



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά
μαθήματα ΠΠ

Νευροβιολογία των Μνημονικών Λειτουργιών

Ενότητα 6: Μακρόχρονη Συναπτική
Πλαστικότητα

Κωνσταντίνος Παπαθεοδωρόπουλος
Σχολή Επιστημών Υγείας
Τμήμα Ιατρικής

Σκοποί ενότητας (1/2)

- Γενική επισκόπηση των φαινομένων μακρόχρονης συναπτικής πλαστικότητας με έμφαση την μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση.
- Ανάλυση των χαρακτηριστικών της μακρόχρονης συναπτικής ενδυνάμωσης: Συνεργατικότητα, Εξειδίκευση εισόδου & Συνειρμικότητα.
- Γενικοί κυτταρικοί μηχανισμοί μακρόχρονης συναπτικής πλαστικότητας και ο ρόλος του υποδοχέα NMDA.
- Περιγραφή του γενικού πλαισίου κυτταρικών διεργασιών που οδηγούν σε μακρόχρονη συναπτικές μεταβολές και ο ρόλος του ασβεστίου.



Σκοποί ενότητας (2/2)

- Ο ρόλος των πρωτεϊνοκινασών και της πρωτεϊνοσύνθεσης (τοπικής και γενομικής) στην διατήρηση των μακρόχρονων συναπτικών μεταβολών.
- Περιγραφή και ρόλος της συναπτικής «σήμανσης».
- Η σχέση της συναπτικής πλαστικότητας με την συμπεριφορά.



Μακρόχρονη Συναπτική Ενδυνάμωση - LTP

Οι τρεις έννοιες-ιδιότητες

που συνδέουν την συναπτική ενδυνάμωση με την συμπεριφορά

Συνεργατικότητα

Εξειδίκευση

Συνειρμικότητα

Μακρόχρονη Συναπτική Ενδυνάμωση - LTP

Οι τρεις έννοιες-ιδιότητες

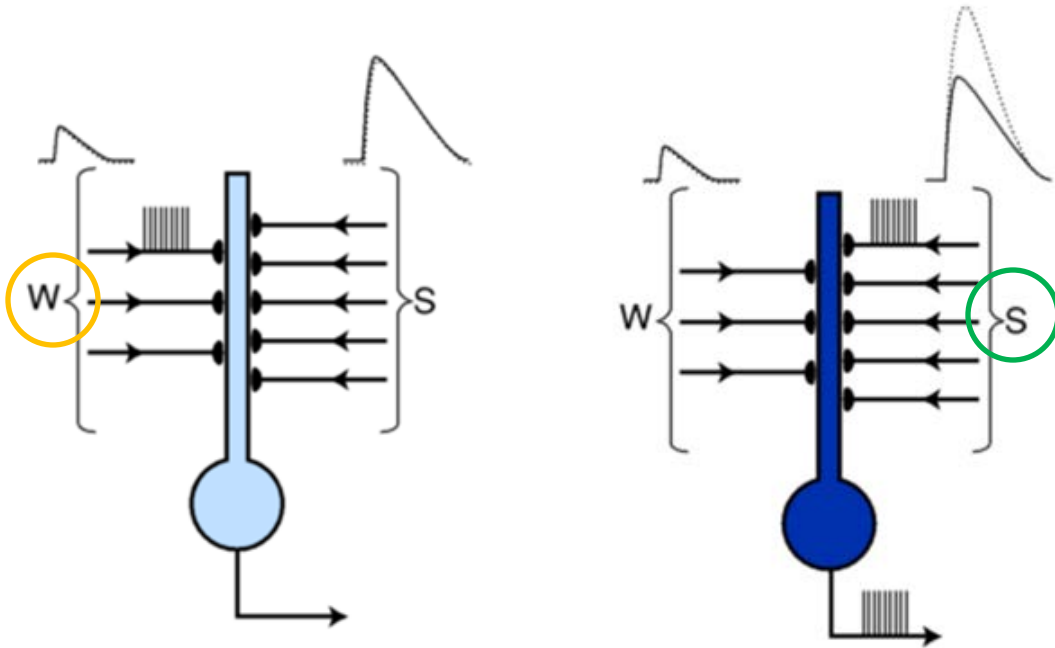
που συνδέουν την συναπτική ενδυνάμωση με την συμπεριφορά

Συνεργατικότητα

- Η ενίσχυση απαιτεί ένα ελάχιστο επίπεδο (“κατώφλιο”) ενεργοποίησης.
[αριθμός προσαγωγών ινών ή ..εκπόλωσης]

Μακρόχρονη Συναπτική Ενδυνάμωση - LTP

Συνεργατικότητα



Μακρόχρονη Συναπτική Ενδυνάμωση - LTP

Οι τρεις έννοιες-ιδιότητες

που συνδέουν την συναπτική ενδυνάμωση με την συμπεριφορά

Συνεργατικότητα

- Η ενίσχυση απαιτεί ένα ελάχιστο επίπεδο (“κατώφλιο”) ενεργοποίησης.
[αριθμός προσαγωγών ινών ή ..εκπόλωσης]

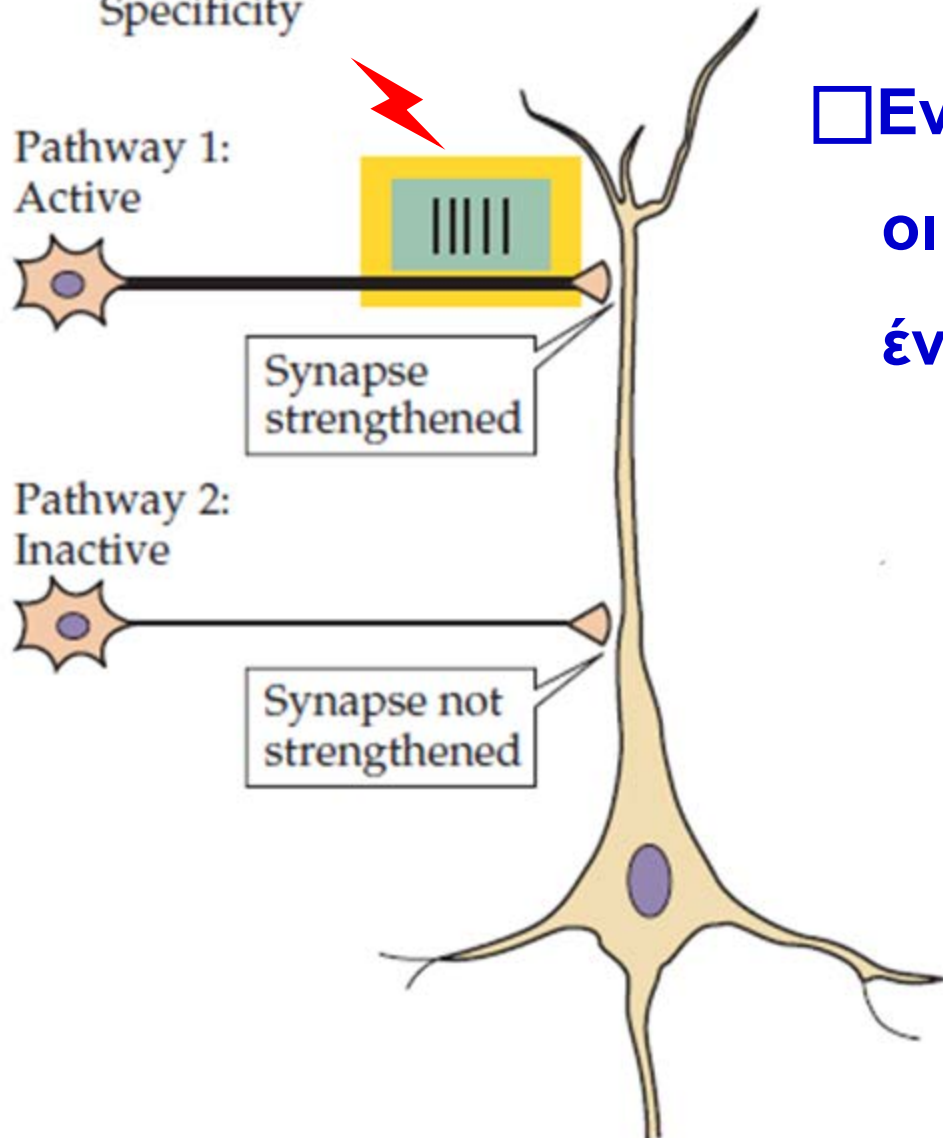
Εξειδίκευση
εισόδου

- Ενίσχυση συμβαίνει μόνον στις (έντονα) ενεργοποιημένες συνάψεις.

Μακρόχρονη Συναπτική Ενδυνάμωση - LTP

Εξειδίκευση

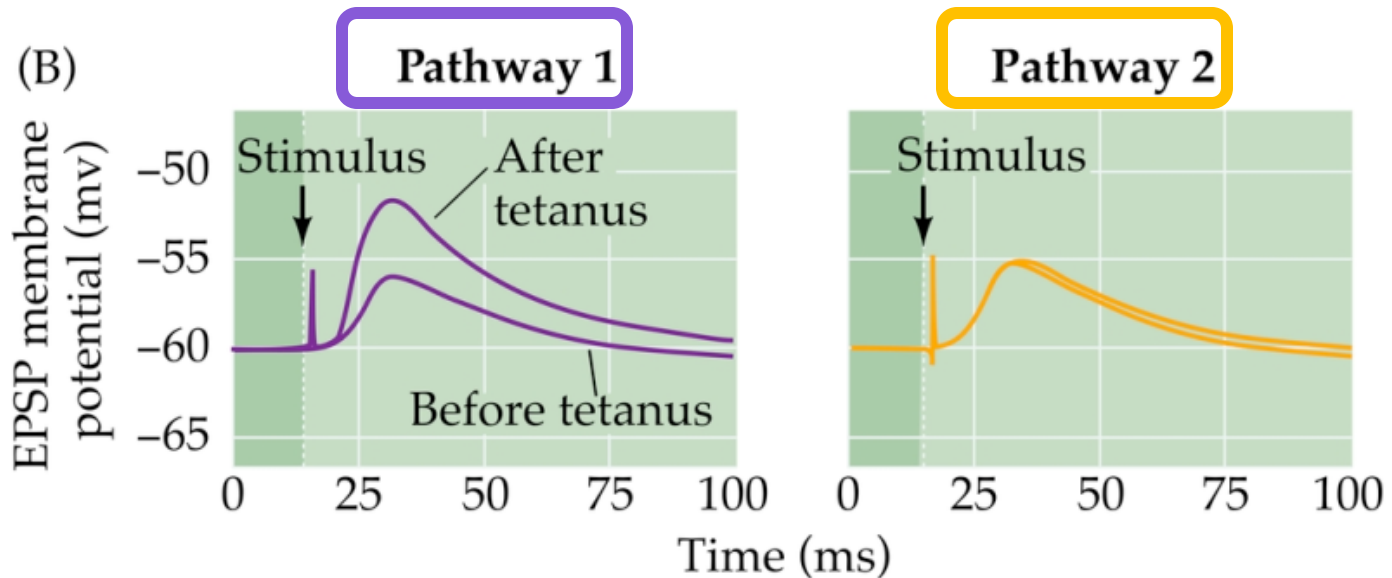
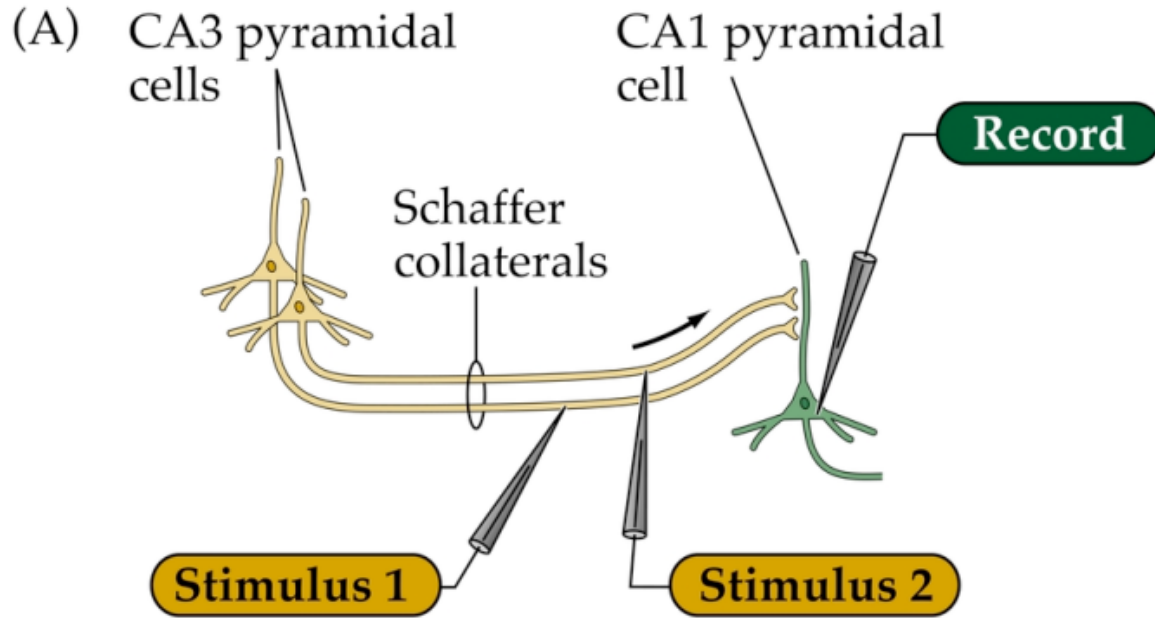
Specificity

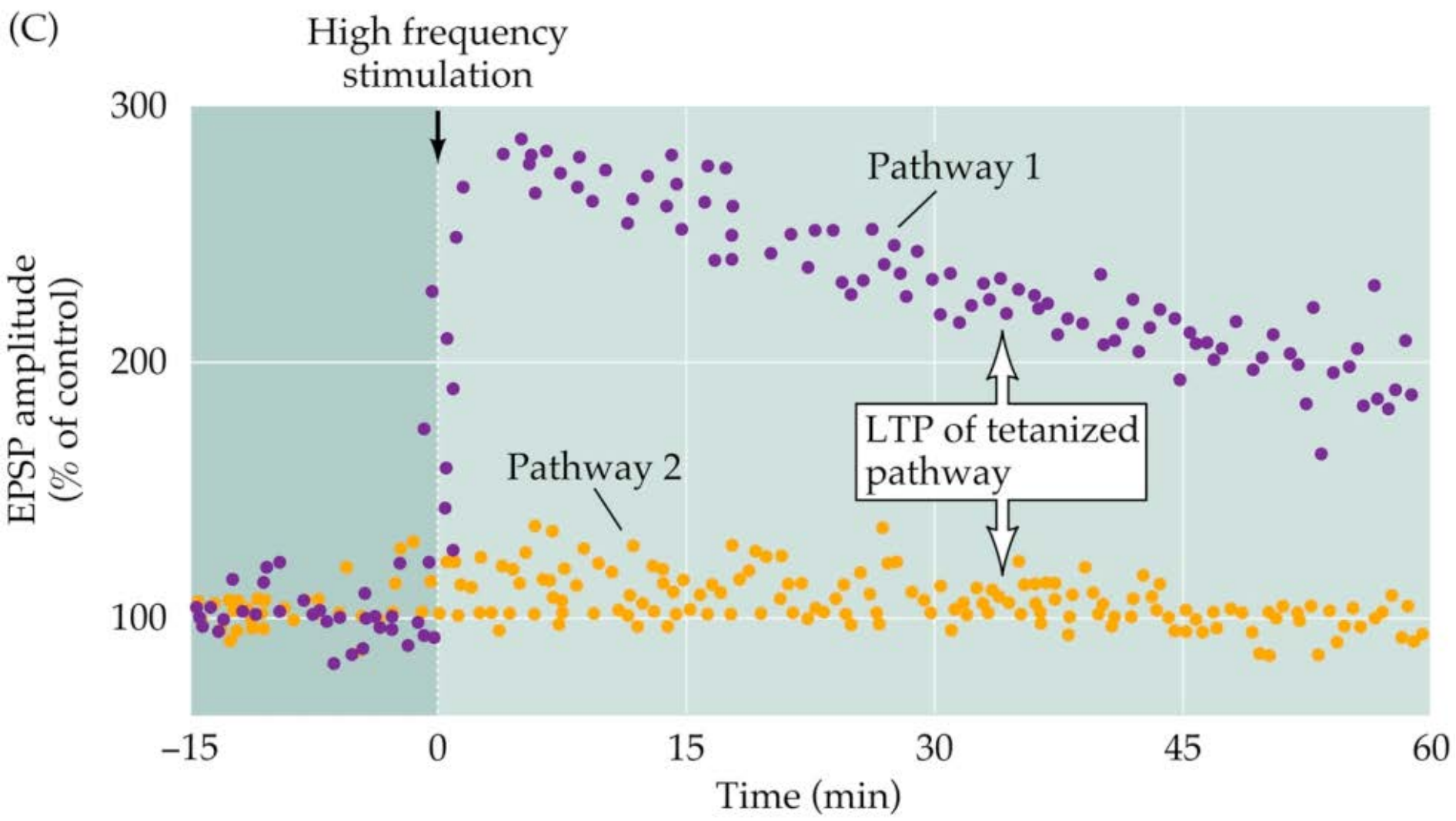


□ Ενίσχυση παρουσιάζουν μόνον
οι συνάψεις που έχουν υποστεί
έντονη (τετανική) ενεργοποίηση

Μακρόχρονη Συναπτική Ενδυνάμωση - LTP

Εξειδίκευση





Μακρόχρονη Συναπτική Ενδυνάμωση - LTP

Οι τρεις έννοιες-ιδιότητες

που συνδέουν την συναπτική ενδυνάμωση με την συμπεριφορά

Συνεργατικότητα

- Η ενίσχυση απαιτεί ένα ελάχιστο επίπεδο (“κατώφλιο”) ενεργοποίησης.
[αριθμός προσαγωγών ινών ή ..εκπόλωσης]

**Εξειδίκευση
εισόδου**

- Ενίσχυση συμβαίνει μόνον στις (έντονα) ενεργοποιημένες συνάψεις.

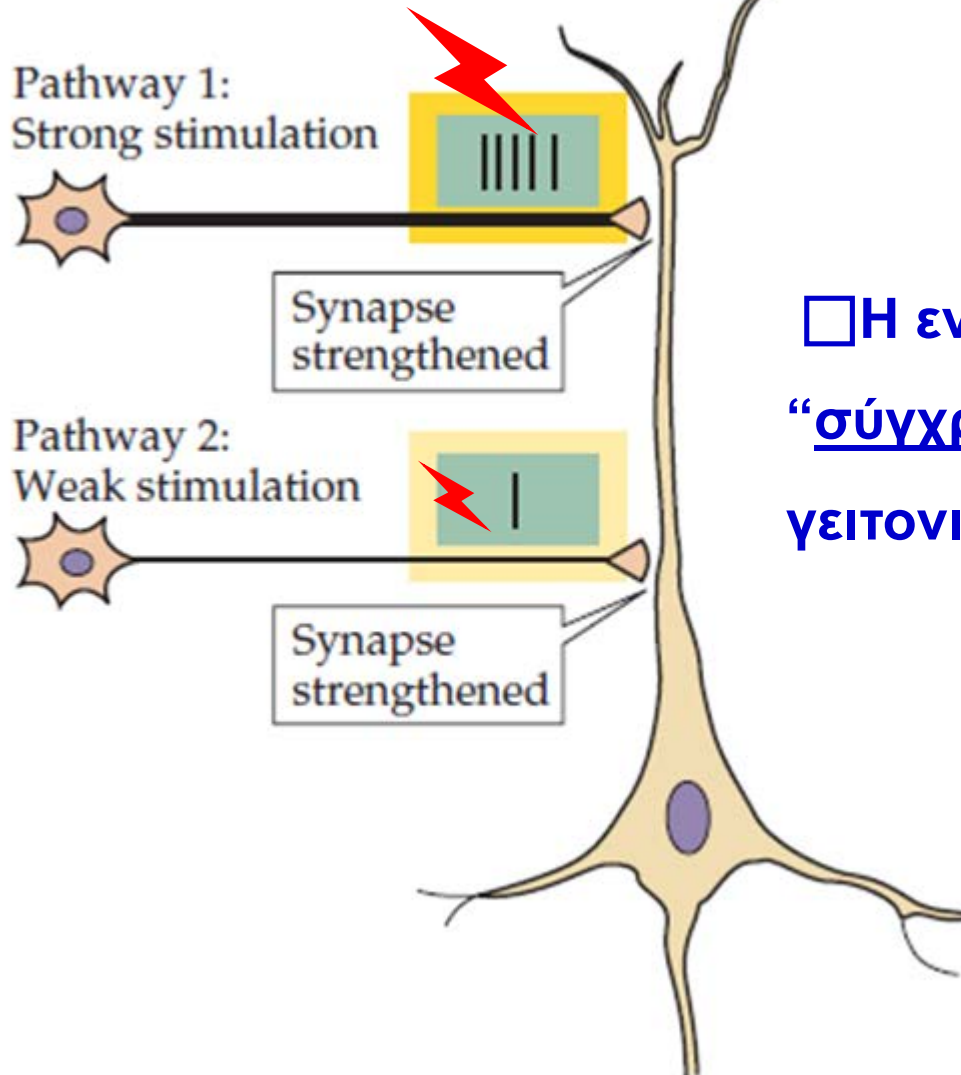
Συνειρμικότητα

- Η ενίσχυση επηρεάζεται από “σύγχρονη” (έντονη) ενεργοποίηση γειτονικών συνάψεων

Μακρόχρονη Συναπτική Ενδυνάμωση - LTP

Συνειρμικότητα

Associativity

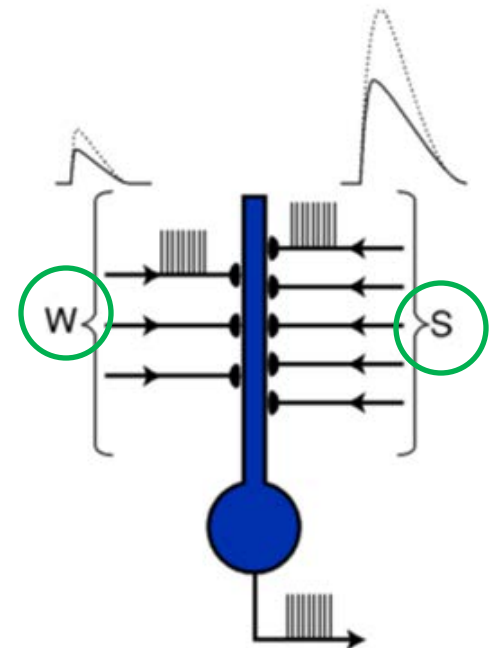
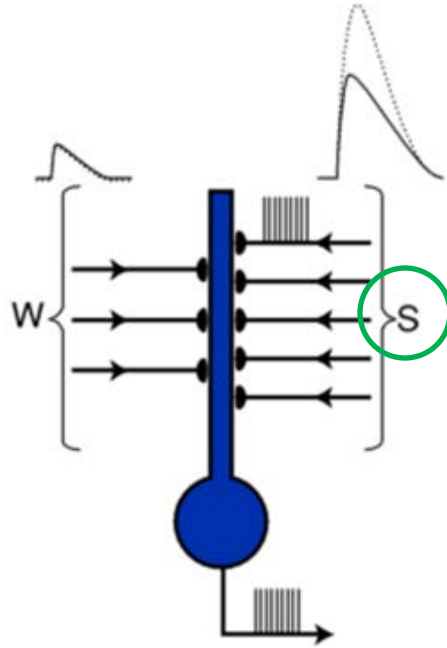
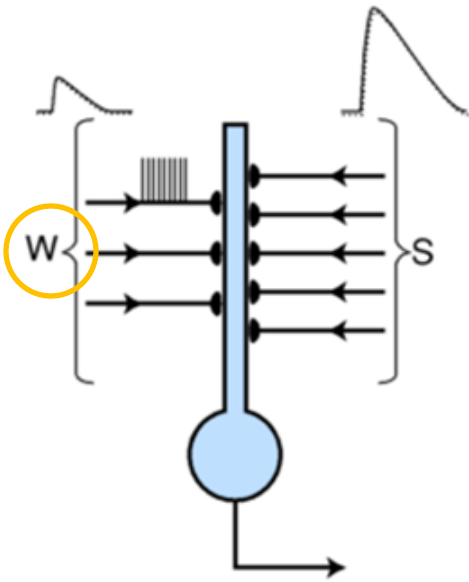


□ Η ενίσχυση επηρεάζεται από
“σύγχρονη” (& έντονη) ενεργοποίηση
γειτονικών συνάψεων.

Μακρόχρονη Συναπτική Ενδυνάμωση - LTP

Συνεργατικότητα

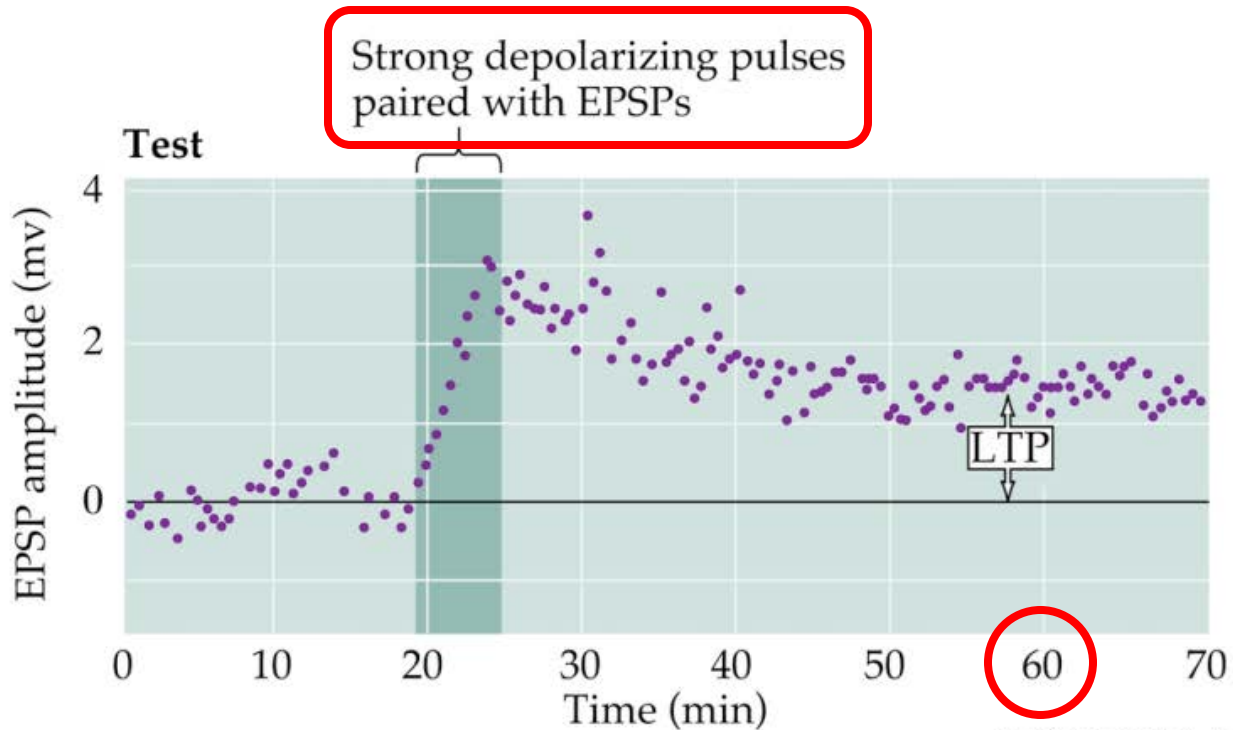
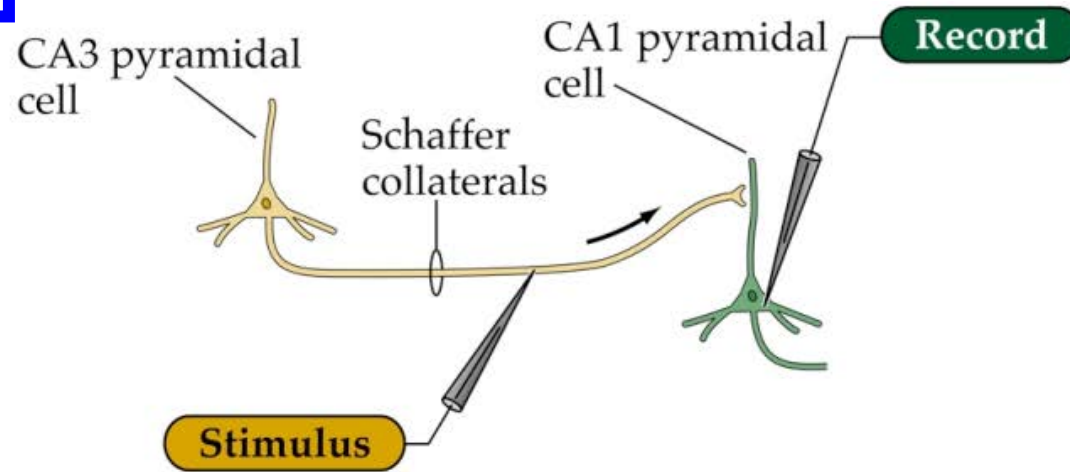
Συνειρμικότητα



Εξειδίκευση

Μακρόχρονη Συναπτική Ενδυνάμωση - LTP

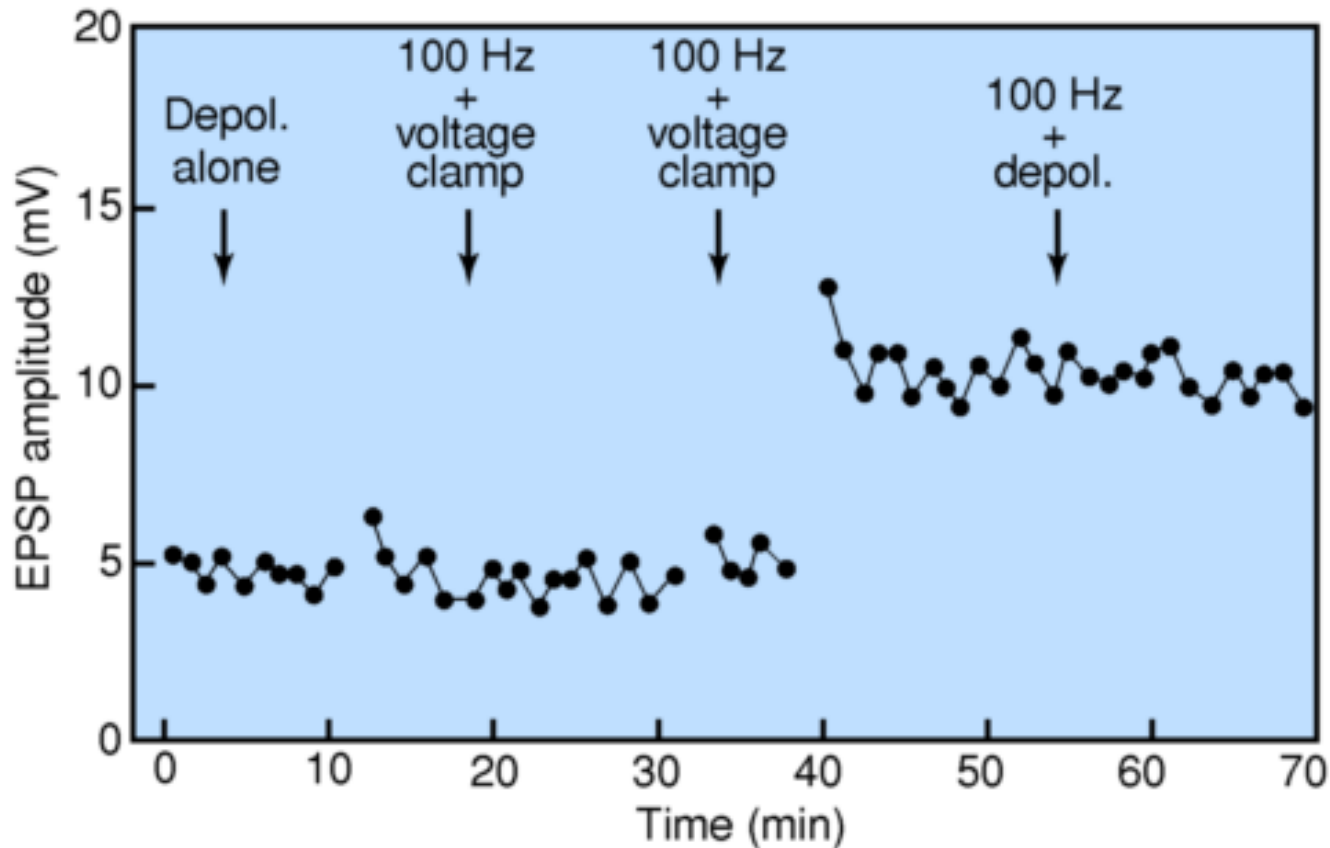
Συνειρμικότητα



Μακρόχρονη Συναπτική Ενδυνάμωση - LTP

Συνειρμικότητα

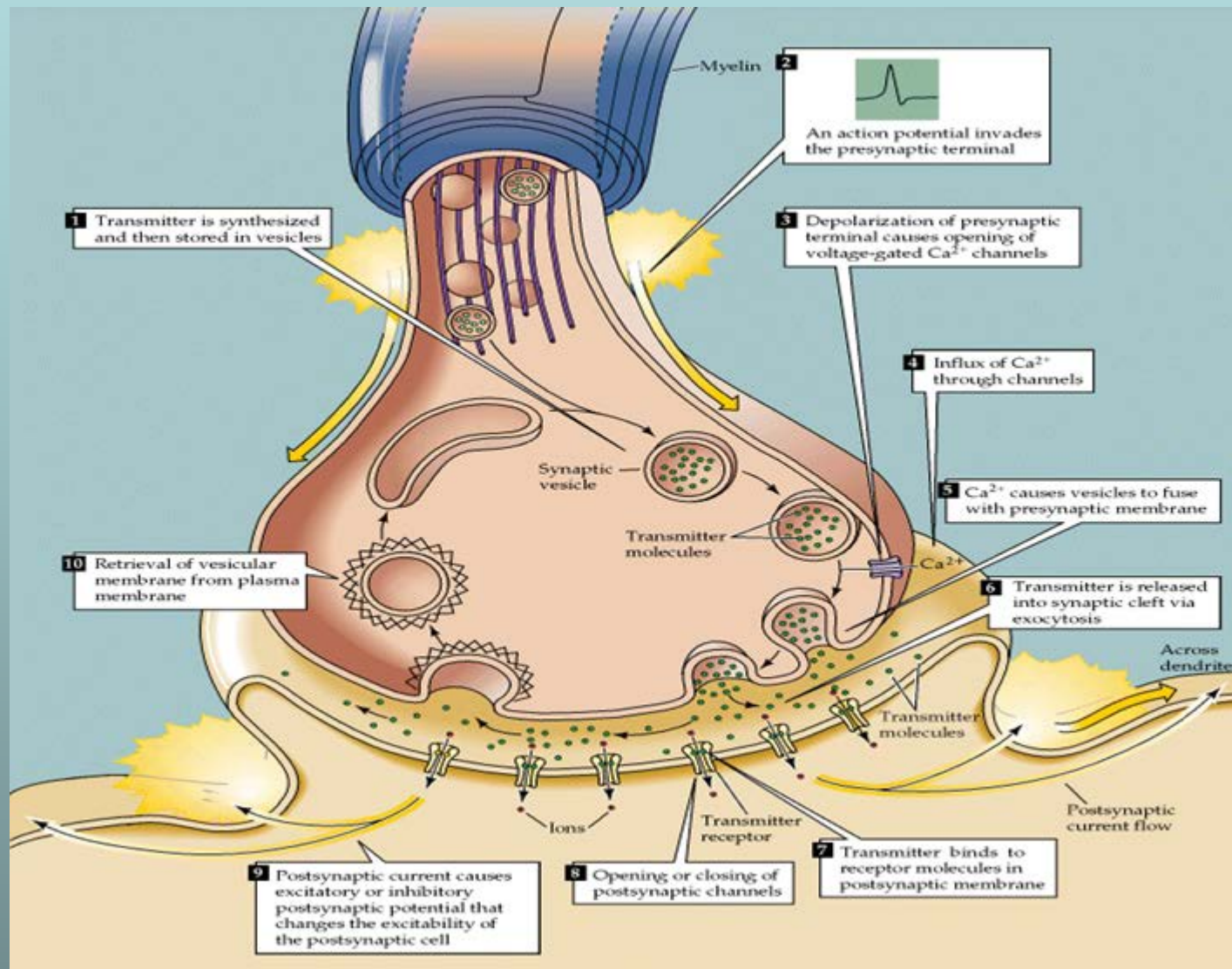
Hebbian LTP !



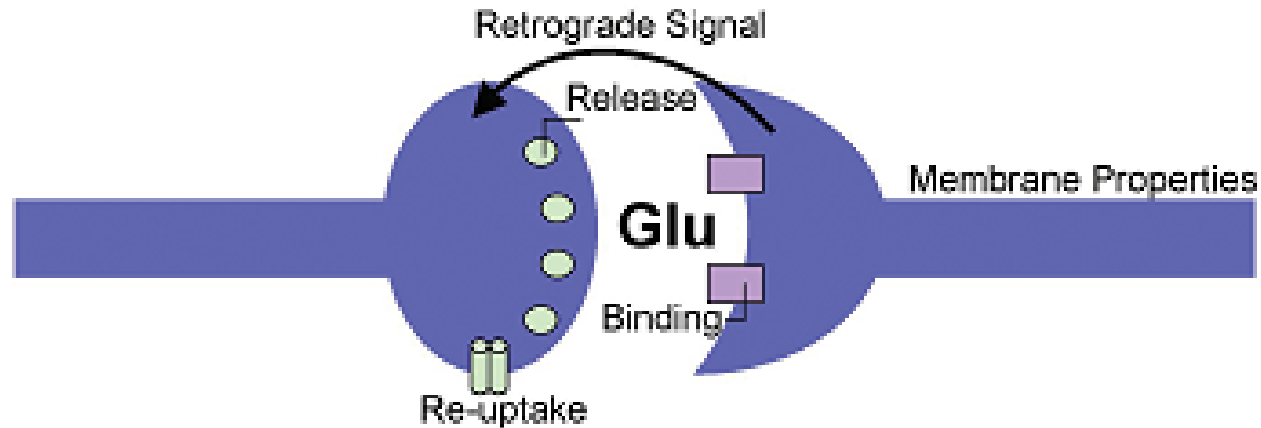
**Πως επάγεται η μεταβολή
στη συναπτική αποτελεσματικότητα?**

Μια βουτιά στη ..Σύναψη

□ Τα στάδια της συναπτικής διαβίβασης.



