

# ΕΡΓΑΣΙΑ ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΕΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑ

## Neuromodulatory signaling contributing to the encoding of aversion

Cheng-Hsi Wu

Léa Camelot

Salvatore Lecca

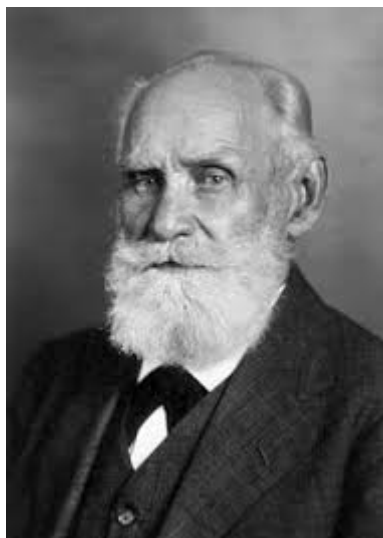
Manuel Mameli

Η συμμετοχή της νευρορυθμιστικής σηματοδότησης  
στην κωδικοποίηση της αποστροφής

### ΟΜΑΔΑ 10

ΑΝΤΩΝΙΟΥ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

ΚΟΝΤΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ



## Εισαγωγή

Η πιο σημαντική προϋπόθεση για την επιβίωση ενός οργανισμού είναι η ικανότητα να αντιλαμβάνεται τις απειλές που ενέχει το περιβάλλον στο οποίο ζει ώστε να μπορεί να αποκρίνεται απέναντι σε αυτές λαμβάνοντας τις κατάλληλες αποφάσεις και επιτρέποντας την υιοθέτηση κατάλληλων συμπεριφορών. Αυτές οι συμπεριφορές είναι αποτέλεσμα σηματοδότησης μεταξύ εκτενών και πολύπλοκων νευρωνικών δικτύων στο κεντρικό νευρικό σύστημα τα οποία παρουσιάζουν μια πολύπλευρη πρόκληση για τις νευροεπιστήμες οι οποίες αποσκοπούν στην κατανόηση και την συσχέτιση αυτών των συμπεριφορών με τα δίκτυα αυτά. Η ενίσχυση ή η μείωση της επανάληψης ορισμένων συμπεριφορών βασίζεται στην ενεργοποίηση κέντρων ανταμοιβής και τιμωρίας αντίστοιχα. Η εξισορρόπηση και η σωστή λειτουργία αυτών πολύπλοκων κυκλωμάτων απαιτεί εκτός από την συμμετοχή της γρήγορης μετάδοσης του σήματος (συναπτικής νευροδιαβίβασης που περιλαμβάνει την απελευθέρωση νευροδιαβιστών στην συναπτική σχισμή) και την συμμετοχή εξειδικευμένων μορίων που ονομάζονται νευρορυθμιστές-νευροτροποποιητές τα οποία διαμορφώνουν την δραστηριότητα νευρωνικών κυκλωμάτων ελεγχοντας τον τρόπο απόκρισης των νευρώνων σε ορισμένα σήματα, τον ρυθμό παραγωγής δυναμικών τους και πολλές άλλες πτυχές που συμβάλλουν σε διαδικασίες όπως η μνήμη η μάθηση και η πλαστικότητα. Ένα ανερχόμενο πεδίο έρευνας είναι οι συμπεριφορές αποστροφής (aversion) δηλαδή της υποκειμένης κατάστασης αρνητικού συναισθηματικού σθένους (valance) οι οποίες είναι κρίσιμες για την διαφυγή του υποκειμένου από μια ενοχλητική-επικίνδυνη κατάσταση.

Τα πειράματα εξακρίβωσης της συσχέτισης μεταξύ αυτών των νευρωνικών δικτύων με τις προαναφερθείσες συμπεριφορές βασίζονται σε ένα γνωστό μοντέλο της ψυχολογίας την εξαρτημένη μάθηση. Αυτό περιλαμβάνει την μετατροπή ενός ουδέτερου ερεθίσματος (δηλαδή ενός ερεθίσματος που αρχικά δεν προκαλεί κάποια αντίδραση στο υποκείμενο) σε ένα εξαρτημένο συσχετίζοντας το με κάτι που προκαλεί αποδεδειγμένα κάποια αντίδραση. Αυτό το μοντέλο αναπτύχθηκε από τον Ιβάν Παβλόφ με το κλασικό πείραμα με την σιελόρροια στους σκύλους. Η θεωρία του ωστόσο επεκτείνεται και στις πτυχές της αποστροφής όπου κατά τα πειράματα τα υποκείμενα όταν εκτείθονταν σε ορισμένους στρεσογόνους παράγοντες (π.χ. ηλεκτροσοκ) που είχαν συσχετιστεί με ουδέτερα ερεθίσματα (πχ χτύπημα κουδουνιού) τείναν να παγώνουν δηλαδή να σοκάρονται στο σημείο που δεν μπορούσαν να μετακινηθούν ακόμη και απουσία του πραγματικού στρεσογόνου ερεθίσματος. Το μοντέλο διερύνθηκε από τον B. F. Skinner ο οποίος περιέγραψε την συντελεστική εξαρτημένη μάθηση κατά την οποία η απομάκρυνση του υποκειμένου (εκούσια δράση) από κάτι που του προκαλεί κάποια ενόχληση προκαλεί θετική αίσθηση και άρα ενεργοποιεί κέντρα ανταμοιβής τα οποία θα ενισχύσουν την

συμπεριφορά αυτή κάνοντας την πιο ευπροσάρμοστη στο μέλλον (negative reinforcement).

## *Περίληψη*

Η ταχεία και ακριβής αποκωδικοποίηση των ερεθισμάτων αρνητικού σθένους (όπως ο πόνος ή η απειλή) ενεργοποιεί συμπεριφορές ζωτικής σημασίας για την επιβίωση, όπως η άμυνα και η αποφυγή (αποστροφή).

Η σύγχρονη νευροεπιστήμη, αξιοποιώντας τρωκτικά μοντέλα, έχει αποκαλύψει τη μεγάλη σημασία της λειτουργίας κυτταροειδικών νευρώνων (cell-type specific neurons) που συμμετέχουν στα εγκεφαλικά δίκτυα τα οποία κωδικοποιούν την αποστροφή, καθώς και τις επακόλουθες στρατηγικές συμπεριφοράς του οργανισμού.

Εντός αυτών των δικτύων, οι νευρορυθμιστές ασκούν καθοριστική επίδραση: Επηρεάζουν την διεγερσιμότητα των κυττάρων, προσαρμόζουν την ταχεία συναπτική νευροδιαβίβαση, και ρυθμίζουν τη νευρωνική πλαστικότητα, διαμορφώνοντας τελικά τη συμπεριφορά.

Η παρούσα ανασκόπηση έχει ως στόχο να παρουσιάσει τα σύγχρονα ευρήματα σε δύο κύριες θεματικές ενότητες:

1. Προσδιορισμός Νευρωνικών Κυκλωμάτων: Θα συζητηθούν ευρήματα που προκύπτουν από την αξιοποίηση πρωτοπόρων νευροτεχνολογιών για τον ακριβή προσδιορισμό των νευρωνικών κυκλωμάτων που εμπλέκονται στην επεξεργασία της αποστροφής.
2. Δυναμική των Νευροτροποποιητών: Θα περιγραφεί λεπτομερώς η χωρική και χρονική δυναμική (δηλαδή, το πού και το πότε) της απελευθέρωσης νευρορυθμιστών και νευροπεπτιδίων εντός αυτών των κυκλωμάτων, ως άμεση απόκριση στα ερεθίσματα αποστροφής.

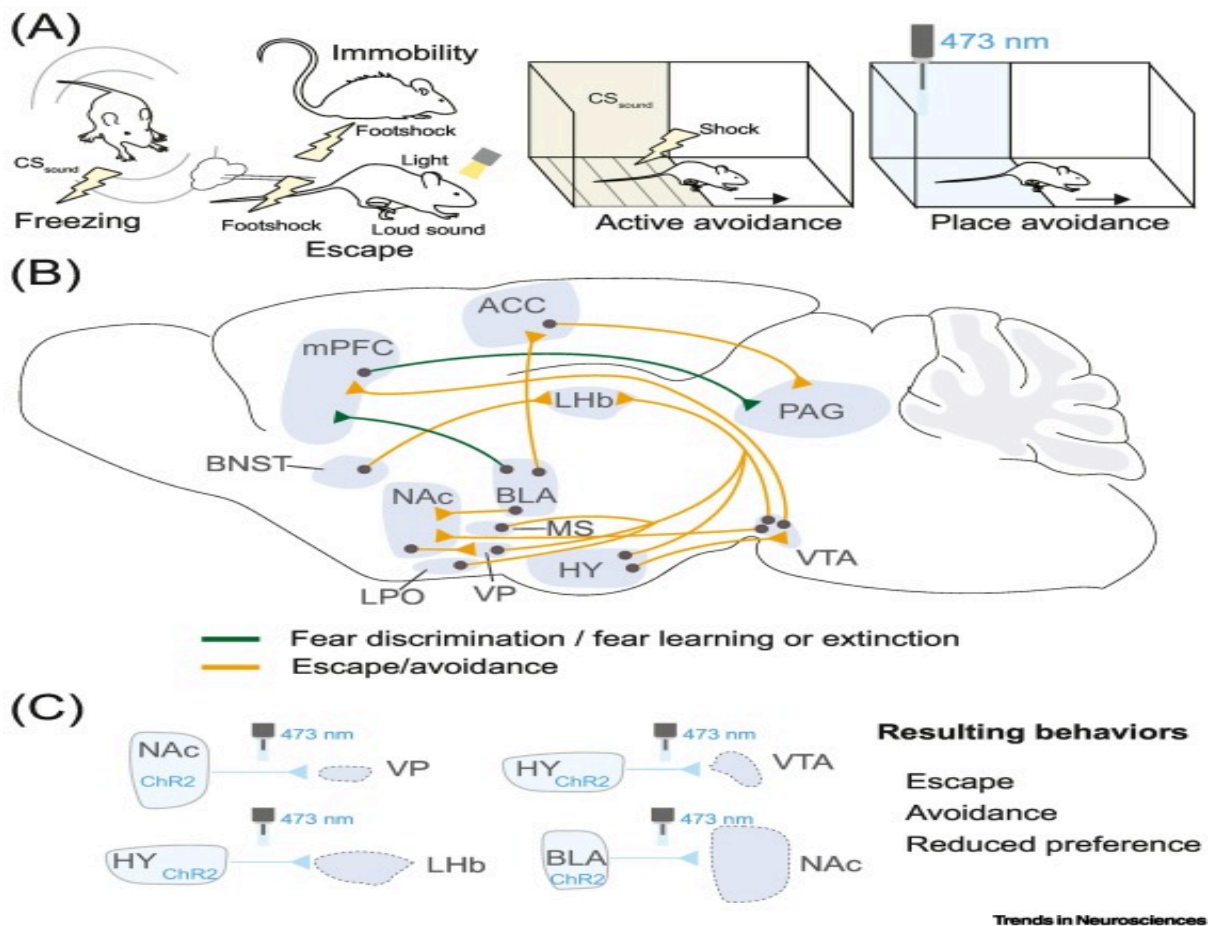
## *Αποκωδικοποίηση της αποστροφής στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ)*

