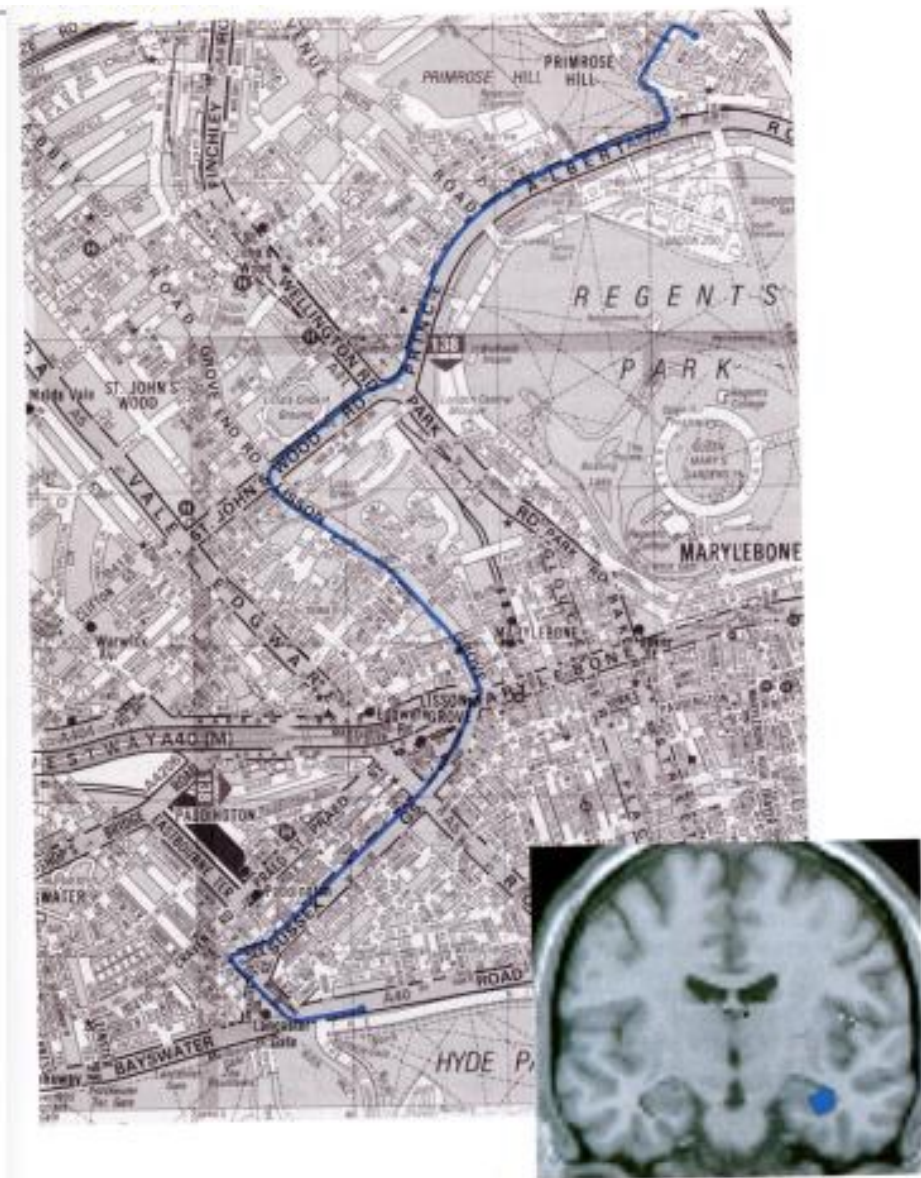


Plasticità sinaptica e ippocampo

Perché studiare proprio l'ippocampo?

- Dati su soggetti umani normali e lesionati
- Labirinti radiali
- Labirinti acquatici
- Place cells ippocampali
- Potenziamiento a lungo termine

