

Νευροβιολογία Μνημονικών Λειτουργιών

Το Σύμπαν της ... Συναπτικής Πλαστικότητας

Κώστας Παπαθεοδωρόπουλος

Καθηγητής

Εργαστήριο Φυσιολογίας

*

2022

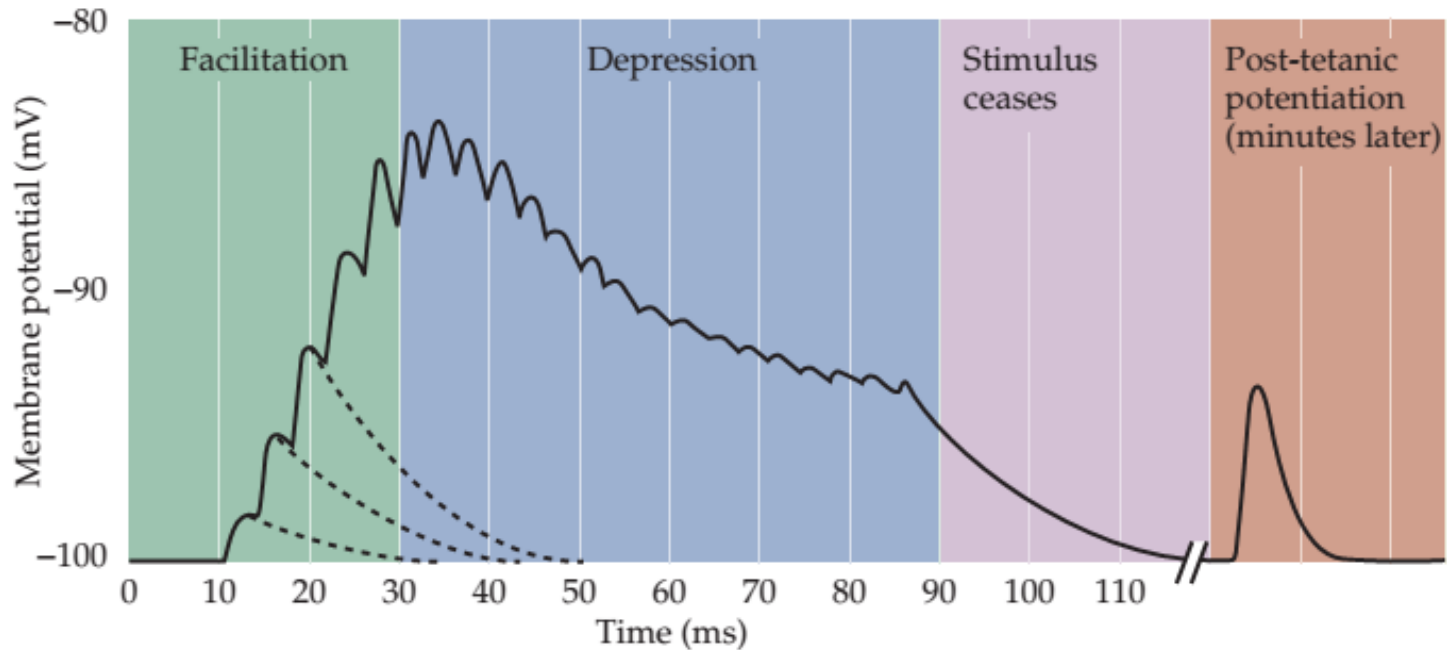
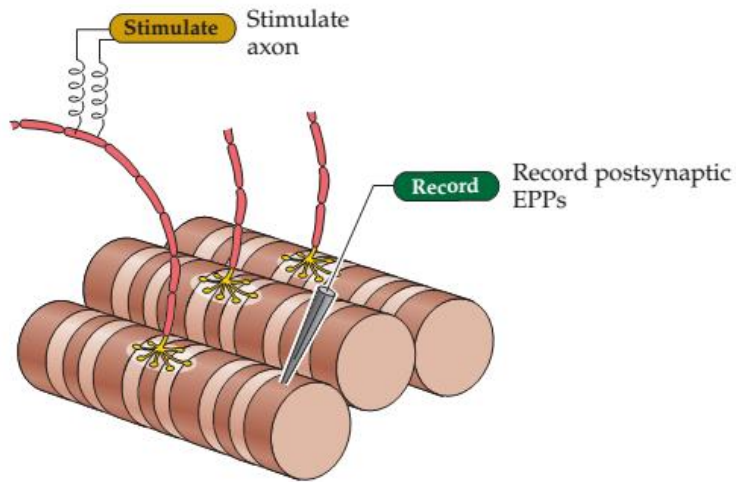
Νευροβιολογία Μνήμης

- 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?

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.

Βραχύχρονη Συναπτική Πλαστικότητα στην Νευρομυϊκή Σύναψη

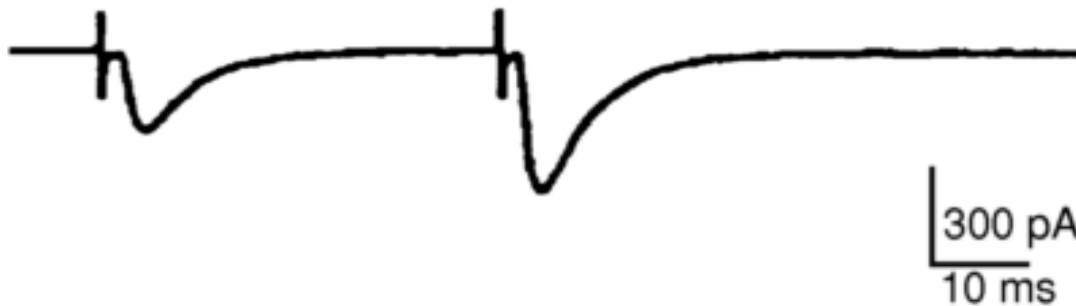


Facilitation, Augmentation, Potentiation: Αποτέλεσμα “Υπολειπόμενου Ca^{2+} ”

☞ Η δυναμική της απελευθέρωσης

Ενίσχυση με σύζευξη παλμών

Paired-pulse facilitation

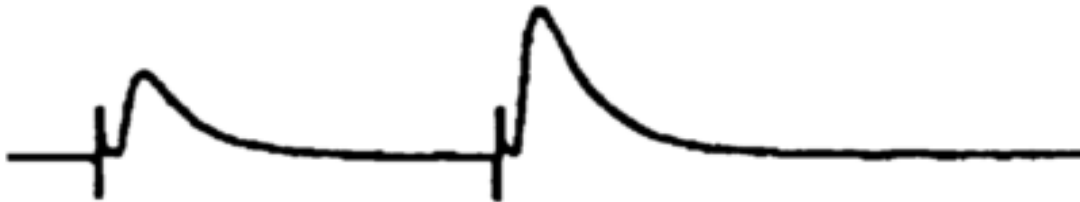


Facilitation, Augmentation, Potentiation: Αποτέλεσμα “Υπολειπόμενου Ca^{2+} ”

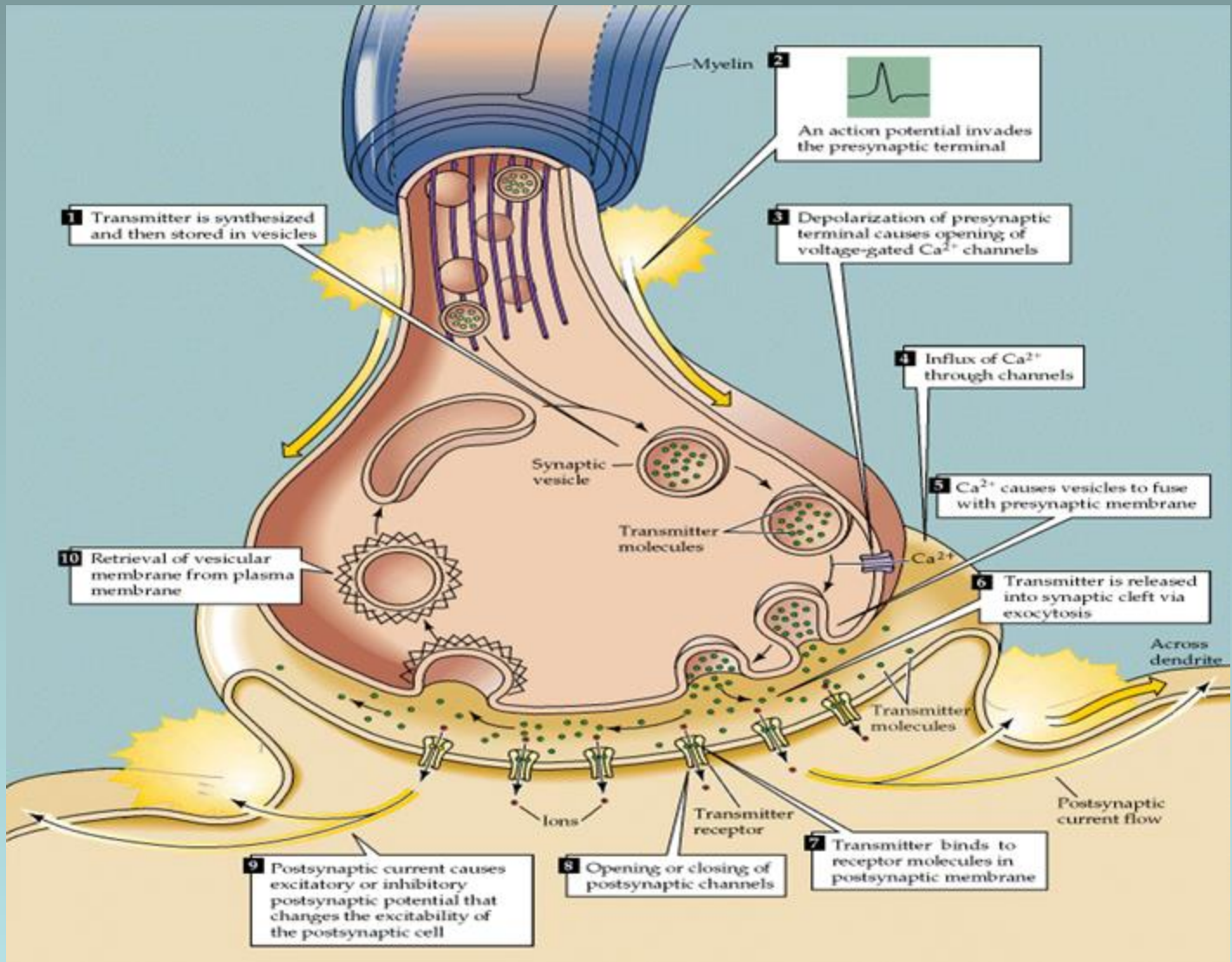
☞ Η δυναμική της απελευθέρωσης

Ενίσχυση με σύζευξη παλμών

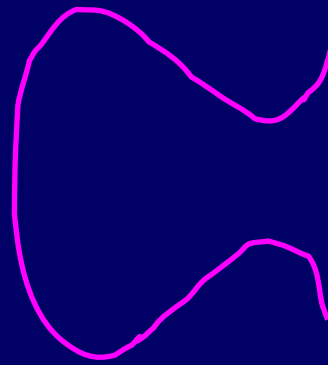
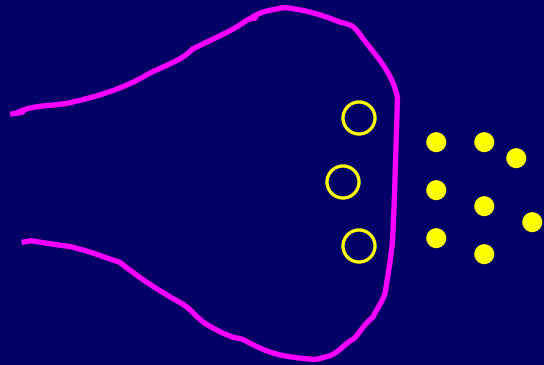
Paired-pulse facilitation



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

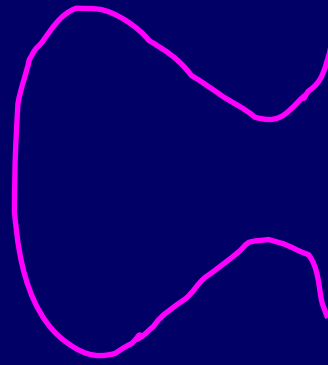
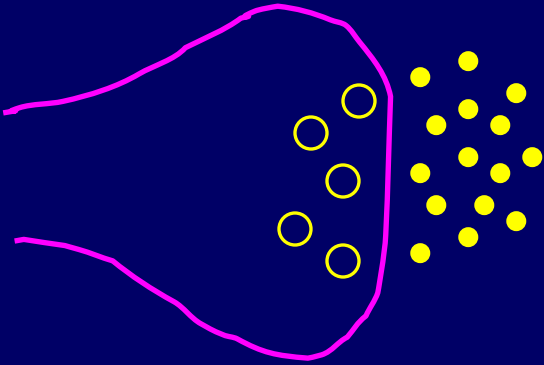


$[Ca^{2+}]_o$



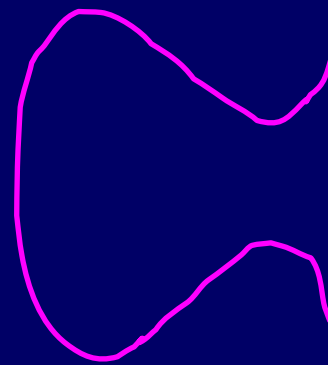
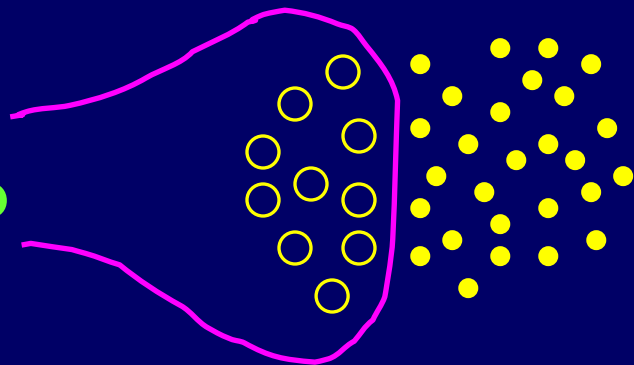
EPSP

$[Ca^{2+}]_o$



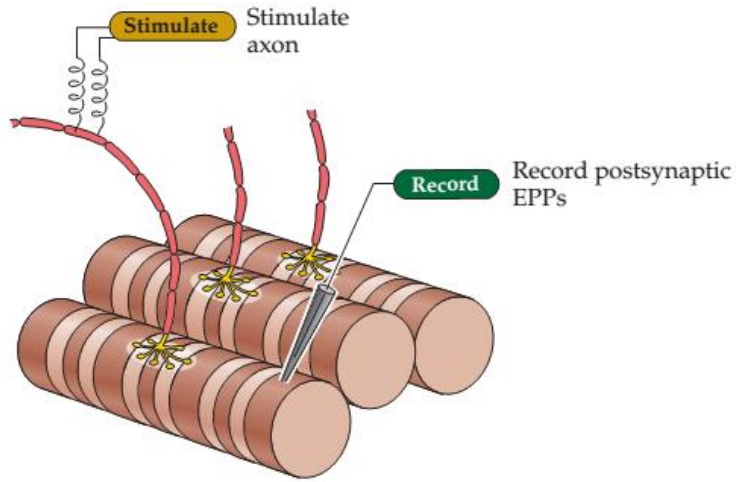
EPSP

$[Ca^{2+}]_o$

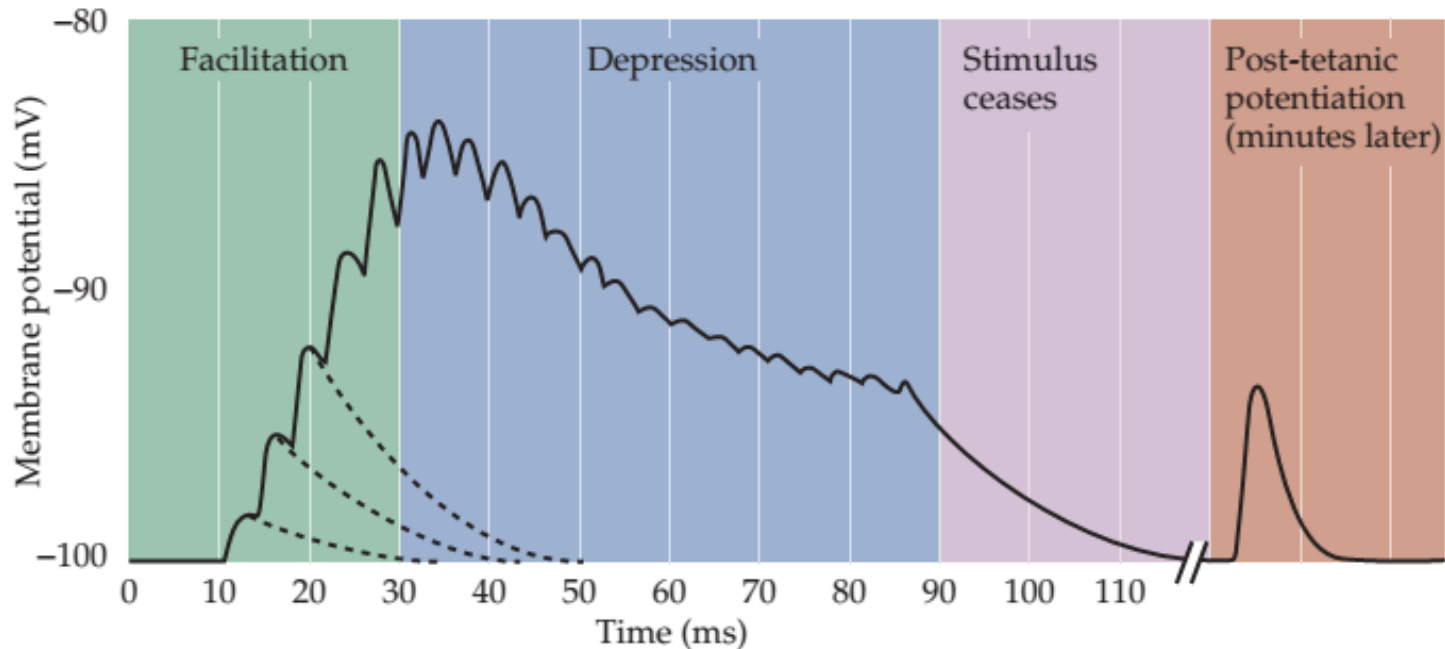


EPSP

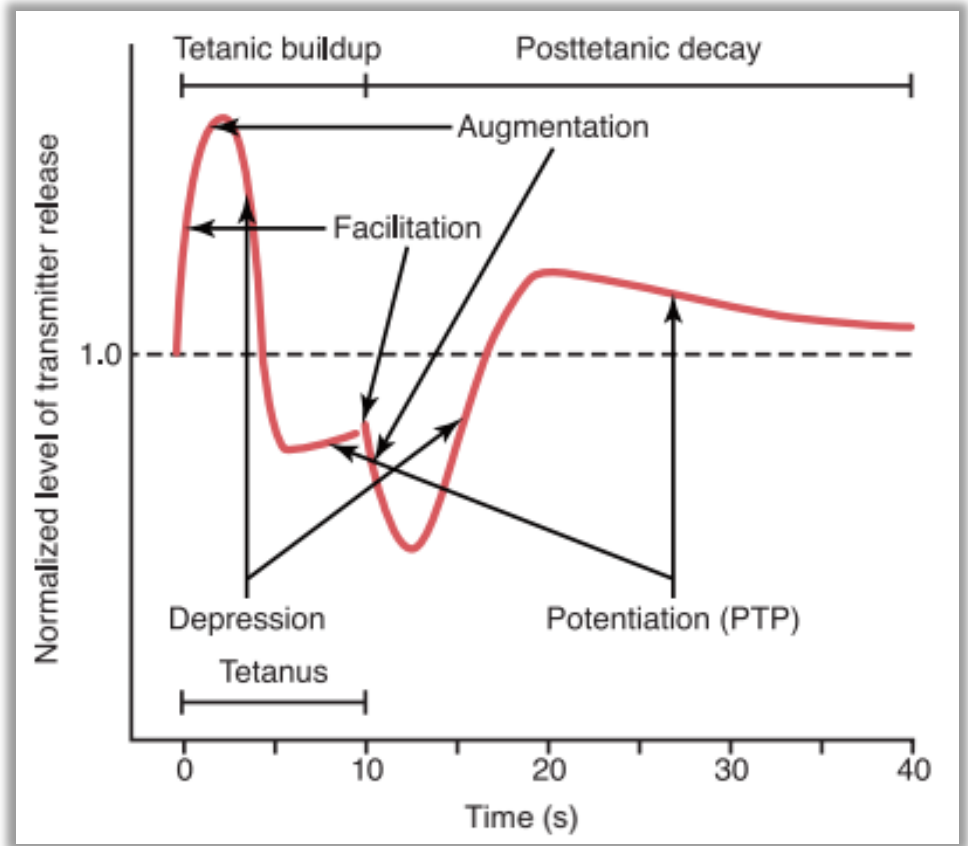
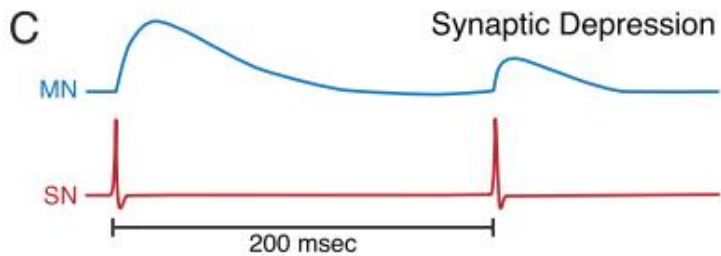
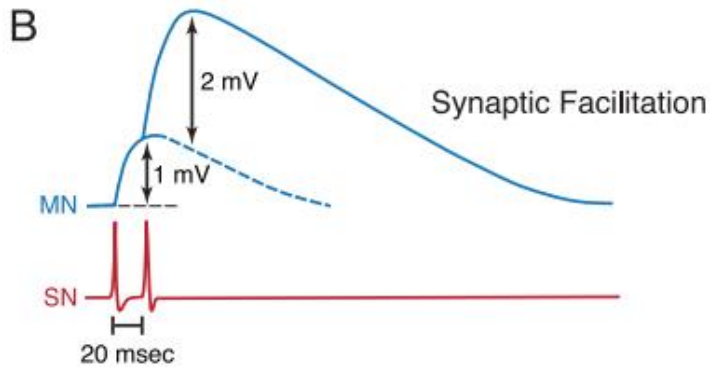
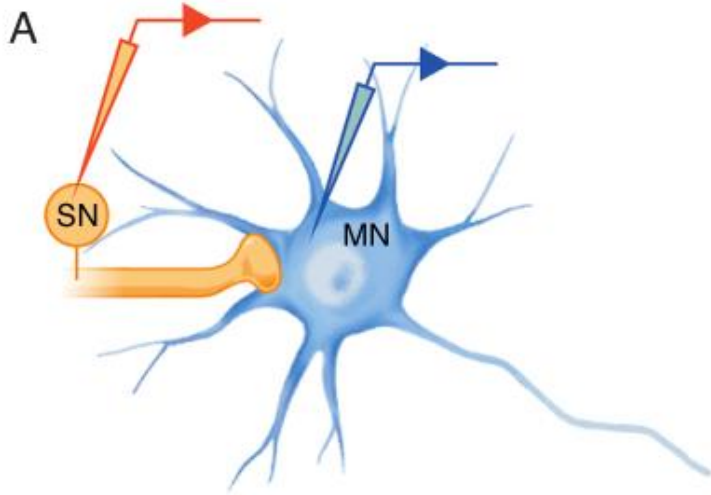
Βραχύχρονη Συναπτική Πλαστικότητα στην Νευρομυϊκή Σύναψη



