

Ερώτηση 1: Τί σημαίνει *ετεροσυναπτική διευκόλυνση* και *ετεροσυναπτική διευκόλυνση με εξάρτηση δραστηριότητας* και πώς αποτελούν τον μοριακό μηχανισμό της ευαισθητοποίησης και της κλασικής εξαρτημένης μάθησης αντίστοιχα;

ΑΠΑΝΤΗΣΗ

Ετεροσυναπτική διευκόλυνση

Ο όρος *ετεροσυναπτική διευκόλυνση* συνεπάγεται την ύπαρξη δύο συναπτικών οδών (δύο συνάψεων): μία που θα ενισχυθεί (συναπτική οδός Α) και μία που θα διευκολύνει την πρώτη στην ενίσχυσή της (συναπτική οδός Β). Στην κλασική εξαρτημένη μάθηση η συναπτική οδός Α ενεργοποιείται από το *εξαρτημένο ερέθισμα* (πχ ο ήχος ενός κουδουνιού στο πείραμα του Pavlov ή ένα ήπιο απτικό ερέθισμα στο σίφωνα του σαλιγκαριού Aplysia στο πείραμα του Kandel), ενώ η συναπτική οδός Β από το *μη-εξαρτημένο ερέθισμα* (η θέα της τροφής (Pavlov) ή ένα ηλεκτρικό σόκ στην ουρά (ισχυρό δυσάρεστο ερέθισμα) (Kandel)). Οι δυο αυτοί οδοί συγκλίνουν ως εξής: η προσυναπτική απόληξη της συναπτικής οδού Α αποτελεί το (μετασυναπτικό) στόχο της συναπτικής οδού Β. Επομένως, η συναπτική οδός Β ενισχύει την συναπτική οδό Α τροποποιώντας την *προσυναπτικά*. Πώς το επιτυγχάνει αυτό; *Με εξάρτηση δραστηριότητας*.

Εξάρτηση δραστηριότητας:

Το ισχυρό (μη-εξαρτημένο) ερέθισμα ενεργοποιώντας τη συναπτική οδό Β απελευθερώνει σεροτονίνη (5-HT) η οποία δεσμευόμενη στους υποδοχείς της στην προσυναπτική απόληξη της οδού Α επάγει με τη μεσολάβηση G-πρωτεϊνών την αδενυλική κυκλάση που με τη σειρά της αυξάνει τα ενδοκυτταρικά επίπεδα του κυκλικού AMP (cAMP) στην προσυναπτική απόληξη. Στα επίπεδα αυτά το cAMP ενεργοποιεί μια κινάση (την εξαρτώμενη από το cAMP πρωτεϊνική κινάση, PKA) η οποία στοχεύοντας (φωσφορυλιώνοντας) τους διαύλους K^+ τους κλείνει με συνέπεια την παράταση της διάρκειας των δυναμικών ενέργειας άρα και παράταση του ανοίγματος των τασεοελεγχόμενων διαύλων Ca^{2+} αυξάνοντας κατά συνέπεια την εισερχόμενη ποσότητα Ca^{2+} στην προσυναπτική απόληξη και με τη σειρά του την ποσότητα του απελευθερούμενου νευροδιαβιβαστή. Αυτός είναι ο μοριακός μηχανισμός της ευαισθητοποίησης. Στην κλασική εξαρτημένη μάθηση η διαδικασία που επάγει το ισχυρό (μη-εξαρτημένο) ερέθισμα (οδός Β) βρίσκει την προσυναπτική απόληξη (της οδού Α) ήδη ενεργοποιημένη από το ασθενές/εξαρτημένο ερέθισμα. Αυτό σημαίνει ότι η προαναφερθείσα επαγόμενη από την 5-HT ενδοκυττάρια αύξηση του cAMP της προσυναπτικής απόληξης «βρίσκει» την προσυναπτική μεμβράνη να παράγει δυναμικά ενέργειας (αυτό σημαίνει ότι η οδός Α είναι ενεργοποιημένη). Τι κάνουν αυτά τα δυναμικά ενέργειας; Εξαιτίας τους εισέρχεται Ca^{2+} που προσδένεται στην καλμοδουλίνη και πια το σύμπλοκο Ca^{2+} -καλμοδουλίνη επιφέρει στην αδενυλική κυκλάση αλλαγές στη διαμόρφωσή της που επάγουν τη δράση της έτσι ώστε η απόκρισή της στην 5-HT εξαρτώμενη επαγωγή της (από την οδό Β) να είναι πολύ μεγαλύτερη, άρα και η ενδοκυττάρια αύξηση cAMP να είναι ακόμα μεγαλύτερη. Σε τέτοια επίπεδα το cAMP ενεργοποιεί ακόμα περισσότερη PKA η οποία θα φωσφορυλιώσει (α) τους διαύλους K^+ (όπως παραπάνω) (β) πρωτεΐνες που επάγουν τον δεξαμενισμό των συναπτικών κυστιδίων και (γ) διαύλους Ca^{2+} με συνέπεια την παράταση του ανοίγματός τους άρα και την μεγαλύτερη εισροή ασβεστίου στην προσυναπτική απόληξη. Συνδυαζόμενα τα α-γ θα επάγουν μια ακόμα

