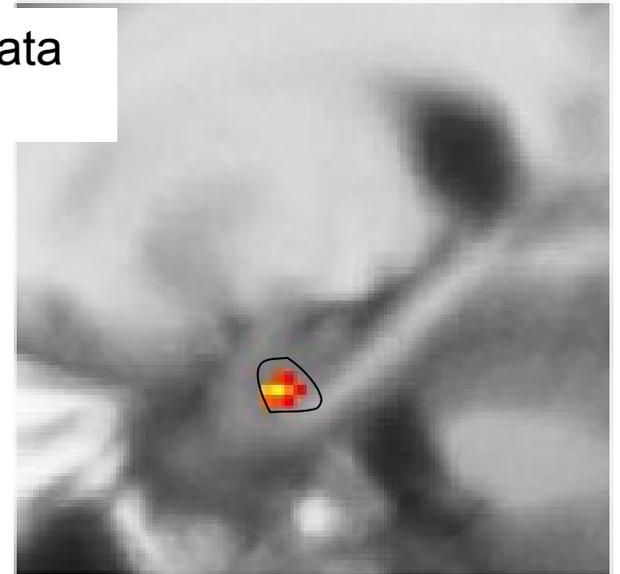
Memorie emotive

Amigdala



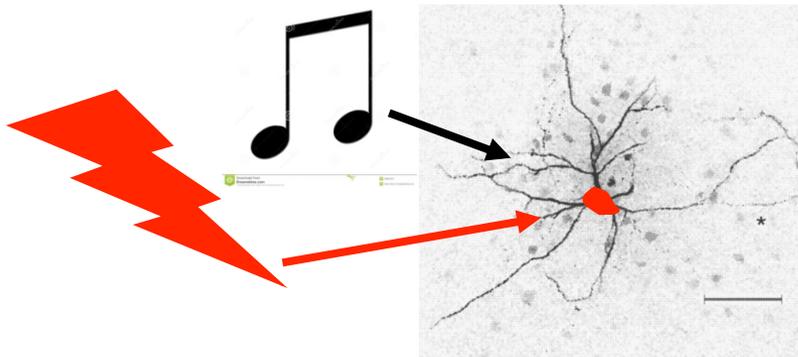
L' amigdala è la struttura cruciale per la manifestazione di risposte di paura innata e per la formazione di risposte di paura appresa

Suono di moderata intensità



Amigdala

La simultaneità dell' arrivo ai neuroni dell' amigdala dei segnali evocati dal suono di moderata intensità e dei segnali evocati dal forte rumore (regola di Hebb) determina un aumento dell' efficacia sinaptica dei neuroni uditivi che trasmettono informazione relativa al suono di moderata intensità sui neuroni dell' amigdala, causando la comparsa di una risposta di paura a tale suono.



L'esperienza, tramite fenomeni di plasticità sinaptica, ha causato un cambiamento in uno specifico circuito cerebrale e questa è la ragione per cui l'esperienza ha cambiato il comportamento del soggetto.

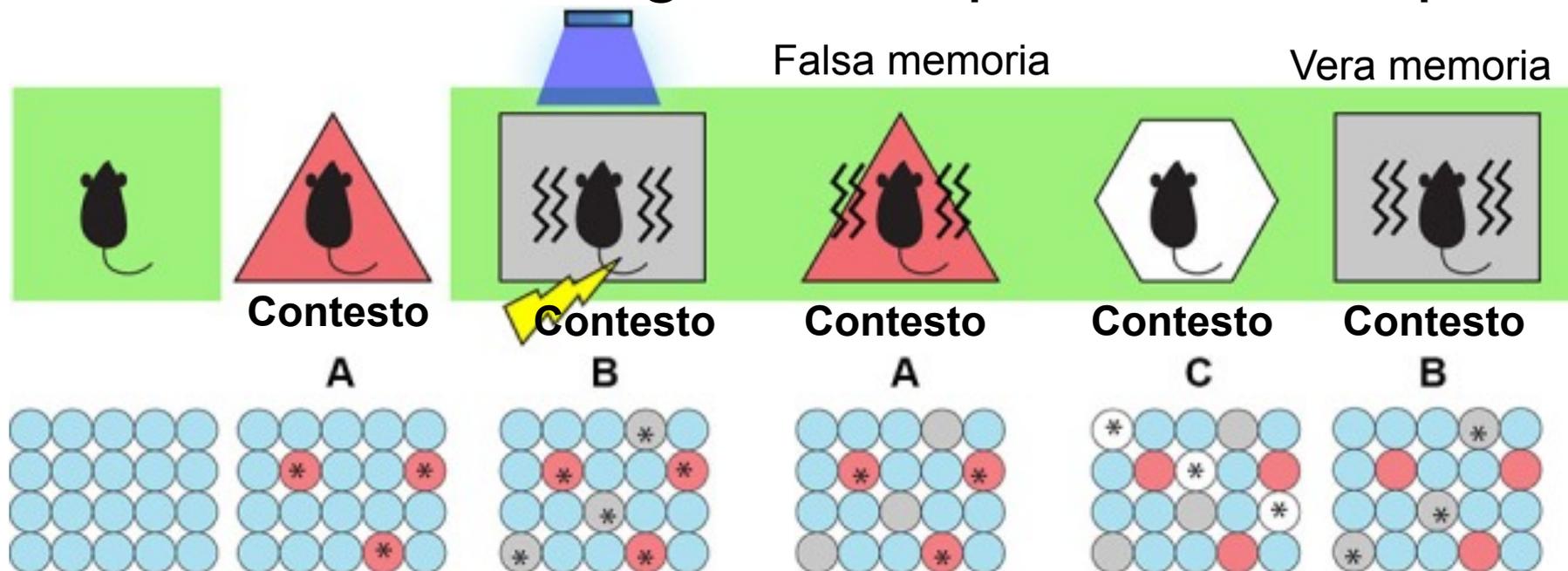
Questo cambiamento cerebrale rimane per molti mesi, così come per molti mesi rimarrà la risposta di paura al suono.

Analoghi fenomeni di plasticità sinaptica hanno luogo nell'ippocampo quando formiamo la mappa di un percorso spaziale, nella corteccia visiva quando impariamo a discriminare finemente i colori, nel cervelletto quando impariamo a stare in equilibrio sui pattini e così via.

Adesso siamo abbastanza sicuri che quando apprendiamo e ricordiamo qualcosa, questo avviene perché c'è stato un cambiamento a lungo termine dell'efficacia sinaptica in un'area cerebrale che fa parte del sistema di aree cerebrali alla base di quel tipo di memoria.

I cambiamenti cerebrali, i fenomeni di plasticità che ci consentono di imparare a sciare o di imparare a memoria un canto della Divina Commedia sono gli stessi, solo avvengono in aree cerebrali diverse.