Που μπορεί να αλλάξει η συναπτική αποτελεσματικότητα?



Presynaptic = Altered

- Neurotransmitter amount in vesicles
- Number of vesicles released
- Kinetics of release
- Glutamate re-uptake
- Probability of vesicle fusion

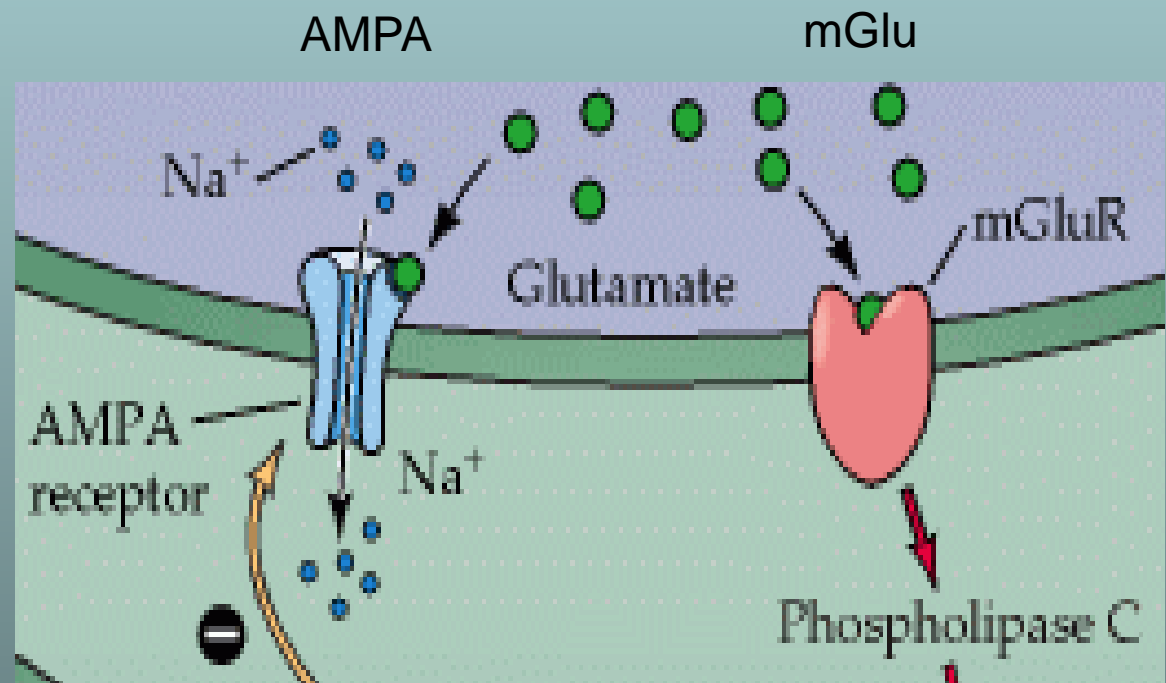
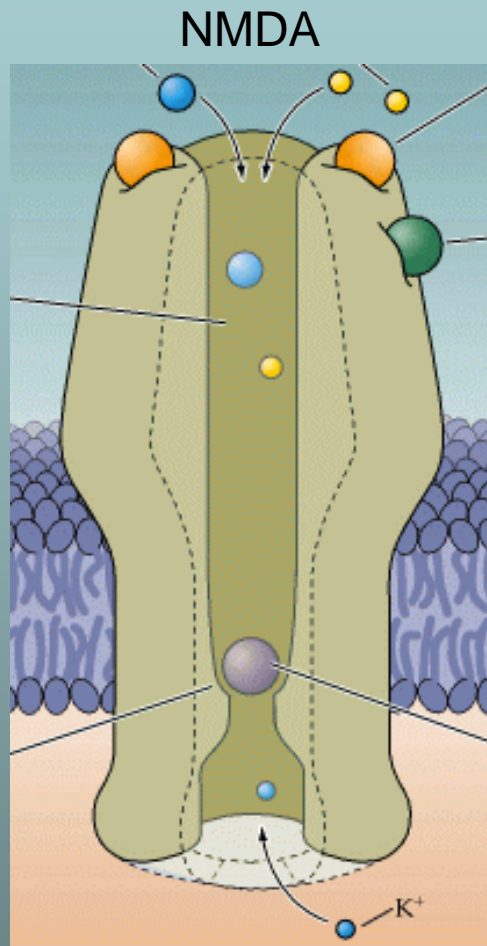
Postsynaptic = Altered

- Number of AMPA receptors
- Insertion of AMPA receptors
- Ion flow through AMPA channels
- Membrane electrical properties

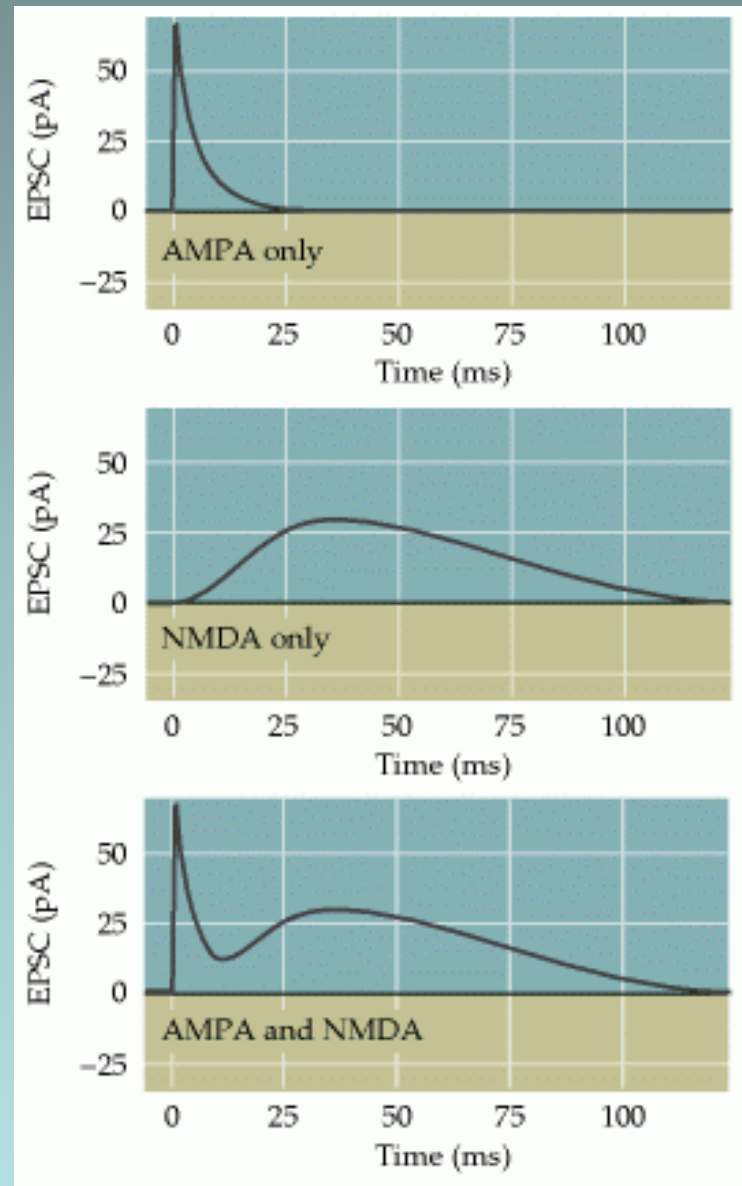
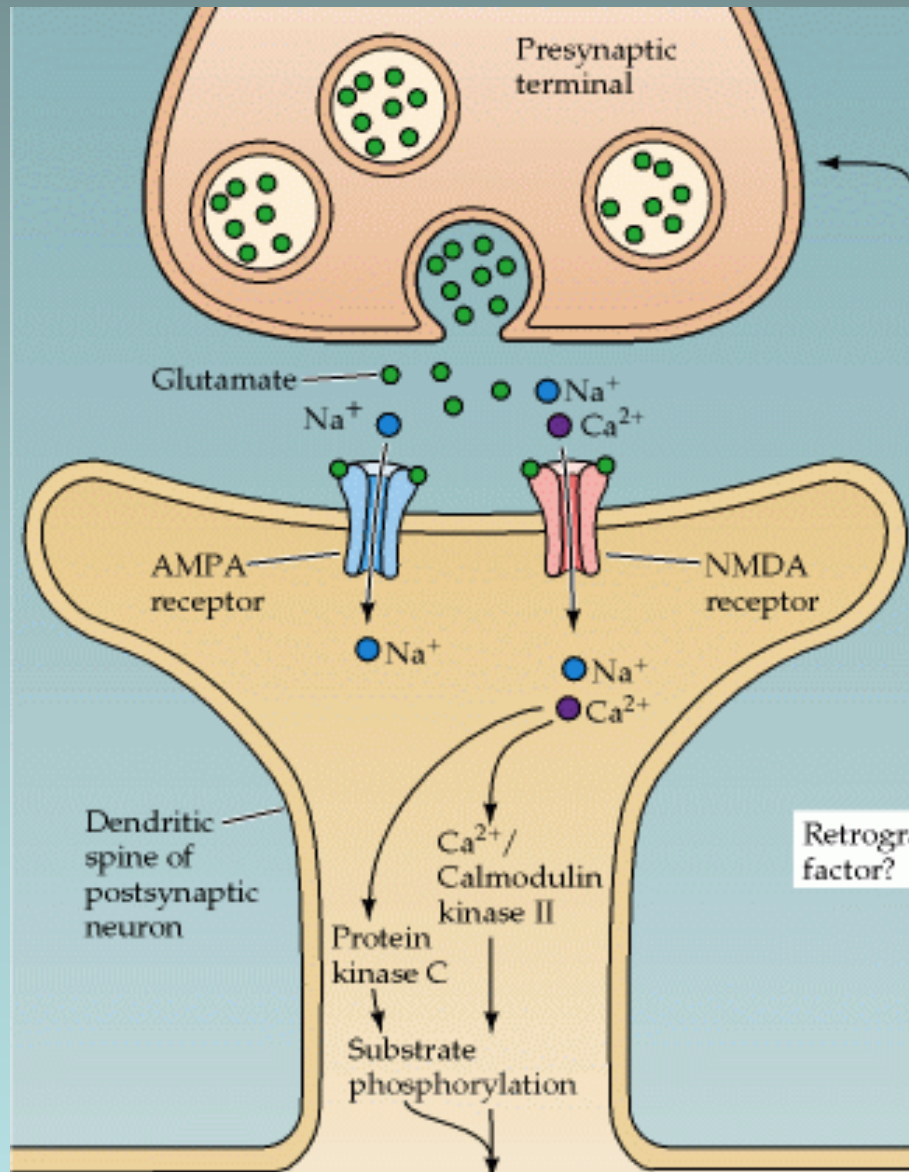
Additional possibilities include changes in number of total synaptic connections between two cells

□ Το Γλουταμικό είναι ο κύριος Διεγερτικός νευροδιαβιβαστής στο ΚΝΣ

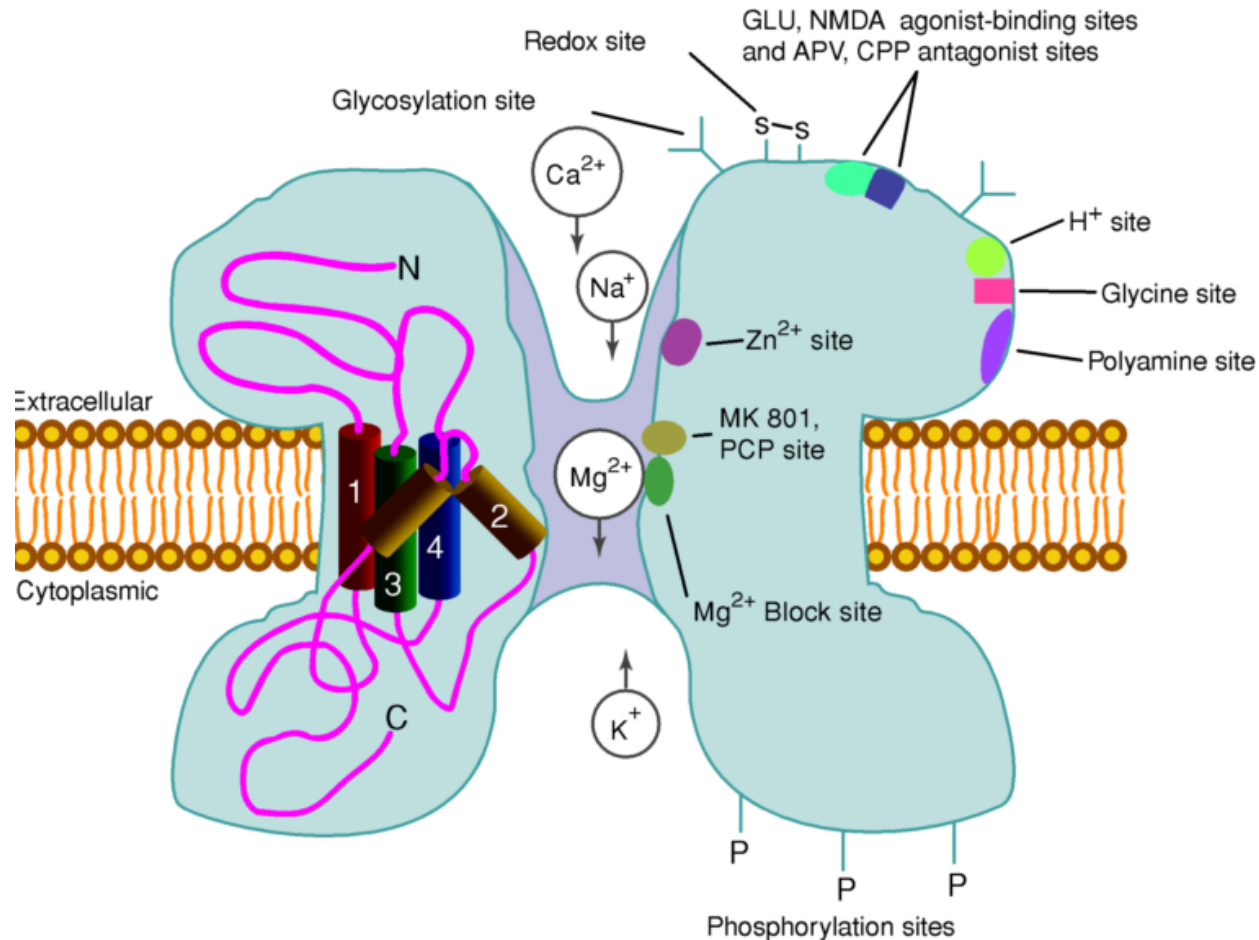
□ Το Γλουταμικό (Glu) έχει Ιονοτροπικούς & Μεταβοτροπικούς Υποδοχείς



□ Οι Ιονοτροπικοί υποδοχείς του Glu: AMPA & NMDA



Οι ..ιδιαιτερότητες του γλουταμινικού υποδοχέα NMDA

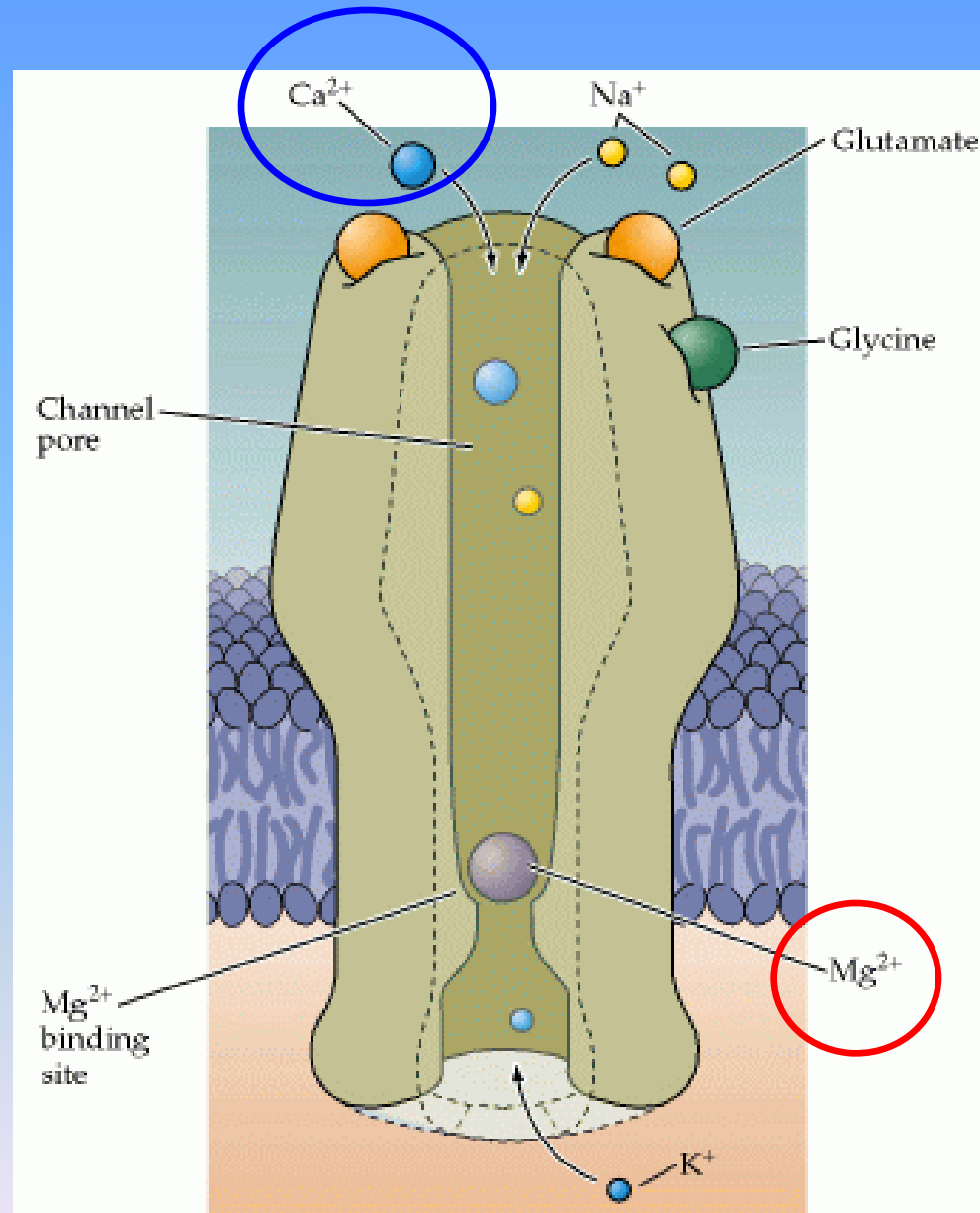


Ο διάυλος του υποδοχέα NMDA επιτρέπει την δίοδο Na⁺, K⁺ & Ca²⁺.

Σε μεμβρανικό δυναμικό ηρεμίας ο διάυλος του NMDA αποκλείεται από Mg²⁺

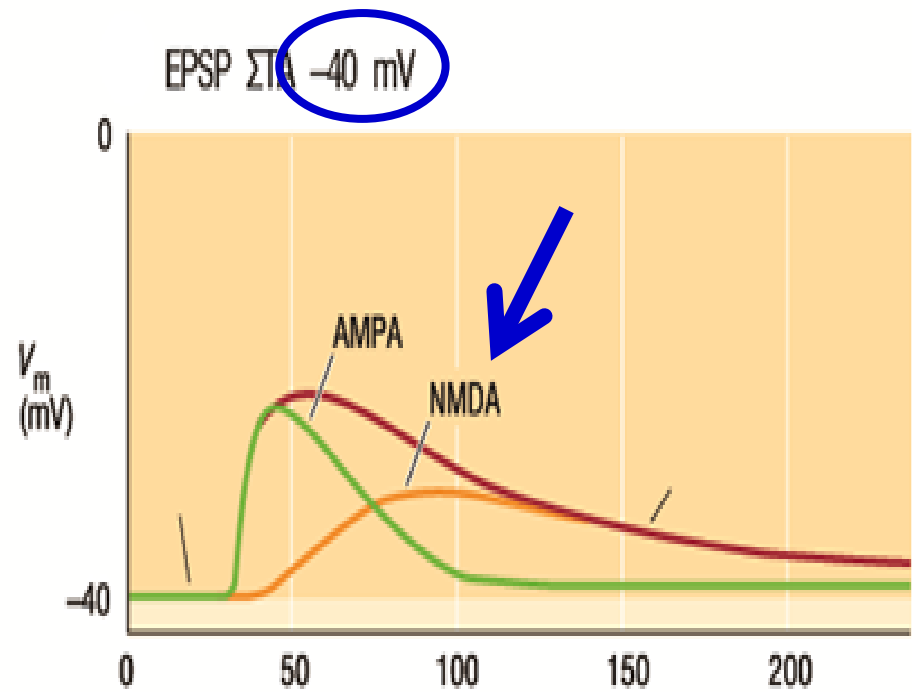
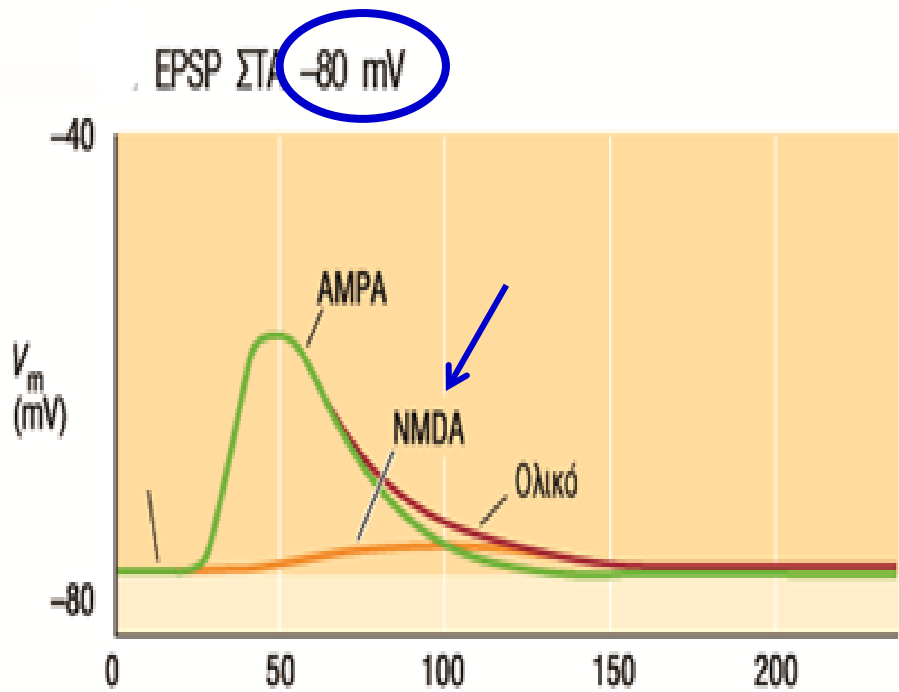
Ο αποκλεισμός Mg²⁺ αναιρείται μέσω εκπόλωσης!

Οι ..ιδιαιτερότητες του γλουταμινικού υποδοχέα NMDA

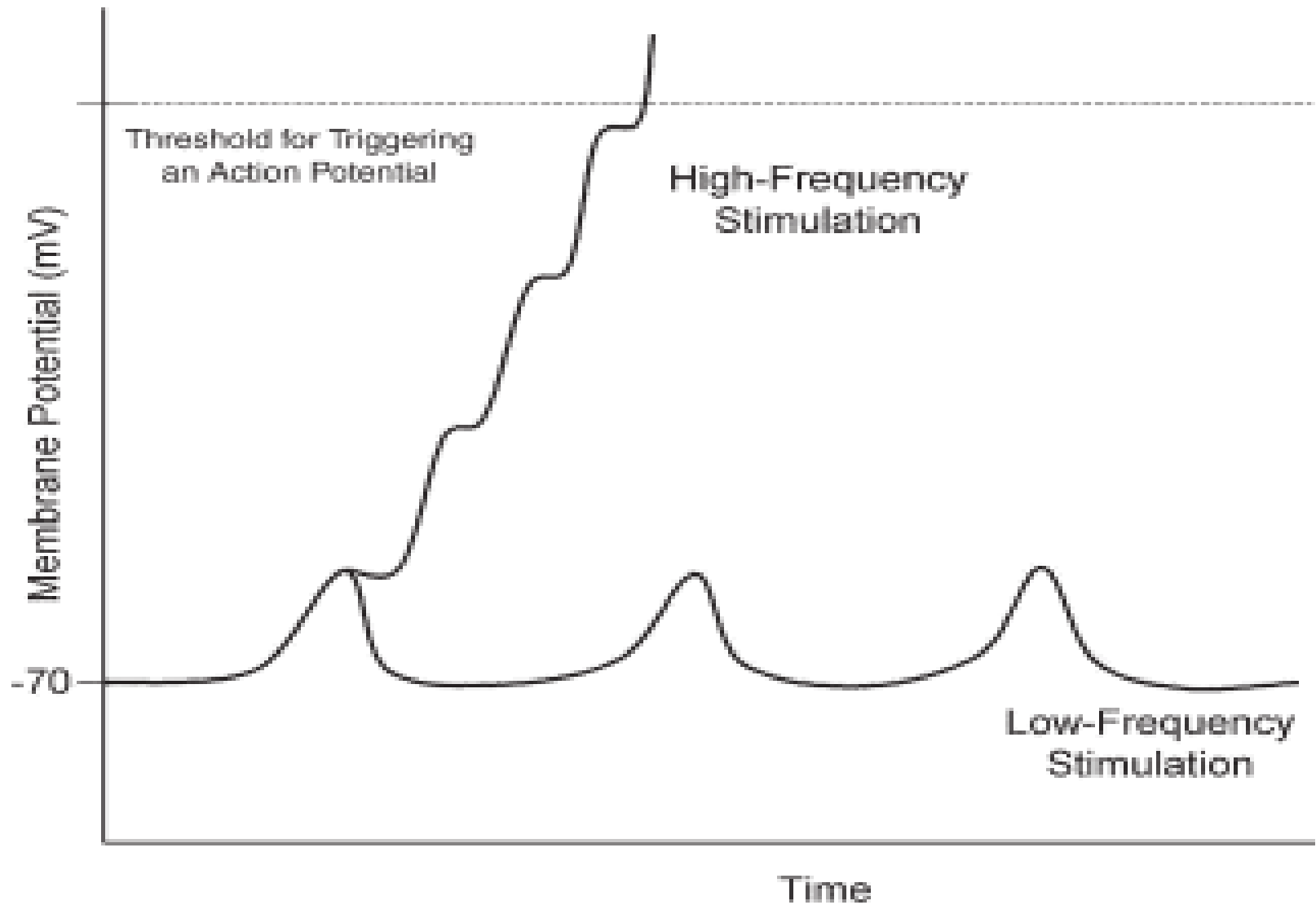


□ Εκπόλωση της μεμβράνης απελευθερώνει τον NMDA από το Mg^{2+}

□ Εκπόλωση της μεμβράνης απελευθερώνει τον NMDA από το Mg^{2+}



Πως εκπολώνεται η μεμβράνη, ώστε να ανοίξει ο δίαυλος του υποδοχέα NMDA?



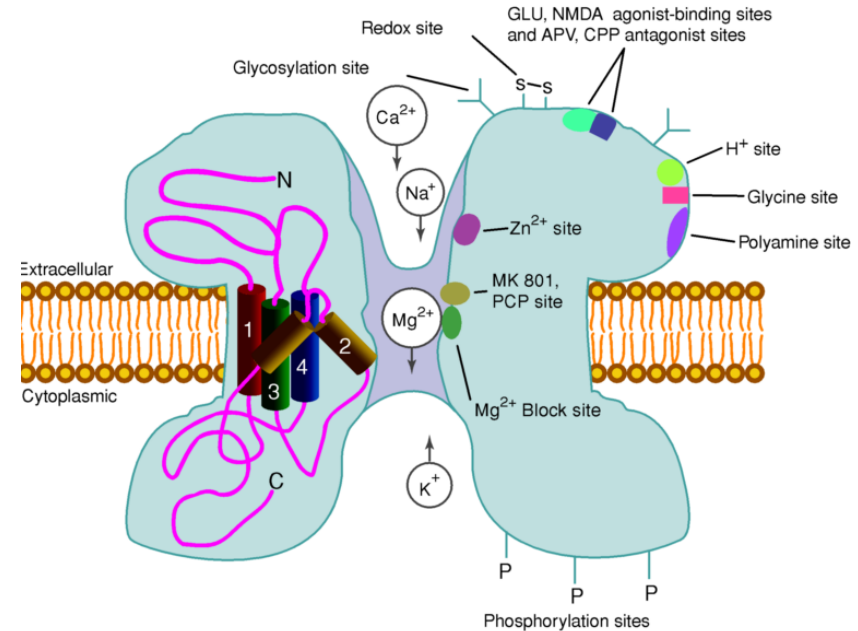
Ο υψίσυχνος ερεθισμός ευνοεί την εκπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης!

Ο υποδοχέας NMDA λειτουργεί ως **ανιχνευτής σύμπτωσης!**

□ Η διάνοιξη του διαύλου του NMDA

και η δίοδος ιόντων

απαιτεί μία διπλή συνθήκη:



1. Δέσμευση προσυναπτικά απελευθερούμενου γλουταμικού

2. Επαρκή εκπόλωση μετασυναπτικής μεμβράνης

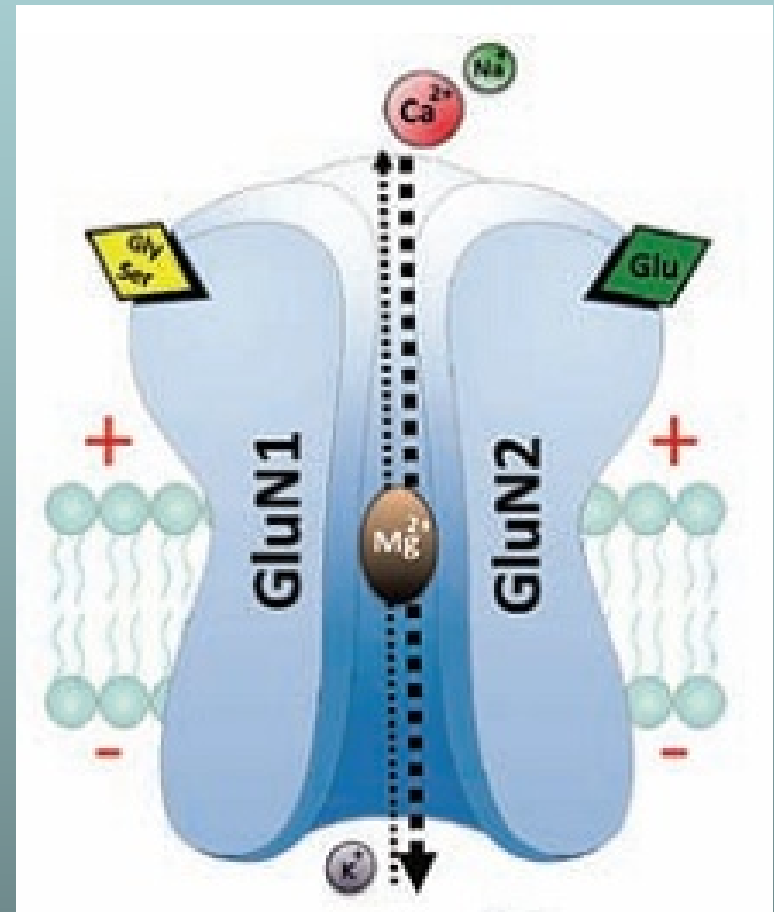
□ Η συνθήκη αυτή εκφράζει την απαίτηση για

σύγχρονη ενεργοποίηση προ- και μετα- συναπτικού κυττάρου!

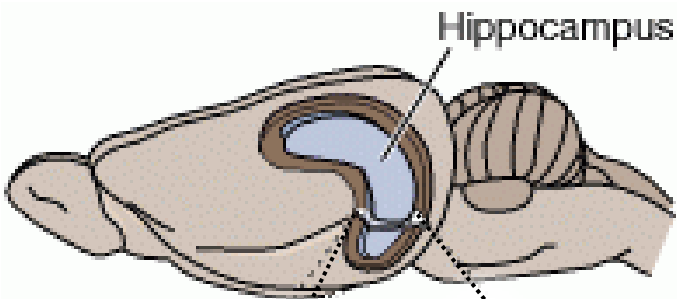
Ο NMDA λειτουργεί ως μοριακός ανιχνευτής ..σύμπτωσης!

□ Οι ιδιότητες του NMDA ερμηνεύουν ταυτόχρονα τις 3 ιδιότητες της LTP:

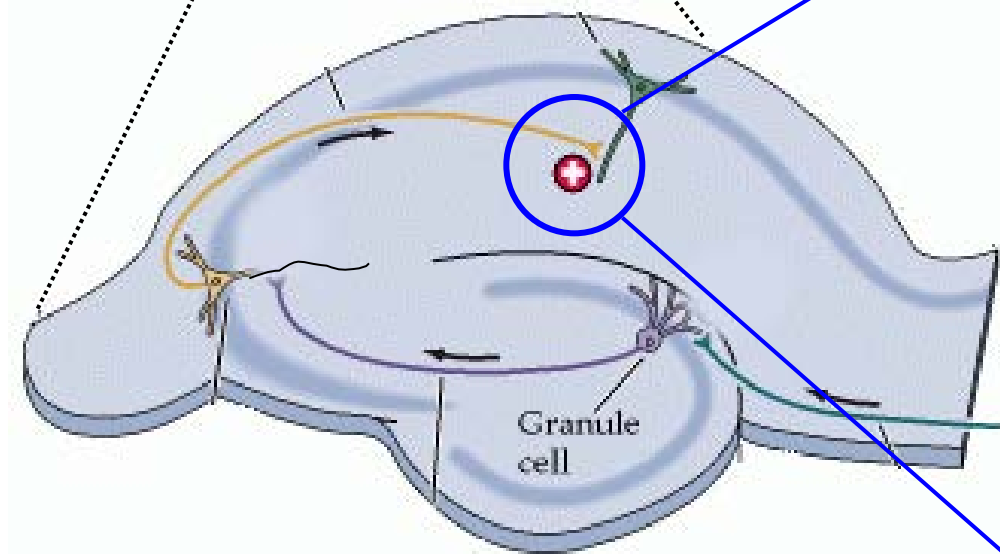
1. Συνεργατικότητα
2. Εξειδίκευση εισόδου
3. Συνειρμικότητα



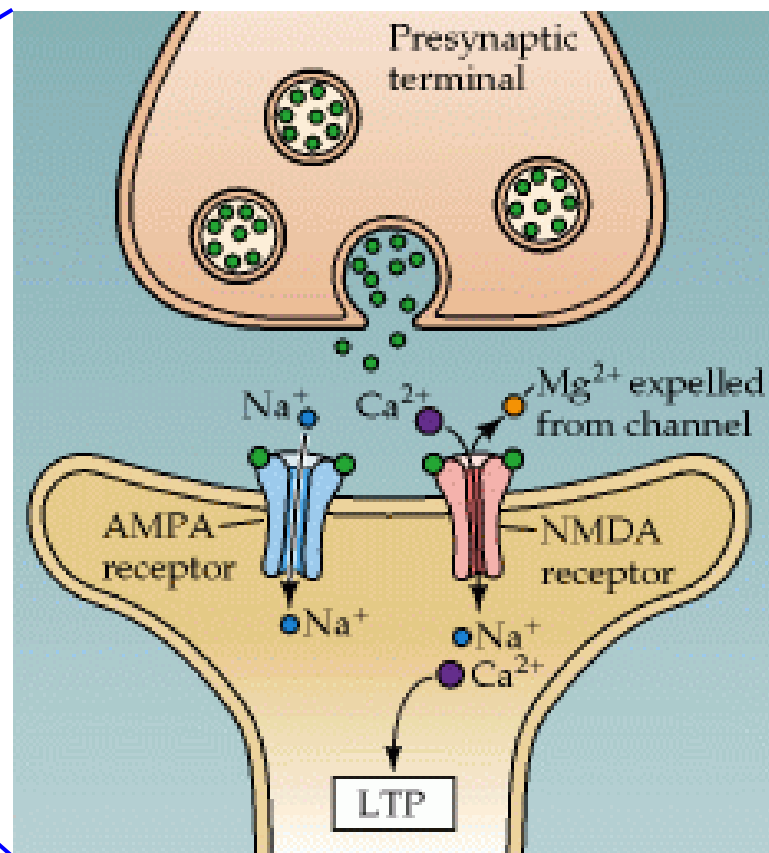
Μελέτη συναπτικής διαβίβασης μέσω γλουταμικού σε τομές ιπποκάμπου



NMDA



Τομή Ιπποκάμπου



□ Η Μακρόχρονη συναπτική Ενδυνάμωση (LTP) εξαρτάται από την ενεργοποίηση των NMDA !