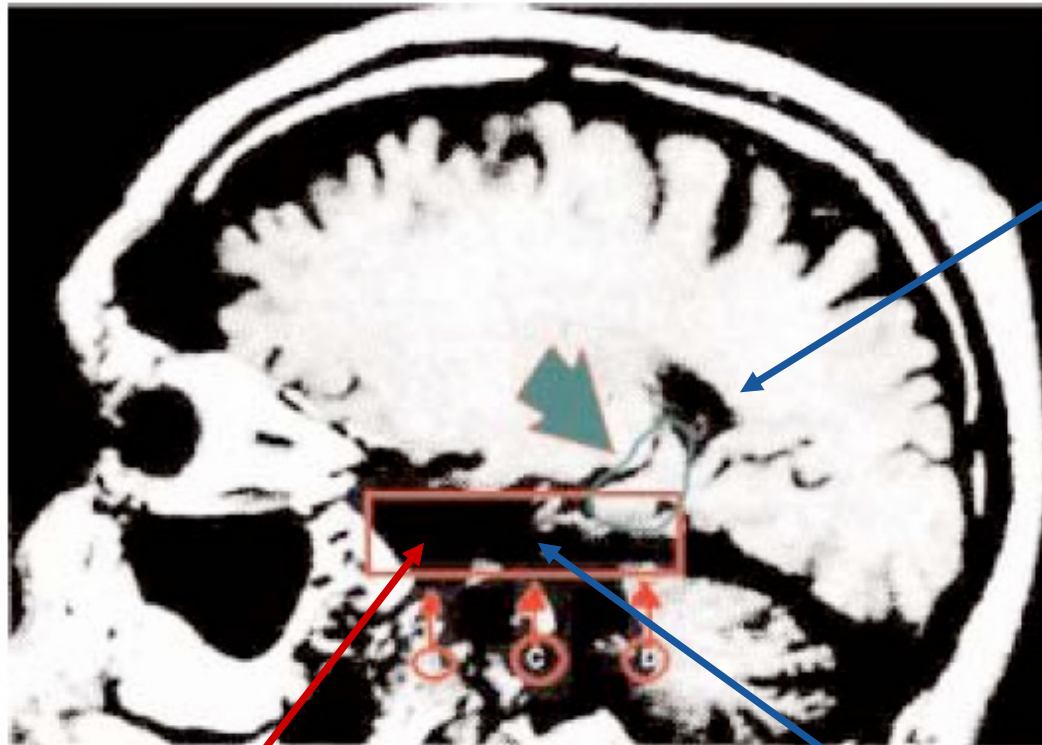
Nell'uomo l'ippocampo si attiva in compiti di memoria spaziale (immagine ottenuta con la PET del cervello di un tassista londinese mentre sta immaginando di percorrere un certo itinerario)



Il caso di H.M.

- H. M. aveva sempre sofferto di crisi epilettiche
- Quando aveva 27 anni i medici decisero che l'unico modo per intervenire sulla sua epilessia resistente ai farmaci era attraverso un'operazione chirurgica
- Vennero asportati dal suo cervello l'amigdala, l'uncus, il giro ippocampale e i due terzi anteriori dell'ippocampo.

Risonanza magnetica del cervello del paziente H.M.



Regione caudale dell'ippocampo,
unica rimasta intatta

amigdala

parte rostrale dell'ippocampo

- Problemi di memoria diagnosticati con sistematicità circa due anni dopo l'intervento
- Quando gli venne chiesto se sapeva che giorno fosse, lui rispose che era un giorno di marzo del 1953. I suoi ricordi si fermavano al giorno dell'intervento che H. M. negava avesse mai avuto luogo
- Il quoziente intellettivo non subì nessun declino
- Sembrava che insieme al suo lobo temporale mediale i medici avessero asportato anche la sua capacità di formare nuovi ricordi
- Grave perdita della memoria dichiarativa a breve termine
- Della sua memoria H.M. aveva conservato solo i ricordi precedenti l'intervento chirurgico

Cambiamenti della forza sinaptica dipendenti dall'attività

- L'esperienza attiva delle vie sensoriali che convogliano l'informazione al SNC
- L'incremento a breve termine dell'attività neuronale si distribuisce in circuiti riverberanti (*reverberating loop*)
- Se l'attività riverberante è mantenuta, vengono indotti cambiamenti strutturali nelle sinapsi, che risultano in un'alterazione della forza delle connessioni sinaptiche
- I cambiamenti della forza sinaptica facilitano la trasmissione di informazioni specifiche



