

www.fansinaptico.com

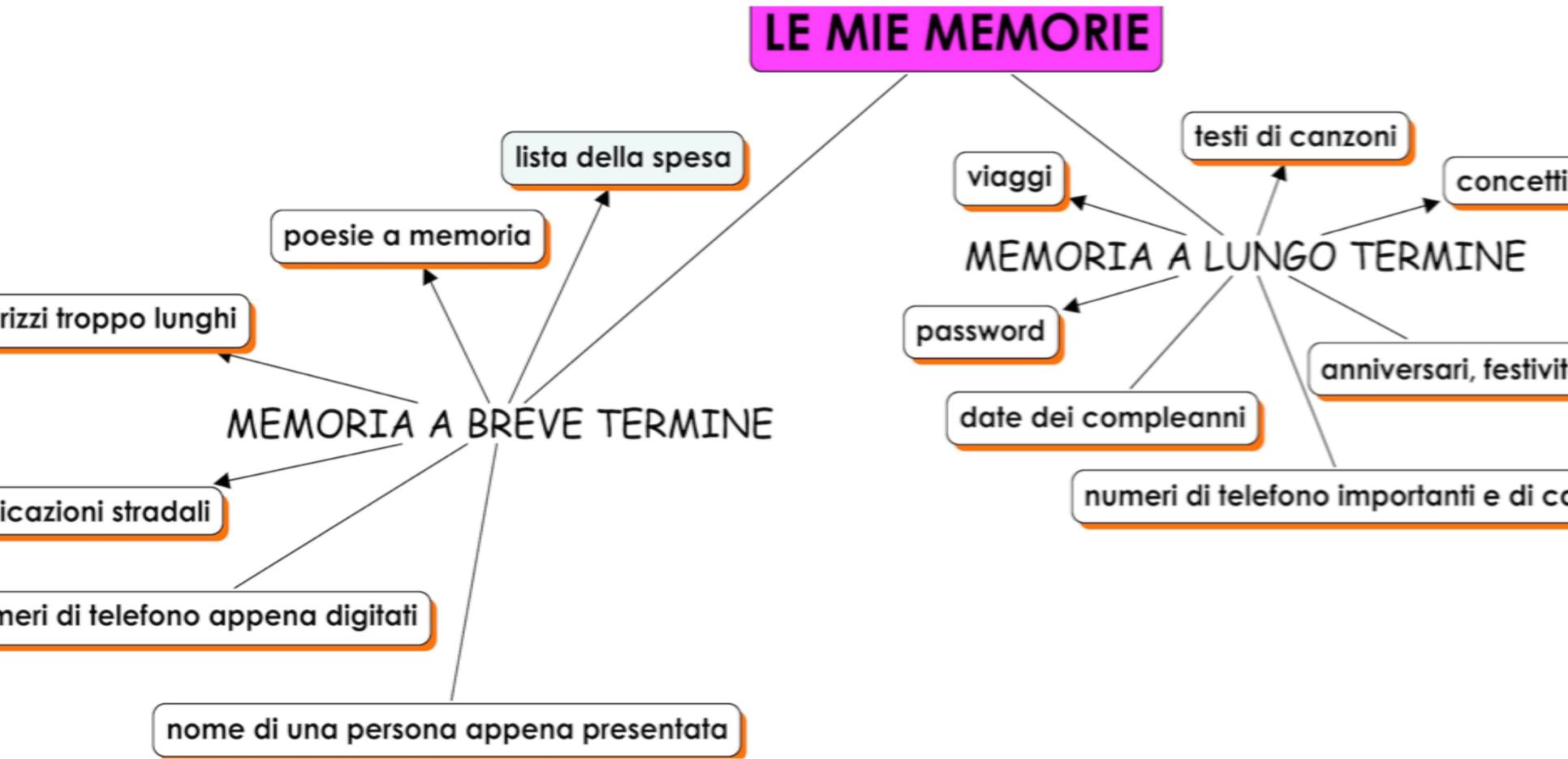


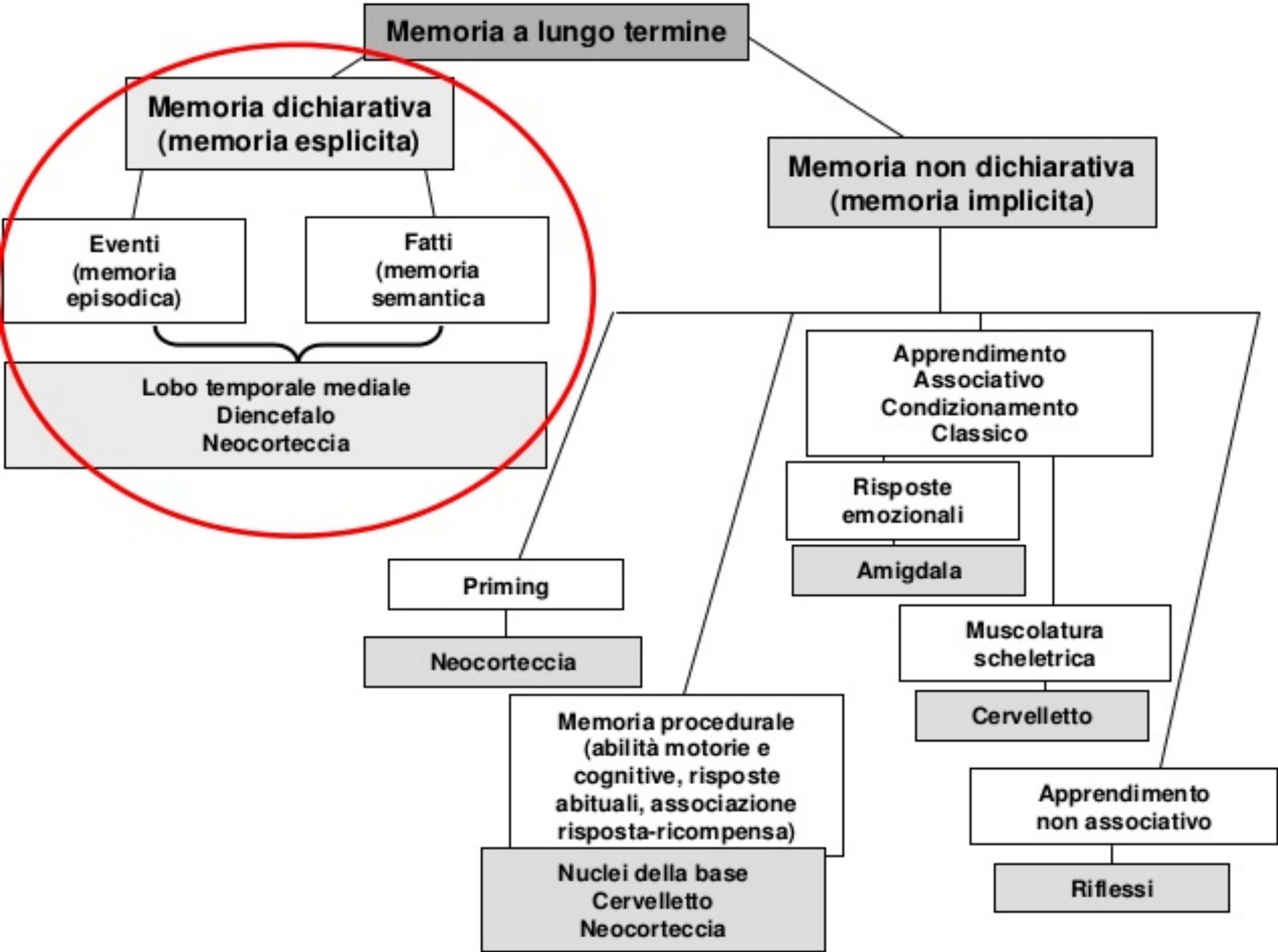
FONDAZIONE
PER L'ARTE
E LE NEUROSCIENZE
F. STICCHI

Alla ricerca della memoria

- La trasmissione di segnali elettrici rappresenta il LINGUAGGIO DELLA MENTE
- La BIOCHIMICA è il linguaggio universale della biologia
- L'apprendimento e la Memoria sono fondamentali per la nostra IDENTITA', permettono ad un individuo di adattarsi all'ambiente che lo circonda, costruire una propria storia personale ed acquisire la consapevolezza di sé.
- Tutta l'informazione passa prima dai sensi (visivo, acustico, olfattivo, tattile)
- I NEURONI lavorano di MEMORIA
- I ricordi vengono COSTRUITI, non registrati
- I lobi Temporalis e l'Ippocampo sono cruciali per la memoria umana.

Alla ricerca della memoria





Alla ricerca della memoria

- Oggi si ritiene che la MEMORIA A LUNGO TERMINE è immagazzinata nella stessa corteccia cerebrale che ha elaborato in origine l'informazione.
- Abbiamo 2 stadi dello stesso processo:
- 1 - Memoria a breve termine
- 2 - Memoria a lungo termine

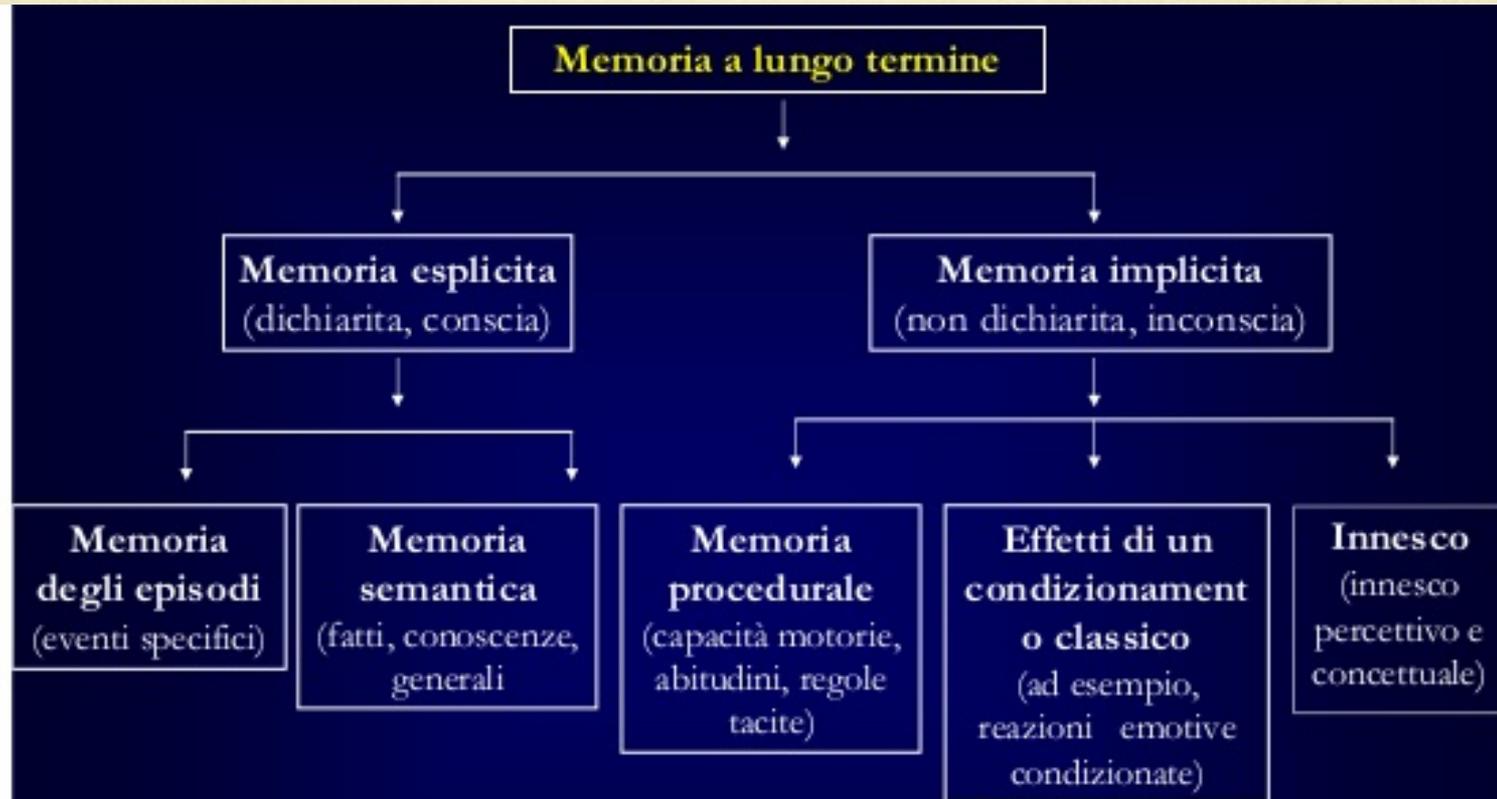
Memoria a lungo termine

studi di

Brenda MILNER

- A - MEMORIA CONSCIA ○ ESPLICITA ○ DICHIARATIVA = dipende da Ippocampo e da corteccia Temporale mediale e lobi Frontali.
- B - MEMORIA INCONSCIA ○ IMPLICITA ○ PROCEDURALE = interessa diversi sistemi cerebrali situati all'interno della corteccia. E' spesso AUTOMATICA = richiamata attraverso l'esecuzione (es. andare in bicicletta). Presenta associazione con: emozioni (paura, felicità) = connessa con Amigdala
consolidamento pratica motoria = connessa con Striato
apprendimento nuove abilità motorie = dipende dal Cervelletto e Gangli della base.

