

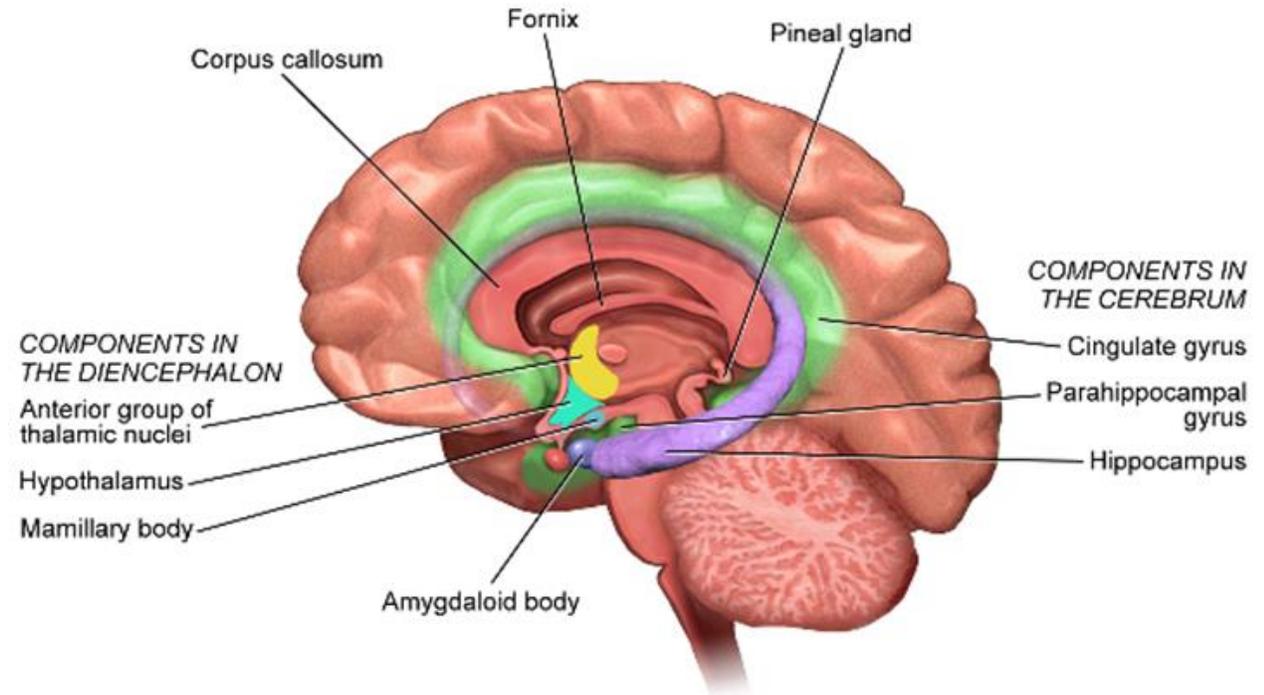
## La biologia della memoria

Studiamo la biochimica della memoria per trovare dei rimedi nei numerosi casi di inadeguato funzionamento. Spesso esercitare la memoria non basta, anche se ad es. i tassisti londinesi hanno un ippocampo più grande della media.

Nel nostro cervello abbiamo circa un migliaio di tipi diversi di neuroni, che appartengono a tre gruppi principali, neuroni sensoriali, motoneuroni e interneuroni, ognuno specializzato in una particolare funzione.

La memoria non ha un'unica localizzazione nel cervello: la memoria a breve termine e la memoria a lungo termine possono essere immagazzinate separatamente. Una perdita nelle strutture del lobo temporale mediale, in particolare dell'ippocampo, il bersaglio prediletto del morbo di Alzheimer, distrugge la capacità di convertire la nuova memoria a breve termine in nuova memoria a lungo termine.

### The Limbic System



## La biologia della memoria II

La memoria conscia (esplicita o dichiarativa) e la memoria inconscia (implicita o procedurale) utilizzano sistemi anatomici differenti: la memoria conscia necessita dell'ippocampo, mentre quella inconscia risiede all'esterno di questo organo e del lobo temporale mediale.

La memoria implicita non è un sistema mnemonico unico bensì diversi processi che ineriscono a vari sistemi cerebrali. Il consolidamento di una pratica motoria e forse anche cognitiva, richiede il corpo striato, mentre l'apprendimento di nuove abilità motorie o di attività coordinate dipende dal cervelletto.

