

## Μάθημα 8<sup>ο</sup>: ΣΥΝΑΠΤΙΚΗ ΠΛΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

### Η δυναμική των συνάψεων

Κυτταρικοί και μοριακοί μηχανισμοί μάθησης και μνήμης:

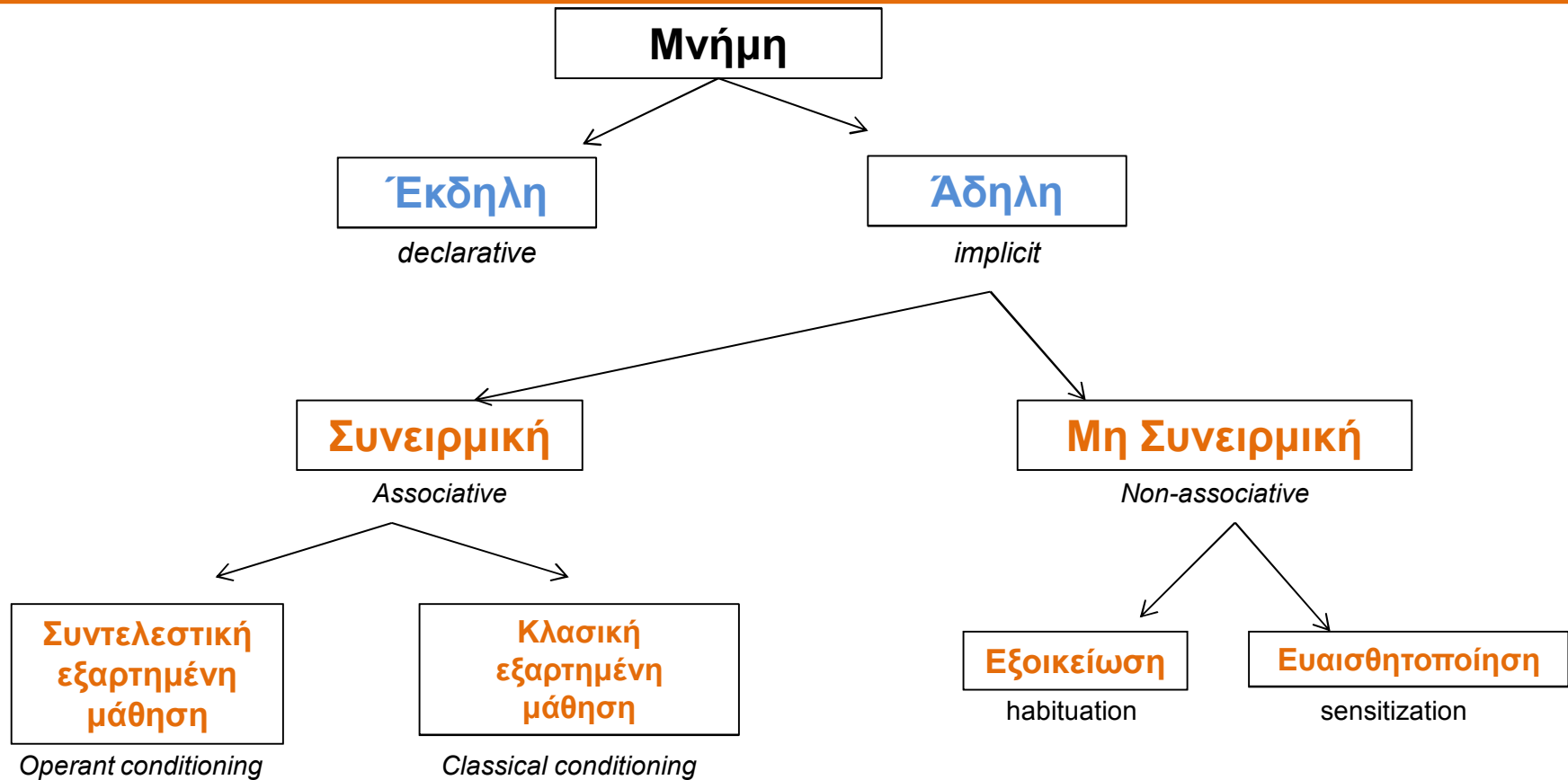
Οι μοριακοί μηχανισμοί της άδηλης, μη-συνειρμικής μνήμης

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
  - 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
        - Από τη βραχυπρόθεσμη στη μακροπρόθεσμη άδηλη μνήμη (ευαισθητοποίηση): μοριακοί μηχανισμοί

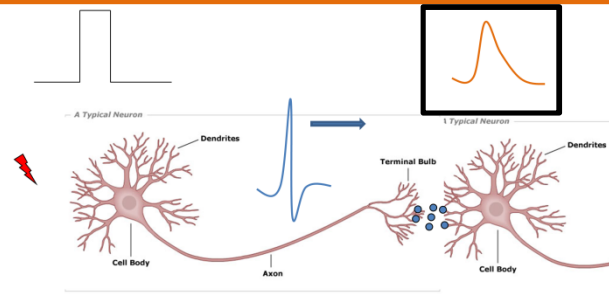


- B.F. Skinner
- μάθηση μέσω δοκιμής και λάθους (learning through trial and error)

- Ivan Pavlov (τέλη 19<sup>ου</sup> αιώνα)
- εξαρτημένο ερέθισμα (πχ ήχος από καμπανάκι)
- μη εξαρτημένο ερέθισμα (πχ τροφή (ευχάριστο) ή ηλεκτρικό ερέθισμα (δυσάρεστο))

# 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:

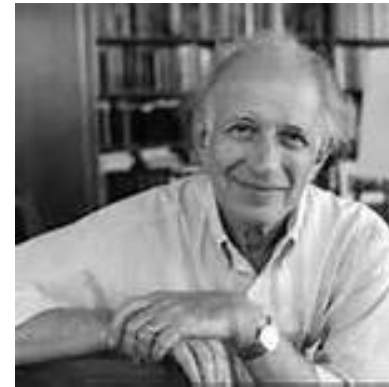
(α) εξοικείωση  
(β) ευαισθητοποίηση



## Μάθηση:

- τροποποίηση της συμπεριφοράς
- τροποποίηση νευρωνικών δικτύων
- αλλαγές στο πρότυπο των σημάτων που διαβιβάζονται μέσω των συνάψεων των νευρωνικών δικτύων του εγκεφάλου

- 1968: **Synaptic plasticity**: linking learning behavior and synapses (Kandel and Spencer)

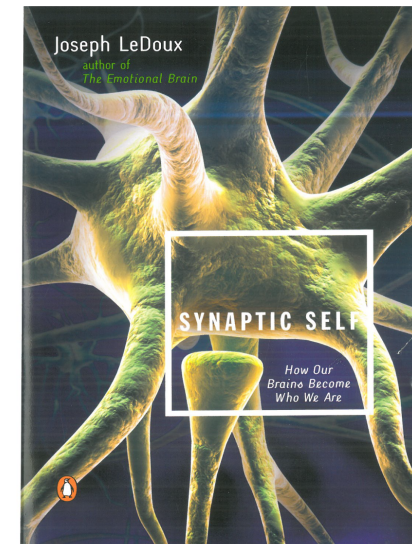


Eric Kandel  
(1929–)



Alden Spencer  
(1931–1977)

Two years later, Spencer and Eric Kandel<sup>17</sup> took an important conceptual step, one that helped close the gap left open by Thompson and Spencer—the gap between behavioral learning and synapses. In their cellular-connection paper (chap. 5), they proposed that changes in synapses induced by learning could be identified if a simple behavior was studied in an animal with a simple nervous system. Cats, rats, or other mammals, whose behavior was more relevant to humans, simply had too many neurons and too many synapses to be studied effectively. Lower vertebrates or, better yet, invertebrates were in their view more suitable subjects.



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

- ~ 1968: **Synaptic plasticity**: linking learning behavior to synapses in invertebrates (Aplysia )

Kandel and other researchers followed this approach and went on to identify the synaptic basis of several forms of learning in the nervous system of invertebrate species.<sup>18</sup> Especially notable was their ability to pursue synaptic plasticity all the way down to the level of specific molecules required to make memory last. Though truly groundbreaking from the point of view of a biological analysis of a behaviorally relevant form of neural plasticity, it was long unclear how, if at all, this work on lowly creatures like snails might apply to mammals.



