



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea in SCIENZE BIOLOGICHE

I MECCANISMI DELLA MEMORIA: DINAMICHE MOLECOLARI E ANALISI GENETICA

MECHANISMS OF MEMORY: MOLECULAR DYNAMICS AND GENETIC ANALYSIS

Tesi di Laurea di:
Pesare Giulia

Docente referente:
Chiar.ma Prof.ssa Fabri Mara

Sessione estiva
Anno Accademico 2023/2024

Il termine **memoria** presenta due significati principali:

- Atto psichico di “riportare alla mente” esperienze o concetti vissuti e appresi precedentemente;
- Atto di apprendimento vero e proprio.

Memoria a breve termine

- Memoria operativa
- Memoria sensoriale

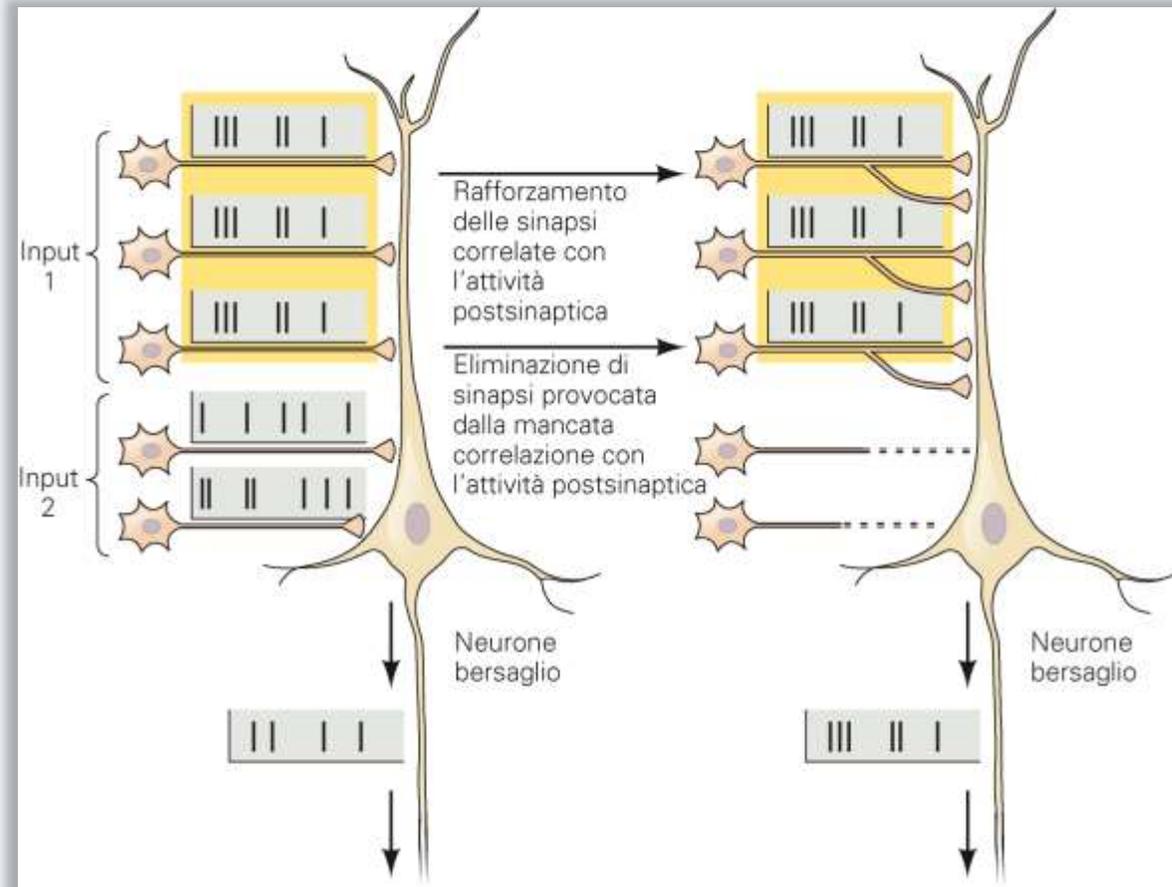
Memoria a lungo termine

- Memoria esplicita: episodica o semantica
- Memoria implicita o procedurale



ENGRAMMA

Traccia materiale lasciata nel cervello dall'acquisizione di elementi o di esperienze vissute



“Quando l’assone di un neurone A è sufficientemente vicino ad un neurone B e lo eccita in modo reiterato o continuo avviene una qualche forma di cambiamento metabolico o di crescita in una o in entrambe le cellule, tale per cui aumenta l’efficienza delle cellule nervose”.