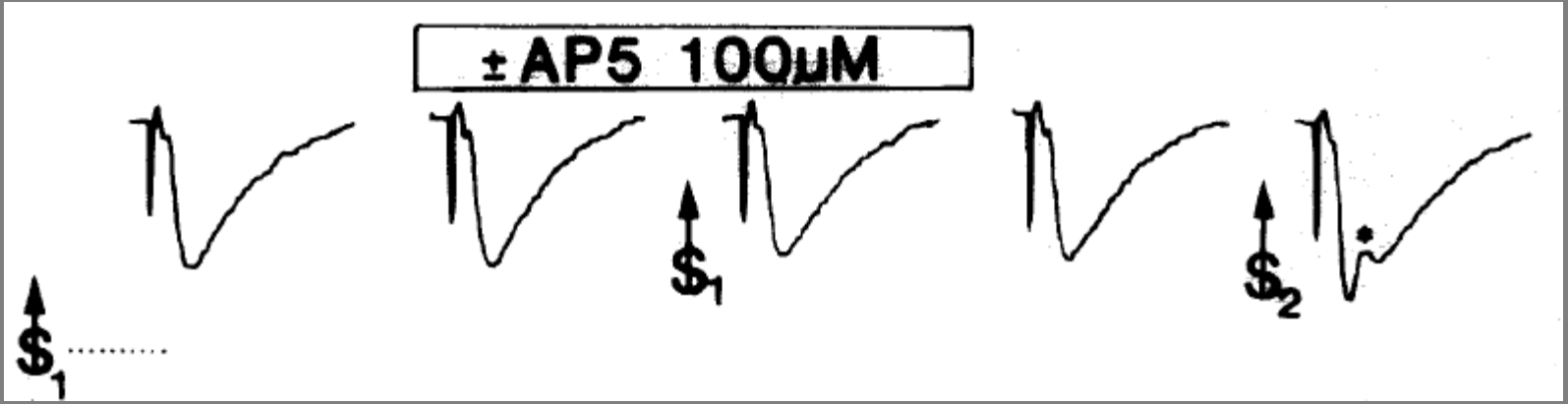
BRE 20490

Long-term potentiation in the hippocampus involves activation of N-methyl-D-aspartate receptors

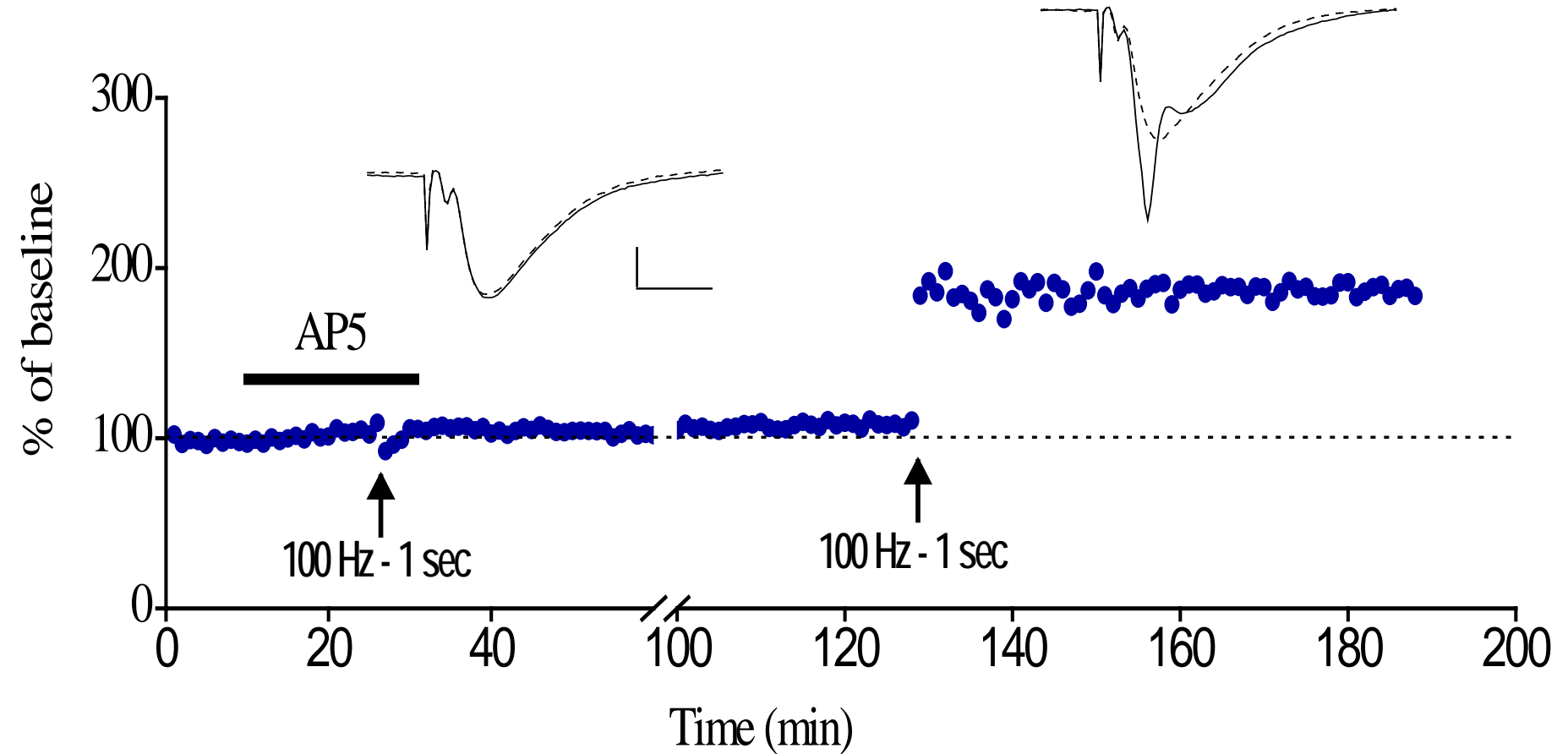
ERIC W. HARRIS, ALAN H. GANONG and CARL W. COTMAN

Department of Psychobiology, University of California, Irvine, CA 92717 (U.S.A.)

(Accepted July 10th, 1984)

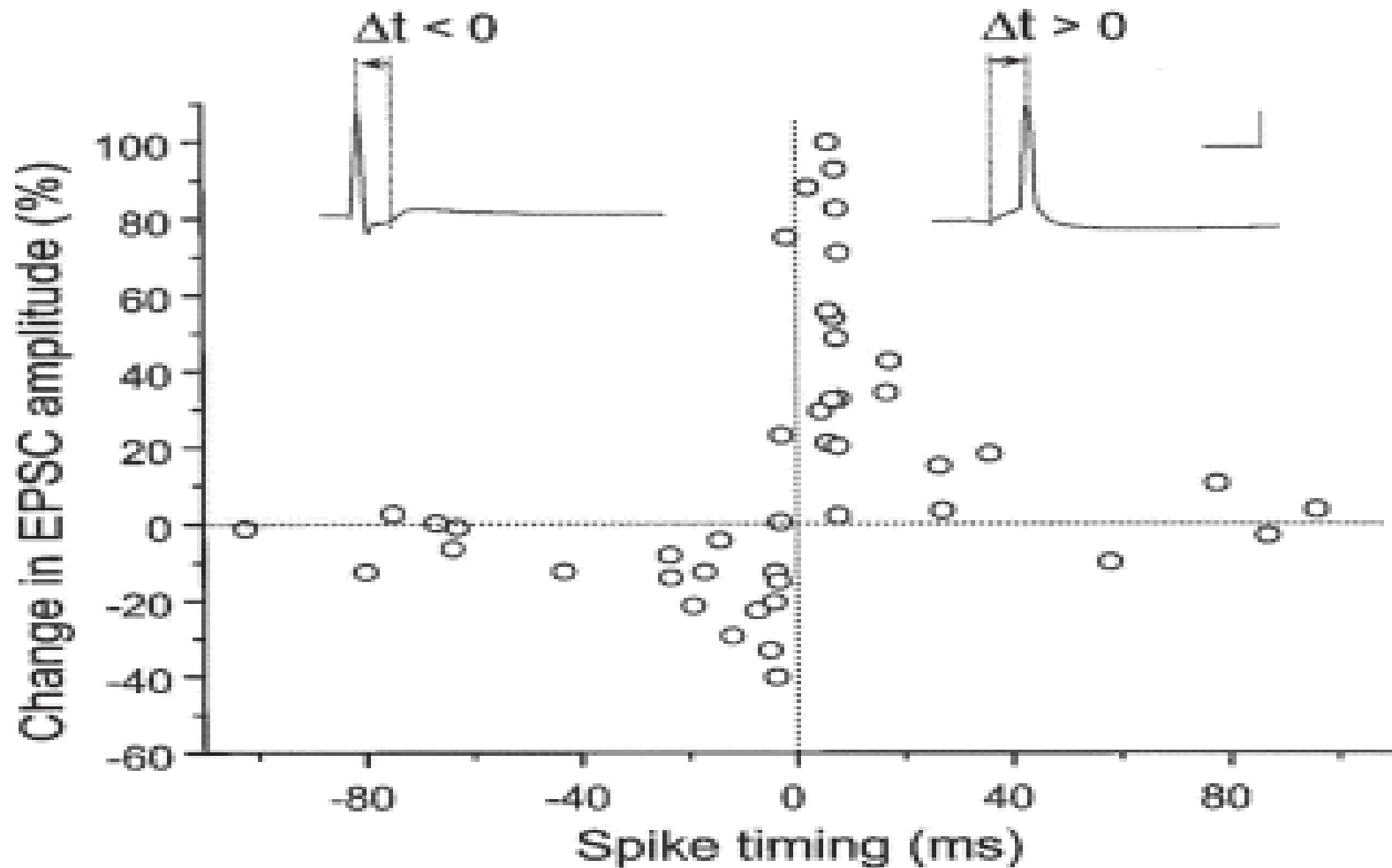


Εξάρτηση της Μακρόχρονης Συναπτικής Ενίσχυσης (LTP) από τους υποδοχείς NMDA



Όταν η συναπτική διαβίβαση ακολουθείται από ..δενδριτικά δυναμικά ενεργείας...

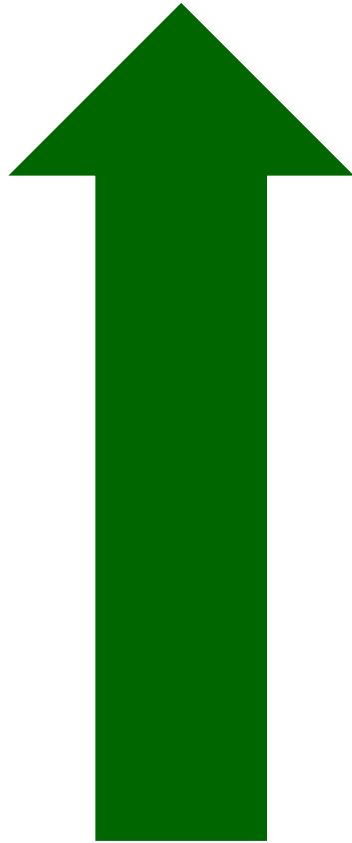
Όταν στο ..ραντεβού φθάνει πρώτα το προσυναπτικό και μετά το μετασυναπτικό κύτταρο



Η σημασία του **..timing**

Η συναπτική πλαστικότητα είναι αμφίδρομη!

LTP



LTD

Πως αλλάζει

η συναπτική αποτελεσματικότητα?

Πρότυπο Μοριακών Διεργασιών
στην Επαγωγή – Έκφραση – Διατήρηση
της Συναπτικής Μεταβολής

□ Γενικό πρότυπο διεργασιών που οδηγούν σε LTP

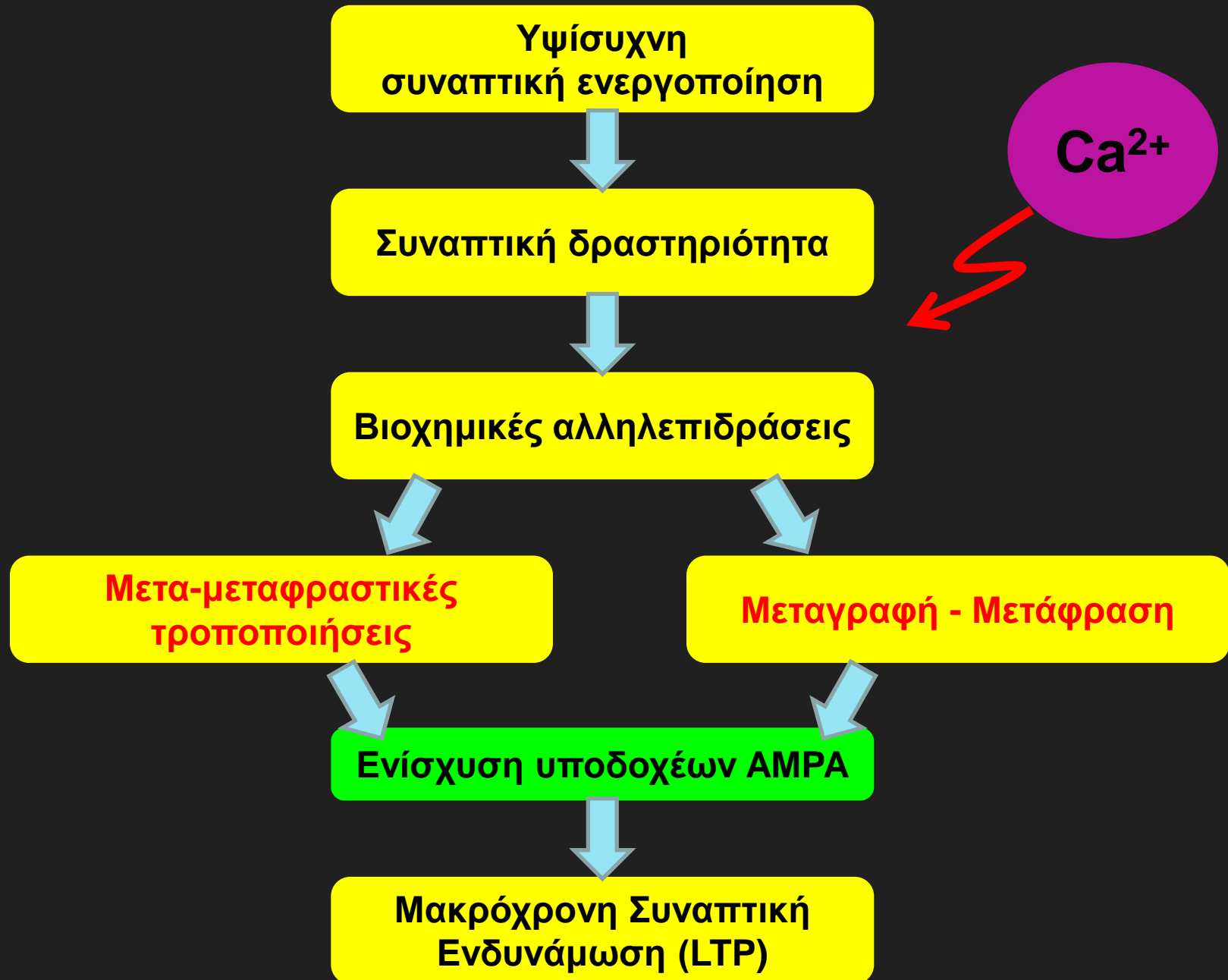


□ Διεργασίες που εξαρτώνται από το Ca^{2+}
και οδηγούν σε **LTP**,
άμεσα ή έμμεσα επηρεάζουν
την συνεισφορά των **υποδοχέων AMPA**
στην **εκπόλωση**.

Όλα αρχίζουν με το ..ασβέστιο

□ Διεργασίες που εξαρτώνται από το Ca^{2+}
και οδηγούν σε **LTP**,
άμεσα ή έμμεσα επηρεάζουν
την συνεισφορά των **υποδοχέων AMPA**
στην **εκπόλωση**.

□ Γενικό πρότυπο διεργασιών που οδηγούν σε LTP



□ Το πρωταρχικό και αναγκαίο (ενδοκυττάριο) γεγονός για την έναρξη των διεργασιών που θα οδηγήσουν σε LTP είναι η είσοδος Ca^{2+} στο κυτταρόπλασμα του μετασυναπτικού κυττ.

□ Η είσοδος Ca^{2+} μπορεί να πυροδοτήσει παράλληλες βιοχημικές διεργασίες που οδηγούν σε:

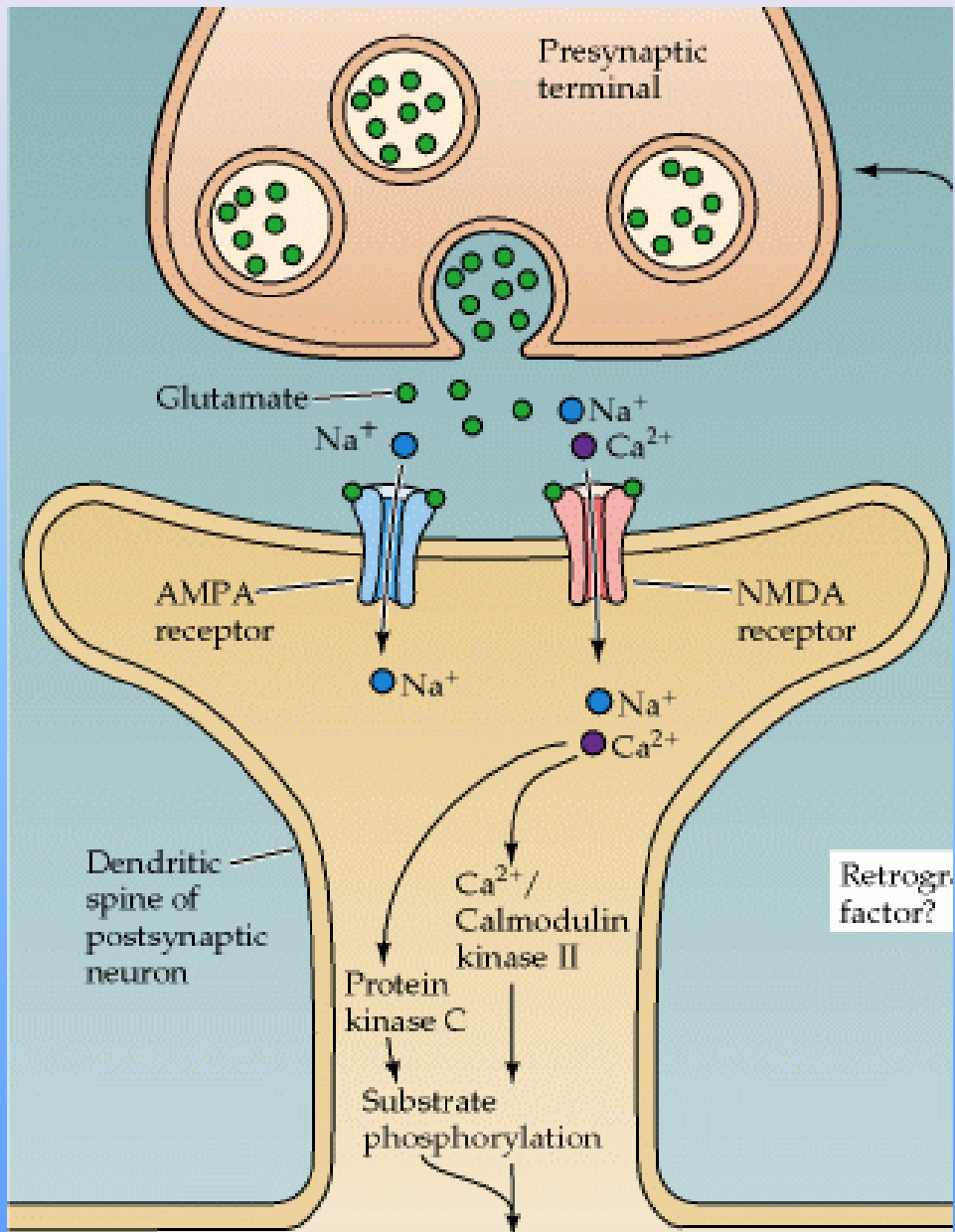
α) αναδιοργάνωση υπάρχοντος υλικού, **ή/και**

β) δημιουργία νέου υλικού (πρωτεϊνοσύνθεση)

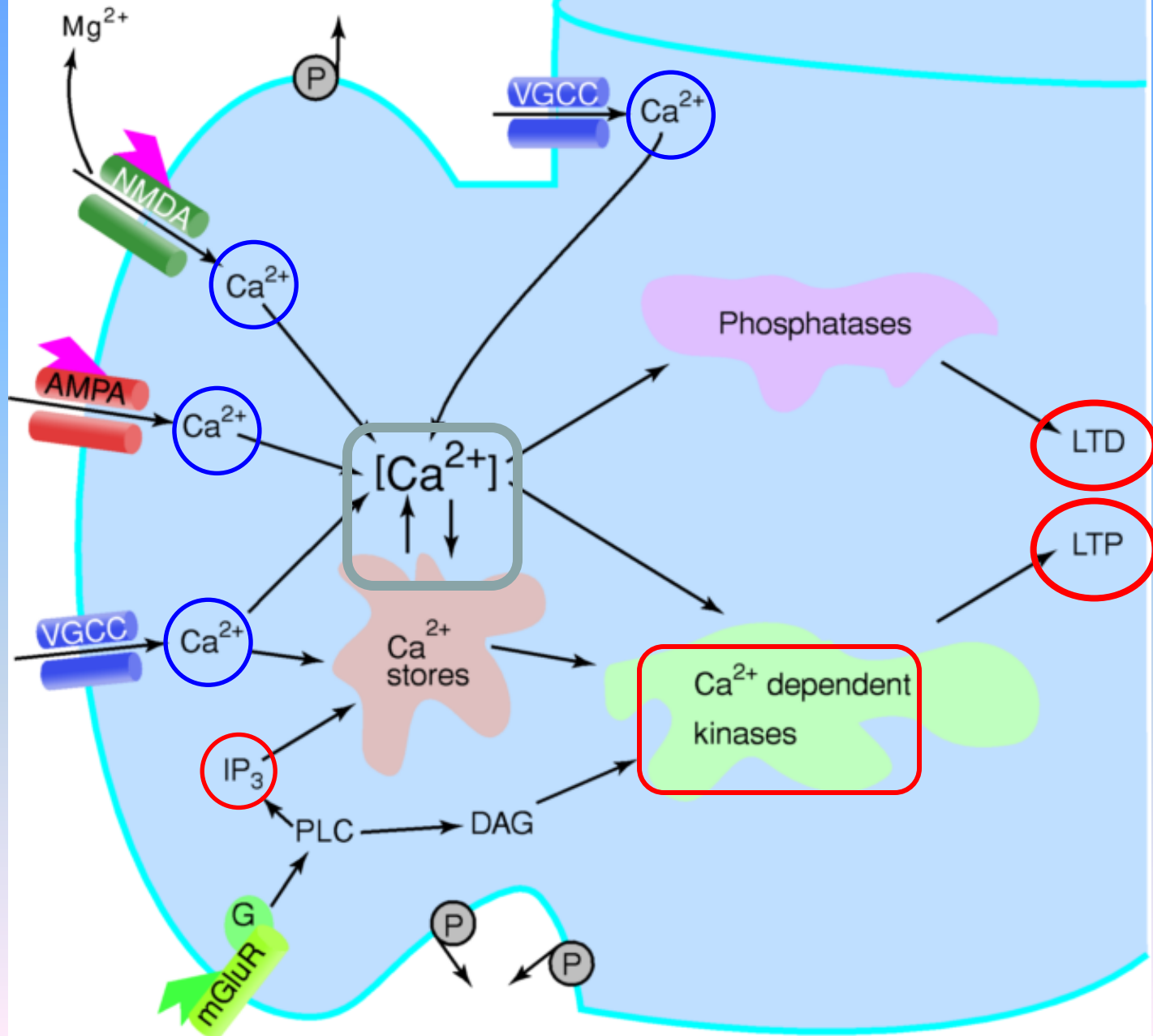
□ Το εύρος των κινητοποιούμενων διεργασιών
εξαρτάται από την “ένταση” της χωροχρονικής
δραστηριότητας των συναπτούμενων νευρώνων,
η οποία θα οδηγήσει σε αντίστοιχο χωροχρονικό
πρότυπο $\uparrow [Ca^{2+}]_i$

Οι πηγές Ca^{2+} και ..οι συνέπειες

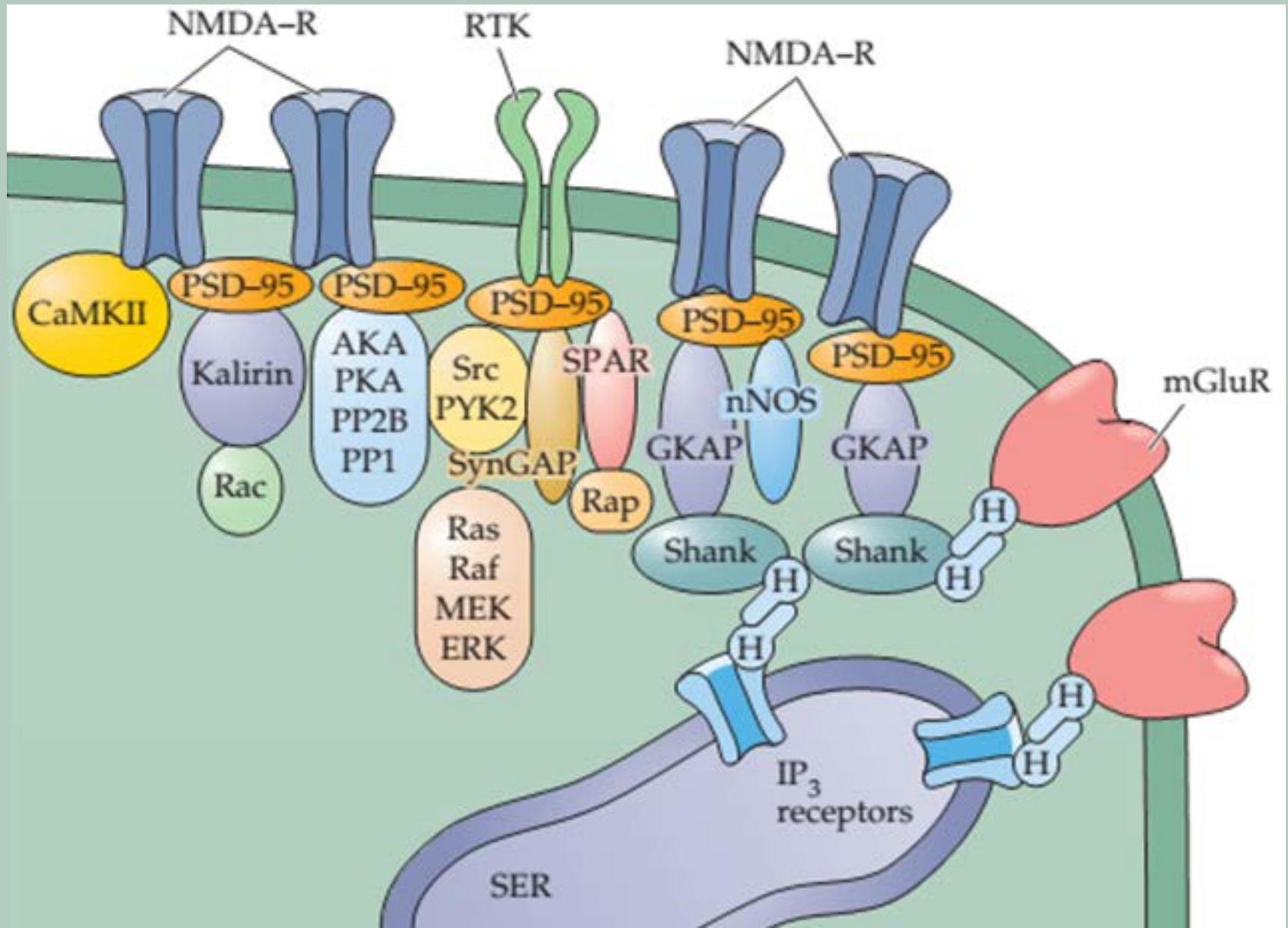
□ Ο NMDA αποτελεί βασική πηγή Ca^{2+} , αλλά δεν είναι η μόνη



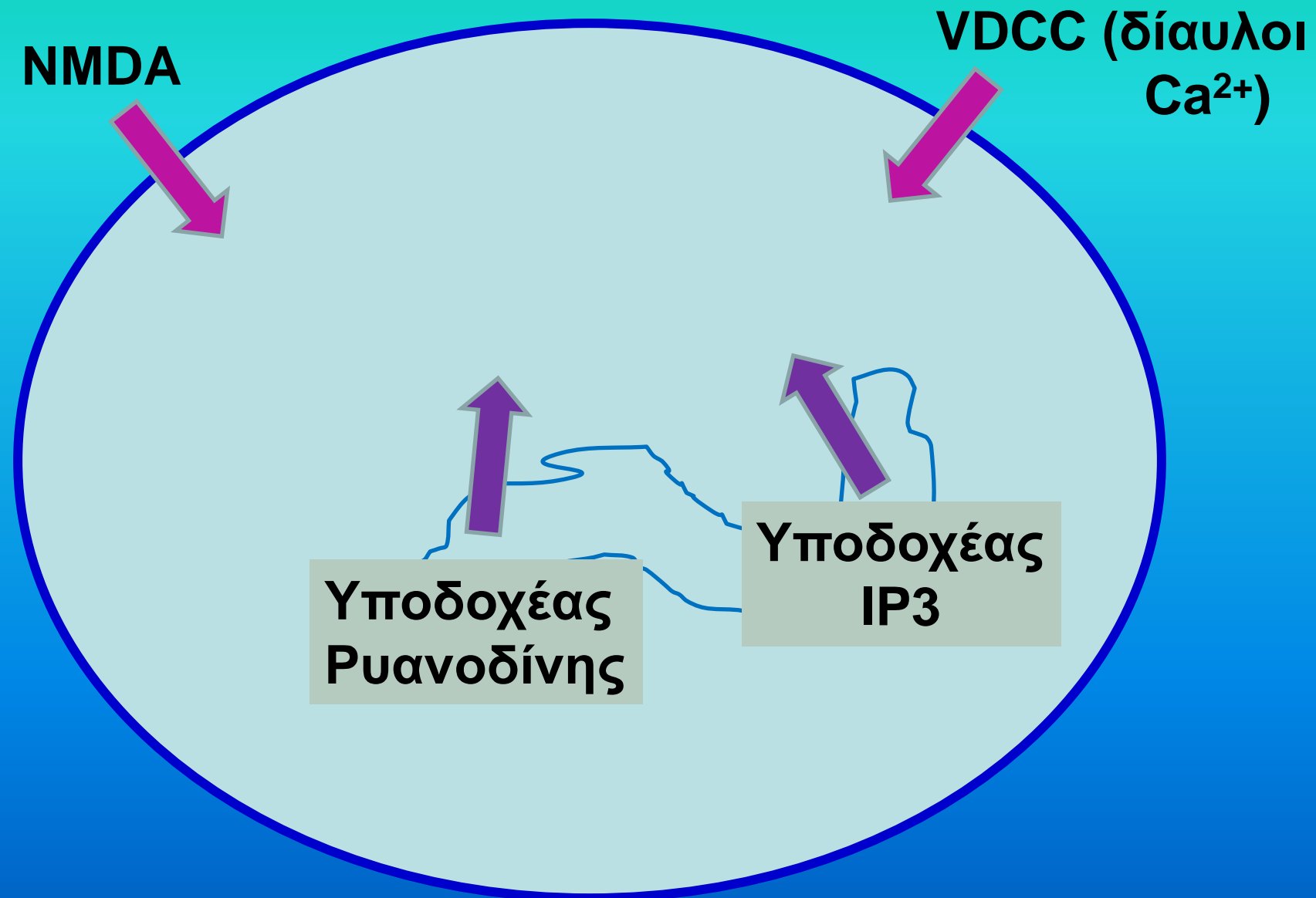
Δευτερογενείς μηνύτορες & οδοί ασβεστίου



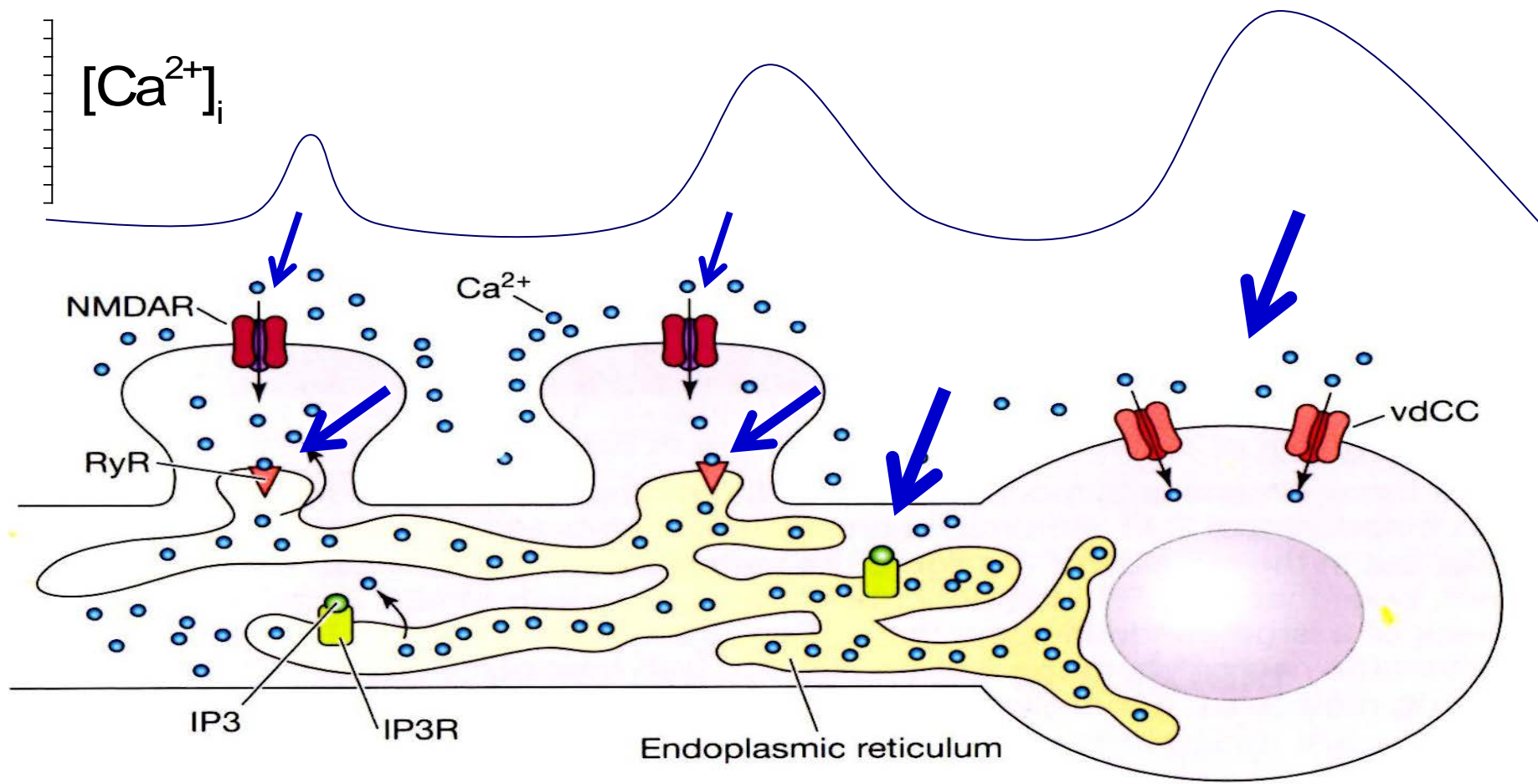
□ Η μετασυναπτική πυκνή περιοχή περιέχει πολλά μόρια μεταγωγής σήματος



NMDA και άλλες ..πηγές Ca^{2+} στο κύτταρο



Συσχετισμός μεταξύ έντασης ενεργοποίησης, $\uparrow [Ca^{2+}]_i$ και διάρκειας LTP



Τι κάνει το Ca^{2+} στο κύτταρο?

