



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΑΤΡΩΝ
UNIVERSITY OF PATRAS

ΑΝΟΙΚΤΑ ακαδημαϊκά
μαθήματα ΠΠ

Νευροβιολογία των Μνημονικών Λειτουργιών

Ενότητα 3: Ενεργός Μνήμη - Μη Συνειρμική
Μάθηση & Μνήμη - Κλασσική Εξαρτημένη
Μάθηση

Κωνσταντίνος Παπαθεοδωρόπουλος
Σχολή Επιστημών Υγείας
Τμήμα Ιατρικής

Σκοποί ενότητας

- Γενικές επισημάνσεις για τις νευροβιολογικές προσεγγίσεις του φαινομένου της μνήμης.
- Περιγραφή και προτεινόμενο νευροβιολογικό υπόβαθρο της ενεργού μνήμης.
- Μη συνειρμικές, απλές μορφές μνήμης: Νευροβιολογία του εθισμού και της ευαισθητοποίησης στο μαλάκιο *Aplysia* και ο ρόλος των βραχύχρονων συναπτικών μεταβολών.
- Η κλασσική εξαρτημένη μάθηση ως παράδειγμα συνειρμικής μαθησιακής-μνημονικής λειτουργίας.



Γιατί να υπάρχουν διαφορετικά είδη μάθησης και μνήμης?

Ενεργός Μνήμη

Απλές Μορφές: Νευροβιολογία Aplysia

Santiago Ramon y Cajal (1852-1934)



Ισπανός ιστολόγος, παθολογοανατόμος,
και πρωτοπόρος νευροεπιστήμονας.

- Νευρωνική θεωρία: το νευρικό κύτταρο, ο νευρώνας αποτελεί την δομική και σηματοδοτική μονάδα του εγκεφάλου.
- Οι νευρώνες επικοινωνούν μεταξύ του μέσω εξειδικευμένων επαφών, (που αργότερα ονομάστηκαν συνάψεις) οι οποίες θα μπορούσαν να τροποποιούνται μέσω της δραστηριότητας των νευρώνων.
- Αυτή η ιδιότητα πλαστικότητας των συνδέσεων θα μπορούσε να αποτελεί τον τρόπο με τον οποίο η εμπειρία προκαλεί διαρκούσες μεταβολές στον εγκέφαλο που υποστηρίζουν τις μνήμες.

Μερικές επισημάνσεις

Νευροβιολογία Μνήμης

- Το φαινόμενο της **μνήμης** εμπεριέχει την έννοια της **μεταβολής** και της **διατήρησης** της μεταβολής αυτής στο χρόνο.
 - Η μεταβολή αυτή θα πρέπει να δημιουργείται εντός των νευρωνικών **δικτύων** του νευρικού συστήματος.
- Σε τι είδους **κυτταρικά** γεγονότα (**μηχανισμούς**) θα μπορούσαν να αντιστοιχούν αυτές οι μεταβολές?
- Κάτω από ποιές συνθήκες συμβαίνουν τέτοιες μεταβολές?

Νευροβιολογία Μνήμης

- Από τις **εγκεφαλικές περιοχές** με συγκεκριμένο ρόλο σε μνημονικές διεργασίες, μέχρι τις **μοριακές αλληλεπιδράσεις** που εμπλέκονται σε τέτοιες διεργασίες.

Νευροβιολογία Εγκεφαλικής Λειτουργίας-Συμπεριφοράς

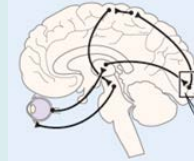
Βασική Παραδοχή:

Η κατανόηση μιάς εγκεφαλικής λειτουργίας απαιτεί την κατανόηση του τρόπου με τον οποίο συγκροτείται η λειτουργία αυτή σε όλα τα επίπεδα οργάνωσης του νευρικού συστήματος.

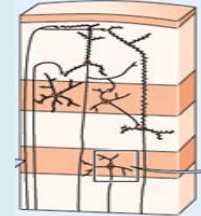
Συμπεριφορά



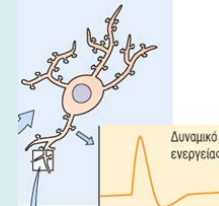
Εγκεφαλικές περιοχές



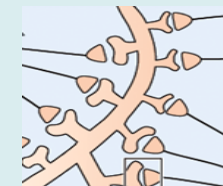
Εκτεταμένα νευρωνικά δίκτυα



Τοπικά νευρωνικά κυκλώματα



Κύτταρα

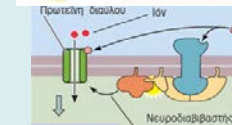


Μικρο-κυκλώματα
(τοπικό δίκτυο συνάψεων)



Συνάψεις

Μόρια



Οργάνωση

Νευρικού Συστήματος:

Ιεραρχία

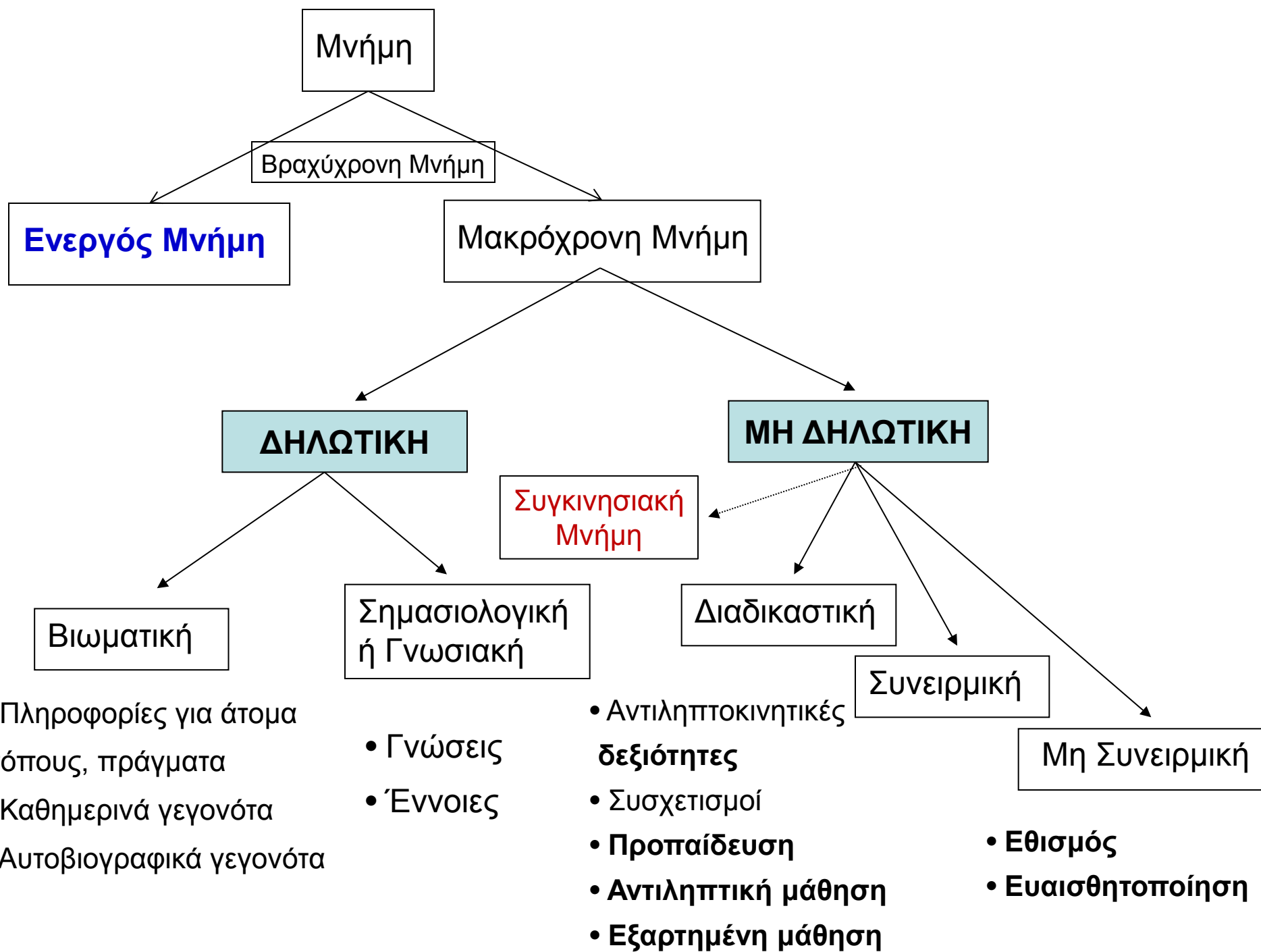
Αλληλεπιδρώντων

Επιπέδων

Νευροβιολογία Μνήμης

- Η μελέτη των νευροβιολογικών μηχανισμών των μνημονικών διεργασιών, καθιστά αναγκαία την χρήση πειραματοζώων:

Το σύνολο της πληροφορίας γύρω από τους κυτταρικούς μηχανισμούς ουσιαστικά προέρχεται από μελέτες σε ζώα.



Ενεργός Μνήμη

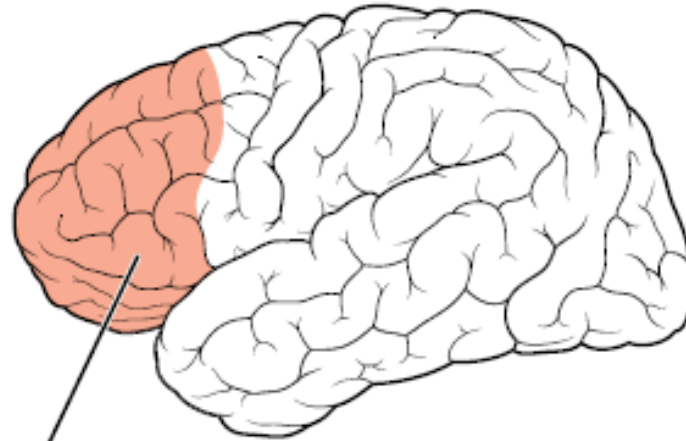
Ενεργός μνήμη

- Ενεργός μνήμη θεωρείται η νευρωνική εκείνη δραστηριότητα ή “χώρος” που συγκρατεί την πληροφορία **πρόσκαιρα** κατά τη διάρκεια του **προγραμματισμού και της εκτέλεσης** μιάς εργασίας.
- Πληροφορία που συγκρατείται μέσω ενεργής διατήρησης (on-line) κατά τη διάρκεια εκτέλεσης μιάς εργασίας.
- Θεωρείται οτι κατά την διάρκεια της ενεργού μνήμης **αντιληπτική** πληροφορία συνδιάζεται με **ανακαλούμενη** πληροφορία για τον σχηματισμό βραχύβιων εσωτερικών αναπαραστάσεων που καθοδηγούν την συμπεριφορική απόκριση.
- Ενεργός μνήμη είναι ένα είδος «βραχύχρονης μνήμης» (Baddeley, 1986), παρόλο που δεν ταυτίζονται. Η ενεργός μνήμη περιλαμβάνει την νευρωνική διεργασία της **προσοχής**, περιεχόμενα **βραχύχρονης** και **μακρόχρονης** μνήμης, τη διεργασία της **ανάκλησης**, **υπολογιστικές** διεργασίες επί των αναπαραστάσεων, και **προγραμματισμό-σχεδιασμό** και λήψη απόφασης ώστε να οργανωθεί η συμπεριφορά προς της επίτευξη ενός σκοπού μέσω αυτής της βραχύβιας εσωτερικής αναπαράστασης. Αυτές είναι πολύ σημαντικές ικανότητες σχετιζόμενες με την ευφυΐα.

Νευροβιολογία Ενεργού Μνήμης

Προμετωπιαίος φλοιός

A



Executive function

Attention

Working memory

Abstract thinking

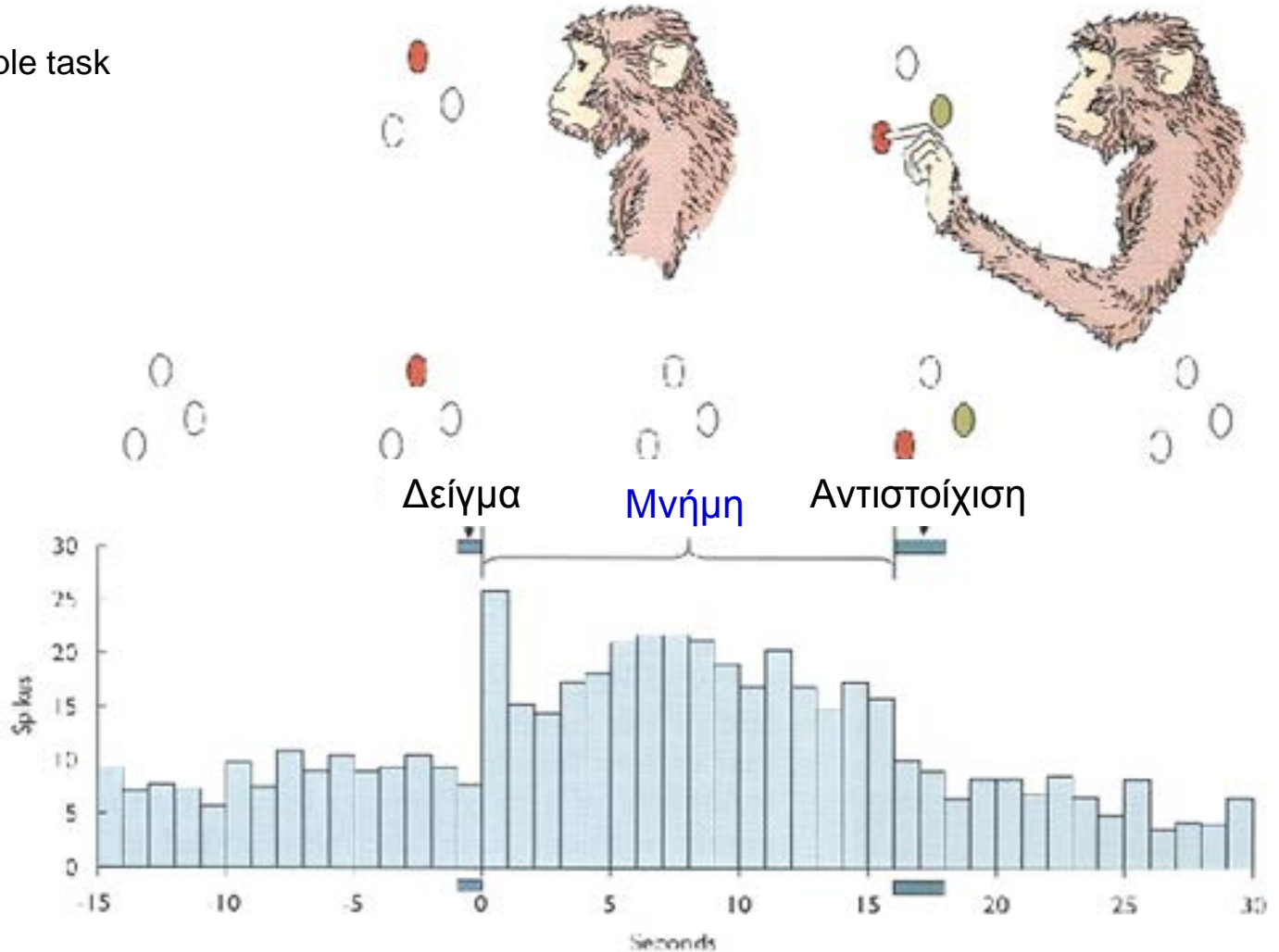
Novelty seeking

Executive control of behavior

Νευροβιολογία Ενεργού Μνήμης

Δοκιμασία καθυστερημένης αντιστοίχισης προς το δείγμα

Delayed match to sample task



Πιθανοί Νευρωνικοί Μηχανισμοί Μνήμης Εργασίας

- Το ότι είναι μιά ενεργή διανοητική κατάσταση, συνεχώς υποκείμενη σε παρεμβολή, υπονοεί ότι πιθανότατα βασίζεται σε νευρωνικούς **βρόχους επανεισόδου** στους οποίους η δραστηριότητα ενός συνόλου νευρώνων εξαρτάται από την συνεχιζόμενη δραστηριότητα άλλων.
 - Νευρώνες στον μετωπιαίο λοβό **πυροδοτούν για σύντομες περιόδους αμέσως μετά** τον τερματισμό ενός ερεθίσματος φαίνεται να είναι σημαντικοί για την ακριβή **συμπεριφορική επιλογή** σε μνημονικές δοκιμασίες που πραγματοποιούνται μερικά δευτερόλεπτα αργότερα.
- Βραχύχρονες συναπτικές μεταβολές όπως είναι η **διευκόλυνση** και η **μετατετανική ενίσχυση** θα μπορούσαν να αποτελούν τον μηχανισμό της δραστηριότητας επανεισόδου.

Κάποιες δυσκολίες στην κατανόηση των μηχανισμών της μνήμης

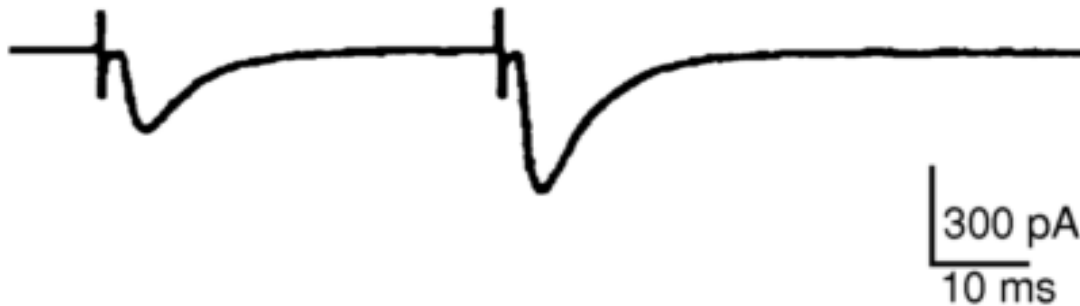
- Αριθμός εμπλεκόμενων δικτύων, εγκεφαλ. περιοχών σε ένα συγκεκριμένο μικρής διάρκειας στάδιο.
- Πολλαπλότητα μοριακών αλληλεπιδράσεων στο χρόνο.

Facilitation, Augmentation, Potentiation: Αποτέλεσμα “Υπολειπόμενου Ca^{2+} ”

Η δυναμική της απελευθέρωσης

Ενίσχυση με σύζευξη παλμών

Paired-pulse facilitation



Facilitation, Augmentation, Potentiation: Αποτέλεσμα “Υπολειπόμενου Ca^{2+} “

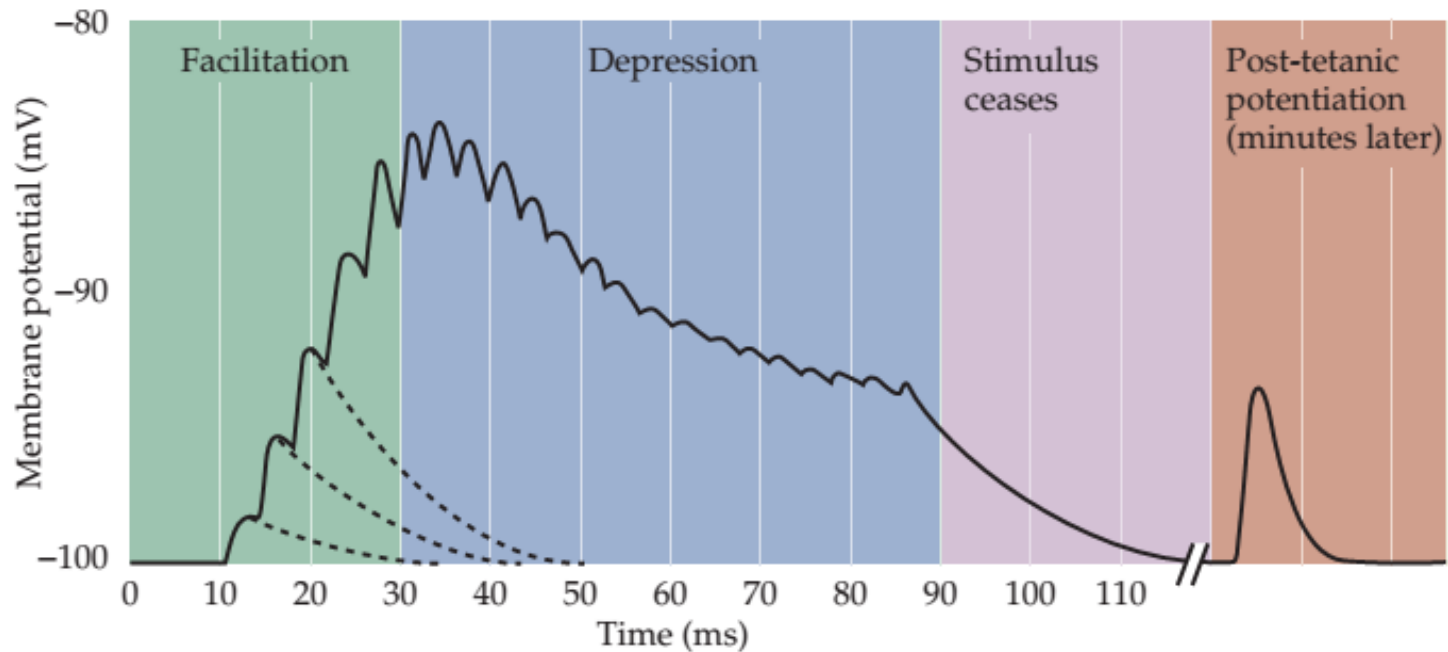
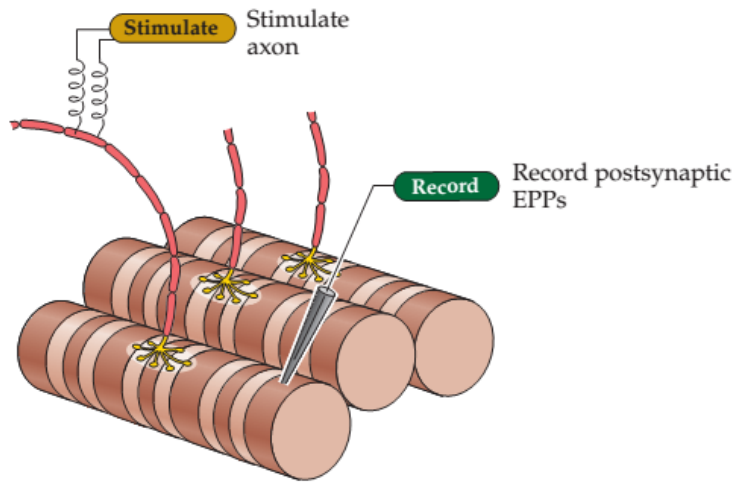
Η δυναμική της απελευθέρωσης

