

Μοριακή Φυσιολογία-Νευροβιολογία

Μάθημα 11^ο: ΣΥΝΑΠΤΙΚΗ ΠΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

Η δυναμική των συνάψεων

Κυτταρικοί και μοριακοί μηχανισμοί της μακροχρόνιας μνήμης

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακό Σπουδών
Κατεύθυνση: Βιολογική Τεχνολογία
Τμήμα Βιολογίας, Πανεπιστήμιο Πατρών

Διδάσκων: Παύλος Ρήγας, PhD
Ακαδημαϊκός Υπότροφος 2018-2019 του Παν. Πατρών

Δομή μαθήματος

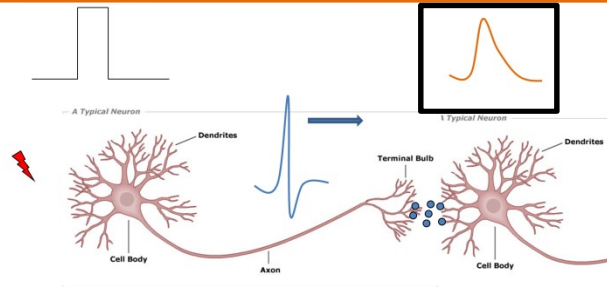
- Εισαγωγή:
 - Μάθηση και Μνήμη στις Νευροεπιστήμες
 - Τύποι Μνήμης: Έκδηλη και Άδηλη Μνήμη
 - Άδηλη μνήμη: Συνειρμική και Μη-συνειρμική
 - Στάδια Μάθησης και Μνήμης: βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη
- Συναπτική πλαστικότητα:
 - Συναπτική ολοκλήρωση vs Συναπτική πλαστικότητα
 - Συναπτική ολοκλήρωση: χρονική και χωρική άθροιση
 - Συναπτική πλαστικότητα: ενδυνάμωση vs αποδυνάμωση
- Συναπτική πλαστικότητα και Μνήμη
 - Νευρωνική και συναπτική θεώρηση της μάθησης και μνήμης:
 - Ιστορική αναδρομή
 - Συναπτική θεώρηση της συνειρμικής μνήμης: Hebbian plasticity
 - Νευροβιολογία της Άδηλης μάθησης και μνήμης
 - Νευροβιολογική μελέτη των κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών της άδηλης, μη-συνειρμικής μνήμης: εξοικείωση και ευαισθητοποίηση
 - Eric Kandel: Το αντανεκλαστικό της απόσυρσης στο σαλιγκάρι *Aplysia*
 - Το νευρωνικό δίκτυο του αντανεκλαστικού της απόσυρσης στο σαλιγκάρι *Aplysia*
 - Εξοικείωση και Ευαισθητοποίηση στο σαλιγκάρι *Aplysia*: κυτταρικοί και μοριακοί μηχανισμοί
 - Νευροβιολογική μελέτη των κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών της άδηλης, συνειρμικής μνήμης: κλασική εξαρτημένης μνήμη
 - Από τη βραχυπρόθεσμη στη μακροπρόθεσμη άδηλη μνήμη (ευαισθητοποίηση): μοριακοί μηχανισμοί

Δομή μαθήματος

- Νευροβιολογία της Έκδηλης μάθησης και μνήμης
 - Νευροβιολογική μελέτη των κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών της εδραίωσης της έκδηλης μνήμης
 - Μακροχρόνια Ενίσχυση (ΜΧΕ) (Long Term Potentiation, LTP)
 - Νευροβιολογική μελέτη της ΜΧΕ
 - Κυτταρικοί μηχανισμοί: ταχεία επαγωγή, διατήρηση, ειδικότητα και συνειρμικότητα
 - ΜΧΕ και Μνήμη, ΜΧΕ και Hebbian plasticity
 - Μοριακοί μηχανισμοί:
 - ο ρόλος των NMDA υποδοχέων
 - ο ρόλος του Ca^{2+}
- Μακροχρόνια αποδυνάμωση, Long-Term Depression (LTD)

Συναπτική πλαστικότητα και Μνήμη

Τυπική απόκριση



ΠΡΙΝ

Τεχνητή

παρέμβαση ?

Φυσική

= νευροβιολογικές διεργασίες μάθησης

= πειράματα
(πρωτόκολλα διέγερσης)

Αποτέλεσμα/
«αποτύπωμα»



Καταγράφεται & Περιγράφεται
ηλεκτροφυσιολογικά

Καταγράφεται & Περιγράφεται
συμπεριφορικά



Αποτέλεσμα/
«αποτύπωμα»

συναπτική αλλαγή



μνήμη

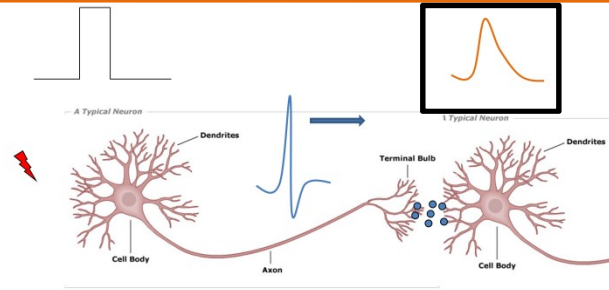
Συναπτική ΑΛΛΑΓΗ/ ΠΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ		
Κατεύθυνση αλλαγής	Θετική: Ενίσχυση/ενδυνάμωση	Αρνητική: αποδυνάμωση
Διάρκεια αλλαγής	Μακροπρόθεσμη	Βραχυπρόθεσμη
Τόπος/μηχανισμός αλλαγής	Προσυναπτική	Μετασυναπτική

- ΜΗ ΣΥΝΕΙΡΜΙΚΗ ΜΝΗΜΗ:

Τα παραδείγματα της εξοικείωσης και της ευαισθητοποίησης

Νευροβιολογία της Μάθησης και Μνήμης

Τυπική απόκριση



ΠΡΙΝ

παρέμβαση ?

Φυσική
= νευροβιολογικές
διεργασίες μάθησης



Αποτέλεσμα/
«αποτύπωμα»

μνήμη

Αδηλη

Συνειρμική

Μαθαίνουμε να συνδυάζουμε
έναν τύπο ερεθίσματος με έναν
άλλον

Παραδείγματα:

(α) κλασική εξαρτημένη
(β) συντελεστική
εξαρτημένη

Μη συνειρμική

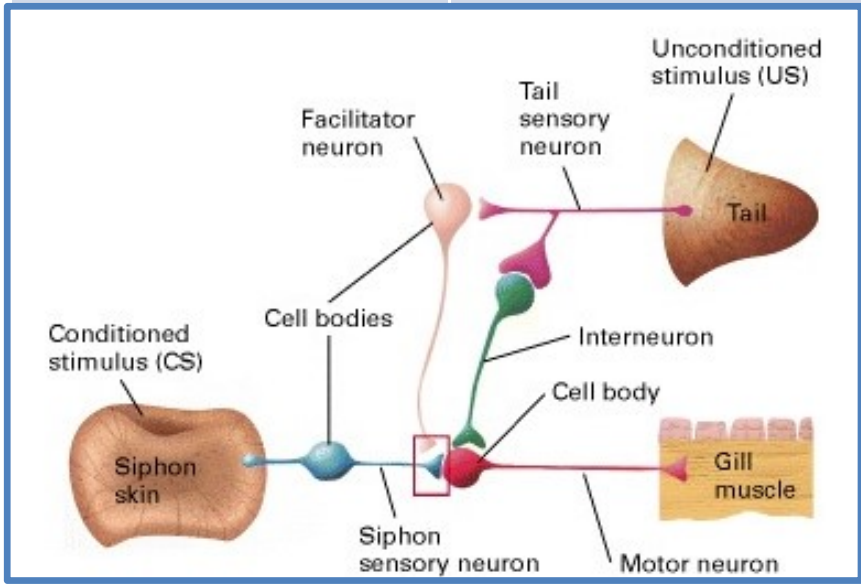
Μαθαίνουμε τις ιδιότητες ενός
ερεθίσματος

Παραδείγματα:

(α) εξοικείωση
(β) ευαισθητοποίηση

Το αντανακλαστικό της απόσυρσης στο σαλιγκάρι *Aplysia*

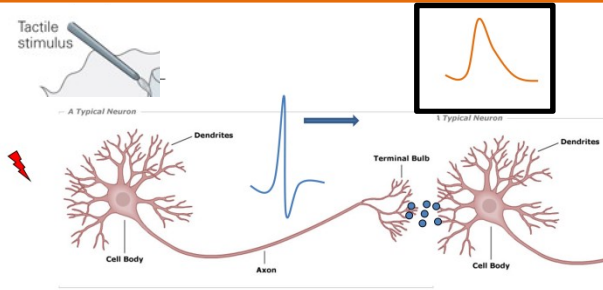
	Τυπικό αντανακλαστικό	Εξοικείωση	Ευαισθητοποίηση
Ερέθισμα	Ένα αδιάφορο, ήπιο απτικό ερέθισμα: απλό άγγιγμα σιφωνίου. (Αδιάφορο= ερέθισμα δεν σχετίζεται με ανταμοιβή ή τιμωρία)	Επαναλαμβανόμενα ήπια απτικά ερεθίσματα	Ένα αδιάφορο, ήπιο απτικό ερέθισμα: απλό άγγιγμα σιφωνίου META από δυνατό χτύπημα σιφωνίου (δυσάρεστο ερέθισμα)
Συμπεριφορά	Απόσυρση βραγχίων	Το σαλιγκάρι δεν αποσύρει τα βράγχια αγνοώντας τα ερεθίσματα	Ταχύτατη απόσυρση βραγχίων ακόμα κι με ένα απλό άγγιγμα του σιφωνίου
Νευρωνικό δίκτυο		Καταστολή της σύναψης μεταξύ προσαγωγών και απαγωγών νευρώνων στα βράγχια	Ενίσχυση της σύναψης μεταξύ προσαγωγών και απαγωγών νευρώνων στα βράγχια



Το νευρωνικό δίκτυο του αντανακλαστικού της απόσυρσης της *Aplysia*
Lodish et al. *Molecular Cell Biology*, 4th edition, 2000

Νευροβιολογία της Μάθησης και Μνήμης

Τυπική απόκριση



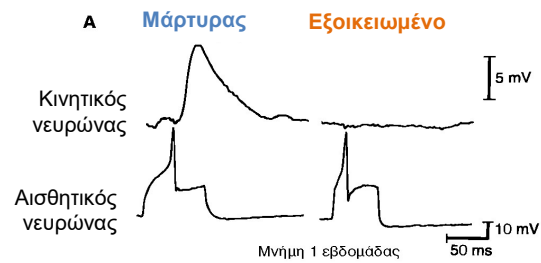
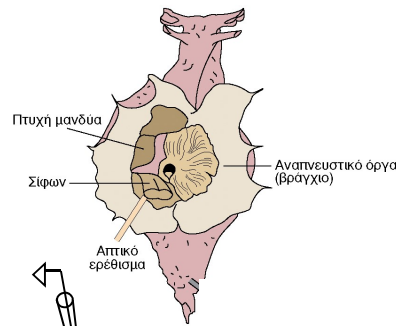
ΠΡΙΝ

Τεχνητή (πείραμα)

παρέμβαση ?

Φυσική
= νευροβιολογικές
διεργασίες μάθησης

A



Αποτέλεσμα/
«αποτύπωμα»

μνήμη

Άδηλη

Συνειρμική

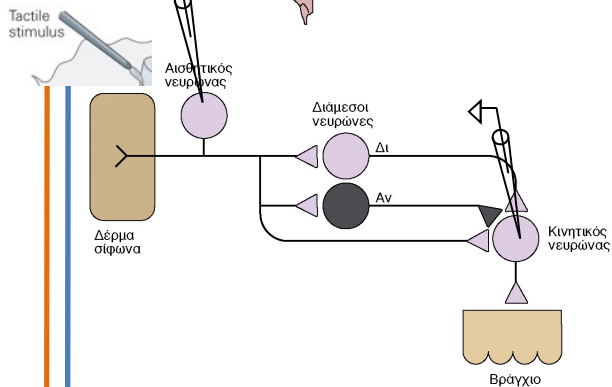
Μη συνειρμική

Παραδείγματα:

(α) κλασική εξαρτημένη
(β) συντελεστική
εξαρτημένη

Παραδείγματα:

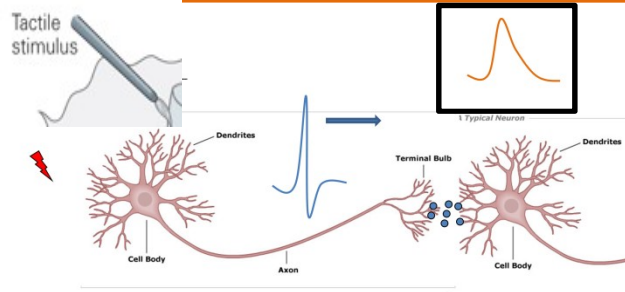
(α) εξοικείωση
(β) ευαισθητοποίηση



Εικ. 36-1. Kandel, Schwartz and Jessell: Νευροεπιστήμη και Συμπεριφορά. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης (2011).

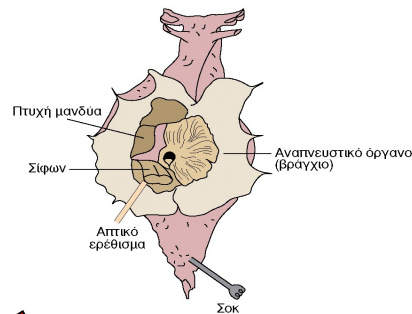
Νευροβιολογία της Μάθησης και Μνήμης

Τυπική απόκριση



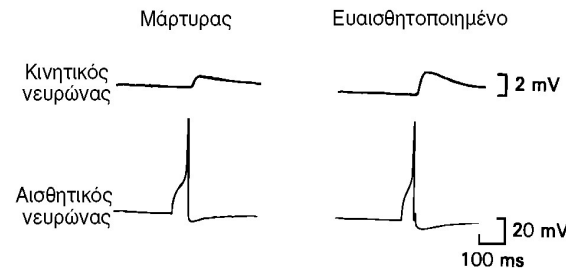
ΠΡΙΝ

Τεχνητή (πείραμα)



παρέμβαση ?

Φυσική
= νευροβιολογικές
διεργασίες μάθησης



Αποτέλεσμα/
«αποτύπωμα»

μνήμη

Άδηλη

Συνειρμική

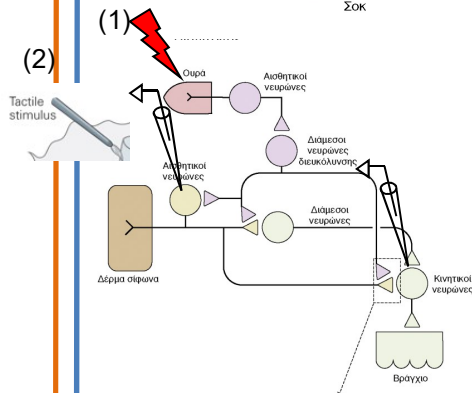
Μη συνειρμική

Παραδείγματα:

- (α) κλασική εξαρτημένη
- (β) συντελεστική εξαρτημένη

Παραδείγματα:

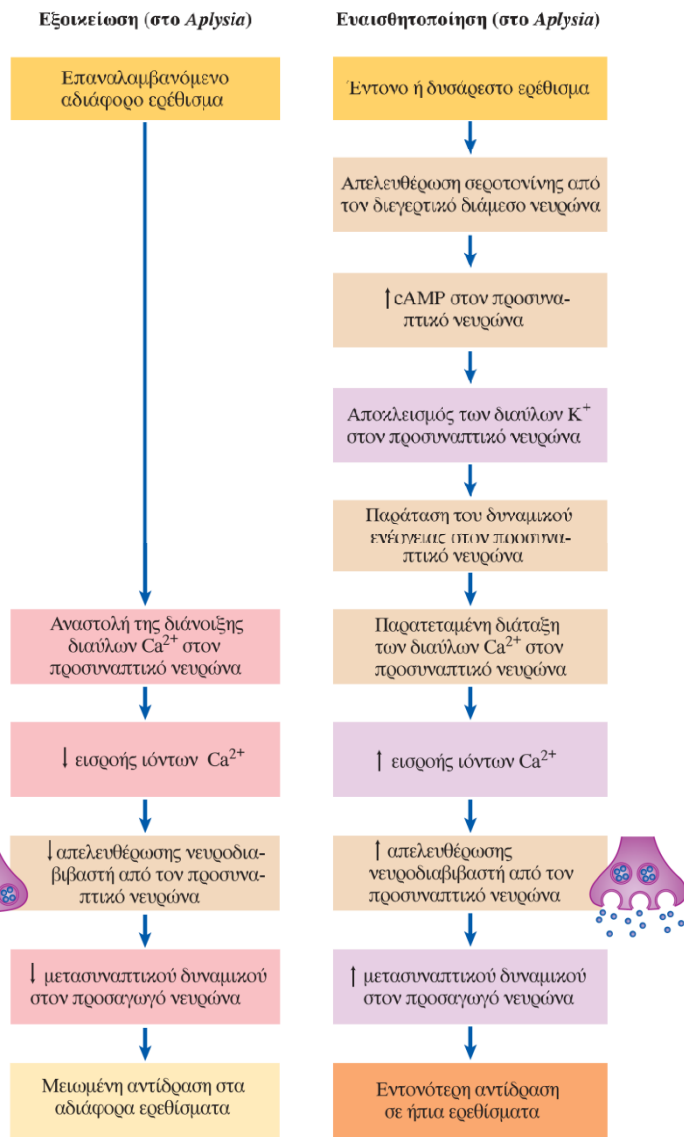
- (α) εξοικείωση
- (β) ευαισθητοποίηση



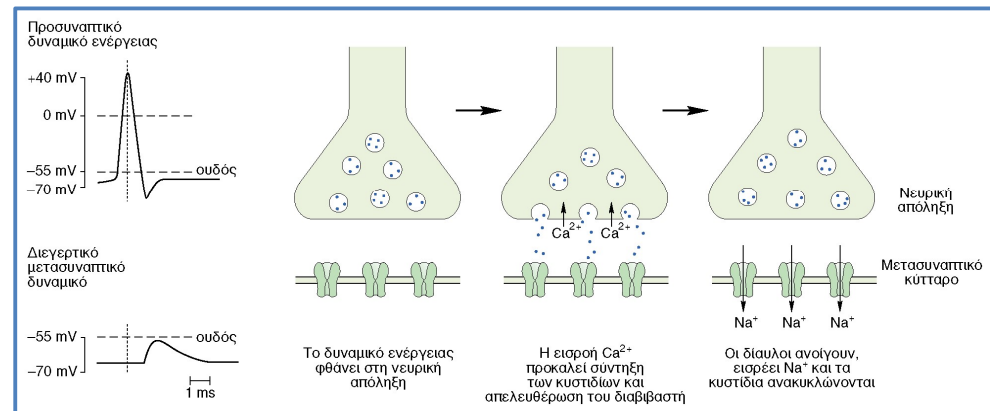
Εικ. 36-1&3. Kandel, Schwartz and Jessell: Νευροεπιστήμη και Συμπεριφορά. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης (2011).

Εξοικείωση και Ευαισθητοποίηση στο σαλιγκάρι *Aplysia*

Εικόνα 5-17 Sherwood L. (2016): Εισαγωγή στη Φυσιολογία του Ανθρώπου. Ακαδημαϊκές Εκδόσεις



Οι ερευνητές έχουν δείξει ότι στο θαλάσσιο σαλιγκάρι *Aplysia* οι δύο μορφές άδηλης, μη-συνειρμικής μνήμης –η ευαισθητοποίηση και η εξοικείωση– οφείλονται σε διακριτές μεταβολές στην απελευθέρωση του νευρο-διαβιβαστή από έναν προσυναπτικό νευρώνα. Οι μεταβολές αυτές είναι αποτέλεσμα παροδικών τροποποιήσεων στους διαύλους ιόντων.