Μεταξύ των ειδών , έχει αναπτυχθεί μια ποικιλία συμπεριφορών με σκοπό την αποφυγή απειλών και βελτιστοποίηση των στρατηγικών για την επιβίωση και την ευημερία. Αυτή η θεμελιώδης βιολογική ανάγκη βασίζεται σε ακριβής δίκτυα μέσα στο κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) τα οποία οργανώνουν χωρικές και χρονικές συμπεριφορές για την προσαρμογή στην εκάστοτε κατάσταση. Τα παραπάνω τα ορίζουμε ως κωδικοποίηση της αποστροφής. Περιβαλλοντικά ερεθίσματα η συναισθηματικές καταστάσεις με αρνητικό σθένος (π.χ. απειλές , απογοήτευση ) είναι υπεύθυνες για τις αρνητικές επιδράσεις, επηρεάζουν την λήψη αποφάσεων και προωθούν την μάθηση. Αυτό με την σειρά του οδηγεί σε μια αλληλουχία συμπεριφορικών αποτελεσμάτων όπως η απομάκρυνση και η αποφυγή που συνεισφέρουν **στην διατήρηση της εξελικτικής αρμοστικότητας του υποκειμένου** ? . Σημαντικά η παρεμπόδιση της κωδικοποίησης της αποστροφής είναι ένα χαρακτηριστικό πολλών σημαντικών ψυχιατρικών διαταραχών όπως η κατάθλιψη και ο εθισμός. Για τους παραπάνω λόγους είναι απαραίτητο για τις νευροεπιστήμες να γίνει κατανοητή η κωδικοποίηση συμπεριφορών αποστροφής .

Σε αυτήν την ανασκόπηση αρχικά προσφέρεται μια οπτική της βιβλιογραφίας που έχει αποκτηθεί από μελέτες πάνω σε αρουραίους και ποντίκια , σε νευρωνικά κέντρα που συμμετέχουν στην αποκωδικοποίηση της αποστροφής , και στην συνέχεια γίνεται περιγραφή του πως η δυναμική των νευροτροποποιητικών συστημάτων συμμετέχει σε αυτή την διαδικασία αποκωδικοποίησης.

## *Νευρωνικά κέντρα αποστροφικών συμπεριφορών*

Τα αποστροφικά ερεθίσματα έχουν <sup>μ</sup> μεγάλη σημασία στην πρόκληση συμπεριφορών όπως, αποφυγή **έντονης φώτισης** , έντονου ήχου , η και ακραίων θερμοκρασιών , αποφυγή των θηρευτών , η το σοκ που προκαλείται από την αντιμετώπιση κοινωνικών και περιβαλλοντικών απειλών(εικόνα 1Α). Αυτές οι ιδιαίτερες στρατηγικές συμπεριφοράς βασίζονται σε συγκεκριμένα σημεία του εγκεφάλου τα οποία στρατολογούνται όταν τα πειραματόζωα βιώνουν διάφορα αποστροφικά ερεθίσματα. Παρακάτω θα αναλυθούν συγκεκριμένα τμήματα του εγκεφάλου που επεξεργάζονται την πληροφορία της αποστροφής και μεσολαβούν στην σωματοποίηση(δηλαδή την πραγματοποίηση) των επακόλουθων συμπεριφορών(εικόνα 1Β,Σ)



Trends in Neurosciences

Εικόνα 1. Αποστροφικές συμπεριφορές σε τρωκτικά και τα υποκείμενα νευρωνικά τους κυκλώματα. (A) Χρησιμοποιούνται διάφορα παραδείγματα για τη μελέτη της αποστροφής σε τρωκτικά, συμπεριλαμβανομένης της έκθεσης σε ηλεκτροσόκ που οδηγεί σε διαφυγή ή ακινησία, της έκθεσης σε εξαρτημένο ερέθισμα (CS) – ηλεκτροσόκ που οδηγεί σε φόβο/πάγωμα (freezing), των δυνατών ήχων ή του αποστροφικού φωτός που οδηγούν σε διαφυγή, της ενεργής αποφυγής που μεσολαβείται από CS-ηλεκτροσόκ, και της αποστροφής τύπου που καθοδηγείται από οπτογενετική (B) Οι αποστροφικές συμπεριφορές διαμορφώνονται μέσω πολύπλοκων δικτύων του εγκεφάλου. Οι κύκλοι και τα τρίγωνα αντιπροσωπεύουν τις ανοδικές περιοχές (upstream regions) και τους καθοδικούς στόχους (downstream targets), αντίστοιχα. Οι συνδέσεις και τα χρώματα κώδικα υποδεικνύουν προβολές που εμπλέκονται σε διαδικασίες διαφυγής/αποφυγής ή φόβου. (C) Αντιπροσωπευτικά παραδείγματα χειρισμών κυκλωμάτων με οπτο-καθοδήγηση (opto-guided circuit manipulations) χρησιμοποιώντας διεγερτικές οψίνες (π.χ., channelrhodopsin 2, ChR2) που ρυθμίζουν τις αποστροφικές συμπεριφορές σε ποντίκια.

Συντομογραφίες : ACC : πρόσθιος φλοιός προσαγωγίου (anterior cingulate cortex) BLA: βασιοπλάγια αμυγδαλή (basolateral amygdala) BNST κλινοειδής πυρήνας της τελικής ταινίας (bed nucleus of the stria terminalis) HY : υποθάλαμος (hypothalamus) LHB : πλευρική ηνία (lateral habenula) LPO: πλάγια προοπτική περιοχή (lateral preoptic area) mPFC: μέσο προμετωπιαίος φλοιός (medial prefrontal cortex) MS: μεσος πυρήνας του διαφράγματος (medial septal nucleus) NAc: επικλινής πυρήνας (nucleus accumbens) PAG: περιυδραγωγός φαιά ουσία (periaqueductal grey) VP: κοιλιακό ωχρό σφαίρα (ventral pallidum) VTA: κοιλιακή καλυπτική περιοχή (ventral tegmental area)

## Ο φλοιός

Ο εγκεφαλικός φλοιός, τόσο στους ανθρώπους όσο και στα τρωκτικά, λειτουργεί ως κεντρική δομή που επεξεργάζεται τις αισθητικές, συναισθηματικές και γνωστικές πτυχές της αποστροφής. Για παράδειγμα, οι νευρώνες του Πρόσθιου Φλοιού του Προσαγωγίου (ACC) επεξεργάζονται ταυτόχρονα τις εμπειρίες που σχετίζονται με τον πόνο και με τη γενική αποστροφή. Κατά συνέπεια, η νευρωνική δραστηριότητα του ACC σχετίζεται άμεσα με συμπεριφορές όπως η αποφυγή και η υπερευαισθησία μετά από έκθεση σε επιβλαβή ερεθίσματα.

Παρατηρήσεις σε ποντίκια, χρησιμοποιώντας **τεχνικές χειρισμού κυκλωμάτων**, έδειξαν ότι οι προβολές (συνδέσεις) του ACC προς τις ραχιοπλάγιες και πλάγιες περιοχές της Περιυδραγωγού Φαϊάς Ουσίας (PAG) μεσολαβούν στις διαδικασίες μάθησης που συσχετίζουν αρχικά ουδέτερα ερεθίσματα με αποστροφικά και επώδυνα ερεθίσματα, μια διαδικασία που ορίζεται ως ενεργητική αποφυγή. Πράγματι, οι συμπεριφορές αποφυγής επηρεάζονται σε ένα μοντέλο χρόνιου πόνου, και αυτό συνοδεύεται από ενισχυμένη λειτουργία του υποδοχέα γλουταμινικού τύπου AMPA (AMPA) στις προβολές που προέρχονται από τη Βασιοπλάγια Αμυγδαλή (BLA) και καταλήγουν στον ACC. Επιπλέον, η **οπτογενετική σίγαση του ACC μειώνει τις αποκρίσεις σε επώδυνα ερεθίσματα**, υπογραμμίζοντας τον κομβικό του ρόλο στην επεξεργασία της αποστροφής. Το [7] --

Εκτός από τον πόνο, η αποστροφή μοιράζεται παρόμοιες νευρωνικές διαδικασίες με τον φόβο. Νευρωνικά σύνολα στον Μέσο Προμετωπιαίο Φλοιό (mPFC) των ποντικών κωδικοποιούν τον κίνδυνο και έχουν την ικανότητα να διακρίνουν μεταξύ διαφόρων τύπων απειλών. Επιπλέον, **διαφορετικοί υποπληθυσμοί νευρώνων στον mPFC συμβάλλουν στην κωδικοποίηση των αποστροφικών ερεθισμάτων και έτσι συνεισφέρουν στην διάκριση μεταξύ της αποφυγής και του φόβου**. Επομένως, η δυναμική κωδικοποίηση των αποστροφικών ερεθισμάτων από τον φλοιό υποστηρίζει τόσο ενστικτώδεις όσο και μαθημένες συμπεριφορές (Εικόνα 1 Β)

μ

!!!!

μ

μ

μ

μ

-

?

[6] -

?

?

