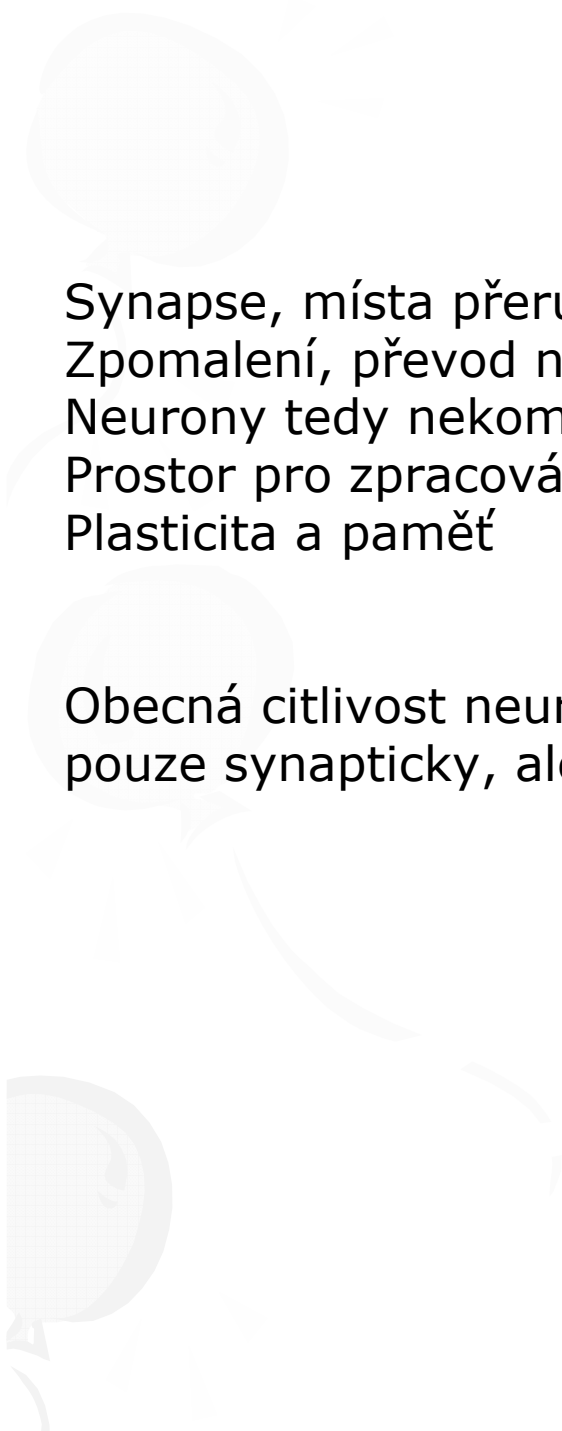


Šíření signálů a synapse





Synapse, místa přerušení elektrického vedení.
Zpomalení, převod na chemickou řeč.
Neurony tedy nekomunikují pouze AP, ale i chemicky.
Prostor pro zpracování informací.
Plasticita a paměť

Obecná citlivost neuronů i na chemickou modulaci. Neurony nekomunikují pouze synapticky, ale i mimosynapticky. Informační polévka.

Průlinčitý mozek

Komunikují neurony pouze synapsími?

OLDŘICH VINAŘ

Psychická činnost závisí na spolupráci miliard mikroskopických nervových buněk (neuronů). Dlouho se soulo, že se neurony mezi sebou dorozumívají elektrickými impulzy – vysílají je i přijímají, podobně jako ležní síť. Elektrofyziologické metody byly a dosud jsou významnou cestou k poznání biologické podstaty psychických jevů. Pravděpodobně nejdokonalejší představa o elektrických dějích zajišťujících psychické funkce vytvořil před půl stoletím fyziolog Vilém Laufberger. Později se však ukázalo, že šíření elektrických potenciálů nervovými dráhami provádějí chemické změny. Bylo známo, že na duševní stav působí řada látek, například kofein, nikotin, alkohol, psychická farmaka. A při výzkumu těchto účinků se zjistilo, psychiku vlastně reguluje nevelký počet neurotransmiterů – chemických látek přenášejících nervové vzbuzení (podrobněji viz Vesmír 75, 150, 1996/3).

Nejprve se zkoumal mechanismus účinku psychických farmak. Jejich působení bylo už prokázáno. Jestliže například účinek antidepressiv souvisí se zvýšením koncentrace jednoho z neurotransmiterů (serotoninu), je deprese nejspíš způsobena jeho nedostatkem. Blokuje-li léky užitečné v léčbě bludů, halucinací a psychotického neklidu receptory pro jeden z neurotransmiterů (dopamin), jsou tyto příznaky pradávně způsobeny zvýšenou aktivitou mozkových struktur regulovaných dopaminem. Radu účinků

- 1) Vilém Laufberger: Vzorová teorie (1947)
- 2) Trends in Neurosciences 24, 207–215, 1998
- 3) Eva Sýková, The Neuroscientist 3, 28–41, 1997
- 4) Euforizující účinky alkoholu nelze přičítat pouze serotoninu, rotinomerin antidepressiva například nezvyšují normální náladu, fokolida ani ve velkém množství nevyvolávají „opilst“ jako alkohol
- 5) Spánek není zajišťován pouze prostaglandinem D2; podílí se na něm řada modulací, mimo jiné i serotoninová.
- 6) Co svědčí proti této teorii? Při rychlosti 3 mm/hod (viz výše) se celý mozek „zpreplavá“ látkou za 2 dny, kdežto účinek antidepressiv se projevuje třeba i za 20 dní! Navíc pozdní účinek antidepressiv se dle dnešních zvyklých genomických účinků (Psychiatrie 2, 78–85, 1996)

Účinky neurotransmiterů prostřednictvím synaptického přenosu		
neurotransmitter	dostupnost (aktivita neurotransmiteru)	lék
serotonin	deprese	antidepressivum
acetylcholin	Alzheimerova nemoc	Inhibitory acetylcholinesteráz která odbourává acetylcholin
γ-aminomáselná kyselina (GABA)	úzkost (tzv. generalizovaná)	anxiolytika (usnadňují účinek kyseliny γ-aminomáselné)
dopamin	pozitivní příznaky schizofrenie	antipsychotika (blokuje účinek dopaminu)

ných poruch můžeme léčit látkami usnadňujícími působení γ-aminomáselné kyseliny. Léky zvyšující koncentraci acetylcholinu v mozku zase mohou dočasně zastavit rozvoj demence při Alzheimerově nemoci, γ-aminomáselná kyselina tedy reguluje i život a acetylcholin kognitivní funkce.

Vazebný „klíč v zámku“

Neurotransmitery působí na své receptory v nervových synapsích (zápojech), kde se vlákna jednoho neuronu setkávají s vlákny jiného neuronu – po uvolnění z konce vlákna vysílajícího neuronu obsazují vazebná místa receptorů zakončení přijímajícího neuronu. Do vazebného místa zapadají jako klíč do zámku. Půl století byla existence receptorů pouhou hypotézou, kterou teprve v posledních letech tohoto století potvrdila elek-

Kde se v mozku tvoří paměť?

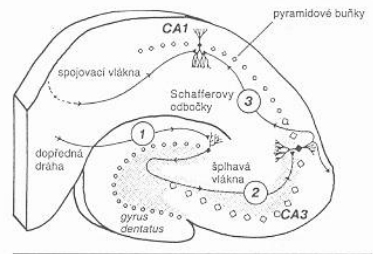
Synaptická plasticita v hipokampu a její úloha při tvorbě paměti

SABINA HRABĚTOVÁ
RICHARD ROKYTA

Hipokampová formace je mozková struktura, která hraje důležitou úlohu v paměťových procesech. Důkazem jsou data získaná při sledování neurologických pacientů s úrazem v této oblasti. Poškození hipokampu nebo jeho léčebné odnětí vede u lidí k anterográdní amnézii – postižení si pak není schopen zapamatovat nová fakta a rozpoznávat nové tváře. Dříve vytvořené paměťové stopy však zůstávají neporušené, protože jsou pravděpodobně uloženy v jiné mozkové struktuře, v kůře. Navíc si postižení uchovává typy paměti s hipokampem nesouvisející.

SLOVNÍČEK
axony – (ř. *axon* – osa) výběžky nervové buňky obsahující axoplazmu, zde axony granulórních buněk ve spoji synaptického okruhu, zvané špihová vlákna
agonista – (ř. *agonistes* – zápasník) zde ve významu stejně působící činitele
antagonista – (ř. *antagonistes* – odpárc) opačně působící činitele
depolarizace nervového vlákna – změna membránového potenciálu vlákna po podráždění
indukce nervového vlákna – (lat. *inducere* – uvádět) zde část procesu vedoucího k diferenciaci
inhibitor – (lat. *inhibere* – zdržovat, zastavovat) tlumící, látka zpomalující reakci

1. Schematický diagram přičného řezu hipokampem zobrazující dopřednou dráhu (1), která končí synapsími na granulórních buňkách gyrus dentatus; špihová vlákna (2) tvoří spoji na pyramidové buňky (P) v oblasti CA3; a Schafferovy odbočky (3), které spojují oblast CA3 s oblastí CA1. Spojovací (komisurální) vlákna představují další vstup do oblasti CA1. (M. Shepherd: The synaptic organization of the brain, Oxford University Press 1990)



ANATOMIE HIPOKAMPU
 Hipokampová formace se skládá z gyrus dentatus, oblasti CA3, oblasti CA1 a subicula (obr. 1). Klasický trisynaptický okruh tvoří dopředná dráha, která začíná v čichové oblasti mozkové kůry a propojuje hlavní část hipokampové formace. První spoj trisynaptického okruhu začíná v mozkové kůře a končí synapsí na granulórních buňkách gyrus dentatus. Druhý spoj je tvořen axony granulórních buněk (tzv. špihová vlákna), které mají zakončení na pyramidových neuronech v oblasti CA3. Axony CA3 pyramidových neuronů (Schafferovy odbočky) pak představují třetí spoj v okruhu a končí synapsí na pyramidových neuronech oblasti CA1. Tento klasický model hipokampového okruhu byl doplněn nálezem vláken vedoucích z oblasti CA1 do subicula (od subicere – podkládat) a kůry, která de facto uzavírají smyčku okruhu. Synaptická plasticita je však v různých formách přítomna na všech synapsích základního trisynaptického okruhu.

jako procedurální paměť, která je potřebná pro získávání dovedností. Klasickým příkladem je dodnes žijící pacient, kterému v roce 1953 byla při neléčivé epilepsii zároveň s vnitřními částmi spánkových laloků operačně odňata i velká část hipokampu. Poslední operace psychologické vyšetření ukázala, že zatímco rysy osobnosti a inteligence zůstaly nenarušeny, pacient si nebyl schopen vyvíjet jedinou událost po činně dnem operace. Či poznat lidi, se kterými se po operaci seznámil a byl s nimi v kontaktu. U hlodavců je hipokampus zapojen do mechanismu prostorového učení. Zatímco laboratorní potkan s oboustranně odňatými hipokampem není schopen najít ve vodní nádrži podlažku pod hladinou vody, kontrolní zvíře se rychle naučí plavat přímo k ní. Další důkazem byl objev hipokampových „buněk určitého místa“. U laboratorních potkanů je každé nové prostředí známováno skupinou neuronů v hipokampu. V rámci této skupiny se pak aktivita jednotlivých neuronů váže k přesně definovanému místu (poli) v prostoru. Tak zvíře získává poznatky o prostředí.

