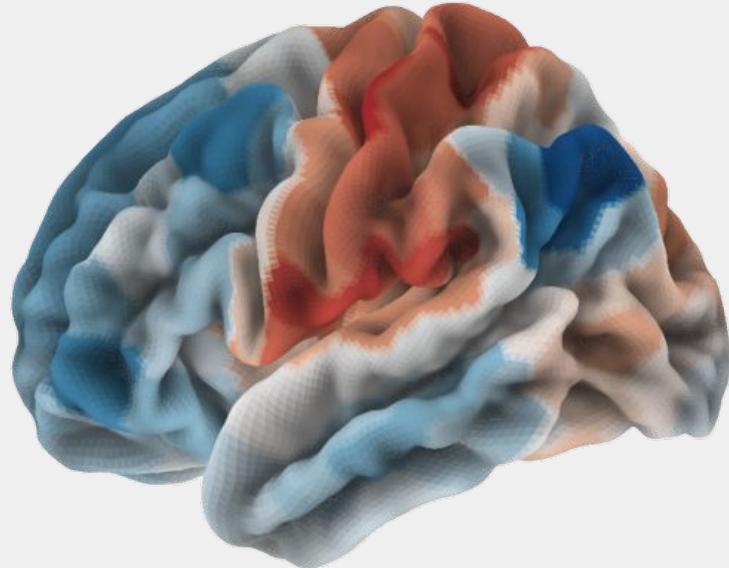


# Neurobiologia / BPZ

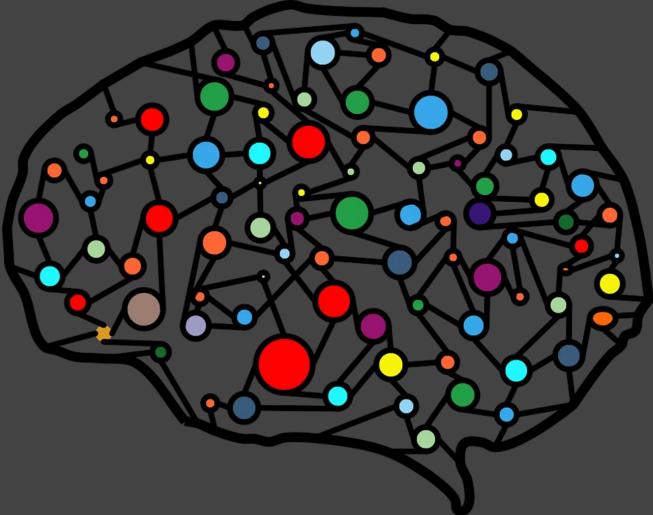
Karolina Finc

Interdyscyplinarne Centrum Nowoczesnych Technologii  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu



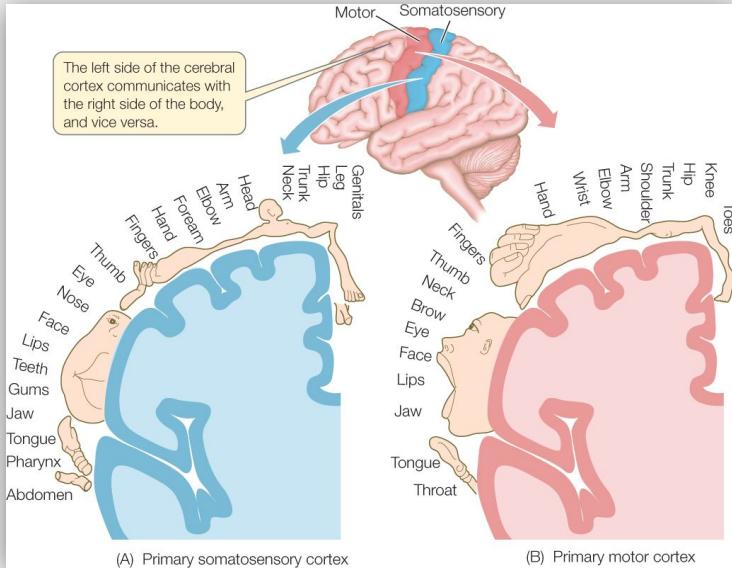
Wykład #2: **Neuroplastyczność** | 8 maj 2020

# Przykłady plastyczności ludzkiego mózgu

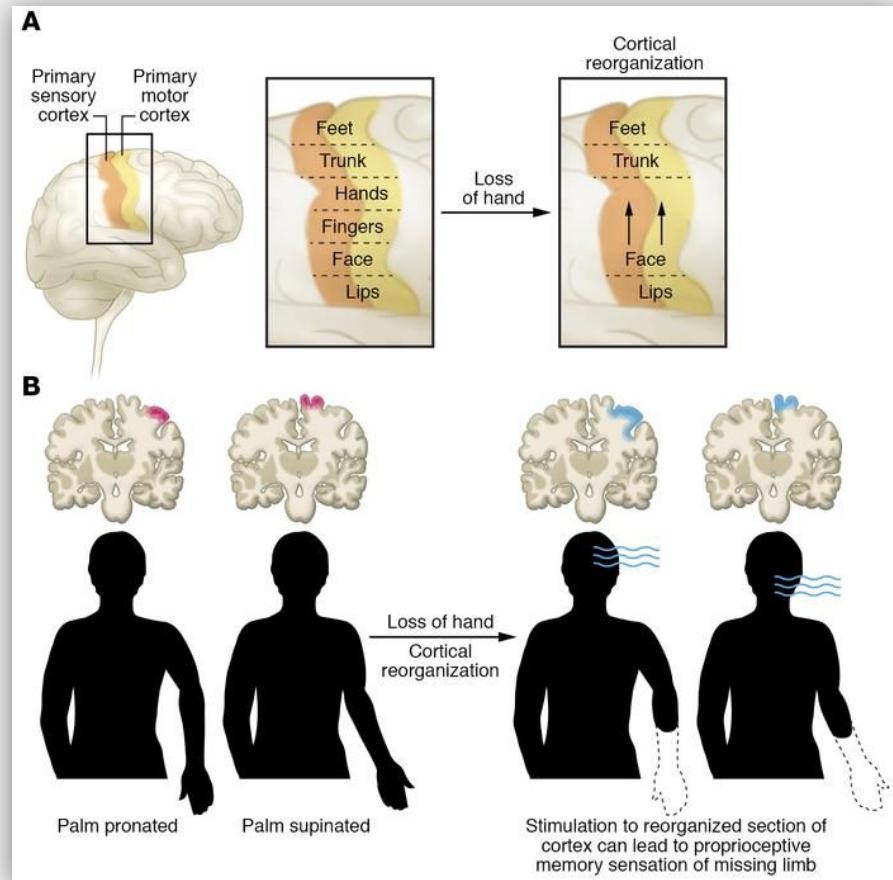
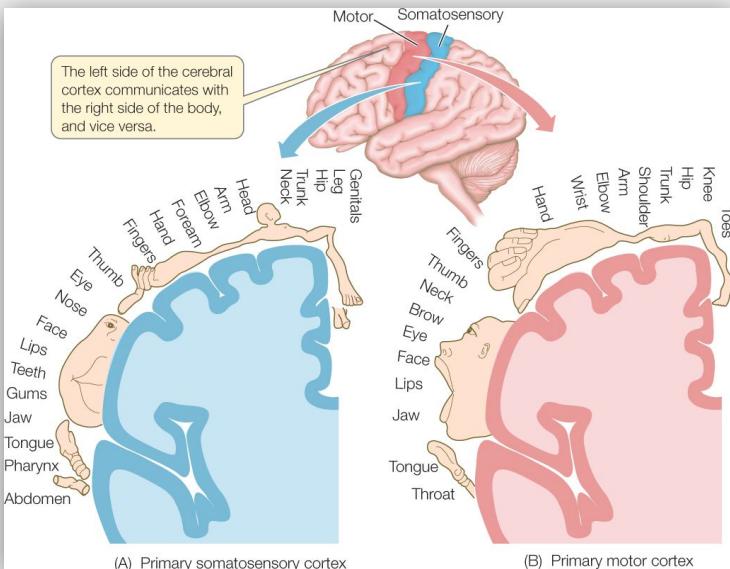


# REORGANIZACJA

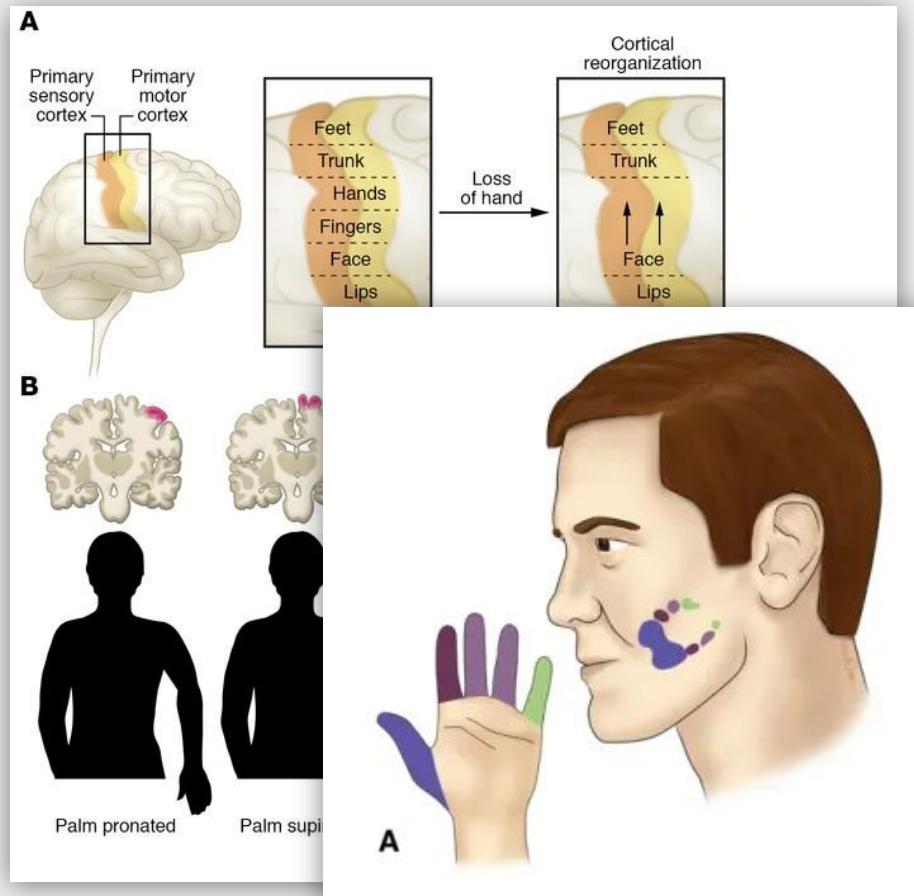
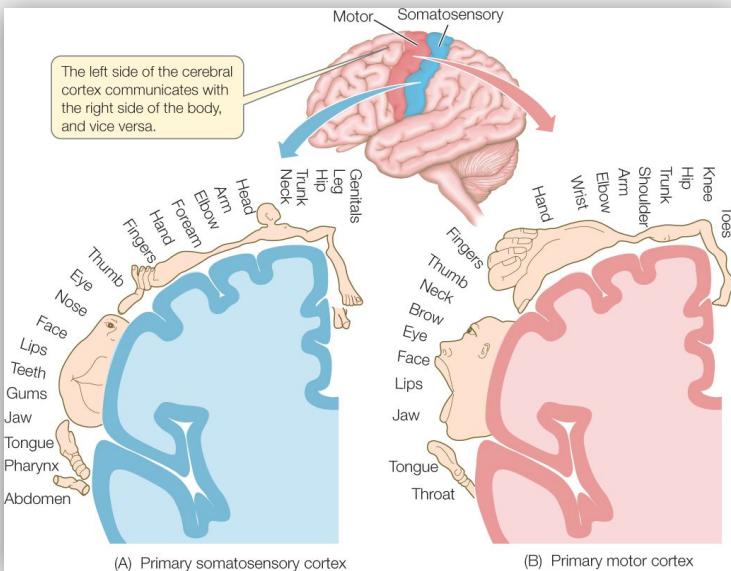
# Kończyny fantomowe



