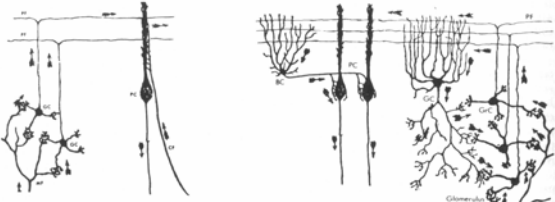


LA NEUROTRASMISSIONE



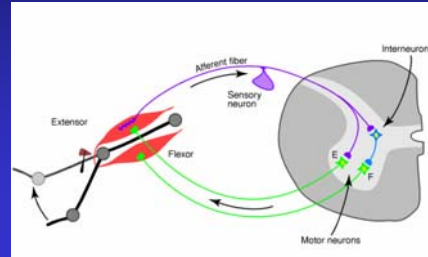
Cajal, 1911 (metodo di Golgi)

Nascita del concetto di sinapsi:

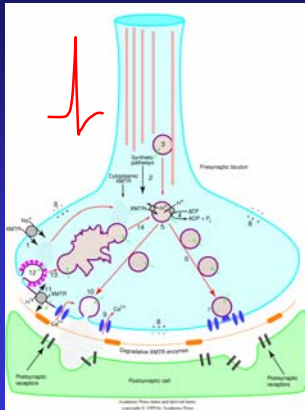
osservazioni funzionali sui riflessi spinali (Sherrington).

- Verso obbligato (sensoriale → motorio; recettore → effettore)
- Ritardo sinaptico (ritardi multipli)
- Riflessi eccitatori ed inibitori

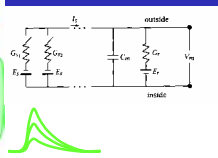
**SINAPSI=CONNESSIONE
SENZA CONTATTO**



Processo di neurotrasmissione:



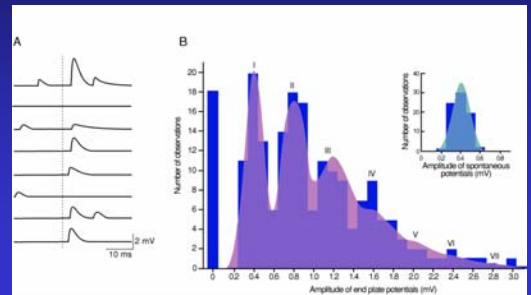
- potenziale d'azione presinaptico
- depolarizzazione del terminale
- apertura VSCCs
- ingresso di Ca^{2+}
- liberazione del neurotrasmettitore
- diffusione del neurotrasmettitore
- legame del neurotrasmettitore
- apertura dei canali ionici
- influsso di corrente postsinaptico
- depolarizzazione postsinaptica



Teoria quantale

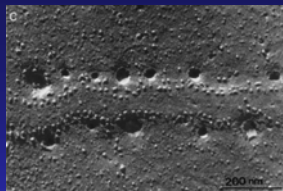
- EPSPs
- Minis
- Distribuzioni gaussiane multimodali

1. Gli EPSCs mostrano fluttuazioni di ampiezza multiple del mEPSC
2. I quanti sono identificabili con le vescicole sinaptiche

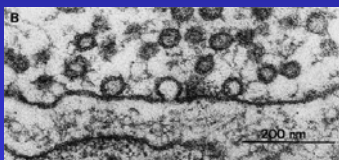


Il quanto corrisponde ad una vescicola sinaptica: ipotesi

1 quanto = 1 vescicola



(EM a scansione)

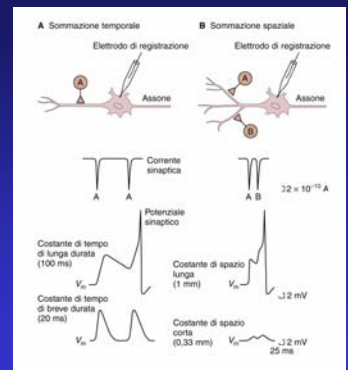


Fusione vescicolare

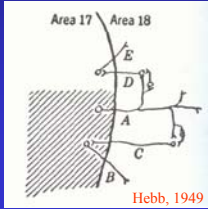
(EM a trasmissione)

Mediante la trasmissione sinaptica chimica è possibile:

- Modulare l'intensità della risposta
- Determinare il segno della risposta (eccitatoria o inibitoria)
- Introdurre nella risposta una dinamica temporale
- Memorizzare le dinamiche precedenti
- Generare segnali chimici (qualità) oltre che elettrici
- Modulare numerose funzioni cellulari (metabolismo, espressione genica ecc.)