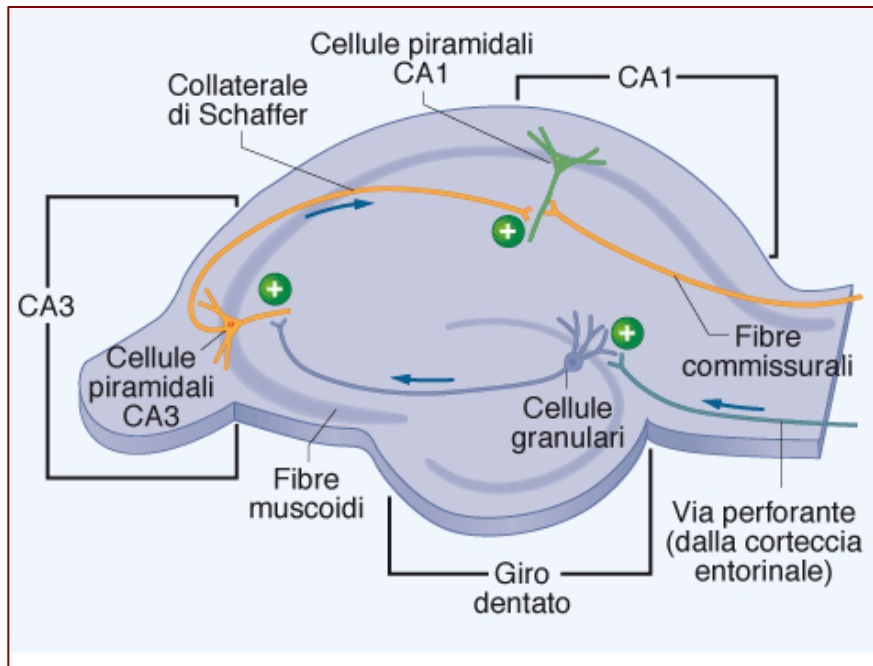
Input sensoriale

Attività riverberante

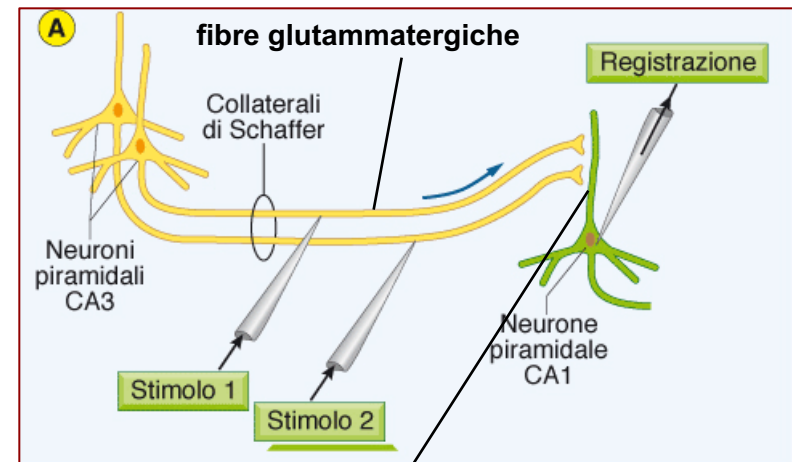
Output facilitato

L'ippocampo è costituito da un circuito tri-sinaptico

Le sinapsi ippocampali sono estremamente plastiche

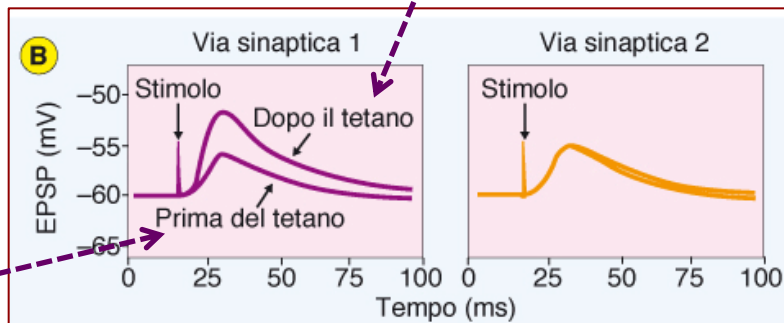


Nel 1973 Bliss and Lomo scoprirono che uno stimolo ad alta frequenza in una qualsiasi delle tre vie dava origine a fenomeni di potenziamento a lungo termine (LTP) osservabile sia *in vitro* che *in vivo*



Recettori sia AMPA che NMDA

Dopo una stimolazione tetanica (100 Hz per 1 sec) la risposta a bassa frequenza è amplificata in modo persistente (anche 1 h) e se si perpetua la stimolazione, l'amplificazione dura anche molte ore



Stimolazione a bassa frequenza, uno stimolo ogni 1-2 min

Si genera un
Potenziamento a Lungo termine (LTP)

Caratteristiche del LTP osservato nelle sinapsi CA₃-CA₁ (e simili):