# Kończyny fantomowe



# Kończyny fantomowe

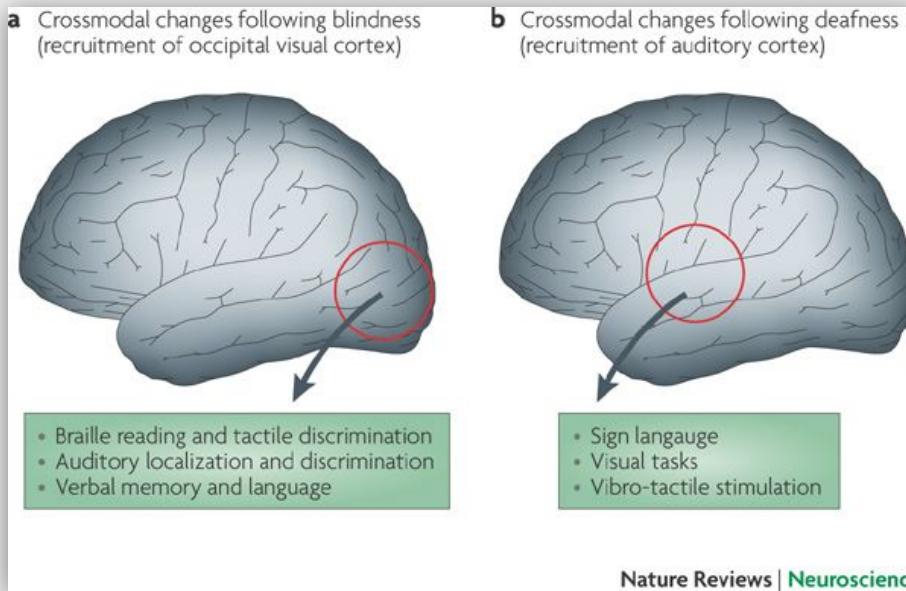


# Cross-modal plasticity

## Deprywacja wzrokowa

Zaangażowanie kory wzrokowej w:

- Czytanie brajlem
- Lokalizację i różnicowanie dźwięków
- Pamięć i język



## Deprywacja słuchowa

Zaangażowanie kory słuchowej w:

- Język migowy
- Zadania wzrokowe
- Przetwarzanie bodźców wzrokowych



# UCZENIE SIĘ

# Nabywanie nowych umiejętności i wiedzy



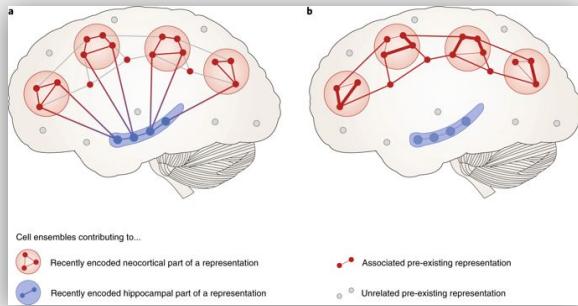
Wzmacnianie istniejących połączeń synaptycznych, powstawanie nowych połączeń.

# Konsolidacja

Proces utrwalania śladów pamięciowych.

# Konsolidacja

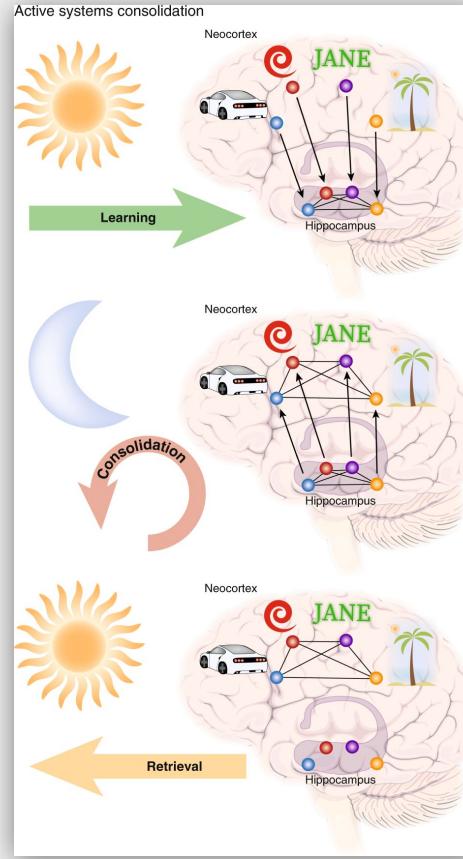
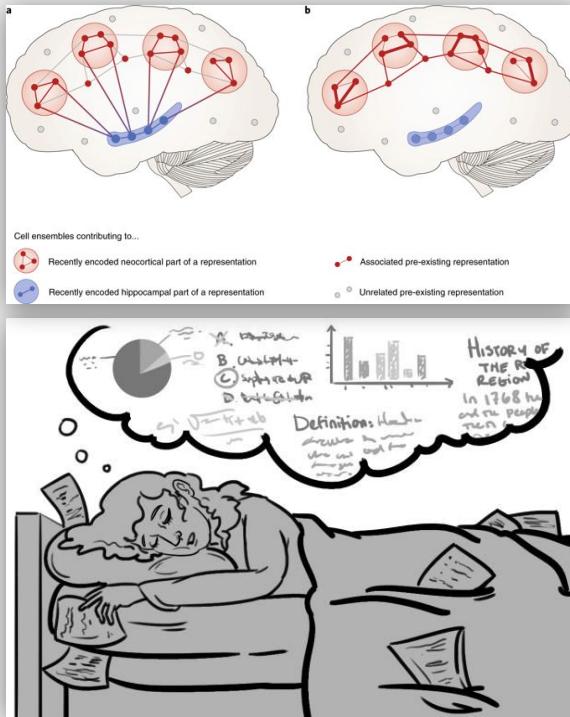
Proces utrwalania śladów pamięciowych.





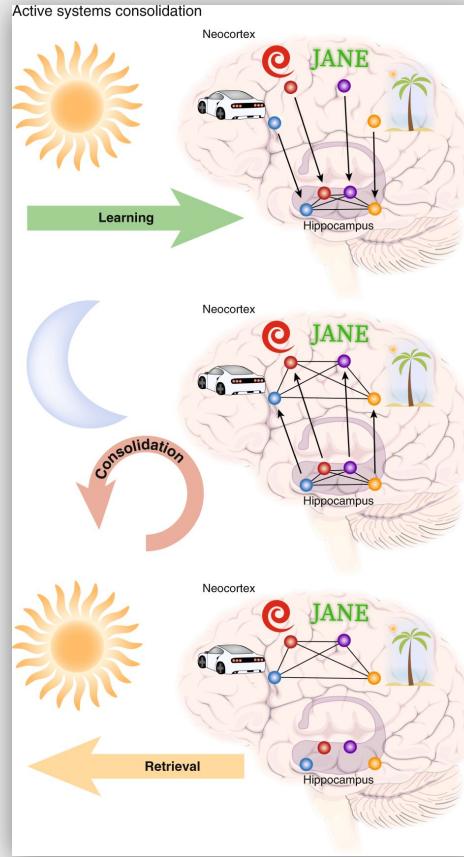
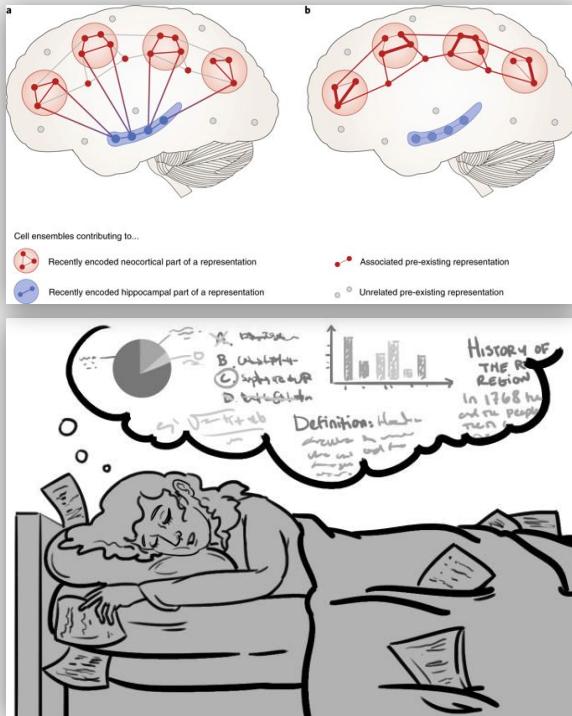
# Konsolidacja

Proces utrwalania śladów pamięciowych.

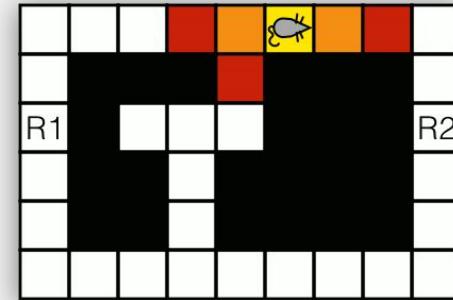


# Konsolidacja

Proces utrwalania śladów pamięciowych.

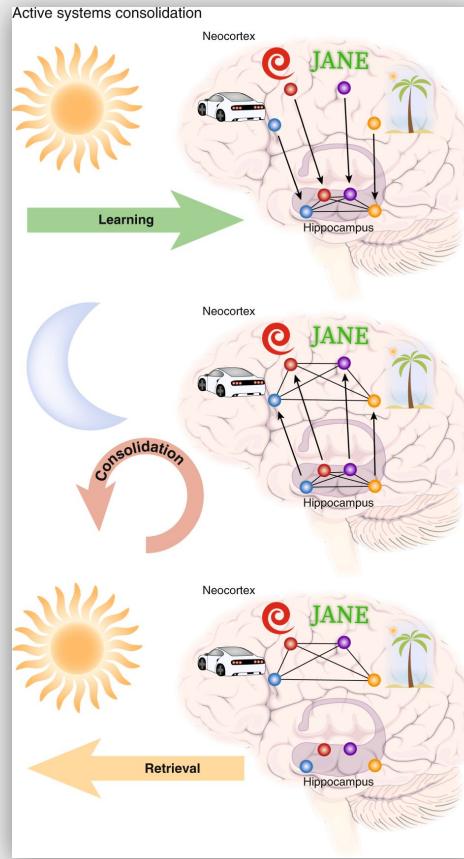
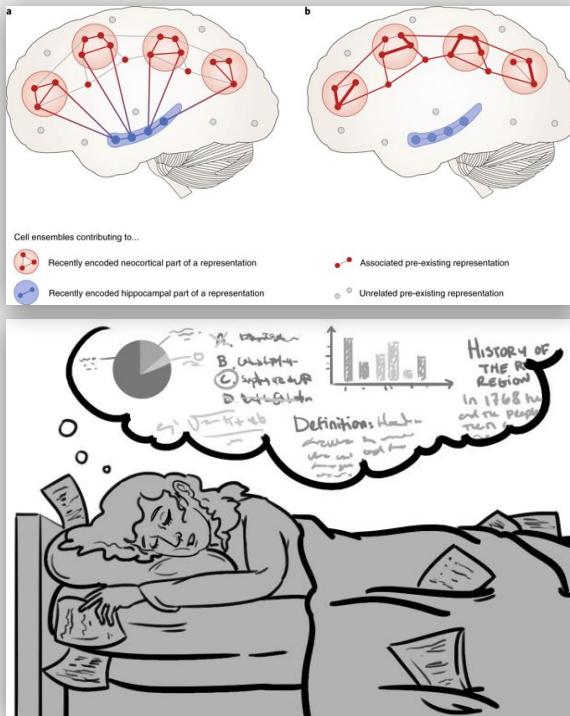


Odtwarzanie wspomnień offline  
(offline memory replay)

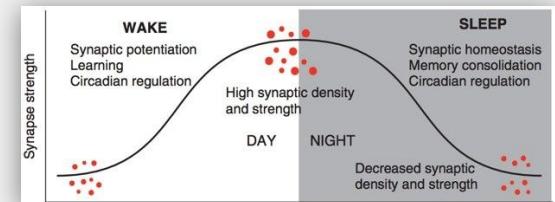
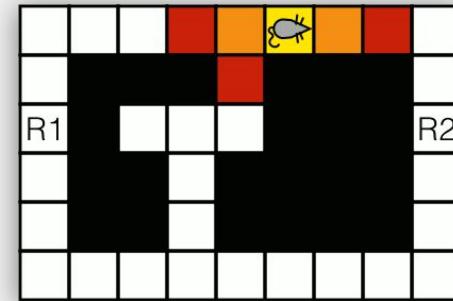


# Konsolidacja

Proces utrwalania śladów pamięciowych.

