

Μάθηση και Μνήμη



Νευρωνικοί Μηχανισμοί

“Σκοπός της μνήμης δεν είναι η ανάκληση του παρελθόντος,
αλλά η πρόβλεψη του μέλλοντος.”

Alain Berthoz



Η μάθηση και η μνήμη είναι ζωτικής σημασίας
για την επιβίωση και την αναπαραγωγή

Πώς αποθηκεύονται οι πληροφορίες;

1897

Οι μεταβολές στις συνάψεις μπορεί να αποτελούν το μηχανισμό αποθήκευσης της μνήμης

Charles Scott Sherrington: 1857-1952

Nobel Prize in Physiology or Medicine (1932)



1894

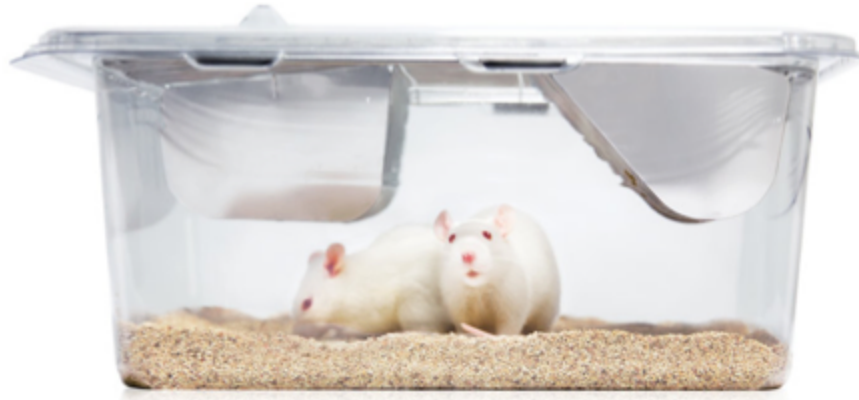
Οι νευρώνες επεκτείνουν τους νευράξονές και τους δενδρίτες τους για να κάνουν νέες συνδέσεις με άλλους νευρώνες τόσο κατά την ανάπτυξη όσο και κατά την μάθηση

Santiago Ramón y Cajal: 1852 -1934

Nobel Prize in Physiology or Medicine (1906)



Μεταβολές του εγκεφάλου ως αποτέλεσμα εκπαίδευσης Η επίδραση του περιβάλλοντος



Απλό κλουβί



Κλουβί με δραστηριότητες

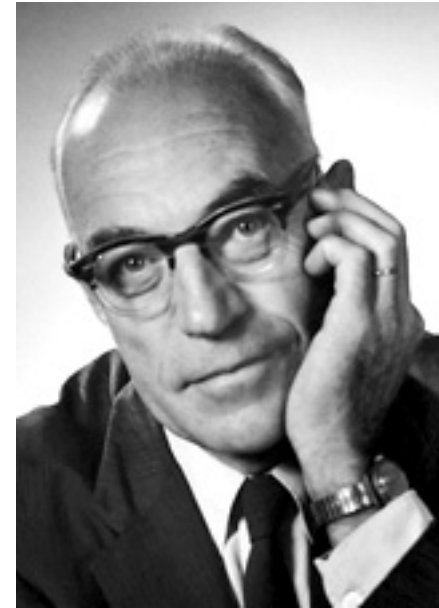
- Η τοποθέτηση πειραματοζώων σε πολύπλοκα περιβάλλοντα για μεγάλο χρονικό διάστημα βελτίωσε την ικανότητα μάθησης και τη μνήμη τους.
- Ο εγκέφαλος αρουραίων αυτών ζυγίζει περισσότερο :
πάχυνση του εγκεφαλικού φλοιού: της αύξησης των διακλαδώσεων των δενδριτών των νευρώνων του φλοιού.
- Ο εγκεφαλικός φλοιός : αυξημένη δραστικότητα ακετυλοχολινεστεράσης

1965

Η αποθήκευση της μάθησης και της μνήμης συνεπάγεται την ανάπτυξη μεγαλύτερων και καλύτερων συνάψεων, οι οποίες ήδη υπάρχουν, και όχι την ανάπτυξη νέων συνδέσεων

Sir John Carew Eccles: 1903 -1997

Nobel Prize in Physiology or Medicine (1963)



Η μνήμη αποθηκεύεται σε μεταβαλλόμενες συνάψεις

Η μνήμη είναι μια διαρκής διαδικασία επαναταξινόμησης,

- προκύπτει από

τις συνεχείς αλλαγές των νευρωνικών κυκλωμάτων, & την παράλληλη επεξεργασία πληροφοριών.

- βασίζεται

στην **πλαστικότητα** των νευρωνικών κυκλωμάτων στον εγκέφαλο

Πλαστικότητα: Ικανότητα των νευρώνων να επιτυγχάνουν βραχύχρονες ή μακροχρόνιες αλλαγές στην αποτελεσματικότητα της συναπτικής τους διαβίβασης

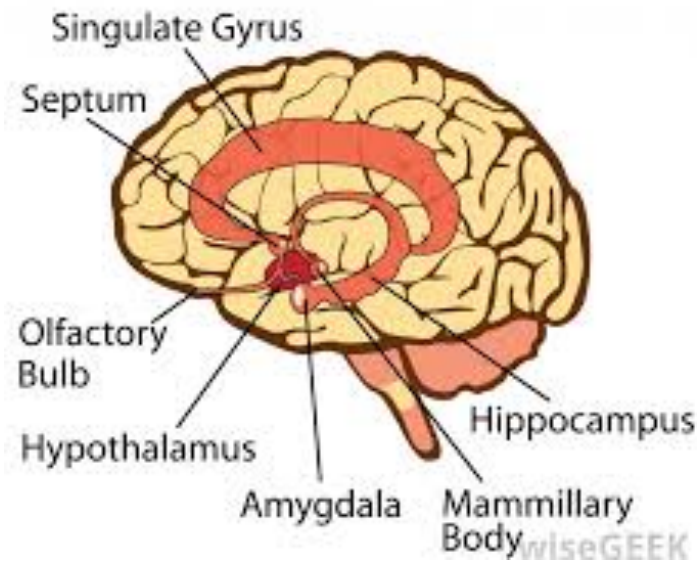
1970-1980

Η μάθηση προάγει την ανάπτυξη νέων συνάψεων και κυκλωμάτων

Νευρογένεση

Νέοι νευρώνες σχηματίζονται σε όλη τη διάρκεια της ζωής σε δύο τουλάχιστον περιοχές

- Οσφρητικός λοβός
- Ιππόκαμπος



Εμπειρία

- Ανάπτυξη κυττάρων στην οδοντωτή έλικα του ιπποκάμπου
- Μάθηση & μνήμη

Ελάτωση του αριθμού των νεοσχηματιζόμενων νευρώνων

- Μείωση της μνήμης που σχετίζεται με τον ιππόκαμπο

Πώς αποθηκεύονται οι πληροφορίες στις συνάψεις;

Διαδικαστική μνήμη σε ασπόνδυλα
Δηλωτική μνήμη σε θηλαστικά
Μνήμη στον ανθρώπινο εγκέφαλο

Άδηλη μνήμη (διαδικαστική)



Η άδηλη μάθηση περιλαμβάνει την (κινητική κυρίως) απόκριση σαν αντίδραση σε αισθητικά ερεθίσματα.

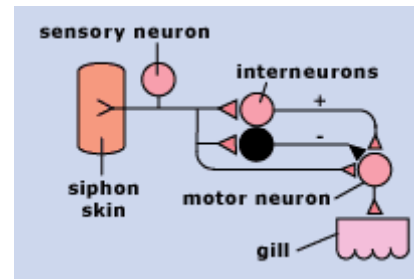
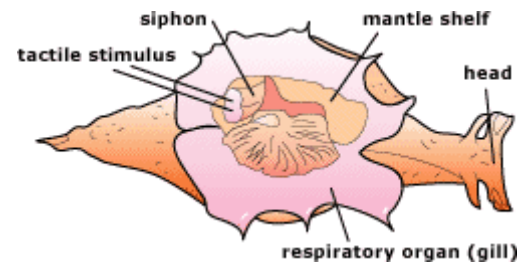
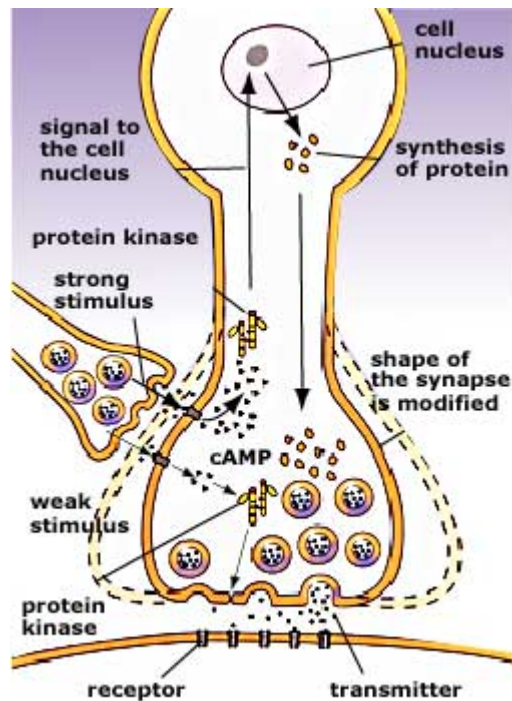
Απλά Συστήματα Ασπονδύλων

μικρό νευρικό σύστημα
μεγάλοι νευρώνες
αναγνωρίσιμοι νευρώνες
αναγνωρίσιμα κυκλώματα
απλή γενετική



Aplysia californica

Η φωσφορυλλίωση είναι απαραίτητη για το σχηματισμό της βραχύχρονης και της μακρόχρονης μνήμης
 Eric Kandel: 1929-
 Nobel Prize in Physiology or Medicine (2000)



Αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου στην *Aplysia*

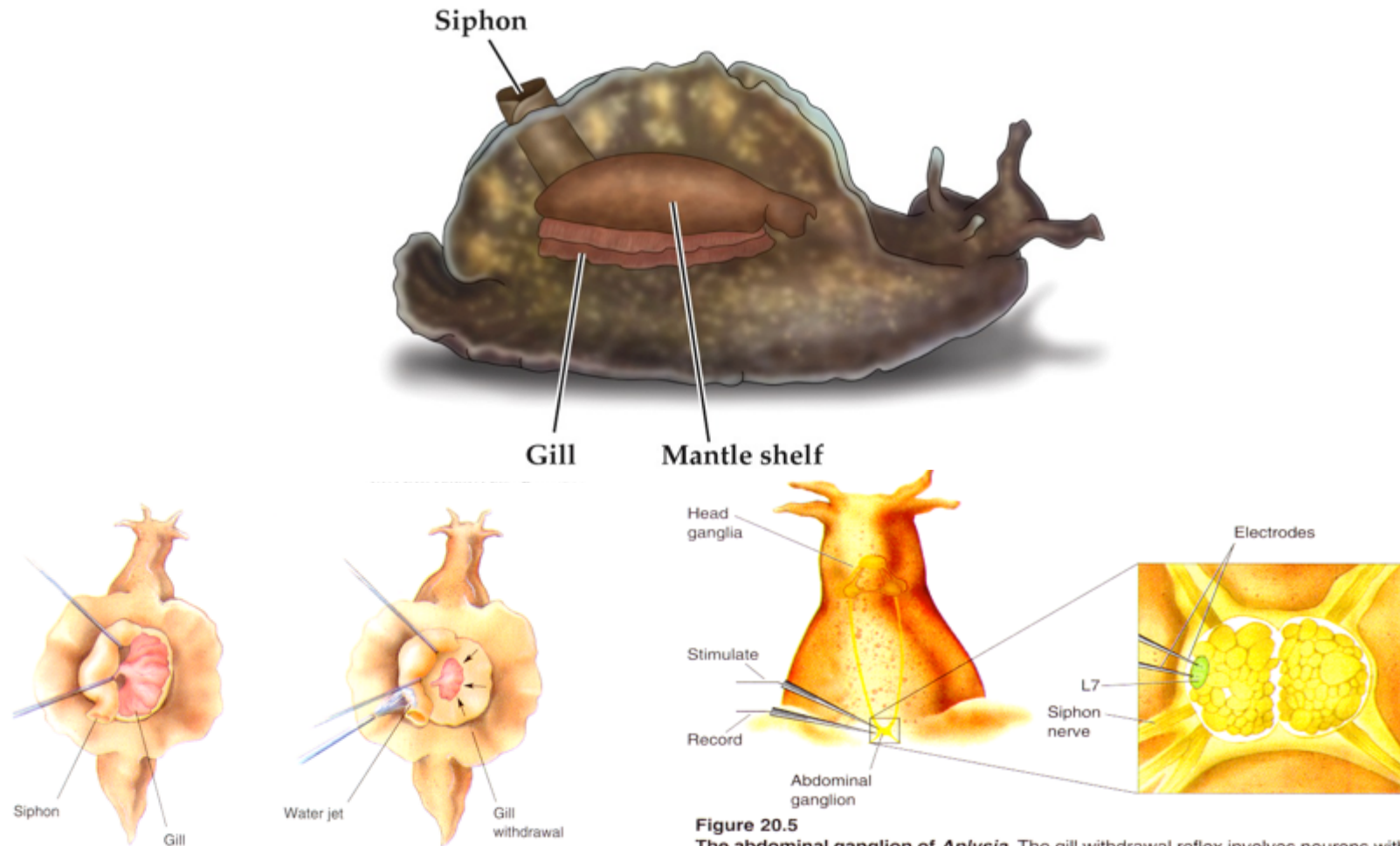


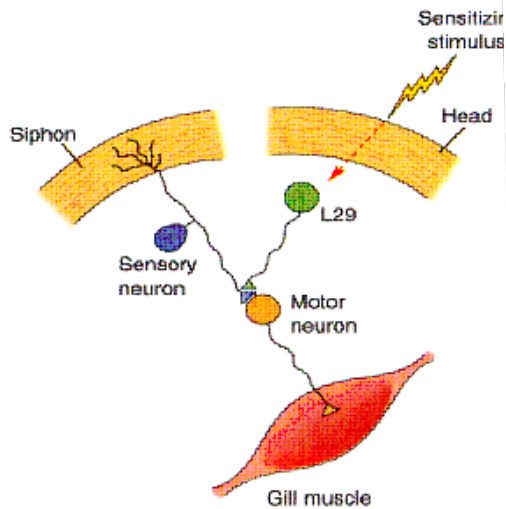
Figure 20.5
The abdominal ganglion of *Aplysia*. The gill withdrawal reflex involves neurons within the abdominal ganglion that can be dissected and studied electrophysiologically.

Το αντανακλαστικό απόσυρσης του βραγχίου παράγεται σε νευρώνες στα κοιλιακά γάγγλια

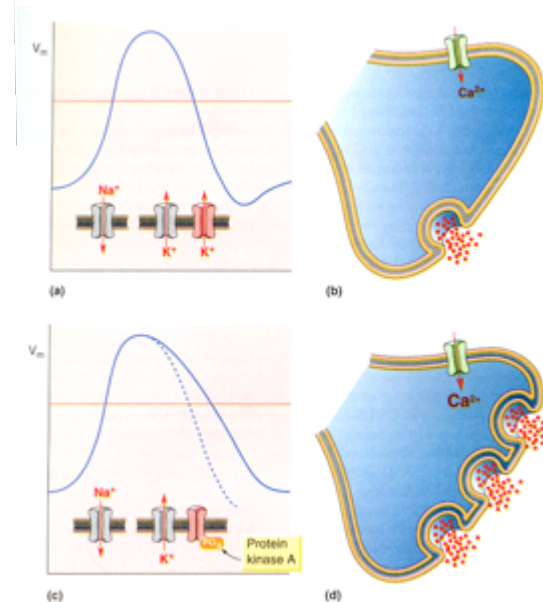
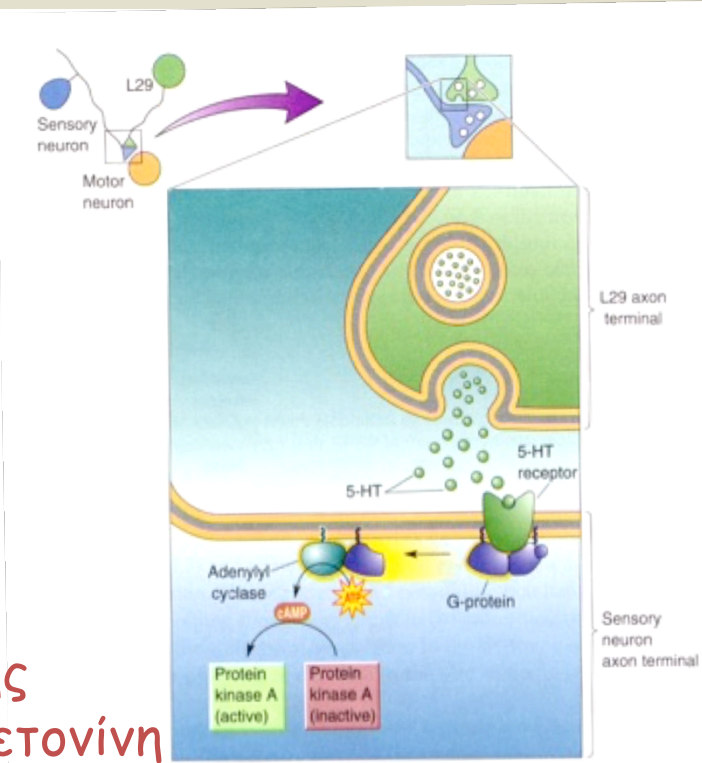
Ευαισθητοποίηση του αντανακλαστικού απόσυρσης



Ευαισθητοποίηση του αντανακλαστικού απόσυρσης

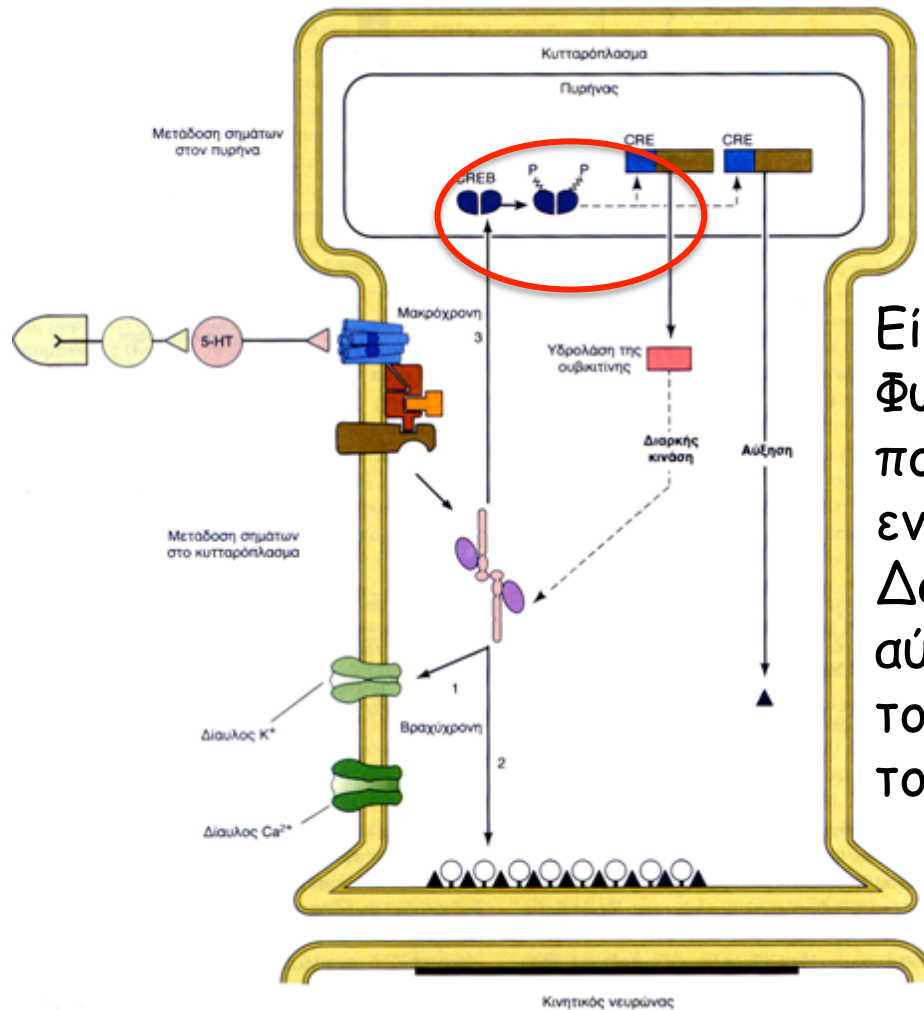


νευρώνες διευκόλυνσης
νευροδιαβιβαστής: **σερετονίνη**



- αύξηση του 2ου αγγελιοφόρου cAMP
- ενεργοποίηση πρωτεϊνικής κινάσης A
- Φωσφορυλίωση & μείωση αγωγιμότητας των διαύλων K^+
- Αύξηση της διάρκειας ενεργοποίησης διαύλων Ca^{2+}
- ενίσχυση απελευθέρωσης διαβιβαστή από τους αισθητικούς νευρώνες

Μεταβολές στους αισθητικούς νευρώνες που συνοδεύουν τη μακρόχρονη μνήμη για ευαισθητοποίηση

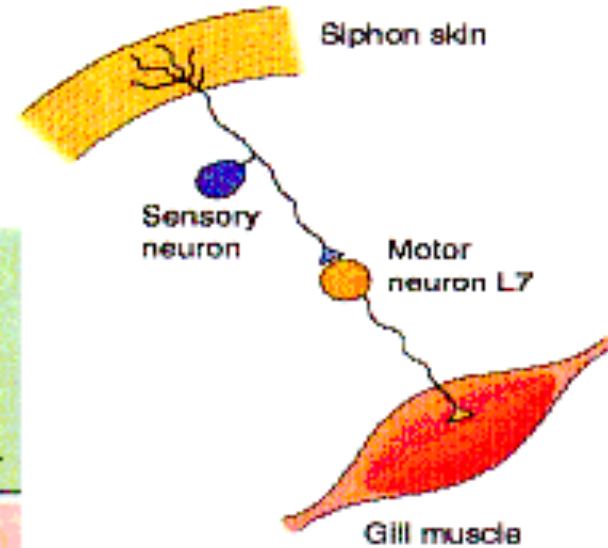
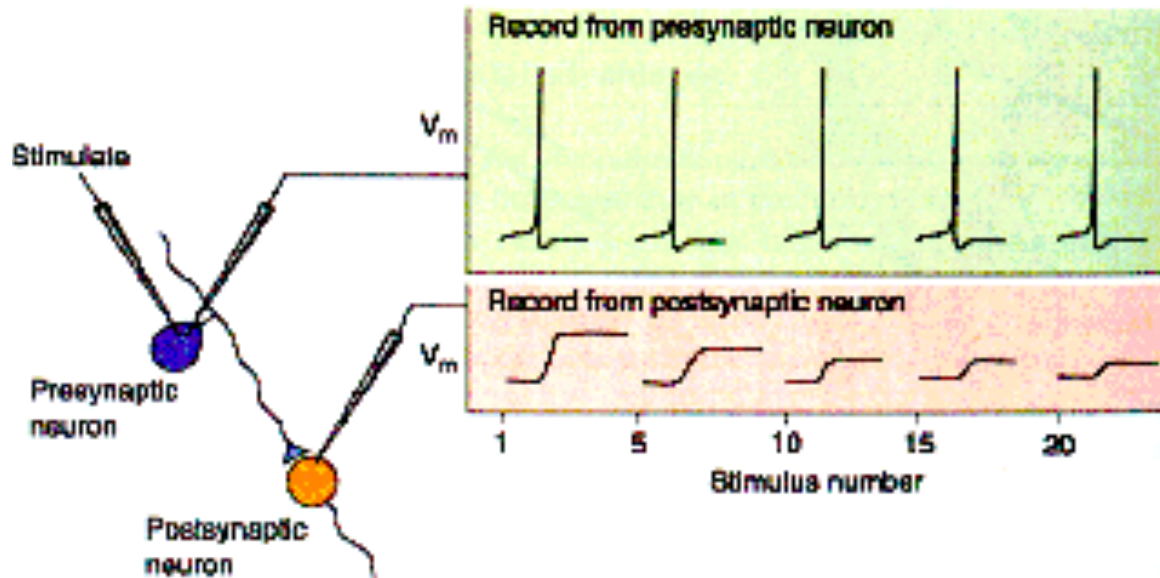


