

Corso di Laurea in Scienze e Tecniche Psicologiche  
Insegnamento di Psicobiologia II

*Prof.ssa Giorgia Committeri*

# Apprendimento e memoria

## *Parte II*

### *(meccanismi cellulari)*

# Meccanismi cellulari della memoria non dichiarativa (implicita)

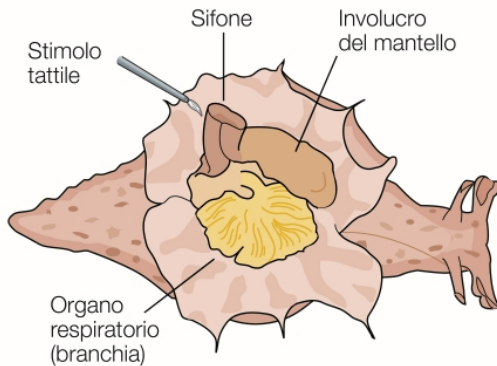
Lumaca marina (*Aplysia californica*)

- La conservazione a breve termine delle tracce relative a forme semplici di apprendimento (abitudine, sensibilizzazione, condizionamento) dipende da modificazioni funzionali dell'efficacia della trasmissione sinaptica
- La conservazione a lungo termine dipende dalla sintesi di nuove proteine nel nucleo e da modificazioni strutturali



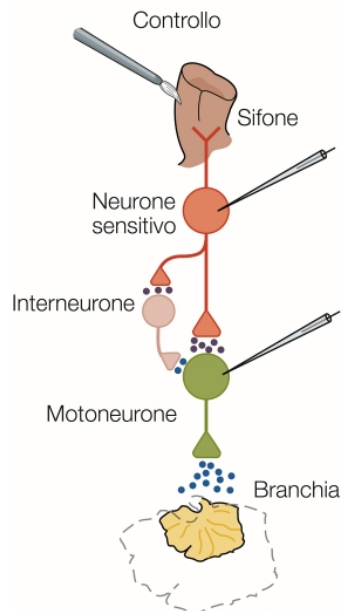
# Memoria implicita: l'abitudine

## A Dispositivo sperimentale

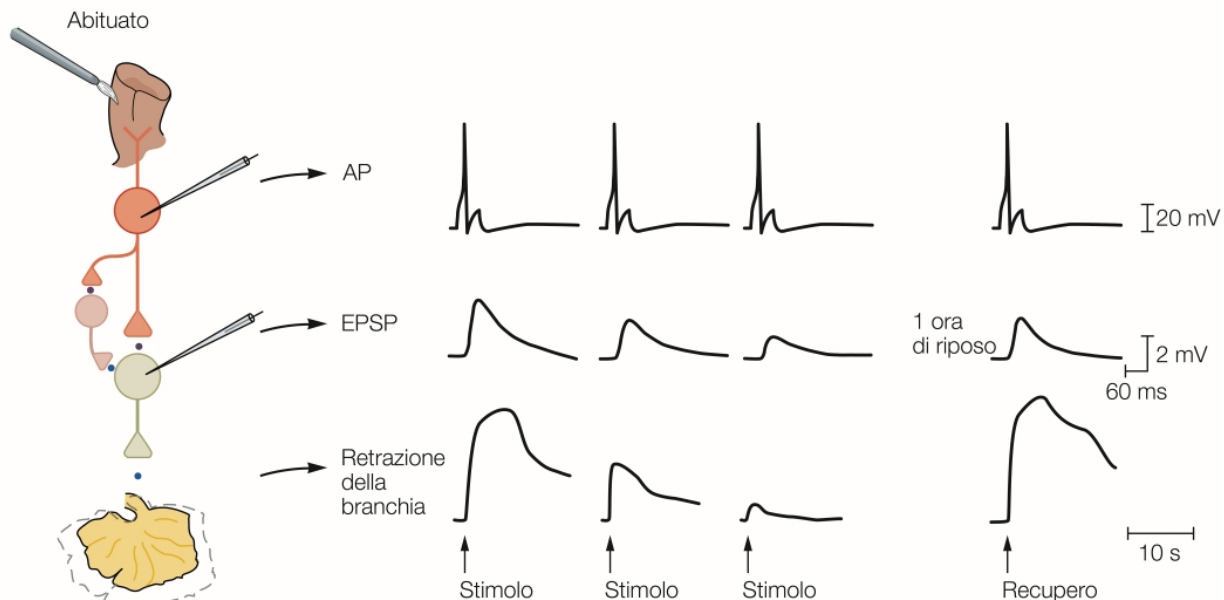


- In presenza di stimoli innocui ripetuti, depressione presinaptica nella trasmissione degli impulsi
- Processo omosinaptico
- A breve termine = da qualche minuto a qualche ora

### B Circuito del riflesso di retrazione della branchia

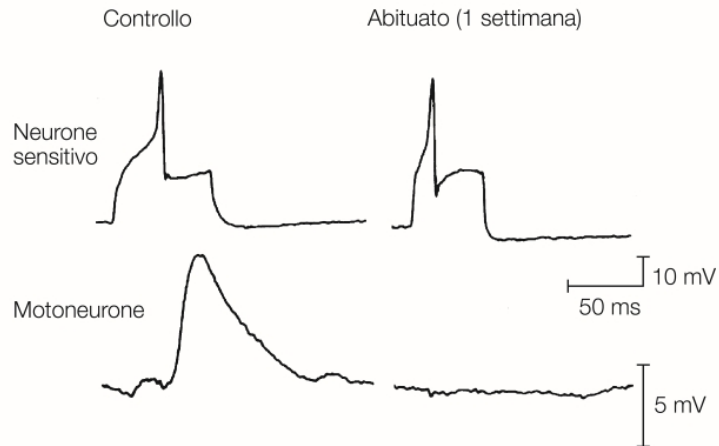


### C Abitudine



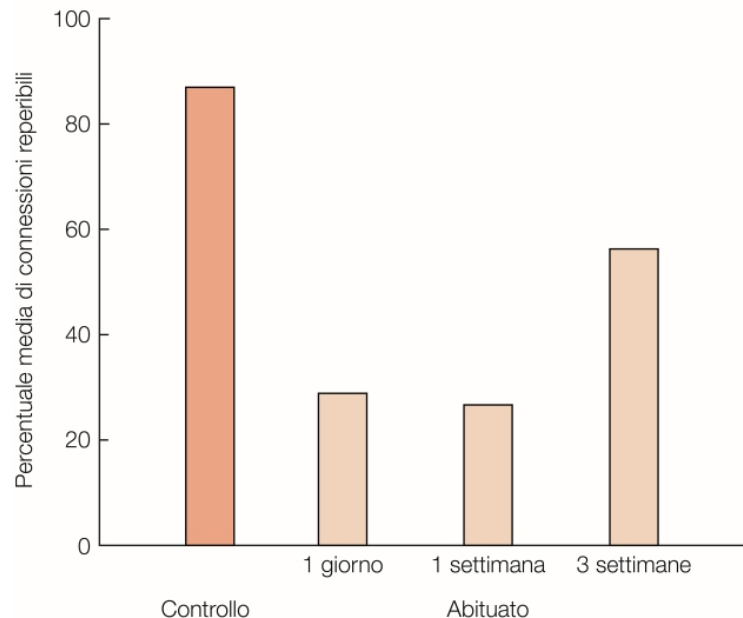
# Memoria implicita: l'abitudine

A Depressione dei potenziali sinaptici per abitudine di lungo termine



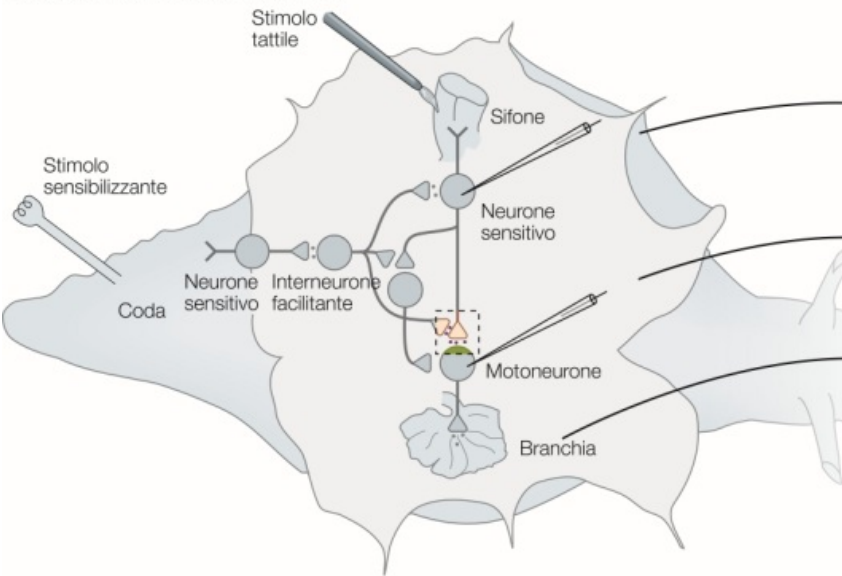
- A lungo termine, diminuzione dei bottoni sinaptici dei neuroni sensitivi
- Importanza dell'addestramento intervallato

