



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
DIPARTIMENTO DI SCIENZE DELLA VITA E DELL'AMBIENTE

Corso di Laurea
Scienze Biologiche

Formazione dei ricordi: origini e sviluppi molecolari

Memory formation: origins and molecular developments

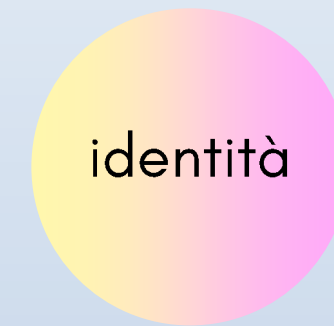
Tesi di Laurea di:
Aurora Olivetti

Docente Referente:
Chiar.ma Prof.ssa Mara Fabri

Sessione Autunnale
Anno Accademico 2023/2024

INTRODUZIONE

Che cos'è un ricordo?



- è la traccia che la vita lascia dietro di noi quando passa
- è il legame tra la parte più immateriale di noi, la memoria e quella più infinitesimale, le nostre cellule
- Yadin Dubai: "La memoria è il mantenimento nel tempo di rappresentazioni interiori di eventi di cui si ha avuto esperienza, e la capacità di riportare alla coscienza queste rappresentazioni in tempi successivi"



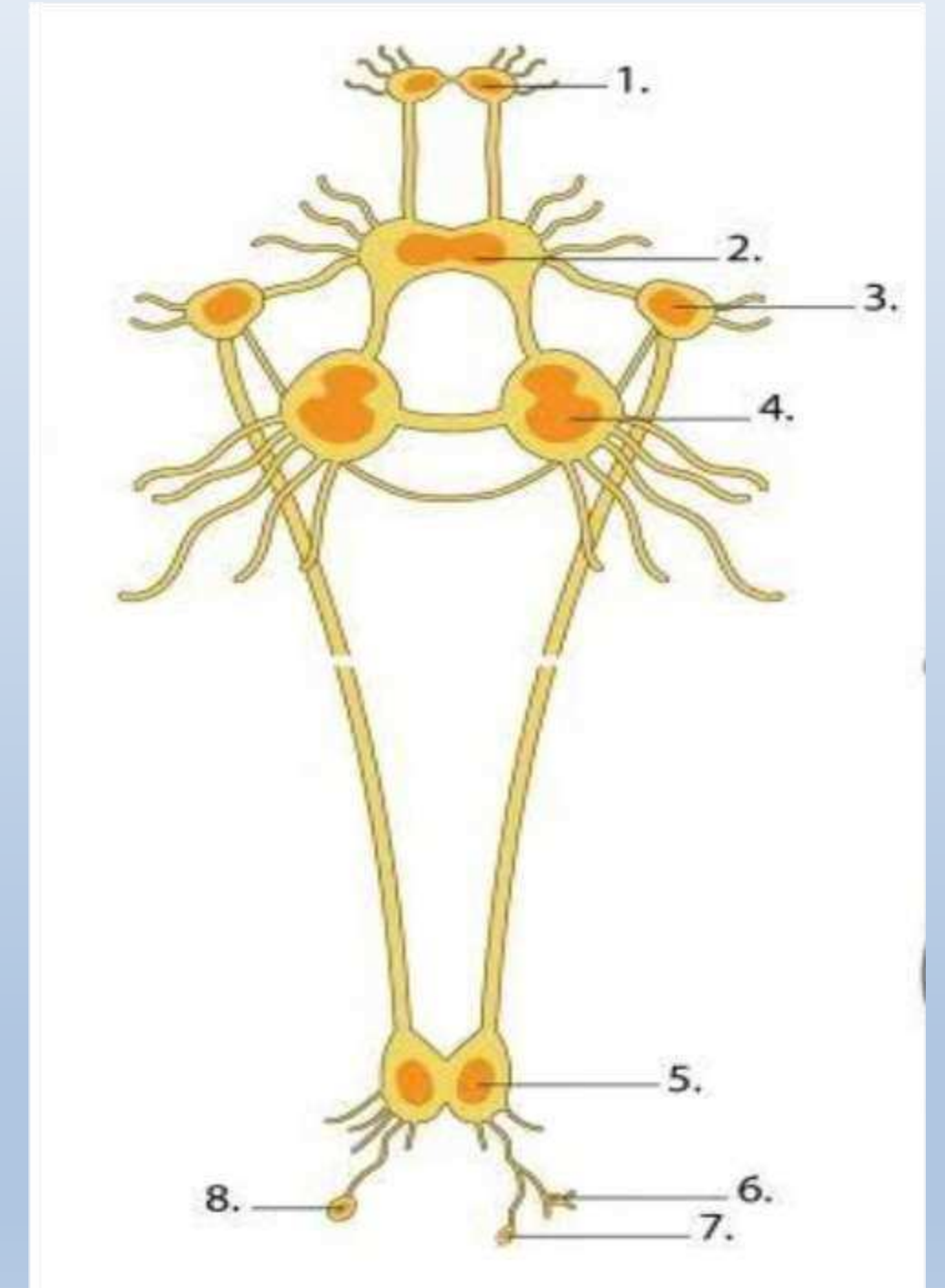
INTRODUZIONE

Il modello più semplice:
Aplysia
Californica,
mollusco
gasteropode
marino su cui
Eric Kandel
effettuò
ricerche che gli
fecero ottenere
il premio Nobel



Perché l' *Aplysia*?