Oggi riteniamo che la memoria a lungo termine sia immagazzinata nella corteccia cerebrale, nella stessa area che ha elaborato in origine l'informazione: ad esempio i ricordi di immagini visive sono immagazzinati in varie aree della corteccia visiva, e così via.

La memoria implicita è solitamente automatica poiché viene richiamata direttamente attraverso l'esecuzione, senza alcuno sforzo cosciente né alcuna consapevolezza. La ripetizione costante può trasformare la memoria esplicita in memoria implicita

## La biologia della memoria III

I meccanismi biochimici dell'immagazzinamento mnemonico non risiedono nelle speciali proprietà del neurone in se stesso, ma nelle connessioni con altre cellule del circuito neuronale a cui appartiene.

I circuiti neurali implicati nella memoria hanno connessioni sinaptiche che si modificano nella forza con l'apprendimento: è questo il meccanismo alla base della memoria e delle funzioni cognitive superiori.

Una connessione sinaptica tra due neuroni può essere rafforzata o indebolita da forme differenti di apprendimento implicito: l'abituazione indebolisce la sinapsi, mentre la sensibilizzazione e il condizionamento classico la rafforzano.

La memoria a breve termine produce un cambiamento nella funzione della sinapsi, rafforzando o indebolendo le connessioni preesistenti; la memoria a lungo termine richiede delle variazioni anatomiche, che dipendono dalla sintesi di nuove proteine [macromolecole costituite di amino-acidi legati da un peptide - molecole con carboamidico]. Un ripetuto addestramento alla sensibilizzazione (cioè la pratica) induce nei neuroni la crescita di nuove terminazioni, dando origine alla memoria a lungo termine, mentre l'abituazione induce i neuroni a ritrarre le terminazioni esistenti.

Durante l'abituazione a breve termine, della durata di minuti, il neurone sensoriale rilascia meno neurotrasmettitore, il glutammato, [uno dei 23 aminoacidi naturali che compongono le proteine, e uno degli aminoacidi più abbondanti] il principale trasmettitore eccitatorio del cervello dei mammiferi, e, durante la sensibilizzazione a breve termine, ne rilascia di più.

Il rafforzamento della connessione sinaptica fra il neurone sensoriale e il motoneurone è accompagnato da un potenziale sinaptico molto lento nella cellula sensoriale, che dura per alcuni minuti anziché per qualche millisecondo come i potenziali sinaptici dei motoneuroni.

## La biologia della memoria IV

Gli interneuroni producono un potenziale sinaptico molto lento; attivati rilasciano un neurotrasmettitore, la serotonina. Sono detti modulatori.

Ogni singolo neurone contiene migliaia di differenti proteine e altre molecole. Una particolare molecola implicata è l'AMP (adenosinmonofosfato) ciclico, piccola molecola che funge da principale regolatore della trasmissione di segnali all'interno delle cellule muscolari e adipose. È detta "secondo messaggero" per distinguerla dal "primo messaggero" che si lega al recettore metabotropico all'esterno della cellula.

L'AMP ciclico si lega a un enzima [catalizzatore biologico], la proteinchinasi A [la prima proteina chinasi scoperta] che lo attiva. Le chinasi modificano le proteine aggiungendo loro una molecola di fosfato (fosforilazione), che attiva alcune proteine e ne disattiva altre. È un interruttore che accende o spegne l'attività biochimica di una proteina. L'AMP ciclico che attiva la proteinchinasi A è potenziato da un recettore della dopamina attraverso la stimolazione di un enzima.

I meccanismi cellulari della memoria implicita sono identici nelle varie creature. Finora sono state scoperte pochissime proteine esclusive del cervello umano. La produzione di ogni particolare proteina è diretta da un gene specifico.

## La biologia della memoria V

Nella sintesi proteica il codice è portato da una molecola intermedia – l'RNA messaggero, un acido nucleico con quattro basi nucleotidiche, tre delle quali – adenina, guanina, e citosina uguali a quelle del DNA, la quarta – l'uracile – diversa che sostituisce la timina. In breve il DNA produce l'RNA che produce proteine.

Ogni cellula, quindi ogni neurone, contiene tutti i 46 cromosomi, e perciò gli oltre 20.000 geni, ma si differenzia in base a quali di questi geni sono attivi e quali passivi. I geni sono attivati o disattivati da altri geni.

I geni effettori codificano per proteine effettrici, come enzimi e canali ionici; i geni regolatori codificano per proteine regolatrici che accendono o spengono i geni effettori. Le proteine regolatrici debbono assemblarsi al suo promotore e concorrere alla separazione di due filamenti di DNA prima dell'attivazione di un gene. Per tale ragione ogni tipo di cellula contiene un mix esclusivo di proteine.