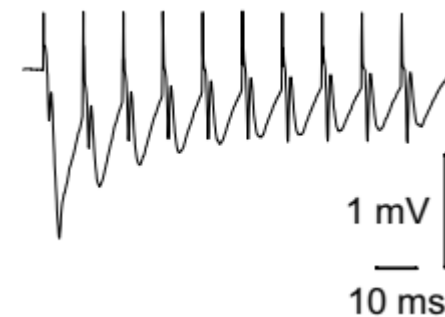
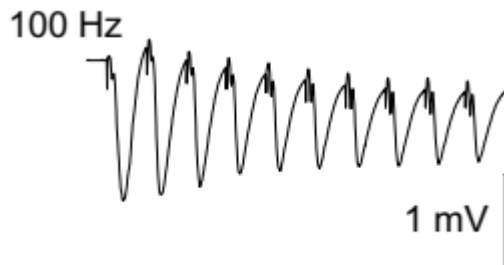
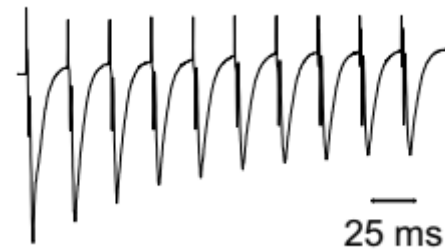
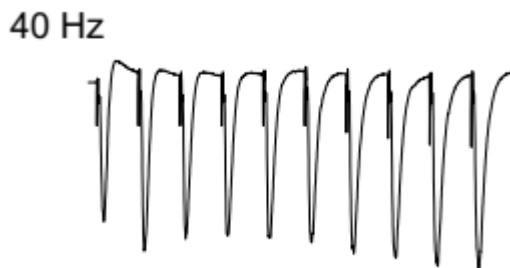
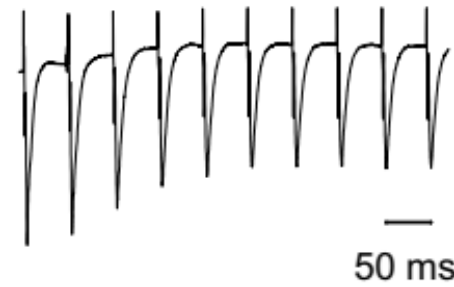
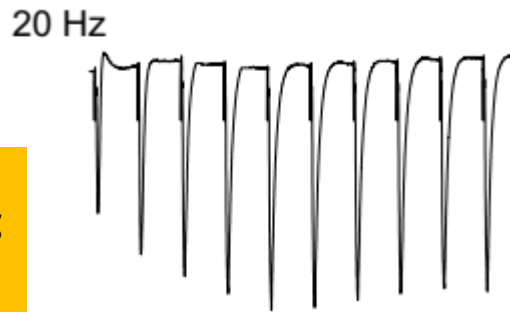
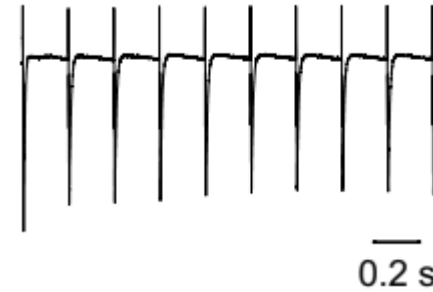
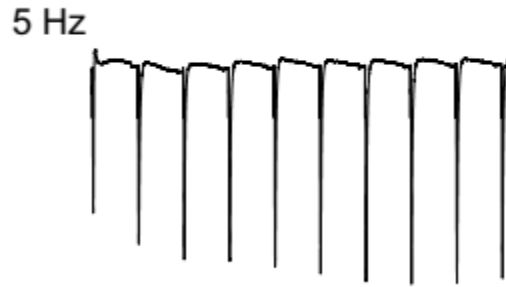
Η επαναφορά της συγκέντρωσης του Ca^{2+} στην προσυναπτική απόληξη σε επίπεδα ηρεμίας διαρκεί περισσότερο από την εισροή Ca^{2+} μετά από από ΔΕ \Rightarrow δημιουργία πρόσθετων ΔΕ πριν την επαναφορά οδηγούν σε (πρόσθετη) αύξηση της συγκέντρωσης Ca^{2+} και αύξηση του απελευθερούμενου ιαβιβαστή.



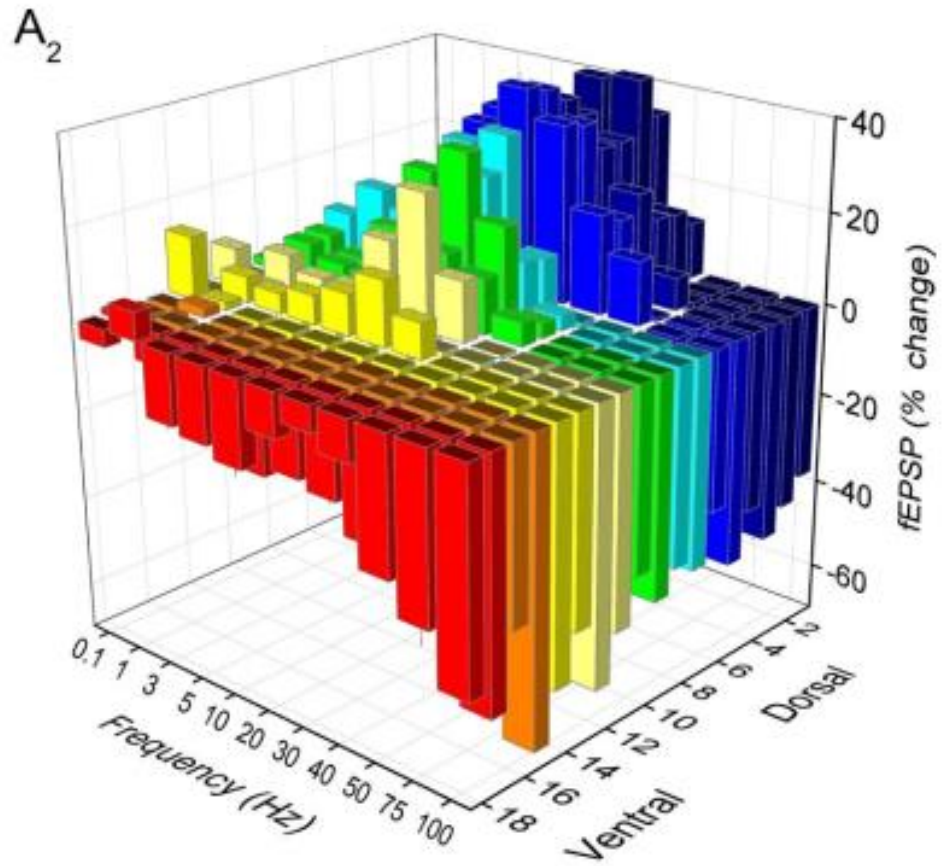
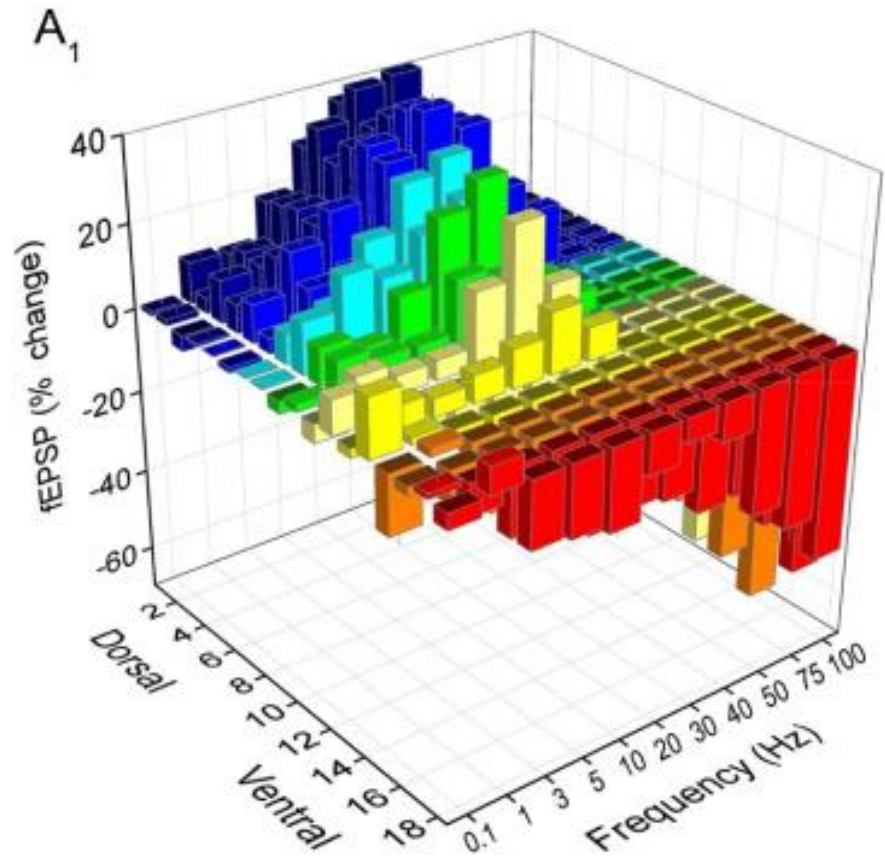
Φαινόμενα Βραχύχρονης Συναπτικής Πλαστικότητας



Φαινόμενα Βραχύχρονης Συναπτικής Πλαστικότητας



**Ποικίλης Συχνότητας
Επαναλαμβανόμενες
Συναπτικές
Αποκρίσεις**



Λειτουργίες Βραχύχρονης Συναπτικής Πλαστικότητας

☞ Χρονικό Φιλτράρισμα

☞ Επιλεκτική ενίσχυση εισόδων, βάσει συχνότητας

☞ Αναγνώριση μοτίβων δραστηριότητας

☞ Διαφοροποίηση Εισόδων

☞ Μνήμη Εργασίας

☞ “Υπόστρωμα” δραστηριότητας για επαγωγή Μακρόχρονης Πλαστικότητας



Νευροβιολογία Μνήμης

- Το φαινόμενο της **μνήμης** εμπριέχει 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?

Υπόθεση του Donald Hebb – 1949 για την συνειρμική μάθηση



'When an axon of cell A is near enough to excite a cell B and repeatedly or persistently takes part in firing it, some growth process or metabolic change takes place in one or both cells such that A's efficiency, as one of the cells firing B, is increased.'

*"Cells that fire **together**, wire together".*

Η τρίτη ..απρόσμενη πειραματική

παρατήρηση που συνέδεσε τον ιππόκαμπο

με την μνημονική λειτουργία δια μέσου

της ..σύναψης!

Μακρόχρονη Συναπτική Ενδυνάμωση - LTP

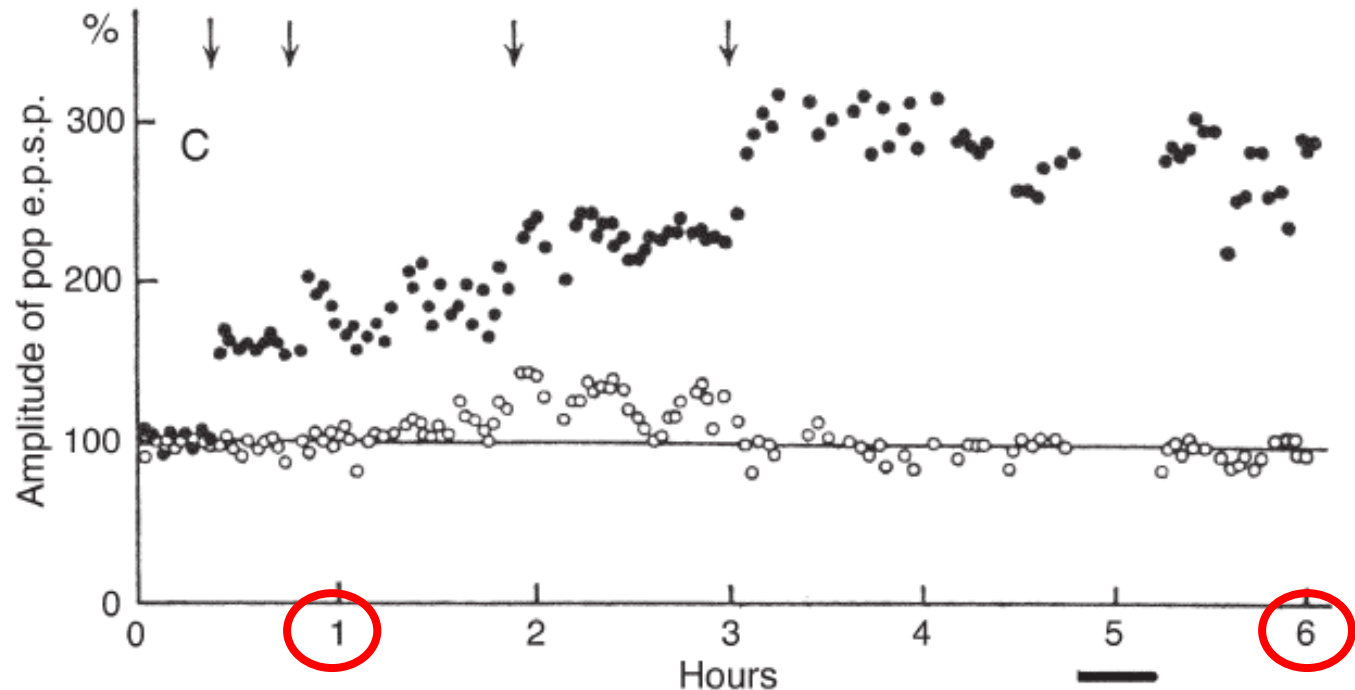
Tim Bliss & Terje Lomo, 1973 – Oslo – Εργαστήριο Per Andersen



☞ Υψίσυχνος ερεθισμός των προσαγωγών ινών προκαλούσε μακρόχρονη ενίσχυση της συναπτικής απόκρισης.

II. A BREAKTHROUGH DISCOVERY—LTP IN THE HIPPOCAMPUS

Μέγεθος
Διεγερτικού
Μετασυναπτικού
Δυναμικού



Μια από τις κυριότερες ενοποιητικές θεωρίες της Νευροεπιστήμης

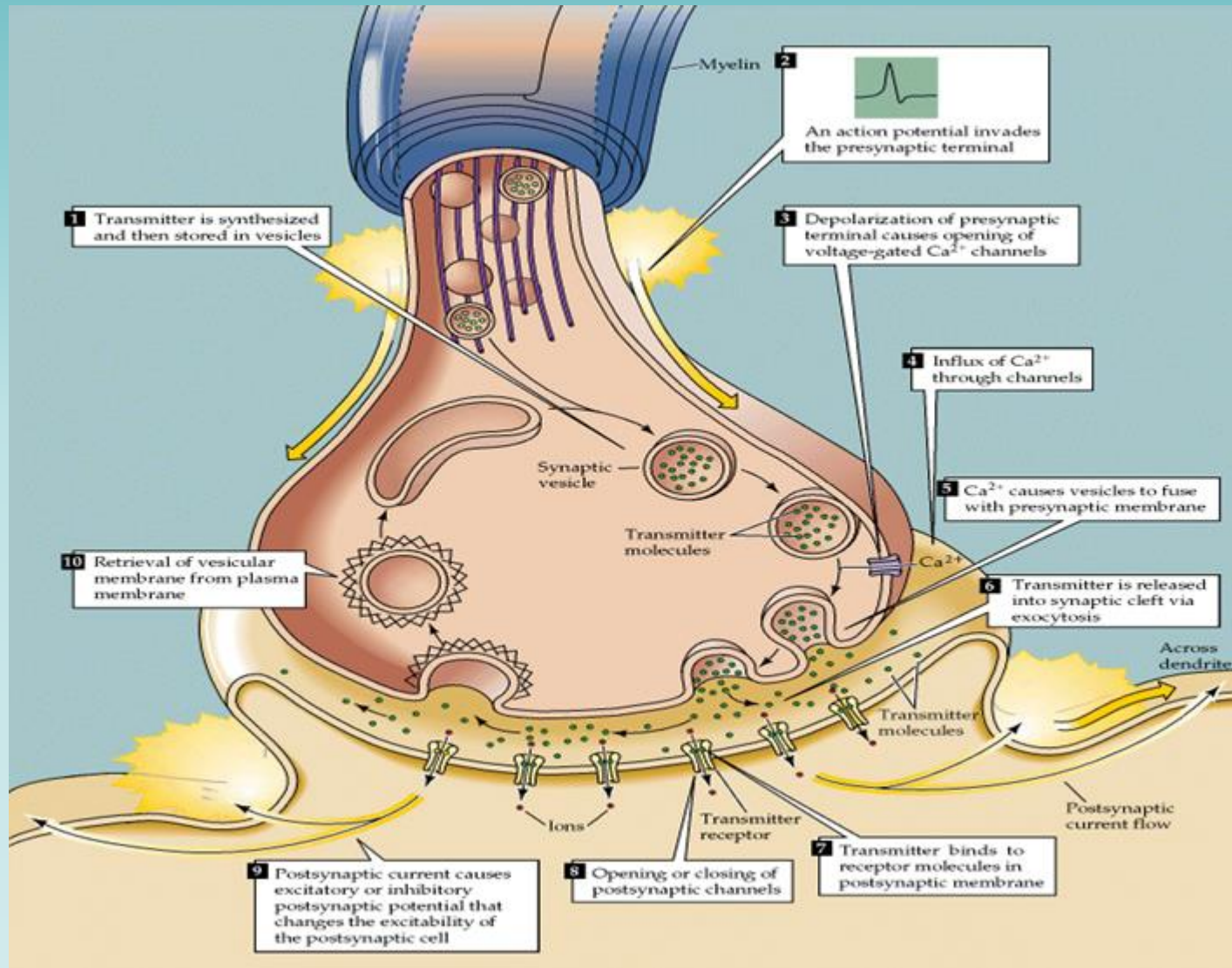
☞ Η μνημονική συμπεριφορά απαιτεί

μεταβολές στην συναπτική δραστηριότητα

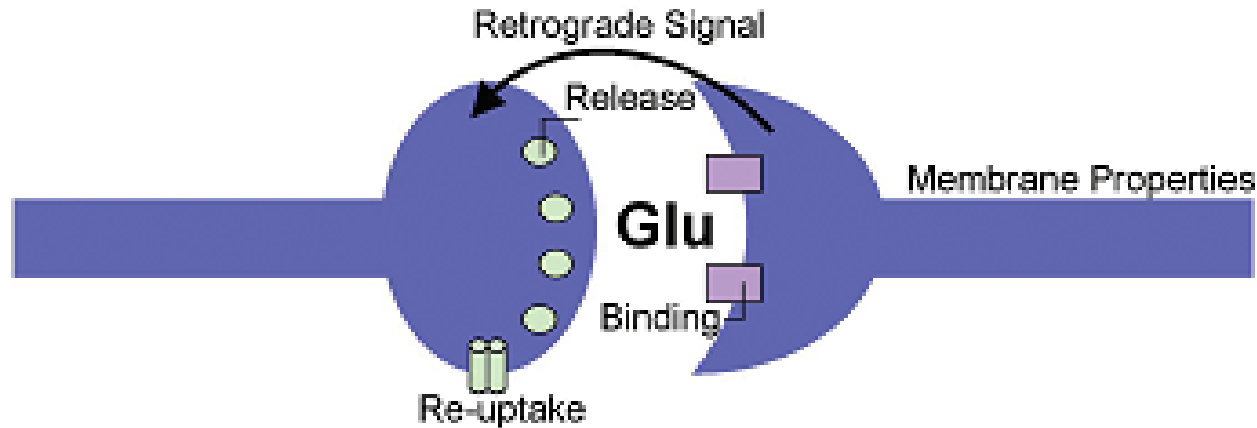
Ο Ρόλος του Υποδοχέα NMDA στην Συναπτική Πλαστικότητα

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

☞ 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

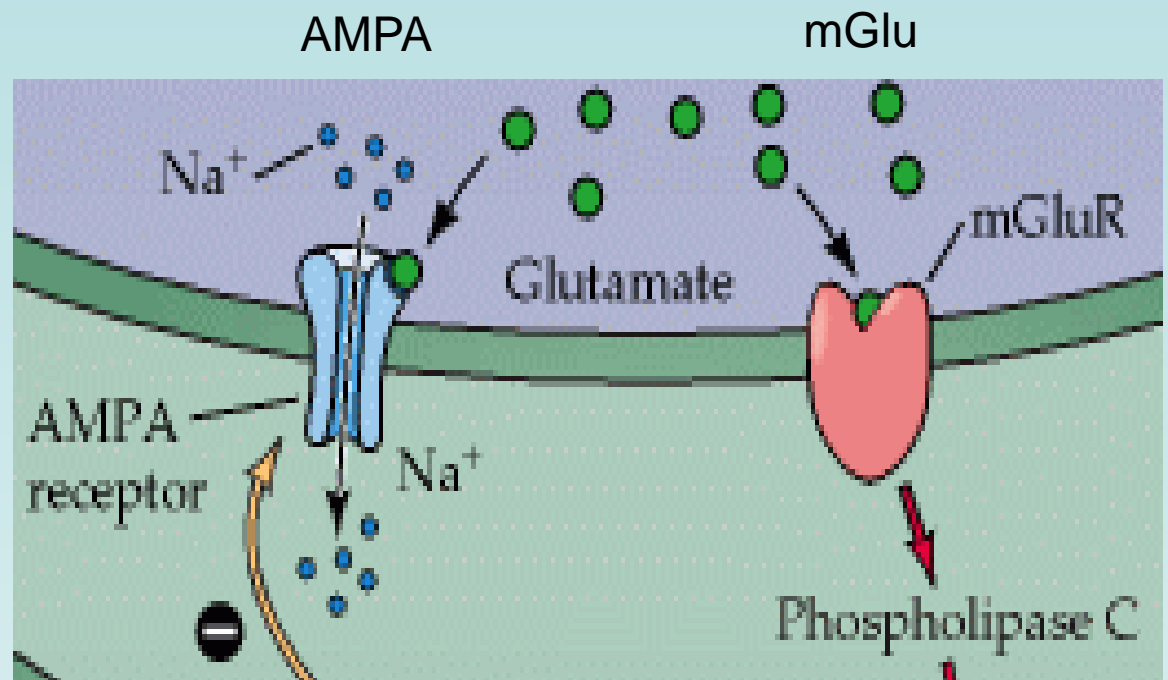
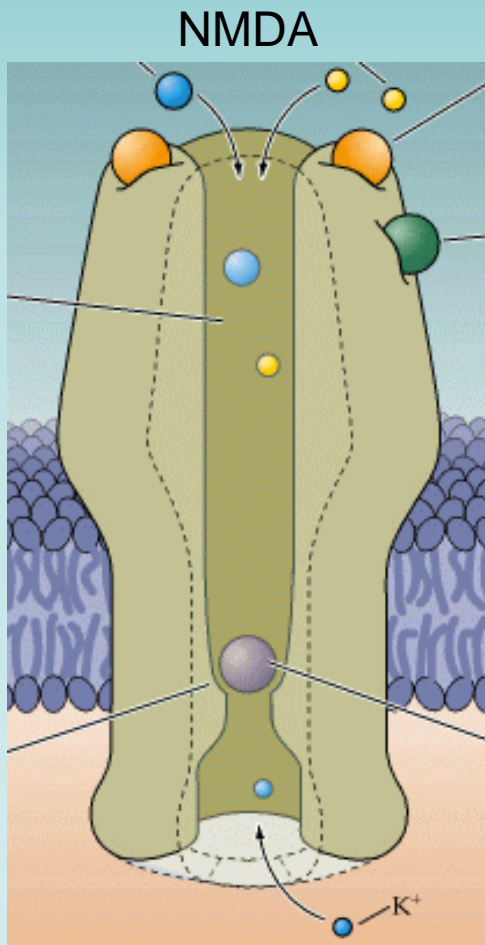
Postsynaptic = Altered