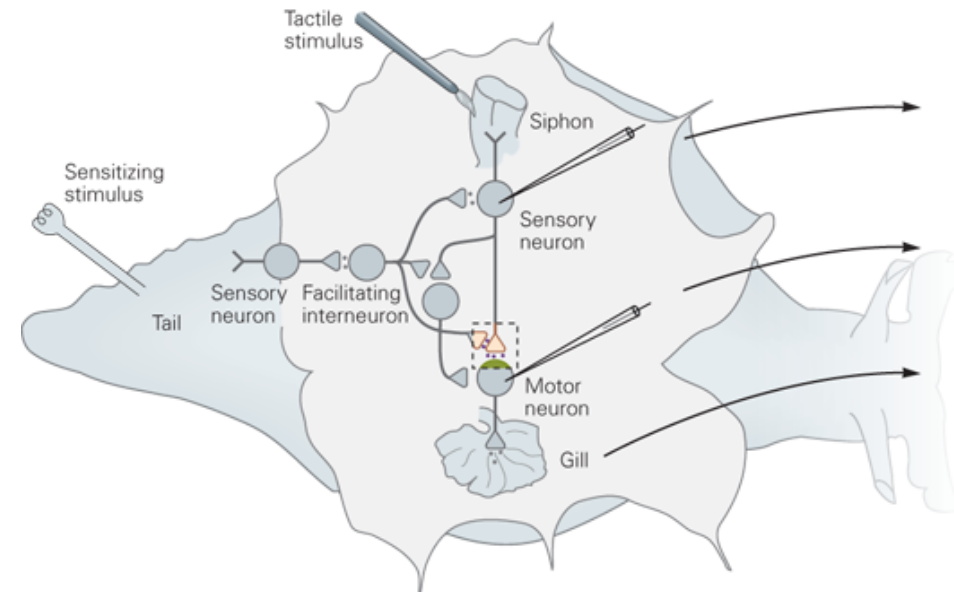
Joseph LeDoux (2002): *Synaptic Self*. Κεφάλαιο 6: Small change

*Aplysia californica*

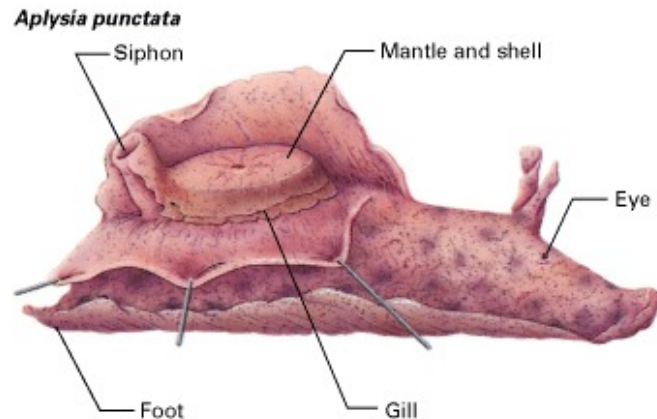
# Το αντανακλαστικό της απόσυρσης στο σαλιγκάρι *Aplysia*

## Το δίκτυο:

- **σιφώνιο**: όργανο αναπνοής που εντοπίζεται στην κορυφή των βραγχίων (αισθητικό όργανο)
- **αισθητικός** (προσαγωγός) νευρώνας που συνδέεται μονοσυναπτικά με το **κινητικό νευρώνα**
- Κινητικός νευρώνας νευρώνει **βράγχια**



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



Το θαλάσσιο σαλιγκάρι *Aplysia punctata*  
Lodish et al. Molecular Cell Biology, 4<sup>th</sup>  
edition, 2000

12/12/2018

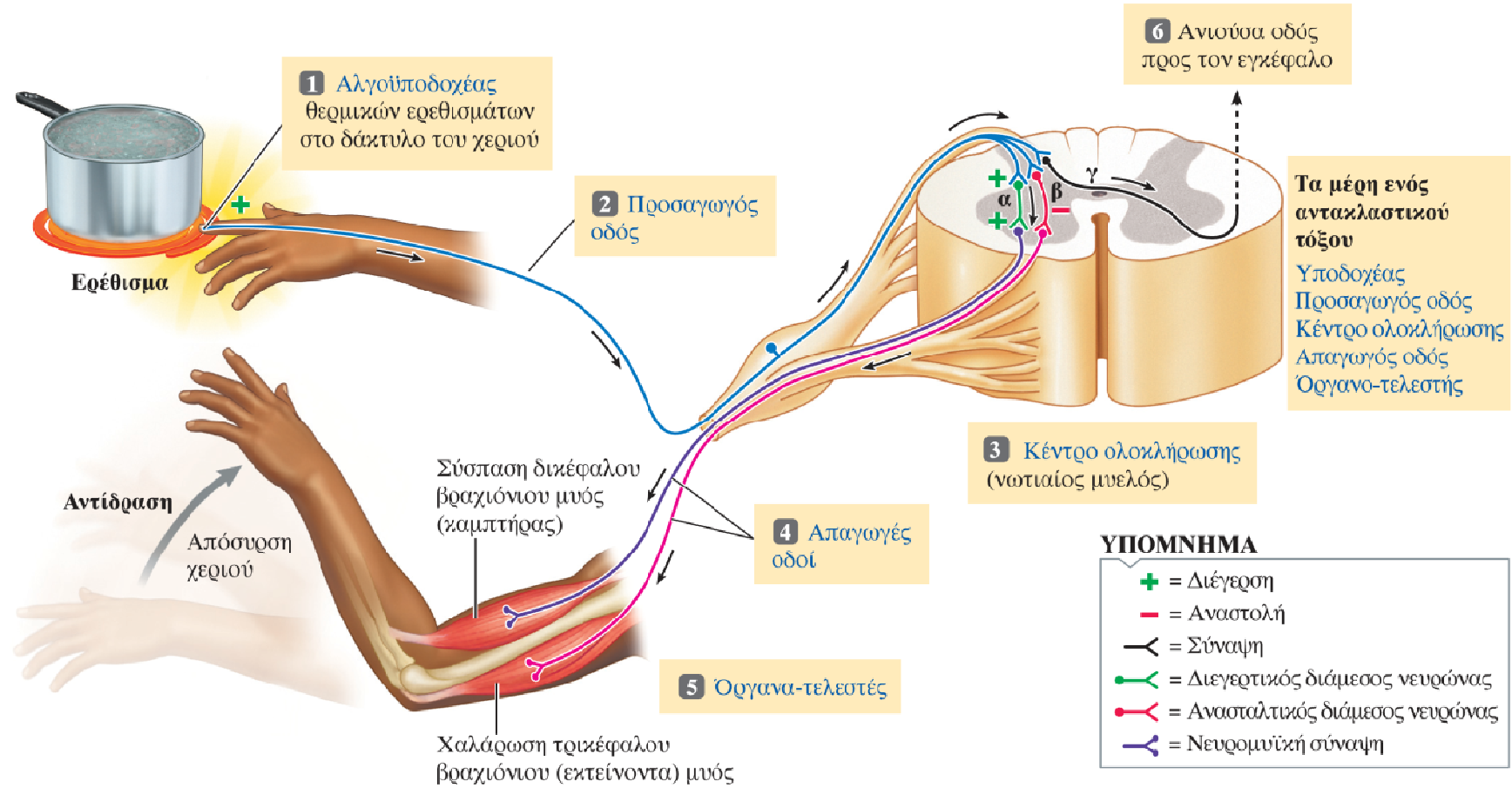
Μοριακή Φυσιολογία-Νευροβιολογία

7

## Η συμπεριφορά:

- απτικό ερέθισμα στο σιφώνιο προκαλεί αντανακλαστική απόσυρση

# Το αντανακλαστικό της απόσυρσης στον άνθρωπο



Εικ. 5-31. Lauralee Sherwood: Εισαγωγή στη Φυσιολογία του Ανθρώπου, Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2016



