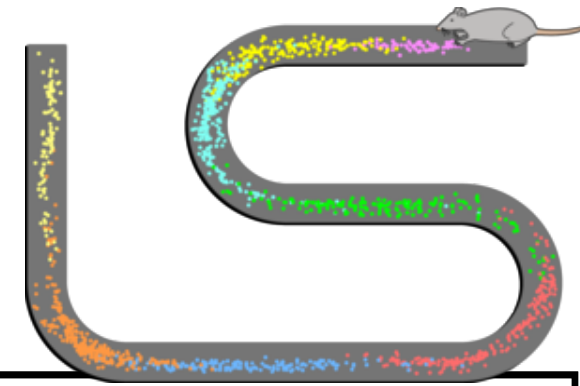




ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ, ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ



ΑΠΟΔΙΟΡΓΑΝΩΜΕΝΗ & ΑΠΟΣΥΓΧΡΟΝΙΣΜΕΝΗ ΕΚΦΟΡΤΙΣΗ ΔΙΚΤΥΟΥ
ΕΝΟΣ ΥΠΟΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΠΥΡΑΜΙΔΙΚΩΝ CA1 ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΤΟΥ
ΙΠΠΟΚΑΜΠΟΥ, ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΠΕΡΙΟΧΗΣ
ΣΕ FMR1-NULL ΜΥΕΣ – ΜΟΝΤΕΛΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΕΎΘΡΑΥΣΤΟΥ &
ΑΥΤΙΣΜΟΥ

Δημητρίου Χριστίνα

Πάτρα, 31 Ιανουαρίου 2019

*Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών Τμήματος Βιολογίας «Βιολογία: Έρευνα και Εφαρμογές», Τομέας Βιολογικής Τεχνολογίας
Μάθημα: Μοριακή Φυσιολογία και Νευροβιολογία
Επιβλέπων: Παύλος Ρήγας*

Please cite this article in press as: Talbot et al., Normal CA1 Place Fields but Discoordinated Network Discharge in a *Fmr1*-Null Mouse Model of Fragile X Syndrome, *Neuron* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.12.043>

Neuron
Article

CellPress

Normal CA1 Place Fields but Discoordinated Network Discharge in a *Fmr1*-Null Mouse Model of Fragile X Syndrome

Zoe Nicole Talbot,^{1,7} Fraser Todd Sparks,^{2,6,7} Dino Dvorak,² Bridget Mary Curran,³ Juan Marcos Alarcon,³
and André Antonio Fenton^{2,4,5,8,*}

¹School of Medicine, New York University, New York, NY 10016, USA

²Center for Neural Science, New York University, New York, NY 10003, USA

³Department of Pathology, Robert F. Furchgott Center for Neuroscience, State University of New York, Downstate Medical Center, Brooklyn, NY 11203, USA

⁴Neuroscience Institute at the New York University Langone Medical Center, New York, NY 10016, USA

⁵Department of Physiology & Pharmacology, Robert F. Furchgott Center for Neuroscience, State University of New York, Downstate Medical Center, Brooklyn, NY 11203, USA

⁶Present address: Department of Neuroscience, Columbia University Medical Center, New York, NY 10032, USA

⁷These authors contributed equally

⁸Lead Contact

*Correspondence: afenton@nyu.edu

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.12.043>

(<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.12.043>)

Εισαγωγή

➤ FMR1 - FMRP

- X-linked FMR1 gene

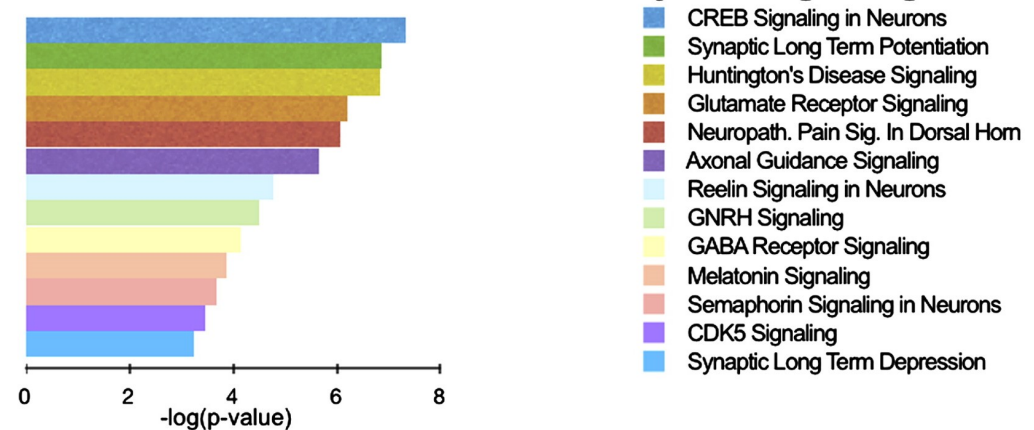


- Fragile X Mental Retardation Protein (FMRP)



- RNA-binding protein
- μόριο-κλειδί στη ρύθμιση της μετάφρασης (400mRNAs) ("*master regulator – repressor*")
- επίδραση σε μονοπάτια μετάφρασης (ERK, mTOR)
- εμπλέκεται στη συναπτική λειτουργία
- ρύθμιση πρωτεϊνών προ- και μετα-συναπτικά → συναπτική πλαστικότητα → διαταραχή της σύναψης
- λόγω μειωμένης καταστολής → αυξημένη πρωτεϊνοσύνθεση → προϋπόθεση για LTP → διαταραχή της μνήμης