B Inattivazione delle connessioni sinaptiche per abitudine di lungo termine

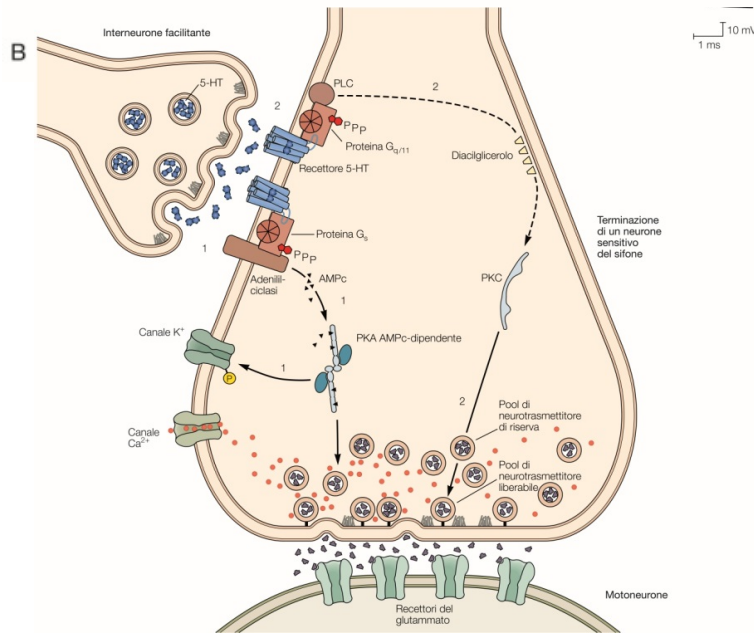


# Memoria implicita: la sensibilizzazione

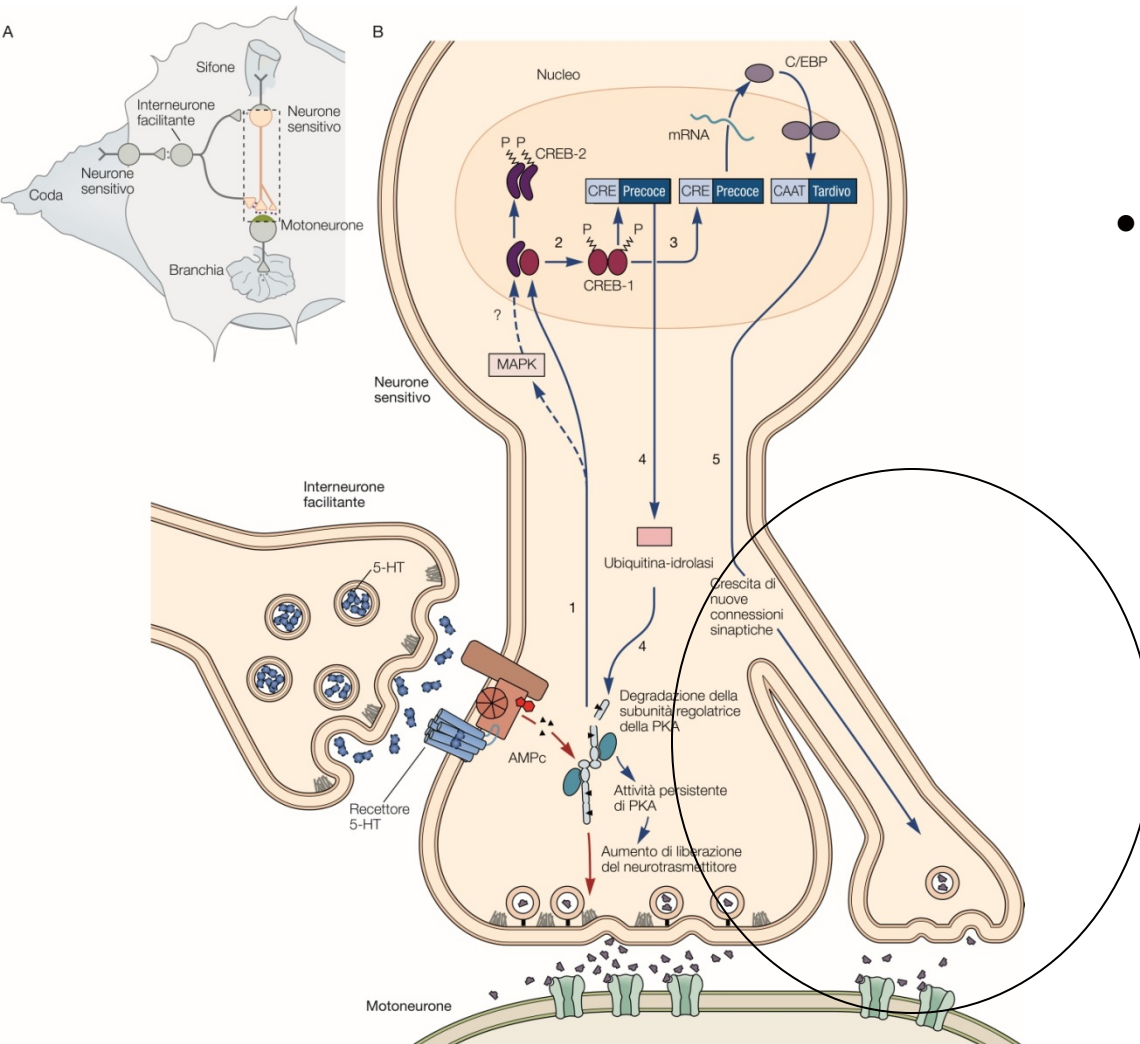
A Sensibilizzazione della branchia



- In presenza di stimoli nocivi (es. colpo sulla coda), facilitazione presinaptica nella trasmissione degli impulsi
- Processo eterosinaptico: uno stimolo applicato ad una via nervosa (es. coda) diviene capace di determinare modifiche dell'efficacia dei riflessi in altre vie nervose (es. Sifone)
- Interneuroni modulatori/facilitanti (il più conosciuto libera serotonina)
- A breve termine: attraverso vie intracellulari di secondo messaggero (AMPC), modifica di proteine preesistenti, che aumentano disponibilità e liberazione del neurotrasmettitore

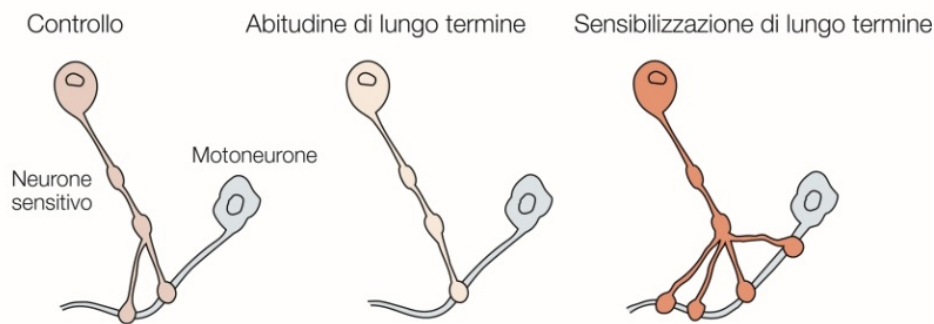
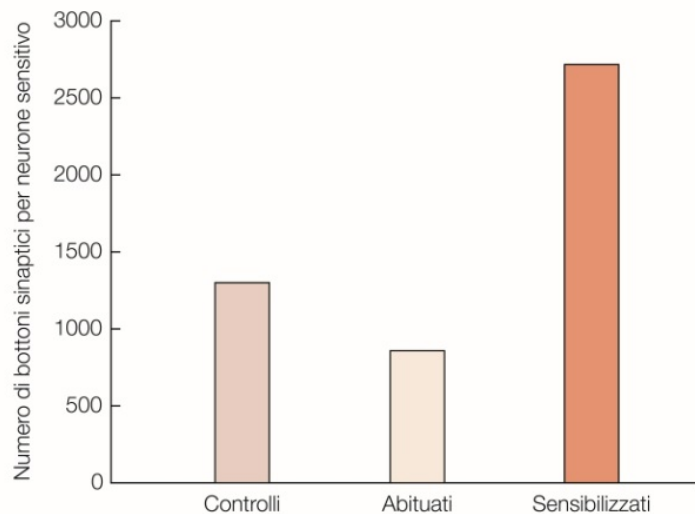