# Το αντανακλαστικό της απόσυρσης στο σαλιγκάρι *Aplysia*

## Η συμπεριφορά:

- απτικό ερέθισμα στο σιφώνιο προκαλεί αντανακλαστική απόσυρση



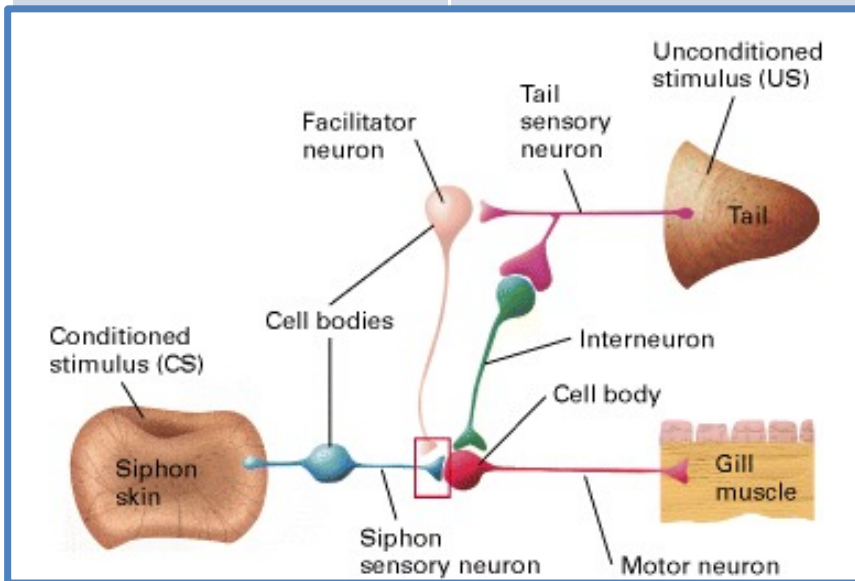
*Aplysia californica*



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

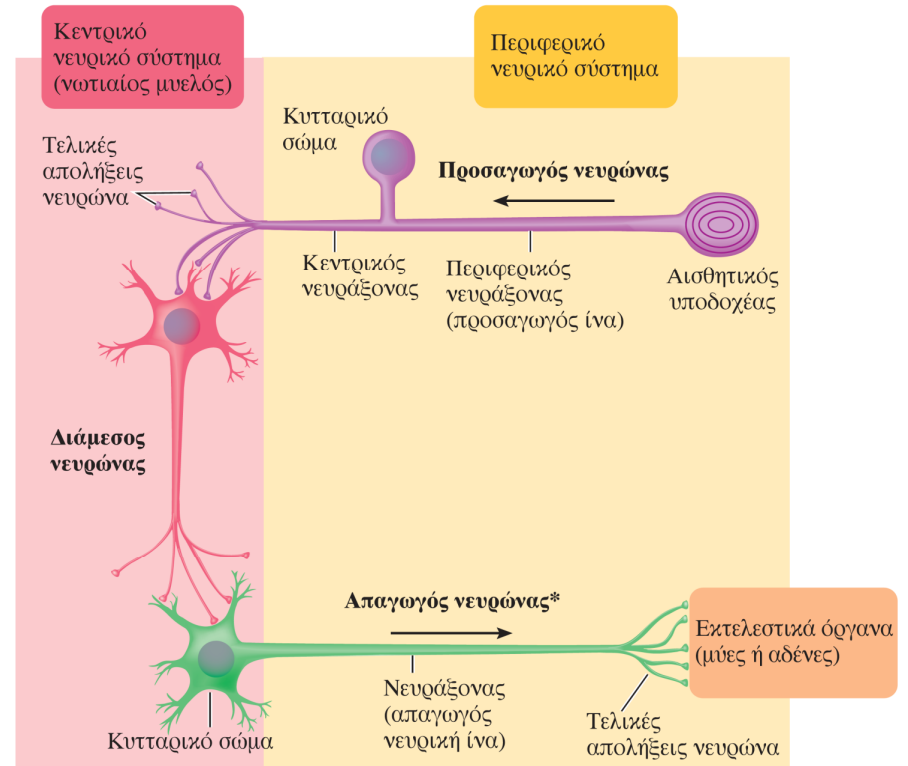
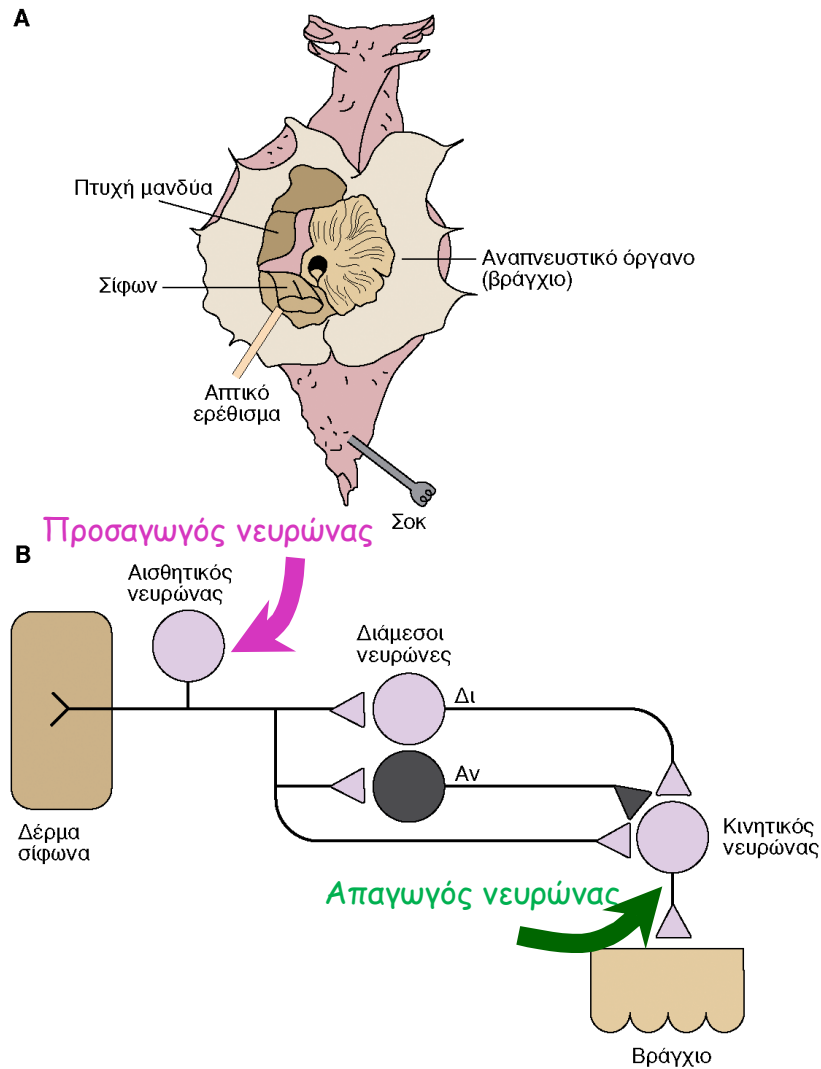
# Το αντανακλαστικό της απόσυρσης στο σαλιγκάρι *Aplysia*

	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 <b>META</b> 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*, 4<sup>th</sup> edition, 2000

# Το νευρωνικό δίκτυο του αντανακλαστικού της απόσυρσης στο σαλιγκάρι *Aplysia*



\*Οι απαγωγικοί οδοί του αυτόνομου νευρικού συστήματος που μεταφέρουν τις εντολές του ΚΝΣ στα εκτελεστικά όργανα περιλαμβάνουν δύο νευρώνες.

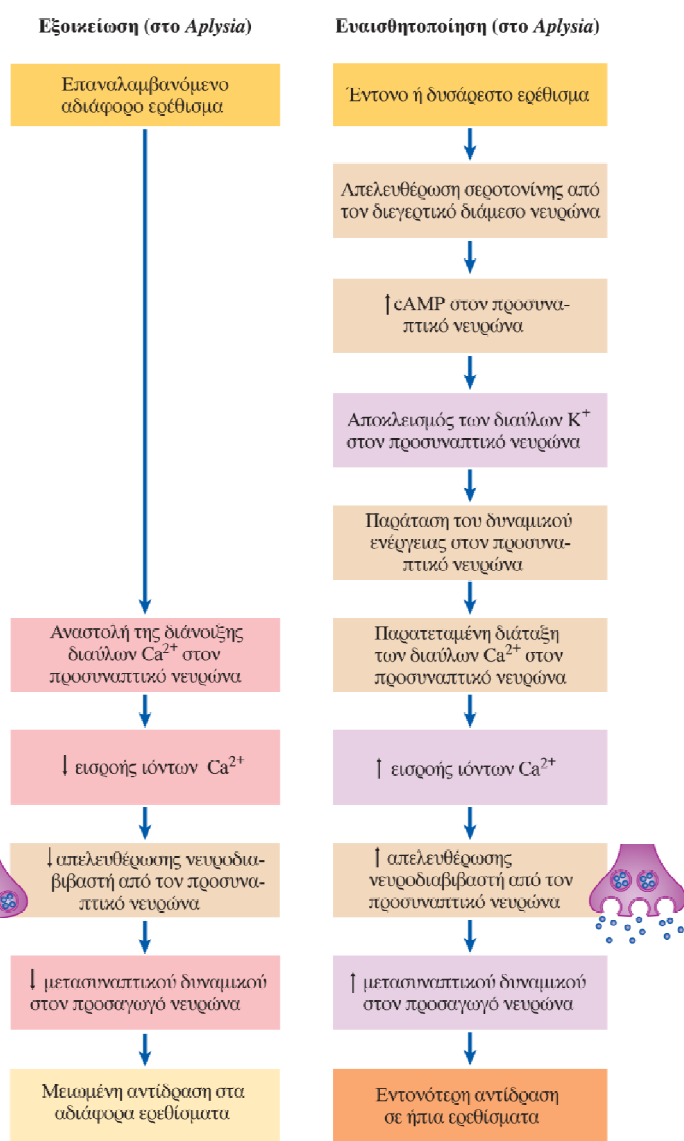
## Δομή και εντοπισμός των τριών λειτουργικών τύπων νευρώνων.