Neurotransmitter and other nervous system signaling

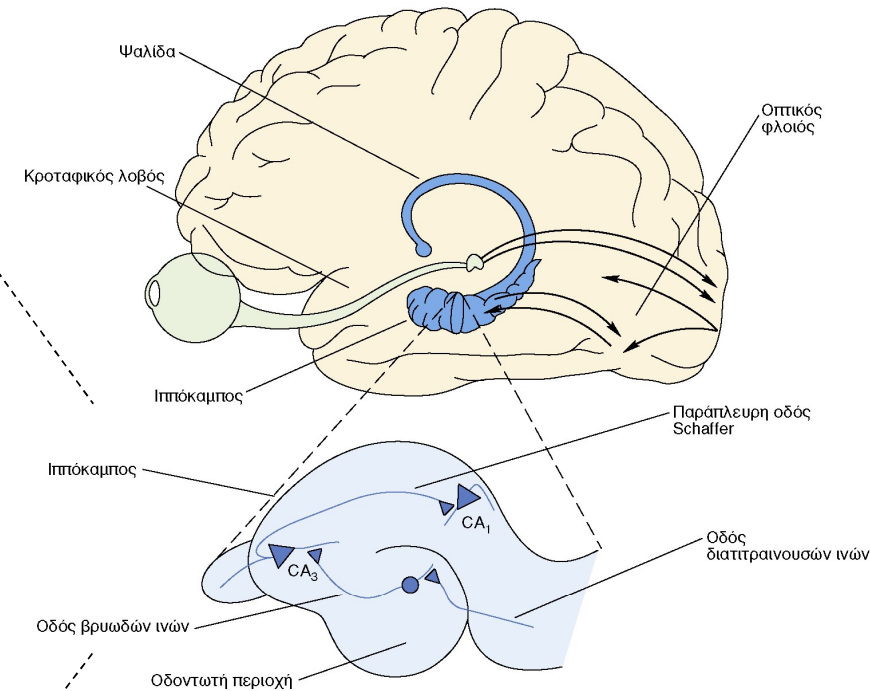
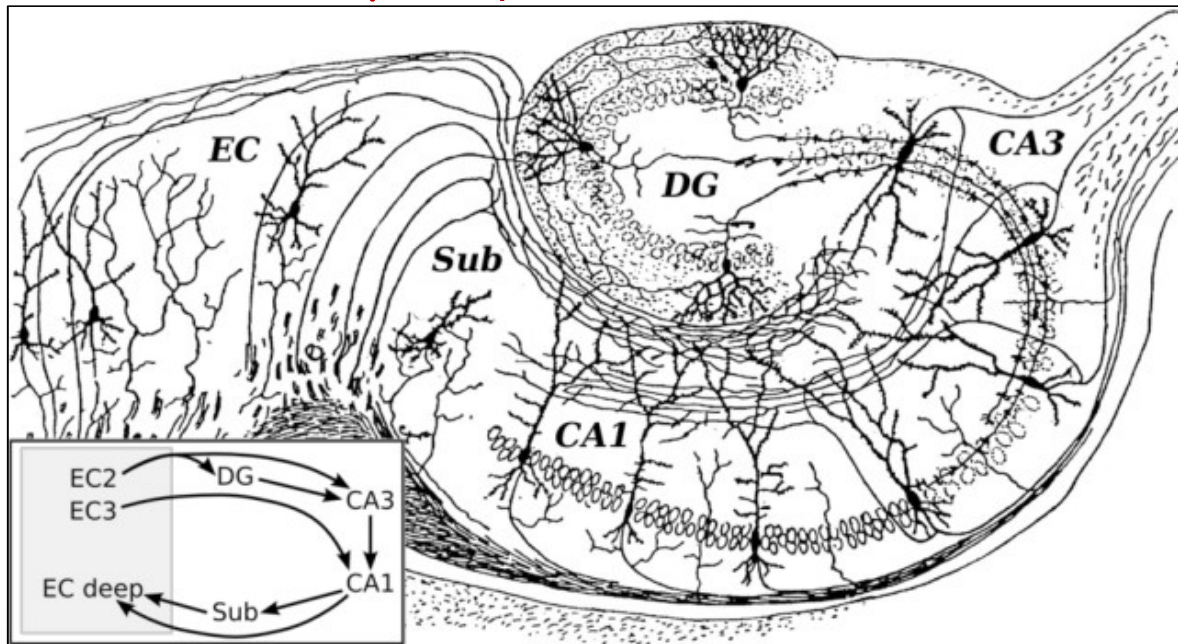


https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0092867411006556-figs2_lrg.jpg

Δε γνωρίζουμε το πλήρες φάσμα και τον την ακριβή αλληλουχία γεγονότων που έχουν ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της σύναψης!!!

Εισαγωγή

➤ Ιππόκαμπος



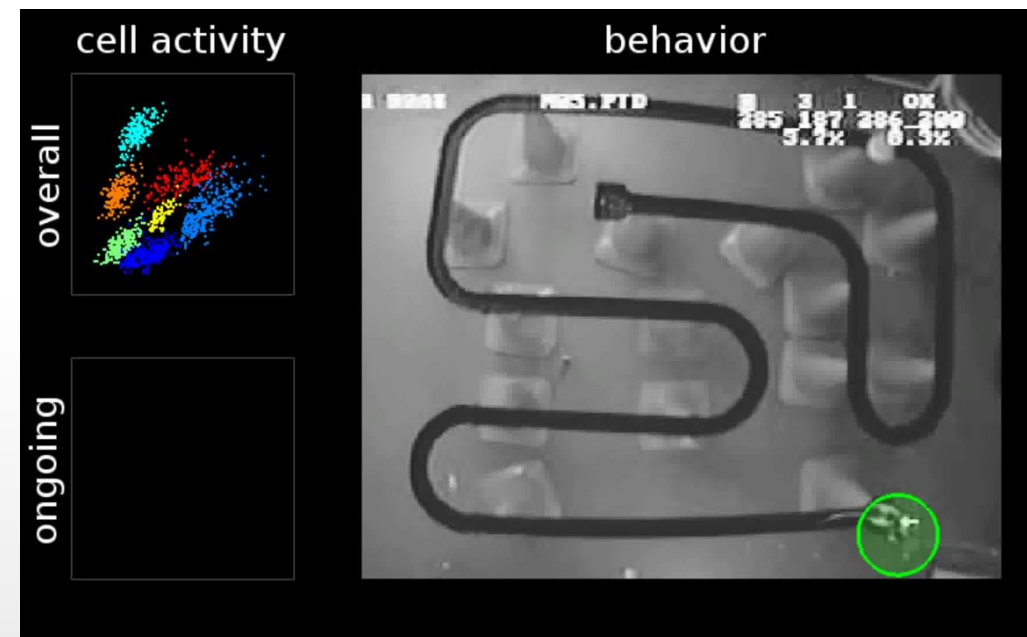
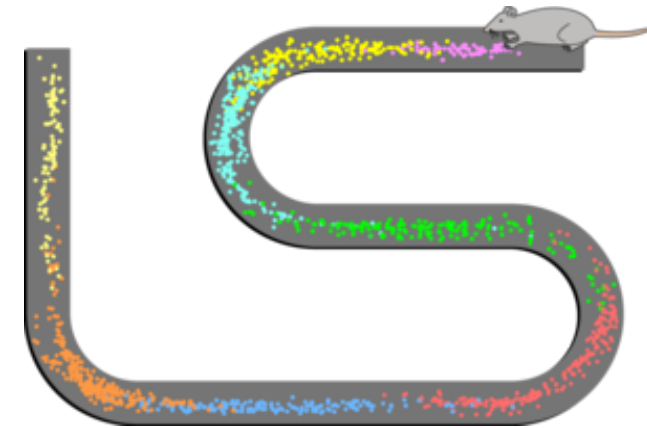
- Αυστηρή στρωματοποίηση ιπποκάμπου και μονόδρομη ροή πληροφορίας εντός των υποπεριοχών του
- ΤΡΙΣΥΝΑΠΤΙΚΗ ΟΔΟΣ: σειριακή συνδεσμολογία 3 σταδίων – αποκλειστικά **διεγερτικές** συνδέσεις

(1) Κύρια είσοδος στον ιππόκαμπο: **διαππιτραίνουσα οδός** → προέρχεται από τον ενδορινικό φλοιό (EC) και συνάπτεται με τα κοκκιώδη κύτταρα της **οδοντωτής έλικας**, τα οποία μέσω των νευραξόνων τους, τις **βρυώδεις ίνες**, συνάπτονται με τα **πυραμιδικά κύτταρα της περιοχής CA3** (2) → **παράπλευρες ίνες ή κλάδοι Schaffer** συνάπτονται και ενεργοποιούν τα **πυραμιδικά κύτταρα της περιοχής CA1** του ιπποκάμπου (3). (η κύρια έξοδος του ιπποκάμπου)

Εισαγωγή

➤ Κύτταρα Περιοχής (Place Cells)

- Πυραμιδικά κύτταρα της CA1 περιοχής του εγκεφάλου
 - (John O'Keefe, 1970, Nobel Prize, 2014)
 - Τα κύτταρα πυροδοτούν όταν το ζώο βρίσκεται σε συγκεκριμένη θέση στο χώρο
→ σηματοδότηση της θέσης στον χώρο
- ↓
- place fields**
- Ο ιππόκαμπος χρησιμοποιεί την πληροφορία χώρου για να δημιουργεί «νοητικούς, γνωσιακούς» χωρικούς χάρτες.