- semplicità strutturale;
- fibre e cellule nervose di grandi dimensioni;
- gangli e nervi in posizioni costanti e strategiche



BIOLOGICAMENTE

Richard Semon coniò due termini, uno conseguenza dell'altro

ENGRAMMA

Traccia mnemonica, di natura organica non ancora definita, depositaria di un certo contenuto informativo e conservata nel tessuto nervoso.

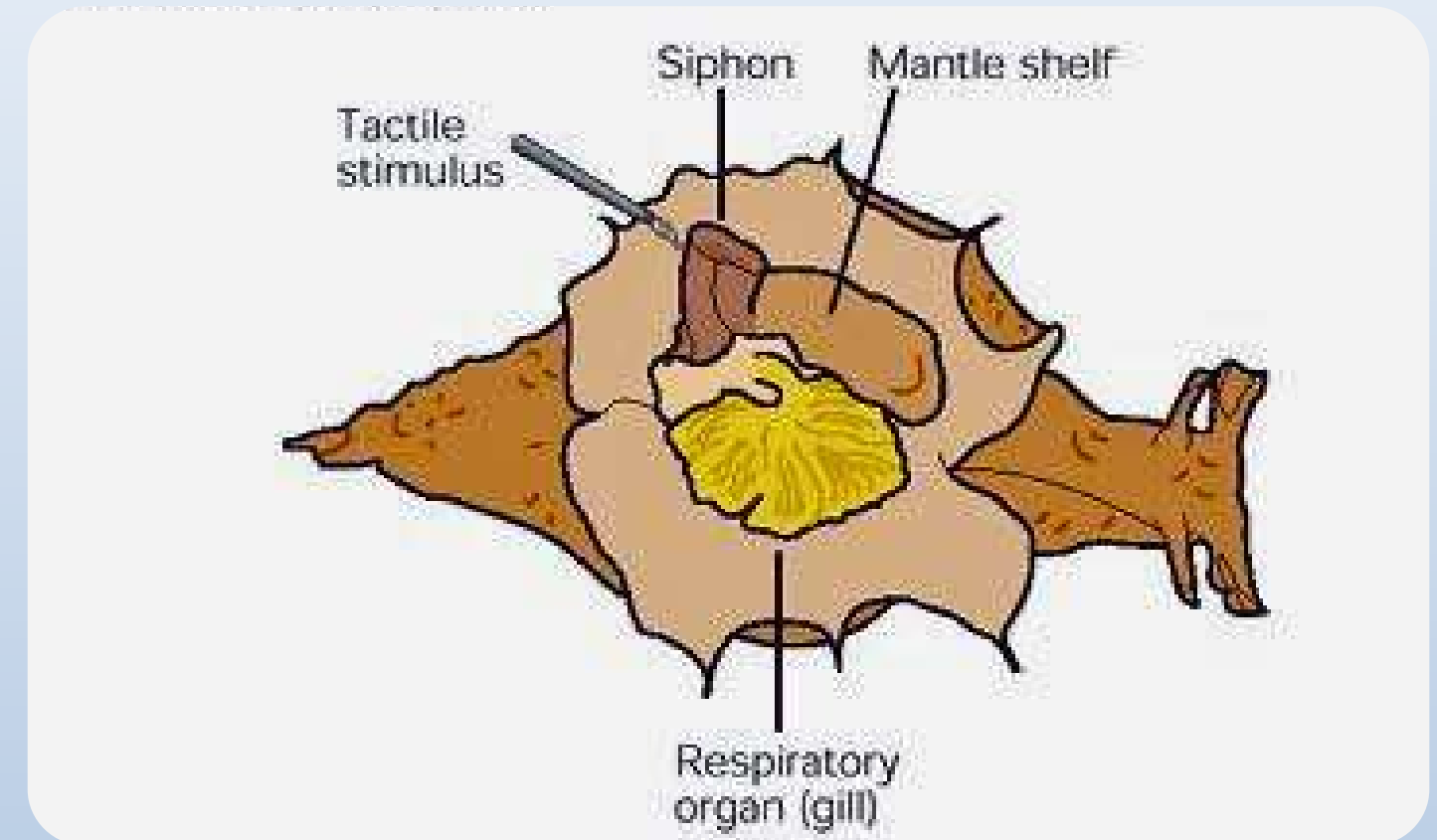
ECFORIA

La reviviscenza di un ricordo, quindi di un engramma

A LIVELLO FISIOLOGICO E MOLECOLARE

L'*Aplysia* respira attraverso una **branchia** connessa ad un **sifone**, dal quale fuoriesce acqua. Quando l'animale riceve uno stimolo tattile sul sifone si ha una risposta riflessa che consiste nella retrazione della branchia.