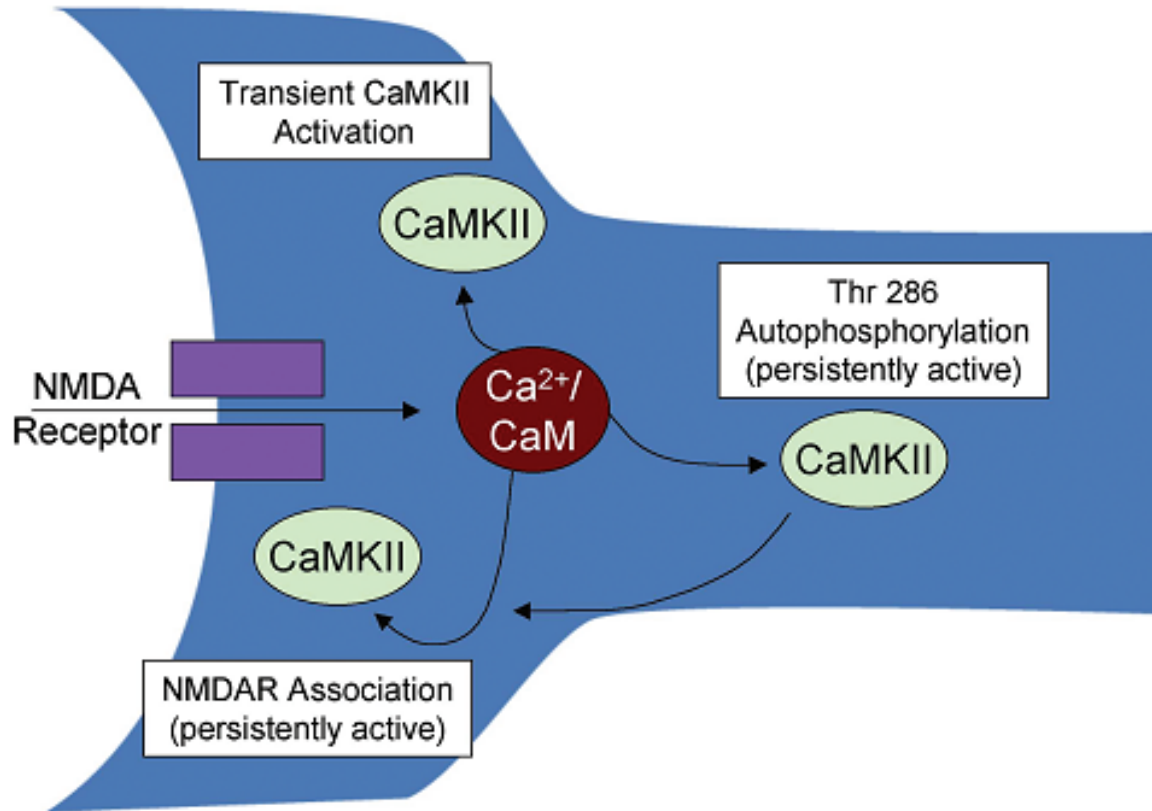
Μετα-μεταφραστικές Τροποποιήσεις στη Σύναψη

&

τα μονοπάτια της

Ca^{2+} / Καλμοδουλίνης & **CaM Κινάσης II**

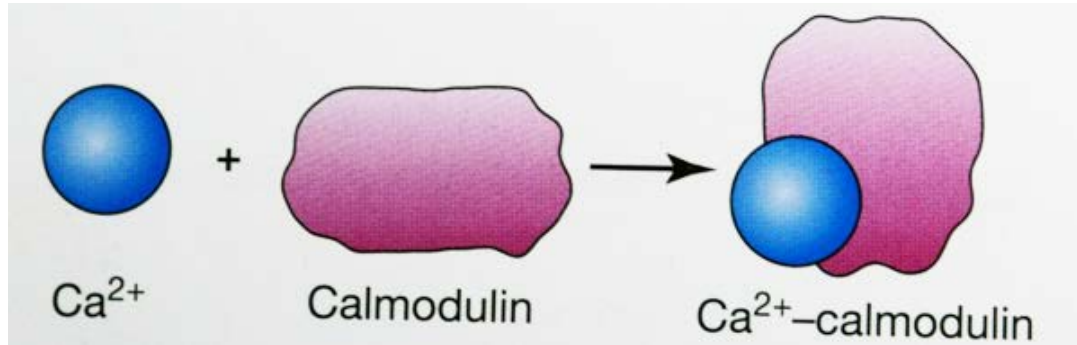
Οι δράσεις της **Ca/CaM** (Ασβεστιο-Καλμοδουλίνης) επί της **CaMKII**



- $Ca^{2+} \Rightarrow Ca/CaM \Rightarrow$ Δέσμευση σε $CaMKII$: Παροδική Ενεργοποίηση
- $CaMKII \Rightarrow$ Δέσμευση σε NMDA: Ενεργοποίηση sec - min
- Αυτοφωσφορυλίωση $CaMKII$: Διαρκής Ενεργοποίηση

Μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις: Αυτοφωσφορλίωση της CaMKII

Calcium-calmodulin-dependent protein kinase II



CaMKII

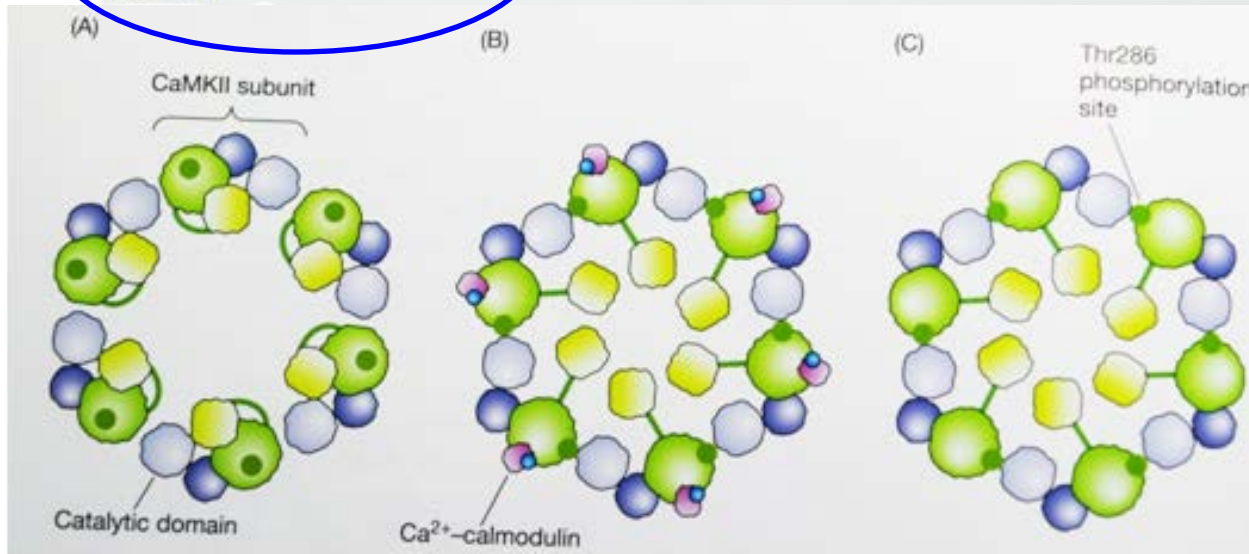
Thr286 phosphorylation site

Catalytic domain

(B)

Ca²⁺-calmodulin

Autoinhibitory-regulatory domain

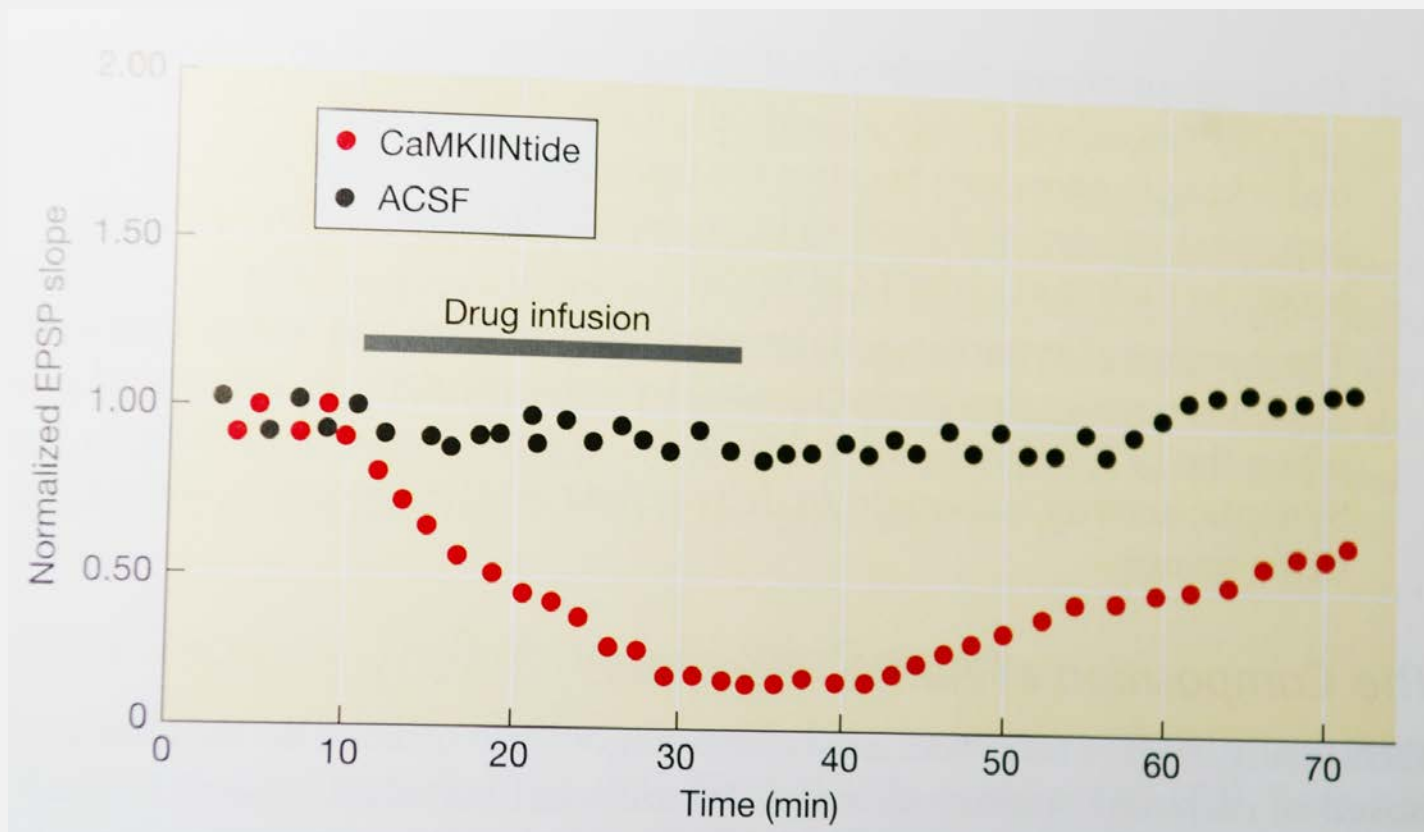


Η αυτο-φωσφορλίωση της θέσης αυτο-αναστολής διατηρεί τις υπομονάδες ενεργές απουσία Ca-καλμοδουλίνης

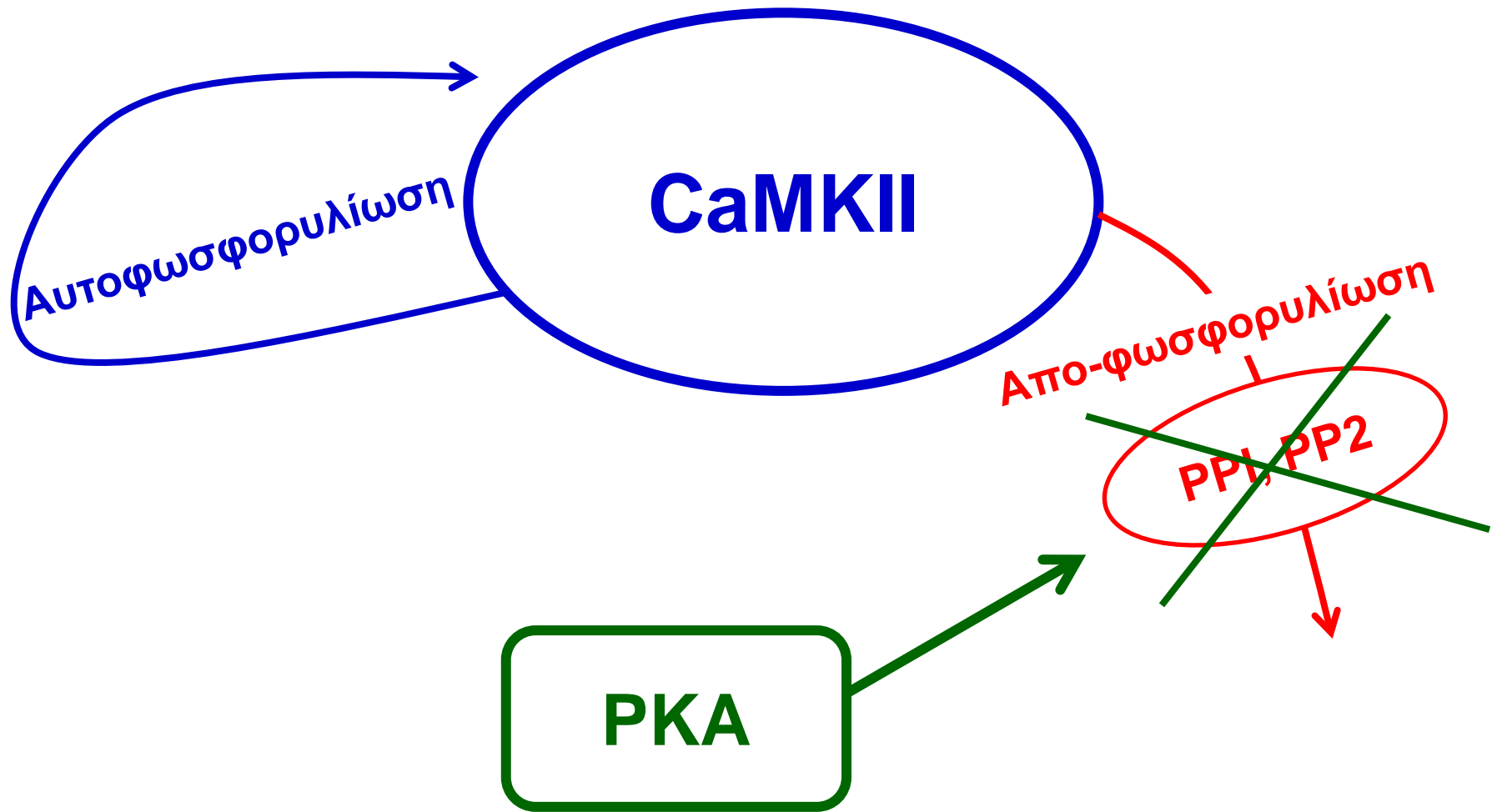
Η πρωτεϊνοκινάση CaMKII είναι από

τα πιο σημαντικά μόρια

για την επαγωγή και διατήρηση της LTP

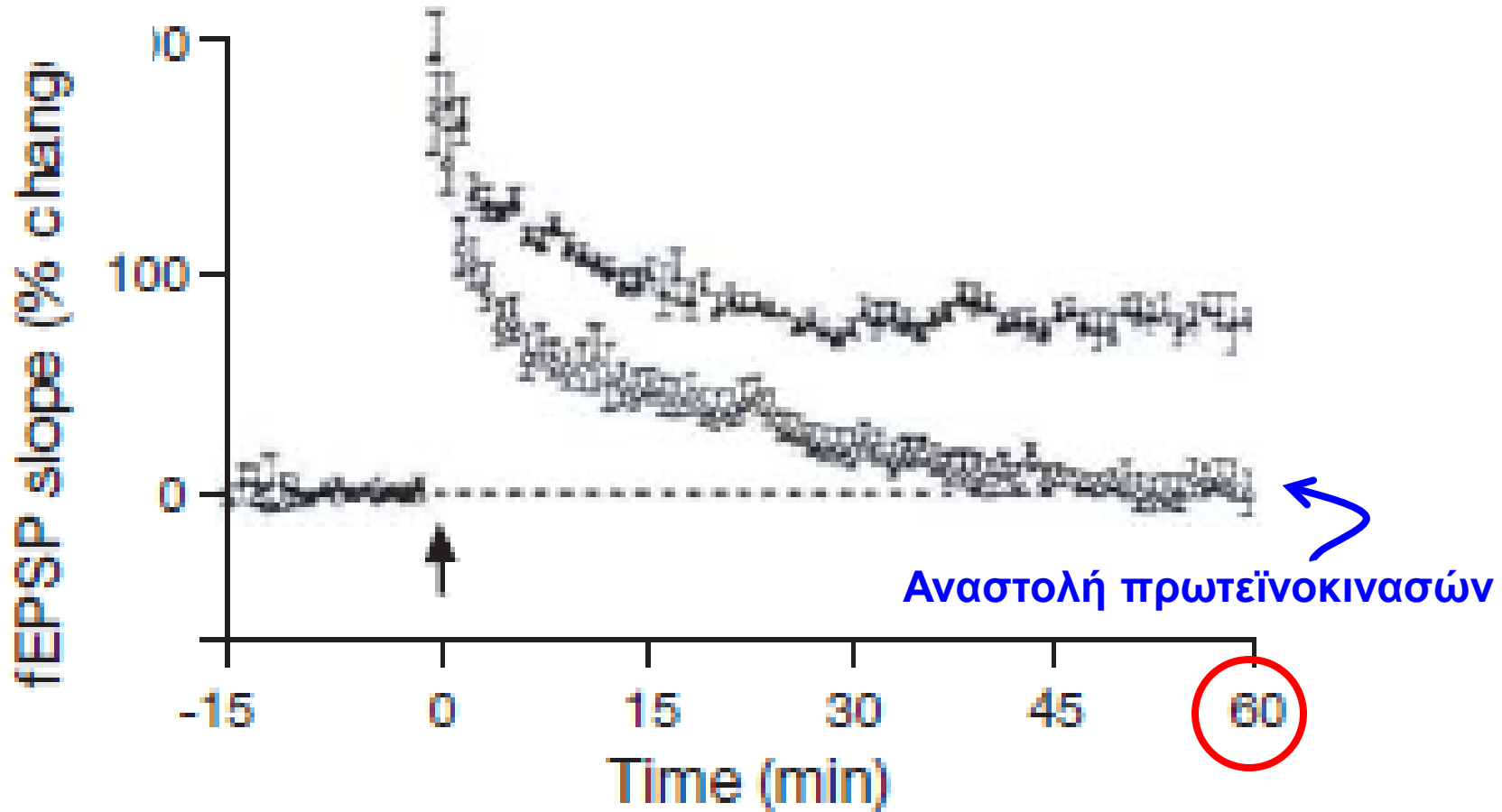


Διατήρηση της ενεργότητας της CaMKII



Μετα-μεταφραστικές Τροποποιήσεις στη Σύναψη

Μακρόχρονη συναπτική ενίσχυση απαιτεί δραστηριότητα **πρωτεϊνοκινάσης**



Όλοι οι δρόμοι οδηγούν στους ..υποδοχείς AMPA

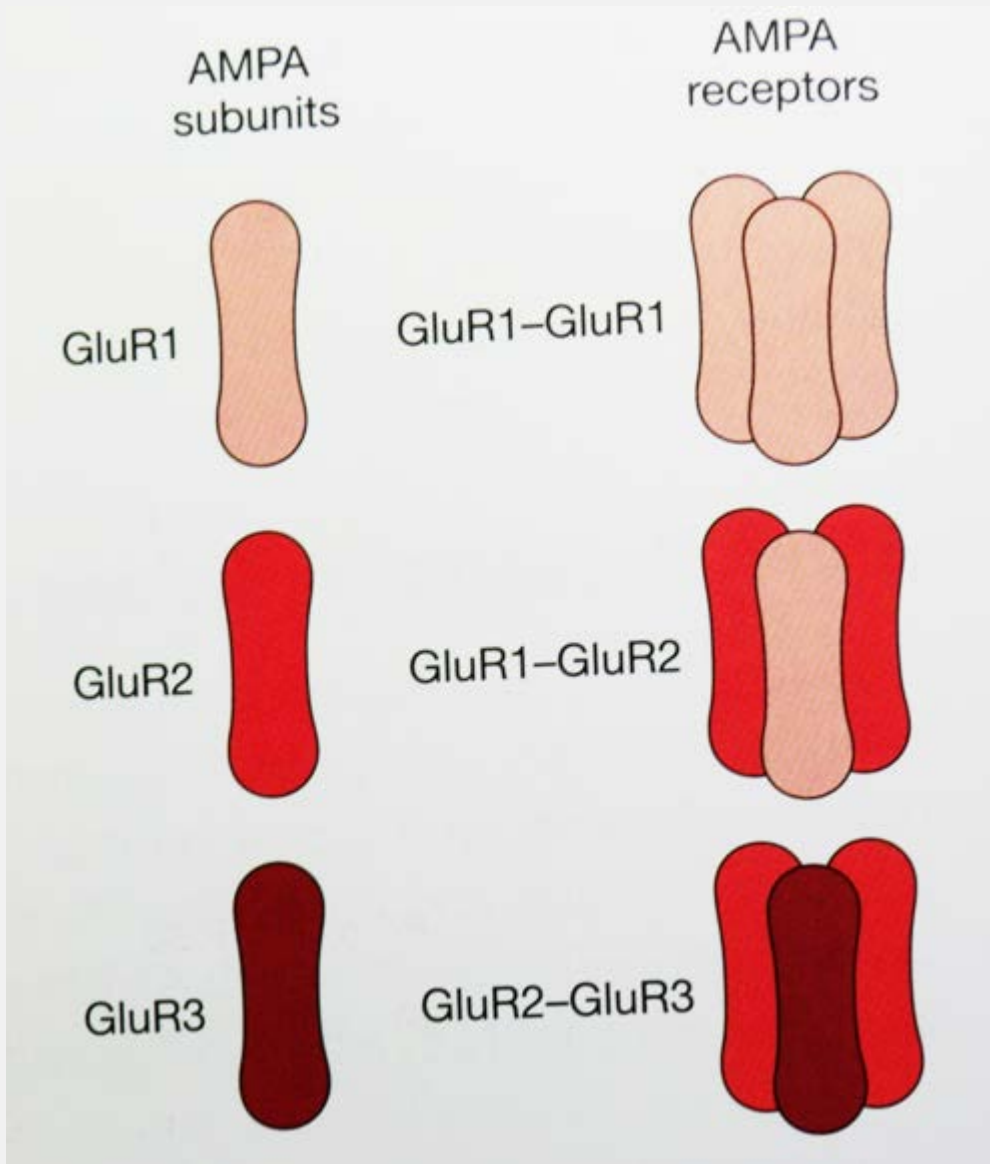
Οι φωσφορυλιώσεις των υποδοχέων AMPA

σε διάφορες θέσεις οδηγούν σε διάκριτες

διεργασίες μεταβολής της συνεισφοράς των

υποδοχέων.

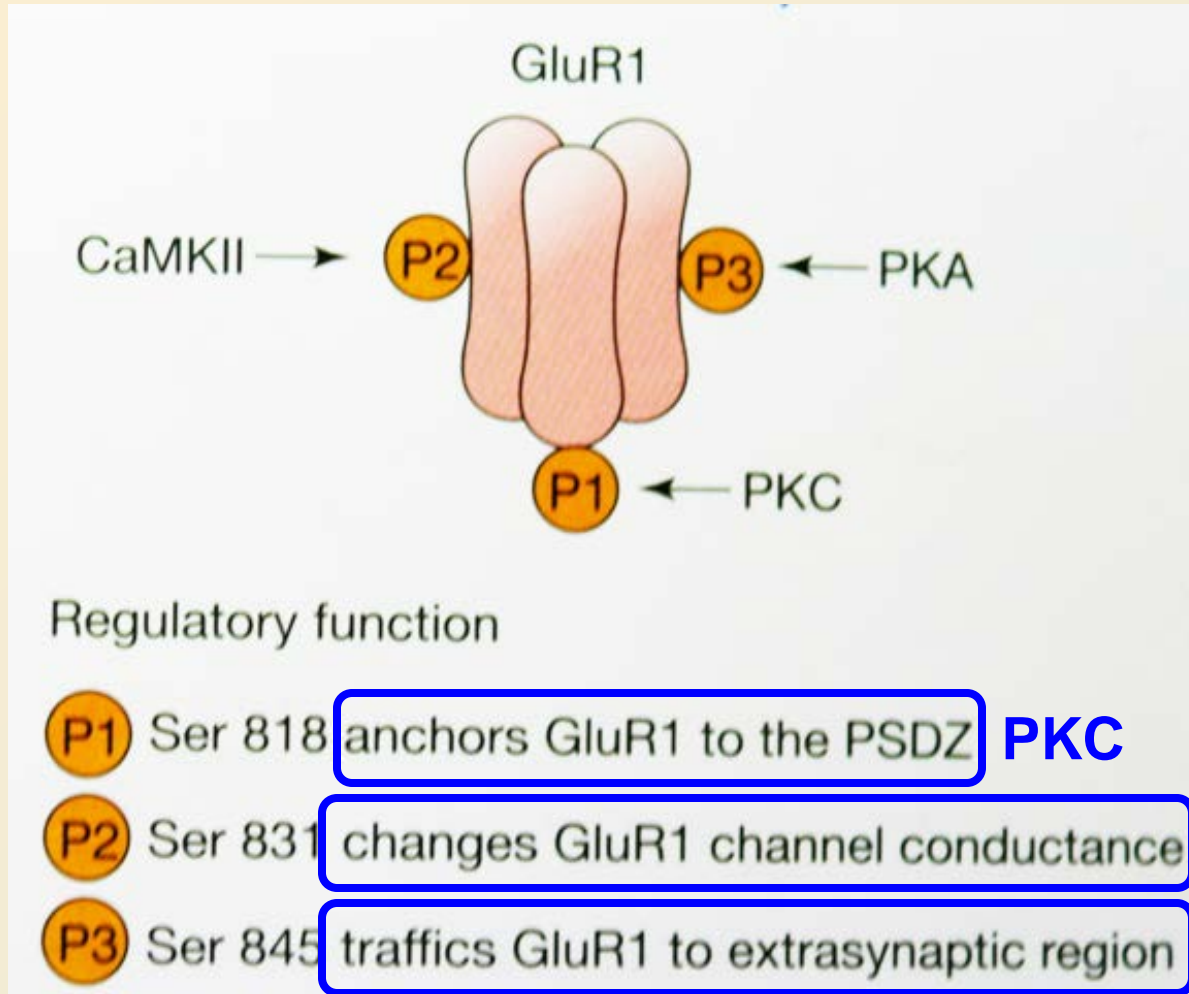
Η σύσταση των υποδοχέων AMPA



Η παρουσία της **GluR1** προσδίδει **μεγαλύτερη αγωγιμότητα** στον διάυλο του υποδοχέα AMPA.

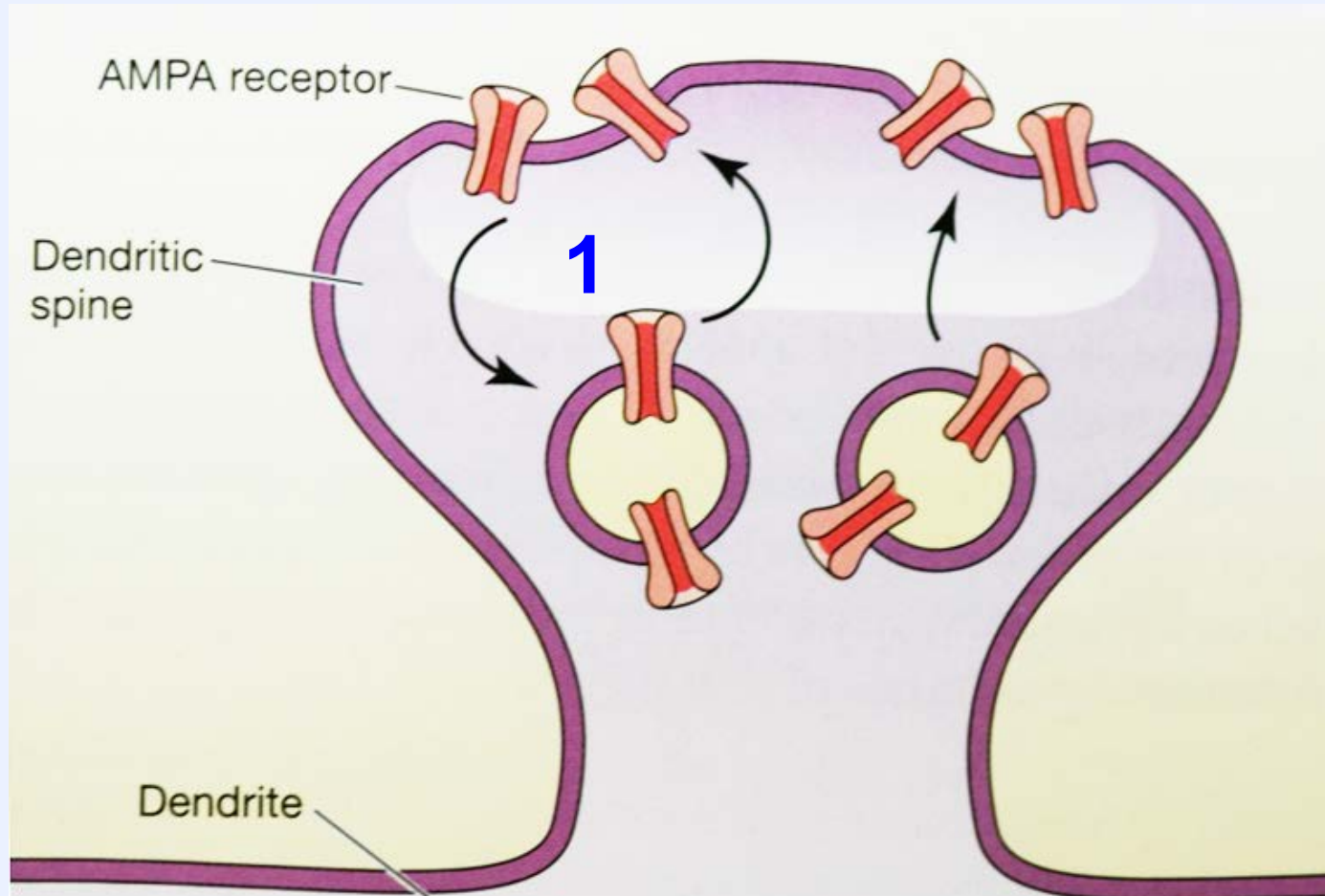
Η παρουσία της **GluR2** προσδίδει **μικρότερη αγωγιμότητα** στον διάυλο του υποδοχέα AMPA.

- Η υπομονάδα GluR1 του υποδοχέα AMPA έχει 3 θέσεις φωσφορυλίωσης.
- Κάθε θέση φωσφορυλιώνεται από διαφορετική κινάση.
- Η φωσφορυλίωση κάθε μιάς θέσης ρυθμίζει διαφορετική λειτουργική ιδιότητα του AMPA.



Οι υποδοχείς AMPA διακινούνται / ανακυκλώνονται: 1. Συνεχώς, Συστατική ανακύκλωση

Η συστατική ανακύκλωση των υποδοχέων δεν οδηγεί σε αύξηση του αριθμού τους στη σύναψη.

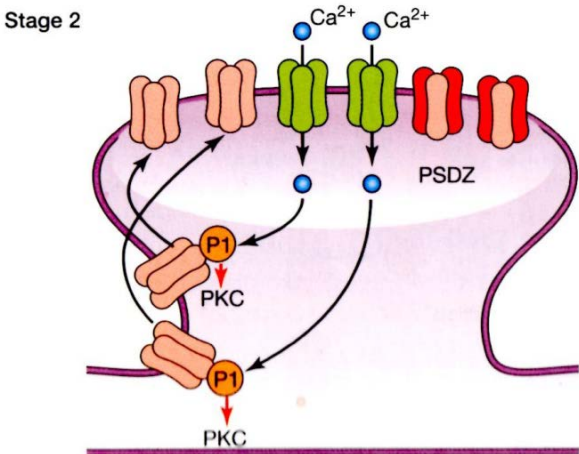
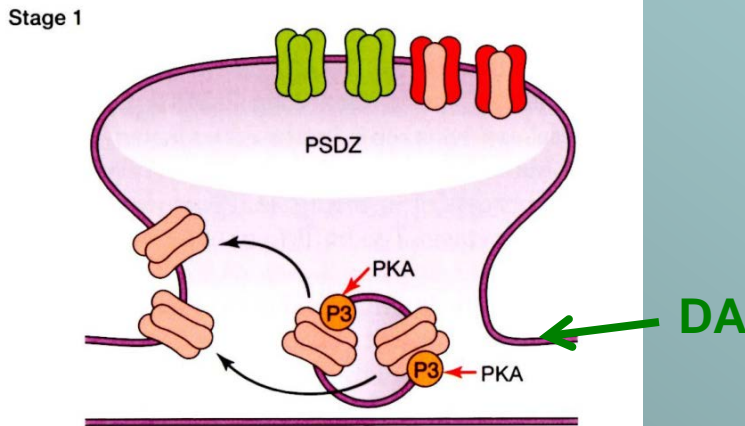
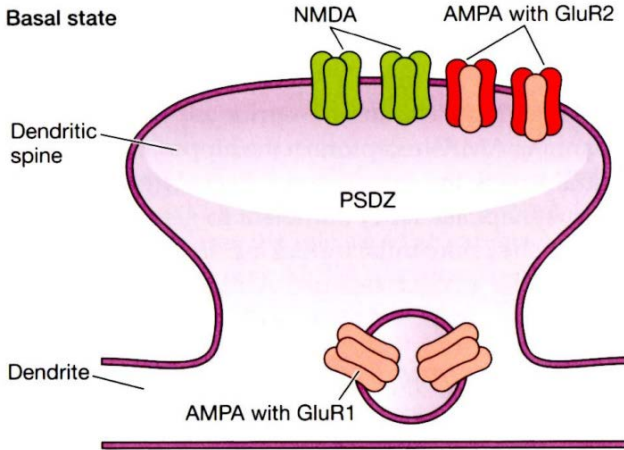
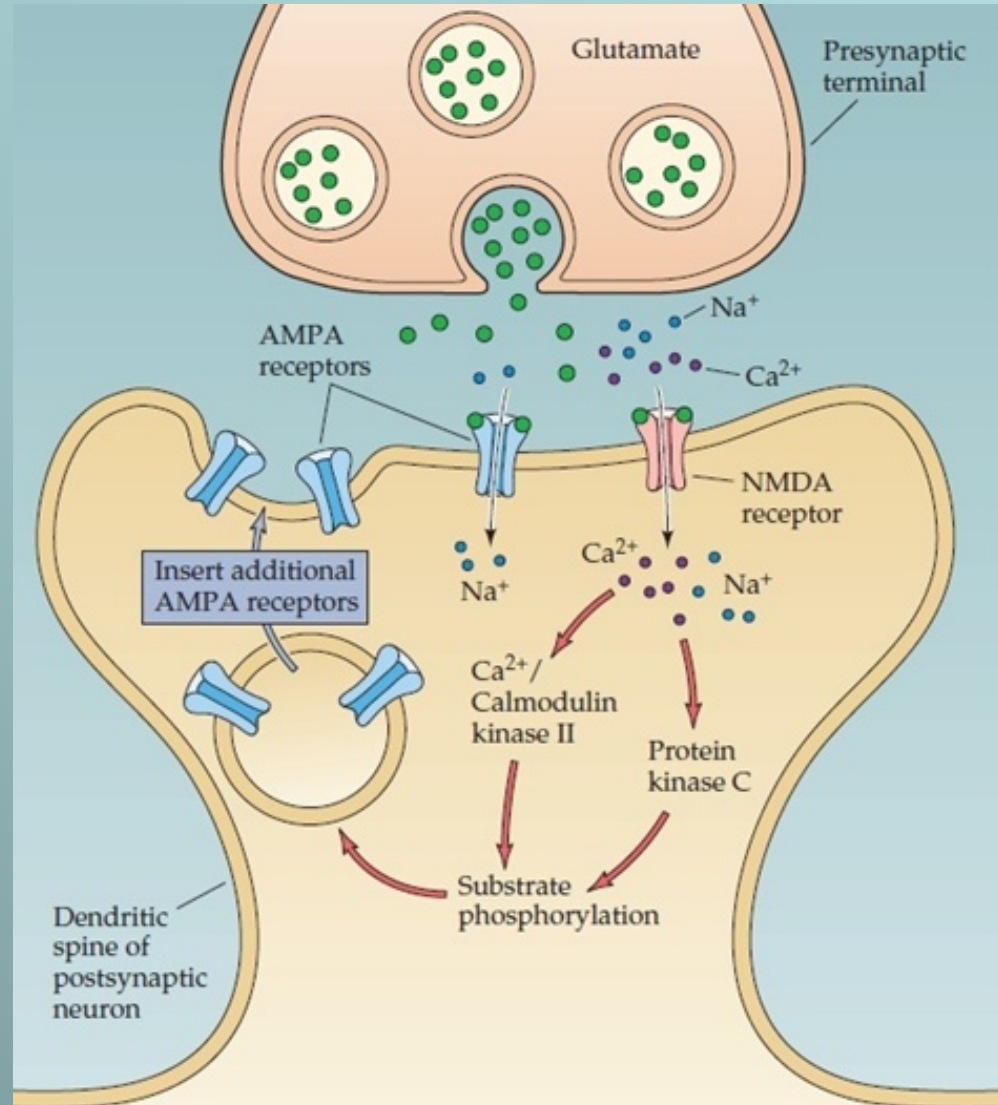


Η συστατική ανακύκλωση των υποδοχέων δεν οδηγεί σε αύξηση του αριθμού τους στη σύναψη.

Μπορεί όμως να οδηγήσει σε αλλαγή των ιδιοτήτων τους.

Διεργασίες

ενσωμάτωσης υποδοχέων AMPA στην συναπτική περιοχή



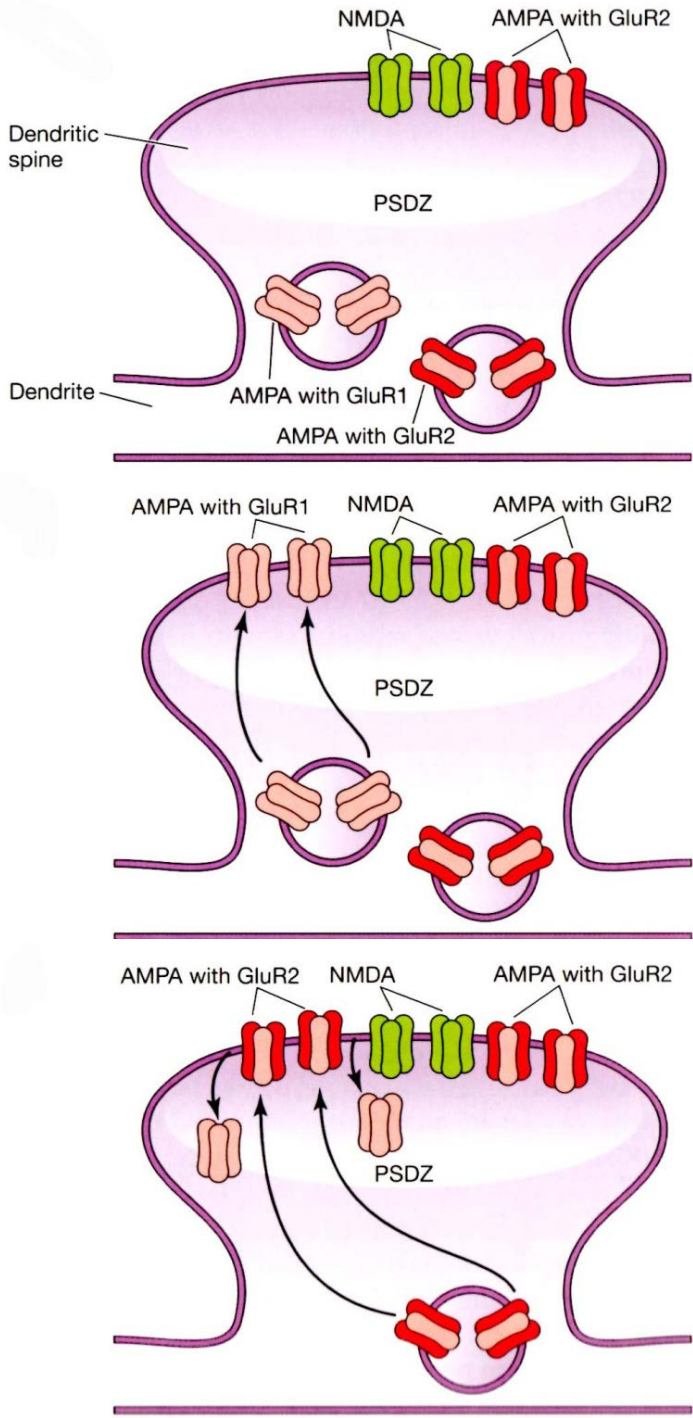
Επαγωγή LTP

Πρίν την επαγωγή LTP

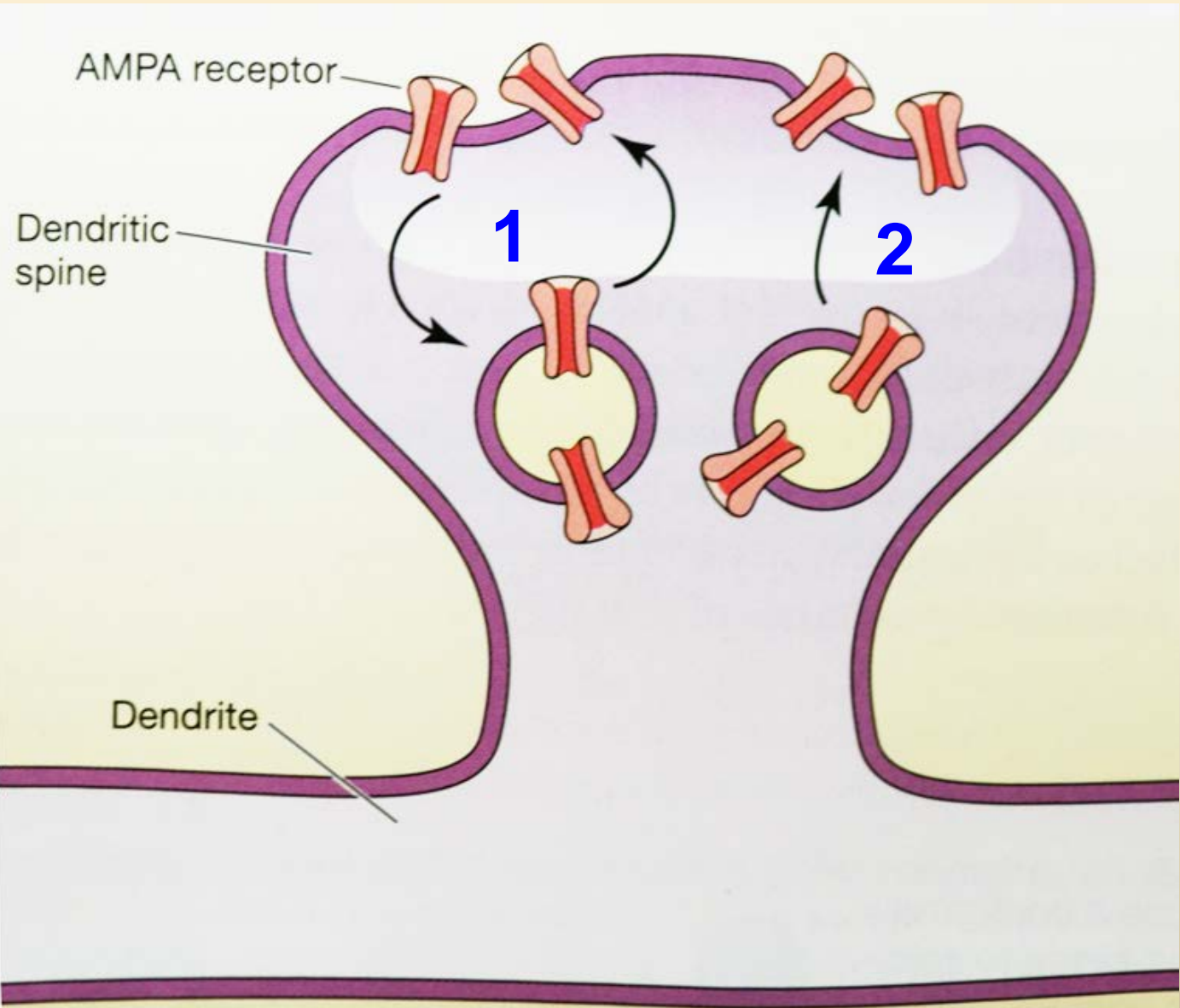
Επαγωγή LTP:

- ένθεση νέων AMPA με GluR1 υπομον.
- δημιουργία νέων θέσεων AMPA..