Ενίσχυση με σύζευξη παλμών

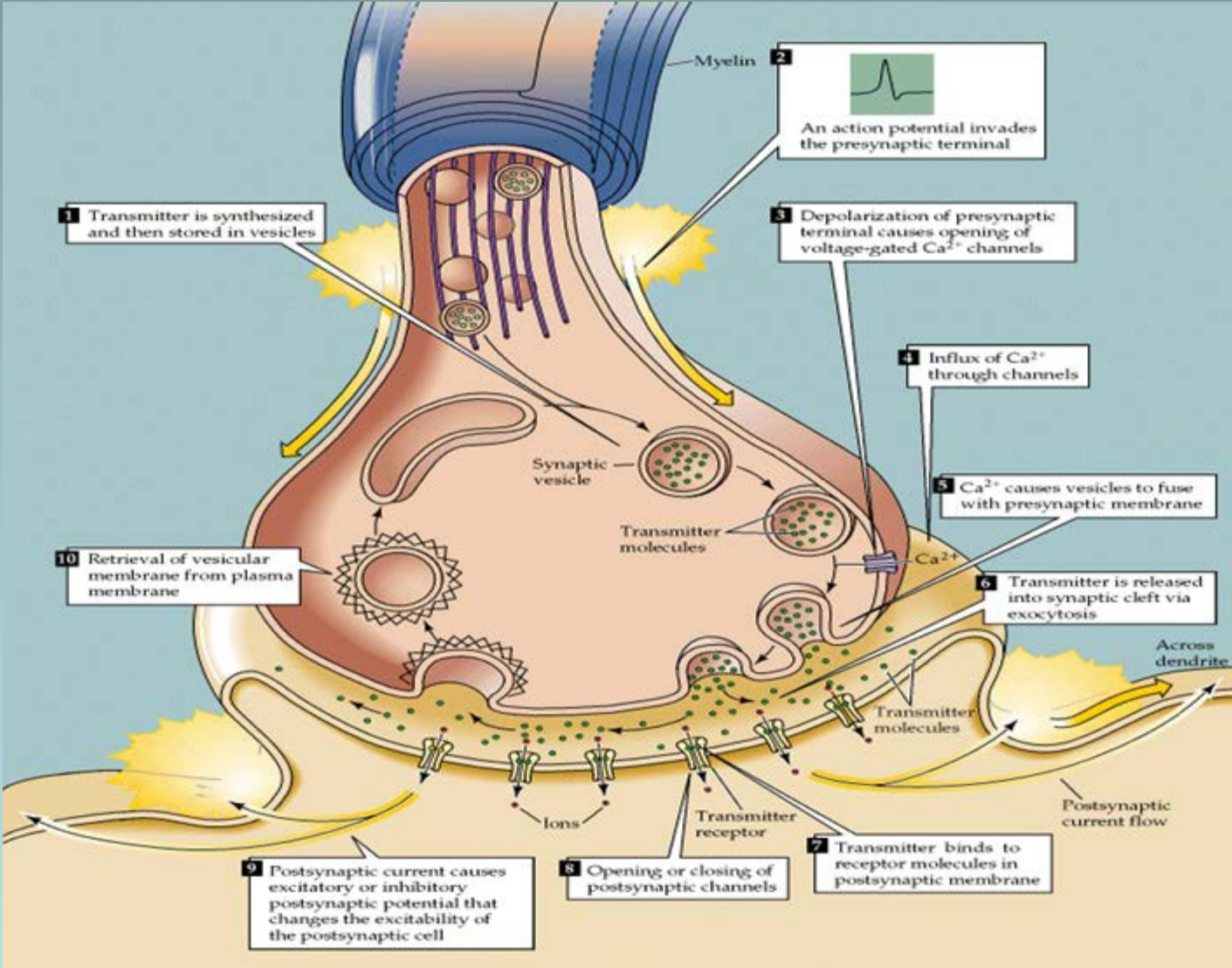
Paired-pulse facilitation



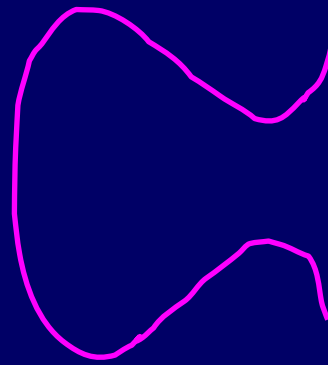
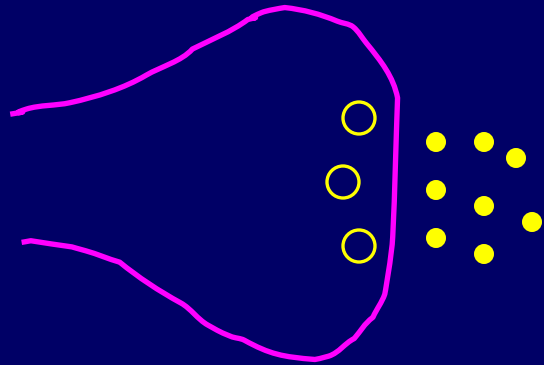
Βραχύχρονη Συναπτική Πλαστικότητα στην Νευρομυϊκή Σύναψη



□ Ο νευροδιαβιβαστής απελευθερώνεται μέσω της εισροής Ca^{2+} στην προσυναπτική απόληξη που προκαλείται από την έλευση ενός δυναμικού ενέργειας.

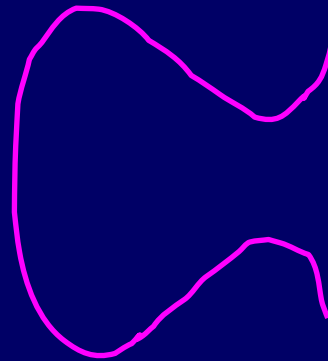
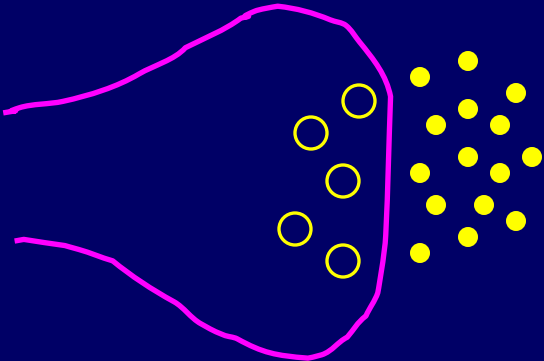


$[Ca^{2+}]_o$



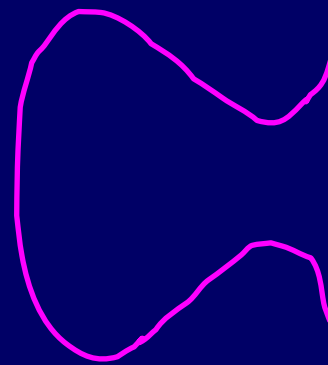
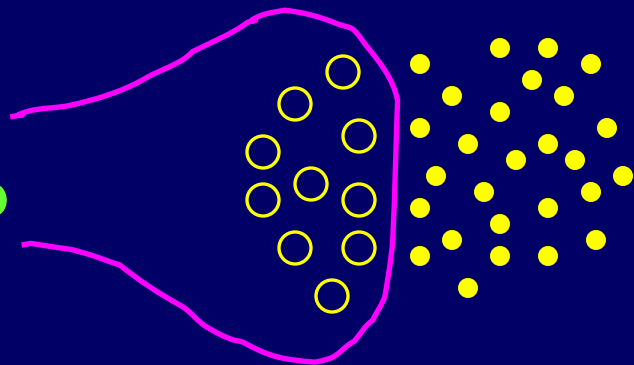
EPSP

$[Ca^{2+}]_o$



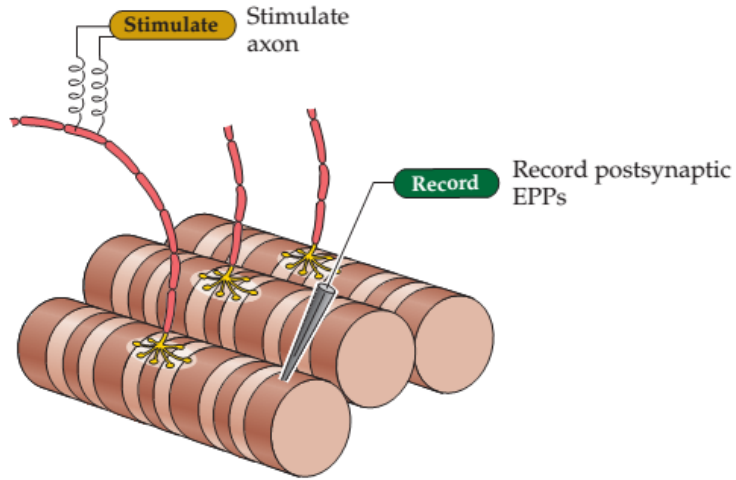
EPSP

$[Ca^{2+}]_o$

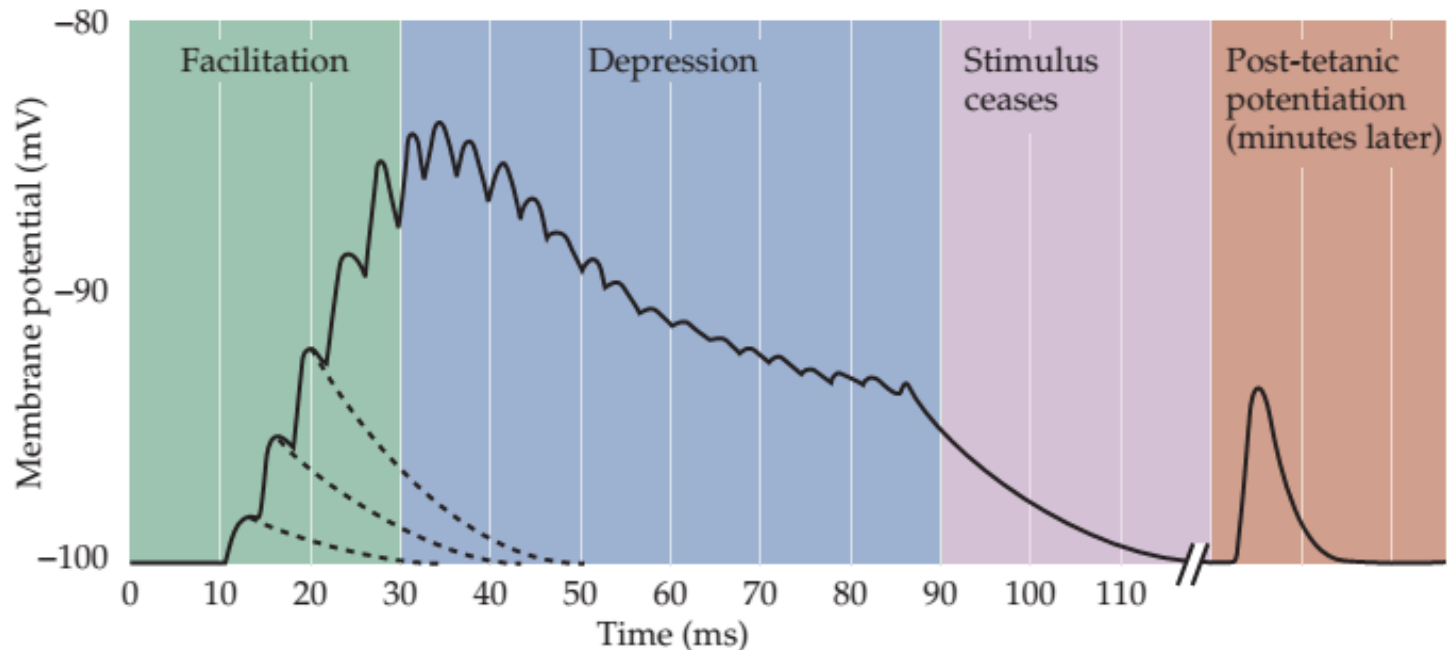


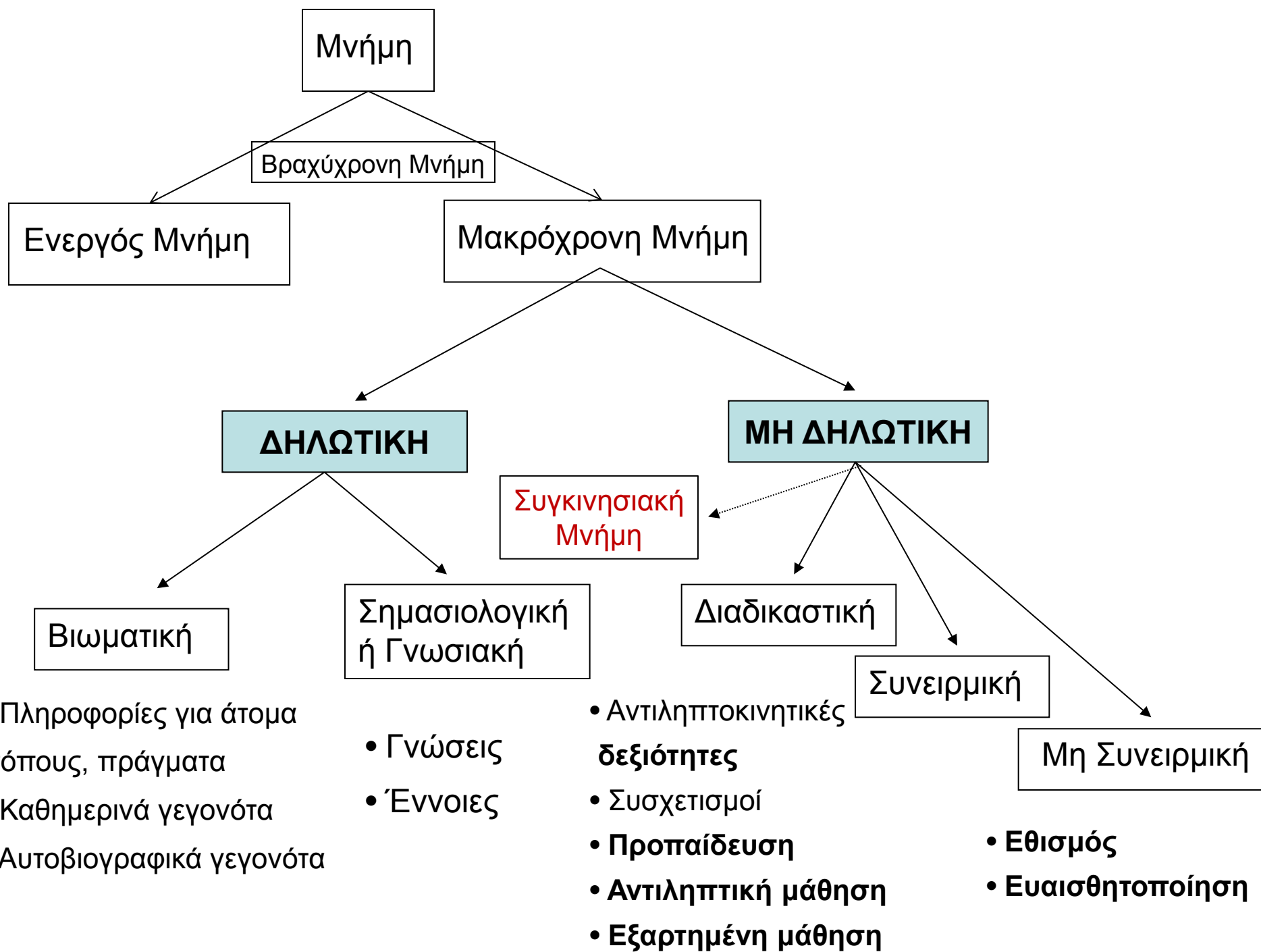
EPSP

Βραχύχρονη Συναπτική Πλαστικότητα στην Νευρομυϊκή Σύναψη

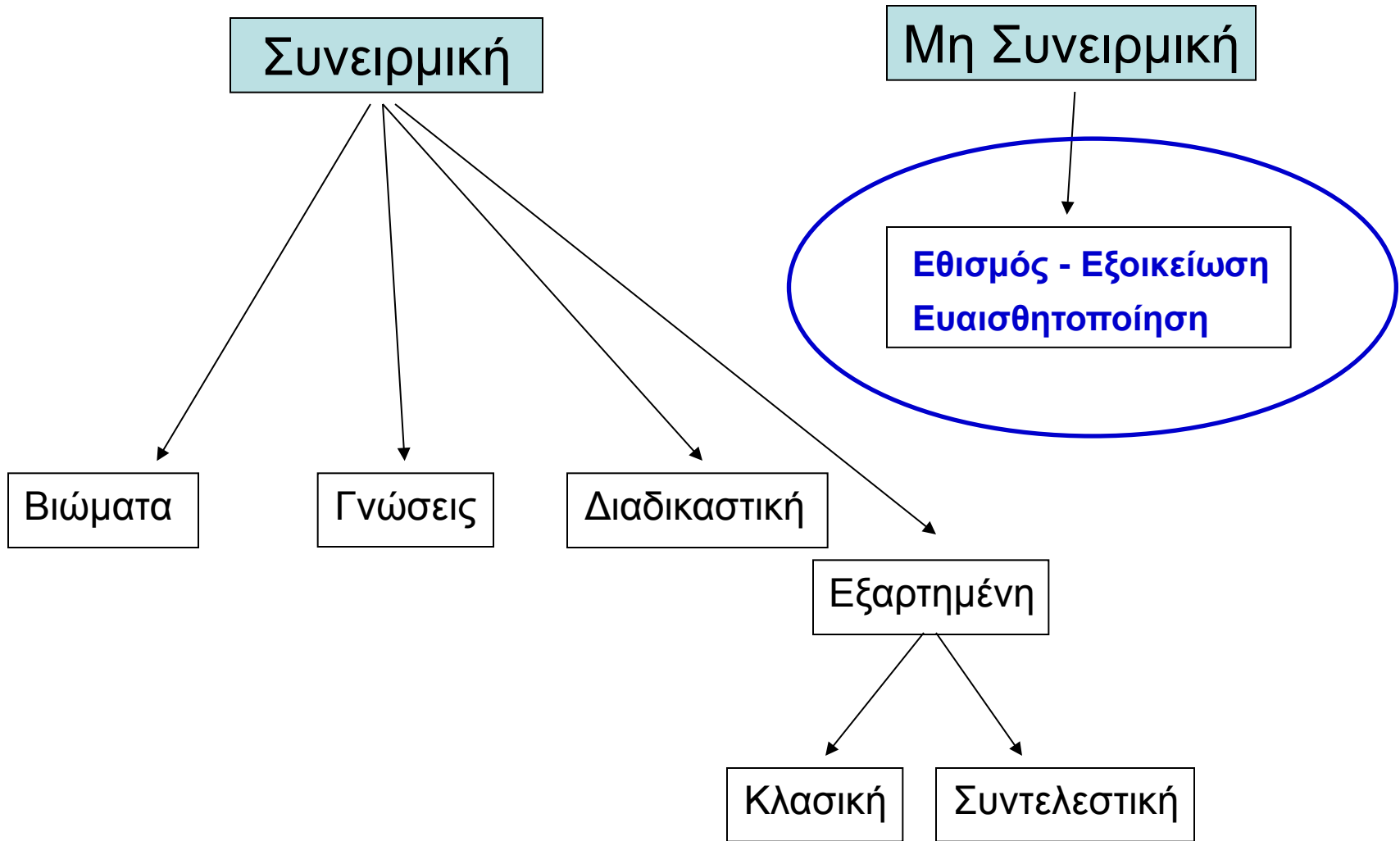


Η επαναφορά της συγκέντρωσης του Ca^{2+} στην προσυναπτική απόληξη σε επίπεδα ηρεμίας διαρκεί περισσότερο από την εισροή Ca^{2+} μετά από από ΔΕ \Rightarrow δημιουργία πρόσθετων ΔΕ πριν την επαναφορά οδηγούν σε (πρόσθετη) αύξηση της συγκέντρωσης Ca^{2+} και αύξηση του απελευθερούμενου ιαβιβαστή.





Κατηγοριοποίηση Μάθησης



Μη Δηλωτική Μάθηση & Μνήμη

- Μη-Συνειρμικές

- **Εθισμός**: μείωση απόκρισης σε επαναλαμβανόμενο **ουδέτερο** ερέθισμα.
- **Ευαισθητοποίηση**: ενίσχυση απόκρισης μετά από **αρνητικό** ερέθισμα.

- Συνειρμικές

- **Κλασική Εξαρτημένη**: συσχετισμός μεταξύ **δύο ερεθισμάτων**.
- **Συντελεστική Εξαρτημένη**: συσχ. μεταξύ ερεθίσματος-συμπεριφοράς.

Μη Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη

Μη Δηλωτική, Μη Συνειρμική Μάθηση & Μνήμη

Εθισμός:

Σταδιακά μειούμενη απόκριση (αγνόηση) σε κοινά, ακίνδυνα ερεθίσματα τα οποία δεν συμβάλλουν ζωτικά στην επιβίωση (ούτε ανταμοιβή ούτε βλάβη).

[Αύξηση του λόγου σήμα / θόρυβος - Ευαισθησία στα νέα ερεθίσματα].