Εικ. 5-2. Lauralee Sherwood: Εισαγωγή στη Φυσιολογία του Ανθρώπου, Ακαδημαϊκές Εκδόσεις 2016

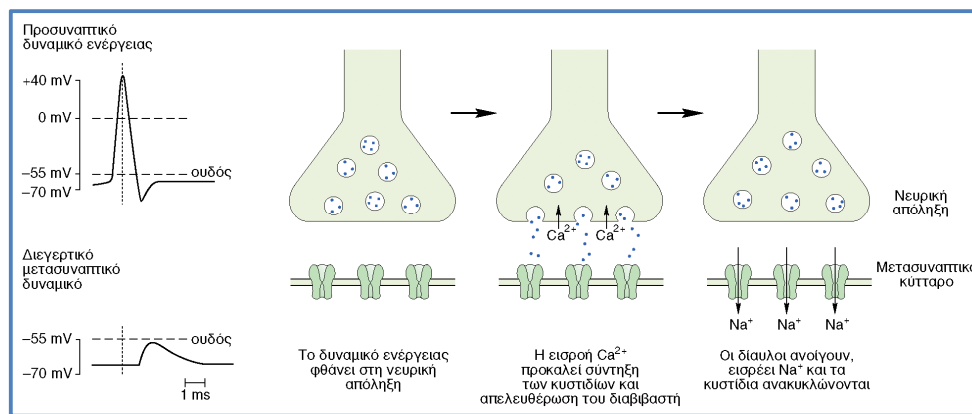
Εικ. 36-1. Kandel, Schwartz and Jessell: Νευροεπιστήμη και Συμπεριφορά. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης (2011).

# 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.

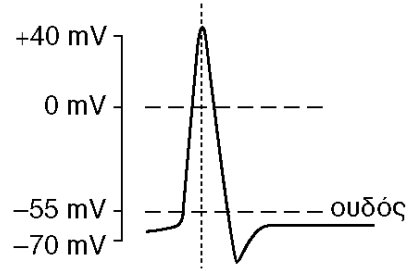


Kandel, Schwartz and Jessell: Νευροεπιστήμη και Συμπεριφορά. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης (2011)

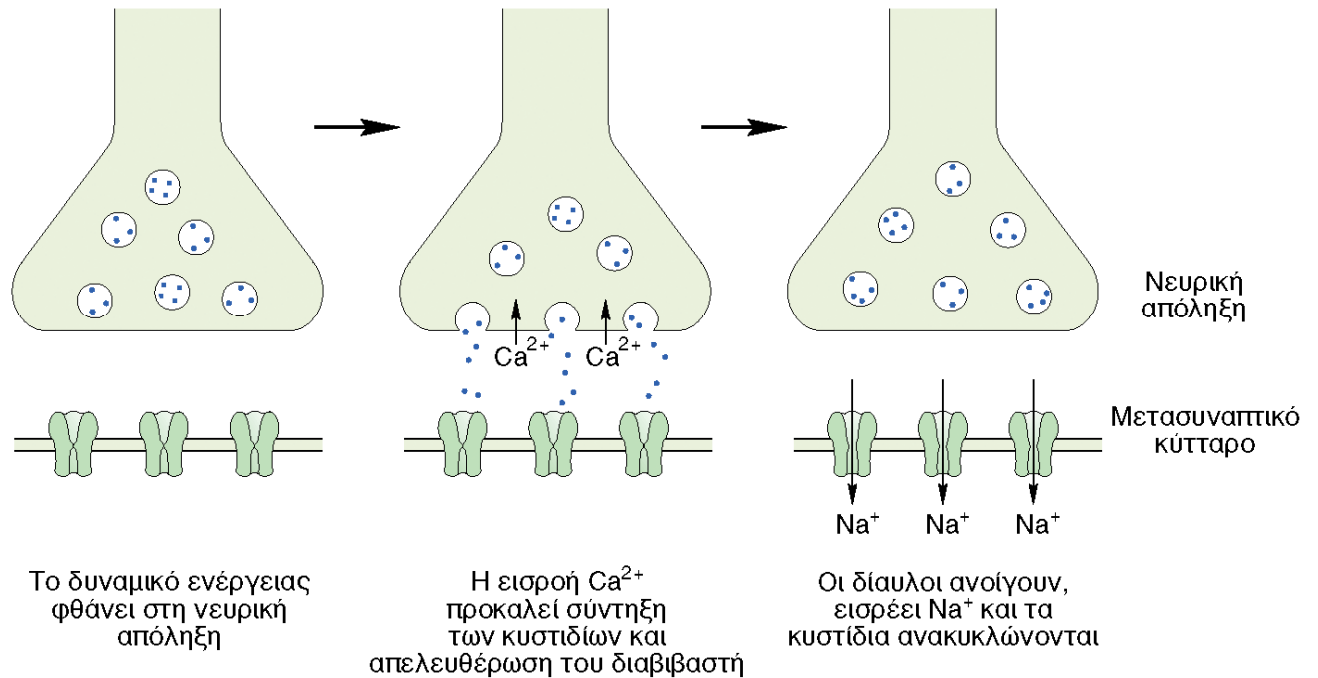
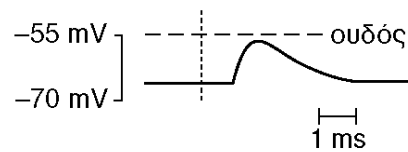


# Τα γεγονότα της συναπτικής νευροδιαβίβασης

Προσυναπτικό δυναμικό ενέργειας



Διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό

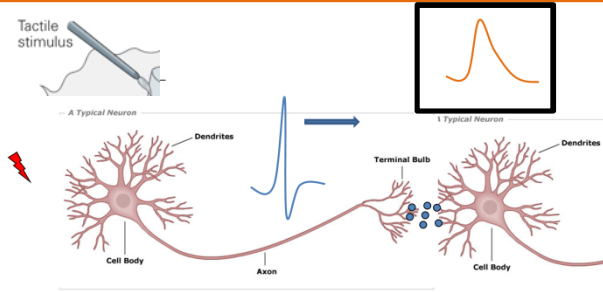


Kandel, Schwartz and Jessell: Νευροεπιστήμη και Συμπεριφορά. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης (2011)

# ΕΞΟΙΚΕΙΩΣΗ

# Νευροβιολογία της Μάθησης και Μνήμης: ΕΞΟΙΚΕΙΩΣΗ

Τυπική απόκριση



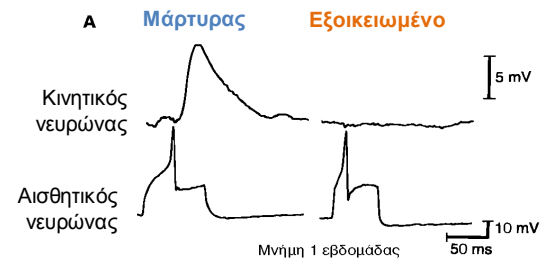
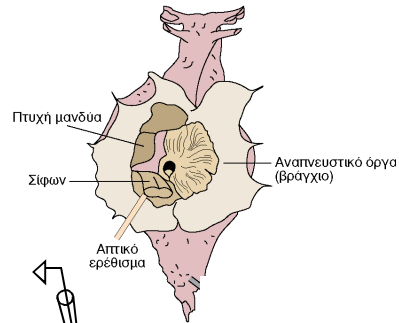
ΠΡΙΝ

Τεχνητή (πείραμα)

παρέμβαση ?