- Donald Hebb

APLYSIA CALIFORNICA

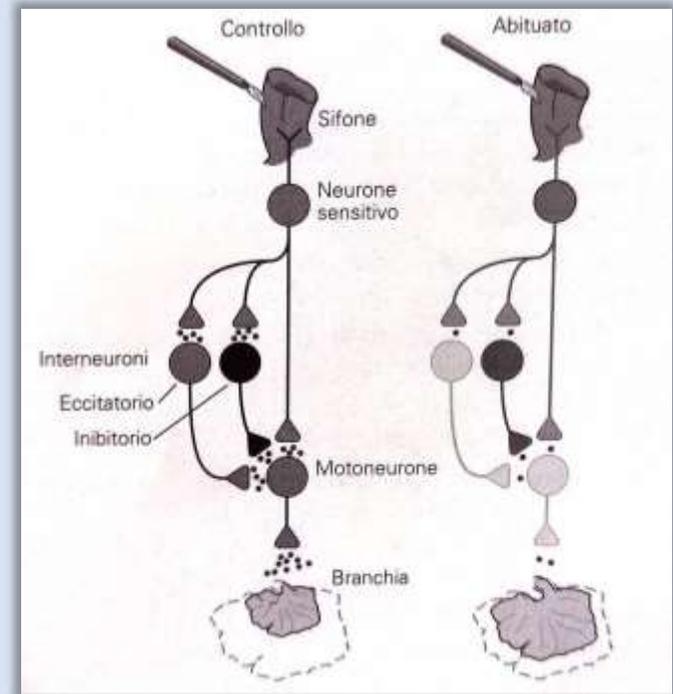


ORGANISMO MODELLO:

- Sistema nervoso composto da 20mila neuroni raggruppati in 9 gangli con tipica distribuzione cellulare;
- Cellule neuronali particolarmente grandi

Mecanismi di memorizzazione:

- Abituazione
- Sensibilizzazione
- Riflesso condizionato



Ganglio addominale dell'Aplysia costituente il centro di controllo della risposta di ritrazione della branchia.

Condizione di abituazione:

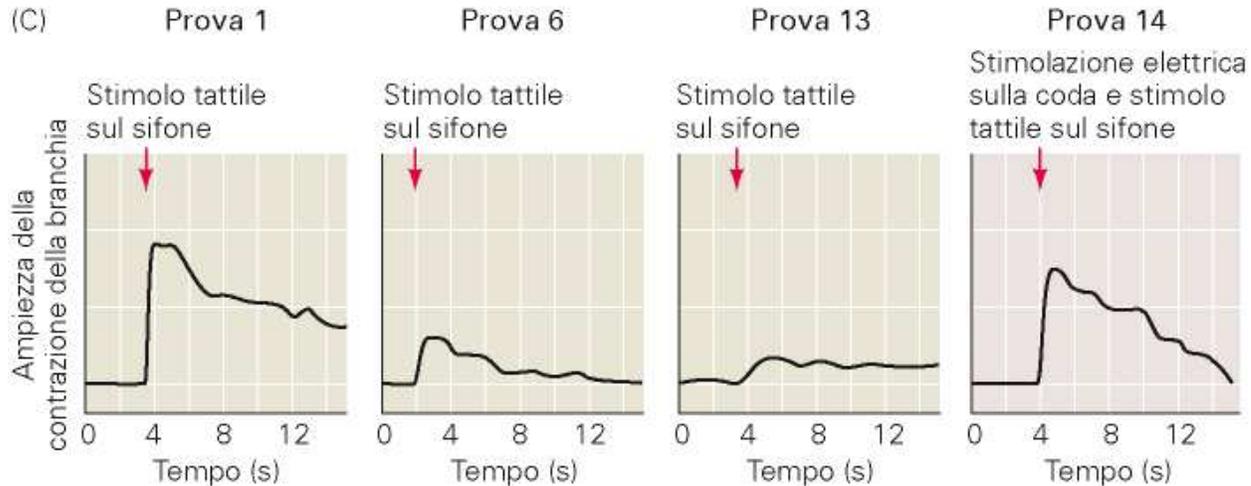
Perdurare della stimolazione dei neuroni sensitivi del sifone