## Η Κοιλιακή Καλυπτρική περιοχή (VTA)

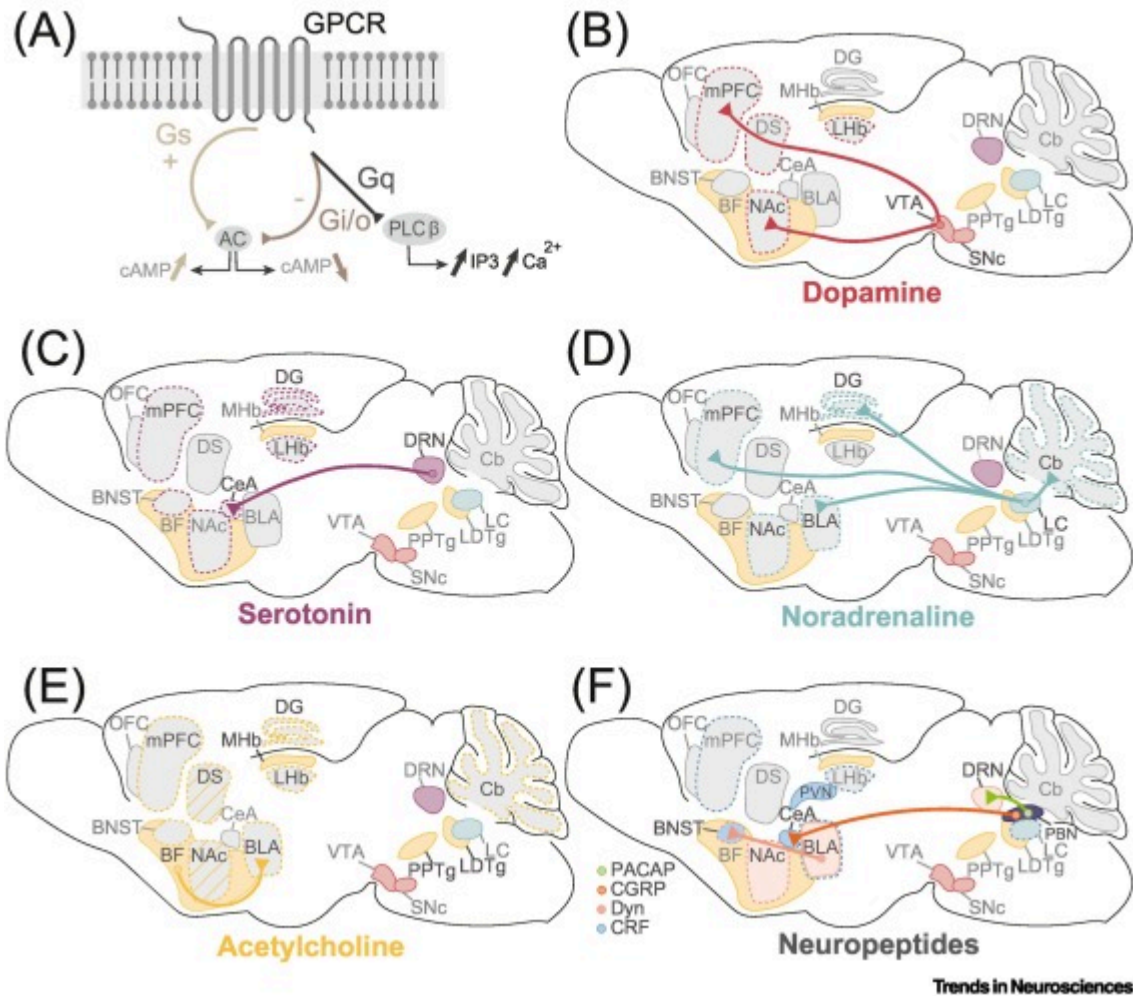
Η Κοιλιακή Καλυπτρική Περιοχή (VTA), που βρίσκεται στον μεσεγκέφαλο, αποτελεί έναν νευρωνικό κόμβο υψίστης σημασίας, καθώς περιέχει ντοπαμινεργικούς, GABAεργικούς και γλουταμινεργικούς νευρώνες και έχει την ικανότητα να κωδικοποιεί τόσο το θετικό όσο και το αρνητικό σθένος. Η λειτουργική ετερογένεια της VTA επιβεβαιώνεται από το γεγονός ότι η ενεργοποίηση διαφορετικών νευρωνικών πληθυσμών μέσα σε αυτήν προάγει αντίθετες συμπεριφορικές αποκρίσεις: η φασική φωτοενεργοποίηση των ντοπαμινεργικών νευρώνων οδηγεί σε χωρική προτίμηση, ενώ η οπτογενετική ενεργοποίηση των GABAεργικών νευρώνων προκαλεί χωρική αποστροφή. Συμπληρωματικά, η μείωση της λειτουργίας των γλουταμινεργικών νευρώνων στη VTA ελαττώνει τις αποφάσεις αποφυγής που προκαλούνται από απειλή. Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζονται από παρατηρήσεις όπου το ηλεκτροσόκ διεγείρει τους υποδοχείς GABA ενώ ταυτόχρονα αναστέλλει τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες, ενώ τα αποστροφικά ερεθίσματα όσφρησης διεγείρουν τους γλουταμινεργικούς πληθυσμούς (συμπεριλαμβανομένου αυτών που συν-απελευθερώνουν ντοπαμίνη)

14-15 -

μ μ

-conditionned place aversion

Περαιτέρω πειράματα αποκάλυψαν ότι αυτή η συν-απελευθέρωση ντοπαμίνης από τους γλουταμινεργικούς νευρώνες της VTA προάγει τη χωρική αποφυγή, καθιστώντας σαφές ότι η VTA κωδικοποιεί την αποστροφή μέσω της συμβολής διακριτών νευρωνικών πληθυσμών. Αυτή η ετερογένεια είναι εμφανής και στο επίπεδο των προβολών : οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες που προβάλλουν στο έσω κέλυφος του Επικλινή Πυρήνα (NAc) εμφανίζουν φασική απελευθέρωση ντοπαμίνης ως απόκριση σε ηλεκτροσόκ, ενώ η απελευθέρωση στο πλάγιο κέλυφος λαμβάνει χώρα κατά την αποκωδικοποίηση της ανταμοιβής. Επιπλέον, η πλαστικότητα των ντοπαμινεργικών νευρώνων της VTA που προβάλλουν στον Μέσο Προμετωπιαίο Φλοιό καθοδηγείται από αποστροφικά ερεθίσματα. Τέλος, η οπτική ενεργοποίηση των διεγερτικών νευρώνων του υποθαλάμου οι οποίοι συνάπτονται με ντοπαμινεργικούς νευρώνες προκαλεί αποστροφή χώρου, με το σήμα αυτό να τερματίζεται στο μέσο τμήμα του κοιλιακού κελύφους του NAc. Συνεπώς, η VTA ενσωματώνει και στέλνει αποστροφικά σήματα μέσω διαφόρων νευρωνικών πληθυσμών και μηχανισμών, συμβάλλοντας καθοριστικά στις επακόλουθες συμπεριφορές αποστροφής.



Εικόνα 2. Νευροτροποποιητικά εγκεφαλικά κυκλώματα που εμπλέκονται στην επεξεργασία της αποστροφής. (Α) Δομή και λειτουργία του GPCR. (Β) Κύριοι ντοπαμινεργικοί πυρήνες (κόκκινο) και παραδείγματα των προβολών τους που σχετίζονται με την αποστροφή (κόκκινες γραμμές). (C) Κύριοι πυρήνες σεροτονίνης (μωβ). (D) Κύριοι πυρήνες νοραδρεναλίνης (κυανό). (E) Κύριοι πυρήνες ακετυλοχολίνης (κίτρινο). Οι ρίγες αντιπροσωπεύουν τοπικά κυκλώματα ενδιάμεσων νευρώνων (interneuron circuits) που εμπλέκονται στην αποστροφή. (F) Παράγοντας απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης (CRF, μπλε), Δυνορφίνη (Dyn, ροζ) και η ανατομική οργάνωση του παραβραχίου πυρήνα (PBN, σκούρο μπλε). Οι περιοχές του εγκεφάλου με ομοιόμορφο χρώμα αντιστοιχούν σε σημαντικά νευροδιαμορφωτικά συστήματα. Στα (B–F), οι διακεκομμένες χρωματιστές περιοχές αντιπροσωπεύουν δομές που λαμβάνουν προβολές από αυτά τα κέντρα. Τα βέλη απεικονίζουν νευροδιαμορφωτικές οδούς που σχετίζονται με την αποστροφή για κάθε νευροδιαμορφωτή. Οι ανοιχτόχρωμες γκρι περιοχές χρησιμεύουν ως ανατομικά ορόσημα των περιοχών του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην αποστροφή. Συντομογραφίες : AC : Αδενυλική Κυκλάση (Adenylate Cyclase) BF : Βασικός Πρόσθιος Εγκέφαλος (Basal Forebrain) BLA : Βασιοπλάγια Αμυγδαλή (Basolateral Amygdala) BNST : κλινωειδής Πυρήνας της Τελικής Ταινίας (Bed Nucleus of the Stria Terminalis) Cb : Παρεγκεφαλίδα Cerebellum CeA : Κεντρική Αμυγδαλή (Central Amygdala) DG : Οδοντωτή Έλικα (Dentate Gyrus) DRN : Ραχιαίος Πυρήνας της Ραφής (Dorsal Raphe Nucleus) DS : Ραχιαίο Ραβδωτό Σώμα (Dorsal Striatum) GPCR : Υποδοχέας Συζευγμένος με G Πρωτεΐνη (G protein-coupled receptor) Gs/Gq/Gio : Πρωτεΐνες G (G proteins) IP3 : Τριφωσφορική Ινοσιτόλη (Inositol Trisphosphate) LC : Υπομέλας Τόπος (Locus Coeruleus) LDTg : Πλάγιο Ραχιαίο Καλυπτρική περιοχή (Laterodorsal Tegmentum) MHb : Μέση γνία (Medial Habenula) mPFC : Μέσος Προμετωπιαίος

Φλοιοός (Medial Prefrontal Cortex) NAc : Επικλινής Πυρήνας (Nucleus Accumbens) PBN :  
Παραβραχιόνιος Πυρήνας (Parabrachial Nucleus) PLC-β : Φωσφολιπάση β (Phospholipase β) PVN :  
Παρακοιλιακός Πυρήνας του Θαλάμου (Paraventricular Nucleus of the Thalamus) SNc : Μέλανα  
Ουσία (Substantia Nigra compacta) VTA : Κοιλιακή Καλυπτρική περιοχή (Ventral Tegmental Area)

## *Επικλινής πυρήνας*

Ο Επικλινής Πυρήνας (NAc), διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην επεξεργασία της αποστροφής και της ανταμοιβής, κυρίως μέσω των GABAεργικών ενδιάμεσων ακανθωτών νευρώνων του ραβδωτού σώματος (MSNs). Αυτοί οι νευρώνες εκφράζουν είτε τον υποδοχέα ντοπαμίνης 1 (D1R) είτε τον 2 (D2R) και συνάπτονται εκτεταμένα με ντοπαμινεργικούς νευρώνες, με τις συνάψεις τους στον μεσεγκέφαλο να ελέγχουν τόσο την αποστροφή όσο και την επιβράβευση. Συγκεκριμένα, ταυτόχρονες καταγραφές της απελευθέρωσης ντοπαμίνης στο μέσο κοιλιακό κέλυφος του NAc, χρησιμοποιώντας τον αισθητήρα dLight κατά τη διάρκεια αποστροφικής εξαρτημένης μάθησης σε ποντίκια, αποκάλυψαν απελευθέρωση ντοπαμίνης ως απόκριση σε απροσδόκητα και προβλεπόμενα αποστροφικά ερεθίσματα. Σε συμφωνία με αυτό, η νευρική δραστηριότητα των D1R νευρώνων του NAc που προβάλλουν στην κοιλιακή ωχρά σφαίρα αυξάνεται ως απόκριση σε αποστροφικά ερεθίσματα (όπως μια ριπή αέρα), ενώ η οπτογενετική ενεργοποίηση αυτής της οδού προκαλεί σημαντική χωρική αποστροφή. Τα ευρήματα αυτά καταδεικνύουν σαφώς τον ρόλο του NAc στην επεξεργασία τόσο των απρόβλεπτων όσο και των μαθημένων αποστροφικών ερεθισμάτων, τα οποία είναι ζωτικής σημασίας για τη δημιουργία συμπεριφορών διαφυγής και αποφυγής.