Είσοδος της PKA στον πυρήνα
Φωσφορυλίωση-ενεργοποίηση πρωτεϊνών που ρυθμίζουν τη μεταγραφή:
ενεργοποίηση γονιδίων-σύνθεση πρωτεϊνών
Δομικές αλλαγές στη σύναψη:
αύξηση του αριθμού των συναπτικών συνδέσεων του μεγέθους των συνάψεων

Η μακρόχρονη μνήμη εξαρτάται από την σύνθεση πρωτεϊνών

Εθισμός του αντανακλαστικού απόσυρσης

Επανειλημμένος ερεθισμός του σίφωνος προκαλεί εθισμό- ελάττωση της σύσπασης των μυών απόσυρσης του βραγχίου

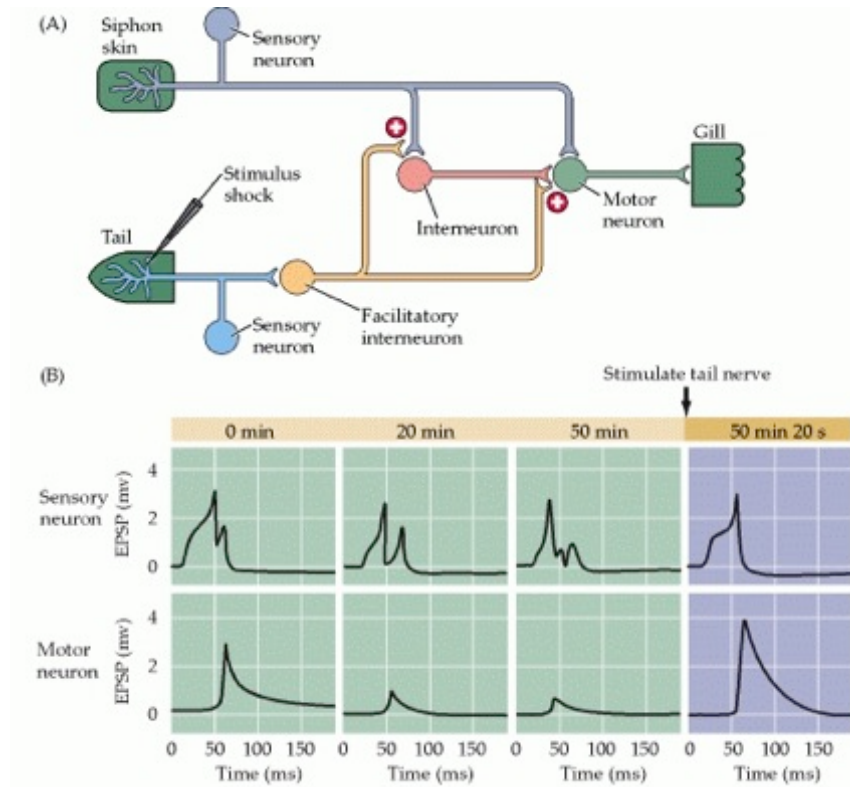


Ελάττωση της ποσότητας του νευροδιαβιβαστή (γλουταμινικού οξέος) που απελευθερώνεται.

Απενεργοποίηση των διαύλων Ca^{2+} στον αισθητικό νευρώνα

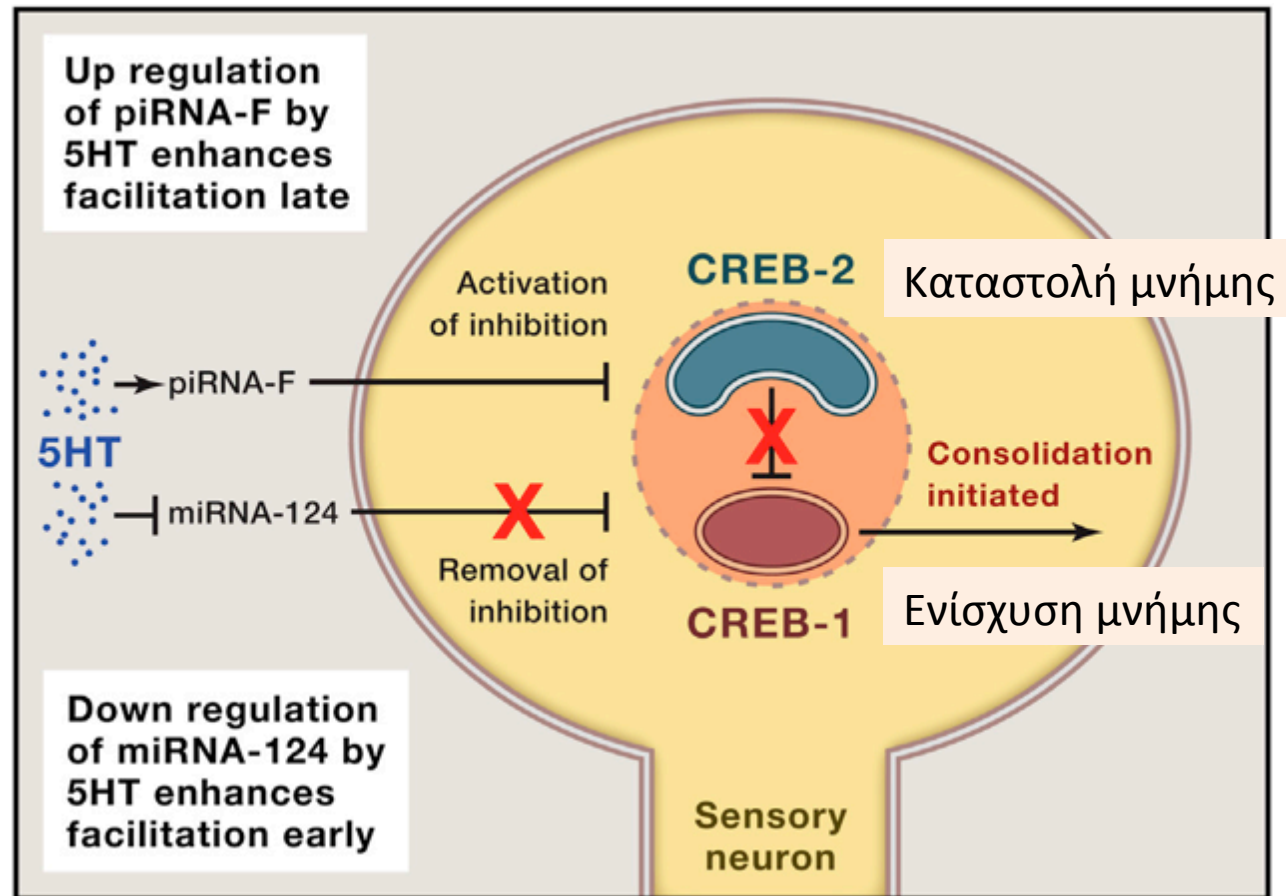
Ο εθισμός συνοδεύεται με καταστολή της συναπτικής διαβίβασης

Διαδοχικός Εθισμός & Ευαισθητοποίηση του αντανακλαστικού της απόσυρσης



πλαστικότητα
των νευρωνικών κυκλωμάτων

Επιγενετικοί Μηχανισμοί στη Μνήμη



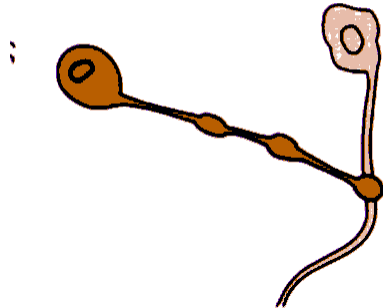
Epigenetic Mechanism in Memory

Epigenetic regulation of the transcriptional switch: 5HT inhibits miRNA-124 and thus facilitates the activation of CREB-1, which begins the process of memory consolidation, while piRNA, also activated by 5HT, but with a delay, leads to the methylation and thus repression of the promoter of CREB-2, allowing CREB-1 to be active for a longer period of time.

Δομικές αλλαγές των προσυναπτικών απολήξεων των αισθητικών νευρώνων στη μακρόχρονη μνήμη



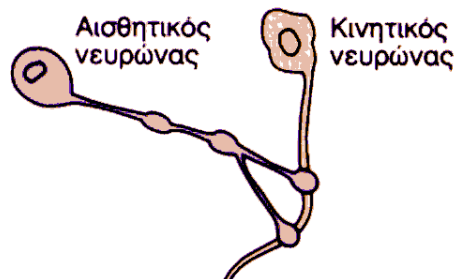
2. Μακρόχρονος εθισμός



Μακρόχρονος Εθισμός:

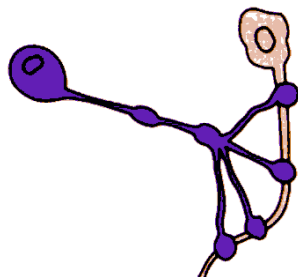
Περιορισμός των συναπτικών συνδέσεων
Ελάττωση του αριθμού προσυναπτικών απολήξεων
Ελάττωση του αριθμού των ενεργών ζωνών

1. Μάρτυρας



Πλαστικότητα

3. Μακρόχρονη ευαισθητοποίηση



Μακρόχρονη Ευαισθητοποίηση:

- Διπλάσιος αριθμός προσυναπτικών απολήξεων
- Αύξηση του αριθμού των ενεργών ζωνών
- Αύξηση του αριθμού των δενδριτών

Διατήρηση της Μακρόχρονης Μνήμης

CPEB (cytoplasmic polyadenylation element binding): προκαλεί πολυαδενυλίωση των mRNA στις ενισχυμένες συνάψεις και ενισχύει τη μετάφρασή τους.

Η CPEB δρα σαν «λειτουργικό» πριον, υπό την επίδραση της σερετονίνης.