Kandel, Schwartz and Jessell: Νευροεπιστήμη και Συμπεριφορά. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης (2011)

Μορφές άδηλης, μη-συνειρμικής μνήμης

Κυτταρικοί & Μοριακοί μηχανισμοί
Μνήμης και Μάθησης

	Εξοικείωση	Ευαισθητοποίηση
Ερέθισμα	Επαναλαμβανόμενα ήπια αππικά ερεθίσματα	Ένα αδιάφορο, ήπιο αππικό ερέθισμα: απλό άγγιγμα σιφωνίου META από δυνατό χτύπημα σιφωνίου (δυσάρεστο ερέθισμα)
Συμπεριφορά	Το σαλιγκάρι δεν αποσύρει τα βράγχια αγνοώντας τα ερεθίσματα	Ταχύτατη απόσυρση βραγχίων ακόμα κι με ένα απλό άγγιγμα του σιφωνίου
Νευρωνικό δίκτυο	Καταστολή της σύναψης μεταξύ προσαγωγών και απαγωγών νευρώνων στα βράγχια	Ενίσχυση της σύναψης μεταξύ προσαγωγών και απαγωγών νευρώνων στα βράγχια
Συναπτική Πλαστικότητα	Προσυναπτική	Προσυναπτική
Δίαυλοι-στόχος	Ca ²⁺	K ⁺
Εισροή Ca ²⁺	Μειωμένη	Αυξημένη
Απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή	Μειωμένη	Αυξημένη
Πολυπλοκότητα μνήμης	Απλή	Απλή
Είδος μνήμη	Άδηλη	Άδηλη

Ευαισθητοποίηση στο σαλιγκάρι *Aplysia*

Ευαισθητοποίηση (στο *Aplysia*)

Έντονο ή δυσάρεστο ερεθίσμα

Απελευθέρωση σεροτονίνης από τον διεγερτικό διάμεσο νευρώνα

↑ cAMP στον προσυναπτικό νευρώνα

Αποκλεισμός των διαύλων K^+ στον προσυναπτικό νευρώνα

Παράταση του δυναμικού ενέργειας στον προσυναπτικό νευρώνα

Παρατεταμένη διάταξη των διαύλων Ca^{2+} στον προσυναπτικό νευρώνα

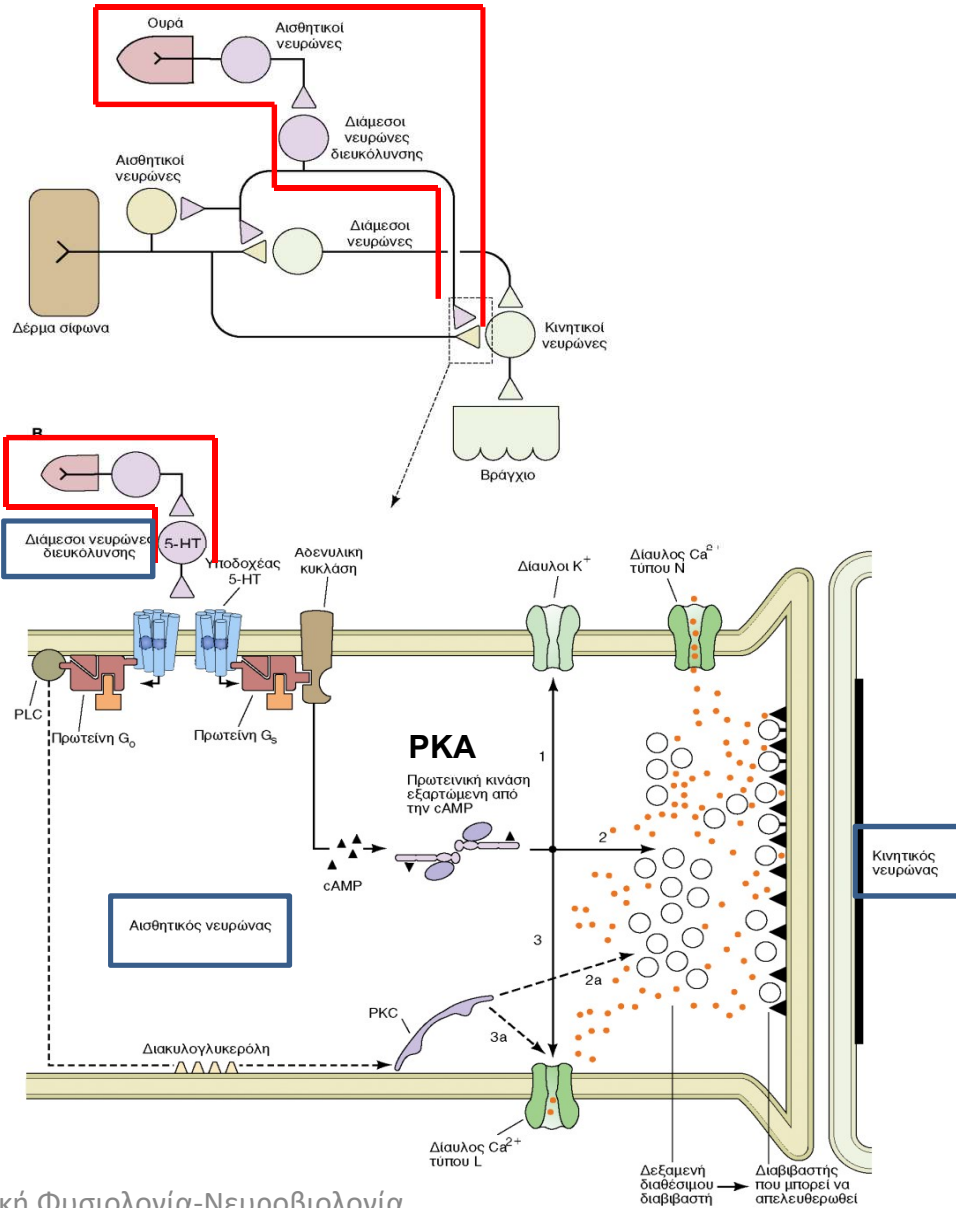
↑ εισροής ιόντων Ca^{2+}

↑ απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστή από τον προσυναπτικό νευρώνα

↑ μετασυναπτικού δυναμικού στον προσαγωγό νευρώνα

Ενίσχυση αντίδραση σε ήπια ερεθίσματα

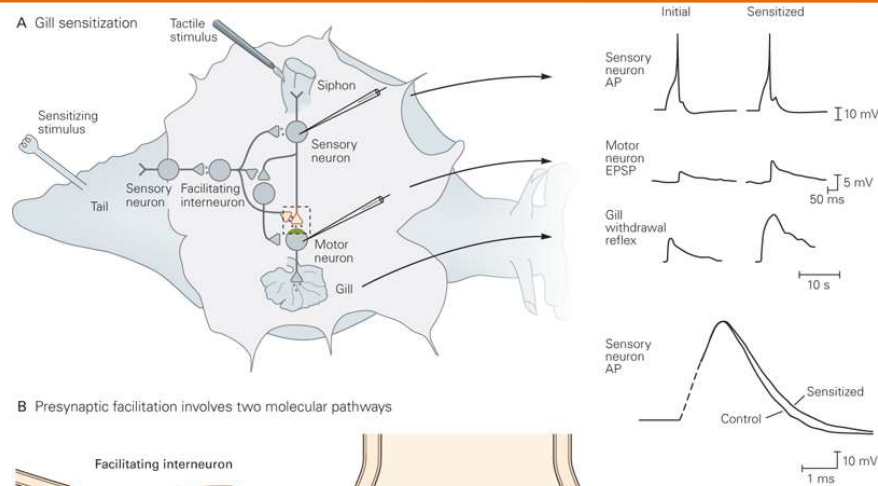
16/01/2016



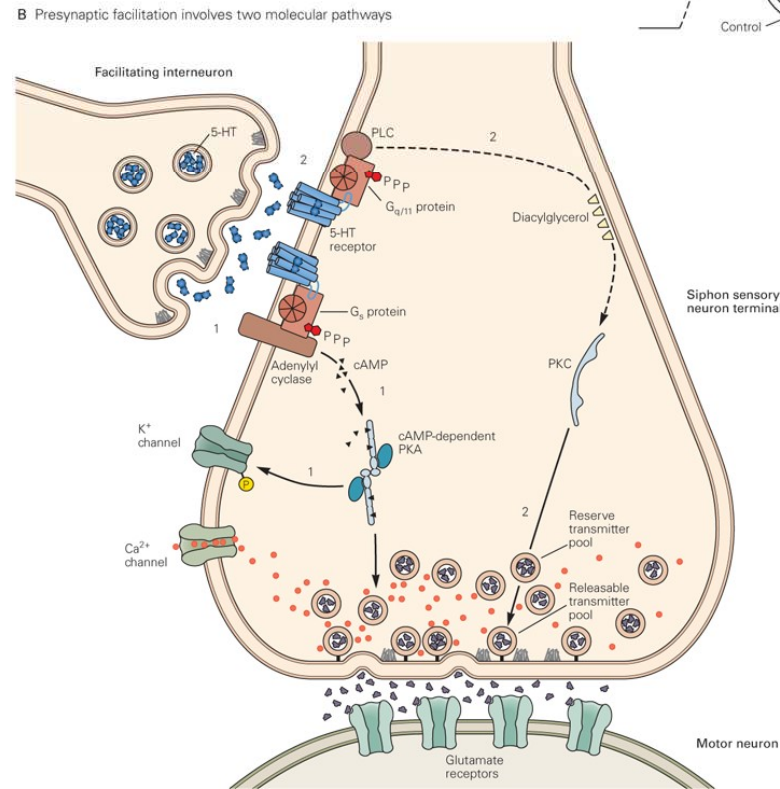
Ευαισθητοποίηση στο σαλιγκάρι *Aplysia*

Κυτταρικοί & Μοριακοί μηχανισμοί
Μνήμης και Μάθησης

A. Ευαισθητοποίηση βραγχίων



B. Η προσυναπτική ενίσχυση περιλαμβάνει 2 μοριακές οδούς



Kandel et al. Principles in Neural Science (5th edition), ch.66

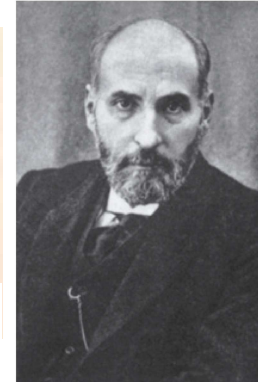
Δομή μαθήματος

- ΣΥΝΕΙΡΜΙΚΗ ΜΝΗΜΗ:

Κλασική εξαρτημένη μάθηση

- Ramón y Cajal 1894: **Συναπτική θεωρία της μνήμης**

In an 1894 lecture to the Royal Society of London, Santiago Ramón y Cajal, whom we met in connection with the neuron doctrine, proposed that “the ability of neurons to grow in an adult and their power to create new connections can explain learning.”²¹ While this statement is often cited as the origin of the synaptic theory of memory, it was anticipated by a number of other ideas.



Βραβείο Νόμπελ Φυσιολογίας - Ιατρικής το 1906 για τις μελέτες του για τη δομή του νευρικού συστήματος

Santiago Ramón y Cajal (1852– 1934)

- David Hartley (μέσα 18^{ου} αιώνα):

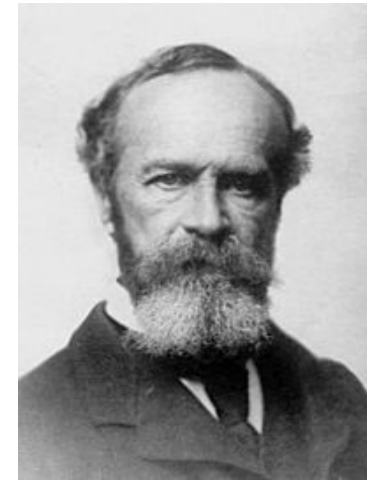
ideas. For example, in the mid-1700s, the philosopher David Hartley suggested that mental associations (memories about the relation between stimuli) are the result of vibrations between nerves.¹ More than a century later,



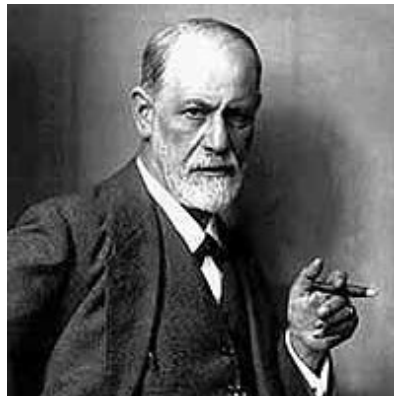
Joseph LeDoux (2002): Synaptic Self. Κεφάλαιο 6: Small change

- William James (1890):

William James, the father of American psychology, wrote in his famous 1890 textbook: "When two elementary brain processes have been active together or in immediate succession, one of them, on reoccurring, tends to propagate its excitement into the other."



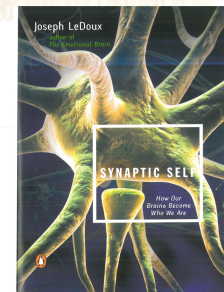
William James
(Father of American Psychology) (1842–1910)



Sigmund Freud
(1856–1939)

- Sigmund Freud (~ 1900)

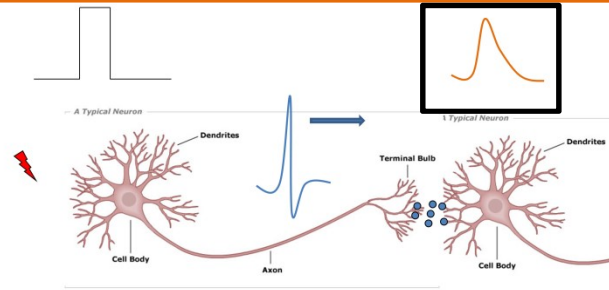
excitement into the other." And in his medical research days, Sigmund Freud argued, "Memory is represented by the facilitations existing between . . . neurons."



Joseph LeDoux (2002): Synaptic Self. Κεφάλαιο 6: Small change

Νευροβιολογία της Μάθησης και Μνήμης

Τυπική απόκριση



ΠΡΙΝ



Donald O. Hebb
1904-1985

παρέμβαση ?

- The Organization of Behavior (1949)

- Διατύπωσε την πιο ολοκληρωμένη (μέχρι τότε) συναπτική θεώρηση της συνειρμικής μνήμης: **Hebbian plasticity**

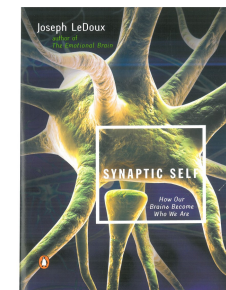
Φυσική
= νευροβιολογικές
διεργασίες μάθησης



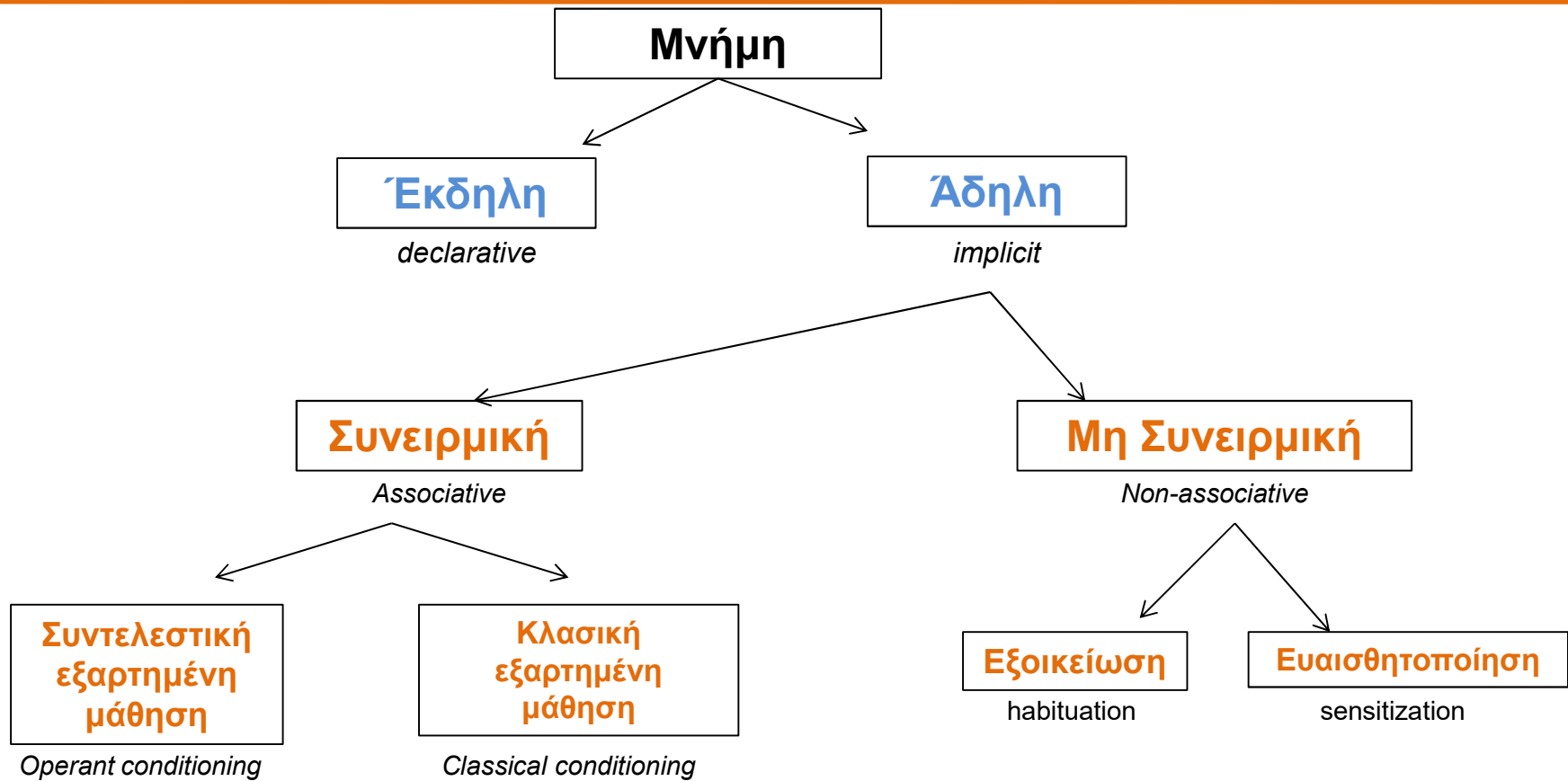
Αποτέλεσμα/
«αποτύπωμα»

μνήμη

Today, neuroscientists use the term *Hebbian learning* to describe changes in the connection strength between two neurons caused by the fact that the postsynaptic cell was active when presynaptic inputs arrived.⁷



Joseph LeDoux (2002): *Synaptic Self*. Κεφάλαιο 6: Small change

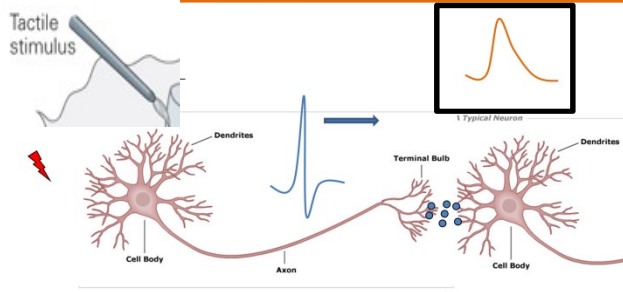


- B.F. Skinner
- μάθηση μέσω δοκιμής και λάθους (learning through trial and error)

- Ivan Pavlov (τέλη 19^{ου} αιώνα)
- εξαρτημένο ερέθισμα (πχ ήχος από καμπανάκι)
- μη εξαρτημένο ερέθισμα (πχ τροφή (ευχάριστο) ή ηλεκτρικό ερέθισμα (δυσάρεστο))

Νευροβιολογία της Μάθησης και Μνήμης: κλασική εξαρτημένη

Τυπική απόκριση

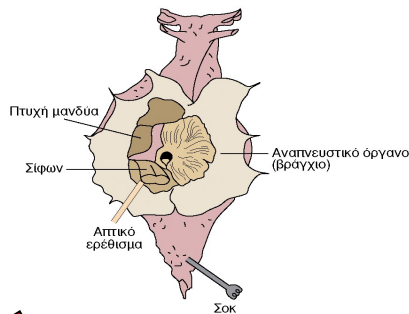


ΠΡΙΝ

Τεχνητή (πείραμα)

παρέμβαση ?

Φυσική
= νευροβιολογικές
διεργασίες μάθησης

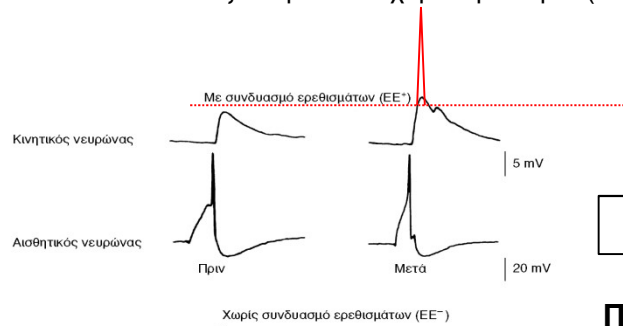
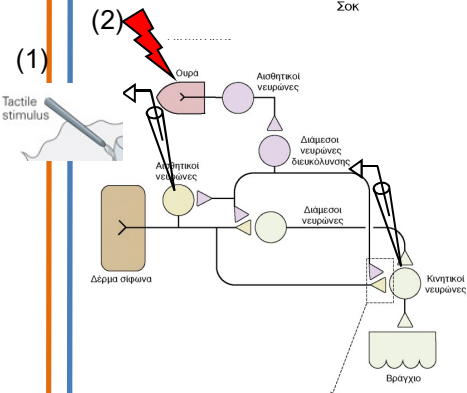


ΚΛΑΣΙΚΗ ΕΞΑΡΤΗΜΕΝΗ ΜΑΘΗΣΗ & ΜΝΗΜΗ

- πχ πειράματα του Ivan Pavlov
- ένα αρχικά ασθενές ή αναποτελεσματικό ερέθισμα (ήχος κουδουνιού) γίνεται πολύ αποτελεσματικό ως προς την παραγωγή αντίδρασης (σιαλόρροια) όταν συνδυάζεται με ένα ισχυρό ερέθισμα (θέα τροφής)

Αποτέλεσμα/
«αποτύπωμα»

μνήμη



Αδηλη

Συνειρμική

Μη συνειρμική

Παραδείγματα:

- (α) κλασική εξαρτημένη
- (β) συντελεστική εξαρτημένη

Παραδείγματα:

- (α) εξοικείωση
- (β) ευαισθητοποίηση

Εικ. 36-1&3. Kandel, Schwartz and Jessell: Νευροεπιστήμη και Συμπεριφορά. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης (2011).