Hipokampus souvisí s učením

Otázkou zůstává, jaký je buněčný mechanismus tvorby a uchování paměťové stopy – jakým způsobem, se informace o podlažce ve vodní nádrži ukládá či jak se vytvoří kognitivní mapa vnějšího prostředí. V posledních desetiletích vzbudila pozornost neurovědčů synaptická plasticita. To je schopnost dlouho udržet změnu účinnosti synaptického přenosu mezi dvěma neurony a je vyvolána specifickým podrážděním neuronu ležícího před synapsí (zápojem). Často uváděným příkladem role synaptické plasticity při tvorbě paměti je dlouhotrvající dráždění popsané u mořské

MUDr. Sabina Hrabětová, PhD. (*1964) vystudovala 3. Lékařskou fakultu UK v Praze. Do roku 1992 působila v Ústavu fyziologie a klinické fyziologie 3. LF UK a od té doby pracuje v Department of Pharmacology SUNY v Brooklynu (N. Y.), kde dokončila PhD. Je neurofyziolog, studuje zejména úlohu dročinných látek v synaptické plasticitě. Prof. MUDr. Richard Rokyta, DrSc. (*1938) vystudoval Lékařskou fakultu UK v Plzni. V současné době je přednostou Ústavu normální, patologické a klinické fyziologie 3. Lékařské fakulty UK v Praze, 1990–1997 předkán 3. LF UK. Člen a funkcionář mnoha mezinárodních společností (Société de Physiologie, The Physiological Society IUPS, FEPS, IBRO). Zabývá se neurofyziologií, v současnosti zejména studiem bolesti v centrálním nervovém systému a jejími elektrofyziologickými a biochemickými projevy. (e-mail: Richard.Rokyta@l3.cuni.cz)

Pomalý synaptický přenos

Naděje na prevenci poruch paměti

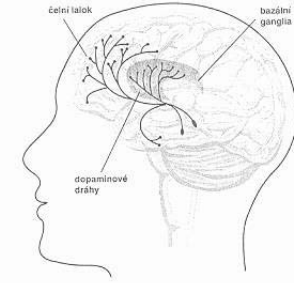
FRANTIŠEK VYSOKOČIL

Carlsson byl oceněn za sérii pokusů z konce 60. let vedl k objevu, že velmi důležitým přenosovým prostředkem komunikaci neuronů je neurotransmitter dopamin. Jeho význam pro noradretní, tedy jakýmijsi „pouty“, z nějž noradretní vzniká. Noradretnin je s acetylcholinem jedním z mála prokazatelných neurotransmiterů, uvolňovaných předpostgangliových nervových vláken periferního nervového systému. Intenzivně se studuje hormonální působení při stresu a uvolňování nadledviny. Carlsson zjistil, že se dopamin je v jiných oblastech mozku a vzniká v jiných než noradretnin, což ho přivedlo k závěru, že musí být přenašečem sám o sobě. Když se Carlsson zajímal o působení reserpinu z indické léčivé rostliny Rauwolfia, nejen snižuje krevní tlak, ale působí silně

ARLSSON (*25. 1. 1923 v Uppsale) získal na Univerzitě v Lundu (1951), r. 1956 docentem a r. 1959 profesorem farmakologie na Göteborgu, kde dosud působí jako emeritální profesor. Získal například cenu za emulsi, zlatou cenu Wolfovu cenu za medicínu (1979), zlatou cenu ruské akademie věd (1983), zlatou cenu Psychiatrického ústavu Maxe Plancka v Mnichově (1997) a další vyznamenání. Má pět dětí.

REINGARD (*11. 12. 1925 v New Yorku) získala Univerzitu Johnse Hopkinse v Baltimore v letech 1953–1959 pracovala v rámci postdoktorálního studia biochemie na univerzitách v Londýně a v Národním ústavu pro lékařský výzkum v Bethesda (USA). V roce 1963 vedla laboratorní molekularní a buněčné neurovědy v Rockefellerově univerzitě v New Yorku. Získala vyznamenání, například (spolu s E. R. Kandellem) A. Dana Award for Pioneering Achievements in 1997.

KANDEL (*7. 11. 1929 ve Vdru) získal v Rakousku, ale je občanem USA. Lékařský titul získal na Univerzitě v New Yorku. Získal vyznamenání, například (spolu s E. R. Kandellem) A. Dana Award for Pioneering Achievements in 1997.



1. Dopaminové nervové dráhy v mozku. A. Carlsson ukázal, že pro kontrolu svalové aktivity mají význam bazální ganglia (buněky neuronů), která „ganglije“ pevně při desatku dopaminu. Při Parkinsonově chorobě jsou bazální ganglia poškozena – podkorové oblasti předního mozku degenerují a postupně z nich mizí velké neurony, v nichž dopamin vzniká. Rozvíjejí se klinické příznaky jako třes, svalová ztuhlost či neschopnost pohybu. K léčbě se používá prokurzor dopaminu L-Dopa (viz obr. 2).

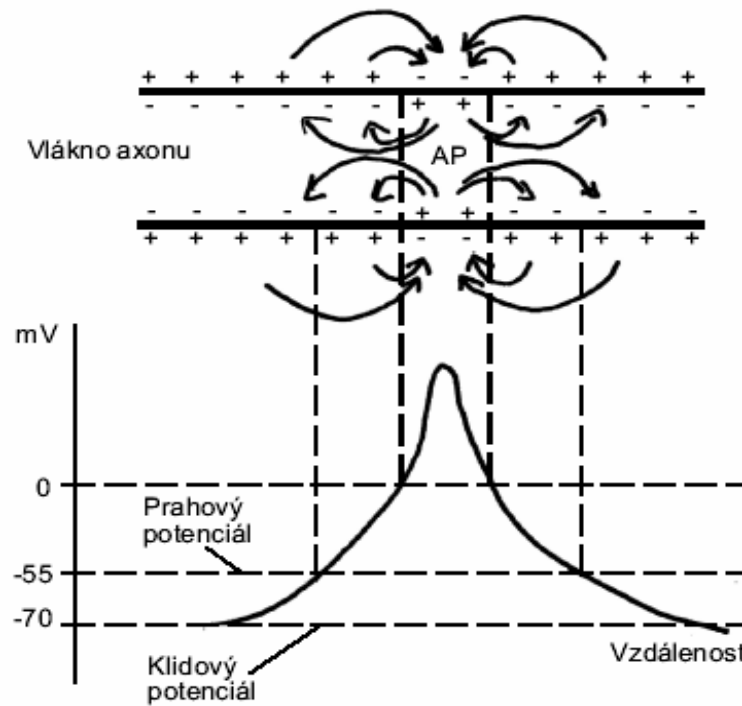
antipsychotiky (zmíněnou rostlinu využívalo indické lidové léčitelství). Přitom ale delší léčba reserpinem navozovala depresi. Carlsson přemýšlel, zda reserpin vyprázdňuje mozkové zásoby serotoninu (jednoho z řady potenciálních neuroprénašečů), nebo zda brání vlivu nějakých jiných přenašečů, například dopaminu.

Jak zabránit zpětnému vychytávání serotoninu

Po řadu dní Carlsson podával reserpin laboratorním potkanům. Zvířata postupně ztrácela činnost a schopnost spontánní pohybové aktivity. Vypadalo to podobně jako u Parkinsonovy choroby, při které jsou poruchy motoriky jedním z průvodních jevů. Když byl potkanům podán prekurzor serotoninu, nic se nezměnilo. Když ale dostali prekurzor dopaminu, poruchy motoriky zmizely. Dnes už víme, že Parkinsonova choroba (viz Vesmír 78, 330, 1999/6) je způsobena nedostatkem dopaminu v určitých oblastech mozku (obr. 1). Samotný dopamin, který má silné polární molekulu, je léčebně neúčinný, protože neprojde hematoencefalickou bariérou mezi krví a mozkem. Tyto poruchy lze však alespoň částečně upravit či potlačit podáváním prekurzoru dopaminu, který se nazývá L-DOPA (viz obr. 2).

A. Carlsson ovlivňoval synaptický přenos také tím, že zablokoval dopaminové receptory. Praktický význam to má pro léčbu schizofrenie a deprese (viz Vesmír 78, 607, 1999/11). Rozhodující úlohu při regulaci aktivity má zřejmě serotonin. Ten musí být po svém působení na receptory odstraněn, jinak se přenos na synapsích zahájí a zablokuje. Serotonin se nehydrolyzuje vně buněk (jako třeba acetylcholin), ale je zpětně vychytáván do nervových zakončení, a tím jeho hladina klesá. Někdy je vy-

Prof. RNDr. František Vysokochil, DrSc. (*1941) vystudoval Přírodovědeckou fakultu UK v Praze. Ve Fyziologickém ústavu 4. LF UK se zabývá neurofyziologií a biofyziologií buněčných membrán. Objevil nekvantově uvolňování neuroprénašečů u savců. Je autorem „Klasické citané práce“, viz Current Content 15 (1998). Je členem Účesné společnosti ČR.



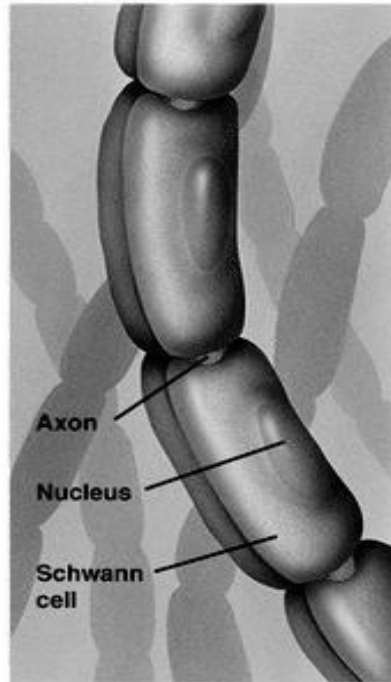
Obr. 4.6. Šíření akčního potenciálu (AP). Jestliže je jedno místo excitabilní membrány depolarizováno, podélné iontové toky (šipky) vyvolají rozšíření depolarizace i do bezprostředního okolí. Nové AP mohou vznikat všude, kde byl překročen prahový potenciál. Děj se opakuje a vlna vznikajících depolarizací se šíří podél membrány.