Φυσική  
= νευροβιολογικές  
διεργασίες μάθησης

A



Αποτέλεσμα/  
«αποτύπωμα»

μνήμη

Άδηλη

Συνειρμική

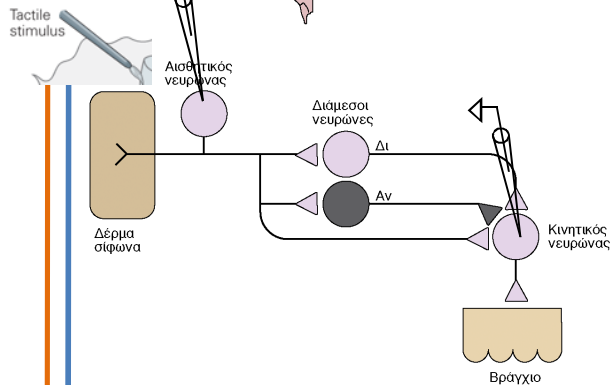
Μη συνειρμική

Παραδείγματα:

(α) κλασική εξαρτημένη  
(β) συντελεστική  
εξαρτημένη

Παραδείγματα:

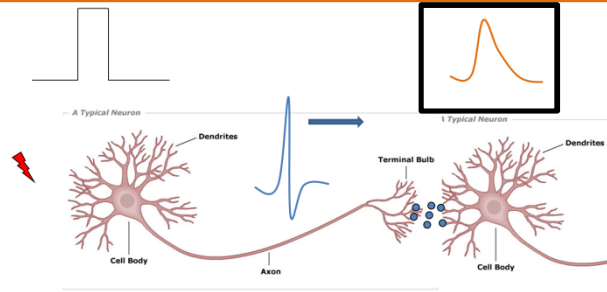
(α) εξοικείωση  
(β) ευαισθητοποίηση



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

Αδηλη

Συνειρμική

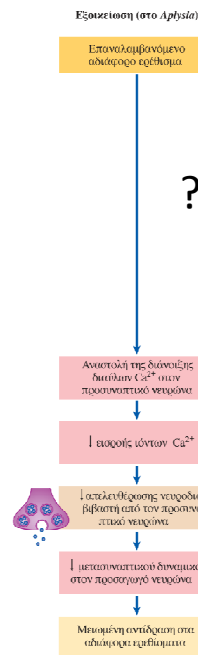
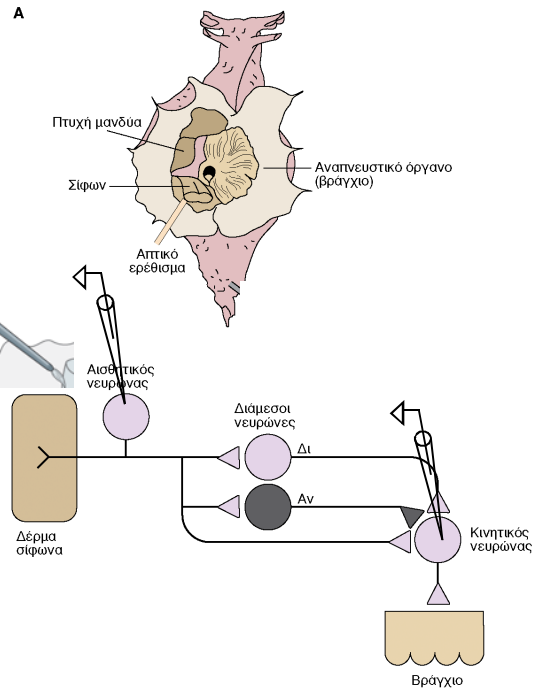
Μη συνειρμική

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).

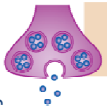
# Εξοικείωση στο σαλιγκάρι *Aplysia*

Εξοικείωση (στο *Aplysia*)

Επαναλαμβανόμενο  
αδιάφορο ερέθισμα

Αναστολή της διάνοιξης  
διαύλων  $Ca^{2+}$  στον  
προσυναπτικό νευρώνα

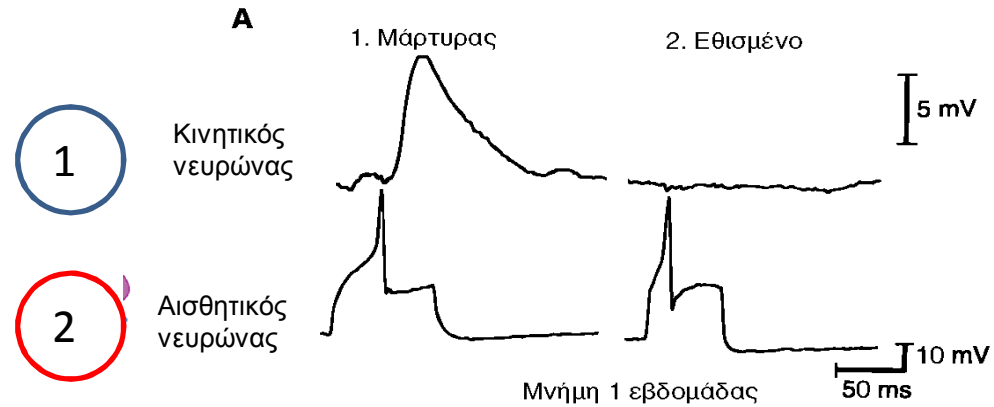
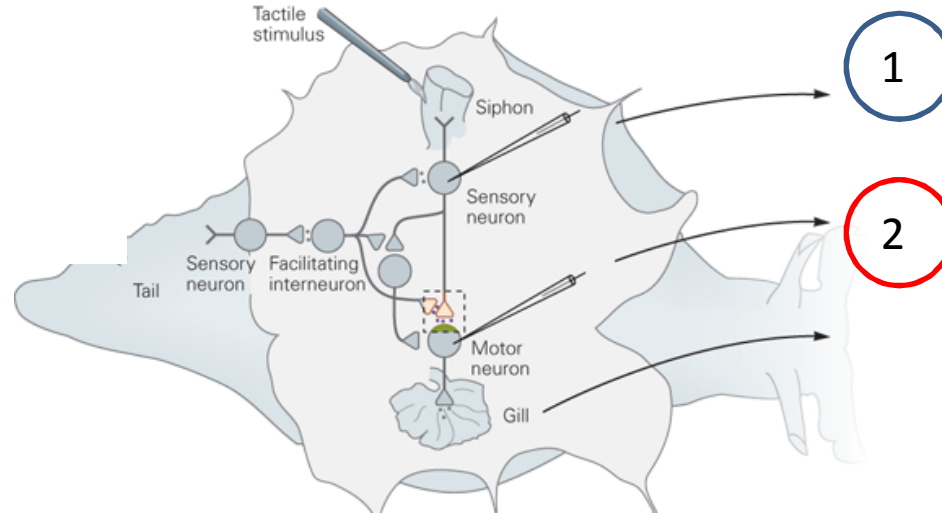
↓ εισροής ιόντων  $Ca^{2+}$



↓ απελευθέρωσης νευροδια-  
βαστη από τον προσυνα-  
πτικό νευρώνα

↓ μετασυναπτικού δυναμικού  
στον προσαγωγό νευρώνα

Μειωμένη αντίδραση στα  
αδιάφορα ερεθίσματα



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

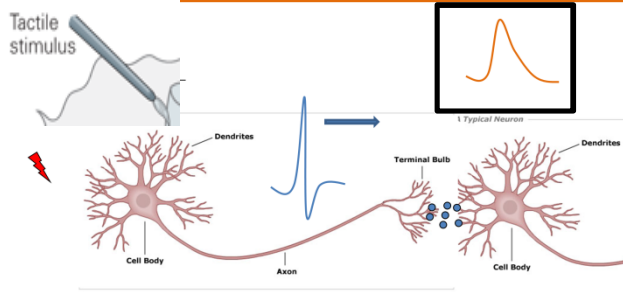
Kandel et al. Principles in Neural Science (5th edition), ch.66

Εικ. 36-2. Kandel, Schwartz and Jessell: Νευροπιστήμη και Συμπεριφορά. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης (2011).

# ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ

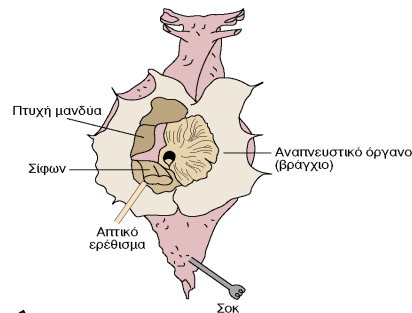
# Νευροβιολογία της Μάθησης και Μνήμης: ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΣΗ

Τυπική απόκριση



ΠΡΙΝ

Τεχνητή (πείραμα)

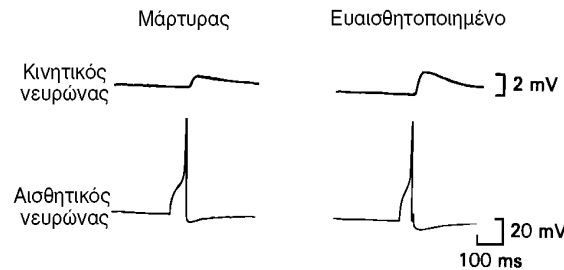


παρέμβαση ?

Φυσική  
= νευροβιολογικές  
διεργασίες μάθησης



Αποτέλεσμα/  
«αποτύπωμα»



μνήμη

Αδηλη

Συνειρμική

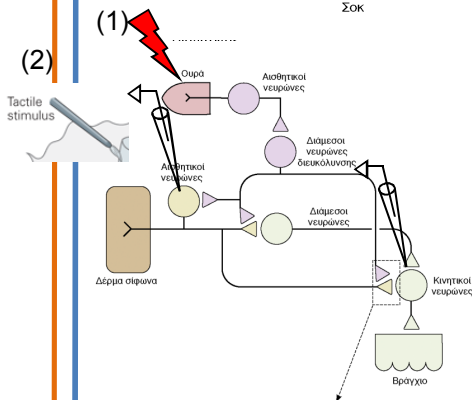
Μη συνειρμική

Παραδείγματα:

(α) κλασική εξαρτημένη  
(β) συντελεστική  
εξαρτημένη

Παραδείγματα:

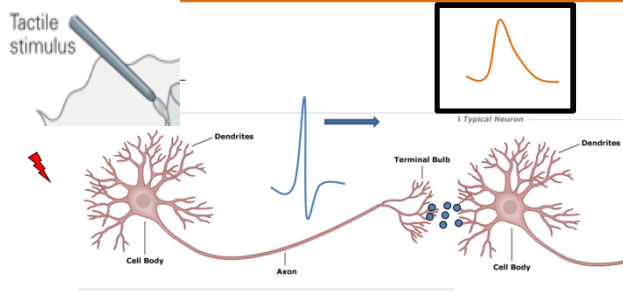
(α) εξοικείωση  
(β) ευαισθητοποίηση



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

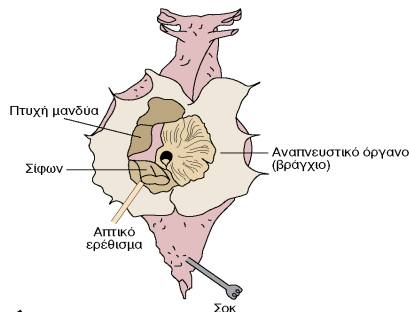
# Νευροβιολογία της Μάθησης και Μνήμης

Τυπική απόκριση



ΠΡΙΝ

Τεχνητή (πείραμα)



παρέμβαση ?

Φυσική  
= νευροβιολογικές  
διεργασίες μάθησης

Αποτέλεσμα/  
«αποτύπωμα»

μνήμη

Αδηλη

Συνειρμική

Μη συνειρμική

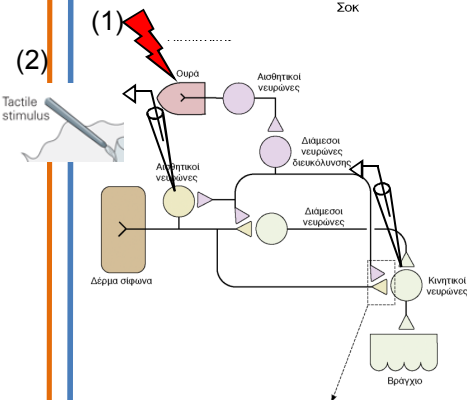
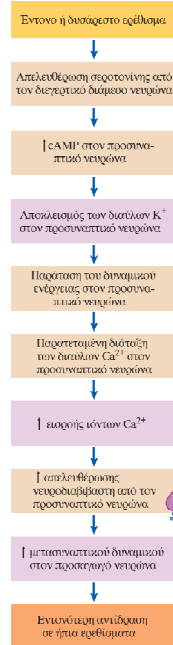
Παραδείγματα:

(α) κλασική εξαρτημένη  
(β) συντελεστική  
εξαρτημένη

Παραδείγματα:

(α) εξοικείωση  
(β) ευαισθητοποίηση

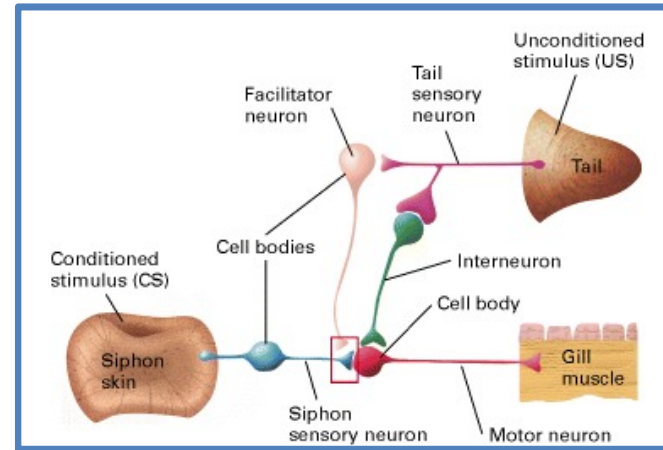
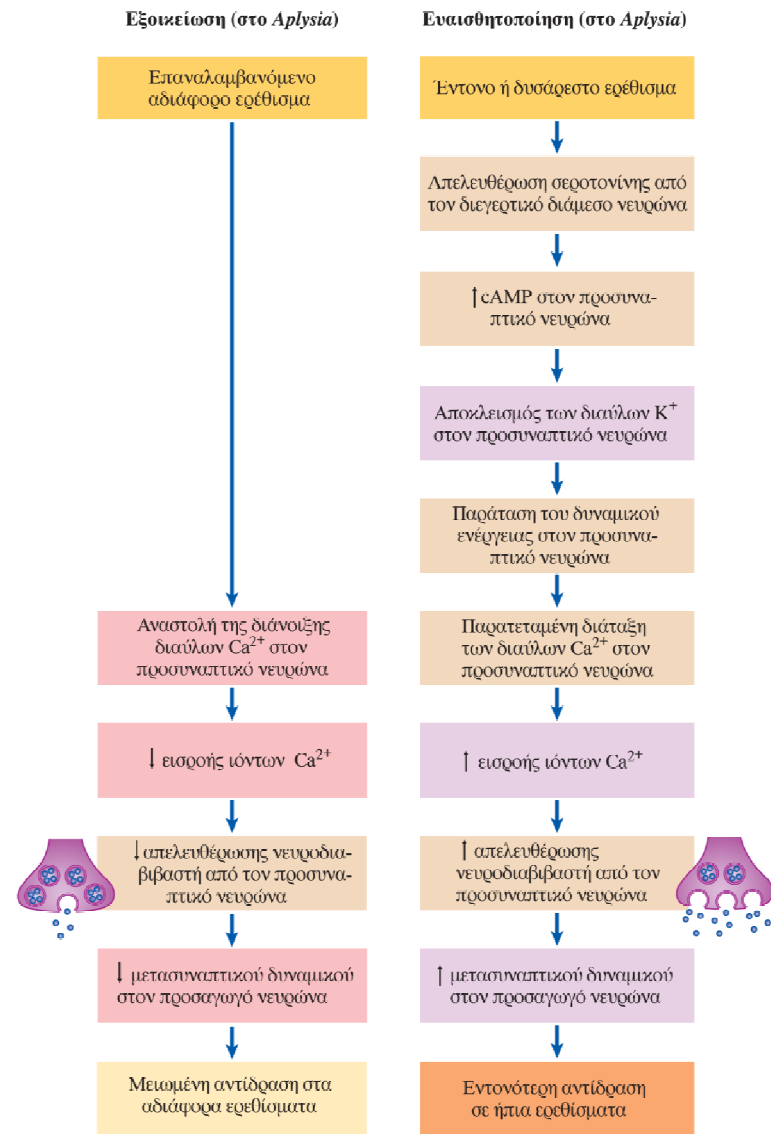
Ευαισθητοποίηση (στο *Aplysia*)



