

## Oltre la plasticità sinaptica: anche l'eccitabilità dei neuroni contribuisce alla formazione di nuove memorie

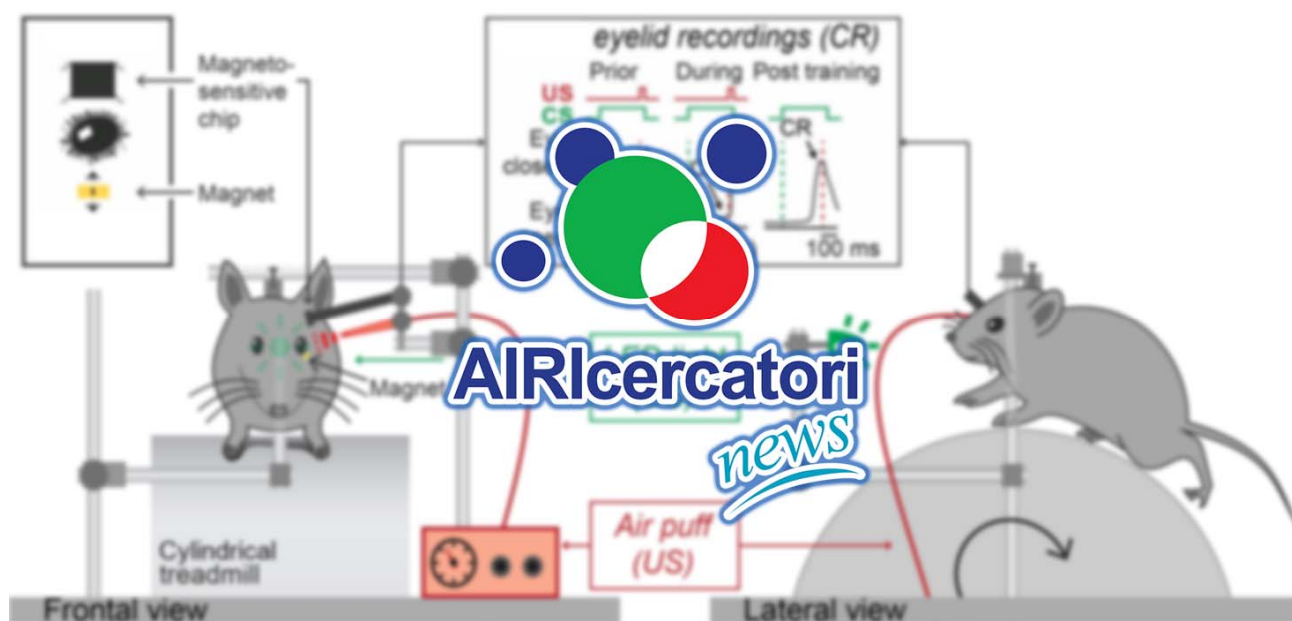
di Giorgio Grasselli

Revisionato da Federico Forneris



Parole Chiave: Cervellone, Neurobiologia, Neuroni, Ricerca di Base, Sperimentazione Animale

<https://informa.airicerca.org/2020/02/17/aircercatori-news-eccitabilita-neuroni-contribuisce-formare-di-nuove-memorie/>