Propagace, voltage clamp

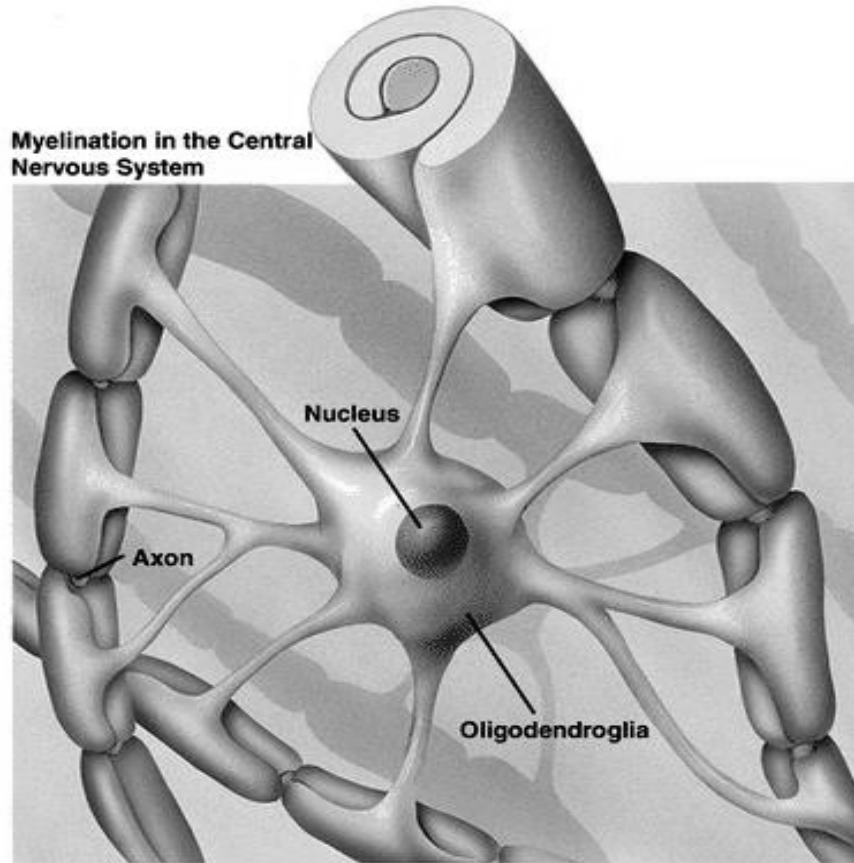


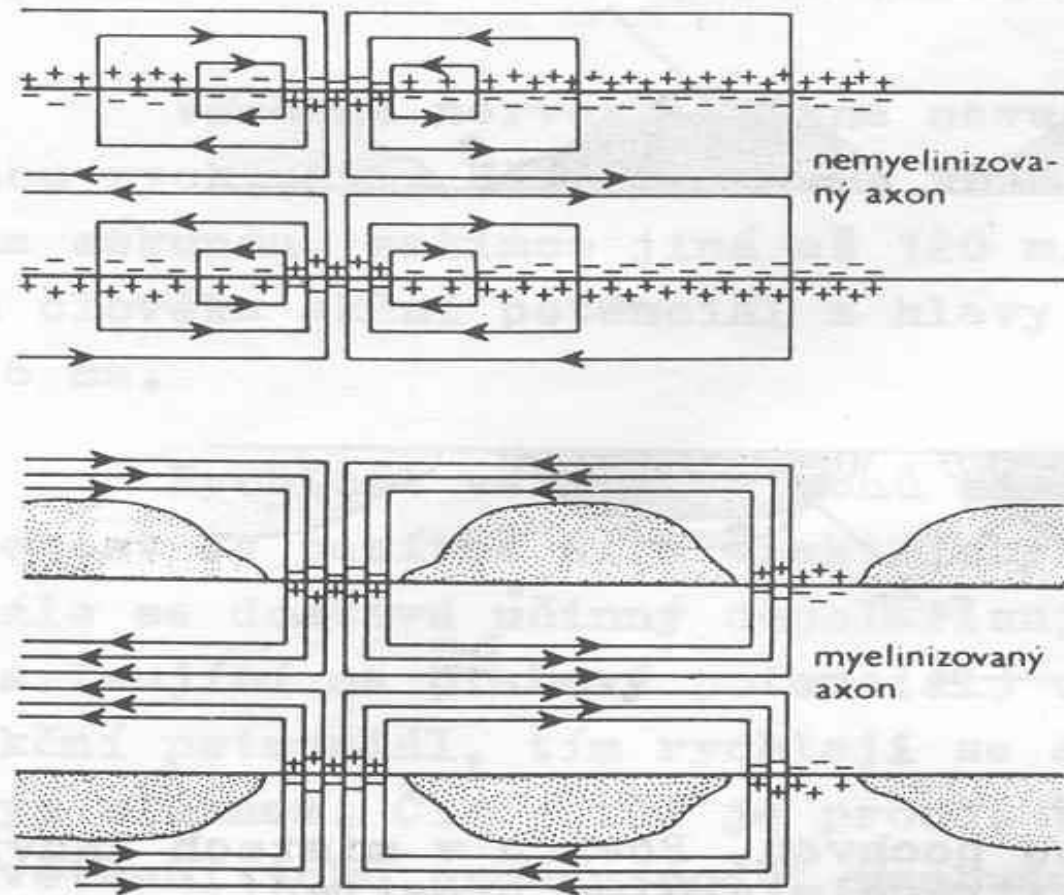
► **Myelination of PNS and CNS Axons**

Myelination in the Peripheral Nervous System

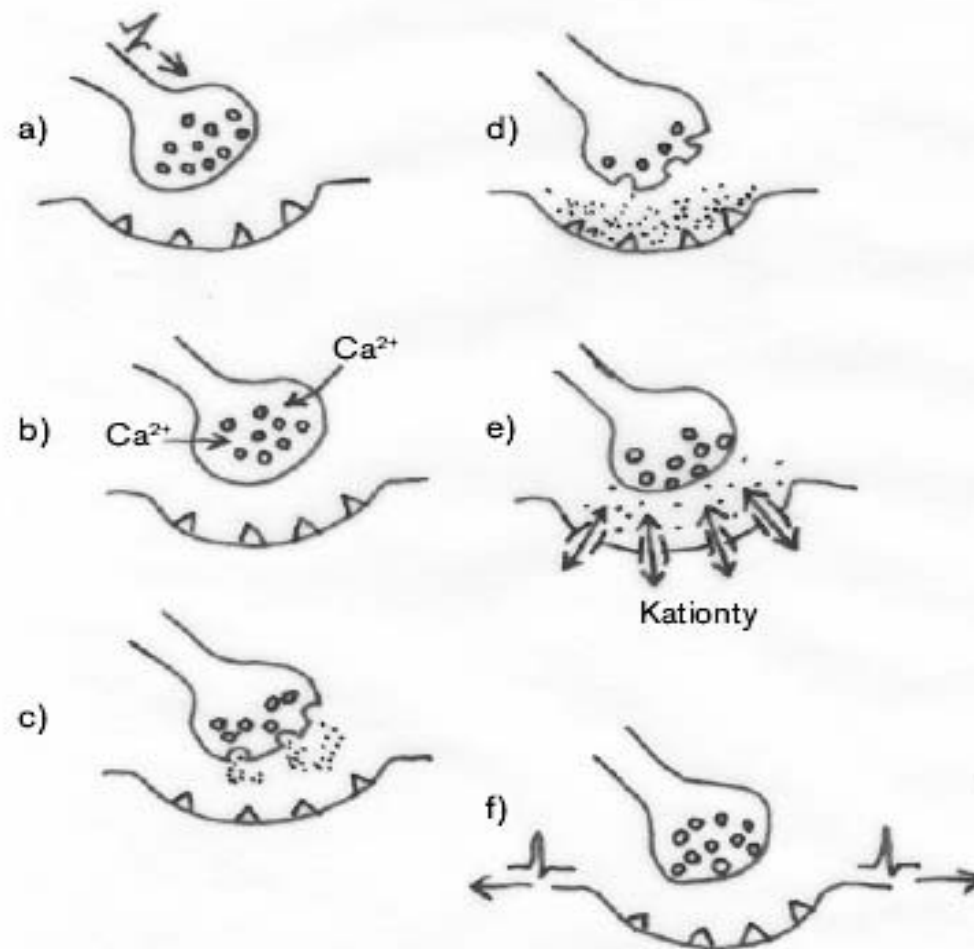


Myelination in the Central Nervous System





Obr. 17
 Tok ionového proudu v průběhu
 akčního potenciálu v myelinizo-
 vaném a nemyelinizovaném axonu.



Obr. 4.7. Sekvence dějů při předání akčního potenciálu (AP) prostřednictvím mediátoru na chemické synapsi. a) přicházející AP depolarizuje synaptický knoflík, b) otevírají se vápníkové kanály a Ca^{2+} proudí do nitra knoflíku, c) to vyvolá exocytózu granul s mediátorem, d) mediátor se váže na receptory postsynaptické membrány, e) následuje otevření kanálů pro kationty a jejich vtok způsobí místní depolarizaci, f) na napětově citlivém okolí synapse mohou vzniknout nové AP.

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1970



"for their discoveries concerning the humoral transmitters in the nerve terminals and the mechanism for their storage, release and inactivation"



