

La plasticità neurale



Nel corso della nostra vita, il nostro cervello si modifica continuamente. Questa capacità di modificazione è detta plasticità, in analogia con i modelli di plastilina le cui componenti interne possono venire continuamente rimodellate. Non il cervello nella sua totalità, ma i singoli neuroni possono venire modificati per diversi motivi: durante lo sviluppo in età giovanile, in risposta ad un trauma e durante l'apprendimento. Esistono vari meccanismi di plasticità, il più importante dei quali è la plasticità sinaptica, ovvero la possibilità dei neuroni di modificare la loro capacità di comunicare l'uno con l'altro.

Plasmare il nostro futuro

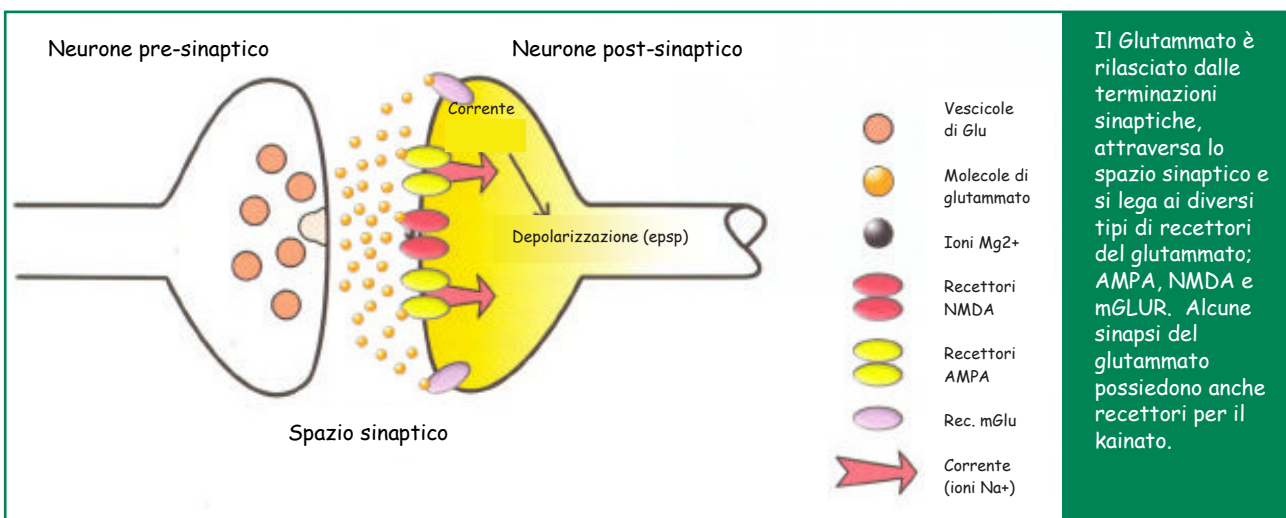
Come abbiamo visto nel precedente capitolo, le connessioni fra neuroni nei primi anni di vita necessitano di una fine regolazione. Quando interagiamo con l'ambiente, le connessioni sinaptiche iniziano a cambiare: ne vengono create alcune nuove, quelle utili vengono rafforzate mentre quelle usate di rado si indeboliscono fino anche a scomparire. Le sinapsi attive e quelle che si modificano attivamente vengono mantenute, le altre vengono potate. Il principio secondo cui plasmiamo il futuro del nostro cervello è una sorta di **se non lo usi lo perdi**.

La trasmissione sinaptica presuppone il rilascio di un neurotrasmettitore chimico che attiva specifiche molecole proteiche dette recettori. La normale risposta elettrica al rilascio del neurotrasmettitore è la misura della **forza sinaptica**. Essa può variare e il cambiamento può durare pochi secondi, alcuni minuti o persino tutta la vita. I neuroscienziati sono particolarmente interessati ai cambiamenti di lunga durata della forza sinaptica che possono essere causati da brevi periodi di attività neuronale, e principalmente da due processi detti **potenziamento a lungo termine (LTP)**, che aumenta la forza sinaptica, e **depressione a lungo termine (LTD)**, che la diminuisce.