Εισαγωγή

➤ LTD & LTP

Μία από τις πιο καλά χαρακτηρισμένες διαταραχές στον ιππόκαμπο που σχετίζεται με την απώλεια της FMRP είναι η **excessive group 1 mGluR-stimulated long-term depression (mGluR-LTD)**, και υποδεικνύει ότι οι ανωμαλίες που προκαλούνται εξαρτώνται από τη νευρωνική δραστηριότητα.

Αν και γενικά οι αλλαγές που έχουν εντοπιστεί στην **LTP** λειτουργία του εγκεφάλου είναι ελάχιστες και πάλι η απώλεια της FMRP φαίνεται να την επηρεάζει.

Εισαγωγή

➤ “Disruption Hypothesis” («Υπόθεση Διακοπής»)

- **X-linked FMR1 gene**



- **Fragile X Mental Retardation Protein (FMRP)**



- RNA-binding protein
- μόριο-κλειδί στη ρύθμιση της μετάφρασης (400mRNAs) (*“master regulator – repressor”*)
- επίδραση σε μονοπάτια μετάφρασης (ERK, mTOR)
- εμπλέκεται στη συναπτική λειτουργία
- ρύθμιση πρωτεϊνών προ- και μετα-συναπτικά → συναπτική πλαστικότητα → **διαταραχή της σύναψης**
- λόγω μειωμένης καταστολής → αυξημένη πρωτεϊνοσύνθεση → προϋπόθεση για LTP → διαταραχή της μνήμης

Synaptic dysfunction hypotheses predict disrupted tuning of the discharge of individual neurons to represent information that underlies intellectual ability

→ disruption hypothesis

Εισαγωγή

➤ “Hyperstable/Discoordination” Hypothesis («Υπόθεση Αποσυντονισμού/Υπερσταθερότητας»)

Από την εργασία των *Radwan et al.*, 2016...

- Σε συμπεριφορικούς ελέγχους για τη χωρική μνήμη, φάνηκε ότι τόσο τα *WT* όσο και τα *FMR1-KO* ποντίκια μπορούσαν να μαθαίνουν και θυμούνται το ίδιο καλά σε σταθερές συνθήκες αλλά τα *KO* έδειξαν αδυναμία να διακρίνουν την προηγούμενη μακρόχρονη πλέον μνήμη από τις νέες θέσεις που επέβαλε ο συμπεριφορικός έλεγχος.
- Σε επίπεδο ηλεκτροφυσιολογίας, η ίδια εργασία έδειξε όμοια LFPs κατά μήκος του σωματοδενδρικού άξονα σε WT & KO αλλά η μέτρηση των PAC (phase-amplitude coupled) των 30-100Hz (γάμμα/gamma) ταλαντώσεων και των 8Hz (θήτα/theta) κυμάτων, έδειξε έντονες εκτροπές...με άλλα λόγια μπορεί το αποτέλεσμα της συνισταμένης των κυμάτων να είναι το ίδιο αλλά δεν υπάρχει σωστός χρονισμός στις επιμέρους εκφορτίσεις των νευρώνων. Και αυτό ισχύει μόνο σε σταθερές συνθήκες, διότι.....
- σε συμπεριφορικούς ελέγχους όπου οι περιβαλλοντικές συνθήκες τροποποιούνται για να μετρηθεί η πλαστικότητα/ακαμψία, τα PACs αλλάζουν στα WT ενώ παραμένουν τελείως σταθερά (ΜΗ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ) στα KO.

Neural information processing is excessively stable and consequently

→ poorly coordinated in the absence of FMRP

→ leading to inflexible and poorly coordinated neural representations and behaviors.

Προηγούμενα ερευνητικά δεδομένα...

- ❑ Δεδομένα από task-naïve brain slices υποστηρίζουν κυρίως την υπόθεση της διακοπής.
- ❑ Πιθανή αιτία: η δυσλειτουργία των συνάψεων λόγω της απώλειας της FMRP

ΩΣΤΟΣΟ

- ❑ Έντονη νοητική στέρση.
- ❑ Η μνήμη και η μάθηση παραμένουν ανεπηρέαστες.
(*FMR1* knock-out mice show a defect in trace fear memory without changes in locomotion, anxiety, and pain sensitivity.”, (Zhao et al., 2005))

ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

? (Χαμένος ενδιάμεσος κρίκος)

ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ

Σκοπός – Ερευνητικά Ερωτήματα

➤ Διερεύνηση των δύο υποθέσεων

Χρησιμοποιείται η **νευρωνική αντιπροσώπευση του χώρου** και συγκεκριμένα

η δραστηριότητα των κυττάρων περιοχής (place cells)

ως μοντέλο **ελαστικής/πλαστικής νοητικής διεργασίας επεξεργασίας πληροφοριών**

Υπόθεση Διακοπής

διαταραγμένη κωδικοποίηση στο επίπεδο του ιπποκάμπου, όπως κακής ποιότητας πεδία χώρου (place fields) – δυσλειτουργία μεμονωμένων κυττάρων στο επίπεδο της σύναψης

«Υπόθεση Αποσυντονισμού/Υπερσταθερότητας»

φυσιολογικά place fields και σωστή χωρική κωδικοποίηση αλλά με αδυναμία τροποποίησης σε αλλαγή του περιβάλλοντος του οργανισμού και συνέχιση λειτουργίας σύμφωνα με τα προηγούμενα δεδομένα

Σκοπός – Ερευνητικά Ερωτήματα

➤ Πειραματική προσέγγιση

1. ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Διερεύνηση σε επίπεδο **συστήματος**

Μέτρηση *Local Field Potentials* – συναπτικοί πληθυσμοί νευρώνων

Μέτρηση *EPSPs* μεμονωμένων νευρώνων της CA1 περιοχής, που συγκροτούν δίκτυα

2. ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Active Task-avoidance Test (μέτρηση στερεοτυπίας/ακαμψίας)

