

# sinapsi silenziose in aiuto al cervello che invecchia

## Neuroscienze

Arnaldo Benini

La sinapsi è la connessione elettrochimica che trasmette uno stimolo elettrico (*spike*) da un neurone all'altro. I neuroni umani, cellule del cervello collegate in un'immensa rete, comunicano fra loro attraverso sinapsi, senza continuità anatomica. La sinapsi è un minuscolo e complesso meccanismo di connessione funzionale in una fessura fra la membrana pre-sinaptica dell'assone, che è il prolungamento del neurone da cui proviene lo *spike*, e quella postsinaptica del filamento nervoso, il dendrite, che trasmette lo *spike* ad un altro neurone. Nella membrana postsinaptica e altrove nei dendriti, c'è una gran quantità di protrusioni, cui s'è dato il nome di filopodia, di una membrana tanto sottile da essere appena visibile anche sotto potenti microscopi. Lo *spike*, arrivato alla membrana presinaptica, induce la liberazione di 2mila-5mila molecole di proteine (i neurotrasmettitori) dalle vescicole in cui sono contenuti. Essi, a contatto con i recettori della membrana postsinaptica del dendrite, stimolano la produzione di uno *spike* che lungo il dendrite arriva al neurone. Negli Anni 60 del secolo scorso si pensava che ci fosse un solo neurotrasmettitore, l'acetilcolina, il cui effetto dipendeva dalla sua quantità: si era certi di una sua azione difasica. Oggi si conoscono circa 120 neurotrasmettitori, con grande varietà di modulazioni dello stimolo. Nella membrana postsinaptica ci sono due tipi di recettori del neurotrasmettitore rilasciato dalla membrana presinaptica. La sinapsi s'attiva solo in presenza d'entrambi i recettori attivi. Nelle filopodie c'è solo uno dei due recettori, per cui la sua sinapsi è *silent*, non reagisce allo stimolo chimico. Ogni neurone è collegato a circa 5mila sinapsi. Nei primi anni di vita, durante il periodo dell'apprendimento più intenso, le *silent synapses* sono numerosissime, poi con la maturità e l'età avanzata una parte di loro gradualmente sparisce. Rimane *silent* il 30% di tutte le sinapsi. Dal punto di vista evoluzionistico non era plausibile che una tale cospicua quantità di organi non avesse alcuna funzione. Ora si comincia a intravedere che esse potrebbero svolgere nell'età adulta e avanzata lo stesso ruolo della prima età, cioè l'apprendimento di cose nuove. È un passo iniziale, ancor pieno di dubbi, anche perché ottenuto nel minuscolo cervello dei topi, ma nondimeno rilevante.

Da anni si conosce la plasticità cerebrale: essa consiste nelle modificazioni continue

che l'esperienza (percezioni, riflessioni, apprendimento, stati d'animo) provocano nel cervello. La plasticità, che è sostanzialmente la modificazione della forza delle connessioni fra neuroni, cioè delle sinapsi cosiddette mature, è una componente essenziale dell'apprendimento e della memoria. Il neurofisiologo Gerald Edelman sosteneva che la percezione fosse un atto creativo perché ciò che si percepisce diviene cosciente solo dopo che le aree cerebrali stimolate sono cambiate. Imparare cose nuove è faticoso, ricordare ciò che s'era imparato può esser ancora più arduo. Ogni apprendimento, ogni esperienza pratica o mentale rispetta l'equilibrio fra stabilità e flessibilità: stabilità di ricordare cose importanti, flessibilità d'imparare cose nuove senza dimenticare le vecchie, giusto il detto che durante la vita si cambia, pur rimanendo sé stessi. Qual è il meccanismo nervoso di quest'aspetto essenziale dell'esistenza? Almeno in parte esso sembra dovuto alle *silent synapses* rimaste dopo l'età in cui erano in gran quantità nel cervello dei bambini: quel 30% di sinapsi che nell'adulto non rispondono allo stimolo. Ora si è scoperto che il loro silenzio è intermittente e che a loro verosimilmente si deve la capacità di apprendere cose nuove senza dover spegnere o modificare le sinapsi mature.

Il dettagliatissimo lavoro di Dimitra Vardalaki e Coll. riporta lo studio di cervelli di topi maschi e femmine in età da 8 a 10 settimane, (un'età adulta per i topi, che vivono poco più di tre anni). Gli autori ritengono che le affinità fra cervelli umani e di topi sia tale da considerare, anche se con cautela, i dati trasferibili all'uomo. In «Science» (3 dicembre 2022) la scienziata leader della ricerca dichiara: «Queste *silent synapses* cercano nuove connessioni, e quando entra un'informazione importante le connessioni fra questi neuroni rilevanti sono rinforzate. Così il cervello può creare nuove memorie senza cancellare ricordi importanti accumulati in sinapsi mature, difficili da cambiare». Più di un quarto delle 2.234 sinapsi studiate fra neuroni piramidali si trovava al vertice di protrusioni dei filopodia dei dendriti. Usando il neurotrasmettitore più comune, il glutammato, la sinapsi reagisce, quella al vertice delle filopodia rimane silente fin quando dal neurone parte un'attività elettrica. L'accoppiata glutammato-energia elettrica attiva entro pochi minuti le sinapsi fino ad allora *silent*. La ricerca dimostra che è difficile modificare la forza della connessione di una sinapsi matura, mentre è relativamente semplice attivare una sinapsi fino a quel momento *silent*. Da qui il loro ruolo essenziale nell'apprendimento e nella memoria durante tutta la vita. Non è chiaro che cosa attivi le sinapsi fino a quel momento *silent* e quale sia il criterio e il meccanismo della loro rarefazione. Potrebbe essere un meccanismo casuale, come molti altri eventi cerebrali. Comunque il ruolo delle *silent synapses* nell'apprendimento in età adulta e avanzata sembra accertato. Capire quali siano i meccanismi nervosi dell'apprendimento e della memoria in età adulta potrebbe

aiutare a prevenire il penoso indebolimento della memoria nell'età avanzata. Sono meccanismi selezionati durante centinaia di migliaia di anni, per cui la loro modificazione potrebbe essere impossibile. La ricerca è agli inizi.

[ajb@bluewin.ch](mailto:ajb@bluewin.ch)

© RIPRODUZIONE RISERVATA

Filopodia are a structural substrate for silent

synapses in adult neocortex

Dimitra Vardalaki, Kwanghun

Chung, Mark T. Harnett

«Nature», 612, 323-347, 2022