Sir Bernard Katz



1/3 of the prize

United Kingdom

University College
London, United Kingdom

b. 1911
d. 2003



Ulf von Euler



1/3 of the prize

Sweden

Karolinska Institutet
Stockholm, Sweden

b. 1905
d. 1983



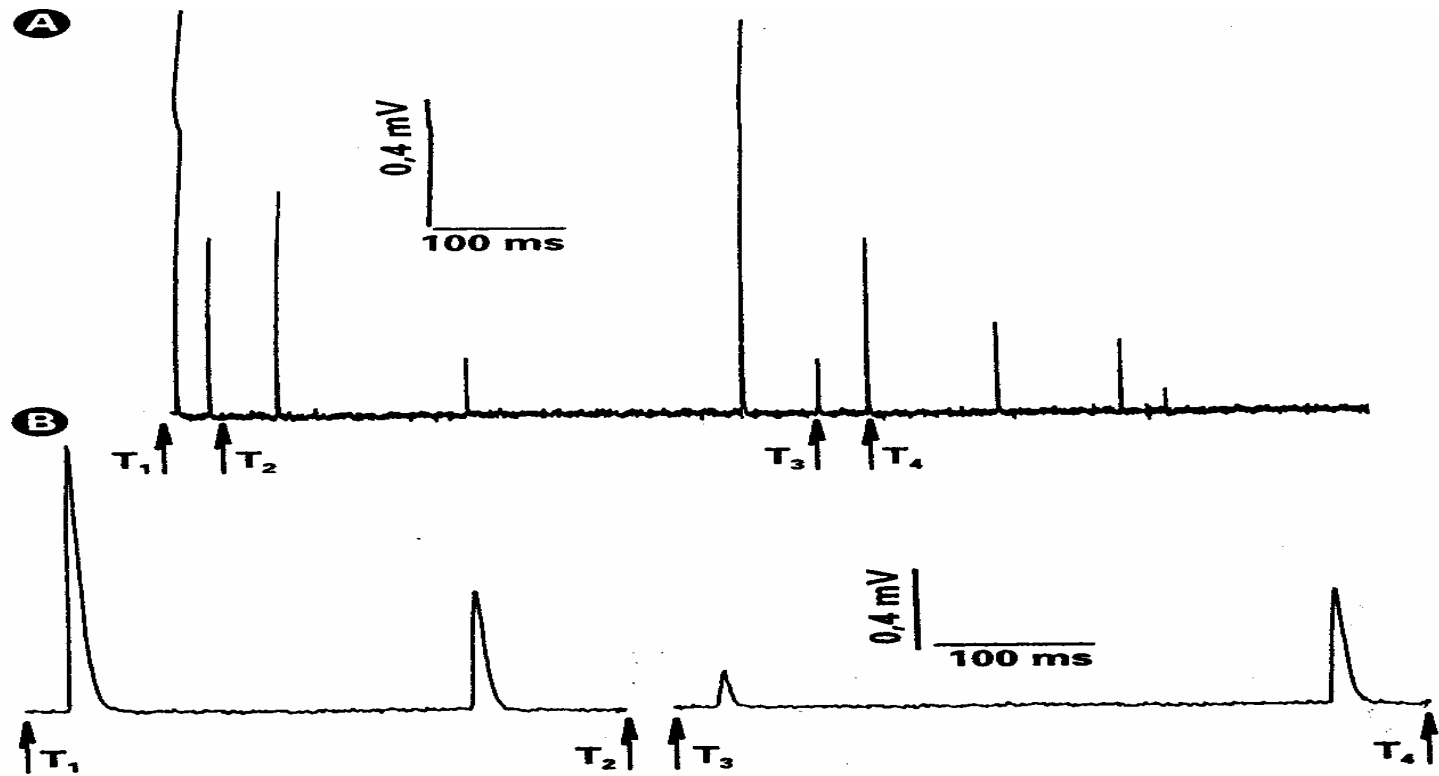
Julius Axelrod

1/3 of the prize

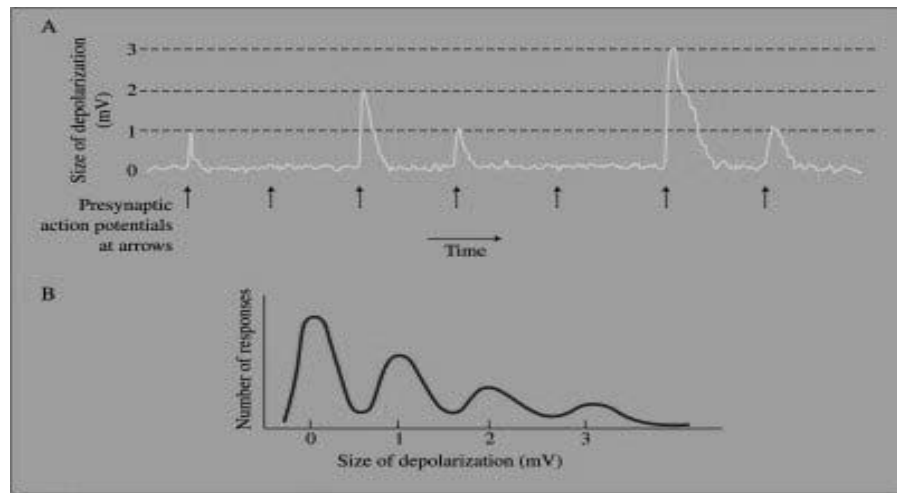
USA

National Institutes of Health
Bethesda, MD, USA

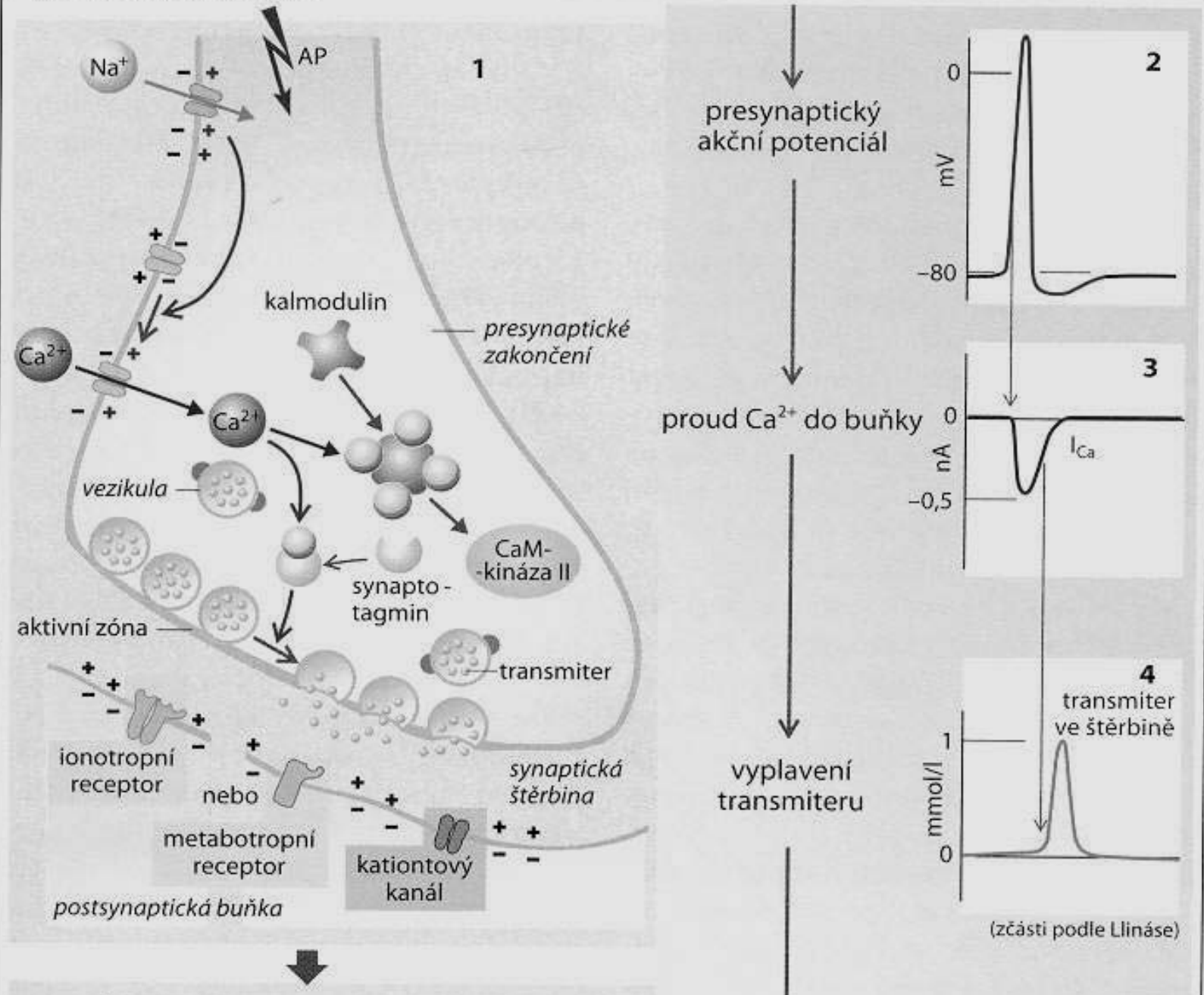
b. 1912
d. 2004



Sir Bernard Katz, 1970



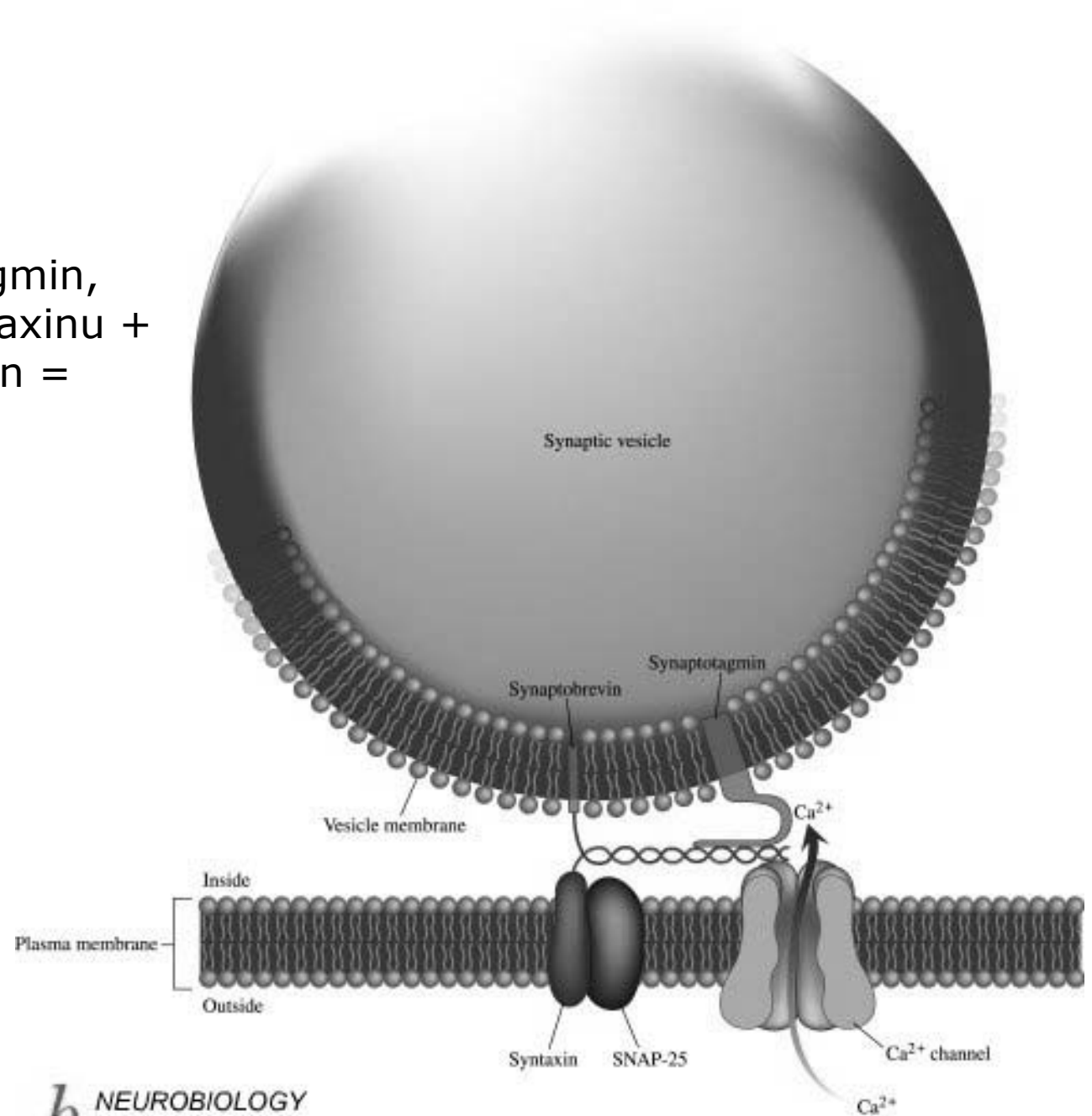
A. Chemická synapse



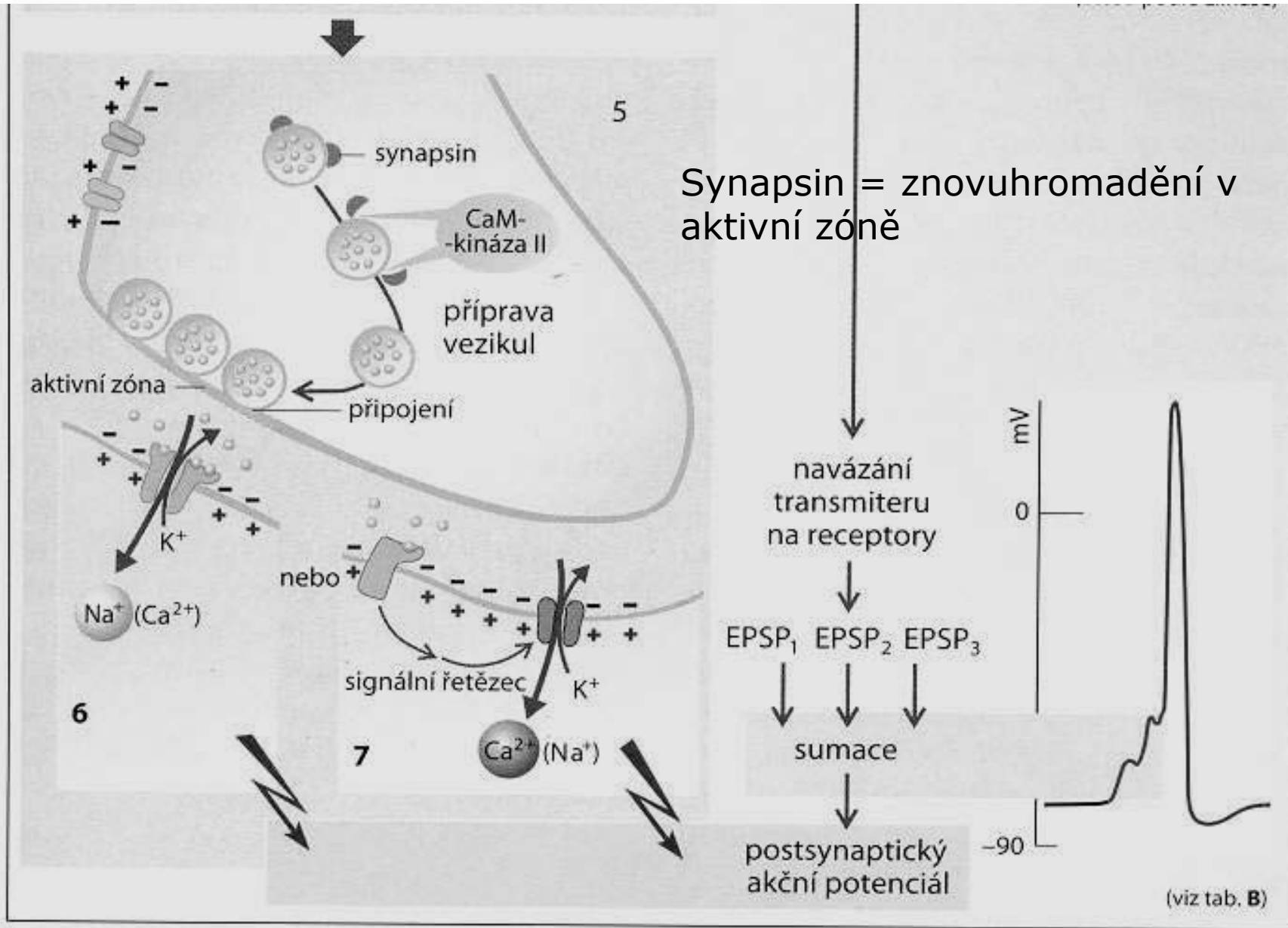
Tab. 2.5 Synaptický přenos I

(zčásti podle Llináse)

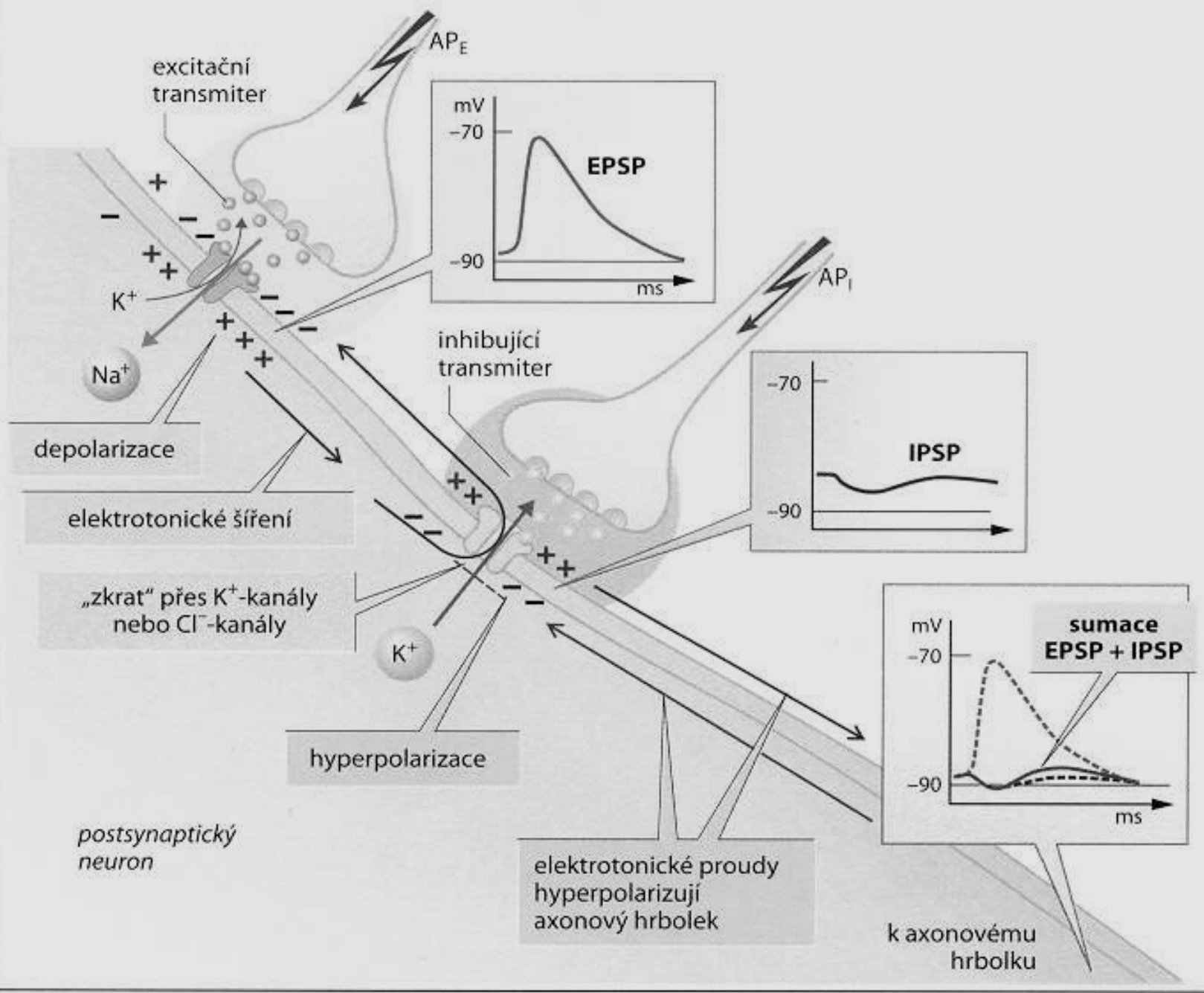
Ca se váže na synaptotagmin,
Ten vyvolá interakci syntaxinu +
SNAP 25 + synaptobrevin =
exocytóza.