Kandel modulò la sperimentazione in modo tale da identificare 3 forme di memorizzazione:



ABITUAZIONE

La ripetizione di uno stimolo non avente connotati negativi causa una diminuzione della risposta a questo stimolo

SENSIBILIZZAZIONE

Risposta amplificata ad uno stimolo innocuo quando viene somministrato immediatamente dopo uno stimolo nocivo

RIFLESSO CONDIZIONATO

Associazione ripetuta di uno stimolo negativo o positivo, chiamato condizionante, e di uno stimolo neutro, il condizionato

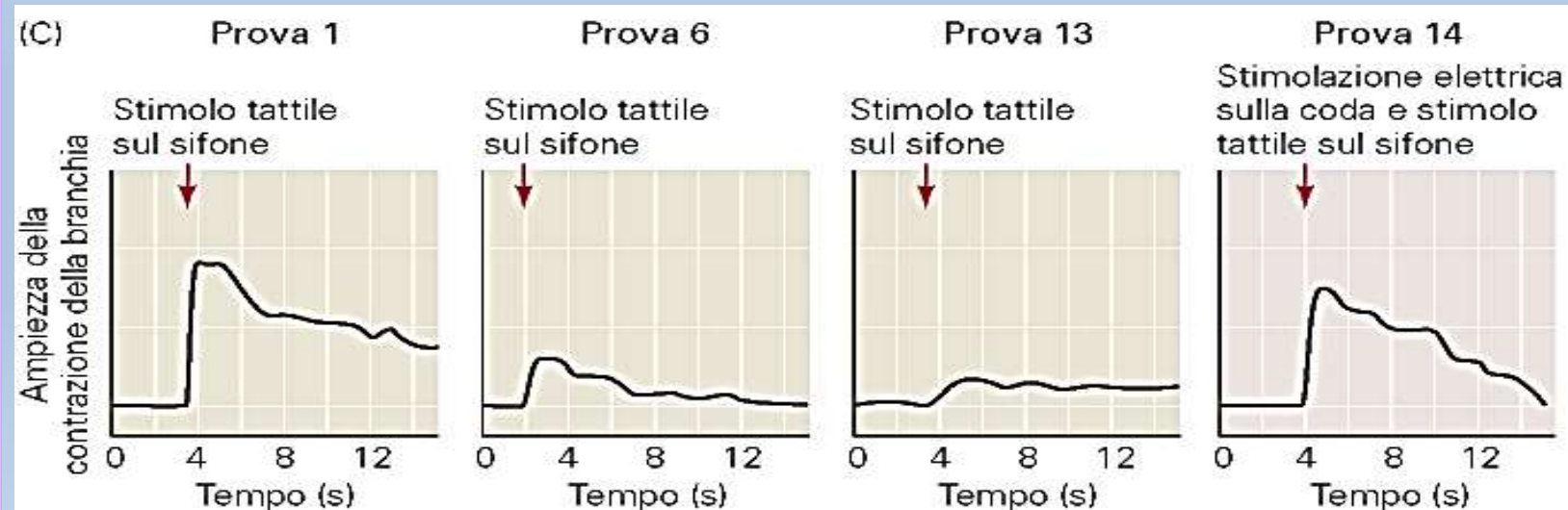
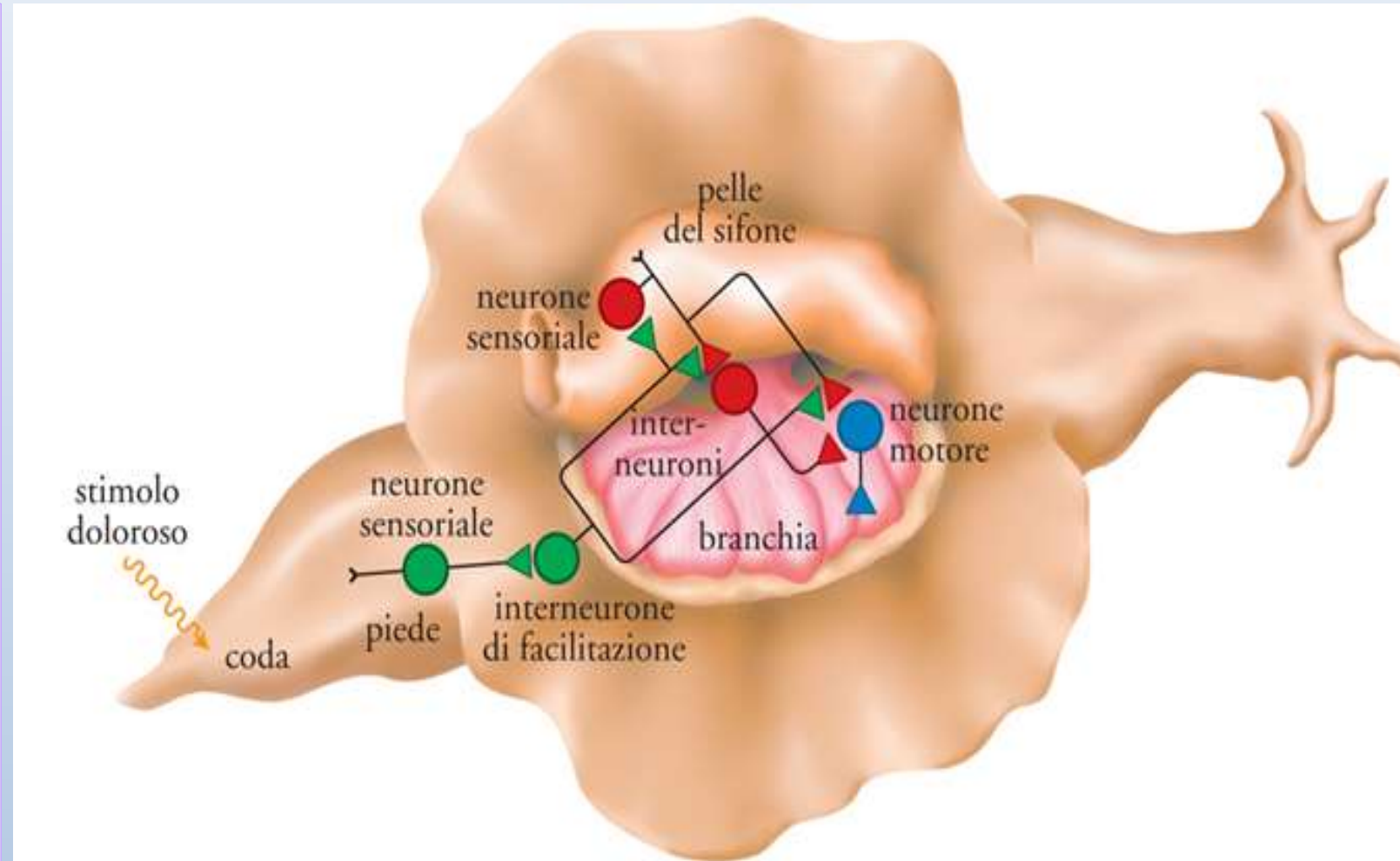
1