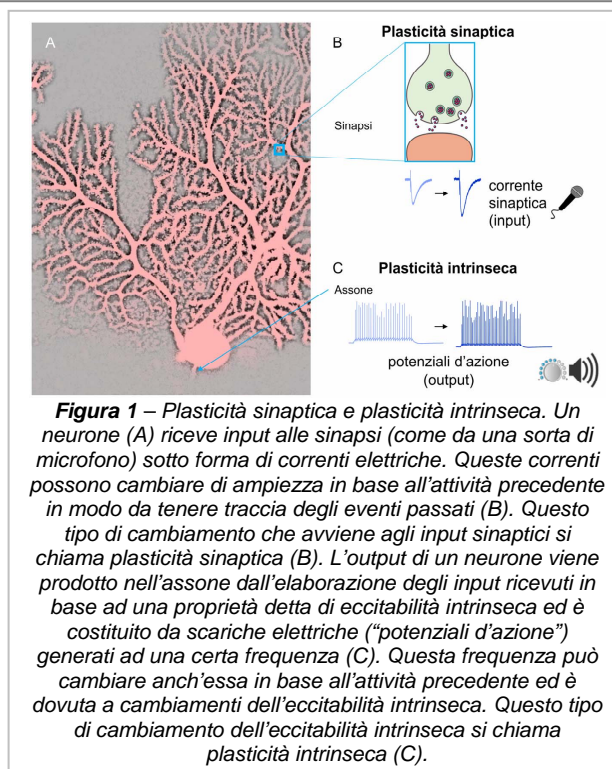
Uno dei grandi interrogativi a cui le neuroscienze stanno cercando di dare una risposta riguarda come all'interno del nostro cervello i neuroni riescono a registrare nuove memorie. Il cambiamento della forza con cui due neuroni connessi comunicano tra loro (plasticità sinaptica) è considerato, da oltre quarant'anni, il principale meccanismo cellulare coinvolto in questi processi. Nel nostro ultimo lavoro, pubblicato su PLOS Biology [1], abbiamo dimostrato, che anche un altro processo cellulare svolge un ruolo chiave nella registrazione di nuove memorie, almeno in parte indipendentemente dalla plasticità sinaptica: il cambiamento dell'eccitabilità intrinseca dei neuroni (plasticità intrinseca). Si aggiunge così un nuovo tassello nella comprensione dei meccanismi cellulari necessari alla memoria e apprendimento che possono essere alterati in malattie nel sistema nervoso.

Imparare e ricordare ci appaiono come qualcosa di scontato, eppure questo avviene grazie a meccanismi biologici estremamente raffinati (e ancora non del tutto noti) che permettono ad un evento di lasciare una traccia nei neuroni. La comprensione di questi meccanismi è perciò uno dei grandi interrogativi ai quali le neuroscienze stanno cercando da decenni di dare una risposta esauriente. Sappiamo che alcuni di questi meccanismi avvengono nel punto di contatto tra due neuroni, le sinapsi, che, in base all'esperienza si modificano, rafforzando o indebolendo l'efficienza con cui i segnali elettrici vengono trasmessi da un neurone all'altro (per una descrizione delle funzioni di base di un neurone vi suggeriamo la lettura dell'articolo AIRInforma di Elia Magrinelli [2]).

Questa capacità è nota come plasticità sinaptica ed è considerata classicamente -da oltre quarant'anni- il principale meccanismo cellulare alla base della memoria (Fig. 1A-B). Più recentemente, però, i dati sperimentali sembrano suggerire che esistano altri meccanismi coinvolti nei processi mnemonici. In particolare, in diverse specie, è stato osservato che alcuni eventi sono in grado di modulare l'eccitabilità dei neuroni (ossia la capacità che un neurone ha, di rispondere agli input in maniera più o meno efficace generando scariche elettriche da trasmettere al neurone successivo). Questa è una proprietà intrinseca della cellula, cioè indipendente dalla comunicazione con altri neuroni.

Se volessimo paragonare, per esempio, un neurone a un megafono che riceve un input sonoro dal microfono e produce un output nell'amplificatore, le sinapsi potrebbero essere simili al microfono. Dall'altro lato, invece, la manopola del volume dell'altoparlante (capace di modulare il suono prodotto in uscita) potrebbe rappresentare la capacità di regolare l'eccitabilità del neurone. In questa analogia, quindi, i cambiamenti di quello che avviene in input al microfono (ad esempio un abbassamento del volume della voce o della sensibilità del microfono) corrisponderebbero alla plasticità sinaptica (Fig. 1B), mentre una regolazione della manopola del volume dell'altoparlante corrisponderebbero ad una modulazione della eccitabilità del neurone (Fig. 1C).

Anche questa modulazione dell'eccitabilità, come la plasticità sinaptica, avviene in funzione dell'attività dei neuroni coinvolti, e potrebbe rappresentare perciò una sorta di traccia degli eventi precedenti. Per questa ragione si è andata formando l'ipotesi che questo meccanismo, che è stato chiamato plasticità intrinseca, in aggiunta alla plasticità sinaptica, contribuisca anch'esso alla registrazione di nuove memorie.