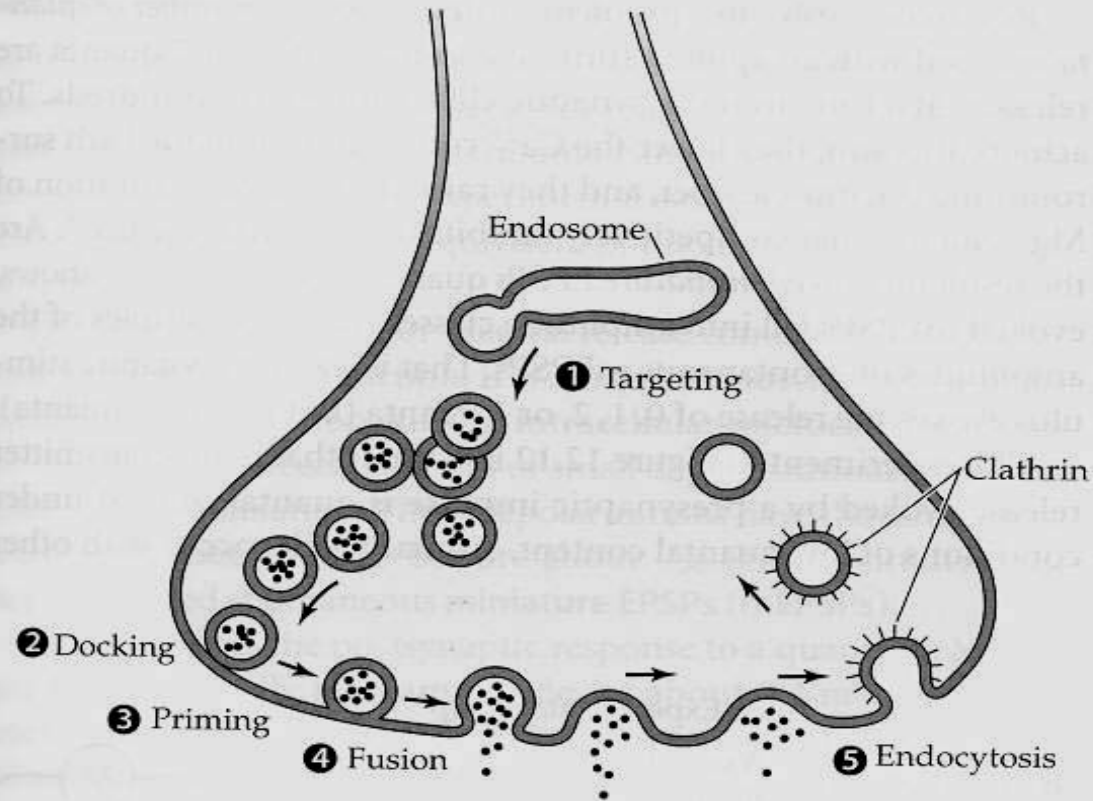
Synapsin = znovuhromadění v aktivní zóně



D. Vliv IPSP na postsynaptickou excitaci



(a) Overview of vesicle recycling



(b) Retrieval of the vesicular membrane



In the classical pathway, the vesicular membrane completely fuses with the presynaptic membrane, then is retrieved by endocytosis.

In the kiss-and-run pathway, synaptic vesicles fuse to the membrane only at a narrow fusion pore.