LE BASI CELLULARI DELL' APPRENDIMENTO E DELLA MEMORIA



Il flusso della memoria, così come esso si verifica nell'esperienza, è dovuto al fatto che ogni pensiero ne ha, per sua natura, un altro che lo segue in ordine regolare

Aristotele,
350 a.C.

Scienze del cervello (neurobiologia)

E' possibile spiegare il funzionamento del cervello in termini cellulari, biochimici e biofisici?

Neuroanatomia,
elettrofisiologia,
biologia cellulare,
biologia dello sviluppo

Scienze della mente (neuroscienze cognitive)

E' possibile spiegare percezioni, concetti, sentimenti in termini biologici?

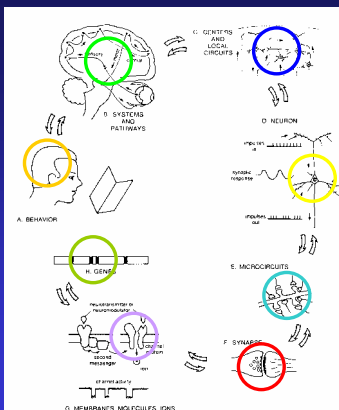
Psicologia cognitiva,
neurocomputazione

I 5 principali temi delle Neuroscienze Cognitive:

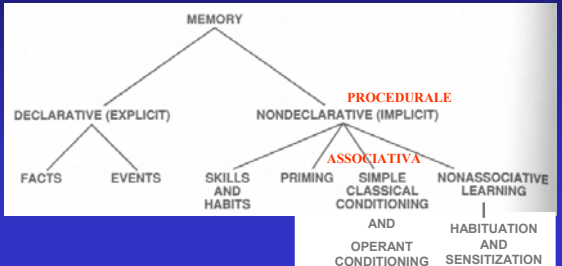
percezione
azione
emozione
linguaggio
apprendimento e memoria

N.B. Alcuni aspetti del comportamento sono di natura innata

Dove risiedono
l'apprendimento
e la memoria ?



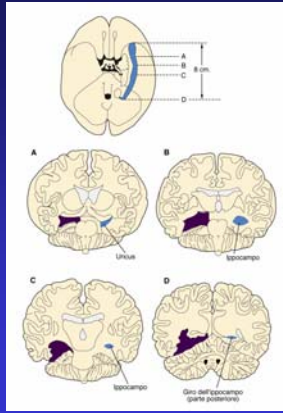
Esistono diverse forme di memoria (distinzione neuropsicologica)



Il paziente H.M.

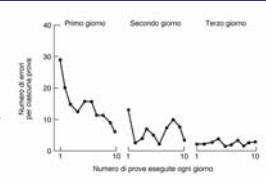
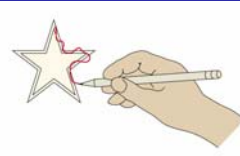
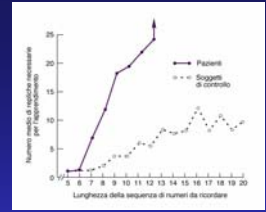
La memoria esplicita è specificamente alterata da lesioni ippocamali e mesotemporali.