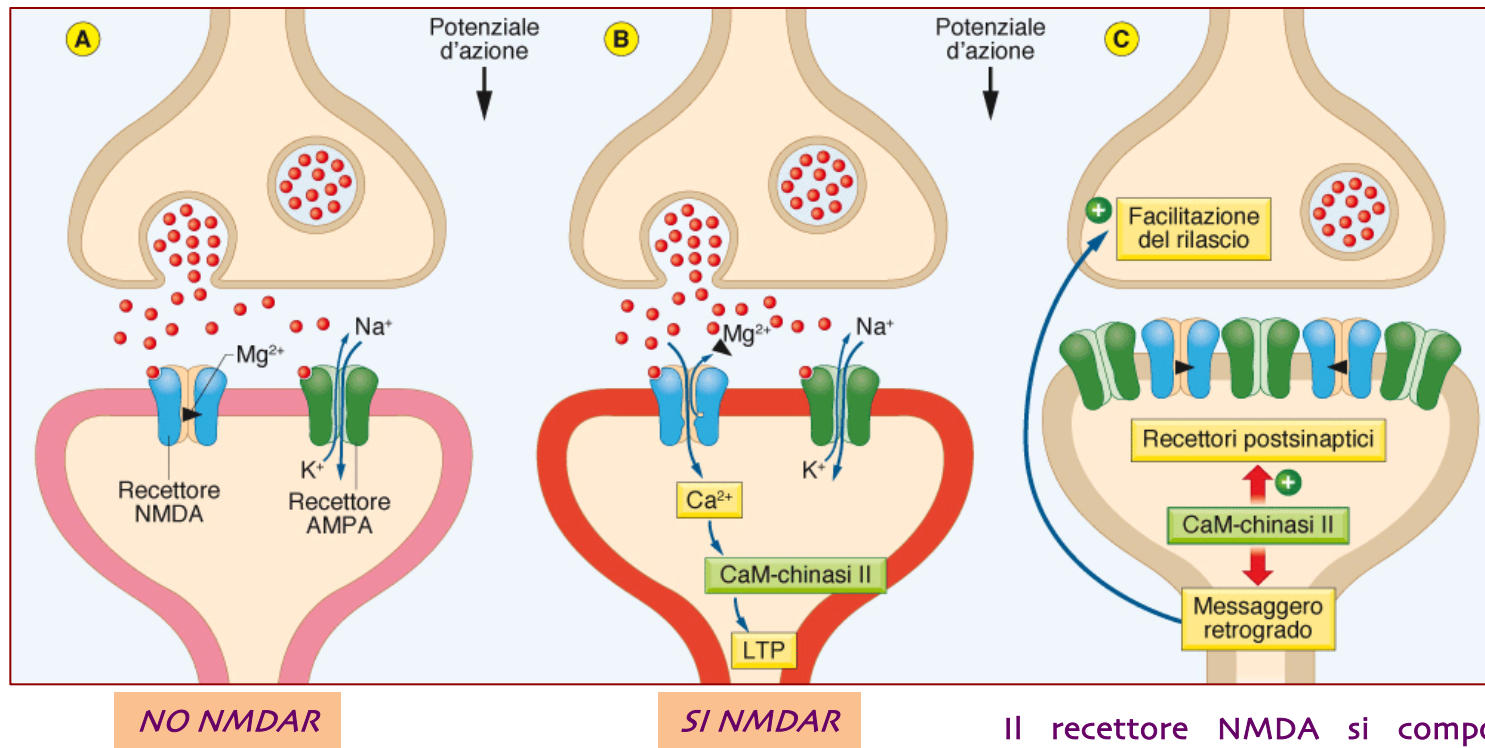
- *Specificità*: non si ha combinazione di fase. Solo l'assone stimolato tetanicamente viene indotto verso LTP
- *Cooperatività* (sommazione temporale e spaziale): si ottiene quando si stimolano tetanicamente più fibre contemporaneamente. Nell'elemento post-sinaptico si somma il contributo depolarizzante di ogni assone
- *Associatività* (sommazione temporale e spaziale): Induzione di LTP da parte di una fibra stimolata tetanicamente su altre fibre adiacenti, presupposto che le fibre siano stimulate contemporaneamente

*Questo tipo di LTP è definito ASSOCIATIVO
fenomeno voltaggio-dipendente*

Meccanismi molecolari di induzione di un LTP associativo

Attivazione sinaptica
a bassa frequenza

Attivazione sinaptica
ad alta frequenza
(sommazione temporale)



Il recettore NMDA si comporta
come un *interruttore molecolare ad
attivazione condizionata*

Non si ha LTP :

- In seguito a blocco dell'attività della CaMII
- In topi CaMII knockout
- Iniezione post-sinaptica di chelanti del Ca²⁺

Come si esprime un LTP?

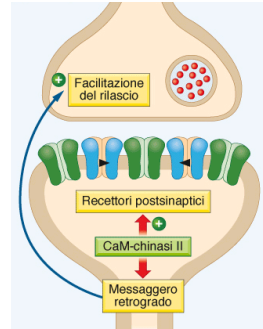
***Fase precoce:** aumento dell'efficacia sinaptica per un periodo di tempo che va da ore a settimane*

➤ Modificazioni post-sinaptiche: aumento del numero di recettori post-sinaptici o della corrente generata da ciascuno di essi

- Fosforilazione recettori AMPA mediata da CAMKII (aumento conduttanza)
- Modificazione composizione molecolare dei recettori AMPA (*splicing* alternativo)
- Mobilizzazione di un maggior numero di recettori AMPA verso la membrana post-sinaptica (sia extra-sinaptici che immagazzinati nella cellula)
- Attivazione di sinapsi silenziose (sinapsi che normalmente contengono solo recettori NMDA)

➤ Modificazioni pre-sinaptiche: aumento della probabilità di rilascio quantale del neurotrasmettitore

- Esistenza di un messaggero retrogrado (NO, sintetizzato dalla nNOS)