Στερεοτυπία

Πλαστικότητα/Ακαμψία

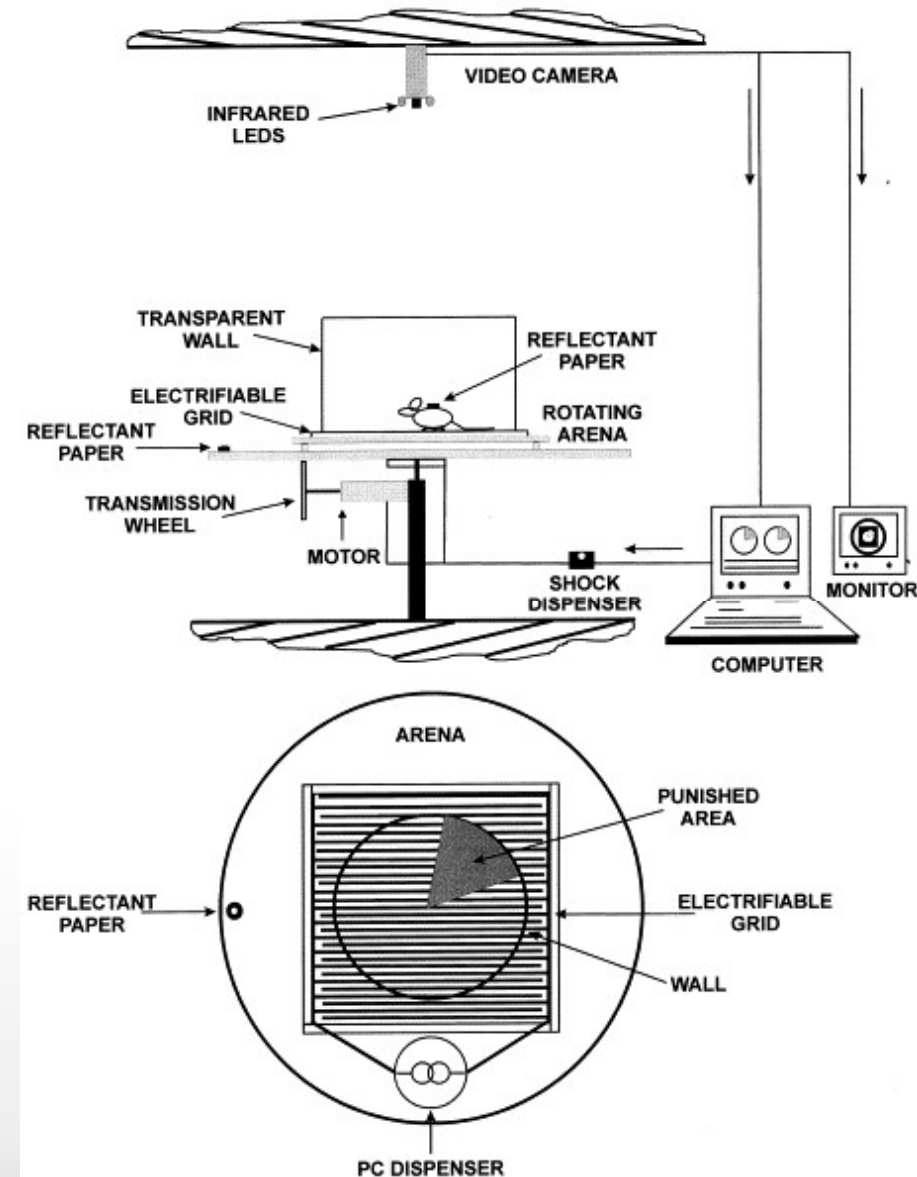
Συγχρονισμός

Πειραματικός Σχεδιασμός

Active Task-Avoidance Test

Πειραματικές Ομάδες

- naïve: καμία εκπαίδευση
- exposed: χωρική εκπαίδευση, χωρίς σοκ
- trained: χωρική εκπαίδευση και σοκ



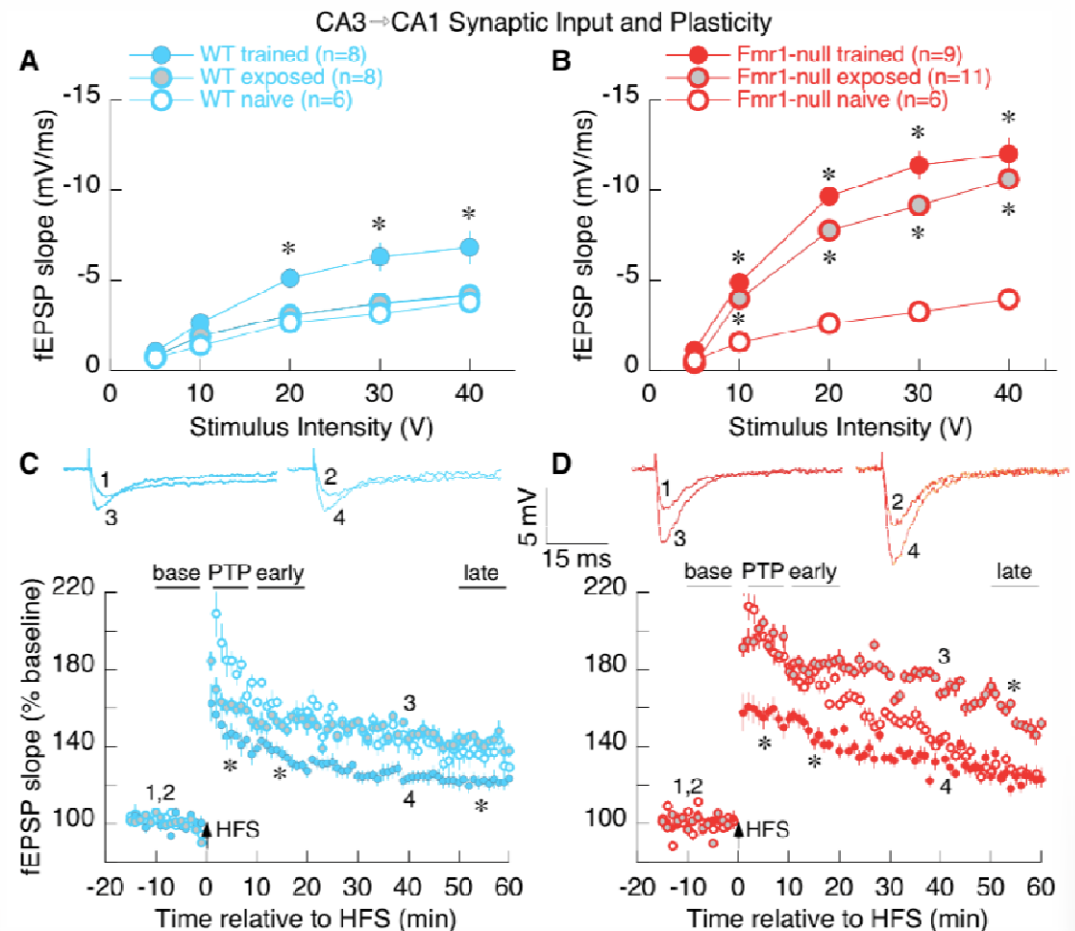
Αποτελέσματα

➤ *Ex vivo Electrophysiology*

Αυξημένη διεγερσιμότητα των κυττάρων των CA1 κυττάρων περιοχής των Fmr1-null μυών

Οι αλλαγές της συναπτικής λειτουργίας των CA1 κυττάρων που εξαρτώνται από εμπειρία (συνειρμική μνήμη) είναι ευρύτερες στα Fmr1-null ποντίκια.

Η εξαρτώμενη από εμπειρία (τροποποιημένη) συναπτική λειτουργία αυτών των CA1 νευρώνων εντείνεται στα KO έναντι των WT ποντικών.