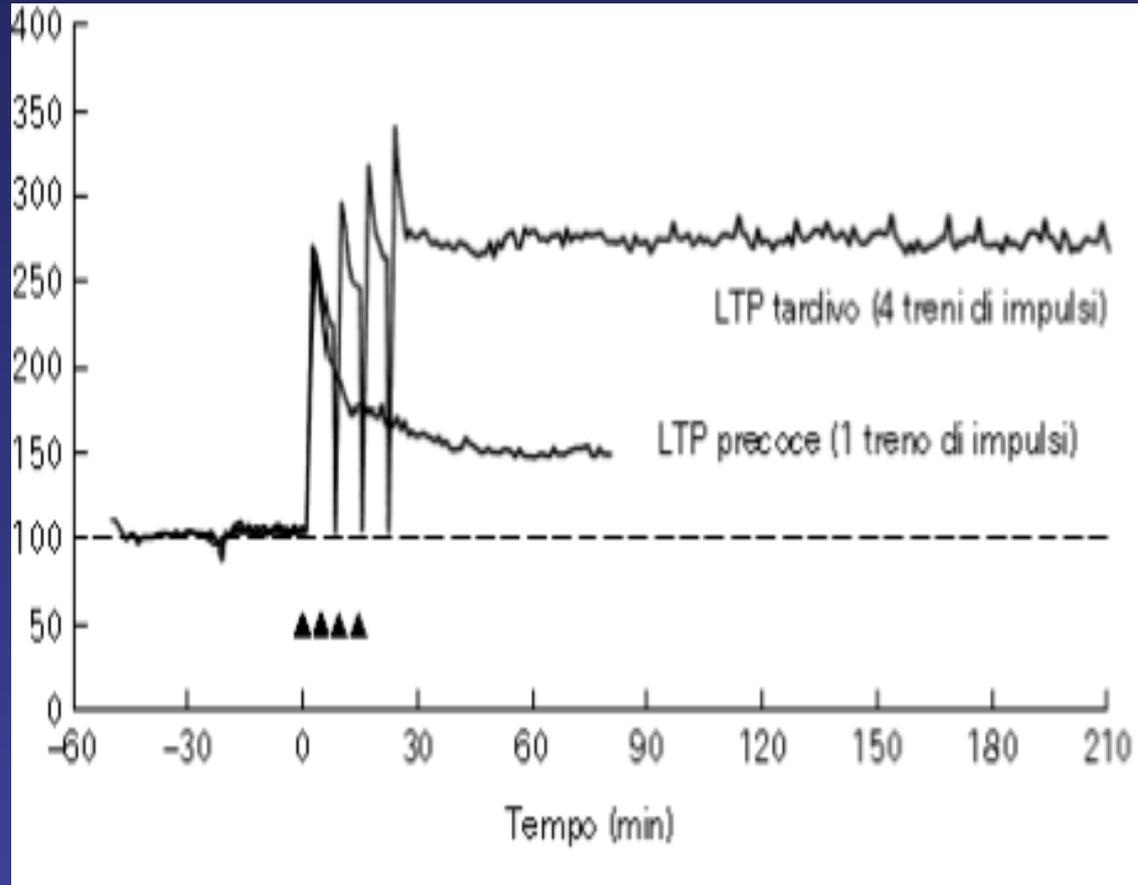
Creare delle false memorie di paura sfruttando i meccanismi che regolano la plasticità sinaptica



Inception of a false fear memory. *Top:* The behavior paradigm for the experimental animals. Animals were kept on Dox post-surgery (green background), then taken off Dox and allowed to explore context A to label active cells with ChR2. Then they were put back on Dox and fear conditioned (lightening symbol) in context B while receiving light stimulation (blue shower symbol) to activate cells representing context A. When they were put back to context A, they showed a false fear memory for A (freezing indicated by wavy lines) where they were never actually shocked. They showed no fear memory for a control context C and a genuine fear memory for context B where they were shocked. *Bottom:* Cellular activity. Red, gray, and white circles indicate neurons representing contexts A, B, and C respectively. Asterisks indicate neurons activated either naturally by contextual exposure or artificially by light stimulation.

Esempio di meccanismo di plasticità sinaptica
dipendenti dall'attività che segue il principio di
Hebb: il potenziamento a lungo termine

La verifica sperimentale dell'ipotesi di Hebb si ebbe con la scoperta, all'inizio degli anni '70, del fenomeno del potenziamento a lungo termine (LTP).



Esempio di potenziamento a lungo termine. Uno stimolo ad alta frequenza (treno di impulsi, indicato con il triangolo nero) produce un incremento transitorio della risposta sinaptica (LTP precoce). Se si eseguono 4 stimolazioni ad alta frequenza si ha un potenziamento maggiore e permanente nel tempo (LTP tardivo). Tratto da Kandel et al., 2003.

Monitorando le ampiezze degli EPSP ci si accorse che la risposta a stimoli test somministrati a bassa frequenza (uno ogni 15-60 secondi) aumentava se la sinapsi veniva sottoposta ad un breve episodio di stimolazione ad alta frequenza. Se venivano somministrate ripetute stimolazioni ad alta frequenza, il potenziamento era più ampio e permanente nel tempo. Questi fenomeni sono presenti sia *in vitro* che *in vivo* e sono stati osservati in molte aree cerebrali.

Esperimenti successivi hanno mostrato che LTP della trasmissione sinaptica in una via afferente veniva indotto anche con una stimolazione a bassa frequenza, a patto che essa fosse accoppiata ad una forte depolarizzazione della cellula postsinaptica indotta dallo sperimentatore.

Questo esperimento verificava direttamente l'ipotesi di Hebb ed identificava tre importanti proprietà del LTP:

la *specificità* del LTP per la via attivata, infatti la depolarizzazione della cellula postsinaptica per se non induceva LTP nelle vie che non erano state attive in coincidenza con la depolarizzazione; l'*associatività*, per cui se una via era debolmente attiva in modo però sincrono con una via fortemente attiva, andava incontro ad egualmente ad LTP in quanto si realizzava una coincidenza temporale tra il suo stato di attivazione e una forte attivazione postsinaptica;

la *cooperatività*, per cui l'attivazione simultanea di numerose fibre presinaptiche è necessaria per elicitarne LTP.

Passi necessari per l' induzione ed il consolidamento di modifiche a lungo termine dell' efficacia sinaptica

Passo #1

Detezione della presenza di attività correlata fra l' elemento pre e l' elemento post sinaptico.

Per le sue proprietà, il **recettore per il glutammato NMDA** (N-Metil-D-Aspartato) è considerato il più adatto per rivelare la correlazione fra attività pre- e postsinaptica.

Infatti, questo recettore necessita della coincidenza di due eventi affinché una corrente ionica possa attraversare il canale: la presenza di glutammato, segno dell' attività presinaptica, e la depolarizzazione della membrana postsinaptica, segno dell' attività del neurone postsinaptico.