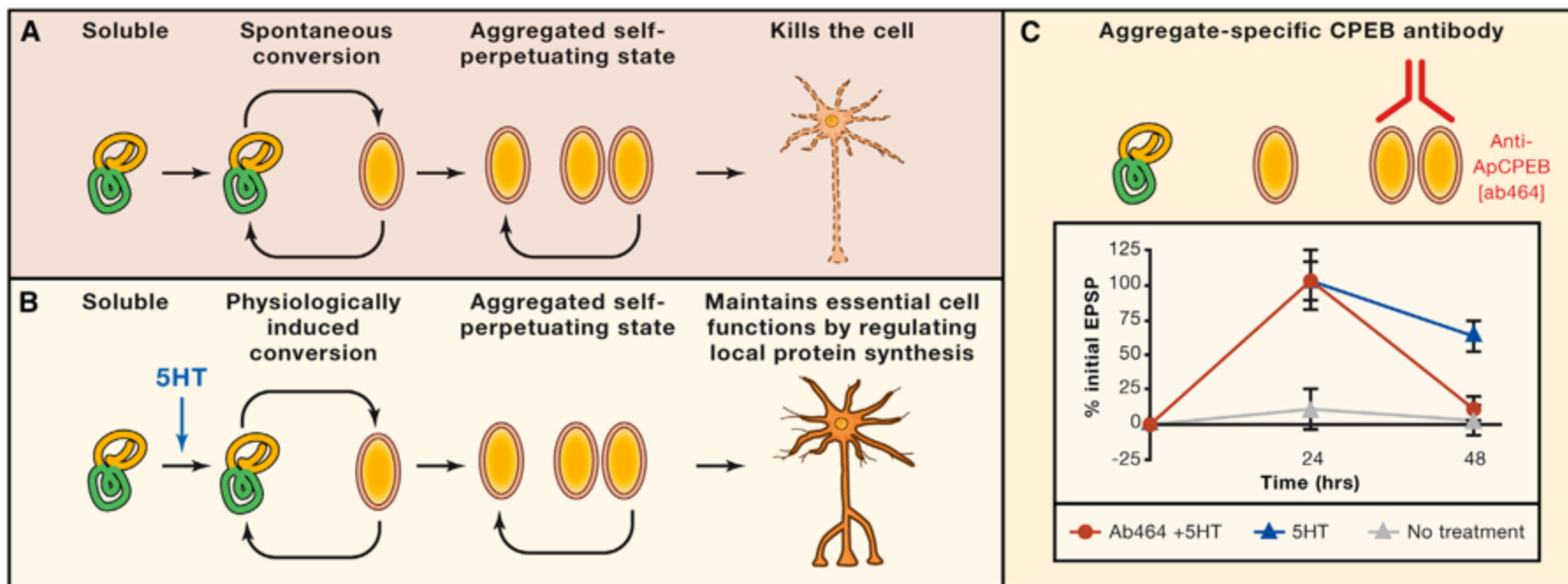


Figure 2. Prions in Memory

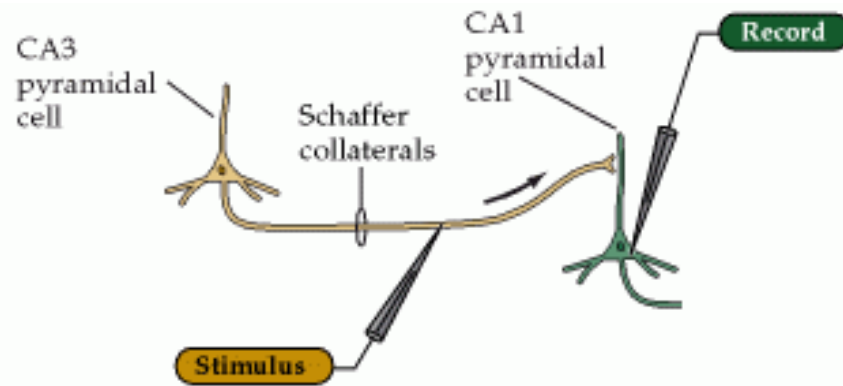
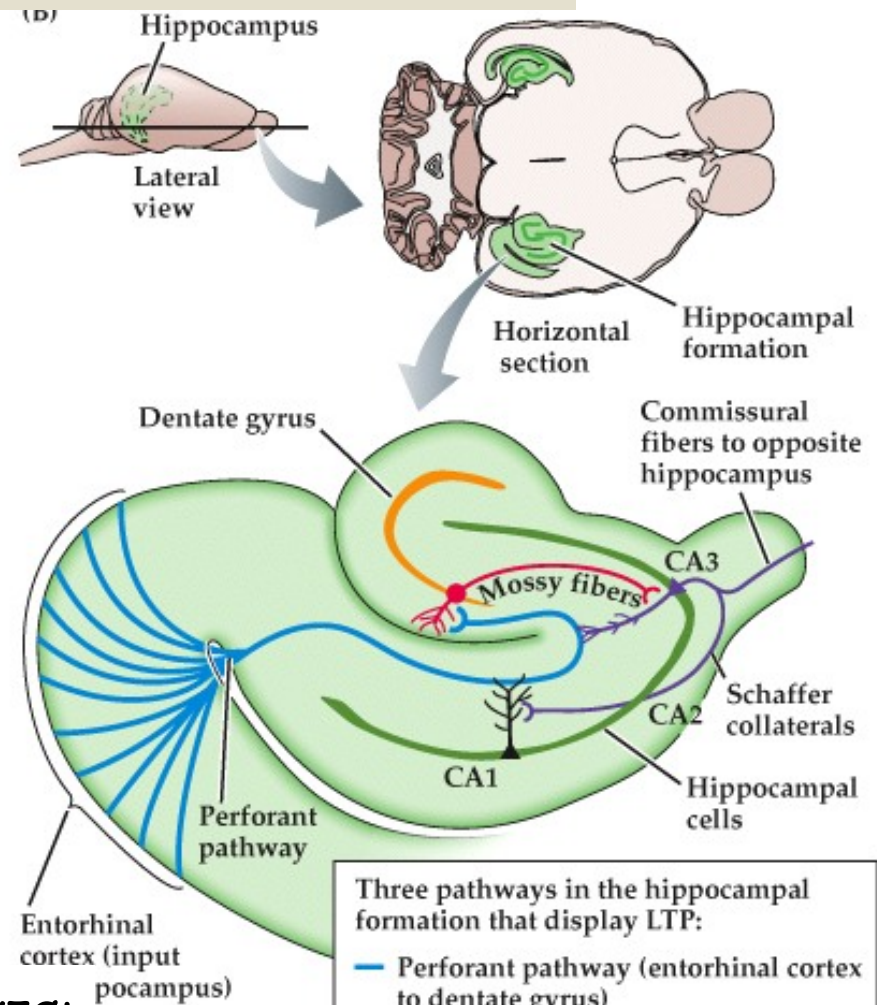
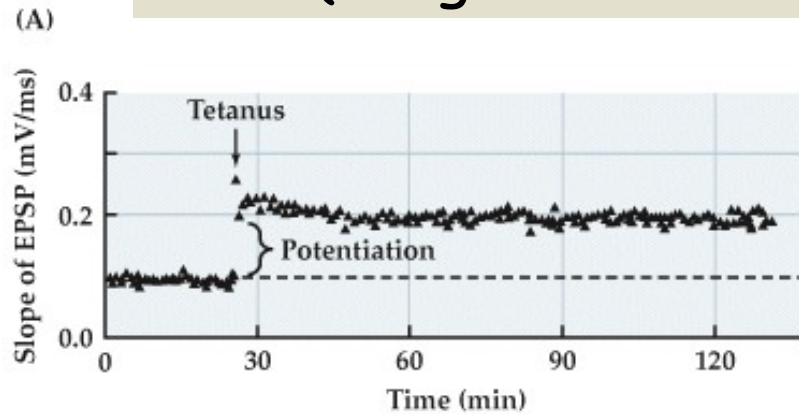
(A and B) Schematic models of pathogenic (A) and functional (B) prions.

(C) Antibody that is specific for the aggregated (functional prionic) form of ApCPEB selectively blocks the maintenance of long-term facilitation produced by 5HT.

Data are represented as mean \pm SEM.

Νευρωνικοί Μηχανισμοί Μάθησης & Μνήμης στα Θηλαστικά

Μακρόχρονη Ενδυνάμωση στον Ιππόκαμπο (Long Term Potentiation - LTP)

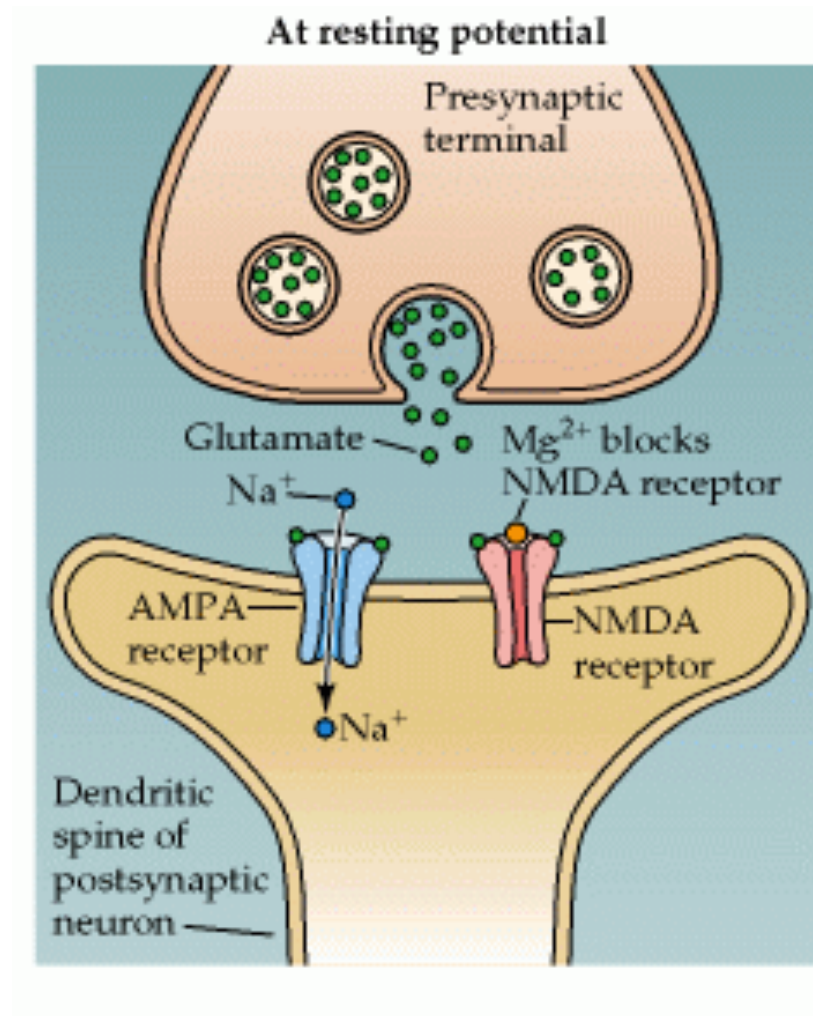


Διέγερση υψηλής συχνότητας

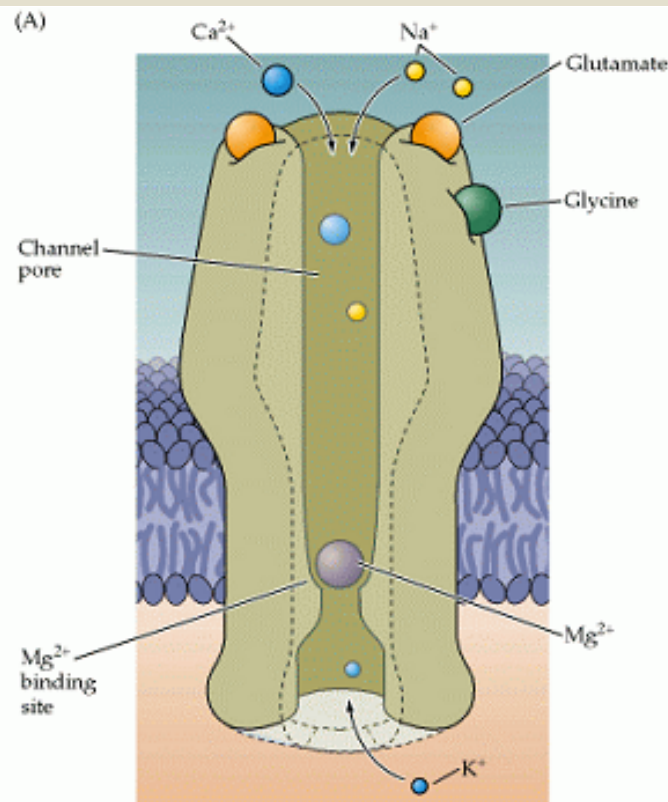
Κάποιες συγκεκριμένες συνάψεις υπόκεινται σε βελτίωση της αποτελεσματικότητάς τους όταν χρησιμοποιούνται έντονα.