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

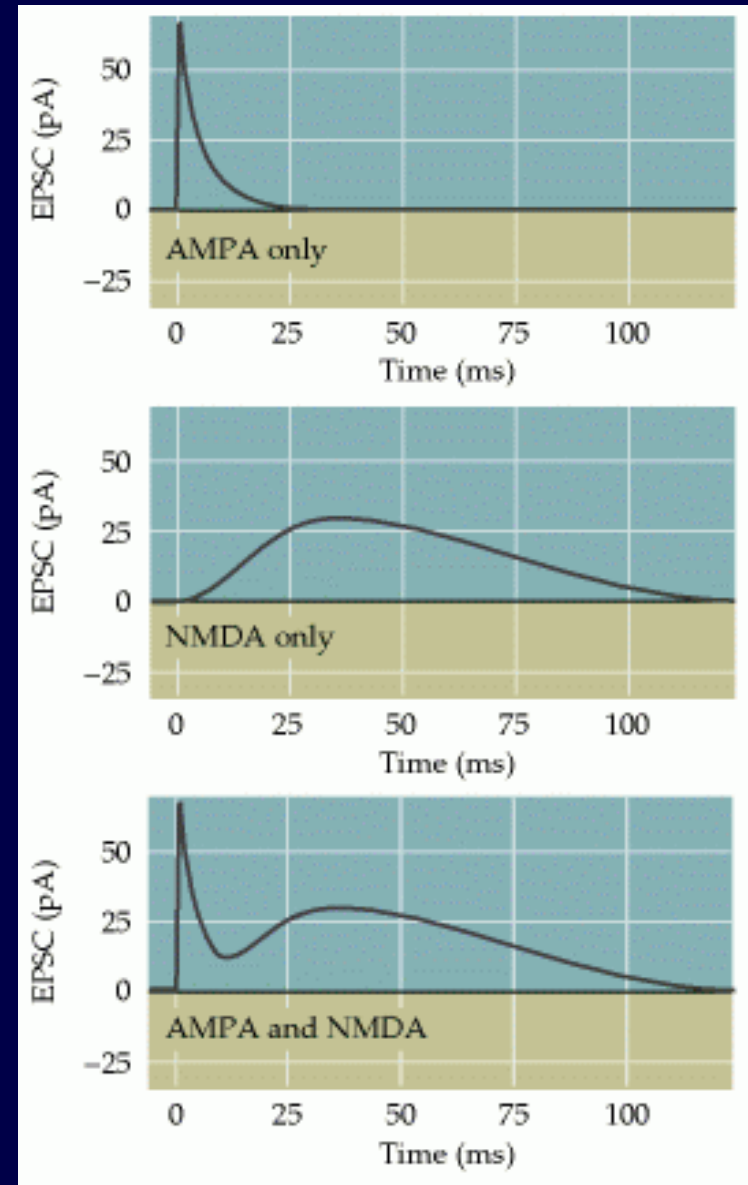
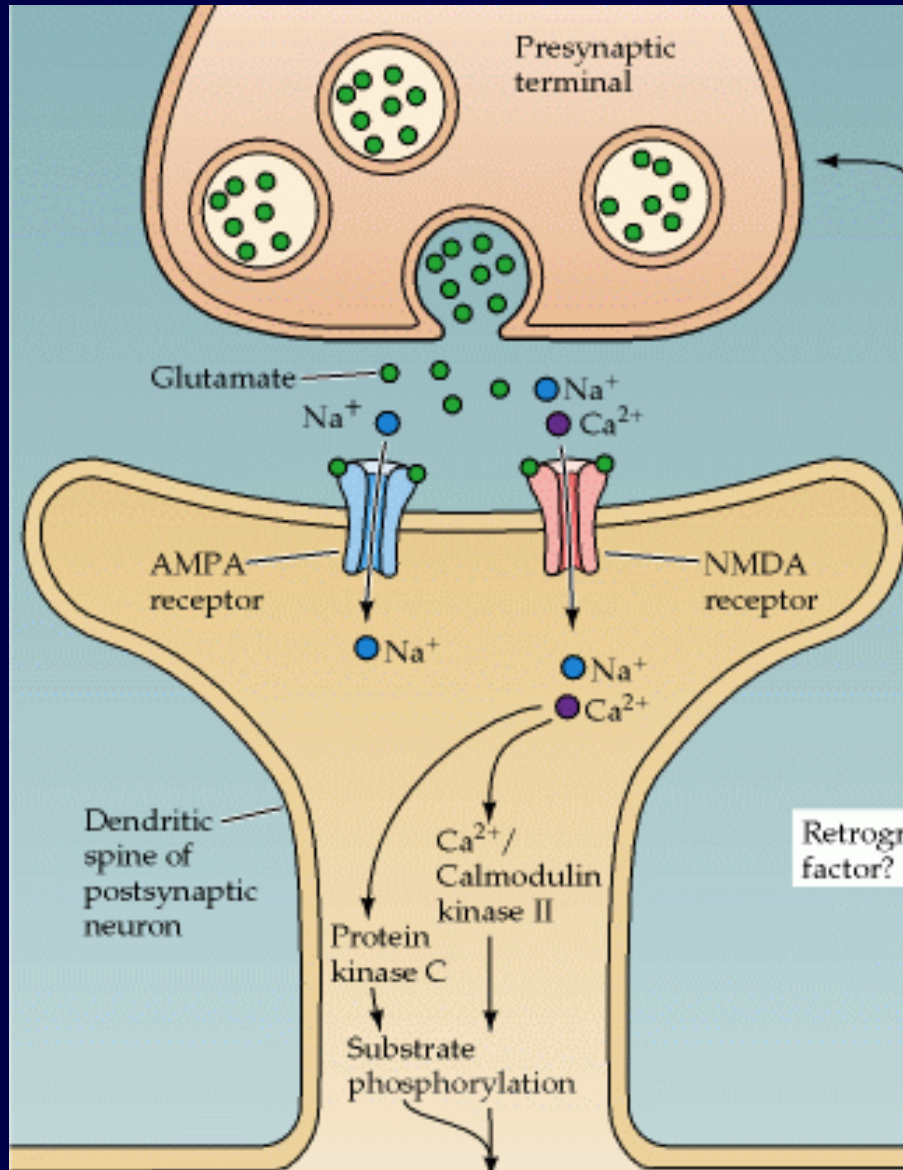
Additional possibilities include changes in number of total synaptic connections between two cells

☞ Το Γλουταμικό είναι ο κύριος Διεγερτικός νευροδιαβιβαστής στο ΚΝΣ

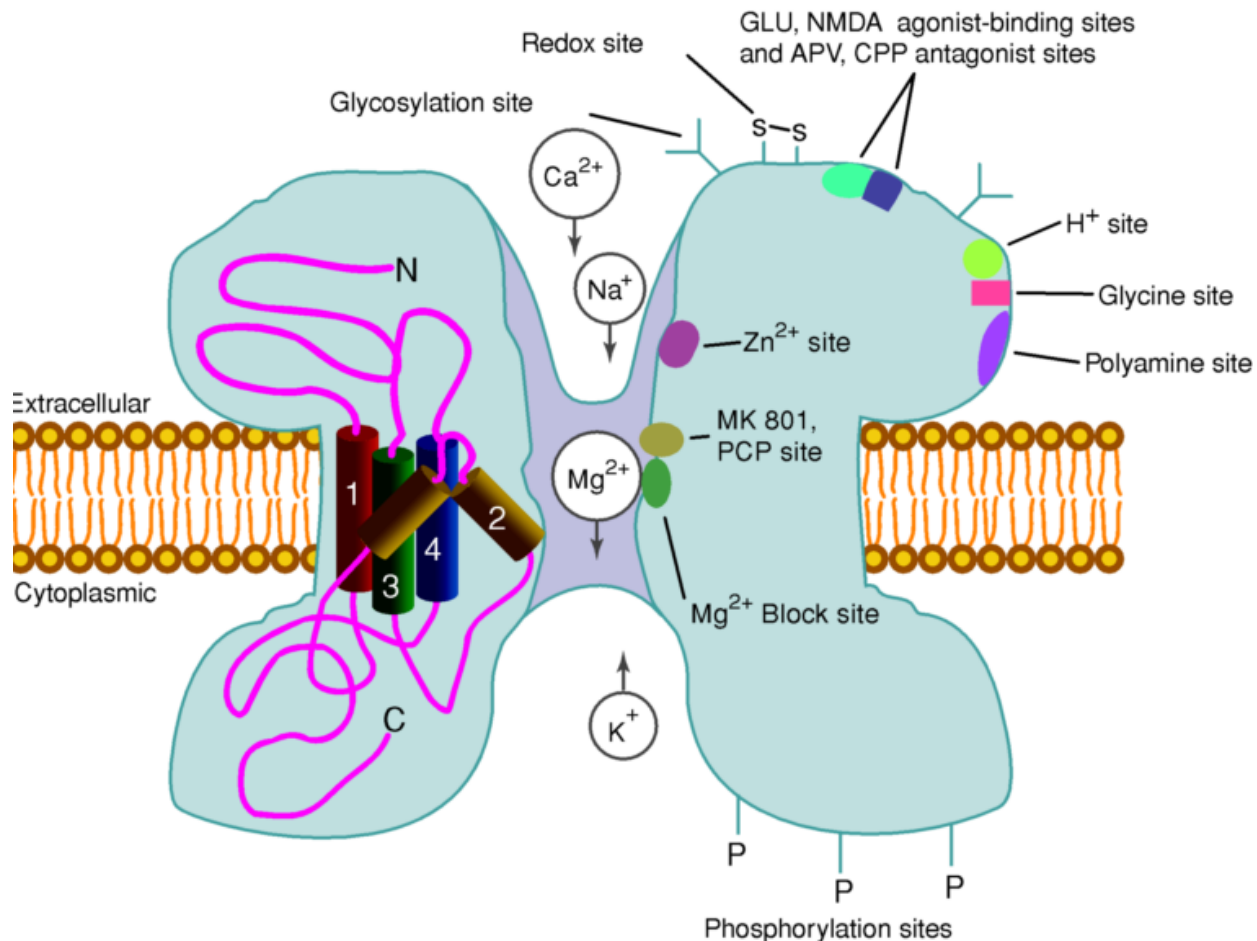
☞ Το Γλουταμικό (Glu) έχει Ιονοτροπικούς & Μεταβοτροπικούς Υποδοχείς



👉 Οι Ιονοτροπικοί υποδοχείς του Glu: AMPA & NMDA



Οι ..ιδιαιτερότητες του γλουταμινικού υποδοχέα NMDA

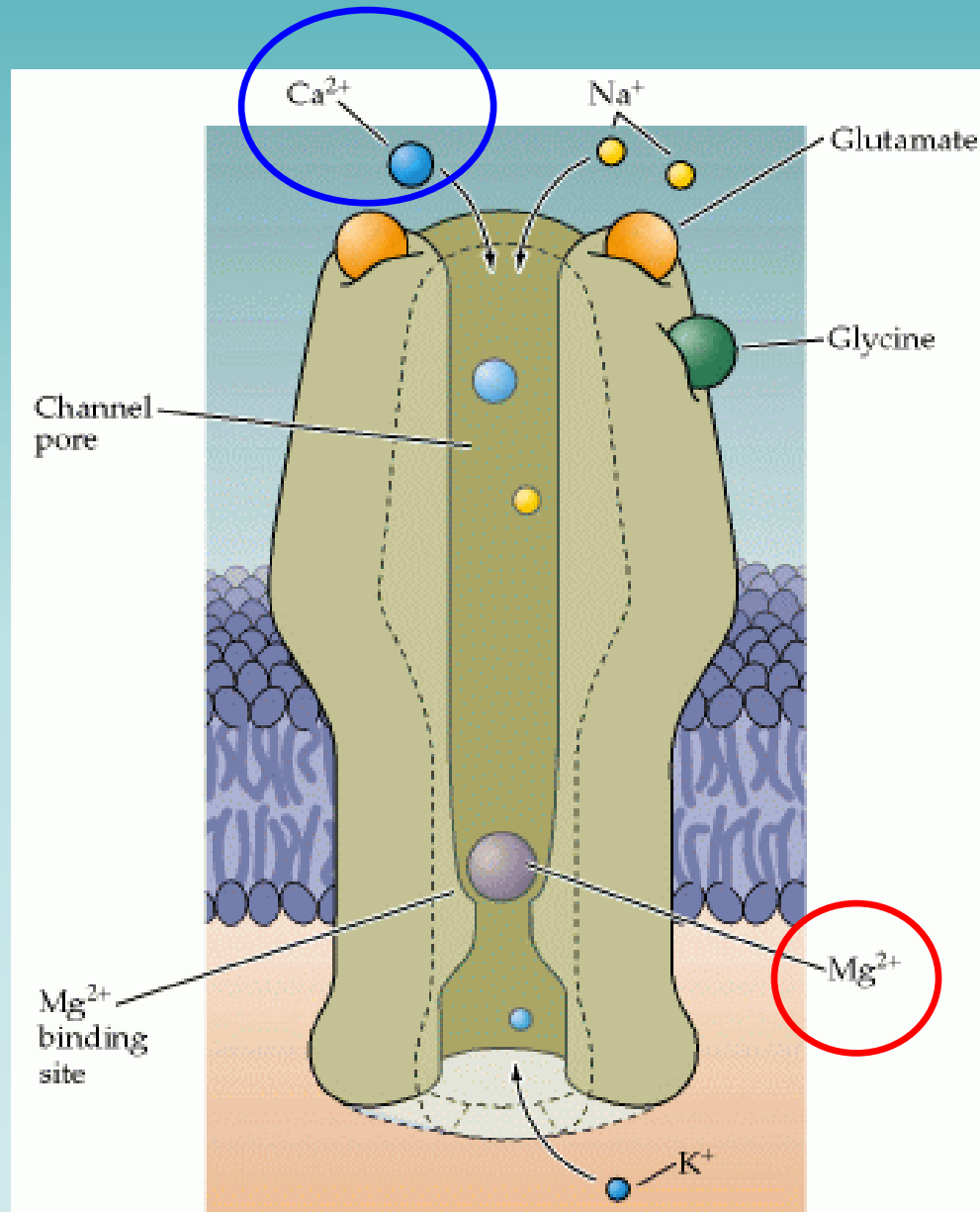


☞ Ο διάυλος του υποδοχέα NMDA επιτρέπει την διόδο Na⁺, K⁺ & **Ca²⁺**.

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

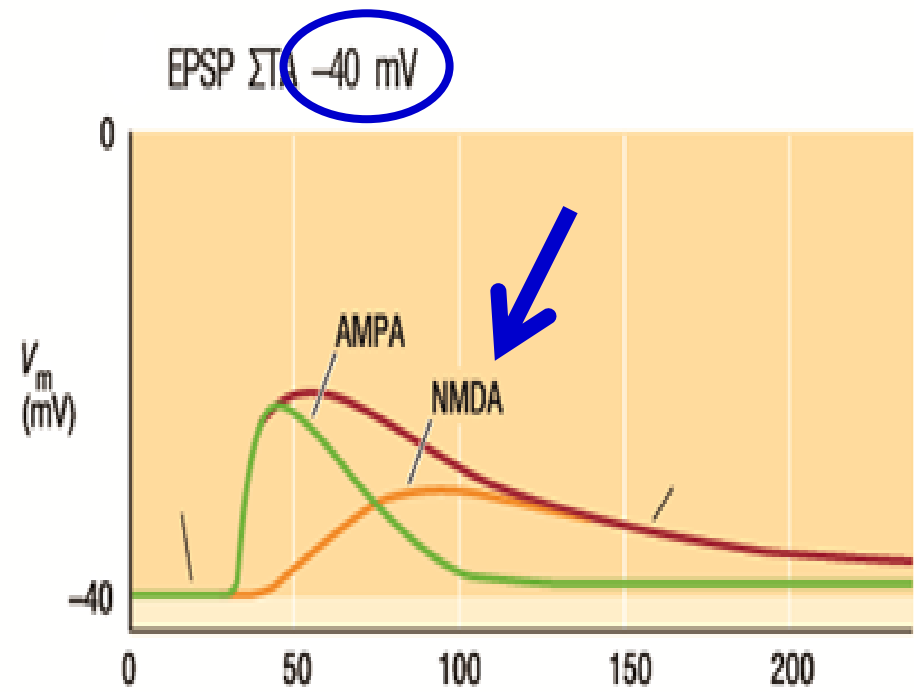
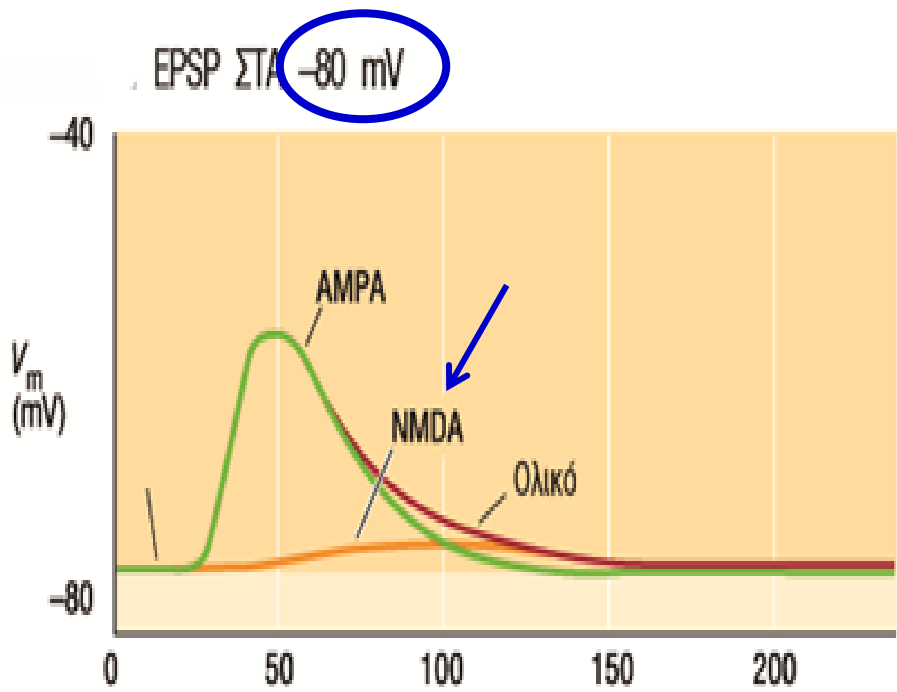
☞ Ο αποκλεισμός Mg²⁺ αίρεται μέσω εκπόλωσης!

Οι ..ιδιαιτερότητες του γλουταμινικού υποδοχέα NMDA

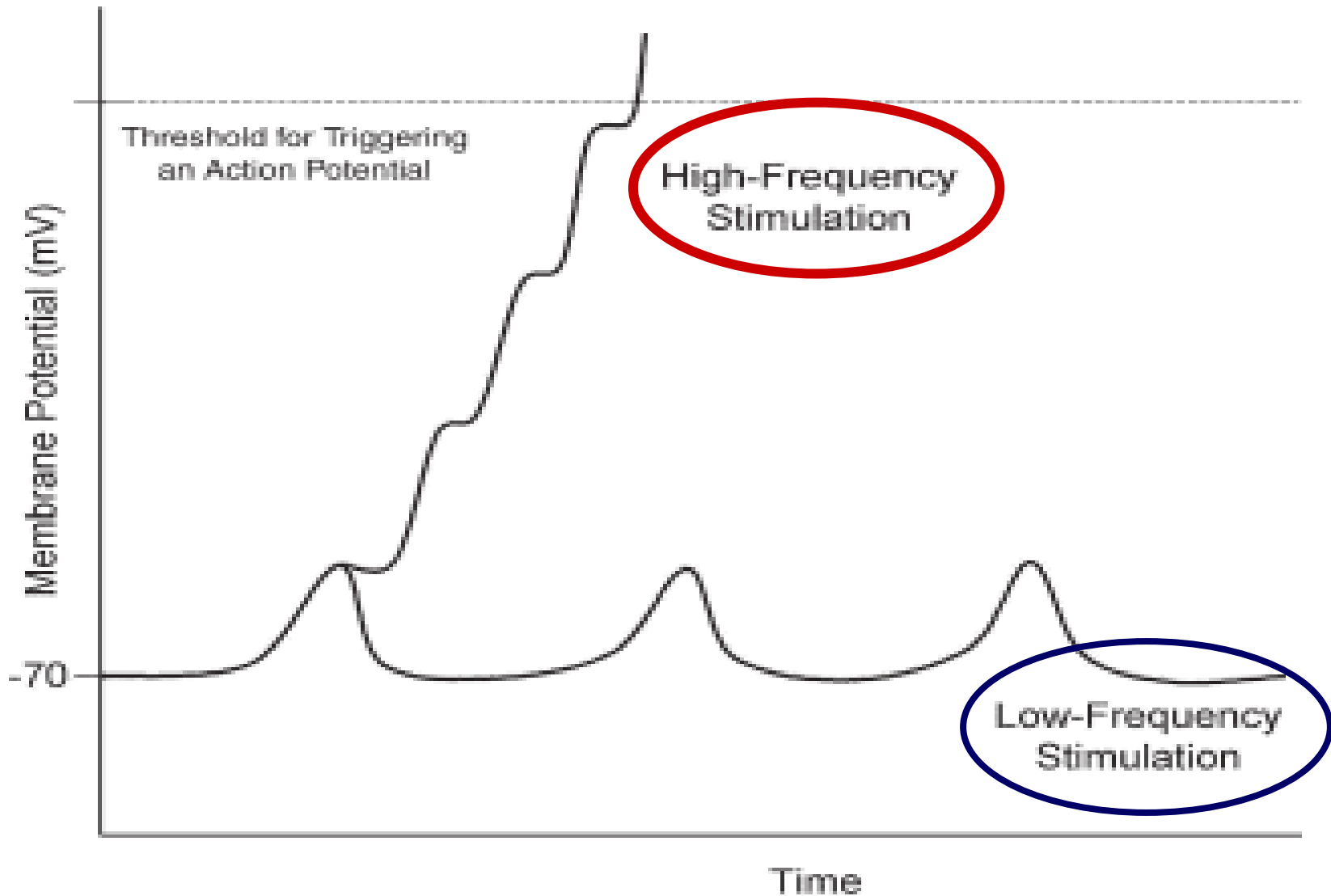


☞ Εκπόλωση της μεμβράνης απελευθερώνει τον NMDA από το Mg²⁺

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



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



☞ Ο υψίσυχνος ερεθισμός ευνοεί την εκπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης!

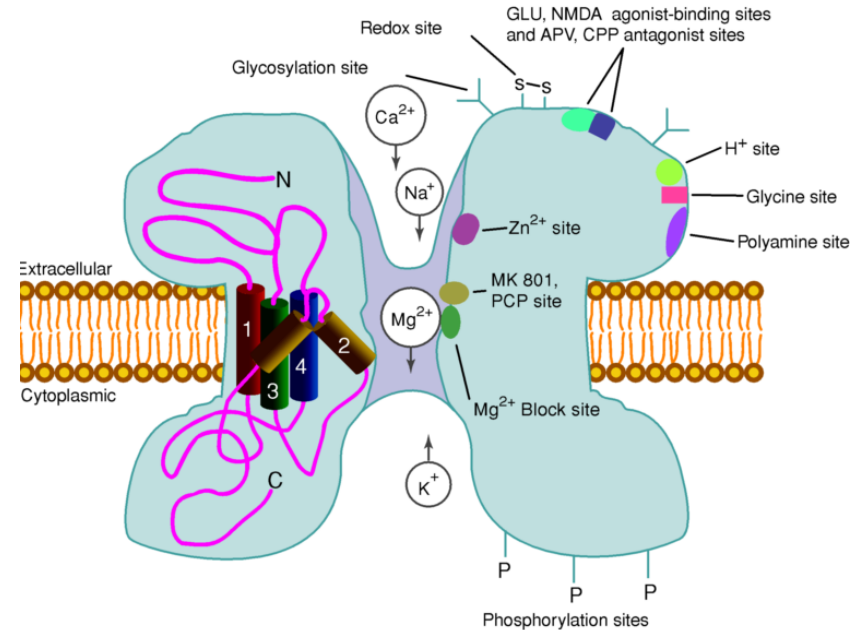
Ο υποδοχέας NMDA λειτουργεί ως **ανιχνευτής σύμπτωσης!**

(NMDA: coincidence detector)

☞ 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!

Όπως είχε υποθέσει ο Hebb..