# Memoria implicita: la sensibilizzazione

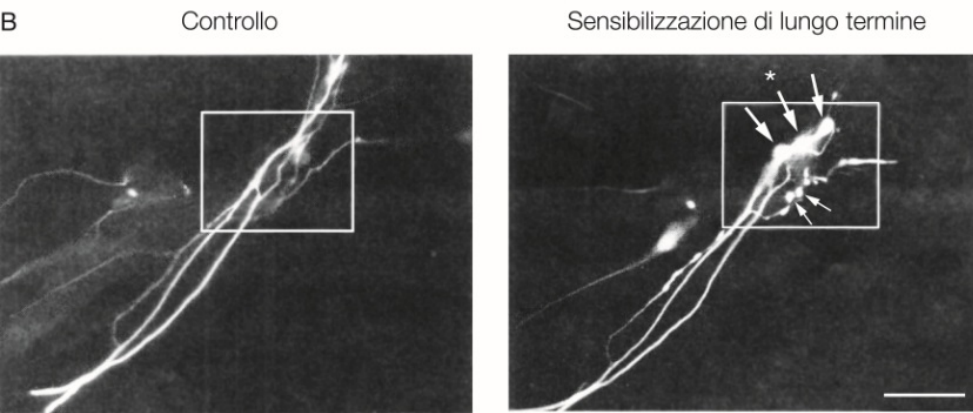


- A lungo termine: crescita di nuove connessioni sinaptiche nei neuroni sensitivi, sempre attraverso vie intracellulari di secondo messaggero (AMPC), ma che raggiungono il nucleo e attivano geni che sintetizzano nuove proteine

## A Modificazioni anatomiche di lungo termine



B



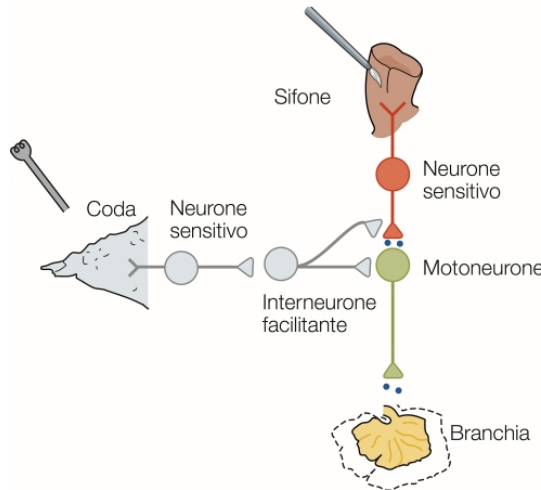
# Abitudine e sensibilizzazione a lungo termine

- Modifiche strutturali delle terminazioni presinaptiche nei neuroni sensitivi
- Il consolidamento richiede tre diversi processi: espressione genica, sintesi di nuove proteine e neoformazione (o eliminazione) di connessioni sinaptiche

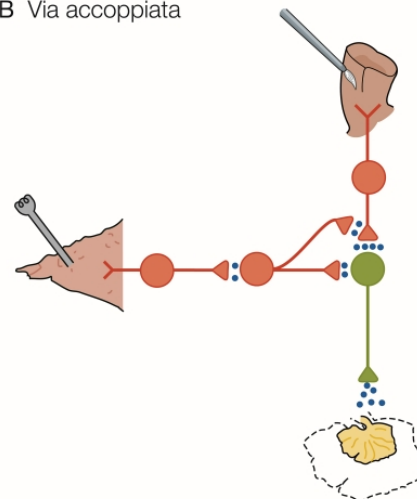
# Memoria implicita: condizionamento classico

- Forma di apprendimento più complesso (associativo)
- Il riflesso di retrazione della branchia di Aplysia va incontro a rinforzo sia per sensibilizzazione che per condizionamento classico
- Il meccanismo cellulare presinaptico del cond. classico è in parte un perfezionamento del meccanismo di sensibilizzazione che ha luogo nella stessa via nervosa
- Critico l' accoppiamento temporale: lo stimolo condizionato (sifone) deve precedere di poco quello incondizionato (coda)

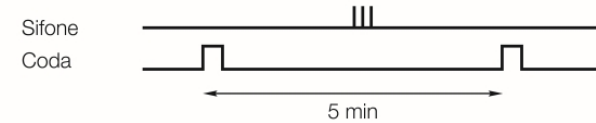
A Via non accoppiata



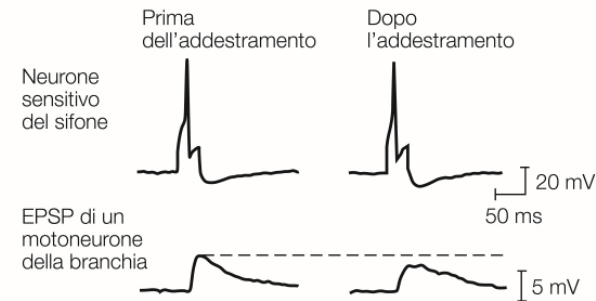
B Via accoppiata



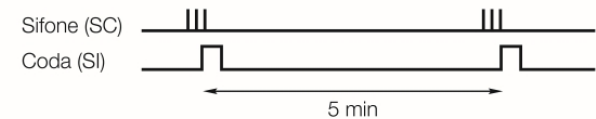
1 Stimolazione non accoppiata



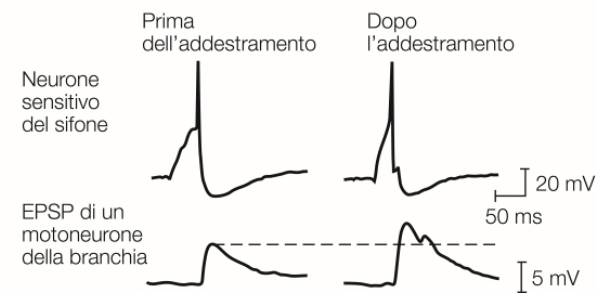
2 Risposte della cellula



1 Stimolazione accoppiata

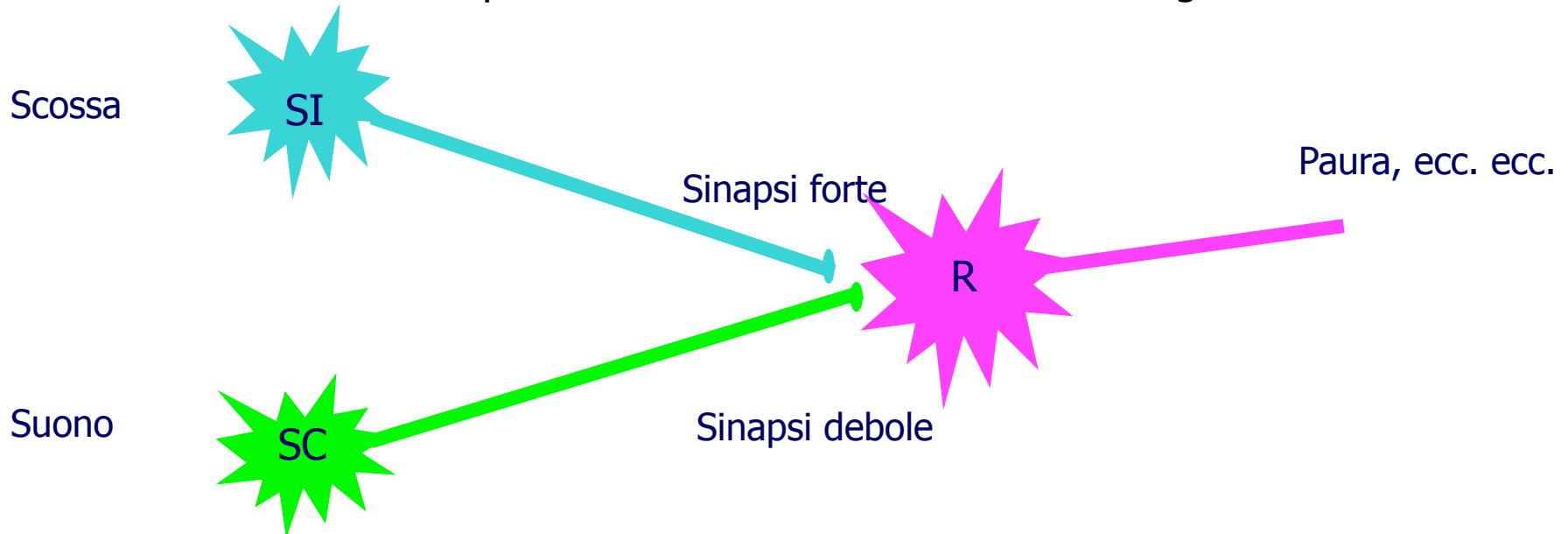


2 Risposte della cellula



# Memoria implicita: condizionamento classico

- L'enzima adenilil-ciclasa è sensibile agli equivalenti molecolari sia dello stimolo condizionato (potenziali d'azione nel neurone sensitivo ed ingresso di  $\text{Ca}^{2+}$ ) che di quello incondizionato (rilascio di serotonina da parte dell'interneurone facilitante)...
- ...*rilevatore di coincidenza*
- Modello semplice nei mammiferi: risposta emozionale condizionata (ad es. un tono -SC- associato ad una scossa elettrica alla zampa -SI- produce la stessa reazione comportamentale/vegetativa/ormonale)
- **Potenziamiento** di sinapsi deboli nel nucleo laterale dell' amigdala