- Three pathways in the hippocampal formation that display LTP:
- Perforant pathway (entorhinal cortex to dentate gyrus)
 - Mossy fiber pathway (dentate gyrus to CA3 pyramidal cells)
 - Schaffer collaterals (CA3 pyramidal cells to CA1 pyramidal cells)

Οι νευρώνες του ιπποκάμπου έχουν δύο τύπους υποδοχέων γλουταμικού



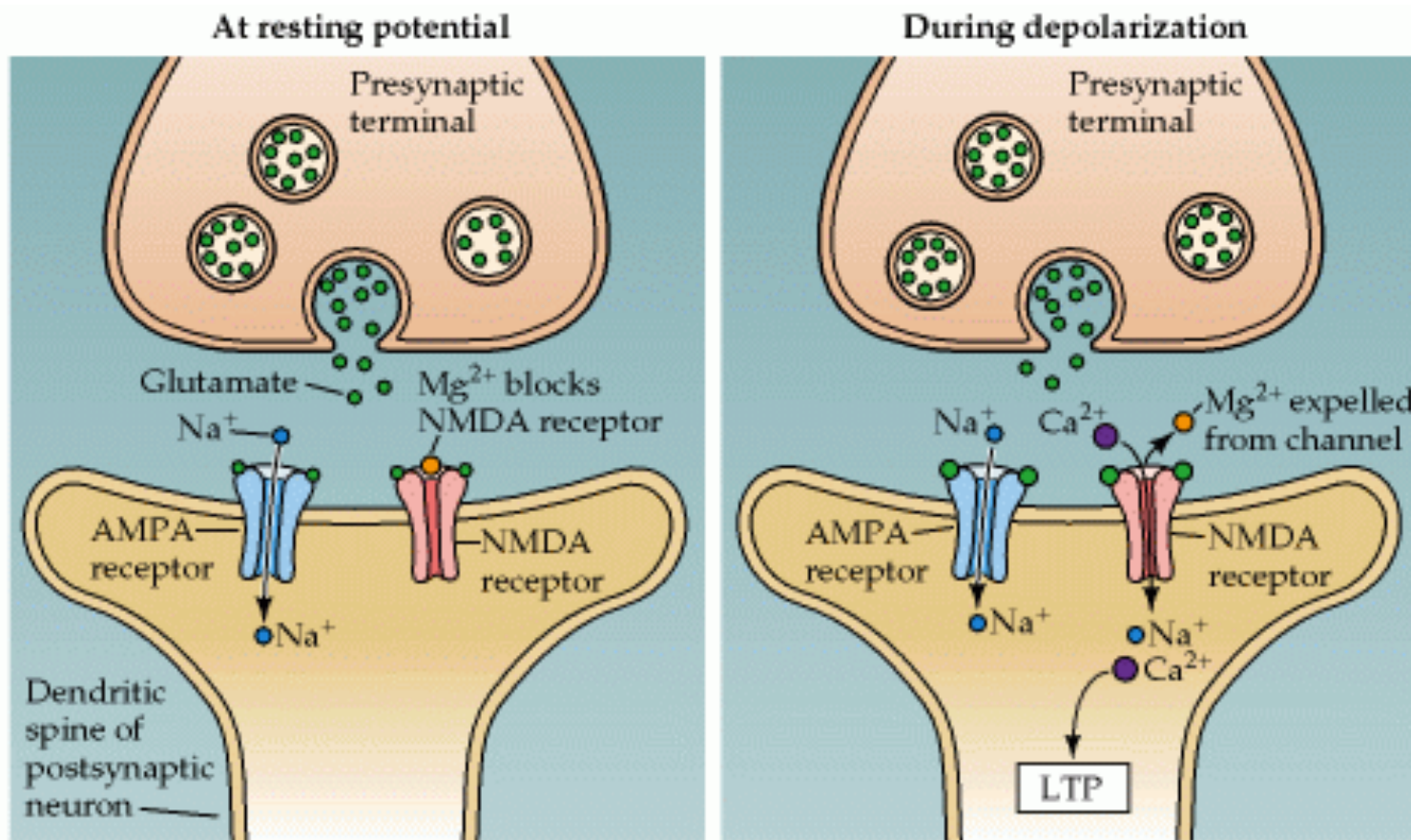
Ο υποδοχέας Ν-μεθυλο-D-ασπαραγινικού (NMDA)



Ενεργοποίηση από γλουταμινικό
Η γλυκίνη δρα ως συνενεργοποιητής
όμως

Η παρουσία του Mg²⁺ αποκλείει το διάυλο
Απαιτείται εκπόλωση της μεμβράνης που οδηγεί σε απόμάκρυνση του Mg²⁺

Η LTP στους νευρώνες του ιπποκάμπου

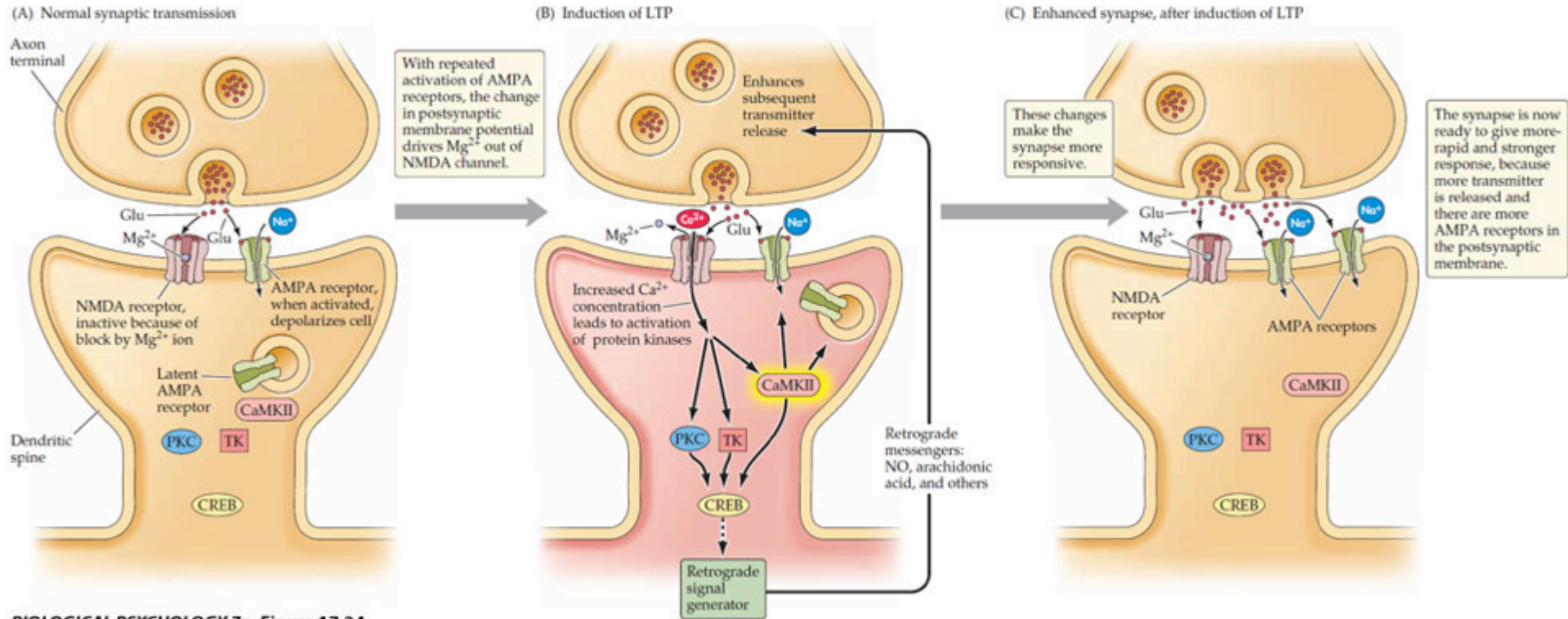


Ανταγωνιστές του NMDA υποδοχέα
εμποδίζουν την επαγωγή LTP στην CA1 περιοχή.

<http://7e.biopsychology.com/av17.02.html>



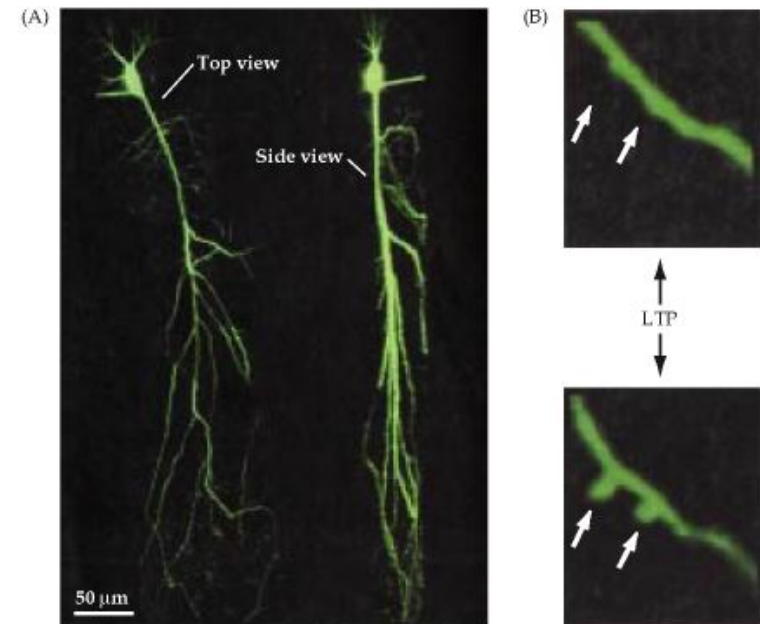
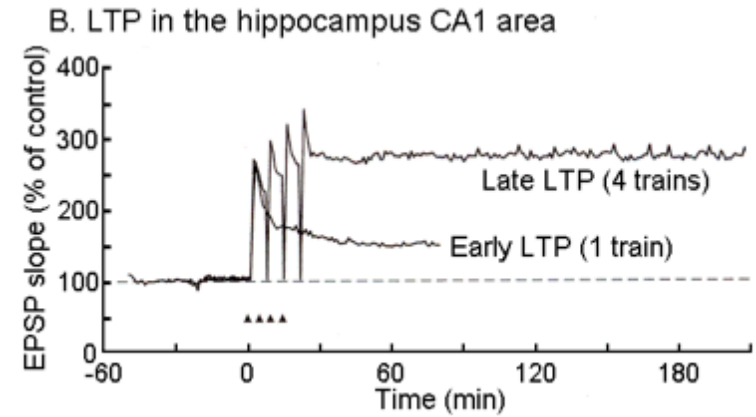
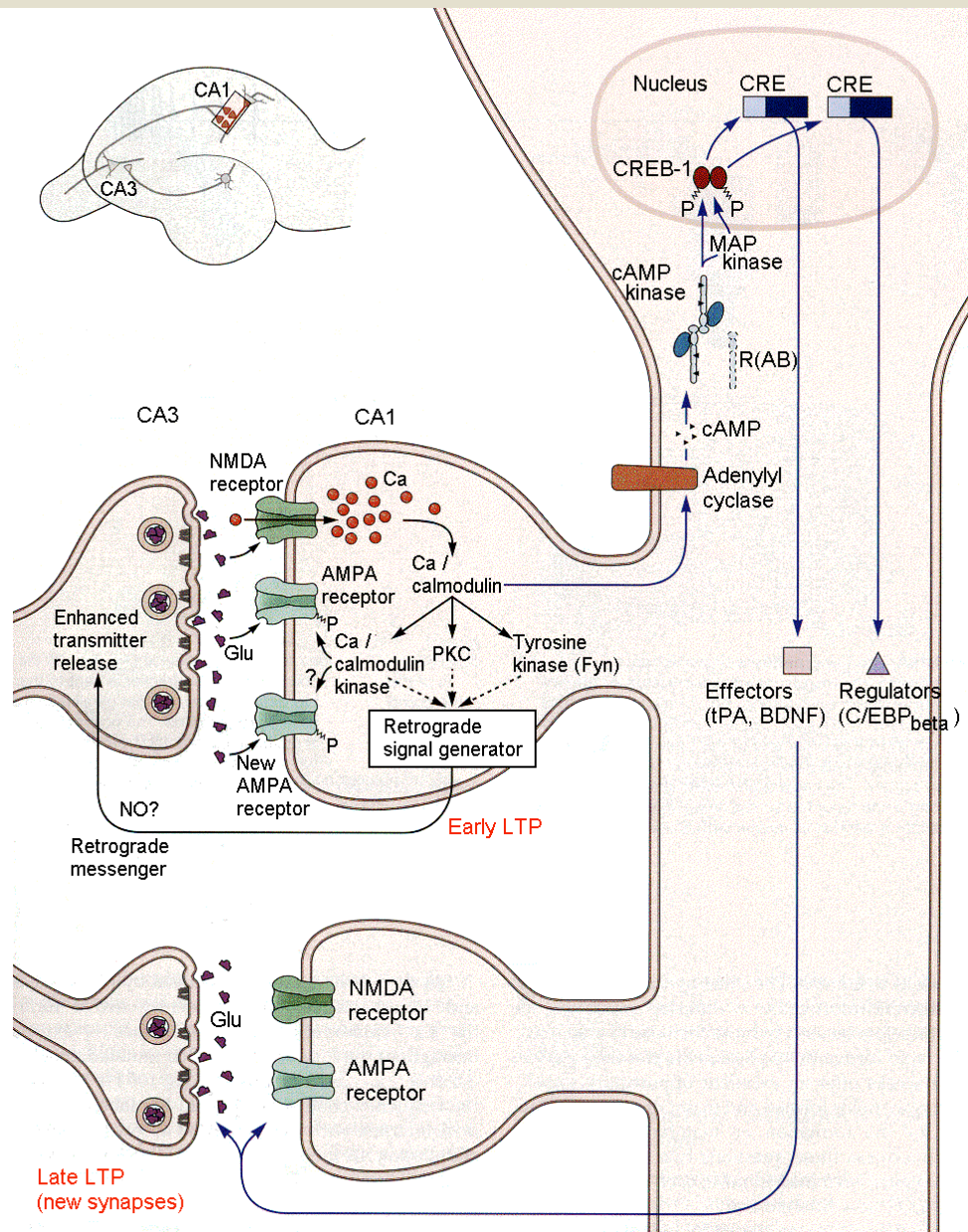
Η LTP στους νευρώνες του ιπποκάμπου