Memoria a lungo termine



*Rielaborato da P. Gray, Psicologia, Zanichelli,
Bologna, 1997*

Filosofo Gilbert RYLE 1949

- SAPERE “ COME “ = la conoscenza delle abilità
- SAPERE “ CHE COSA “ = la conoscenza dei fatti ed eventi
- La Memoria è un sistema COMPLESSO e INTEGRATO; è una delle ragioni del fallimento dell'intelligenza artificiale, ancora!!!!

memoria

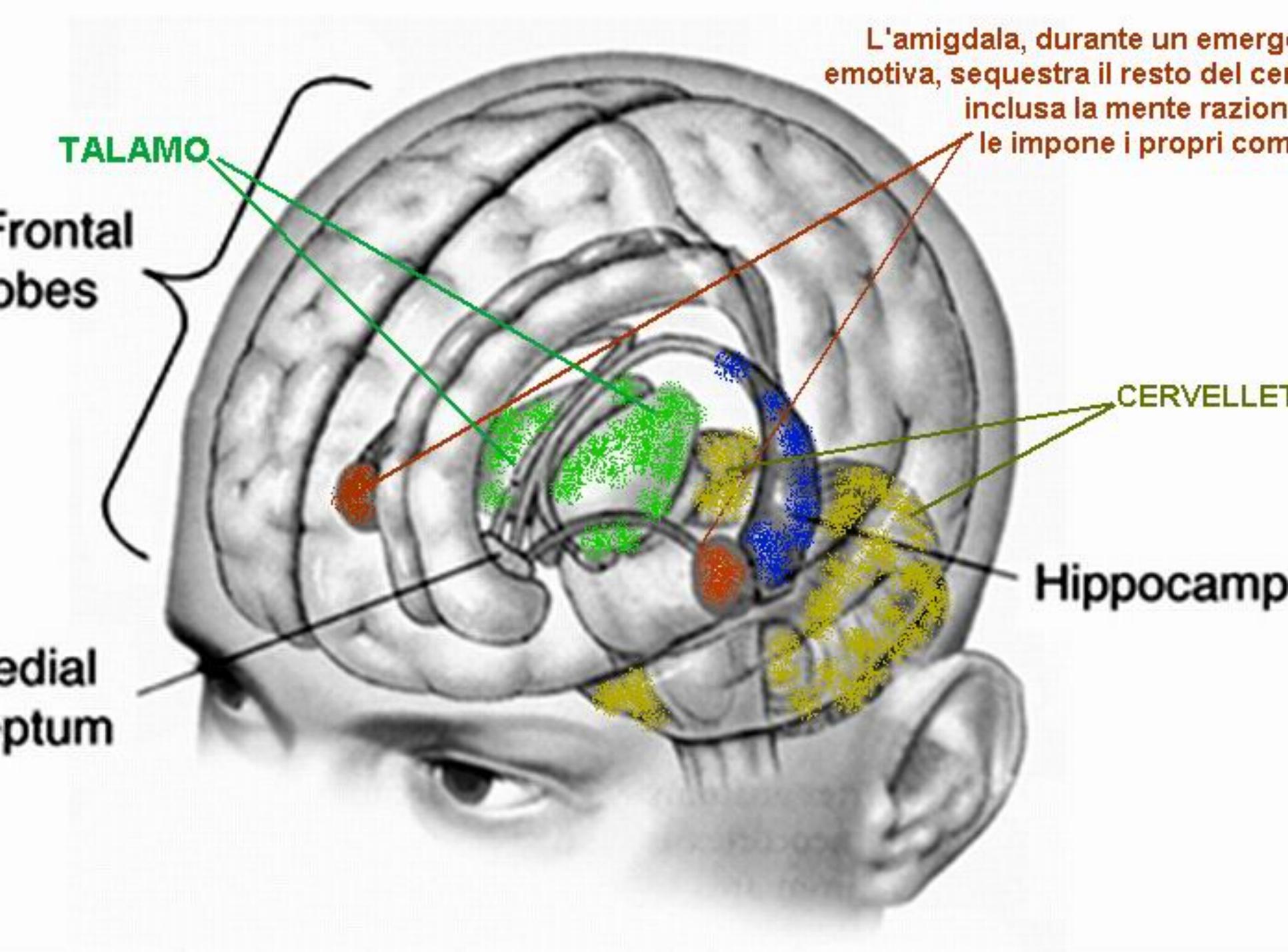
Memoria a lungo termine

Sistema nel quale sono rappresentate le conoscenze possedute da un individuo



Come fanno i neuroni a sapere?

- Quali cambiamenti si verificano nel cervello quando apprendiamo?
- 1 - Connessioni sinaptiche che si rafforzano
- 2 - Comportamento modificato da apprendimento
- 3 - Con l'ESPERIENZA, le sinapsi cambiano
- 4 - L'immagazzinamento MNEMONICO a lungo termine richiede la sintesi di nuove proteine.



L'amigdala, durante un'emergenza emotiva, sequestra il resto del cervello, inclusa la mente razionale, e impone i propri comandi.

TALAMO

Frontal lobes

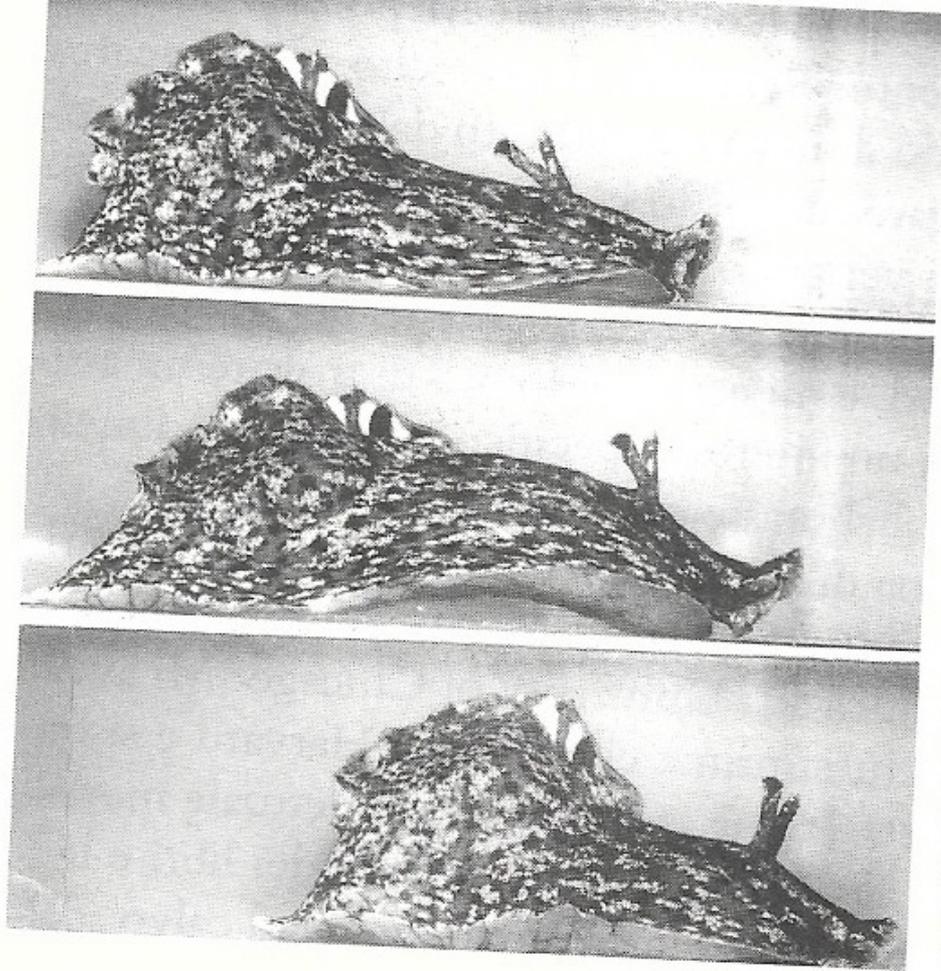
CERVELLETTO

Hippocamp

Medial septum

Aplysia californica

apprendimento in aplysia



13-1. Un passo completo.
L'*Aplysia* si muove alzando la testa ed emettendo aria per sollevare la parte anteriore del piede, che si estende poi per una distanza pari alla metà della lunghezza del suo corpo. L'animale porta in avanti la parte anteriore del piede, la attacca a una superficie, poi contrae la propria estremità frontale e si tira dietro il resto. (Courtesy Paul Kandel.)

1 Connessioni sinaptiche che si rafforzano sperimentazione su aplysia

- A) ABITUAZIONE = significa imparare a riconoscere degli stimoli ricorrenti che possono essere ignorati restando in condizioni di sicurezza (es. abituarsi a ticchettio orologio), ed è importante nell'organizzare la PERCEZIONE.
- B) SENSIBILIZZAZIONE = forma di apprendimento della paura dopo uno stimolo di minaccia, ci porta a prestare attenzione e a reagire a quasi tutti gli stimoli.
- C) CONDIZIONAMENTO CLASSICO = associare uno stimolo sgradevole a uno che normalmente non suscita risposta.

2 Comportamento modificato da apprendimento

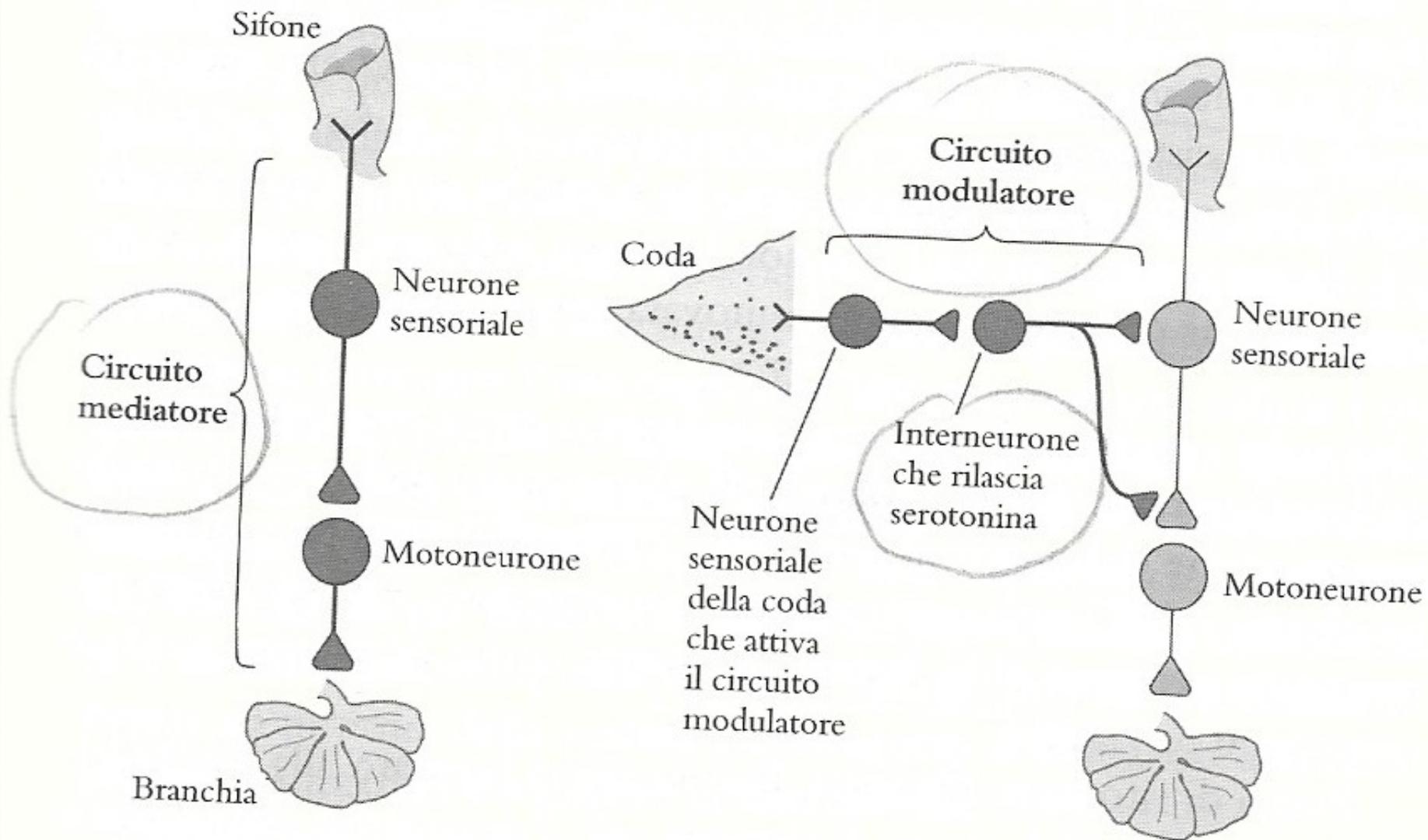
- Il comportamento si conserva attraverso l'evoluzione in quanto essenziale per la sopravvivenza.
- La MEMORIA A LUNGO TERMINE richiede allenamenti ripetuti inframmezzati da periodi di riposo; in questo modo la memoria a breve termine si converte a lungo termine.