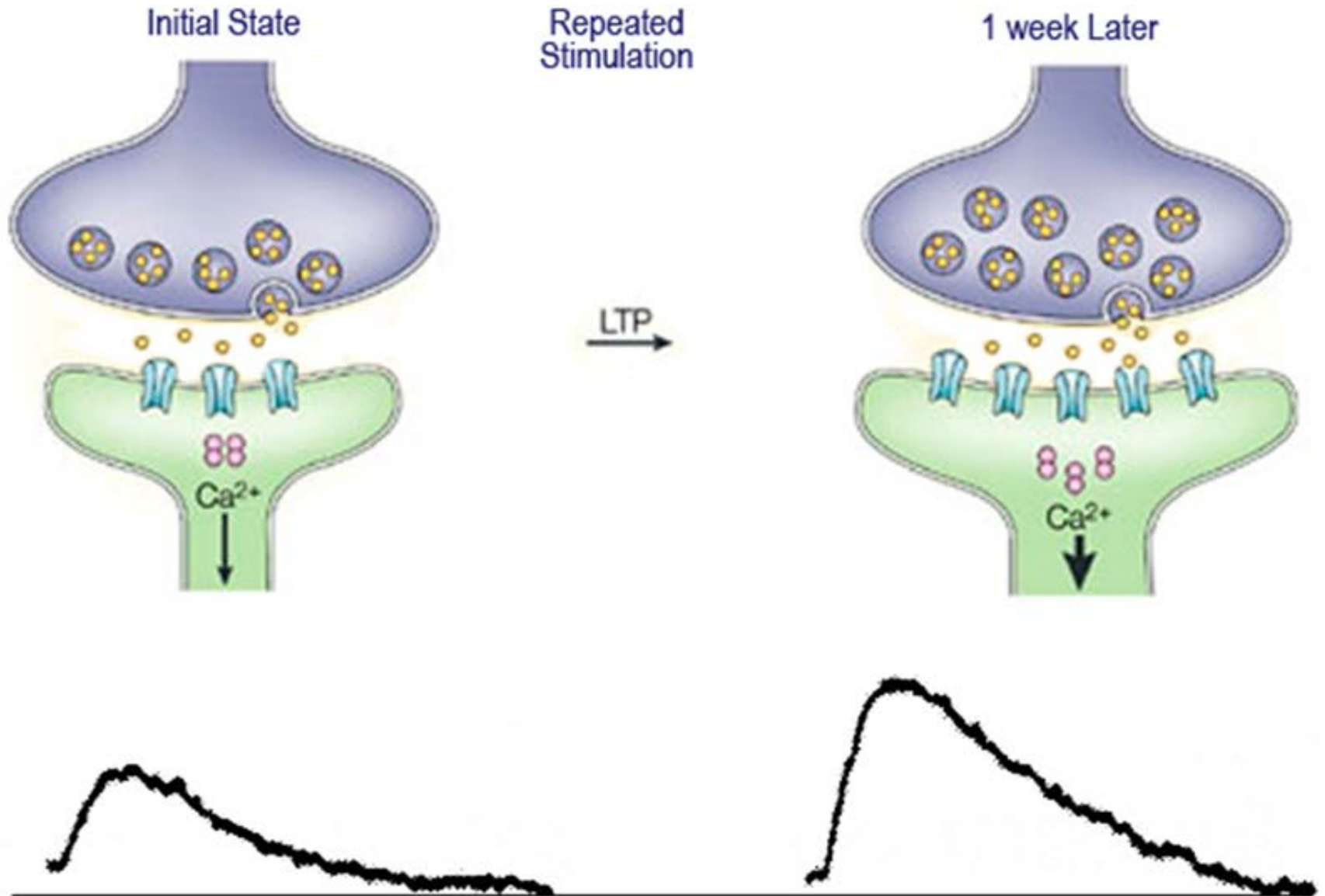
Αντικατάσταση των AMPA-GluR1 με AMPA-GluR2



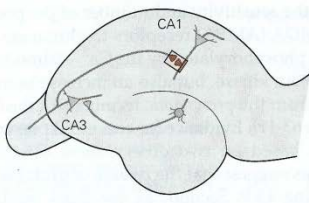
Οι υποδοχείς AMPA διακινούνται / ανακυκλώνονται: 1. Συνεχώς, Συστατική ανακύκλωση
2. Μέσω συναπτικής ενεργοποίησης



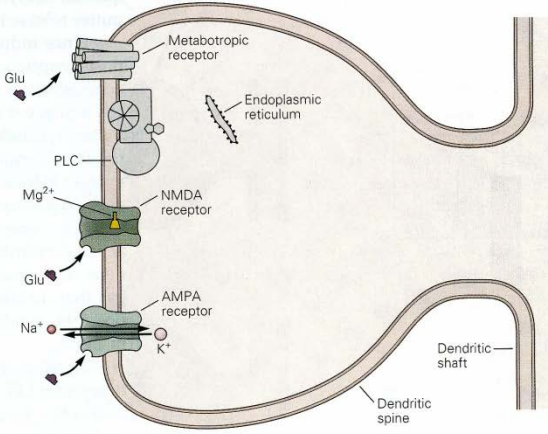
Μακρόχρονη Ενδυνάμωση



Μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις & πρώιμη LTP

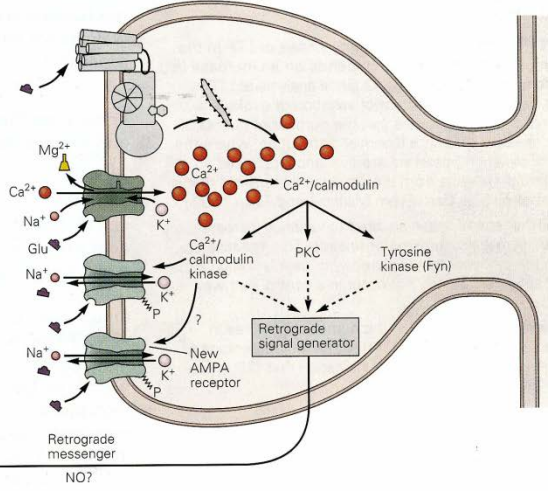


A Normal synaptic transmission



1. Εκπόλωση από τη δράση του Glu σε **μη-NMDA** υποδ.
2. Τασεοεξαρτώμενη απομάκρυνση Mg^{2+} από **NMDA**
3. Είσοδος **Ca^{2+}**
4. Ενεργοποίηση ασβεστιοεξαρτώμενων **κινασών**

B Induction of long-term potentiation



5. **Φωσφορύλιση** μη-NMDA υποδοχέων
6. Αύξηση **ευαισθησίας** τους στο Glu
7. Απελευθέρωση **παλίνδρομων μηνυμάτων**
8. **Αύξηση πιθανότητας απελευθέρωσης**

Οι προηγούμενες μεταβολές συνιστούσαν αναδιοργάνωση ήδη υπαρχόντων υλικών.

Συνιστούσαν Μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε αλλαγή της συναπτικής διαβίβασης.

Πως μπορούν να ερμηνευθούν οι βραχύχρονες και μακρόχρονες μνήμες ?

Μεταγραφή & Μετάφραση:

Τοπική & Γενομική Πρωτεϊνοσύνθεση

Ορισμένα ιστορικά στοιχεία για την ανάπτυξη της έννοιας της Παγίωσης

Theodule Ribot – 1881: Η αμνησία που συνοδεύει παθολογικές καταστάσεις ή τραύμα ακολουθεί χρονική εξέλιξη με τις πρόσφατες μνήμες να είναι πιά ευπαθείς [Νόμος του Ribot]

Herman Ebbinghaus – 1885: Η ικανότητα συγκράτησης της πληροφορίας βελτιώνεται με τις επαναλήψεις που διαχωρίζονται από διαλείμματα.
Υφίσταται εκθετική μείωση της συγκράτησης με τον χρόνο [καμπύλη λήθης]

William James – 1890: Θεώρηση μνημονικής λειτουργίας ως ακολουθίας διαδοχικών διεργασιών.

Sergev Korsakoff – 1897: Σοβαρή Εμπροσθόδρομη αμνησία σε ασθενείς με το σύνδρομο.

Georg Mueller – Alfons Pilzaker – 1900: Εισαγωγή του όρου «παγίωση» για την περιγραφή της μειωμένης ευπάθειας νεοσχηματισμένων μνημών.

Ugo Cerletti – Lucio Bini - 1940' : Οπισθόδρομη αμνησία μετά από ηλεκτροσπασμωθεραπεία

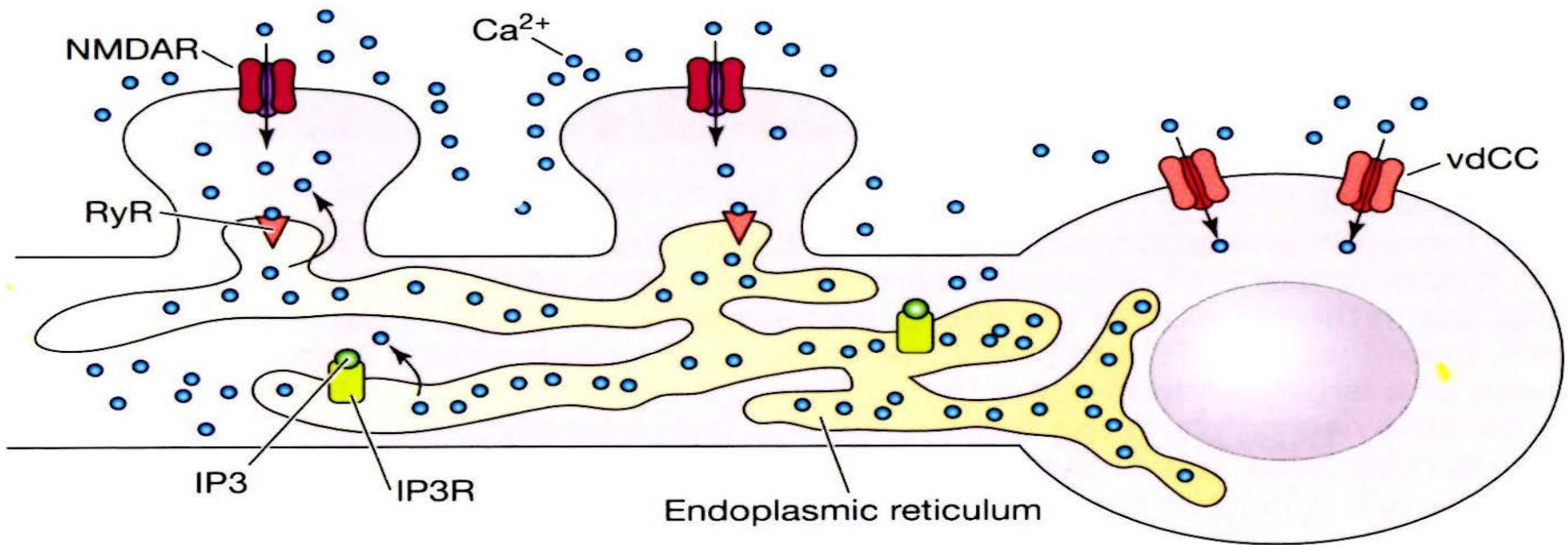
Donald Hebb – 1949: Υπόθεση για μεταβολές στην λειτουργική επικοινωνία μεταξύ νευρώνων.

1960' : **Αναστολείς πρωτεϊνοσύνθεσης** διαταράσσουν την **διατήρηση** (δηλ. μνήμη) της μαθημένης συμπεριφοράς χωρίς να παρεμποδίζουν την μάθηση των δοκιμασιών. {⇒ δύο μνημονικά στάδια}

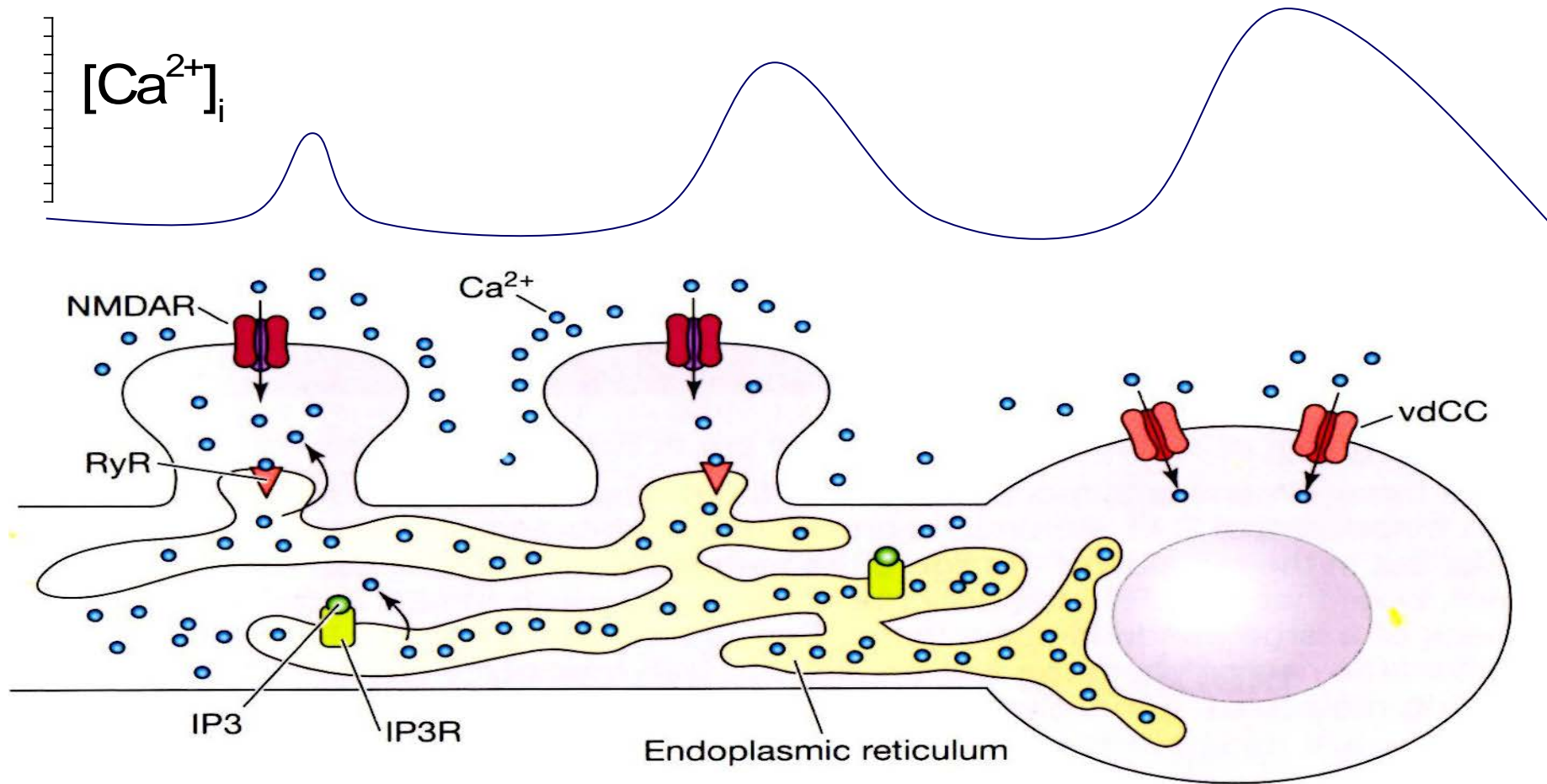
Δύο καταρράκτες σηματοδότησης που οδηγούν σε πρωτεϊνοσύνθεση

Σύναψη → Πυρήνας

Σώμα → Πυρήνας

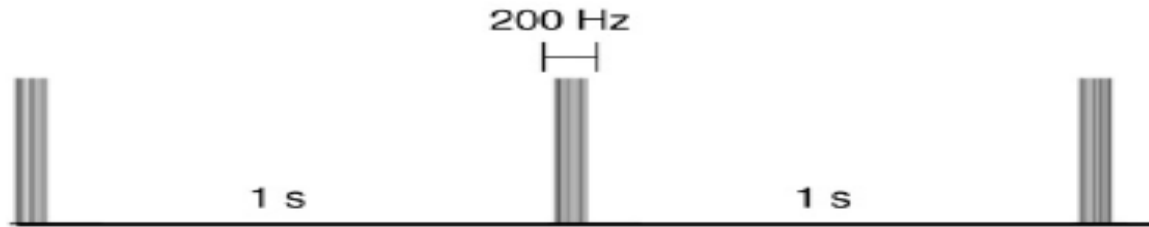


Συσχετισμός μεταξύ έντασης ενεργοποίησης, $[Ca^{2+}]_i$ και διάρκειας LTP



Πρότυπα προσυναπτικού ερεθισμού για την επαγωγή LTP

DG: Brief 200 Hz trains



CA1: HFS train

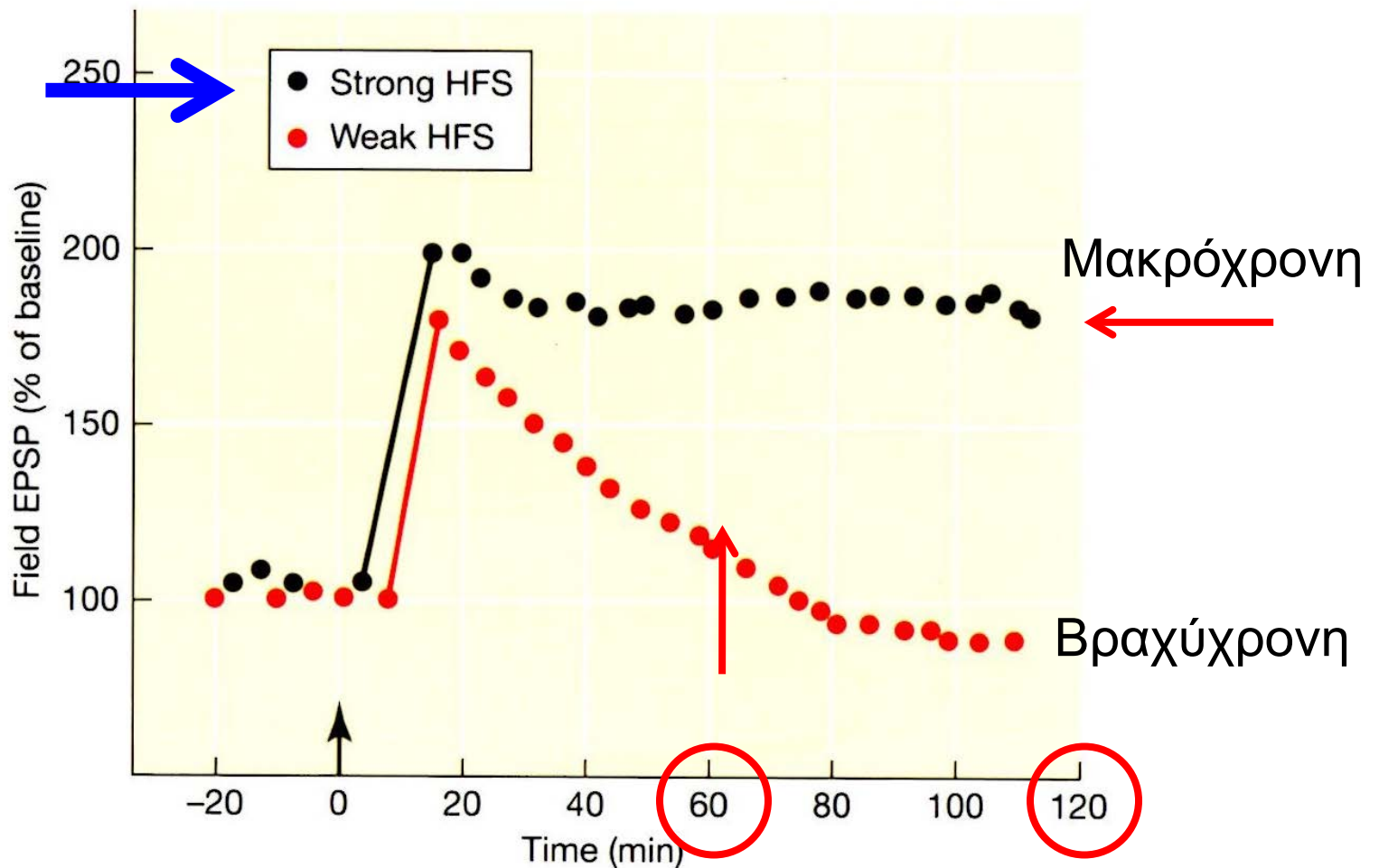


CA1: TBS train

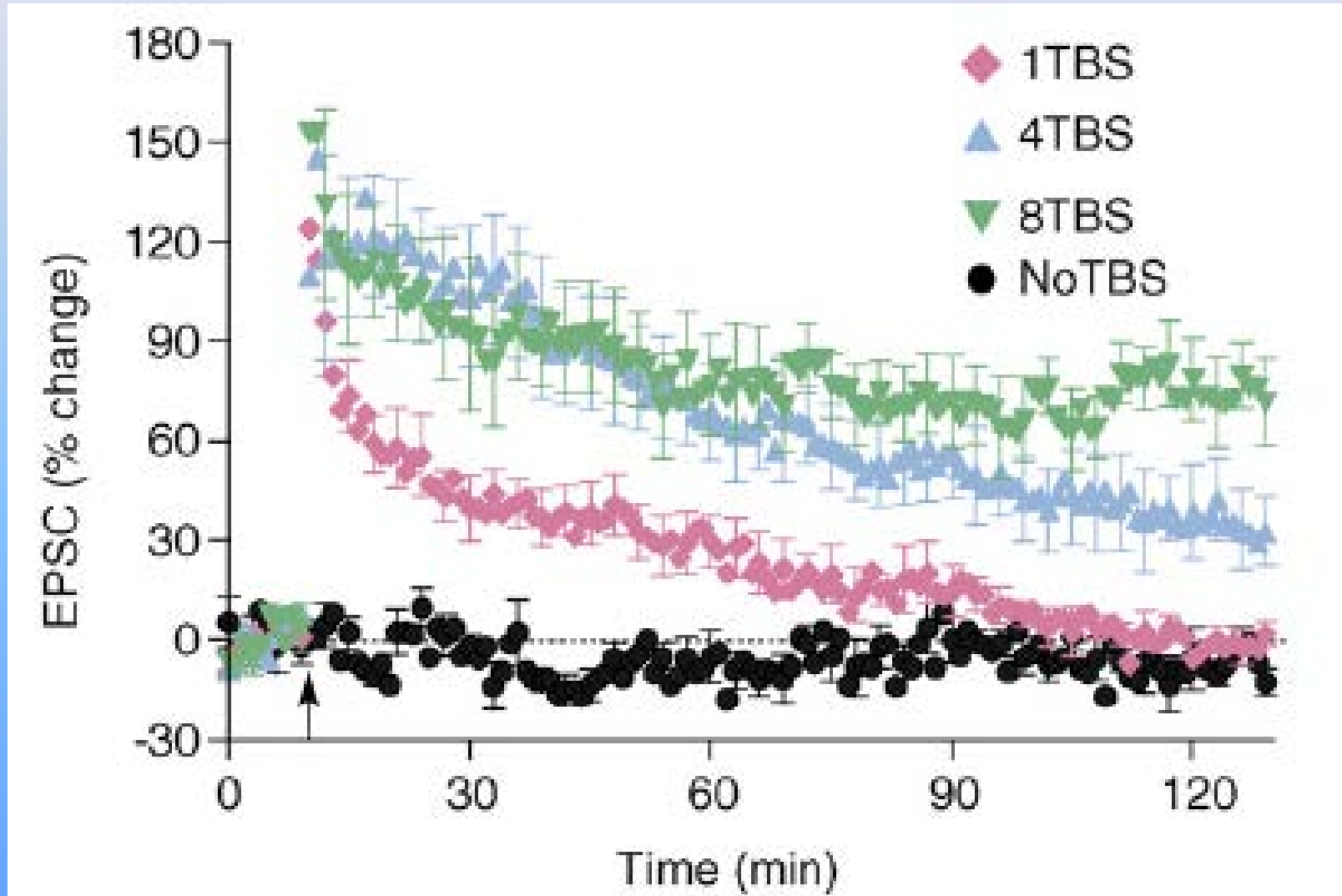


Η μακρόχρονη ενίσχυση της συναπτικής διαβίβασης (LTP) μπορεί να είναι είτε ..βραχύχρονη, είτε ..μακρόχρονη.

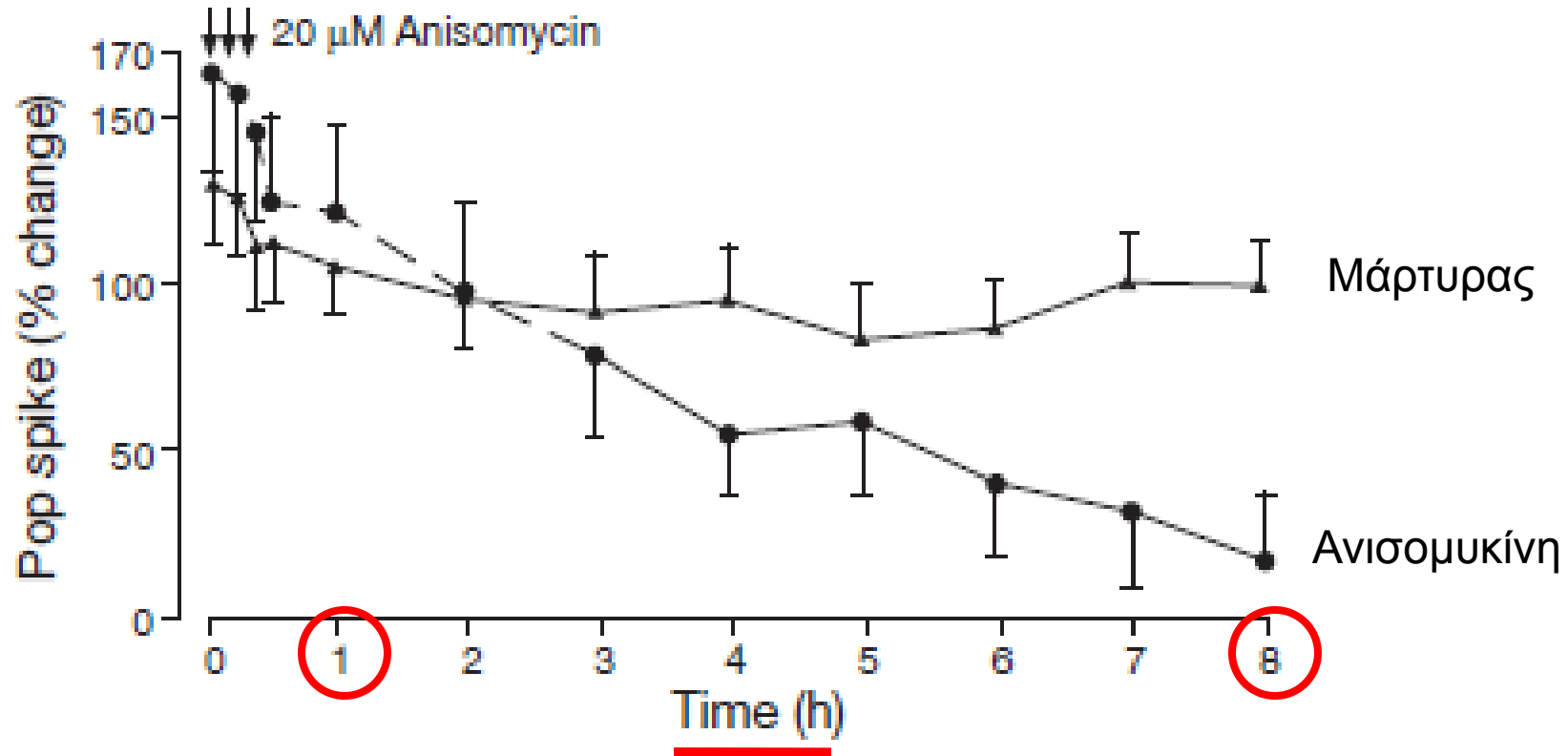
Η μακρόχρονη απαιτεί **έντονη** συναπτική ενεργοποίηση.



Η διάρκεια της LTP συσχετίζεται με την “ένταση” της συναπτικής ενεργοποίησης

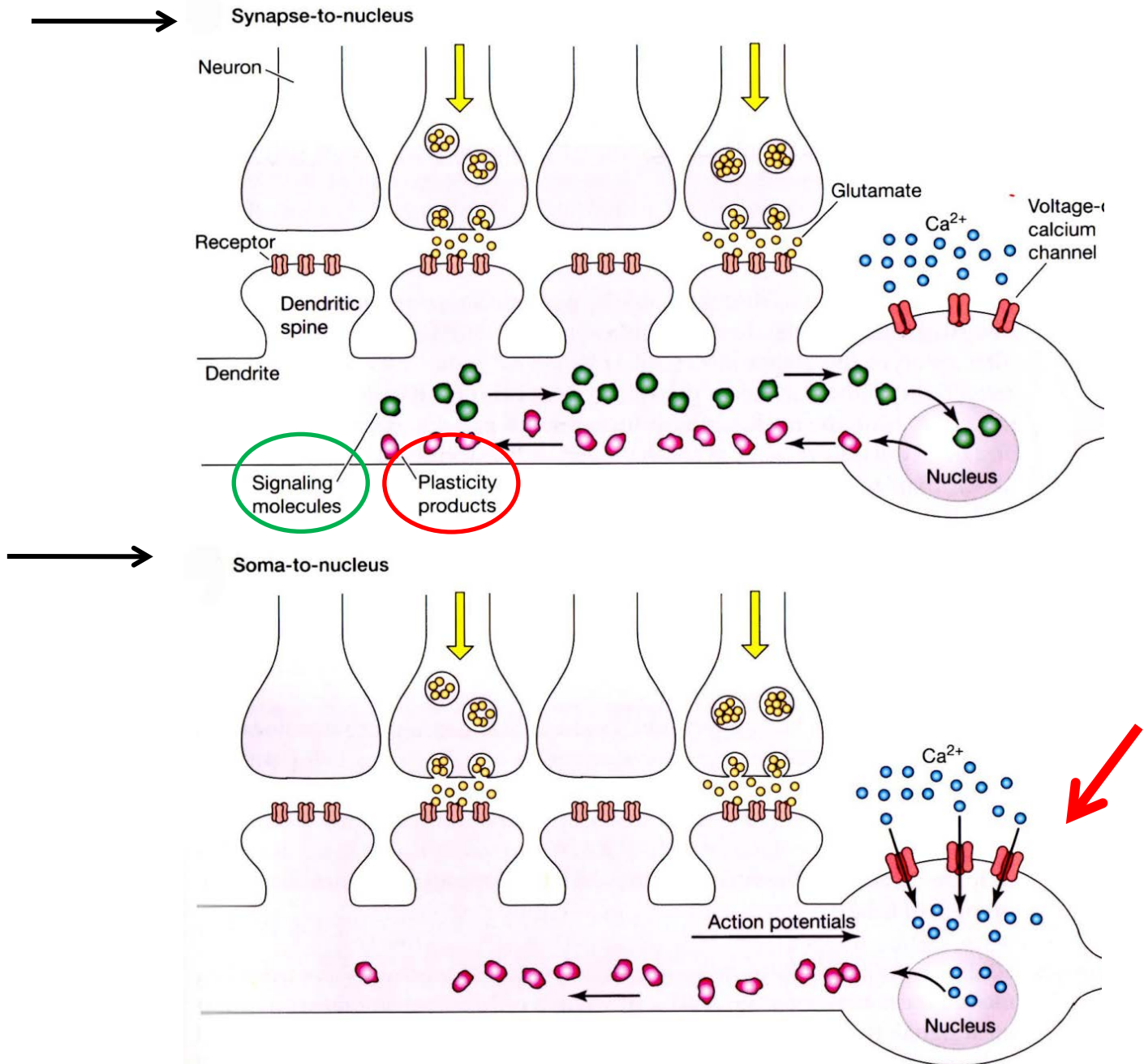


Η “μακρόχρονη” μακρόχρονη συναπτική ενίσχυση απαιτεί πρωτεϊνοσύνθεση

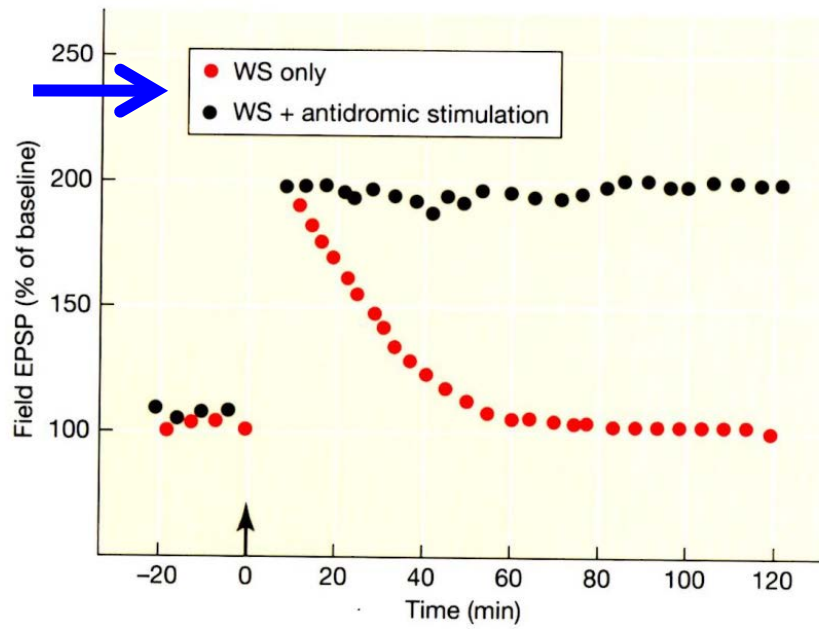
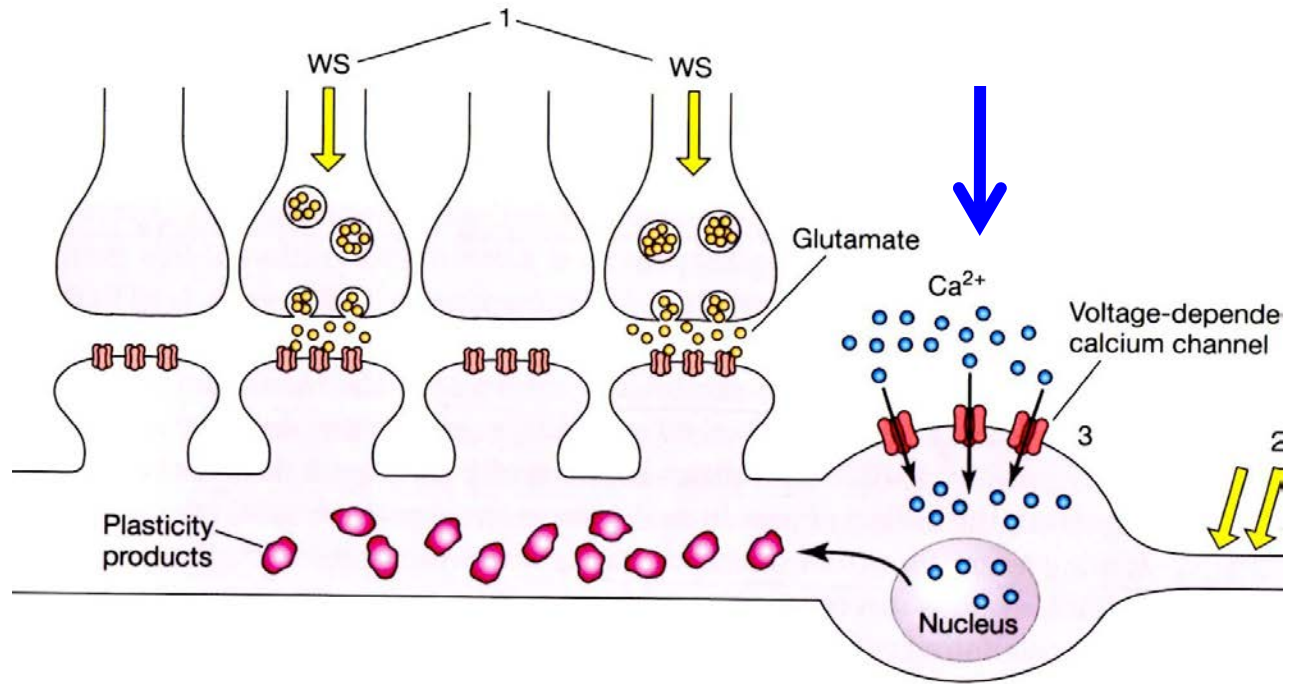


Πως Επάγεται η Πρωτεΐνοσύνθεση?