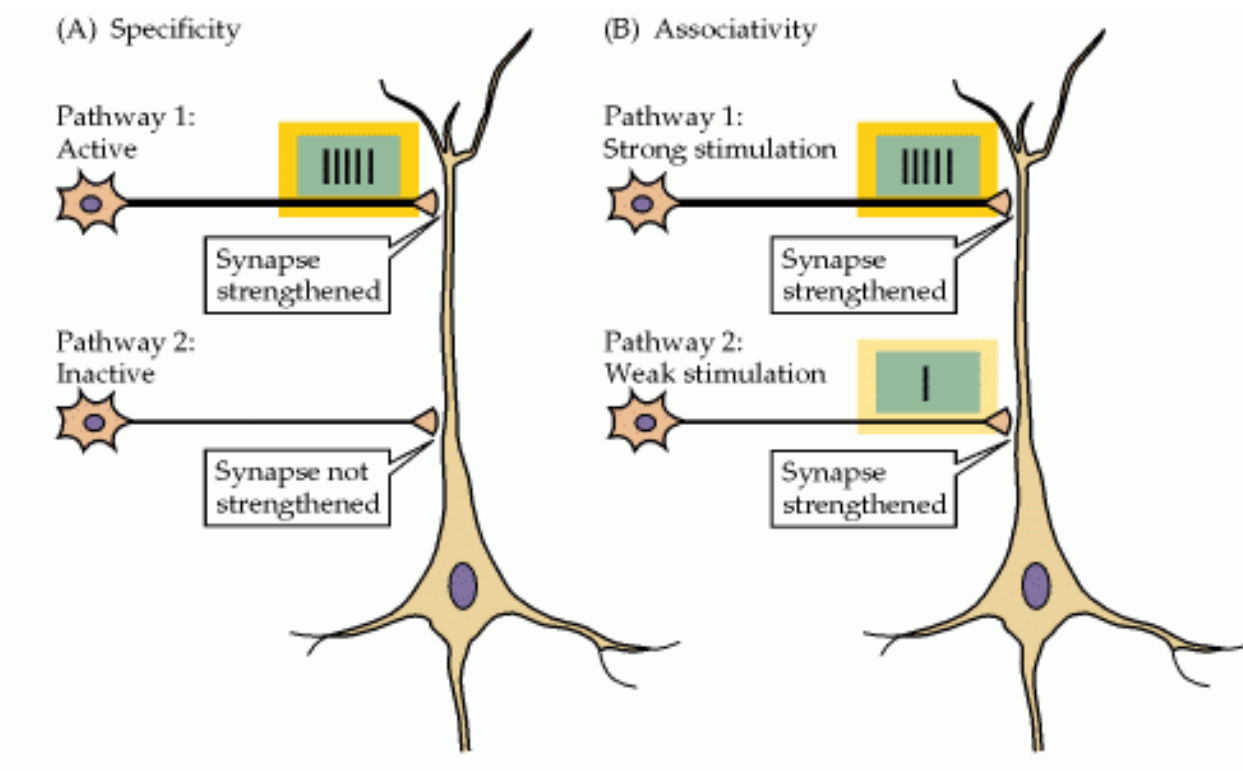
BIOLOGICAL PSYCHOLOGY 7e, Figure 17.24
© 2013 Sinauer Associates, Inc.

Ενεργοποίηση CaM II κινάσης
 Φωσφορυλλίωση AMPA υποδοχέων
 Σύνθεση AMPA υποδοχέων
 Αύξηση της αγωγιμότητας του νευρώνα

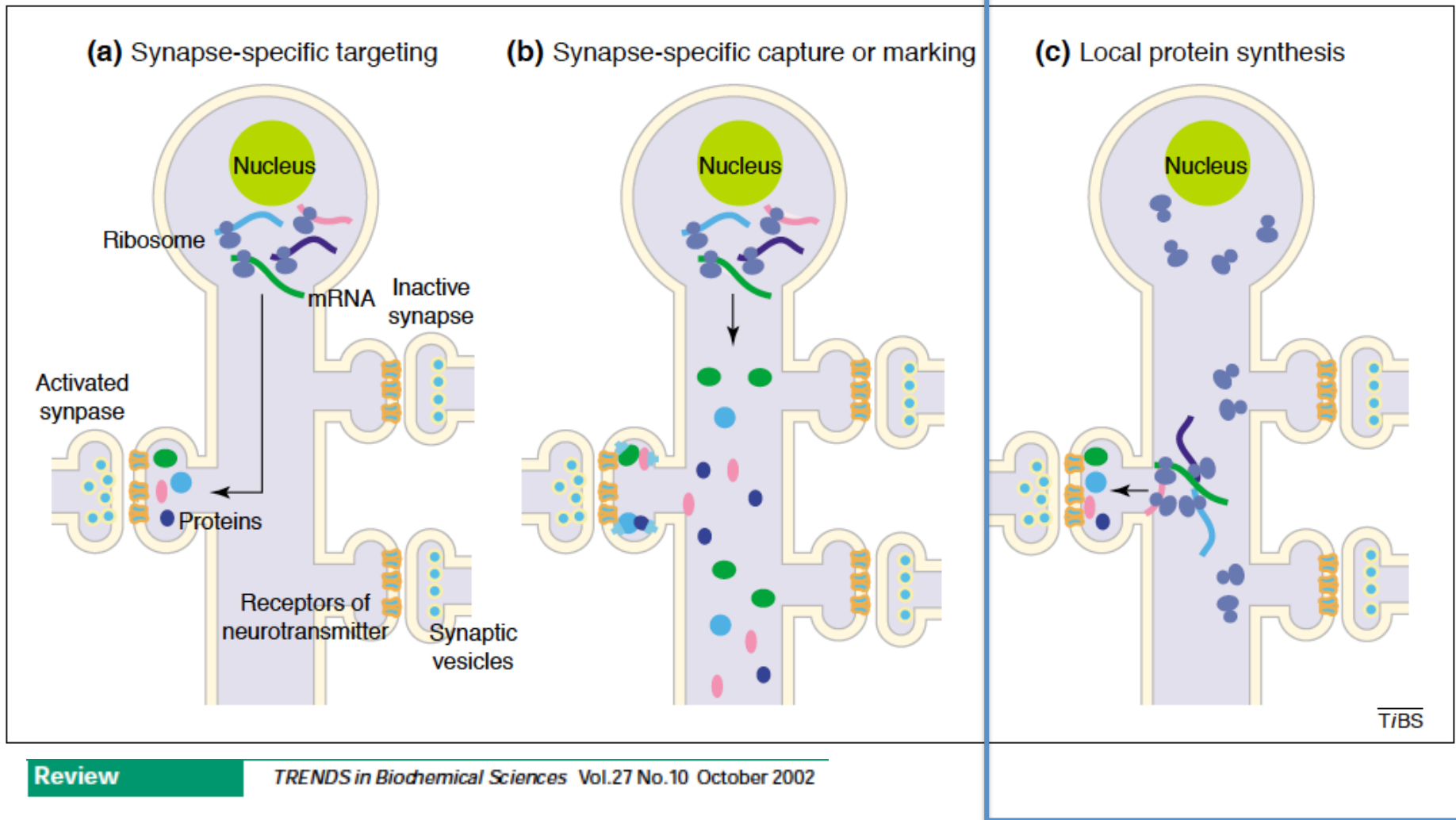
Η μακρόχρονη LTP προκαλεί δομικές αλλαγές στους νευρώνες



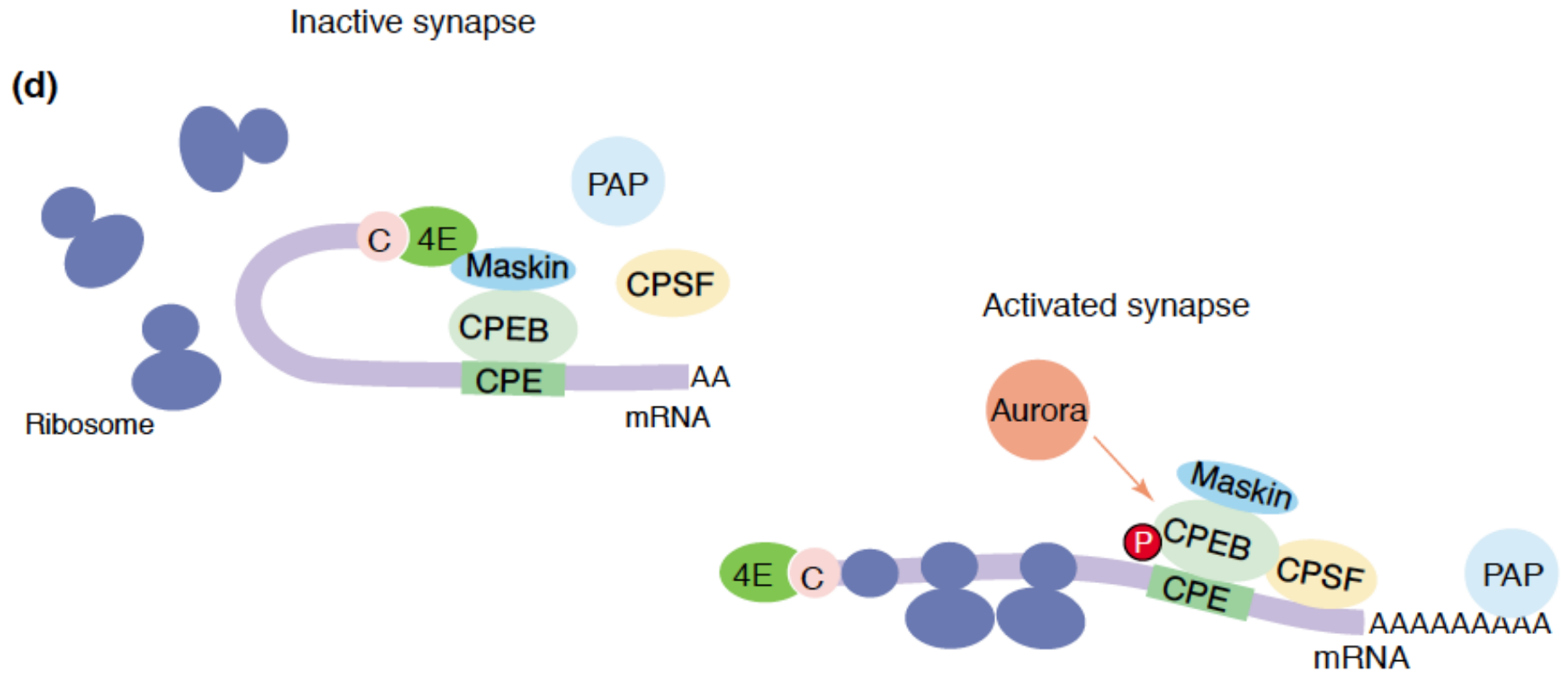
Η LTP συμβαίνει σε νευρώνες που ενεργοποιούνται ταυτόχρονα : ειδικότητα & συνειρμικότητα