3 Con l'ESPERIENZA le sinapsi cambiano

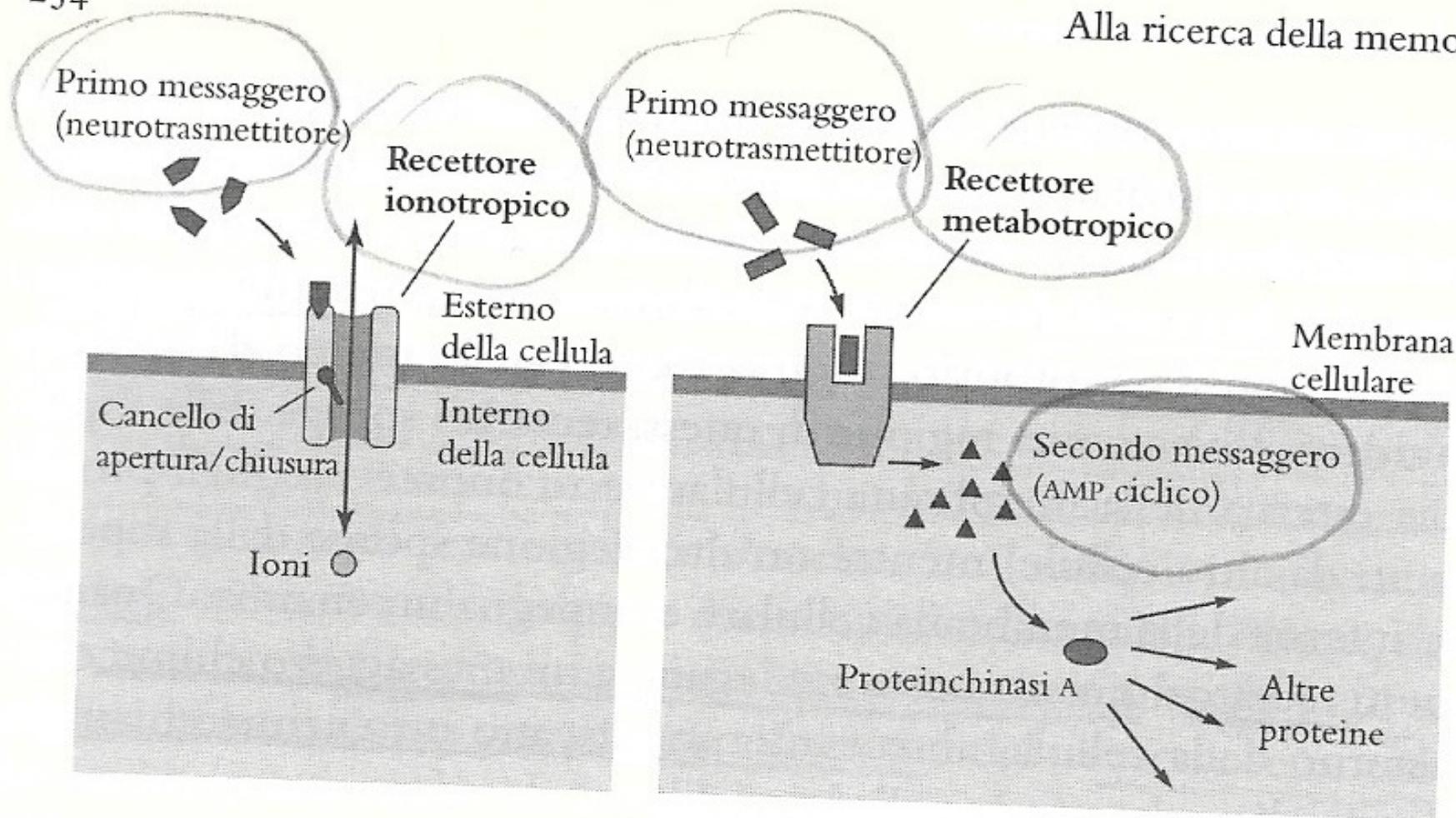
- L'apprendimento conduce ad un cambiamento nella FORZA delle connessioni sinaptiche, fra le cellule specifiche del circuito neuronale che controlla quel comportamento.
- L'apprendimento compie una selezione fra un vasto repertorio di connessioni preesistenti, alterando la forza di un sottoinsieme.
- Parafrasando la filosofia = l'anatomia del circuito neurale è un puro esempio di CONOSCENZA KANTIANA A PRIORI, mentre le variazioni nella forza di un circuito, riflettono l'influenza dell'ESPERIENZA in linea con l'idea LOCKIANA secondo cui la PRATICA PORTA ALLA PERFEZIONE ed è GRADUALE; e la persistenza di queste variazioni è alla base della memoria

4 L'immagazzinamento mnemonico a lungo termine richiede la sintesi di nuove proteine, cioè nuove SINAPSI

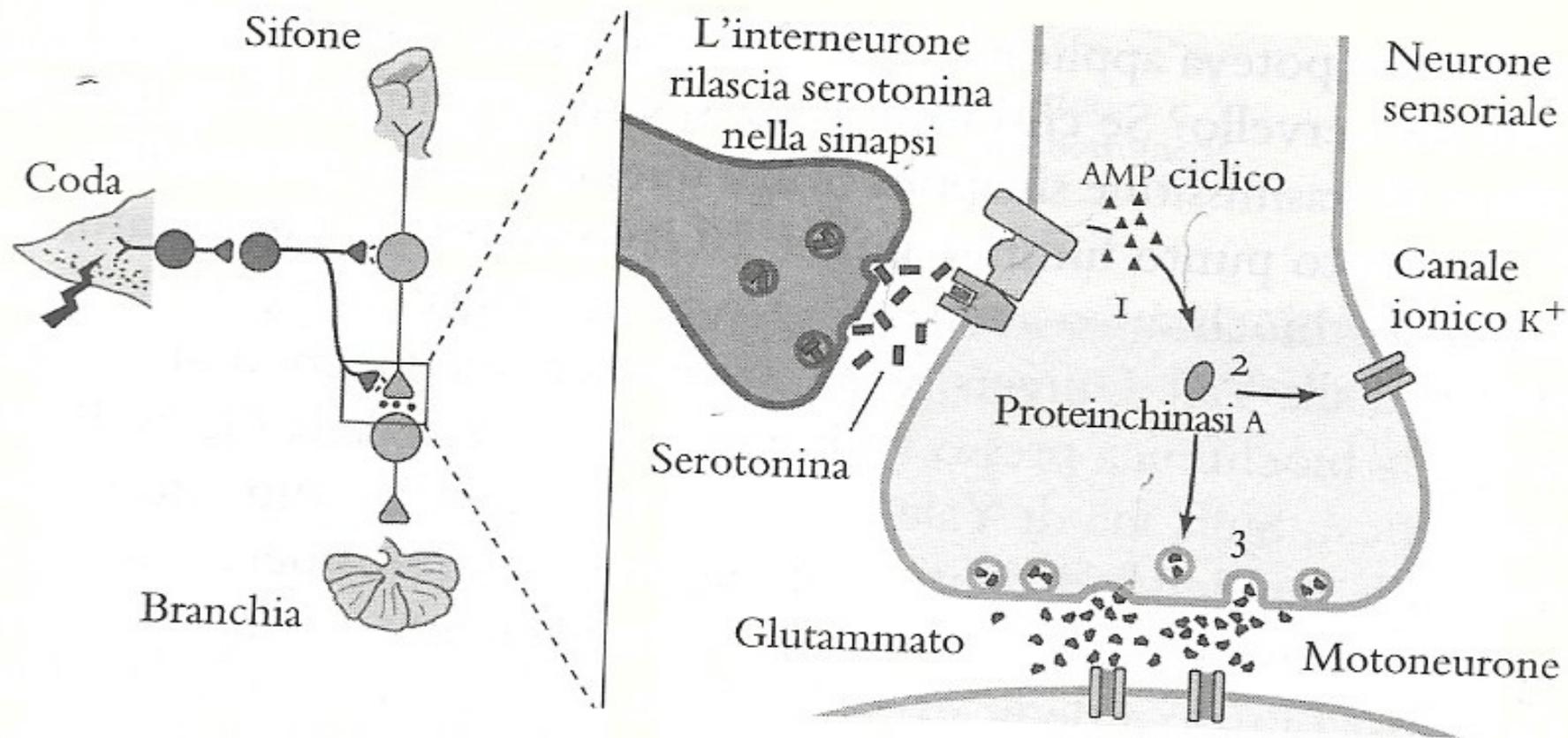
- Lo stesso punto del cervello può immagazzinare la memoria sia a breve, sia a lungo termine.
- 1 neurone sensoriale ha circa 1300 terminazioni presinaptiche con cui entra in contatto con circa 25 diverse cellule bersaglio. Di queste 1300 presinaptiche - 40% sono attive (rimanenti 60% sono inattive); e con la sensibilizzazione a lungo termine le presinaptiche passano da 1300 a 2700 e quelle attive salgono al 60%. Dopo quando la memoria svanisce, scendono a poco più di 1500: quindi
- Memoria a breve termine = cambiamento funzionale delle sinapsi
- Memoria a lungo termine = cambiamento anatomico delle sinapsi.



16-1. I due tipi di circuiti del cervello. I circuiti mediatori producono i comportamenti. I circuiti modulatori agiscono sui circuiti mediatori, regolando la forza delle loro connessioni sinaptiche.

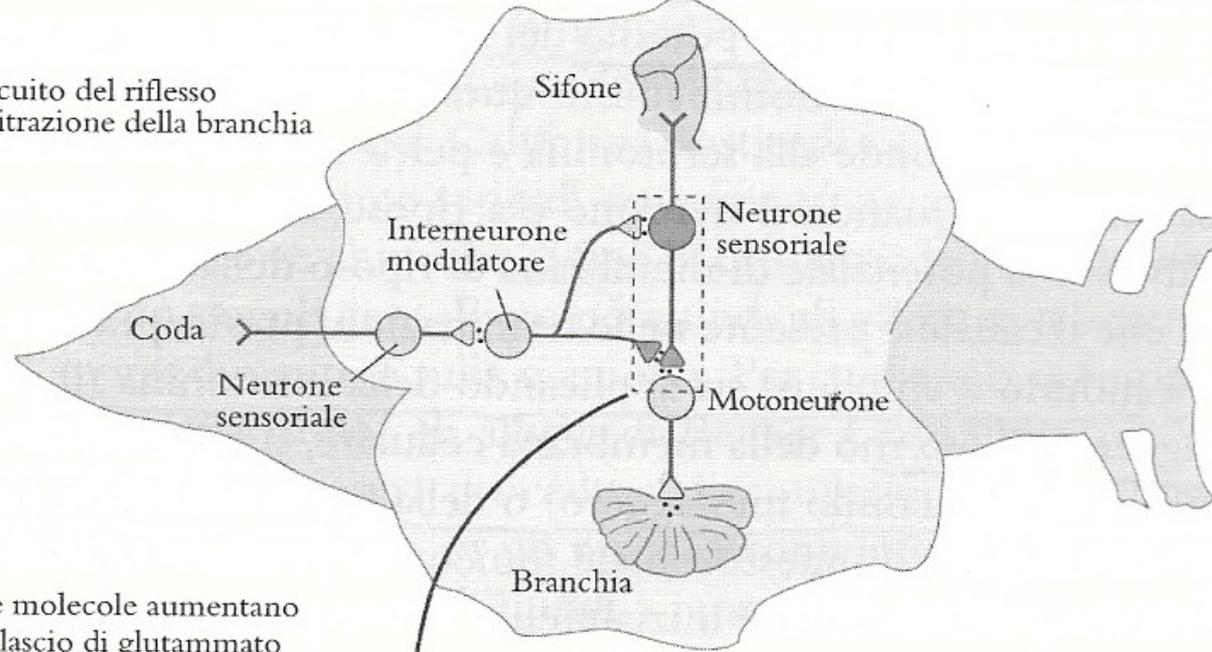


16-2. Le due classi di recettori di Sutherland. I recettori ionotropici (a sinistra) producono delle alterazioni che durano millisecondi. I recettori metabotropici (ad esempio i recettori della serotonina) agiscono per mezzo dei secondi messaggeri (a destra). Producono delle alterazioni che durano da secondi a minuti e si diffondono in tutta la cellula.