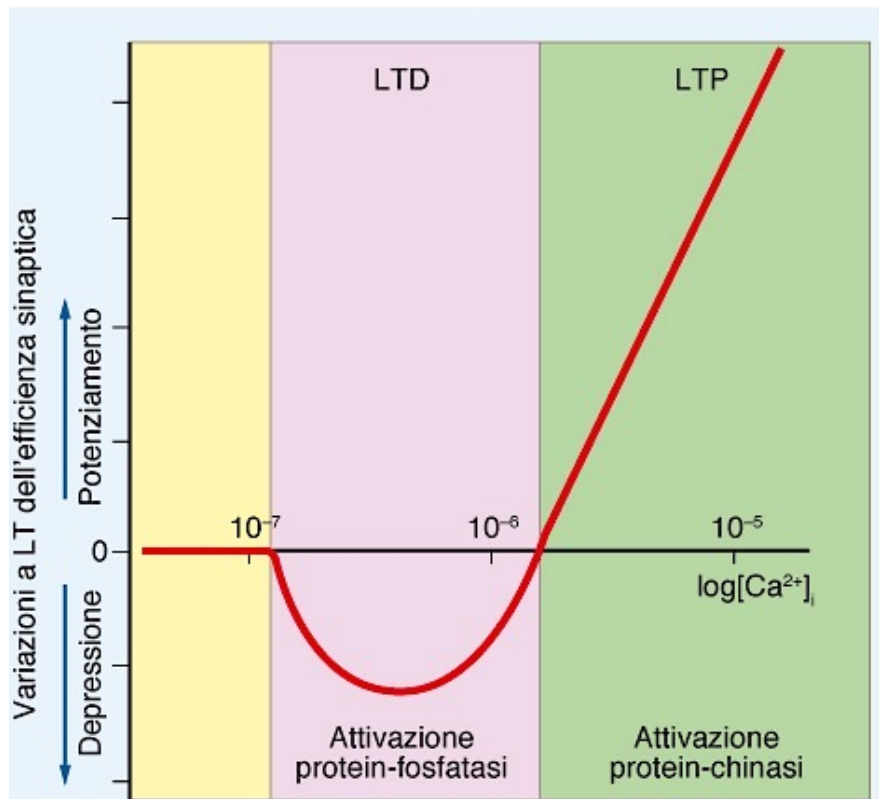
***Fase tardiva:** consolidamento dell'LTP*

- Attivazione dell'espressione genica mediante il reclutamento del sistema: cAMP-PKA-CREB-CRE
- Il Ca^{2+} attiva l'adenilato ciclasi-1 (Ca^{2+} sensibile)
- Sintesi di proteine implicate nelle funzioni di sinapsi pre-formate e nella formazione di nuove sinapsi

La depressione a lungo termine: LTD

Stimolazione a bassa frequenza (1 Hz) per tempi prolungati (10-15 min) riduce l'attività della stessa sinapsi, ma non incide sull'attività di sinapsi adiacenti (LTD Omosinaptico)

- Simile nelle proprietà cardine dell'LTP: la specificità
- Ruolo chiave dei recettori NMDA (LTD inibito dal loro blocco)
- Ruolo fondamentale del Ca^{2+} (bloccato da chelanti del Ca^{2+})
- Il tipo di stimolazione induce un grado di reclutamento minore dei recettori NMDA rispetto all'LTP



1. Bassissima $[\text{Ca}^{2+}]_i$ intracellulare: non si attiva nessun meccanismo induttivo; efficacia sinaptica a livelli basali

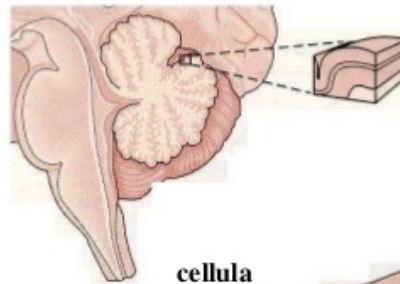
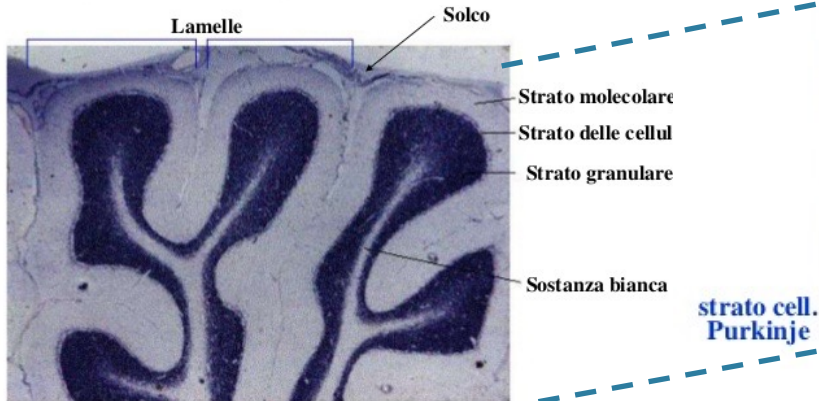
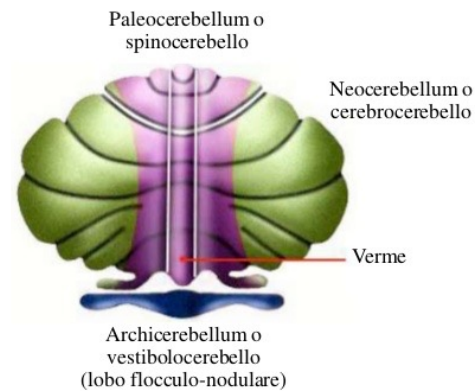
2. Modesta $[\text{Ca}^{2+}]_i$ intracellulare: attivazione di meccanismi induttivi dell'LTD, che sono speculari rispetto a quelli dell'LTP associativo; attivazione di proteine fosfatasi che defosforilano i recettori AMPA