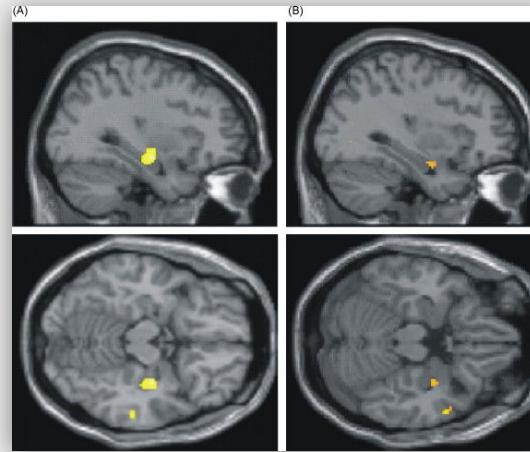
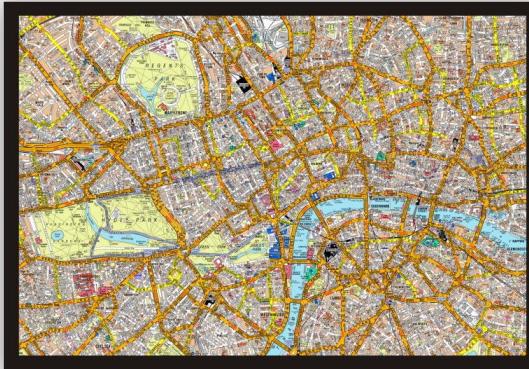


Odtwarzanie wspomnień offline  
(offline memory replay)



Hipoteza synaptycznej homeostazy

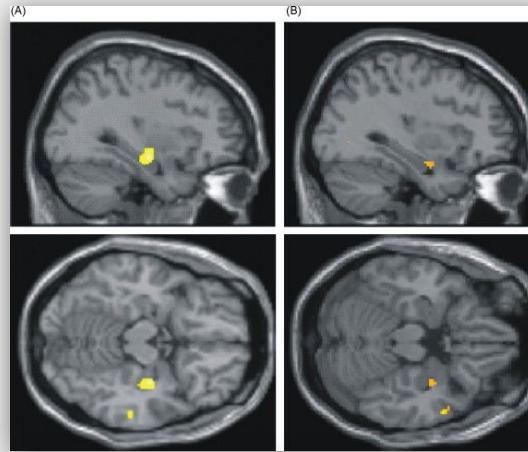
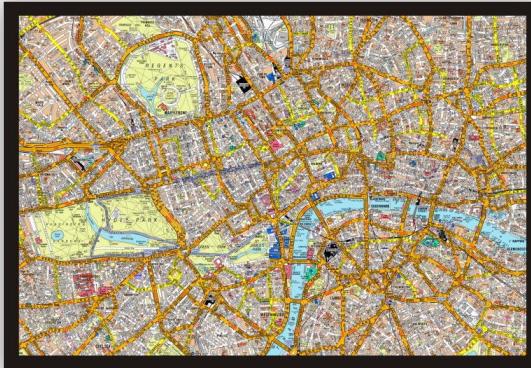
# Hipokampy taksówkarzy londyńskich



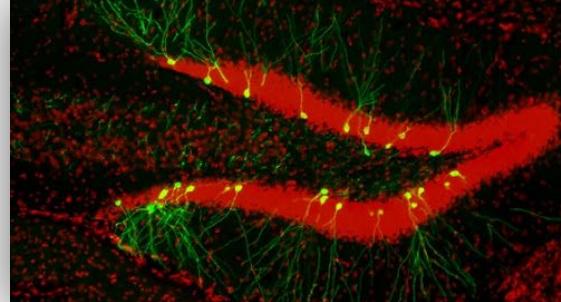
Maguire et al. (1997)



# Hipokampy taksówkarzy londyńskich

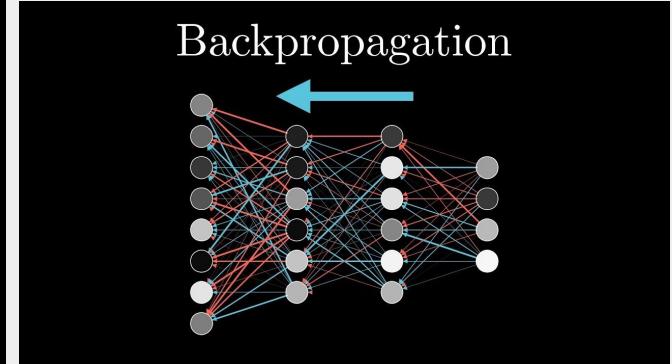
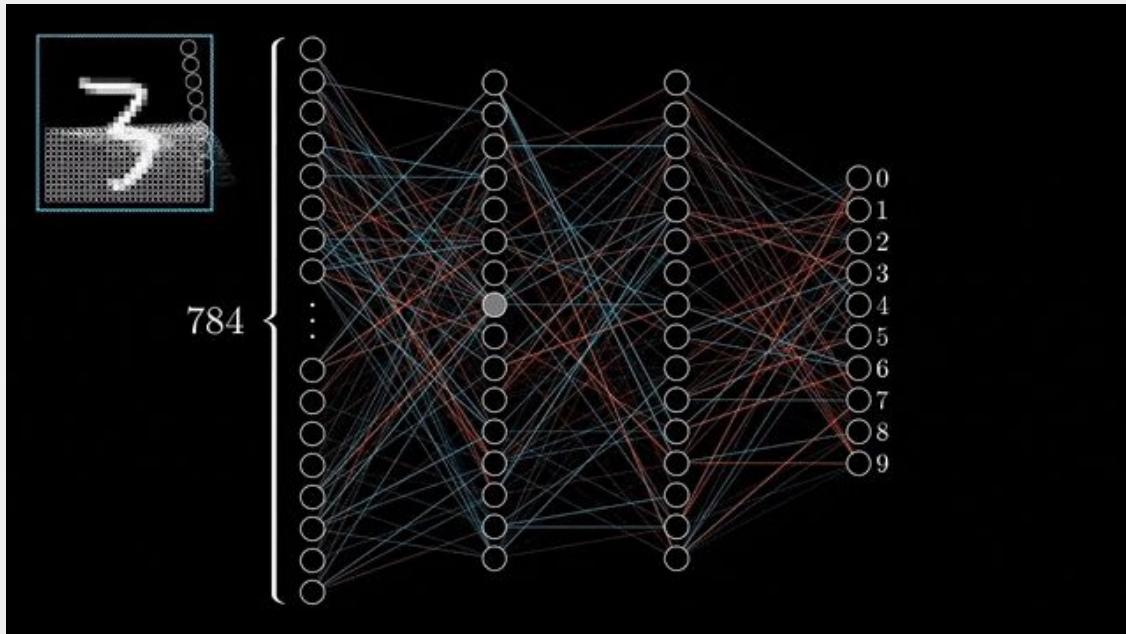


Maguire et al. (1997)

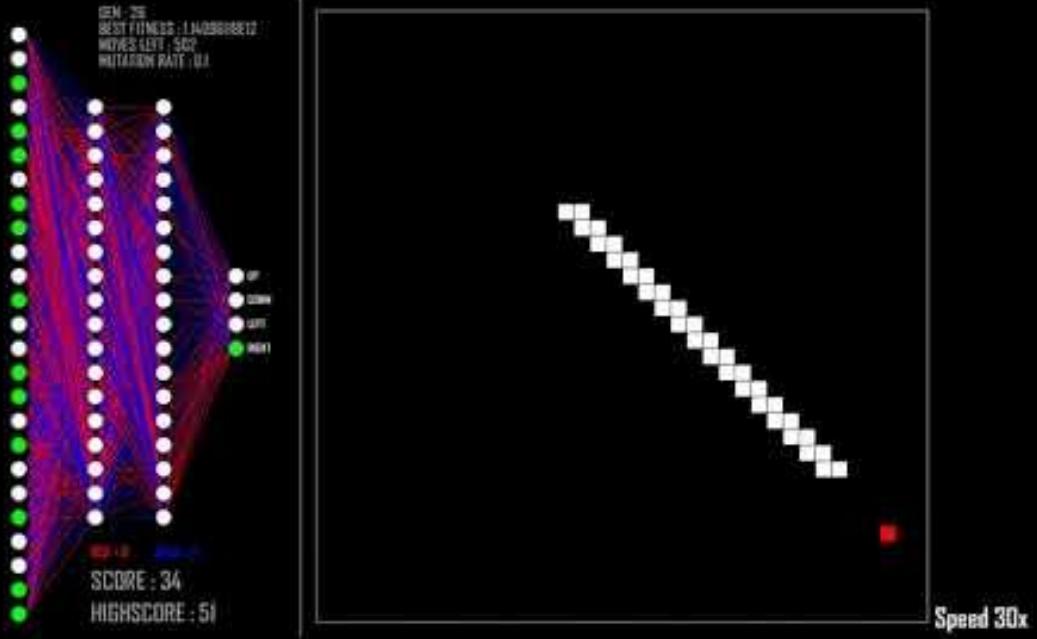


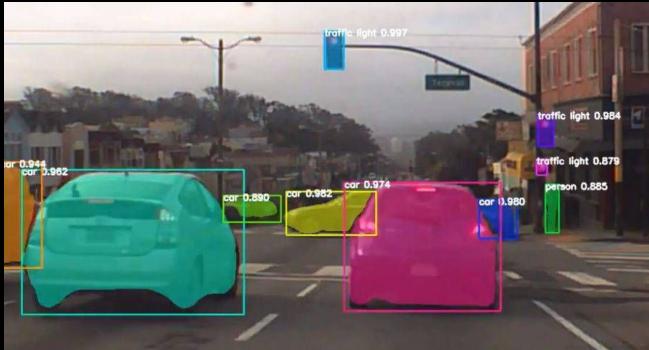
**Neurogenese** -  
powstawanie  
nowych neuronów w  
hipokampie i  
opuszce węchowej.

# Sztuczna sieć neuronowa



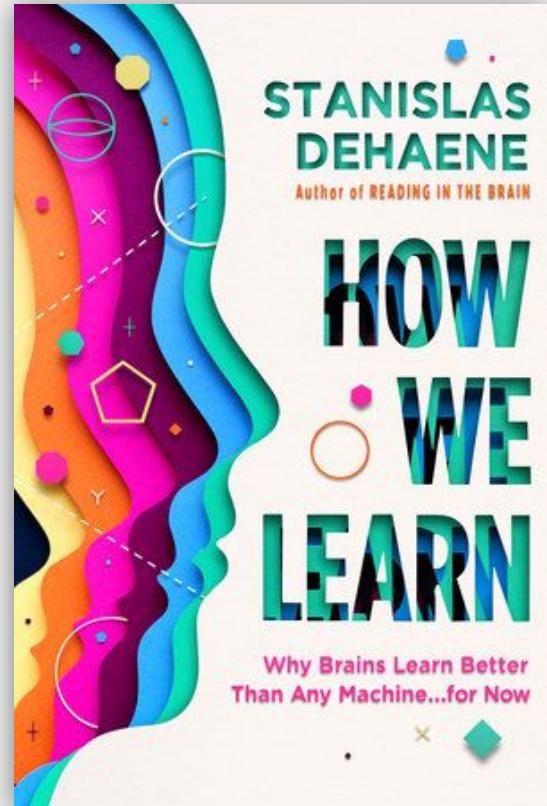
<https://www.youtube.com/watch?v=aircAruvnKk>





# AI vs. ludzki mózg

- Uczenie się abstrakcyjnych koncepcji a nie tylko rozpoznawanie wzorców
- Efektywne uczenie się: sztuczne sieci neuronowe wciąż uczą się wolno
  - ~9 000 godzin treningu aby osiągnąć przyzwoity poziom w grze na konsoli Atari - poziom jaki człowiek osiągnął w w 2 godziny
- Uczenie społeczne: spontanicznie dzielimy się informacjami
- Uczenie się na podstawie jednego powtórzenia (*one-trial learning*) + szybkie wbudowywanie nowych pojęć do istniejącej sieci wiedzy
- Zdolność do odkrywania ogólnych praw na podstawie przypadków
- Transfer umiejętności ("recycling")



**W jaki sposób nasz  
mózg reorganizuje się w  
odpowiedzi na zmianę  
otoczenia?**



**W jakim stopniu  
organizacja  
naszego mózgu  
determinowana  
jest przez  
doświadczenie, a w  
jakim przez geny?**

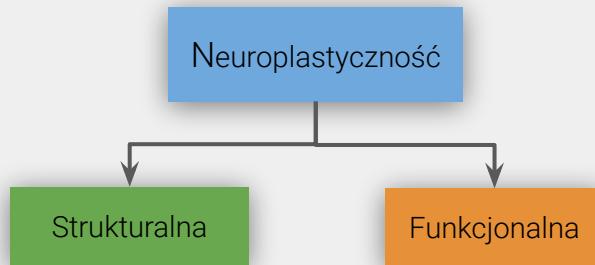


# **Neuroplastyczność**

Zdolność mózgu do adaptacji w obliczu zmieniającego się środowiska.