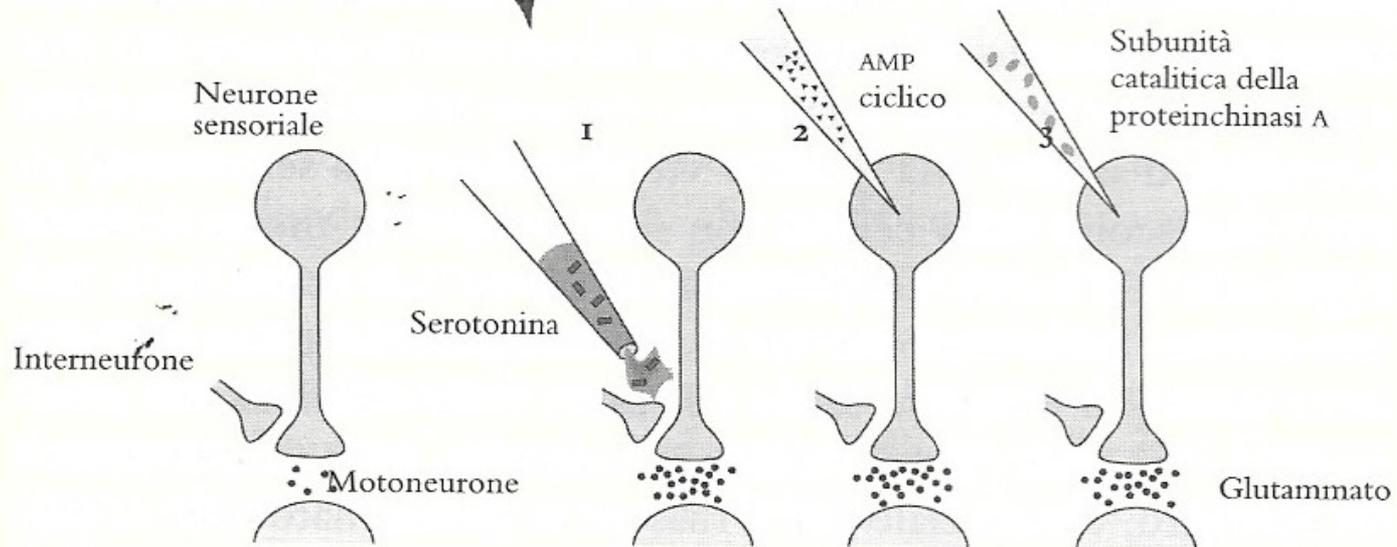


16-3. Fasi biochimiche nella memoria a breve termine. Una lieve scossa alla coda dell'*Aplysia* attiva un interneurone che rilascia nella sinapsi il messaggero chimico serotoninico. Dopo aver attraversato la fessura sinaptica, la serotonina si lega a un recettore sul neurone sensoriale, determinando la produzione di AMP ciclico (1). L'AMP ciclico libera l'unità catalitica della proteinchinasi A (2). L'unità catalitica della proteinchinasi A accresce il rilascio del neurotrasmettitore glutammato (3).

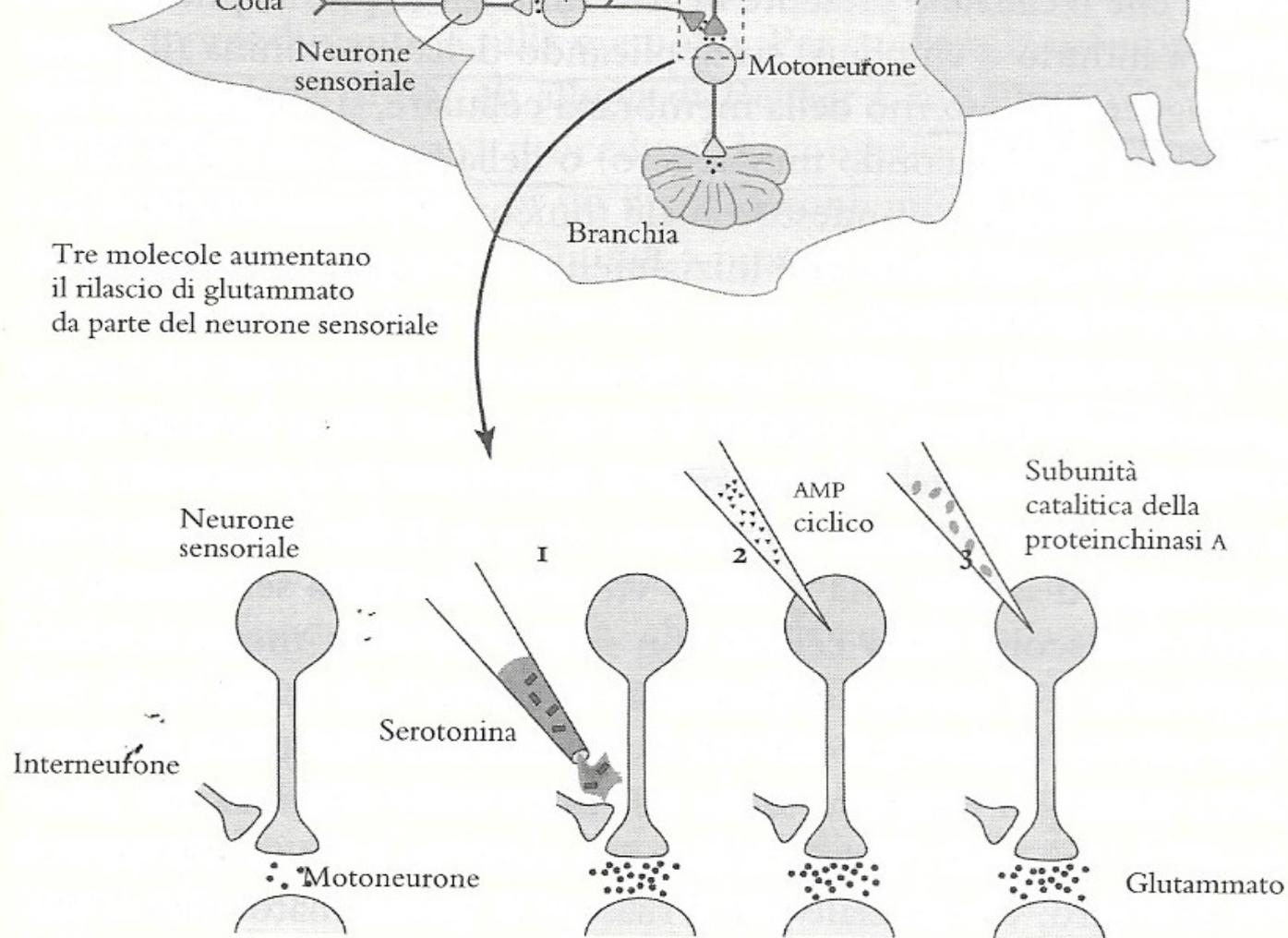
Circuito del riflesso di ritrazione della branchia



Tre molecole aumentano il rilascio di glutammato da parte del neurone sensoriale



16-4. Le molecole coinvolte nelle memorie a breve termine. Sia l'enzima che il substrato



16-4. Le molecole coinvolte nella memoria a breve termine. Sia l'applicazione di serotonina alla terminazione di un neurone sensoriale (1), sia l'iniezione di AMP ciclico nel neurone (2), sia l'iniezione dell'unità catalitica della proteinchinasi A (3) determinano un rilascio incrementato del neurotrasmettitore glutammato. Ciò lascia pensare che tutte queste tre sostanze svolgano un ruolo nella costituzione della memoria a breve termine.

Memoria a lungo termine

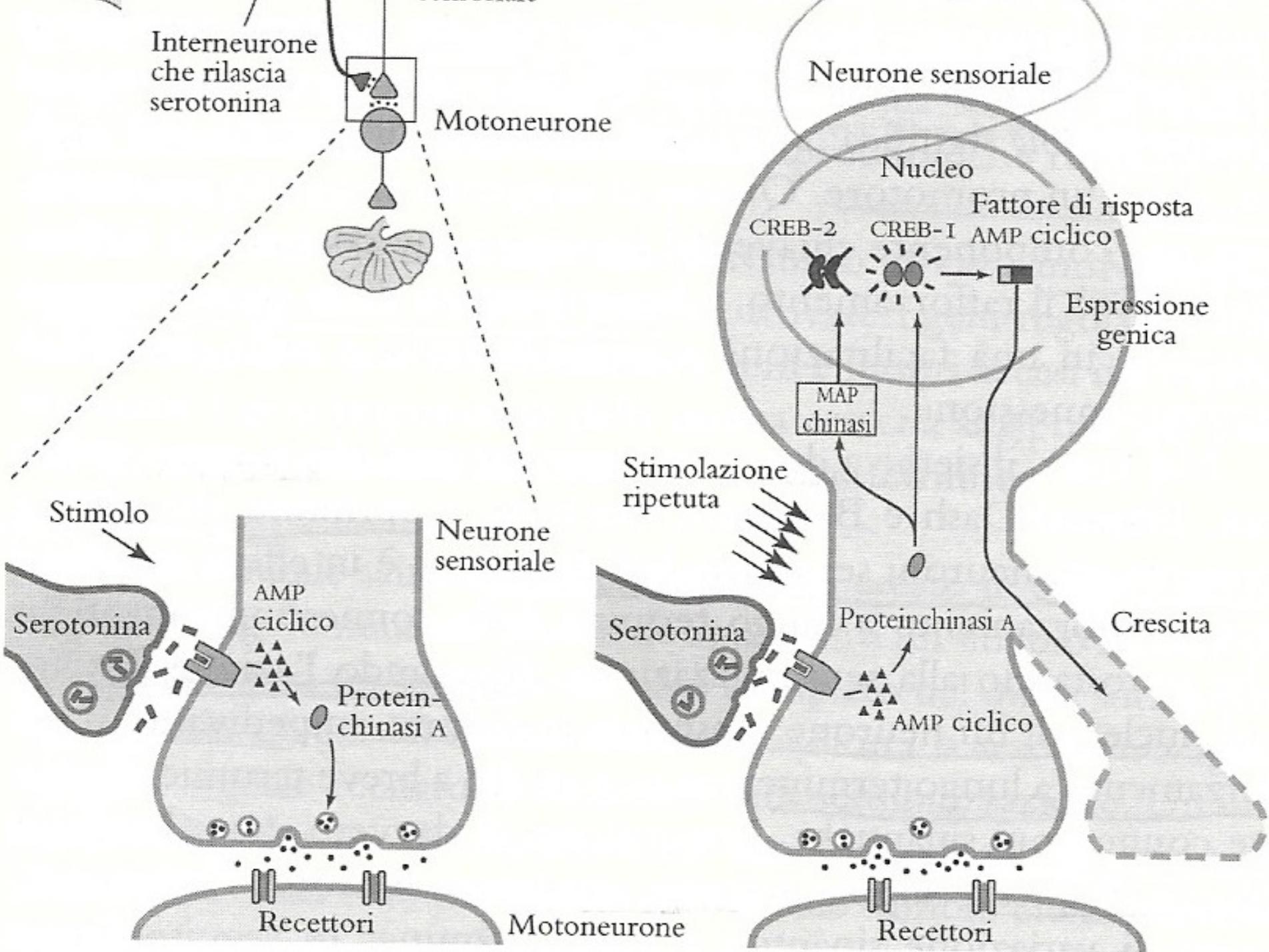
- MLT (giorni o settimane) doveva implicare un CAMBIAMENTO NELL'ESPRESSIONE DEI GENI
- Dogma = DNA produce RNA e l'RNA produce proteine
- Geni REGOLATORI = codificano proteine regolatrici che accendono o spengono i geni EFFETTORI, ED ATTIVANO E MANTENGONO IL RAFFORZAMENTO A LUNGO TERMINE DELLA NUOVA CONNESSIONE

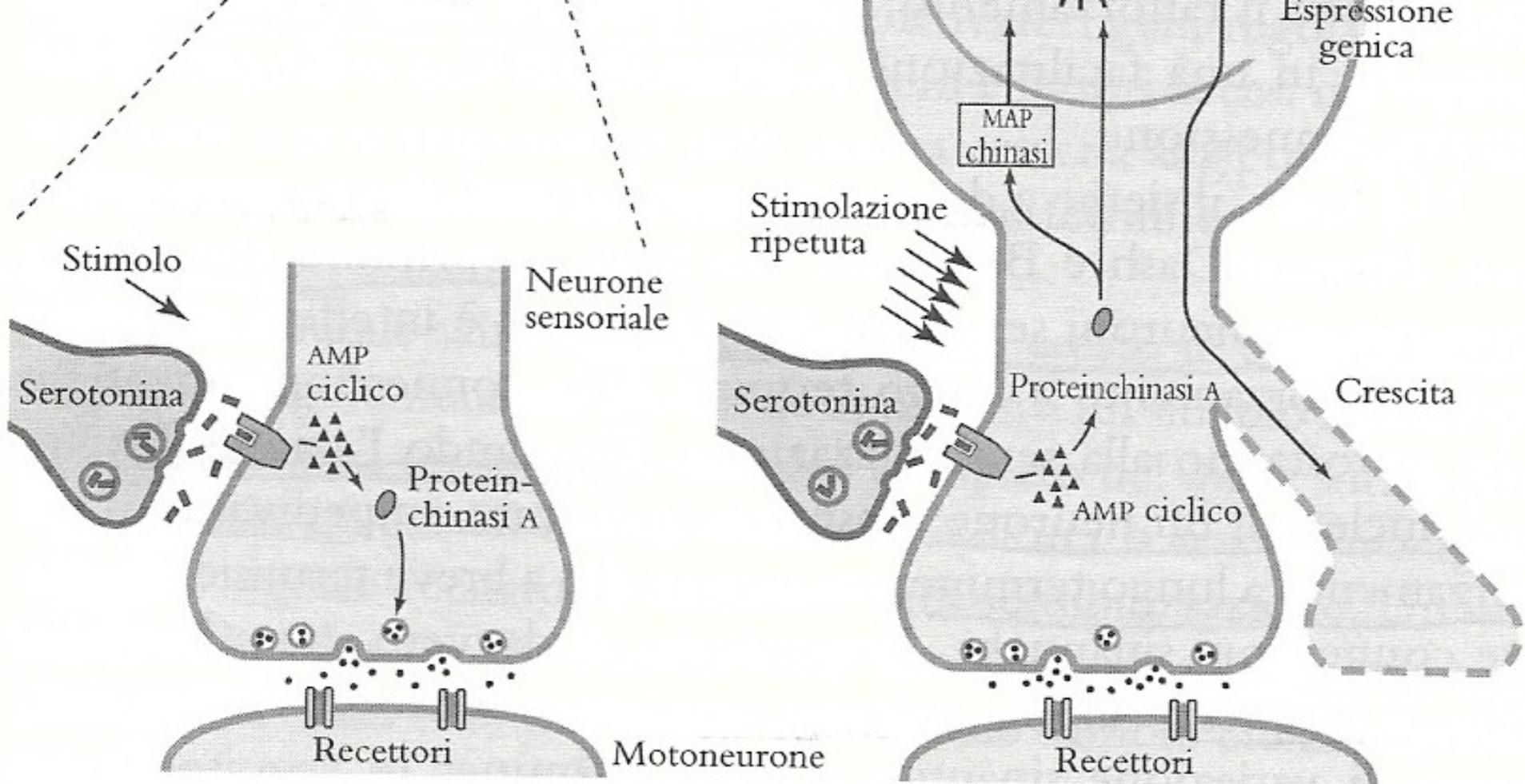
DIALOGO FRA GENI E SINAPSI

- Se l'espressione genica era necessaria per convertire in una sinapsi la MBT in MLT, allora la sinapsi stimolata dall'apprendimento doveva inviare un segnale al NUCLEO comunicandogli di attivare determinati GENI regolatori.
- In MBT = le sinapsi utilizzano l'AMPciclico e la ProteinchinasiA all'interno della cellula per richiedere il rilascio di una quantità maggiore di Neurotrasmettitore.
- In MLT = il segnale va dalle sinapsi al Nucleo inducendo la proteinchinasiA a spostarsi nel nucleo dove attiva i GENI, utilizzando la MAP-chinasi (mitogen-Activated Protein), in grado di migrare nel nucleo.