3. Cospicuo aumento della $[\text{Ca}^{2+}]_i$ intracellulare: superamento del livello soglia e attivazione dei meccanismi induttivi dell'LTP

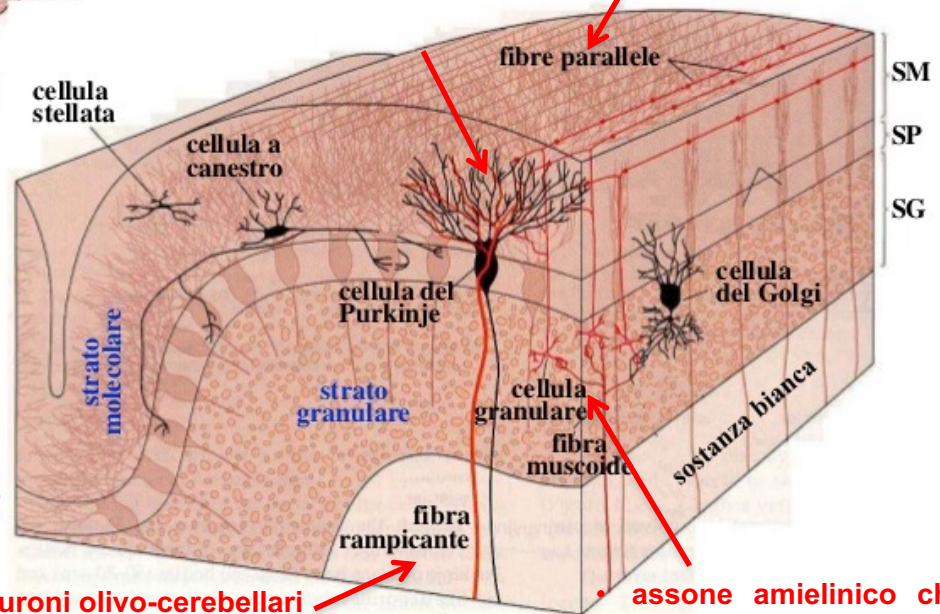
LTD cerebellare: un esempio particolare di LTD associativo

La funzione cerebellare è integrata per:

- Raffinamento e coordinazione dei movimenti
- Regolazione del tono muscolare e mantenimento dell'equilibrio
- Apprendimento dei movimenti



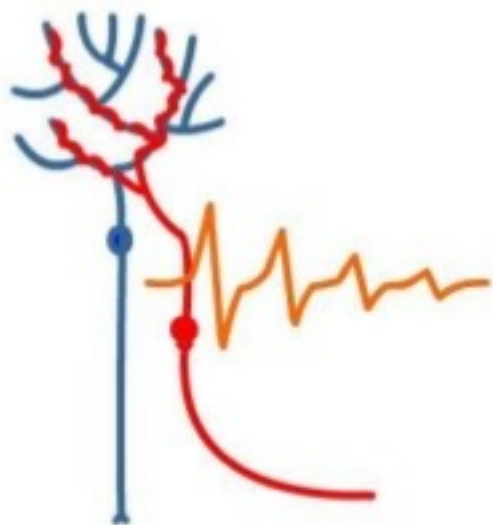
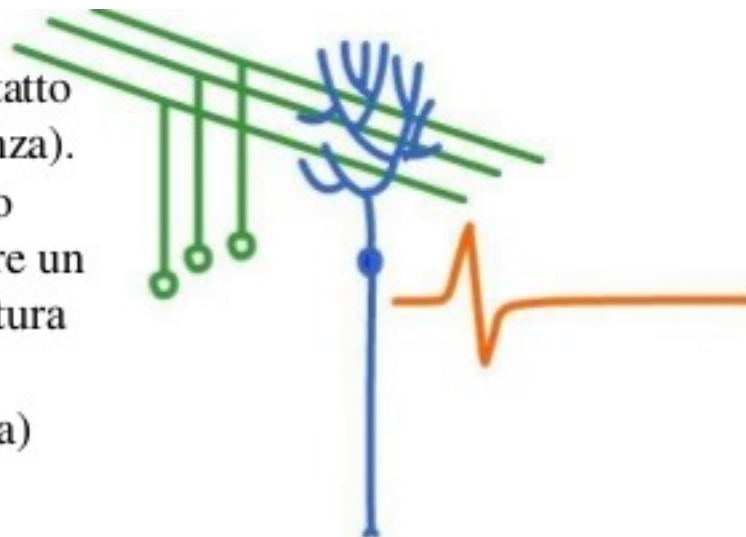
- il loro assone costituisce la via efferente del cervelletto e invia collaterali nello strato granulare
- liberano GABA
- decorrono longitudinalmente lungo le lamelle
- Incrociano i dendriti di molte cellule di Purkinje
- rilasciano glutammato



- si originano dai neuroni olivo-cerebellari
- Si connettono ai dendriti delle cellule di Purkinje (1:1) ma ognuna forma numerose sinapsi su uno stesso dendrite
- rilasciano glutammato (eccitatorie)
- assone amielinico che si dirige verso lo strato molecolare e si divide a T per formare le fibre parallele