# Neuroplastyczność

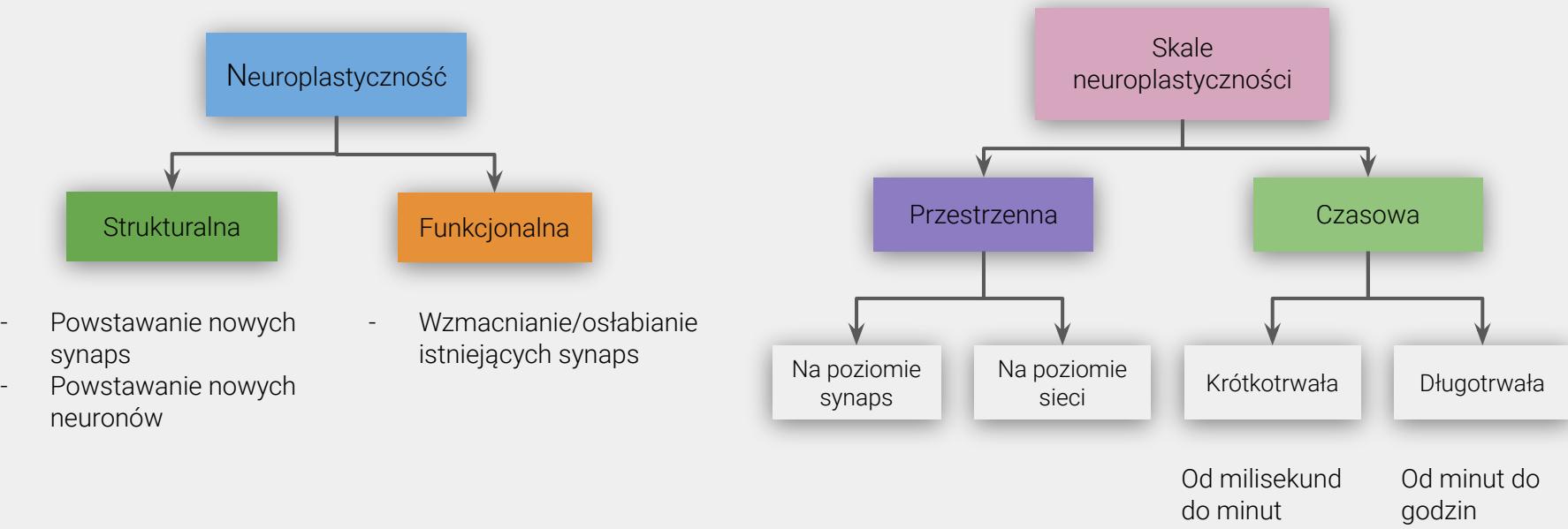
Zdolność mózgu do adaptacji w obliczu zmieniającego się środowiska.



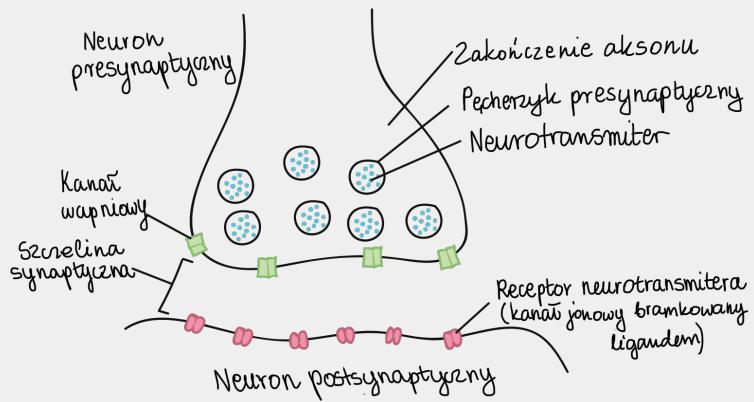
- Powstawanie nowych synaps
- Powstawanie nowych neuronów
- Wzmacnianie/osłabianie istniejących synaps

# Neuroplastyczność

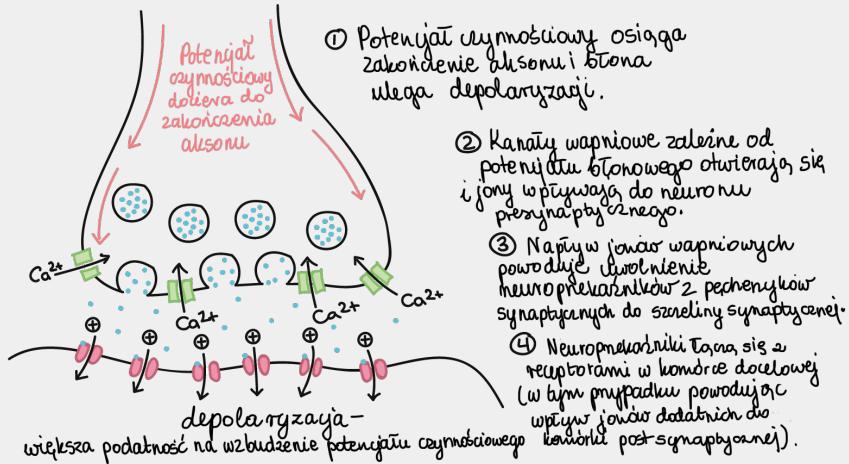
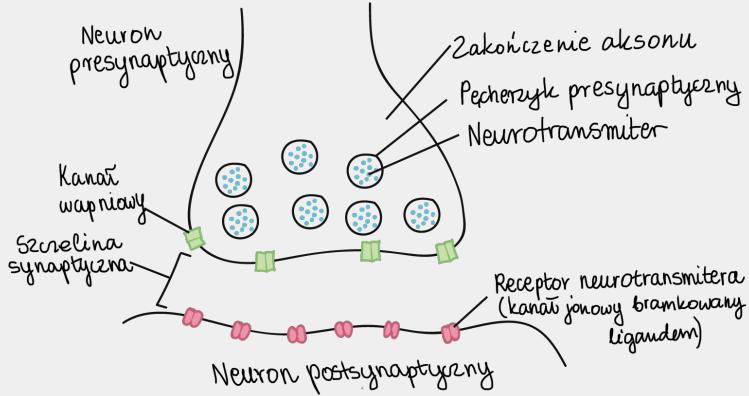
Zdolność mózgu do adaptacji w obliczu zmieniającego się środowiska.



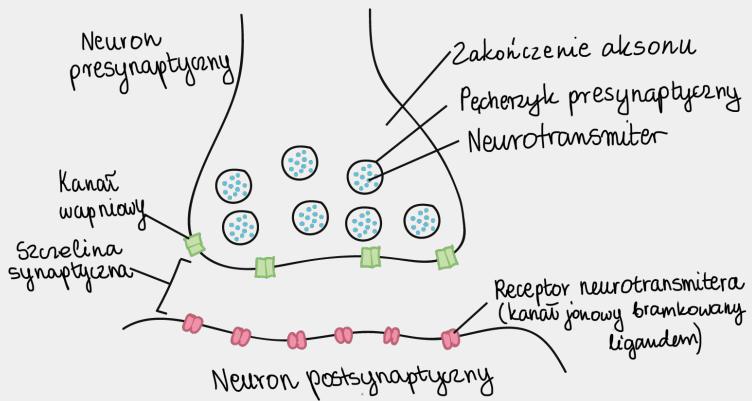
# Wracając do synaps chemicznych...



# Wracając do synaps chemicznych...

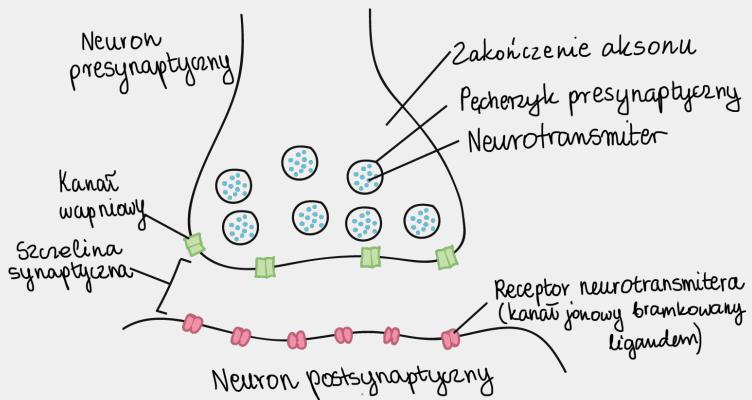


# Wracając do synaps chemicznych...



W synapsach chemicznych możliwe jest zarówno zwiększenie (**pobudzający potencjał postsynaptyczny; EPSP**) jak i zmniejszanie prawdopodobieństwa powstania potencjału czynnościowego (**hamujący potencjał postsynaptyczny; IPSP**)

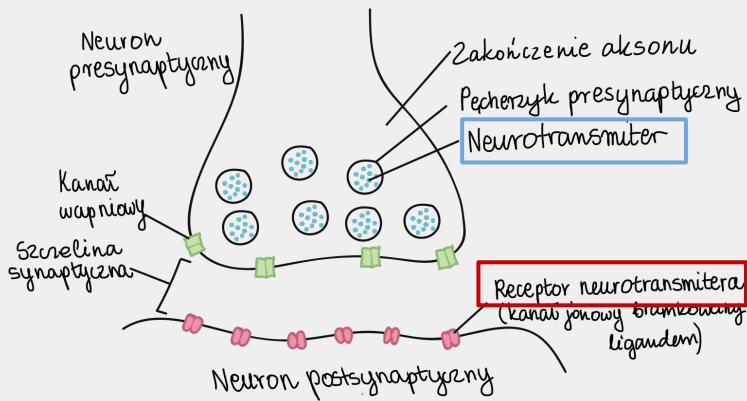
# Wracając do synaps chemicznych...



W synapsach chemicznych możliwe jest zarówno zwiększenie (**pobudzający potencjał postsynaptyczny; EPSP**) jak i zmniejszanie prawdopodobieństwa powstania potencjału czynnościowego (**hamujący potencjał postsynaptyczny; IPSP**)

Od czego zależy czy mamy do czynienia z EPSP czy IPSP?

# Wracając do synaps chemicznych...



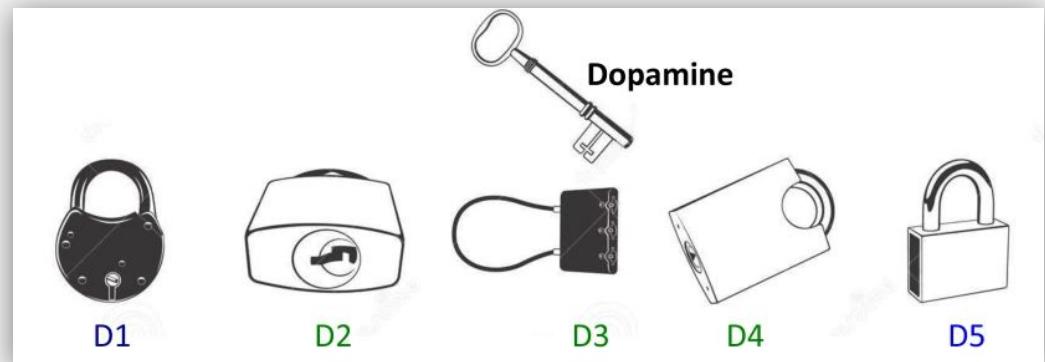
W synapsach chemicznych możliwe jest zarówno zwiększenie (**pobudzający potencjał postsynaptyczny; EPSP**) jak i zmniejszanie prawdopodobieństwa powstania potencjału czynnościowego (**hamujący potencjał postsynaptyczny; IPSP**)

Od czego zależy czy mamy do czynienia z EPSP czy IPSP?