M. Alzheimer
epilessia temporale
traumi cranici
alcolismo (Wernike-Korsakoff)
ischemia cerebrale



Memoria esplicita

Memoria implicita



Memoria esplicita:

WHAT
apprendimento con una sola presentazione elaborata per analogia, paragone, inferenza descrivibile verbalmente (dichiarativa) episodica, semantica, relativa ai fatti

Memoria implicita:

HOW
apprendimento con ripetute presentazioni significato adattativo non descrivibile verbalmente relativa a procedure (procedurale)

difesa
ricompensa
prevenzione errori

Contiguità, causalità (fenomeno del blocco), estinzione

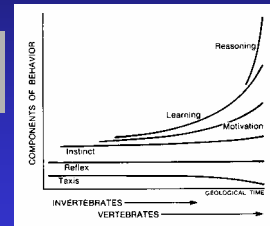
Stimoli ambientali

Apprendimento

Memoria

Selezione

Modifiche geniche (evoluzione)



Modifiche plastiche (ontogenesi e plasticità sinaptica)

L'apprendimento e la memoria hanno funzione adattativa

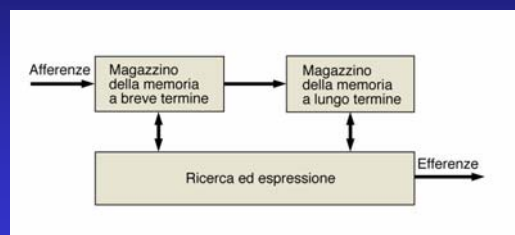
La memoria ha due funzioni principali (distinzione neurofisiologica)

Property	Working memory	Associative memory
Contents	facts, events	facts, events
Duration	milliseconds, seconds (transient)	years, decades (archival)
Function	instant-to-instant utilization of information	acquisition of knowledge/experience
Neural localization	hippocampus, prefrontal cortex?	dentate nucleus? posterior cortex
Mechanisms	feedforward excitation, local circuits	LTP? gene expression
Productions	concepts, categorizations, plans	facts, skills, names, vocabulary, habits, rules
Colloquialisms	"scratch-pad" (Baddeley), "blackboard of the mind" (Just)	"knowing that"; "knowing how" (Squire)

From Goldstone-Rulke (1991)

La memoria è necessaria per la rappresentazione continua della realtà e per la sua conservazione

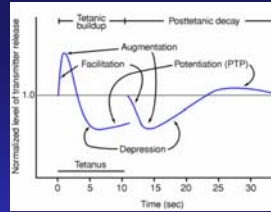
Esistono diversi stadi nei processi mnesici



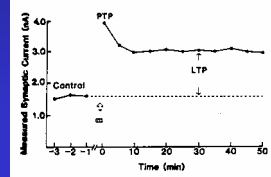
Esistono diverse forme di memoria (distinzione neurobiologica)

MECHANISM	DURATION (sec)
BINDING	10^{-3}
SHORT-TERM PLASTICITY	10^{-2} - 10^1
LONG-TERM PLASTICITY	persistent

La memoria è necessaria per la generazione dei processi cognitivi: esistono specifici meccanismi cellulari e circuitali per le sue diverse componenti



Plasticità sinaptica a breve termine



Plasticità sinaptica a lungo termine

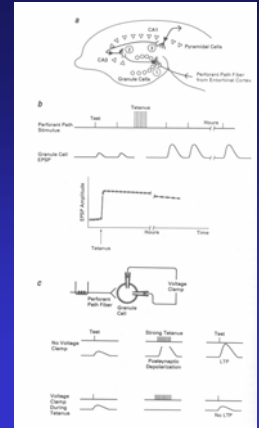
L'apprendimento e la memoria devono avere un correlato biologico nei circuiti nervosi

Legge di Hebb (Organization of Behavior, 1949):

When an axon of cell A is near enough to excite 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.