Mancata disponibilità del neurotrasmettitore glutammato o ridotta capacità delle vescicole contenenti il neurotrasmettitore di legarsi alla membrana del presinaptico

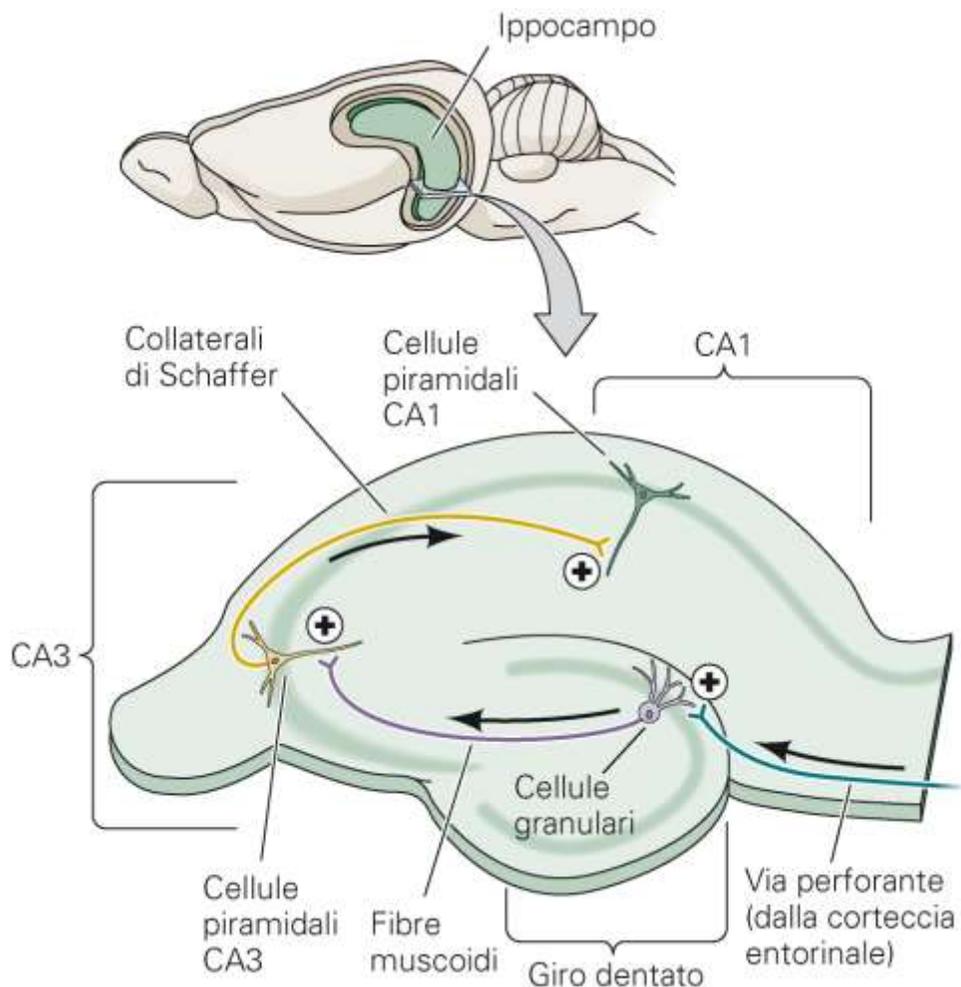


Indebolimento della risposta



IPPOCAMPO

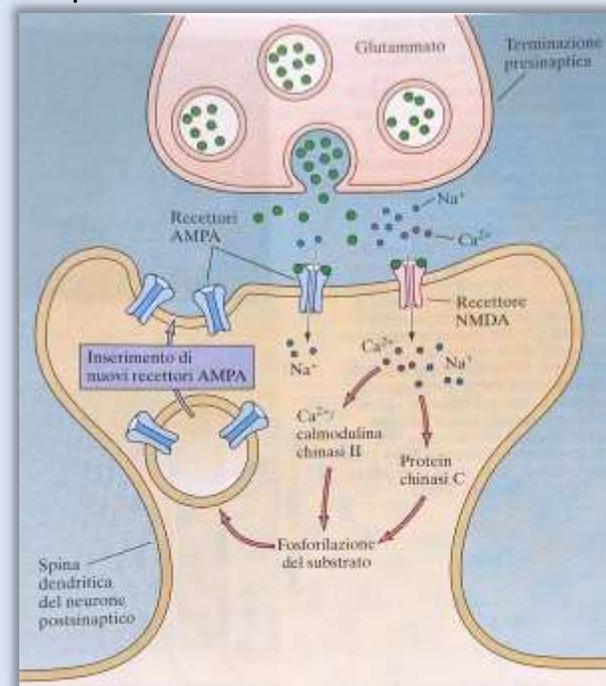
Ippocampo di **topo**



Meccanismo di potenziamento a lungo termine (LTP)

Divisione in due fasi:

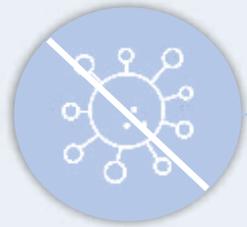
- **Early long term potentiation (E-LTP)**: non richiede sintesi di mRNA o proteine;
- **Late long term potentiation (L-LTP)**: presenta un primo momento di sintesi di proteine da mRNA già presenti e un secondo momento con nuova trascrizione genica e traduzione proteica.