## *Κοιλιακή ωχρά σφαίρα (VP)*

Η κοιλιακή ωχρά σφαίρα αποτελεί μέρος των βασικών γαγγλίων και περιέχει πολλούς ξεχωριστούς νευρωνικούς πληθυσμούς καθένας από τους οποίους ελέγχει με διαφορετικό τρόπο συμπεριφορές που σχετίζονται με την αποστροφή. Πράγματι μελέτες που έχουν γίνει σε τρωκτικά έχουν δείξει ότι ο μεγάλος αυτός πληθυσμός διαφορετικών νευρώνων καθώς και το δίκτυο συνδέσεων που σχηματίζουν συμβάλλει στην πραγματοποίησή, με μεγάλη ακρίβεια συμπεριφορών αποστροφής. Οι νευρώνες στην κοιλιακή ωχρά σφαίρα που συμβάλλουν σε αυτές τις συμπεριφορές χωρίζονται σε δύο κατηγορίες : τους GABAεργικούς οι οποίοι προωθούν την κίνηση προς ελκυστικά ερεθίσματα , καταστέλλουν την κίνηση σε ερεθίσματα αποστροφής και τους γλουταμινεργικούς νευρώνες οι οποίοι λειτουργούν με αντίθετο τρόπο δηλαδή

προωθούν την αποφυγή απειλών ενώ ταυτόχρονα καταστέλλουν την κίνηση προς τα ελκυστικά ερεθίσματα. Ο μηχανισμός δράσης των γλουταμινεργικών νευρώνων (στις συμπεριφορές αποστροφής) βασίζεται στην ενεργοποίηση μακρινών GABA νευρώνων της κοιλιακής καλυπτρικής περιοχής προωθώντας την απελευθέρωση της ντοπαμίνης (απαραίτητη για την ενεργοποίηση εκούσιας κίνησης) στην μεσοκοιλιακή περιοχή του επικληνούς πυρήνα και τις επακόλουθες συμπεριφορές αποστροφής όπως αναφέρθηκε επάνω. Μια σωστή ισορροπία ανάμεσα τους είναι απαραίτητη για κωδικοποίηση της σωστής ανταπόκρισης σε καταστάσεις σύγκρουσης κινήτρων. Η νευρώνες της VP επεκτείνουν τους νευράξονες τους μεταξύ άλλων περιοχών κυρίως στον επιθαλαμική πλευρική ηνία η οποία όταν ενεργοποιηθεί συμβάλει σε πολλές διαδικασίες όπως η αποστροφική, δρα κατασταλτικά στα κέντρα ανταμοιβής και προωθεί την παθητική αντιμετώπιση (δηλαδή την αποφυγή επίλυσης του προβλήματος). Συμπερασματικά η κοιλιακή ωχρά σφαίρα συμβάλει στην επεξεργασία και την οργάνωση εξειδικευμένων αποστροφικών συμπεριφορών.

Πειράματα σε ποντίκια, χρησιμοποιώντας ενδοσκοπική απεικόνιση ασβεστίου για τη μέτρηση της νευρωνικής δραστηριότητας, έδειξαν ότι οι νευρώνες της BLA αυξάνουν τη διέγερσή τους άμεσα μόλις παρουσιαστεί ένα αποστροφικό ερέθισμα (σοκ). Το σημαντικότερο είναι ότι, κατά τη διάρκεια της μάθησης του φόβου, αυτοί οι νευρώνες μαθαίνουν να ανταποκρίνονται με την ίδια διέγερση και στα ερεθίσματα αναμονής (π.χ., έναν ήχο) πριν ακόμα εμφανιστεί το σοκ. Αυτό αποδεικνύει ότι η BLA δεν αντιδρά μόνο στον πραγματικό κίνδυνο, αλλά και κωδικοποιεί την πρόβλεψη της απειλής, υποστηρίζοντας την ύπαρξη συστημάτων «φόβος ενεργός/φόβος ανενεργός» (fear on-off systems). Αυτά τα συστήματα είναι απαραίτητα για την επιβίωση, καθώς επιτρέπουν στον οργανισμό να ενεργοποιεί αμυντικές συμπεριφορές (όπως το πάγωμα) όταν αναμένει μια επικείμενη απειλή.

## *Η Αμυγδαλή*

Η Αμυγδαλή, μία δομή που εντοπίζεται στην έσω κάτω πλευρά του κροταφικού λοβού μπροστά από τον ιππόκαμπο, είναι ευρέως αναγνωρισμένη για τον θεμελιώδη ρόλο της στην επεξεργασία ερεθισμάτων που προκαλούν φόβο και αποστροφή. Συμβάλλει καθοριστικά στην κωδικοποίηση των συναισθημάτων κατά τη διαδικασία απόκτησης, έκφρασης και εξάλειψης του φόβου. Οι συμπεριφορικές και φυσιολογικές εκδηλώσεις του φόβου βασίζονται στη νευρωνική επεξεργασία που λαμβάνει χώρα στη Βασιοπλάγια Αμυγδαλή (BLA), καθώς και στις άμεσες συνδέσεις της με την

Κεντρική Αμυγδαλή (CeA), ενώ σημαντικό ρόλο παίζουν και τα εσωτερικά δίκτυα όπου κυριαρχούν οι ανασταλτικοί νευρώνες.

Επιπλέον, η Αμυγδαλή προβάλλει στον υπερμεταιχμιακό και προμεταιχμιακό φλοιό (μέρη του Προμετωπιαίου Φλοιού), οι οποίοι ρυθμίζουν τη μάθηση και την εξάλειψη του φόβου. Στα τρωκτικά, οι προβολές της BLA στον Επικλινή Πυρήνα (NAc) ρυθμίζουν την ενεργητική αποφυγή (εκούσια δράση έναντι αποστροφικού ερεθίσματος, αντίθετη προς την παβλοφική αντίδραση φόβου) που προκαλείται από ηλεκτροσόκ. Η μελέτη της νευρωνικής δραστηριότητας της BLA σε τρωκτικά, χρησιμοποιώντας μικροσκοπική απεικόνιση ασβεστίου, αποκάλυψε ότι οι νευρώνες της αυξάνουν τη διέγερσή τους άμεσα μόλις εμφανιστεί ένα αποστροφικό ερέθισμα (σοκ). Το σημαντικότερο είναι ότι, κατά την εξαρτημένη μάθηση του φόβου, αυτοί οι νευρώνες μαθαίνουν να ανταποκρίνονται με την ίδια διέγερση σε ένα εξαρτημένο ερέθισμα (π.χ., ήχο) πριν εμφανιστεί το σοκ. Αυτό το εύρημα υποστηρίζει την ύπαρξη συστημάτων «φόβος ενεργός/φόβος ανενεργός» (fear on-off systems), τα οποία είναι απαραίτητα για την ενεργοποίηση αμυντικών συμπεριφορών (όπως το πάγωμα) όταν αναμένεται μια επικείμενη απειλή.

Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα αυτά οδηγούν στην άποψη ότι η BLA εγκαθιδρύει το συναισθηματικό σθένος σε όλα τα είδη τρωκτικών, με τις προβολές της στην CeA και τον NAc να καθορίζουν το αρνητικό και θετικό σθένος αντίστοιχα. Μάλιστα, τεχνικές επιλεκτικής διέγερσης των ετερόπλευρων προβολών BLA-NAc οδηγούν σε μειωμένη έκκριση ντοπαμίνης από τον NAc και κινητοποιούν την αποστροφική συμπεριφορά. Τελικά, τόσο τα ραχιαία εντοπισμένα κύτταρα στην Αμυγδαλή όσο και οι GABAεργικοί νευρώνες σωματοστατίνης αποκρίνονται στο συναισθηματικό σοκ και καθοδηγούν τη μάθηση που σχετίζεται με τις απειλές. Συμπερασματικά, διαφορετικοί νευρωνικοί πληθυσμοί σε ξεχωριστούς πυρήνες της Αμυγδαλής (ομάδες σωμάτων νευρώνων) επεξεργάζονται επιλεκτικά την πληροφορία αποστροφικών ερεθισμάτων, κάτι που είναι ζωτικής σημασίας για τη διαδικασία εκμάθησης του φόβου.

## Πλευρική ηνία

Η πλευρική ηνία (Lateral Habenula, LHb), ένας πυρήνας του επιθαλάμου που βρίσκεται πρόσθια της επίφυσης, ξεχωρίζει ως το κύριο κέντρο κωδικοποίησης διαφόρων αποστροφικών ερεθισμάτων. Δομείται από κυρίως γλουταμινεργικούς νευρώνες (projection neurons) με μεγάλους νευράξονες, οι οποίοι διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην κωδικοποίηση τόσο των έμφυτων όσο και των επίκτητων αποστροφικών συμπεριφορών. Η ενεργότητα της LHb αυξάνεται ως απόκριση σε ένα ευρύ φάσμα αποστροφικών ερεθισμάτων, όπως ο φόβος, ο πόνος, το στρες, η πικρή γεύση, το κλάμα νεογνών, οι ριπές αέρα και οι ορατές απειλές, παρατηρούμενη σε πρωτεύοντα (εκτός του ανθρώπου), τρωκτικά και ψάρια. Στα ποντίκια, αυτή η ενεργοποίηση προωθείται κυρίως από γλουταμινεργικούς νευρώνες που προβάλλουν από περιοχές όπως ο υποθάλαμος, τα βασικά γάγγλια και τις διαφραγματικές περιοχές. Ωστόσο, αυτές οι προβολές μπορούν και να αναστείλουν αποστροφικές συμπεριφορές μέσω απελευθέρωσης ενός νευροδιαβιβαστή ή μέσω συναπελευθέρωσης ενός νευροδιαβιβαστή και ενός νευροτροποποιητή/νευροπεπτιδίου. Μάλιστα, η οπτογενετική ενεργοποίηση των γλουταμινεργικών νευρώνων που προβάλλουν στην LHb προκαλεί απομάκρυνση από ένα συγκεκριμένο σημείο σε πραγματικό χρόνο. Επιπλέον, η διέγερση των νευρώνων της LHb λόγω αποστροφικών ερεθισμάτων έχει άμεσες επιπτώσεις σε μεταγενέστερα νευροτροποποιητικά συστήματα: σε ποντίκια και μαϊμούδες, αναστέλλει τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες στον μεσεγκέφαλο. Αυτή η αναστολή οφείλεται σε προβολές γλουταμινεργικών νευρώνων από την LHb στην ουρά της κοιλιακής καλυπτρικής περιοχής (RMTg). Η RMTg, ένας πυρήνας GABAεργικών νευρώνων, λειτουργεί ως το βασικό ανασταλτικό φρένο του ντοπαμινεργικού συστήματος του μεσεγκεφάλου. Η RMTg στη συνέχεια ελέγχει την αναστολή δύο νευροτροποποιητικών συστημάτων: τους νευρώνες ντοπαμίνης στον μεσεγκέφαλο (VTA) και τους σεροτονινεργικούς νευρώνες στον ραχιαίο πυρήνα της ραφής (DRN). Το τρισυναπτικό μονοπάτι (LHb–RMTg–VTA) έχει αναδειχθεί ως βασικό δίκτυο για την κωδικοποίηση της αποστροφής, το οποίο όχι μόνο οργανώνει στρατηγικές επιβίωσης αλλά αποτελεί και σημαντικό στόχο παρέμβασης στο πλαίσιο ψυχιατρικών διαταραχών.