Pochi anni fa nel nostro gruppo di ricerca abbiamo dimostrato che la plasticità intrinseca di un certo tipo di neuroni (i neuroni di Purkinje presenti nel cervelletto mostrati in Fig. 1A) è in grado di modificare il modo in cui questi integrano i segnali ricevuti a livello delle sinapsi per generare il proprio output, riducendo il tempo tra un particolare segnale elettrico (noto come complex spike) e la scarica elettrica successiva [3]. Cioè, nell'analogia dell'altoparlante, è come se questi neuroni, nell'aumentare il "volume" del loro output, cambiassero anche leggermente il suono prodotto alterandone il significato. Questo ha rinforzato l'ipotesi che la plasticità intrinseca possa "codificare" le memorie, suggerendo che potrebbe farlo non solo sotto forma di un "aumento del volume" (un aumento della frequenza delle scariche elettriche del neurone) ma anche del "suono" prodotto (cioè dei tempi tra una scarica elettrica e l'altra).

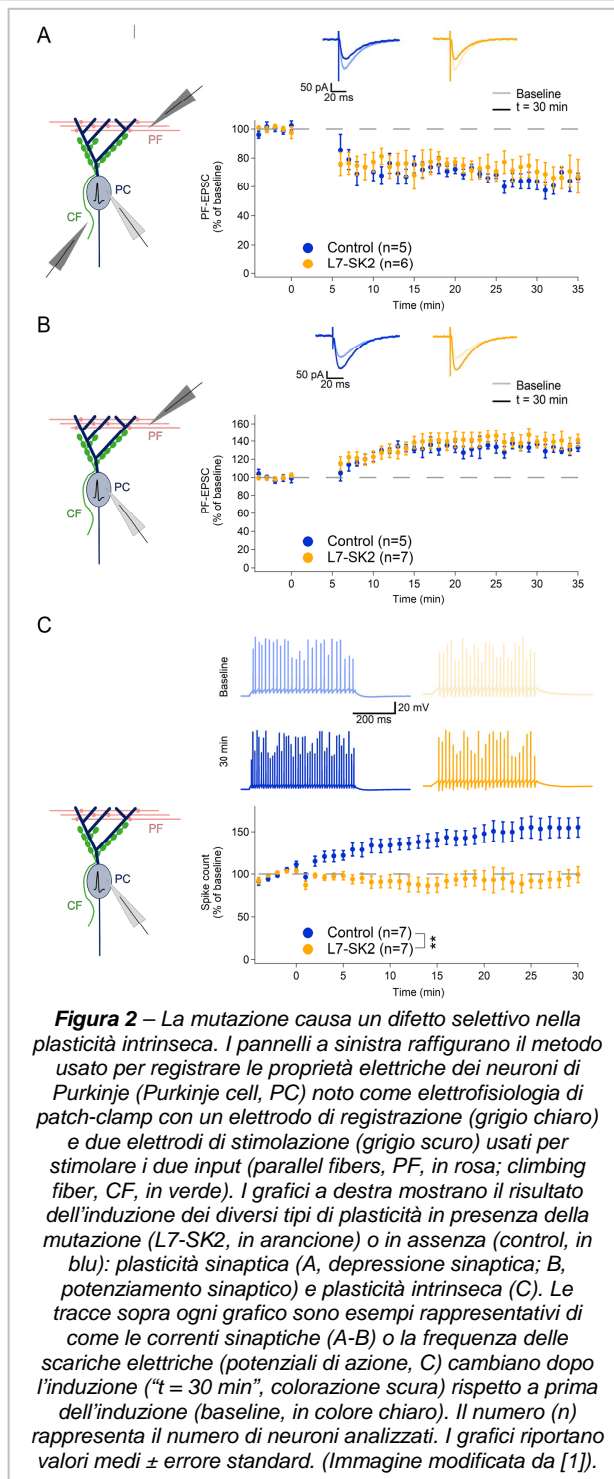
Finora, a causa della difficoltà nell'isolare il contributo dei due tipi di plasticità, non era stato possibile dimostrare se la plasticità intrinseca fosse un fenomeno solamente correlato alla registrazione di nuovi ricordi o se giocasse un effettivamente ruolo necessario per acquisire alcuni tipi di memorie. Nel nostro ultimo lavoro, appena pubblicato su PLOS Biology, svolto alla University of Chicago in collaborazione con l'Erasmus Medical Center di Rotterdam [1], siamo riusciti a trovare delle condizioni sperimentali in cui fosse possibile distinguere il contributo delle due forme di plasticità e quindi identificare il loro singolo coinvolgimento nei processi mnemonici. Per fare ciò, abbiamo