Ευαισθητοποίηση:

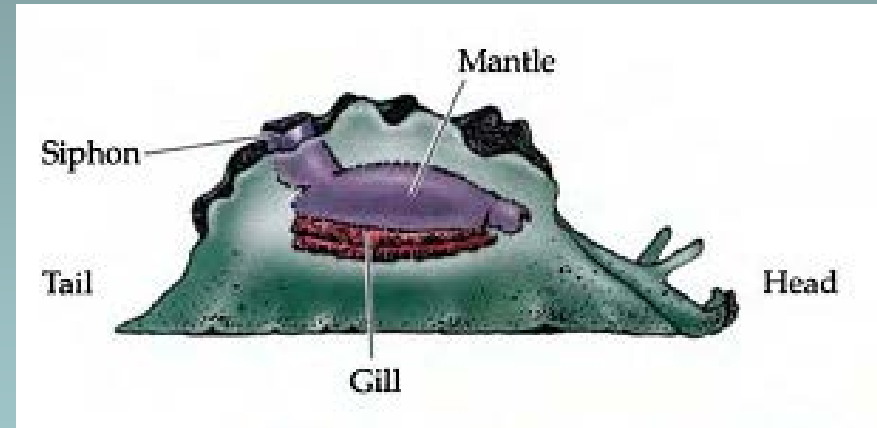
Αυξημένη απόκριση σε ουδέτερα ερεθίσματα ως αποτέλεσμα ευαισθητοποίησης σε βλαπτικό ερέθισμα.

Απλή, Μη Δηλωτική – Μη Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη

Εθισμός

Aplysia californica

□ Αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου και του σίφωνα της *Aplysia*



? Απλός οργανισμός – απλή συμπεριφορά

? Απλό ΝΣ: 20.000 κύτταρα

? Μεγάλα κύτταρα: 1mm !

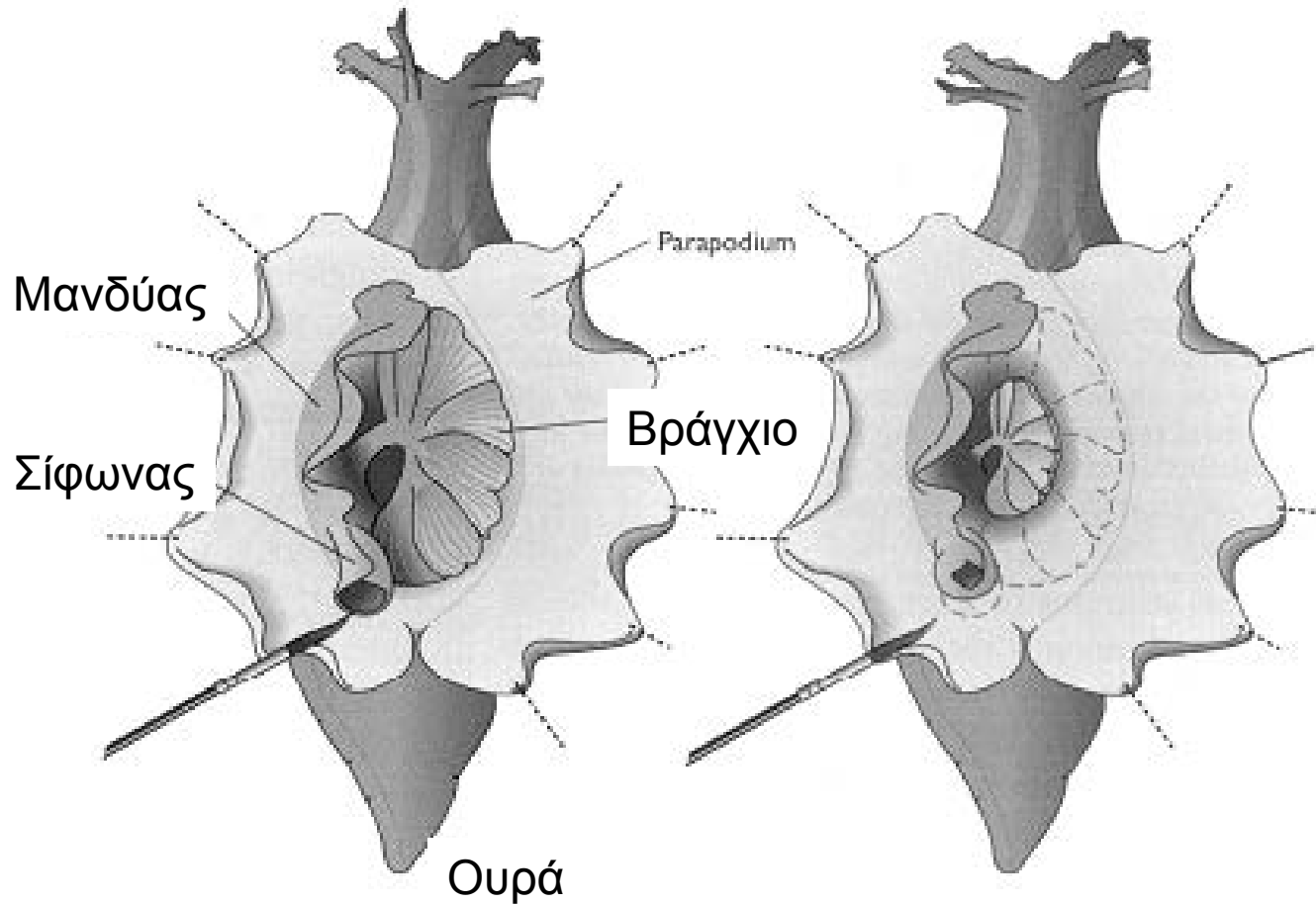
⇒ Ταυτοποίηση δικτύου συγκεκριμένης συμπεριφοράς

⇒ Μελέτη συγκεκριμένων νευρώνων με συγκ. ρόλους

□ Το πρακτικά εφικτό.. (βραβείο Nobel 2000 – E. Kandel)

Απλή, Μη Δηλωτική – Μη Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη

□ Αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου και του σίφωνα της Aplysia

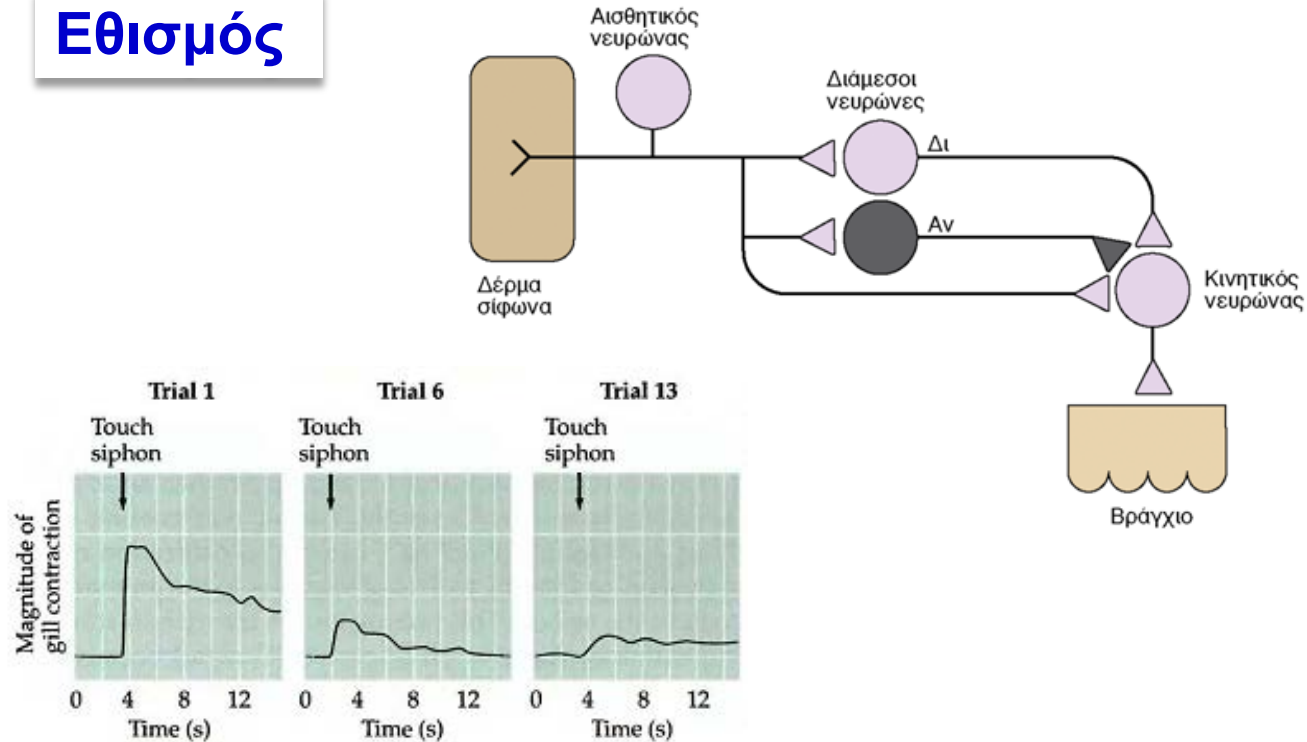
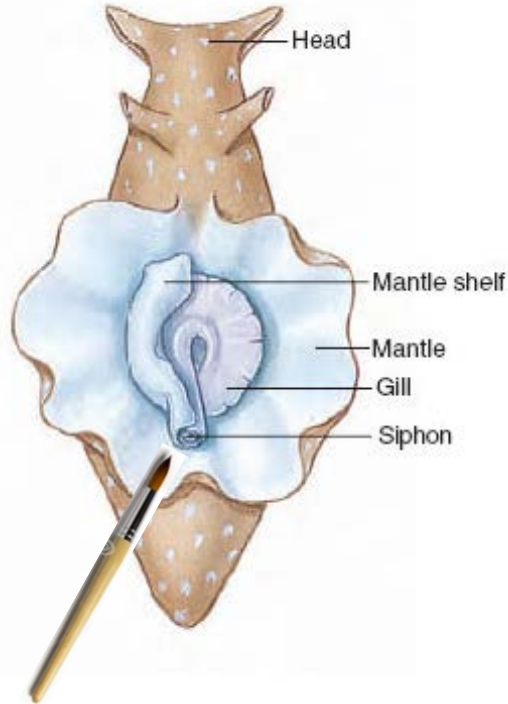


□ Απόσυρση βραγχίου & σύσπαση σίφωνα μετά από ήπιο ερεθισμό (άγγιγμα).

Απλή, Μη Δηλωτική – Μη Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη

➤ Αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου και του σίφωνα της *Aplysia*

Εθισμός

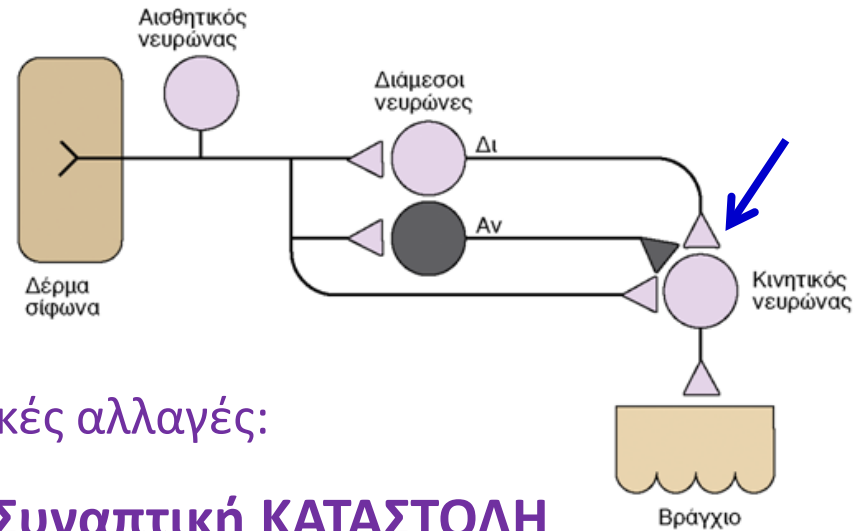
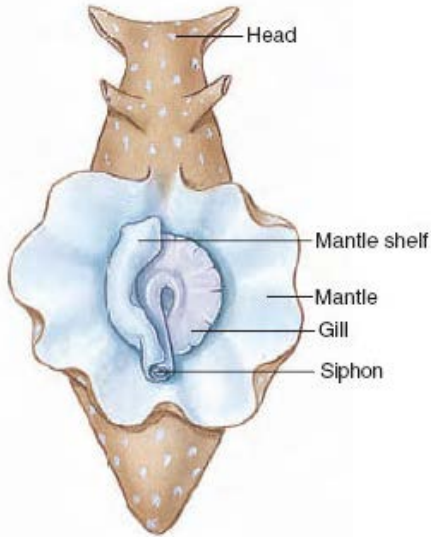


- Σταδιακή μείωση αντανακλαστικού με επαναλαμβανόμενο ήπιο ερεθισμό.
- Λίγες επαναλήψεις → βραχύχρονη μνήμη (λεπτά).
- Πολλές επαναλήψεις → μακρόχρονη μνήμη (εβδομάδες).

Απλή, Μη Δηλωτική – Μη Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη

➤ Αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου και του σίφωνα της *Aplysia*

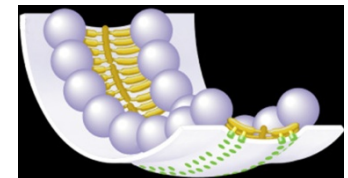
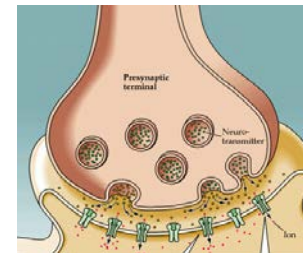
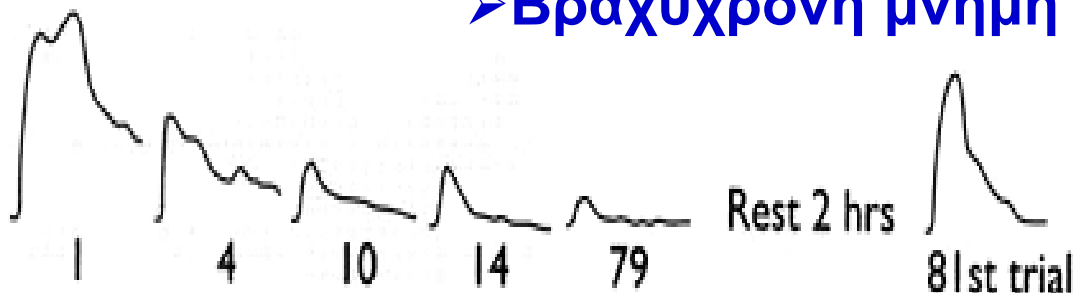
Εθισμός



□ Ομοσυναπτικές αλλαγές:

Βραχύχρονη Συναπτική ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ

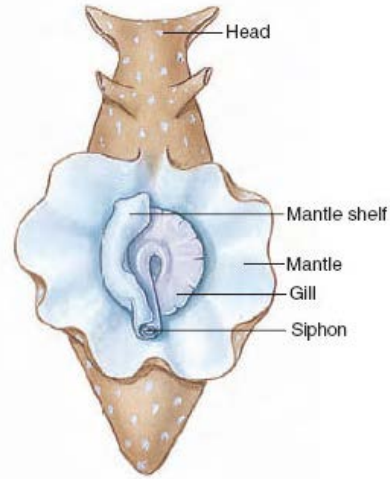
➤ Βραχύχρονη μνήμη (λεπτά).



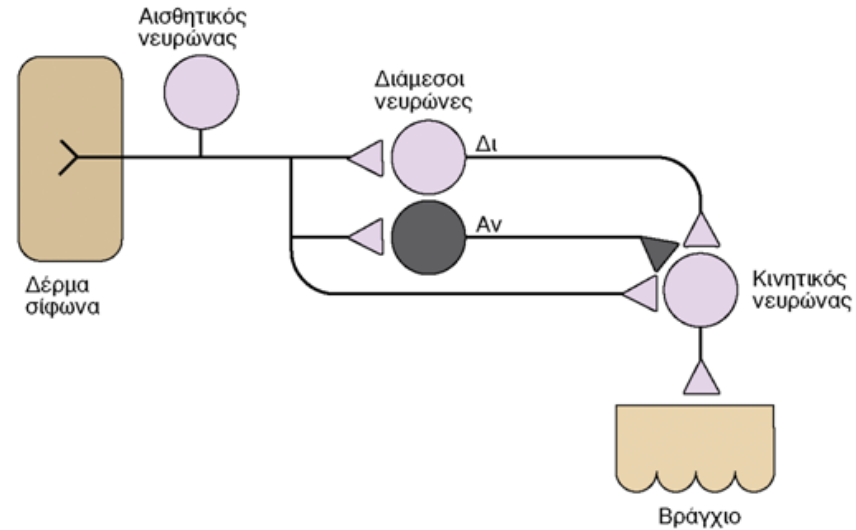
□ Μείωση του αριθμού των έτοιμων προς απελευθέρωση κυστιδίων ⇒ ↓ διαβιβαστή.

Απλή, Μη Δηλωτική – Μη Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη

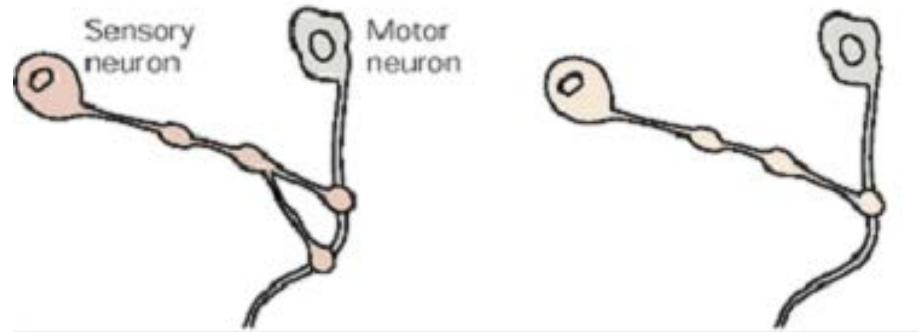
➤ Αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου και του σίφωνα της *Aplysia*



Εθισμός



☐ Επανάληψη ερεθισμού ➤ **Μακρόχρονη μνήμη (εβδομάδες).**

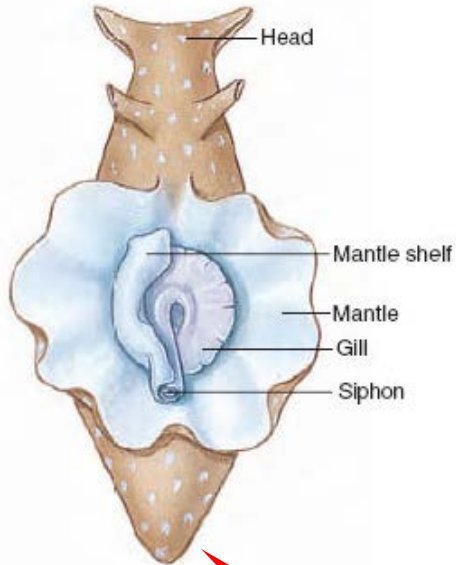


☐ **Μείωση του αριθμού των λειτουργικών συνάψεων.**

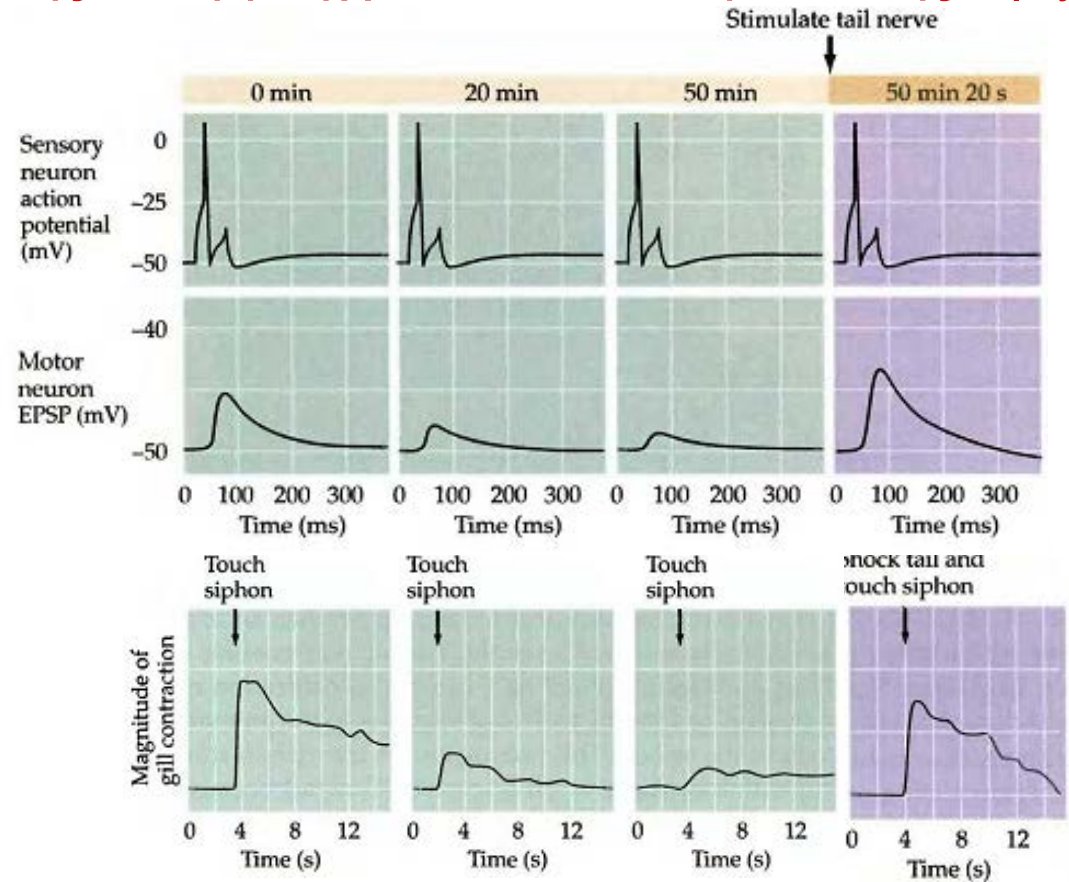
Απλή, Μη Δηλωτική – Μη Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη

Ευαισθητοποίηση (επίκτητος “φόβος”)

➤ Αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου και του σίφωνα της *Aplysia*



Έντονος ηλεκτρικός ερεθισμός = Απειλητικό, δύναμι βλαπτικό ερέθισμα

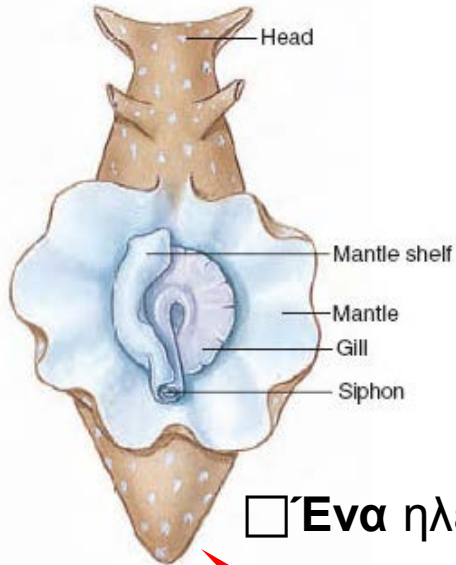


- Αύξηση αντανακλαστικού μετά από έντονο ερεθισμό στην ουρά.
- Ένα σόκ → βραχύχρονη μνήμη (~ 1 ώρα).
- Πολλά σόκ / επαναλήψεις → μακρόχρονη μνήμη (ημέρες-εβδομάδες).