Νευροβιολογία της Μάθησης και Μνήμης

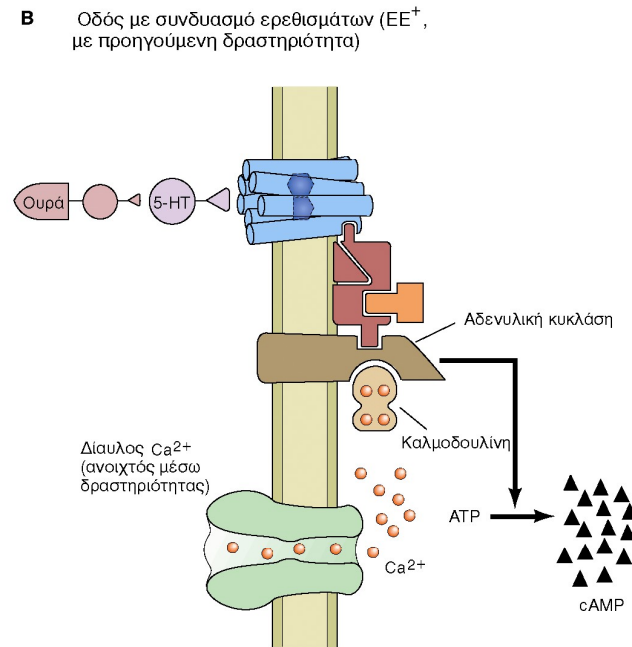
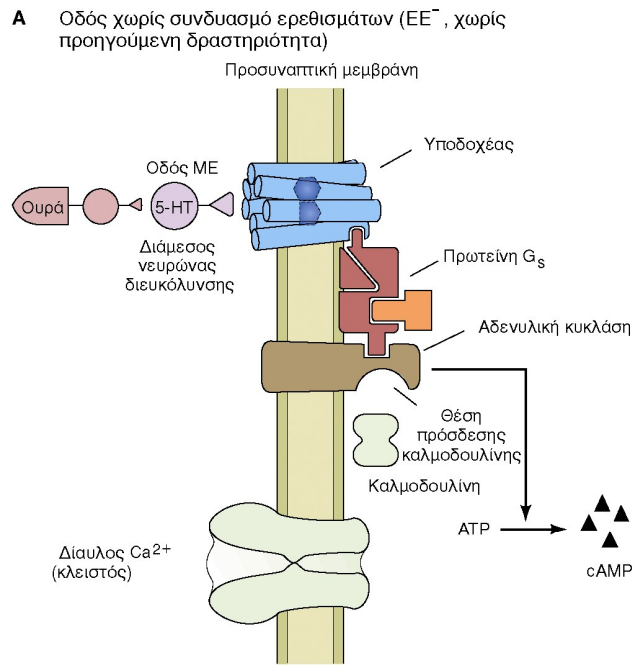
	Άδηλη μάθηση και μνήμη		
	Μη-συνειρμική		Συνειρμική
Συμπεριφορά	εξοικείωση	ευαισθητοποίηση	Κλασική εξαρτημένη
Συναπτική πλαστικότητα	Προσυναπτική	Προσυναπτική	Προσυναπτική
	Ομοσυναπτική καταστολή	Ετεροσυναπτική διευκόλυνση	Ετεροσυναπτική διευκόλυνση με <i>εξάρτηση δραστηριότητας</i>

- Στην **κλασική εξαρτημένη μάθηση** και μνήμη μαθαίνουμε να συνδυάζουμε δυο διαφορετικών τύπων (μη-συνειρμικά δηλαδή) ερεθίσματα:
 - ένα ασθενές ερέθισμα, *εξαρτημένο* (πχ ήχος κουδουνιού (*πείραμα Pavlov*) ή απτικό ερέθισμα στο σιφώνιο (*πείραμα Aplysia*))
 - ένα ισχυρό ερέθισμα, *μη-εξαρτημένο* (πχ θέα τροφής) ή ηλεκτροσόκ στην ουρά)
- Σε αυτόν τον τύπο μάθησης είναι σημαντικά:
 - η χρονική αλληλουχία με την οποία παρουσιάζονται τα ερεθίσματα: το εξαρτημένο ερέθισμα πρέπει να προηγηθεί του μη εξαρτημένου
 - το μεσοδιάστημα των ερεθισμάτων
- Ετεροσυναπτική διευκόλυνση με *εξάρτηση δραστηριότητας*: η διευκόλυνση ενισχύεται εάν το εξαρτημένο ερέθισμα παράγει δυναμικά ενέργειας **πρίν** από την άφιξη του μη εξαρτημένου ερεθίσματος

Νευροβιολογία της Μάθησης και Μνήμης

	Άδηλη μάθηση και μνήμη		
	Μη-συνειρμική		Συνειρμική
Συμπεριφορά	εξοικείωση	ευαισθητοποίηση	Κλασική εξαρτημένη
Συναπτική πλαστικότητα	Προσυναπτική	Προσυναπτική	Προσυναπτική
	Ομοσυναπτική καταστολή	Ετεροσυναπτική διευκόλυνση	Ετεροσυναπτική διευκόλυνση με <i>εξάρτηση δραστηριότητας</i>
Μοριακός μηχανισμός	☹ Καταστολή διαύλων Ca ²⁺ , ☹ μείωση συναπτικής απελευθέρωσης	5-HT=↑cAMP, ☺ PKA, ☹ διάλυοι K ⁺ , ☺ παράταση δυναμικών ενέργειας, ☺ διάλυοι Ca ²⁺ , ☺ αύξηση συναπτικής απελευθέρωσης	Δυναμικά ενέργειας=↑iCa ²⁺ , ☺ καλμοδουλίνης, ☺ αδενυλικής κυκλάσης, ↑cAMP, κτλ όπως στην ευαισθητοποίηση

Μοριακό μοντέλο της συναπτικής δράσης στη κλασική εξαρτημένη μάθηση



<https://youtu.be/P7Qjil-CN4U>

Τί κάνει η cAMP;



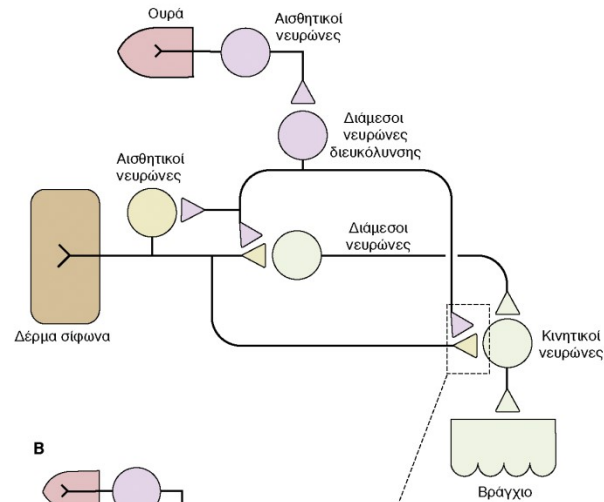
Εικόνα 36-8 Μοριακό μοντέλο της συναπτικής δράσης στην κλασική εξαρτημένη μάθηση. Το μοντέλο βασίζεται στην υπόθεση ότι η δραστηριότητα των αισθητικών νευρώνων που μεταβιβάζουν το εξαρτημένο ερέθισμα πριν από την εφαρμογή του μη εξαρτημένου ερεθίσματος επιτρέπει την εισροή Ca^{2+} το οποίο ενισχύει την δραστηριότητα της ασβεστιοεξαρτώμενης αδενυλικής κυκλάσης.

A. Στην οδό χωρίς συνδυασμό ερεθισμάτων (EE^-), ο αισθητικός νευρώνας δεν είναι ενεργός πριν από την εμφάνιση του εξαρτημένου ερεθίσματος, με αποτέλεσμα οι διάλυτοι Ca^{2+} να είναι κλειστοί όταν εμφανίζεται το μη εξαρτημένο ερέθισμα (ME). (5-HT, σεροτονίνη.)

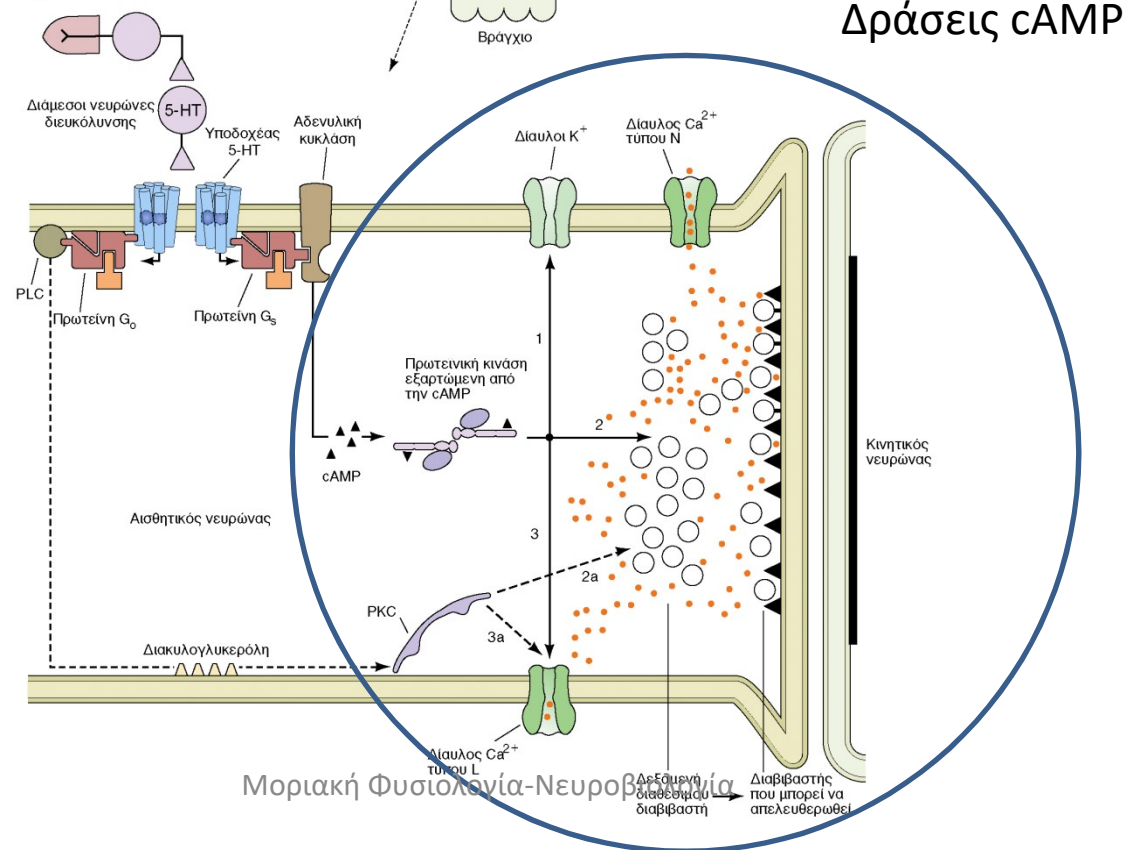
B. Στην οδό με συνδυασμό ερεθισμάτων (EE^+), ο αισθητικός νευρώνας είναι ενεργός πριν από το εξαρτημένο ερέθισμα και έτσι οι διάλυτοι Ca^{2+} είναι ανοιχτοί όταν εφαρμόζεται το σοκ (ME) στην ουρά. Τα ενδοκυτταρικά Ca^{2+} προσδένονται στην καλμοδουλίνη και, στη συνέχεια, αλληλεπιδρούν με την αδενυλική κυκλάση. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα η αδενυλική κυκλάση να υποστεί μεταβολές διαμόρφωσης, οι οποίες ενισχύουν την ικανότητά της να συνθέτει cAMP ως απόκριση στη σεροτονίνη η οποία απελευθερώνεται από την οδό του μη εξαρτημένου ερεθίσματος της ουράς. Η μεγαλύτερη ποσότητα της cAMP ενεργοποιεί περισσότερη πρωτεϊνική κίνηση, εξαρτώμενη από την cAMP, και οδηγεί στην απελευθέρωση πολύ μεγαλύτερης ποσότητας διαβιβαστή από ό,τι θα συνέβαινε χωρίς τη συνδυασμένη δραστηριότητα.

ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ – ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΡΗΤΗΣ

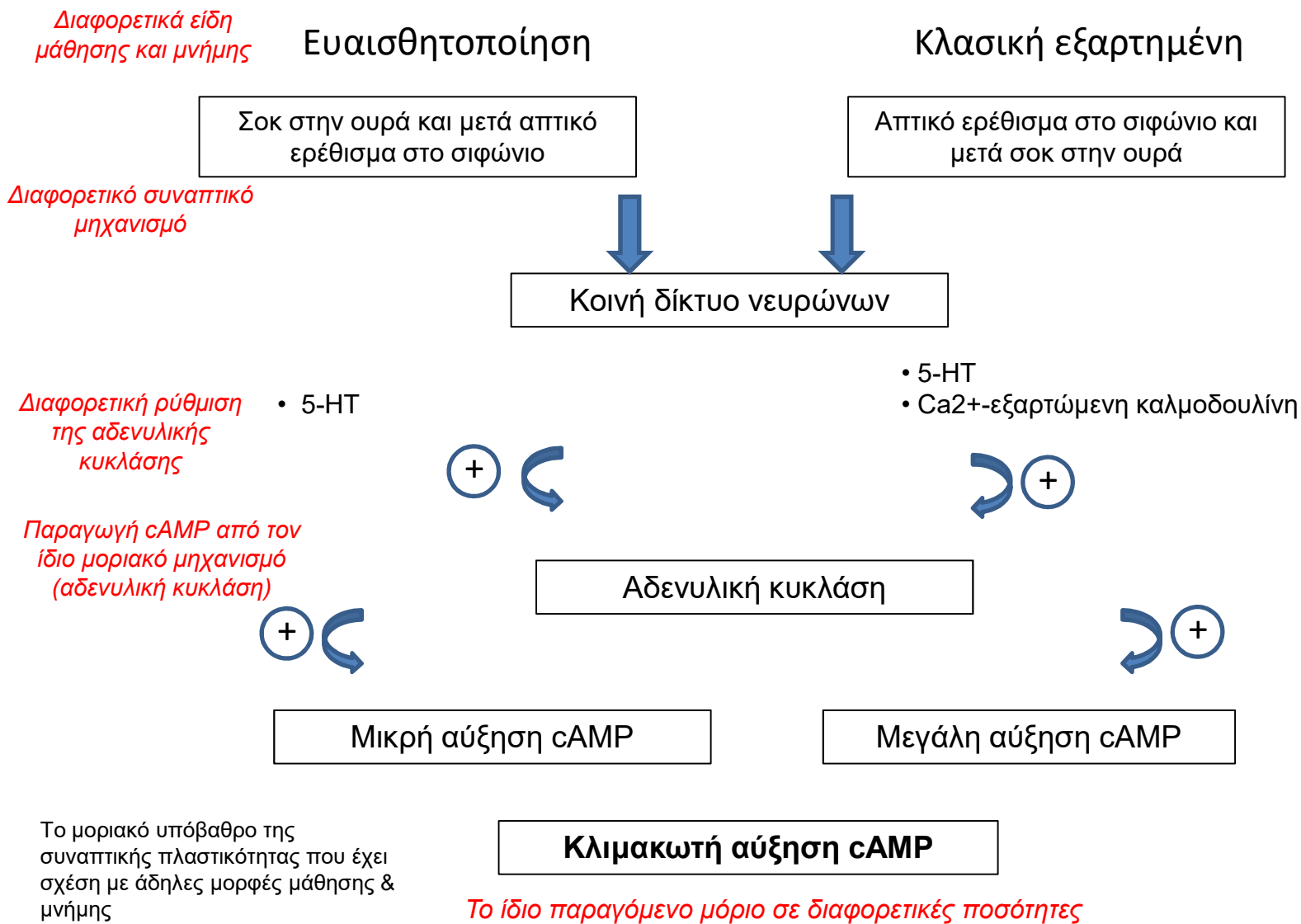
A



B



Νευροβιολογία της Άδηλης Μάθησης και Μνήμης: ευαισθητοποίηση vs κλασική εξαρτημένη μνήμη & μάθηση



Το μοριακό υπόβαθρο της συναπτικής πλαστικότητας που έχει σχέση με άδηλες μορφές μάθησης & μνήμης

Νευροβιολογία της Άδηλης Μάθησης και Μνήμης: ευαισθητοποίηση vs κλασική εξαρτημένη μνήμη & μάθηση

- ΔΕΝ μπορούμε να πούμε ότι η κλιμακωτή αντίδραση/αύξηση cAMP μετατρέπει την ευαισθητοποίηση σε κλασική εξαρτημένη μάθηση γιατί εμπλέκουν **διαφορετικούς** συναπτικούς μηχανισμούς (*θυμηθείτε ότι έχει σημασία η σειρά με την οποία παρουσιάζονται τα ερεθίσματα και επομένως ενεργοποιούνται τα κύτταρα/συνάψεις*)

ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ – ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΡΗΤΗΣ

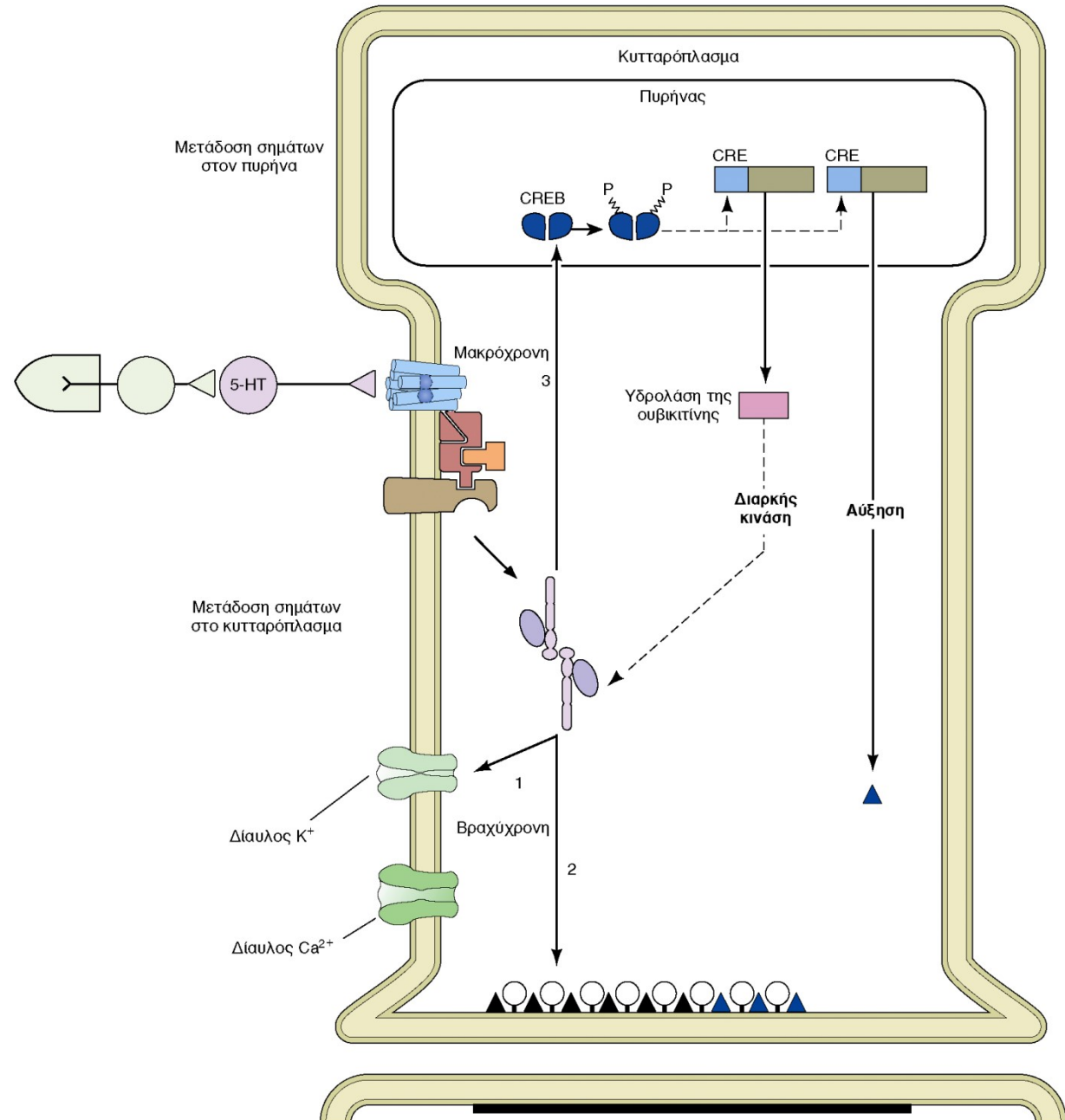
Εικ. 36-5. Kandel, Schwartz and Jessell:
 Νευροεπιστήμη και Συμπεριφορά. Πανεπιστημιακές
 Εκδόσεις Κρήτης (2011).

η CREB ενεργοποιεί γονίδια που έχουν 2 μακροχρόνιες συνέπειες:

(1) ενεργοποίηση της υδρολάσης της ουβικιτίνης (ubiquitin)=

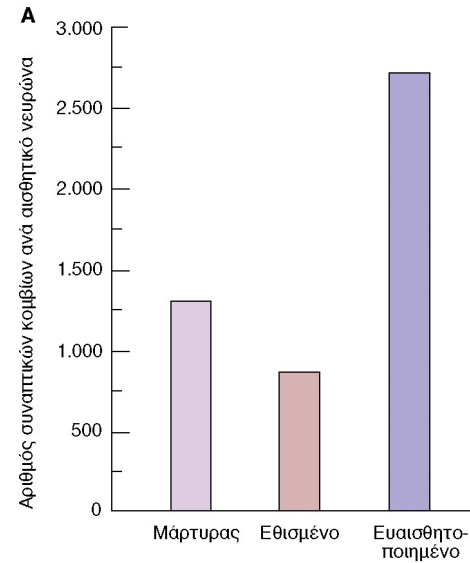
(+) PKA διαρκής κινάση

(2) ενεργοποίηση γονιδίων υπεύθυνων για την αύξηση των συναπτικών συνδέσεων, μέσω:
 (α) αύξηση των προσυναπτικών απολήξεων
 (β) αύξησης του αριθμού των ενεργών ζωνών στις προσυναπτικές απολήξεις
 (γ) αύξησης του αριθμού των δενδριτών του μετασυναπτικού νευρώνα



ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ – ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΡΗΤΗΣ

Εικ. 36-6. Kandel, Schwartz and Jessell:
Νευροεπιστήμη και Συμπεριφορά.
Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης (2011).



Εικόνα 36-6 Ο μακρόχρονος εθισμός και η μακρόχρονη ευαισθητοποίηση χρησιμοποιούν δομικές αλλαγές των προσυναπτικών απολήξεων των αισθητικών νευρώνων. (Από Bailey και Chen, 1983, τροποποιημένη.)

A. Το ιστόγραμμα αυτό δείχνει τον αριθμό των προσυναπτικών απολήξεων σε ζώα-μάρτυρες, σε σύγκριση με

τον αριθμό των απολήξεων σε ζώα με μακρόχρονο εθισμό και με μακρόχρονη ευαισθητοποίηση. Ο αριθμός είναι μεγαλύτερος στα ευαισθητοποιημένα ζώα.

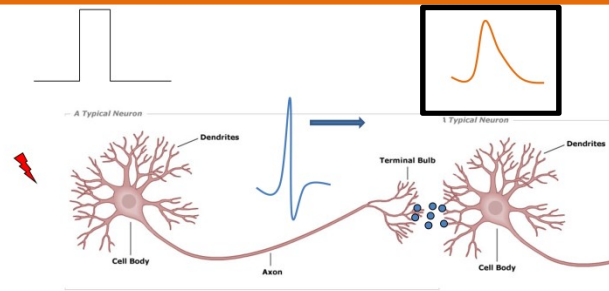
B. Ο μακρόχρονος εθισμός οδηγεί σε απώλεια συνάψεων και η μακρόχρονη ευαισθητοποίηση σε αύξηση.