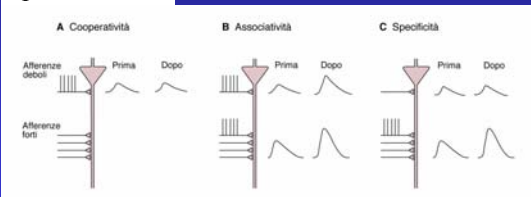
I meccanismi cellulari dell'apprendimento e della memoria

1) LTP-LTD nei vertebrati

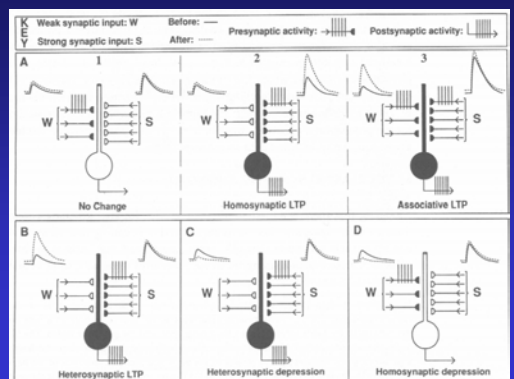


Long-term potentiation (LTP)

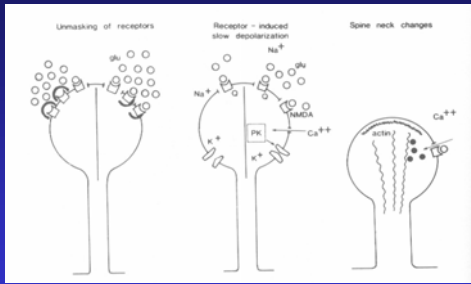
Cooperatività
Associatività
Specificità



Forme di plasticità sinaptica a lungo termine

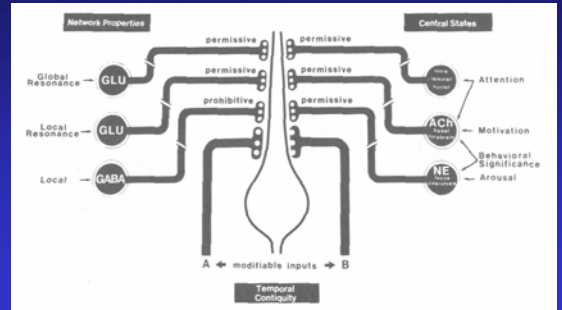


Espressione postsinaptica dell'LTP



- + modifiche eccitabilità intrinseca
- + modifiche tono inibitorio

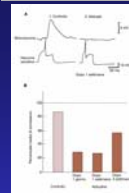
Regolazione dell'LTP



I meccanismi cellulari dell'apprendimento e della memoria

2) plasticità sinaptica negli invertebrati

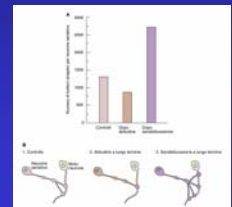
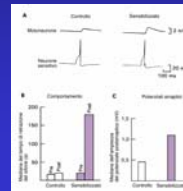
Modifiche funzionali



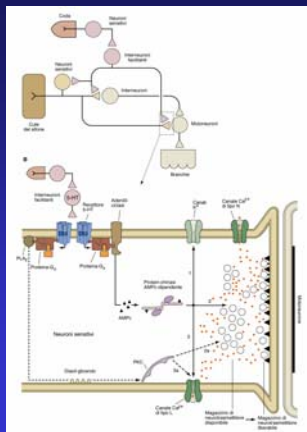
Habituation

Sensitization

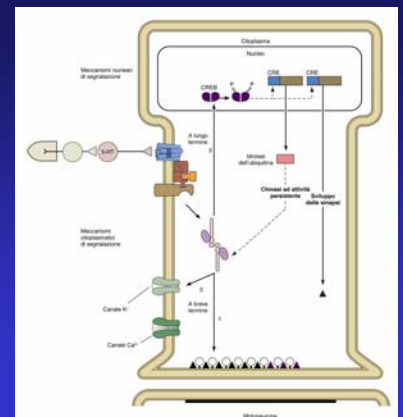
Modifiche morfologiche

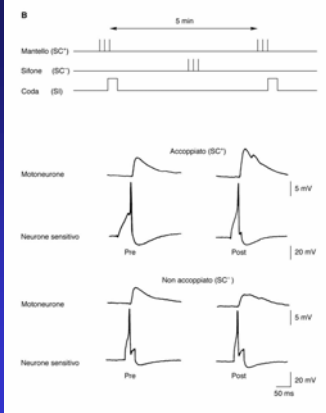
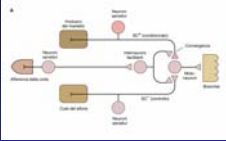