Απλή, Μη Δηλωτική – Μη Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη

Ευαισθητοποίηση

➤ Αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου και του σίφωνα της *Aplysia*

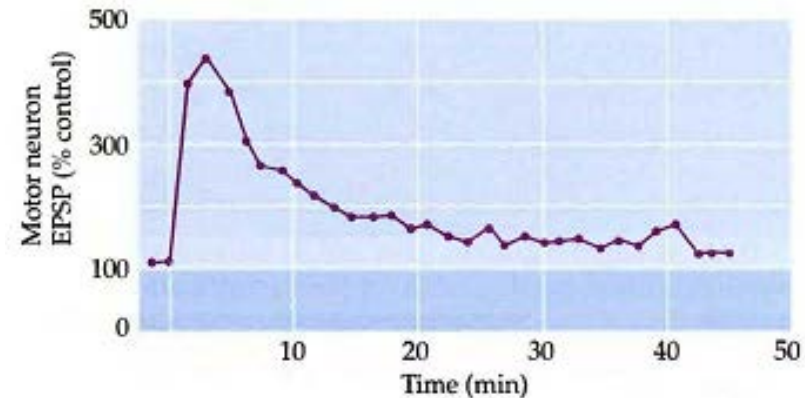
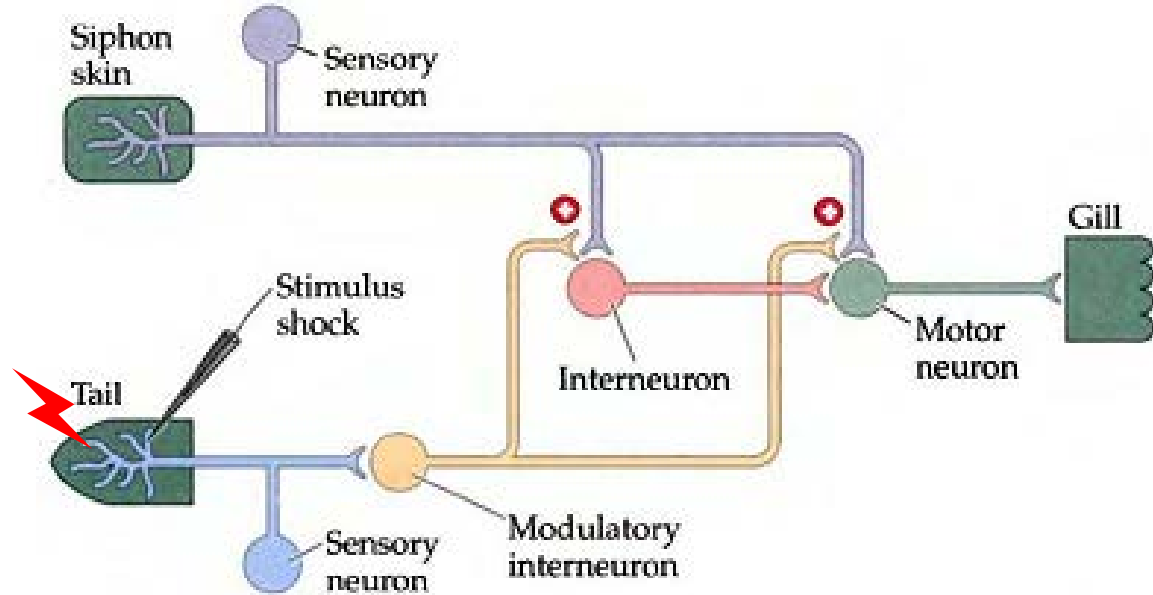


☐ Ένα ηλεκτρικό σοκ



Έντονος
ηλεκτρικός =
ερεθισμός

Απειλητικό,
δυνάμει
βλαπτικό
ερέθισμα

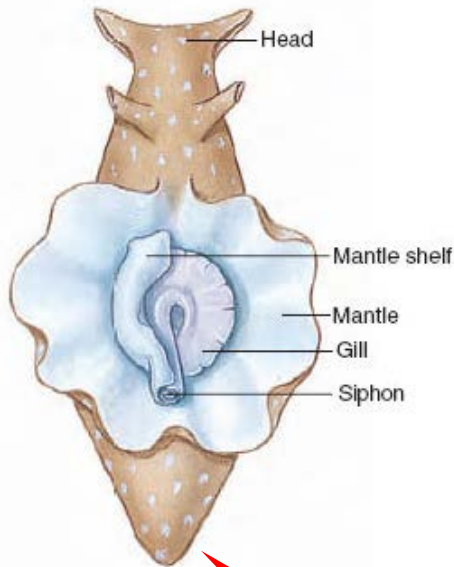


➤ Βραχύχρονη μνήμη (λεπτά).

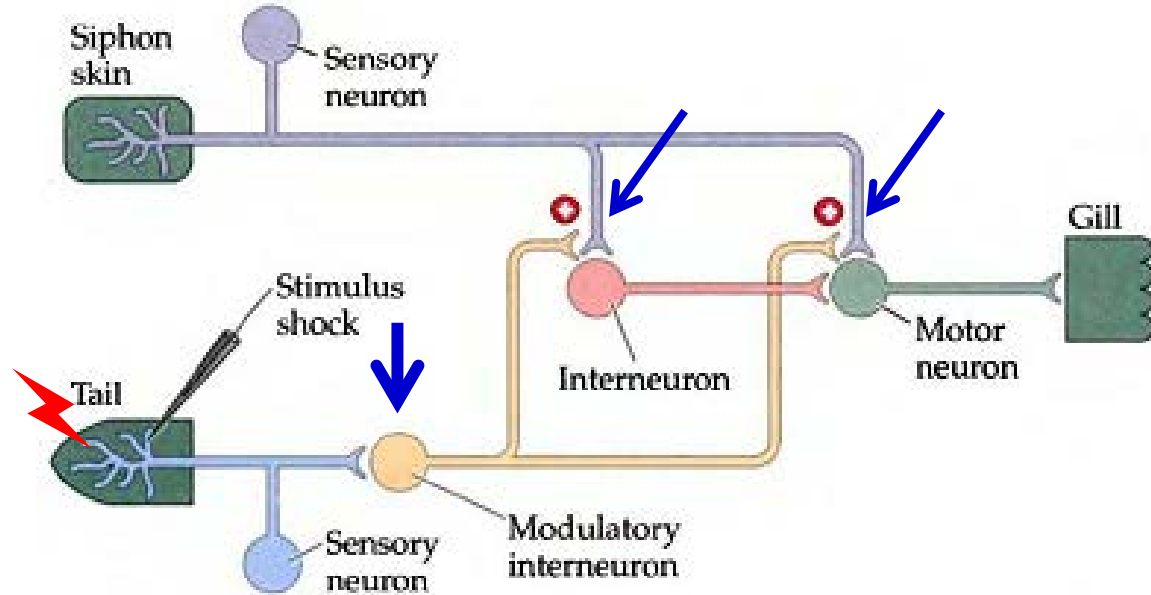
Απλή, Μη Δηλωτική – Μη Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη

Ευαισθητοποίηση

➤ Αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου και του σίφωνα της *Aplysia*



Έντονος ηλεκτρικός ερεθισμός = Απειλητικό, δυναμει βλαπτικό ερέθισμα



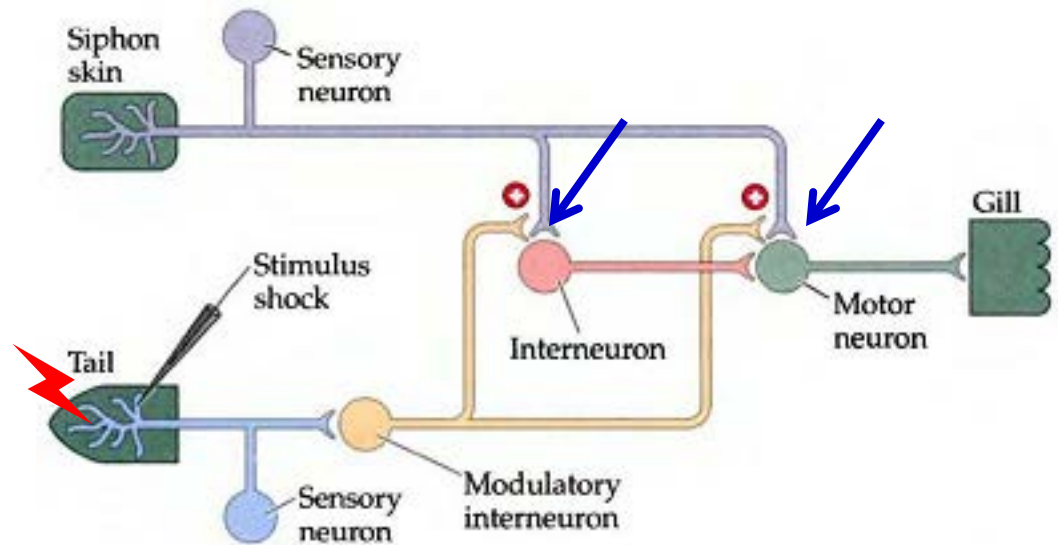
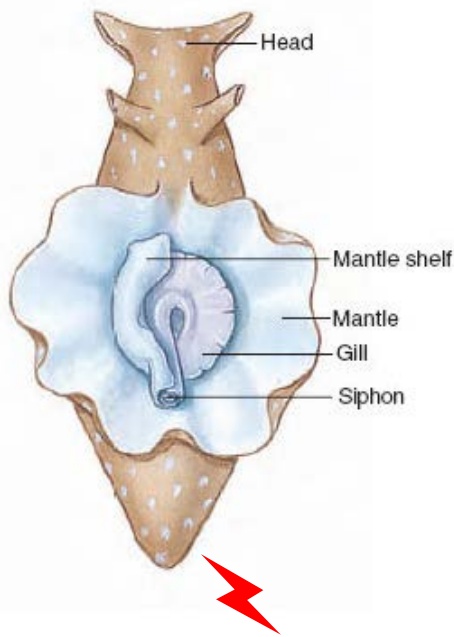
□ Ετεροσυναπτικές αλλαγές.

□ Ίδιο δίκτυο συνάψεων (με εθισμό).

Απλή, Μη Δηλωτική – Μη Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη

Ευαισθητοποίηση

➤ Αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου και του σίφωνα της *Aplysia*



Ετεροσυναπτικές αλλαγές:

Βραχύχρονη Συναπτική ΔΙΕΥΚΟΛΥΝΣΗ

➤ Βραχύχρονη μνήμη (λεπτά).

Οι τροποποιητικοί διάμεσοι νευρώνες ρυθμίζουν

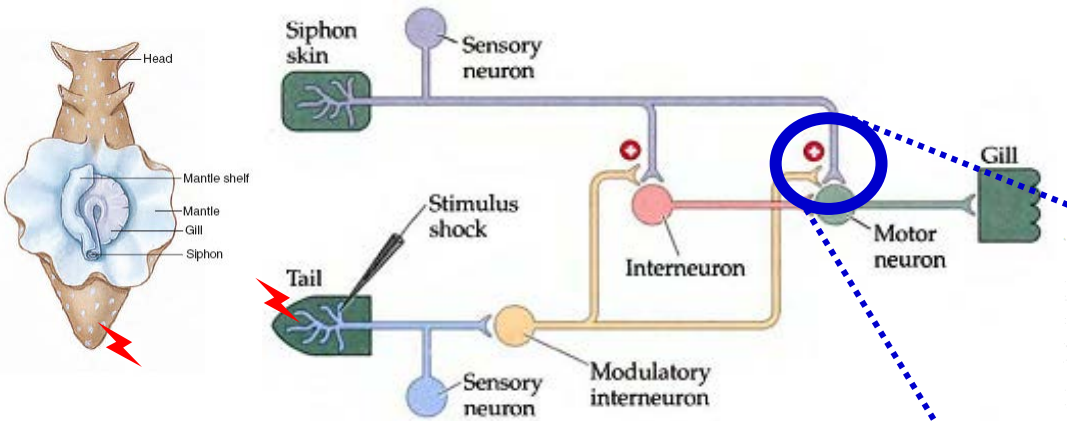
την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή (↑ αριθμού κυστιδίων).

Ο διαβιβαστής των τροποποιητικών νευρώνων είναι η Σεροτονίνη (5-HT).

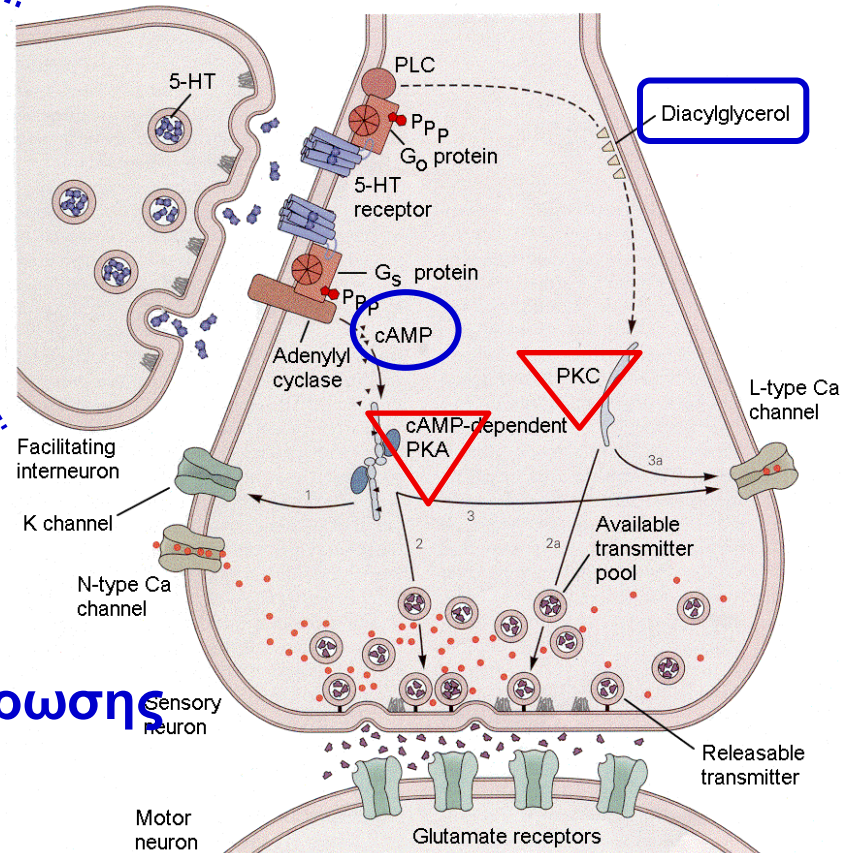
Ευαισθητοποίηση

➤ Αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου και του σίφωνα της *Aplysia*

➤ Βραχύχρονη Μνήμη – Βραχύχρονη Συναπτική Ενίσχυση.



□ Ένα ηλεκτρικό σόκ



□ Οι τροποποιητικοί χρησιμοποιούν 5-HT.

□ Ενεργοποίηση των υποδοχέων 5-HT οδηγεί σε

1) ↑ cAMP & DAG ⇒ ↑ PKA & PKC ⇒ ...

...⇒ ↓ I_K ⇒ ↑ ΔE ⇒ ↑ Ca²⁺ ⇒ ↑ Απελευθέρωσης

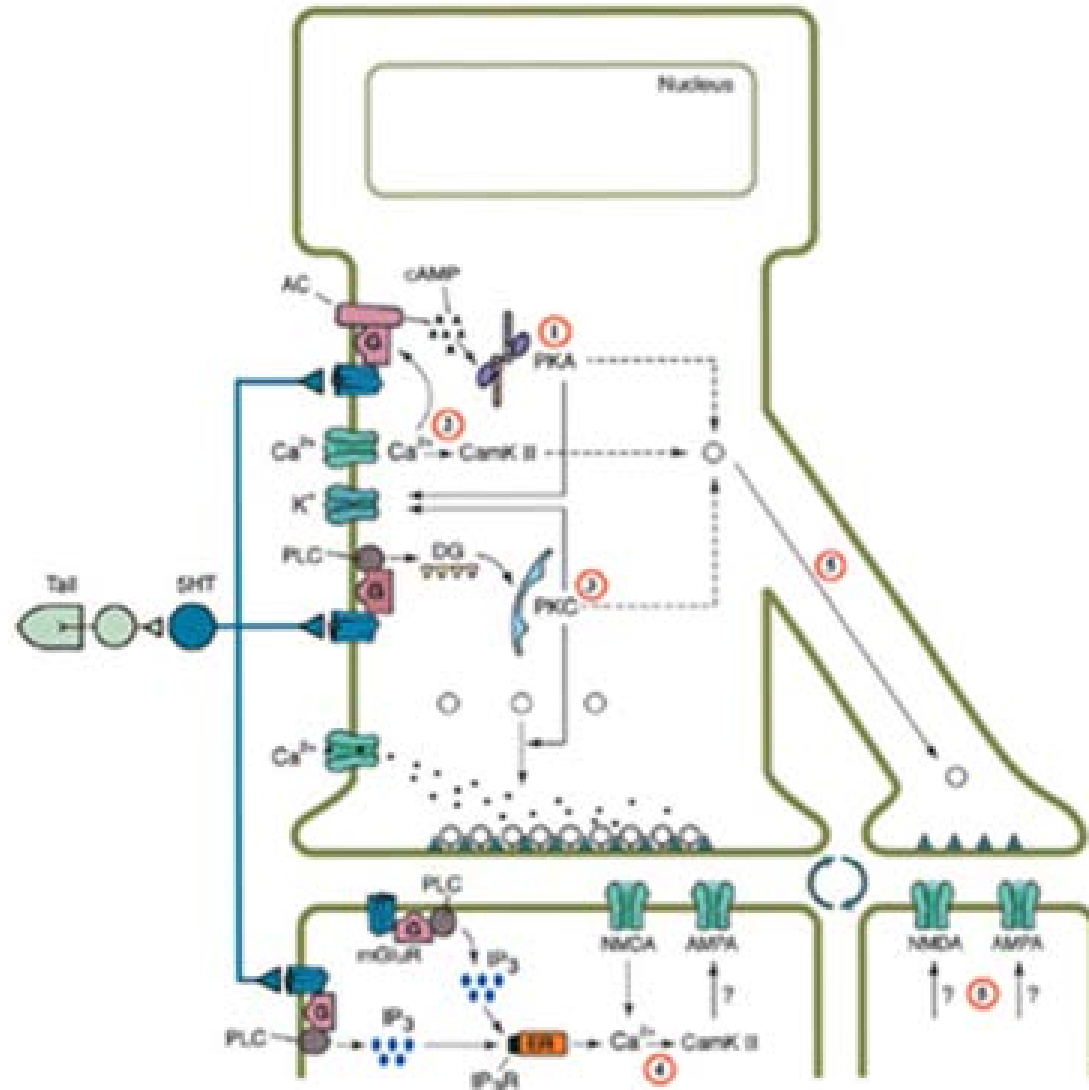
2) ↑ cAMP / PKA ⇒ ↑ Απελευθέρωσης

Aplysia

➤ Βραχύχρονη & Ενδιάμεσης Διάρκειας Συναπτική Πλαστικότητα.

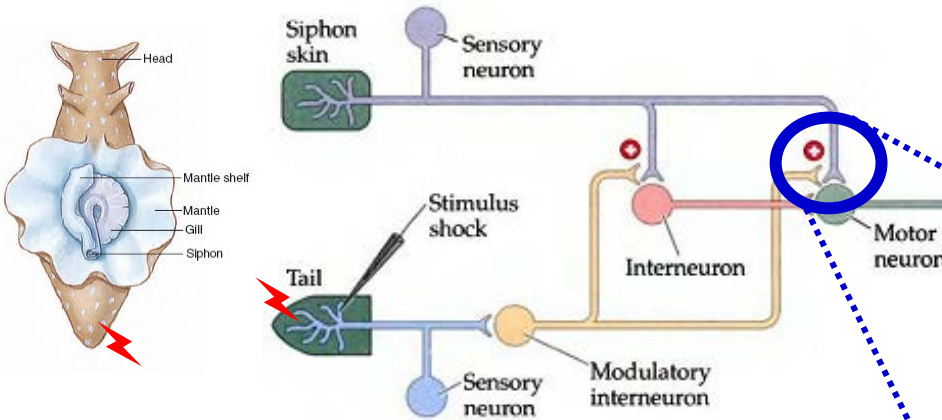
□ ~ 90'

□+ εμπλοκή μετασυναπτικών
μηχανισμών ενσωμάτωσης
υποδοχέων AMPA στην
μεμβράνη του μυϊκού κυττάρου.