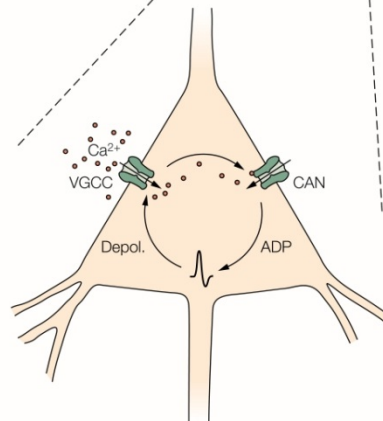
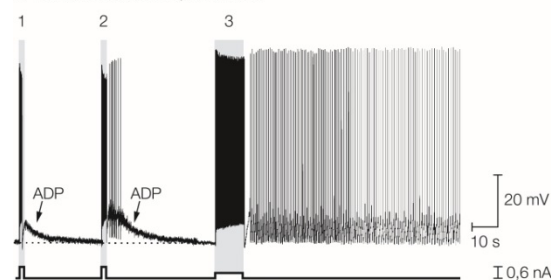


# Meccanismi cellulari della memoria dichiarativa (esplicita)

- La memoria di lavoro a breve termine dipende da una persistente attività neurale della corteccia prefrontale

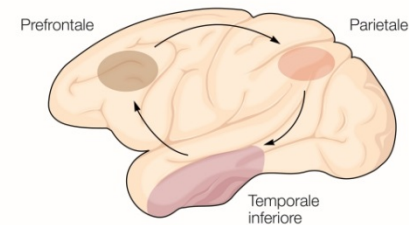


A Scarica intrinseca persistente

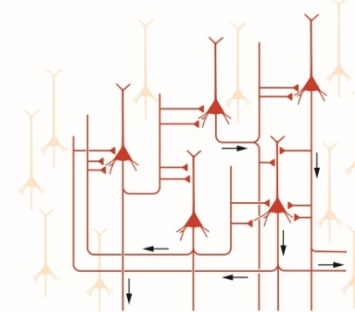


B Attività riverberante persistente della rete

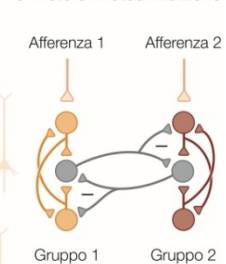
1 Interazioni sinaptiche di lungo raggio



2 Rete eccitatoria locale

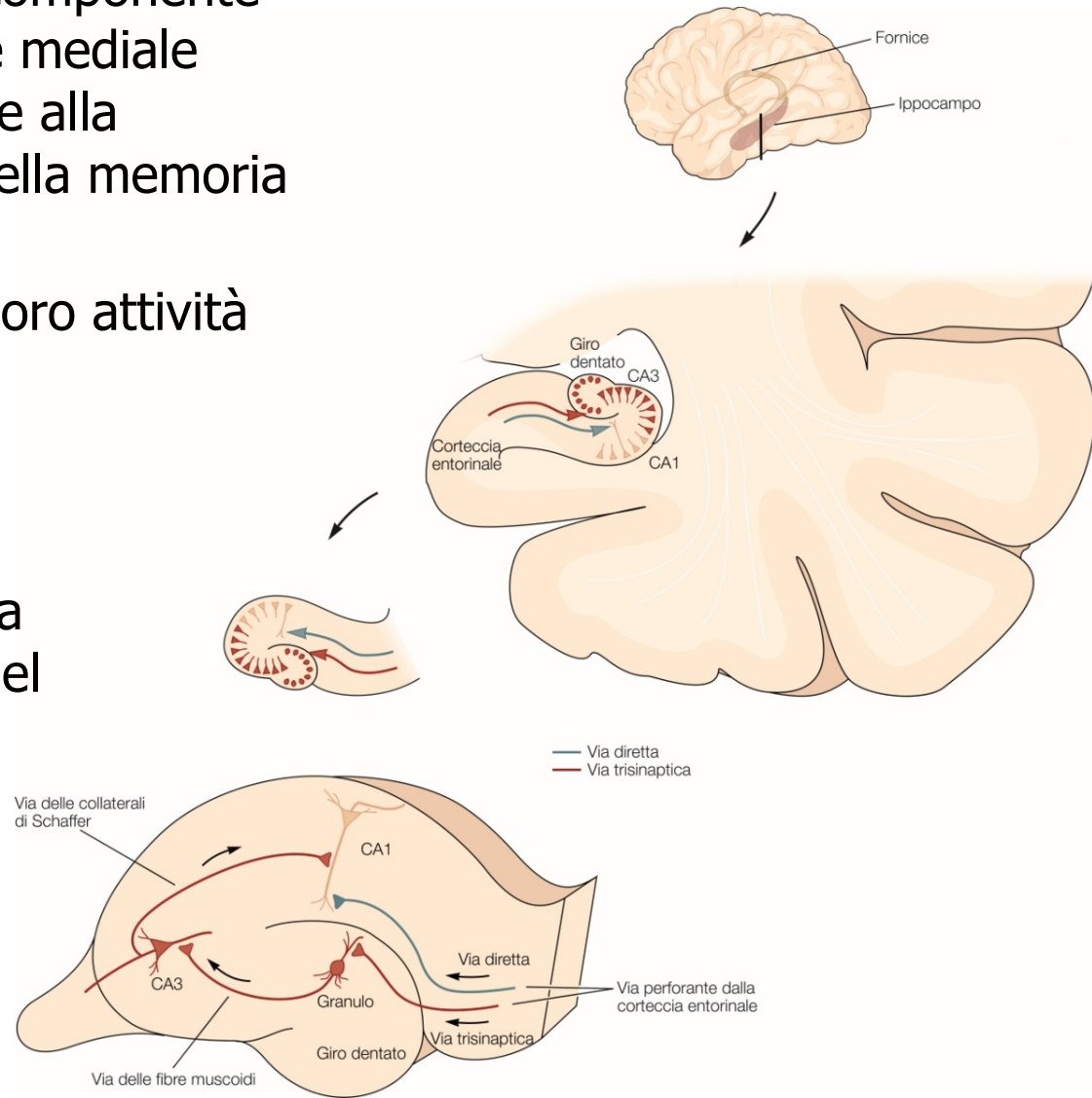


3 Rete di mutua inibizione



# Meccanismi cellulari della memoria dichiarativa (esplicita)

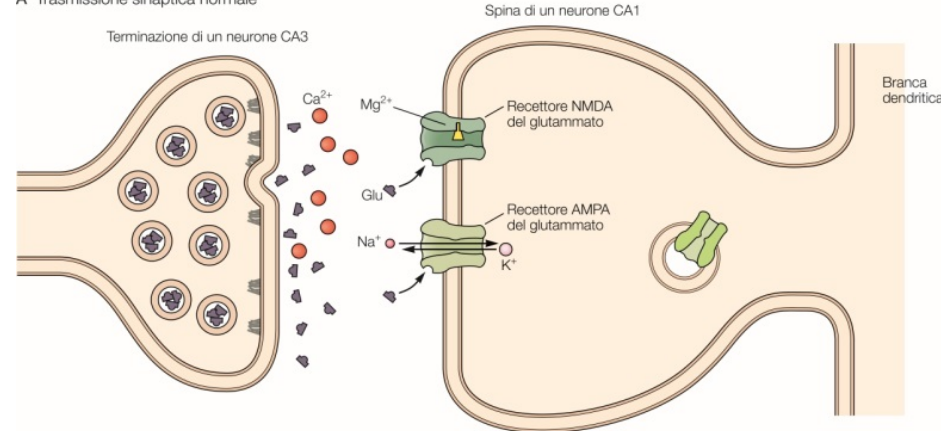
- Nei vertebrati superiori, un componente critico del sistema temporale mediale deputato al consolidamento e alla conservazione delle tracce della memoria esplicita è l' **ippocampo**
- Vie sensibili alla storia della loro attività pregressa
- L' applicazione di una breve scarica di stimoli ad alta frequenza (tetano) determina un aumento dell' ampiezza del PPSE nei neuroni bersaglio
- Facilitazione chiamata **potenziamento a lungo termine** (*long term potentiation, LTP*)



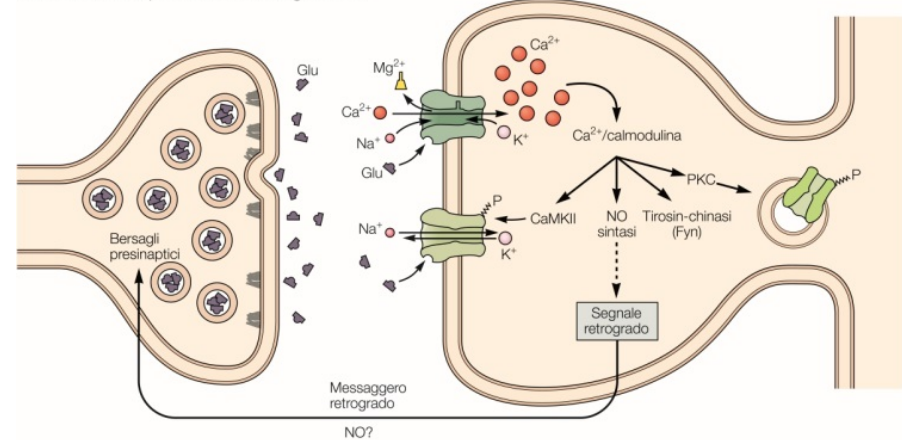
# LTP associativo

- La via delle collaterali di Schaffer (da CA3 a **CA1**, dove scoperte le place cells) richiede l'attivazione dei recettori-canali per il glutammato di tipo NMDA
- Recettore sia voltaggio-dipendente che neurotrasmettitore-dipendente: occorre la presenza di glutammato e la depolarizzazione del potenziale di membrana da parte della scarica di parecchi assoni afferenti (*cooperatività*)
- = devono entrare simultaneamente in attività sia il neurone presinaptico che quello postsinaptico (*associatività*)