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



# Εξοικείωση και Ευαισθητοποίηση στο σαλιγκάρι *Aplysia*



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

## Ευαισθητοποίηση:

- δεν αφορά τους προσυναπτικούς διαύλους  $Ca^{2+}$
- 5-HT (σεροτονίνη) απελευθερώνεται από έναν διεγερτικό διάμεσο νευρώνα που συνάπτεται με τις απολήξεις του προσυναπτικού νευρώνα
- η 5-HT ενεργοποιεί το σηματοδοτικό μονοπάτι του δεύτερου αγγελιαφόρου της cAMP που προκαλεί
- αναστολή των διαύλων  $K^+$  με συνέπεια
- παράταση του δυναμικού ενέργειας
- παράταση του ανοίγματος των διαύλων  $Ca^{2+}$ , επομένως
- αυξημένη εισροή  $Ca^{2+}$
- αυξημένη απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή

# Μορφές άδηλης, μη-συνειρμικής μνήμης

Κυτταρικοί & Μοριακοί μηχανισμοί  
Μνήμης και Μάθησης

	Εξοικείωση	Ευαισθητοποίηση
Ερέθισμα	Επαναλαμβανόμενα ήπια απτικά ερεθίσματα	Ένα αδιάφορο, ήπιο απτικό ερέθισμα: απλό άγγιγμα σιφωνίου <b>META</b> 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 <sup>2+</sup>	K <sup>+</sup>
Εισροή Ca <sup>2+</sup>	Μειωμένη	Αυξημένη
Απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή	Μειωμένη	Αυξημένη
Πολυπλοκότητα μνήμης	Απλή	Απλή
Είδος μνήμη	Άδηλη	Άδηλη

# Ευαισθητοποίηση στο σαλιγκάρι *Aplysia*

## Ευαισθητοποίηση (στο *Aplysia*)

Έντονο ή διασάφιστο ερέθισμα

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

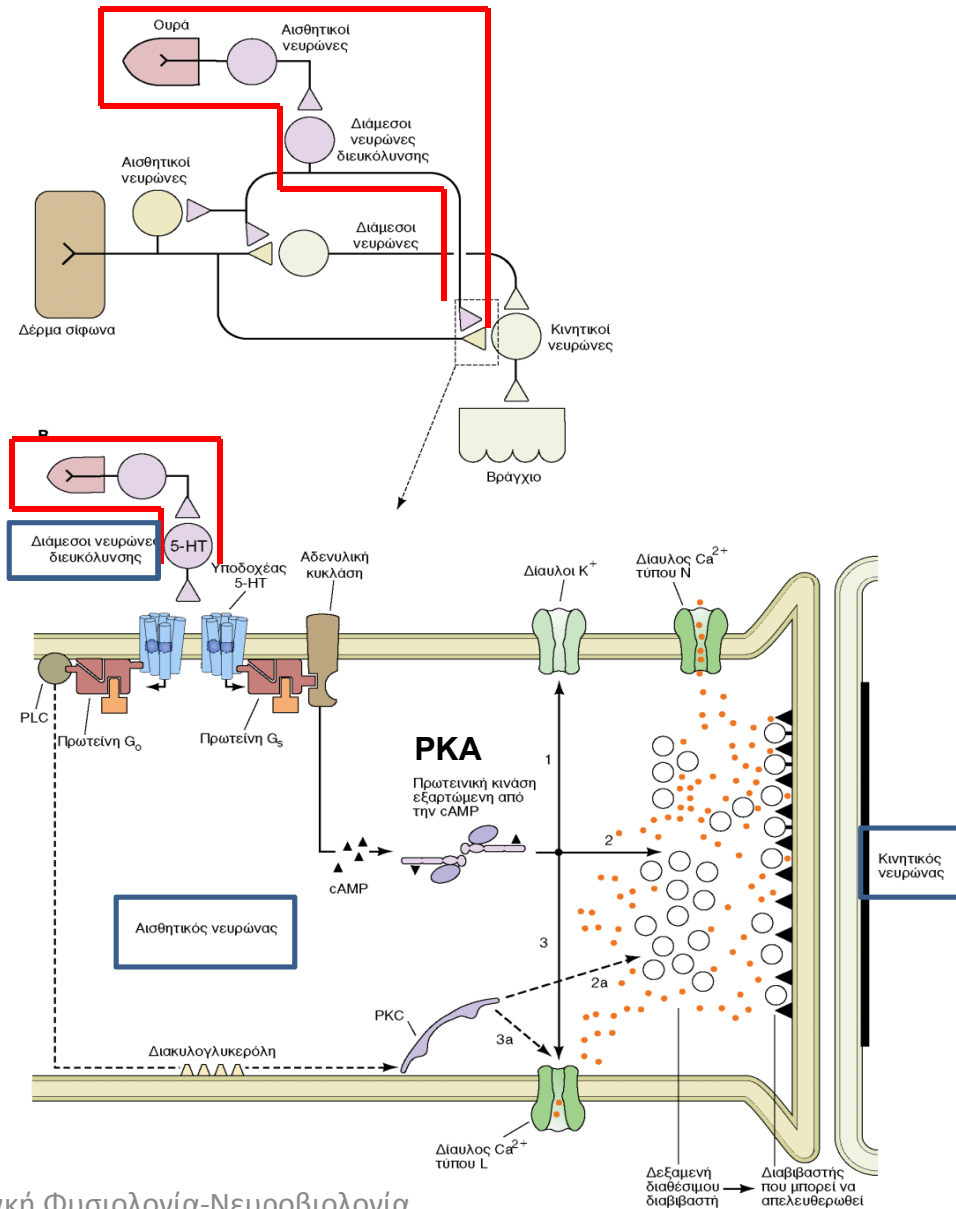
Παρατεταμένη διατάξη των διαύλων  $Ca^{2+}$  στον προσυναπτικό νευρώνα

↑ εισροής ιόντων  $Ca^{2+}$

↓ απελευθέρωσης νευροδιαβαστή από τον προσυναπτικό νευρώνα

↓ μετασυναπτικού δυναμικού στον προσυναπτικό νευρώνα

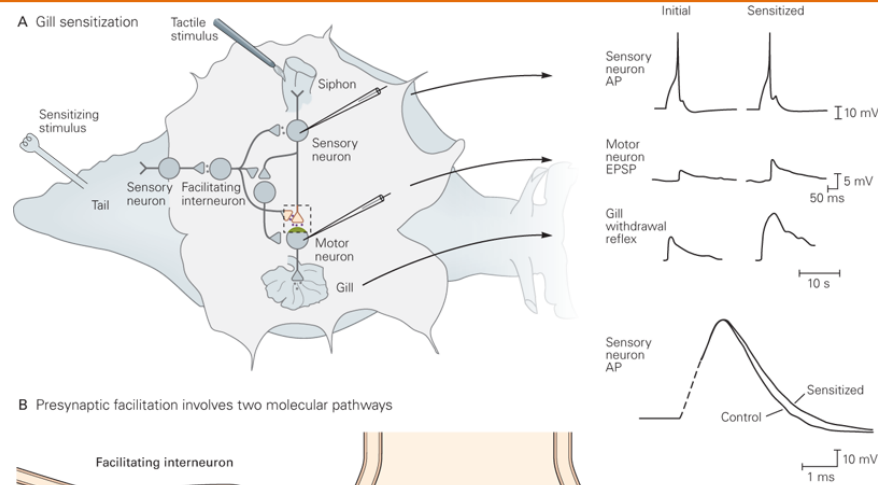
Επιταχυνση αντίδραση σε τρίτα ερεθίσματα