Meccanismi cellulari della facilitazione durante la sensibilizzazione



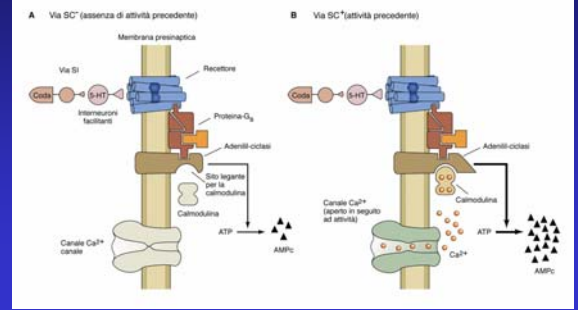
Sensibilizzazione a lungo termine





Condizionamento classico del riflesso di retrazione

Meccanismo del condizionamento classico nel riflesso di retrazione



Esistono aree cerebrali specificamente coinvolte nei processi mnesici nel sistema nervoso centrale dei vertebrati

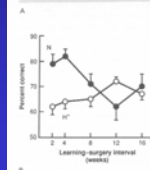
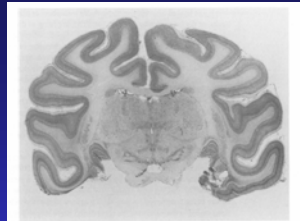
Memoria esplicita: ippocampo, lobo temporale mediale

Memoria implicita: cervelletto, amigdala, gangli della base

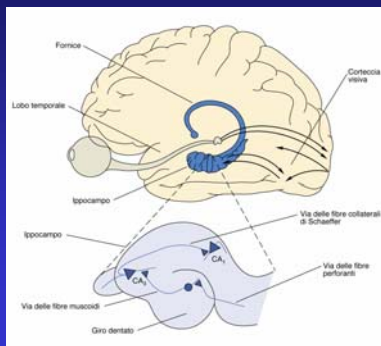
L'ippocampo

I deficit di memoria

La scoperta della plasticità sinaptica



L'ippocampo, sede temporanea o promotore della deposizione della memoria esplicita

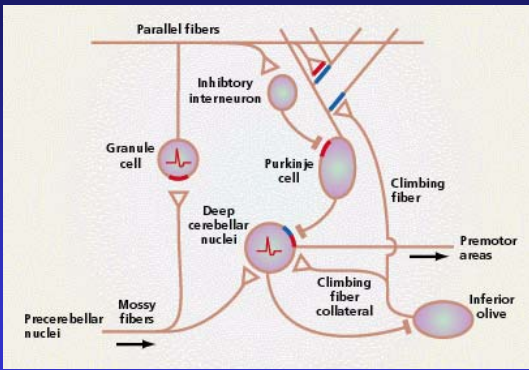


Il cervelletto

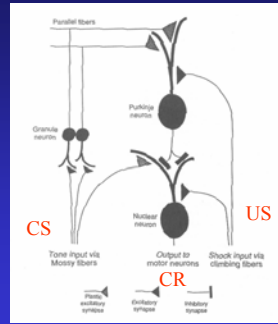
La **motor learning theory** prevede che la funzione cerebellare dipenda dall'acquisizione di memoria, e localizza la sua deposizione a particolari sinapsi dotate di proprietà associative

La scoperta dell'**LTD** tra fibre parallele e cellule di Purkinje.

Plasticità sinaptica nella rete cerebellare



Condizionamento classico del riflesso palpebrale



Condizionamento
Estinzione
Generalizzazione
Robustezza

Conclusioni

Esistono fenomeni cellulari di memoria a breve e lungo termine che possono spiegare diversi aspetti della memoria neuropsicologica. Tuttavia, il significato della memoria sinaptica non può essere traslato direttamente a livello delle funzioni cognitive. Il punto di svolta viene dato dalla teoria delle reti neurali:

Codificazione + memoria



Computazione nelle reti neurali