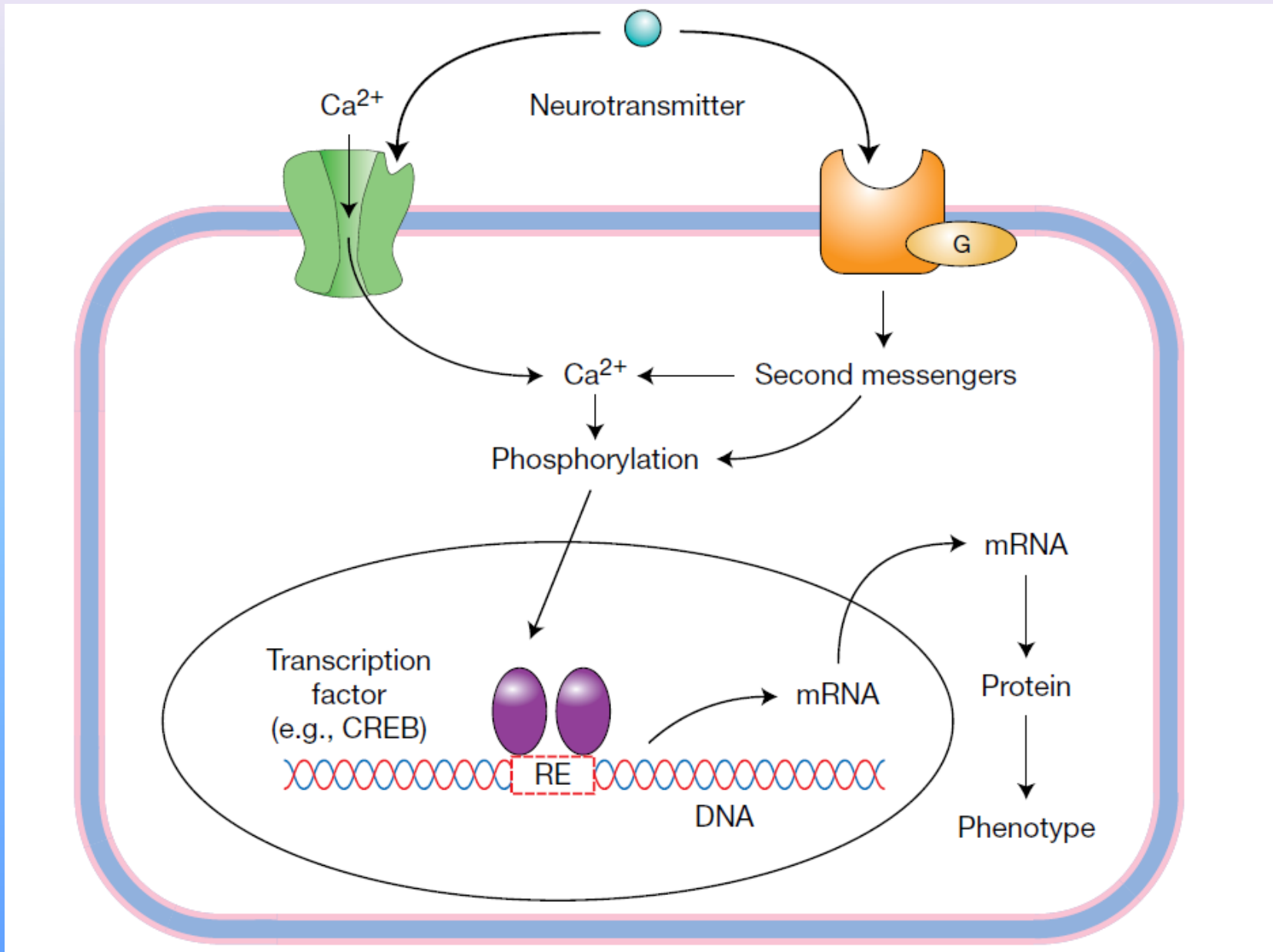
Από την σύναψη & το σώμα στον ..πυρήνα



Απο το Σώμα στον Πυρήνα

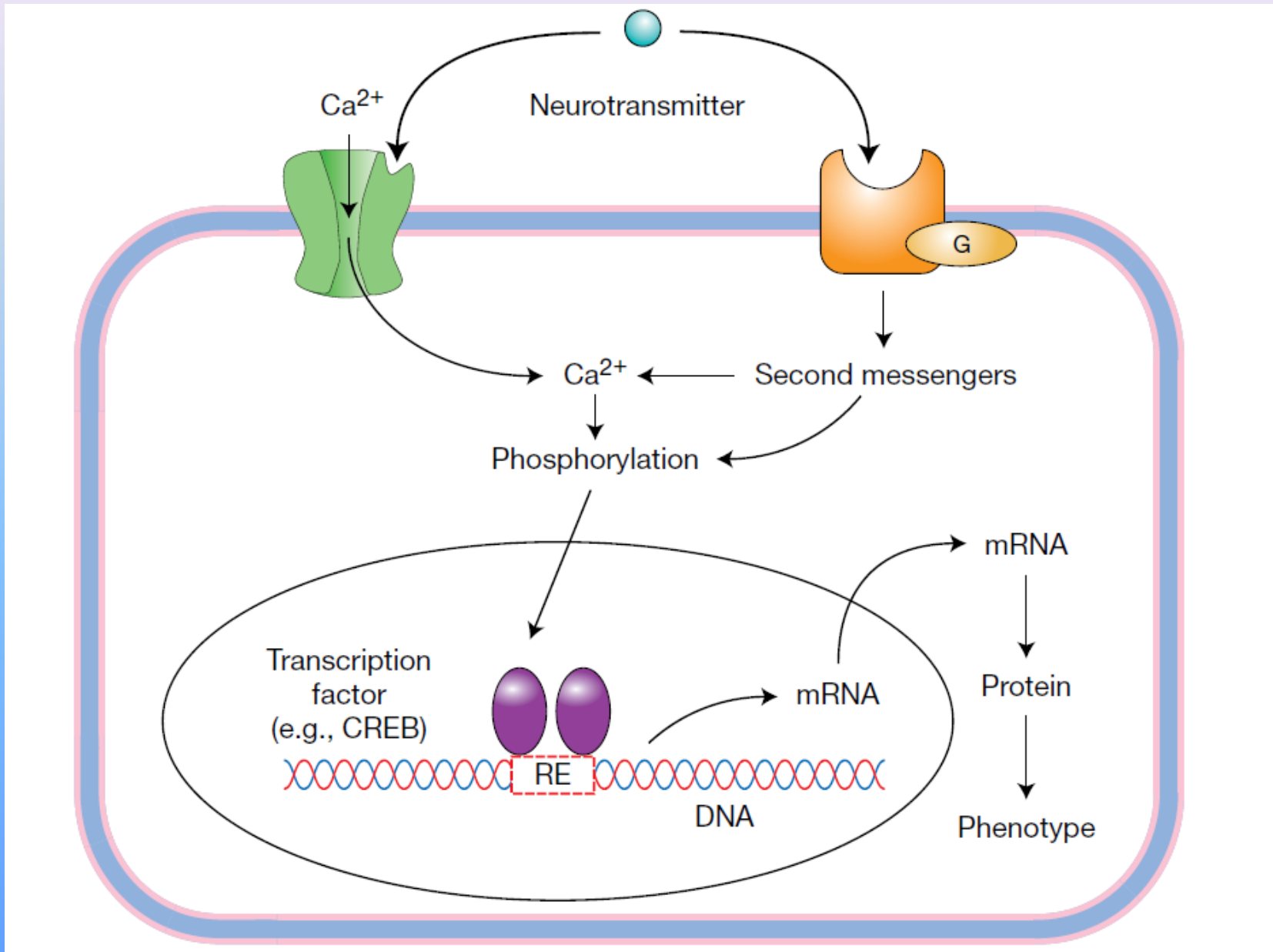


Μακρόχρονη Συναπτική Πλαστικότητα: de novo πρωτεϊνοσύνθεση

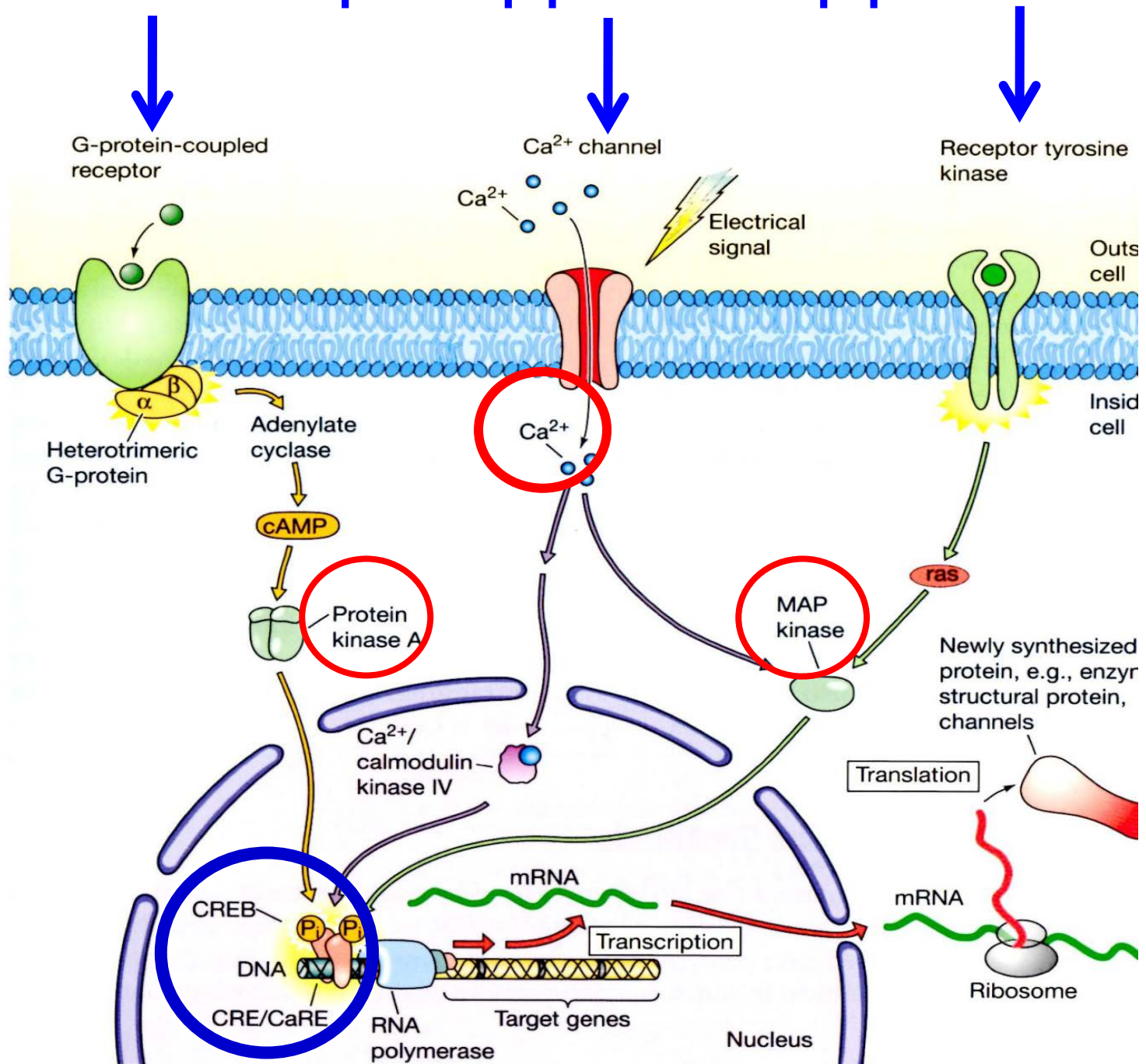


Πως Επάγεται η Πρωτεΐνοσύνθεση?

Μακρόχρονη Συναπτική Πλαστικότητα: de novo πρωτεϊνοσύνθεση

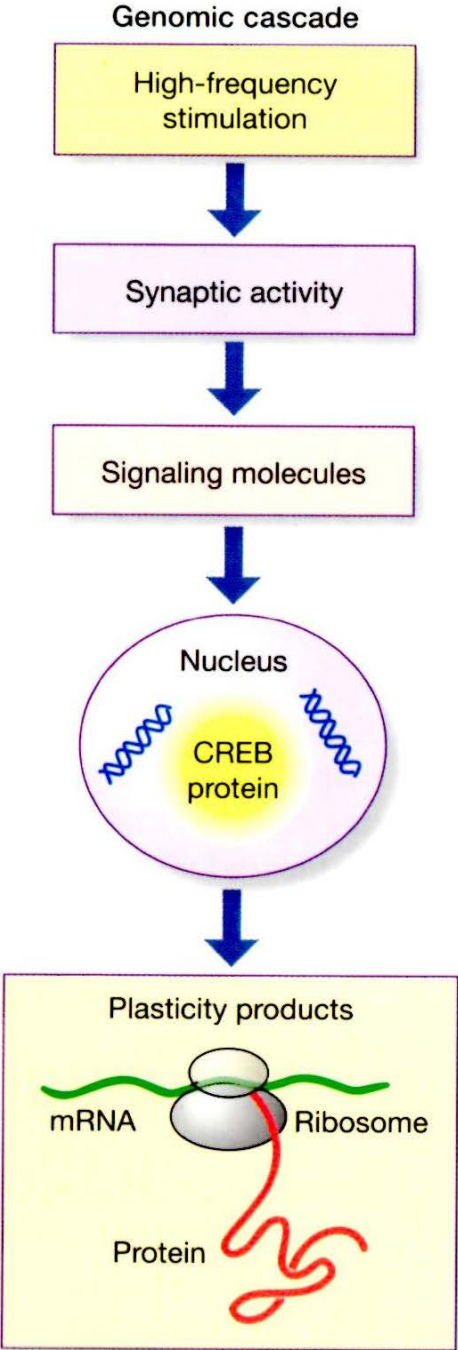


Απο τη Σύναψη στον .. Πυρήνα

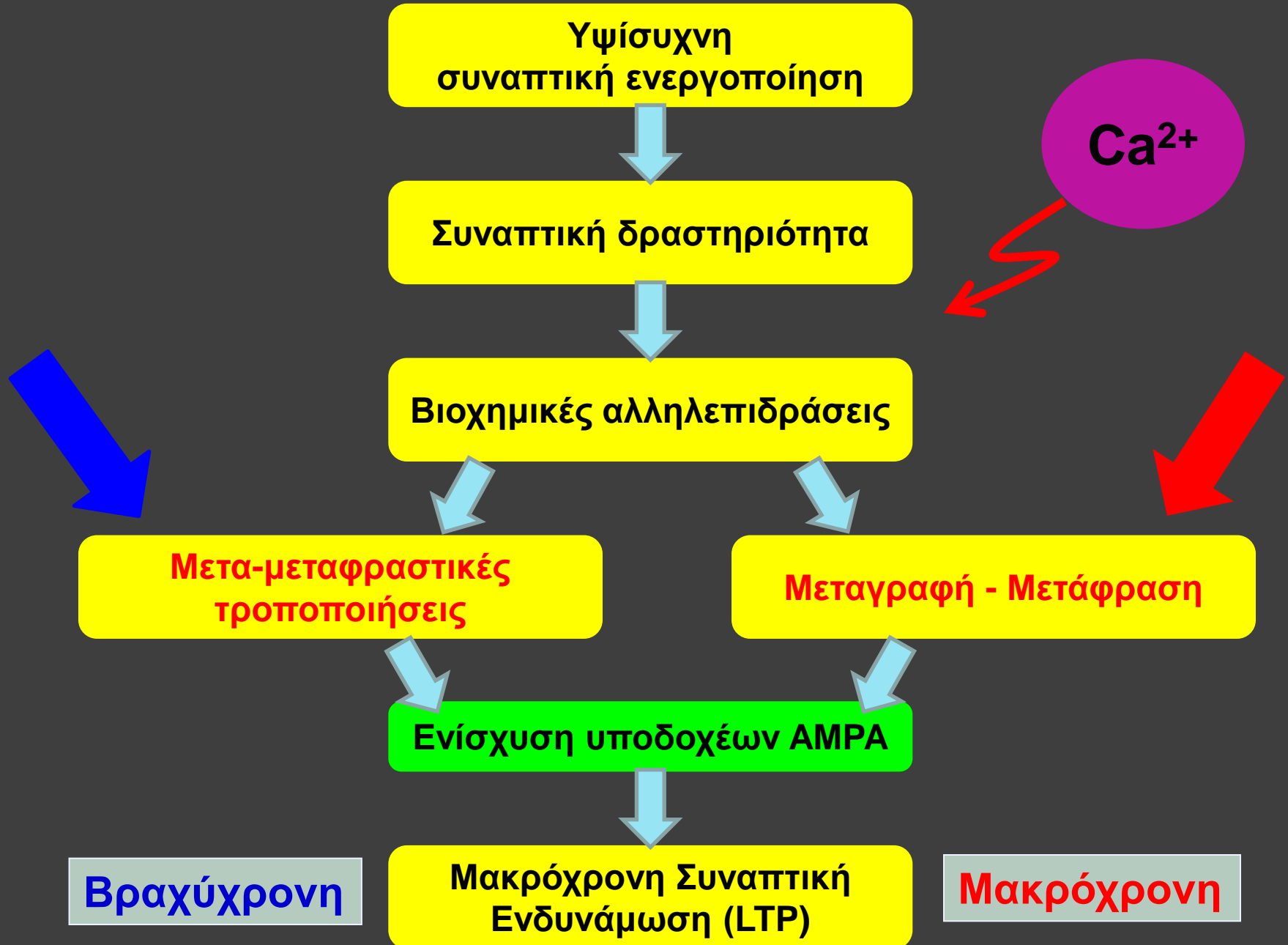


Καταρράκτης γενομικής σηματοδότησης

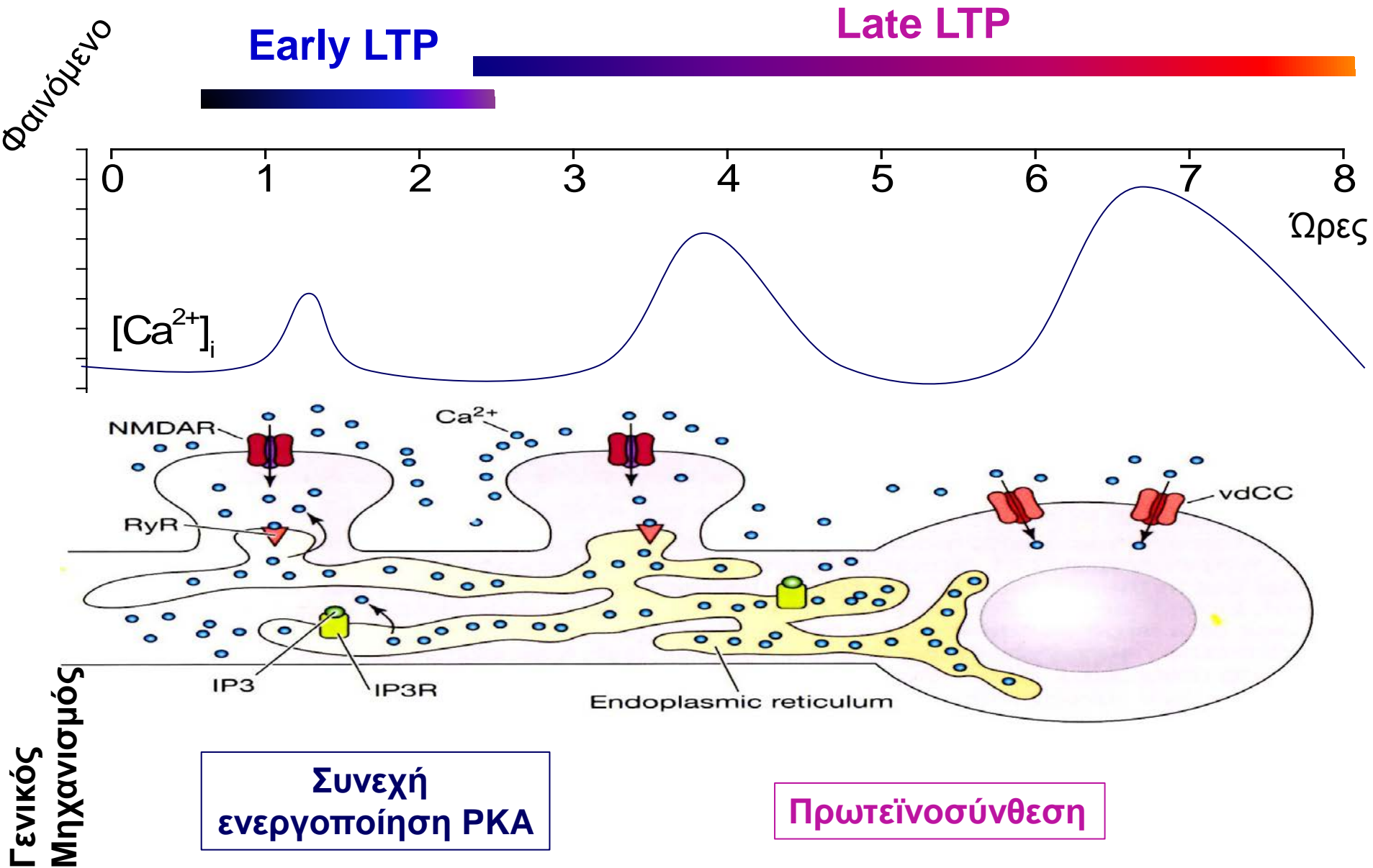
□ de novo πρωτεϊνοσύνθεση



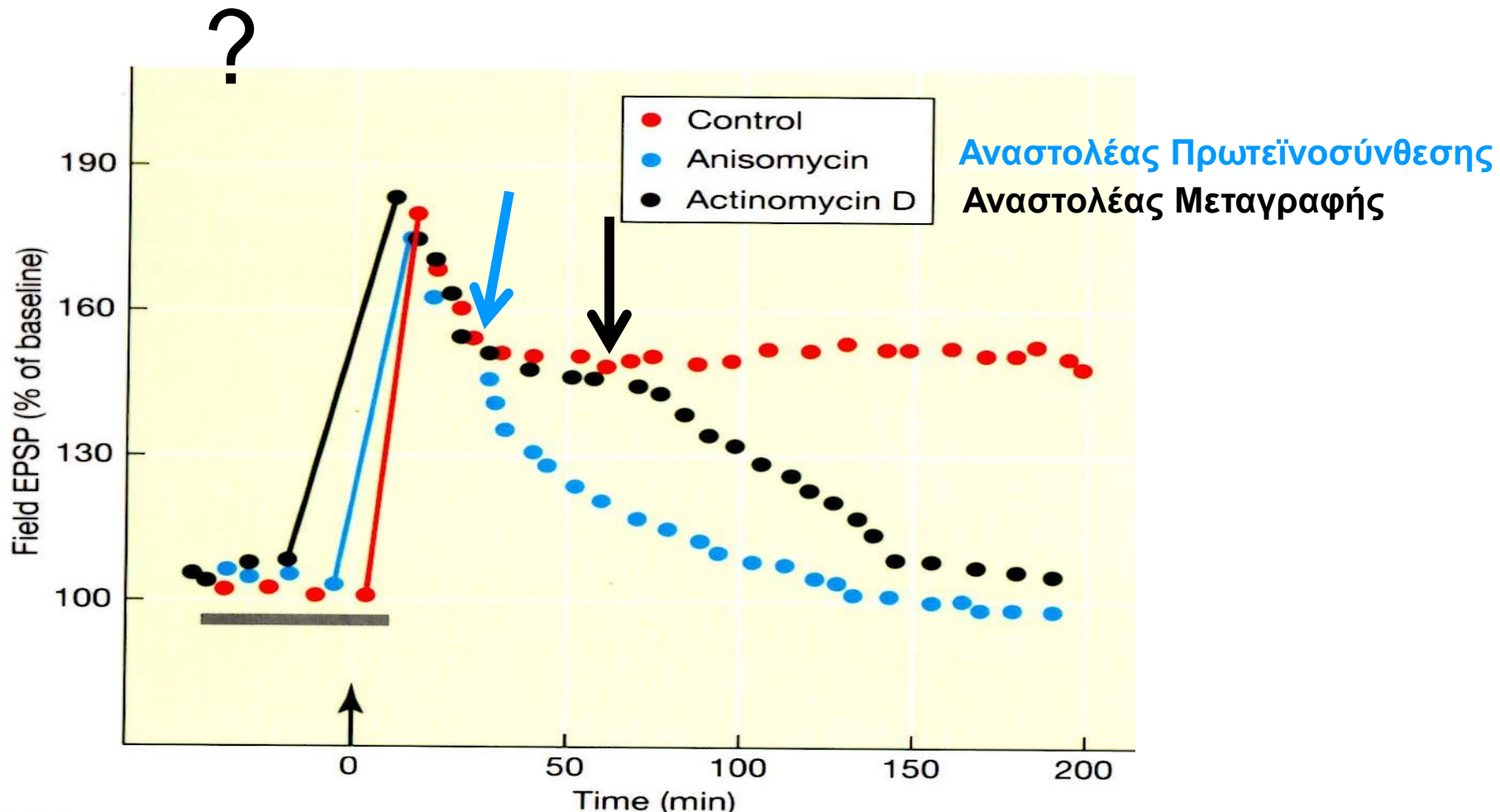
□ Γενικό πρότυπο διεργασιών που οδηγούν σε LTP



Συσχετισμός μεταξύ έντασης ενεργοποίησης, $[Ca^{2+}]_i$ και διάρκειας LTP



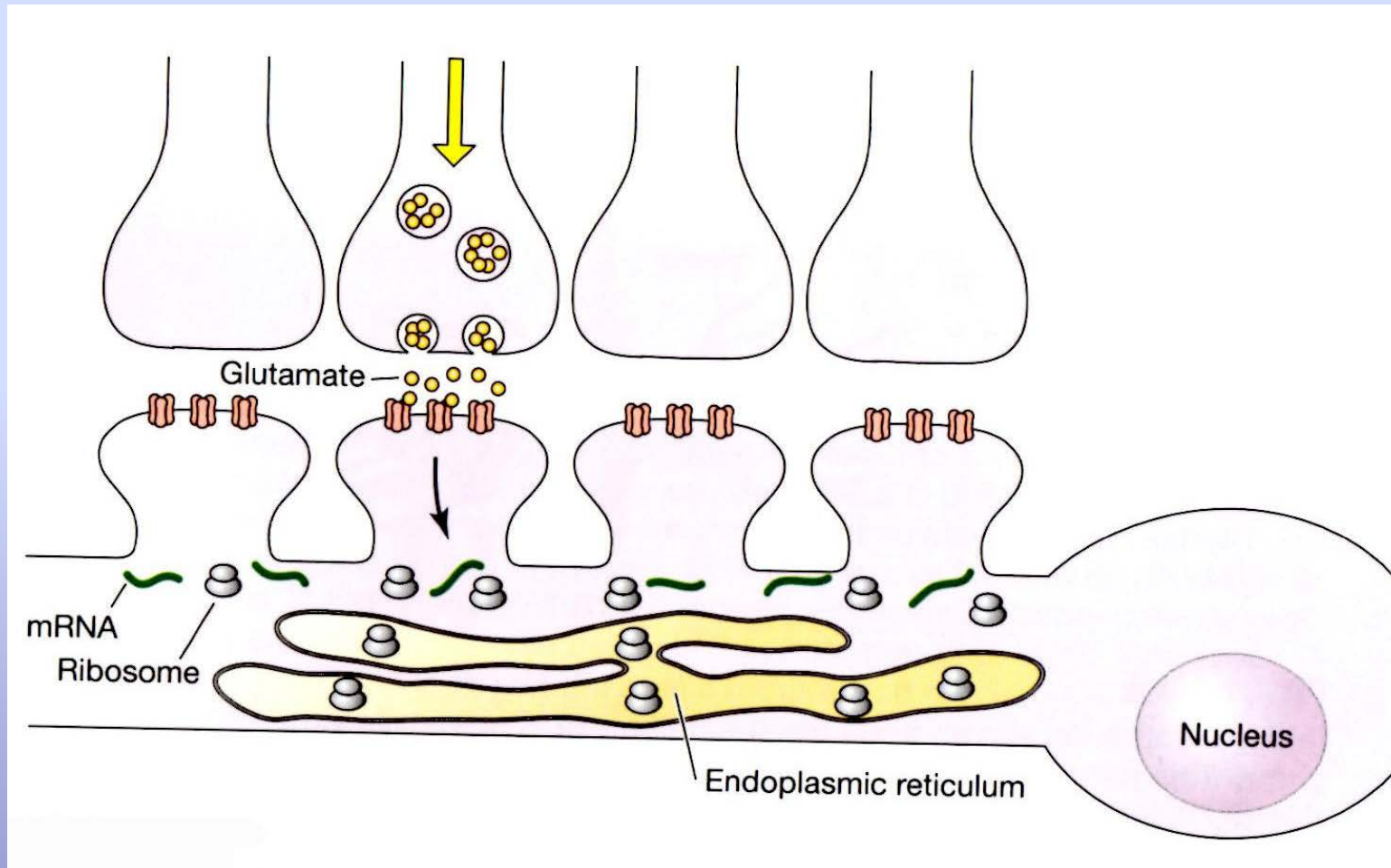
Ενώ η πρωτεϊνοσύνθεση έπεται της μεταγραφής,
το αποτέλεσμα της αναστολής της πρωτεϊνοσύνθεσης
προηγείται αυτού της αναστολής της μεταγραφής !!



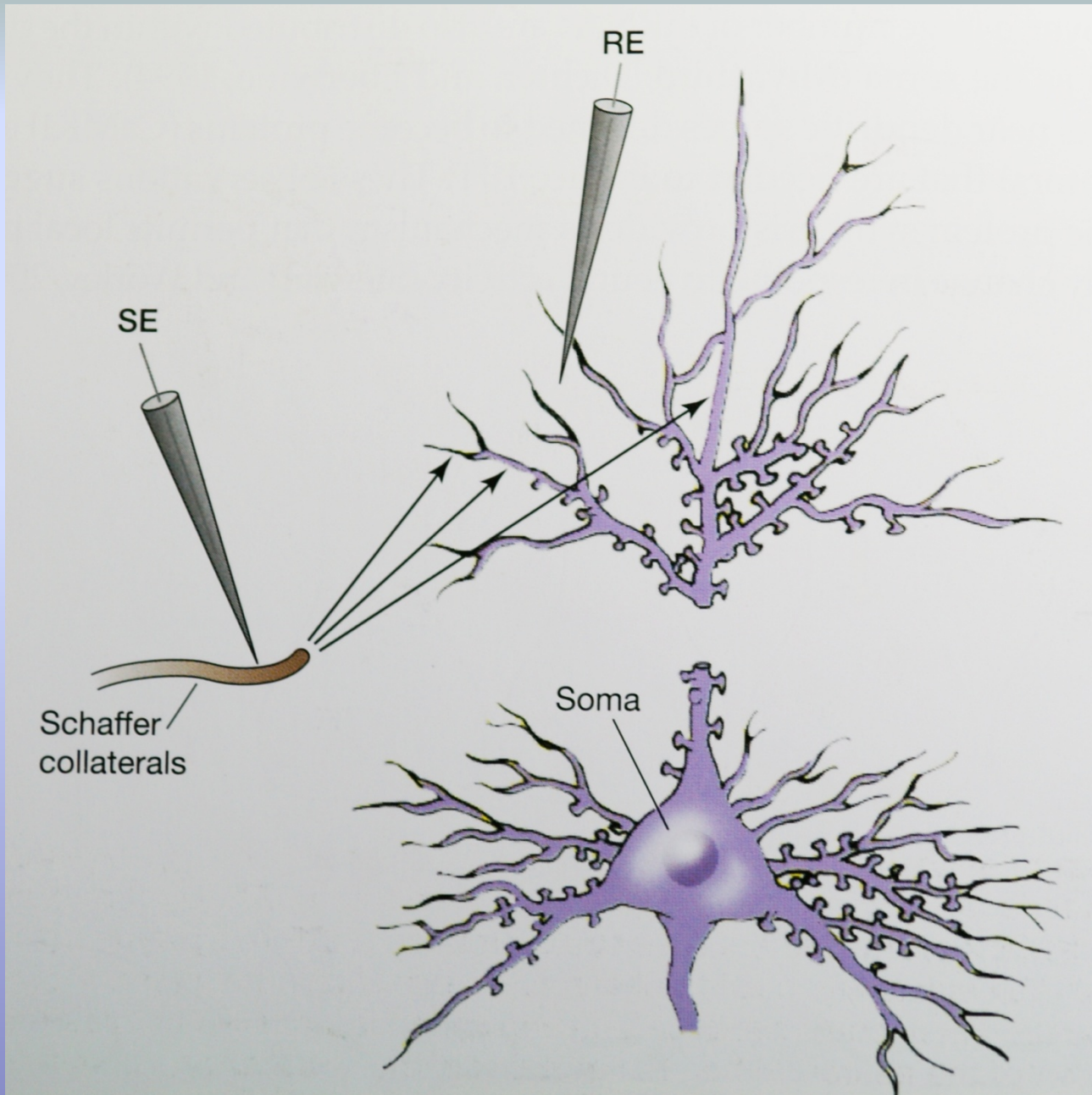
Υφίστανται δύο κύματα πρωτεϊνοσύνθεσης
χρονικά διάκριτα

Τοπική πρωτεϊνοσύνθεση στους δενρίτες

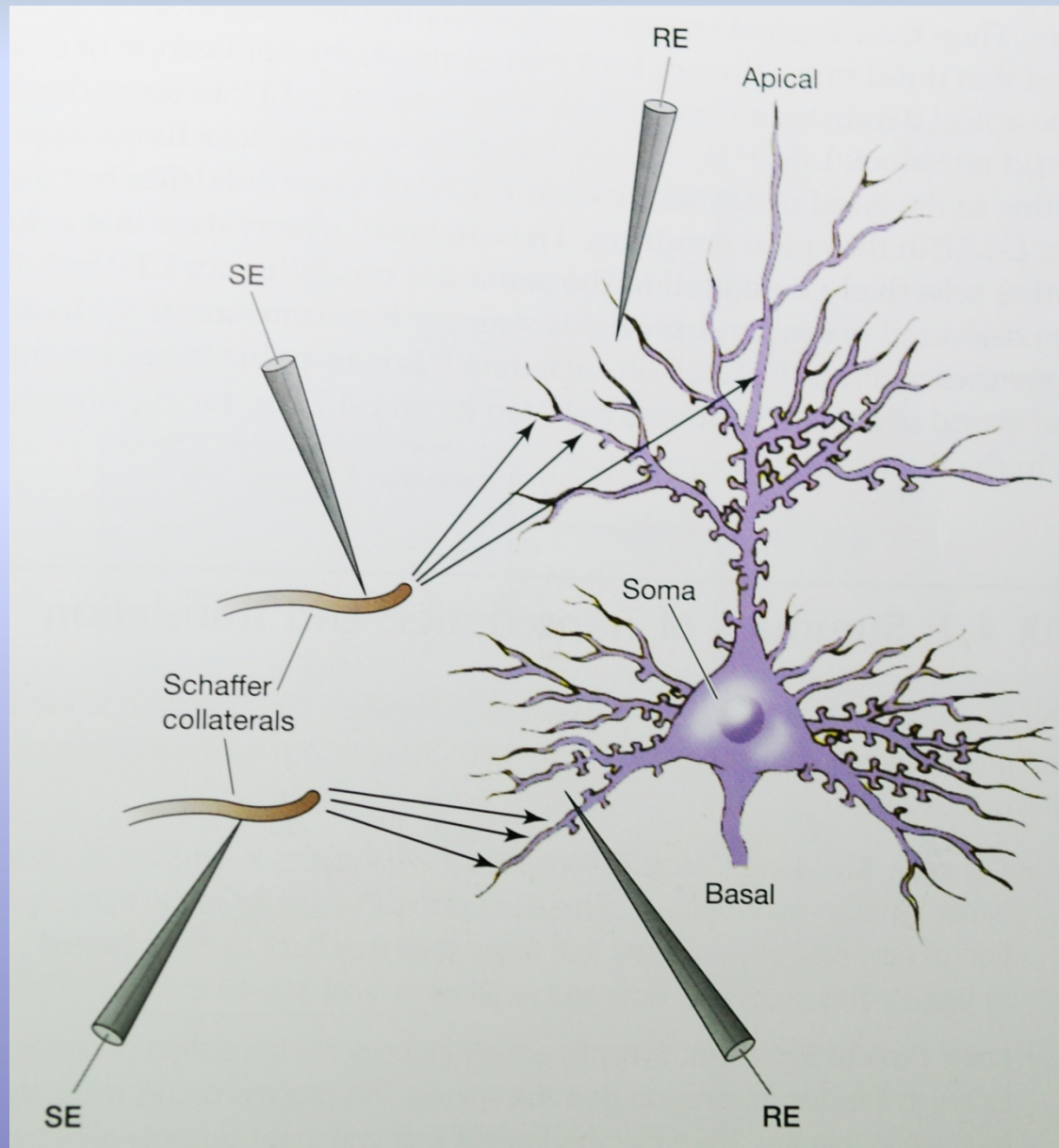
Πρωτεϊνοσυνθετική μηχανή στους δενδρίτες