MLT

- NEL NUCLEO COSA FANNO QUESTE CHINASI ?
- 1- proteinchinasiA attiva proteina regolatrice CREB (cyclic AMP response element-binding), che si lega al fattore di risposta AMPciclico (che è promotore). Se si blocca CREB nel nucleo, si impedisce rafforzamento.
- 2- l'attivazione di CREB determina l'espressione dei geni
- CREB 1 = attiva
- CREB 2 = inibisce = bloccano la conversione da BT a LT
- 3- stabilizzazione della nuova sinapsi = con proteine sintetizzate localmente, tramite il CPEB=proteina che si lega al fattore di poliadenilazione citoplasmatico.
- La pratica rende perfetti = per MLT è necessaria la RIPETIZIONE, ma uno stato emotivo intenso può oltrepassare questo limite. E le persone con buona memoria = può derivare da differenze geniche che limitano l'attività di CREB2 (depressore) rispetto a CREB1



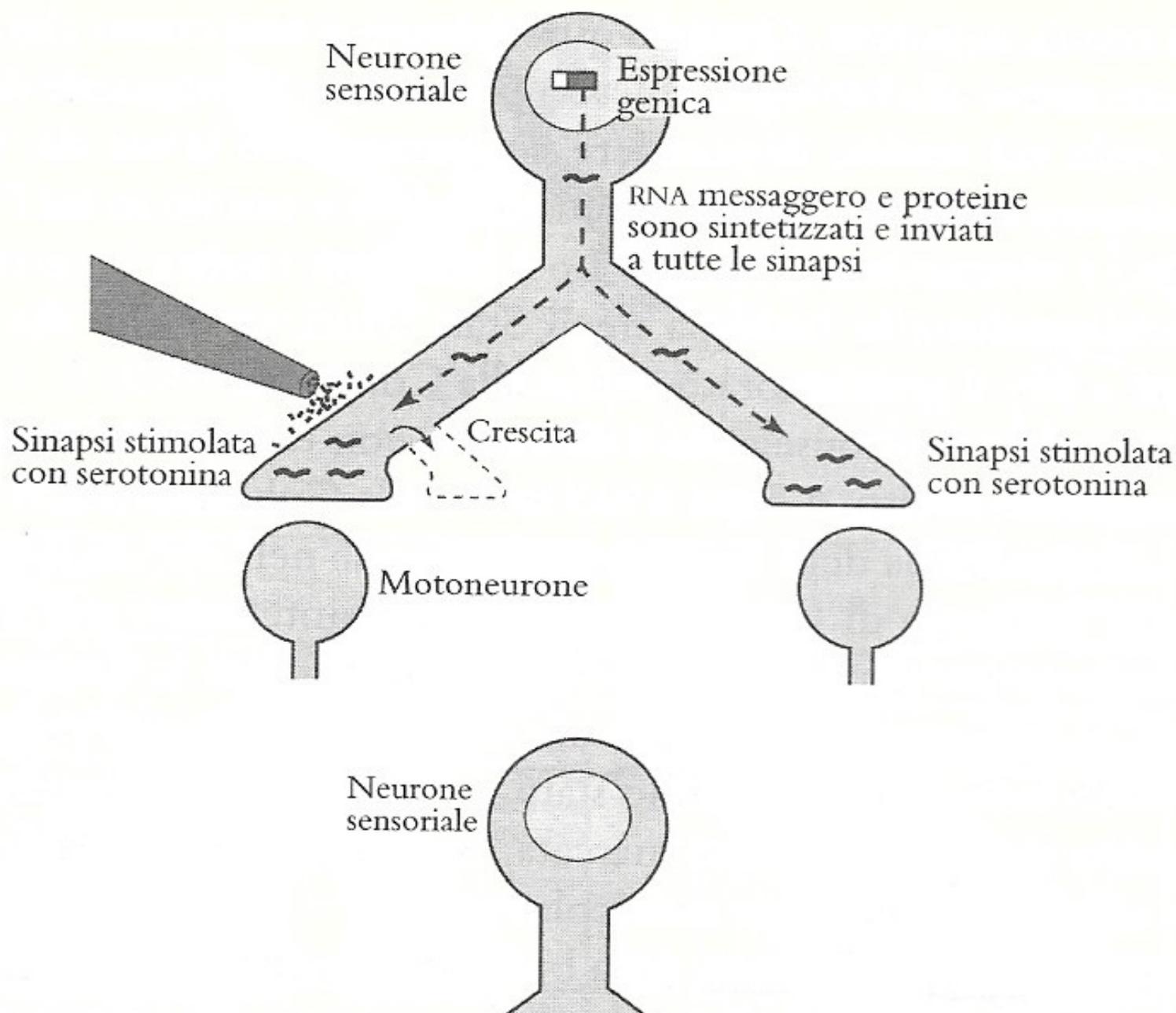


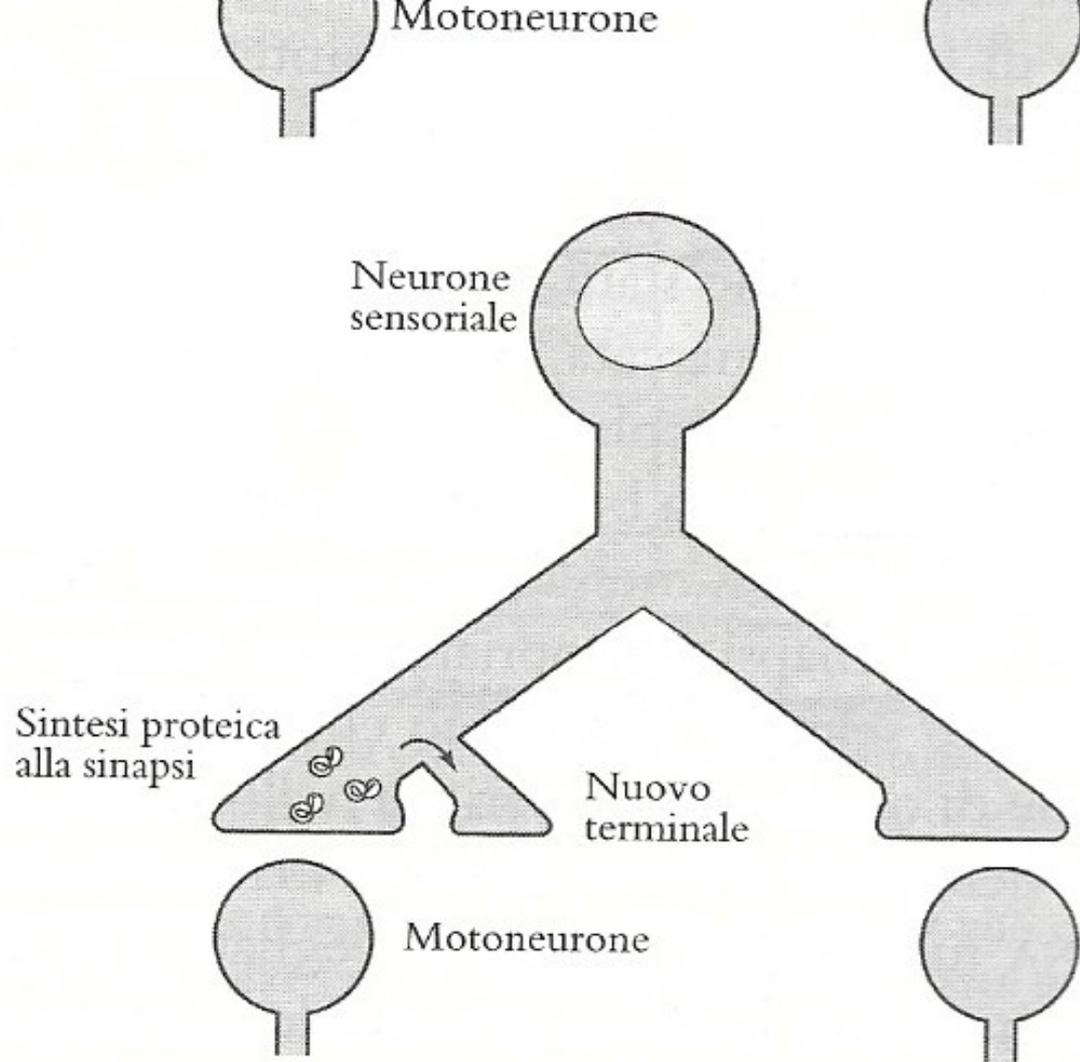
Breve termine

Un singolo stimolo rafforza la sinapsi.

Lungo termine

Una stimolazione ripetuta induce le chinasi a spostarsi nel nucleo, determinando l'espressione genica e la crescita di nuove sinapsi.

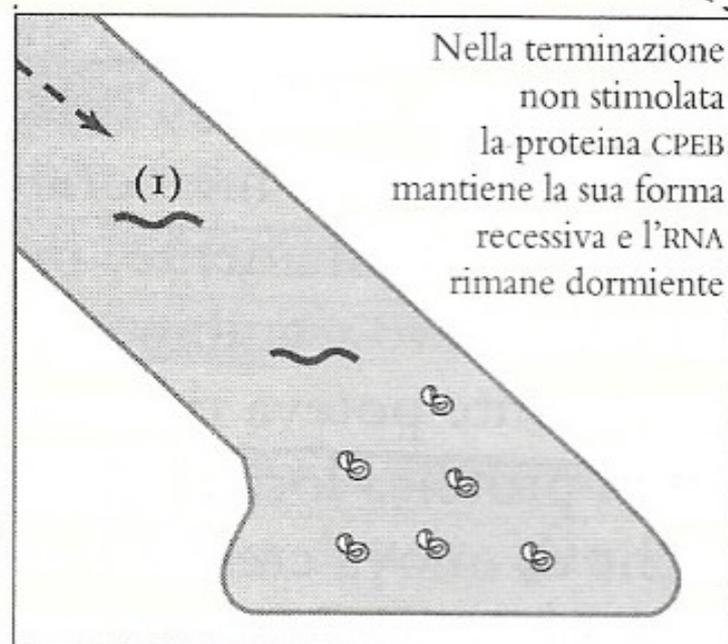
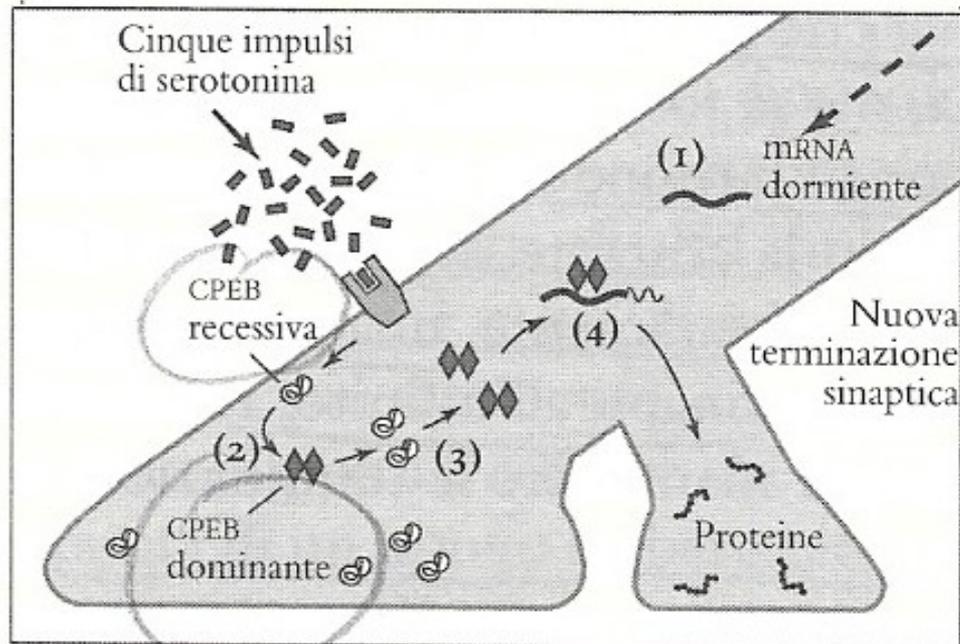
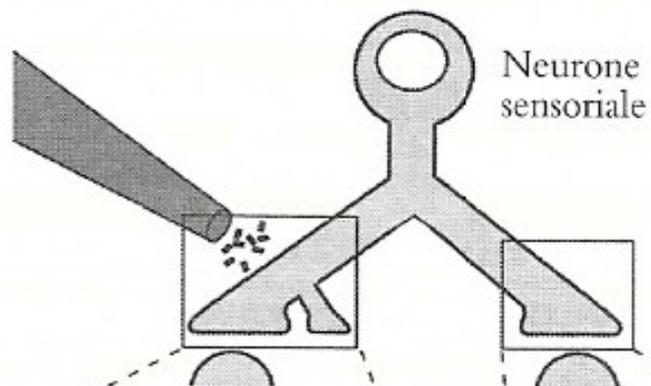