Ευαισθητοποίηση

- Αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου και του σίφωνα της *Aplysia*
- Μακρόχρονη Μνήμη – Μακρόχρονη Συναπτική Ενίσχυση.



□ Πολλαπλά ηλεκτρικά σόκ

□ Βραχύχρονη συναπτική ενίσχυση.

? Κινάση ⇔ Φωσφατάση.

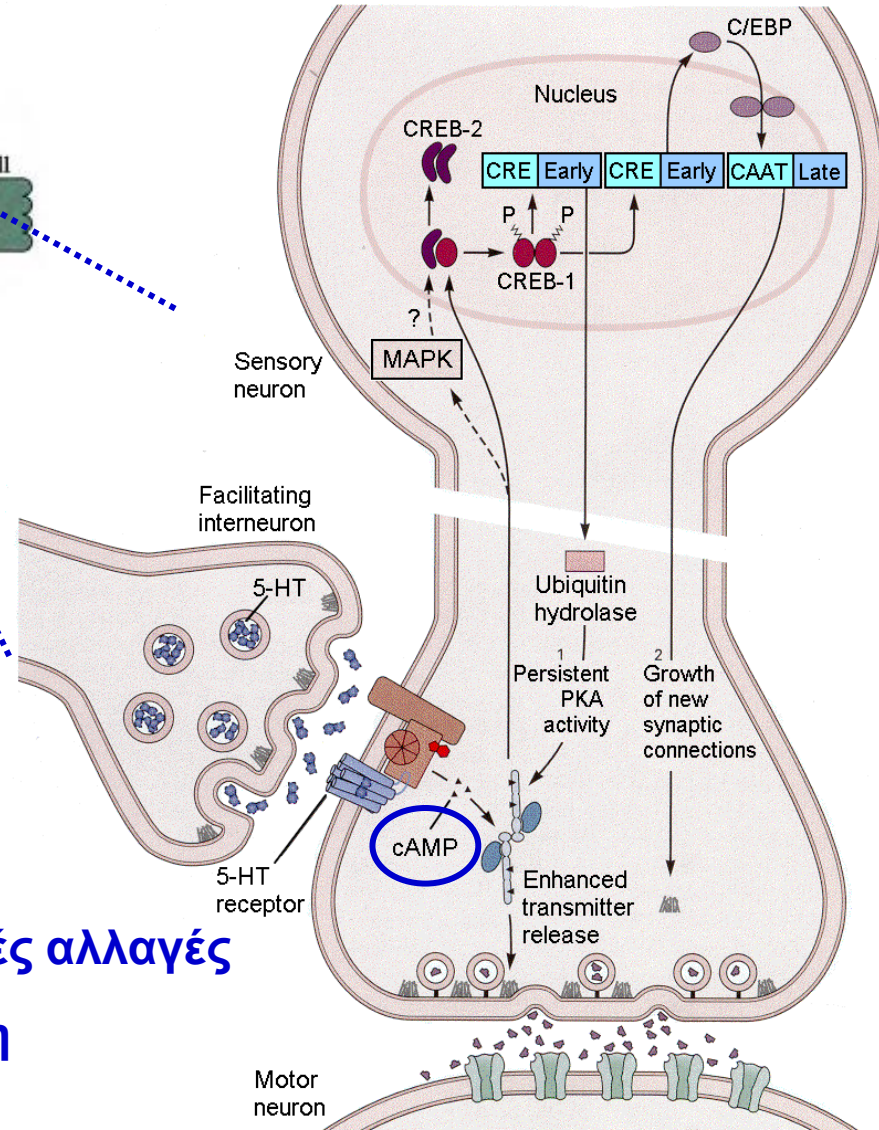
? Παλίνδρομη σηματοδότηση στον πυρήνα

? Ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων

? Επαγωγή έκφρασης γονιδίων – Επιγενετικές αλλαγές

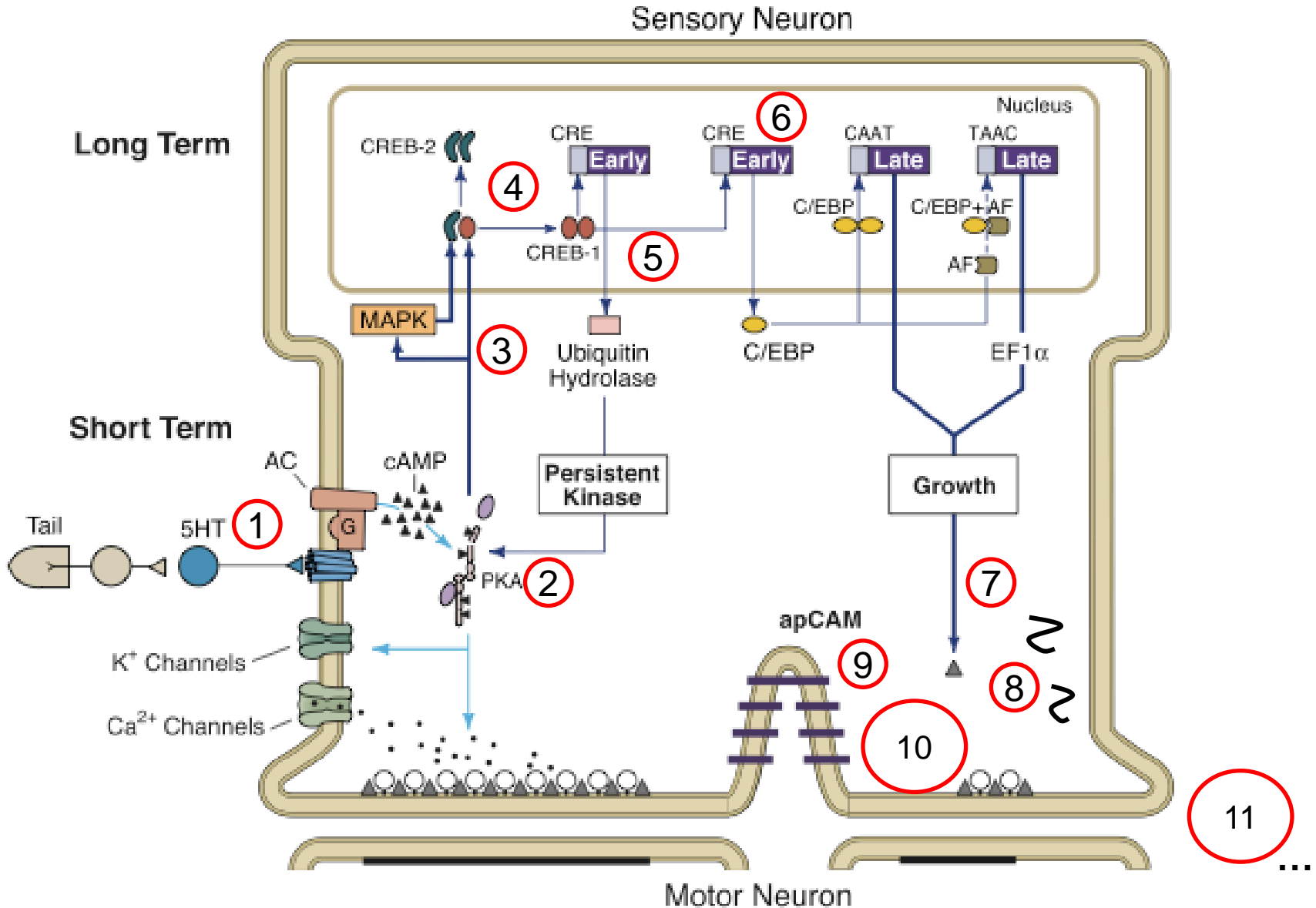
? Ενσωμάτωση νέων προϊόντων στη σύναψη

? Τοπική πρωτεϊνοσύνθεση



Ευαισθητοποίηση

➤ Μακρόχρονη Μνήμη – Μακρόχρονη Συναπτική Ενίσχυση.



Δεύτεροι αγγελιοφόροι

cAMP: Μικρό, αρχέγονο μοριακό ..πολυεργαλείο

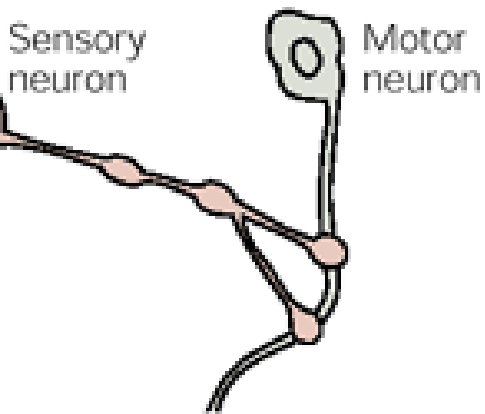
και ο συντηρητισμός της εξέλιξης..

Ευαισθητοποίηση

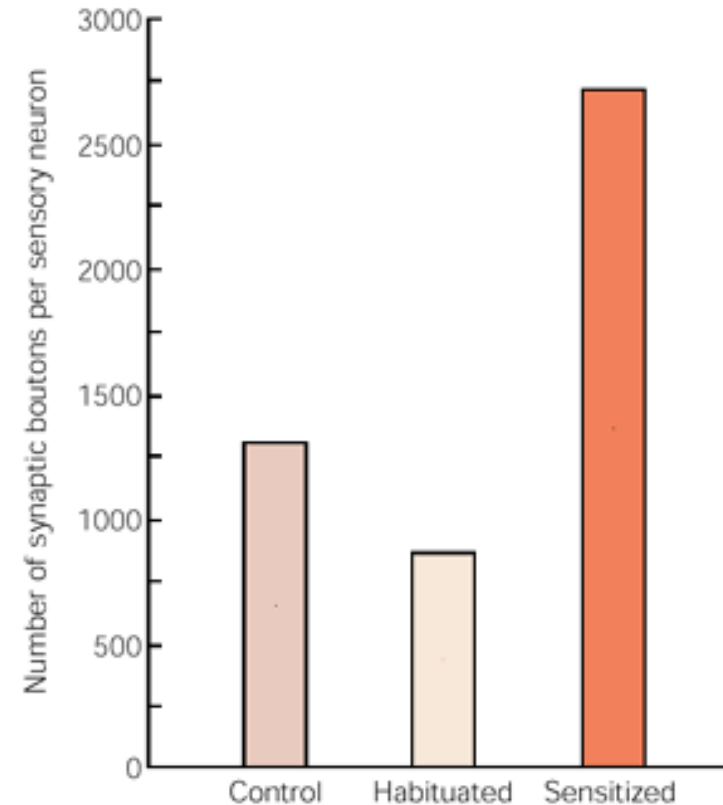
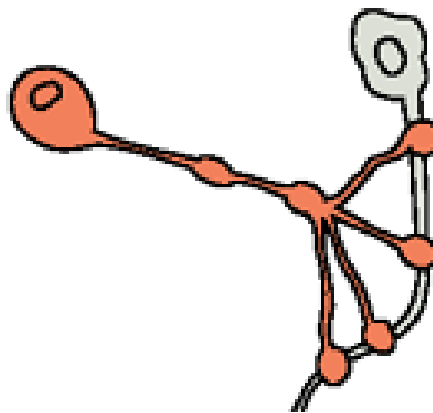
➤ Μακρόχρονη Μνήμη – Μακρόχρονη Συναπτική Ενίσχυση.

□ Σχηματισμός νέων συνάψεων

Normal



Long-term sensitization



Απλή, Μη Δηλωτική – Μη Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη

Εθισμός - Ευαισθητοποίηση

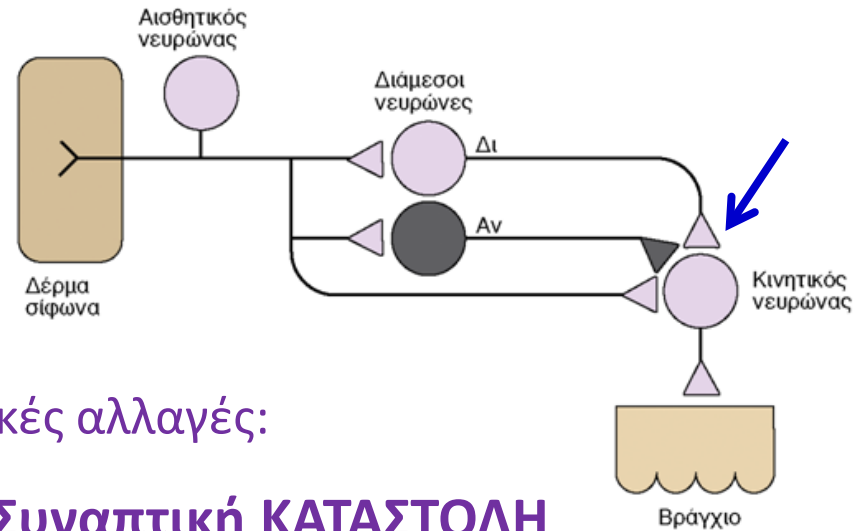
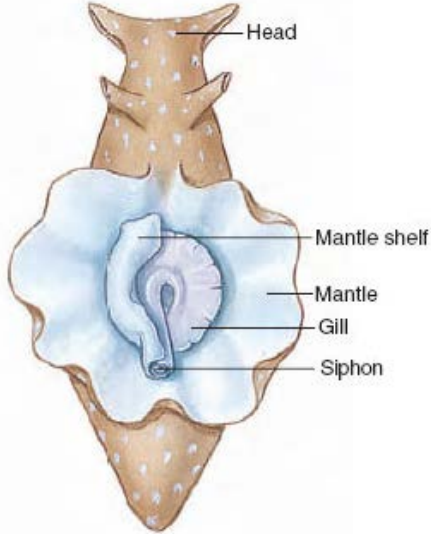
- Αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου και του σίφωνα της Aplysia
- Η μη δηλωτική μνήμη ενσωματώνεται στο δίκτυο που παράγει την συμπεριφορά.
- Βραχύχρονα σχετίζεται με αλλαγή στην συναπτική διαβίβαση.
- Και συγκεκριμένα αφορά αλλαγή της απελευθέρωσης διαβιβαστή.
- Μακρόχρονα απαιτεί πρωτεϊνοσύνθεση, αλλαγές γονιδιακής έκφρασης και δομικές αλλαγές (αλλαγή του αριθμού των λειτουργικών συνάψεων).
- Χρονικός συσχετισμός μεταξύ συμπεριφοράς (μνήμης) και συναπτικών αλλαγών.

Μη Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη

Απλή, Μη Δηλωτική – Μη Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη

➤ Αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου και του σίφωνα της *Aplysia*

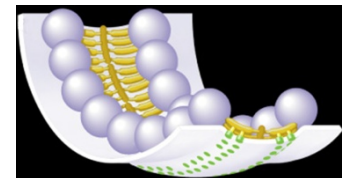
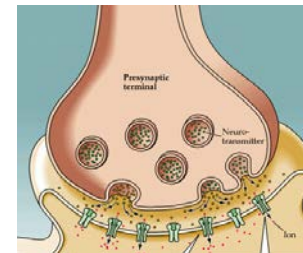
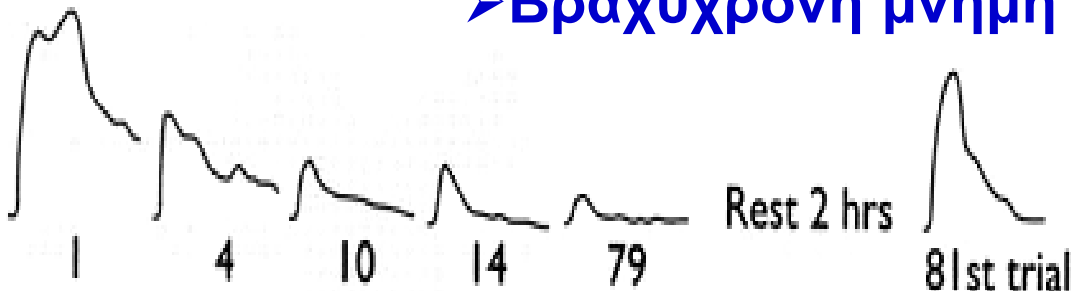
Εθισμός



□ Ομοσυναπτικές αλλαγές:

Βραχύχρονη Συναπτική ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ

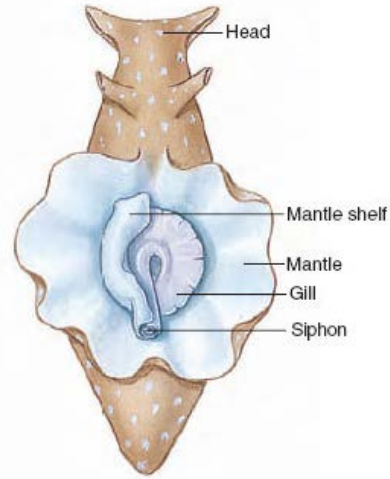
➤ Βραχύχρονη μνήμη (λεπτά).



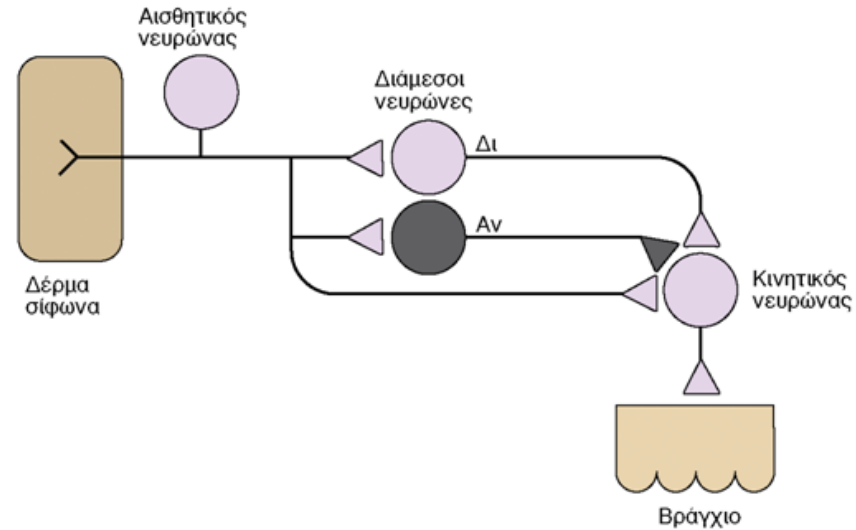
□ Μείωση του αριθμού των έτοιμων προς απελευθέρωση κυστιδίων ⇒ ↓ διαβιβαστή.

Απλή, Μη Δηλωτική – Μη Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη

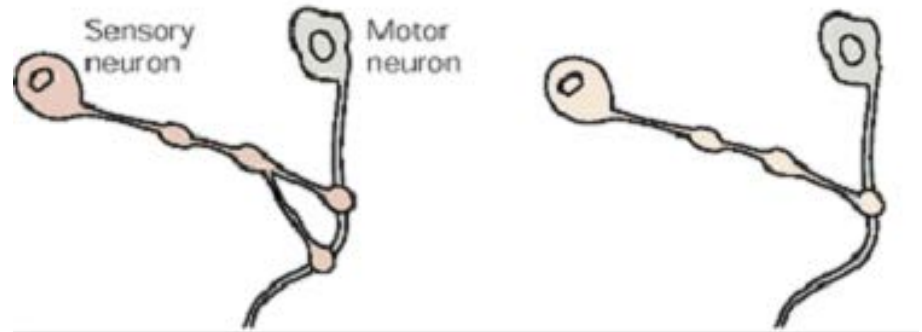
➤ Αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου και του σίφωνα της *Aplysia*



Εθισμός



□ Επανάληψη ερεθισμού ➤ **Μακρόχρονη μνήμη (εβδομάδες).**



□ **Μείωση του αριθμού των λειτουργικών συνάψεων.**

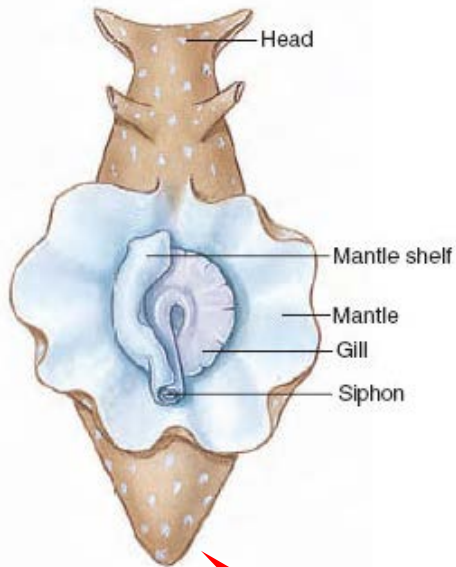
Άλλο εθισμός (εξοικείωση)

και άλλο ..εθισμός (κατάχρηση ουσιών-εξάρτηση)

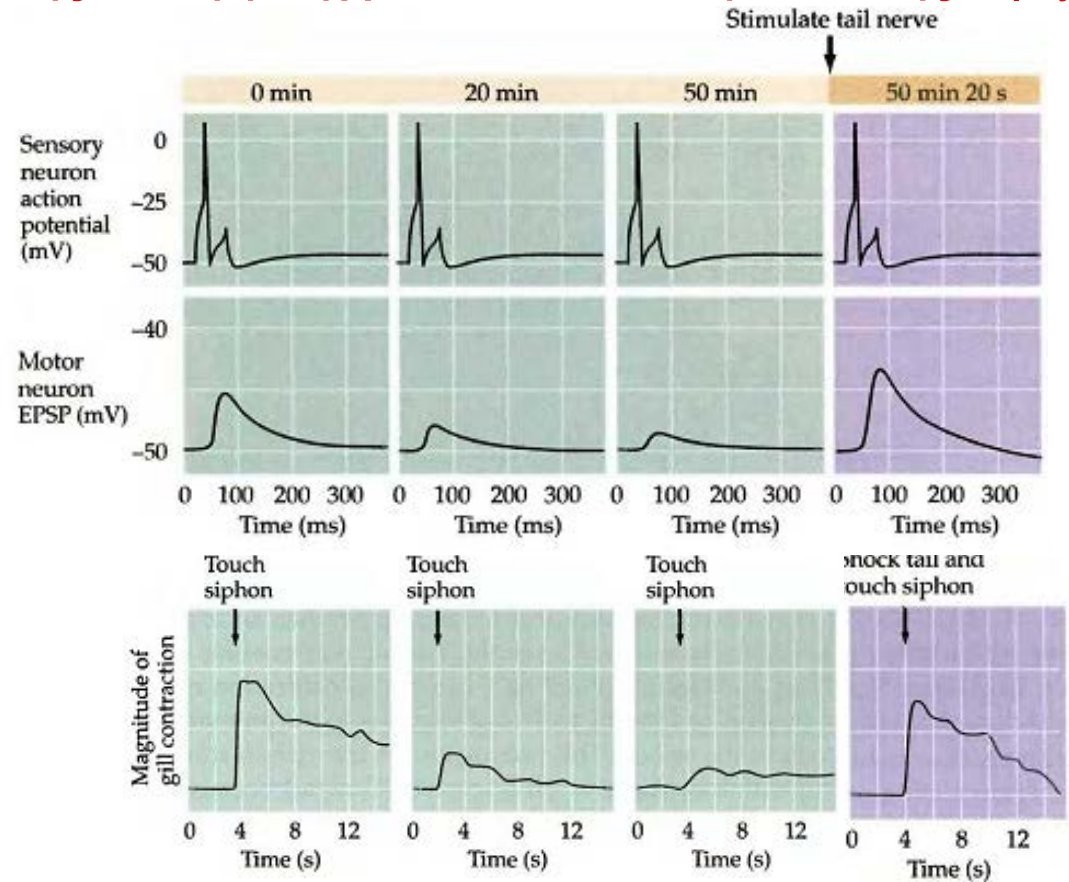
Απλή, Μη Δηλωτική – Μη Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη

Ευαισθητοποίηση (επίκτητος “φόβος”)

➤ Αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου και του σίφωνα της *Aplysia*



Έντονος ηλεκτρικός ερεθισμός = Απειλητικό, δύναμι βλαπτικό ερέθισμα

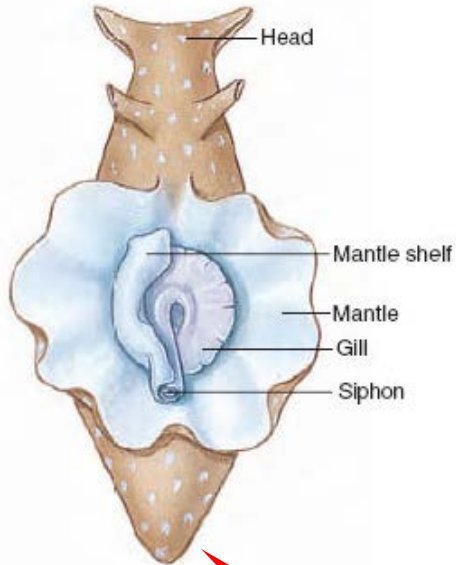


□ Αύξηση αντανακλαστικού μετά από έντονο ερεθισμό στην ουρά.