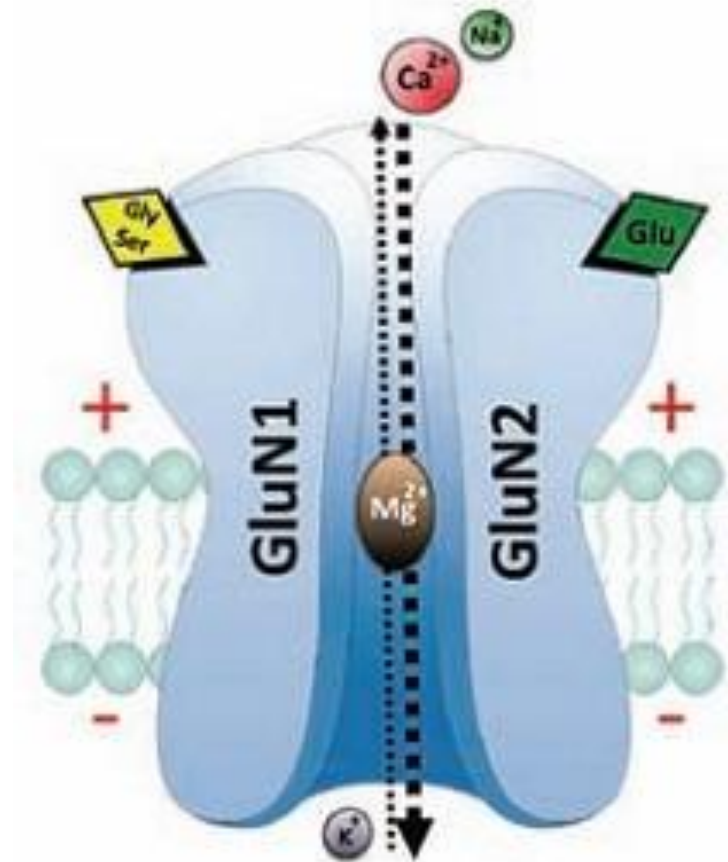
Ο NMDA λειτουργεί ως μοριακός ανιχνευτής ..σύμπτωσης!

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

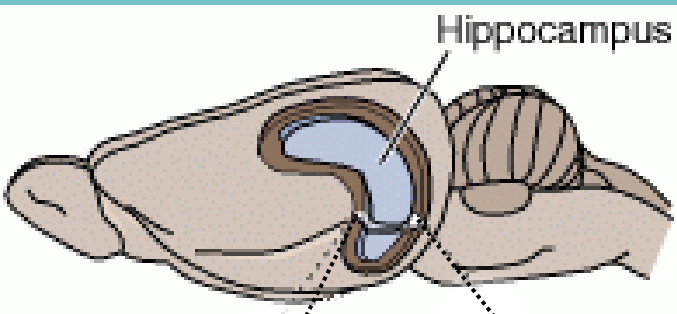
1. Εξειδίκευση εισόδου (όπου υπάρχει NMDA)

2. Συνεργατικότητα (εκπολώσεων)

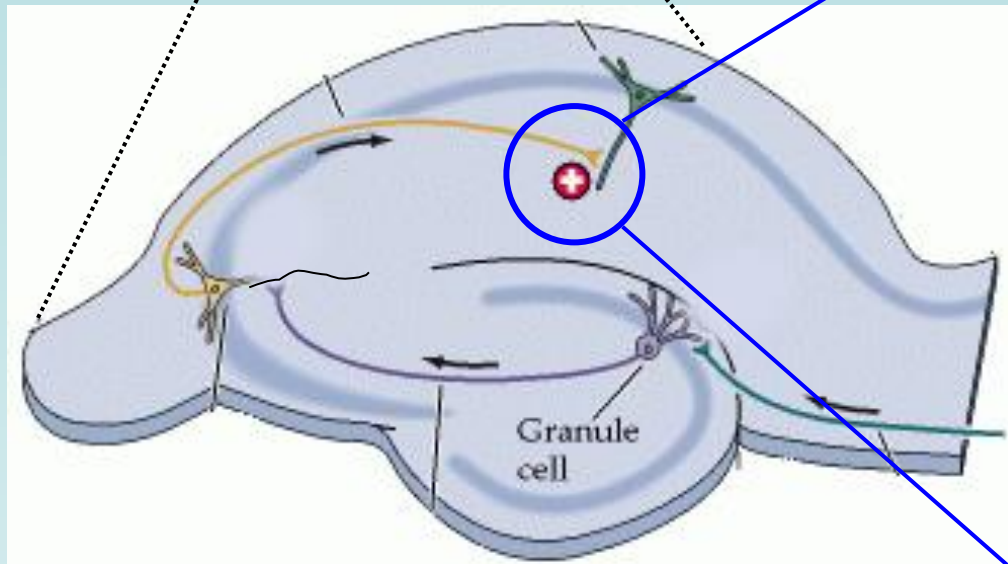
3. Συνειρμικότητα (προ και μετασυναπτικής ενεργοποίησης)



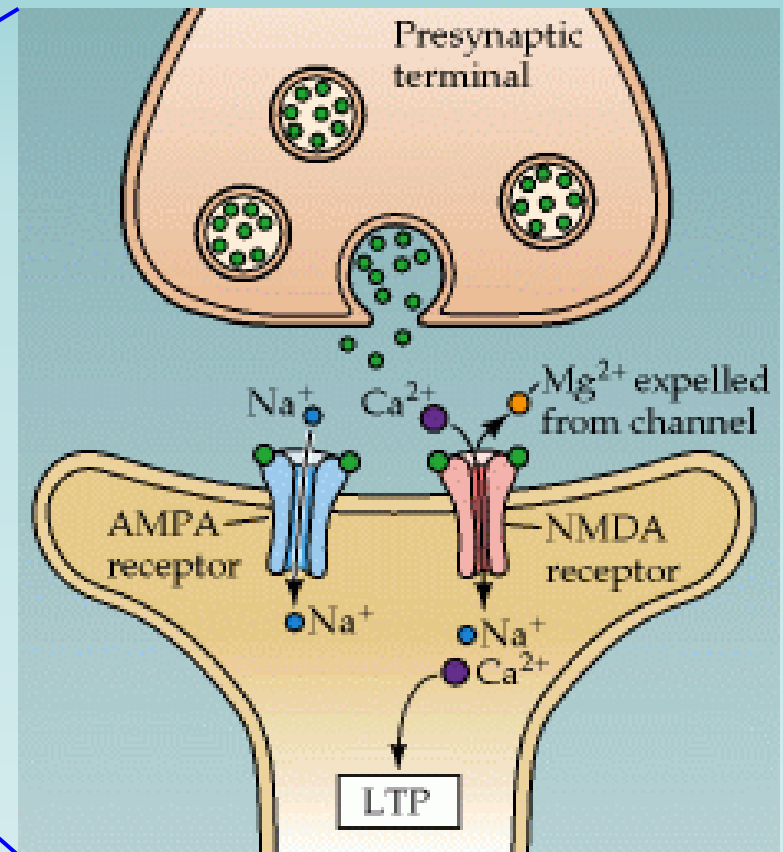
Μελέτη συναπτικής διαβίβασης μέσω γλουταμικού σε τομές ιπποκάμπου



NMDA



Τομή Ιπποκάμπου



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

132

Brain Research, 323 (1984) 132-137

Elsevier

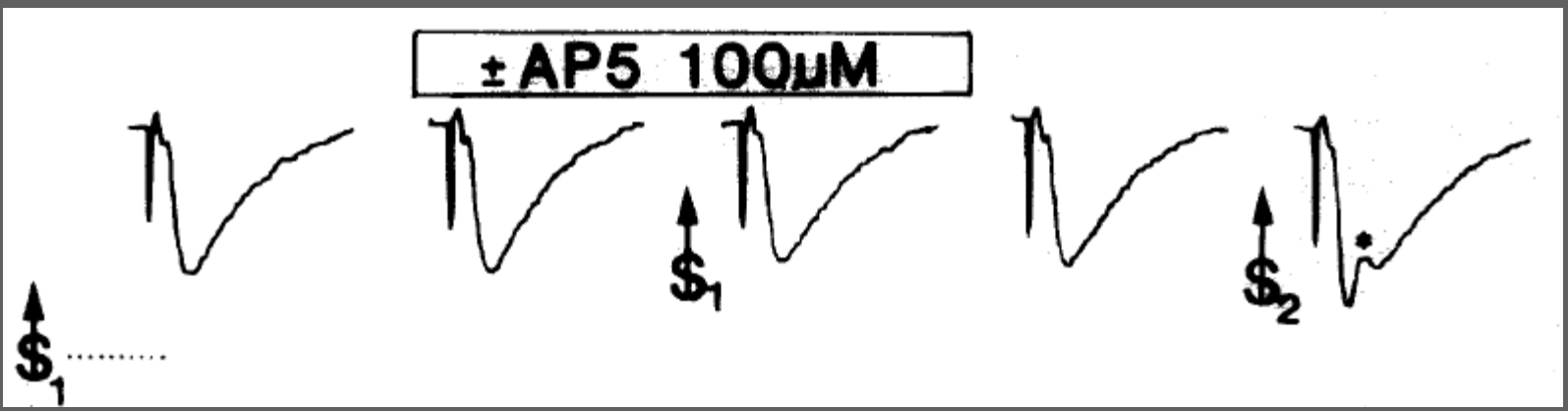
BRE 20490

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

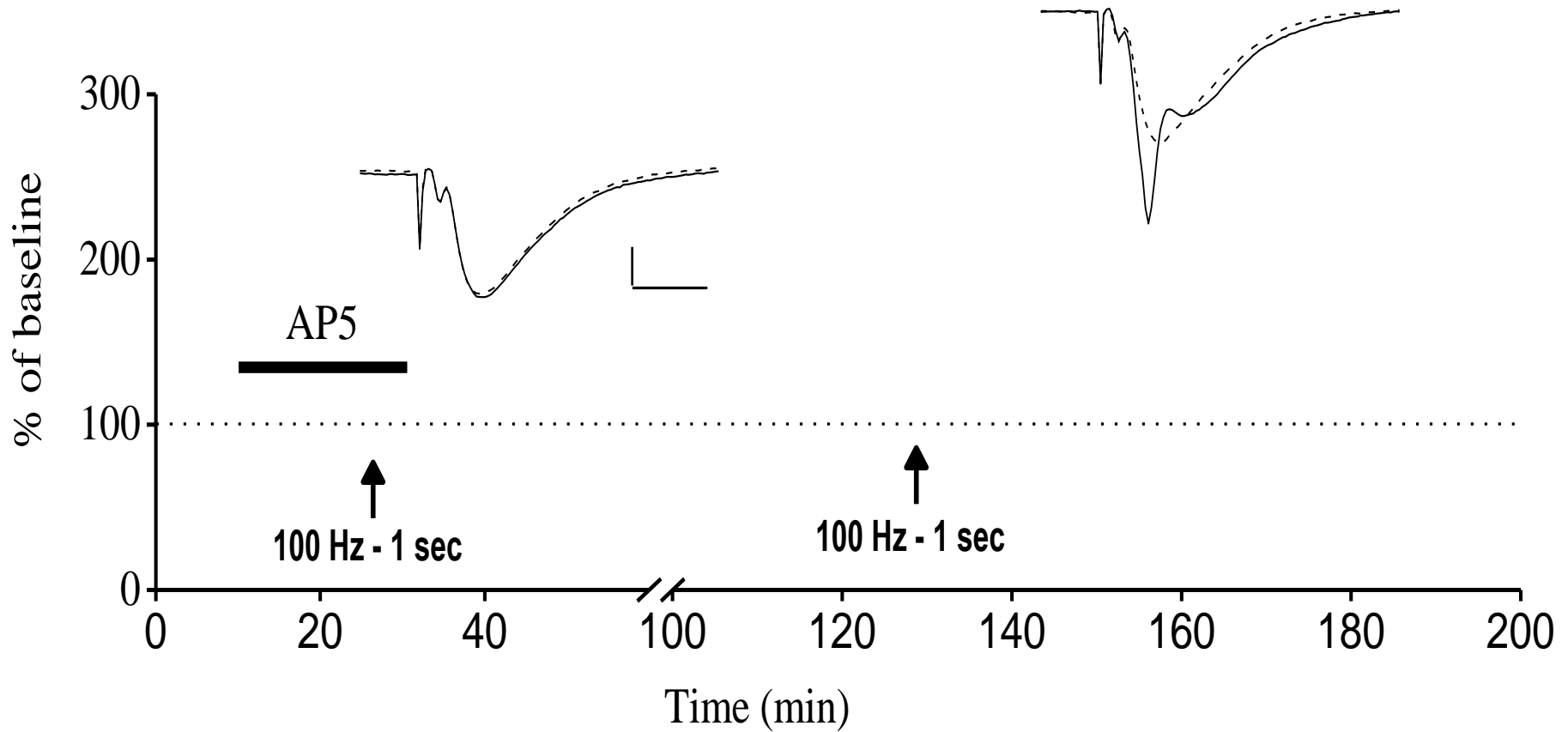
ERIC W. HARRIS, ALAN H. GANONG and CARL W. COTMAN

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

(Accepted July 10th, 1984)

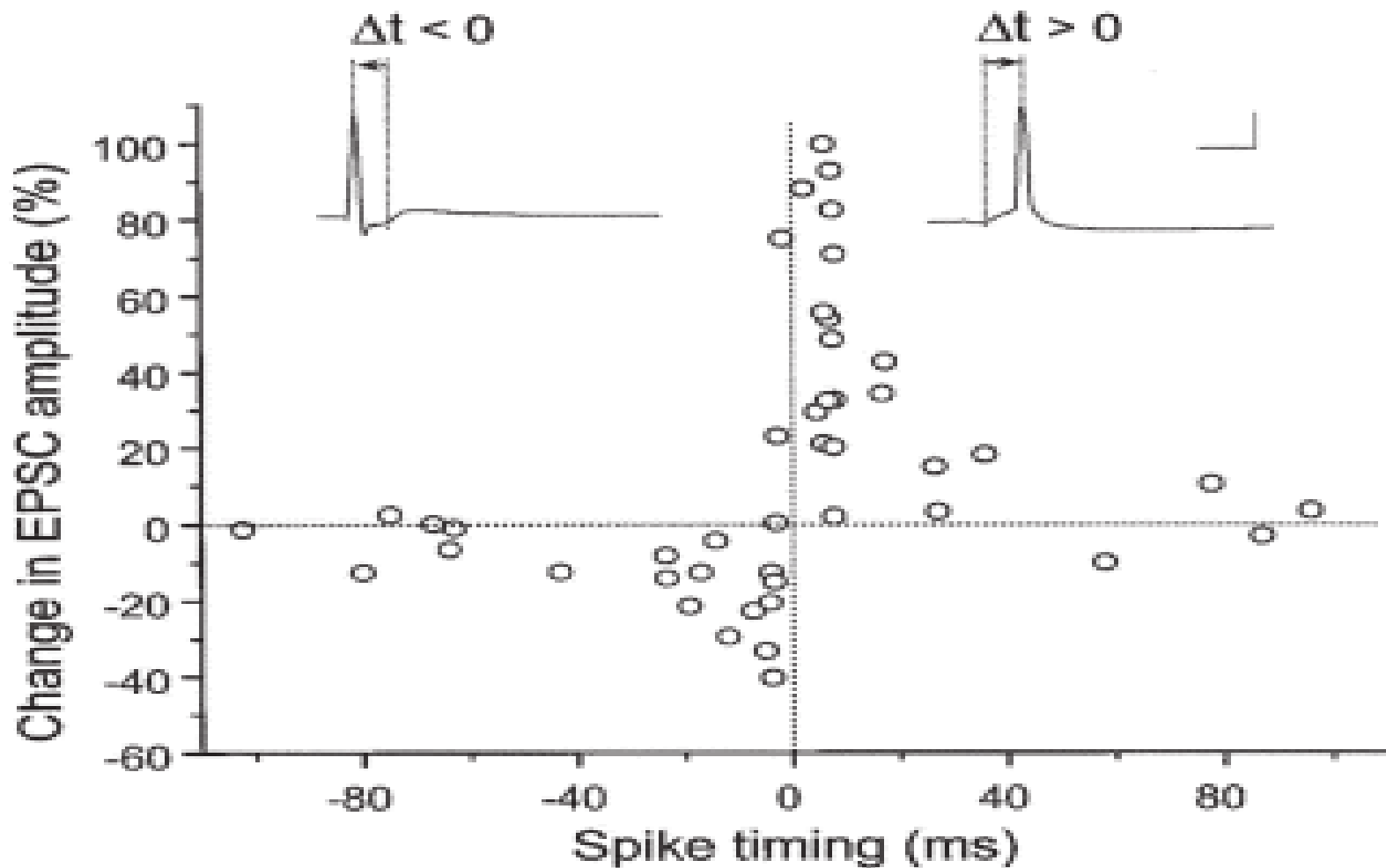


Εξάρτηση της Μακρόχρονης Συναπτικής Ενίσχυσης (LTP) από τους υποδοχείς NMDA



☞ Όταν η συναπτική διαβίβαση ακολουθείται από ..δενδρικά δυναμικά ενεργείας...

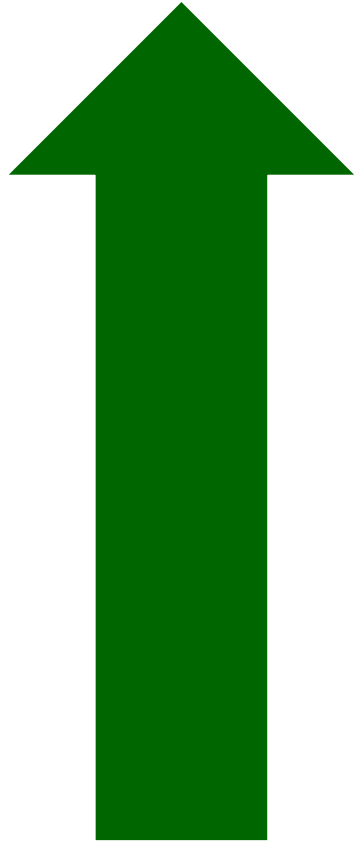
☞ Όταν στο ..ραντεβού φθάνει πρώτα το προσυναπτικό και μετά το μετασυναπτικό κύτταρο



☞ Η σημασία του ..timing

☞ Η συναπτική πλαστικότητα είναι αμφίδρομη!

LTP



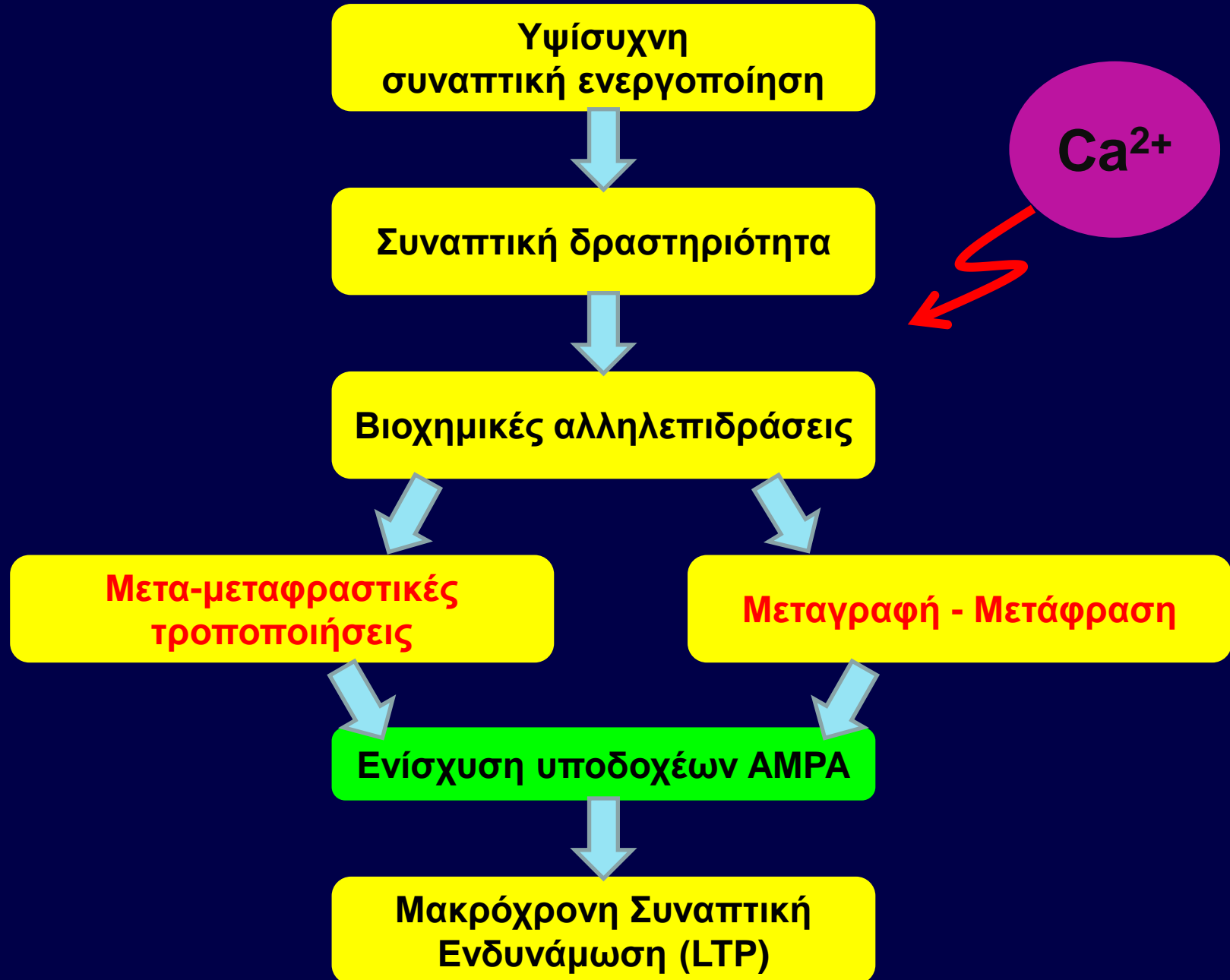
LTD

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 **Ca²⁺**
και οδηγούν σε **LTP**,
άμεσα ή έμμεσα επηρεάζουν
την συνεισφορά των **υποδοχέων AMPA**
στην **εκπόλωση**.

Όλα αρχίζουν με το ..ασβέστιο

Προσεδάφιση στο ..πείραμα

Μνήμη, Συναπτική Πλαστικότητα και..

το Πρακτικά Εφικτό (και Εύκολο..)