Δομή μαθήματος

- Νευροβιολογία της Έκδηλης μάθησης και μνήμης
 - Νευροβιολογική μελέτη των κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών της εδραίωσης της έκδηλης μνήμης
 - Μακροχρόνια Ενίσχυση (ΜΧΕ) (Long Term Potentiation, LTP)
 - Νευροβιολογική μελέτη της ΜΧΕ
 - Κυτταρικοί μηχανισμοί: ταχεία επαγωγή, διατήρηση, ειδικότητα και συνειρμικότητα
 - ΜΧΕ και Μνήμη, ΜΧΕ και Hebbian plasticity
 - Μοριακοί μηχανισμοί:
 - ο ρόλος των NMDA υποδοχέων
 - ο ρόλος του Ca²⁺
- Μακροχρόνια αποδυνάμωση, Long-Term Depression (LTD)

Νευροβιολογία της Έκδηλης Μάθησης και Μνήμης

Τυπική απόκριση



ΠΡΙΝ

παρέμβαση ?

Φυσική
= νευροβιολογικές
διεργασίες μάθησης

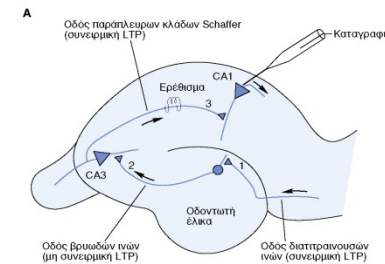


Αποτέλεσμα/
«αποτύπωμα»

μνήμη

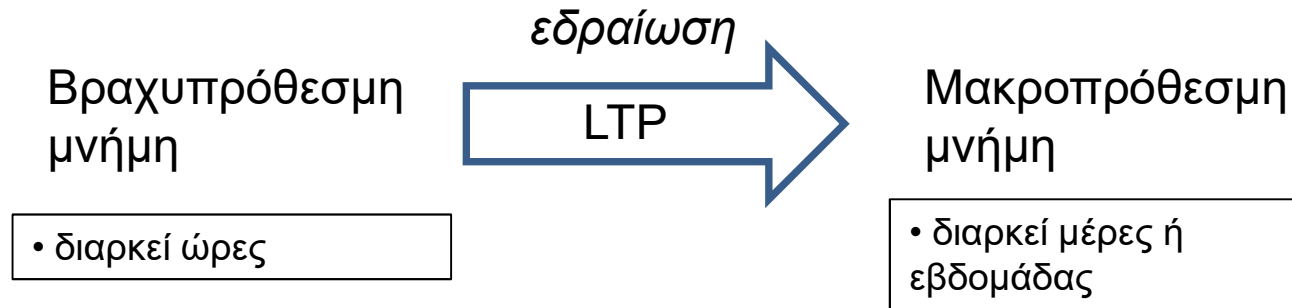
Έκδηλη

Μελέτη ιππόκαμπου. Γιατί;



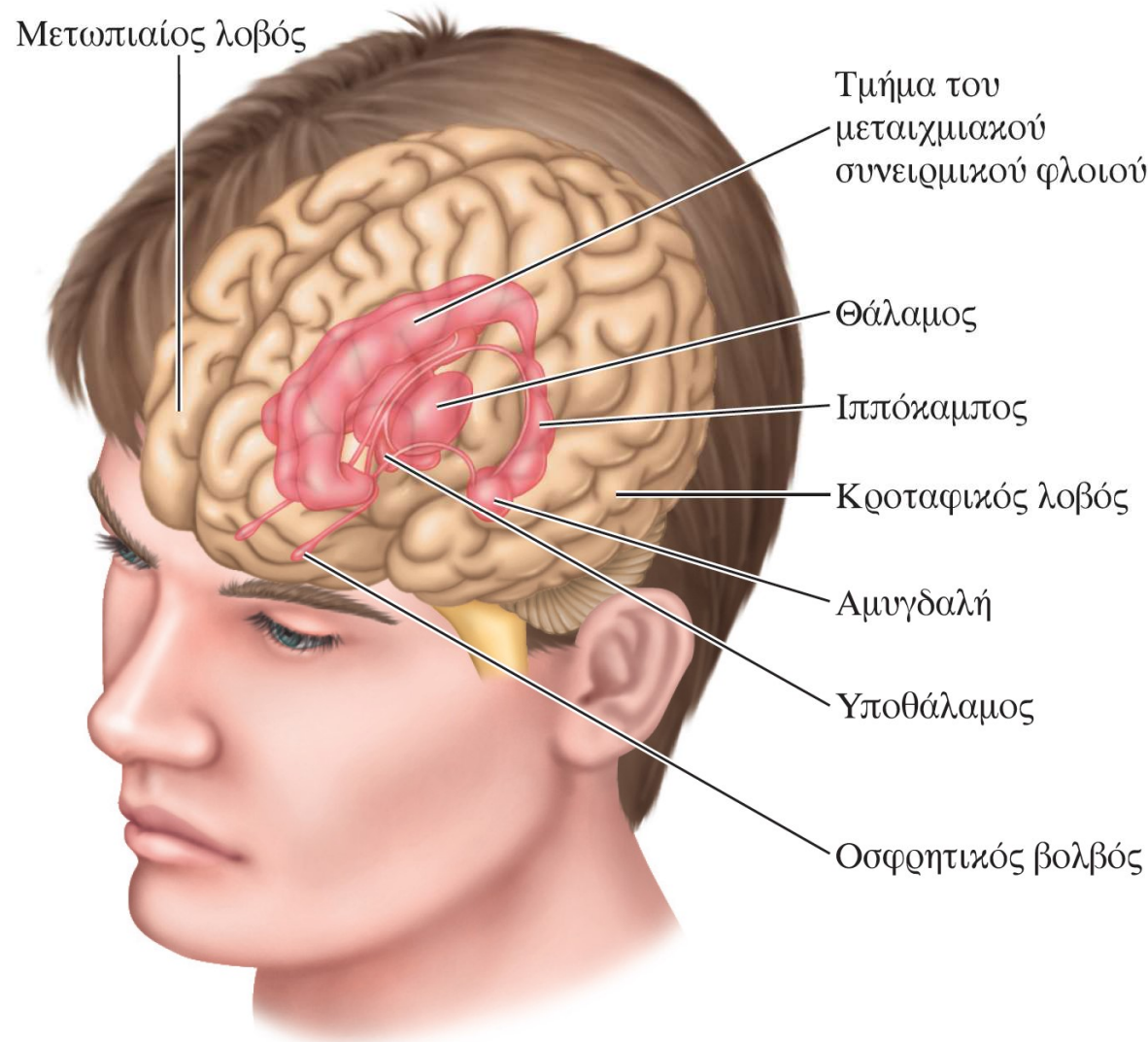
Από τη βραχυπρόθεσμη στη μακροπρόθεσμη μνήμη: ο ιππόκαμπος είναι σημαντικός για την εδραίωση της μακροπρόθεσμης μνήμης

LTP



LTP: Long-term potentiation/ ΜΧΕ: Μακροχρόνια Ενίσχυση

- περιλαμβάνει μονιμότερες αλλαγές στη λειτουργία των συνάψεων
- αυξημένη χρήση προϋπάρχουσας σύναψης προκαλεί τροποποιήσεις οι οποίες ενισχύουν τη λειτουργική σύνδεση ανάμεσα σε ένα συγκεκριμένο προσυναπτικό και μετασυναπτικό νευρώνα
- Η ΜΧΕ παρατηρείται κυρίως στον **ιππόκαμπο**: μια περιοχή που παίζει σημαντικό ρόλο στη μετατροπή της βραχυπρόθεσμης στη μακροπρόθεσμη μνήμη

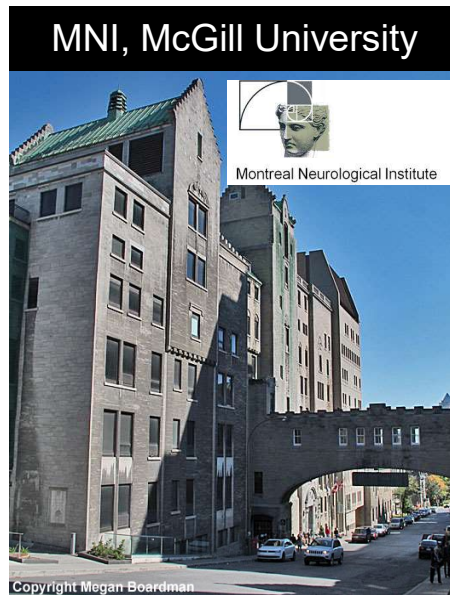


Εικόνα 5-16 Το μεταιχμιακό σύστημα

Αυτή η ημιδιαφανής όψη του εγκεφάλου αποκαλύπτει τις δομές που συγκροτούν το μεταιχμιακό σύστημα.

Sherwood L. (2016): Εισαγωγή στη Φυσιολογία του Ανθρώπου. Ακαδημαϊκές Εκδόσεις

Ο ΙΠΠΟΚΑΜΠΟΣ φαίνεται να είναι μόνο παροδικός χώρος αποθήκευσης της μακρόχρονη μνήμης. Μεταβιβάζει πληροφορίες που αποκτήθηκαν προς άλλες περιοχές (φλοιό εγκεφαλικών ημισφαιρίων) για μόνιμη αποθήκευση

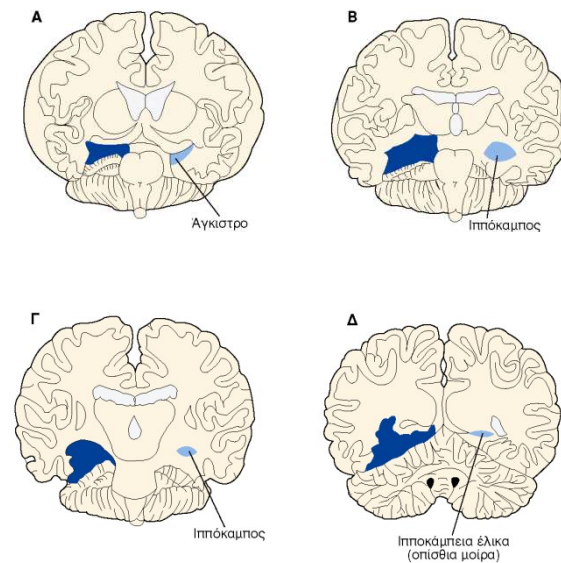
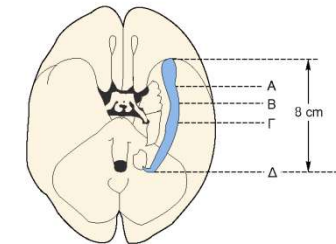


Εικόνα 35-1 Brenda Milner.

Η Milner ανακάλυψε ότι στην ανθρώπινη μνήμη παρεμβαίνουν πολλά μνημονικά συστήματα. Η Milner πήρε το διδακτορικό της δίπλωμα από το Πανεπιστήμιο του Καίμπριτζ της Αγγλίας. Στη συνέχεια πήγε στον Τομέα Ψυχολογίας του Πανεπιστημίου McGill στο Μόντρεαλ του Καναδά, όπου εργάστηκε με τον Donald Hebb. Η Milner και ο Hebb συνεργάστηκαν με τον Wilder Penfield και μελέτησαν τους ασθενείς τους οποίους είχε εγχειρήσει ο Penfield. Με τις έρευνες αυτές η Milner ανακάλυψε πολλαπλά μνημονικά συστήματα στον εγκέφαλο, μελετώντας ασθενείς από τους οποίους είχε αφαιρεθεί ο ιππόκαμπος και από τις δύο πλευρές για τη θεραπεία επιληπτικών κρίσεων. Οι ασθενείς αυτοί δεν είχαν μνήμη για ορισμένες εργασίες οι οποίες απαιτούσαν συνειδητή γνώση προσώπων, τοποθεσιών και αντικειμένων, αλλά είχαν άριστη μνήμη για κινητικές εργασίες που είχαν μάθει υποσυνείδητα. Από τις μελέτες αυτές προέκυψαν οι πρώτες πειραματικές ενδείξεις για τη μετέπειτα διάκριση μεταξύ άδηλης και έκδηλης μνήμης.

16/01/2019

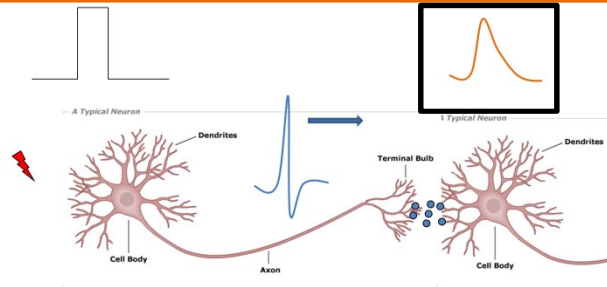
Ο ασθενής
H.M.



Εικόνα 35-2 Εγκάρσιες τομές του εγκεφάλου στις οποίες σημειώνεται κατά προσέγγιση η έκταση των αφαιρεθέντων τμημάτων του έσω κροταφικού πόλου, του ιπποκάμπου και μέρους της ιπποκάμπειας έλικας στον ασθενή H.M. Η αφαίρεση ήταν αμφοτερόπλευρη και έγινε σε ένα στάδιο, αλλά στην εικόνα η μία πλευρά εμφανίζεται άθικτη για λόγους εικονογράφησης.

Συναπτική πλαστικότητα και Μνήμη

Τυπική απόκριση



ΠΡΙΝ

Τεχνητή

παρέμβαση ?

Φυσική

= πειράματα
(πρωτόκολλα διέγερσης)

= νευροβιολογικές
διεργασίες μάθησης

Αποτέλεσμα/
«αποτύπωμα»

Καταγράφεται & Περιγράφεται
ηλεκτροφυσιολογικά

Καταγράφεται & Περιγράφεται
συμπεριφορικά

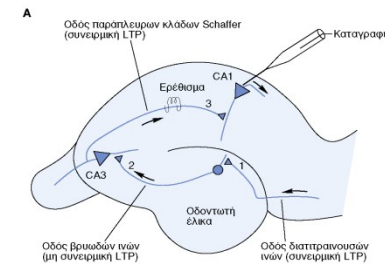
Αποτέλεσμα/
«αποτύπωμα»

συναπτική αλλαγή

μνήμη

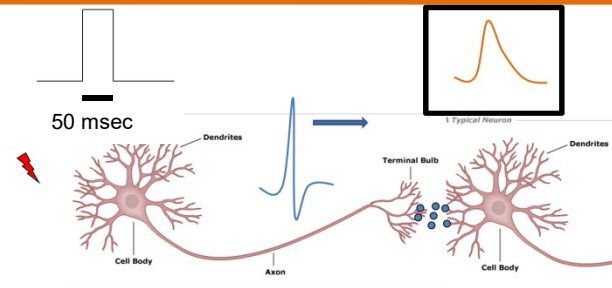
Έκδηλη

Μελέτη ιππόκαμπου. Γιατί;



Η μακροχρόνια ενίσχυση (ΜΧΕ, Long-term Potentiation, LTP)

Τυπική απόκριση

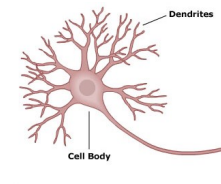
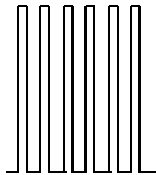


ΠΡΙΝ

Τεχνητή

παρέμβαση

• **Τέτανος:** σύντομη (1sec), υψηλής συχνότητας (100Hz) σειρά ηλεκτρικών διεγέρσεων



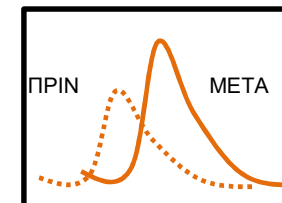
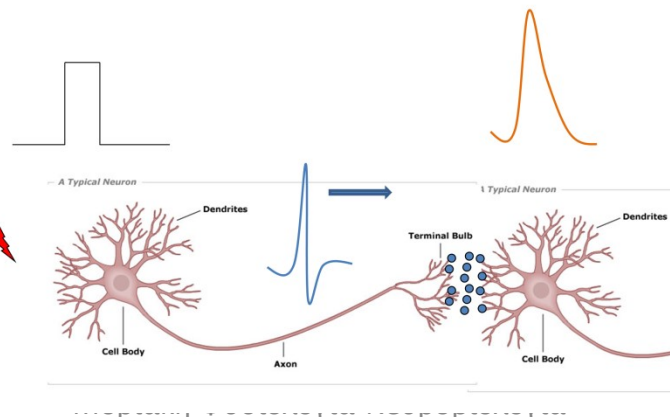
Terje Lomo
(1935-)



Tim Bliss
(1940-)

ΜΕΤΑ

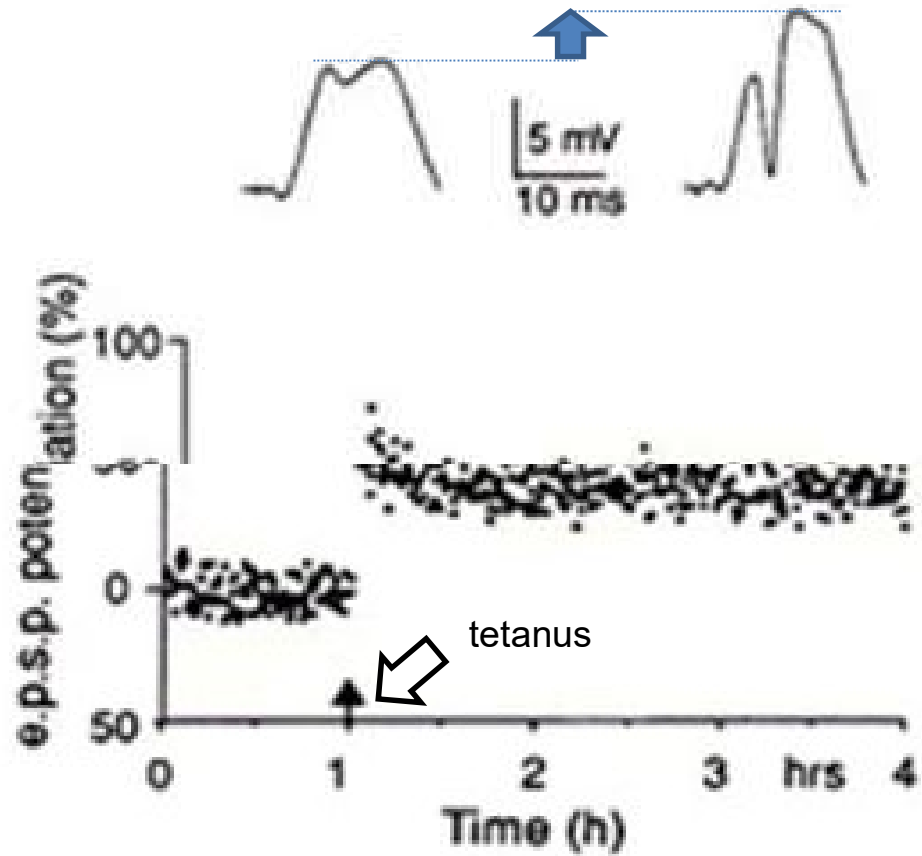
Από λεπτά ή ώρες



Μακροχρόνια ενίσχυση,
Long-term potentiation (LTP)

Η μακροχρόνια ενίσχυση (ΜΧΕ, Long-term Potentiation, LTP)

LTP



Terje Lomo
(1935-)



Tim Bliss
(1940-)

Terje Lomo: "The discovery of long-term potentiation", *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, bd. 358, nr. 1432, 29. April 2003, s. 617-620

- **ΜΧΕ**: ένα τεχνητό φαινόμενο, δεν μπορούμε να ισχυριστούμε, επομένως, ότι αποτελεί το νευροφυσιολογικό μηχανισμό της μνήμης. Αλλά, μάλλον, ότι εμπλέκει μηχανισμούς της μνήμης και μάθησης.

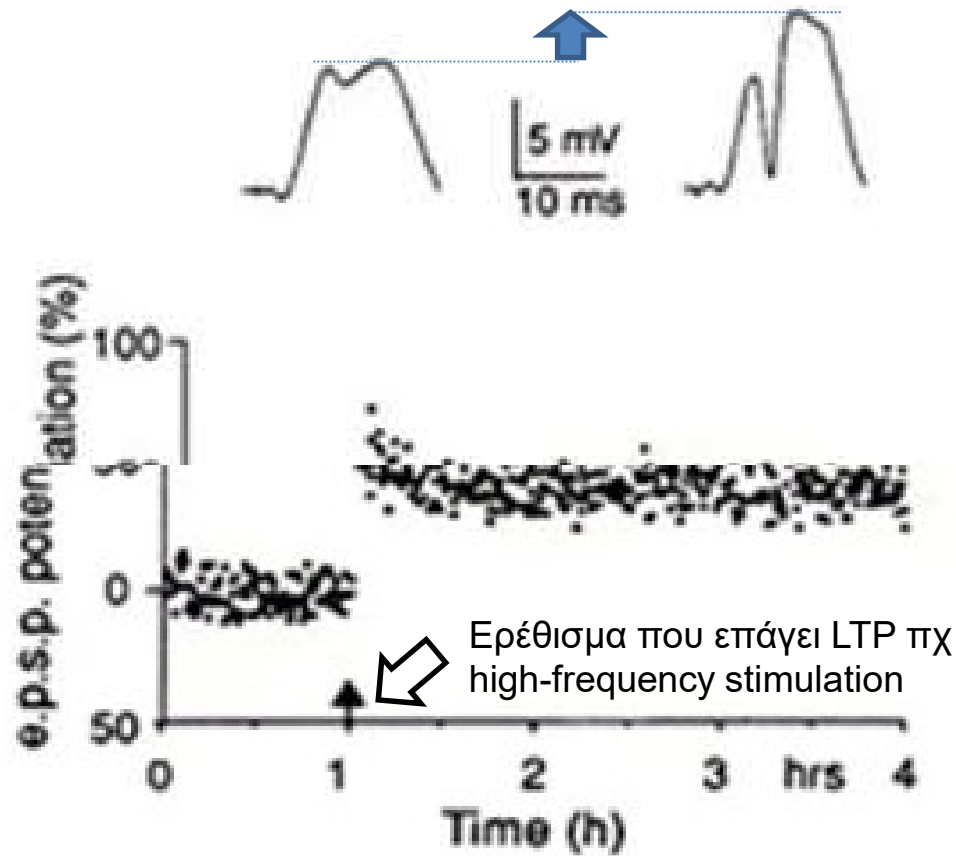
As the properties of LTP unfolded over the years, the possibility that this artificial phenomenon might have something to do with memory only increased.¹⁶ For example, in addition to its rapid induction and persistence over time, LTP was found to involve associative interactions between postsynaptic neurons and the specific presynaptic inputs that were involved in forming the association. Rapid acquisition, persistence, specificity, and associativity are all features one would expect of a memory mechanism (fig. 6.2). Let's consider the meaning of specificity and associativity further.