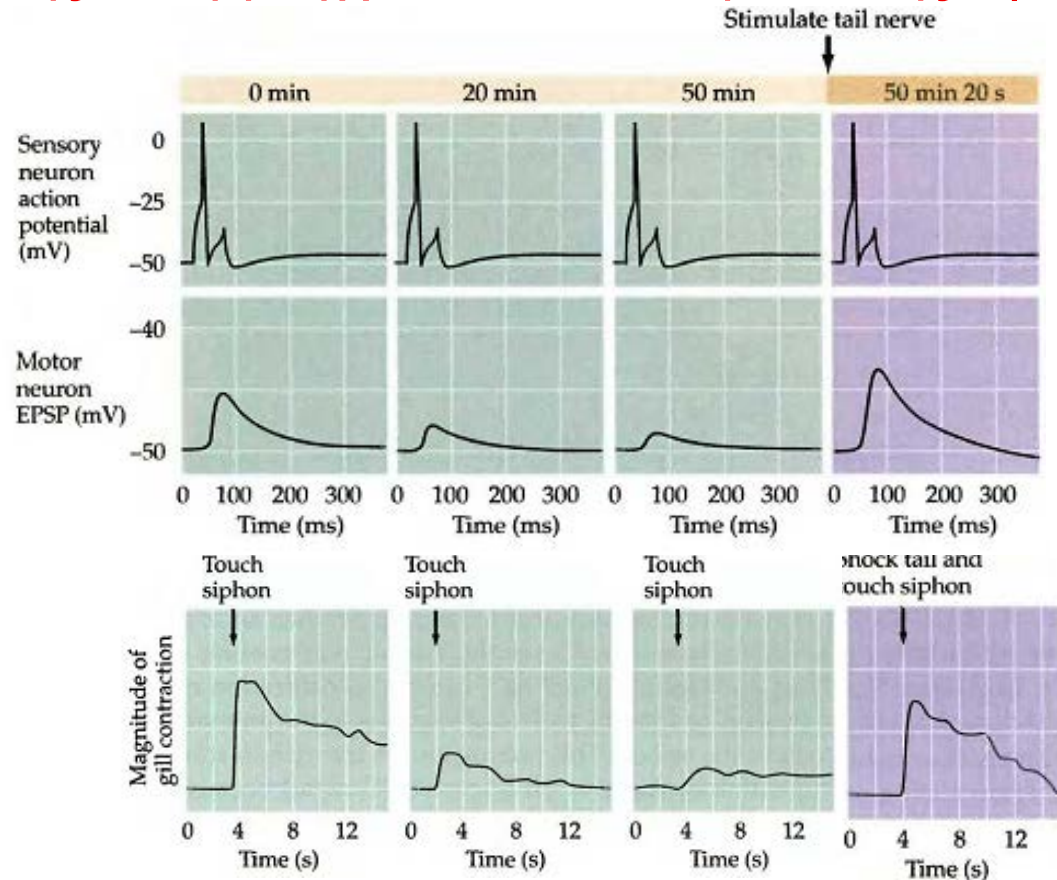
Απλή, Μη Δηλωτική – Μη Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη

Ευαισθητοποίηση

➤ Αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου και του σίφωνα της *Aplysia*



Έντονος ηλεκτρικός ερεθισμός = Απειλητικό, δύναμι βλαπτικό ερέθισμα



□ Αύξηση αντανακλαστικού μετά από έντονο ερεθισμό στην ουρά ⇒

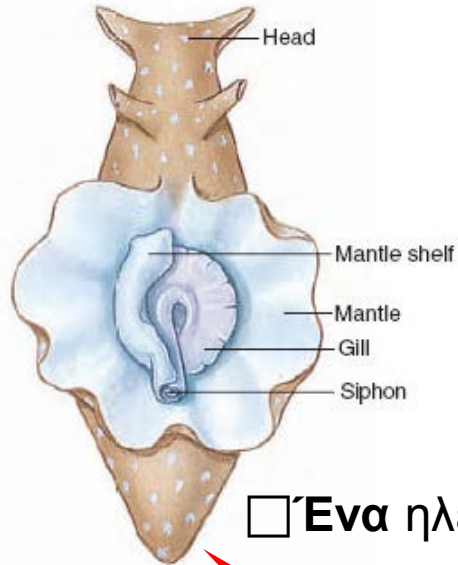
⇒ Απ ευαισθητοποίηση

και το αμφίδρομο των μεταβολών στο ΝΣ..

Απλή, Μη Δηλωτική – Μη Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη

Ευαισθητοποίηση

➤ Αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου και του σίφωνα της *Aplysia*

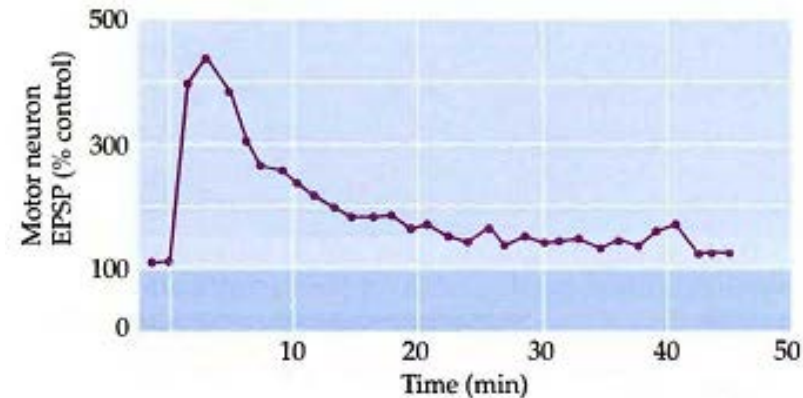
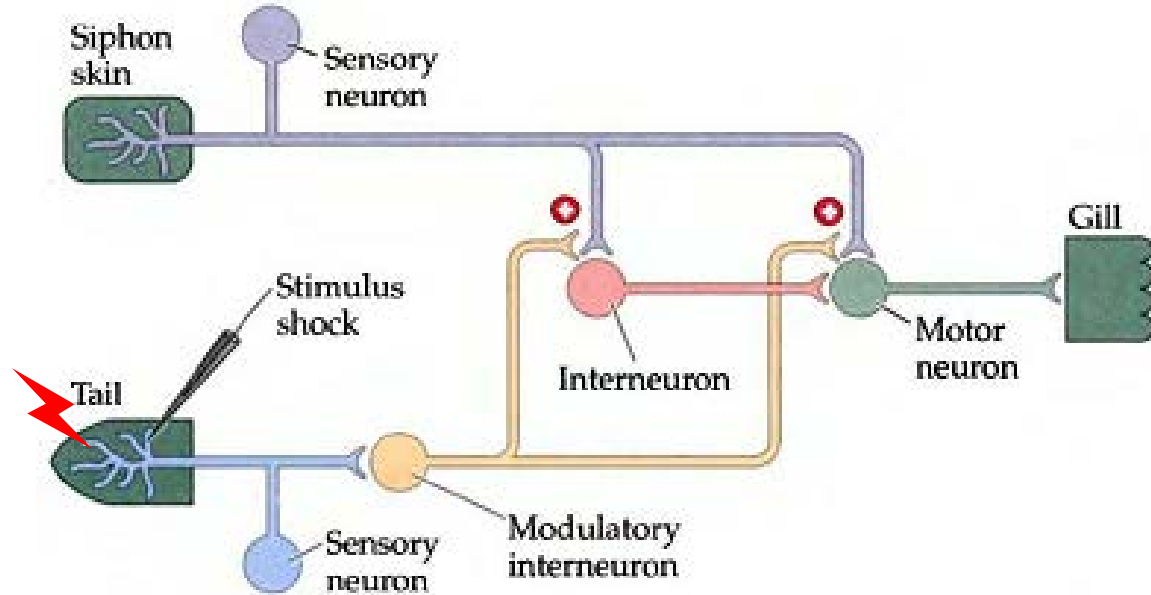


☐ Ένα ηλεκτρικό σοκ



Έντονος
ηλεκτρικός =
ερεθισμός

Απειλητικό,
δυνάμει
βλαπτικό
ερέθισμα

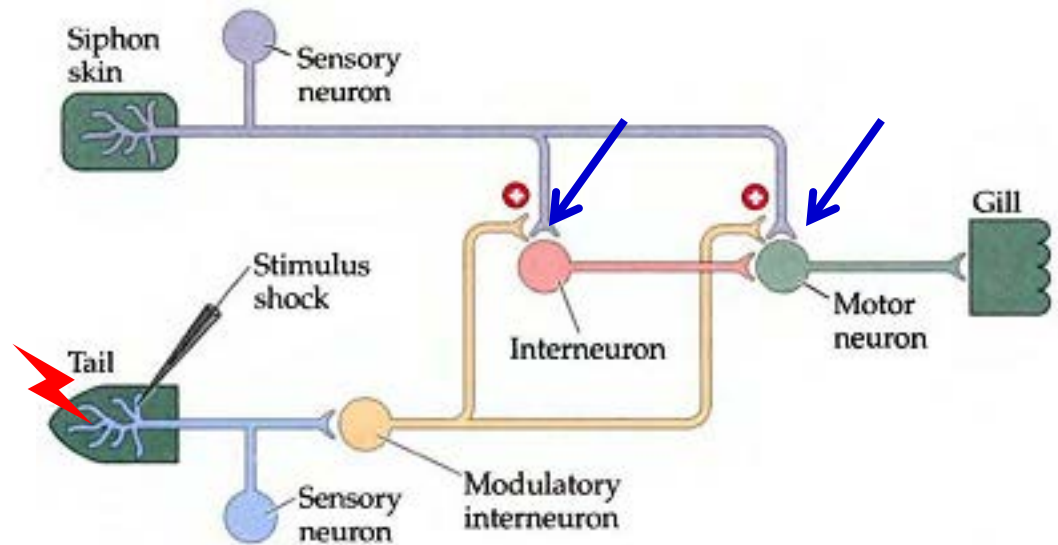
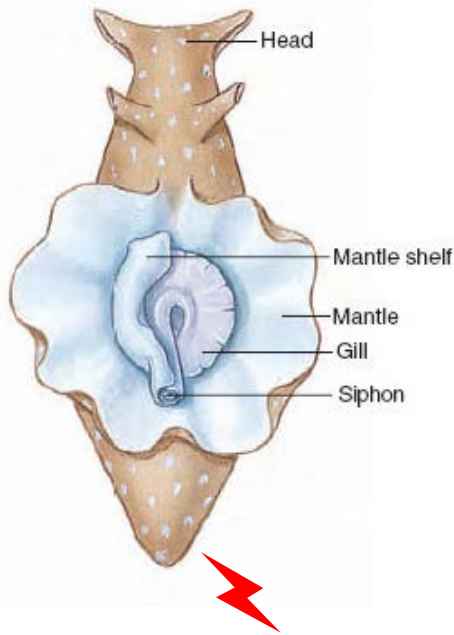


➤ Βραχύχρονη μνήμη (λεπτά).

Απλή, Μη Δηλωτική – Μη Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη

Ευαισθητοποίηση

➤ Αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου και του σίφωνα της *Aplysia*



Ετεροσυναπτικές αλλαγές:

Βραχύχρονη Συναπτική ΔΙΕΥΚΟΛΥΝΣΗ

➤ Βραχύχρονη μνήμη (λεπτά).

Οι τροποποιητικοί διάμεσοι νευρώνες ρυθμίζουν

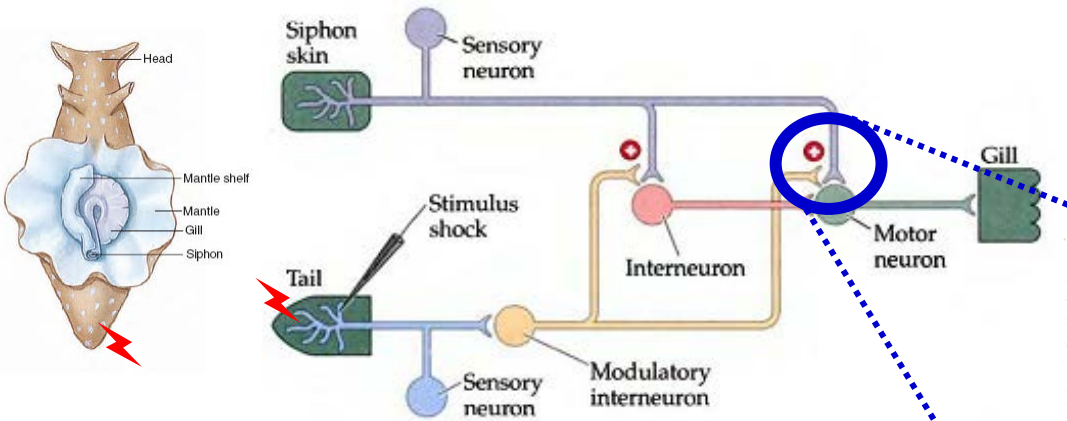
την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή (↑ αριθμού κυστιδίων).

Ο διαβιβαστής των τροποποιητικών νευρώνων είναι η Σεροτονίνη (5-HT).

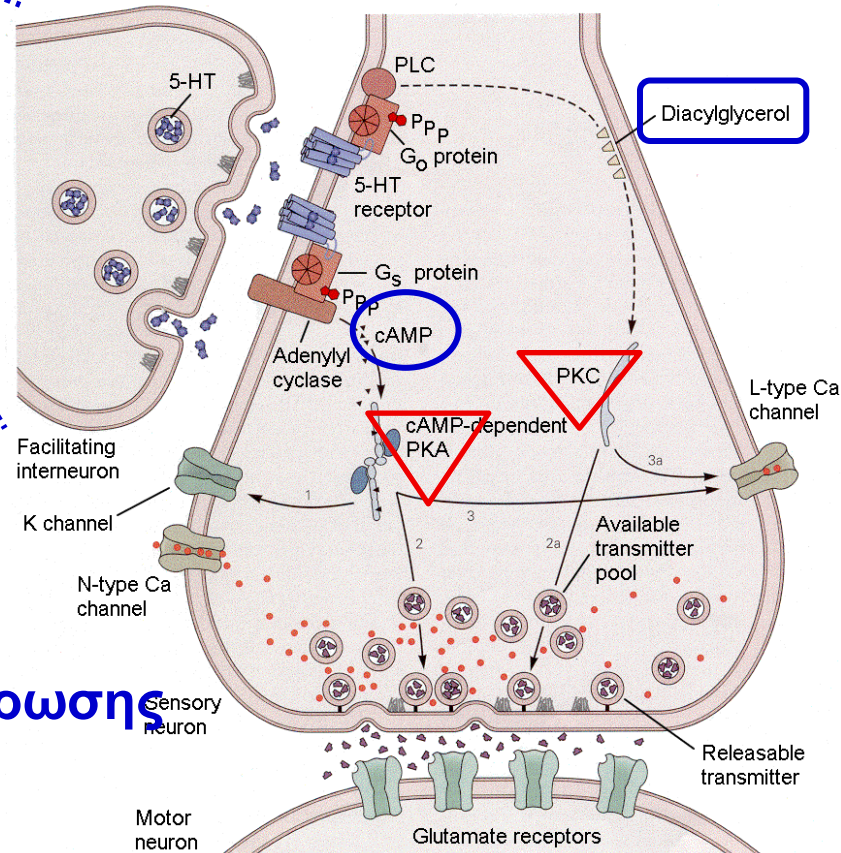
Ευαισθητοποίηση

➤ Αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου και του σίφωνα της *Aplysia*

➤ Βραχύχρονη Μνήμη – Βραχύχρονη Συναπτική Ενίσχυση.



□ Ένα ηλεκτρικό σόκ



□ Οι τροποποιητικοί χρησιμοποιούν 5-HT.

□ Ενεργοποίηση των υποδοχέων 5-HT οδηγεί σε

1) \uparrow cAMP & DAG \Rightarrow \uparrow PKA & PKC \Rightarrow ...

... \Rightarrow \downarrow I_K \Rightarrow \uparrow ΔE \Rightarrow \uparrow Ca^{2+} \Rightarrow \uparrow Απελευθέρωσης

2) \uparrow cAMP / PKA \Rightarrow \uparrow Απελευθέρωσης

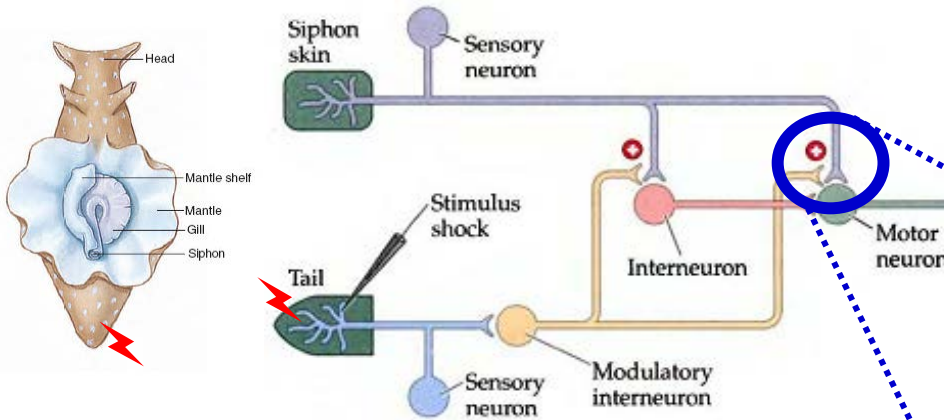
Δεύτεροι αγγελιοφόροι

cAMP: Μικρό, αρχέγονο μοριακό ..πολυεργαλείο

και ο συντηρητισμός της εξέλιξης..

Ευαισθητοποίηση

- Αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου και του σίφωνα της *Aplysia*
- Μακρόχρονη Μνήμη – Μακρόχρονη Συναπτική Ενίσχυση.



☐ Πολλαπλά ηλεκτρικά σόκ

☐ Βραχύχρονη συναπτική ενίσχυση.

? Κινάση ⇔ Φωσφατάση.