Al fine di comprendere la struttura della sintesi proteica essenziale per la crescita sinaptica e dunque l'immagazzinamento mnemonico a lungo termine, Kandel ha bloccato la sintesi proteica. Un ruolo essenziale spetta alla proteina CREB [acronimo di cAMP response element-binding protein], è un fattore di trascrizione cellulare che si lega a sequenza definite di DNA aumentando o diminuendo la trascrizione dei geni a valle, una che attiva l'espressione genica (CREB-1) e l'altra che la sopprime (CREB-2). Una stimolazione reiterata fa spostare la proteinchinasi A e la MAP chinasi nel nucleo, dove la proteinchinasi A attiva la CREB-1 e la MAP chinasi disattiva la CREB-2. Dunque la facilitazione a lungo termine delle connessioni sinaptiche richiede l'accensione di alcuni geni e lo spegnimento di altri.

## La biologia della memoria VI

La perdita di memoria degli anziani, consistente nella incapacità di consolidare i ricordi a lungo termine, dipende dall'indebolimento dell'attivazione della CREB-1, o dall'insufficienza dei segnali volti a bloccare l'azione della CREB-2, la proteina dell'oblio che ci fa dimenticare moltissimo.

Il sequenziamento degli amminoacidi della CPEB ha evidenziato che una delle sue estremità aveva tutte le proprietà di un prione, la proteina più bizzarra della biologia, responsabile di varie malattie neurodegenerative.

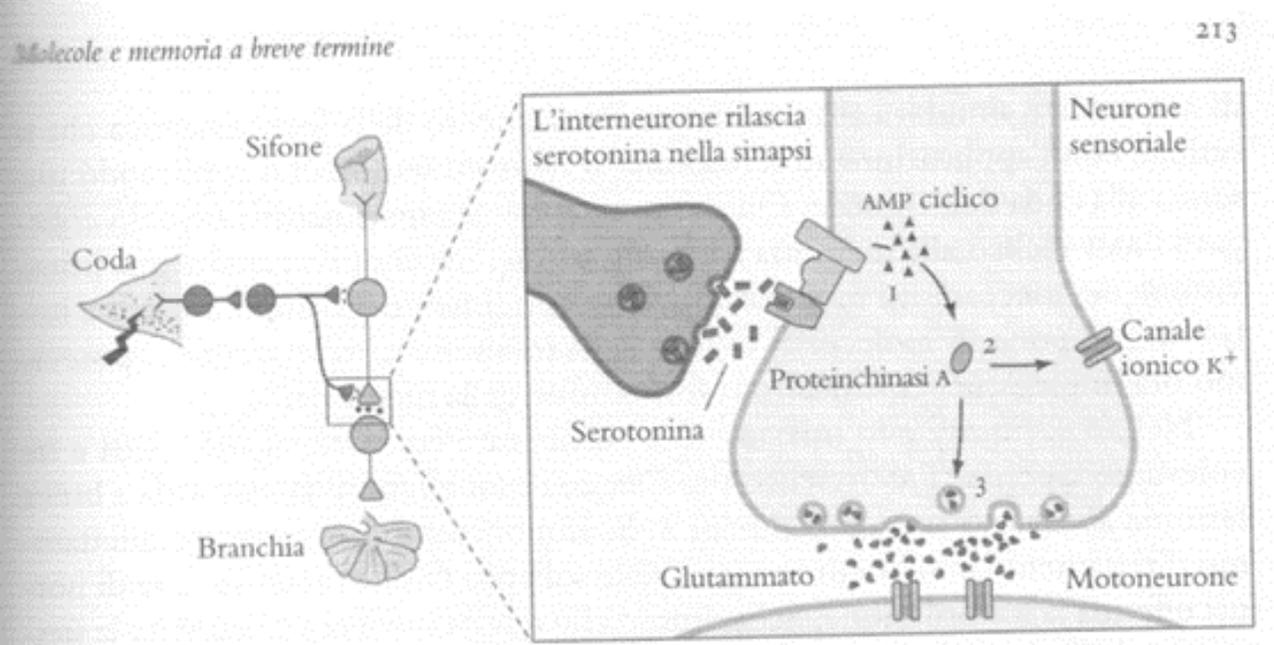
La memoria sotto il profilo biologico è tutt'altro che semplice, Kandel la definisce un labirinto. Ecco perché molte ricerche farmacologiche si sono rivelate sterili, e siamo ancora alla ricerca di farmaci efficaci per mantenere brillante la memoria negli anni.