CREB

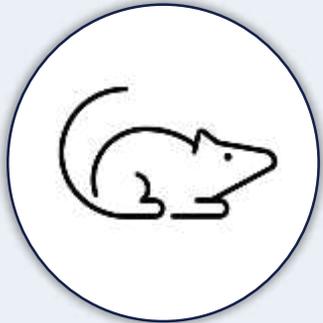
Ruolo centrale nella selezione dei neuroni di una regione cerebrale che andranno a costituire un engramma

Due popolazioni di topi sottoposte a condizionamento pavloviano

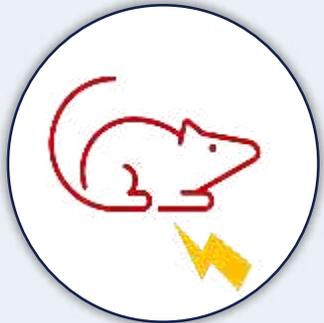


Popolazione di topi non iniettata

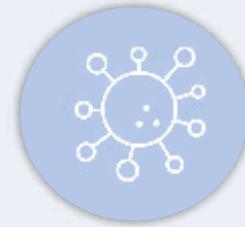
Stimolo neutro



Scossa ad una zampa

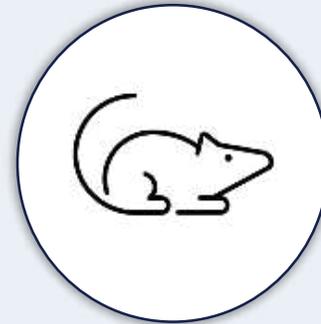


Normale sintesi di CREB:
non sufficiente per la solida formazione
dell'engramma

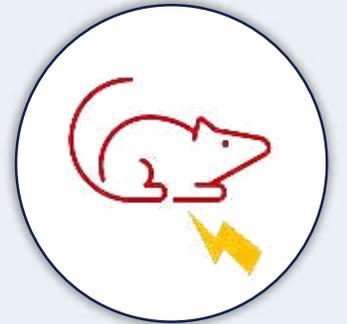


Virus ricombinante codificante per CREB
iniettato nel nucleo laterale dell'amigdala