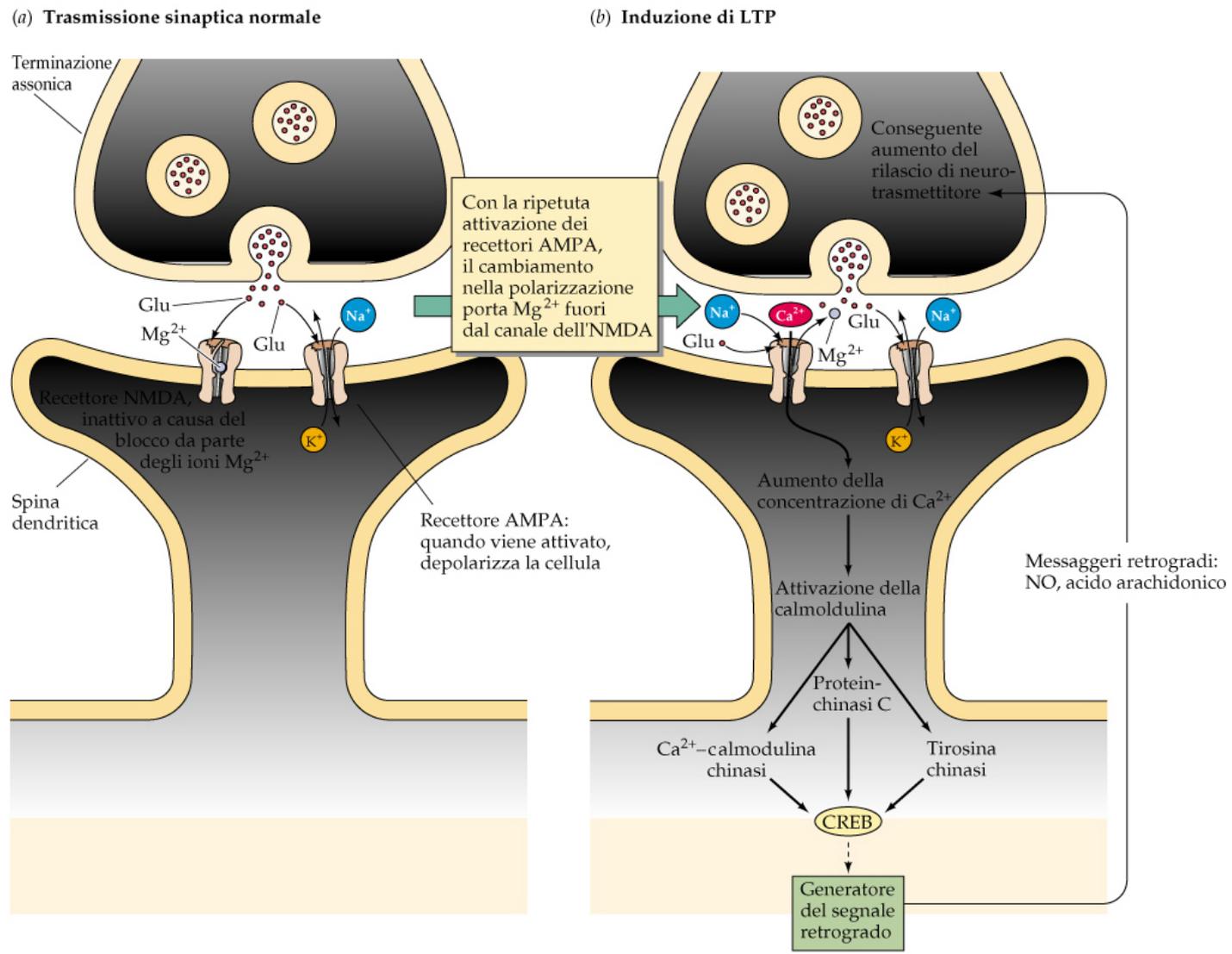
Va sottolineato che anche **l'attività della circuiteria inibitoria** svolge un ruolo determinante nel regolare l'induzione dei fenomeni di plasticità sinaptica sia attraverso la regolazione del pattern di attività nel circuito che attraverso la regolazione dell'attivabilità dei recettori NMDA.