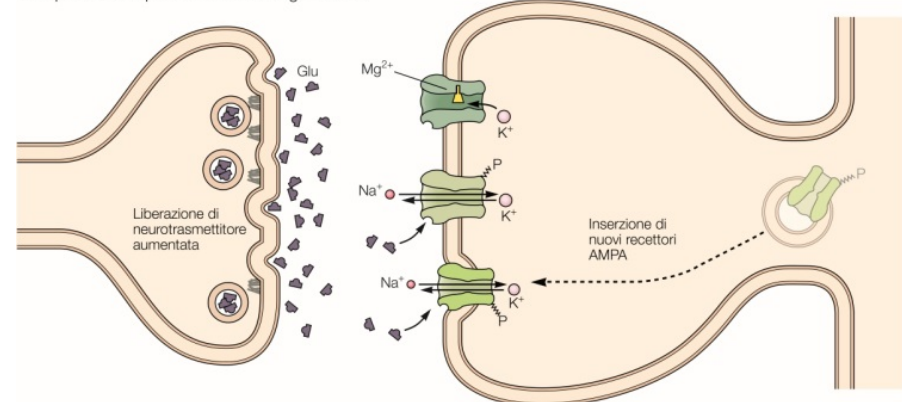
A Trasmissione sinaptica normale



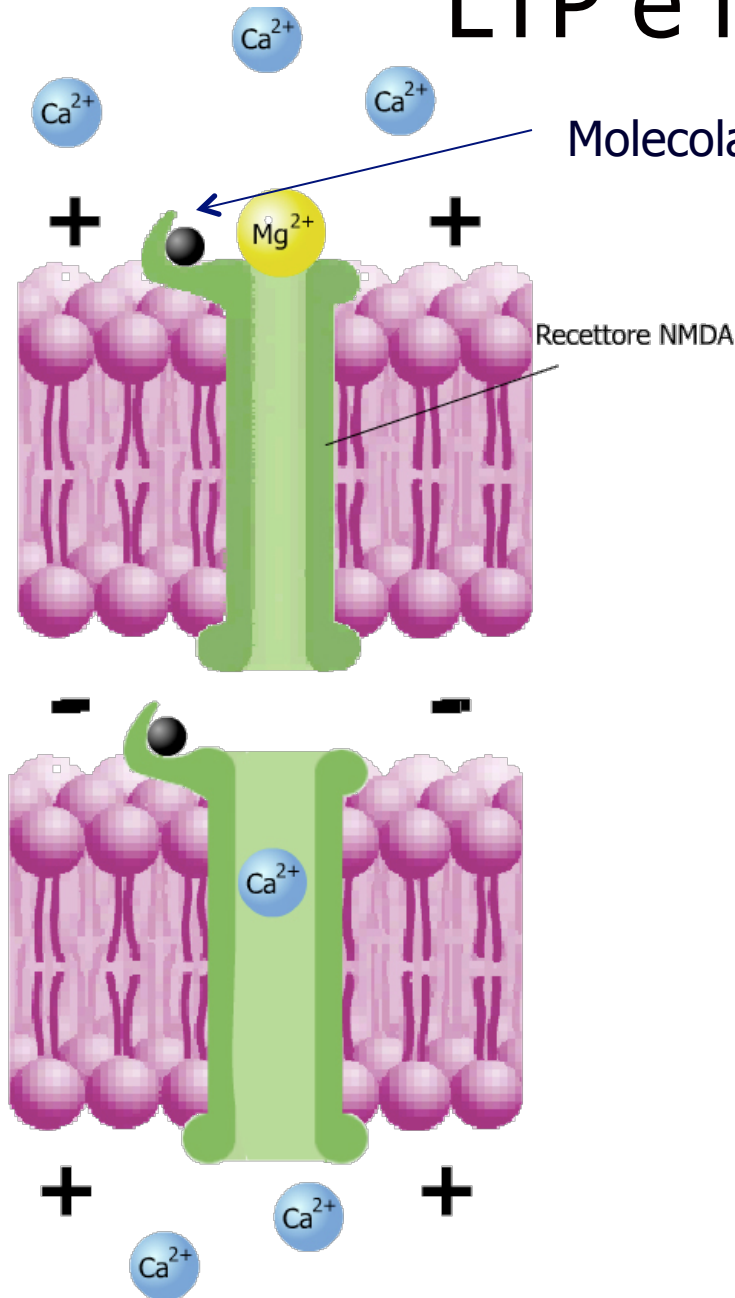
B Induzione di un potenziamento a lungo termine