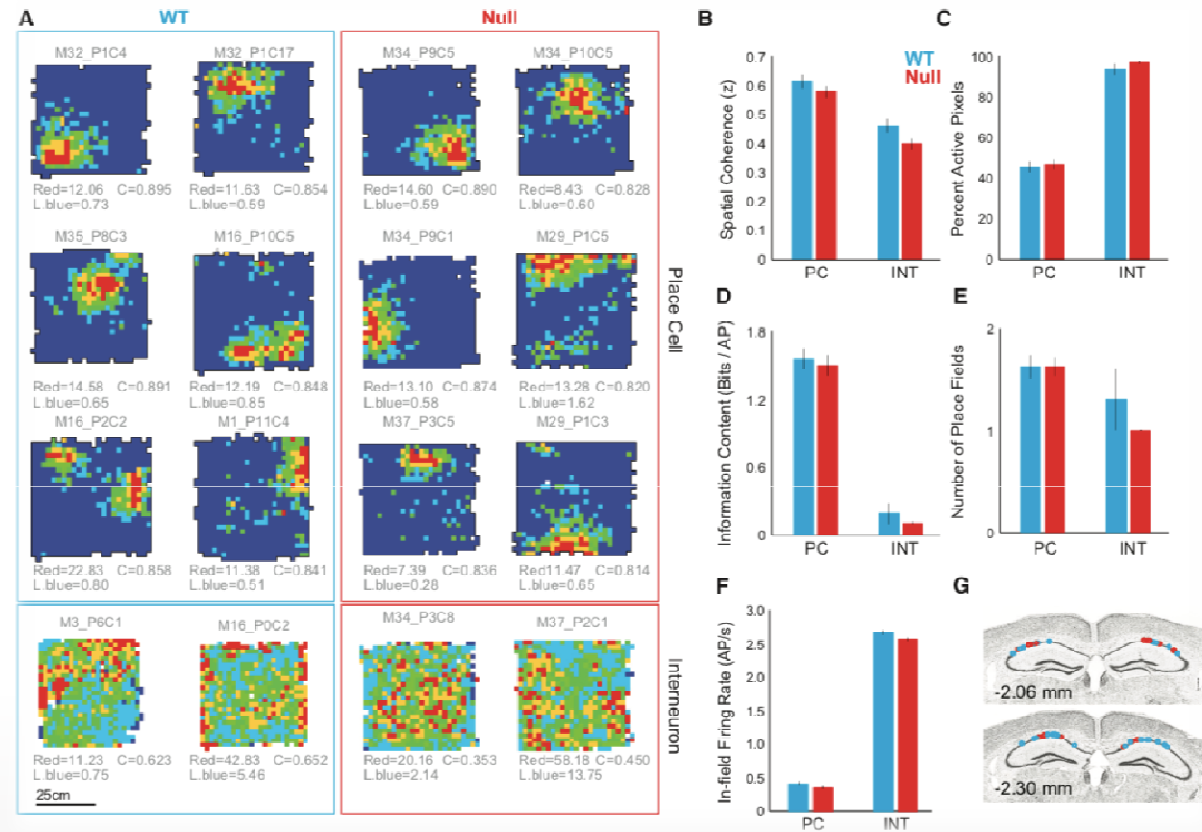
Fmr1-null naïve = WT naïve = WT exposed < Fmr1-null exposed = Fmr1-null trained = WT trained

Αποτελέσματα

➤ *In vivo* Electrophysiology



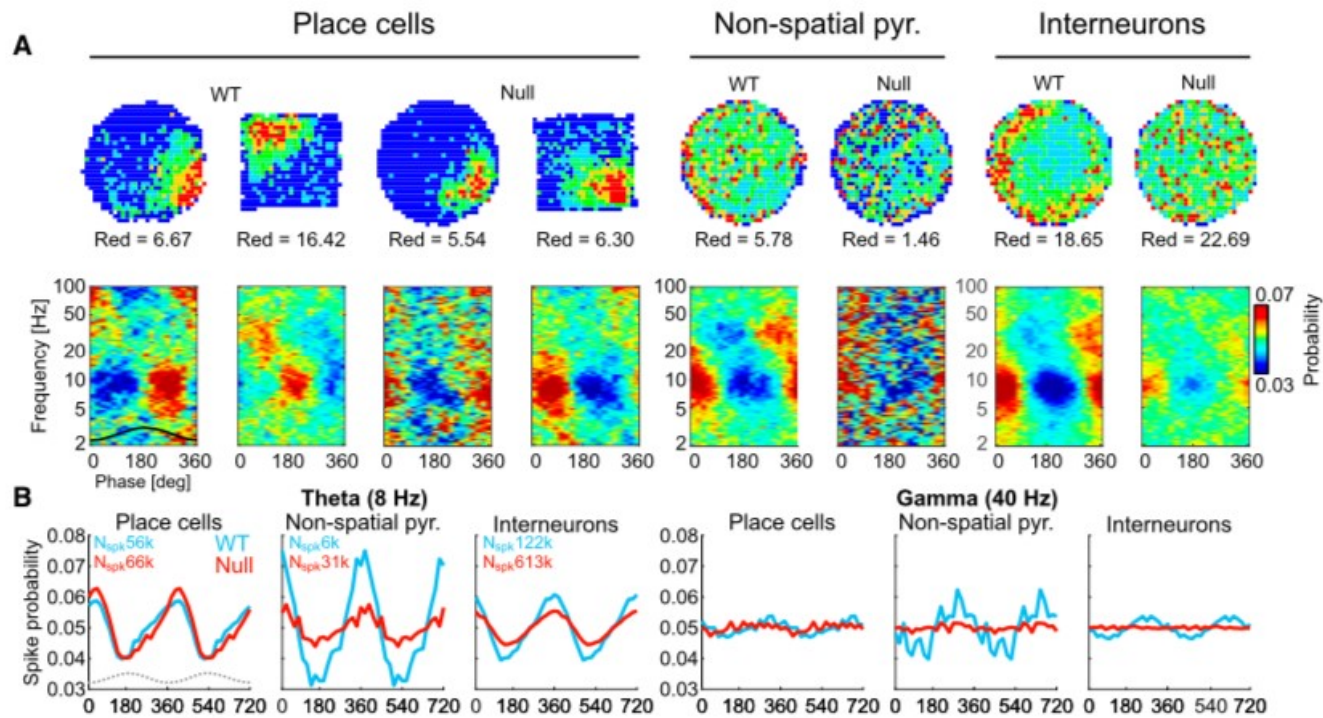
<https://www.youtube.com/watch?v=STyd1qr3yM>



Διάκριση επιμέρους κυτταρικών τύπων της CA1 περιοχής: κύτταρα περιοχής, ενδονευρώνες
Τα χαρακτηριστικά και των δύο πληθυσμών παραμένουν φυσιολογικά και στους δύο γονότυπους σε σταθερό περιβάλλον