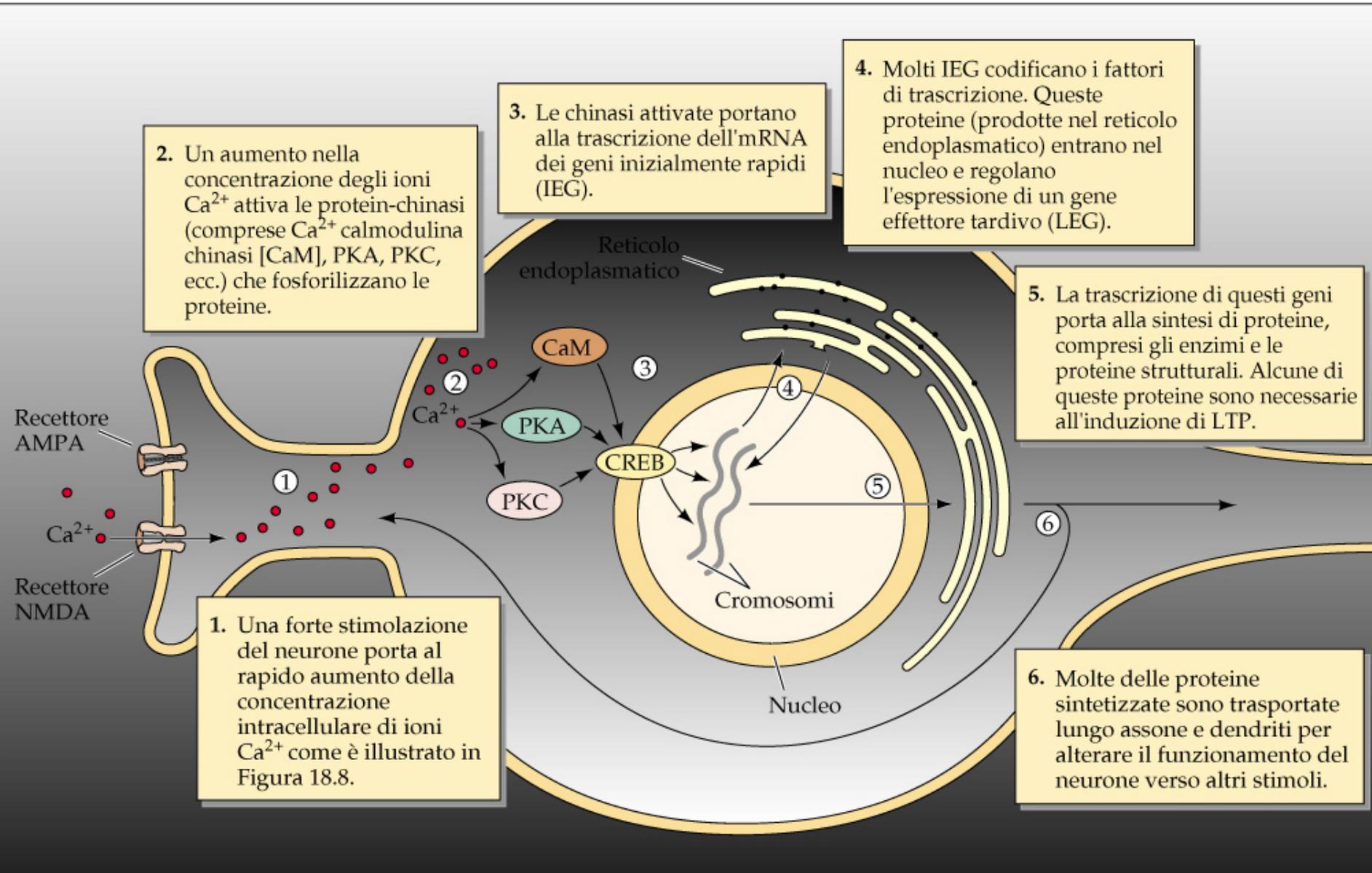
Passo # 2

Innesco delle modifiche dell'efficacia sinaptica con l'attivazione di vie intracellulari

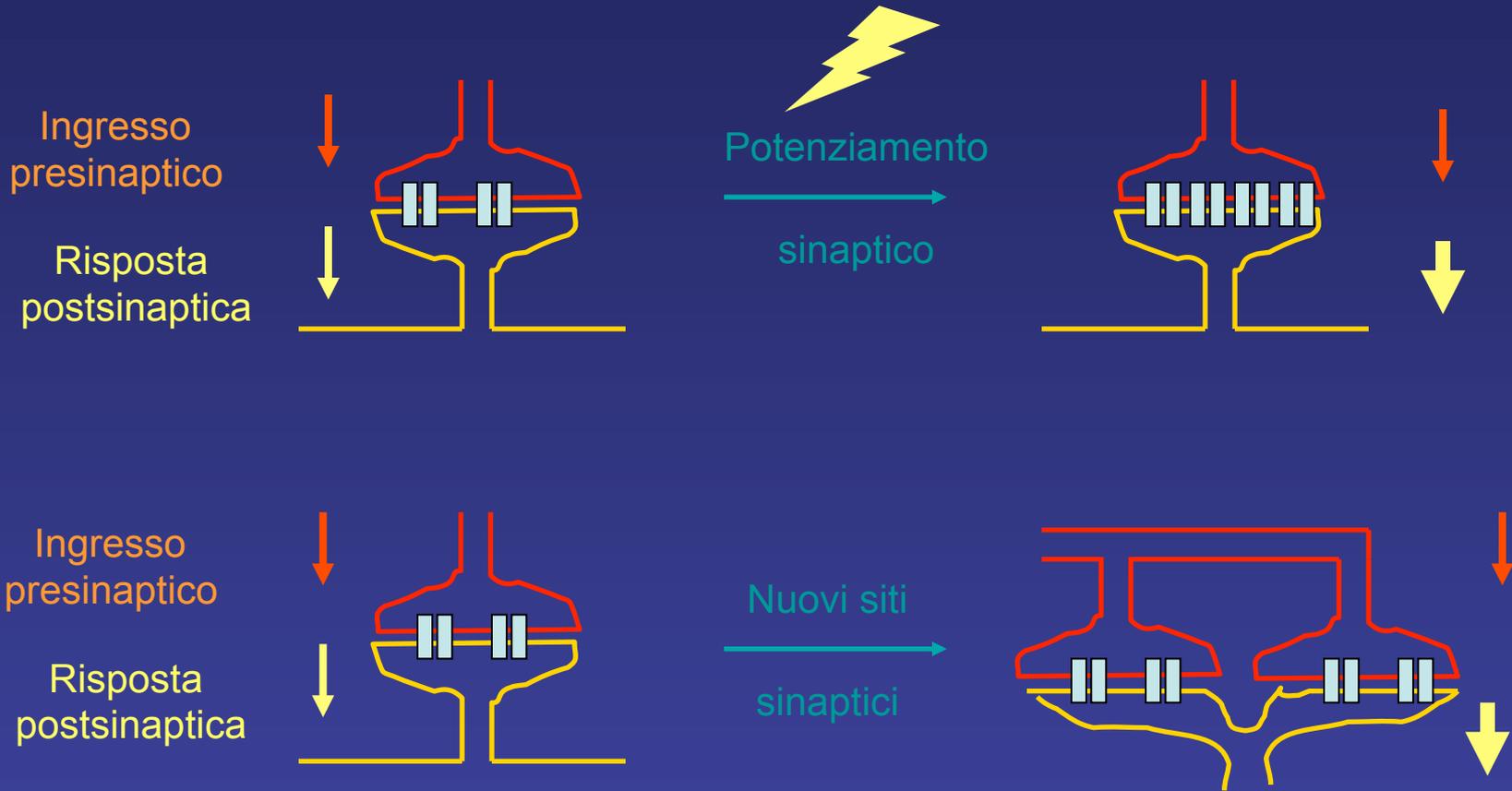
ad esempio, quelle delle protein chinasi **ERK**, Extracellular signal Regulated Kinase, **PKA**, Protein Kinase cyclic AMP dependent, **CaMKII**, Calcio-Calmodulina Kinasi di tipo II, cui possono contribuire **fattori extracellulari** quali le **Neurotrofine (NT)**, e che determinano i **primi effetti**, quali **cambi nella densità dei recettori sinaptici** e nel **rilascio di neurotrasmettitori**, presenti entro pochi minuti dall'innesco.

Recettori AMPA e NMDA





Meccanismi di plasticità sinaptica (non alternativi)



I processi che conducono alla modificazione dell'efficacia sinaptica si verificano **localmente**, ovvero solo alla o alle, sinapsi per cui è avvenuta la detezione della presenza di attività correlata (**synaptic tagging**).

Anche in questo caso l'elemento cruciale è il recettore NMDA ed in particolare il massiccio ingresso di Calcio all'interno della zona postsinaptica mediata dai recettori NMDA che a sua volta attiva specifiche vie intracellulari.

Le modificazioni dell'efficacia sinaptica, per consolidarsi e mantenersi stabili nel tempo (modifiche a lungo termine) necessitano della trascrizione genica e della sintesi di nuove proteine

Passo #3

Sintesi locale, alla sinapsi attivata, di nuove molecole a partire da mRNA già esistenti (processi di traduzione),

che determinano ulteriori **cambiamenti funzionali** locali, ad esempio a carico dei recettori sinaptici, ed i primi, **rapidi cambiamenti morfologici**, a carico dei contatti sinaptici ed in particolare delle spine dendritiche, che possono anch'essi avvenire entro pochi minuti dall' innesco.