C Espressione di potenziamento a lungo termine

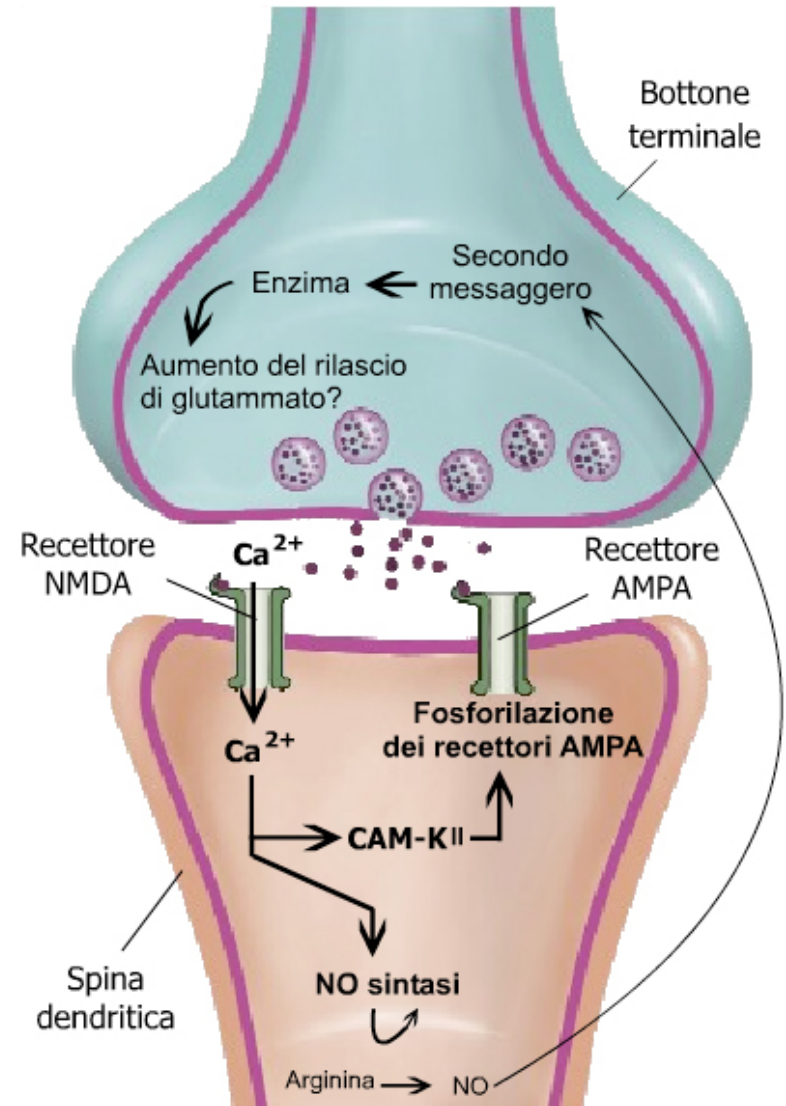


# LTP e recettori NMDA



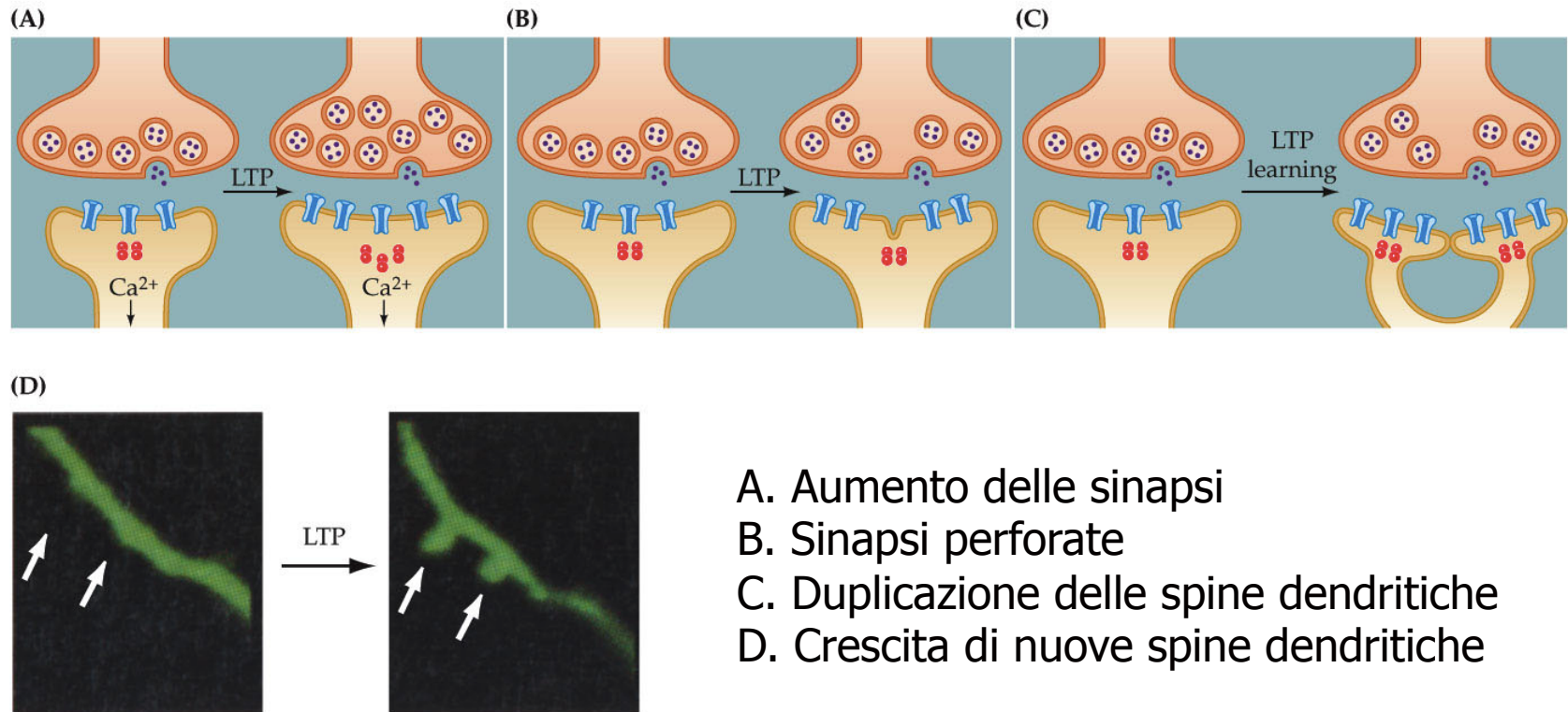
- Il canale del recettore NMDA si apre solo quando:
  - arriva il glutammato dalla cellula pre-sinaptica...
  - ...e la cellula post-sinaptica è depolarizzata
- = il rafforzamento delle sinapsi si verifica quando le molecole del neurotrasmettitore si legano con i recettori postsinaptici situati su una spina dendritica già depolarizzata

- L'ingresso di ioni calcio ha due effetti principali:
- Effetto locale sui recettori AMPA per il glutammato già esistenti nella cellula post-sinaptica: aumentano numero e sensibilità, quindi la cellula è più sensibile all'eccitazione del neurone pre-sinaptico e una sinapsi debole si trasforma in forte.
- Effetto di molecole o ioni che attraversano la sinapsi all'indietro, raggiungono il bottone terminale della cellula pre-sinaptica e probabilmente contribuiscono ad aumentare la produzione di glutammato.



# Effetti a lungo termine del LTP

- Anche alterazioni morfologiche della struttura sinaptica



- LTP di lunga durata (LTP tardivo, che dura almeno 24 ore) necessita di sintesi proteica nel soma

# Apprendimento e plasticità sinaptica

- LTP è la verifica diretta del principio proposto nel 1949 da Donald O. Hebb: un modello **teorico** sul modo in cui i neuroni supportano l'apprendimento
- Hebb voleva spiegare in termini di reti neurali (ipotetiche) le leggi dell'apprendimento formulate sperimentalmente dai comportamentisti, quindi con particolare riferimento al condizionamento classico ed operante
- Partendo da alcuni punti fermi (le leggi del comportamentismo, le modalità di funzionamento neurale e la stabilità numerica delle popolazioni di neuroni) Hebb concluse che la sinapsi neurale deve potersi modificare per supportare l'apprendimento e ne individuò (per via puramente teorica) anche il meccanismo

# La legge di Hebb

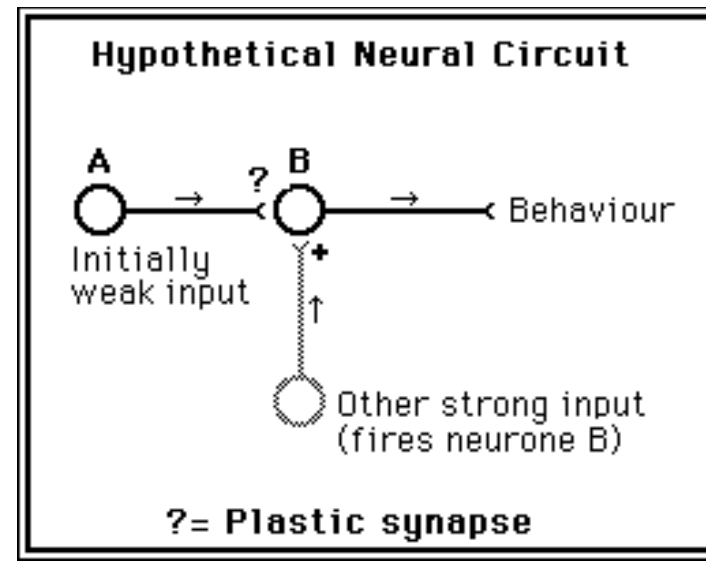
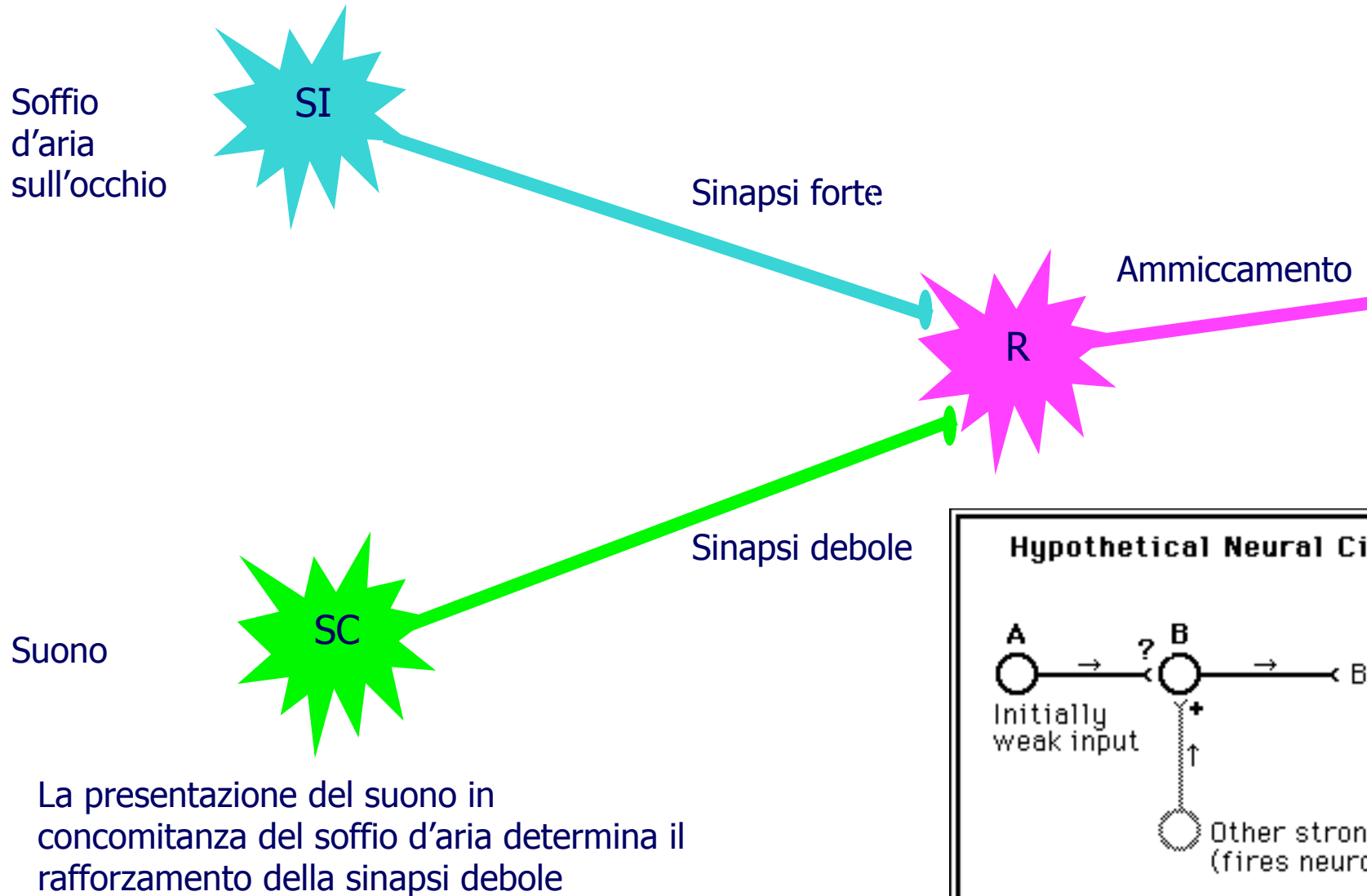
“Se un neurone A è abbastanza vicino ad un neurone B da contribuire ripetutamente o in maniera duratura alla sua eccitazione, allora ha luogo in entrambi i neuroni un processo di crescita o di cambiamento metabolico tale per cui l'efficacia di A nell'eccitare B viene accresciuta”. The Organization of behaviour. A neuropsychological theory (1949)



Let us assume that the persistence or repetition of a reverberatory activity (or “trace”) tends to induce lasting cellular changes that add to its stability. . . . When an axon of cell A is near enough to excite a cell B and repeatedly or persistently takes part in firing it, some growth process or metabolic change takes place in one or both cells such that A’s efficiency, as one of the cells firing B, is increased.