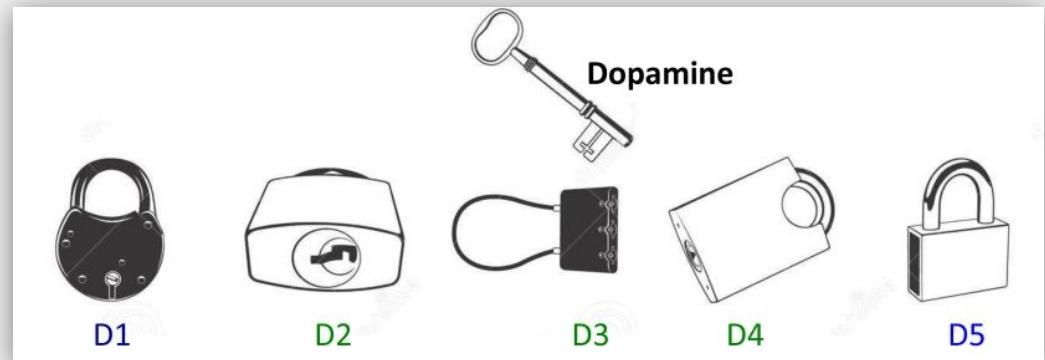
# Neurotransmitery i receptory neurotransmitterów



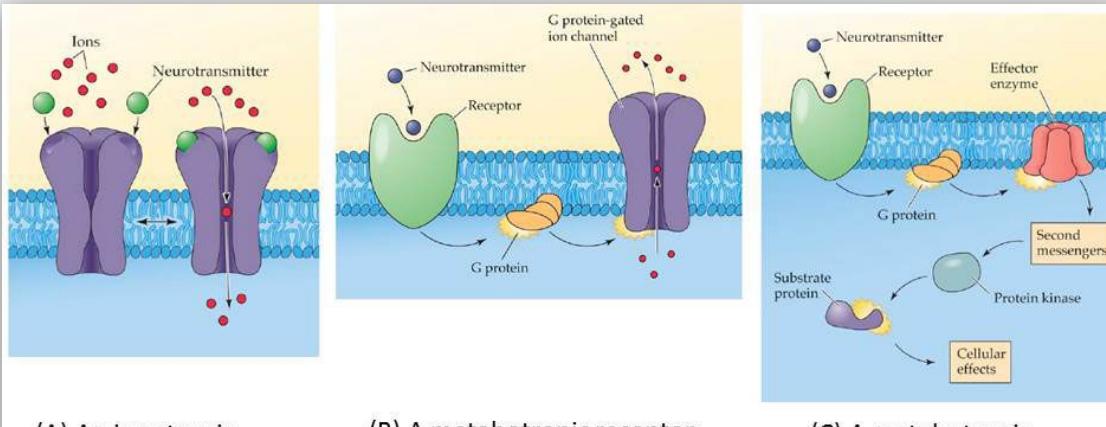
# Neurotransmitery i receptory neurotransmitterów



# Neurotransmitery i receptory neurotransmitterów



# Receptory jonotropowe i metabotropowe

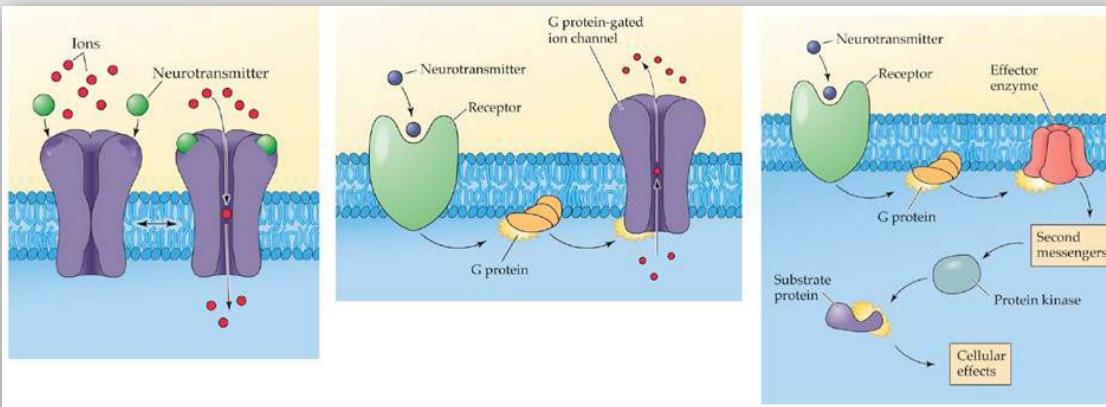


(A) An ionotropic receptor, which allows ions into the cell directly

(B) A metabotropic receptor, which uses a G protein to activate an ion channel and let ions into the cell

(C) A metabotropic receptor which uses G proteins to create a signalling cascade

# Receptory jonotropowe i metabotropowe



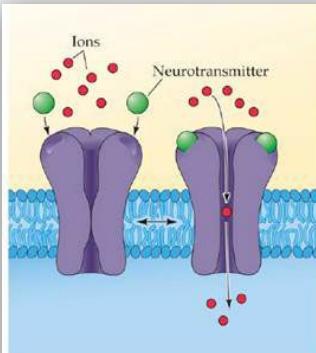
(A) An ionotropic receptor, which allows ions into the cell directly

(B) A metabotropic receptor, which uses a G protein to activate an ion channel and let ions into the cell

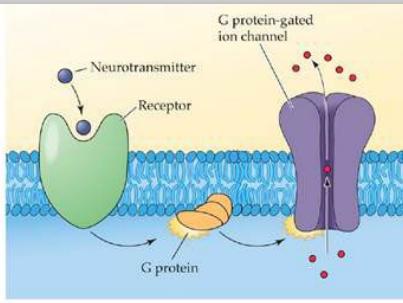
(C) A metabotropic receptor which uses G proteins to create a signalling cascade

**Kanały jonowe zależne od liganda** - kanały otwierają się po przyłączeniu liganda; szybki efekt.

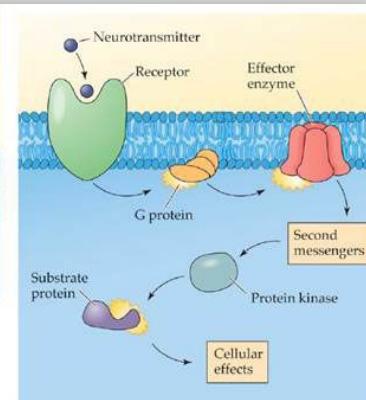
# Receptory jonotropowe i metabotropowe



(A) An ionotropic receptor, which allows ions into the cell directly



(B) A metabotropic receptor, which uses a G protein to activate an ion channel and let ions into the cell

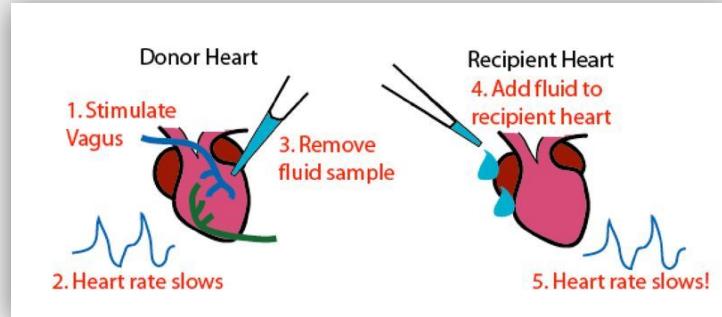


(C) A metabotropic receptor which uses G proteins to create a signalling cascade

**Kanały jonowe zależne od liganda** - kanały otwierają się po przyłączeniu liganda; szybki efekt.

**Receptory metabotropowe** - przyłączenie neurotransmitera wywołuje kaskadę reakcji w komórce; nie są kanałami jonowymi; wolny efekt.

# Neurotransmitery



Substancja pobrana z nerwu w okolicy serca żaby spowodowała spowolnienie bicia serca innego zwierzęcia.

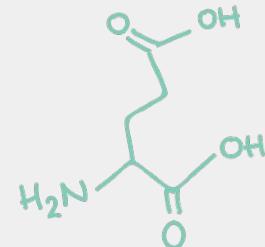
**Otto Loewi**

Nagrody Nobla z Medycyny 1936

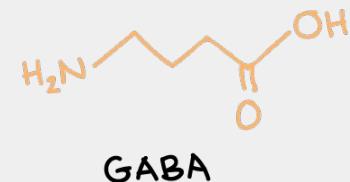


# Neurotransmitery

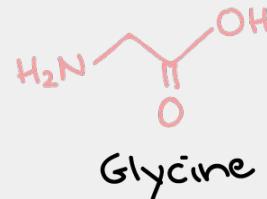
- **Glutaminian** - główny neurotransmiter pobudzający w OUN
- **GABA** - główny neurotransmiter hamujący w OUN
- **Glicyna** - główny neurotransmiter hamujący w rdzeniu kręgowym



Glutamic acid



GABA



Glycine

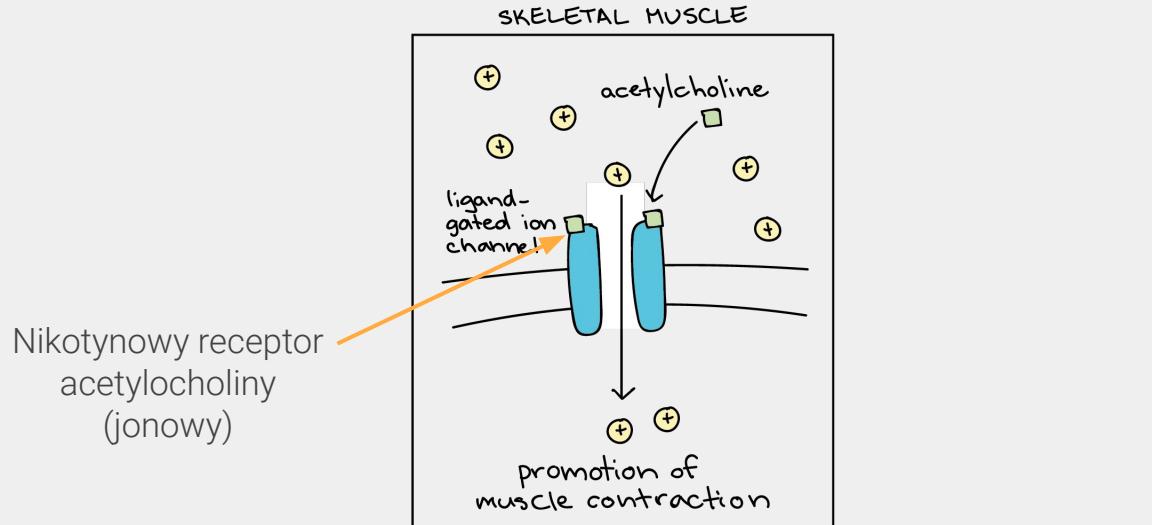
**UWAGA:** hamujący/pobudzający efekt neurotransmitera zależy od kontekstu (np. rodzaju receptora do jakiego się przyłącza).