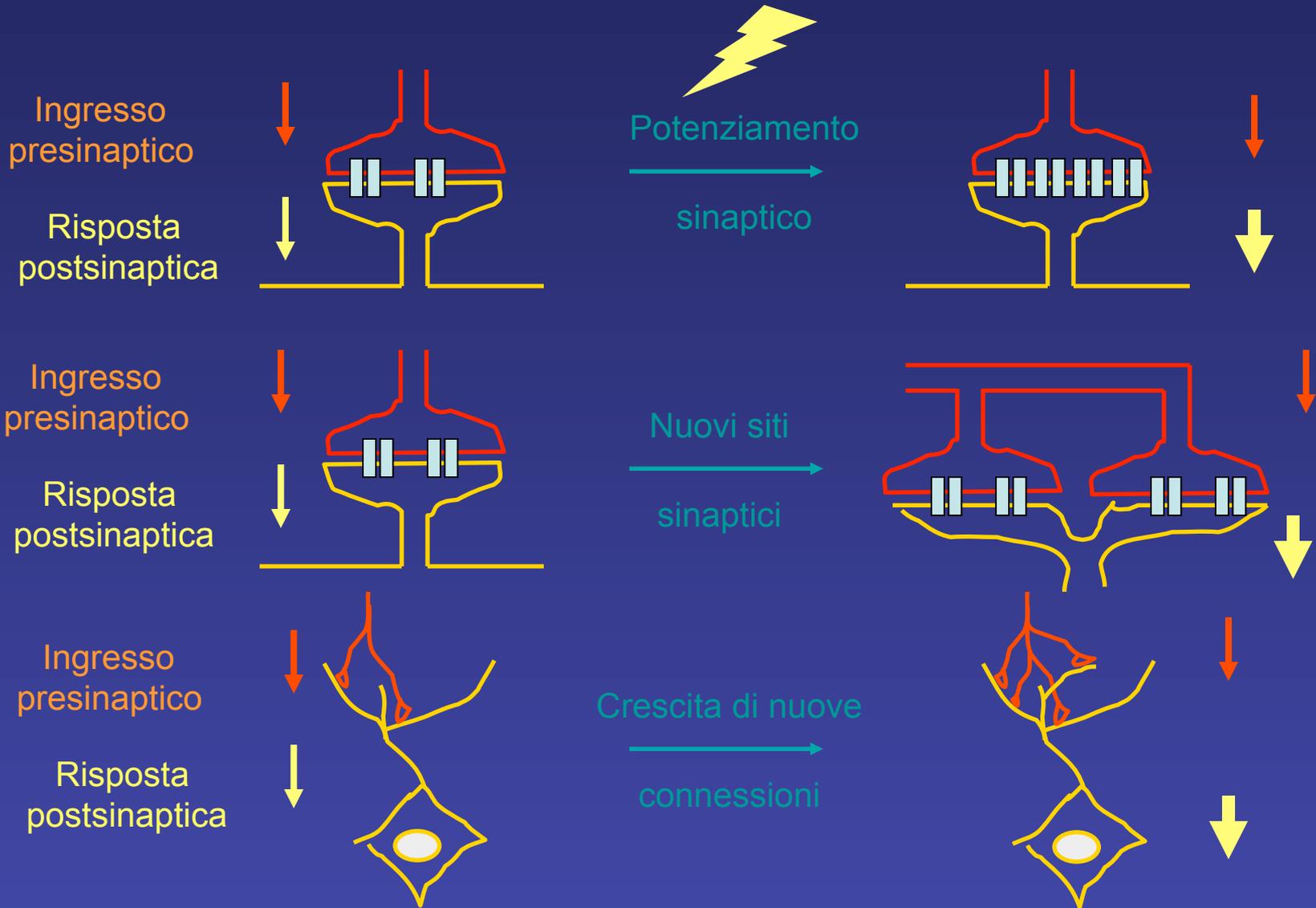
Bloccando la sintesi proteica si ottengono, infatti, dei potenziamenti o delle depressioni di breve durata. La presenza di rapidi cambiamenti morfologici nei fenomeni di plasticità sinaptica suggerisce la presenza, a tempi abbastanza precoci dopo l' innesco di tali fenomeni, di una **attività proteolitica**, che degradi componenti della **matrice extracellulare (MEC)** rendendo così possibili tali cambiamenti.

Passo #4

Attivazione di fattori di trascrizione e sintesi di nuovi mRNA (processi di trascrizione genica),

che determinano ulteriori cambiamenti morfologici e stabilizzano quelli già avvenuti. Questi processi avvengono dopo alcune decine di minuti dall' innesco e sono essenziali per il **mantenimento** dei cambiamenti dell' efficacia sinaptica con durata superiore a due o tre ore. Per questi processi è essenziale l' attivazione, da parte delle protein chinasi sopra menzionate, di fattori di trascrizione quali **CREB**. In presenza di blocco dell' attivazione di CREB si induce un processo di potenziamento che decade rapidamente. Un ruolo cruciale sembra essere svolto da fattori che regolano la trascrivibilità genica attraverso il controllo del rimodellamento della cromatina. In particolare, lo stato di acetilazione degli istoni favorirebbe un minor grado di "impacchettamento" del DNA e quindi favorirebbe la trascrizione genica. Viceversa, la metilazione del DNA impedisce la trascrizione.