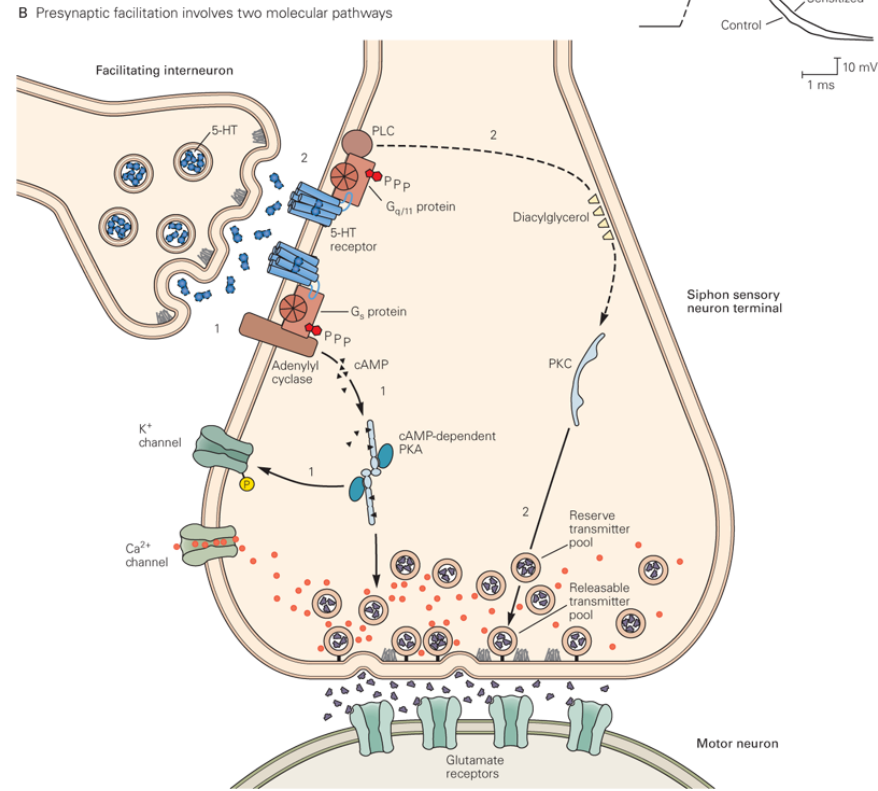
Εικ. 36-3. Kandel, Schwartz and Jessell: *Νευροεπιστήμη και Συμπεριφορά*. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης (2011).

# Ευαισθητοποίηση στο σαλιγκάρι *Aplysia*

## A. Ευαισθητοποίηση βραγχίων



## B. Η προσυναπτική ενίσχυση περιλαμβάνει 2 μοριακές οδούς

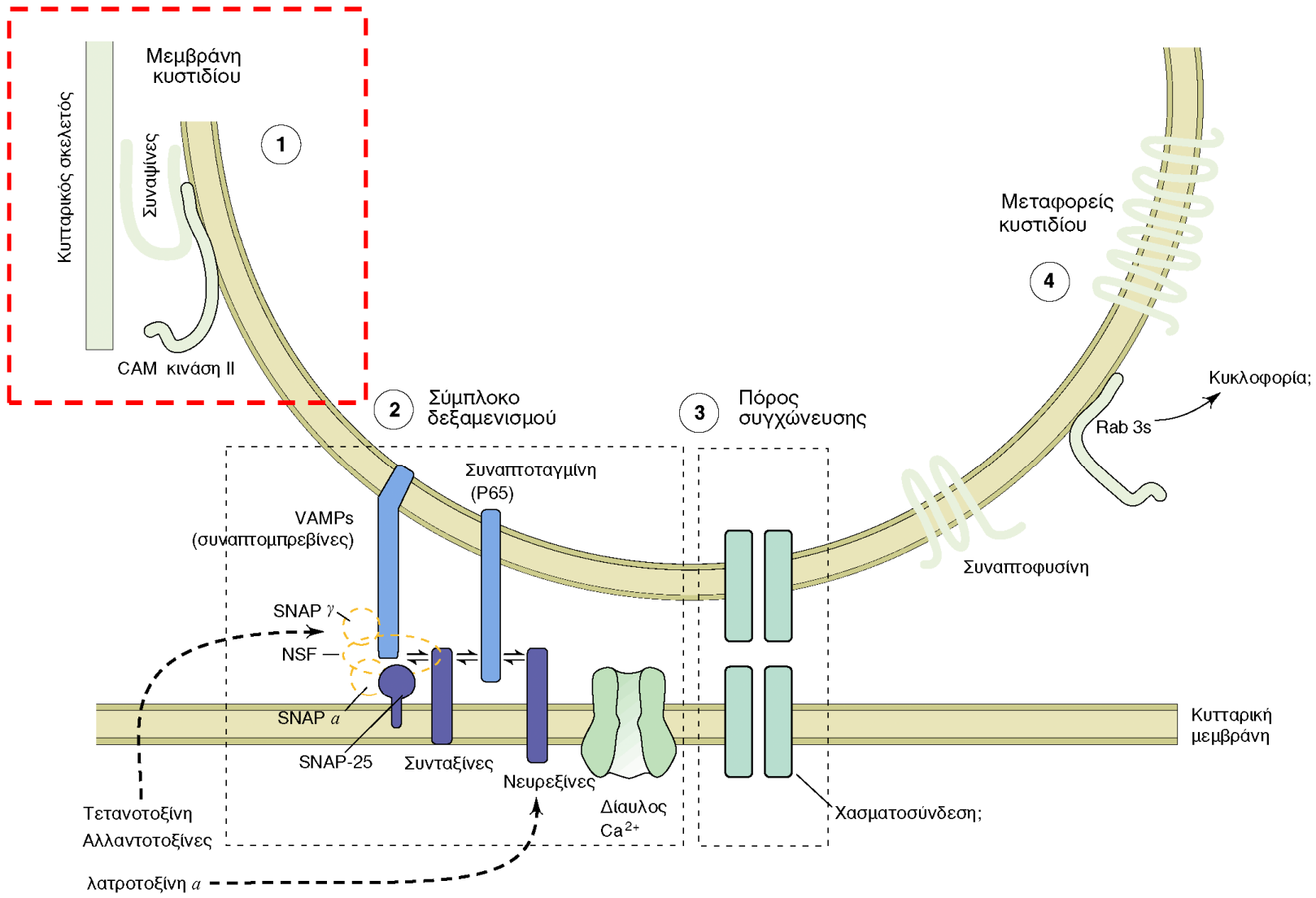


Kandel et al. Principles in Neural Science (5<sup>th</sup> edition), ch.66

- Τα συναπτικά κυστίδια που βρίσκονται εκτός ενεργούς ζώνης αντιπροσωπεύουν μία δεξαμενή αποθήκευσης του διαβιβαστή. Δεν περιφέρονται ελεύθερα, αλλά βρίσκονται μάλλον δεσμευμένα ή προσδεδεμένα σε ένα δίκτυο νηματίων του κυτταρικού σκελετού.
- **Συναψίνες (synapsins):**
  - οικογένεια 4 πρωτεϊνών που συμβάλλουν στην πρόσδεση των συναπτικών κυστιδίων πρίν από την κινητοποίησή τους
  - αποτελούν υποστρώματα της **cAMP-εξαρτώμενης και της Ca<sup>2+</sup>/καλμοδουλίνης-εξαρτώμενης κινάσης**
  - απουσία διέγερσης (δηλαδή, δυναμικού ενέργειας) η συναψίνη δεν είναι φωσφορυλιωμένη και συνδέει τα συναπτικά κυστίδια με νημάτια ακτίνης
  - εκπόλωση (έλευση δυναμικού ενέργειας στην απόληξη): είσοδος Ca<sup>2+</sup>, φωσφορυλίωση συναψίνης από Ca<sup>2+</sup>/καλμοδουλίνη-εξαρτώμενη κινάση
  - η φωσφορυλίωση της συναψίνης απελευθερώνει τα κυστίδια από το κυτταρικό σκελετό καθιστώντας τα διαθέσιμα για μετακίνηση προς την ενεργό ζώνη.

# Η αποθήκευση των συναπτικών κυστιδίων

Η χημική σύναψη:  
προσυναπτικά



Εικ. 15-10. ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ – ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΡΗΤΗΣ

## 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: Αζαρίας 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)
- **Παπαθεοδωρόπουλος, Κ., 2015.** *Έννοιες στην επιστήμη της μνήμης.* [ηλεκτρ. βιβλ.] Αθήνα: Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών. Διαθέσιμο στο: <http://hdl.handle.net/11419/3244>