# Przykład: receptor acetylcholiny

**Acetylcholina** - główny neurotransmiter pobudzający w obwodowym układzie nerwowym.

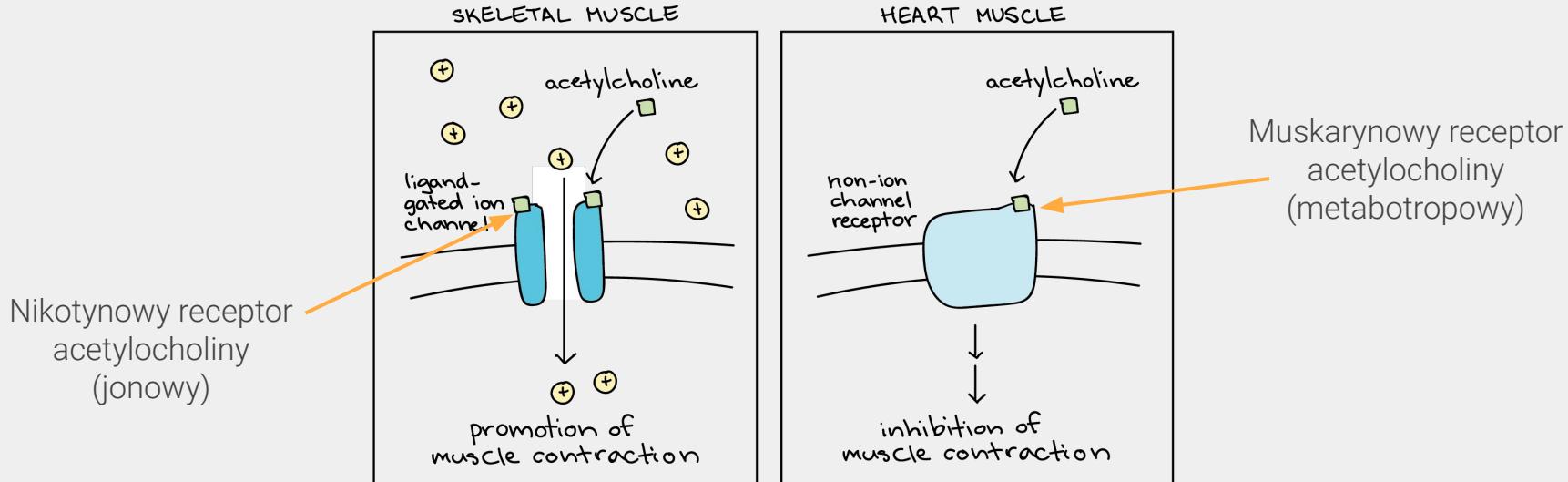
# Przykład: receptor acetylocholiny

**Acetylocholina** - główny neurotransmiter pobudzający w obwodowym układzie nerwowym.

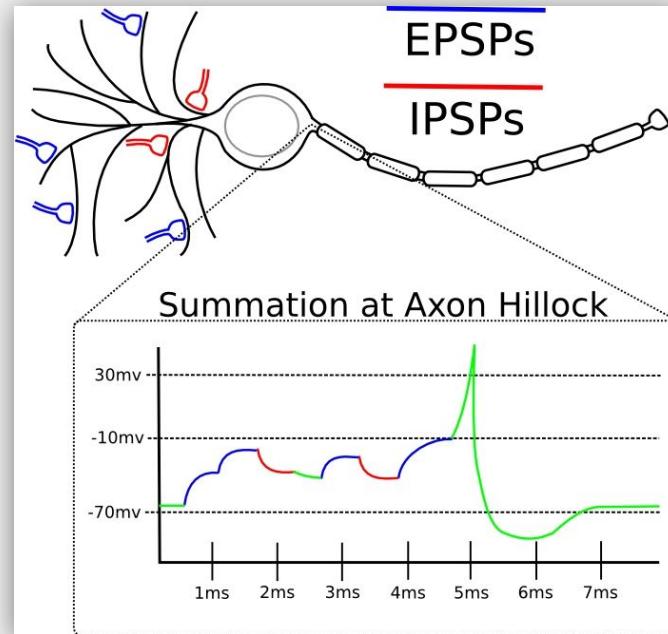
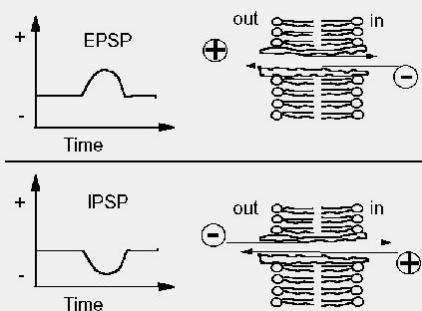
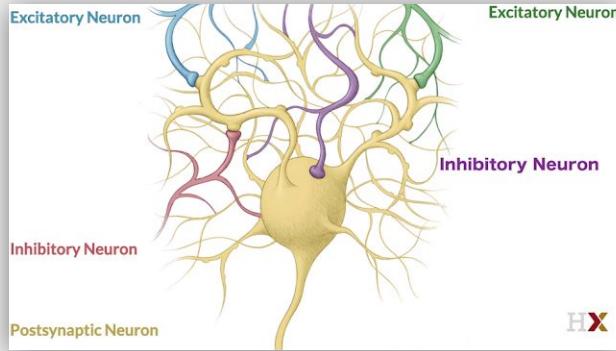


# Przykład: receptor acetylocholiny

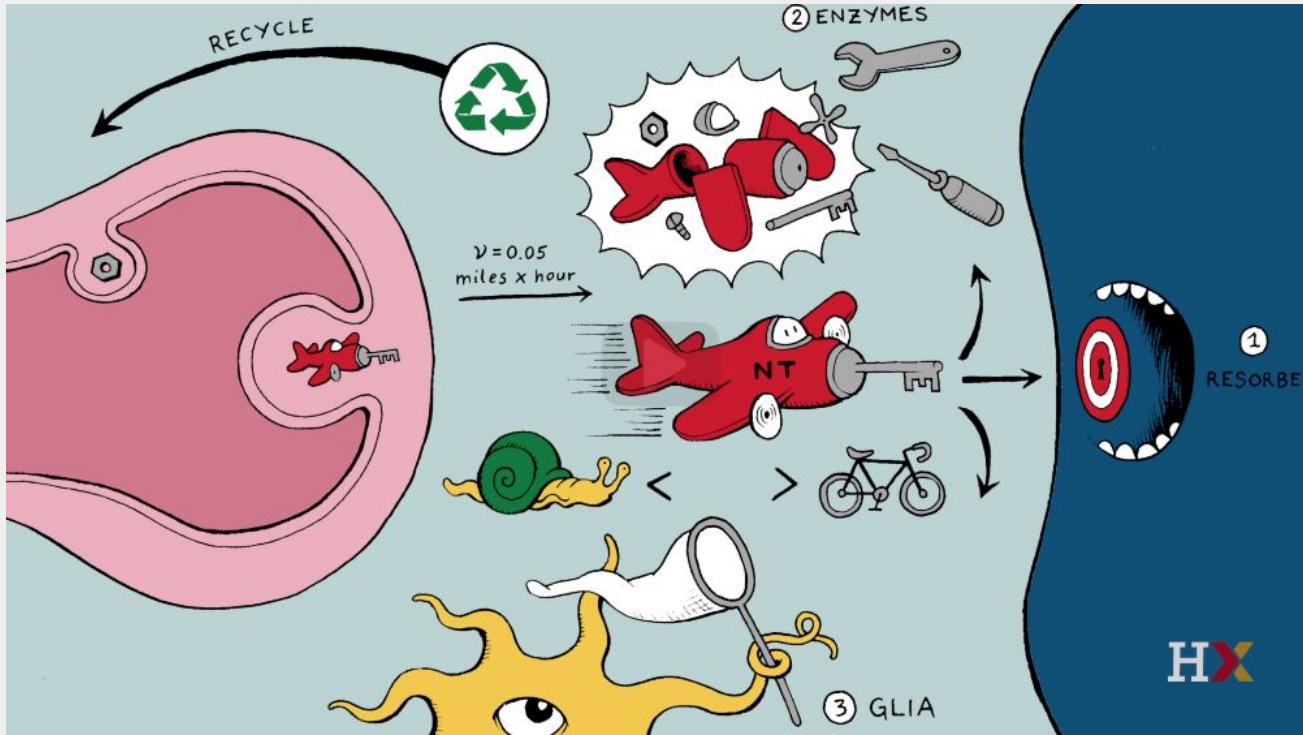
**Acetylocholina** - główny neurotransmiter pobudzający w obwodowym układzie nerwowym.



# Sumowanie w czasie i przestrzeni



# Cykl życia neurotransmitera



# Neuromodulacja

Proces, w którym transmisja synaptyczna pomiędzy dwoma neuronami jest wzmacniona lub osłabiona poprzez działanie substancji – **neuromodulatora** – wytwarzanej przez trzeci neuron.

# Neuromodulacja

Proces, w którym transmisja synaptyczna pomiędzy dwoma neuronami jest wzmacniona lub osłabiona poprzez działanie substancji – **neuromodulatora** – wytwarzanej przez trzeci neuron.



# Neuromodulacja

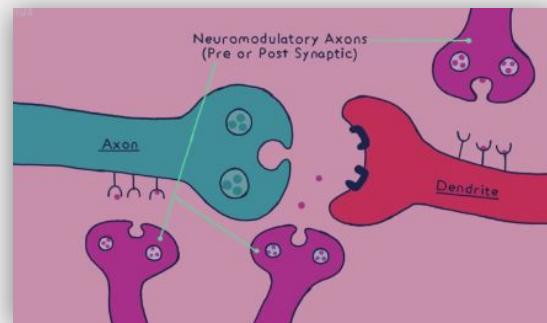
Proces, w którym transmisja synaptyczna pomiędzy dwoma neuronami jest wzmacniona lub osłabiona poprzez działanie substancji – **neuromodulatora** – wytwarzanej przez trzeci neuron.



Główną rolą neuromodulatorów jest wpływ na transmisję synaptyczną oraz funkcjonowanie neuronów na w różnych skalach czasowych i różnych lokalizacjach w mózgu.

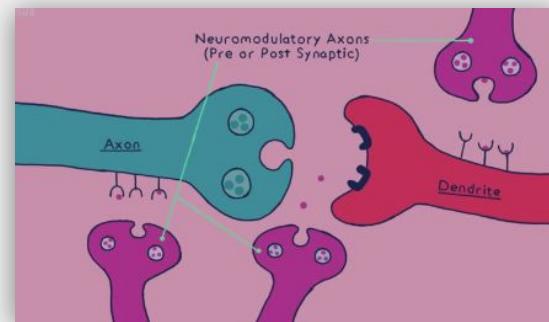
# Co wyróżnia neuromodulację?

- Nic nie zmienia się w strukturze neuronu pre- i postsynaptycznego
- Jedyną zmianą jest zmiana siły potencjału poststynaptycznego w **wyniku działania trzeciego neuronu**
  - Presynaptycznie: wpływ na ilość uwolnionych neurotransmiterów
  - Postsynaptycznie: zmiana odpowiedzi neuronu postsynaptycznego na neurotransmiter
  - Jedno i drugie



# Co wyróżnia neuromodulację?

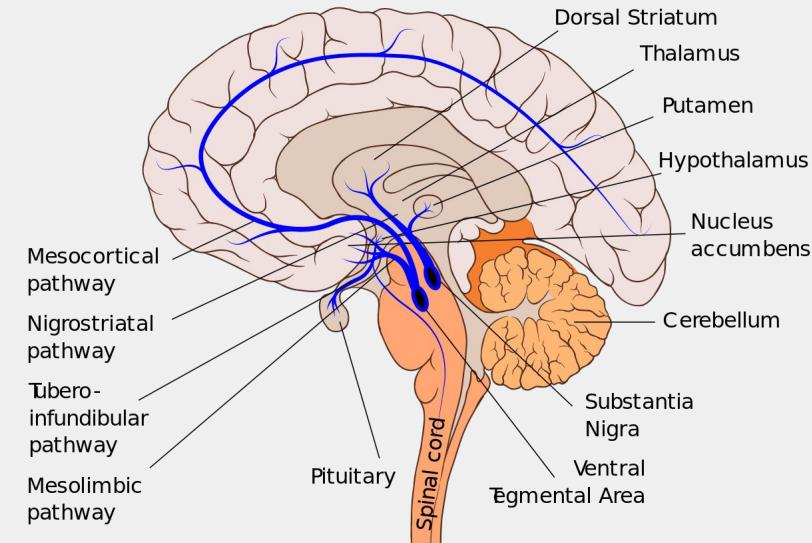
- Nic nie zmienia się w strukturze neuronu pre- i postsynaptycznego
- Jedyną zmianą jest zmiana siły potencjału poststynaptycznego w **wyniku działania trzeciego neuronu**
  - Presynaptycznie: wpływ na ilość uwolnionych neurotransmiterów
  - Postsynaptycznie: zmiana odpowiedzi neuronu postsynaptycznego na neurotransmiter
  - Jedno i drugie



Główne neuromodulatory w OUN to: **dopamina, serotoninina, acetylocholina, histamina, norepinefryna.**