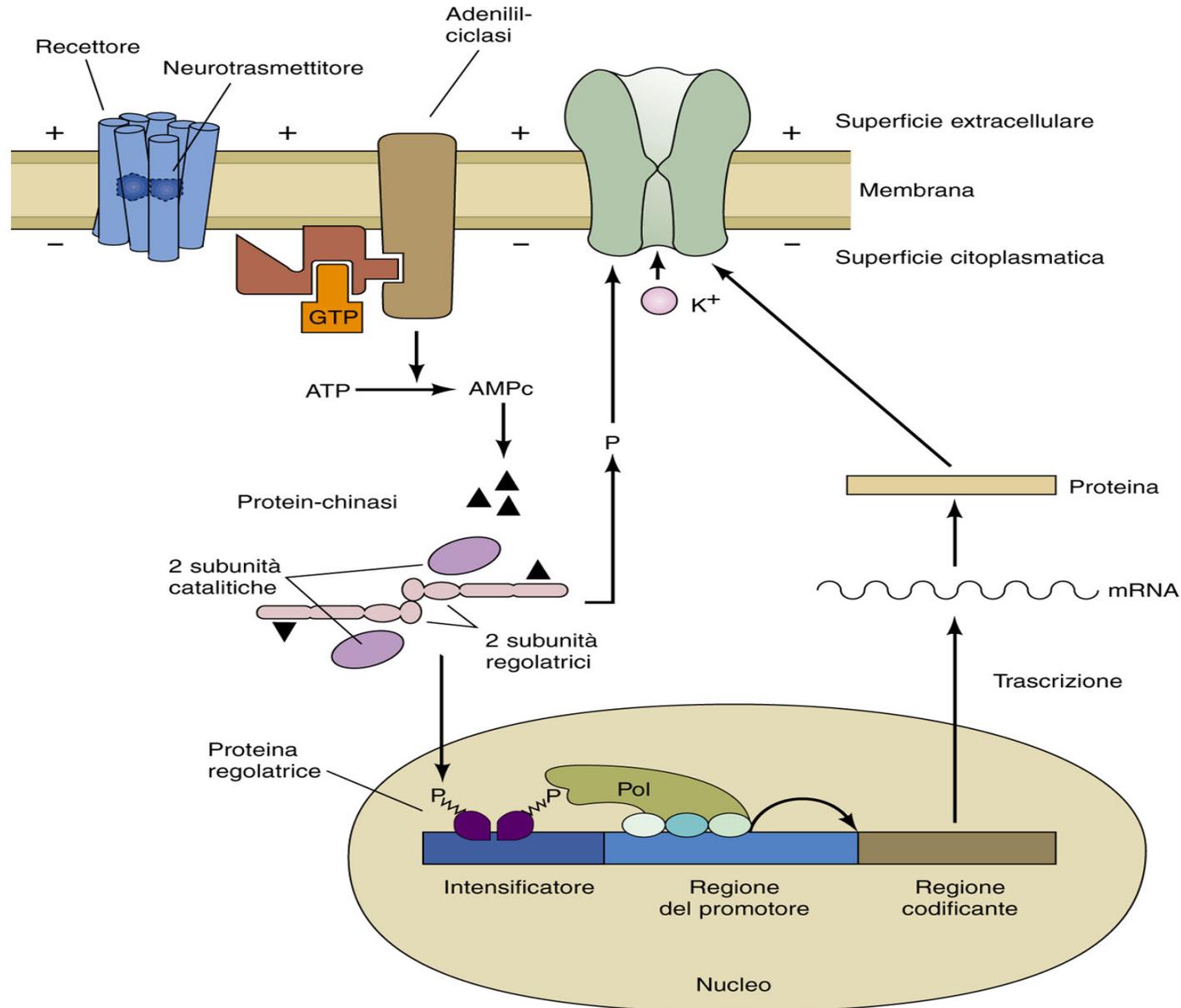
Meccanismi di plasticità sinaptica (non alternativi)



L'attività neuronale (=esperienza) modifica l'espressione genica

I secondi messaggeri accoppiano gli ingressi neuronali all'espressione genica:

le esperienze si traducono in alterazioni biochimiche e strutturali dei neuroni



L' accoppiamento attività neuronale – espressione genica è presente anche per la trasmissione sinaptica diretta ed è mediato dal Calcio il quale può entrare nel neurone o attraverso i recettori per il glutammato di tipo NMDA oppure attraverso dei canali per il calcio voltaggio-dipendenti che si aprono quando il recettore non-NMDA depolarizza il neurone.

Il calcio lega diversi enzimi intracellulari (proteine chinasi) che a loro volta possono traslocare al nucleo e modulare l' azione dei complessi proteici che determinano se un gene viene trascritto o meno.

I passi che conducono ad una modifica duratura dei circuiti neurali in risposta all'esperienza coinvolgono diversi fattori

Il recettore NMDA funge da detettore di attività correlata fra il terminale presinaptico ed il terminale postsinaptico (blocco NMDA=non si induce plasticità)

Livelli di inibizione

Fattori neurotrofici (NGF, BDNF)

Protein chinasi (ERK, PKA)

Neuromodulatori (Acetilcolina, Noradrenalina)

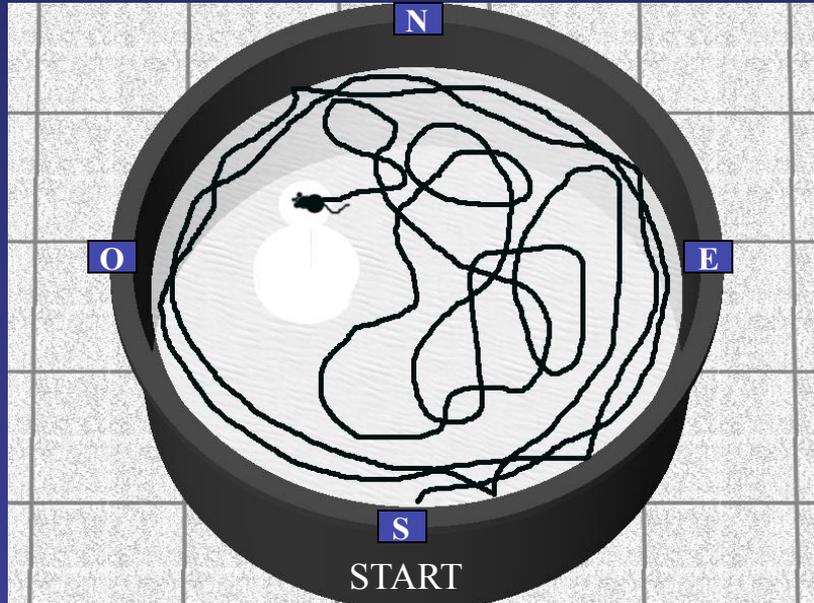
Fattori di trascrizione (CREB)

Componenti della matrice extracellulare e proteasi che li degradano

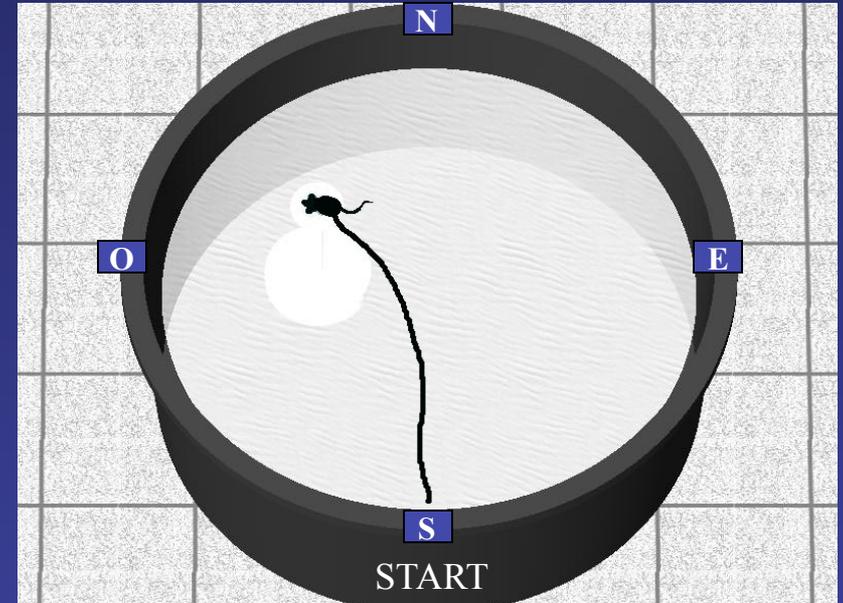
Rimodellamento della cromatina

Modelli animali per lo studio dei meccanismi di plasticità sinaptica coinvolti nei processi di apprendimento e memoria: La memoria spaziale nei roditori

MORRIS WATER MAZE.