Joseph LeDoux (2002): *Synaptic Self*. Κεφάλαιο 6: Small change

Χαρακτηριστικά ενός μηχανισμού μνήμης:

- ταχεία επαγωγή
- διατήρηση
- εξειδίκευση
- συνειρμικότητα

Αυτά είναι χαρακτηριστικά και του LTP;



Terje Lomo
(1935-)

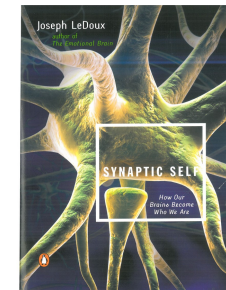


Tim Bliss
(1940-)

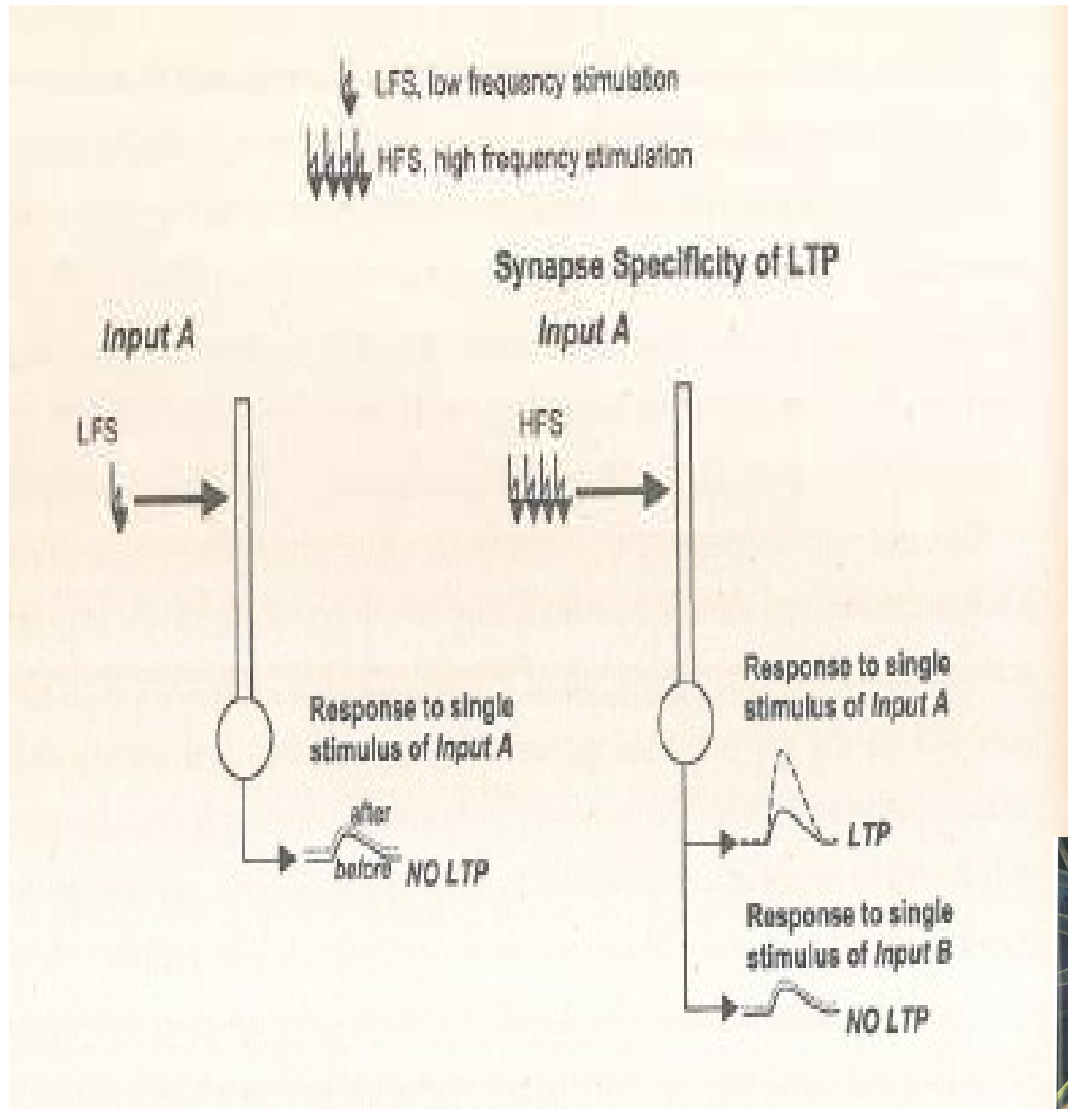
Χαρακτηριστικά ενός μηχανισμού μνήμης:

- ταχεία επαγωγή ✓
- διατήρηση ✓
- εξειδίκευση
- συνειρμικότητα

Terje Lomo: "The discovery of long-term potentiation", *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, bd. 358, nr. 1432, 29. April 2003, s. 617-620



Joseph LeDoux (2002): *Synaptic Self*. Κεφάλαιο 6: Small change

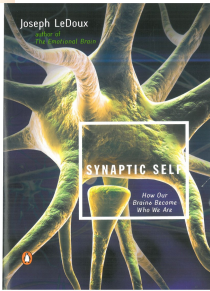


Bliss and Lomo (1973)

Χαρακτηριστικά ενός μηχανισμού μνήμης:

- ταχεία επαγωγή
- διατήρηση
- εξειδίκευση
- συνειρμικότητα

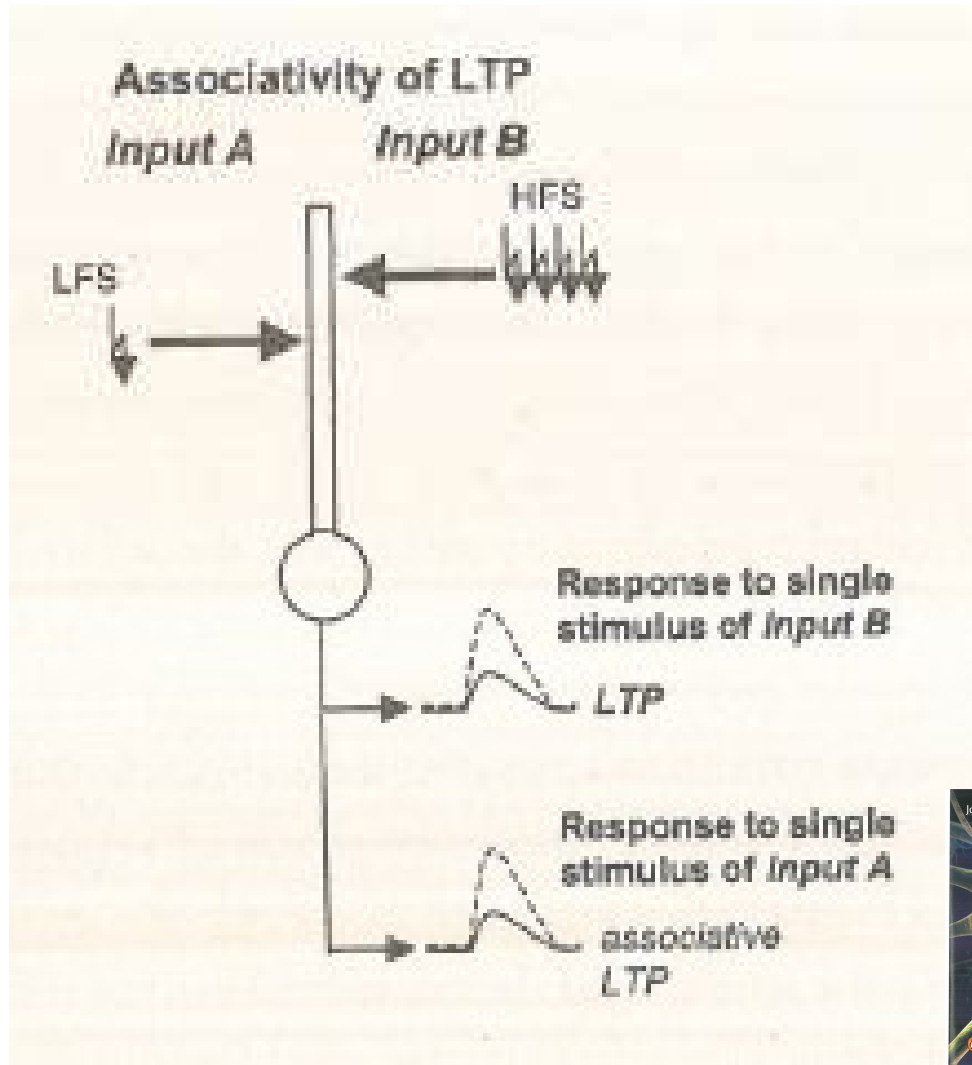
v



Joseph LeDoux (2002): Synaptic Self. Κεφάλαιο 6: Small change
Μοριακή Φυσιολογία-Νευροβιολογία

Bliss and Lømo showed that LTP was specific to the stimulated pathway. They started an experiment by stimulating two different pathways that elicit activity from the same population of postsynaptic neurons. They then gave only one of the pathways the potentiating stimulation, and subsequently tested postsynaptic response in both the pathways. Although stimulation of either pathway elicited a response from the postsynaptic cell, only the potentiated pathway changed. Giving potentiating inputs to one pathway, therefore, does not automatically change all of the synapses on the postsynaptic neuron; it only changes those synapses that were stimulated. LTP is thus specific to the synapses involved in the potentiating experience and does not represent a change throughout the entire postsynaptic neuron. This means that

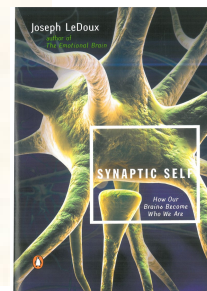
Joseph LeDoux (2002): *Synaptic Self*. Κεφάλαιο 6: Small change



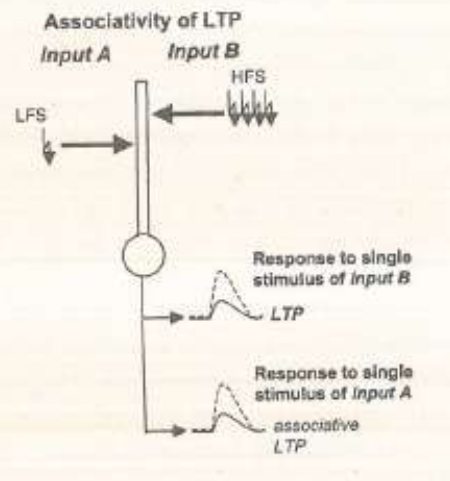
Levy and Stewart (1979)

Χαρακτηριστικά ενός μηχανισμού μνήμης:

- ταχεία επαγωγή
- διατήρηση
- εξειδίκευση
- συνειρμικότητα/ συνεργατικότητα ✓



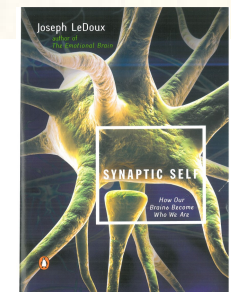
Joseph LeDoux (2002): Synaptic Self. Κεφάλαιο 6: Small change



Levy and Stewart (1979)

The ability to form associations between stimuli is perhaps the benchmark test for a synaptic mechanism of learning. That LTP might be a way to form associations was strongly suggested by the results of a study performed by Chip Levy and Oswald Steward in 1979.¹⁴ They applied weak stimulation to one pathway at the same time that strong stimulation was delivered to another. In contrast to the McNaughton cooperativity experiment, in the Levy and Stewart associative experiment, the strong stimulus alone was sufficient to induce LTP, and the weak stimulus added little. However, if the weak in-

put arrived while the strong input was activating the postsynaptic cells, LTP occurred in the weak pathway as well as the strong one. Just as Hebb had predicted, if weak inputs arrive while the postsynaptic cell is active, the connection between the weak input pathway and the postsynaptic cells will be strengthened.

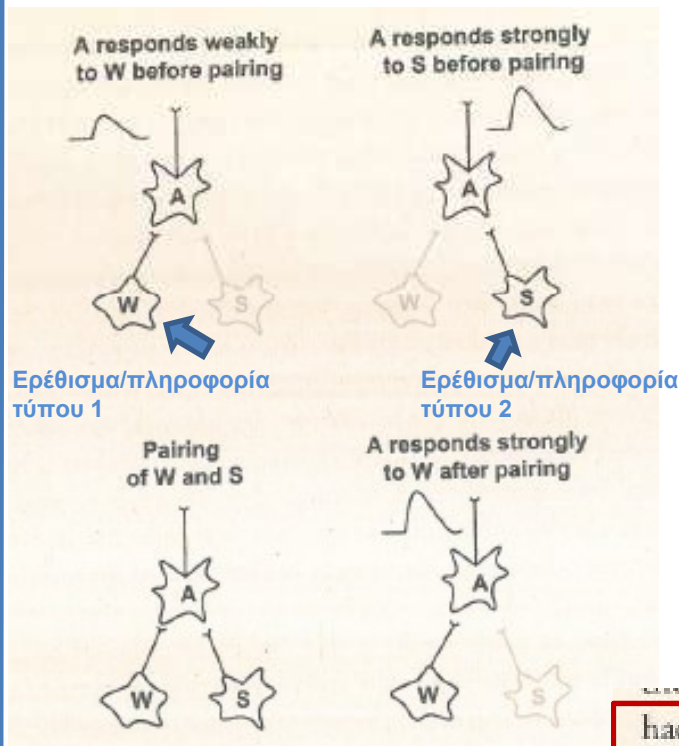
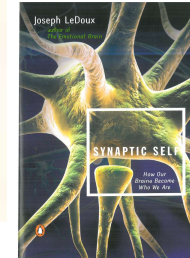


Joseph LeDoux (2002): Synaptic Self. Κεφάλαιο 6: Small change

Hebbian plasticity

In order for two stimuli to be bound together in the mind, to become associated, the neural representations of the two events have to meet up in the brain. This means that there has to be some neuron (or a set of neurons) that receives information about both stimuli. Then, and only then, can the stimuli be linked together and an association be formed between them.

Joseph LeDoux (2002): *Synaptic Self*. Κεφάλαιο 6: Small change



- κύτταρο A δέχεται 2 συνάψεις από 2 ανεξάρτητα κύτταρα: S και W
- καθένα από αυτά τα κύτταρα συμμετέχει στην επεξεργασία διακριτών/ανεξάρτητων ερεθισμάτων/πληροφοριών

- η σύνδεση S-A: **ισχυρή**
- η σύνδεση W-A: **ασθενής**

ΔΗΛΑΔΗ: Είναι πιο πιθανό να πυροδοτήσει το κύτταρο A δυναμικό ενέργειας ως απόκριση σε εξωτερικά ερεθίσματα που ενεργοποιούν τελικά το κύτταρο S παρά το κύτταρο W

- Αν τα ερεθίσματα που επεξεργάζονται τα κύτταρα S & W συμβούν ταυτοχρόνως τότε είναι πολύ πιθανό η ασθενής σύναψη στο κύτταρο A να ενεργοποιηθεί **όταν το A πυροδοτεί δυναμικά ενέργειας** λόγω της ενεργοποίησής του από της ισχυρή σύναψη.

- Αυτή η σύμπτωση έχει σαν αποτέλεσμα την ενίσχυση της σύνδεσης W-A

had before. This sort of thing happens all the time in daily life. If you are walking on the sidewalk in front of your neighbor's house (weak stimulus) and his dog bites you (strong stimulus), you will associate the sidewalk where you were bitten with the dog and be less inclined to walk that way.

- **ΜΧΕ**: ένα τεχνητό φαινόμενο, δεν μπορούμε να ισχυριστούμε, επομένως, ότι αποτελεί το νευροφυσιολογικό μηχανισμό της μνήμης. Αλλά, μάλλον, ότι εμπλέκει τους μηχανισμούς της μνήμης και μάθησης.

Long-term potentiation (LTP) is a model for studying the synaptic basis of Hebbian plasticity.

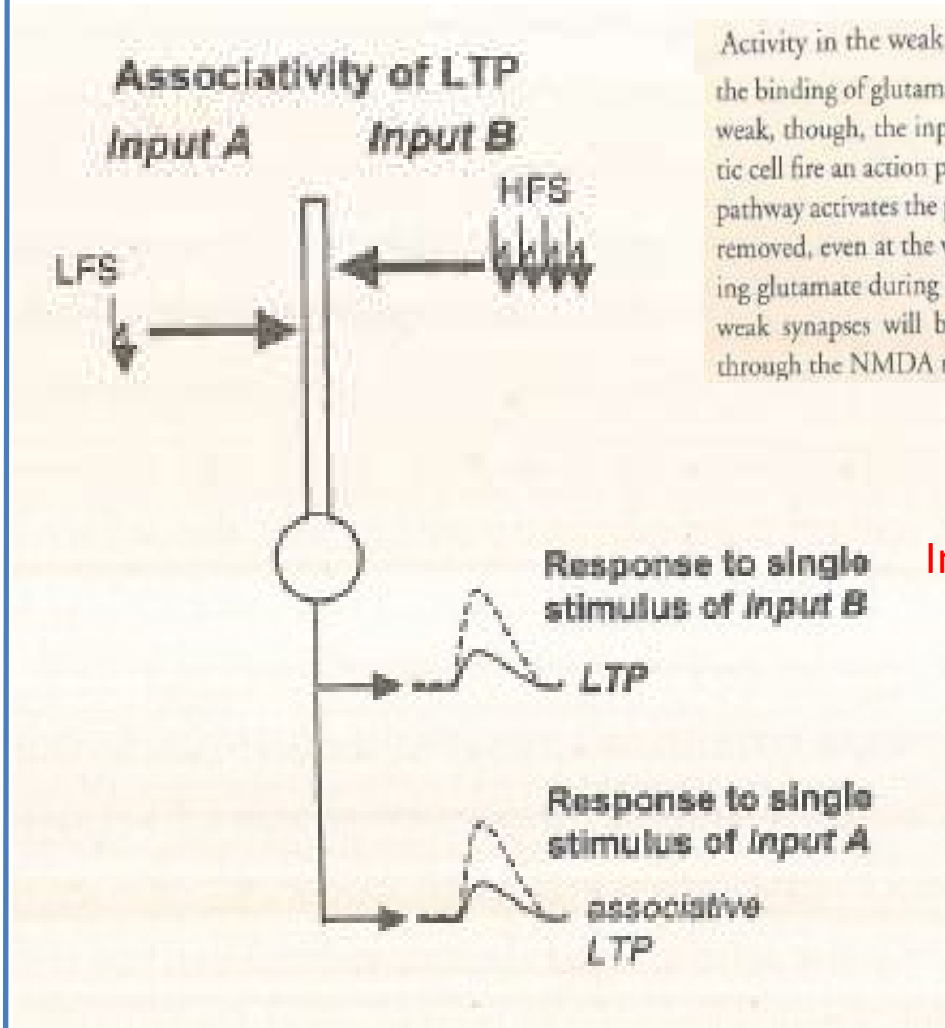
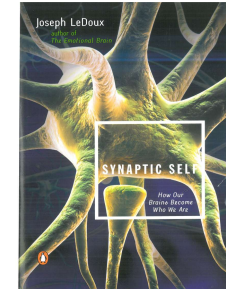
Χαρακτηριστικά ενός μηχανισμού μνήμης:

- ταχεία επαγωγή ✓
- διατήρηση ✓
- εξειδίκευση ✓
- συνειρμικότητα ✓

Πώς οι υποδοχείς NMDA εξηγούν τη ΜΧΕ;

LTP

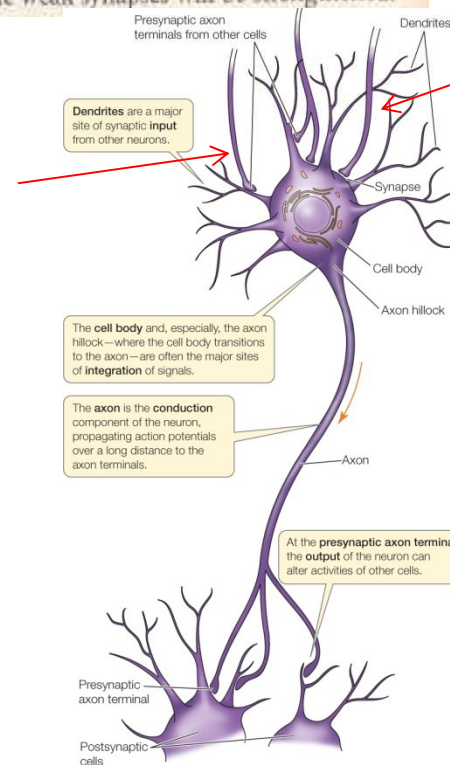
Joseph LeDoux (2002): *Synaptic Self*. Κεφάλαιο 6: Small change



Activity in the weak input pathway results in the release of glutamate and the binding of glutamate to postsynaptic receptors. Because the connection is weak, though, the input is not capable on its own of making the postsynaptic cell fire an action potential. However, when synaptic activity in the strong pathway activates the postsynaptic cell, the block on NMDA receptors will be removed, even at the weak synapses. Therefore, if the weak pathway is releasing glutamate during this time, NMDA receptors at both the strong and the weak synapses will be able to bind the glutamate. Calcium will flow in through the NMDA receptors, and the weak synapses will be strengthened.²⁴