generato una nuova linea di topi inattivando, con una mutazione, il gene responsabile della plasticità intrinseca in modo selettivo nei neuroni di Purkinje, in un'area del cervello nota come cervelletto. Questo è un'area coinvolta nel coordinamento motorio, nella memoria motoria (e in molte altre funzioni cognitive), e che è il bersaglio di diverse malattie neurologiche tra cui l'atassia. In questo modo la mutazione causa un'alterazione della plasticità intrinseca dei neuroni interessati dalla mutazione mantenendo, allo stesso tempo, intatta quella sinaptica. Grazie a questo approccio abbiamo potuto dimostrare che un'alterazione della sola plasticità intrinseca è sufficiente a causare difetti di apprendimento, dimostrando quindi che questo tipo di plasticità gioca un ruolo necessario durante la registrazione di alcuni tipi di ricordi.

La mutazione genetica che abbiamo utilizzato interessa un gene chiamato "SK2", necessario per produrre un canale presente nella membrana dei neuroni che permette un flusso selettivo di ioni potassio e contribuisce a mantenere sotto controllo l'eccitabilità intrinseca del neurone. La riduzione della funzione di questo canale è alla base dell'aumento di eccitabilità intrinseca in cui consiste la plasticità intrinseca.

Abbiamo osservato che la mutazione da noi inserita per "spegnere" il gene SK2 nei neuroni di Purkinje non alterava il circuito neuronale di base: la forma e la densità dei neuroni di Purkinje era normale, così come la loro innervazione e trasmissione sinaptica. Anche la plasticità sinaptica indotta sperimentalmente era comparabile a quella osservata in assenza della mutazione (Fig. 2A-B) mentre la plasticità intrinseca era scomparsa (Fig. 2C). La mutazione causa quindi un difetto selettivo della plasticità intrinseca nei neuroni di Purkinje ma non della plasticità sinaptica né di altre caratteristiche del circuito, rendendo perciò questo modello animale perfetto per studiare il contributo specifico dei cambiamenti di eccitabilità neuronale (Fig. 2A-C).

Abbiamo quindi testato la capacità di questi animali di registrare specifiche memorie motorie (alcuni riflessi motori involontari associati a nuovi stimoli sensoriali) che dipendono in modo specifico dai neuroni di Purkinje (Fig. 3). Quello che abbiamo osservato è stato che gli animali con la mutazione non riuscivano ad imparare altrettanto bene di animali senza la mutazione in un test di apprendimento motorio conosciuto come "condizionamento del riflesso corneale". Questo è un test comportamentale non invasivo che si basa sul riflesso motorio involontario. Questo riflesso è tanto semplice da permettere ai ricercatori di studiare i suoi meccanismi in modo molto approfondito. Conoscere questi processi per comportamenti semplici permette di comprendere