Nel consolidamento dei ricordi oltre all'avvio del processo occorre spiegare anche il suo mantenimento. A questo scopo provvedono le molecole di mRNA attivate dalla CPEB [proteina di legame dell'elemento di poliadenilazione citoplasmatica], a sua volta attivata dalla serotonina.

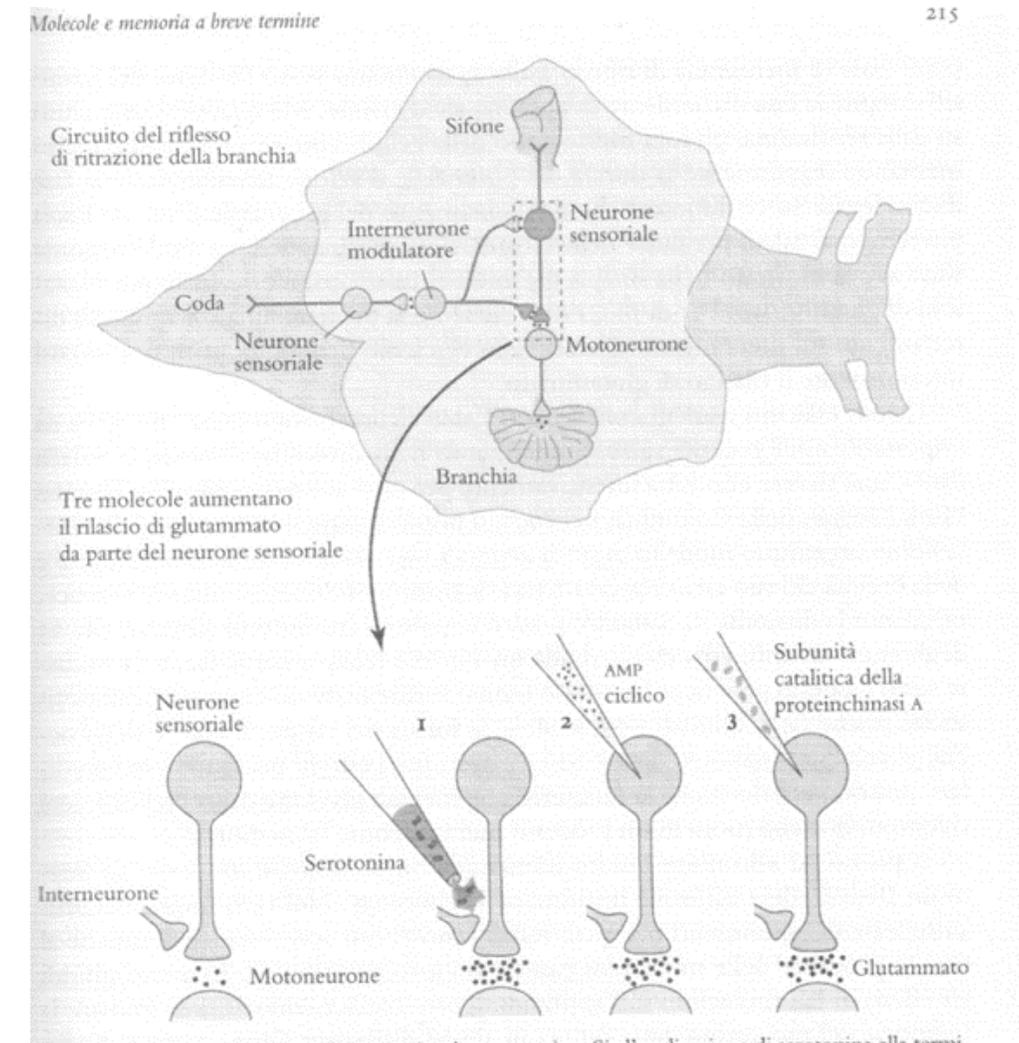
I prioni a differenza delle altre proteine possono assumere due forme, una dominante l'altra recessiva. La serotonina converte la CPEB da una forma all'altra. Nella forma dominante è autoperpetuante, ovvero perpetua il rafforzamento sinaptico e l'immagazzinamento mnemonico.

Queste ricerche hanno permesso a Kandel di costituire nel 1996 la *Memory Pharmaceuticals*, un'impresa che produce farmaci per aiutare la memoria degli anziani.