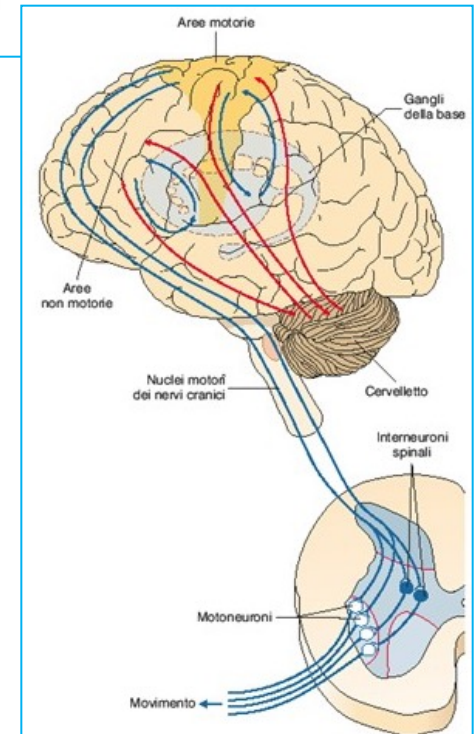
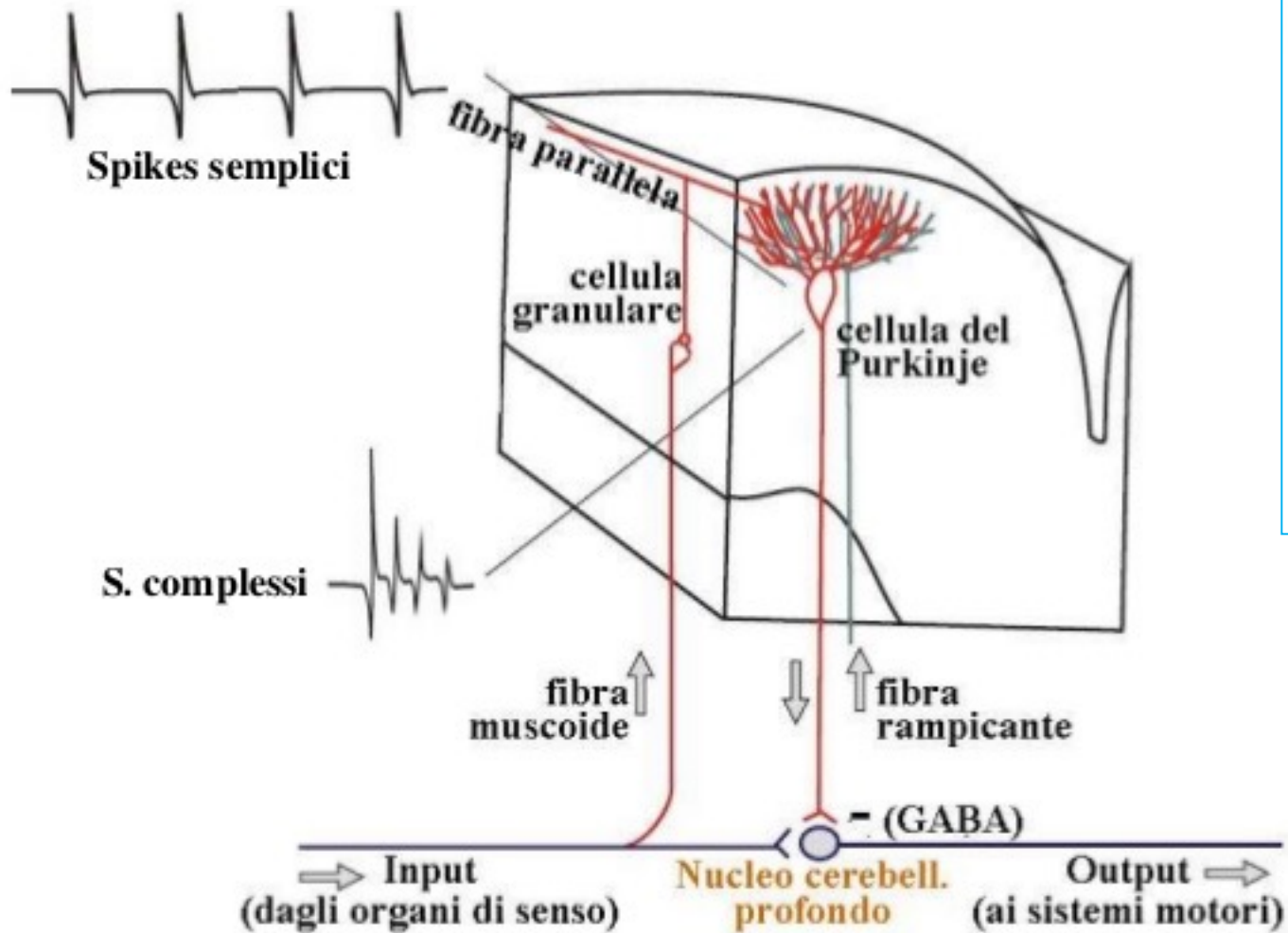
Gli input delle fibre parallele e rampicanti hanno effetti molto diversi sulle cellule del Purkinje