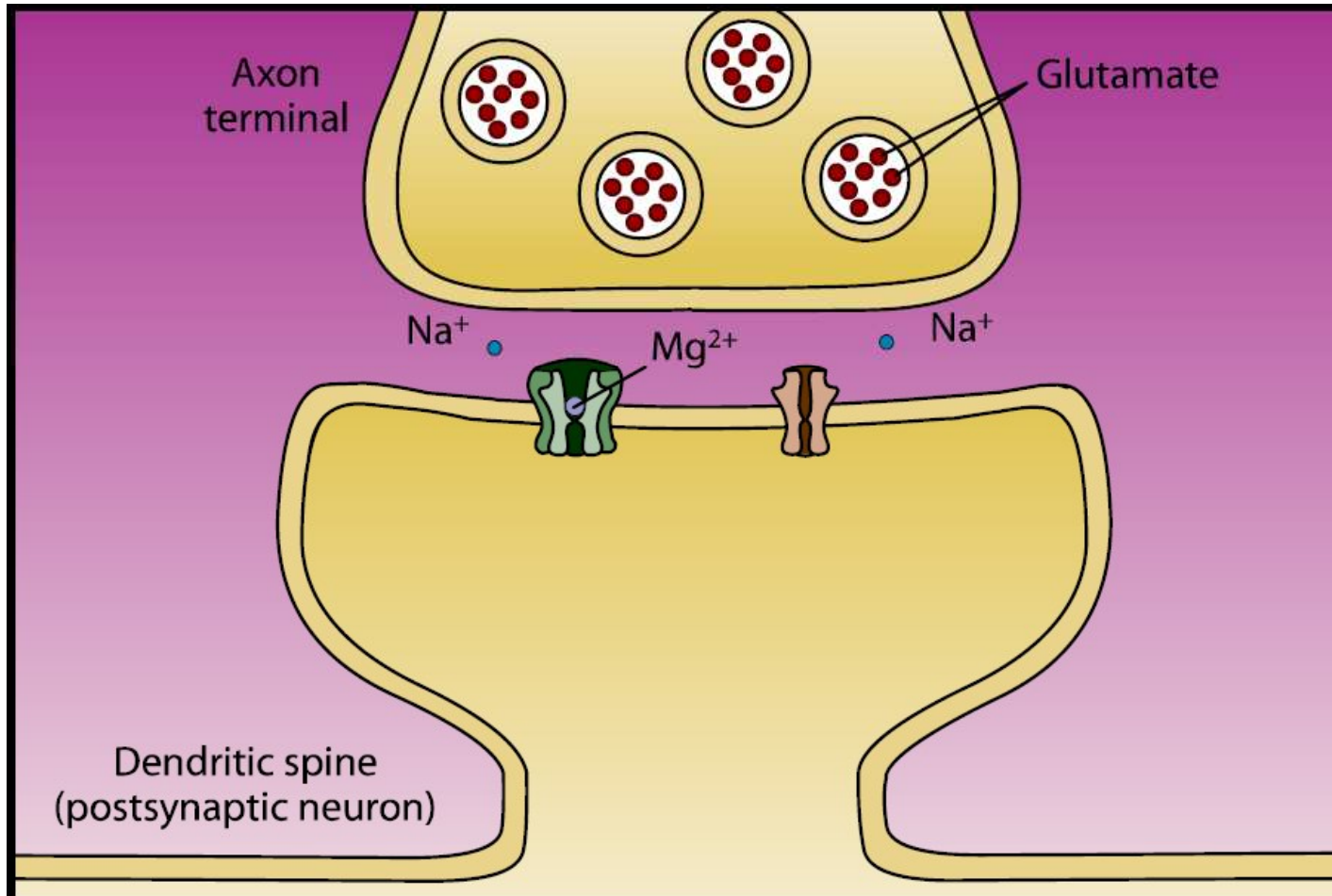
Input A

Input B

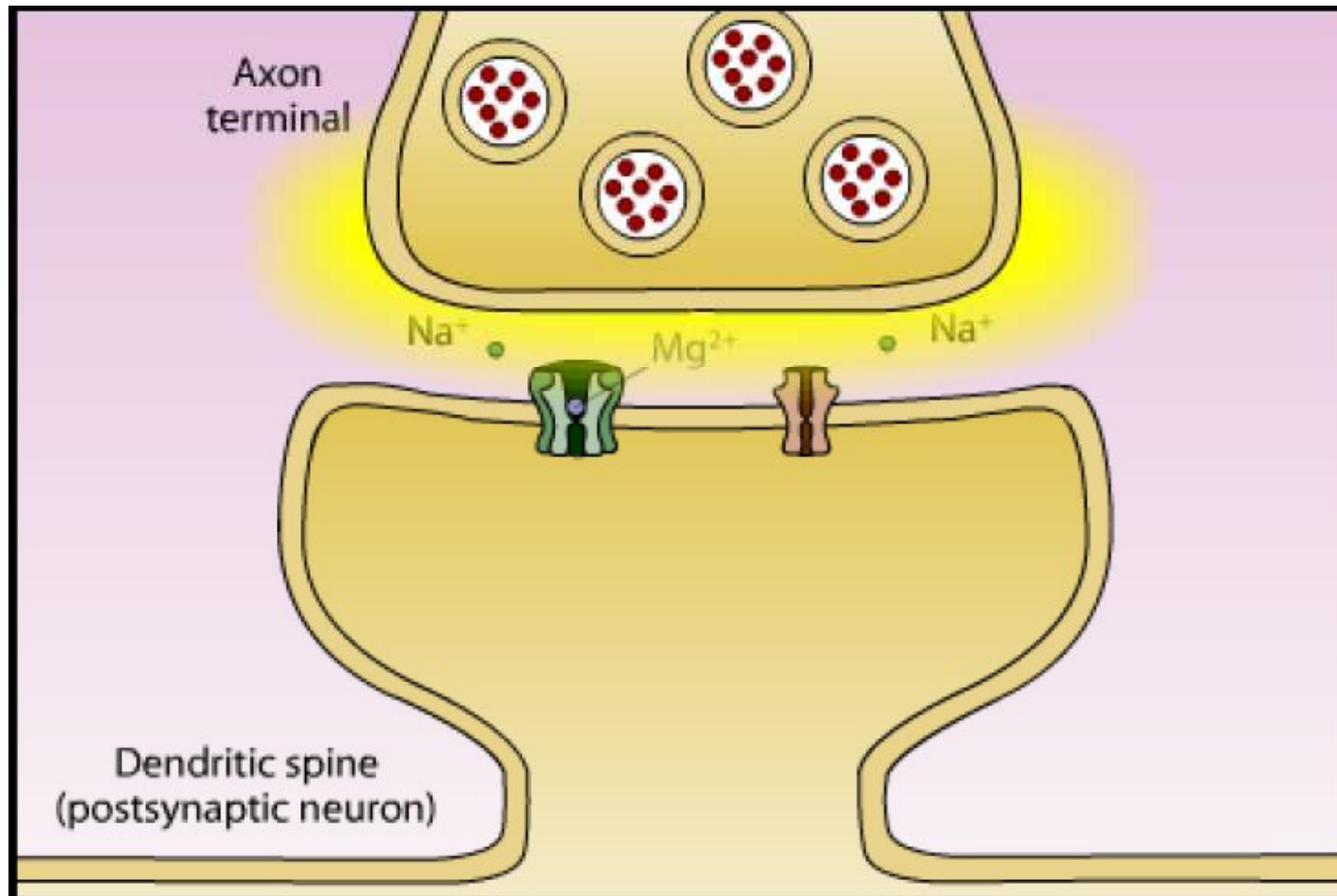


- Οι NMDA υποδοχείς κατέχουν κεντρική θέση στον μοριακό μηχανισμό της μακροχρόνιας ενίσχυσης (ΜΧΕ, LTP)
 - Ασυνήθιστοι υποδοχείς: χημικός έλεγχος & τασεο-εξάρτηση
 - Για να ανοίξουν προϋποθέτουν τη σύμπτωση 2 γεγονότων:
 - **απελευθέρωση Glu** στη σύναψη, για να ανοίξει η πυλη του διαύλου
 - **εκπόλωση** του μετασυναπτικού νευρώνα, για να απομακρυνθεί το ιόν Mg^{2+} που αποφράσει το δίαυλο
- Ο μετασυναπτικός νευρώνας μπορεί να εκπολωθεί επαρκώς με 2 τρόπους:

Χρονική άθροιση EPSPs	Χωρική άθροιση EPSPs
<ul style="list-style-type: none">• Προκύπτει από επαναλαμβανόμενη πυροδότηση μεμονωμένου προσυναπτικού νευρώνα	<ul style="list-style-type: none">• Προκύπτει από συγκλίνοντες (στο ίδιο μετασυναπτικό κύτταρο) προσυναπτικούς νευρώνες που πυροδοτούν συγχρονισμένα

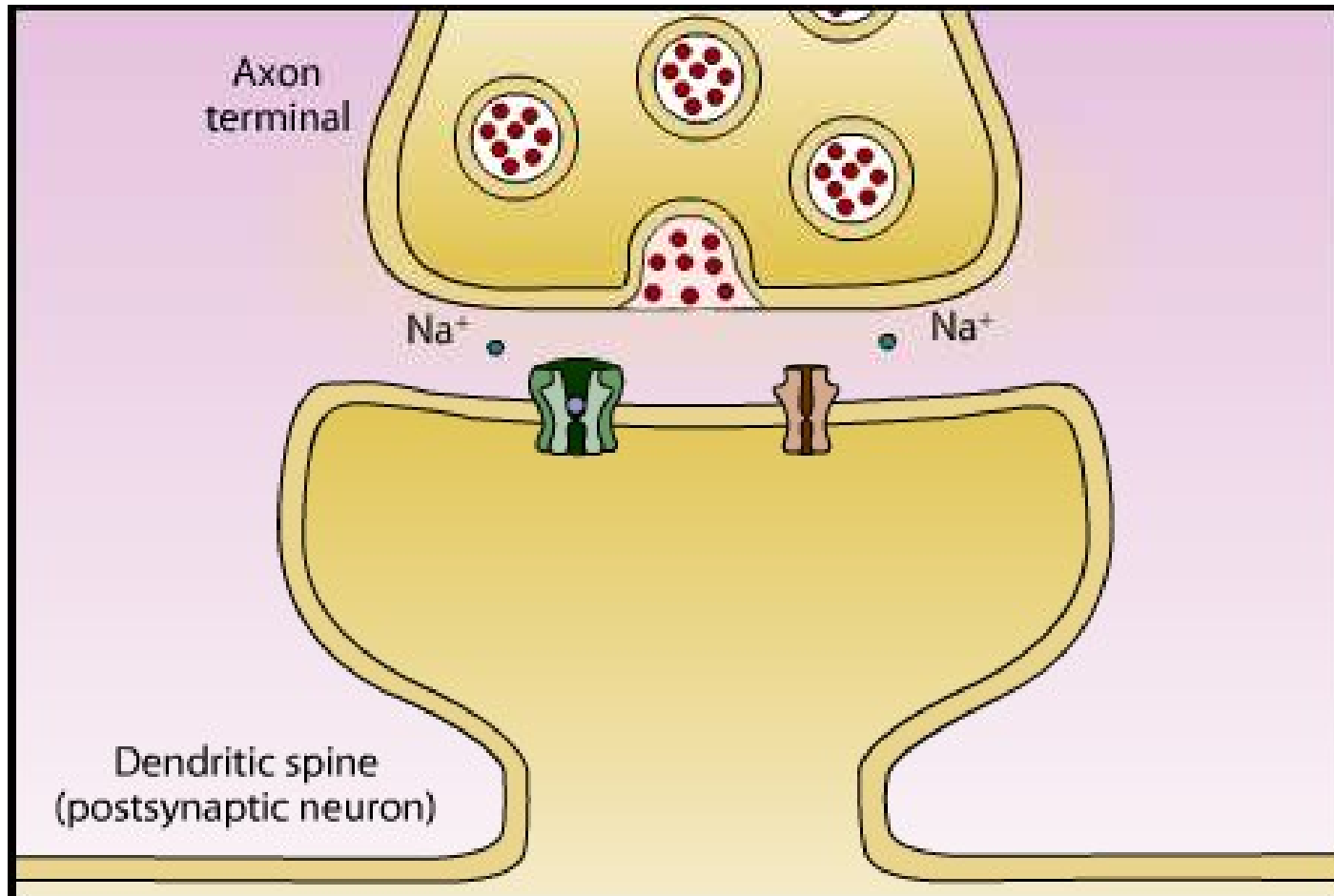


Weak stimulation



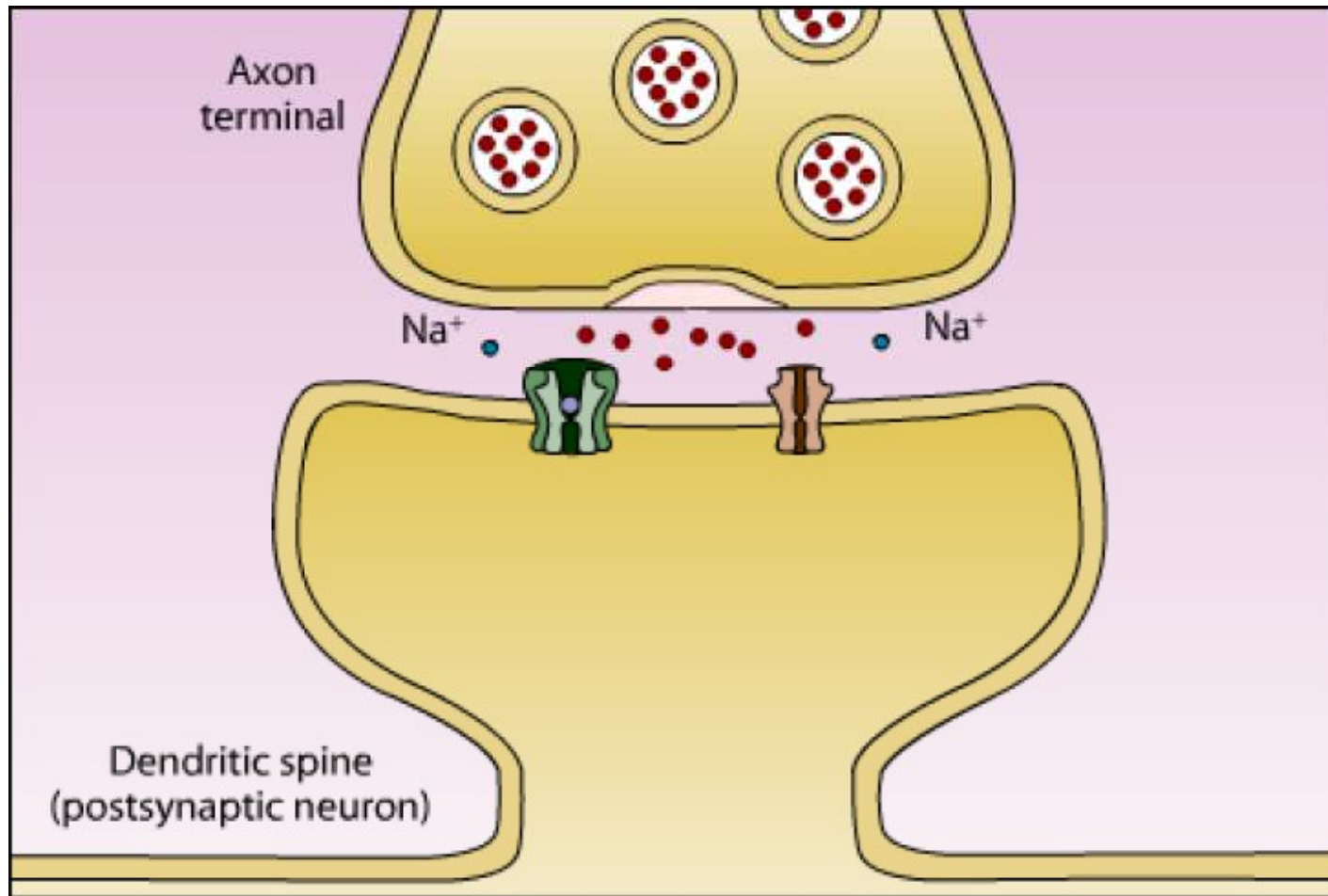
<http://www.sumanasinc.com/webcontent/animations/content/receptors.html>

Weak stimulation



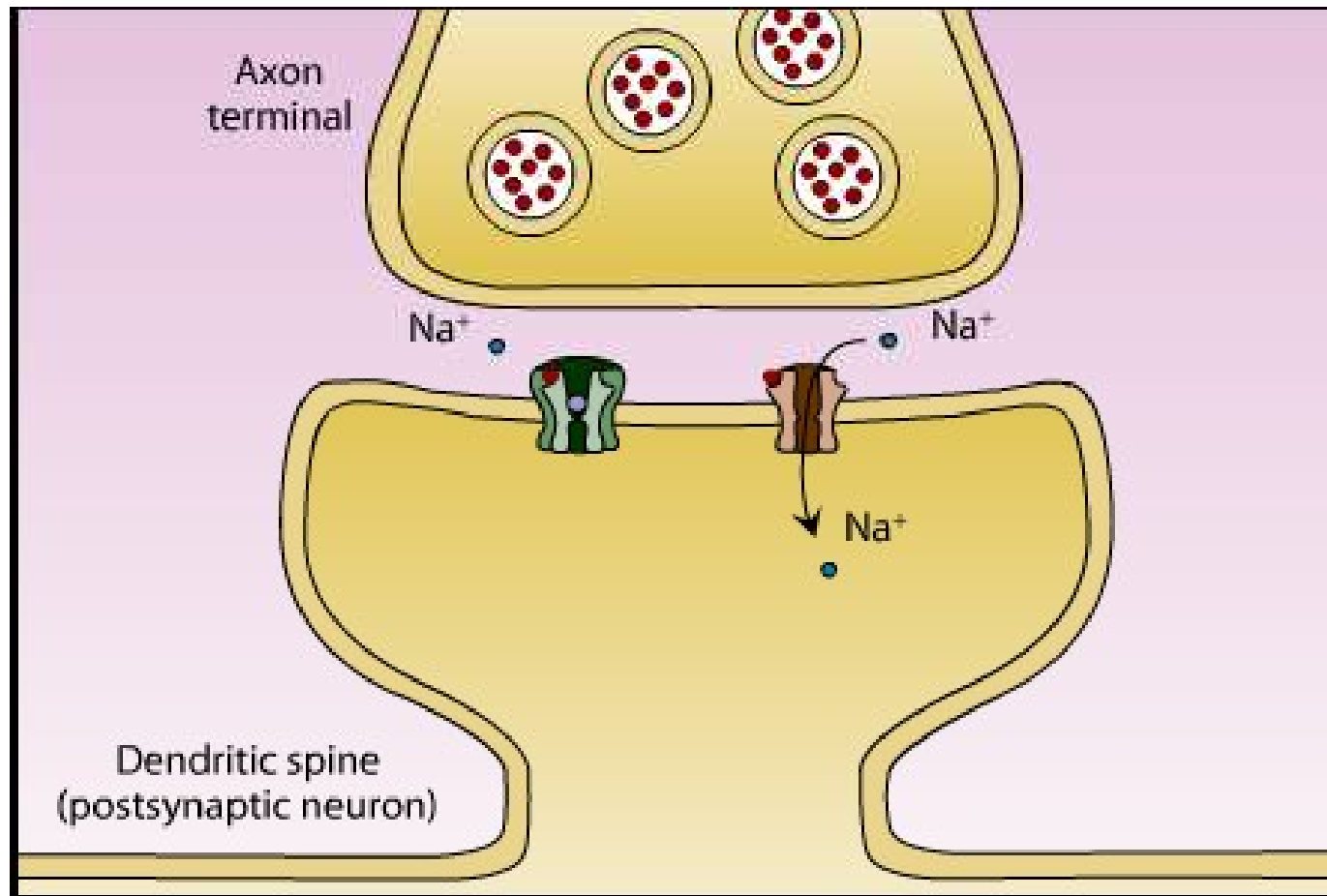
<http://www.sumanasinc.com/webcontent/animations/content/receptors.html>

Weak stimulation



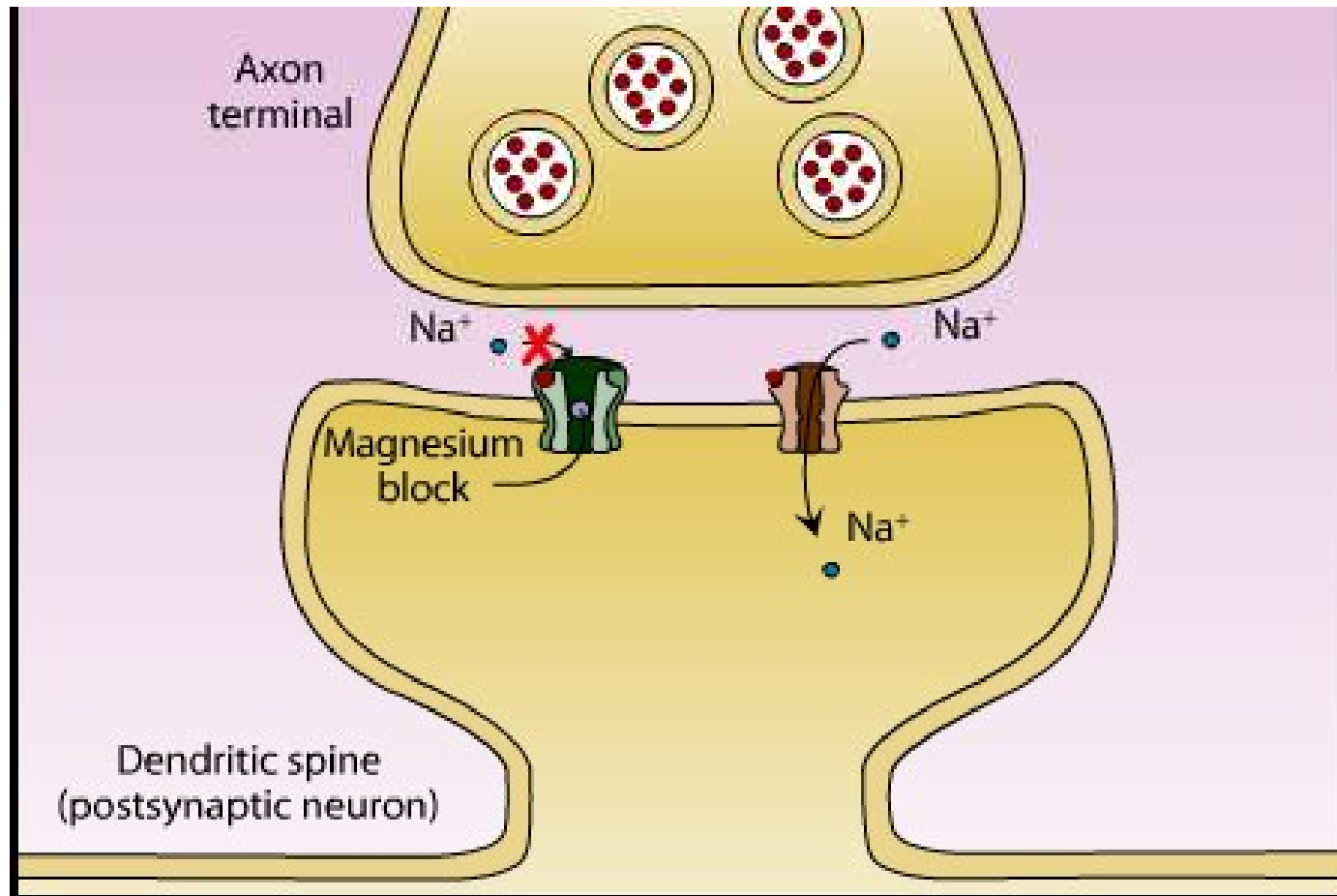
<http://www.sumanasinc.com/webcontent/animations/content/receptors.html>