Αποτελέσματα

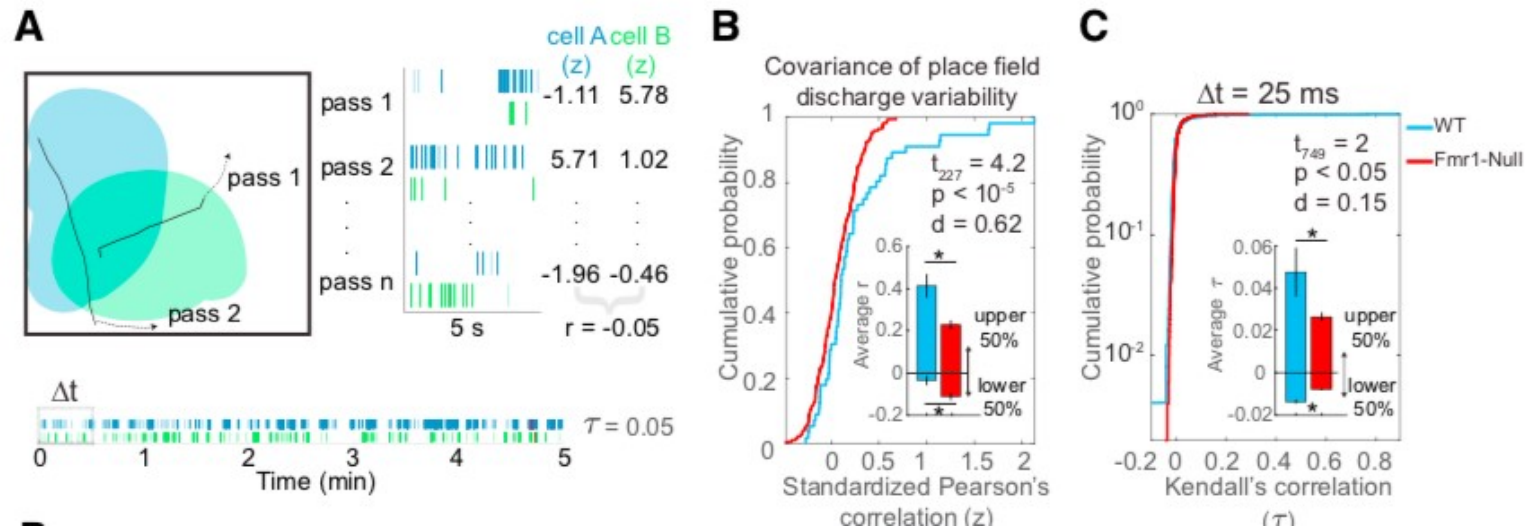
➤ Place cells, Non-spatial pyramidal cells, Interneurons



Αποδιοργανωμένο πρότυπο εκφορτίσεων των επιμέρους κυτταρικών τύπων της CA1 περιοχής σε σχέση με τα LFPs στους Fmr1-null μύες. Μεγαλύτερη διαταραχή παρουσιάζουν τα κύτταρα που δε σχετίζονται με τη χωρική αντιπροσώπευση (σε συχνότητες theta & gamma waves)

Αποτελέσματα

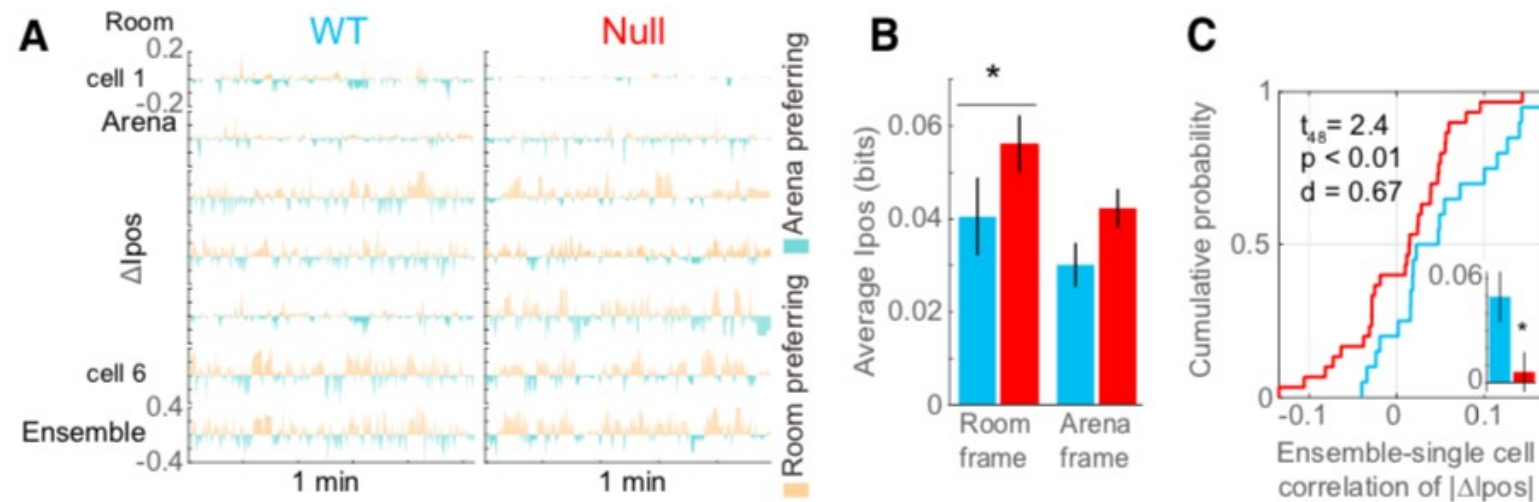
➤ Place fields reliability



Αυξημένη διέγερση από ορθή αντιπροσώπευση χώρου στους Fmr1 μύες – ακαμψία – αδυναμία προσαρμογής σε νέα χωρική πληροφορία (αλλαγή περιβάλλοντος) (επιχείρημα έναντι της υπόθεσης διακοπής)

Αποτελέσματα

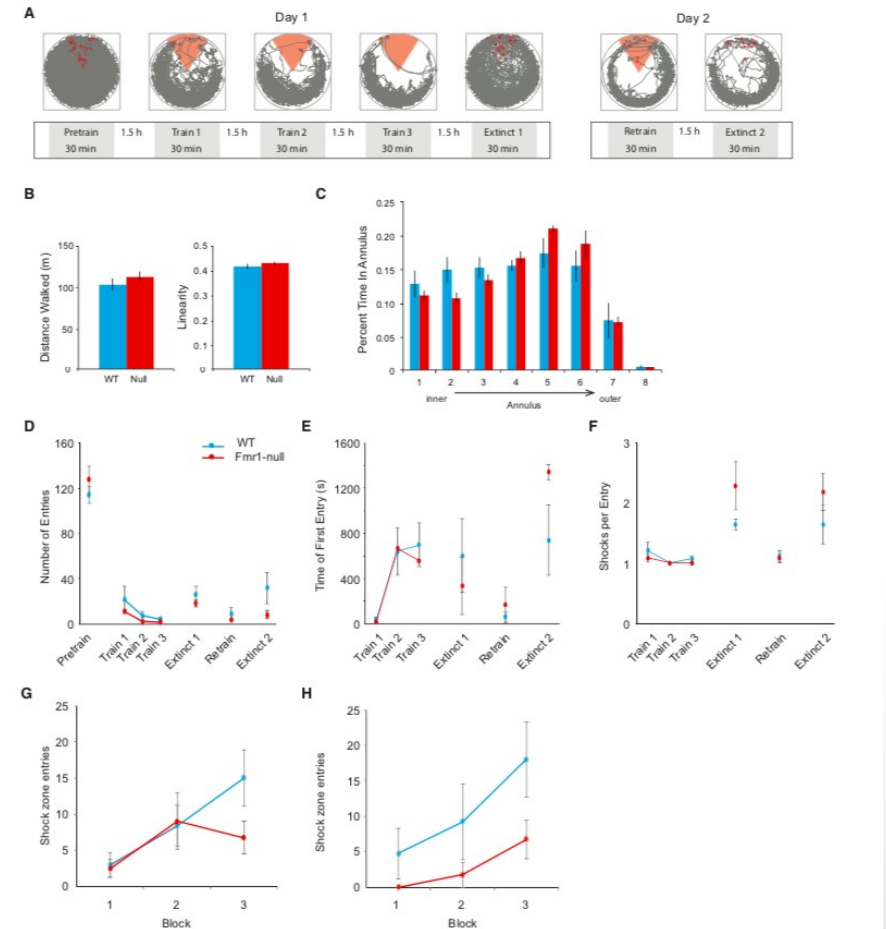
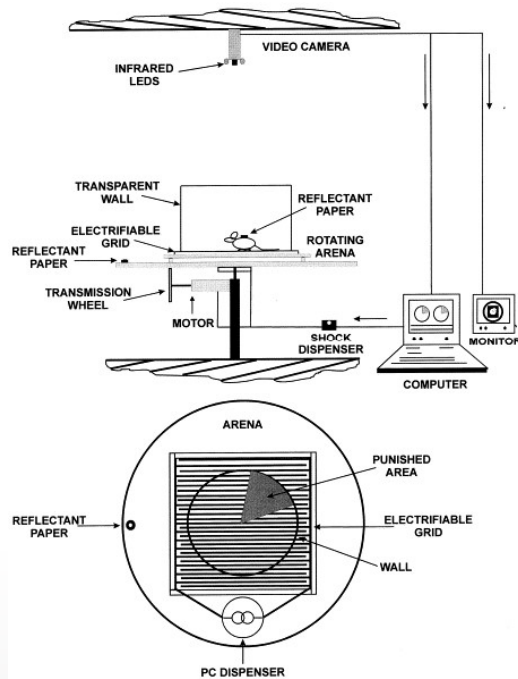
➤ Ensemble – single cell correlation