Η ειδικότητα της LTP προκαλείται από την εντοπισμένη σύνθεση πρωτεϊνών



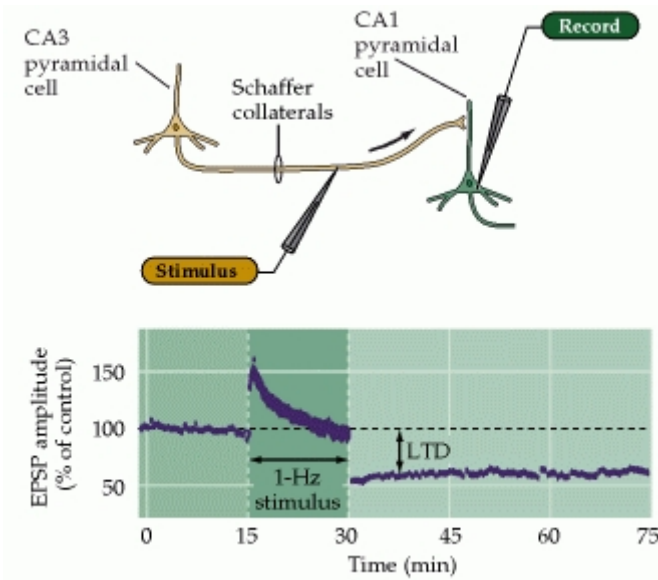
Επαγωγή της εντοπισμένης σύνθεσης πρωτεϊνών μέσω της πολυαδενυλίωσης mRNAs που κωδικοποιούν γονίδια «πλαστικότητας»



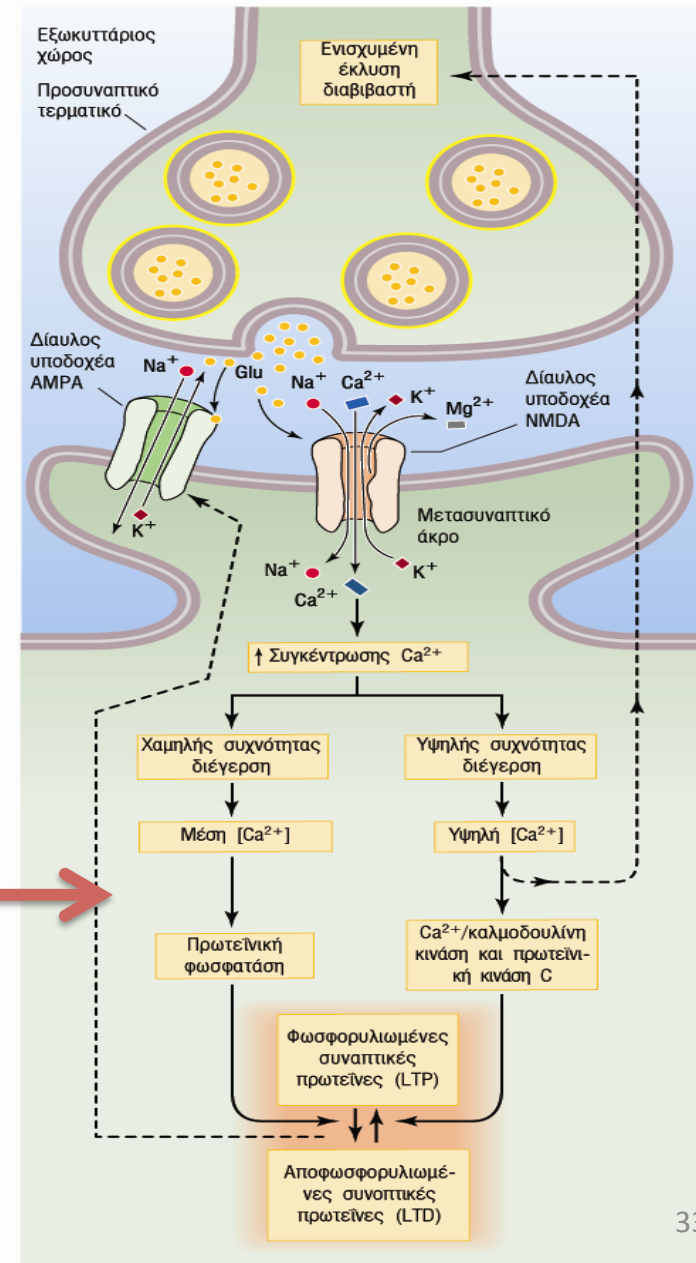
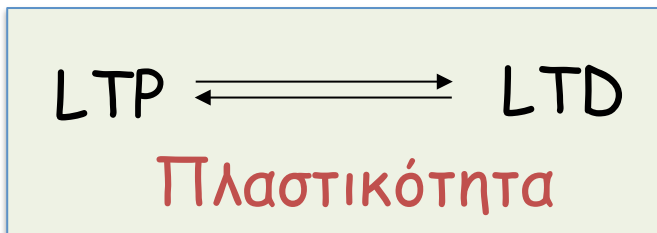
Η LTP είναι ένα είδος συναπτικής πλαστικότητας στην οποία βασίζονται ή με την οποία παρουσιάζουν ομοιότητα συγκεκριμένοι τύποι μάθησης και μνήνης

Μεταλλάξεις σε γονίδια που εμπλέκονται στην LTP «μεταβάλλουν», αλλά δεν είναι απολύτως απαραίτητα για τη μάθηση.

Μακρόχρονη Καταστολή στον Ιππόκαμπο (Long Term Depression)



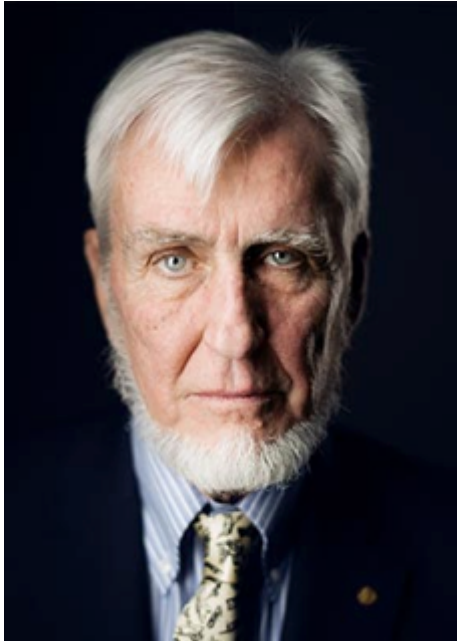
Διέγερση χαμηλής συχνότητας



Κύτταρα θέσης και κύτταρα πλέγματος



The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2014



John O'Keefe
(1939)



May-Britt Moser
(1963)



Edvard I. Moser
(1962)

for their discoveries of
cells that constitute a positioning system in the brain.

Κύτταρα θέσης

Ιππόκαμπος

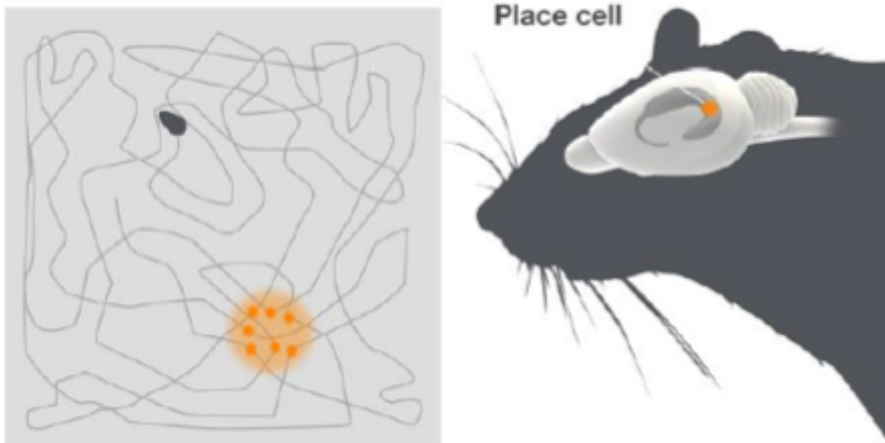


Figure 1. Place cells. To the right is a schematic of the rat. The hippocampus, where the place cells are located is highlighted. The grey square depicts the open field the rat is moving over. Place cells fire when the animal reaches a particular location in the environment. The dots indicate the rat's location in the arena when the place cell is active. Different place cells in the hippocampus fire at different places in the arena.

<https://www.youtube.com/watch?v=UVmk1fDem4M>

Κύτταρα πλέγματος

Ενδορρινικός φλοιός

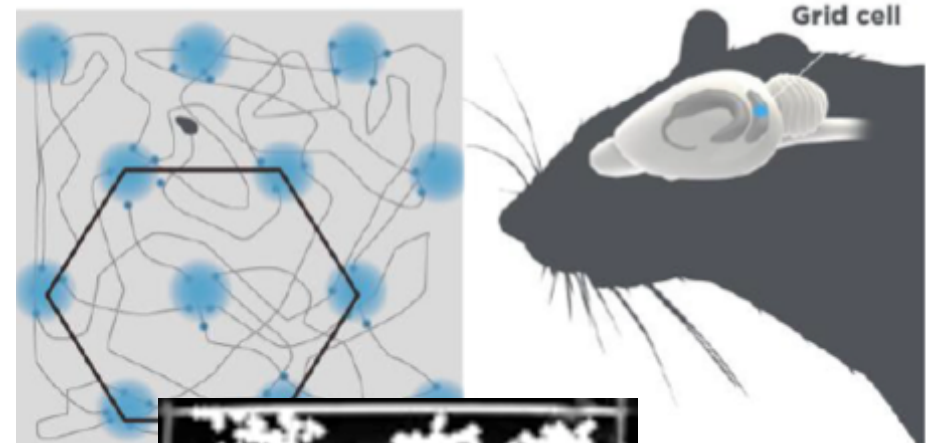
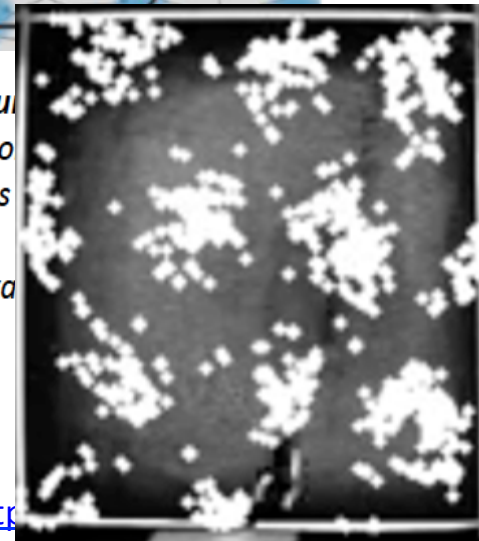


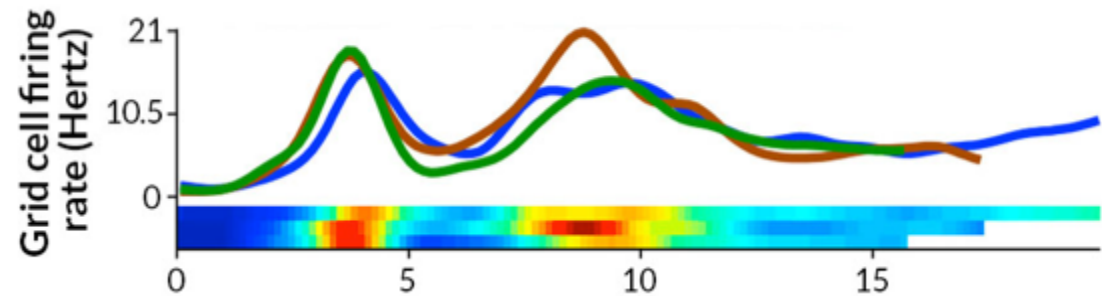
Figure 2. Grid cells. The entorhinal cortex contains grid cells that fire at regular locations in the environment. The locations are arranged in a hexagonal pattern.