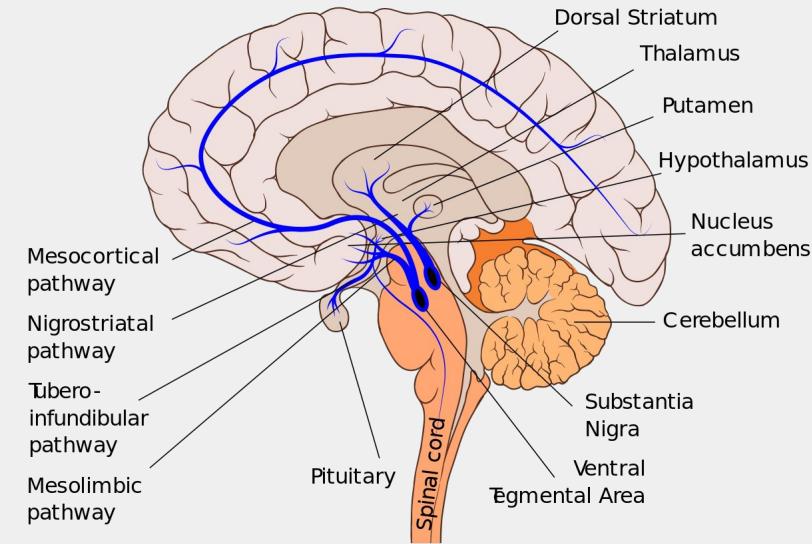
# Dopamina

- Produkowana przez niewielką grupę neuronów w mózgu (~100 000), głównie w **istocie czarnej** (substantia nigra) i **polu brzusznym nakrywki** (ventral tegmental area)
- Długie projekcje neuronów dopaminergicznych sięgają do prawie każdego zakątku w mózgu
- Składa się z różnych szlaków w zależności od targetu neuronów dopaminergicznych
- Funkcje: **układ nagrody, uczenie ze wzmocnieniem, przyjemność, motoryka.**



# Dopamina

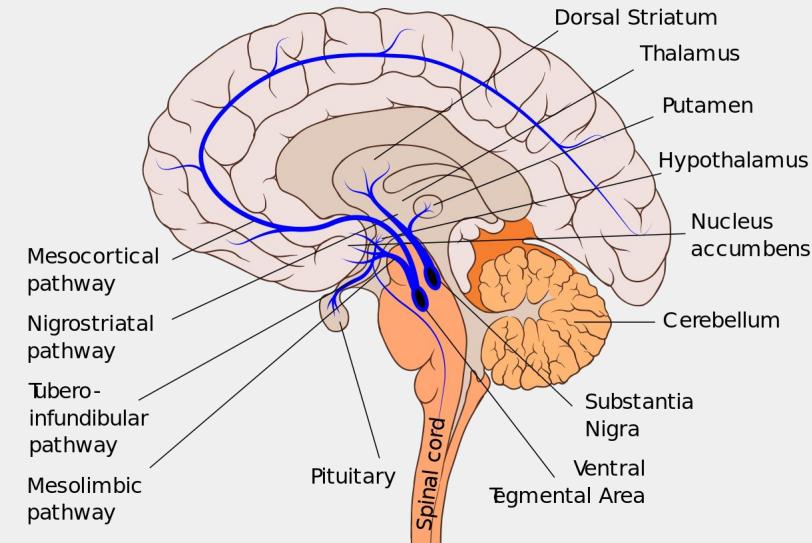
- Produkowana przez niewielką grupę neuronów w mózgu (~100 000), głównie w **istocie czarnej** (substantia nigra) i **polu brzusznym nakrywki** (ventral tegmental area)
- Długie projekcje neuronów dopaminergicznych sięgają do prawie każdego zakątku w mózgu
- Składa się z różnych szlaków w zależności od targetu neuronów dopaminergicznych
- Funkcje: **układ nagrody, uczenie ze wzmacnieniem, przyjemność, motoryka.**



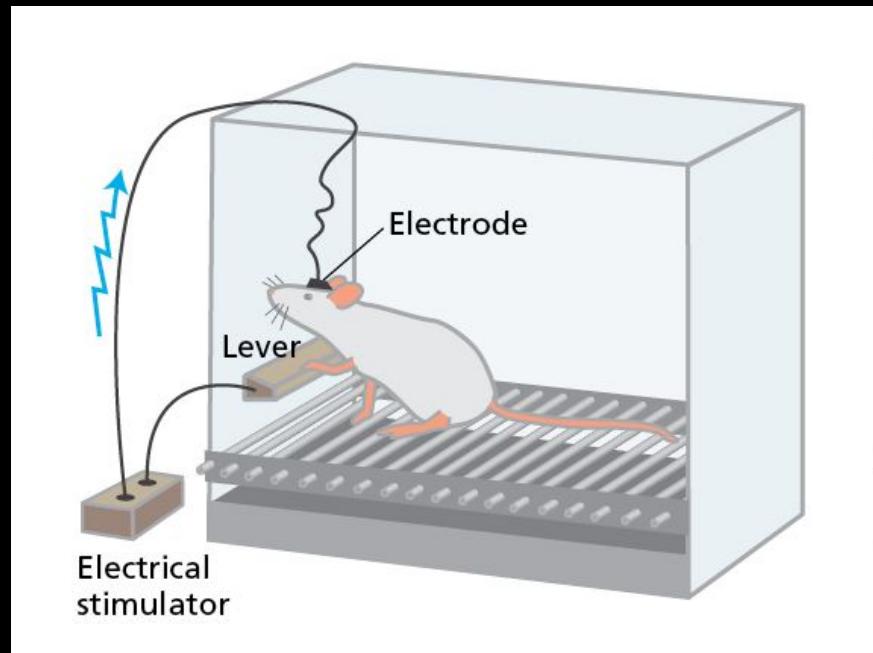
**L-Dopa** – chemiczny prekursor dopaminy, który może w organizmie zostać przekształcony do dopaminy; stopniowo coraz mniej efektywny kiedy stosowany jako lek

# Dopamina

- Produkowana przez niewielką grupę neuronów w mózgu (~100 000), głównie w **istocie czarnej** (substantia nigra) i **polu brzusznym nakrywki** (ventral tegmental area)
- Długie projekcje neuronów dopaminergicznych sięgają do prawie każdego zakątku w mózgu
- Składa się z różnych szlaków w zależności od targetu neuronów dopaminergicznych
- Funkcje: **układ nagrody, uczenie ze wzmacnieniem, przyjemność, motoryka.**



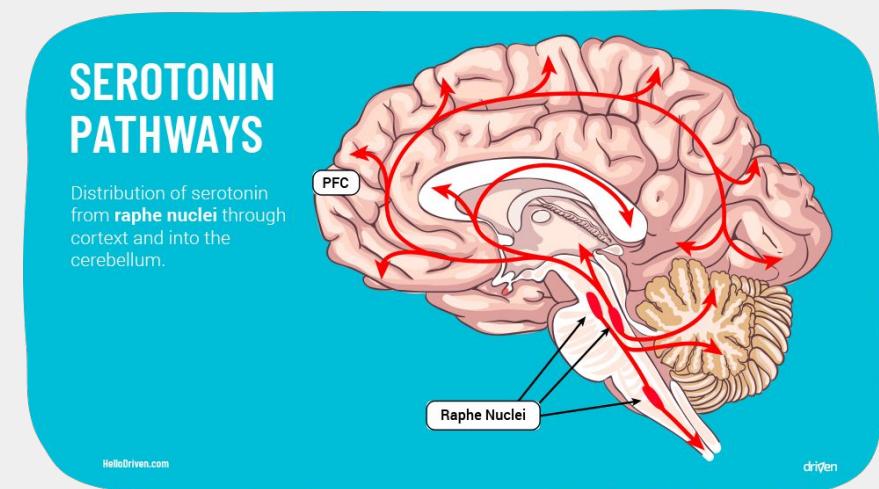
**Kokaina** – hamuje wychwyt zwrotny dopaminy.





# Serotonina

- Uwalniana w **jądrach grzbietowym szwu**
- Receptory znajdują się hipokampie, korze nowej, wzgórzu, ciele migdałowatym i pniu mózgu
- Wpływa na nastrój, apetyt i sen
- Większość serotoniny w jelitach oraz krwi
- Odgrywa istotną rolę w chorobach OUN, w szczególności depresji

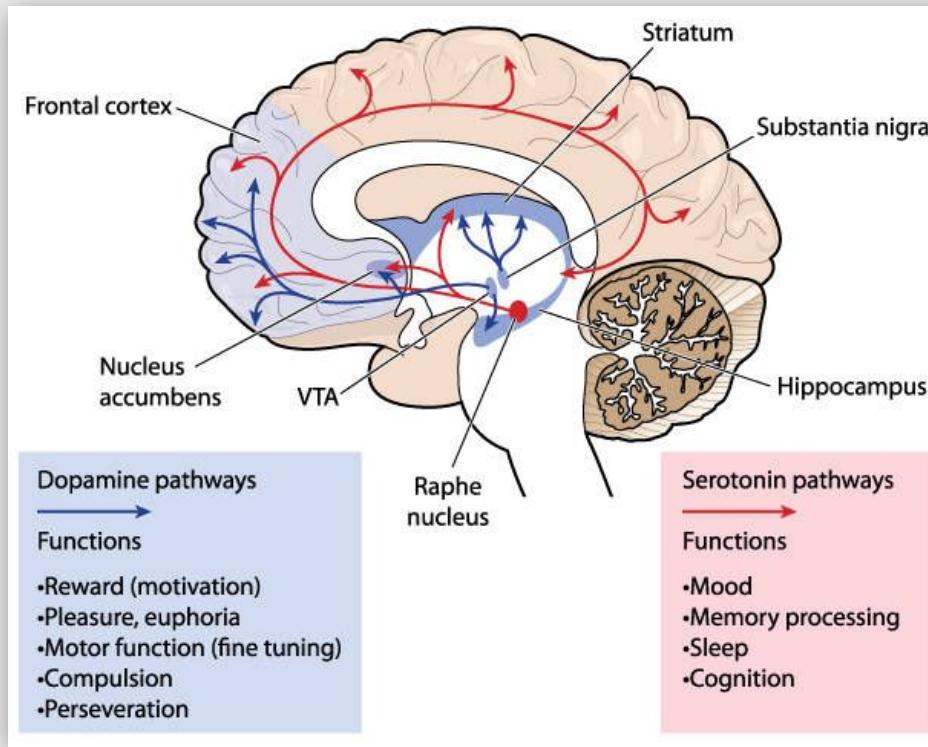


# Antydepresanty

- **Inhibitory monoaminoooksydazy** (Monoamine oxidase inhibitors; MAOIs) - hamują enzymy, które rozkładają serotoninę.
- **Antydepresanty trójcykliczne** - hamują wychwyt zwrotny serotonininy; mogą także blokować kanały sodowe i potasowe
- **Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego** (selective reuptake inhibitors; SSRIs), np. Fluoksetyna (Prozac), sertralina (Zoloft) - blokują wychwyt zwrotny serotonininy w selektywny sposób;
  - Mimo, że zmiany neurochemiczne następują natychmiast, symptomy depresyjne znikają dopiero po ok 4-6 tygodniach



# Dopamina i serotonin



# Acetylocholina

Neurotransmiter w obwodowym układzie nerwowym  
Neuromodulator w ośrodkowym układzie nerwowym

Receptory acetylocholiny:

- Kora nowa
- Hipokamp
- Pień mózgu
- Jądra podstawy

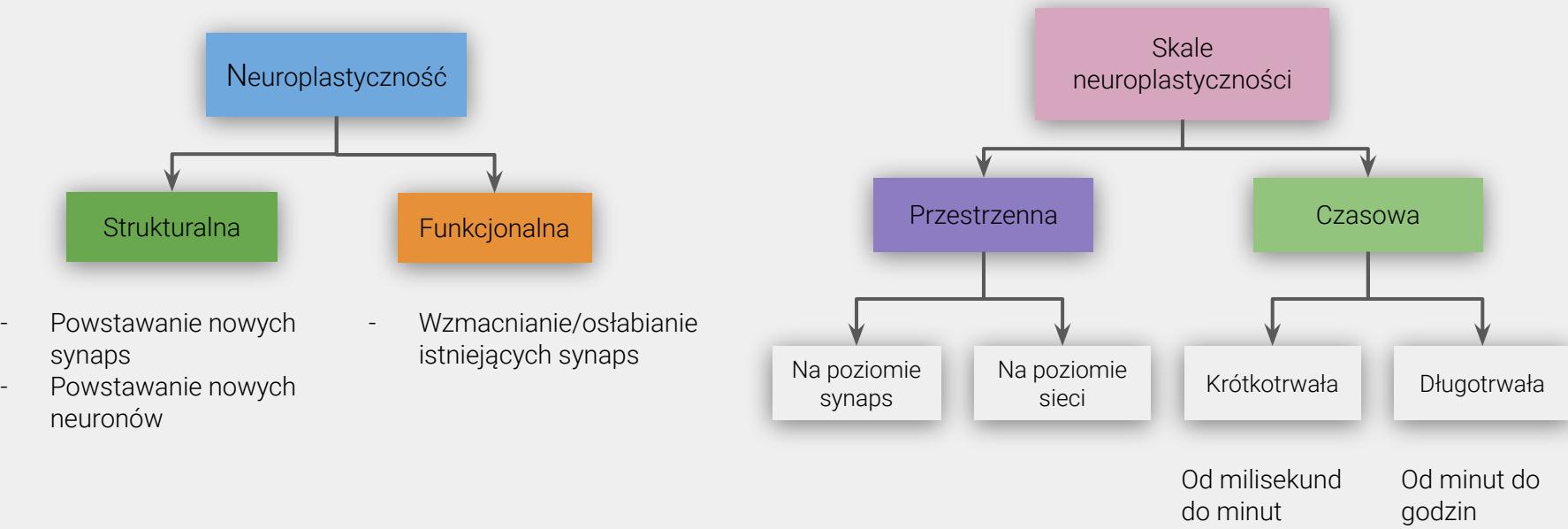
Działając na receptory M1 wpływa na wiele procesów: kontrolę motoryczną, uczenie się, pamięć krótkotrwałą, ogólne pobudzenie.