Weak stimulation



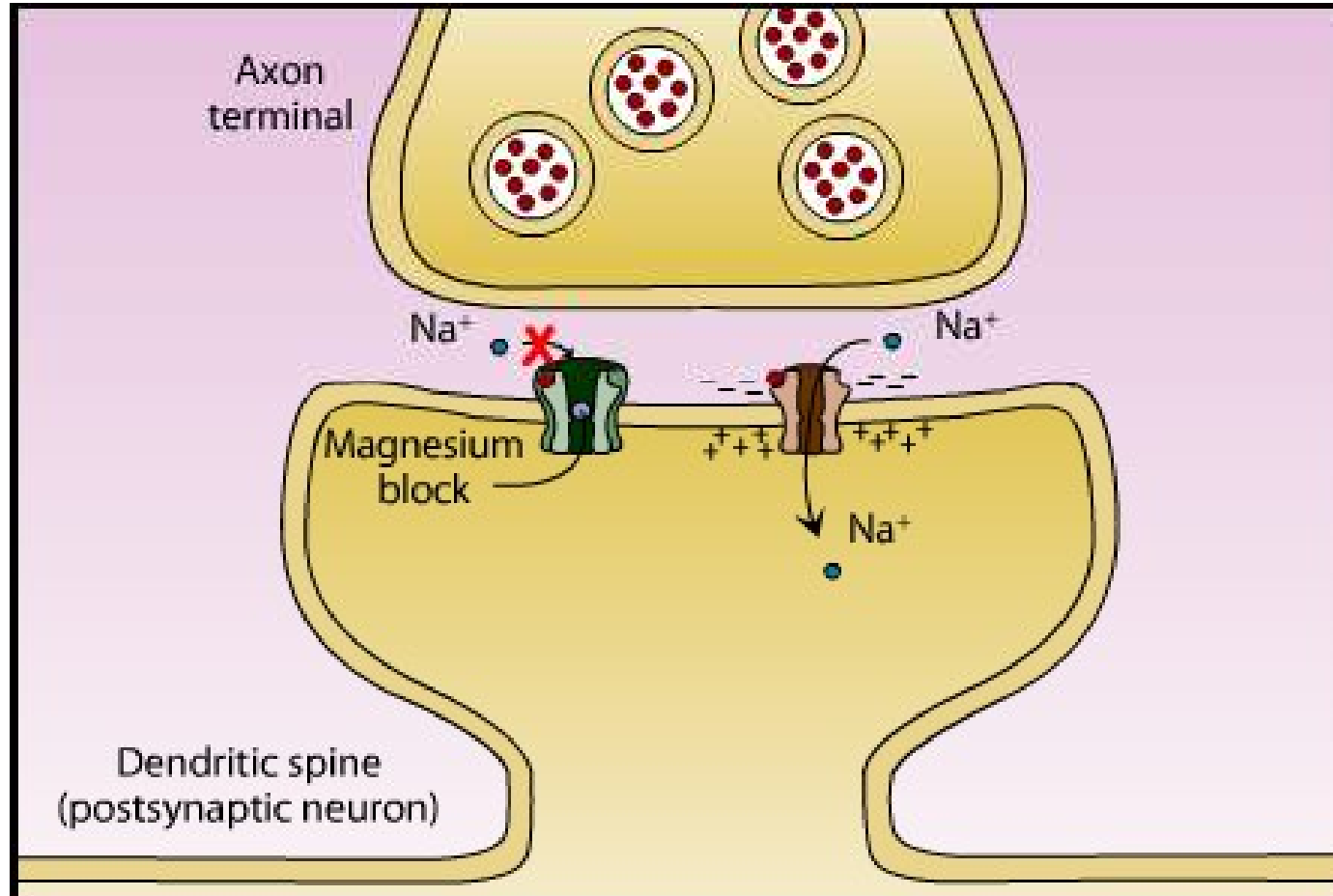
<http://www.sumanasinc.com/webcontent/animations/content/receptors.html>

Weak stimulation

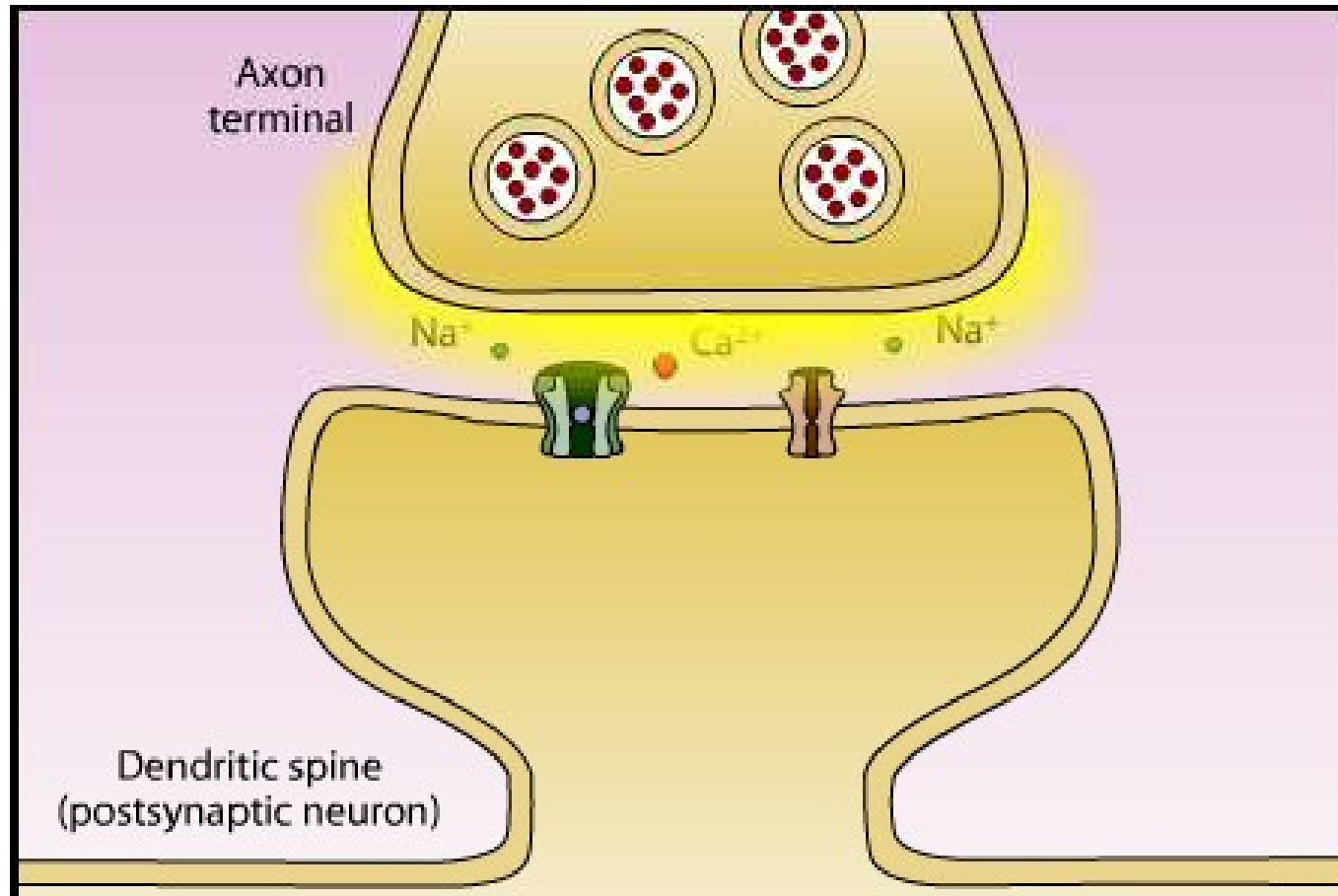


<http://www.sumanasinc.com/webcontent/animations/content/receptors.html>

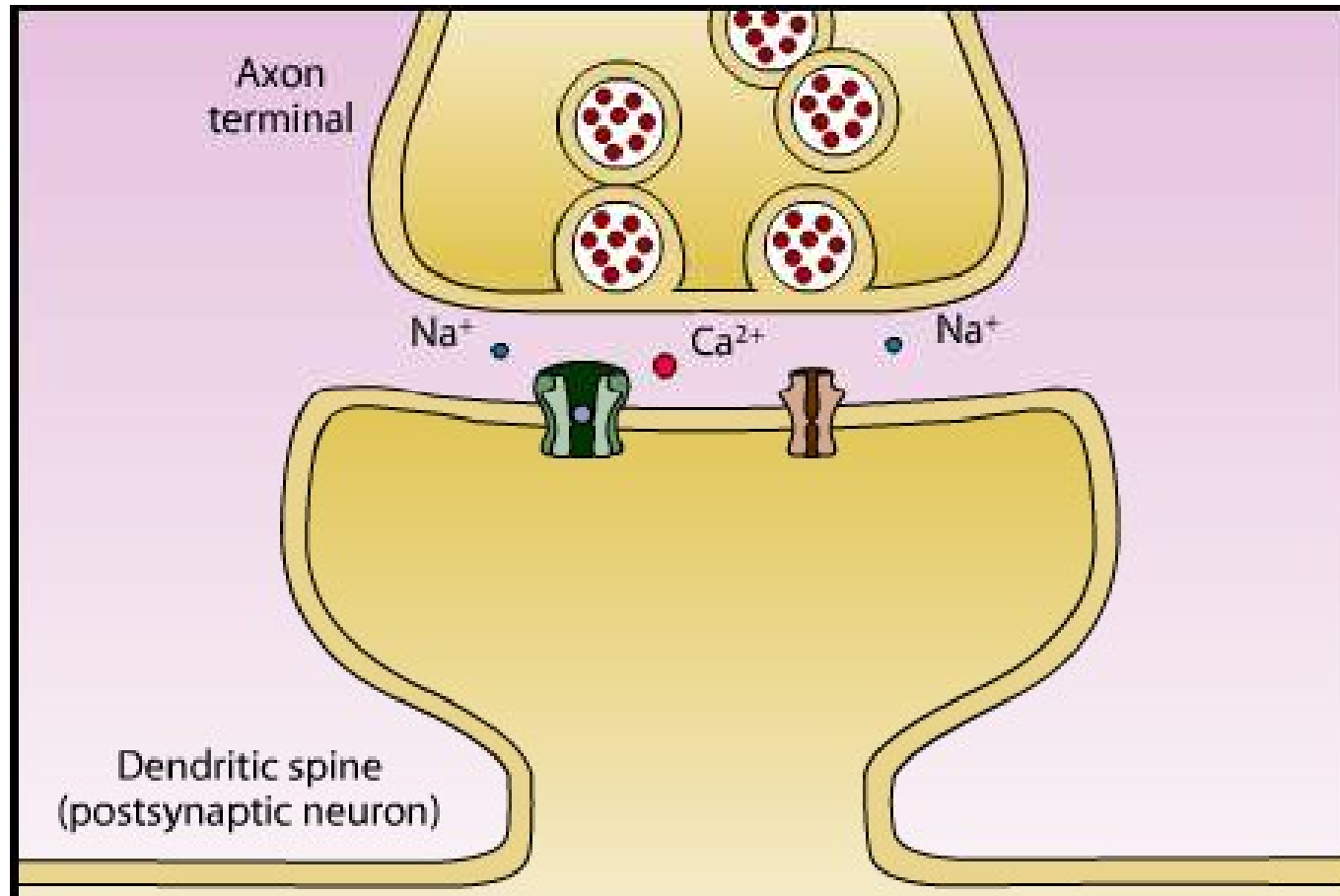
Weak stimulation:
Postsynaptic response is exclusively AMPA mediated