Το πρότυπο εκφορτίσεων μεμονωμένων κυττάρων δε συγχρονίζεται με το πρότυπο εκφορτίσεων του δικτύου των κυττάρων, αν και τα δύο καταγράφονται ως φυσιολογικά (επιχείρημα έναντι της υπόθεσης διακοπής)

Αποτελέσματα

➤ From Network to Cognitive Performance



Συσχετισμός της αποδυναμωμένης λειτουργίας των δικτύων με γνωσιακά ελλείματα.

Συμπέρασμα

- Εκτεταμένη CA3 CA1 εξαρτώμενη από μάθηση - συναπτική μεταβίβαση και π→λαστικότητα σε FXS ποντίκια
- Τα πεδία περιοχής (place fields) μεμονωμένων Fmr1-null CA1 κυττάρων περιοχής (place cells) είναι φυσιολογικά σε σταθερές συνθήκες περιβάλλοντος.
- Αποσταθεροποιημένο/Διαταραγμένο πρότυπο εκφορτίσεων των Fmr1-null CA1 κυττάρων περιοχής.
- Ασθενής συντονισμός στην εκφόρτιση συνόλων κυττάρων περιοχής στα Fmr1-null ποντίκια.

In Brief

Talbot et al. report normal location-specific hippocampus CA1 place cell responses, but dysregulated synaptic function and discoordinated spike timing in fragile X syndrome (FXS) model mice, pointing to abnormally timed interactions between normally tuned single-neuron responses in FXS-associated intellectual disability and autism.

Συμπέρασμα - Συζήτηση

1. Διαταραχές της εξαρτώμενης από την εμπειρία συναπτικής λειτουργίας αλλά φυσιολογική διεγερσιμότητα των κυττάρων περιοχής σε Fmr1-null μύες.

- ❑ CA3 → CA1 εξαρτώμενη από μάθηση - συναπτική μεταβίβαση και πλαστικότητα σε FXS μύες ενισχύεται.
- ❑ Ουσιαστικά, ο έλεγχος με την trained ομάδα μυών είναι κλασσική εξαρτημένη μάθηση. Αφού τα WT μεταβάλλονται μόνο σε αυτή τη συνθήκη ενώ τα KO ανεξάρτητα με το αν η χωρική μνήμη ήταν συνειρμική (experienced) ή μη. (trained), υπονοείται ενδεχομένως η εξής αλληλουχία γεγονότων...
- ❑ → μειωμένο FMRP → μειώνεται η καταστολή της μετάφρασης ορισμένων mRNAs → εκτεταμένη δημιουργία μακροχρόνιας μνήμης

Συμπέρασμα - Συζήτηση

2. Αποδιοργάνωση των νευρικών κυττάρων στα δίκτυα του ιπποκάμπτου στους Fmr1-null μύες.

- ❑ Σε συμφωνία και με την υπόθεση της «υπερσταθερότητας», στην οποία η θεώρηση του ιπποκάμπτου γίνεται ως **ολότητα**, ως ένα ευρύτερο «δίκτυο δικτύων», φάνηκε ότι η διεγερσιμότητα σε επίπεδο δικτύου παραμένει φυσιολογική και αμετάβλητη στο αυτιστικό μοντέλο.
- ❑ Όμως, ο συντονισμός των επιμέρους ομάδων κυττάρων φαίνεται πως είναι αυτός που έχει χαθεί, επιδρώντας κάθε φορά στη διαδικασία επεξεργασίας των εισερχόμενων πληροφοριών στον ιππόκαμπο. Η απώλεια αυτή επιμένει σε αλλαγές των συνθηκών, χαρακτηρίζεται δλδ από **στερεοτυπία**.
- ❑ Η παραδοχή αυτή αναφέρεται και από άλλες ομάδες ενώ στην παρούσα εργασία, φάνηκαν, πράγματι, τα εξής
 - *ασύγχρονη διεγερσιμότητα μεταξύ μεμονωμένων κυττάρων*
 - *ασύγχρονη διεγερσιμότητα μεταξύ μεμονωμένων κυττάρων και δικτύων (μετρήσεις LFP)*
 - *και άρα, αδύναμη σύζευξη κυττάρων και επιμέρους δικτύων (PAC)*

Συμπέρασμα - Συζήτηση

2. Αποδιοργάνωση των νευρικών κυττάρων στα δίκτυα του ιπποκάμπτου στους Fmr1-null μύες.

- ❑ Επιπλέον, η ανάλυση των επιμέρους κυτταρικών τύπων, έδειξε πως,
 - αρχικά, τα κύτταρα περιοχής παραμένουν αδιαφοροποίητα (μετρώντας με κάθε μέσο, εξετάσαμε πολλαπλά χαρακτηριστικά τους, δομικά και λειτουργικά)
 - αλλά οι πληθυσμοί που ΔΕΝ σχετίζονται με τη χωρική πληροφορία φαίνονται να επηρεάζονται πάρα πολύ, **δλδ τα πυραμιδικά κύτταρα (που δε σχετίζονται με το χώρο) και οι ενδονευρώνες.**
- Δεδομένης της σημασίας αυτών των κυττάρων στην παροχή **ανασταλτικής** πληροφορίας στα δίκτυα επεξεργασίας του ιπποκάμπτου που κατά τα άλλα δέχεται φυσιολογική πληροφορία μέσω των κυττάρων περιοχής, προτείνεται ότι ενδεχομένως... **είναι αυτή η απώλεια της αναστολής που σχετίζεται με την αποδιοργάνωση των δικτύων.**
- Καθώς, προκαλεί **απώλεια ελέγχου και ικανότητας τροποποίησης**, και σε συνδυασμό με την αυξημένη πρωτεϊνοσύνθεση (λόγω απώλειας FMRP), οδηγεί και στη δημιουργία στερεοτυπίας και LTP.
- Προτείνεται λοιπόν, αυτός ο μηχανισμός ως πιθανή εξήγηση της παθοφυσιολογίας της νοητικής στέρησης του ASD και συναφών διαταραχών.