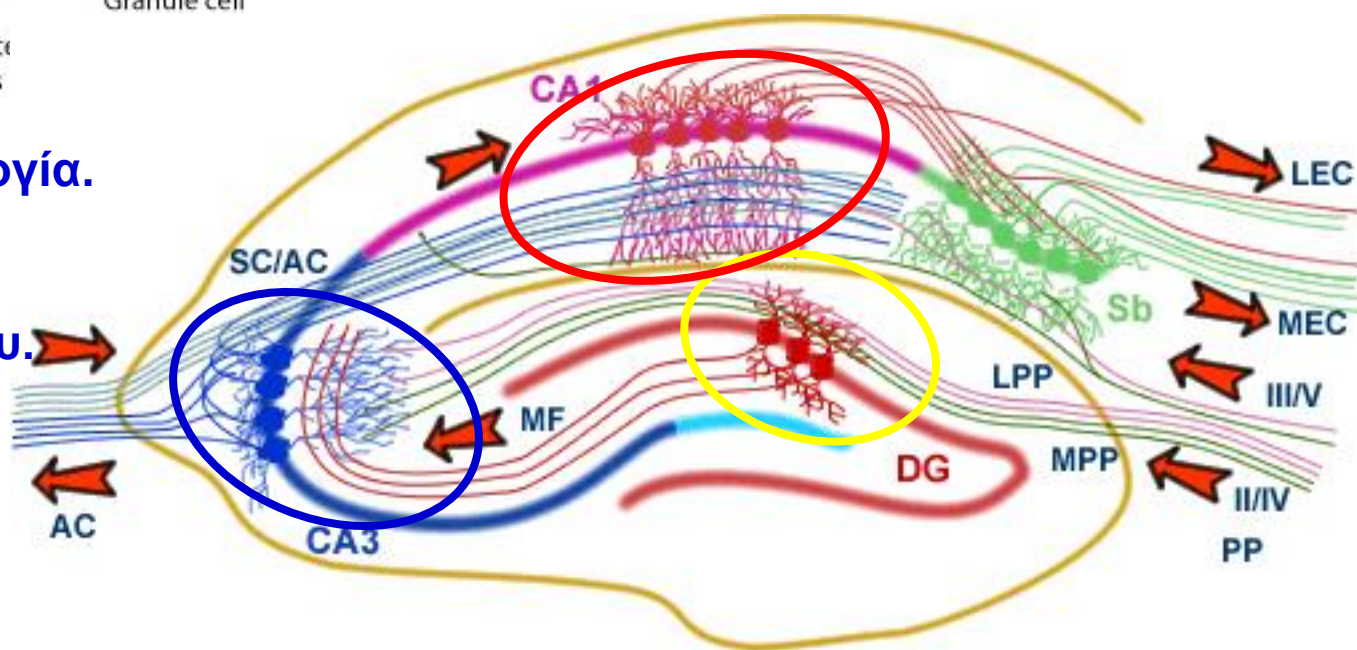
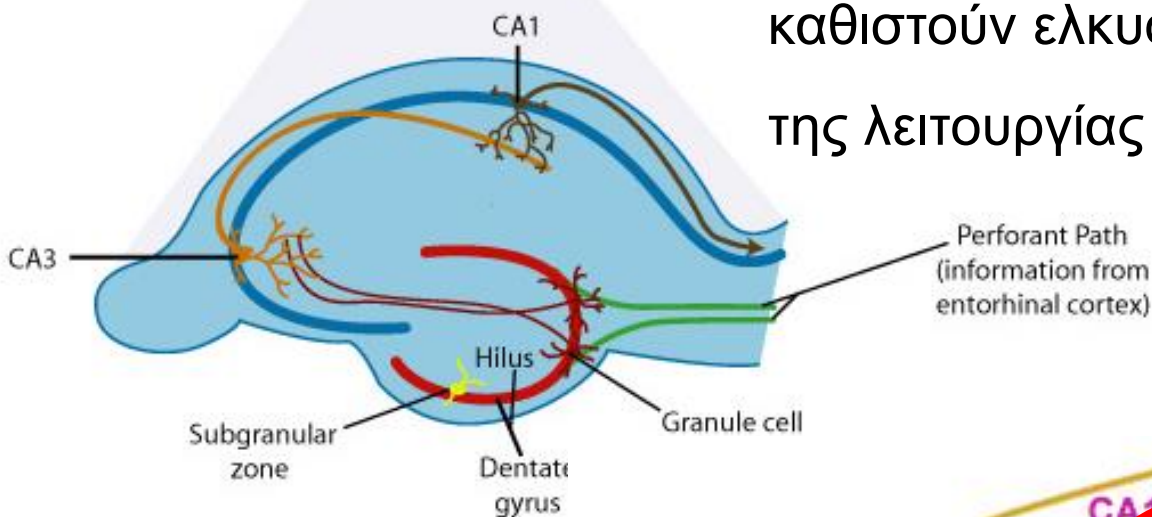
☞ Πειραματισμός *In vitro*

Rat Brain

Hippocampus



☞ Ο ιππόκαμπος έχει μια σχετικά “απλή” ανατομο-συναπτική οργάνωση και κυτταροαρχιτεκτονική δομή που τον καθιστούν ελκυστικό πρότυπο για την μελέτη της λειτουργίας των εγκεφαλικών δικτύων.



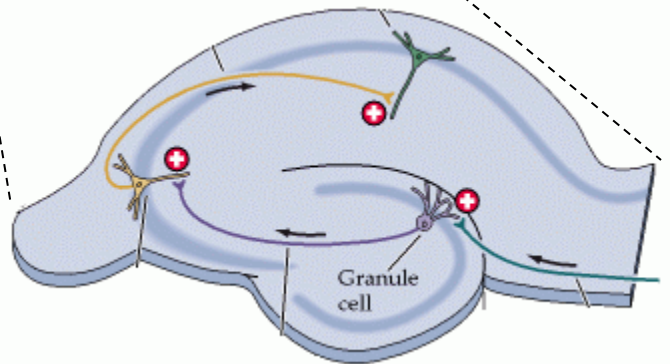
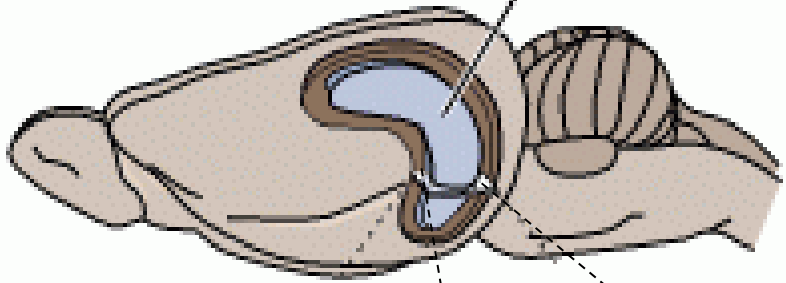
☞ Σειριακή συνδεσμολογία.

☞ Στιβαδοποίηση.

☞ Κανονικότητα δικτύου.

Επίμυς

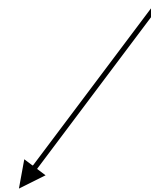
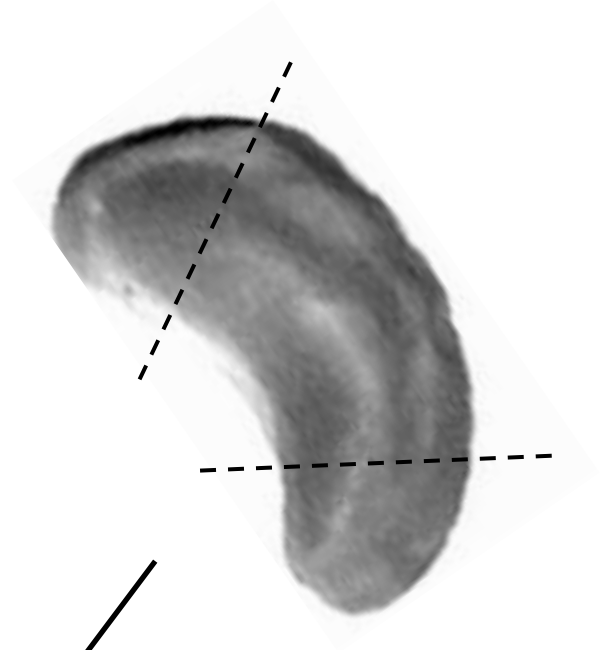
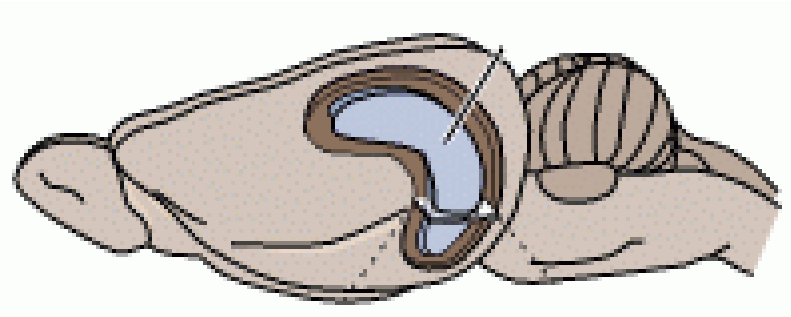
Hippocampus



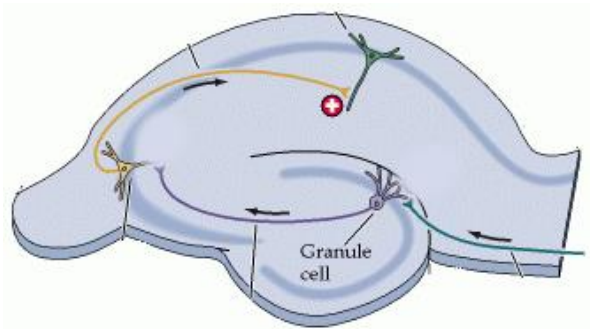
**Επαναλαμβανόμενο
Βασικό Πλαίσιο
Κυτταρικών
Συνδέσεων**

Πειραματική Μέθοδος: In vitro Διατήρηση Λεπτών Τομών Ιπποκάμπου

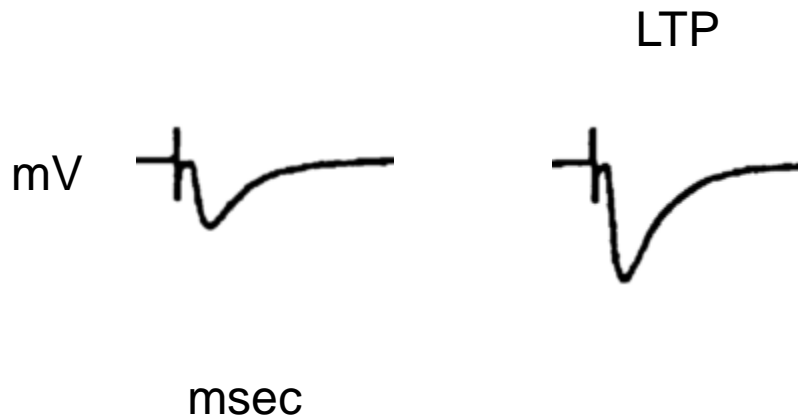
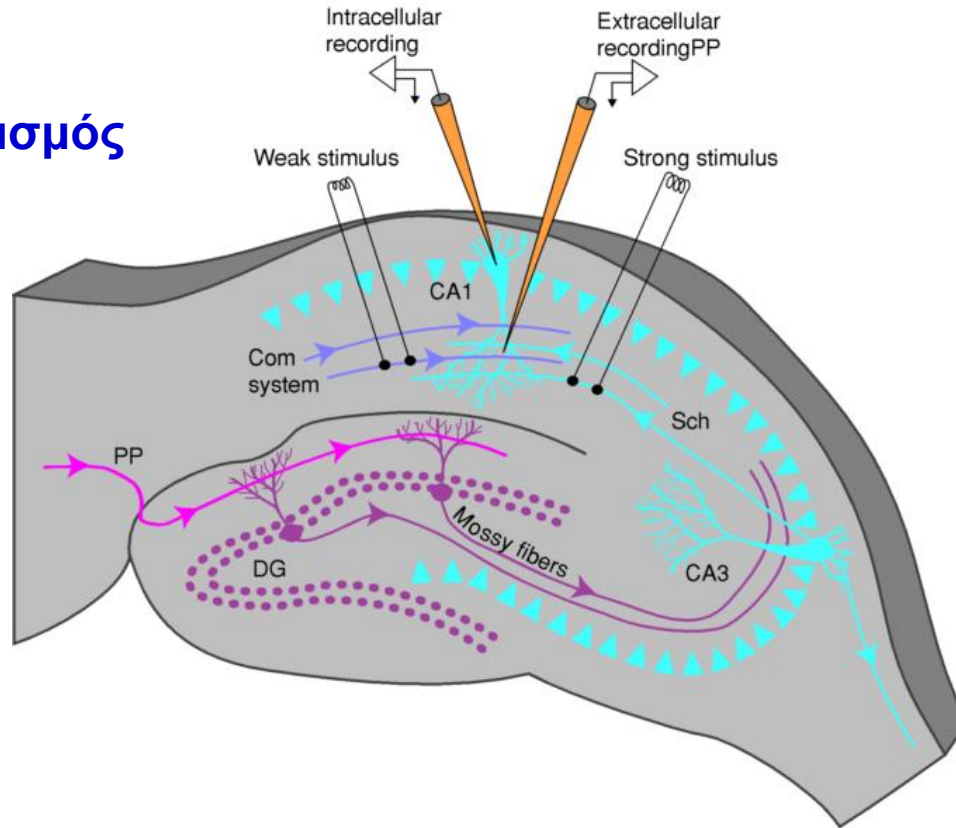
Επίμυς



0.5 mm



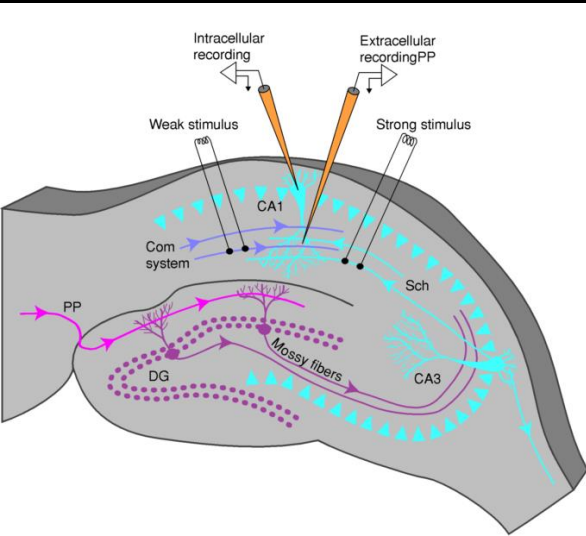
Υψίσυχνος (ηλεκτρικός) ερεθισμός



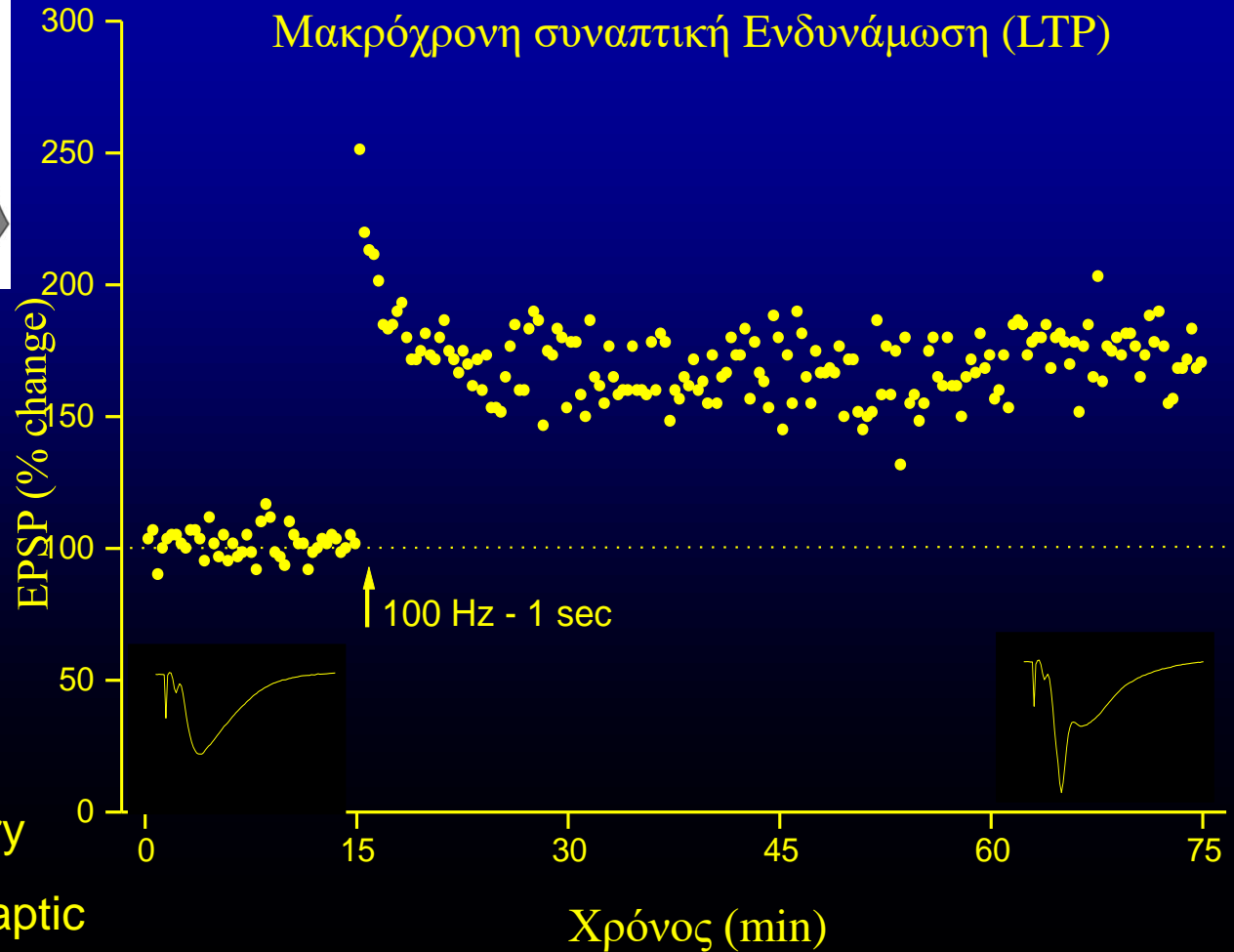
Long-Term
Potentiation

Μακρόχρονη
Ενίσχυση

Το ανάλογο της Μνήμης στο Κυτταρικό επίπεδο: Long Term Potentiation (LTP)



Τετανικός ερεθισμός προκαλεί
Μακρόχρονη συναπτική Ενδυνάμωση (LTP)



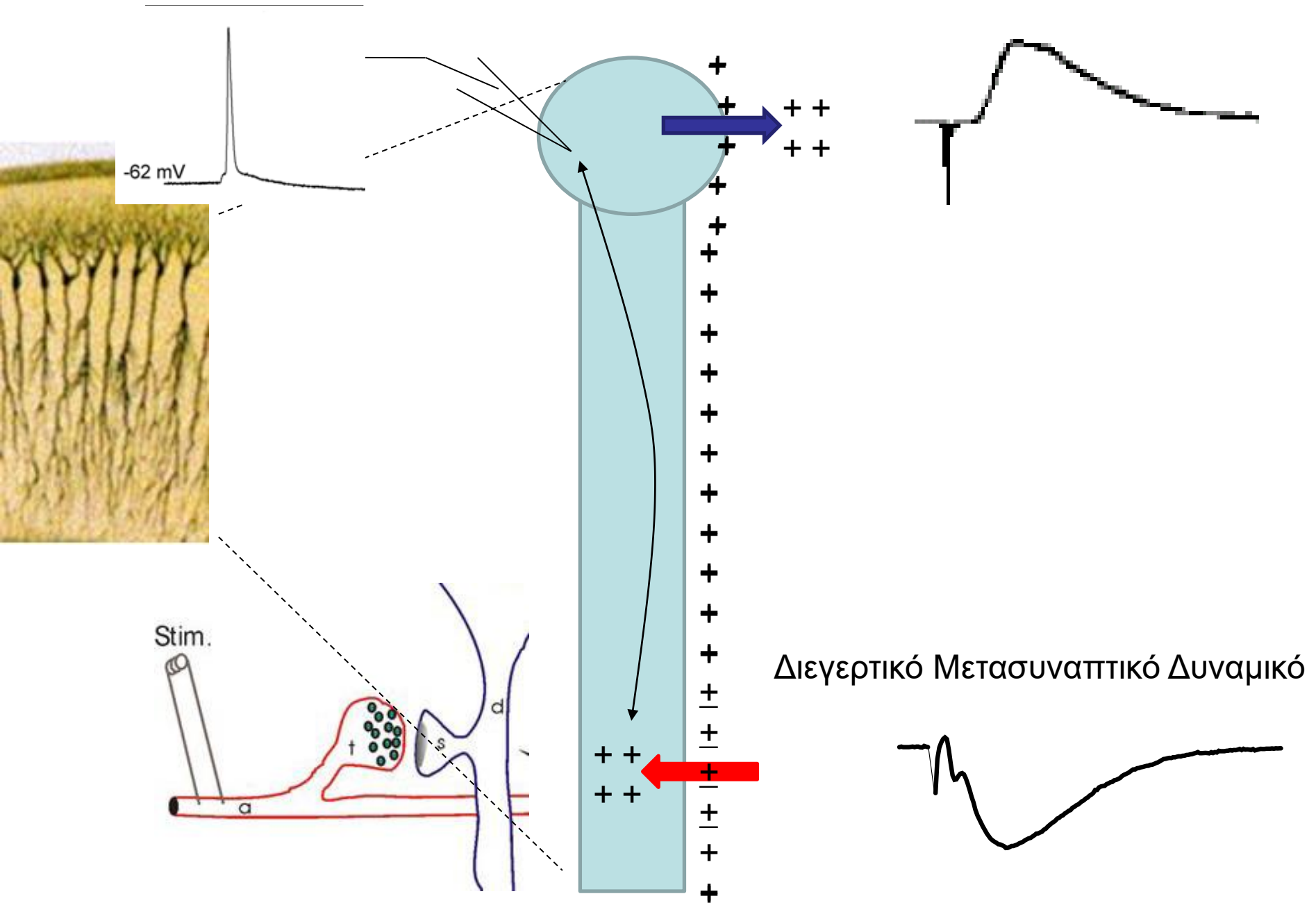
Διεγερτικό Excitatory

Μετασυναπτικό PostSynaptic

Δυναμικό Potential

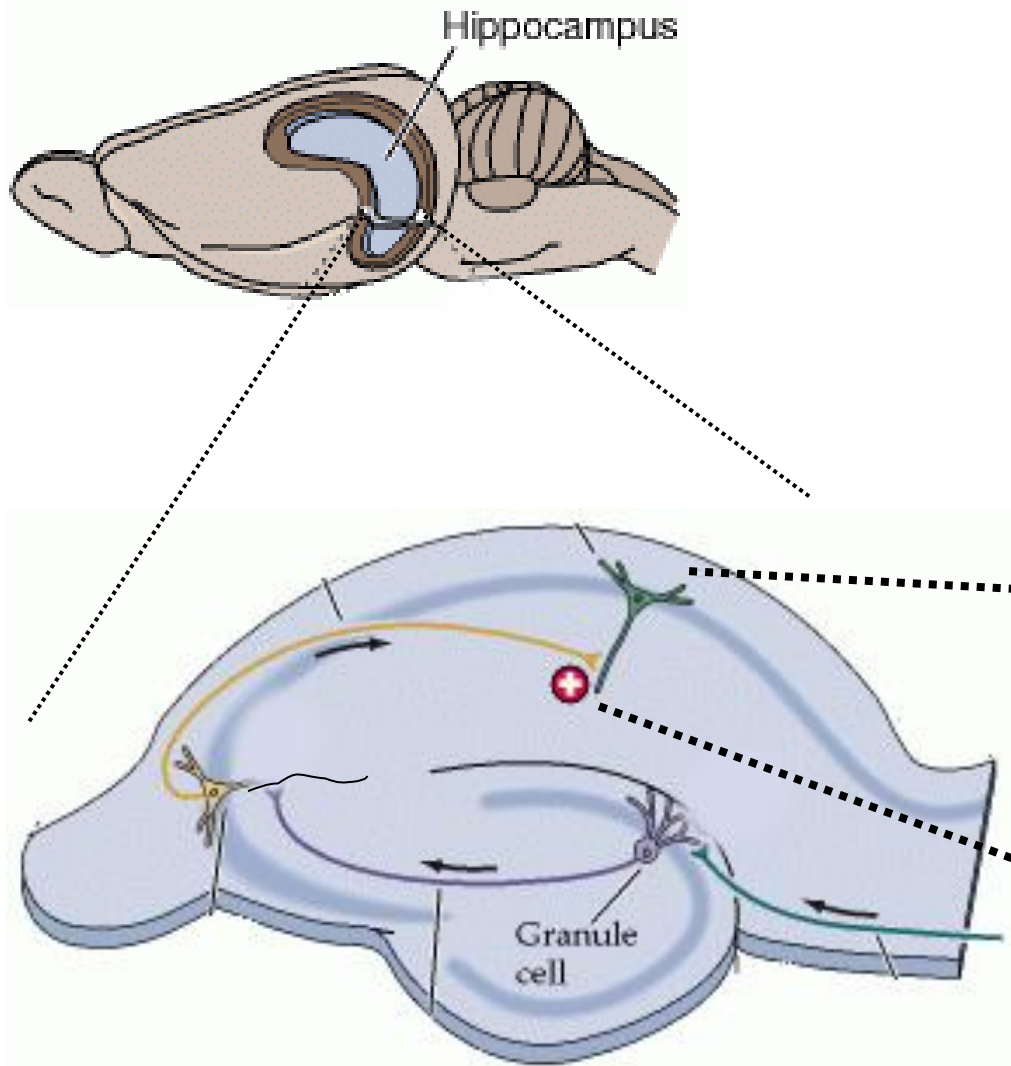
☞ Βασικές Αρχές Μελέτης Δυναμικών Πεδίου