## *Αναπάντητα ερωτήματα που αφορούν τα νευρωνικά δίκτυα της αποστροφής*

Τα εγκεφαλικά δίκτυα που αναλύθηκαν παραπάνω συνεργάζονται για την κωδικοποίηση διαφόρων πτυχών της αποστροφής και επιτρέπουν την διαμόρφωση κατάλληλων συμπεριφορών. Τα σημεία του εγκεφάλου που αναφέρθηκαν και συμμετέχουν στο μονοπάτι σηματοδότησης της αποστροφικής συμπεριφοράς σχετίζονται με μηχανισμούς νευροτροποποίησης. Αυτά τα σημεία δεν δρουν μόνα του αλλά είναι συνδεδεμένα και ενσωματωμένα σε πολύπλοκα δίκτυα. Μελέτες συμπεριφοράς ζώων (ηθολογικές μελέτες) και ταυτόχρονες μετρήσεις νευρωνικής δράσης σε διάφορα τμήματα του εγκεφάλου θα μπορέσουν να συμβάλλουν στην περαιτέρω κατανόηση της κωδικοποίησης της αποστροφής και την διαλεύκανση των μηχανισμών των νευρωνικών δικτύων που κωδικοποιούν την αποστροφή. Ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς εμπεριέχει διαμεσολάβηση σηματοδότησης από νευροτροποποιητές και νευροπεπτίδια που συμμετέχουν στην βελτιστοποίηση εξειδικευμένων συμπεριφορών και που θα συζητηθεί παρακάτω.

## *Νευροτροποποιητικά συστήματα για την αποστροφή*

Αντίθετα με την γρήγορη και εντοπισμένη συναπτική νευροδιαβίβαση στην οποία μεσολαβεί το γλουταμικό και το GABA η νευροτροποποίηση περιλαμβάνει πιο αργή απελευθέρωση μορίων τα οποία δρουν κυρίως μέσω GPCRs (G-protein Coupled Receptors) και ο ρυθμός απελευθέρωσης τους γίνεται ανά εκατοντάδες ms. Οι κύριοι νευροτροποποιητές οι οποίοι εκκινούν αυτούς τους σηματοδοτικούς καταρρακτες κατά την απελευθέρωση τους είναι : ντοπαμίνη , σεροτονίνη , ακετυλοχολίνη , νοραδρεναλίνη. Η απελευθέρωση αυτών των μορίων διαμορφώνει τη γρήγορη νευροδιαβίβαση και ελέγχει την συναπτική πλαστικότητα (αναφέρεται στην ικανότητα των νευρώνων να δημιουργούν συνάψεις) τόσο σε προσυναπτικά όσο και σε μετασυναπτικά τμήματα τα οποία βρίσκονται μέσα σε νευρωνικά δίκτυα που επεξεργάζονται αποστροφικά ερεθίσματα. Παρακάτω θα αναλυθεί ο γενικότερος ρόλος των νευροτροποποιητών στην κωδικοποίηση της αποστροφής.

## Ντοπαμίνη

Οι νευρώνες ντοπαμίνης εντοπίζονται κυρίως στην Κοιλιακή Καλυπτική Περιοχή (VTA) και στη Μέλανα Ουσία (Substantia Nigra, SN), ασκώντας τη δράση τους μέσω των μεταβοτροπικών υποδοχέων D1-like (D1, D5) και D2-like (D2, D3, D4). Από πλευράς νευρωνικών δικτύων, οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες νευρώνουν περιοχές που σχετίζονται άμεσα με την αποστροφή, συμπεριλαμβανομένου του μέσου προμετωπιαίου φλοιού (mPFC), της αμυγδαλής και του επικλινούς πυρήνα (NAc), οι οποίοι φέρουν υψηλή συγκέντρωση υποδοχέων ντοπαμίνης. Διάφορες ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες (μελέτες που παρατηρούν την ενεργότητα του εγκεφάλου όταν αυτός αποκρίνεται σε διάφορες καταστάσεις) σε πρωτεύοντα, ποντίκια και αρουραίους έχουν αποκαλύψει ότι ξεχωριστοί πληθυσμοί νευρώνων ντοπαμίνης ενεργοποιούνται ως απόκριση σε μη αναμενόμενη ή επικείμενη τιμωρία. Ειδικότερα, νευρώνες ντοπαμίνης με πιο πλευρικό εντοπισμό μέσα στη Μέλανα Ουσία σε πρωτεύοντα (εκτός του ανθρώπου) αυξάνουν τη δραστηριότητά τους ως απόκριση σε αποστροφικά ερεθίσματα. Πρόσφατες μελέτες πάνω στη μονοκυτταρική ετερογένεια (single-cell heterogeneity αναφέρεται στην κατάσταση όπου κύτταρα του ίδιου είδους μπορεί να πραγματοποιούν διαφορετικές λειτουργίες και να εμφανίζουν διαφορετικές συμπεριφορές) και την εξειδίκευση των προβολών των νευρώνων που δρουν σε μεγάλη απόσταση του μεσεγκεφάλου έχουν αποκαλύψει σημαντικές ανατομικές και λειτουργικές διακρίσεις στους νευρώνες ντοπαμίνης της VTA που σχετίζονται με την αποστροφή. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η προβολή ντοπαμινεργικών νευρώνων της VTA στον μέσο προμετωπιαίο φλοιό: η ενεργοποίηση αυτού του μονοπατιού στα ποντίκια προκαλεί διεγερτικά μετασυναπτικά δυναμικά (EPSP τα οποία φέρουν το δυναμικό της μεμβράνης του μετασυναπτικού νευρώνα πιο κοντά στον ουδό) στον mPFC, προάγει τις επίκτητες συμπεριφορές αποφυγής και καθοδηγεί συμπεριφορές αποστροφής κατά τη διάρκεια συναγωνισμού διαφόρων ερεθισμάτων. Πέρα από τα μονοπάτια μεταξύ μεσεγκεφάλου και φλοιού, στρατηγικές βασισμένες σε ιούς για τη μελέτη της οργάνωσης και λειτουργίας νευρωνικών δικτύων αποκαλύπτουν ότι ξεχωριστοί ντοπαμινεργικοί νευρώνες της VTA που νευρώνουν τον επικλινή πυρήνα (NAc) καθορίζουν εάν η ντοπαμίνη πρόκειται να κωδικοποιήσει αποστροφικά ή θετικά συναισθήματα. Πράγματι, φθορίζοντες ανιχνευτές ντοπαμίνης σε συνδυασμό με τη φωτομετρία (η μέτρηση της έντασης του φωτός όπως αυτή γίνεται αντιληπτή από το μάτι) παρέχουν σαφή στοιχεία ότι η απελευθέρωση της ντοπαμίνης λαμβάνει χώρα στο έσω κέλυφος του NAc ως απόκριση σε κάποιο ενοχλητικό ερέθισμα (όπως τσίμπημα ουράς ή ηλεκτροσόκ). Συνεπώς, η ντοπαμίνη αποτελεί έναν κύριο ρυθμιστή των αποστροφικών συμπεριφορών σε αυτό το πολύπλοκο νευρωνικό σύστημα.

## Σεροτονίνη

Η σεροτονίνη παράγεται και απελευθερώνεται κατα κύριο λόγο από τον ραχιαίο πυρήνα της ραφής και από τον μέσο πυρήνα της ραφής όπου στα ποντίκια και στους αρουραίους προβάλλουν σε περιοχές που συμμετέχουν στην αποστροφική συμπεριφορά, συμπεριλαμβανομένου της αμυγδαλής του μέσου προμετωπιαίου φλοιού του υπόκαμπου και της πλευρική ηνίας. Πρωτοποριακά πειράματα εκθέτοντας αναισθητοποιημένους ποντικούς σε αποστροφικά ερεθίσματα αποκάλυψαν σταδιακές διεγέρσεις κατά μήκος ολόκληρου του πληθυσμού των νευρώνων του ραχιαίου πυρήνα της ραφής. Επακόλουθες μελέτες σε ποντίκια που περιλάμβαναν την τροποποίηση των σεροτονεργικών νευρώνων στο DRN υπέδειξαν ότι όντως οι νευρώνες αυτοί συμμετέχουν στην κωδικοποίηση και της αποστροφής και της επιβράβευσης. Συμπληρωματικά τεχνικές οπτικοποίησης μεμονωμένων νευρώνων στον DRN έδειξαν ότι διαφορετικά σύνολα νευρώνων αποκρίνονται σε ερεθίσματα που είναι αποστροφικά. Αυτές οι αποκρίσεις καθορίζονται από τους συνδυασμούς νευρώνων σεροτονίνης στις προβολές του DRN καθώς αυτοί που προβάλλουν στην αμυγδαλή ενεργοποιούνται από την τιμωρία. Τελικά χρησιμοποιώντας αισθητήρες σεροτονίνης που επιτρέπουν την παρατήρηση της απελευθέρωσης σεροτονίνης in vivo με υψηλή ακρίβεια και χωροχρονική ευκρίνεια αποδείχθηκε ότι η απελευθέρωση σεροτονίνης στις προβολές της ραφής σχετίζεται χρονικά με αποστροφικά βιώματα. Η συσχέτιση σεροτονίνης με τις αποστροφικές συμπεριφορές έχει πρόσφατα επεκταθεί και στην ασυναίσθητη μετάδοση συμπεριφορών μεταξύ του κοινωνικού πλαισίου των ποντικών (social contagion context). Ένα ποντίκι παρατηρητής που γίνεται μάρτυρας ενός μέλους του ίδιου είδους το οποίο υποβάλλεται σε αντίξοες συνθήκες μαθαίνει για τις απειλές ενώ ταυτόχρονα μπορεί να αναπτύξει αντίσταση σε μελλοντικές εμπειρίες. Σχετικά με το τελευταίο η σεροτονίνη απελευθερώνεται από τον ραχιαίο πυρήνα της ραφής στην πλευρική ηνία και αυτή η απελευθέρωση είναι χρονικά συσχετισμένη με τις αλληλεπιδράσεις τις οποίες ο παρατηρητής αναπτύσσει με το απειλούμενο άτομο ίδιου είδους, ως εκ τούτου το σύστημα σεροτονίνης διαμέσου των προβολών των ιδιοτήτων της σηματοδότησης του συμβάλει στην αποστροφή αλλά οι κυτταρικοί μηχανισμοί που διέπουν αυτές τις διαδικασίες επιδέχονται περαιτέρω μελέτη.