Ρόλος της Τοπικής Πρωτεϊνοσύνθεσης στην ... Long-LTP



Ρόλος της Τοπικής Πρωτεϊνοσύνθεσης στην ... Long-LTP



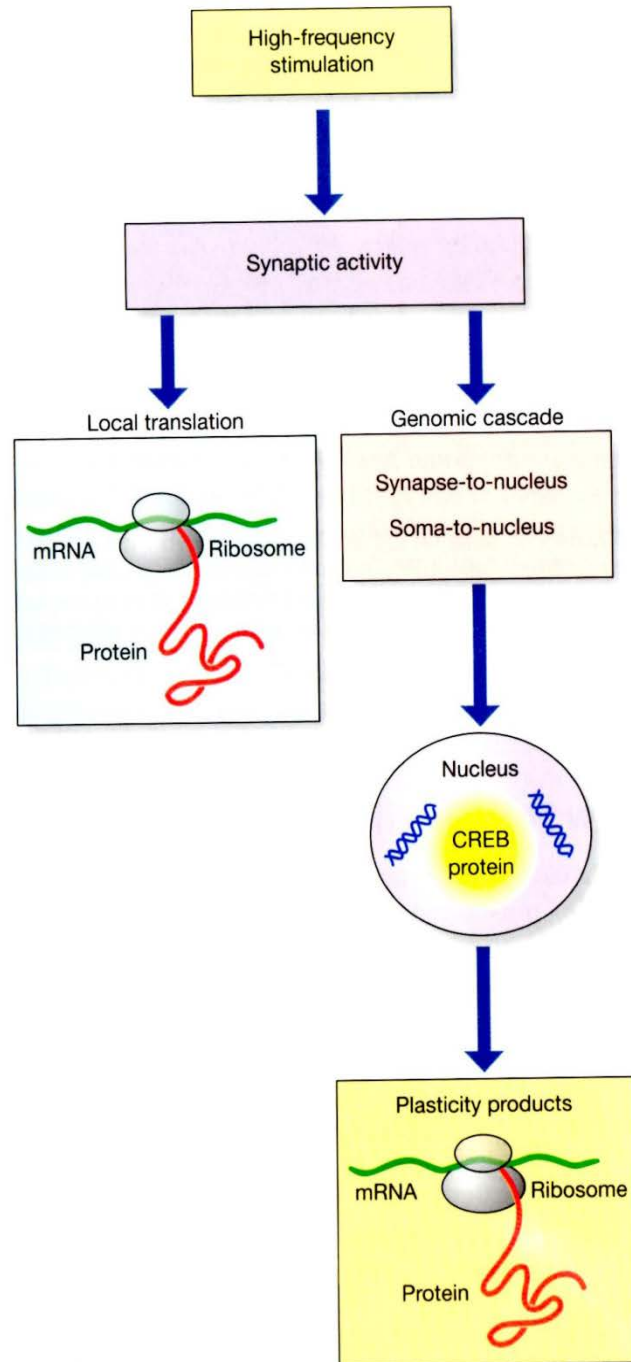
+ τοπική έκχυση
emetine

Long-lasting LTP

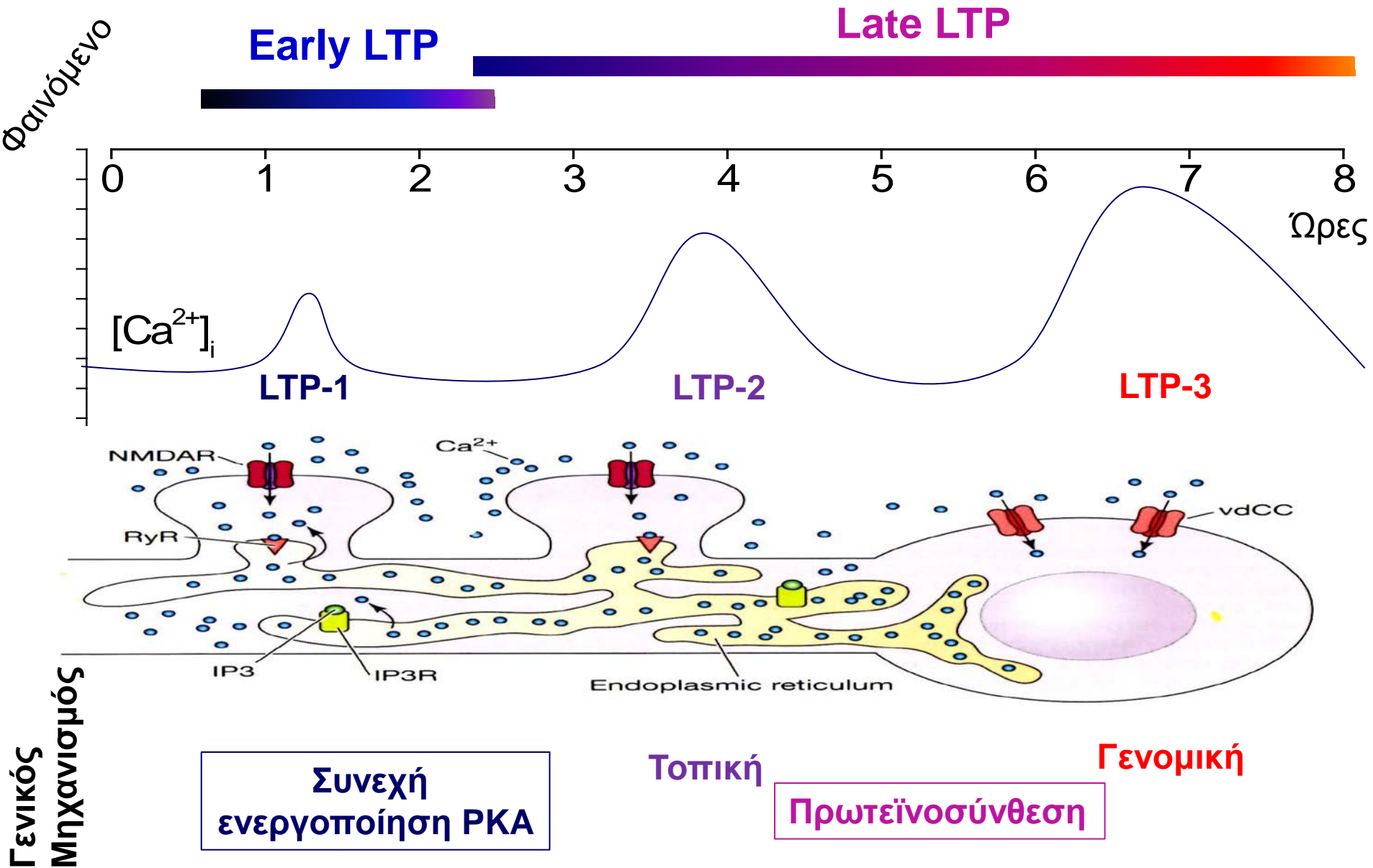
Πρωτεϊνοσύνθεση

minutes

≥ 30-40 min



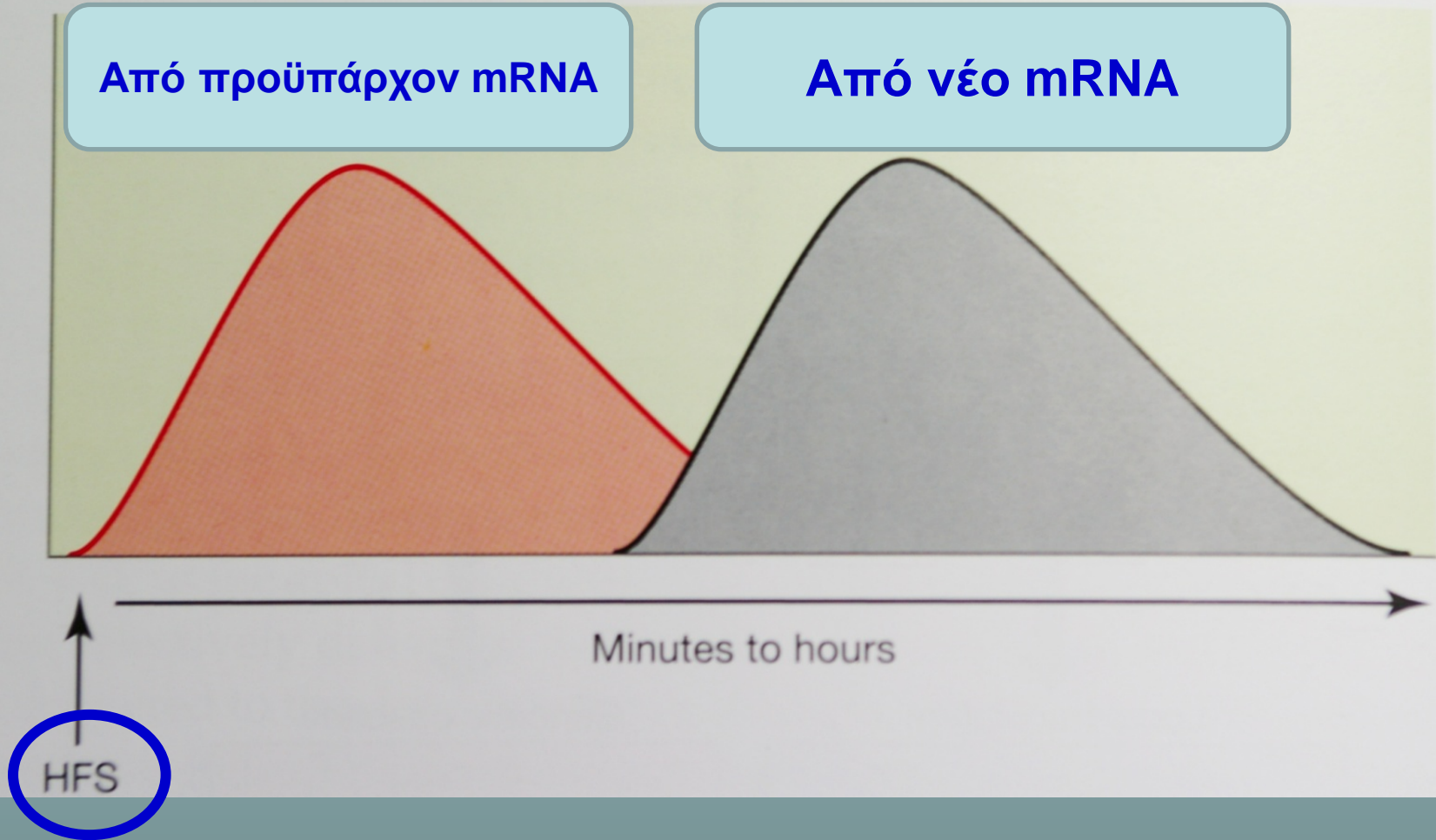
Συσχετισμός μεταξύ έντασης ενεργοποίησης, $[Ca^{2+}]_i$ και διάρκειας LTP



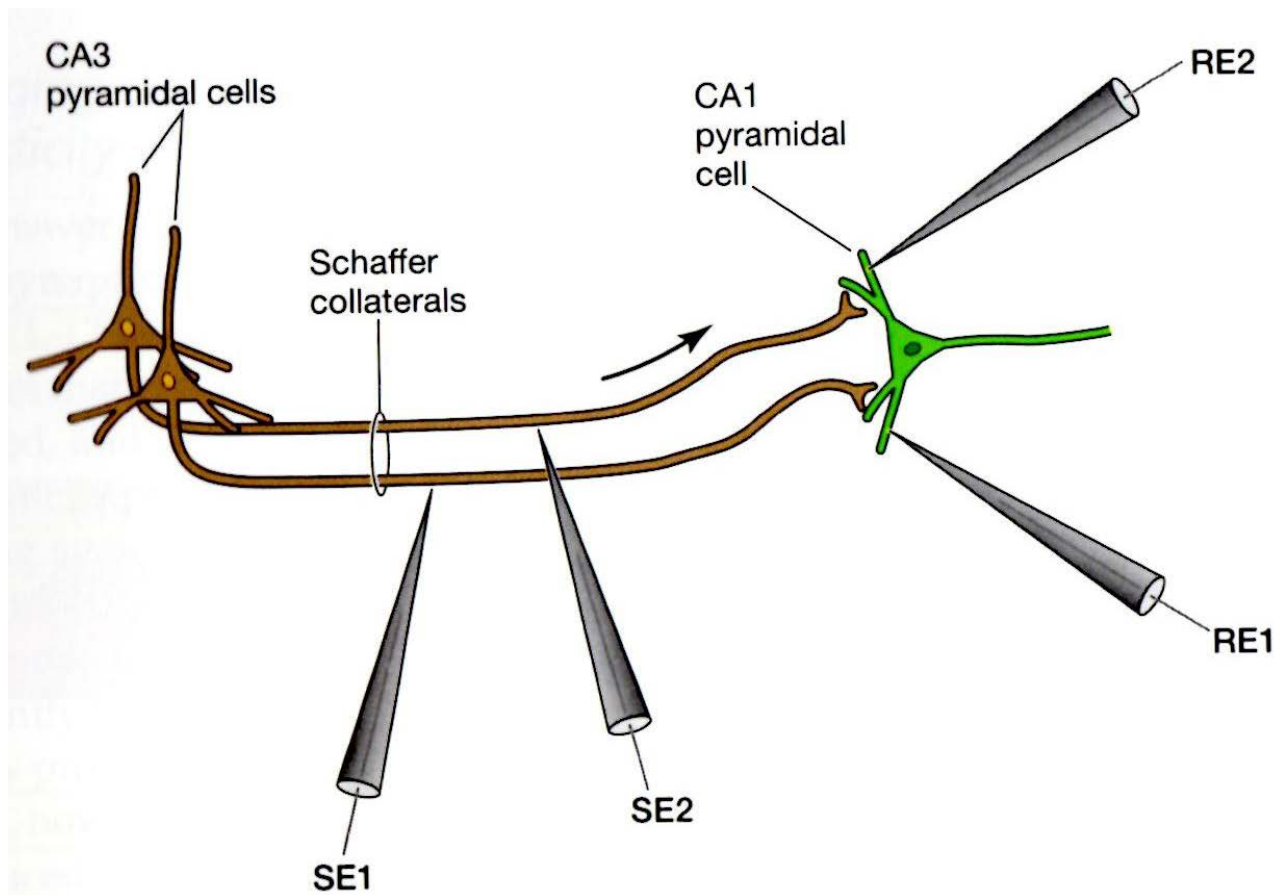
Γιατί απαιτείται τοπική πρωτεϊνοσύνθεση για την διασφάλιση της συναπτικής ενίσχυσης?

**Πως τα μεταγραφικά προϊόντα πλαστικότητας βρήσκουν την ενεργοποιημένη σύναψη?
(πρόβλημα εξειδίκευσης)**

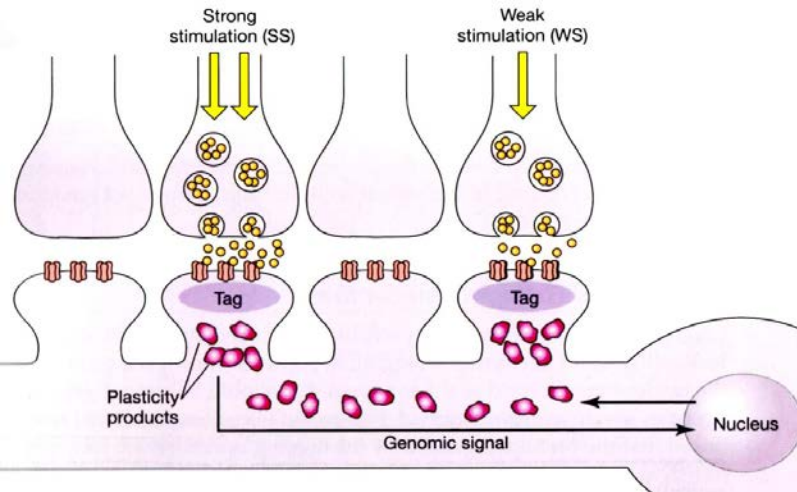
Υφίστανται δύο κύματα πρωτεϊνοσύνθεσης



Πειραματικός έλεγχος της υπόθεσης της Συναπτικής Σήμανσης



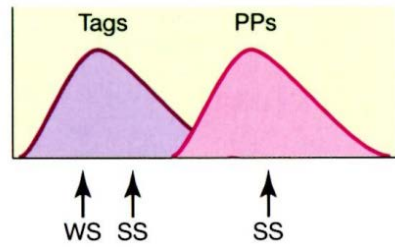
Υπόθεση Συναπτικής Σήμανσης (Frey & Morris, 1997, 1998)



Ερεθισμός που προκαλεί L-LTP, προκαλεί 2 διεργασίες:

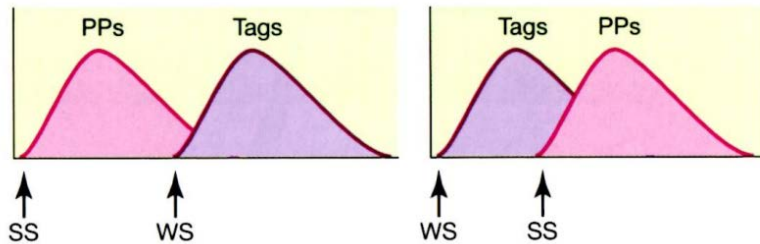
1. Εντός της άκανθας δημιουργείται μία “σήμανση”.
2. Έναν γενομικό καταρράκτη παραγωγής νέου mRNA, πρωτεϊνών (προϊόντα πλαστικότητας).

Μόνον οι επισημασμένες συνάψεις μπορούν να δεσμεύσουν τα προϊόντα πλαστικότητας.

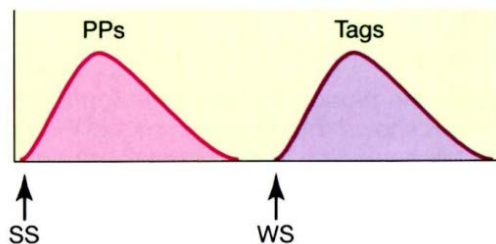


Ασθενής ερεθισμός “σημαίνει” μόνον τις συνάψεις.

Ισχυρός ερεθισμός και “σημαίνει” τις συνάψεις & παράγει προϊόντα πλαστικότητας.

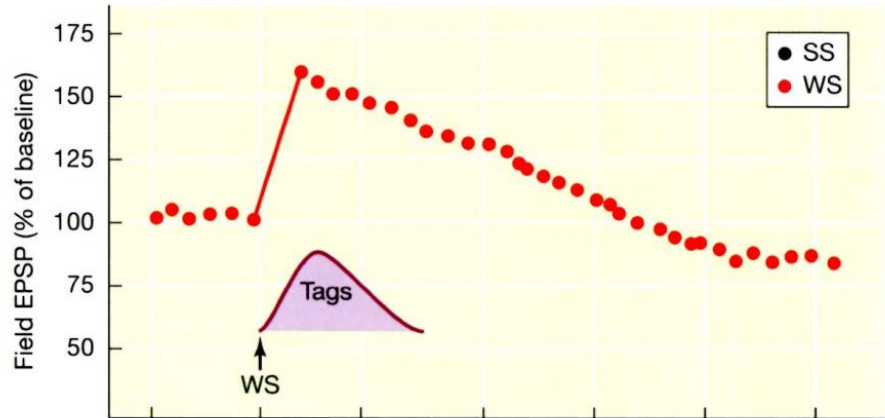


Δεν είναι σημαντική η σειρά παραγωγής της σήμανσης και των προϊόντων πλαστικότητας.

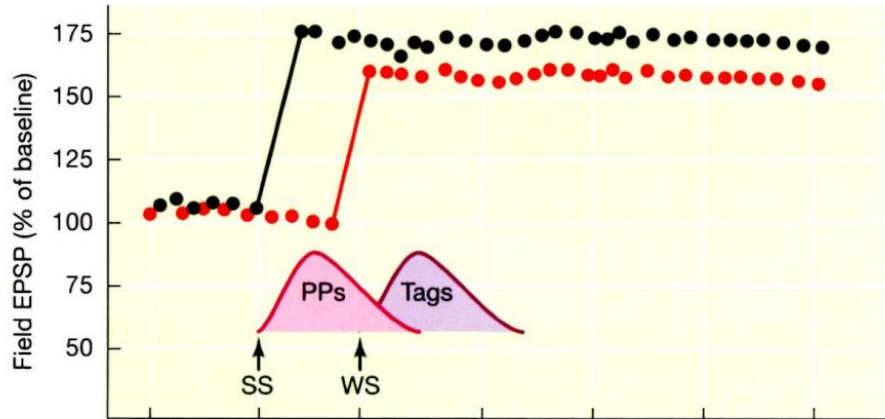


Πρέπει να υπάρχει χρονική επικάλυψη μεταξύ της σήμανσης και των προϊόντων πλαστικότητας.

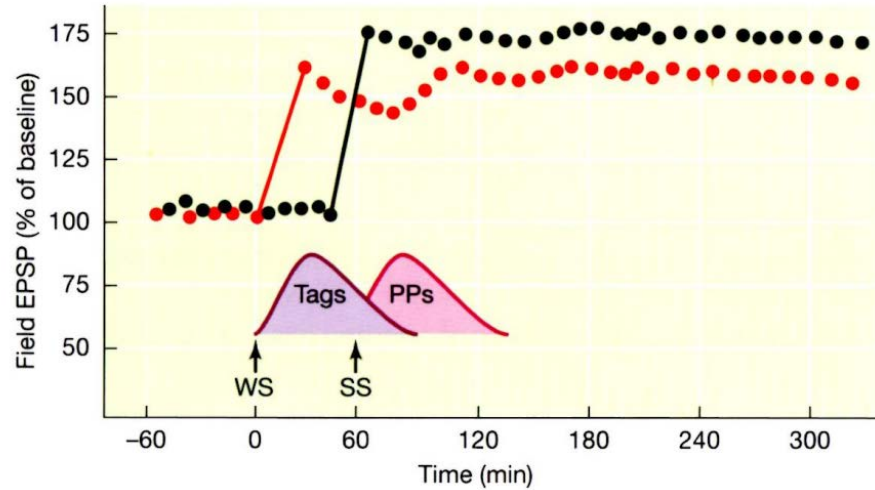
• Μόνον Σήμανση



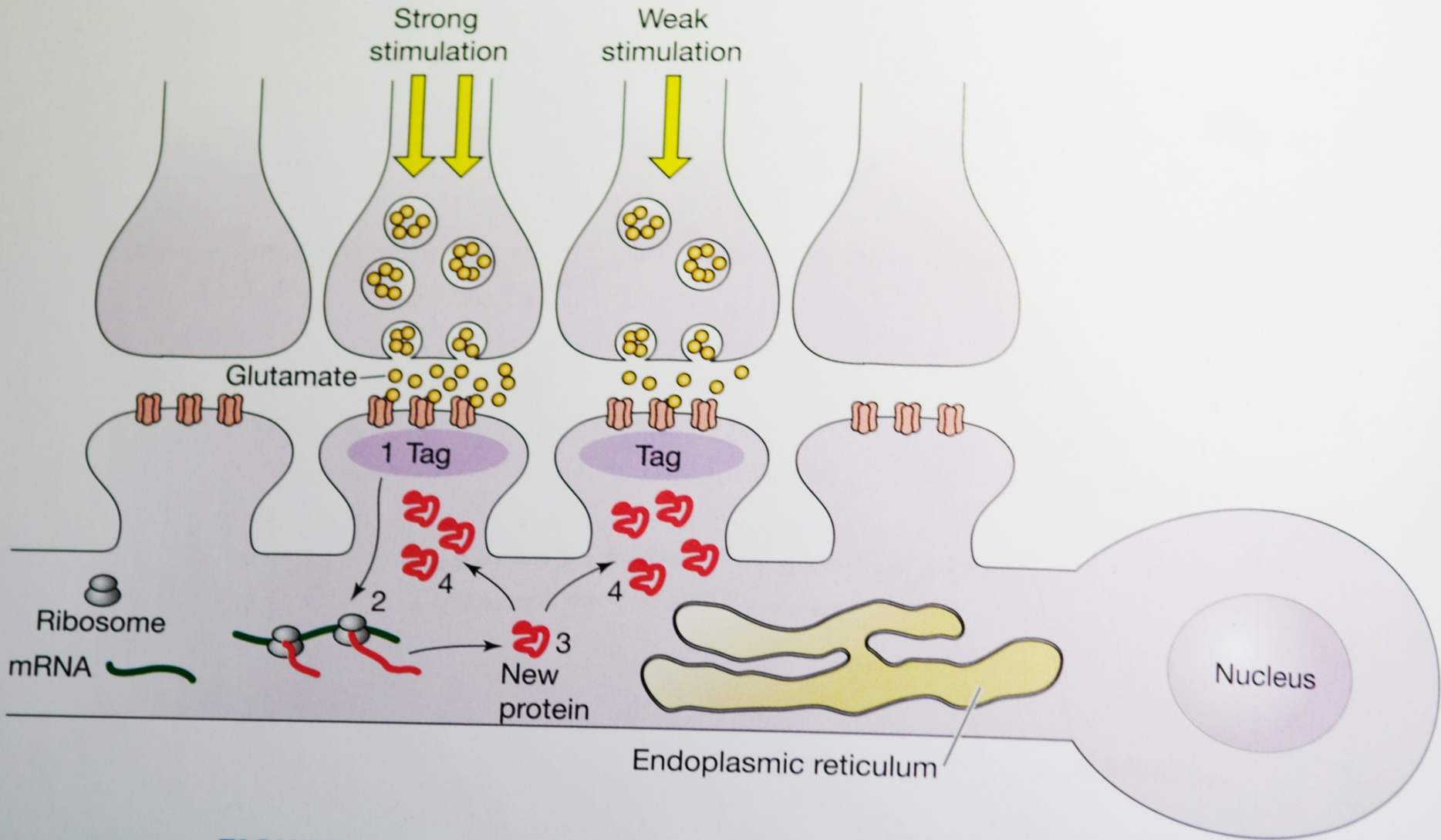
• Επαγωγή γενομικών προϊόντων & (ακολουθως) Σήμανση



• Σήμανση & (ακολουθως) Επαγωγή γενομικών προϊόντων



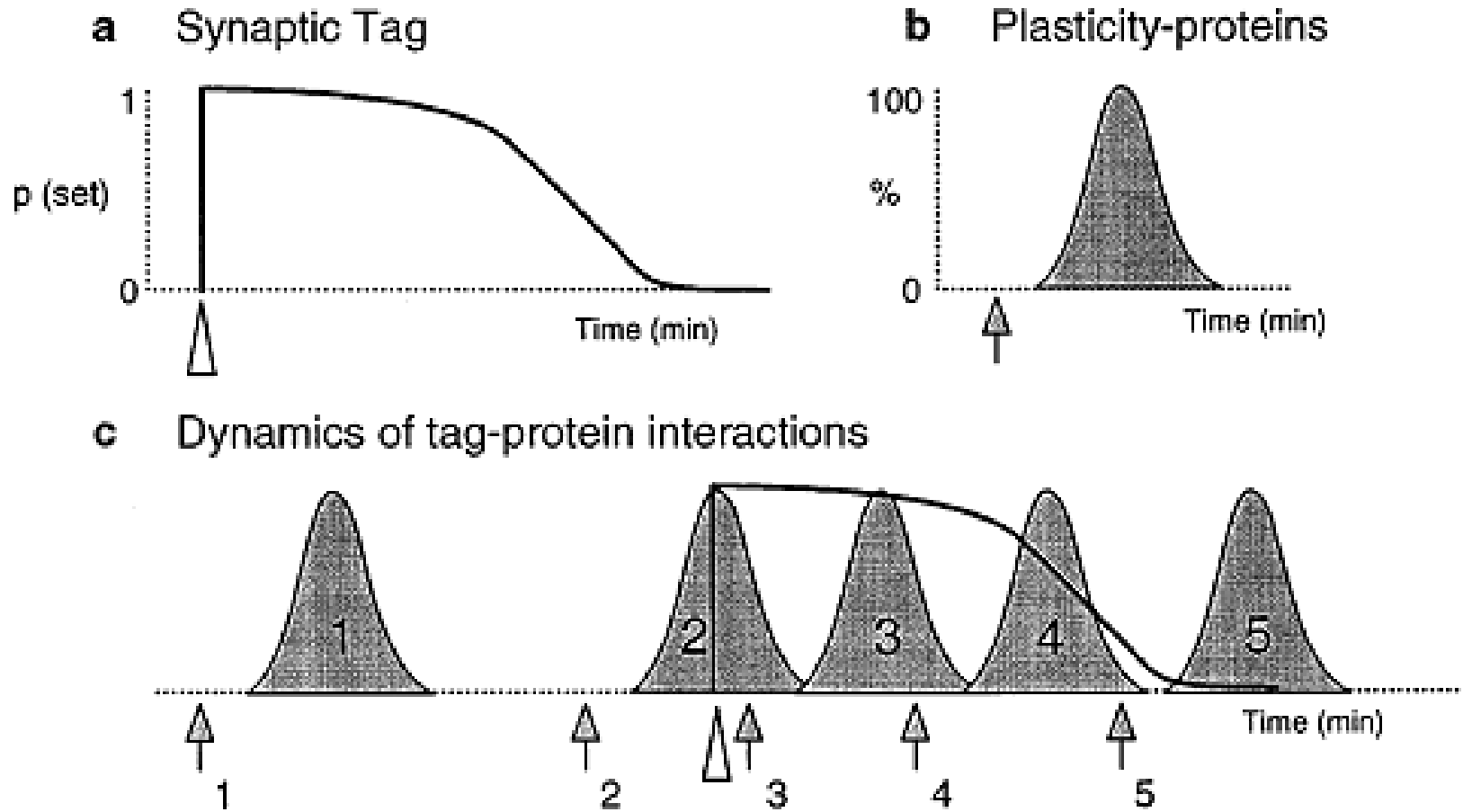
Υπόθεση Συναπτικής Σήμανσης



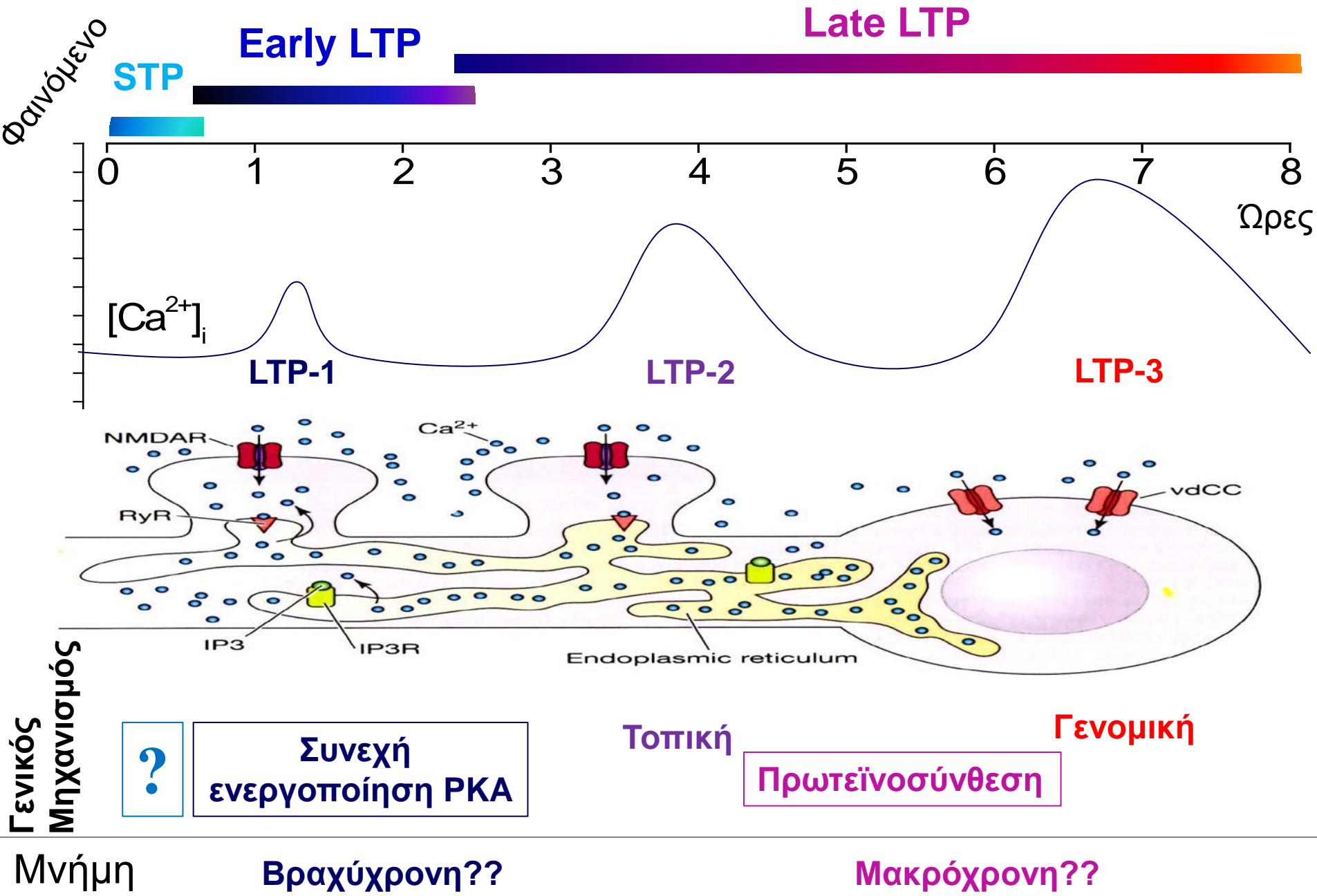
Συσχετισμός μεταξύ συναπτικής σήμανσης και συνειρμικότητας ?

Συσχετισμός μεταξύ γενομικής σηματοδότησης και μνημονικής εξειδίκευσης ?

Η υπόθεση της συναπτικής “σήμανσης”



Συσχετισμός μεταξύ έντασης ενεργοποίησης, $[Ca^{2+}]_i$ και διάρκειας LTP



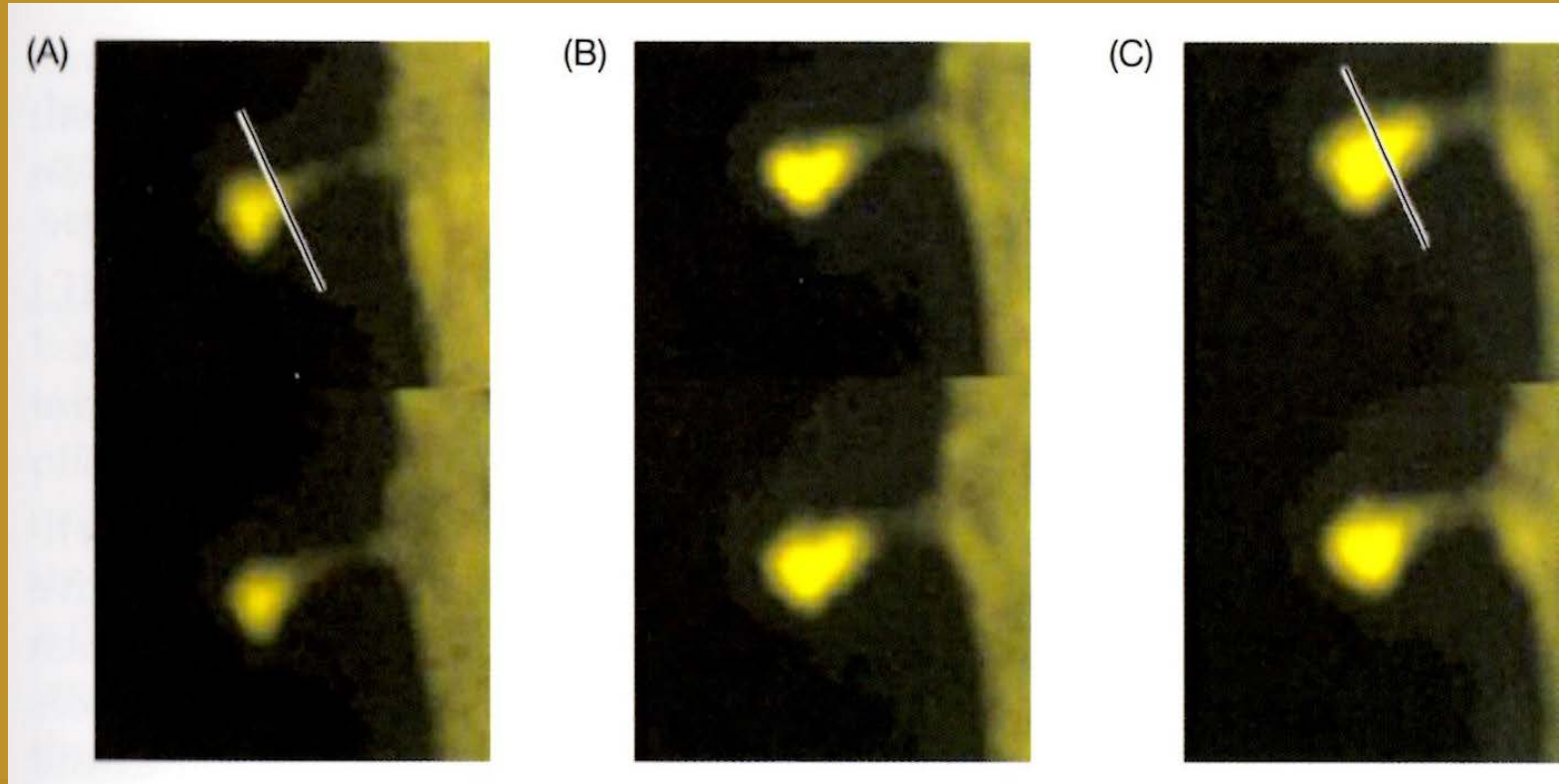
Οι πλαστικές αλλαγές

μπορούν να περιλαμβάνουν

και δομικές μεταβολές της σύναψης

Πριν το ερεθισμό

Μερικά λεπτά μετά τον ερεθισμό



Φωσφορίζουσα F-ακτίνη

Η συναπτική δραστηριότητα επάγει δομικές αλλαγές στην σύναψη

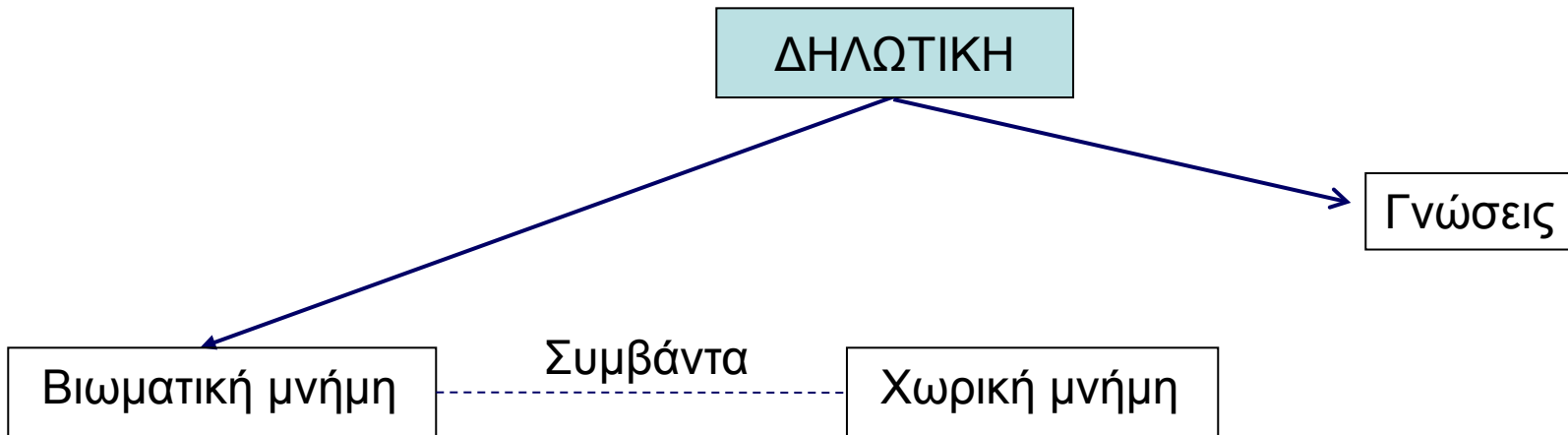
Και μετά την LTP, τι?