**Skopolamina** (substancja antycholinergiczna - blokuje działanie acetylocholiny), Kolumbia: "oddech diabła", wywołuje stany dysocjacyjne oraz utratę wspomnień z czasu wzięcia narkotyku.



# Neuroplastyczność

Zdolność mózgu do adaptacji w obliczu zmieniającego się środowiska.

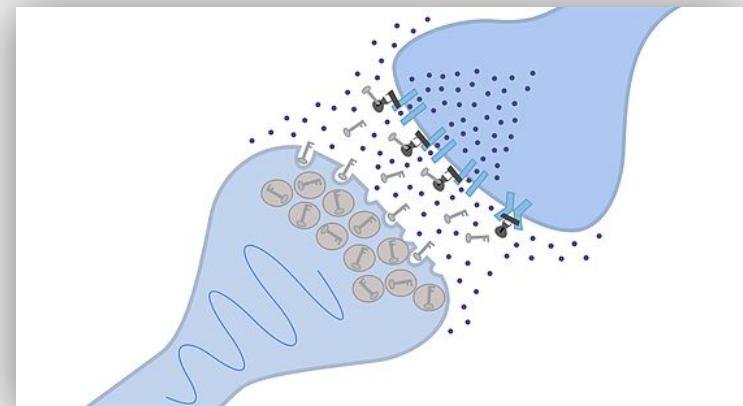


# Plastyczność krótkotrwała

**Wzmocnienie synaptyczne** - zwiększenie prawdopodobieństwa uwalnienia neurotransmitera do szczeliny synaptycznej w wyniku potencjału czynnościowego

Więcej neurotransmitera → zwiększenie pobudzającego potencjału postsynaptycznego

**Osłabienie synaptyczne** - zahamowanie uwalniania neurotransmitera



# Plastyczność długotrwała

Plastyczność krótkotrwała nie wyjaśnia długotrwałych zmian plastycznych jakie występują w ludzkim mózgu w trakcie uczenia się.



# Długotrwałe wzmacnienie synaptyczne

*Long -term potentiation (LTP)*

LTP - długotrwałe wzmacnienie synaptyczne

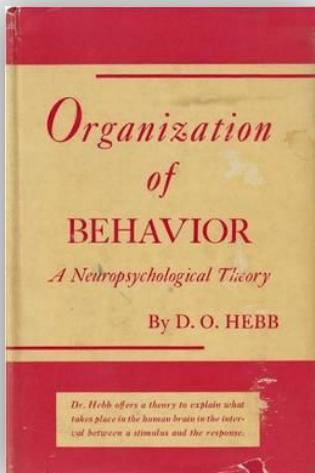
LTD - długotrwałe osłabienie synaptyczne

LTP i LTD zostało zaobserwowane w strukturach mózgu, takich jak:

- Hippocamp
- Kora nowa
- Mózdzek
- Ciało migdałowe i wiele innych

# Zasada Hebb'a i uczenie asocjacyjne

Skąd układ nerwowy "wie", które synapsy powinny być wzmacnione, a które osłabione?

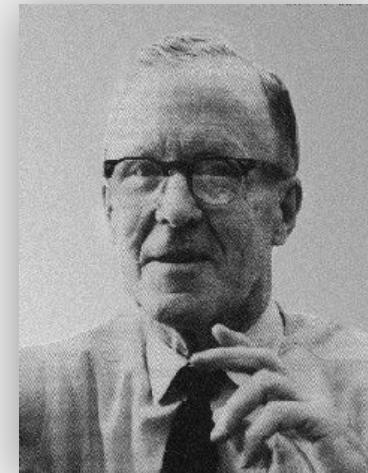


1949

Let us assume that the persistence or repetition of a reverberatory activity (or "trace") tends to induce lasting cellular changes that add to its stability....

**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.**

"Neurons that fire together wire together...  
... while neurons that fire out of sync, loose their link"

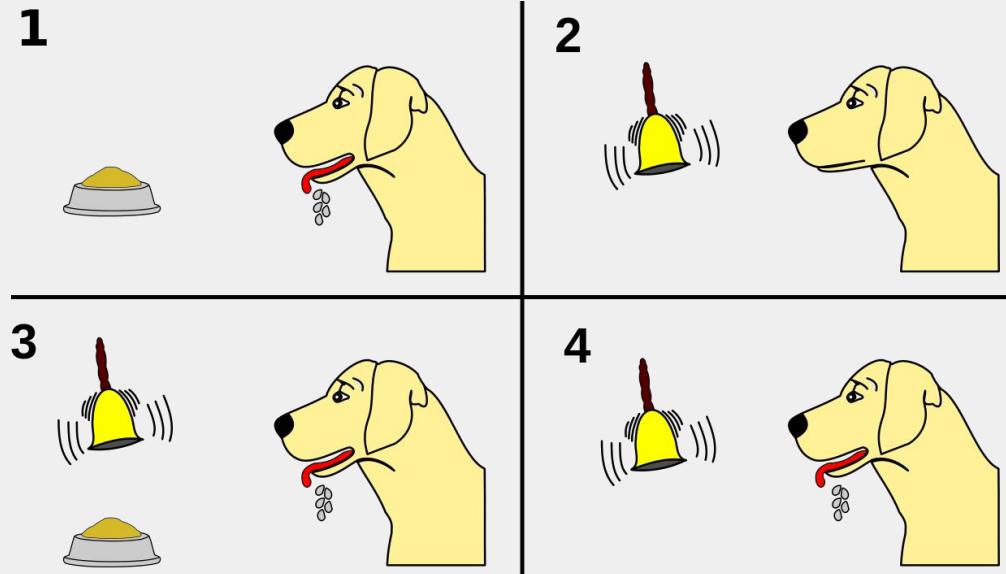


Donald Hebb

# Warunkowanie klasyczne

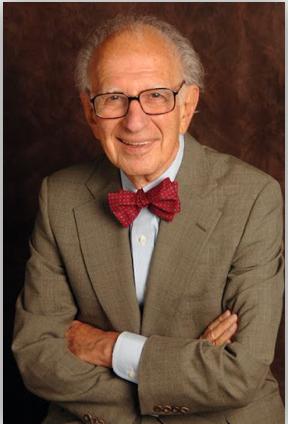


Ivan Pavlov, 1934



Eksperyment Pavlova

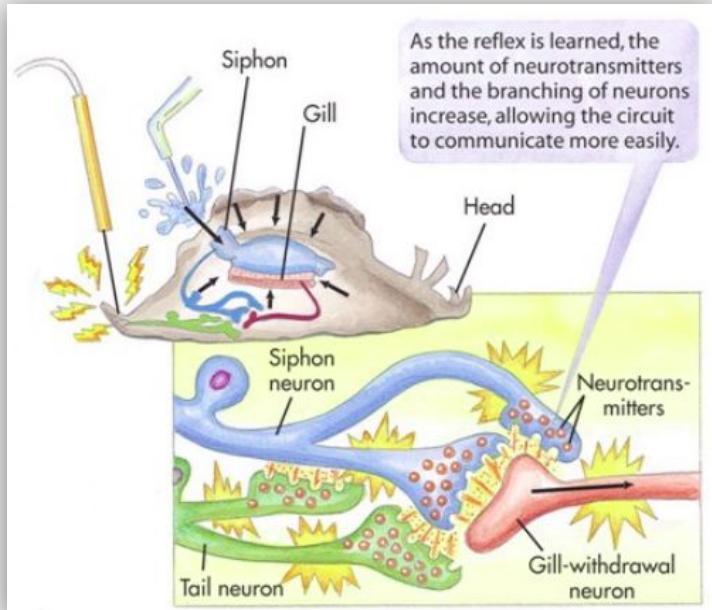
# Mechanizm powstania LTP



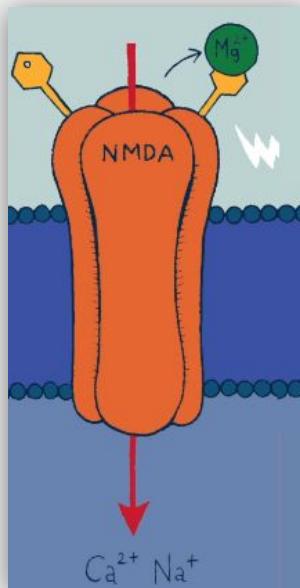
*Aplysia californica*



Eric Kandel,  
Nagroda Nobla z Fizjologii i  
Medycyny 2000



# LTP zależne od NMDA



NMDA wymaga dwóch ligandów do otwarcia: glutaminianu i glicyny + zmiany potencjału błony

Kiedy neuron jest w spoczynku, receptor jest blokowany przez jon magnezu

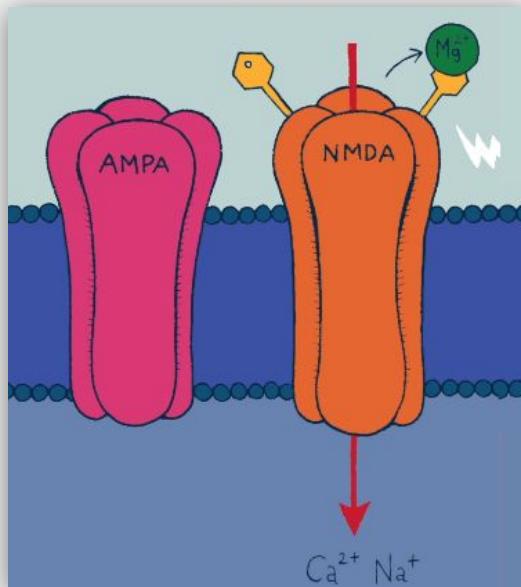
Kiedy neuron jest aktywny, jon magnezu jest usuwany, więc jest możliwość otwarcia kanału.

**Ale jak doprowadzić do depolaryzacji jeśli kanał jest zamknięty?**

# LTP zależne od NMDA

Musimy najpierw skorzystać z innego receptora glutaminianu - AMPA.

Receptory AMPA pozwalają na depolaryzację błony, ale nie wpuszczają kationów wapniowych.



NMDA wymaga dwóch ligandów do otwarcia: glutaminianu i glicyny + zmiany potencjału błony

Kiedy neuron jest w spoczynku, receptor jest blokowany przez jon magnezu

Kiedy neuron jest aktywny, jon magnezu jest usuwany, więc jest możliwość otwarcia kanału.

**Ale jak doprowadzić do depolaryzacji jeśli kanał jest zamknięty?**

# LTD

Powstaje w wyniku długiego okresu słabej stymulacji neuronu presynaptycznego, który nie prowadzi do powstania potencjału czynnościowego.

Nie-hebbowska wersja: **neuromodulatory** mogą zmniejszać siłę połączenia.

Móżdżek: LTD powstaje w wyniku silnej stymulacji synaptycznej

Hipokamp: powstaje w wyniku ciągłej, ale słabej stymulacji.

LTD jest wynikiem zmniejszenia się gęstości receptorów w komórce postsynaptycznej.



Piątek, 5 czerwiec, 18:00



Prof. Kay Tye | University of  
California, San Diego |  
Optogenetyka

Piątek, 12 czerwiec, 15:00



Prof. Timothy Lillicrap | Google Deep  
Mind, University College London  
Sztuczna inteligencja i neurobiologia



<https://www.worldwideneuro.com/>