➤ Κυτταρική βάση δημιουργίας των δυναμικών πεδίου

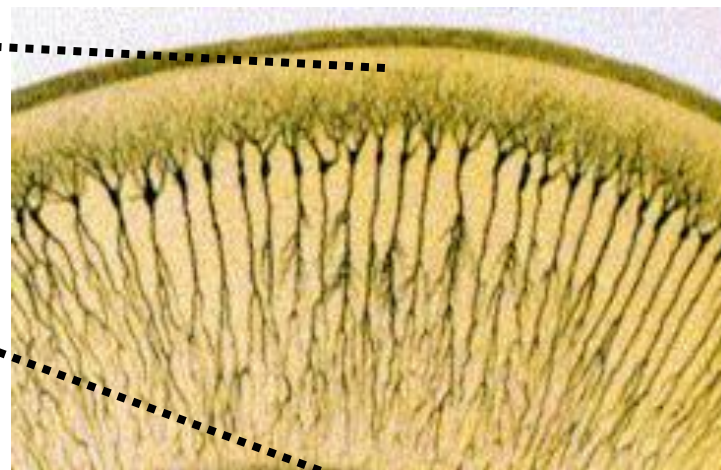


Διεγερτικό Μετασυναπτικό Δυναμικό

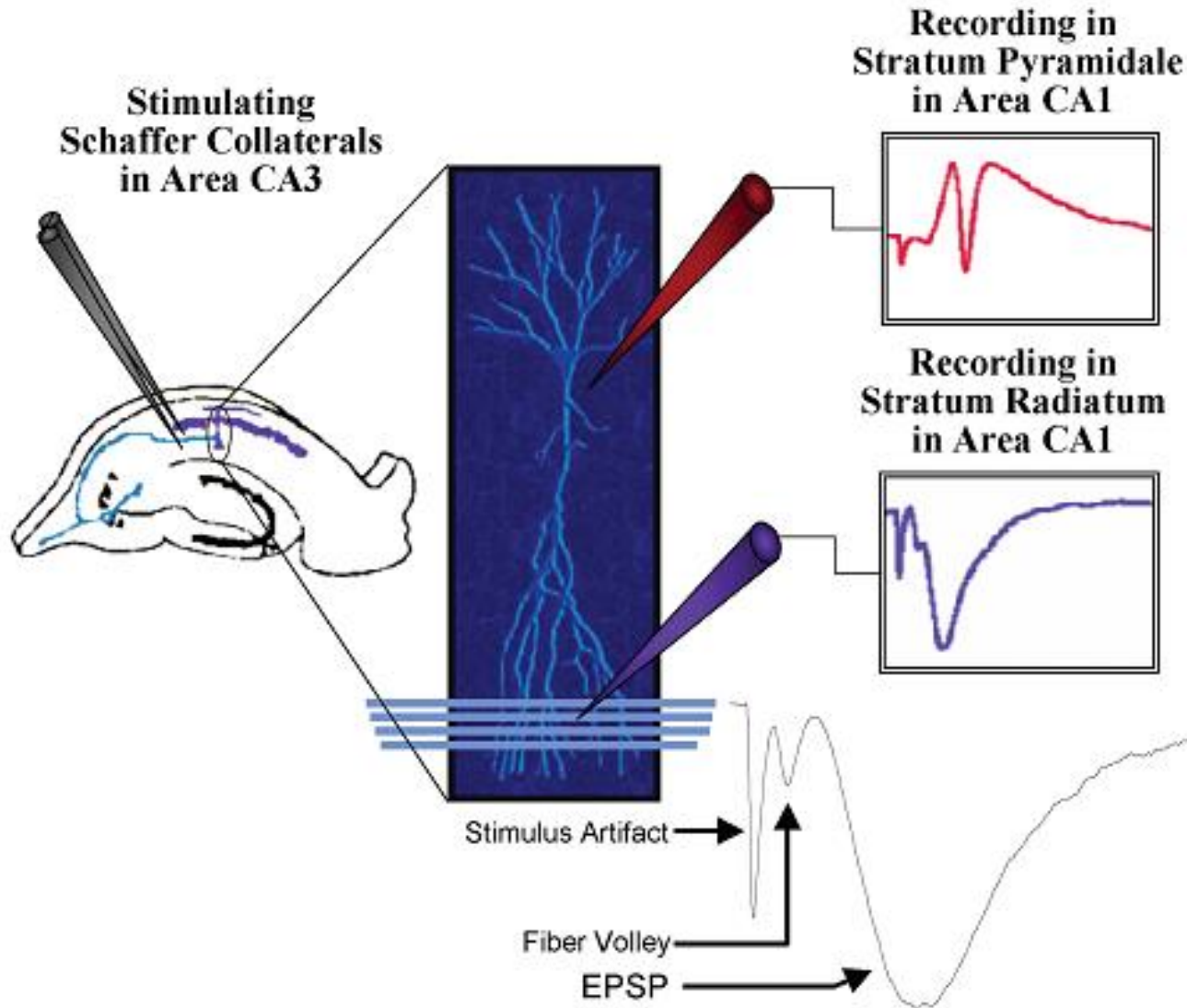
☞ Η κυτταροαρχιτεκτονική των φλοιϊκών δομών (όπως ο ιππόκαμπος) ευνοεί την χωρική άθροιση των ηλεκτρικών εξωκυττάρων δυναμικών.



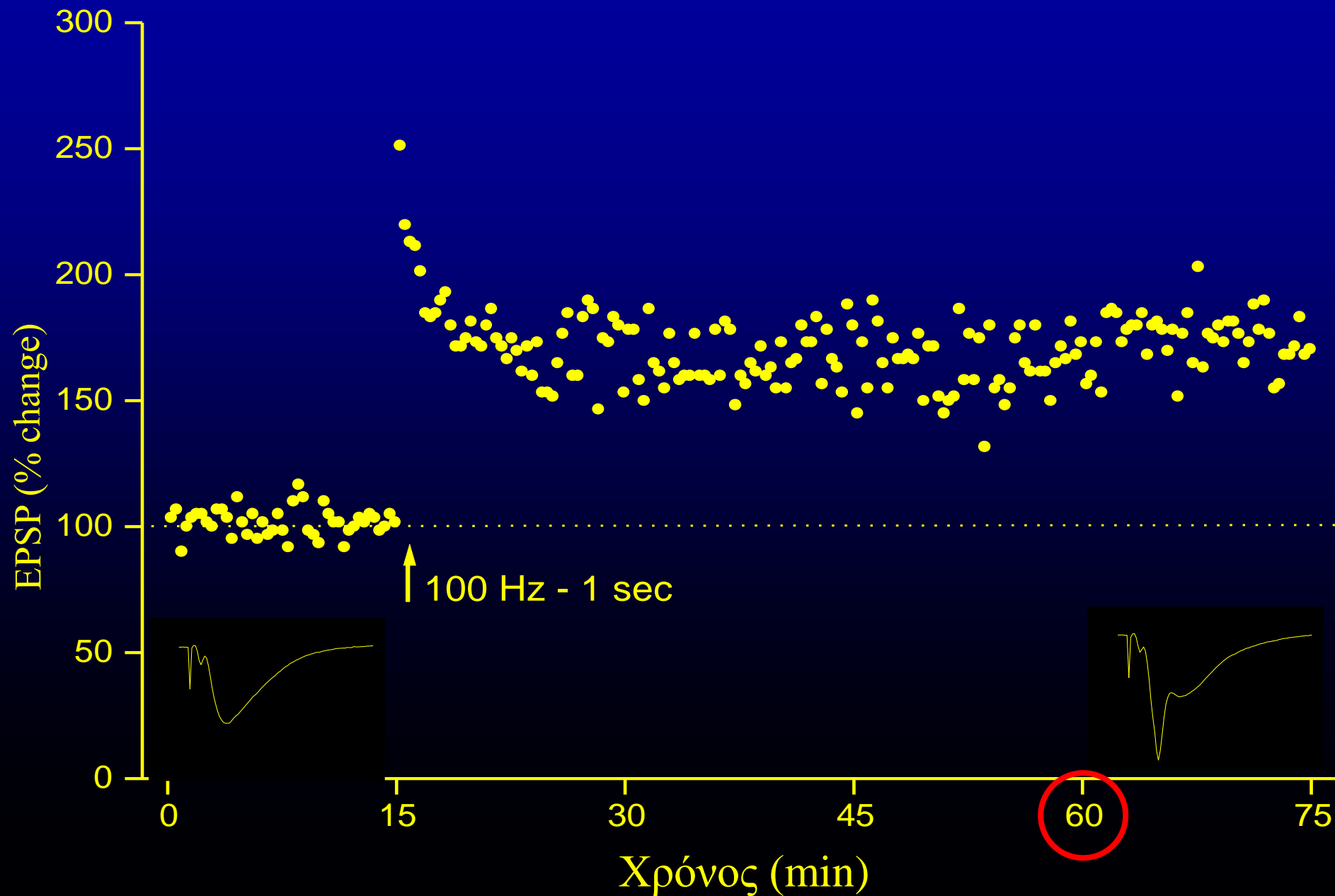
CA1 περιοχή του Ιπποκάμπου



➤ Δυναμικά πεδίου στον Ιππόκαμπο



👉 Μακρόχρονη συναπτική Ενδυνάμωση (LTP)



Η Μακρόχρονη Συναπτική Ενδυνάμωση ως
Πρότυπο Κυτταρικών Μηχανισμών
της (συμπεριφορικής) Μνήμης

Long – Term Potentiation (LTP)

Μη Δηλωτική Μάθηση & Μνήμη

- Μη-Συνειρμικές

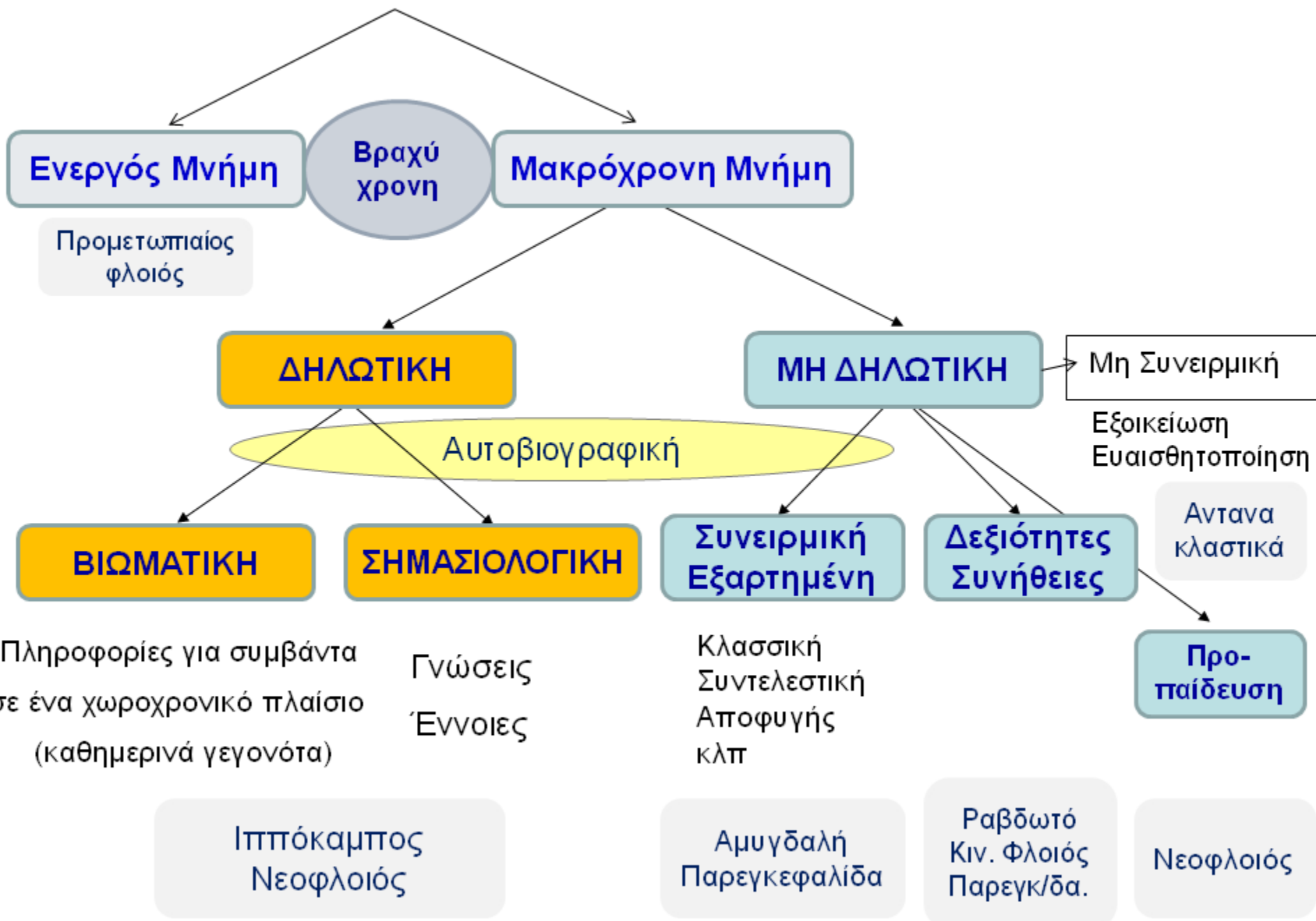
- **Εξοικείωση**: μείωση απόκρισης σε επαναλαμβανόμενο **ουδέτερο** ερέθισμα.
- **Ευαισθητοποίηση**: ενίσχυση απόκρισης μετά από **αρνητικό** ερέθισμα.

- Συνειρμικές

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

Μη Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη

ΜΝΗΜΗ



Μη Δηλωτική, Μη Συνειρμική Μάθηση & Μνήμη

Εξοικείωση:

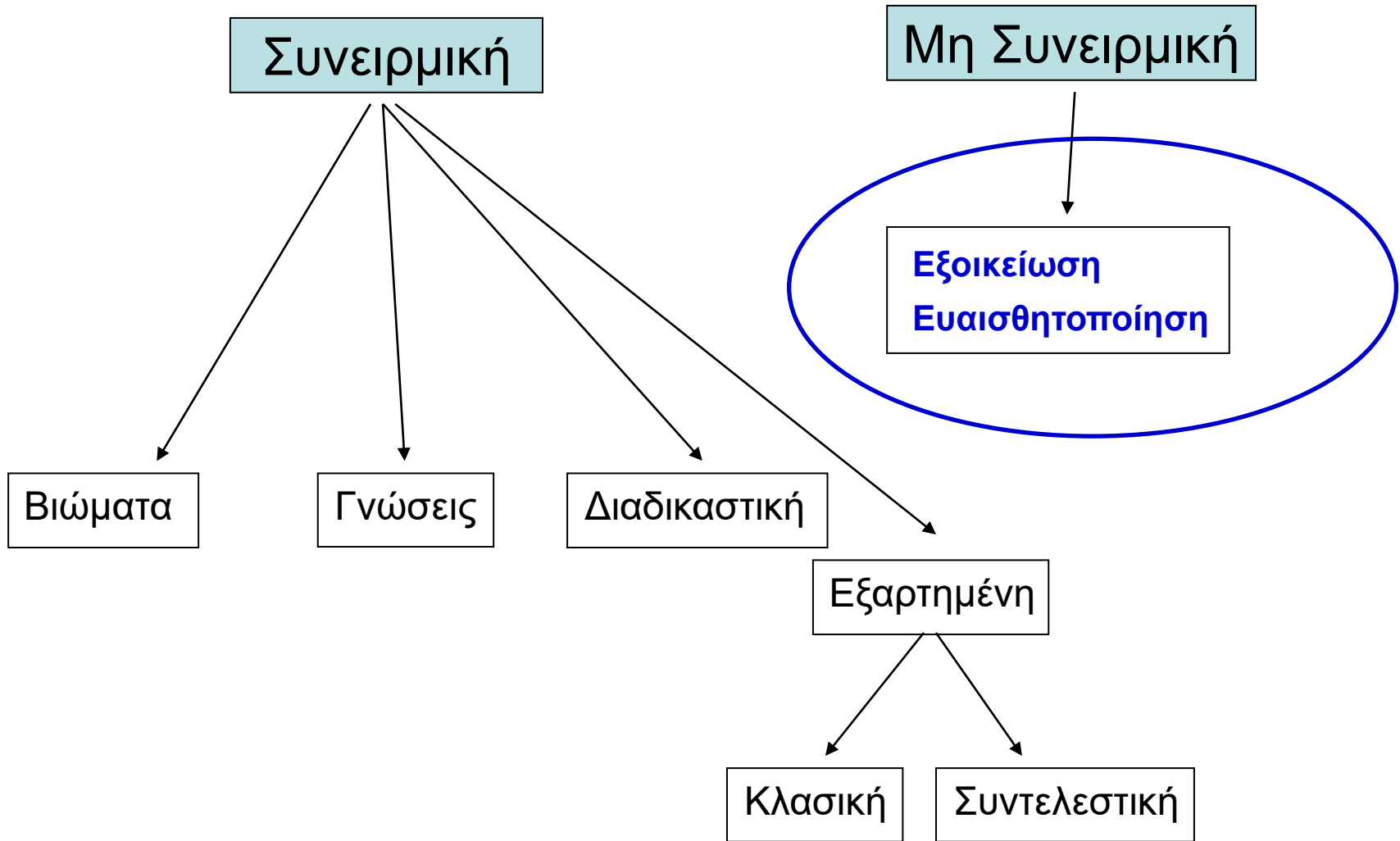
Σταδιακά μειούμενη απόκριση (αγνόηση) σε κοινά, ακίνδυνα ερεθίσματα τα οποία δεν συμβάλλουν ζωτικά στην επιβίωση (ούτε ανταμοιβή ούτε βλάβη).

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

Ευαισθητοποίηση:

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

Κατηγοριοποίηση Μάθησης

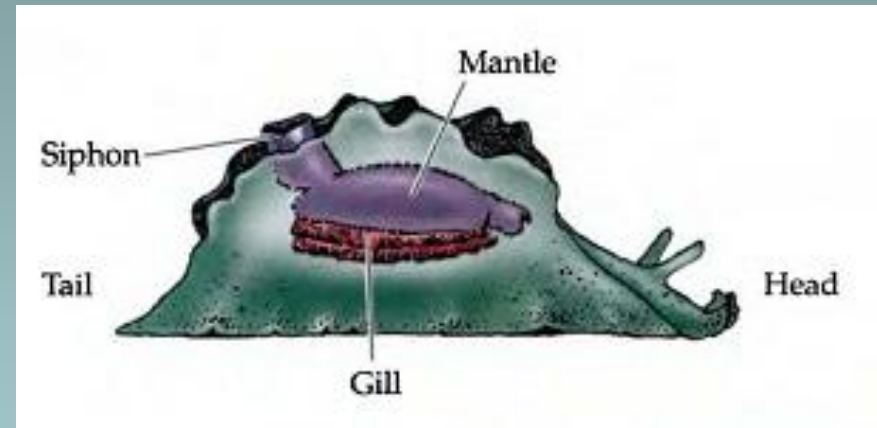


Απλή, Μη Δηλωτική – Μη Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη

Εξοικείωση

Aplysia californica

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



☞ Απλός οργανισμός – απλή συμπεριφορά

☞ Απλό ΝΣ: 20.000 κύτταρα

☞ Μεγάλα κύτταρα: 1mm !

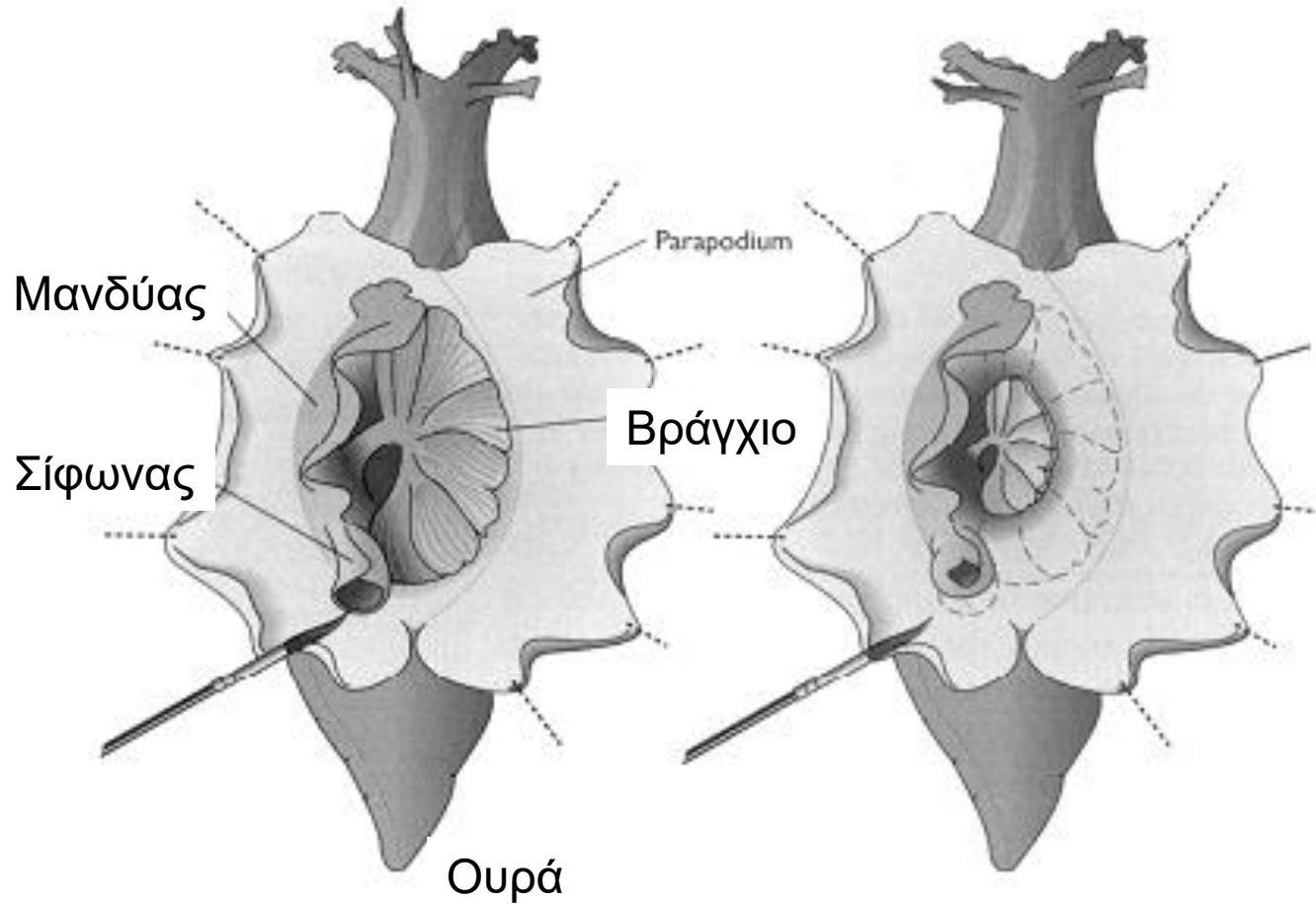
⇒ Ταυτοποίηση δικτύου συγκεκριμένης συμπεριφοράς

⇒ 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*

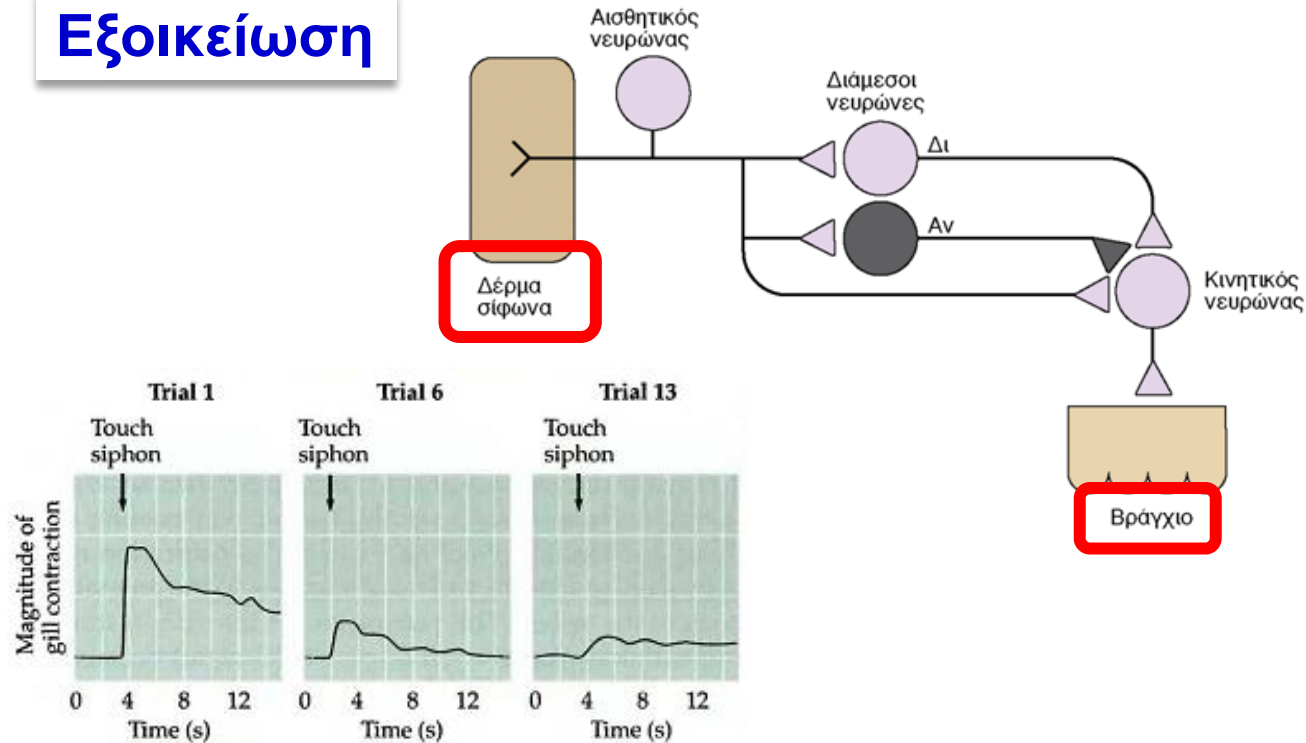
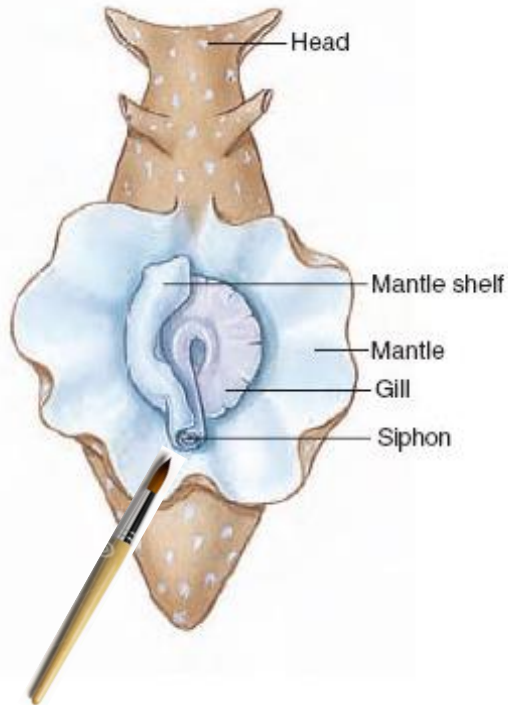


☞ Απόσυρση βραγχίου & σύσπαση σίφωνα μετά από ήπιο ερεθισμό (άγγιγμα).