## *Νοραδρεναλίνη*

Η νοραδρεναλίνη είναι ένας νευροτροποποιητής που συμμετέχει σε ένα ευρύ φάσμα συμπεριφορών όπως ο ερεθισμός, η προσοχή, η μάθηση, η μνήμη ενώ μερικές μελέτες προτείνουν ότι συμβάλλει στην αποστροφή. Η νοραδρεναλίνη εκκρίνεται κυρίως από νευρώνες του υπομέλα τύπου LC (είναι μία ομάδα νευρώνων που βρίσκονται στην γέφυρα και παίζουν ρόλο στην ρύθμιση των αυτόνομων και των φυτικών δράσεων) ο οποίος νευρώνει διάφορες δομές συμπεριλαμβανομένου της βασεοπλευρικής αμυγδαλής, της παρεγκεφαλίδας καθώς και ενός μέρους του ιπποκάμπου που βρίσκεται στην ραχιαία πλευρά (dentate gyrus-οδοντωτή έλικα) και τον μέσο προμετωπιαίο φλοιό. Στα πρωτεύοντα και τους αρουραίους αποστροφικά ερεθίσματα όπως ριπές αέρα και ηλεκτροσόκ προκαλούν ενεργοποίηση του υπομέλα τύπου. Βιοασθητήρες που χρησιμοποιήθηκαν σε εγκεφάλους ποντικών αποκάλυψαν ότι η νοραδρεναλίνη απελευθερώνεται ως απόκριση σε αποστροφικά ερεθίσματα. Ειδικότερα οι συγκεντρώσεις νοραδρεναλίνης αυξάνονται μέσα στην αμυγδαλή, στον ιππόκαμπο, στον φλοιό και την παρεγκεφαλίδα κατά την διάρκεια αποστροφικών ερεθισμάτων όπως ηλεκτροσόκ. Επιπροσθέτως η απελευθέρωση νοραδρεναλίνης είναι συγχρόνισμενη με την ενεργότητα της βασεοπλευρικής αμυγδαλής κατά την κωδικοποίηση αποστροφικών σημάτων μία διαδικασία που απαιτεί β-αδρενεργικούς υποδοχείς. Τελικά οπτογενετική ενεργοποίηση των νευρώνων του υπομέλα τύπου προκαλεί αποστροφή χώρου σε πραγματικό χρόνο. Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν τον ρόλο της νοραδρεναλίνης στην επεξεργασία της αποστροφής αλλά τα καθοδικά δίκτυα καθώς και τα απαραίτητα κυτταρικά συστατικά παραμένουν άγνωστα.

## *Ακετυλοχολίνη*

Η ακετυλοχολίνη δρα μέσω ιοντοτροπικοί υποδοχέων και GPCR. Απελευθερώνεται από τον πρόσθιο εγκέφαλο, την σκελαιογεφυρική καλύπτρα, την πλευρική ραχιαία καλύπτρα και την μέση ηνία. Προβολές νευρώνων ακετυλοχολίνης από τις παραπάνω δομές νευρώνουν με την σειρά τους καθοδικές περιοχές όπως ο μέσος προμετωπιαίος φλοιός η αμυγδαλή, ο επικλινής πυρήνας, ο ιππόκαμπος και η πλευρική ηνία. Αυτό το δίκτυο ακετυλοχολίνης συμμετέχει στην μάθηση, την μνήμη και την προσοχή ωστόσο υπερβολική χολινεργική σηματοδότηση συμμετέχει στην κωδικοποίηση στρεσογόνων καταστάσεων και διαταραχών όπως η κατάθλιψη. Οι νευρώνες

ακετυλοχολίνης κατατάσσονται σε δύο ομάδες αυτούς που δρουν σε μεγάλες αποστάσεις και ενδονευρώνες που δρουν τοπικά , και αυτοί έχουν διαφορετική κατανομή κατα μήκος του εγκεφάλου.Στο ραβδωτό σώμα των πρωτεύοντων χολινεργικοί ενδονευρώνες ενεργοποιούνται ως απόκριση σε αποστροφικά και θετικά ερεθίσματα.Στον επικλινή πυρήνα των αρουραίων αποστροφικά ερεθίσματα οδηγούν αντίθετα σε ένα πολυφασικό μοτίβο απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης απο τοπικούς ενδονευρώνες μια διαδικασία στην οποία μπορεί να μεσολαβήσει η απελευθέρωση ουσίας P ( νευροδιαβιβαστής που απελευθερώνεται κατα την μετάδοση του πόνου). Επίσης χολινεργικοί νευρώνες στον προσθιο εγκέφαλο των ποντικών ανταποκρίνονται τόσο σε θετικά όσο και σε αποστροφικά ερεθίσματα.Σε συμφωνία με αυτά τα ευρήματα μονομερής αλλοιώσεις στις χολινεργικές προβολές του βασικού πυρήνα του πρόσθιου εγκεφάλου στην βασηοπλευρική αμυγδαλή μειώνουν την αντίδραση σοκ σε απόκριση στην οσμή ενός θηρευτή.Τελικά στους αρουραίους τα επίπεδα ακετυλοχολίνης όπως μετριούνται με την βοήθεια βιοαισθητήρων αυξάνονται σταδιακά κατά την έκθεση σε ριπές αέρα και αναμενόμενα ερεθίσματα στην πλευρική ηνία καθώς και στον μέσο προμετωπιαίο φλοιό και στον ιππόκαμπο κατα την διάρκεια ηλεκτροσόκ.Έτσι διακριτές ομάδες χολινεργικών νευρώνων σε διάφορες εγκεφαλικές δομές καθώς και σε ανεξάρτητα χολινεργικά μονοπάτια ίσως συμβάλλουν σε συγκεκριμένες πτυχές της κωδικοποίησης της αποστροφής.

## *Μια ανασκόπηση της λειτουργίας των νευροτροποποιητών στην αποστροφή*

Η πρόσφατη οριοθέτηση των κύριων σημείων κωδικοποίησης αποστροφής μέσα στα νευροτροποποιητικά συστήματα και η χρησιμοποίηση πρωτοποριακών τεχνολογιών ανοίγουν τον δρόμο για πιο ενδελεχή έρευνα στην ανατομία στην γενετική και στην λειτουργία των νευροτροποποιητών . Πρόοδος στην γενετική ποντικών που επιτρέπει την έκφραση της Cre-ρεκομπινάσης σύμφωνα με το μοντέλο έκφρασης νευροτροποποιητών έχουν αποβεί κρίσιμα στην κατανόηση κυττάρων και δικτύων που συμμετέχουν στην επεξεργασία της αποστροφής.Η κύρια πρόκληση του μέλλοντος θα είναι να προσδιοριστούν εξειδικευμένοι για τα μονοπάτια μοριακοί δείκτες οι οποίοι θα επιτρέπουν εξειδικευμένη στόχευση υποτύπων νευροτροποποιητών.Μελέτες που χτίζονται γύρω απο προσεγγίσεις μεταγραφομικής μπορεί να γεμίσουν το κενό και να αποκαλύψουν νέους μηχανισμούς για την απελευθέρωση συμπεριλαμβανομένης της αρχής συναπελευθέρωσης νευροτροποποιητών . Η κατανόηση των ξεχωριστών ρόλων των νευροτροποποιητών στην κωδικοποίηση της αποστροφής μπορεί να οδηγήσει σε πιο εξειδικευμένες

μελέτες στο πλαίσιο των διαταραχών του εγκεφάλου όπου όλα αυτά τα συστήματα συμβάλουν σε μια πληθώρα διαδικασιών.

Το κοινό μεταξύ των νευροτροποποιητών και των νευροπεπτιδίων είναι ότι η έκκριση γίνεται στον εξωκυττάριο χώρο και όχι αναγκαστικά στην συναπτική σχισμή έχοντας έτσι έναν πιο ευρύ στόχο υποδοχέων καθώς και ότι η σηματοδότηση μέσω GPCR και αυτό έχει ως αποτέλεσμα η σηματοδότηση τους να απαιτεί περισσότερο χρόνο από την συναπτική νευροδιαβίβαση. Επιπρόσθετα η συμπλήρωση της βιβλιογραφίας δείχνει ότι οι νευρώνες που απελευθερώνουν συνεργαστικά νευροδιαβιβαστές η /και νευροτροποποιητές μαζί με νευροπεπτίδια βρίσκονται κατά μήκος ολόκληρου του εγκεφάλου. παρακάτω αναλύονται πρόσφατα ευρήματα σχετικά με την δράση συστημάτων νευροπεπτιδίων απαραίτητα για την κωδικοποίηση της αποστροφής.