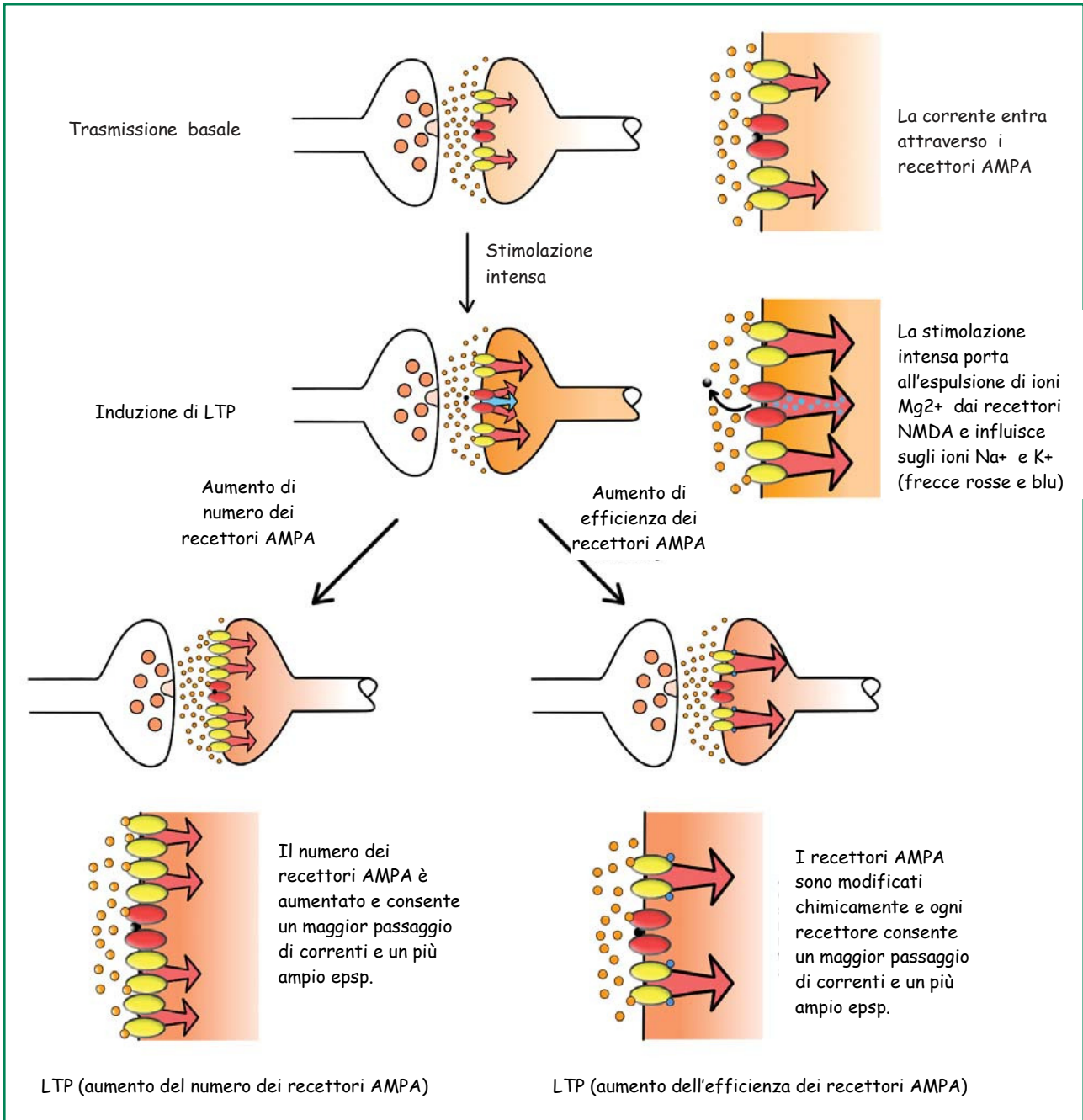
Il sapore della plasticità

Il glutammato è un amminoacido presente in molti organi utilizzato per la costruzione delle proteine. E' anche conosciuto come un esaltatore del sapore con il nome di monoglutammato di sodio. E' inoltre il neurotrasmettitore attivo nelle sinapsi più plastiche del nostro cervello, ovvero quelle che manifestano LTP e LTD. I recettori per il glutammato, che si trovano soprattutto sul versante post-sinaptico, sono presenti in quattro varietà: tre sono recettori ionotropici detti **AMPA, NMDA e kainato**. Il quarto tipo è metabotropico ed è detto **mGluR**. Benché tutti rispondano allo stesso neurotrasmettitore, hanno però funzioni molto diverse. I recettori ionotropici usano i canali ionici per generare un potenziale post-sinaptico eccitatorio (epsp) mentre i recettori metabotropici, modulano la dimensione e la natura della loro risposta, come avviene nelle attività neuromodulatrici precedentemente descritte (pag. 8). Tutti i tipi rivestono importanza per la plasticità sinaptica, ma i recettori AMPA e NMDA sono quelli meglio conosciuti e che vengono spesso ritenuti come responsabili della **memoria molecolare**. Molte delle nostre conoscenze sono state rese possibili dai lavori pionieristici volti alla sintesi di nuovi farmaci in grado di agire su questi recettori per modificarne l'attività (vedi riquadro a pag. 29).

I recettori AMPA agiscono più rapidamente. Una volta che il glutammato si è legato a questi recettori, essi aprono rapidamente i loro canali ionici per produrre un potenziale eccitatorio postsinaptico transitorio (epsp, descritto nel Capitolo 3). Il glutammato resta legato ai recettori AMPA soltanto per una frazione di secondo e, quando si distacca e viene allontanato dalla sinapsi, i canali ionici si chiudono e il potenziale elettrico ritorna al suo stato di quiete. Questo è ciò che accade quando i neuroni nel nostro cervello si inviano rapidamente informazioni l'uno con l'altro.



Il Glutammato è rilasciato dalle terminazioni sinaptiche, attraversa lo spazio sinaptico e si lega ai diversi tipi di recettori del glutammato; AMPA, NMDA e mGLUR. Alcune sinapsi del glutammato possiedono anche recettori per il kainato.