1
Synthesis

Precursor chemicals
Neurotransmitter

2
Storage

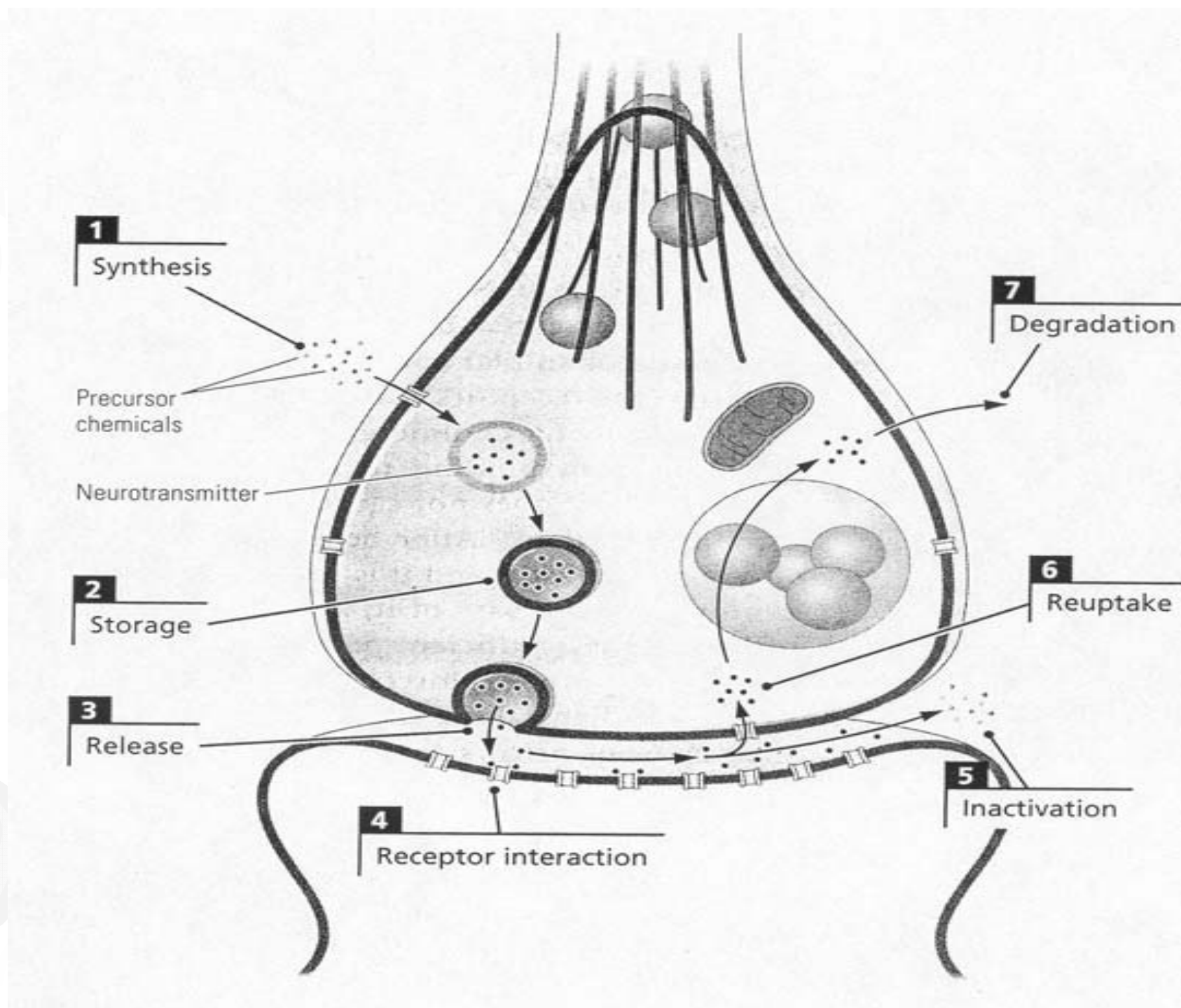
3
Release

4
Receptor interaction

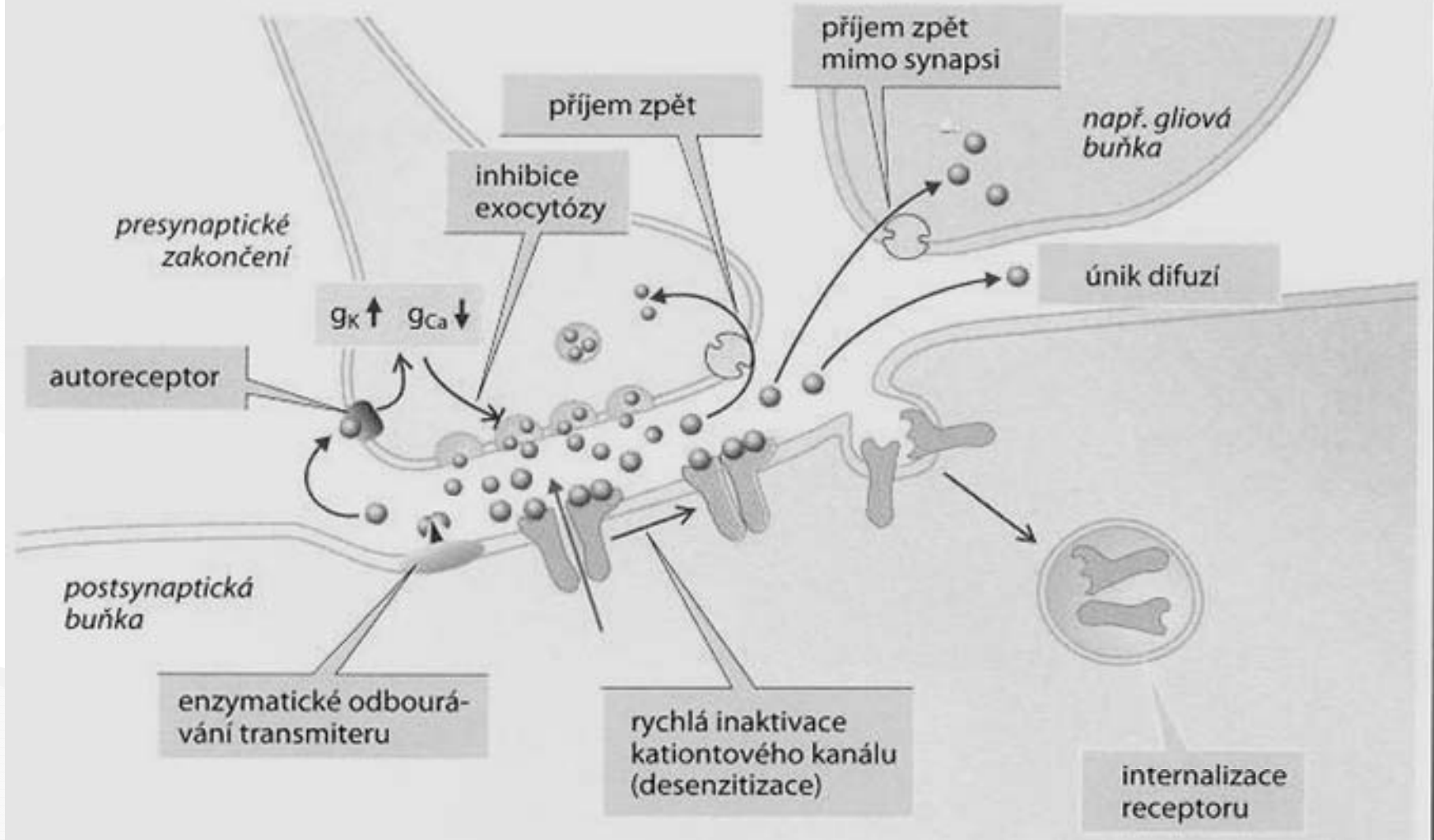
7
Degradation

6
Reuptake

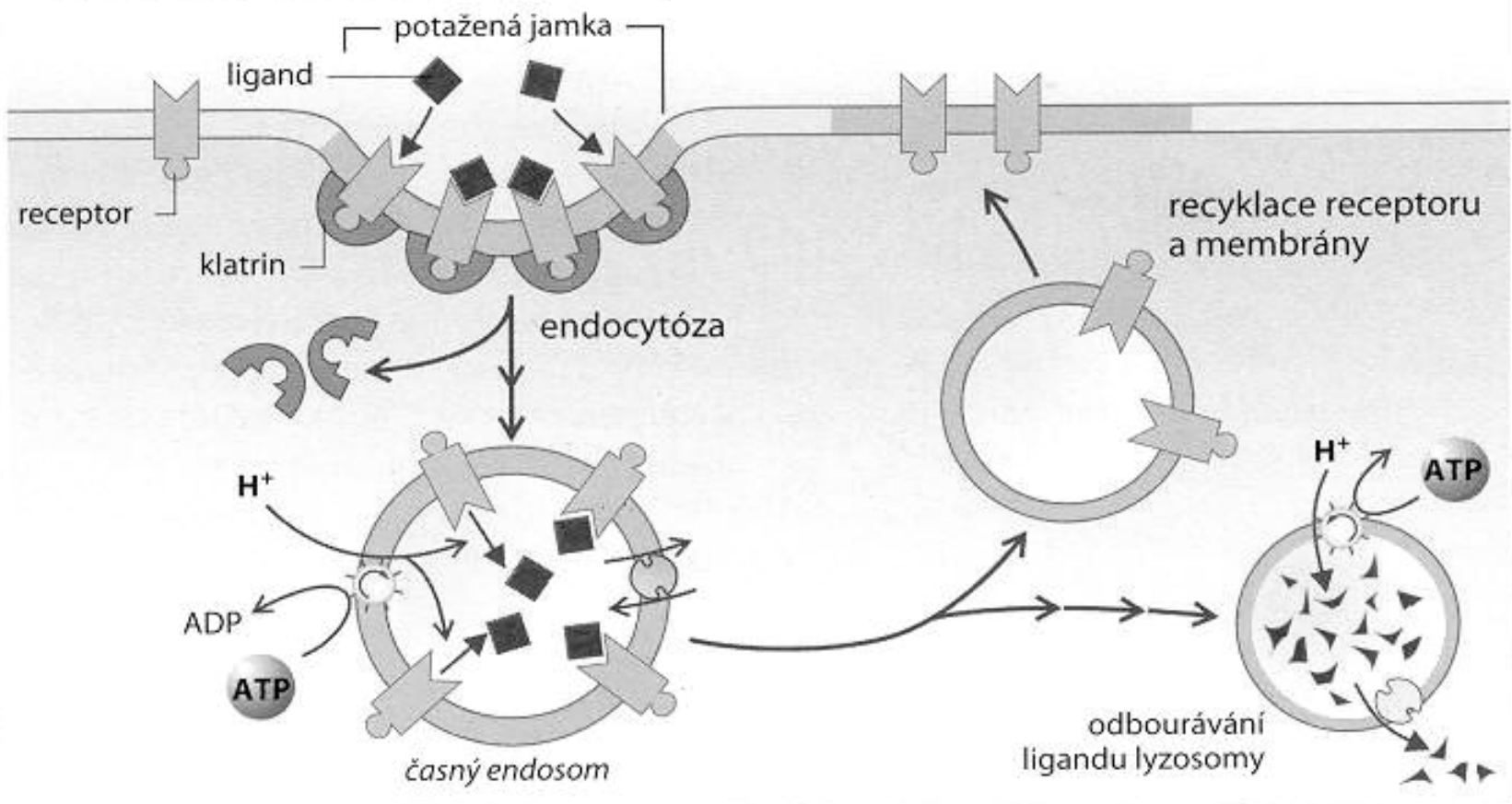
5
Inactivation

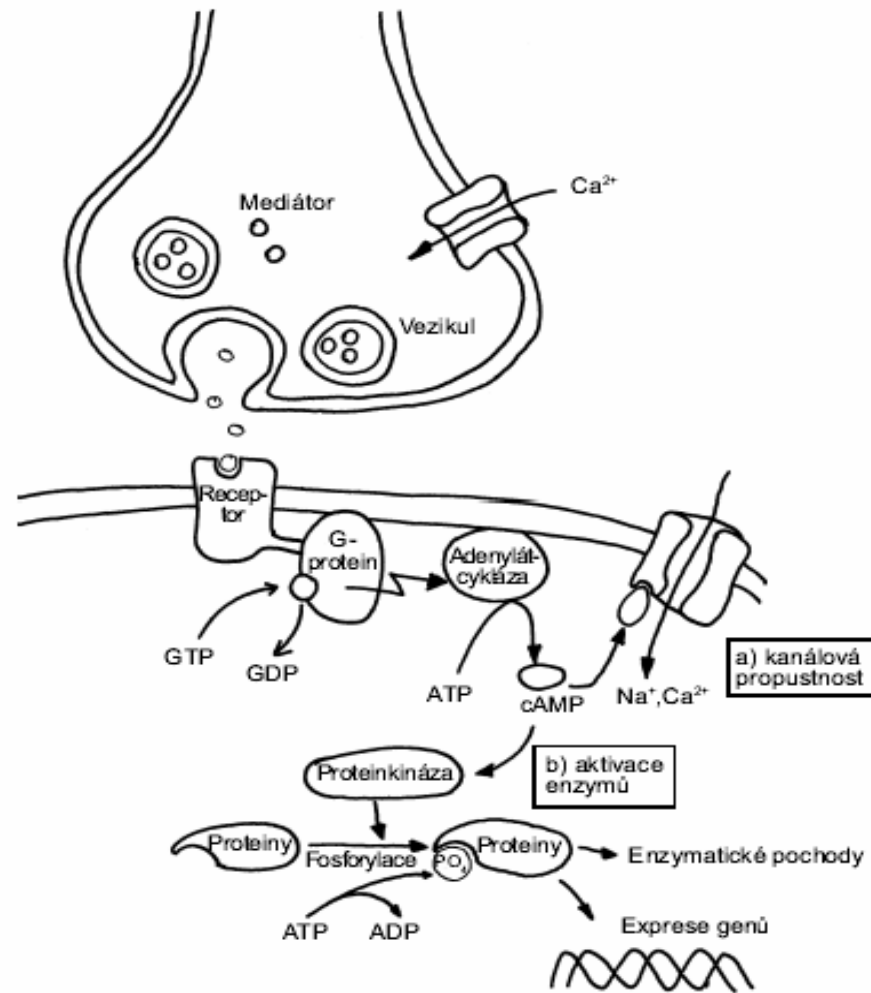


E. Ukončení působení transmiteru



C. Receptory zprostředkovaná endocytóza



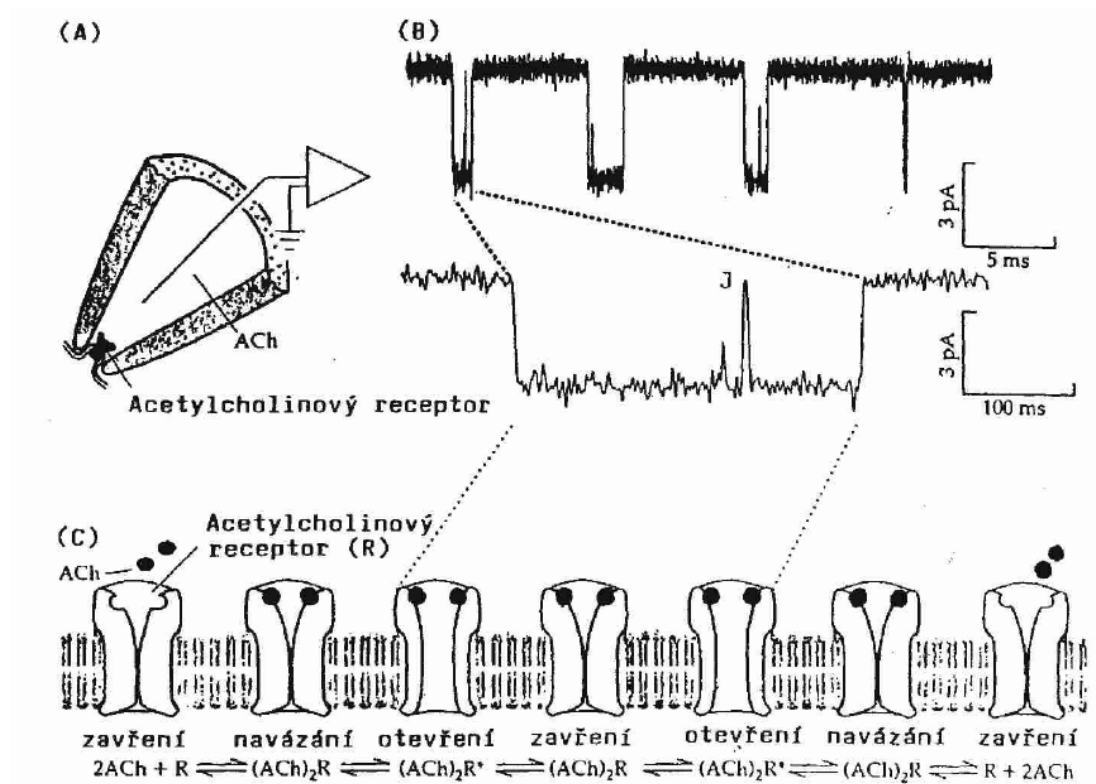


Obr. 4.8. Obecné schéma předání chemického signálu buňce. Vazba ligandu (mediátoru, hormonu) na receptor spustí kaskádu předávání signálu membránově vázanými proteiny. cAMP v roli druhého posla přenáší signál cytoplazmou. Druhý posel může buď a) otevřít kationtové kanály (u synapse) nebo b) aktivovat enzymatické proteiny, které buď přímo modifikují buněčné pochody nebo vyvolají expresi genů a syntézu proteinů nových.