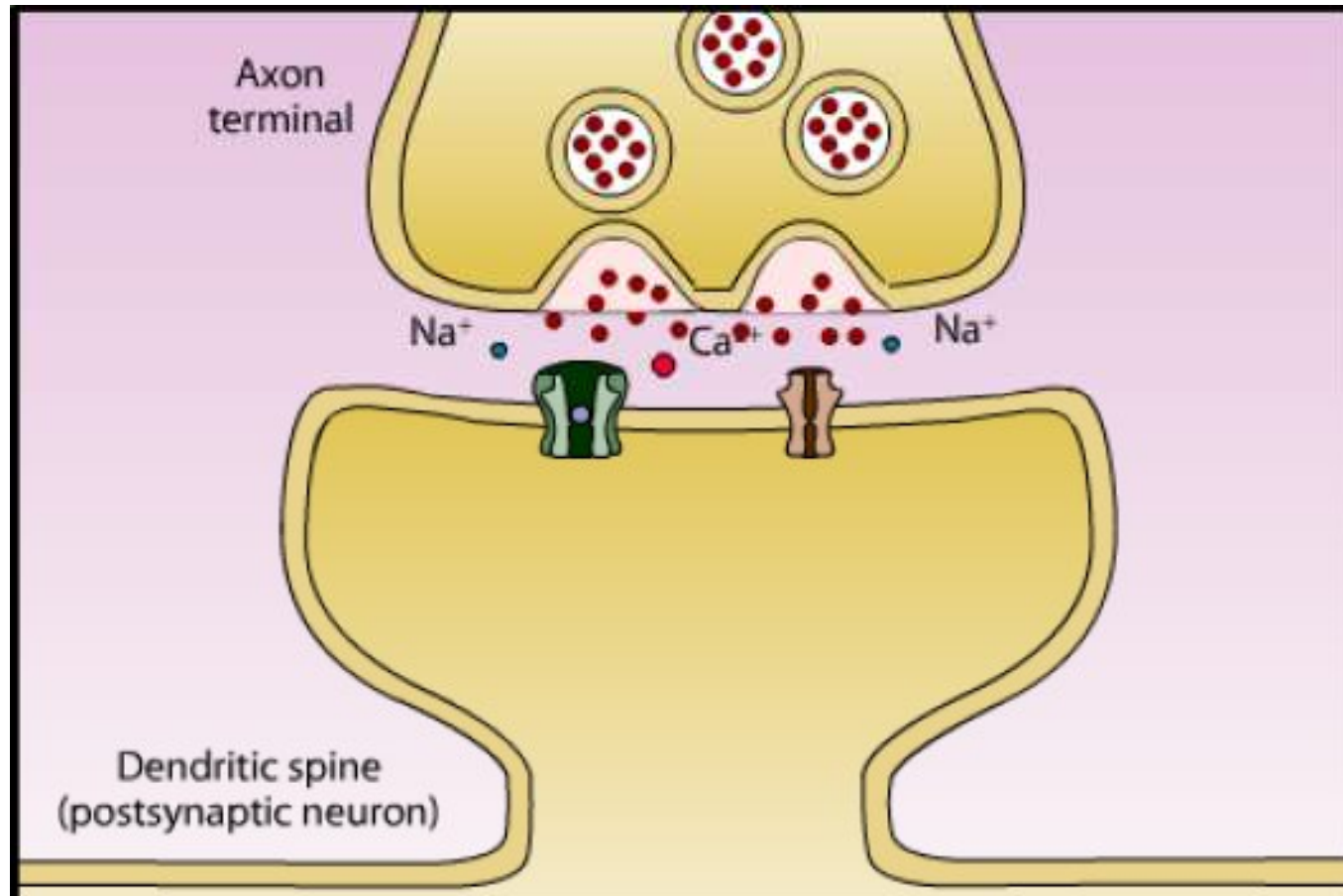
Strong and/or high frequency stimulus



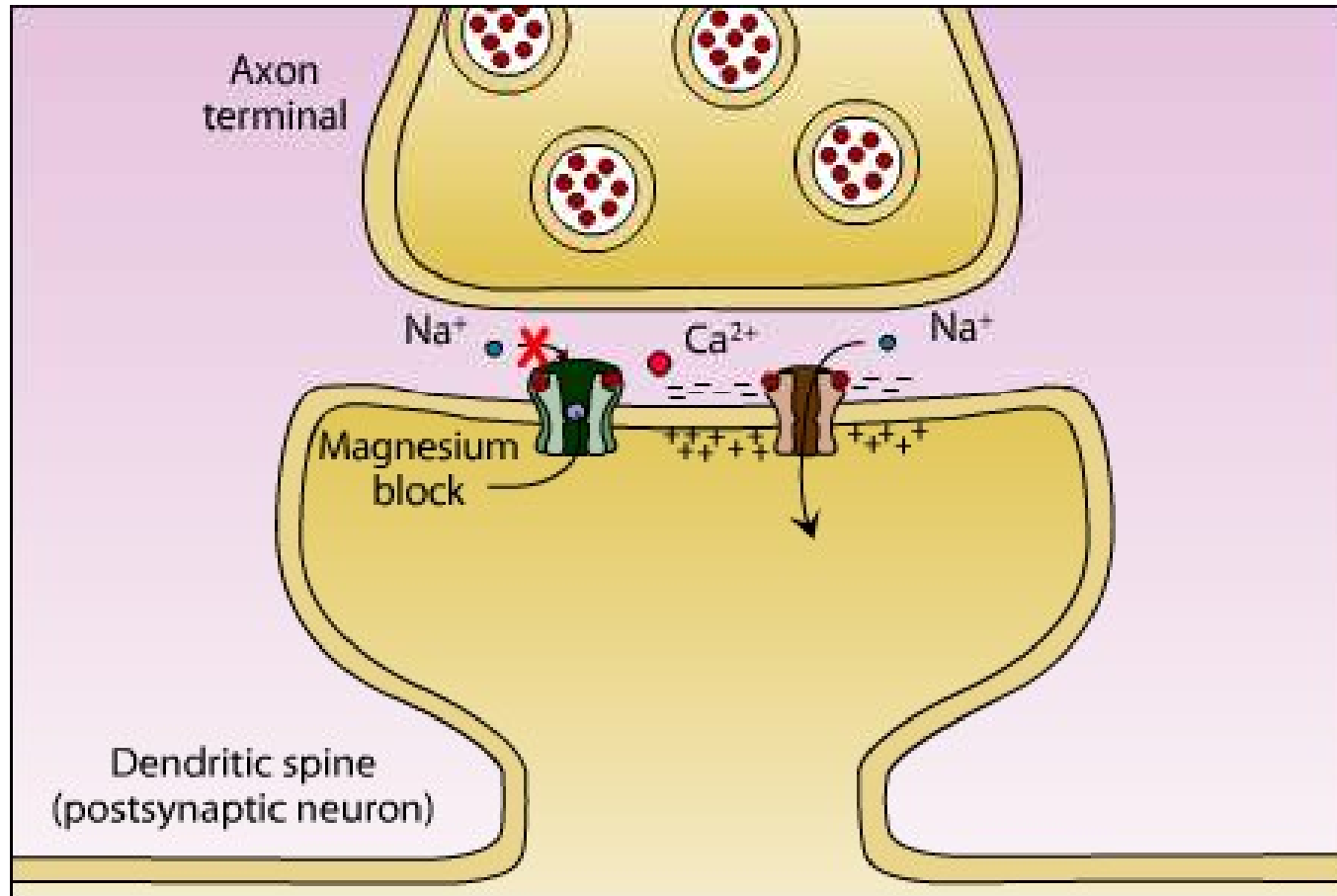
Strong and/or high frequency stimulus



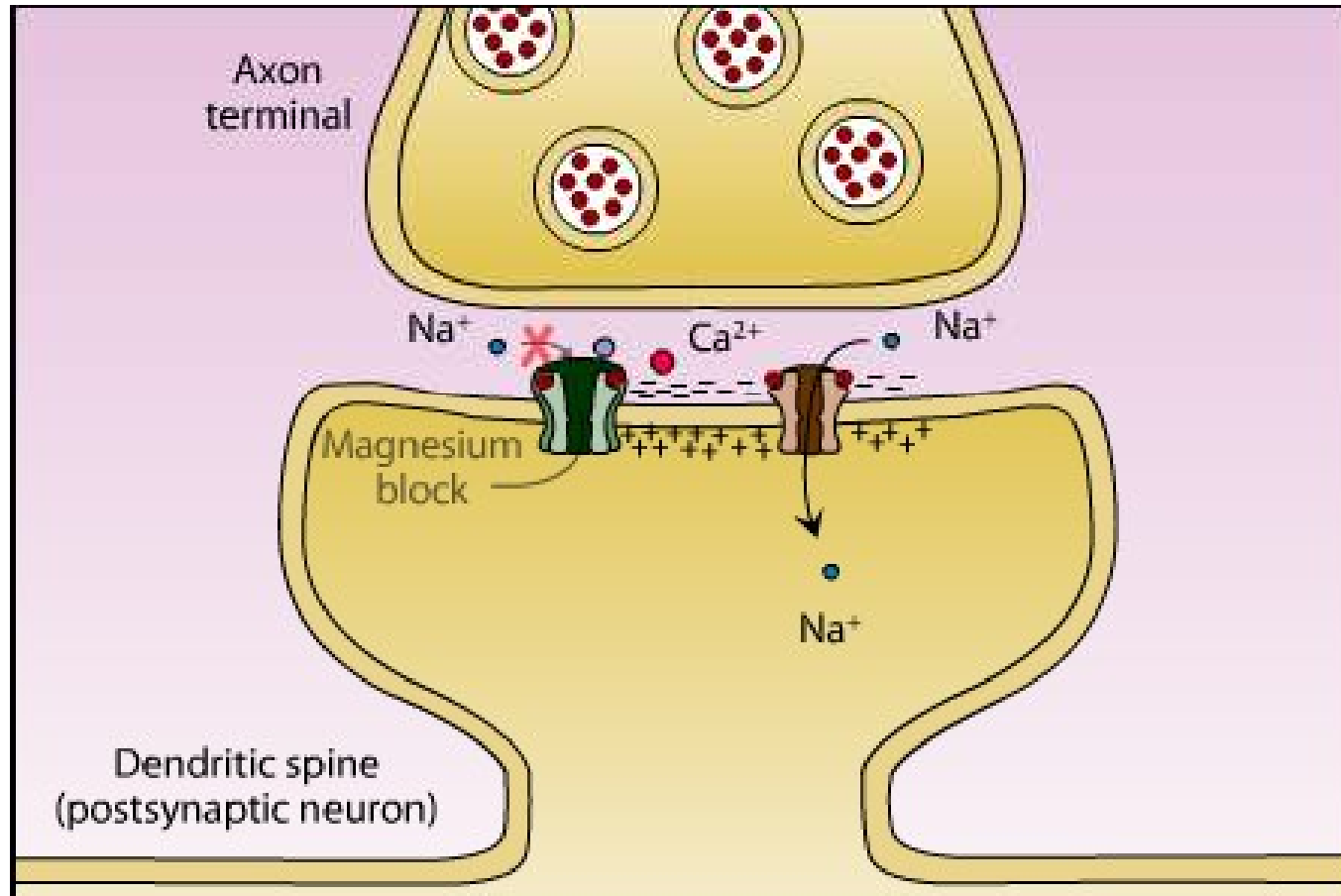
Strong and/or high frequency stimulus



Strong and/or high frequency stimulus

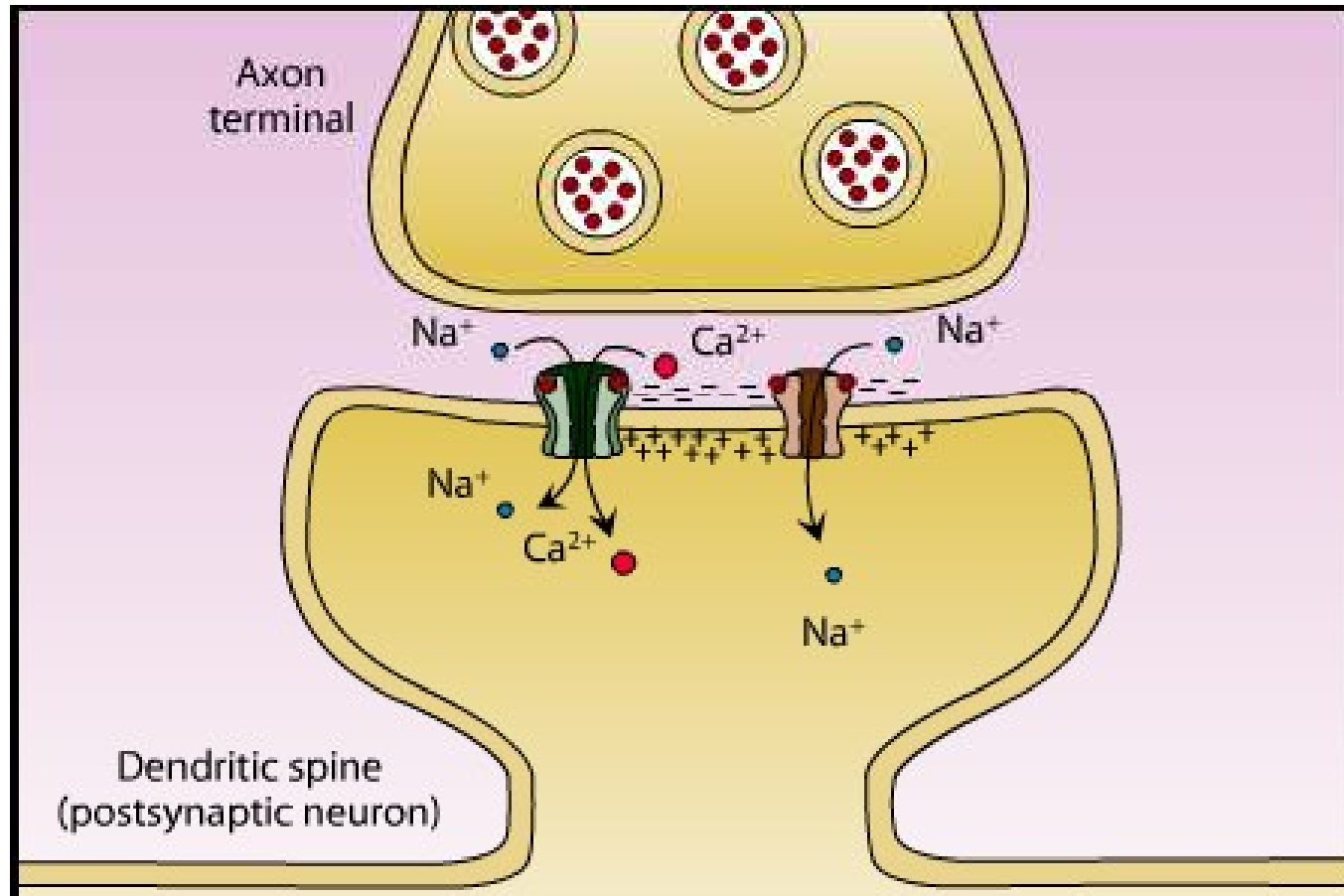


Strong and/or high frequency stimulus



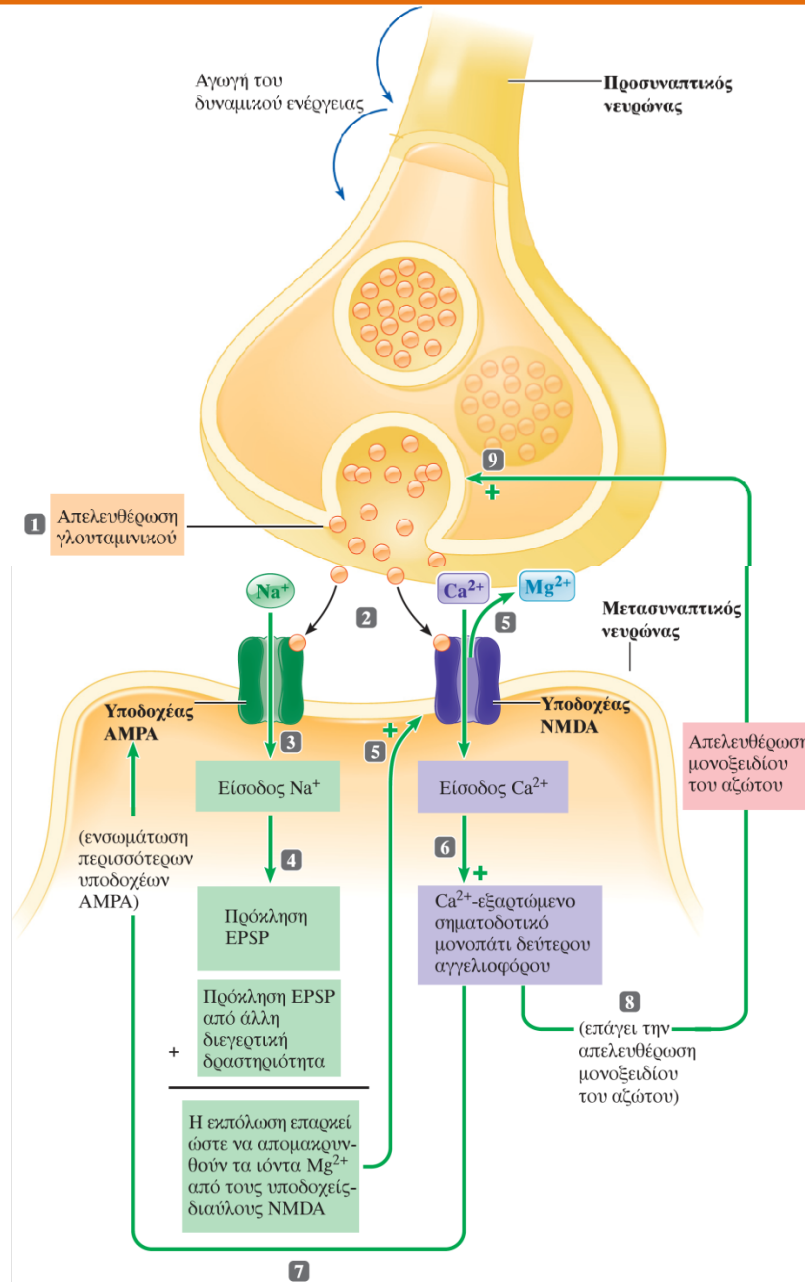
<http://www.sumanasinc.com/webcontent/animations/content/receptors.html>

Strong and/or high frequency stimulus



<http://www.sumanasinc.com/webcontent/animations/content/receptors.html>

Sherwood L. (2016): Εισαγωγή στη Φυσιολογία του Ανθρώπου. Ακαδημαϊκές Εκδόσεις



1 Απελευθέρωση γλουταμινικού από τον προσυναπτικό νευρώνα που έχει διεγερθεί.

2 Το γλουταμινικό προσδένεται στους υποδοχείς AMPA και NMDA.

3 Η πρόσδεση του γλουταμινικού επάγει τη διάνοιξη των υποδοχέων-διαύλων AMPA.

4 Η είσοδος ιόντων Na⁺ από τους ανοικτούς διαύλους AMPA εκπολώνει τον μετασυναπτικό νευρώνα, παράγοντας EPSP.

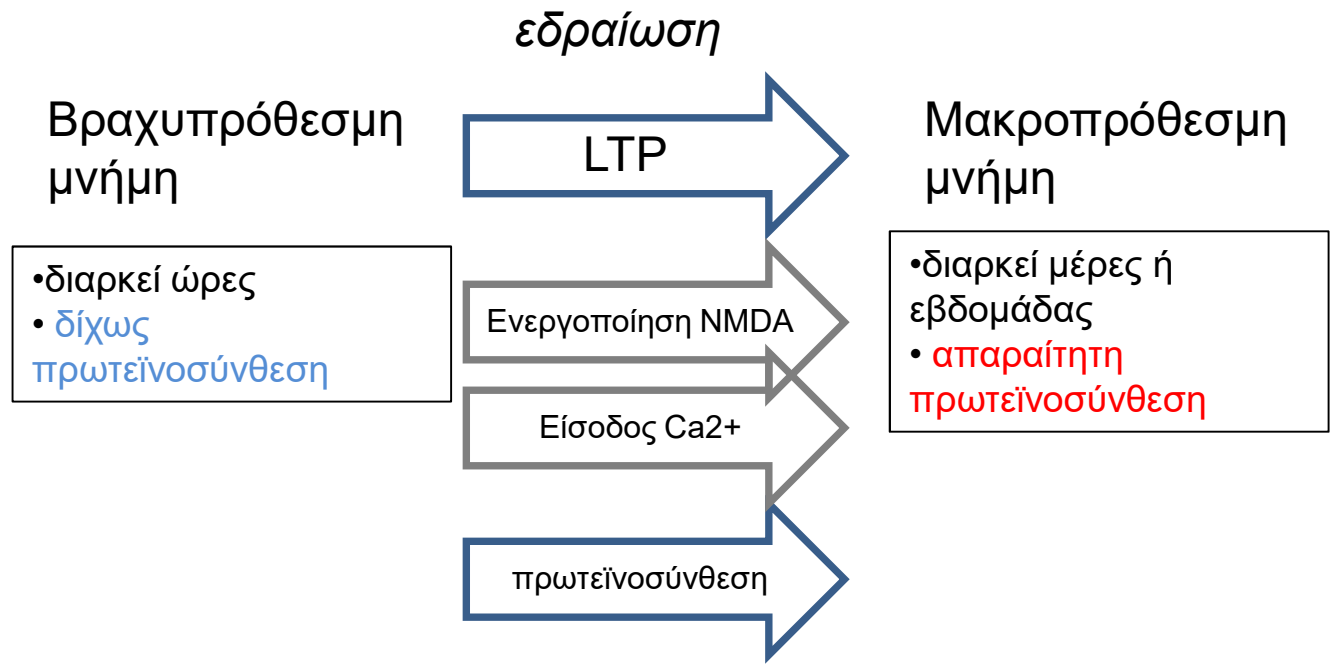
5 Η πρόσδεση του γλουταμινικού επάγει τη διάνοιξη της πύλης των υποδοχέων NMDA, αλλά τα ιόντα Mg²⁺ αποκλείουν τους διαύλους. Για την απομάκρυνση των ιόντων Mg²⁺ από τους διαύλους απαιτείται επαρκής εκπόλωση μέσω των υποδοχέων AMPA σε συνδυασμό με επιπρόσθετη εκπόλωση του μετασυναπτικού νευρώνα από άλλη διεγερτική δραστηριότητα.

6 Η είσοδος Ca²⁺ από τους ανοικτούς διαύλους NMDA ενεργοποιεί Ca²⁺-εξαρτώμενα σηματοδοτικά μονοπάτια δεύτερου αγγελιοφόρου.

7 Το σηματοδοτικό μονοπάτι δεύτερου αγγελιοφόρου προάγει την ενσωμάτωση περισσότερων υποδοχέων AMPA στη μετασυναπτική μεμβράνη, αυξάνοντας έτσι την ευαισθησία της στο γλουταμινικό.

8 Το σηματοδοτικό μονοπάτι δεύτερου αγγελιοφόρου πυροδοτεί επίσης την απελευθέρωση του παλίνδρομου παρακρινούς σήματος (πιθανότατα μονοξειδίου του αζώτου).

9 Το μονοξείδιο του αζώτου διεγείρει τη μακροζώνια αύξηση της απελευθέρωσης γλουταμινικού από τον προσυναπτικό νευρώνα.



Η είσοδος Ca^{2+} μέσω NMDA υποδοχέων:

- επάγει πρωτεϊνοσύνθεση
- επάγει ΜΧΕ
- επάγει μακροπρόθεσμη μνήμη

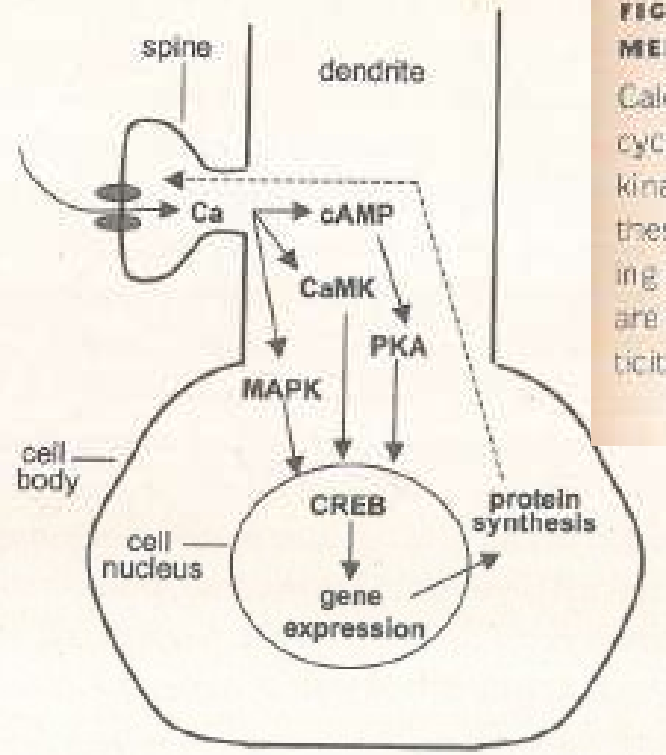
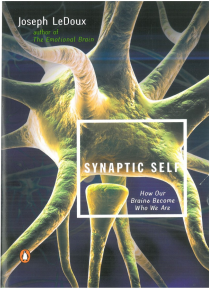


FIGURE 6.5 MOLECULAR CASCADES INITIATED BY CALCIUM DURING MEMORY FORMATION

Calcium influx into the postsynaptic cell leads to the activation of several kinases: cyclic AMP (cAMP)-dependent protein kinase A (or PKA), calcium/calmodulin protein kinase (CaMK), and mitogen-activated protein kinase (MAPK, or MAP kinase). Each of these then activates the gene transcription factor CREB (cAMP response element binding protein), which in turn initiates gene expression. Proteins are then synthesized that are shipped throughout the cell. However, because synapses are tagged during plasticity, only those synapses that have the tag are able to use the new protein (fig. 6.6).

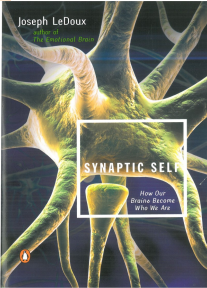
- **CREB**: cAMP Responsive Element Binding Protein, Προσδενόμενη πρωτεΐνη στην αλληλουχία απόκρισης στη cAMP, μεταγραφικός παράγοντας
- **Immediate early genes (IEG)**: άμεσα πρώιμα γονίδια



Joseph LeDoux (2002): Synaptic Self. Κεφάλαιο 6: Small change

For NMDA receptors to pass calcium, both presynaptic and postsynaptic cells must be active. This is the basic requirement for Hebbian plasticity. But ...

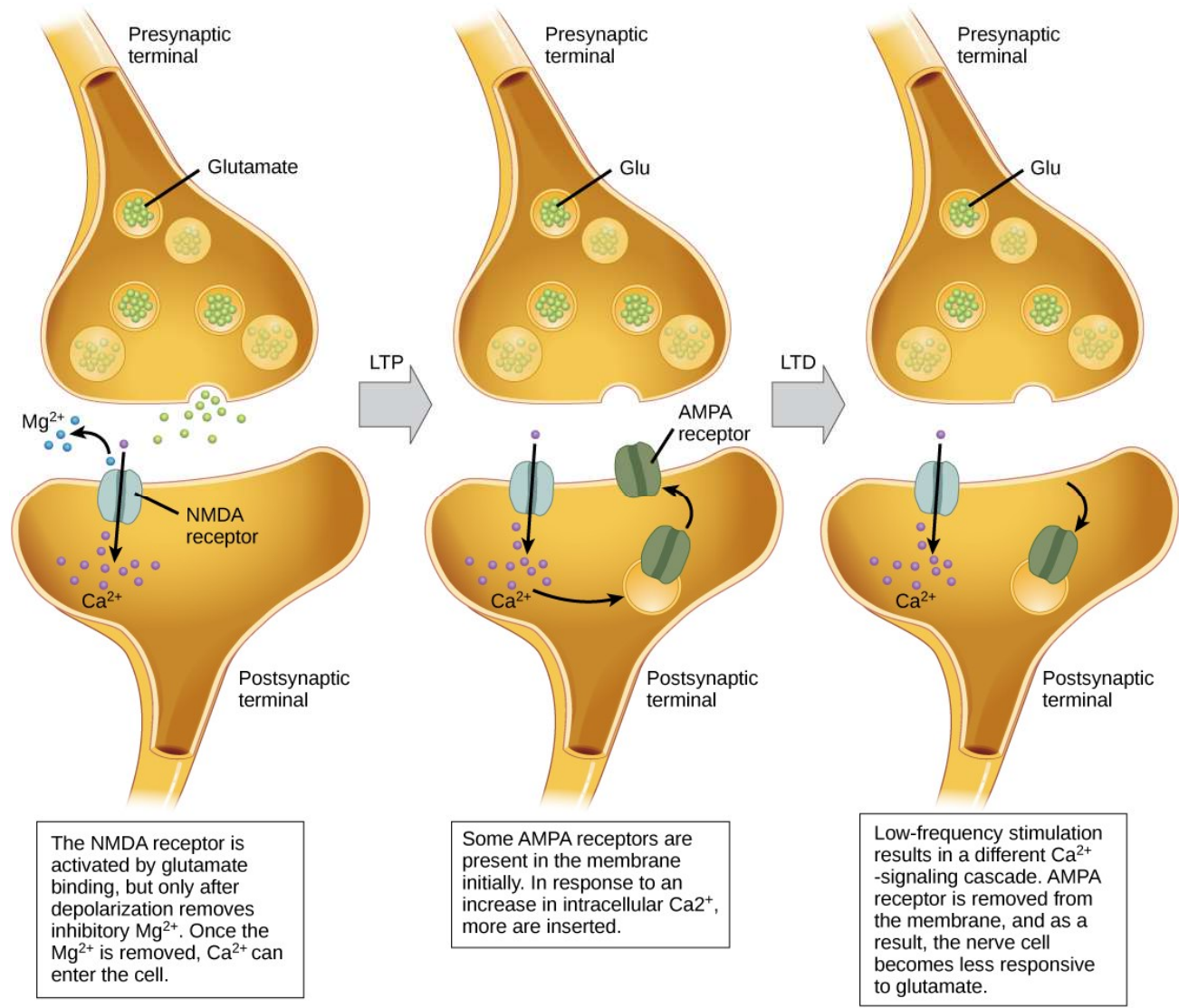
In sum, the reason that NMDA receptors allow LTP to occur is that they are coincidence detectors: they are able to register that presynaptic and postsynaptic neurons were active at the same time. More specifically, NMDA receptors allow the cell to record exactly which presynaptic inputs were active when the postsynaptic cell was firing. This input specificity is key to associativity, and is exactly what Hebb described decades before NMDA receptors were discovered. It is with this in mind that Holger Husi and Seth Grant recently referred to the NMDA receptor and associated molecules as a Hebbosome, a complex set of interacting proteins functioning as a unit in the induction and maintenance of synaptic plasticity.³³



Joseph LeDoux (2002): Synaptic Self. Κεφάλαιο 6: Small change

Μακροχρόνια ενίσχυση Μακροχρόνια αποδυνάμωση (Long Term Depression)

LTD



Βιβλιογραφία

- Molecular Cell Biology. 4th edition. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, et al. New York: [W. H. Freeman](#); 2000.
- **Learning and Memory:** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21648/>
- <http://www.sumanasinc.com/webcontent/animations/content/receptors.html>
- Joseph LeDoux (2002): Synaptic Self, Penguin Editions
- Kandel, ER, Schwartz, JH, and Jessell, TM: « Νευροεπιστήμη και Συμπεριφορά ». Επιστημονική Επιμέλεια: Αζαρία Καραμανλίδης, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης: Ηράκλειο (2011): Κεφ. 35, 36
- Lauralee Sherwood: Εισαγωγή στη Φυσιολογία του Ανθρώπου , Ακαδημαϊκές Εκδόσεις (2016): Κεφ. 5.
- [https://bio.libretexts.org/TextMaps/Map%3AGeneral%20Biology%20\(OpenStax\)/7%3A%20Animal%20Structure%20and%20Function/35%3A%20The%20Nervous%20System/35.2%3A%20How%20Neurons%20Communicate](https://bio.libretexts.org/TextMaps/Map%3AGeneral%20Biology%20(OpenStax)/7%3A%20Animal%20Structure%20and%20Function/35%3A%20The%20Nervous%20System/35.2%3A%20How%20Neurons%20Communicate)