I recettori NMDA (in rosso) sono le macchine molecolari per l'apprendimento. Il trasmettitore viene rilasciato sia durante l'attività basale che nell'induzione di LTP (in alto a sinistra). Il sito dove Mg^{2+} (circoletto nero, in alto a destra) blocca il canale Ca^{2+} è all'interno della membrana cellulare e viene spiazzato da un'intensa depolarizzazione (diagramma successivo in basso). Questo accade quando i neuroni debbono cambiare le loro connessioni con altri neuroni. LTP può venire espresso sia come un grande numero di recettori AMPA (recettori gialli, in basso a sinistra) sia come recettori AMPA più efficienti (in basso a destra).

I recettori NMDA: macchine molecolari per dare il via alla plasticità.

Il glutammato si lega anche ai recettori NMDA post-sinaptici. Questi costituiscono gli apparati molecolari che danno luogo alla plasticità sinaptica. Se la sinapsi viene attivata lentamente, i recettori NMDA vengono scarsamente o per nulla coinvolti perché, mano a mano che i recettori NMDA aprono i loro canali ionici, questi vengono saturati da un altro ione presente nella sinapsi, il magnesio (Mg^{2+}). Quando invece la sinapsi viene attivata da un treno di impulsi che giungono molto rapidamente al neurone, i recettori NMDA avvertono immediatamente lo stimolo eccitatorio. Questa aumentata attività sinaptica causa un'ampia depolarizzazione del neurone post-sinaptico che espelle gli ioni Mg^{2+} dai canali ionici dei recettori NMDA con un processo di repulsione elettrica. I recettori NMDA diventano immediatamente in grado di

avviare la comunicazione sinaptica in due diversi modi: il primo, trasportando ioni Na^+ e K^+ che attivano la depolarizzazione, proprio come i recettori AMPA; il secondo, consentendo al calcio (Ca^{++}) di entrare nel neurone. In altre parole, i recettori NMDA percepiscono l'attività neuronale intensa e inviano un segnale al neurone sotto forma di un picco Ca^{++} . Questo picco è molto breve e non dura più di un secondo mentre il glutammato si lega ai recettori NMDA. Il Ca^{++} è una molecola cruciale che segnala al neurone quando i recettori NMDA sono stati attivati.



Apparecchiatura usata per monitorare i deboli voltaggi elettrici rilevabili nelle sinapsi.