# La biologia della memoria VII

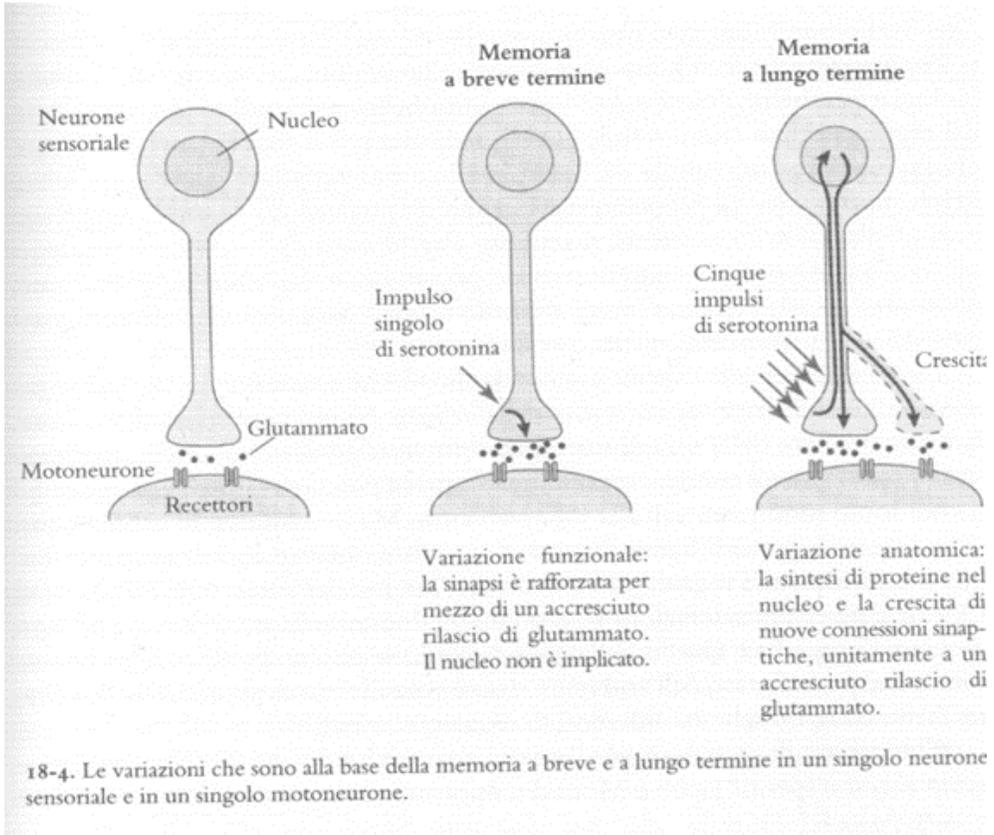


16-3. Fasi biochimiche nella memoria a breve termine. Una lieve scossa alla coda dell'*Aplysia* attiva un interneurone che rilascia nella sinapsi il messaggero chimico serotonina. Dopo aver attraversato la fessura sinaptica, la serotonina si lega a un recettore sul neurone sensoriale, determinando la 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).