## *Νευροπεπτίδια για την επεξεργασία της αποστροφής*

Τα νευροπεπτίδια λειτουργούν σαν ρυθμιστές μέσα στο νευρικό σύστημα όπου επιτρέπουν την μοναδική αναδιαμόρφωση των νευρικών κυκλωμάτων που επηρεάζουν διάφορες συμπεριφορές. Ρυθμίζουν την δραστηριότητα των νευρικών δικτύων συνθέτονται και απελευθερώνονται από τους νευρώνες και έχουν αργό χρόνο δράσης αυτή η πεπτιδική σηματοδότηση συχνά συνυπάρχει με την κλασσική νευροδιαβίβαση. Τα νευροπεπτίδια και οι νευροδιαβιβαστές αποθηκεύονται σε ξεχωριστούς τύπους κυστιδίων : τα μικρά συναπτικά κυστιδια(SSVs) τα οποία αποθηκεύουν νευροδιαβιβαστές και είναι (LDCVs) πυκνά συσσωματωμένα στις συναπτικές απολήξεις και τα μεγάλα κυστιδια με πυκνό πυρήνα τα οποία είναι πιο αραιά κατανεμημένα αποθηκεύουν νευροπεπτίδια και τα απελευθερώνουν από τους άξονες τους δενδρίτες και το σώμα. Τα νευροπεπτίδια δρουν κυρίως μέσω GPCR και είναι κατανεμημένα με μεγάλη ετερογένεια σε όλο τον εγκέφαλο συμπεριλαμβανομένων των περιοχών που είναι ειδικές για την επεξεργασία αποστροφικών ερεθισμάτων. Παρακάτω θα αναλυθεί μια συγκεκριμένη ομάδα νευροπεπτιδίων που σχετίζονται ειδικά με την αποστροφή αυτά είναι ο παράγοντας απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης (CRF) που συντίθεται και απελευθερώνεται στον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου , η δυνορφίνη (dynorphin) ένα οπιοειδές πεπτίδιο το οποίο εκφράζεται από πολλούς ξεχωριστούς νευρωνικούς πληθυσμούς σε όλα τα δίκτυα που συμμετέχουν στην αποστροφή , το ενεργοποιητικό πολυπεπτίδιο της αδενυλικής κυκλάσης της υπόφυσης (PACAP) , και το πεπτίδιο που σχετίζεται με το γονίδιο της καλσιτονίνης (CGRP) , τα οποία και τα δύο εντοπίζονται σε περιοχές που γίνεται η κωδικοποίηση της αποστροφής και πρόσφατα προσδιορίστηκε η σημαντικότητα τους ως ρυθμιστές απόκρισης κινδύνου

## Παράγοντας απελευθέρωσης κορτικοτροπίνης

Ο παράγοντας απελευθέρωσης της κορτικοτροπίνης παράγεται κυρίως από νευρώνες στον παρακοιλιακό πυρήνα. Η απελευθέρωση του CRF συμμετέχει στην απόκριση στρες ενεργοποιώντας τον άξονα υποθαλάμου - υπόφυσης - επινεφριδίων μια διαδικασία που ξεκινά αφού τα ζώα έρθουν αντιμέτωπα με αποστροφικά ερεθίσματα. Οι νευρώνες που περιέχουν CRF δέχονται σήματα από ανοδικά δίκτυα που συμμετέχουν στην αποστροφή και μεταδίδουν σήματα σε καθοδικά δίκτυα που λαμβάνουν μέρος σε διάφορες συμπεριφορές. Για παράδειγμα οι νευρώνες CRF του παρακοιλιακού πυρήνα δέχονται σήματα του πλευρικού υποθαλάμου, του κλινοειδούς πυρήνα της τελικής ταινίας, της αμυγδαλής, της περιυδραγωγού φαιάς ουσίας, του παραβραχιονίου πυρήνα και του υπομέλα τόπου. Αυτοί οι νευρώνες δρουν μέσω δύο υποδοχέων των CRF1, CRF2 οι οποίοι εκφράζονται σε περιοχές που σχετίζονται με την κωδικοποίηση της αποστροφής όπως κοιλιακή καλυπτρική περιοχή (VTA), υποθάλαμο, υπομέλα τόπο, αμυγδαλή, μέσο προμετωπιαίο φλοιό και πλευρική ηνία. Στα ποντίκια οι νευρώνες CRF στον παρακοιλιακό πυρήνα ενεργοποιούνται μαζικά από αποστροφικά ερεθίσματα και αναστέλλονται από θετικά ερεθίσματα. η οπτογενετική ενεργοποίηση τους προκαλεί αποστροφή χώρου σε πραγματικό χρόνο, τονίζοντας τον ρόλο τους στην κωδικοποίηση αρνητικού σθένους. Μελέτες οπτικοποίησης ασβεστίου έχουν ξεκαθαρίσει την κατανόηση των μηχανισμών αυτών δείχνοντας ότι οι νευρώνες CRF του παρακοιλιακού πυρήνα σηματοδοτούν την επερχόμενη απειλή όπως παρατηρείται κατά την διάρκεια προσομοίωσης επίθεσης θηρευτή και τεστ στα οποία τα ποντίκια ακινητοποιούνται στην οροφή ενός κουτιού καθώς κρέμονται από την ουρά τους TST (TST ορίζεται ως μια δοκιμασία συμπεριφοράς που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της αντικαταθλιπτικής δράσης σε ποντίκια, όπου τα ποντίκια αιωρούνται από τις ουρές τους και μετριέται ο χρόνος που παραμένουν ακίνητα με τη μειωμένη ακινησία να υποδεικνύει πιθανές αντικαταθλιπτικές επιδράσεις), όπου η ενεργοποίηση των νευρώνων CRF του παρακοιλιακού πυρήνα προείχε της απόδρασης ή έντονης κινητικότητας του ποντικιού.

Εκτός του παρακοιλιακού πυρήνα οι νευρώνες που περιέχουν CRF στον κλινοειδή πυρήνα της τελικής ταινίας έχει δειχθεί ότι η λειτουργία τους είναι συνδεδεμένη με αποστροφικά συμβάντα όπως στρες που προκαλείται από περιορισμό, οσμή θηρευτή και ηλεκτροσοκ. Επίσης σημαντικό είναι ότι οι νευρώνες CRF του κλινοειδούς πυρήνα της τελικής ταινίας παρουσιάζουν μοτίβα ενεργοποίησης που είναι φυλοεξαρτώμενα τα οποία επηρεάζουν την αντίληψη του πόνου καθώς και συμπεριφορές που επάγονται από τον πόνο διαφορετικά στα θηλυκά και τα αρσενικά ποντίκια. Μαζί αυτά τα ευρήματα περιγράφουν την πολυπλοκότητα του συστήματος

CRF κατα την κωδικοποίηση της αποστροφής. Όμως ακριβής και χρονο-ευαίσθητες μετρήσεις της απελευθέρωσης CRF έχουν μόνο πρόσφατα αρχίσει να χρησιμοποιούνται. Η σύγχρονη ανάπτυξη ενός βιοαισθητήρα που μιμείται τον CRF1 προσφέρει ένα σημαντικό εργαλείο για την χαρτογράφηση πεπτιδικής απελευθέρωσης in-vivo και αυτό ανοίγει νέες οδούς προς την εξακρίβωση του ρόλου του CRF στην κωδικοποίηση της αποστροφής.

## *Δυνορφίνη*

Ένα σημαντικό νευροπεπτίδιο που συμμετέχει στην επεξεργασία της αποστροφής είναι το οπιοειδές δυνορφίνη. Όπως και με τον CRF ενεργοποίηση του κύριου υποδοχέα για την δυνορφίνη, του κ-οπιοειδούς υποδοχέα (KOR), ενισχύει την αποστροφή χώρου στα τρωκτικά και την δυσφορία στους ανθρώπους. Η δυνορφίνη απελευθερώνεται ως απόκριση σε στρεσογόνους παράγοντες και δρα μέσω της ενεργοποίησης των KOR η οποία είναι συζευγμένη με σηματοδοτικό καταρράκτη στον οποίο συμμετέχει  $G_{\alpha 1}$  πρωτεΐνη. Πειράματα λειτουργικότητας και φαρμακολογίας έδειξαν ότι οι συμπεριφορές αποστροφής που προκαλούνται από στρεσογόνους παράγοντες απαιτούν την σηματοδότηση δυνορφίνης μέσω των KORs.

Νευρώνες που περιέχουν δυνορφίνη και οι απολήξεις του νευράξονα τους βρίσκονται σε μεγάλη συγκέντρωση στον επικληνή πυρήνα αναδεικνύοντας με αυτό τον τρόπο ότι είναι απαραίτητο σημείο για την δράση δυνορφίνης σε αρνητικές επιδράσεις. Στους αρουραίους άμεση ενεργοποίηση των KOR ενισχύει εξαρτημένα αποστροφικά ερεθίσματα, ενώ τοπικός ανταγωνισμός του υποδοχέα KOR ελατώνει συμπεριφορές που σχετίζονται με την κατάθλιψη. KORs στον επικληνή πυρήνα ρυθμίζουν προσυναπτικά σεροτονεργικούς και ντοπαμινεργικούς νευρώνες καταστέλλοντας την απελευθέρωση την ντοπαμίνης και σεροτονίνης, η οποία με την σειρά της επηρεάζει την διάθεση και την συναισθηματική κατάσταση. Η ενεργοποίηση ξεχωριστών ομάδων νευρώνων δυνορφίνης στον επικληνή πυρήνα ενισχύει είτε τις συμπεριφορές αποστροφής είτε της ανταμοιβής μέσω της ενεργοποίησης των KORs αποκαλύπτοντας έτσι την χωρική και χρονική δυναμική απελευθέρωσης της ντοπαμίνης κατα την διάρκεια φυσιολογικών καταστάσεων. Πράγματι η χρήση αισθητήρα που μιμείται τον KOR για την δυνορφίνη έδειξε ότι η απελευθέρωση δυνορφίνης στον επικληνή πυρήνα μετά από αποστροφικά ερεθίσματα εξαρτάται από ξεχωριστές υποπεριοχές του επικληνούς πυρήνα. Η σηματοδότηση KOR/δυνορφίνης στην βασεοπλευρική αμυγδαλή αντιπροσωπεύει ένα διαφορετικό είδος των αποστροφικών καταστάσεων συμπεριλαμβανομένου της δυσφορίας που προκαλείται από το στρες. Η επιλεκτική διαγραφή των KORs σε νευρώνες που εκφράζουν την CaMKII στην βασεοπλευρική αμυγδαλή διαταράσσει τις καταστάσεις στρες που

κατευθύνει η δυνορφίνη κυρίως μέσω ρύθμισης του δικτύου προβολών της BLA στον κλινοειδή πυρήνα της τελικής ταινίας.

Τελευταία δεδομένα δείχνουν ότι η σηματοδότηση δυνορφίνης/KOR δεν είναι απαραίτητα αποστροφική και αυτό φαίνεται ότι εξαρτάται από την ειδική περιοχή ή το κυκλώμα στο οποίο συμπεριλαμβάνεται. Για παράδειγμα η απελευθέρωση δυνορφίνης στον επικληνή πυρήνα και η επίδραση της στο VP έχει συσχετιστεί με συμπεριφορές ανταμοιβής. αυτό δείχνει την σημαντικότητα της περαιτέρω μελέτης για την κατανόηση του συστήματος δυνορφίνης/KOR.

## *Πρόσφατες ανακαλύψεις σχετικά με τον ρόλο των νευροπεπτιδίων στην αποστροφή*

Ο παραβραχιόνιος πυρήνας αποτελεί ένα απαραίτητο κόμβο του δικτύου που κωδικοποιεί το αρνητικό σθένος διότι περιέχει διαφορετικούς πληθυσμούς νευρώνων που περιέχουν νευροπεπτίδια και συμβάλλουν στην κωδικοποίηση της αποστροφής. Ανάμεσα σε αυτούς οι νευρώνες που περιέχουν δυνορφίνη στον PBN αυξάνουν την δραστηριότητα τους ως απόκριση σε αποστροφικά ερεθίσματα όπως ηλεκτροσόκ. Οπτογενετική ενεργοποίηση αυτών των νευρωνικών δικτύων στα ποντίκια προκαλεί αποστροφή τύπου σε πραγματικό χρόνο.