STUDI SULL'APLYSIA

2

Le ricerche si concentrarono sul ganglio addominale, centro di controllo del riflesso di retrazione della branchia.

Quando l'Aplysia riceve un tocco si genera un potenziale d'azione presso i neuroni sensoriali del sifone. Il potenziale passa ai terminali sinaptici stimolando il rilascio di glutammato, il quale si lega ai recettori postsinaptici dei motoneuroni. Questi trasmettono il segnale ai muscoli della branchia rilasciando un ulteriore neurotrasmettitore, l'acetilcolina. La ripetizione di uno stimolo tattile innocuo provoca l'**abitudine** (figura a lato, prove 1-13).



Per evocare la **sensibilizzazione** è necessario applicare uno stimolo nocivo (come una piccola scossa) a livello della coda che attivi il rispettivo neurone sensoriale, per poi procedere con lo stimolo tattile al sifone (figura a lato, prova 14).

I primi
esperimenti di
Kandel sono stati
rilevanti per la
memoria a breve
termine

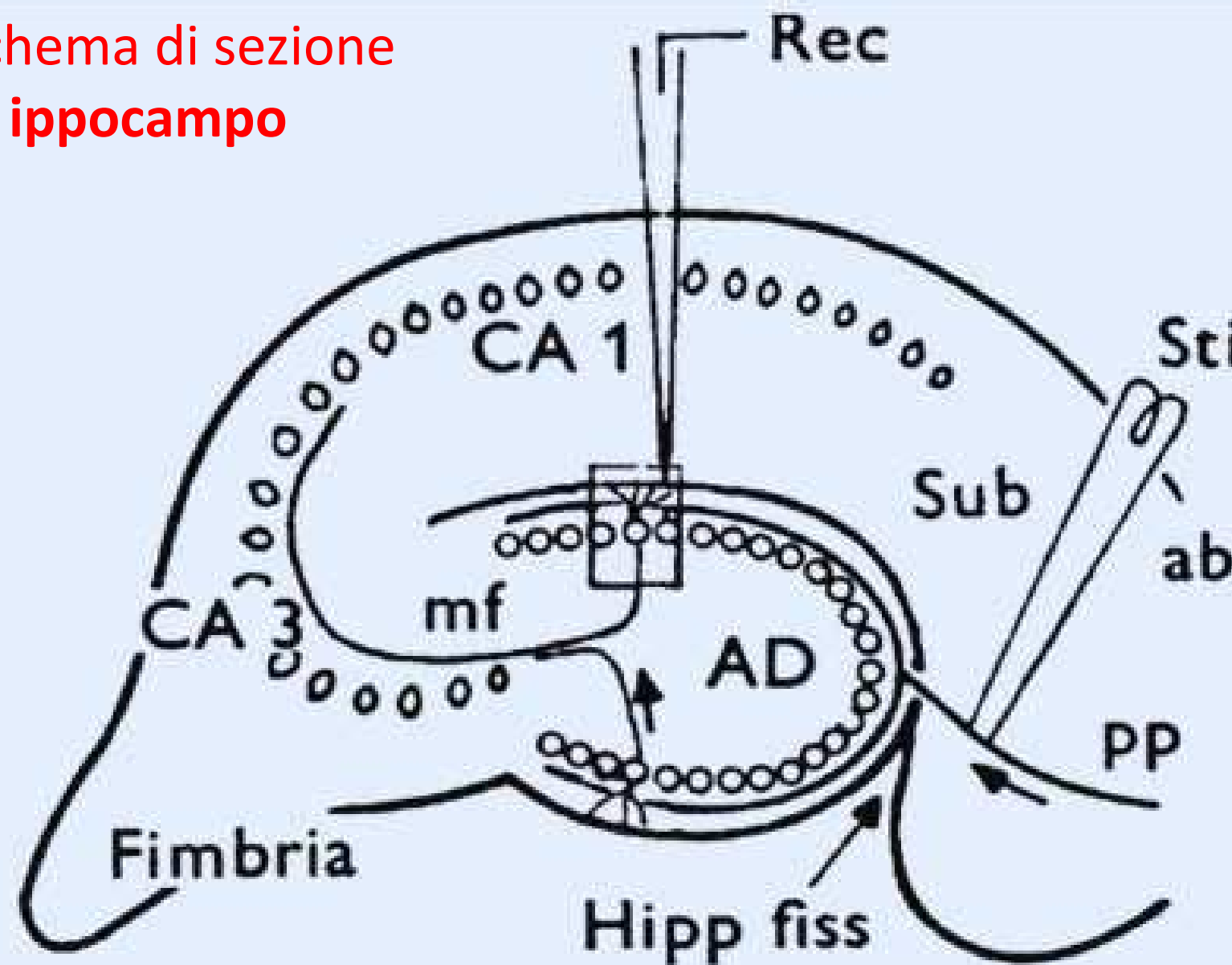
ora è il
momento della
memoria a
lungo termine

alla base di essa vi è