= la coattivazione sincrona del neurone presinaptico e del neurone postsinaptico rafforza la sinapsi (= due neuroni che scaricano assieme si potenziano reciprocamente)

# Legge di Hebb e condizionamento classico



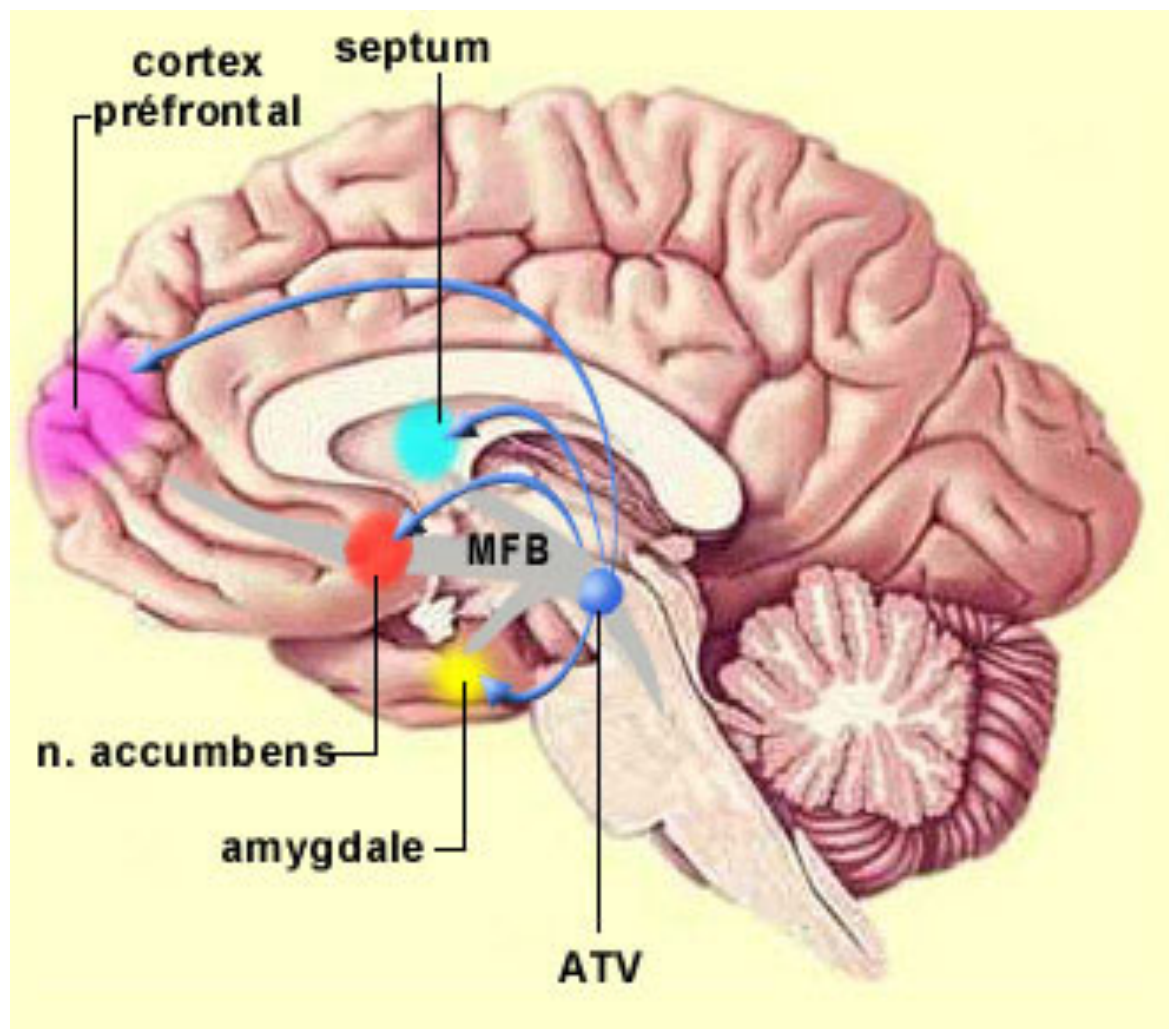
# Depressione a lungo termine (LTD)

- Diminuzione a lungo termine nell'eccitabilità di un neurone ad un particolare input sinaptico (somministrato a bassa frequenza per un periodo di tempo sufficientemente lungo)
- LTP
- Frequenze  $> 10$  Hz
- Cellula postsinaptica depolarizzata
- Aumento recettori AMPA
- Implicazione recettori NMDA
- LTD
- Frequenze  $< 10$  Hz
- Cellula postsinaptica debolmente depolarizzata o iperpolarizzata
- Diminuzione recettori AMPA
- Implicazione recettori NMDA

# Apprendimento e rinforzo

- Scoperta dei circuiti cerebrali del rinforzo (Olds & Milner, 1954): un altro esempio di serendipità
- La stimolazione di molte parti del cervello è rinforzante
- La localizzazione migliore e più attendibile è nel fascicolo proencefalico mediale (fascio di assoni che attraversano mesencefalo e proencefalo basale, passando attraverso l'ipotalamo laterale)
- Ruolo chiave dei neuroni dopaminergici
  - sistema mesolimbico: dall'area tegmentale ventrale (ATV) del mesencefalo proietta verso diverse regioni proencefaliche, inclusi amigdala, ippocampo e **nucleo accumbens (NA)**
  - sistema mesocorticale: dall'ATV proietta alla neocorteccia, corteccia limbica e ippocampo

- Uomo



# I circuiti del rinforzo

- La stimolazione elettrica rinforzante del fascicolo proencefalico mediale o della ATV, come la somministrazione di droghe (ad es. cocaina e anfetamina), provoca rilascio di dopamina nel nucleo accumbens
- Anche la presenza di rinforzi naturali come l'acqua, il cibo, il partner sessuale, stimola produzione di dopamina nel NA
- Studi di imaging nell'uomo mostrano che stimoli rinforzanti attivano NA
- Però...anche stimoli avversivi possono causare il rilascio di dopamina in varie parti del cervello (incluso NA)
- E...il sistema di rinforzo non si attiva automaticamente in presenza di uno stimolo particolare: **la sua attivazione dipende dallo stato dell'organismo**

# I circuiti del rinforzo

- Il sistema di rinforzo dopaminergico è attivato soprattutto da rinforzi **inattesi (novità)**
  - E' più facile indurre LTP nel campo CA1 di ratti appena esposti ad un ambiente nuovo e un farmaco bloccante dei recettori della dopamina previene questa facilitazione
  - Uomo: miglior ricordo di parole presentate in contesti nuovi, che al momento della presentazione hanno attivato ATV
- Il sistema di rinforzo dopaminergico è attivato anche dall'**anticipazione** di uno stimolo rinforzante (ad es. possibilità di vincere dei soldi)
  - Aumentata attivazione di ATV e di aree connesse (incluso NA)
  - Maggior ricordo di foto viste durante l'anticipazione
- Ruolo della corteccia prefrontale (input eccitatorio all'ATV): formulazione di strategie, pianificazione, valutazione processi diretti ad uno scopo, ecc.