Přímý a nepřímý účinek transmitterů

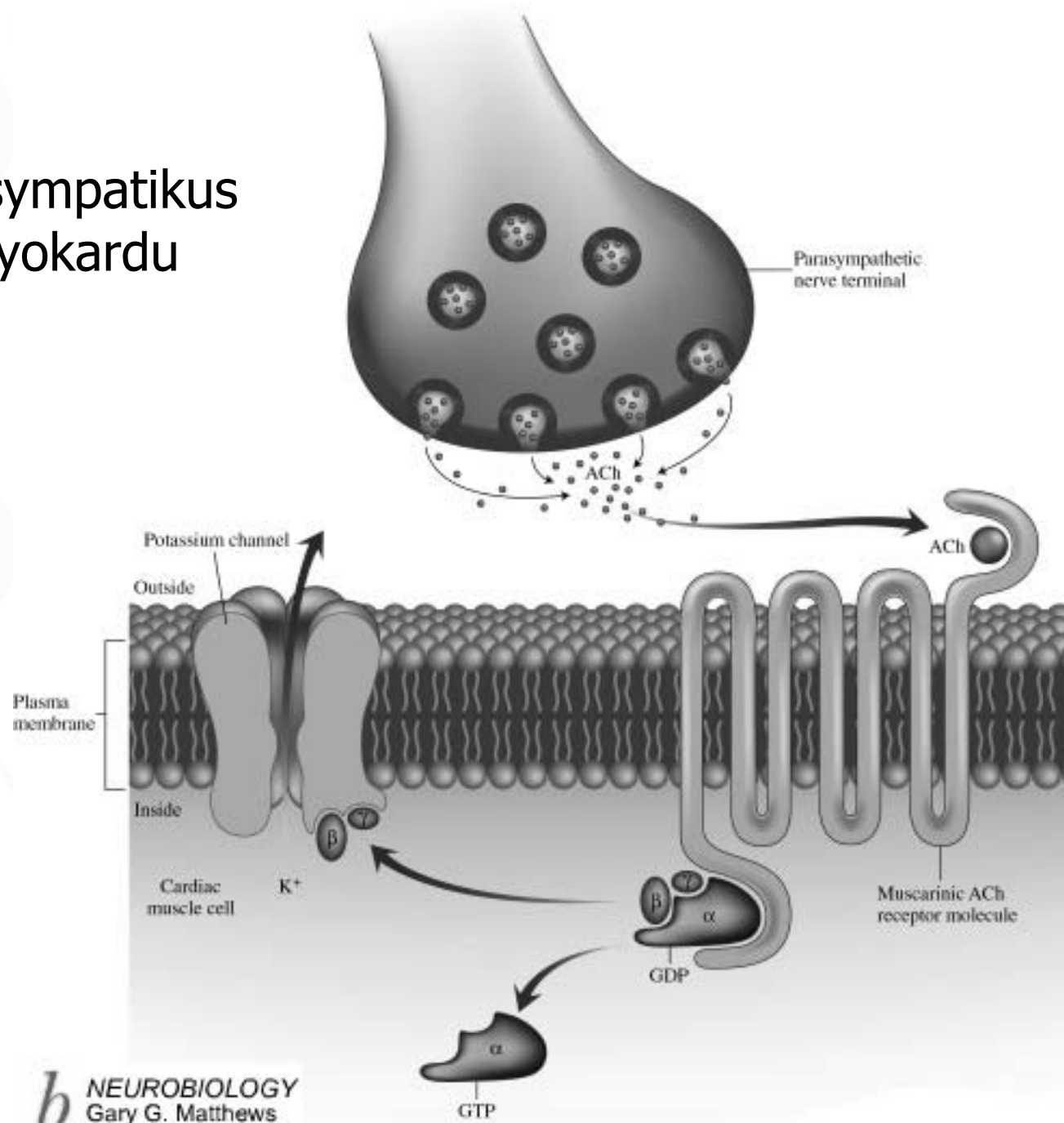
Second messengers,
synapses



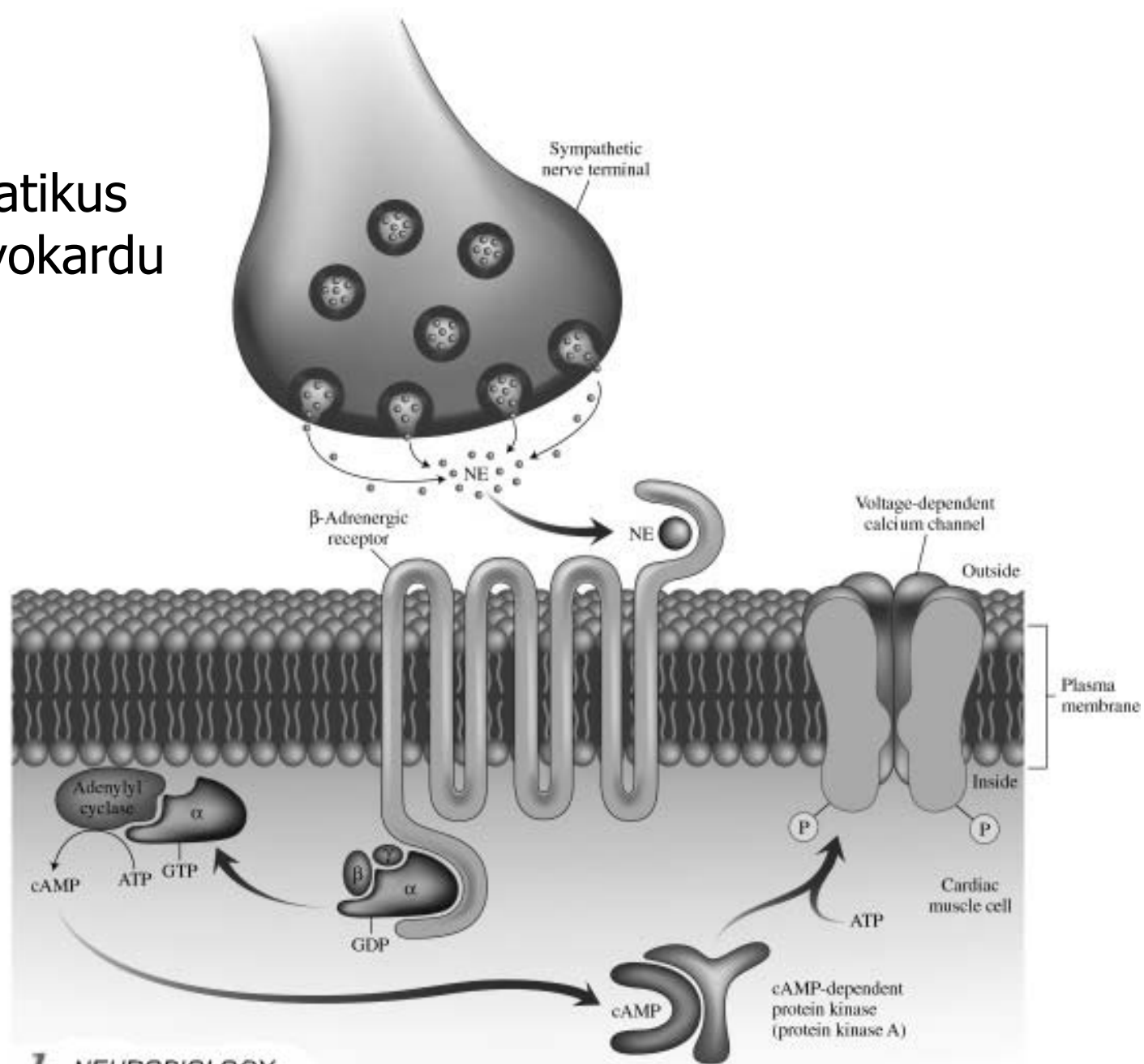


Patch-clamp záznam ionotropního receptoru.

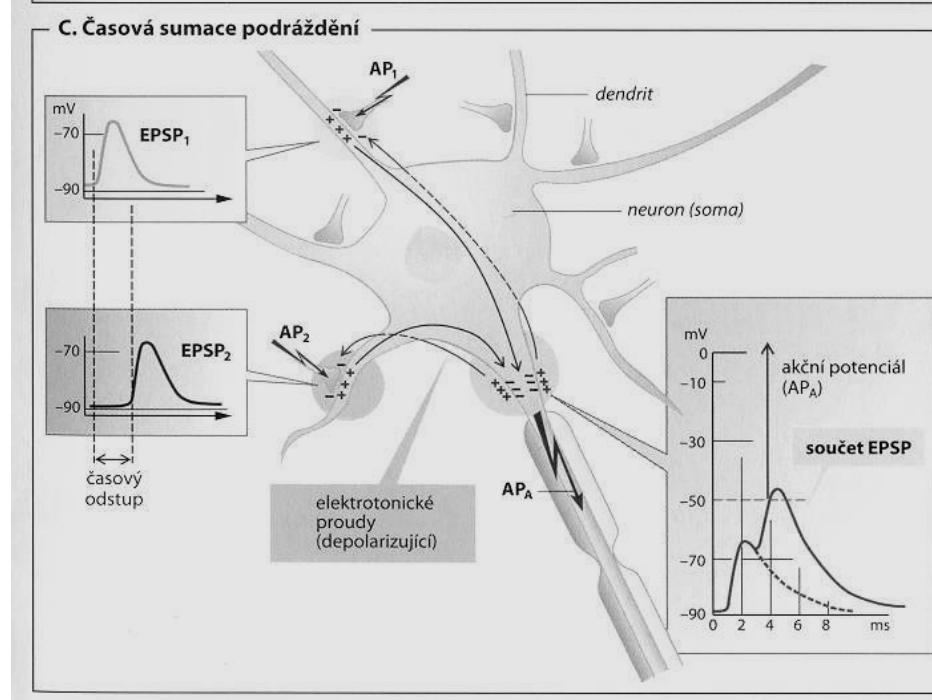
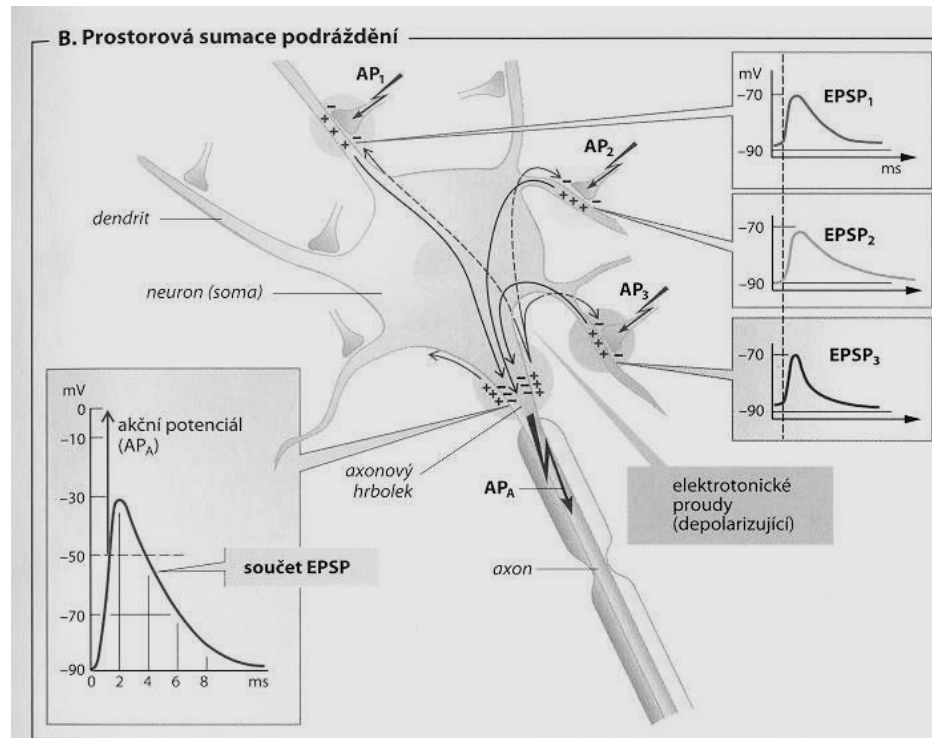
Parasympatikus na myokardu



Sympatikus na myokardu

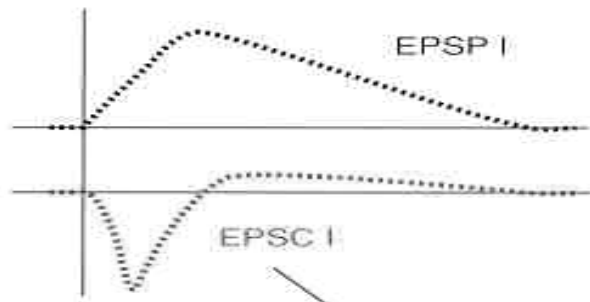


Prostorová a časová sumace

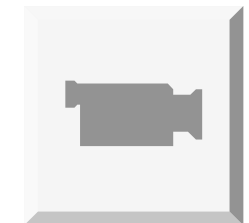
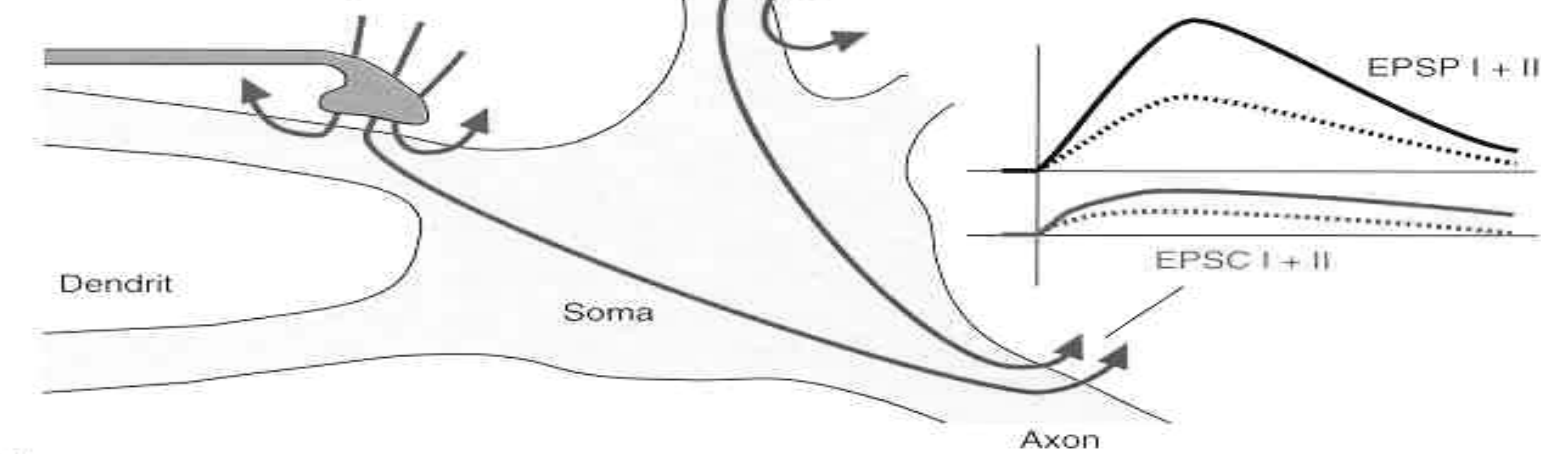
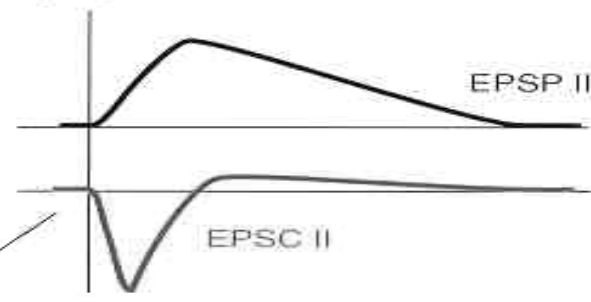