la variazione della
connettività sinaptica,
che avviene grazie a
modificazioni post-
traduzionali. Queste
modificazioni tuttavia
sono temporanee,
instabili e reversibili.

per svilupparla è
necessario l'intervento
di diversi meccanismi
molecolari che sono
stati studiati anche su
modelli animali più
complessi, quali i
mammiferi (soprattutto
roditori).

STUDI SU ALTRI MODELLI SPERIMENTALI

Schema di sezione
di **ippocampo**



ESPERIMENTI SUI TOPI

Metodo: 3 diverse tipologie di esperimenti volti alla scoperta della memorizzazione attraverso l'uso di:

1. Condizionamento negativo e positivo;
2. Punti di riferimento per riconoscere una specifica posizione;
3. Tempo di esplorazione di oggetti conosciuti e sconosciuti.

Scoperta: per memorizzare è necessaria la sintesi di proteine e di nuovi rna messaggeri.

Plasticità Sinaptica Duratura

ESPERIMENTI SUI CONIGLI

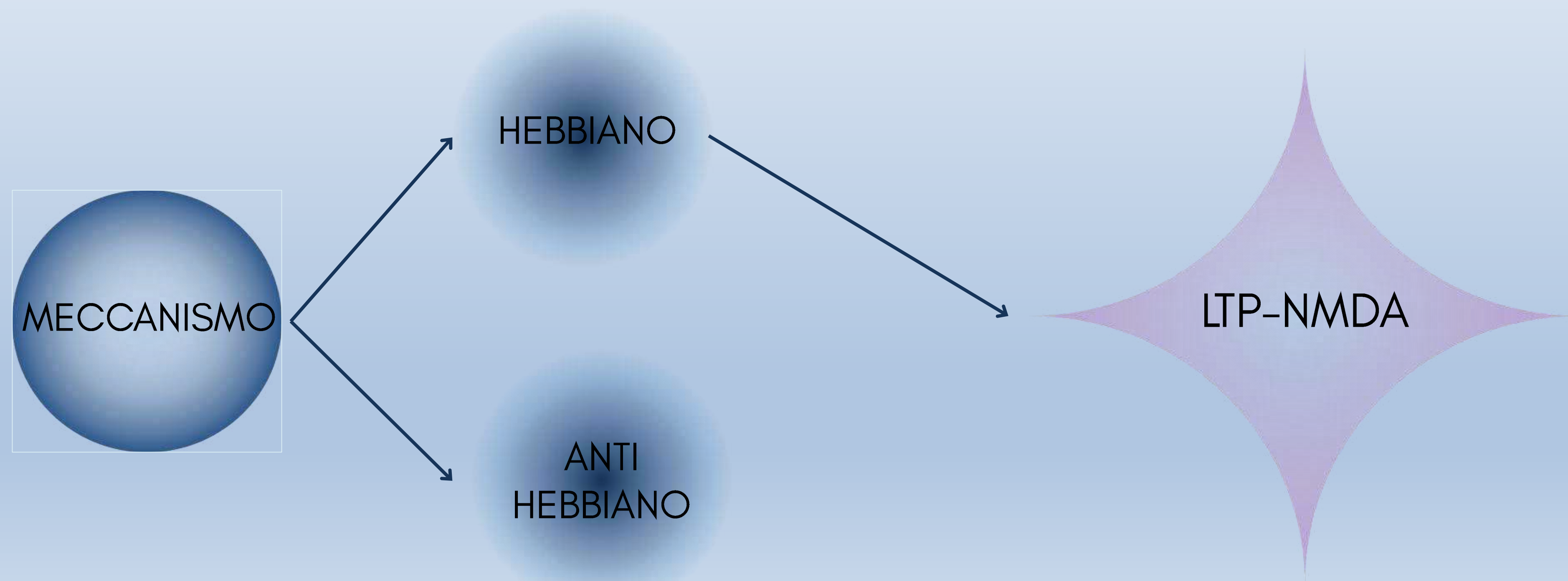
Metodo: analisi dell'ippocampo tramite la stimolazione di una fibra presinaptica con un elettrodo per misurare la depolarizzazione nei dendriti postsinaptici.