Stimolo neutro



Scossa ad una zampa



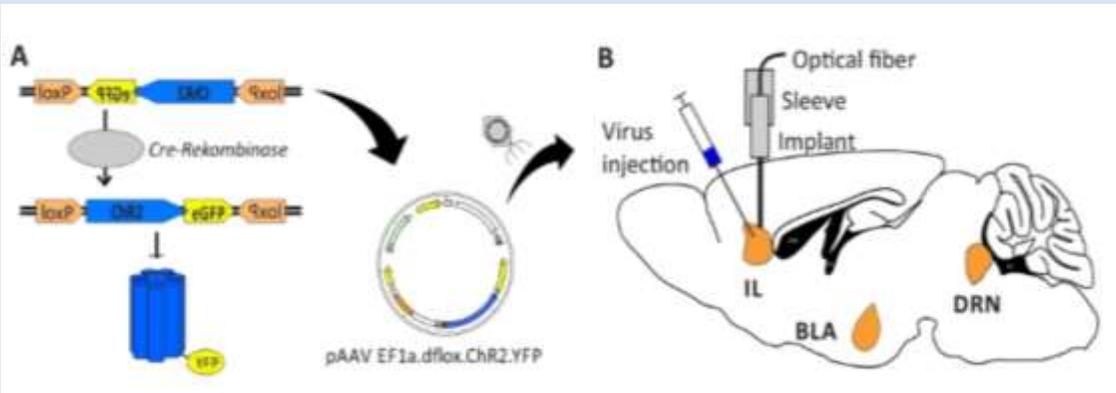
Incrementata sintesi di CREB:
apprendimento e formazione di un engramma
consolidato in un'unica seduta

OPTOGENETICA

Tecnica in grado di attivare o disattivare una proteina fotosensibile, **OPSINA**, con un segnale luminoso che nel caso delle cellule nervose si traduce nell'instaurarsi di una depolarizzazione o iperpolarizzazione

- BATTERIO-RODOPSINA
- ALORODOPSINA
- CANALRODOPSINA (ChR)

Tecnica invasiva: sperimentazione sui topi



Iniezione di particelle virali con una sequenza di opsine ricombinanti sotto il controllo di un promotore cellulare specifico.

Espressione inducibile

Topi infettati da un virus ricombinante codificante per una ChR

AMBIENTE A

Conoscenza dell'ambiente
in condizioni di non espressione di ChR

AMBIENTE B

I topi vengono inflitti da una **scossa**
In condizioni di espressione di ChR

Ritorno nell'ambiente A:
assenza di nuova sintesi di ChR ma utilizzo della proteina già
espressa nell'ambiente B



ChR attivata dalla luce

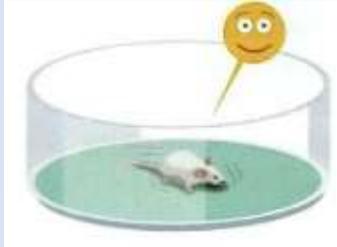
Sparano insieme:

- I neuroni della memoria dell'ambiente A
- I neuroni della memoria della scossa

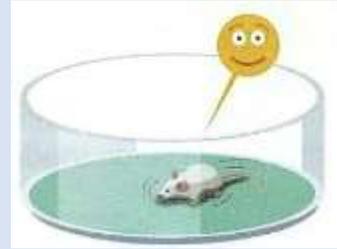
Formazione di una nuova memoria:

I topi rimangono immobili nell'ambiente A e B mentre si comportano normalmente se spostati in un nuovo ambiente C

IL RUOLO DEL TEMPO SULLA MEMORIA

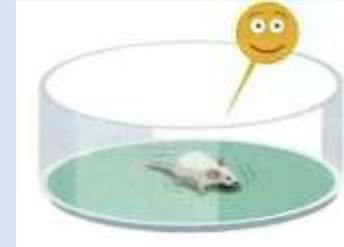


Topo mantenuto nel suo ambiente abituale



Ambiente A:

Il topo ha il tempo necessario per entrarvi in confidenza



Ritorno nell'ambiente abituale

DOPO UNA SETTIMANA

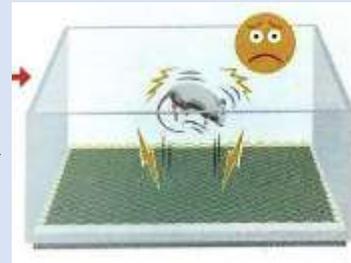


Topo nell'ambiente abituale



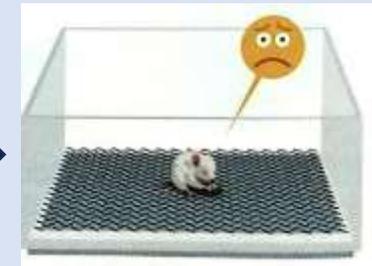
Ambiente B:

Al topo non viene dato il tempo necessario per prendere confidenza



Ambiente C:

Al topo viene inferta una scossa elettrica



Ritorno in ambiente B: il topo ha paura e rimane fermo

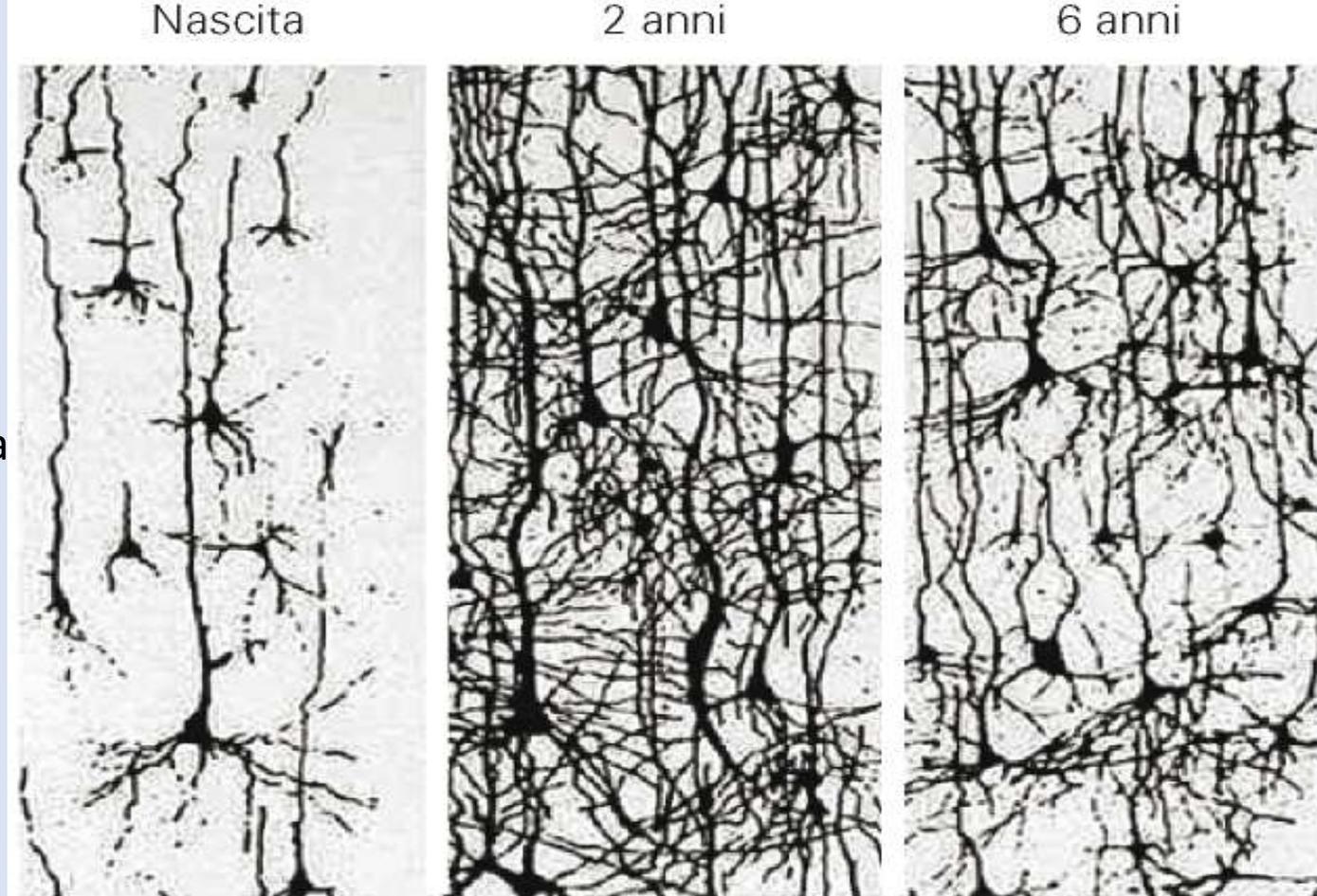
DIMENTICARE

Due accezioni:

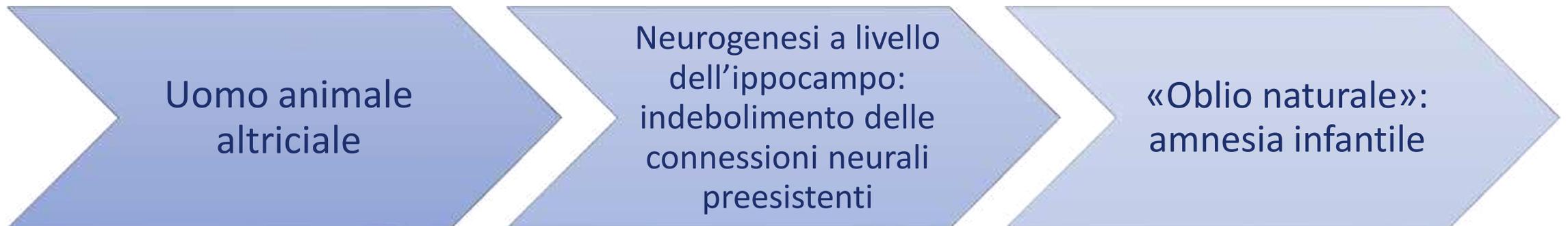
- Perdere traccia di una memoria a causa della cancellazione o danneggiamento di un engramma;
- Faticare a ricondurre una memoria alla coscienza

Meccanismi:

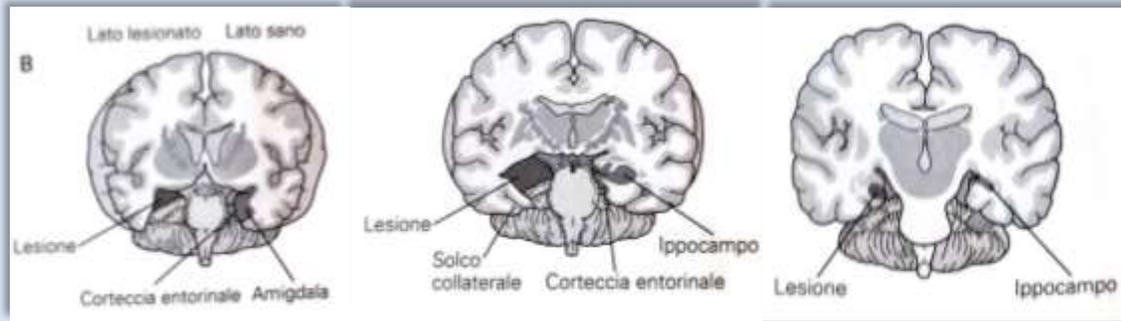
- Espressione di geni soppressori della memoria;
- Incremento delle connessioni tra neuroni inibitori.



Processo fisiologico



Paziente H.M.



1953

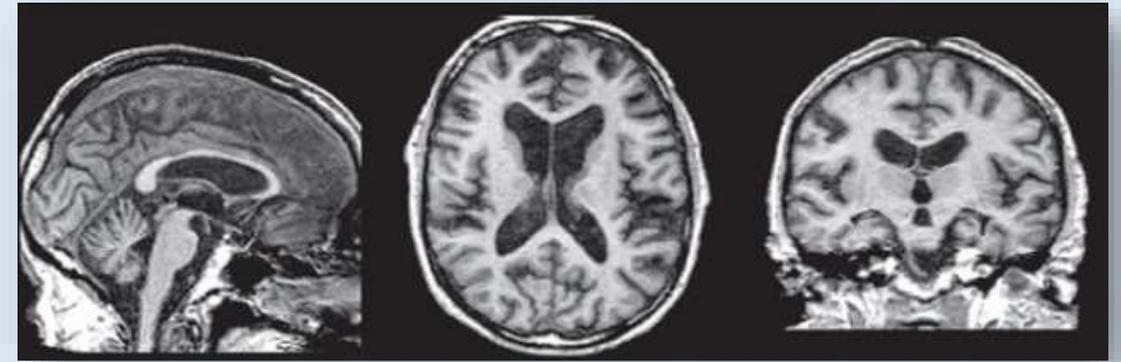
Danneggiamento e asportazione di una porzione della corteccia entorinale dell'ippocampo, responsabile del fissaggio dei ricordi



Forte amnesia anterograda: non aveva memorie dei 9 anni precedenti all'operazione e non era in grado di acquisire nuove memorie esplicite



Paziente Jimmie G.