Συμπέρασμα - Συζήτηση

3. Νοητική στέρηση στο FXS ως αποτέλεσμα των συστημικών λειτουργιών του ΙΠΠΟΚΑΜΠΟΥ.

- ❑ Πειραματικά, φάνηκε πως αν και τα μεμονωμένα κύτταρα πεδίου είναι **φυσιολογικά, υπάρχει μεγάλη αδυναμία συντονισμού και χρονισμένης δραστηριότητας με τα δίκτυα** στα οποία εμπλέκονται, οδηγώντας σε **αδύναμα και αποδιοργανωμένα δίκτυα**.
- ❑ Η παραπάνω παραδοχή παρατηρήθηκε μέχρι και σε επίπεδα μερικών seconds.
- ❑ Αυτές οι παρατηρήσεις οδηγούν στο συμπέρασμα ότι τα νευρικά δίκτυα των Fmr1-null μυών συγκροτούνται από λειτουργικά φυσιολογικά μεμονωμένα κύτταρα, τα οποία παρουσιάζουν, αφενός, στερεοτυπικά, αδυναμία συντονισμού της εκφόρτισής τους με τα LFPs του δικτύου και...
- ❑ ...κατ' επέκταση, αφετέρου, αδυναμία ενσωμάτωσης σε δίκτυα που σχετίζονται με την επεξεργασία μίας κοινής πληροφορίας.
- ❑ → Με βάση αυτή την παρατήρηση, θα μπορούσε να δικαιολογηθεί και η παρατήρηση κατά την οποία, η **μνήμη και η μάθηση των παραμένει ανεπηρέαστη αλλά η παρατηρείται αδυναμία ανώτερων διεργασιών συνείδησης και πλαστικότητας της μνήμης** (intact learning and memory but cognitive and memory inflexibility)

Συμπέρασμα - Συζήτηση

“Hyperstable/Discoordination” Hypothesis
(«Υπόθεση Αποσυντονισμού/Υπερσταθερότητας»)

Συμπέρασμα – Μελλοντικοί Στόχοι

Με βάση τις παρατηρήσεις και τα συμπεράσματα που προέκυψαν, οι ερευνητές θεωρούν το **εύρημα της αποδιοργάνωσης και απώλειας συγχρονισμού των δικτύων** ως μία **θετική εξέλιξη**, καθώς δίνει τη δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί ως θεραπευτικός στόχος, ή βελτίωση του συντονισμού/συγχρονισμού ενός δικτύου παρά να επέμβουμε επιλεκτικά στους μηχανισμούς εκφόρτισης μεμονωμένων κυττάρων.

Σε αυτό το πλαίσιο, επόμενο ερευνητικό στόχο θα αποτελούσε η εύρεση του ακριβούς μηχανισμού που συσχετίζει την απώλεια της FMRP με τον αποσυντονισμό του δικτύου.

*Ενδεικτικά δεδομένα από άλλες ομάδες έχουν ήδη υποδείξει την προαναφερθείσα διαταραχή της αναστολής στο συντονισμό των εκφορτίσεων των νευρώνων ως πιο πιθανή αιτία, παρά την αυξημένη διεγερσιμότητα των κυττάρων, την οποία ενδεχομένως, συνδέουν και με τις απότομες κρίσεις που παρατηρούνται σε αυτές τις διαταραχές.
(Anastassiou et al., 2010)*

Βιβλιογραφικές Αναφορές

ΑΡΘΡΑ

- [Talbot, Z. N., Sparks, F. T., Dvorak, D., Curran, B. M., Alarcon, J. M., & Fenton, A. A. \(2018\). Normal CA1 place fields but disorganized network discharge in a Fmr1-null mouse model of fragile X syndrome. *Neuron*, 97\(3\), 684-697.](#)
- [Darnell, J. C., Van Driesche, S. J., Zhang, C., Hung, K. Y. S., Mele, A., Fraser, C. E., ... & Licatalosi, D. D. \(2011\). FMRP stalls ribosomal translocation on mRNAs linked to synaptic function and autism. *Cell*, 146\(2\), 247-261.](#)
- [Zhao, M. G., Toyoda, H., Ko, S. W., Ding, H. K., Wu, L. J., & Zhuo, M. \(2005\). Deficits in trace fear memory and long-term potentiation in a mouse model for fragile X syndrome. *Journal of Neuroscience*, 25\(32\), 7385-7392.](#)
- [Radwan, B., Dvorak, D., & Fenton, A. A. \(2016\). Impaired cognitive discrimination and disorganization of coupled theta–gamma oscillations in Fmr1 knockout mice. *Neurobiology of disease*, 88, 125-138.](#)
- [Anastassiou, C. A., Montgomery, S. M., Barahona, M., Buzsáki, G., & Koch, C. \(2010\). The effect of spatially inhomogeneous extracellular electric fields on neurons. *Journal of Neuroscience*, 30\(5\), 1925-1936.](#)

ΒΙΒΛΙΑ – ΣΥΓΓΡΑΜΜΑΤΑ

- Παπαθεοδωρόπουλος, Κ. 2015. Ιππόκαμπος. [κεφ.20, Ιππόκαμπος]. Στο Παπαθεοδωρόπουλος, Κ. 2015. Έννοιες στην επιστήμη της μνήμης. [ηλεκτρ. βιβλ.] Αθήνα:Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών. κεφ 19. Διαθέσιμο στο: <http://hdl.handle.net/11419/3259>
- Παπαθεοδωρόπουλος, Κ. 2015. Ιππόκαμπος. [κεφ.21, Κύτταρα περιοχής]. Στο Παπαθεοδωρόπουλος, Κ. 2015. Έννοιες στην επιστήμη της μνήμης. [ηλεκτρ. βιβλ.] Αθήνα:Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών. κεφ 19. Διαθέσιμο στο: <http://hdl.handle.net/11419/3259>
- Παπαθεοδωρόπουλος, Κ. 2015. Ιππόκαμπος. [κεφ.31, Πεδίο CA1 Ιπποκάμπου]. Στο Παπαθεοδωρόπουλος, Κ. 2015. Έννοιες στην επιστήμη της μνήμης. [ηλεκτρ. βιβλ.] Αθήνα:Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών. κεφ 19. Διαθέσιμο στο: <http://hdl.handle.net/11419/3259>
- Kandel, E. (2014). Κεφ. 35 Μάθηση και μνήμη» στο «Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», σελ. 681-697. Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης.
- Kandel, E. (2014). Κεφ. 36 Κυτταρικοί μηχανισμοί μάθησης και μνήμης» στο «Νευροεπιστήμη και συμπεριφορά», σελ. 699-727. Πανεπιστημιακές εκδόσεις Κρήτης.

ΠΟΛΥΜΕΣΑ

- <https://www.youtube.com/watch?v=lfNVv0A8QvI>
- <https://www.youtube.com/watch?v=STyd1qJr3yM>

ΣΥΝΔΕΣΜΟΙ

- <https://eclass.upatras.gr/modules/document/file.php/MED845/Ανοιχτό%20Μάθημα/Νευροβιολογία%20Μνημονικών%20Λειτουργιών%20-%204.%20Βιωματική%20Μνήμη.pdf>

Σας ευχαριστώ πολύ!!!