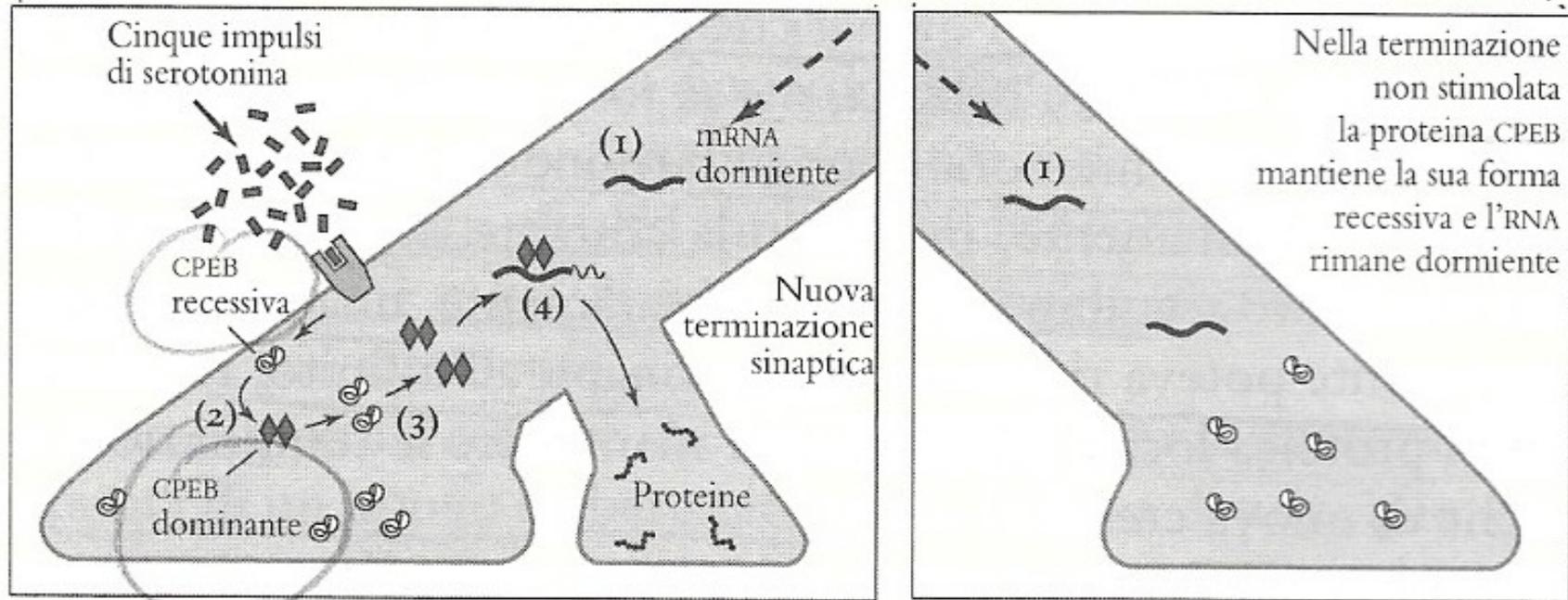


19-3. Due meccanismi di variazione a lungo termine. A tutte le sinapsi sono inviate nuove proteine (in alto), ma soltanto le sinapsi stimolate con la serotonina le usano per dare avvio alla crescita di nuove terminazioni assionali. Le proteine sintetizzate localmente (in basso) sono necessarie per sostenere la crescita innescata dall'espressione genica.

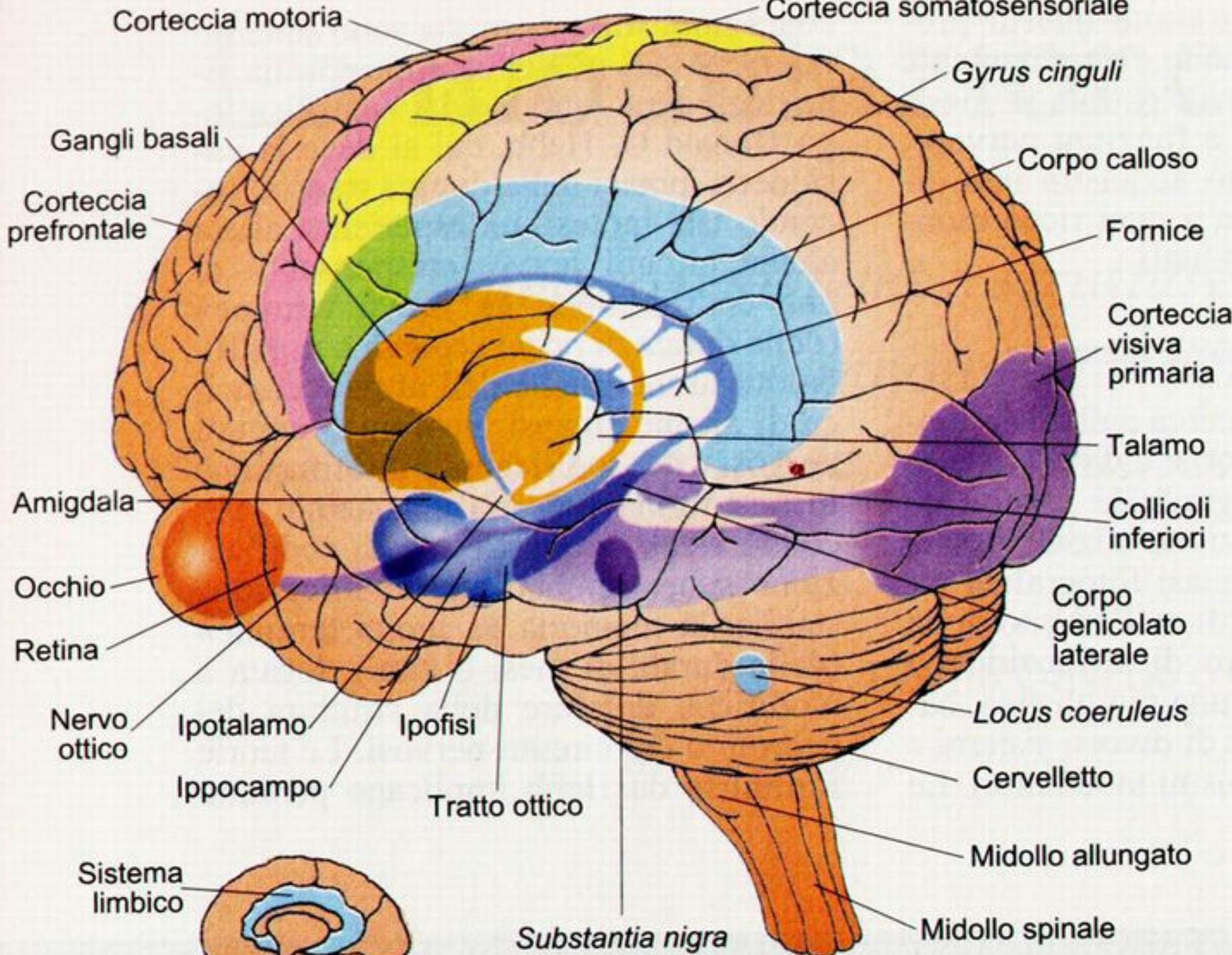
Dialogo fra geni e sinapsi

- Le molecole dormienti di RNAmessaggero vengono attivate dal CPEB (cytoplasmic polyadenylation element-binding = proteina che si lega al fattore di poliadenilazione citoplasmatica) che passa da RECESSIVA a DOMINANTE (sotto stimolo ripetuto della Serotonina) = è l'unica forma conosciuta che ha funzione fisiologica = è una proteina SIMIL-PRIONE, presente solo nelle cellule nervose a livello delle sinapsi.
- I PRIONI sono proteine bizzarre per il fatto di assumere due forme = dominante e recessiva
- La DOMINANTE è AUTOPERPETUANTE, rimane nelle sinapsi all'infinito e consente all'informazione di essere immagazzinata selettivamente e per sempre in una data sinapsi = MEMORIA PERSISTENTE (Prusiner, Nobel 1997 per studio Prioni)





19-4. La memoria a lungo termine e la proteina CPEB simile al prione. Come risultato di un precedente stimolo, il nucleo della cellula sensoriale ha inviato dell'RNA messaggero (mRNA) dormiente a tutte le terminazioni assinali (1). Cinque impulsi di serotonina a una terminazione convertono una proteina simile al prione (CPEB), che è presente in tutte le sinapsi, in una forma autopropagante dominante (2). La CPEB dominante può convertire le CPEB recessive nella forma dominante (3). La CPEB dominante attiva l'RNA messaggero dormiente (4). L'RNA messaggero attivato regola la sintesi proteica nella nuova terminazione sinaptica, stabilizza la sinapsi e perpetua la memoria.