μεγαλύτερη απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή (κλασική εξαρτημένη μάθηση) από ό,τι το (α) από μόνο του (ευαισθητοποίηση).

Ερώτηση 2: Περιγράψτε την κεντρική θέση που κατέχουν οι NMDA υποδοχείς στον μοριακό μηχανισμό της μακροχρόνιας ενίσχυσης (MXE, long-term potentiation, LTP)

ΑΠΑΝΤΗΣΗ

Ο ιδιαίτερος ρόλος και η κεντρική θέση που κατέχουν οι NMDA υποδοχείς στον μοριακό μηχανισμό της μακροχρόνιας ενίσχυσης απορρέει (α) από την ασυνήθιστη, διπλή τους ιδιότητα αφενός να βρίσκονται υπό χημικό έλεγχο και αφετέρου να εμφανίζουν τασεο-εξάρτηση και (β) να είναι διαπερατά από το Ca^{2+} .

Συγκεκριμένα, το άνοιγμά τους προϋποθέτει τη σύμπτωση δύο γεγονότων: τόσο την απελευθέρωση γλουταμικού (*Glu*) στη σύναψη προκειμένου να ανοίξει η πύλη του διαύλου όσο και την ταυτόχρονη επαρκή εκπόλωση του μετασυναπτικού νευρώνα ώστε να απομακρυνθεί ηλεκτρικά το ιόν Mg^{2+} που φράζει τον διάυλο. Η διπλή αυτή ιδιότητα των NMDA υποδοχέων τους επιτρέπει να ανιχνεύουν μία σύμπτωση: ότι ο προσυναπτικός και ο μετασυναπτικός νευρώνες ήταν ενεργοί ταυτοχρόνως. Με αυτόν τον τρόπο οι NMDA υποδοχείς επιτρέπουν στο (μετασυναπτικό) κύτταρο να καταγράφει ποιοι προσυναπτικοί νευρώνες ήταν ενεργοί όταν ο μετασυναπτικός νευρώνες πυροδοτούσε δυναμικά ενέργειας. Με τη σειρά της αυτή η ειδικότητα συναπτικών εισδοχών (input specificity) επιτρέπει και τη συνειρμικότητα/συνεργατικότητα (associativity) ανεξάρτητων συναπτικών οδών. Η ειδικότητα και η συνεργατικότητα είναι βασικές ιδιότητες της MXE.

Η NMDA διαμεσολαβούμενη εισροή Ca^{2+} στο μετασυναπτικό κύτταρο είναι επίσης κεντρικής σημασίας για την επαγωγή MXE. Συγκεκριμένα, η είσοδος Ca^{2+} οδηγεί στην ενεργοποίηση μιας σειράς κινάσων: πρωτεϊνική κινάση A εξαρτώμενη από cAMP (PKA), πρωτεϊνική κινάση του συμπλόκου Ca^{2+} /καλμοδουλίνης (CaMK) και μιτογονο-επαγόμενη πρωτεϊνική κινάση (MAPK). Κάθε μία από αυτές τις κινάσεις ενεργοποιεί τον μεταγραφικό παράγοντα CREB (CREB: cAMP Responsive Element Binding Protein, Προσδεδεμένη πρωτεΐνη στην αλληλουχία απόκρισης στη cAMP) που με τη σειρά του ενεργοποιεί την έκφραση γονιδίων και τη σύνθεση πρωτεϊνών που θα ενισχύσουν τις συνάψεις.