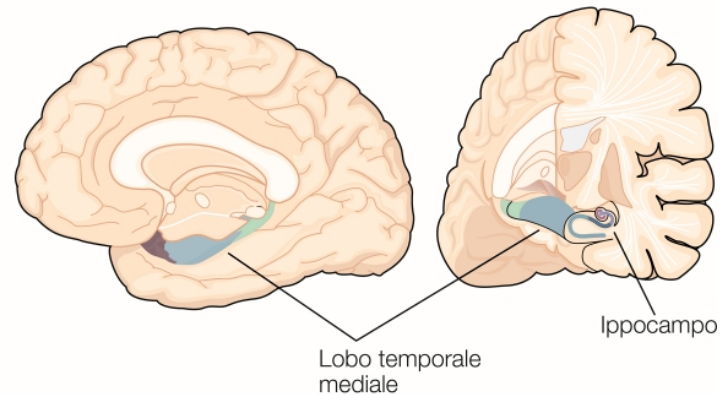
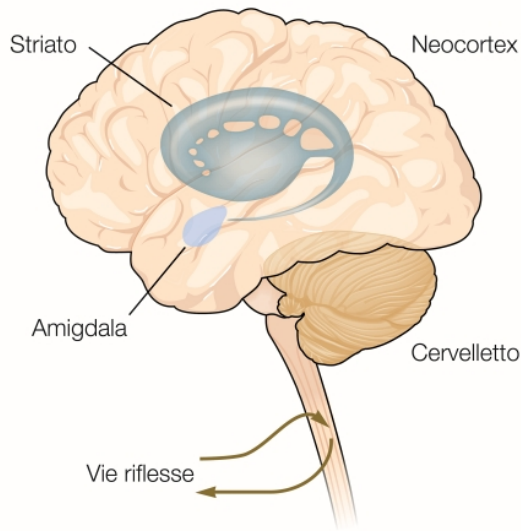
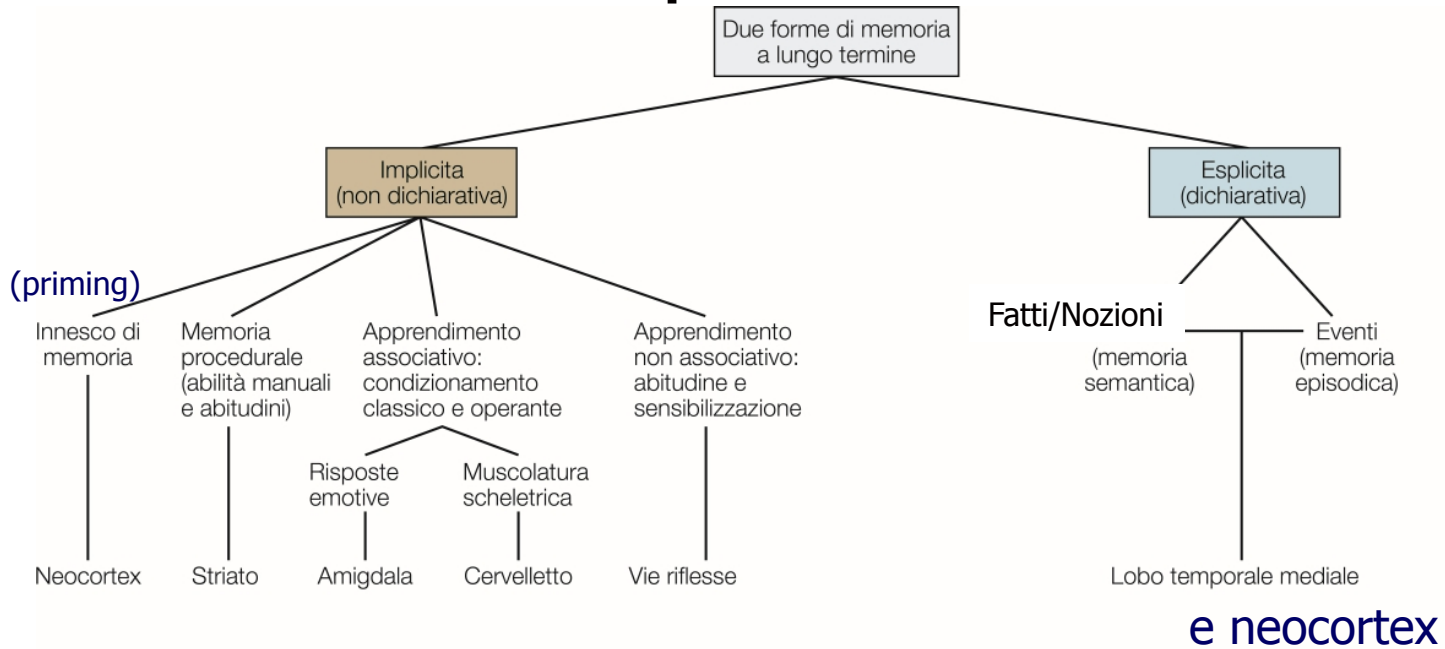
# Rinforzo e LTP

- Il condizionamento operante implica il rafforzamento delle sinapsi localizzate sui neuroni appena attivati
- LTP è essenziale al condizionamento strumentale e la dopamina è indispensabile per LTP di lunga durata
  - La presenza di dopamina e l'attivazione dei recettori NMDA nel NA sono necessari al condizionamento operante
- La dopamina facilita LTP in varie parti del cervello (NA, amigdala, corteccia prefrontale): modula la plasticità sinaptica di lunga durata nelle regioni del cervello coinvolte nell'apprendimento
  - La somministrazione di L-DOPA 90 minuti prima di sessioni di apprendimento di un vocabolario di parole nuove, ne facilita l'apprendimento e/o il recupero (Knecht et al., 2004)

# Apprendimento e neurogenesi

- Nell'ippocampo del cervello adulto è possibile la produzione di nuovi neuroni (come nel bulbo olfattivo)
- L'addestramento al compito di tipo associativo (ma non quello al compito di tipo stimolo-risposta, che non coinvolge l'ippocampo) nel labirinto opalescente di Morris raddoppia il numero di nuovi neuroni nel giro dentato
- LTP si stabilisce più facilmente nei neuroni neo-formati
- La **neurogenesi**, e lo stabilirsi delle nuove connessioni, richiede una considerevole quantità di tempo (di beneficio solo a lungo termine)
- Neurogenesi come meccanismo che facilita la plasticità sinaptica (riserva di neuroni sempre disponibili a partecipare alla formazione di nuove memorie)?

# Ricapitolando...



# Il contributo di Eric Kandel

## **Biology and the Future of Psychoanalysis: A New Intellectual Framework for Psychiatry Revisited**

Eric R. Kandel, M.D.  
(Am J Psychiatry 1999; 156:505–524)

## **Psychotherapy and the Single Synapse: The Impact of Psychiatric Thought on Neurobiological Research**

**Eric R. Kandel, M.D.**

J Neuropsychiatry Clin Neurosci 13:2, Spring 2001

The title of this lecture is at best premature and more likely absurd, but I have adopted it for two reasons. In the first place, I want to emphasize the continuing tension between biologic and psychologic explanations of behavior. Secondly, I want to consider the simplistic but perhaps useful idea that the ultimate level of resolution for understanding how psychotherapeutic intervention works is identical with the level at which we are currently seeking to understand how psychopharmacologic intervention works—the level of individual nerve cells and their synaptic connections.

## **Toward a Neurobiology of Psychotherapy: Basic Science and Clinical Applications**

**Amit Etkin, M.Phil, Ph.D.  
Christopher Pittenger, M.D., Ph.D.  
H. Jonathan Polan, M.D.  
Eric R. Kandel, M.D.**

(The Journal of Neuropsychiatry and Clinical  
Neurosciences 2005; 17:145–158)

# Esercitazioni

- Le memorie implicite:
  - a) Si basano su cambiamenti dell'efficienza sinaptica
  - b) Si basano su cambiamenti strutturali
  - c) Possono essere sia a breve che a lungo termine
  - d) Tutte le precedenti
- Nella sensibilizzazione:
  - a) Diminuisce la liberazione di neurotrasmettitore nella sinapsi
  - b) Diminuisce il numero di bottoni terminali del neurone presinaptico
  - c) Aumenta la liberazione di neurotrasmettitore nella sinapsi
  - d) Il processo è omosinaptico

# Esercitazioni

- Nelle memorie implicite a lungo termine:
  - a) Si osservano modifiche strutturali nelle terminazioni presinaptiche
  - b) Si osservano modifiche dell'efficienza sinaptica
  - c) I cambiamenti hanno durata limitata
  - d) Nessuna delle precedenti
- Nel riflesso condizionato di retrazione dell'Aplysia:
  - a) L'accoppiamento temporale tra gli stimoli non è critico
  - b) Dopo l'accoppiamento aumenta la risposta del neurone sensitivo
  - c) La stimolazione della coda deve precedere di poco quella del sifone
  - d) La stimolazione del sifone deve precedere di poco quella della coda

# Esercitazioni

- Nelle memorie esplicite a lungo termine:
  - a) Sono implicati meccanismi di consolidamento mediati dalla formazione ippocampale
  - b) Sono implicati meccanismi di facilitazione presinaptica dei sistemi sensorimotori
  - c) Sono particolarmente implicati il cervelletto e i gangli della base
  - d) Tutte le precedenti
- Nel potenziamento a lungo termine (LTP) ippocampale si osserva:
  - a) Un rafforzamento della risposta dei neuroni del campo CA1 in seguito ad una stimolazione ad alta frequenza
  - b) Aumento di rilascio di glutammato
  - c) Simultanea attività del neurone presinaptico e di quello postsinaptico
  - d) Tutte le precedenti