- Percorso tipico dei primi giorni del test, strategia di girare in torno al bordo della vasca cercando una via di fuga.

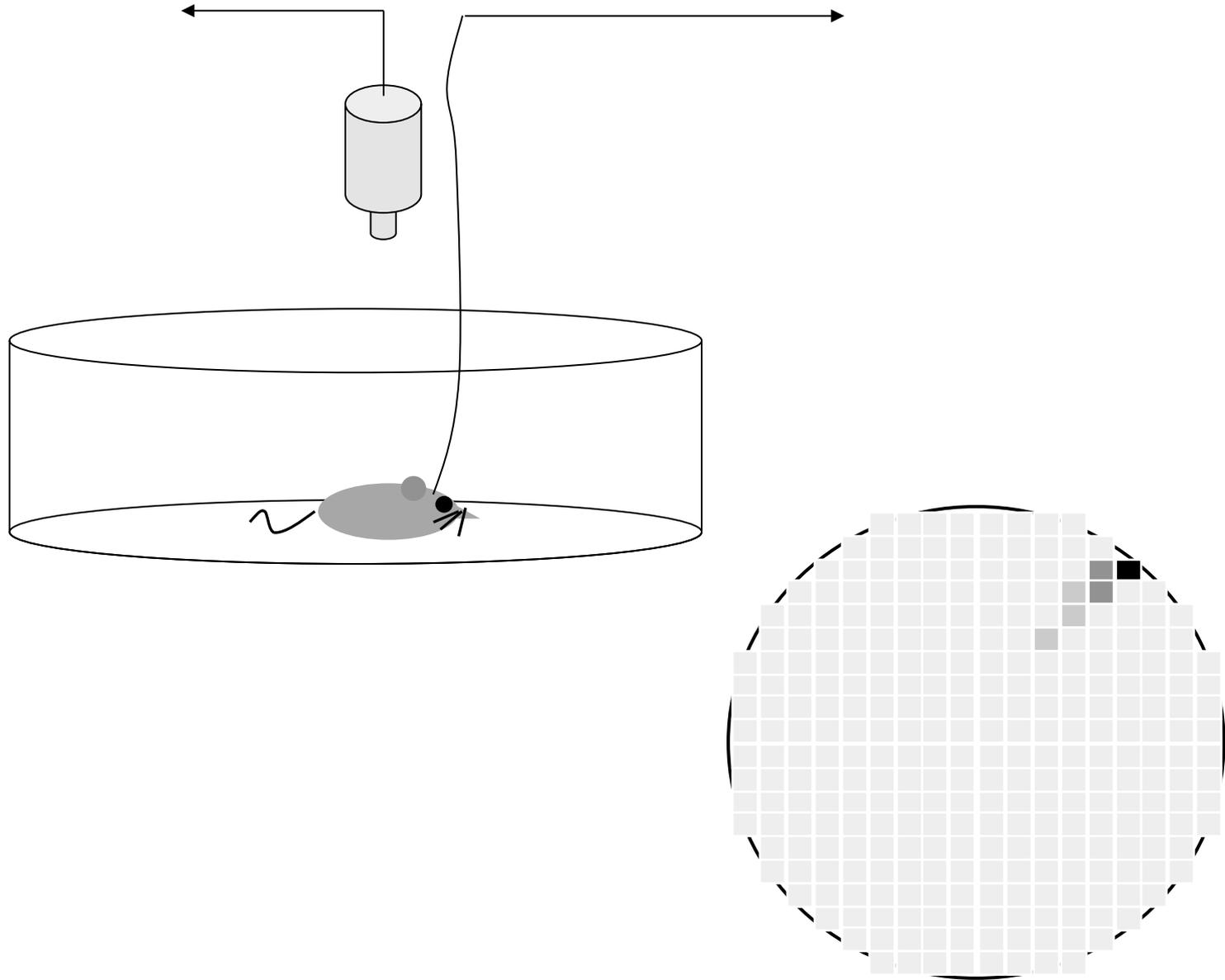


- Percorso tipico degli ultimi giorni del test

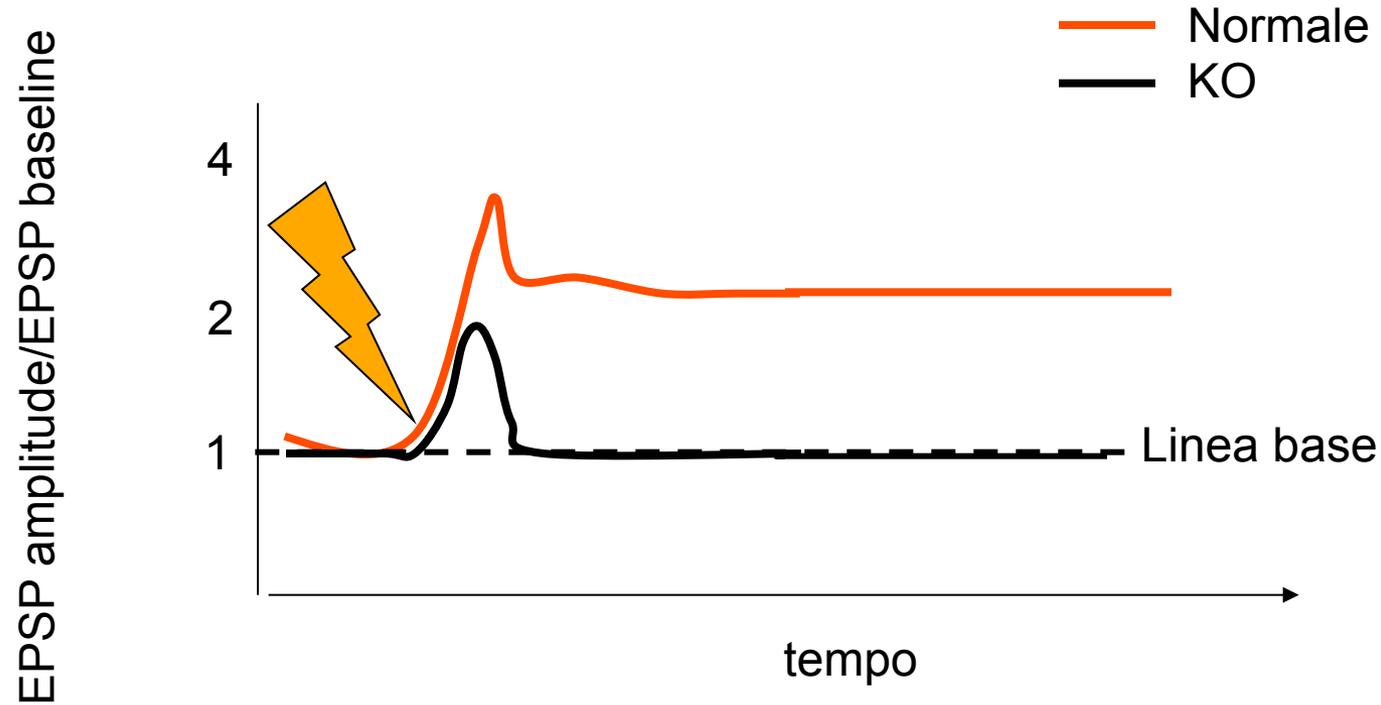
Per la memoria spaziale, si ritiene che cellule specializzate, dette “place cells” dell’ippocampo formino “campi di posizione” che corrispondono a precise locazioni dell’individuo nello spazio, determinando la memorizzazione di una mappa spaziale.