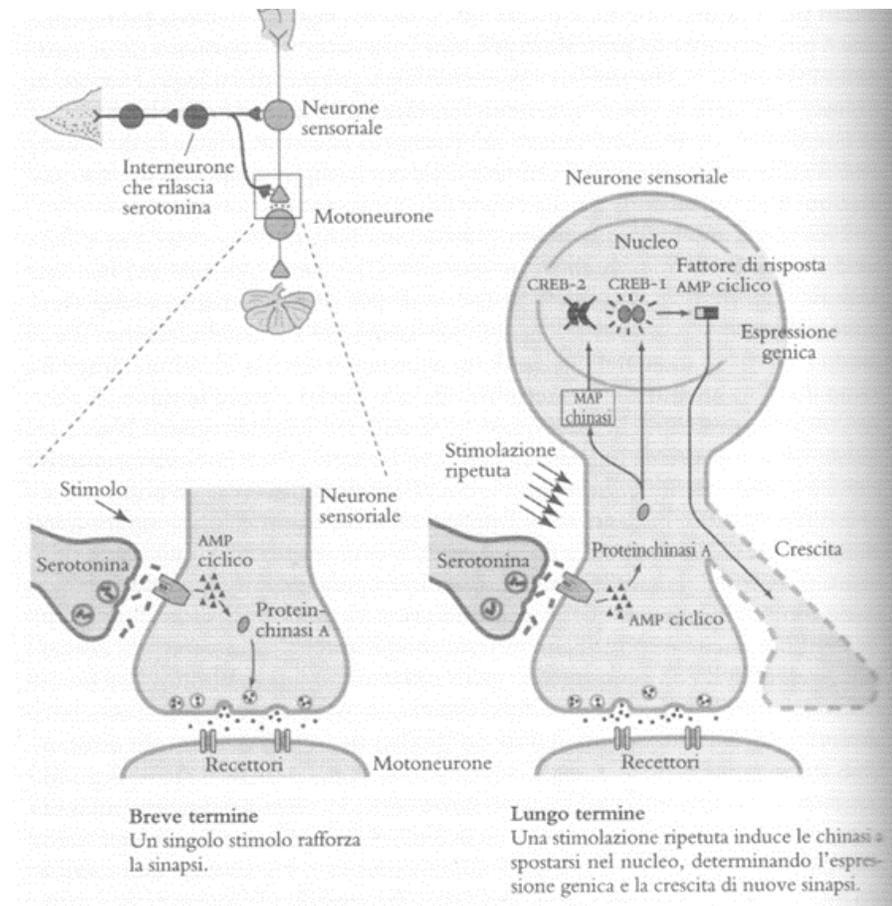


16-4. Le molecole coinvolte nella memoria a breve termine. Sia l'applicazione di serotonina alla terminazione di un neurone sensoriale (1), sia l'iniezione di AMP ciclico nel neurone (2), sia l'iniezione dell'unità catalitica della proteinchinasi A (3) determinano un rilascio incrementato del neurotrasmettitore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

# La biologia della memoria IX



18-4. Le variazioni che sono alla base della memoria a breve e a lungo termine in un singolo neurone sensoriale e in un singolo motoneurone.

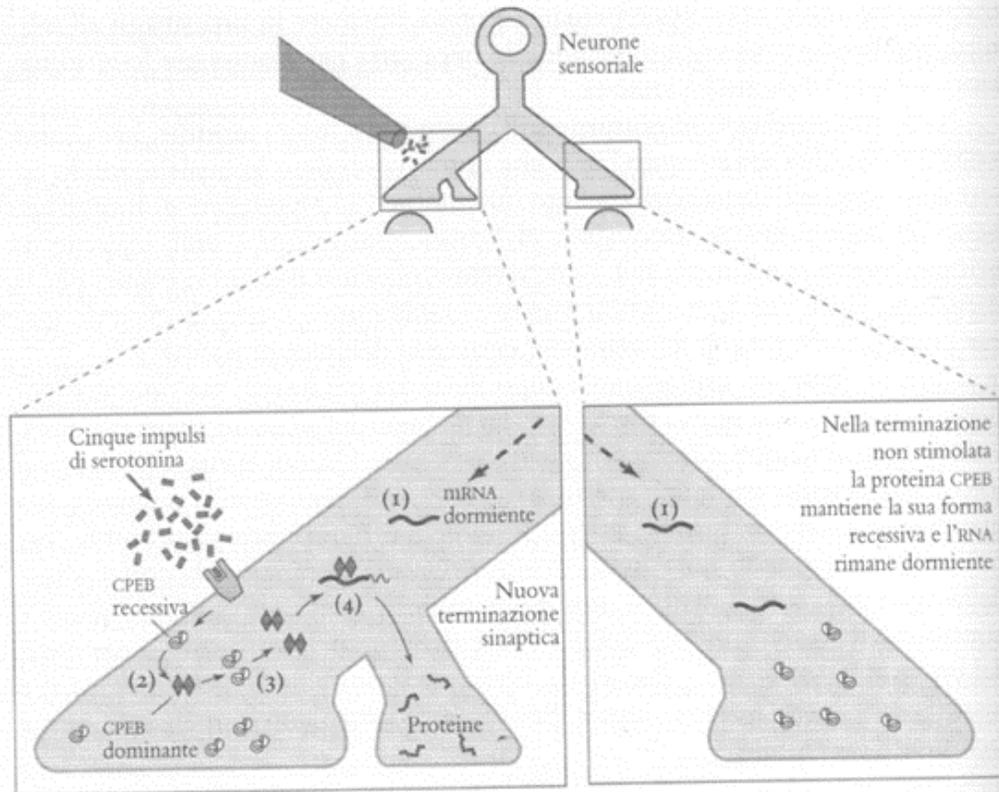


19-1. I meccanismi molecolari del rafforzamento a breve e a lungo termine.

# La biologia della memoria X

256

Alla ricerca della memoria



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 assionali (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 autopertuante 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.