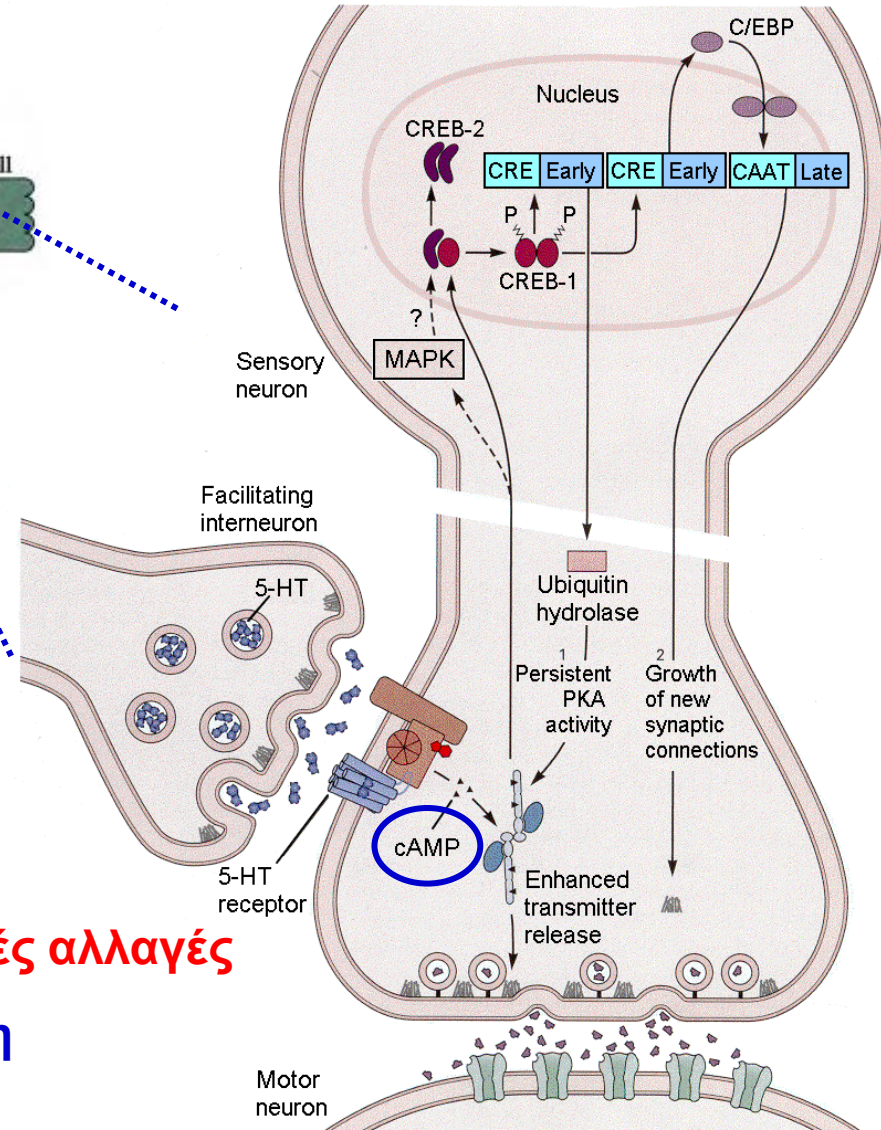
? Παλίνδρομη σηματοδότηση στον πυρήνα

? Ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων

? Επαγωγή έκφρασης γονιδίων – Επιγενετικές αλλαγές

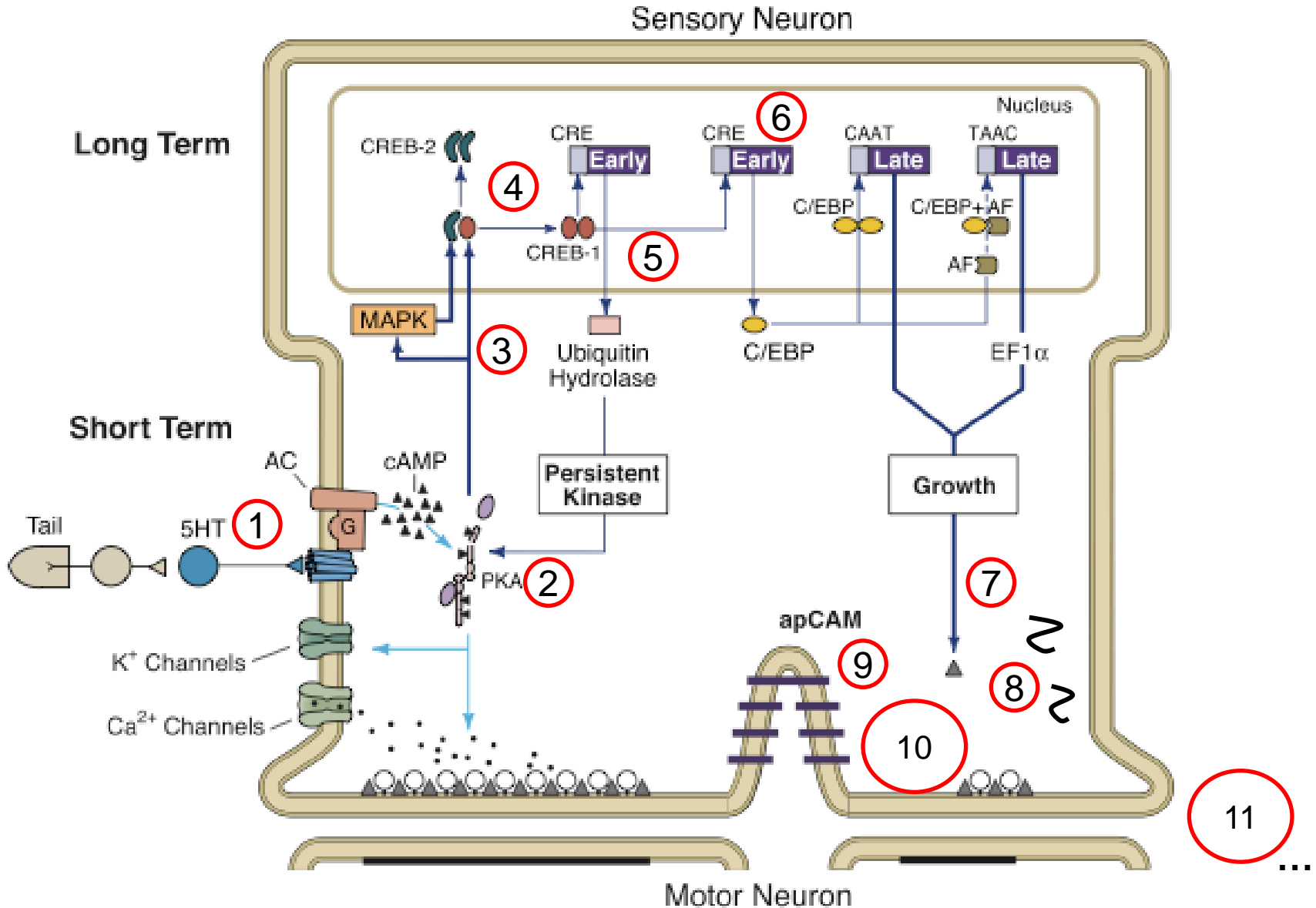
? Ενσωμάτωση νέων προϊόντων στη σύναψη

? Τοπική πρωτεϊνοσύνθεση



Ευαισθητοποίηση

➤ Μακρόχρονη Μνήμη – Μακρόχρονη Συναπτική Ενίσχυση.

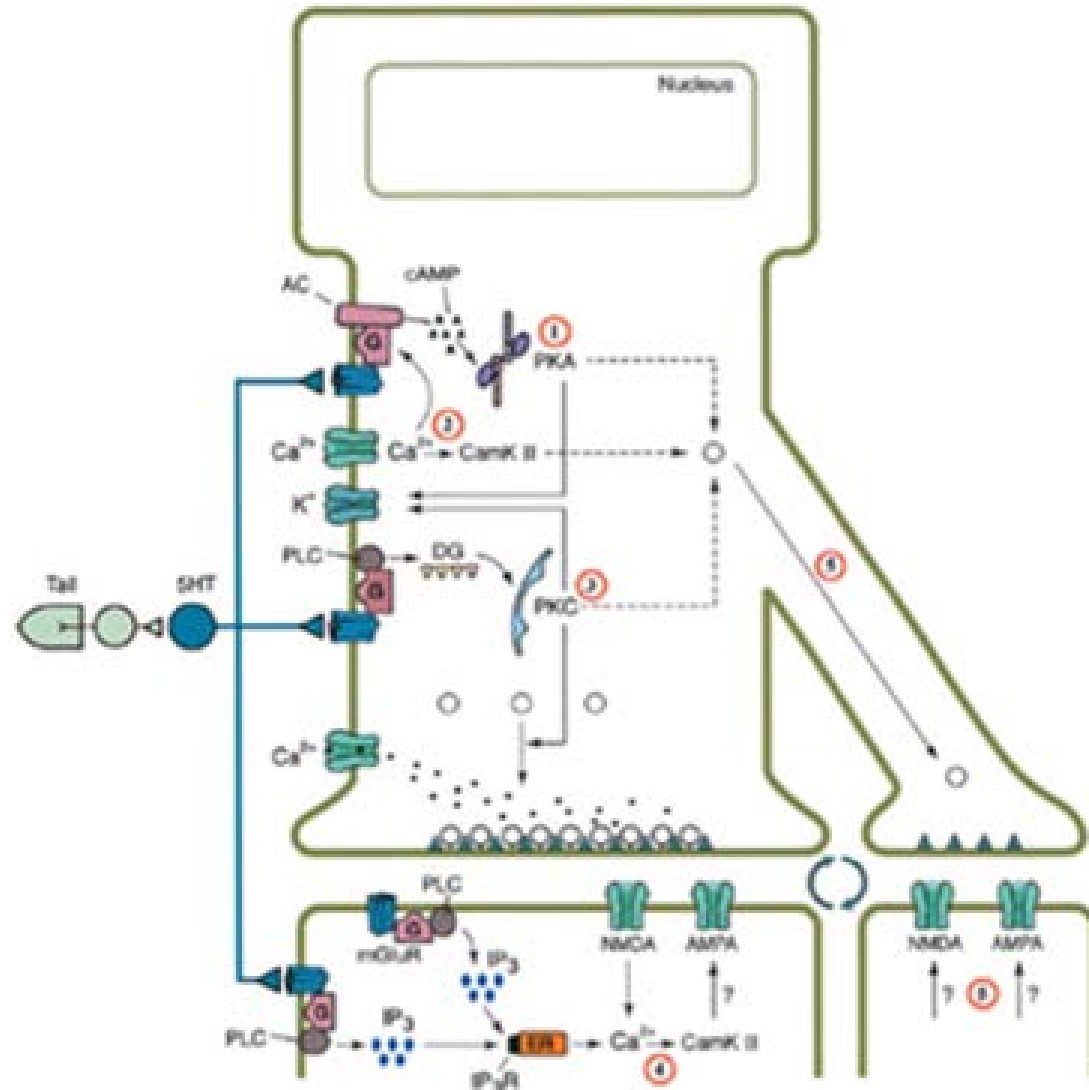


Aplysia

➤ Βραχύχρονη & Ενδιάμεσης Διάρκειας Συναπτική Πλαστικότητα.

□ ~ 90'

□+ εμπλοκή μετασυναπτικών μηχανισμών ενσωμάτωσης υποδοχέων AMPA στην μεμβράνη του μυϊκού κυττάρου.

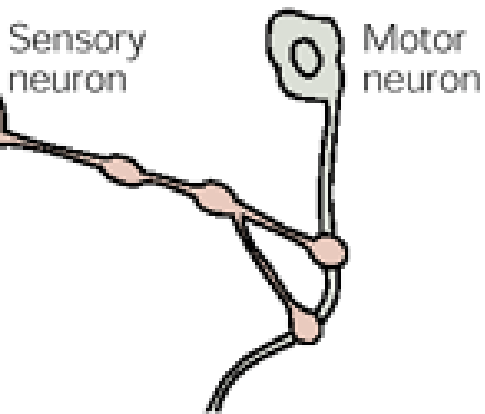


Ευαισθητοποίηση

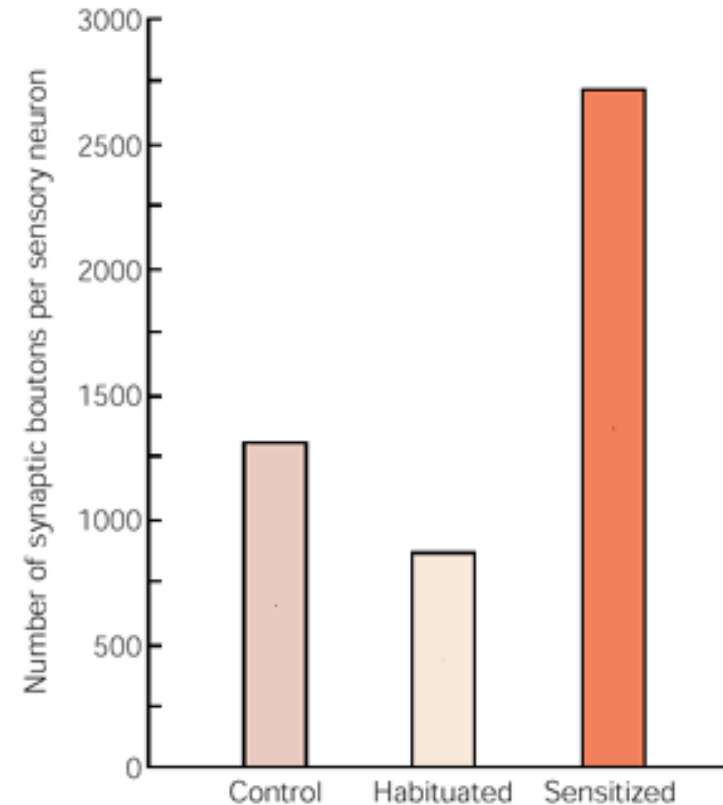
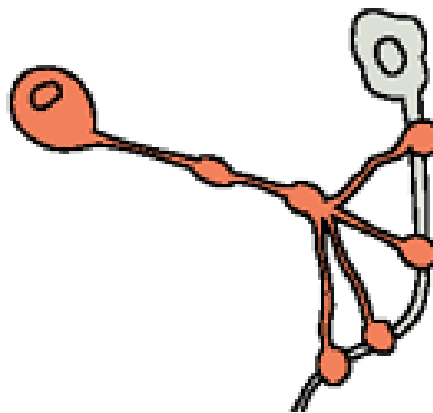
➤ Μακρόχρονη Μνήμη – Μακρόχρονη Συναπτική Ενίσχυση.

□ Σχηματισμός νέων συνάψεων

Normal



Long-term sensitization



Ακόμα και η φυλογενετική μνήμη μεταβάλλεται..

Απλή, Μη Δηλωτική – Μη Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη

Εθισμός - Ευαισθητοποίηση

- Αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου και του σίφωνα της Aplysia
- Η μη δηλωτική μνήμη ενσωματώνεται στο **δίκτυο** που παράγει την **συμπεριφορά**.
- Βραχύχρονα** σχετίζεται με αλλαγή στην **συναπτική** διαβίβαση.
- Και συγκεκριμένα αφορά **αλλαγή** της **απελευθέρωσης** διαβιβαστή.
- Μακρόχρονα** απαιτεί **πρωτεϊνοσύνθεση**, **αλλαγές γονιδιακής έκφρασης** και **δομικές** αλλαγές (αλλαγή του αριθμού των λειτουργικών συνάψεων).
- Χρονικός συσχετισμός μεταξύ **συμπεριφοράς** (μνήμης) και **συναπτικών** αλλαγών.

Γενικές Παρατηρήσεις Σύνοψης

- Υπάρχουν διαφορετικές μορφές, **είδη** μάθησης & μνήμης.
- Τα **κριτήρια** περιλαμβάνουν: συνειδητή επίγνωση, συνειρμικότητα..
- Ένα είδος μνήμης συνδέεται με ορισμένες **περιοχές-δίκτυα** του Ν.Σ.
- Το εύρος **χρονικής διάρκειας** της μνήμης περιλαμβάνει τα άκρα.
- Η προς μνημόνευση “πληροφορία” υπόκειται πολλαπλής **επεξεργασίας**.
- Η επεξεργασία περιλαμβάνει πλήθος κυτταρ.-μοριακών διεργασιών.
- Η **συναπτική πλαστικότητα** συνιστά θεμελιώδη κοινή διεργασία...
- ..από τις απλούστερες μέχρι τις πιο περίπλοκες μορφές μεταβολής.

Γενικές Παρατηρήσεις Σύνοψης

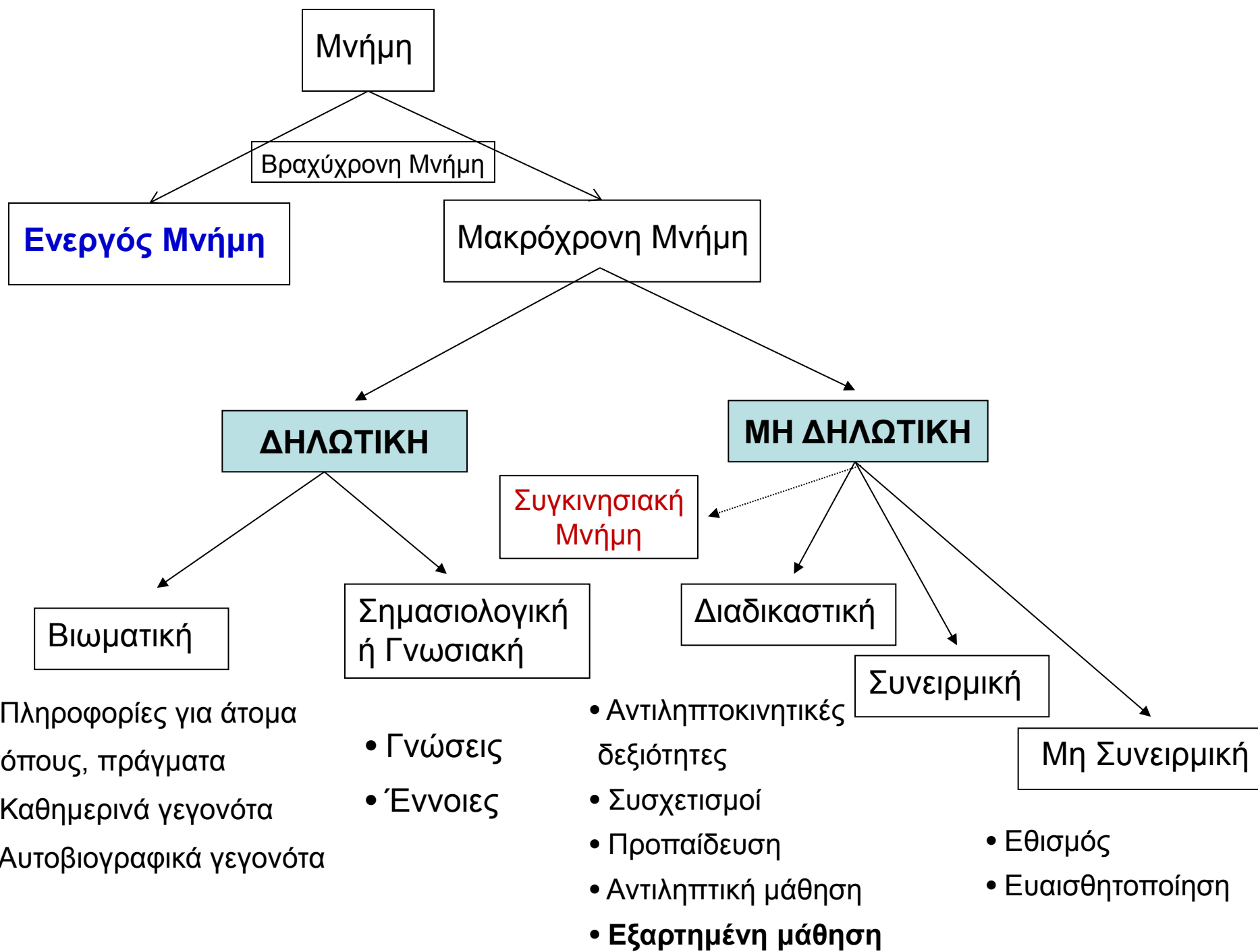
- Οι **απλοί** οργανισμοί αποτελούν πολύ αποτελεσματικά **μοντέλα** στην προσπάθεια συγκρότησης ενός πλαισίου της μνημονικής λειτουργίας σε όλα τα επίπεδα οργάνωσης του ΝΣ.
- Βραχύχρονες** μορφές μνήμης στηρίζονται από τοπικές αλλαγές στην **σύναψη**.
- Μακρόχρονη** μνημόνευση απαιτεί **πρωτεΐνοσύνθεση/γονιδιακή έκφραση, ρύθμιση**.
- Η ..πλαστικότητα αφορά όλα τα επίπεδα οργάνωσης..