Πως συνδέεται η LTP με την μνήμη?

Από την συμπεριφορά στα μόρια

&

Από τα μόρια στην συμπεριφορά



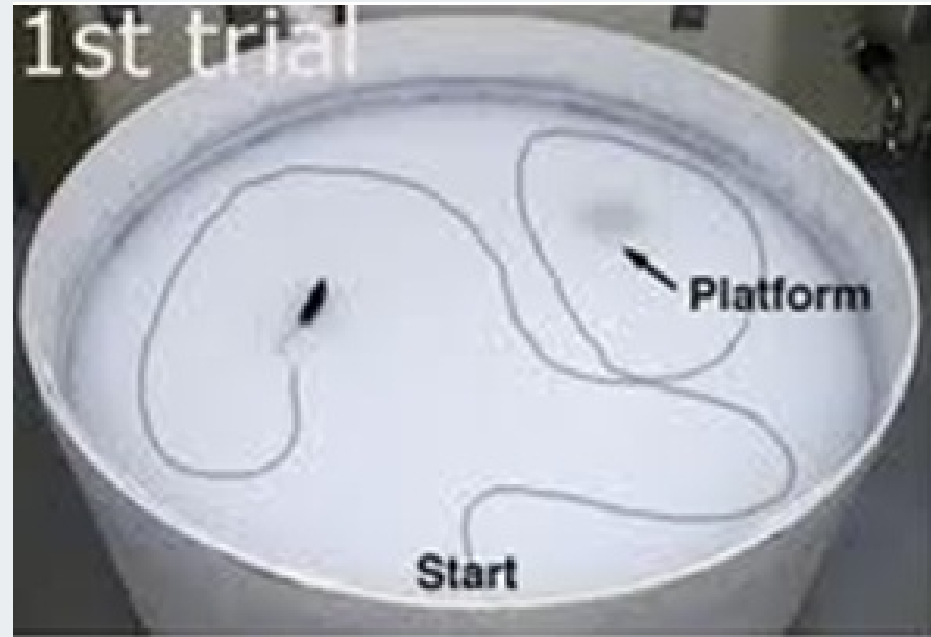
□ Πειραματόζωα: Η Χωρική Μνήμη Αναφοράς εξαρτάται από τον Ιππόκαμπο

➤ Πλοήγηση στο χώρο

1980'

Υδάτινος λαβύρινθος
(Water maze)

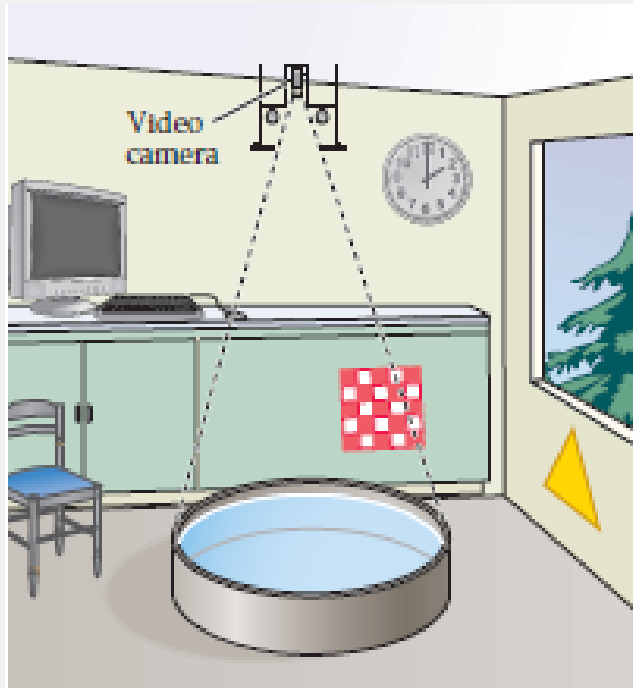
Richard Morris



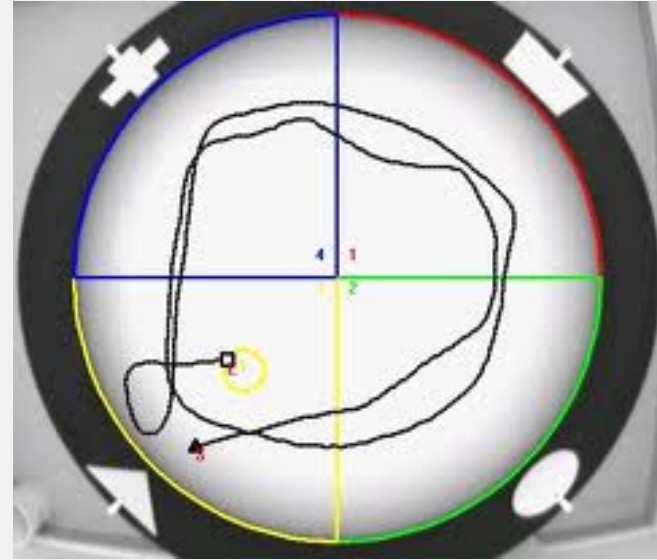
□ Το ζώο αναζητά να απομακρυνθεί από το νερό πάνω σε μία αφανή
εξέδρα την οποία μπορεί να εντοπίσει μόνον μέσω χωρικής μνήμης.

□ Η Χωρική Μνήμη Αναφοράς εξαρτάται από τον Ιππόκαμπο

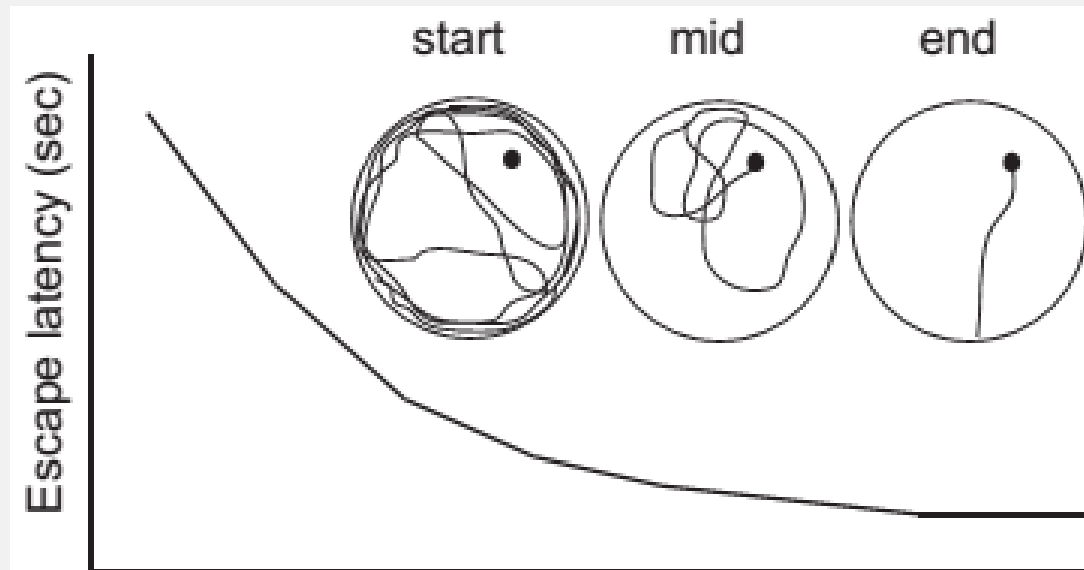
➤ Πλοήγηση στο χώρο



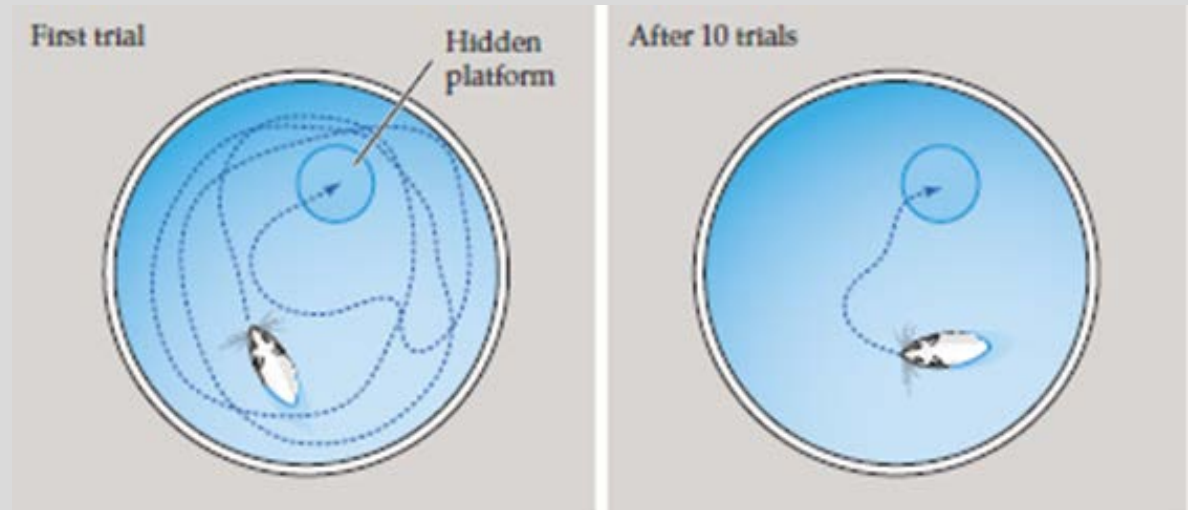
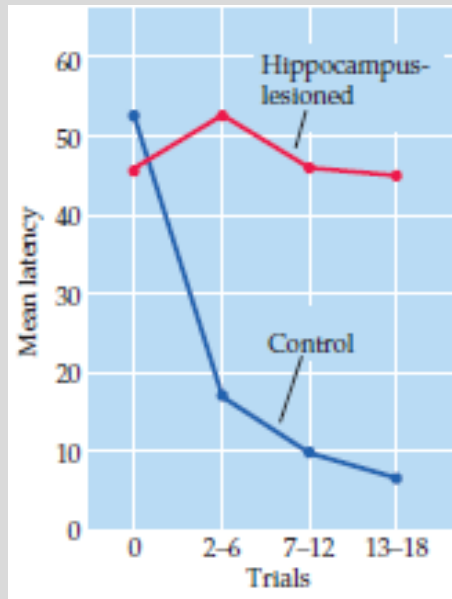
Υδάτινος λαβύρινθος
(Water maze)



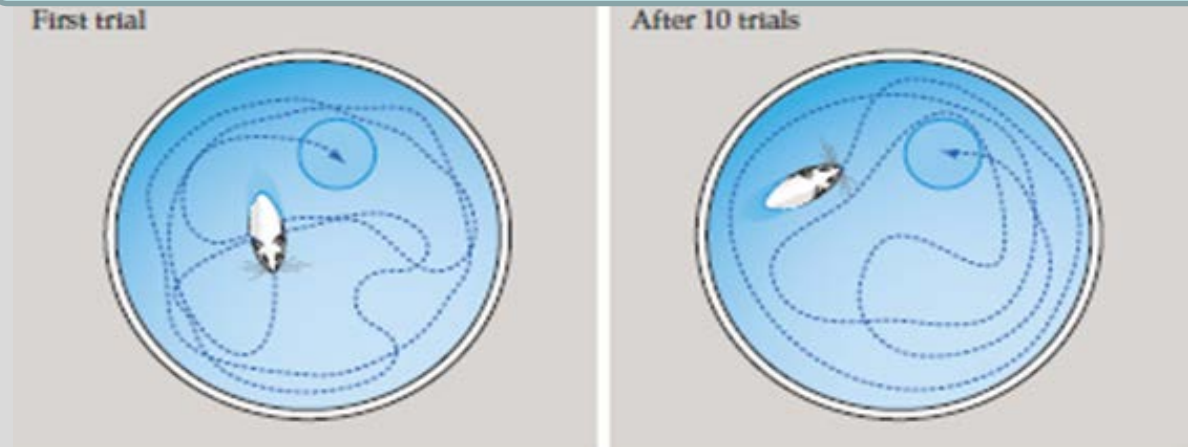
□ Το ζώο μαθαίνει να βρίσκει την πλατφόρμα (που δεν βλέπει) μετά από σύντομη εκπαίδευση μέσω της χωρικής μάθησης.



Η Χωρική Μνήμη (Αναφοράς) εξαρτάται από τον Ιππόκαμπο



Με βλάβη στον ιππόκαμπο

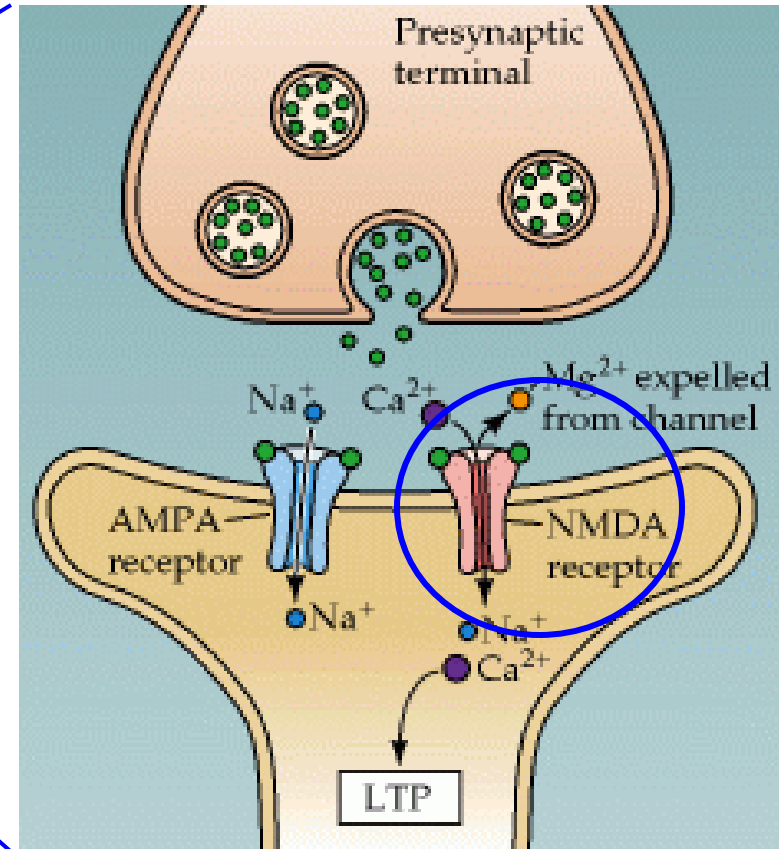
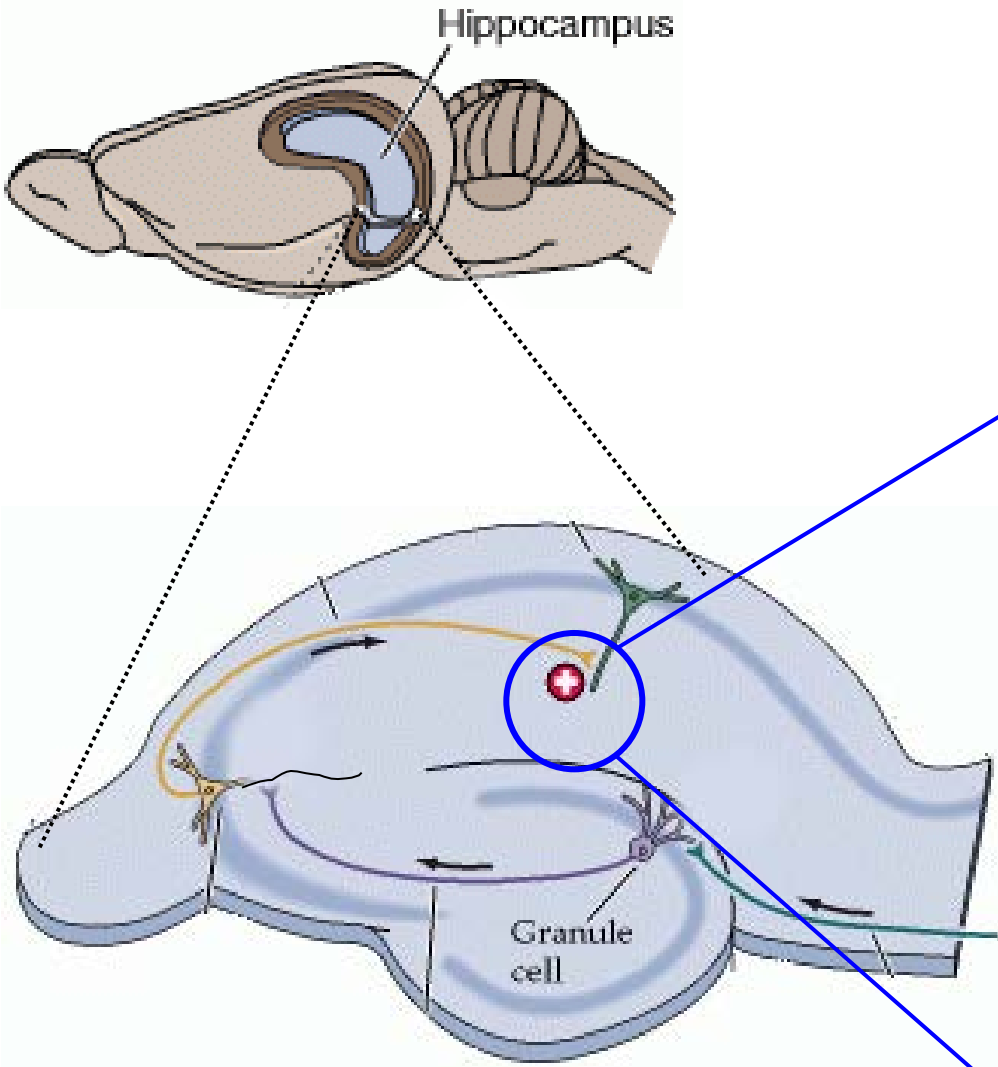


Πρόβλεψη:

η ακεραιότητα του
ιπποκάμπου απαιτείται
για την πλοήγηση...

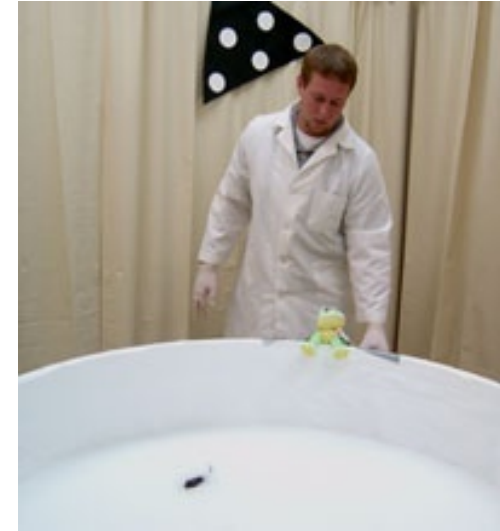
Ο ιππόκαμπος απαιτείται και στην εκμάθηση (κωδικοποίηση)
και στην συγκράτηση (ανάκληση) ⇒ απαιτείται συνεχώς!

Συναπτική επικοινωνία μεταξύ των νευρώνων στον Ιππόκαμπο & υποδοχείς NMDA.



Η Χωρική Μάθηση & Μνήμη εξαρτάται από τον Ιππόκαμπο

☐ Συσχέτιση Υποδοχέων **NMDA** & Χωρικής Μνήμης Μνήμη & Συναπτική Διαβίβαση

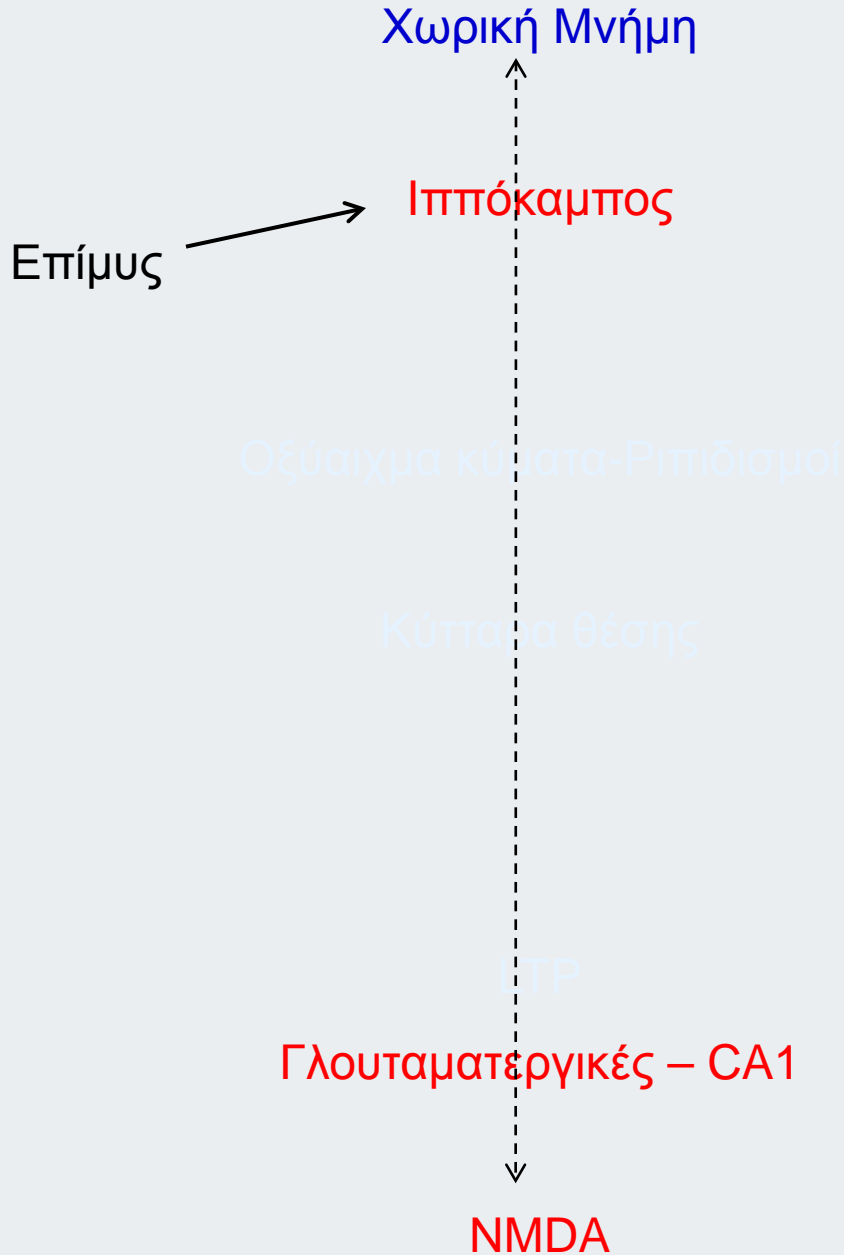


Μάρτυρας (Control)

D,L-AP5:
Ανταγωνιστής συναπτικών
υποδοχέων NMDA



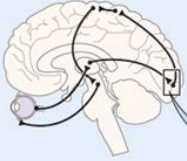
Αποκλεισμός των υποδοχέων **NMDA**
διαταράσσει την χωρική μνήμη



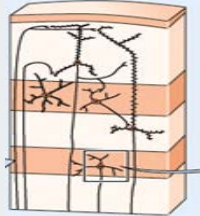
Συμπεριφορά



Εγκεφαλικές περιοχές

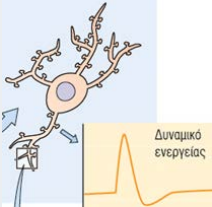


Εκτεταμένα νευρωνικά δίκτυα



Τοπικά νευρωνικά δίκτυα

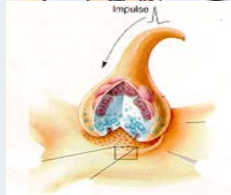
Κύτταρα



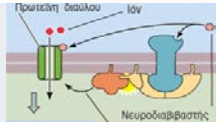
Μικρο-δίκτυα



Συνάψεις



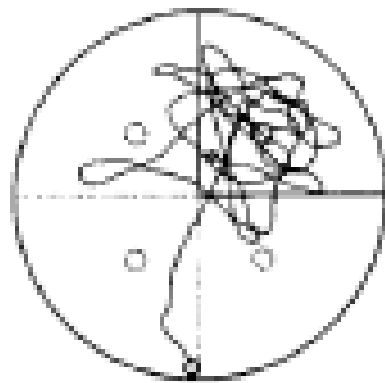
Μόρια



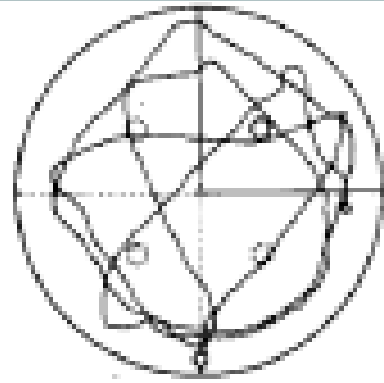
□ Η χωρική μνήμη απαιτεί ενεργοποίηση του υποδοχέα NMDA

Συμπεριφορά

Μάρτυρας (Control)

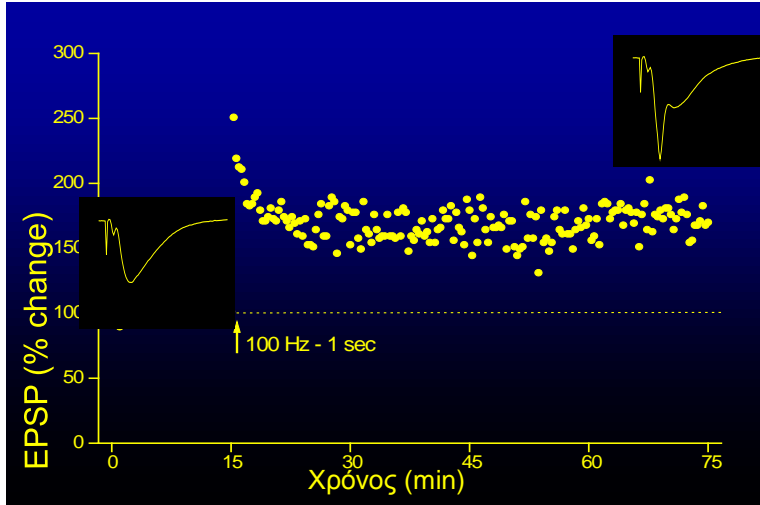


Αποκλειστής συναπτικών Υποδοχέων NMDA



□ Η μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση απαιτεί ενεργοποίηση του υποδοχέα NMDA

Σύναψη

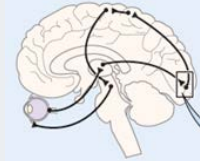


Έκδηλη Μνήμη
Χωρική Μνήμη

Συμπεριφορά

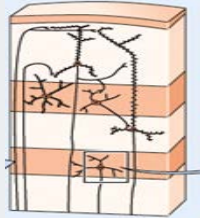


Εγκεφαλικές περιοχές

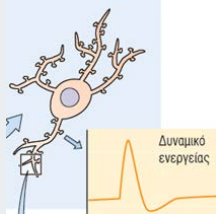


Εκτεταμένα νευρωνικά δίκτυα

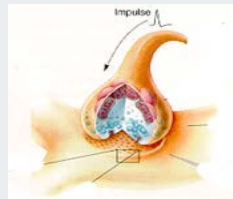
Τοπικά νευρωνικά δίκτυα



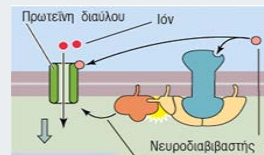
Κύτταρα



Συνάψεις



Μόρια



H.M.

Ιππόκαμπος - Νεοφλοιός

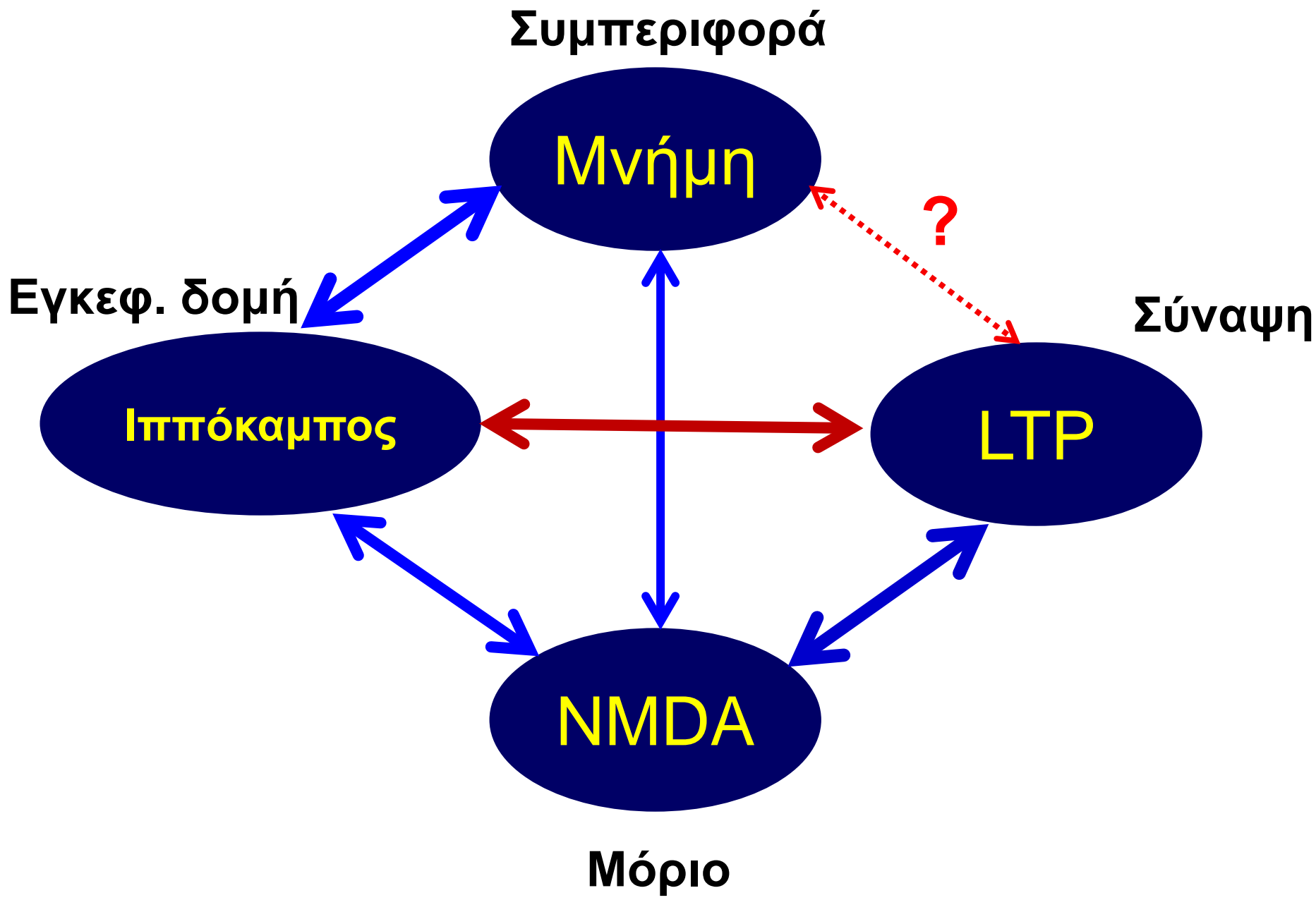
Συστημική Παγίωση

Οξύαιχμα κύματα-Ριπιδισμοί

Κύτταρα θέσης

LTP

NMDA



Σχέσεις LTP με Μνήμη

Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η μάθηση-μνήμη ακολουθείται από μακρόχρονες αλλαγές στην συναπτική διαβίβαση.

Απαιτείται πολλή πειραματική δουλειά προκειμένου να υπάρξει πιο στενή σύνδεση μεταξύ των συναπτικών αλλαγών και του τρόπου με τον οποίο ο εγκέφαλος πραγματοποιεί το φαινόμενο της μνήμης.

Η Μακρόχρονη Συναπτική

Ενδυνάμωση/Καταστολή αποτελεί το πιο
αποδεκτό πρότυπο κυτταρικής μεταβολής
που στηρίζει την μνήμη

Η Μακρόχρονη Συναπτική

Ενδυνάμωση/Καταστολή

ΔΕΝ ταυτίζεται με την μνήμη

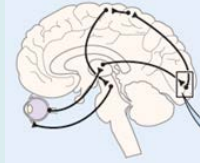
Βιωματική Μνήμη

Συμπεριφορά



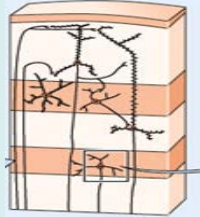
Ιππόκαμπος - Νεοφλοιός

Εγκεφαλικές περιοχές



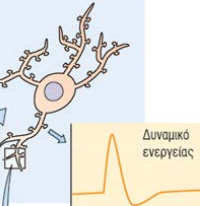
Συστημική Παγίωση

Εκτεταμένα νευρωνικά δίκτυα



Οξύαιχμα κύματα-Ριπιδισμοί

Τοπικά νευρωνικά δίκτυα



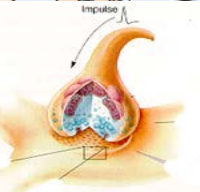
Κύτταρα

Κύτταρα



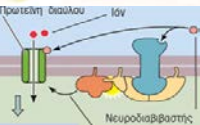
LTP

Μικρο-δίκτυα



NMDA

Συνάψεις



Μόρια

Τέλος Ενότητας

Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στο πλαίσιο του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Πατρών**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο την αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Σημείωμα Αναφοράς

Copyright Πανεπιστήμιο Πατρών, Κωνσταντίνος Παπαθεοδωρόπουλος 2015. Κωνσταντίνος Παπαθεοδωρόπουλος. «Νευροβιολογία των Μνημονικών Λειτουργιών. Μακρόχρονη Συναπτική Πλαστικότητα». Έκδοση: 1.0. Αθήνα 2015. Διαθέσιμο από τη δικτυακή διεύθυνση: <https://eclass.upatras.gr/courses/MED845/>



Σημείωμα Αδειοδότησης

Το παρόν υλικό διατίθεται με τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons Αναφορά Δημιουργού 3.0 [1] ή μεταγενέστερη, Διεθνής Έκδοση. Εξαιρούνται τα αυτοτελή έργα τρίτων π.χ. φωτογραφίες, διαγράμματα κ.λ.π., τα οποία εμπεριέχονται σε αυτό και τα οποία αναφέρονται μαζί με τους όρους χρήσης τους στο «Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων».



[1] <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Ως **Μη Εμπορική** ορίζεται η χρήση:

- που δεν περιλαμβάνει άμεσο ή έμμεσο οικονομικό όφελος από την χρήση του έργου, για το διανομέα του έργου και αδειοδόχο
- που δεν περιλαμβάνει οικονομική συναλλαγή ως προϋπόθεση για τη χρήση ή πρόσβαση στο έργο
- που δεν προσπορίζει στο διανομέα του έργου και αδειοδόχο έμμεσο οικονομικό όφελος (π.χ. διαφημίσεις) από την προβολή του έργου σε διαδικτυακό τόπο

Ο δικαιούχος μπορεί να παρέχει στον αδειοδόχο ξεχωριστή άδεια να χρησιμοποιεί το έργο για εμπορική χρήση, εφόσον αυτό του ζητηθεί.

Διατήρηση Σημειωμάτων

Οποιαδήποτε αναπαραγωγή ή διασκευή του υλικού θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- το Σημείωμα Αναφοράς
- το Σημείωμα Αδειοδότησης
- τη δήλωση Διατήρησης Σημειωμάτων
- το Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων (εφόσον υπάρχει)

μαζί με τους συνοδευόμενους υπερσυνδέσμους.



Σημείωμα Χρήσης Έργων Τρίτων

Το Έργο αυτό κάνει χρήση των ακόλουθων έργων:

- Boron & Bulraep (2006) Ιατρική Φυσιολογία, Πασχαλίδης.
- Byrne & Roberts, (2004) From Molecules to Networks, Elsevier.
- Kandel et al., (2000) Principles of Neural Sciences, 4th edition. McGraw-Hill Companies, Inc.
- Purves et al. (2004) Neuroscience, 3rd edition. Sinauer Associates Inc.
- Raymond (2007) LTP forms 1, 2 and 3: different mechanisms for the “log” in long-term potentiation. Trends In Neurosci:30, 167-175.
- Rudy (2008) Neurobiology of Learning and Memory, 1st edition, Sinauer Associates.
- Frey & Morris (1998) Weak before strong dissociating synaptic tagging and plasticity-factor accounts of late-LTP. Neuropharmacology:37, 545-552.