Molte fibre parallele (~200,000) prendono contatto con una singola cellula del Purkinje (convergenza). Ciascuna sinapsi genera un debole PPSE e sono richiesti molti inputs (sommazione) per generare un potenziale d'azione. La scarica generata è duratura e ritardata rispetto a quella generata dalle fibre rampicanti (**spikes semplici**: azione tonica lenta)

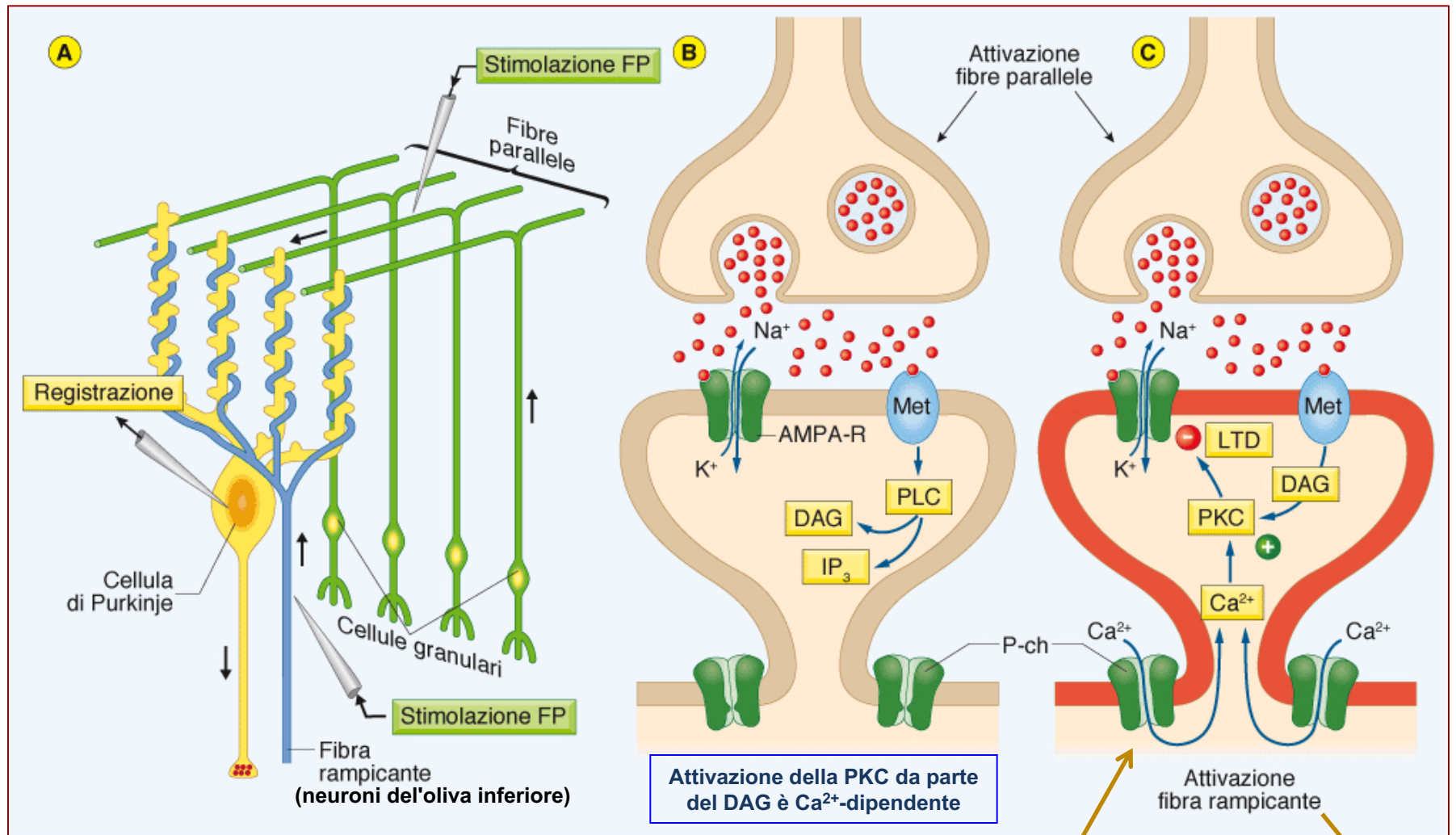


Un'unica fibra rampicante contatta ciascuna cellula del Purkinje formando molte sinapsi. Ciascun singolo input genera una rapida scarica di potenziali d'azione di latenza e durata brevi (**spikes complessi**: azione fasica rapida).

Circuiti cerebellari di base



LTD cerebellare: un esempio particolare di LTD associativo



- Canali del Ca²⁺ voltaggio dipendenti ad alta soglia (P)
- Si generano burst di potenziali d'azione

Complex spike