Scoperta: dove il neurone presinaptico era stato stimolato ripetutamente ad alta frequenza, il potenziale postsinaptico era amplificato per diverse ore (LTP). Tuttavia, se stimolato continuamente e a bassa frequenza, si verificava una risposta ridotta (LTD).

LTP (long term potentiation)
LTD (long term depression)

TIPOLOGIE DI LTP

la differenza sta nel tipo di neurone, nel soggetto dell'esperimento, nel tipo di recettore necessario per indurre e nella tipologia di meccanismo



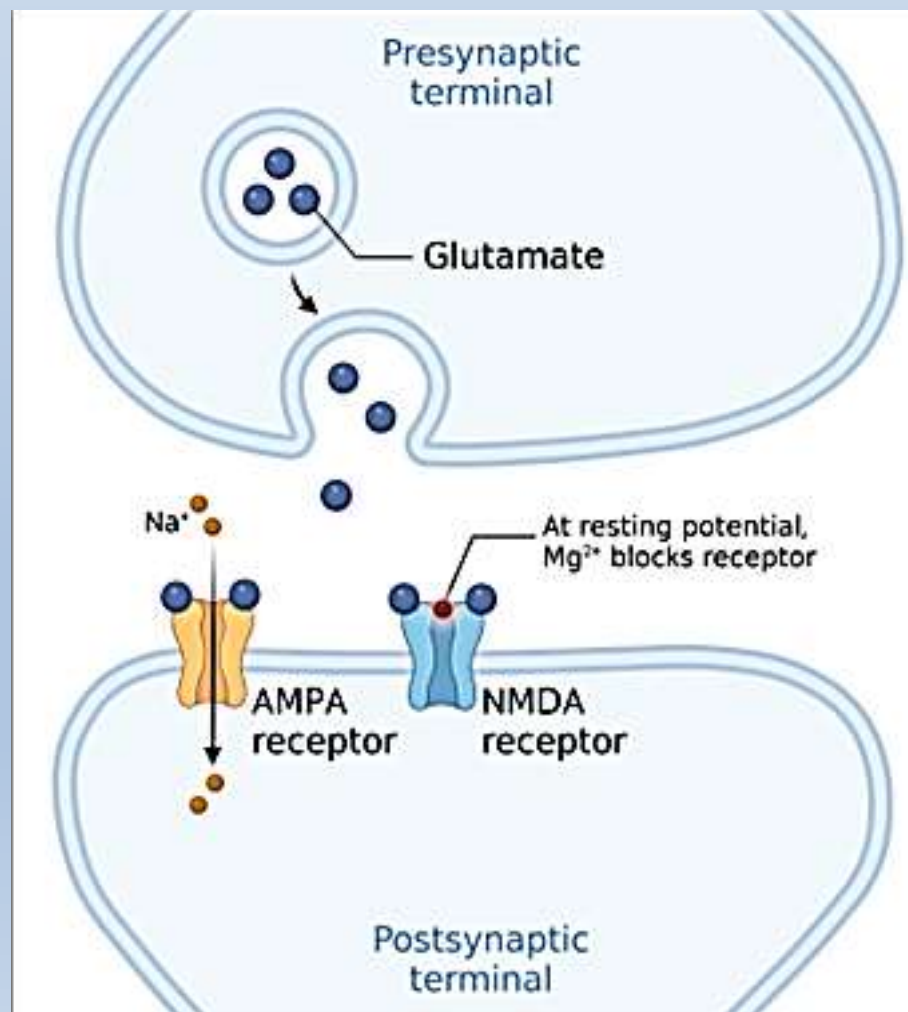
LTP-NMDA

3 caratteristiche funzionali:

- non si propaga alle sinapsi vicine
- può essere sviluppata da una stimolazione a bassa intensità coincidente con una ad alta intensità vicina alla prima
- ha durata variabile