Γενικές Παρατηρήσεις

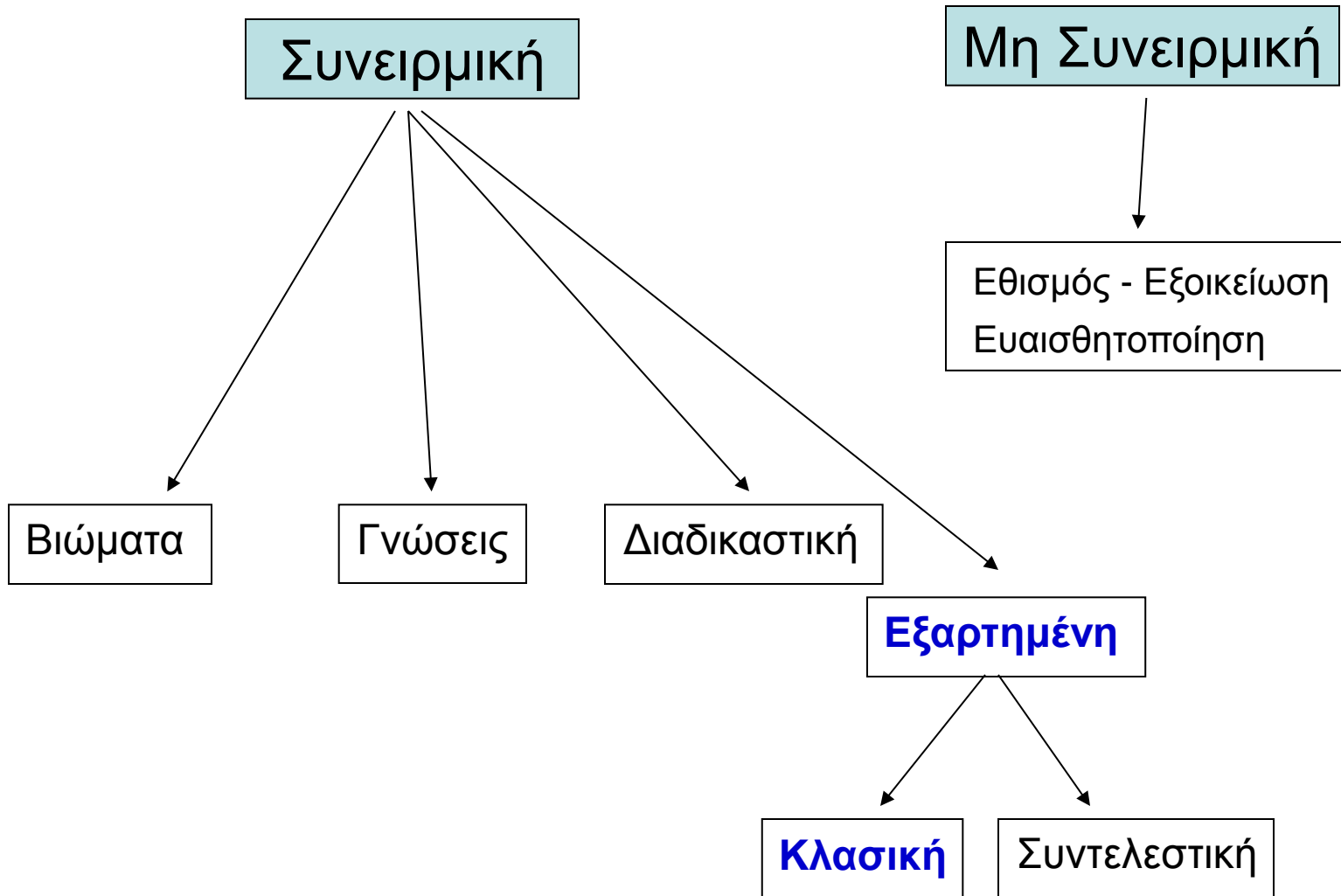
Η ..πλαστικότητα αφορά όλα τα επίπεδα οργάνωσης..

- Η πρωτεΐνη φωσφορυλιώνεται απο φωσφορυλιώνεται
- Ο αριθμός των υποδοχέων αυξάνεται μειώνεται
- Η σύναψη ενδυναμώνεται καταστέλλεται
- Ο αριθμός των συνάψεων αυξάνει ελαττώνεται
- Οι συνδέσεις σε ένα νευρωνικό δίκτυο αυξάνουν ελαττώνονται
- Οι δενδριτικές διακλαδώσεις επεκτείνονται συρρικνούνται
- Ο αριθμός των νευρικών κυττάρων ??
- Η συμπεριφορά μεταβάλλεται

Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη



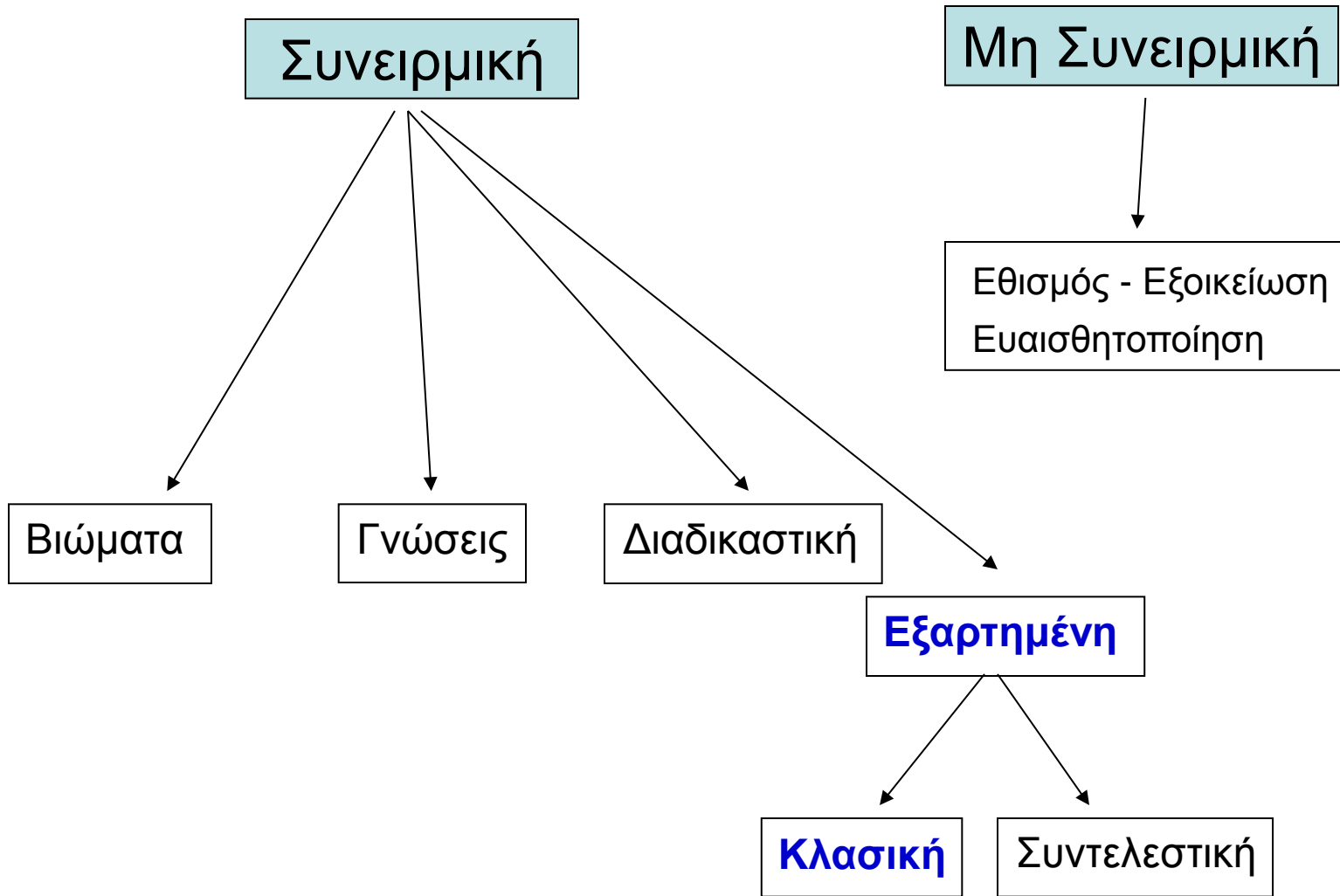
Κατηγοριοποίηση Μάθησης



Επισημάνσεις

- ? Οι δυσκολίες αντιστοίχισης μορφών μνήμης μεταξύ διαφορετικών ειδών.
- ? Πολλαπλότητα κατάταξης.

Κατηγοριοποίηση Μάθησης



Κλασική Εξαρτημένη Μάθηση:

Συμπεριφορικός (και βιολογικός) συνδιασμός (συνειρμός)
δύο ερεθισμάτων διαφορετικού τύπου.

Ivan Pavlov, 1890'



Συνειρμός - σύνδεση δύο συμβάντων

βάσει:

1). Χρονικής συνάφειας (Μάθηση).

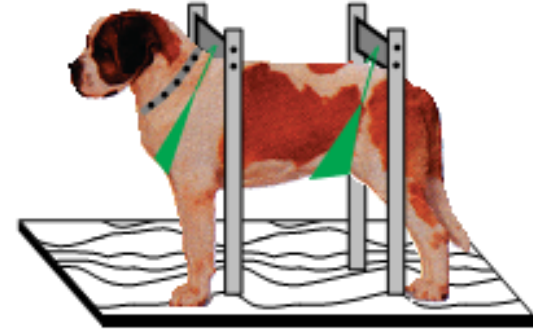
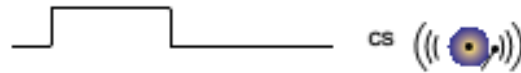
2). Ενδεχομενικότητας (Μνήμη).

(Πρόβλεψη με ..καθόλου σκέψη)

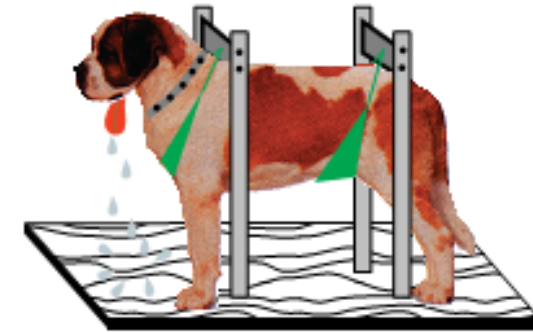
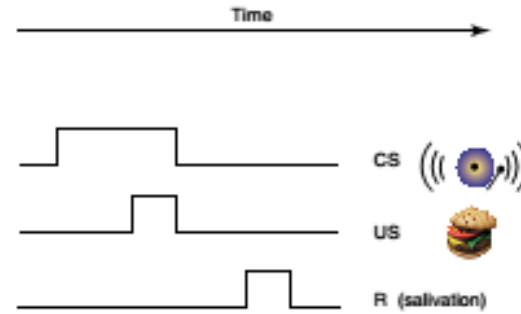
Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη ➤ Κλασική Εξαρτημένη Μάθηση

Μη συνειδητή μάθηση – Συνειδητή ανάκληση

Ουδέτερο, εξαρτημένο ερέθισμα



Σημαντικότητα χρονικής σχέσης!



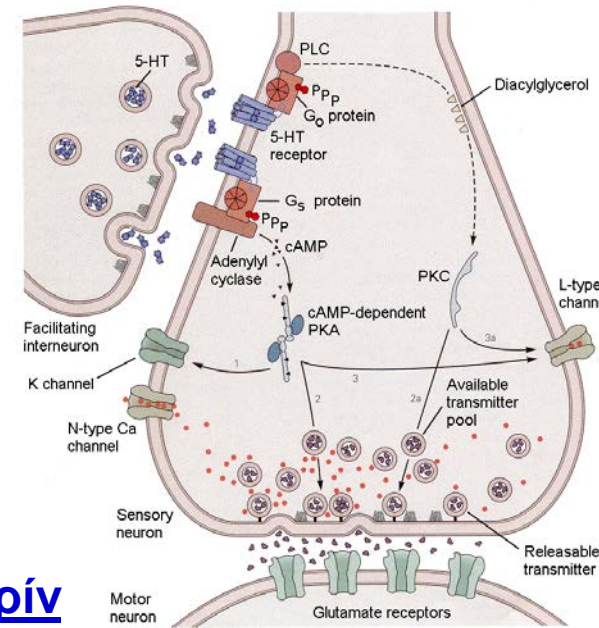
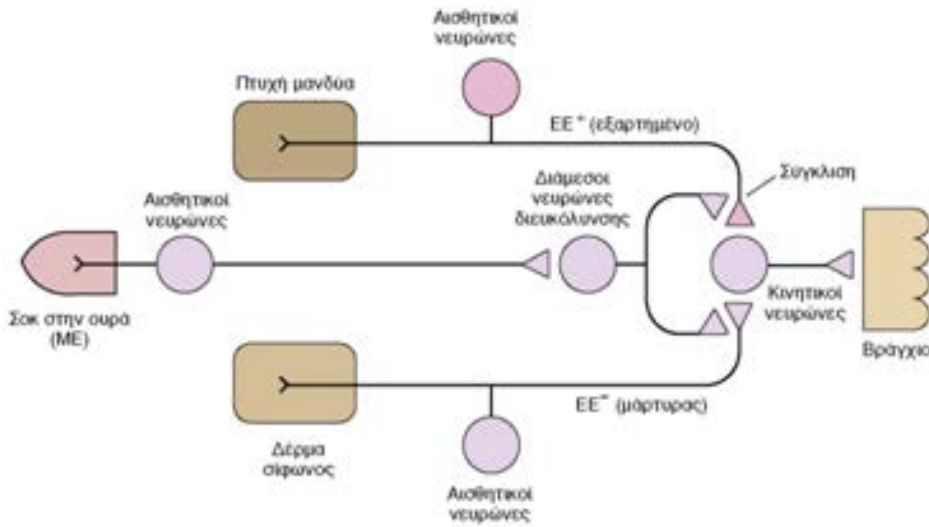
Ουδέτερο, **εξαρτημένο** ερέθισμα
Σημαντικό, **ανεξάρτητο** ερέθισμα
Μη εξαρτημένη απόκριση



□ Το πρακτικά εφικτό: κατάλληλη για πειραματισμό

Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη ➤ Κλασική Εξαρτημένη Μάθηση

➤ Αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου της Aplysia



☐ Ενεργοποίηση του αισθητικού νευρώνα του μανδύα πρίν

από την ενεργοποίηση του τροποποιητικού νευρώνα από το σόκ στην ουρά:

➤ ΠΡΟΣΥΝΑΠΤΙΚΑ:

☐ Δημιουργία συμπλόκου Ca²⁺-καλμοδουλίνης ⇒

⇒ ↑ ευαισθησίας αδενυλικής κυκλάσης σε σεροτονίνη ⇒

⇒ ↑ cAMP ⇒ ↑ PKA ⇒ ↑ απελευθέρωσης διαβιβαστή.

➤ ΜΕΤΑΣΥΝΑΠΤΙΚΑ: ...

Κλασική Εξαρτημένη Μάθηση - Σύζευξη-Συνειρμός:

Μεταξύ ουδέτερου ερεθίσματος και σημαντικού ερεθίσματος.

- Μάθηση **προβλεπτικής αξίας** ενός ερεθίσματος για κάποιο άλλο.
- Μνημόνευση συγκεκριμένης **σχέσης αιτίου-αποτελέσματος**.
- Βασίζεται στον χρονικό συσχετισμό (**συνάφεια**) αλλά και στην πραγματική ειδική σχέση μεταξύ των δύο ερεθισμάτων (**ενδεχομενικότητα, συνέπεια**).
- Η διαδικασία είναι **προσαρμοστική**: π.χ. αν πάψει να ισχύει η συγκεκριμένη πρόβλεψη, μπορεί να αποσβεστεί η συγκεκριμένη αντίδραση (όχι να απαλειφθεί η μνήμη, αλλά να αντικατασταθεί).
- Αποτελεί κοινό μηχανισμό σε μεγάλο εύρος οργανισμών] προσαρμοστική αξία

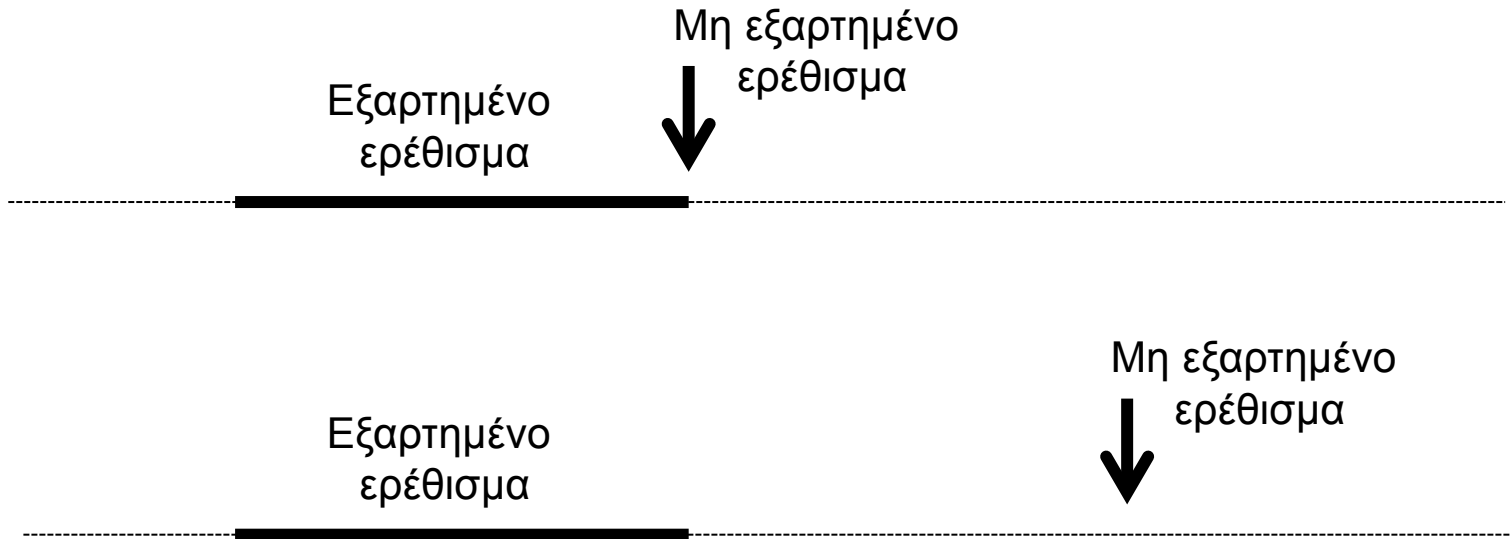
Σημαντικότητα **σχέσης** μεταξύ των ερεθισμάτων \Rightarrow Συνειρμοί..

□ Για να υπάρχει συνειρμός θα πρέπει να υπάρχει και η ανάλογη ανατομική συνδεσμολογία..

⇒ Δεν συνδιάζονται όλα με όλα..

Συνειρμική – Εξαρτημένη Μάθηση

- Ο ρόλος του μεσοδιαστήματος μεταξύ των ερεθισμάτων



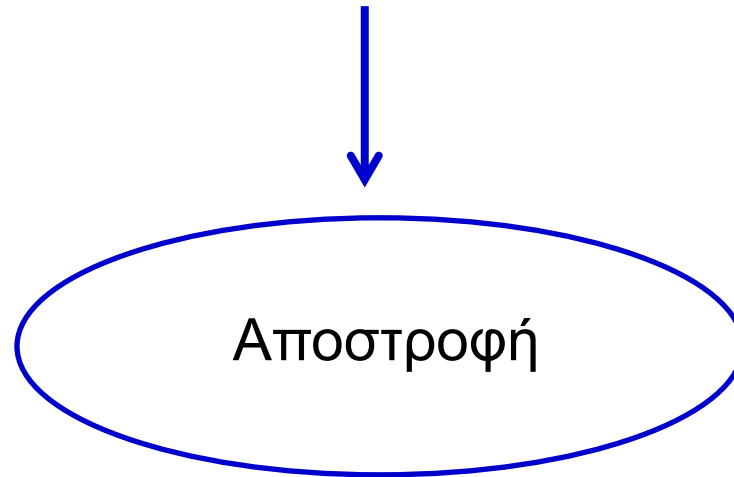
- Συγκροτούν εντελώς **διαφορετικές μορφές μάθησης** στηριζόμενες σε **διαφορετικά νευρωνικά δίκτυα.**

Συντελεστική Εξαρτημένη Μάθηση /

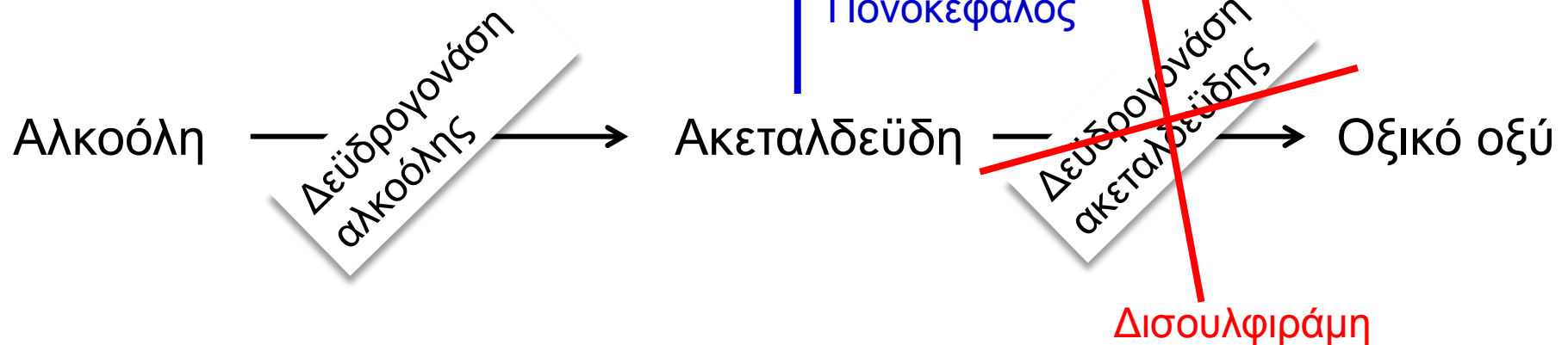
- Συσχετισμός συμπεριφοράς & ερεθίσματος (Μάθηση μέσω δοκιμής και λάθους).
- Επανάληψη συμπεριφοράς (απόκρισης) που έχει θετικά αποτελέσματα (ερέθισμα).
- Αποφυγή συμπεριφοράς που έχει αρνητικά αποτελέσματα.
- Κοινά σημεία σε Κλασική και Συντελεστική: α) χρονισμός, β) πρόβλεψη
- Η βιολογική σημασία είναι πολύ σημαντική: Π.χ. αποστροφή προς την τροφή.
- Εξαρτημένες μορφές μάθησης μπορεί να έχουν στοιχεία και άδηλης και έκδηλης μνήμης, ακολουθώντας τον κανόνα της προσαρμογής.

Αντιμετώπιση χρόνιου αλκοολισμού

Αλκοόλ [CS] + Εμετικό (π.χ. απομορφίνη) [US] \Rightarrow αποστροφή αλκοόλης



Ναυτία
Πονοκέφαλος



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. Ενεργός Μνήμη - Μη Συνειρμική Μάθηση & Μνήμη - Κλασσική Εξαρτημένη Μάθηση». 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:

- Kandel et al., (2000) Principles of Neural Sciences, 4th edition. McGraw-Hill Companies, Inc.
- Purves et al., (2004) Neuroscience, 3rd edition. Sinauer Associates Inc.
- Zigmond et al., (1999) Fundamental Neuroscience, 1st edition. Academic Press.