Απλή, Μη Δηλωτική – Μη Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη

➤ Αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου και του σίφωνα της Aplysia

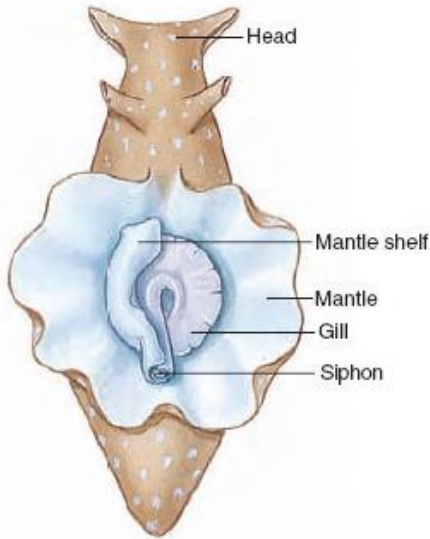
Εξοικείωση



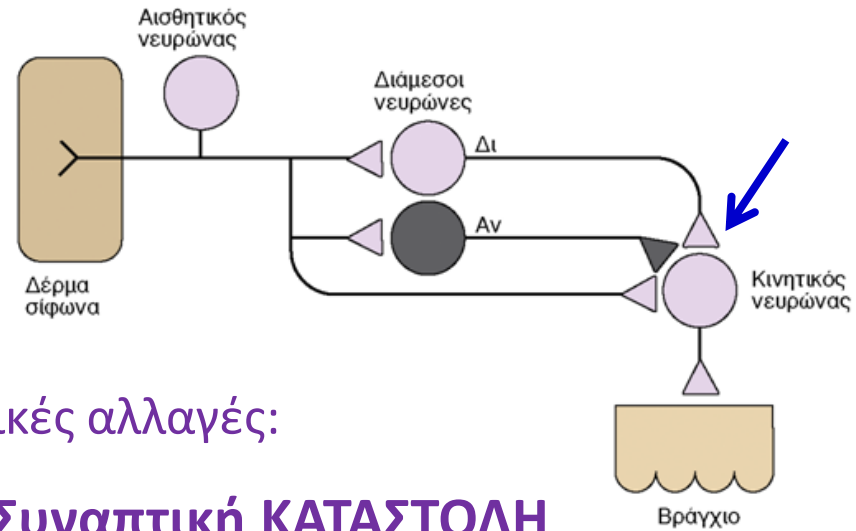
- ☞ Σταδιακή μείωση αντανακλαστικού με επαναλαμβανόμενο ήπιο ερεθισμό.
- ☞ Λίγες επαναλήψεις → βραχύχρονη μνήμη (λεπτά).
- ☞ Πολλές επαναλήψεις → μακρόχρονη μνήμη (εβδομάδες).

Απλή, Μη Δηλωτική – Μη Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη

➤ Αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου και του σίφωνα της Aplysia



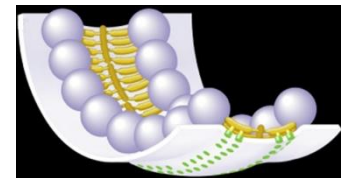
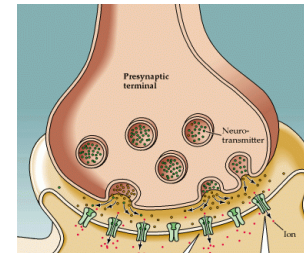
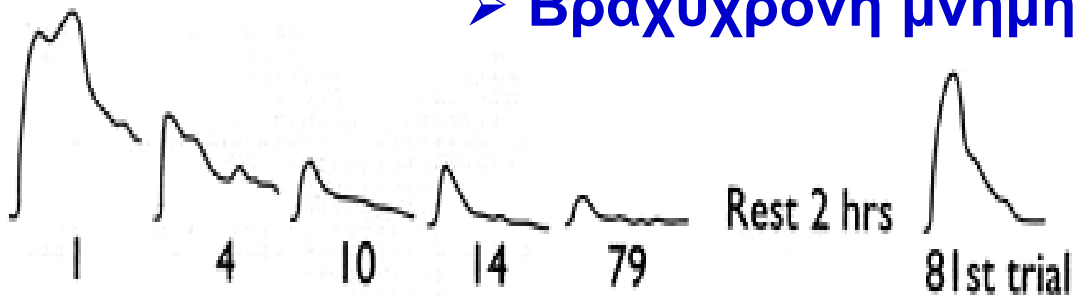
Εξοικείωση



☞ Ομοσυναπτικές αλλαγές:

Βραχύχρονη Συναπτική ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ

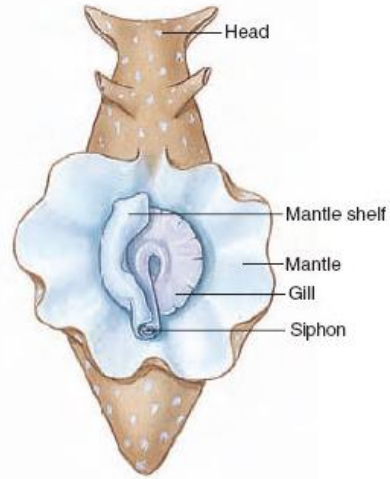
➤ Βραχύχρονη μνήμη (λεπτά).



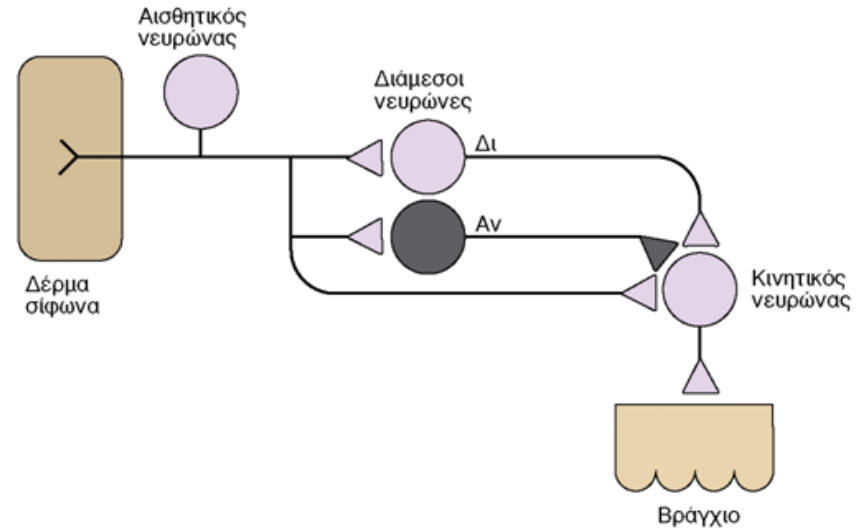
☞ Μείωση του αριθμού των έτοιμων προς απελευθέρωση κυστιδίων ⇒ ↓ διαβιβαστή.

Απλή, Μη Δηλωτική – Μη Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη

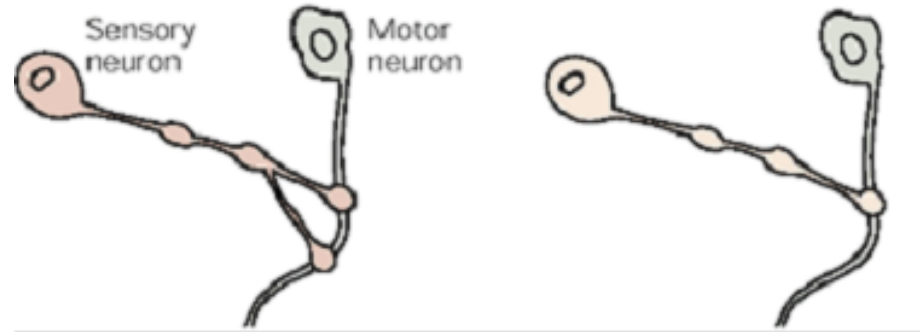
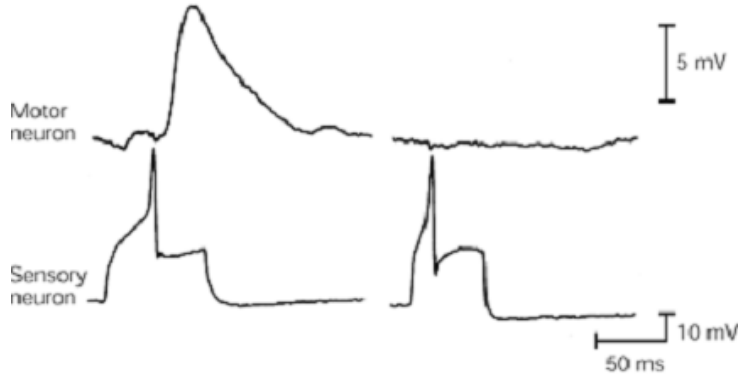
➤ Αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου και του σίφωνα της Aplysia



Εξοικείωση



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

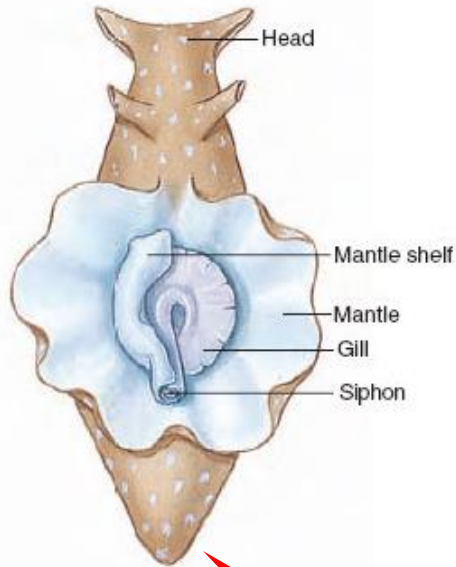


☞ **Μείωση του αριθμού των λειτουργικών συνάψεων.**

Απλή, Μη Δηλωτική – Μη Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη

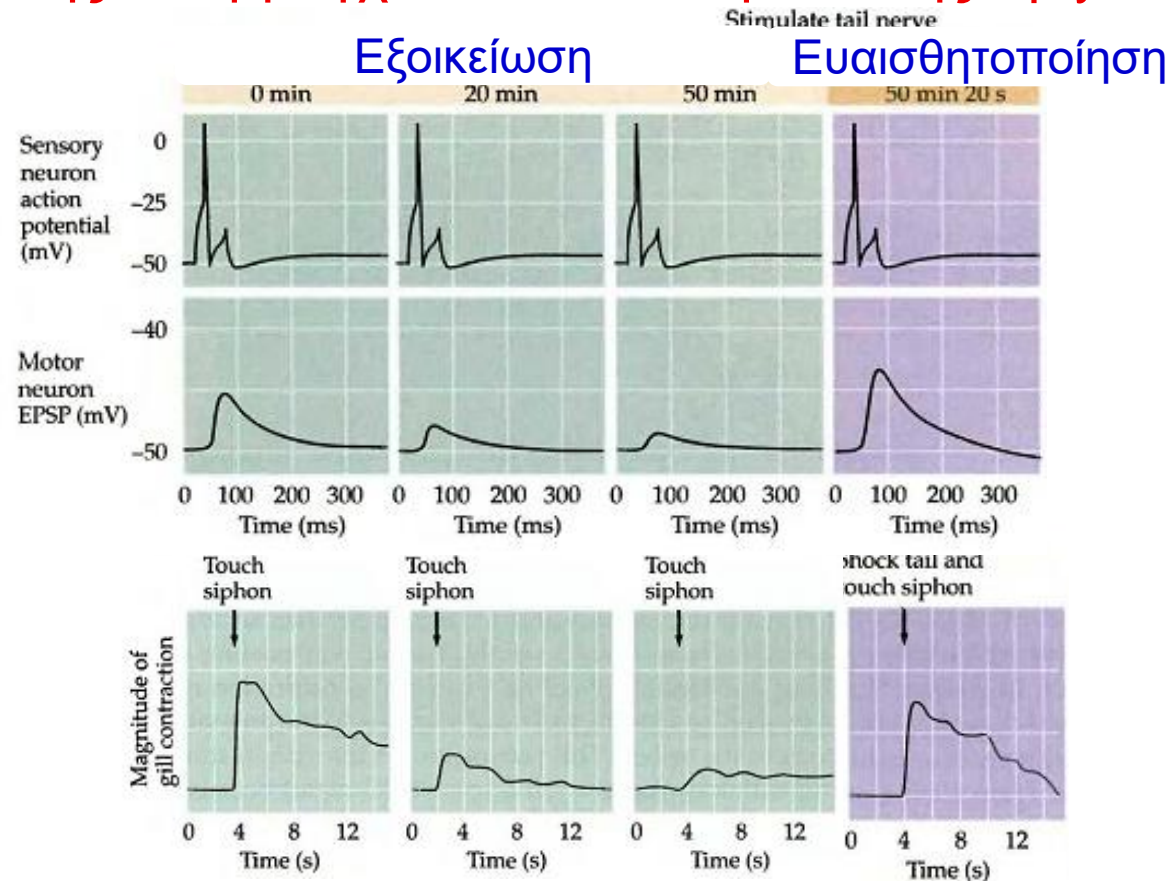
Ευαισθητοποίηση (επίκτητος “φόβος”)

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



Έντονος
ηλεκτρικός
ερεθισμός

= Απειλητικό,
δυνάμει
βλαπτικό
ερέθισμα



☞ Αύξηση αντανακλαστικού μετά από έντονο ερεθισμό στην ουρά.

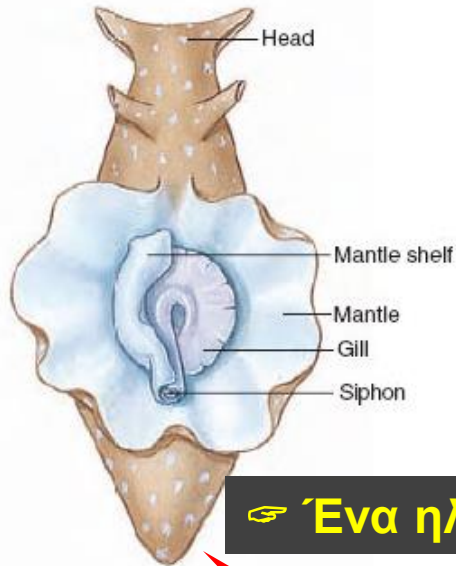
☞ Ένα σόκ → βραχύχρονη μνήμη (~ 1 ώρα).

☞ Πολλά σόκ / επαναλήψεις → μακρόχρονη μνήμη (ημέρες-εβδομάδες).

Απλή, Μη Δηλωτική – Μη Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη

Ευαισθητοποίηση

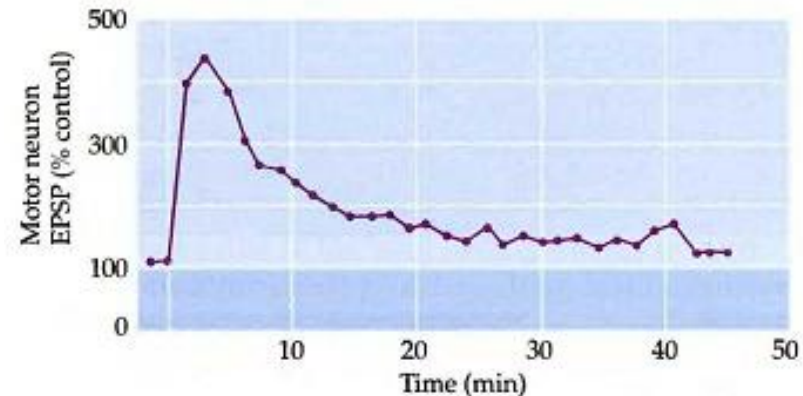
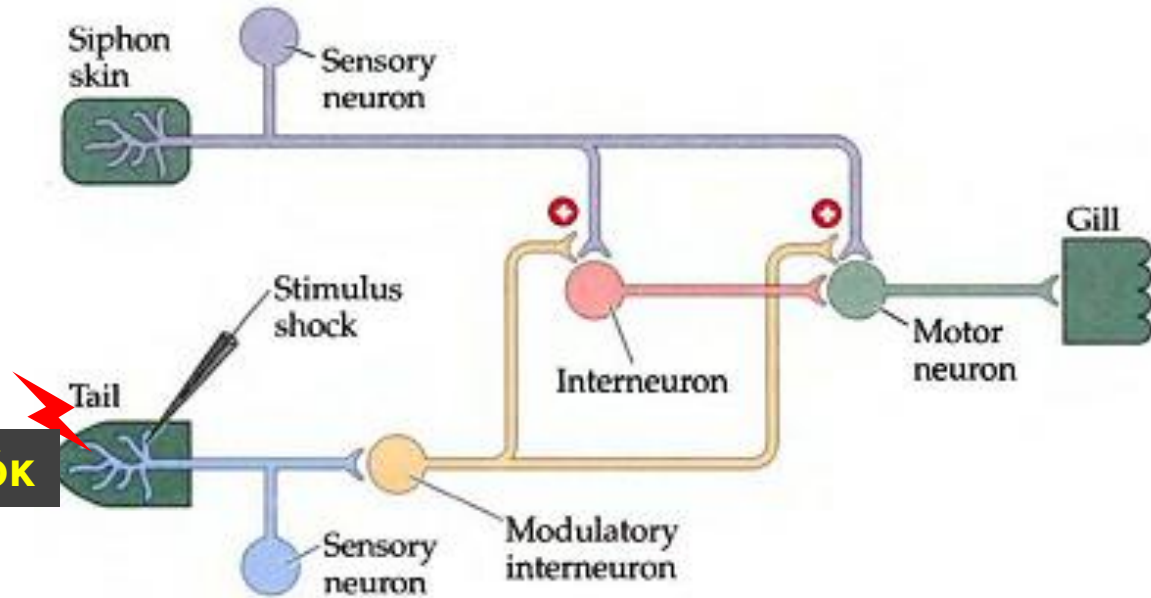
- Αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου και του σίφωνα της *Aplysia*



➤ Ένα ηλεκτρικό σοκ

Έντονος
ηλεκτρικός =
ερεθισμός

Απειλητικό,
δυνάμει
βλαπτικό
ερέθισμα

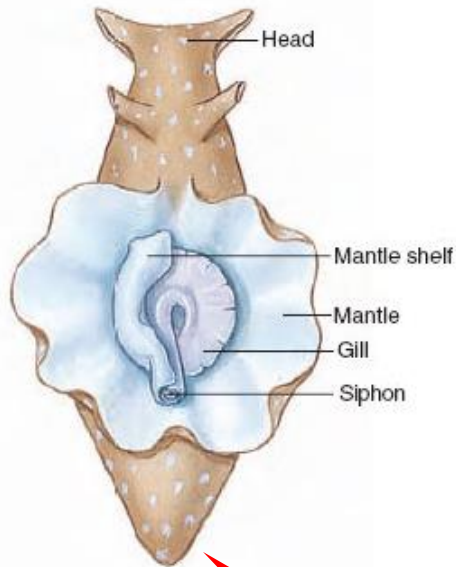


- Βραχύχρονη μνήμη (λεπτά).