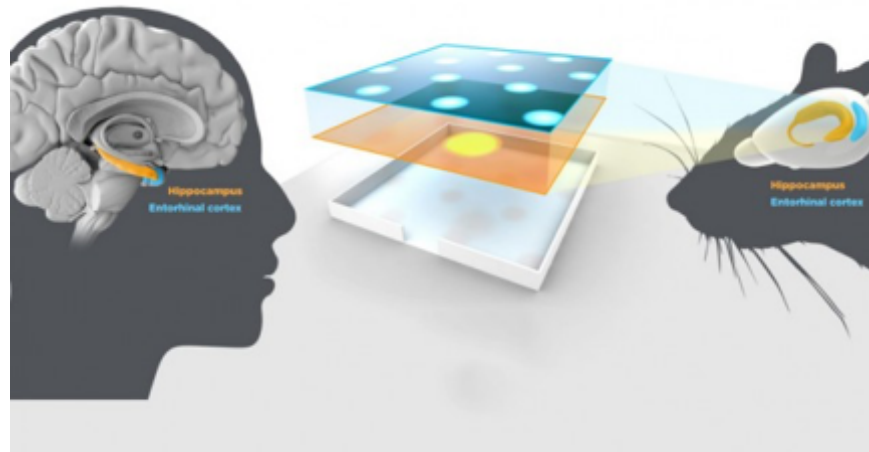
located in the entorhinal cortex. A single grid cell fires at regular locations in the environment. The locations are arranged in a hexagonal pattern.

<https://www.youtube.com/watch?v=i9GiLBXWAHI>

Τα κύτταρα θέσης καταγράφουν τη θέση.
Τα κύτταρα πλέγματος καταγράφουν το χρόνο και την απόσταση,
όχι μόνο τη θέση.
Λειτουργούν σαν ρολόγια και οδόμετρα.



KEEPING TIME A grid cell fires off signals at particular times as a rat runs on a treadmill. The cell behaved similarly as the rat ran at slow (blue), moderate (brown) and fast (green) speeds.



Κύτταρα γλοίας & Μνήμη

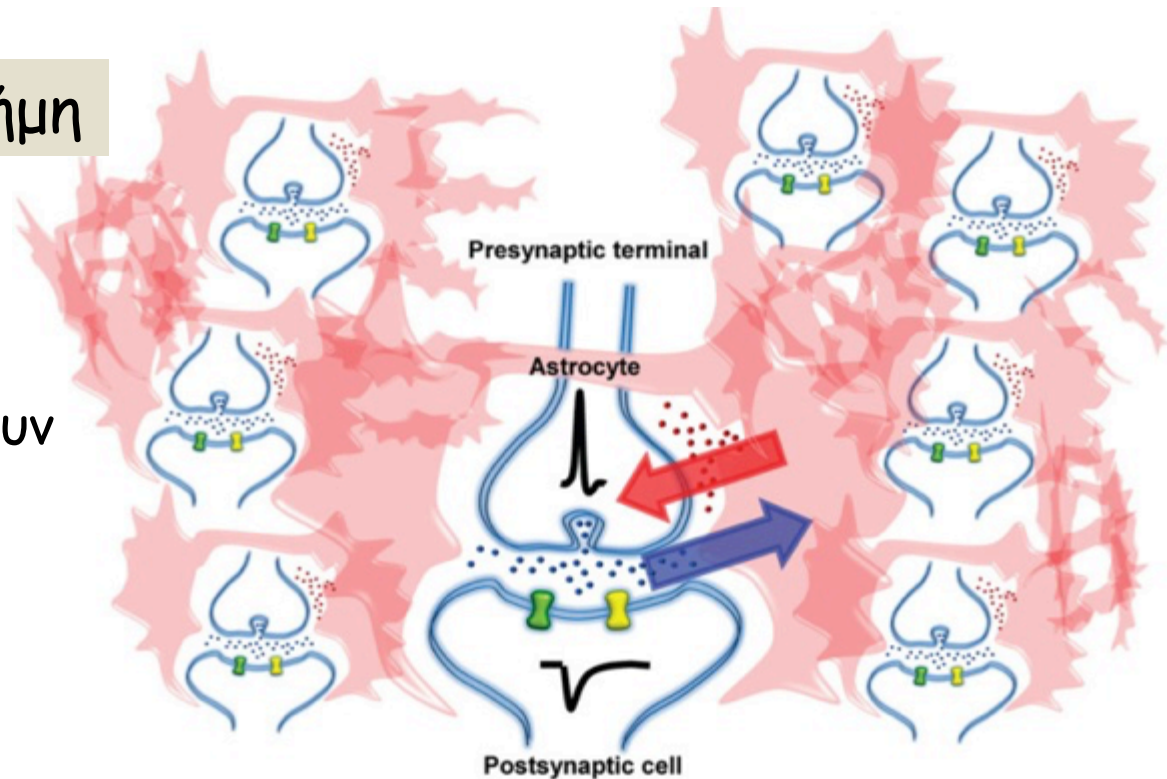
Τα κύτταρα γλοίας επηρεάζουν

- την κωδικοποίηση &
- την παγίωση της μνήμης

Η μεταγωγή σήματος από τα αστροκύτταρα συμμετέχει σε μορφές συναπτικής πλαστικότητας, όπως

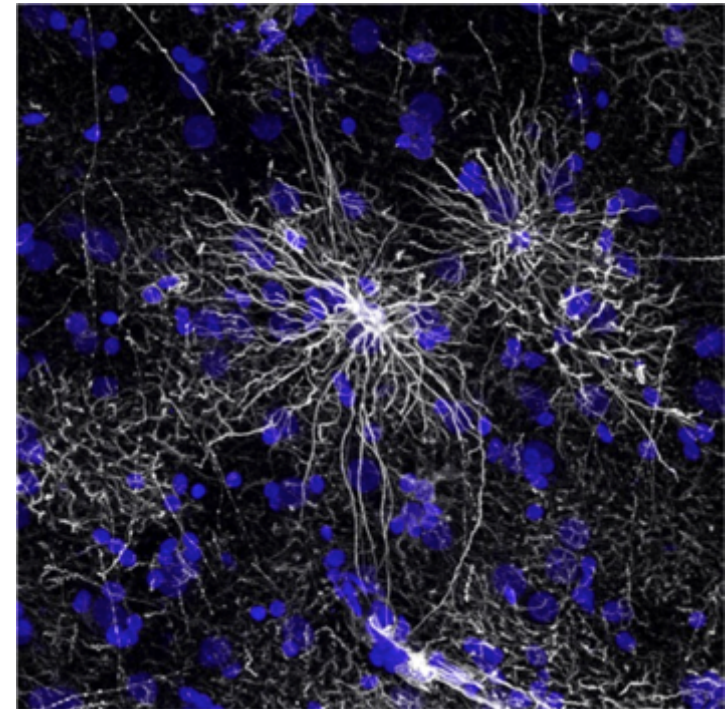
- η LTP στον φλοιό και στον ιππόκαμπο
- η LTD στον ιππόκαμπο
- η ενεργός μνήμη

Τα κύτταρα γλοίας είναι πηγή πρωτεϊνών της εξωκυττάριας ουσίας που παίζει σημαντικό ρόλο στα τελικά στάδια της LTP και της παγίωσης της μνήμης



Η αντικατάσταση
αστροκυττάρων «ανθρωποποιημένων» χιμαιρικών ποντικών
με ανθρώπινα αστροκύτταρα
είχε ως αποτέλεσμα να εμφανίζουν
αυξημένη συναπτική πλαστικότητα και να μαθαίνουν πιο γρήγορα

Τα ανθρώπινα αστροκύτταρα έχουν μεγαλύτερο
μέγεθος και
μεγαλύτερη πολυπλοκότητα διασυνδέσεων
σε σχέση με τα αστροκύτταρα των ποντικών.
Μπορούν να σχηματίζουν ως
2 εκατομμύρια συνάψεις
σε πολλά επίπεδα του φλοιού

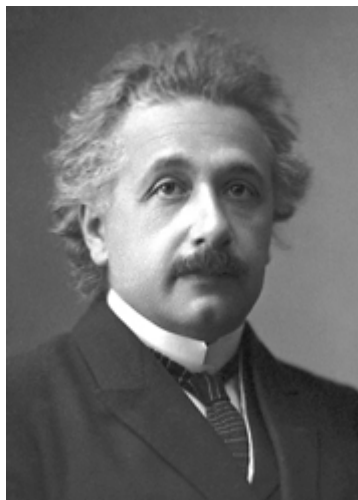


Στον εγκέφαλο του Einstein αντιστοιχεί ανά νευρώνα σημαντικά
μεγαλύτερος αριθμός νευρογλοιακών κυττάρων

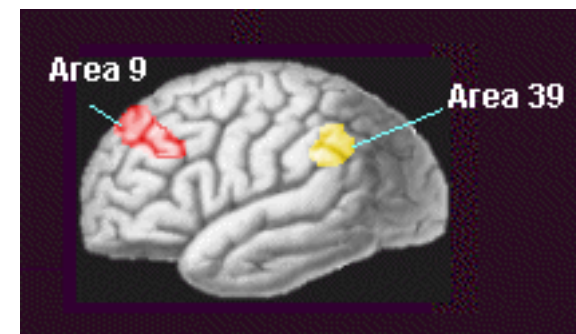
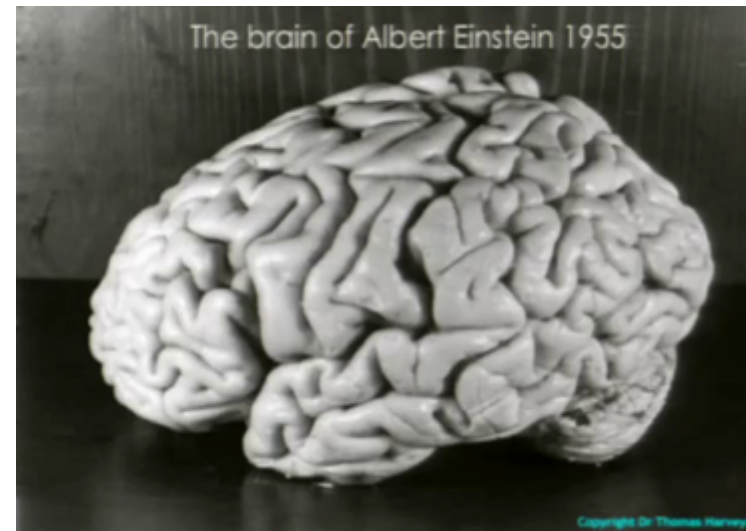
EXPERIMENTAL NEUROLOGY 88, 198-204 (1985)

On the Brain of a Scientist: Albert Einstein

MARIAN C. DIAMOND,* ARNOLD B. SCHEIBEL,†
GREER M. MURPHY, JR.,‡ AND THOMAS HARVEY¹



Albert Einstein: 1879 -1955
Nobel Prize in Physics (1921)



Μηχανισμοί που σχετίζονται με την ηλικιοεξαρτώμενη μνημονική έκπτωση

✓ Απώλεια νευρώνων και/ή νευρωνικών συνδέσεων

Απώλεια όγκου & βάρους (ιππόκαμπος μετωπιαίες περιοχές)

Μείωση του αριθμού νευρώνων και συνάψεων (ιππόκαμπος)

✓ Έκπτωση στο χολινεργικό σύστημα

Μεταβολές σε περιοχές που συνδέουν τις υποφλοιώδεις δομές με τον ιππόκαμπο, π.χ.

Μείωση της δραστηριότητας της ακετυλυτρανσφεράσης της χολίνης

Μείωση παραγωγής Ach

Σχετίζεται με την απώλεια μνήμης

✓ Πλημμελής κωδικοποίηση της πληροφορίας στα νευρωνικά κυκλώματα