Το PACAP είναι ένα ακόμα νευροπεπτίδιο που εκφράζεται κυρίως στους νευρώνες του παραβραχιόνιου πυρήνα. Οι νευρώνες που εκφράζουν PACAP στον πλευρικό παραβραχιόνιο πυρήνα προβάλλουν στον ραχιαίο πυρήνα της ραφής όπου συμβάλλουν σε συμπτώματα πανικού σε άμεσα και απρόβλεπτα ερεθίσματα, διαμέσου του υποδοχέα PACAP1. Αυτοί οι νευρώνες στα ποντίκια αποκρίνονται σε υψηλής έντασης μη εξαρτημένα ερεθίσματα και όχι σε εξαρτημένα.

Το CGRP εκφράζεται επίσης σε νευρώνες του PBN. Αυτοί οι νευρώνες έχουν το χαρακτηριστικό ότι αποθηκεύουν το CGRP σε μεγάλα κυστίδια με πυκνό πυρήνα και γλουταμινικό σε μικρά συναπτικά κυστίδια και έτσι αποτελούν ένα μοντέλο για μελέτη των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των νευροδιαβιβαστών και των νευροπεπτιδίων. Η χρήση εξελιγμένων στρατηγικών που βασίζονται σε ιούς αποκάλυψαν ότι οι προβολές του παραβραχιόνιου πυρήνα στην κεντρική αμυγδαλή απελευθερώνουν είτε γλουταμικό είτε CGRP ανάλογα με τη συχνότητα εισερχόμενων δυναμικών και αυτή η μετάβαση σχετίζεται με την κωδικοποίηση τους σθένους. Τα παραπάνω δεδομένα δείχνουν ότι νευροπεπτίδια όπως το CGRP δεν είναι απλώς ρυθμιστές αλλά μπορούν να καθοδηγήσουν αντίθετες συμπεριφορές ανάλογα με την

συχνότητα των δυναμικών , με την μικρή συχνότητα να σχετίζεται με τα θετικά ερεθίσματα και την μεγάλη συχνότητα να σχετίζεται με τα αποστροφικά ερεθίσματα.

Η πρόοδος στην μεταγραφωμική αποκάλυψε μια πληθώρα ορφανών GPCR δηλαδή υποδοχείς για τους οποίους δεν γνωρίζουμε τον ενδογενή προσδέτη ανοίγοντας τον δρόμο για έρευνα. Αυτοί οι υποδοχείς επίσης βρίσκονται σε περιοχές που σχετίζονται με την κωδικοποίηση της αποστροφής και παρέχουν τα απαραίτητα θεμέλια για την ανακάλυψη νέων νευροπεπτιδίων και την κατανόηση του ρόλου τους μέσα στα νευρωνικά δίκτυα. Η επίτευξη αυτού του στόχου απαιτεί μια εξονυχιστική προσέγγιση που συμπεριλαμβάνει βαθύτερη κατανόηση των μοριακών πτυχών στο επίπεδο ενός κυττάρου όπως και ανατόμιση των κυτταρικών μηχανισμών τονίζοντας της νευροπεπτιδεργικές δράσεις τόσο σε πρό- όσο και σε μετασυναπτικά τμήματα. Επιπρόσθετα σημαντικό είναι να τονιστεί ότι η δράση των νευροπεπτιδίων δεν περιορίζεται μόνο στους νευρώνες αλλά επηρεάζει ποικίλους κυτταρικούς τύπους. Άρα μια πιο ενδελεχής προσέγγιση η οποία συμπεριλαμβάνει αυτές τις πολυπλοκότητες είναι απαραίτητη για την καλύτερη κατανόηση των αποστροφικών δικτύων.

## *Καταληκτικές παρατηρήσεις*

Η ανάπτυξη όλο και περισσότερο εξιδικευμένων στρατηγικών έχει ανανεώσει την γνώση μας σχετικά με την λειτουργία των συστημάτων GPCR σε διάφορες εγκεφαλικές δομές. Η κυτταροειδική καταστροφή GPCRs με την χρήση CRISPR/Cas, η δημιουργία υποδοχέων που ενεργοποιούνται οπτικά ή χημικά και η ανάπτυξη οπτικών αισθητήρων για την μέτρηση σηματοδότης GPCR παρέχουν νέες πληροφορίες για το πως τα συστήματα GPCR ρυθμίζουν τις αποστροφικές συμπεριφορές. Περιοχές για περαιτέρω ανάπτυξη σε αυτά τα βιοεργαλεία είναι η αυξημένη ευαισθησία , η χωρική και χρονική επιλεκτικότητα καθώς και η συνδυαστική τους χρήση. Ο συνδυασμός γενομικής και χωρικής μεταγραφωμικής ( μέθοδος που χρησιμοποιείται για την χαρτογράφηση της έκφρασης των γονιδίων σε ένα συγκεκριμένο ιστό ) μπορούν να συμβάλουν στην καθοδήγηση των παραπάνω εργαλείων μέσα σε υποτμήματα των δομών του εγκεφάλου.

Αυτές οι προσεγγίσεις εκτός από τους νευρώνικούς πληθυσμούς πρέπει να εφαρμόζονται και σε άλλα κύτταρα του εγκεφάλου. τα αστροκύτταρα (νευρογλοιακά ) παρουσιάζουν δυναμική ανταπόκριση στην απελευθέρωση μορίων που δρουν σε

GPCR. Επιπρόσθετα αυτά τα εγκεφαλικά κύτταρα κρύβουν το μοριακό οπλοστάσιο το οποίο αποτελεί στόχο των νευρορυθμιστών και των νευροπεπτιδίων. Τέλος τα αστροκύτταρα παρουσιάζουν αύξηση ασβεστίου ως απόκριση σε αποστροφικά ερεθίσματα. και άρα η λειτουργική ενσωμάτωση των γλοιακών κυττάρων μέσα στα εγκεφαλικά δίκτυα που συμβάλουν στην αποστροφή πρέπει να εξεταστούν και τεθούν υπο μελέτη.

Οι πτυχές της επεξεργασίας της αποστροφής διαφέρουν μεταξύ των φύλων. Στα ποντίκια παράδειγμα τα θηλυκά συνήθως κάνουν περισσότερο χρόνο να αποκτήσουν μία αποστροφική συμπεριφορά και δείχνουν να την διατηρούν ακόμα και μετά την προσπάθεια εξάλειψής της. Αντιθέτως τα αρσενικά ποντίκια αποκτούν αποστροφικές συμπεριφορές πιο γρήγορα και χάνουν τις συμπεριφορές φόβου πιο γρήγορα. Η διαφορά αυτές προκύπτουν από τον σεξουαλικό διμορφισμό στο επίπεδο των εγκεφαλικών κυκλωμάτων τα οποία περιέχουν νευροτροποποιητές και νευροπεπτίδια. Η συχνότητα των διαταραχών άγχους και στρες στις γυναίκες δείχνει την ανάγκη να λαμβάνονται υπόψη οι διαφορές μεταξύ των φύλων κατά την διερεύνηση των νευρικών κυκλωμάτων που κωδικοποιούν την αποστροφή. Όντως η μη φυσιολογική δράση των νευρικών δικτύων που σχετίζονται με τη αποστροφή και ειδικά τις νευροπεπτιδικής και των νευροτροποποιητικής σηματοδότησης μέσα σε αυτό συμβάλλει σε διαταραχές όπως η κατάθλιψη, η ανηδονία και ο εθισμός. Ο συνδυασμός εργαλείων που ελεγχουν την δυναμική των μονοαμινών και των νευροπεπτιδίων στα νευρωνικά δίκτυα που συμμετέχουν στην αποστροφή μαζί με τα προκλινικά μοντέλα για το άγχος την κατάθλιψη και του μετατραυματικού στρες, αντιπροσωπεύουν μια πολλά υποσχόμενη κατεύθυνση για την ψυχιατρική έρευνα. όπως επισημάνθηκε στην παρούσα ανασκόπηση η αποστροφική σηματοδότηση στα θηλαστικά είναι κατανεμημένη μεταξύ πολλαπλών μοριακών συστημάτων και εγκεφαλικών δομών πολλά από τα οποία παίζουν σημαντικούς ρόλους και στα ασπόνδυλα. Αν και παραμένουν σημαντικά κενά στην κατανόησή μας σχετικά με την επεξεργασία της αποστροφής μέσω των συστημάτων νευροτροποποίησης, των GPCR και των αλληλοεπιδράσεων τους σε διάφορες δομές του εγκεφάλου, ο εντοπισμός των νευρωνικών μηχανισμών που είναι διατηρημένοι μεταξύ μυγών, ψαριών, τρωκτικών και ανθρώπων αντιπροσωπεύει μια κρίσιμη ερευνητική κατεύθυνση. Μελλοντικές συγκριτικές μελέτες σε συστήματα, κύκλωμα, τύπους κυττάρων και είδη είναι πιθανό να ενισχύσουν την κατανόησή μας για ηθολογικά σχετικές συμπεριφορές και τη θεμελιώδη

Τέτοιες επιστημονικές κατευθύνσεις ενδέχεται επίσης να παράσχουν νέες γνώσεις για τις εγκεφαλικές διαταραχές στις οποίες η επεξεργασία της αποστροφής είναι διαταραγμένη, συμπεριλαμβανομένου του εθισμού, του άγχους και της κατάθλιψης.

## Βιβλιογραφία

Cheng-Hsi Wu, Léa Camelot, Salvatore Lecca, Manuel Mameli, *Neuromodulatory signaling contributing to the encoding of aversion, Trends in Neurosciences, Volume 48, Issue 6, 2025, Pages 416-429, ISSN 0166-2236, <https://doi.org/10.1016/j.tins.2025.04.003>.*

Christopher K Cain, *Avoidance problems reconsidered, Current Opinion in Behavioral Sciences, Volume 26, 2019, Pages 9-17, ISSN 2352-1546, <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2018.09.002>.*

Hu H. *Reward and Aversion. Annu Rev Neurosci. 2016 Jul 8;39:297-324. doi: 10.1146/annurev-neuro-070815-014106. Epub 2016 Apr 21. PMID: 27145915.*

Civelli O. *Orphan GPCRs and neuromodulation. Neuron. 2012 Oct 4;76(1):12-21. doi: 10.1016/j.neuron.2012.09.009. PMID: 23040803; PMCID: PMC3474844.*