**Al sistema di tracciamento della
posizione dell'animale**

**Al sistema di registrazione
dell'attività neurale**

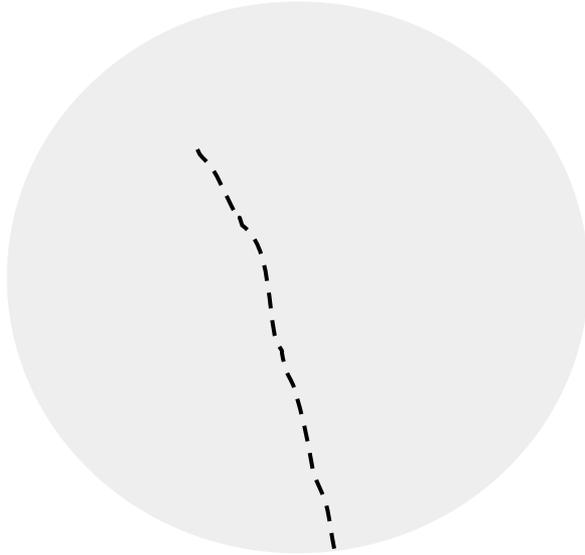


LTP ippocampale è assente in soggetti deficitari del recettore NMDA nel campo CA1 dell'ippocampo

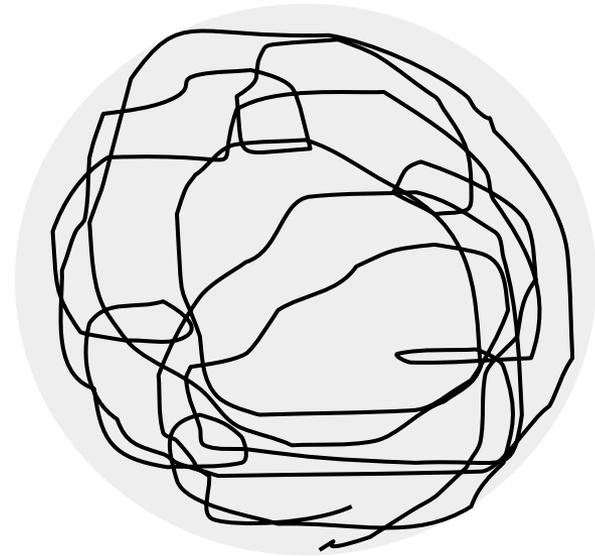


La memoria spaziale è deficitaria in soggetti deficitari del recettore NMDA nel campo CA1 dell'ippocampo

Soggetto normale



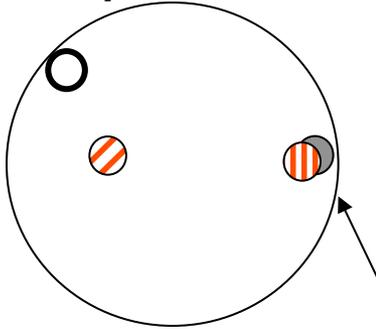
Soggetto senza recettori NMDA nel CA1



Soggetti normali (a sinistra) imparano la posizione della piattaforma e, quando essa viene rimossa nel probe test, alla fine dell'apprendimento, la cercano attivamente, esplorando la posizione in cui si trovava, che era nel quadrante in alto a sinistra (la linea tratteggiata indica il percorso compiuto dall'animale). Soggetti con delezione del recettore NMDA nel campo CA1 invece non ricordano dove era la piattaforma e cercano su tutta la superficie della piscina.

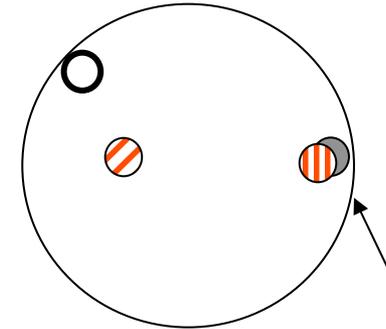
Effetti di un deficit di recettori NMDA sulla formazione di una mappa spaziale stabile

Esplorazione



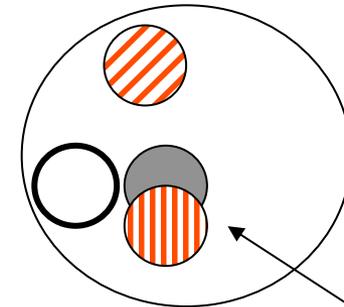
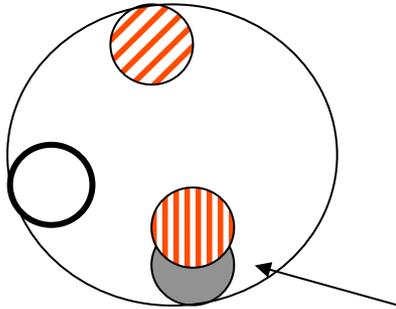
Soggetto normale

Ri-esplorazione



I campi recettivi di place cells diverse, sviluppati durante 10 minuti di esplorazione il giorno prima in un soggetto wild type, sono sempre presenti e stabili. Cellule con campi recettivi sovrapposti, indicate dalla freccia, scaricano sincronicamente. L'animale ricorda di aver già visitato questo ambiente e ne possiede una mappa spaziale.

Soggetto con delezione dei recettori NMDA nell'ippocampo



I campi recettivi di place cells diverse, sviluppati durante 10 minuti di esplorazione in soggetti con delezione dei recettori NMDA nel campo CA1 dell'ippocampo sono più grandi del normale. Il giorno dopo mostrano tracce di instabilità, ovvero si sono spostati. Cellule con campi recettivi sovrapposti, indicate dalla freccia, NON scaricano sincronicamente. E' come se l'animale entrasse in un ambiente nuovo, mai visitato prima.

Apprendimento, memoria e
plasticità sinaptica: correlazione o
relazione causale?

Alla prossima puntata.....