All'interno del neurone, il Ca^{2+} si lega alle proteine più vicine alla sinapsi dove sono stati attivati i recettori NMDA. Molte di queste proteine sono fisicamente legate ai recettori NMDA dei quali costituiscono l'apparato molecolare. Alcuni sono enzimi attivati dal Ca^{2+} che causano modificazioni chimiche di altre proteine all'interno o vicine alla sinapsi. Queste modificazioni chimiche costituiscono i primi stadi della formazione della memoria.

I recettori AMPA: la macchina molecolare per stivare ricordi

Se l'attivazione dei recettori NMDA dà l'avvio alla plasticità sinaptica neuronale, che cosa esprime il cambiamento in termini di forza? Potrebbe darsi che venga rilasciato un altro trasmettitore chimico. Si è abbastanza sicuri che vi sia un insieme di meccanismi che coinvolgono i recettori AMPA a livello post-sinaptico. Ciò può verificarsi in vari modi. Uno potrebbe consistere nel rendere i recettori AMPA più efficienti, facendo ad esempio passare una maggior quantità di corrente nel neurone durante l'attivazione. Un secondo modo potrebbe essere quello di inserire un maggior numero di recettori AMPA all'interno della sinapsi. In entrambi i casi si otterrà un epsp più ampio (il fenomeno LTP). Al contrario, una riduzione dell'efficienza o del numero dei recettori AMPA può dar luogo a un LTD. La bellezza di questo meccanismo di induzione di LTP o di LTD sta nella sua semplice eleganza: può verificarsi dentro un'unica spina dendritica e modificare quindi la forza sinaptica in maniera molto localizzata. E' il modo in cui la memoria potrebbe realmente venir costituita: un argomento su cui si tornerà nel prossimo capitolo.

Esercitare il cervello

Le variazioni del funzionamento dei recettori AMPA non sono l'unico accadimento. Quando la memoria diviene più duratura, nel cervello si verificano anche delle modifiche strutturali. Le sinapsi con più recettori AMPA, in seguito all'induzione del LTP, modificano la loro forma e possono aumentare di dimensioni, oppure possono emettere nuove sinapsi dendritiche in modo che il lavoro di una sinapsi possa venire svolto da due. Al contrario, le sinapsi che perdono i recettori AMPA in seguito all'induzione di LTD impallidiscono e muiono. La struttura fisica del nostro cervello si modifica in risposta all'attività cerebrale. Il cervello ama l'attività: quella mentale ovviamente! Proprio come i nostri muscoli divengono più forti quando ci impegniamo nell'attività fisica, così sembra che le nostre connessioni sinaptiche divengano più numerose e meglio organizzate quanto più le usiamo.

Mente e memoria

La capacità di apprendere è molto influenzata dal nostro stato emotivo: tendiamo a ricordare eventi associati a situazioni particolarmente felici, tristi o dolorose. Impariamo inoltre meglio se prestiamo attenzione! Questi stati mentali implicano il rilascio di neuromodulatori quali l'acetilcolina (durante l'attenzione elevata), la dopamina, la noradrenalina e gli ormoni steroidei come il cortisolo (durante eventi inattesi, stress ad ansia). I modulatori agiscono sui neuroni in diversi modi, molti dei quali causano modificazioni nel funzionamento dei recettori NMDA. Altri modi d'azione includono l'attivazione di geni specifici associati al processo di apprendimento. Le proteine codificate da questi geni aiutano a stabilizzare il fenomeno LTP facendolo durare di più.

Il medico interno

La plasticità sinaptica ha un altro ruolo critico nel funzionamento cerebrale: può aiutare il cervello a riprendersi da un trauma. Se, ad esempio, i neuroni che controllano particolari movimenti vengono distrutti, come avviene per un ictus o per un grave trauma cranico, non tutto è inevitabilmente perduto. In molti casi i neuroni persi non ricrescono. Altri neuroni invece si adattano, a volte, ad assumere un ruolo funzionalmente simile a quello delle cellule perse, formando reti neurali alternative. Si tratta di un processo di riapprendimento che mette in luce alcune capacità di recupero del cervello.

Jeffery Watkins

il farmacologo che ha trasformato lo studio della trasmissione eccitatoria cerebrale sintetizzando farmaci come l'AP5 (sotto) che agisce su specifici recettori del glutammato.