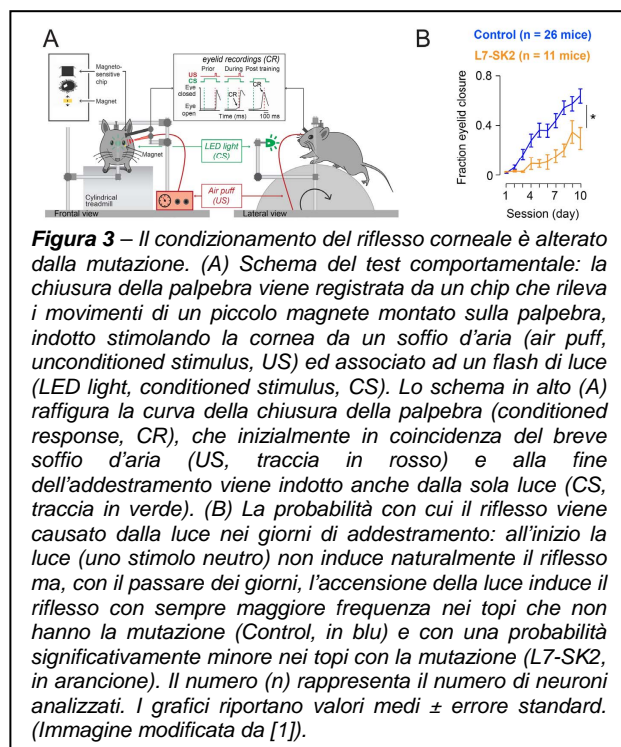


meglio cosa può avvenire anche in comportamenti più complessi. Questo riflesso motorio è costituito dalla chiusura delle palpebre che viene indotto quando la cornea viene stimolata con un soffio d'aria e può essere sperimentalmente associato ad uno secondo stimolo neutro (nel nostro caso l'accensione di una luce); dopo un periodo di "addestramento" in cui si forniscono entrambi gli stimoli, si induce normalmente una associazione del riflesso motorio con il secondo stimolo (la luce) che fa sì che l'animale chiuda le palpebre anche solo con questo stimolo, in assenza dello stimolo

che originariamente lo suscitava (il soffio d'aria). Questa associazione rappresenta una forma semplice di memoria motoria che è risultata compromessa in presenza della mutazione. L'alterazione era altamente specifica e non era accompagnata da un deterioramento altre funzioni di base del cervelletto (come movimenti oculari, locomozione e coordinazione motoria) o altre forme di apprendimento motorio (adattamento del riflesso vestibulo-oculare).

### Autore: Giorgio Grasselli

Attualmente Researcher e Marie Skłodowska-Curie Fellow al Center for Synaptic Neuroscience and Technology dell'Istituto Italiano di Tecnologia (presso l'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova), ha conseguito Laurea e Dottorato in Biologia Cellulare e Molecolare all'Università di Roma Tor Vergata. Ha lavorato dal 2006 al 2010 all'IRCCS Fondazione Santa Lucia di Roma e, dal 2011 al 2018, alla University of Chicago (Illinois, Stati Uniti). Si interessa dei meccanismi cellulari e molecolari alla base di memoria e apprendimento, in particolare di diverse forme di plasticità neuronale (sinaptica, intrinseca e strutturale) e delle alterazioni della fisiologia del circuito del cervelletto in topi modello per diverse patologie del sistema nervoso, tra cui la sclerosi multipla e atassia. E' stato co-fondatore del primo Chapter di AIRIcerca, a Chicago, e suo referente fino al 2018. Web: <https://iit.it/people/giorgio-grasselli>.



Questi risultati (resi possibili solo grazie alla sperimentazione animale [4]) dimostrano quindi che, oltre alla plasticità sinaptica (che coinvolge “gli input” dei neuroni), anche la plasticità intrinseca (che coinvolge invece la generazione “dell’output” del neurone) può contribuire a registrare memorie. Si aggiunge così un nuovo tassello nella comprensione dei meccanismi con cui il cervello registra nuove memorie nei neuroni.

### Bibliografia

- [1] Grasselli, G., Boele, H.-J., Titley, H.K., Bradford, N., van Beers, L., Jay, L., Beekhof, G.C., Busch, S.E., De Zeeuw, C.I., Schonewille, M., Hansel, C. (2020) SK2 channels in cerebellar Purkinje cells contribute to excitability modulation in motor-learning-specific memory traces, PLoS Biol. 18, e3000596.
- [2] Magrinelli, E. (2015) Quando membrane, proteine e sali creano elettricità, AIRInforma 2, 2015-12-14.
- [3] Grasselli, G., He, Q., Wan, V., Adelman, J.P.P., Ohtsuki, G., Hansel, C. (2016) Activity-Dependent Plasticity of Spike Pauses in Cerebellar Purkinje Cells, Cell Rep. 14, 2546–2553.
- [4] Cocco, S. (2015) Sperimentazione animale: possiamo farne a meno?, AIRInforma 2, 2015-05-20.