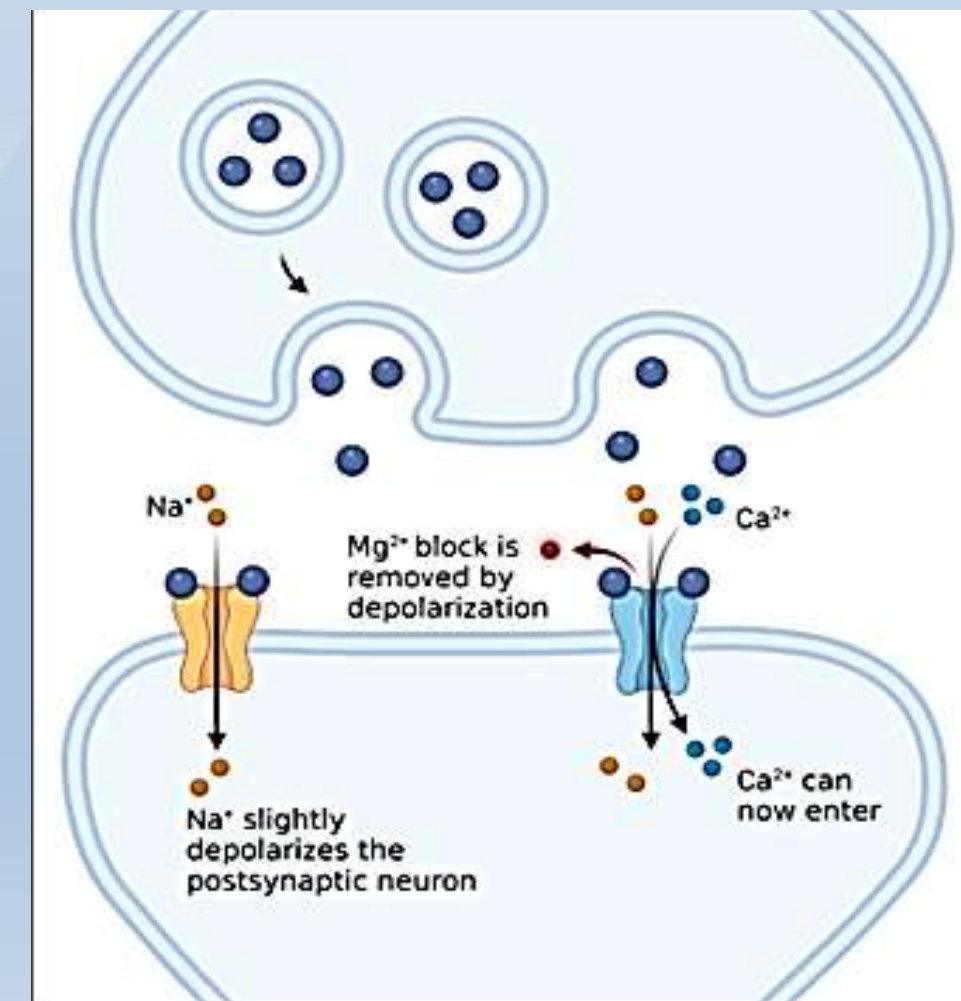
Si sviluppa in due fasi:

1
E-LTP



L-LTP

2

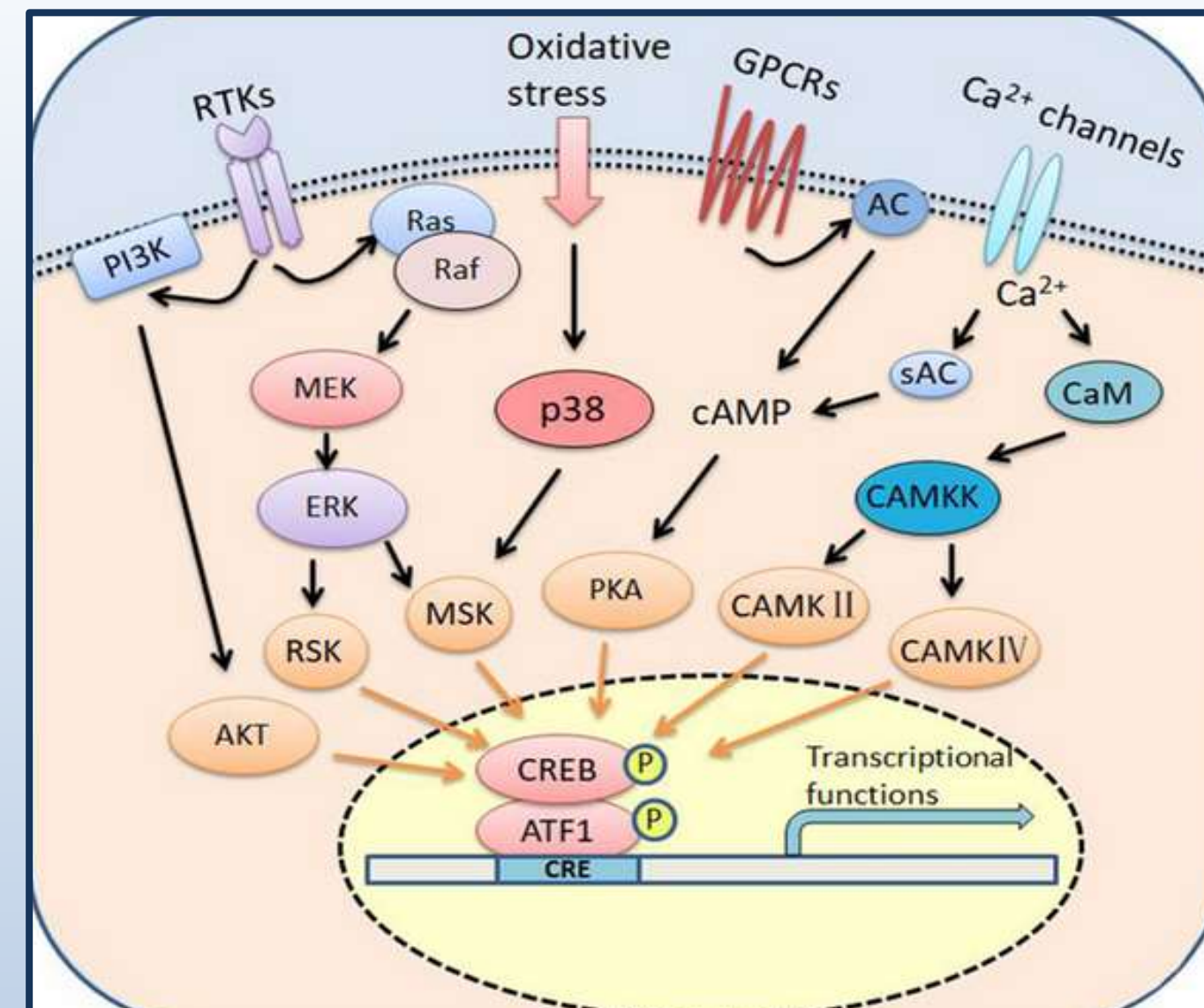


Differiscono per dipendenza o autonomia rispetto alla sintesi di nuove proteine e nuovi mRNA

CONVERSIONE DA BREVE A LUNGO TERMINE

Protagonisti:

- PKC
- CAMKII
- ERK
- CREB
- PKM ζ



Da Zhang et al., 2020

PKC
CAMKII

ERK

CREB

PKM ζ

fosforilazione e
attivazione ERK

potenziatore di
CREB

trascrizione mRNA
di PKM ζ

mantenimento
L-LTP nella memoria
a breve termine

BIBLIOGRAFIA

Levi, A. (2023). Genetica dei ricordi: come la vita diventa memoria. Il saggiatore.

Mannucci, M. (2021). Plasticità cerebrale: la Long Term Potentiation (LTP).

Zhang, H., Kong, Q., Wang, J., Yangfu, Y., Hua, H. (2020). Complex roles of cAMP-PKA-CREB signaling in cancer. Exp. Hematol. Oncol. 9: 32. doi: 10.1186/s40164-020-00191-1.

Grazie!



RIASSUNTO ESTESO

Per capire che cosa sia un ricordo e come si formi, è necessario identificarlo come traccia, legame ed identità. Al fine di comprendere le origini e gli sviluppi molecolari, Kandel scelse come modello sperimentale *Aplysia Californica*, che grazie alla sua pragmaticità in termini di struttura fisica, permise ai ricercatori di ricostruire i circuiti neuronali dell'animale, facilitando gli esperimenti volti alla determinazione delle dinamiche della memoria a breve termine. Una volta determinato che alla base di essa vi è la variazione della connettività sinaptica, che avviene grazie a modificazioni post-traduzionali instabili, arrivò il momento di studiare modelli animali più complessi, nello specifico topi e conigli. Questi vennero utilizzati per studi sulla memoria a lungo termine. Attraverso diversi esperimenti che portarono alla scoperta di una relazione diretta tra la memorizzazione e la sintesi di proteine e nuovi mRNA, vennero coniati i termini: *plasticità sinaptica duratura*, *LTP (long term potentiation)* e *LDP (long term depression)*. Esistono diverse tipologie di LTP ma nello specifico abbiamo osservato la LTP-NMDA. Questa si divide in due fasi (E-LTP, L-LTP) e possiede poche ma determinate caratteristiche funzionali. Tuttavia, la domanda più importante che ci poniamo è: in che modo queste due fasi si susseguono? Qual è l'elemento che fa scattare la seconda fase? Per rispondere è fondamentale definire i diversi fattori coinvolti: PKC, CAMKII, ERK, CREB, PKM ζ . Questi elementi sono tutte chinasi tranne CREB, che è un fattore di trascrizione; questi elementi interagiscono provocando reazioni a cascata di fosforilazione e attivazione dell'elemento successivo, portando quindi alla seconda fase.