1975

Sindrome di Korsakoff:

distruzione dei neuroni dei corpi mammillari



Dovuta principalmente ad una forte dipendenza da alcol



Amnesia retrograda e anterograda: il paziente aveva ricordi fino al 1943 e non era in grado di acquisire nuove memorie



TEORIA STANDARD DEL CONSOLIDAMENTO DI SISTEMA

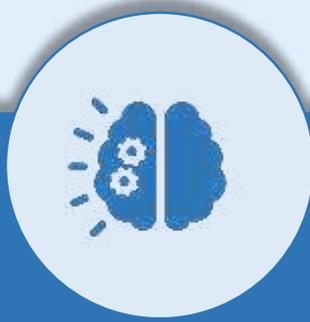
Neocorteccia e amigdala mandano input all'ippocampo durante la formazione di una memoria



Formazione di un engramma e consolidamento dei circuiti nel tempo



Indipendenza di questa memoria dall'ippocampo ma stretta relazione con aree specifiche della neocorteccia



TEORIA DELLE MOLTEPLICI TRACCE

Ricordare un evento equivale a riviverlo



Continua formazione di engrammi diversi



Gli engrammi più particolareggiati sono dipendenti dall'ippocampo; altri engrammi sono più generali e indipendenti da esso



TEORIA DELLA TRASFORMAZIONE DELLA TRACCIA

Diretta formazione di diversi engrammi



Alcuni engrammi sono in grado di trattenere i dettagli e sono dipendenti dall'ippocampo; quelli che ne rimangono indipendenti sono gli engrammi che trattengono solo le informazioni essenziali o che mettono in relazione l'evento appena appreso con altri già registrati.

RIASSUNTO ESTESO

- Gli organismi sono in grado di trattenere le informazioni e le esperienze che hanno appreso o vissuto sotto forma di memoria (divisa in breve e lungo termine) che, a seguito della propria codifica, lascia una traccia a livello sinaptico definita come **engramma**. Il potenziamento delle connessioni sinaptiche, infatti, permette il rafforzamento e il consolidamento di nuovi ricordi.
- Sono stati utilizzati vari organismi modello per lo studio del meccanismo di memorizzazione tra cui: l'***Aplysia californica***, che ha permesso l'identificazione di un primo semplice percorso neuronale di apprendimento, diventando un punto di riferimento per lo studio a livello sinaptico; e i *topi*, grazie ai quali si è andati ad illustrare il processo molecolare alla base del meccanismo di potenziamento a lungo termine a livello dell'ippocampo: si è evidenziata un'importante azione di trascrizione genica con il coinvolgimento di diversi enzimi, messaggeri e fattori di trascrizione di cui **CREB** è stato riconosciuto come il principale responsabile.
- Sono state sviluppate tecniche all'avanguardia sfruttando la normale fisiologia neuronale unita con l'azione genetica per manipolare o indurre la formazione di memorie tramite le **opsine**, particolari proteine fotosensibili che, una volta attivate da uno stimolo luminoso, sono in grado di modificare l'attività dei neuroni permettendo una loro depolarizzazione o iperpolarizzazione portando ad un potenziamento delle connessioni sinaptiche o alla rievocazione di una memoria.
- Il tempo gioca un ruolo fondamentale nella formazione di nuove memorie in quanto può permettere sia un consolidamento di esse ma contemporaneamente influenza il processo del *dimenticare* che risulta essere fisiologico, essenziale e necessario per la vita di un organismo. L'incapacità di trattenere o di formare nuove memorie, però, può essere compromessa da particolari stati patologici o danni encefalici come analizzato nei casi dei *pazienti H.M. e Jimmie G.* che presentavano delle importanti **amnesie** (anterograde e retrograde) il primo a causa dell'asportazione di una porzione di ippocampo, il secondo a causa della sindrome di Korsakoff.
- La memorizzazione risulta essere ancora oggi un intricato processo da analizzare e il che ha portato alla formulazione di diverse ipotesi che suggeriscono la centralità dell'ippocampo nella formazione di memorie ma non la sua unicità, infatti evidenze hanno dimostrato l'attiva partecipazione di aree della neocorteccia nel consolidamento e rievocazione dei ricordi.