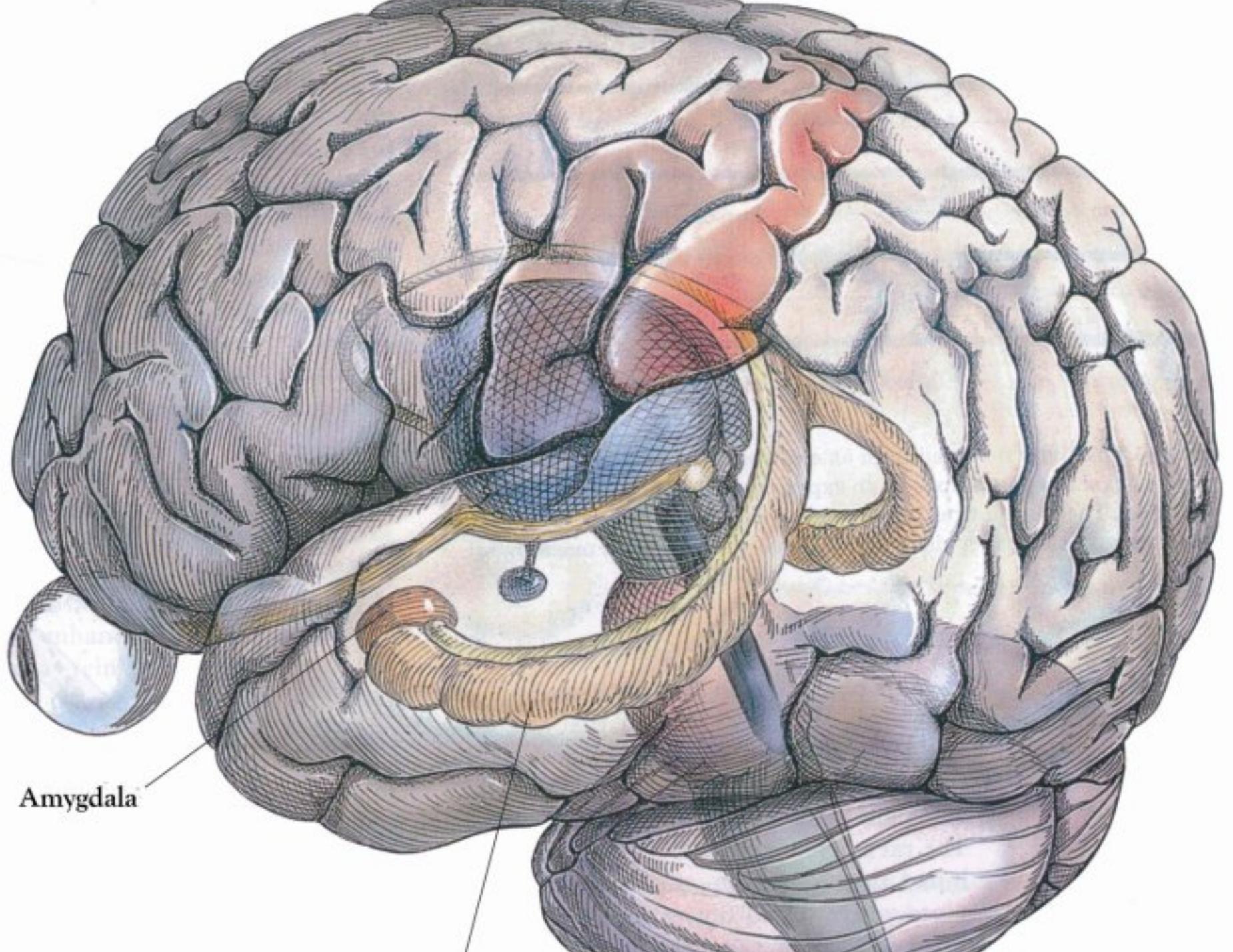


Ippocampo per memoria esplicita

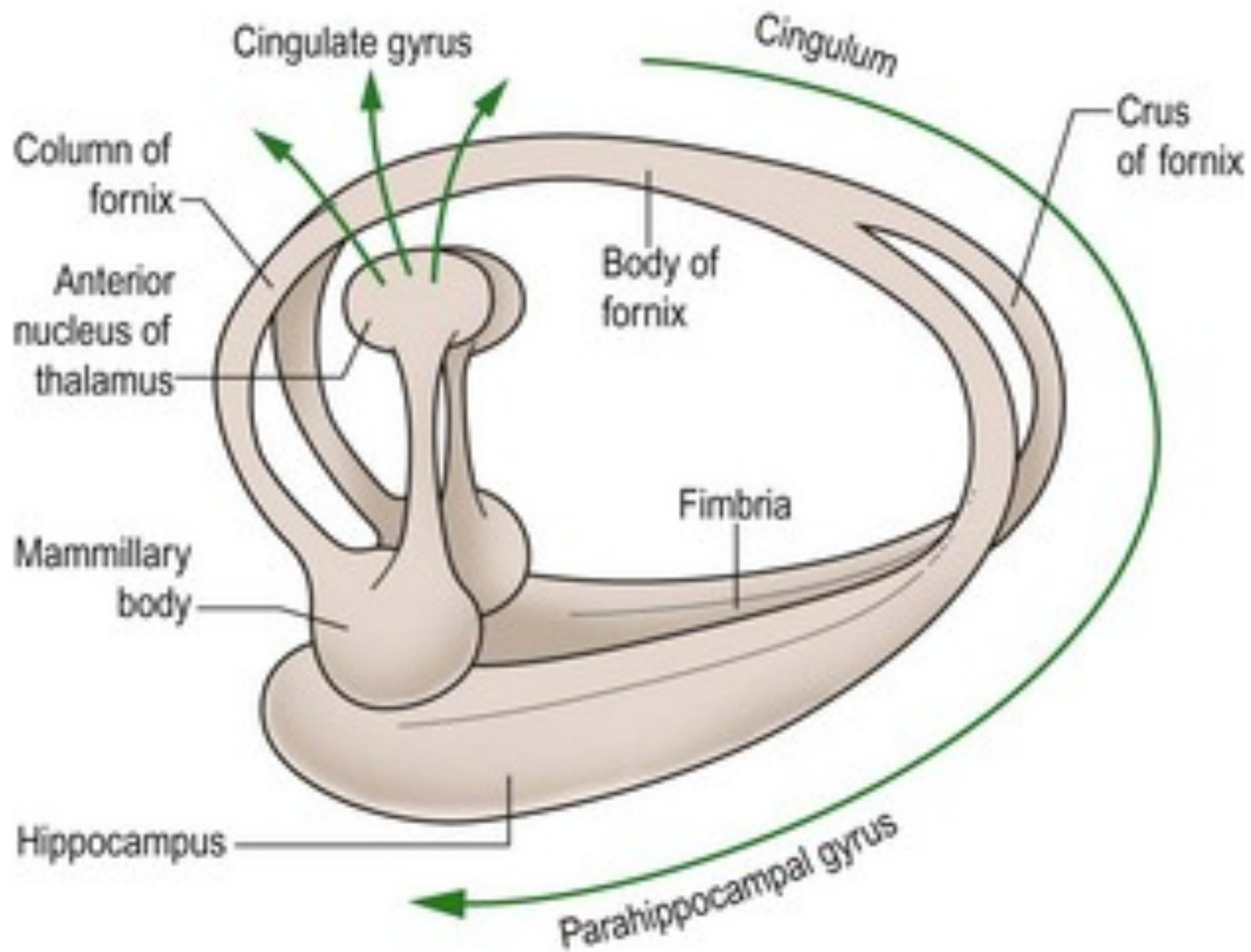
- LA VITA è TUTTA MEMORIA, TRANNE IL MOMENTO CHE PASSA.
(Tennessee Williams)
- E' lo STUDIO il miglior potenziamento cognitivo
- IPPOCAMPO = indispensabile per apprendere nuove informazioni = ruolo di SMISTAMENTO PACCHI. Attiva contemporaneamente le diverse regioni corticali dove l'engramma è immagazzinato. L'ippocampo registra informazioni relative a tutte le modalità sensoriali dello spazio che ci circonda.
- IPPOCAMPO = le sue cellule piramidali svolgono un ruolo cruciale nella percezione con un meccanismo di rafforzamento sinaptico. I neuroni dell'ippocampo registrano informazioni provenienti da tutti gli organi sensoriali e contengono una MAPPA dello SPAZIO ESTERNO = sono cellule di POSIZIONE (place cells o cellule di luogo di O'Keefe) = danno informazione SPAZIALE (John O'Keefe - università Londra 1971)

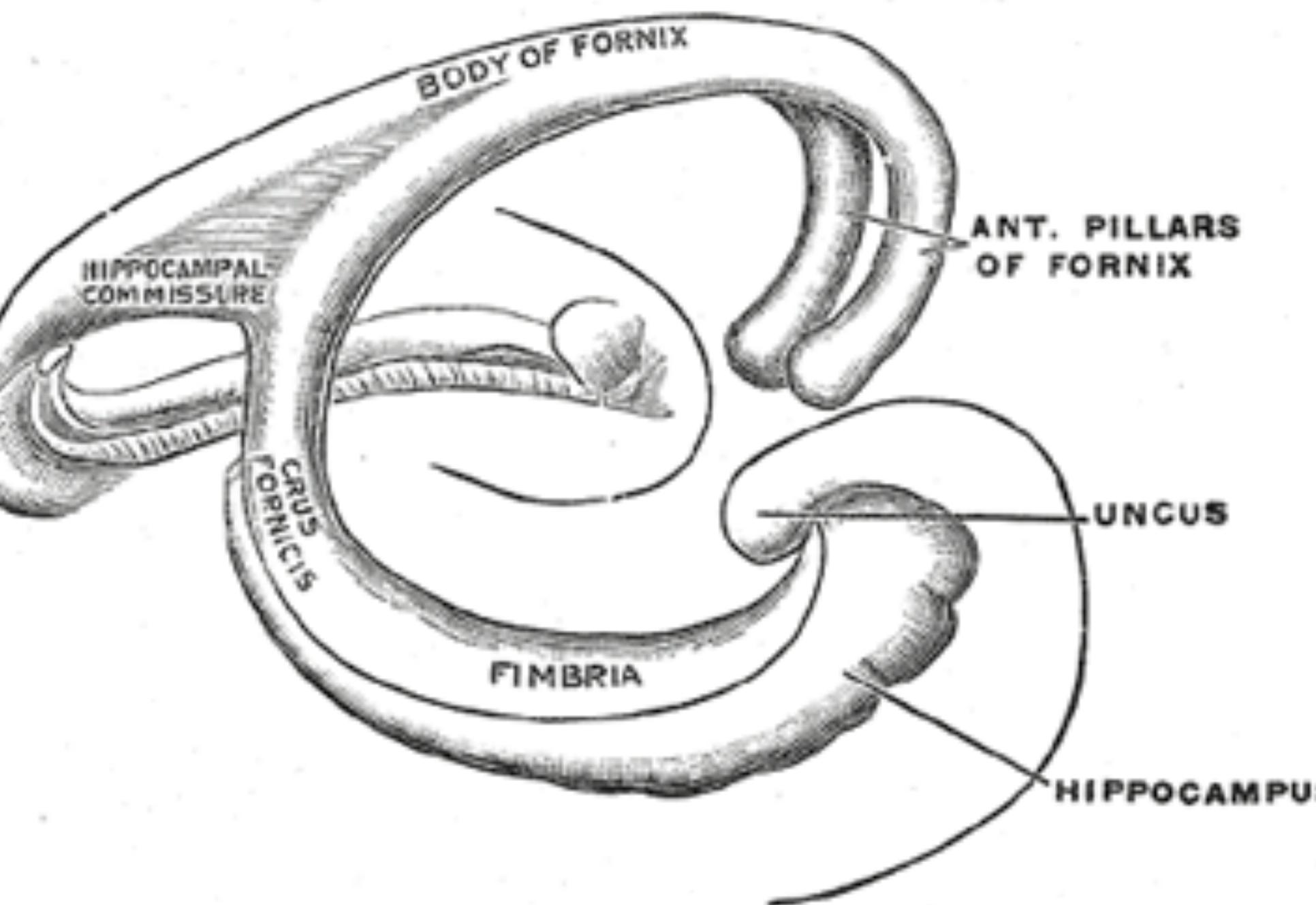
ippocampo

- Essenziale per memoria di LUOGHI e oggetti; l'ippocampo contiene una rappresentazione multisensoriale dello SPAZIO ESTERNO AL CORPO, una sorta di bussola.
- La rappresentazione dello SPAZIO è una sensibilità cognitiva.
- Ippocampo sinistro = per memoria ESPLICITA , fattuale o semantica
- Ippocampo destro = per memoria ESPLICITA, episodica e autobiografica
- L'arousal emotivo rende più vivida ogni memoria.



Amygdala





Ippocampo per potenziamento a lungo termine

- Trasmittitore è il GLUTAMMATO (eccitatorio) o DOPAMINA, prodotta nel mesencefalo con assoni diretti all'ippocampo (con l'invecchiamento, nell'ippocampo si verifica una perdita delle sinapsi che rilasciano dopamina).
- Quando il neurone presinaptico è stimolato da dopamina, esso agisce su 2 recettori ionotropici = AMPA(alpha-ammino-3-idrossi-5-metilisoxazolo-4-propionico) e NMDA (N-metil-D-aspartato)
- AMPA genera un potenziale d'azione che depolarizza la membrana e induce l'apertura del canale ionico nel recettore NMDA consentendo al CALCIO di entrare nella cellula postsinaptica (il calcio è il II° messaggero per il POTENZIAMENTO A LUNGO TERMINE = PLT) e se si blocca il recettore NMDA, si blocca il PLT.
- NMDA è RIVELATORE DI COINCIDENZA, consente agli ioni Ca^{++} di scorrere lungo il loro canale se, e soltanto se, riscontra la coincidenza di 2 eventi neurali, uno presinaptico e l'altro postsinaptico. Soltanto a questo punto i recettori NMDA diventano attivi e consentono al calcio di entrare nella cellula, innescando il PLT. Dando la facoltà di associazione della mente e della sua capacità di stabilire una connessione di pensiero durevole fra due idee o due stimoli.

Ruolo della PLT ippocampale nella formazione di un ricordo

- Una sinapsi GD-CA1 è una tipica sinapsi GLUTAMATERGICA, la densa concentrazione di proteine presente nel terminale postsinaptico è detta: DENSITA' POSTSINAPTICA = PSD(postSynaptic-density)
- Recettori AMPA sono canali ionici permeabili a Na^+ , K^+ e Ca^{++} che si aprono durante un intenso rilascio di glutammato presinaptico
- L'ingresso del Ca^{++} nel neurone postsinaptico conduce all'attivazione di diverse proteine calcio-dipendenti con conseguenti rapidi riarrangiamenti sinaptici locali (PLT precoce) e alterazioni neuronali dipendenti dalla trascrizione genica (PLT tardiva)
- Es. un'esperienza conduce a un'appropriata attivazione di specifici circuiti neuronali che portano ad un rapido aumento nella forza sinaptica; e se l'attività neuronale (ossia l'aumento ingresso Ca^{++}) risulta sufficiente, le risposte biochimiche raggiungono il nucleo della cellula e attivano fattori di trascrizione, come la proteina CREB, che regolano l'espressione dei geni per la produzione di nuove sinapsi; e questi cambiamenti strutturali indotti dal PLT devono essere alla base della formazione della memoria.