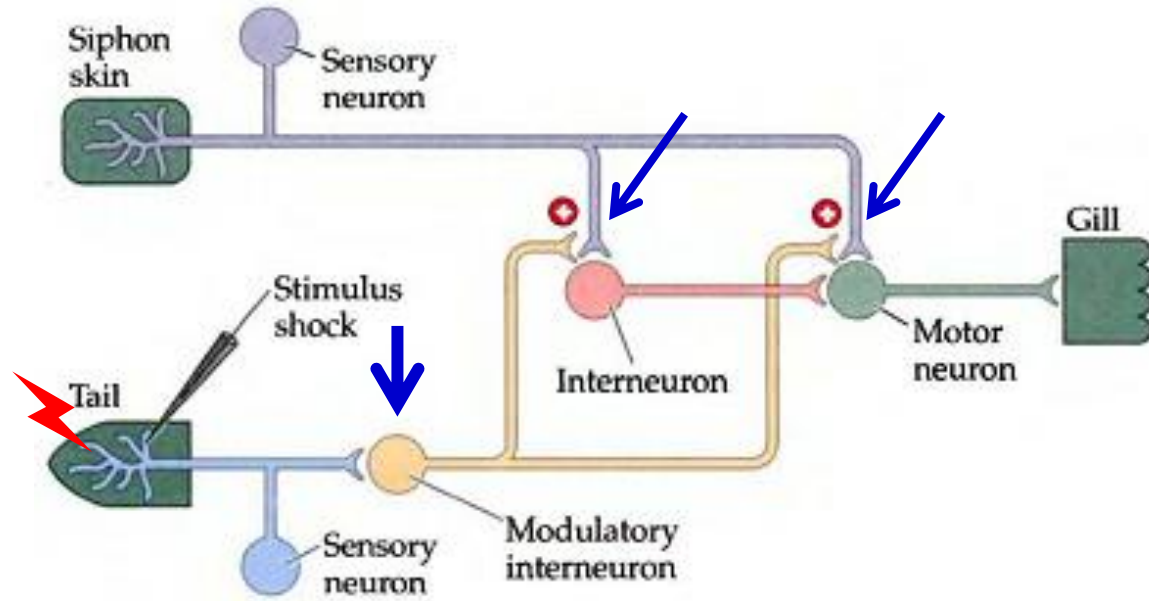
Απλή, Μη Δηλωτική – Μη Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη

Ευαισθητοποίηση

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



Έντονος ηλεκτρικός ερεθισμός = Απειλητικό, δύναμι βλαπτικό ερέθισμα



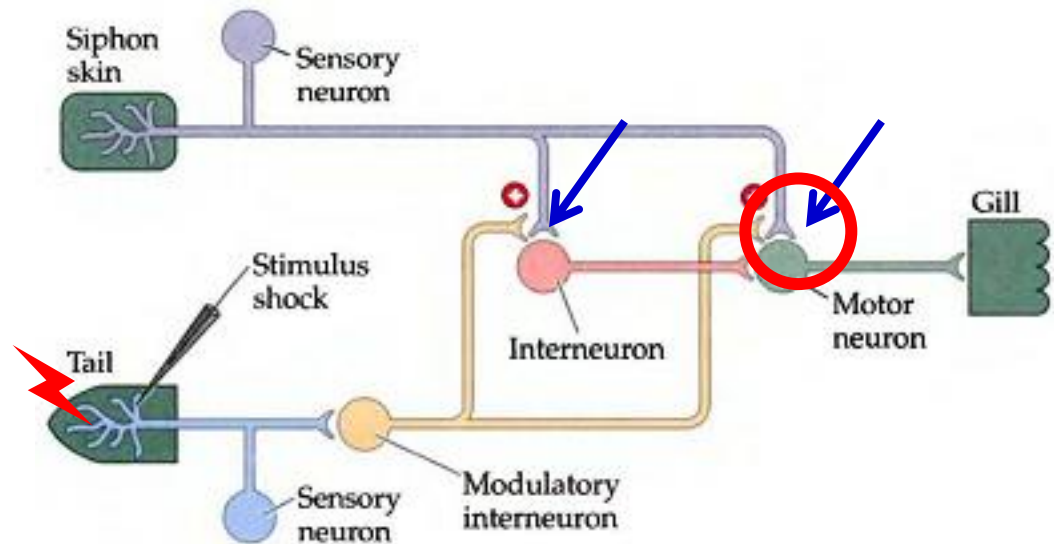
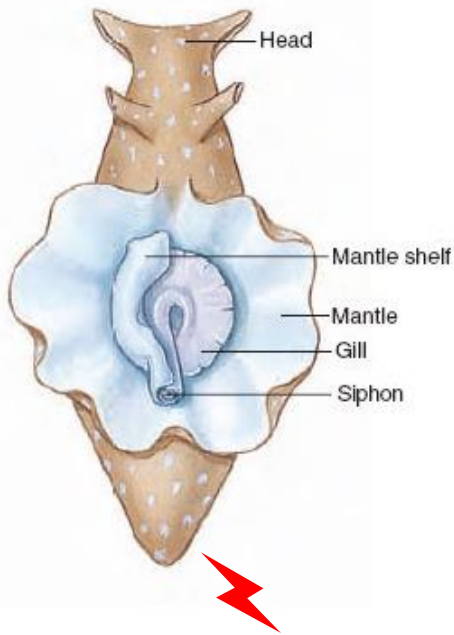
☞ Ετεροσυναπτικές αλλαγές.

☞ Ίδιο δίκτυο συνάψεων (με εξοικείωση).

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).

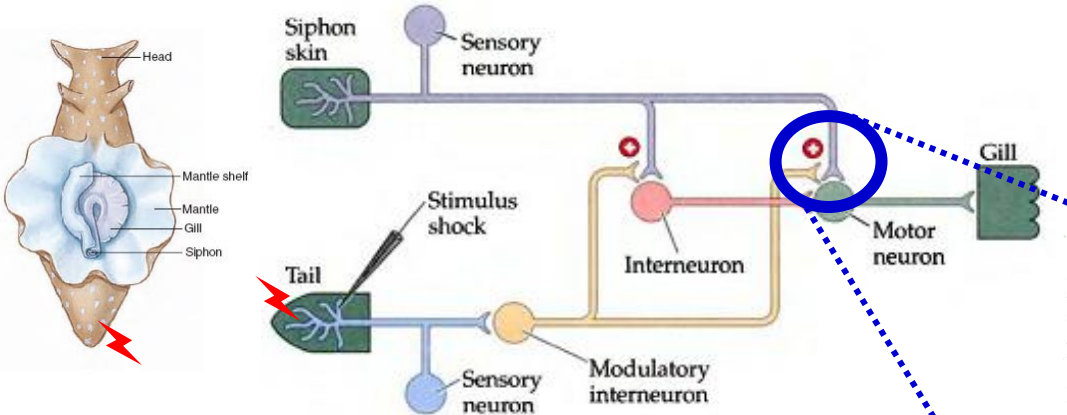
☞ Οι ρυθμιστικοί διάμεσοι νευρώνες ρυθμίζουν την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή (↑ αριθμού κυστιδίων).

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

Ευαισθητοποίηση

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

➤ Βραχύχρονη Μνήμη – Βραχύχρονη Συναπτική Ενίσχυση.

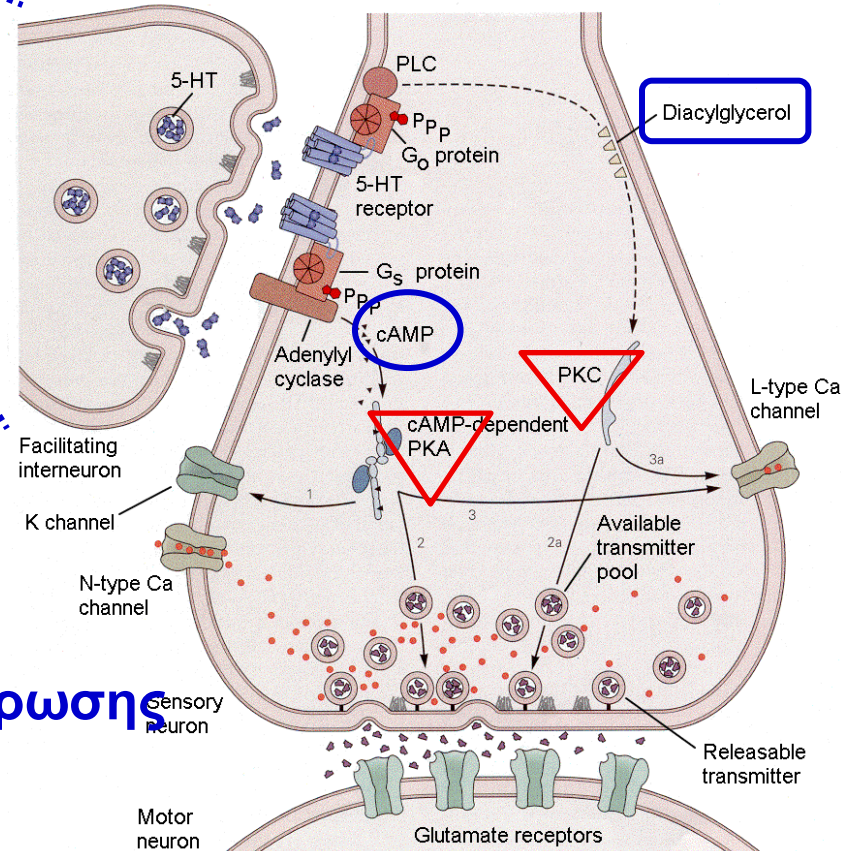


➤ Ένα ηλεκτρικό σόκ

➤ Πολλαπλά ηλεκτρικά σόκ

➤ Οι τροποποιητικοί χρησιμοποιούν 5-HT.

➤ Ενεργοποίηση των υποδοχέων 5-HT οδηγεί σε



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

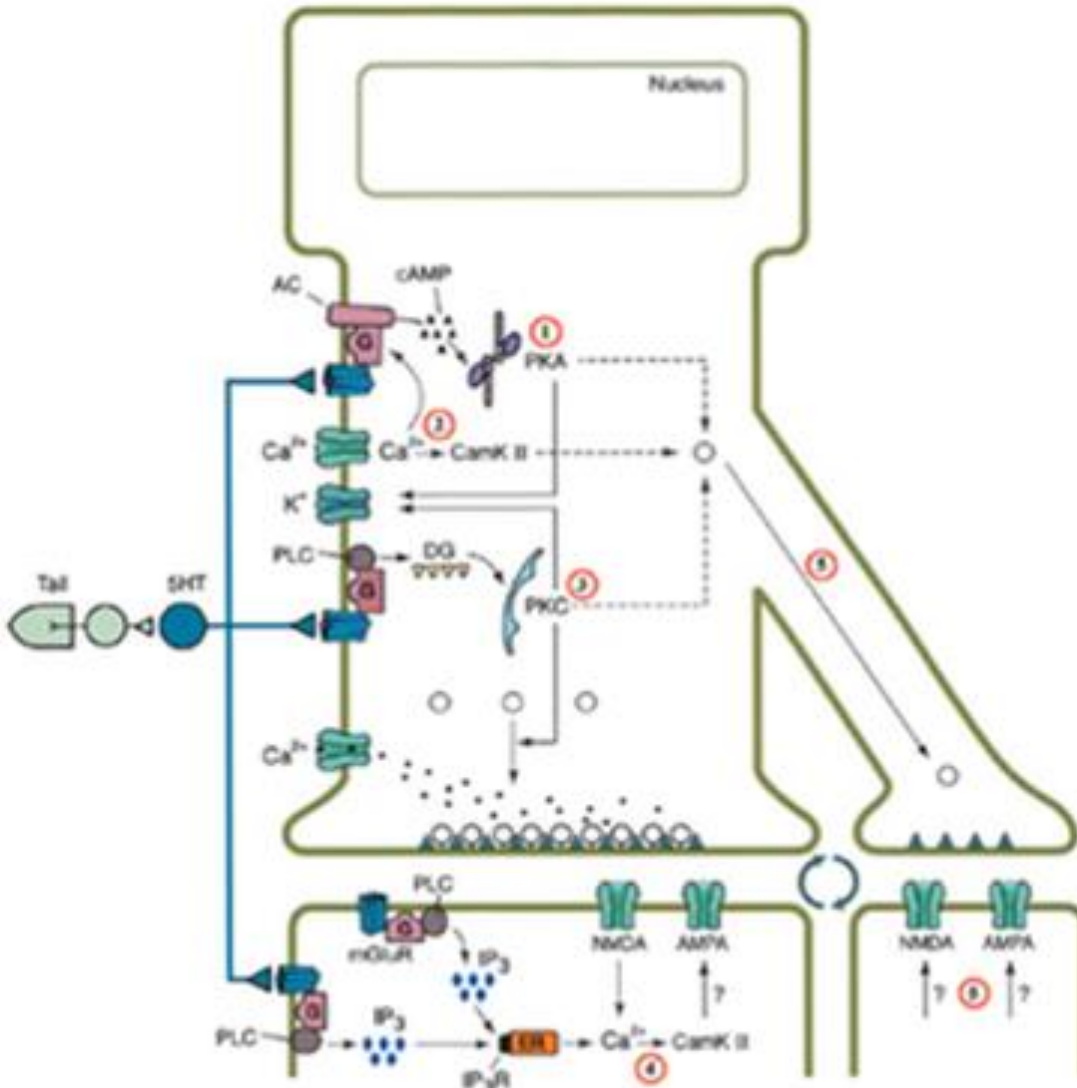
... \Rightarrow \downarrow I_K \Rightarrow \uparrow ΔE \Rightarrow \uparrow Ca^{2+} \Rightarrow \uparrow Απελευθέρωση

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

Aplysia

➤ Βραχύχρονη & Ενδιάμεση Διάρκειας Συναπτική Πλαστικότητα.

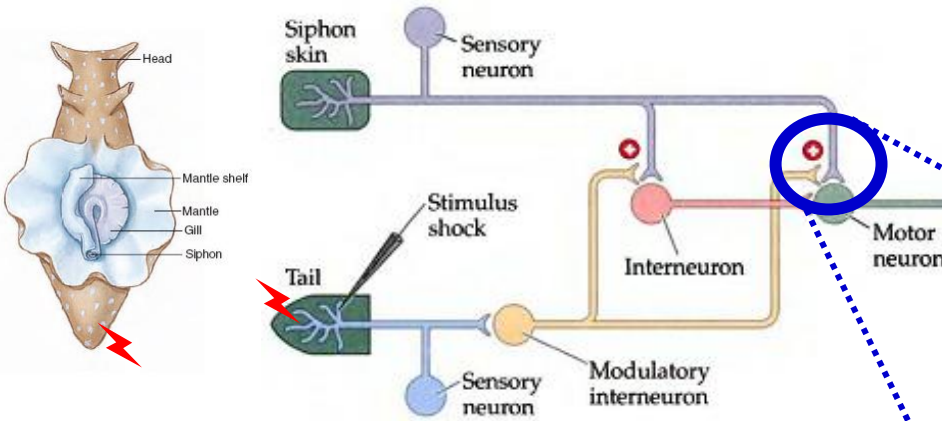
☞ ~ 90'



☞ + 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.

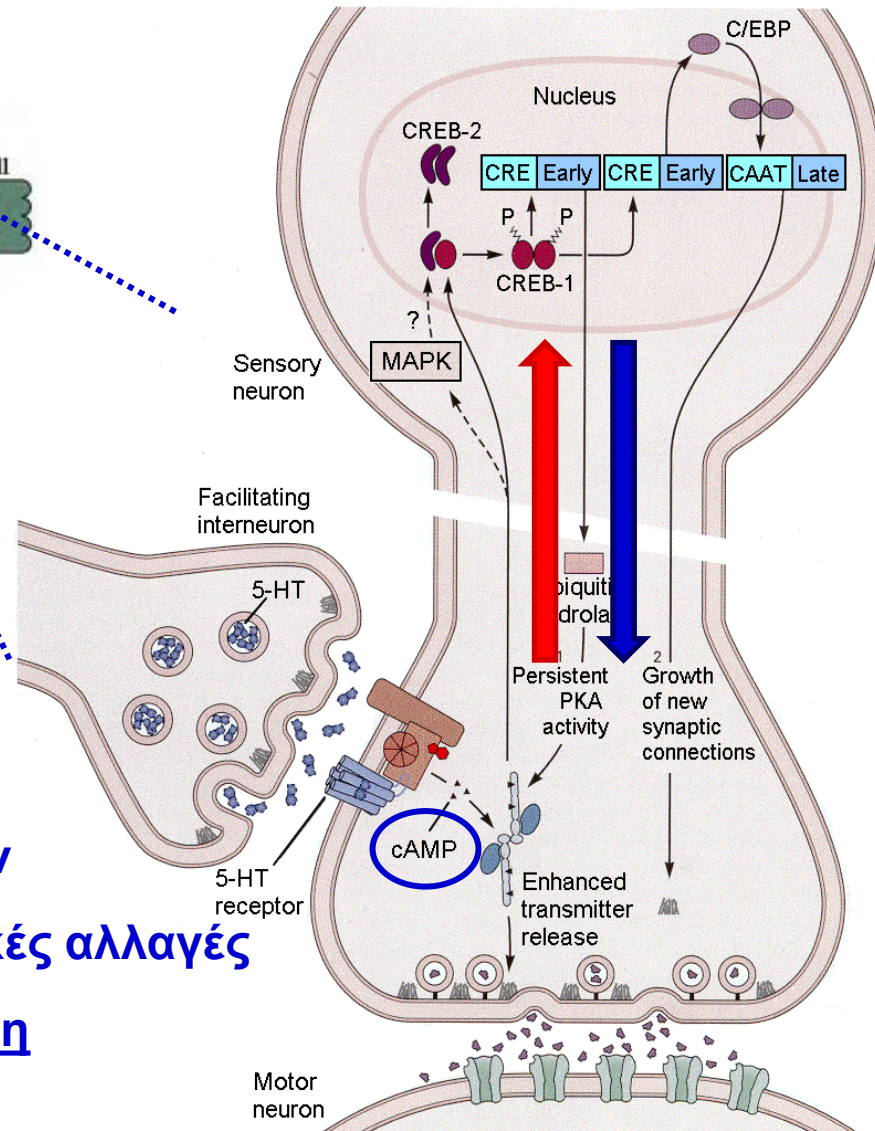
➤ Παλίνδρομη σηματοδότηση στον πυρήνα

➤ Ενεργοποίηση μεταγραφικών παραγόντων

➤ Επαγωγή έκφρασης γονιδίων – Επιγενετικές αλλαγές

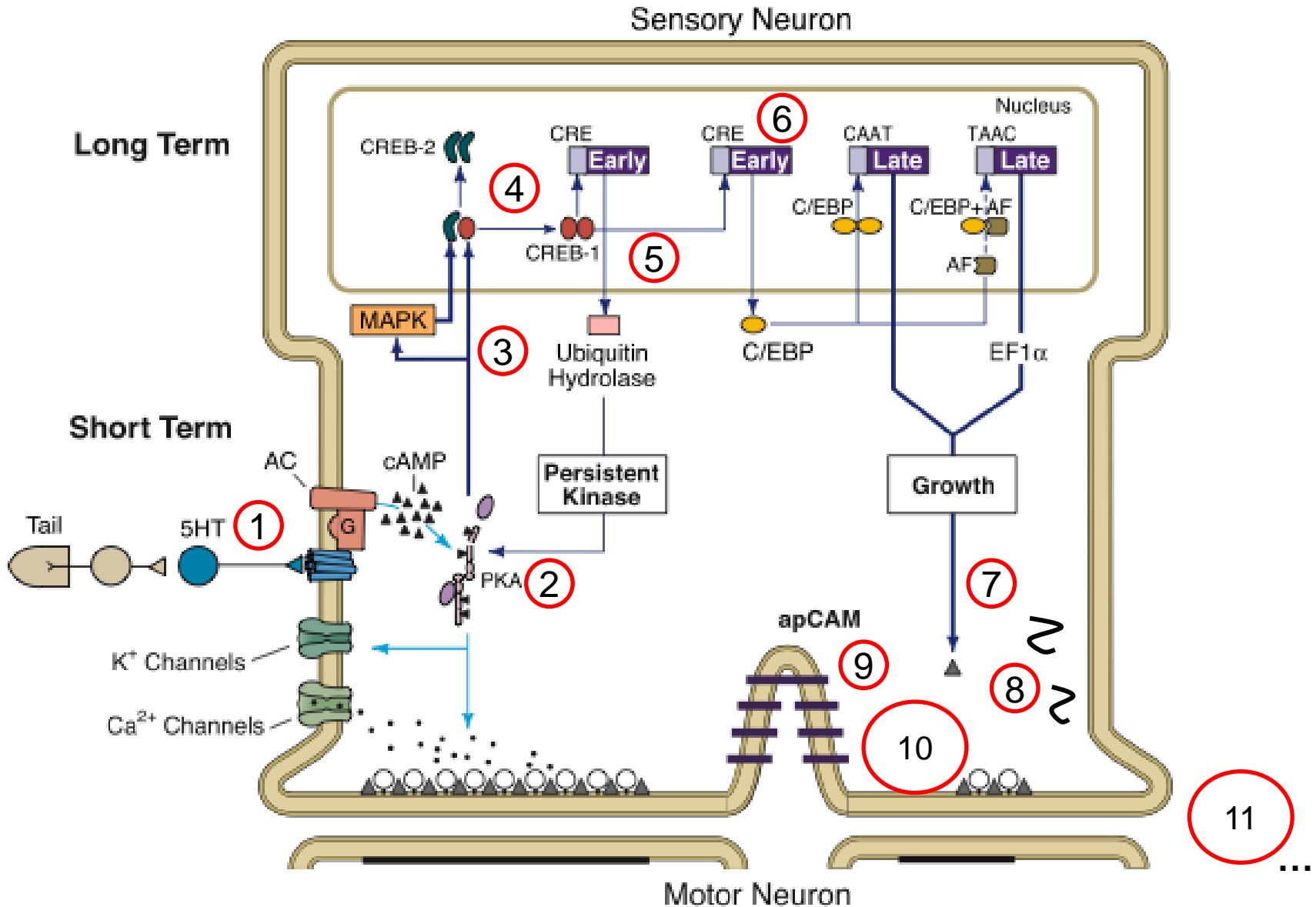
➤ Ενσωμάτωση νέων προϊόντων στη σύναψη

➤ Τοπική πρωτεϊνοσύνθεση



Ευαισθητοποίηση

➤ Μακρόχρονη Μνήμη – Μακρόχρονη Συναπτική Ενίσχυση.



Δεύτεροι αγγελιοφόροι

cAMP: Μικρό, αρχέγονο μοριακό ..πολυεργαλείο

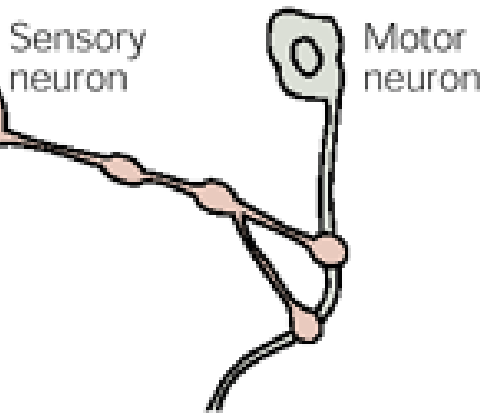
και ο συντηρητισμός της εξέλιξης..

Ευαισθητοποίηση

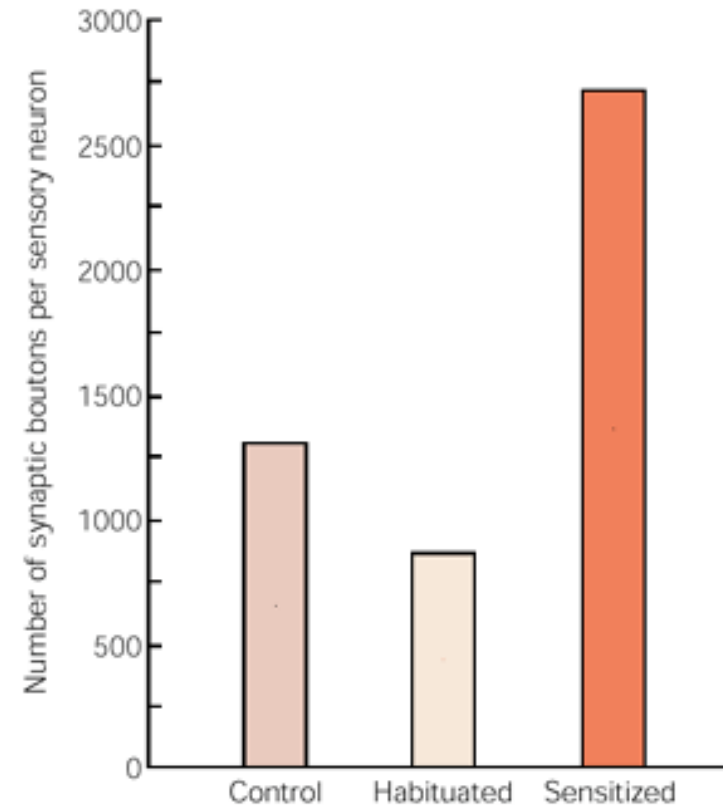
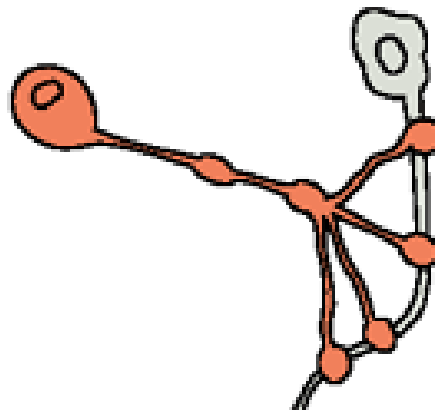
➤ Μακρόχρονη Μνήμη – Μακρόχρονη Συναπτική Ενίσχυση.

☞ Σχηματισμός νέων συνάψεων

Normal



Long-term sensitization



Απλή, Μη Δηλωτική – Μη Συνειρμική Μάθηση - Μνήμη

Εξοικείωση - 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 πολλαπλή **επεξεργασία**.
- ☞ 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 ↔