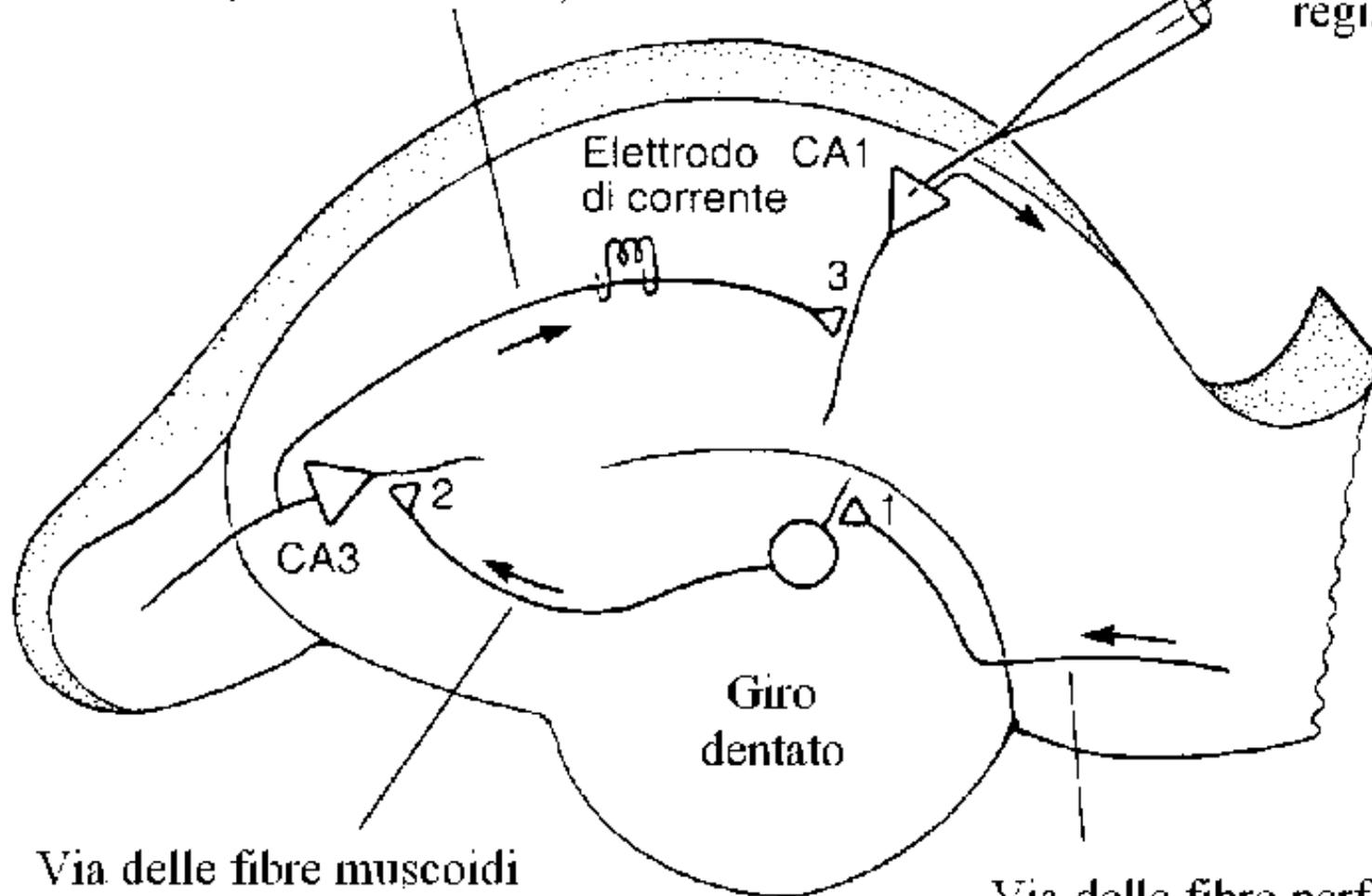
Aree dell'ippocampo

fa parte del sistema limbico

- 1 = GIRO DENTATO con area CA3 (area 3 del corno di Ammone) --- area CA1 --- area CA2
- 2 = Subiculum
- 3 = corteccia ENTORINALE, parte del giro ippocampale
- L'informazione entra nell'ippocampo mediante il TRATTO PERFORANTE i cui assoni originano da neuroni della corteccia entorinale e fanno sinapsi nel giro dentato. I neuroni del giro dentato inviano i loro assoni (fibre muscoidi) all'area CA3. Questa attraverso il fascio collaterale di Schaeffer, invia assoni all'area CA1 e questa al Subiculum che è tutta l'EFFERENZA di uscita dell'ippocampo, inviando assoni alla corteccia entorinale e ai corpi mammillari attraverso il Fornice.

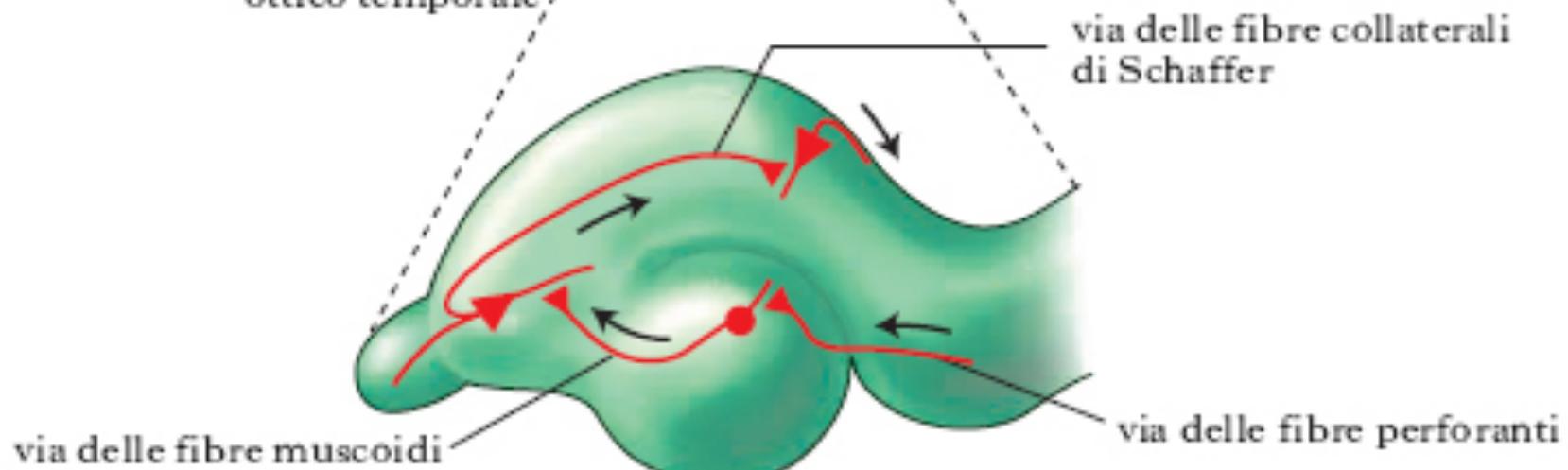
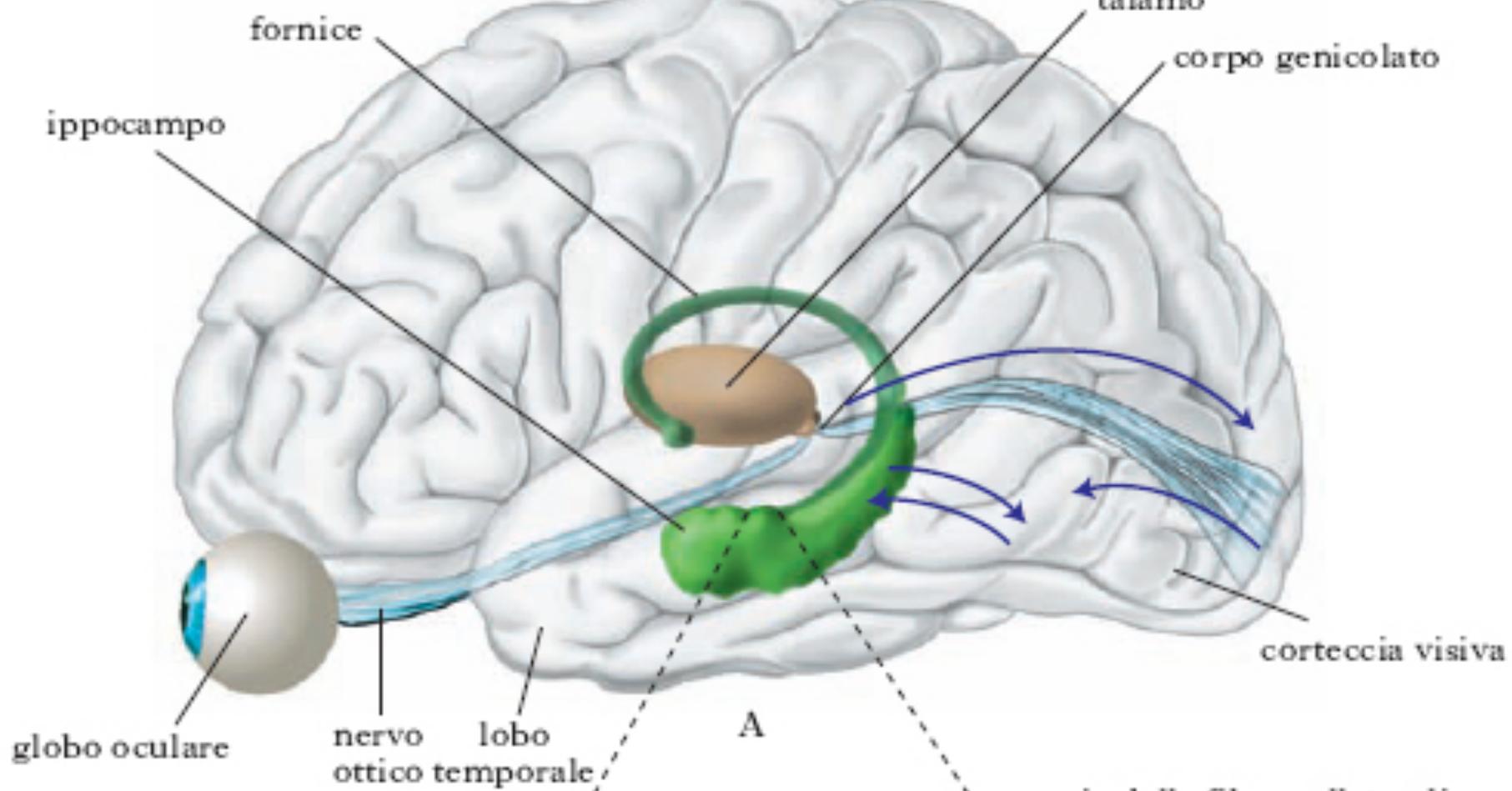
Via delle fibre collaterali di Schaeffer
(LTP associativo)

Elettrodo di
registrazione



Via delle fibre muscoidi
(LTP non associativo)

Via delle fibre perforanti
(determinano la comparsa di LTP)



ippocampo

- Lesioni ippocampo destro = disturbi dell'orientamento spaziale
- Lesioni ippocampo sinistro = disturbi della memoria verbale
- Per i circuiti della memoria sono importanti le connessioni tra Talamo, ippocampo e corpi mammillari

Kandel - 5 principi

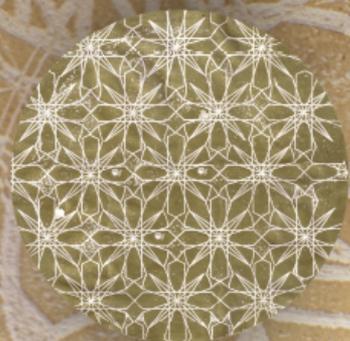
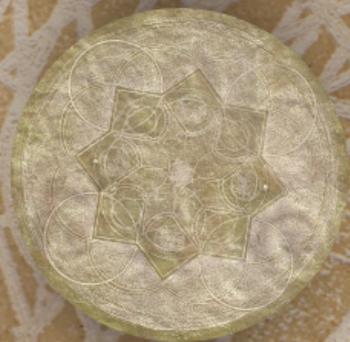
- 1- ogni processo mentale, anche psichico, è BIOLOGICO, dipende da molecole organiche e processi cellulari
- 2- le connessioni neurali sono determinate dai GENI e dai loro prodotti proteici
- 3- l'ESPERIENZA modifica l'espressione genica
- 4- l'APPRENDIMENTO modifica le connessioni neurali
- 5- la PSICOTERAPIA modifica l'espressione genica
- Trilogia mentale = cognizione, emozione, motivazione
- Memoria di lavoro = se ne occupano i lobi frontali (processore multiuso), soddisfa una incombenza per volta

Il paradosso della saggezza

- Come la mente diventa più forte quando il cervello invecchia
- Con saggezza, competenza, expertise = sono categorie biologiche
- Con l'età il problem solving (competenza) assume la forma di riconoscimento di configurazioni, cioè si accumulano un numero crescente di modelli cognitivi.
- La cognizione diventa sempre più NEOCORTICALE con privilegio dell'emisfero sinistro
- Cervello = è l'hardware biologico
- Genio e talento = associati alla giovinezza (idee d'avanguardia)
- Saggezza e competenza = associate alla maturità
- Saggezza della CULTURA = trasmessa di generazione in generazione, la saggezza è connessa alla memoria = processo darwiniano, esce vincitrice l'informazione incontrata più spesso

Potenziamento cognitivo

- Regola del cervello = se non lo usi, lo perdi.
- Usa il cervello e sfruttalo al meglio!
- L'ATTENZIONE è essenziale per i cambiamenti neuroplastici
- Per potenziamento cognitivo
- A) studio, arte, musica e atletica
- B) sottoporre la mente a continue sfide mentali
- C) volare alto col pensiero



presenta le nuove incisioni di

**ANDREA
DE SIMEIS**



**FONDAZIONE
PER L'ARTE
E LE NEUROSCIENZE
F. STICCHI**

*associate al
Tema di Neuroscienze
“Alla ricerca
della Memoria”*

*13/20 Ottobre
Maglie*