a Räumliche Summation

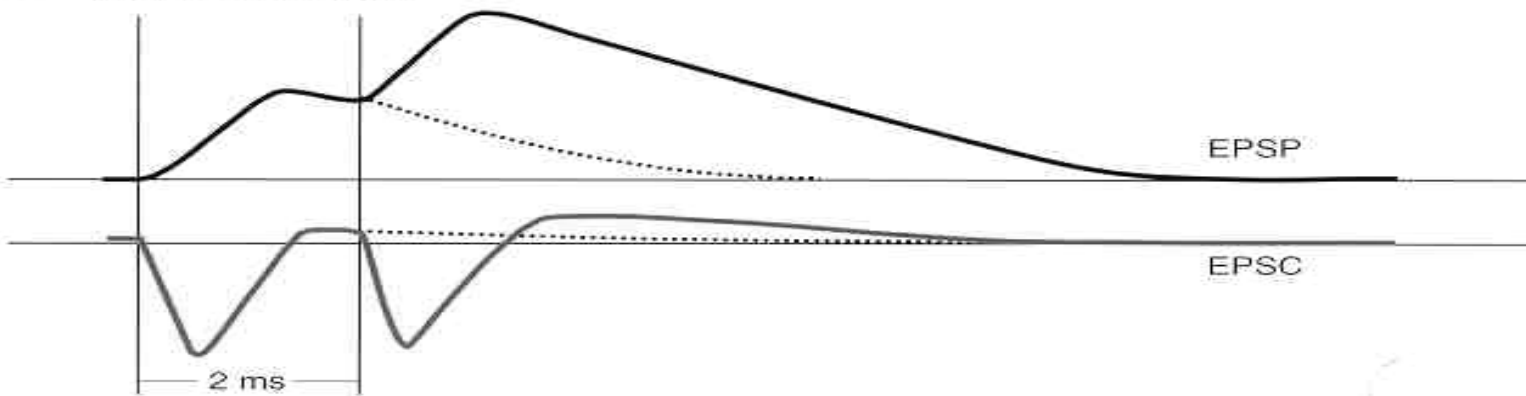
Synapse I



Synapse II



b Zeitliche Summation



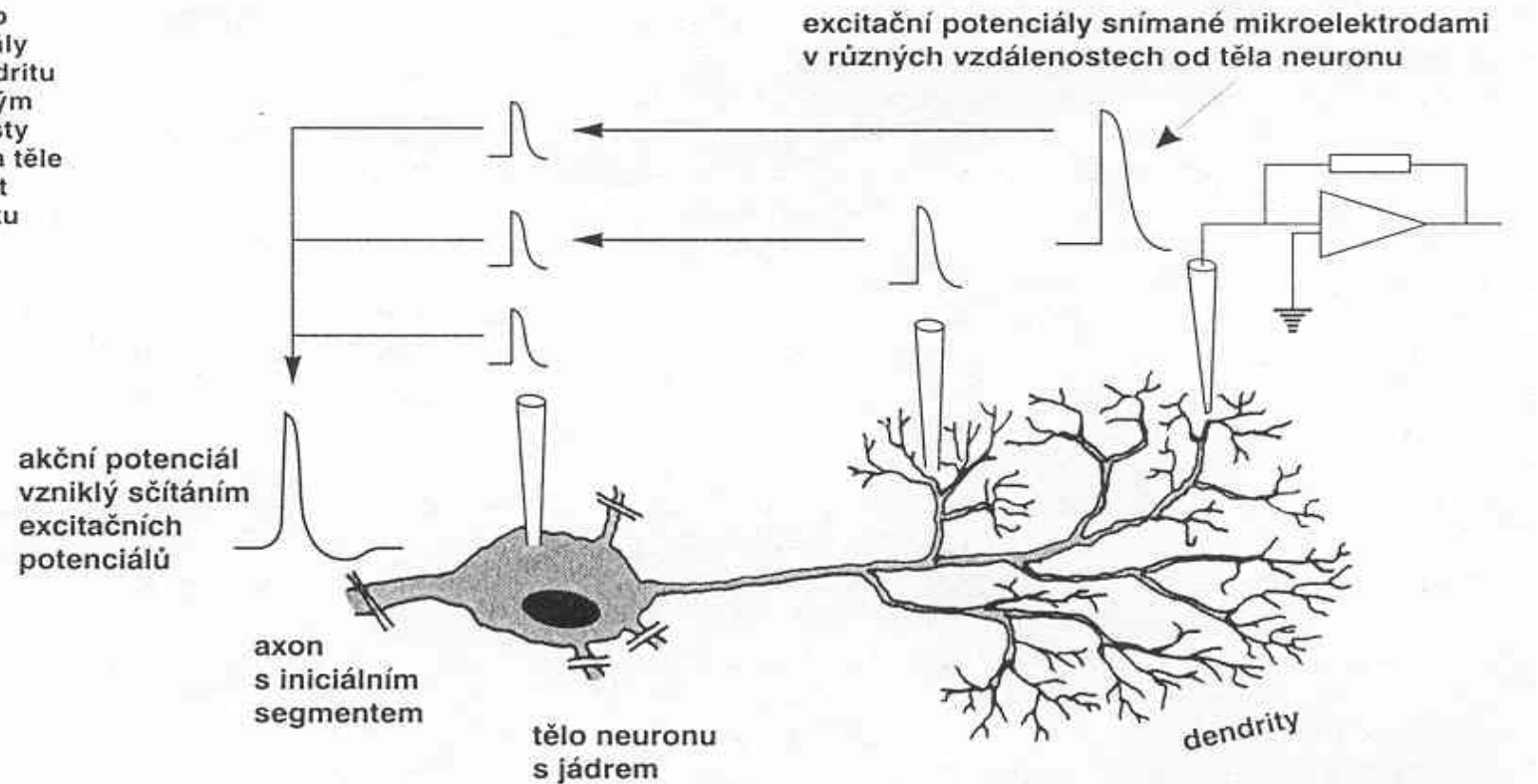
Srovnání dvou typů elektrické řeči.

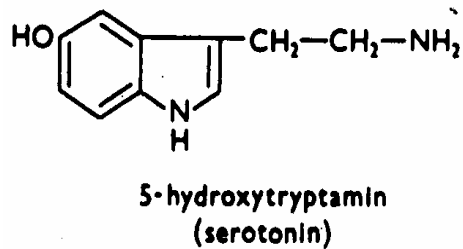
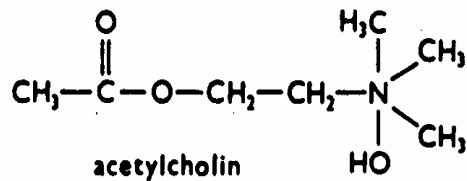
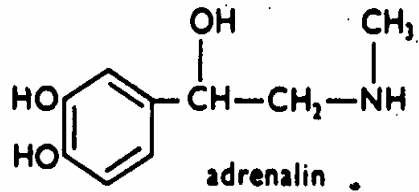
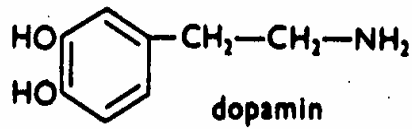
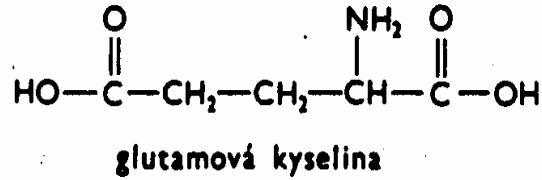
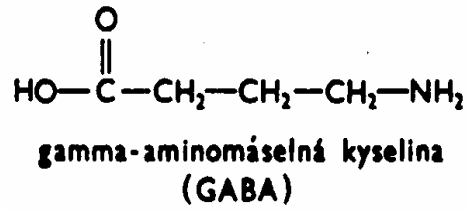
Table 4-2 ■ Comparison of Graded Potentials and Action Potentials

Graded Potentials	Action Potentials
Graded potential change; magnitude varies with magnitude of triggering event	All-or-none membrane response; magnitude of triggering event coded in frequency rather than amplitude of action potentials
Decremental conduction; magnitude diminishes with distance from initial site	Propagated throughout membrane in undiminishing fashion
Passive spread to neighboring inactive areas of membrane	Self-regenerating in neighboring inactive areas of membrane
No refractory period	Refractory period
Can be summed	Summation impossible
Can be a depolarization or hyperpolarization	Always depolarization and reversal of charges
Triggered by a stimulus, by combination of neurotransmitter with receptor, or by spontaneous shifts in leak-pump cycle	Triggered by depolarization to threshold, usually through the spread of a graded potential
Occurs in specialized regions of membrane designed to respond to the triggering event	Occurs in regions of membrane with an abundance of voltage-gated Na^+ channels


Vzdálenější vstupy ale nejsou diskriminovány! Synaptické stupňování a „volání nazpět“

1. Schéma pokusu Mageeho a Cooka. Excitační potenciály vyvolané ostříkováním dendritu vysokoosmotickým cukerným roztokem se během své cesty k tělu neuronu už je jejich velikost stejná, ač se při svém vzniku amplitudou lišily. Sčítáním potenciálů může vzniknout akční potenciál.

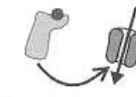




transmitter	typy receptorů	druh receptoru	účinek				druhý posel	
			vodivost pro ionty				cAMP	IP ₃ /DAG
			Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Cl ⁻		
acetylcholin	nikotinový muskarinový: M1, M2, M3	●	↑	↑	↑			↑
ADH (= vazopresin)	V1 V2	●					↑	↑
CCK (= cholecystokinin)	CCK _{A-B}	●						↑
dopamin	D1, D5 D2	●		↑	↓		↑	
GABA (= γ-aminomáselná kys.)	GABA _A , GABA _C GABA _B	●		↑	↓	↑	↓	
glutamát (aspartát)	AMPA kainat NMDA m-GLU	●	↑	↑	↑		↓	↑
glycin	-	●				↑		
histamin	H ₁ H ₂	●					↑	↑
neurotenzin	-	●					↓	↑
noradrenalin, adrenalin	α ₁ (A-D) α ₂ (A-C) β ₁₋₃	●		↑	↓		↓	↑
NPY (= neuropeptid Y)	Y1-2	●		↑	↓		↓	
opioidní peptidy	μ, δ, κ	●		↑	↓		↓	
oxytocin	-	●						↑
puriny	P ₁ : A ₁ A _{2a} P _{2X} P _{2Y}	●		↑	↓		↓	↑
serotonin (= 5-hydroxytryptamin)	5-HT ₁ 5-HT ₂ 5-HT ₃ 5-HT ₄₋₇	●		↑	↑		↓	↑
somatostatin (= SIH)	SRIF	●		↑	↓		↓	
tachykinin	NK1-3	●						↑

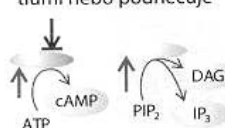


ionotropní receptor
(iontový kanál řízený ligandy)



metabotropní receptor
(působení zprostředkované G-proteinem)

tlumí nebo podněcuje



ATP → cAMP → PIP₂ → IP₃ → DAG

aminokyseliny

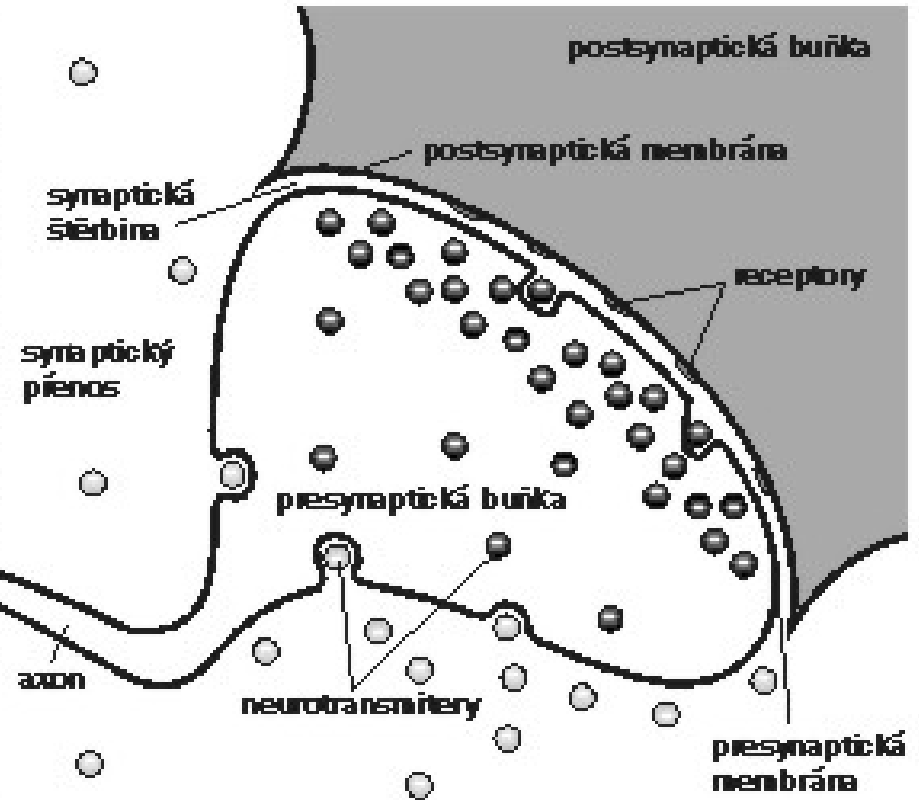
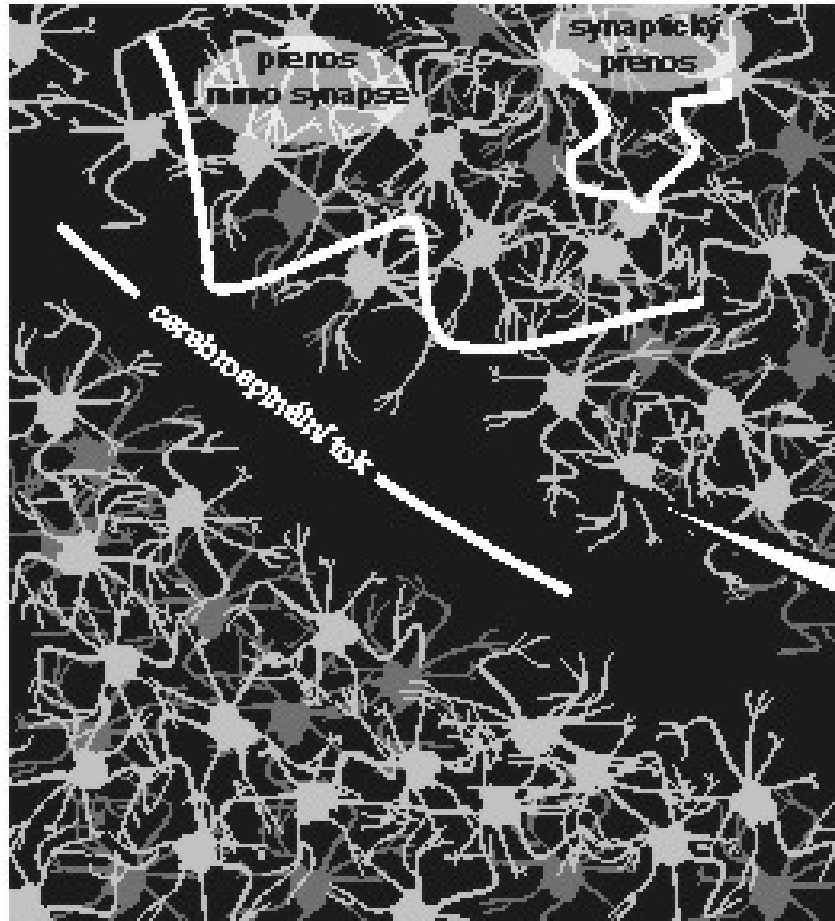
katecholaminy

peptidy

ostatní

Tab. 2.7 a 2.8 Synaptický přenos III a IV

Mimosynaptický přenos (presynaptická inhibice/potenciace)



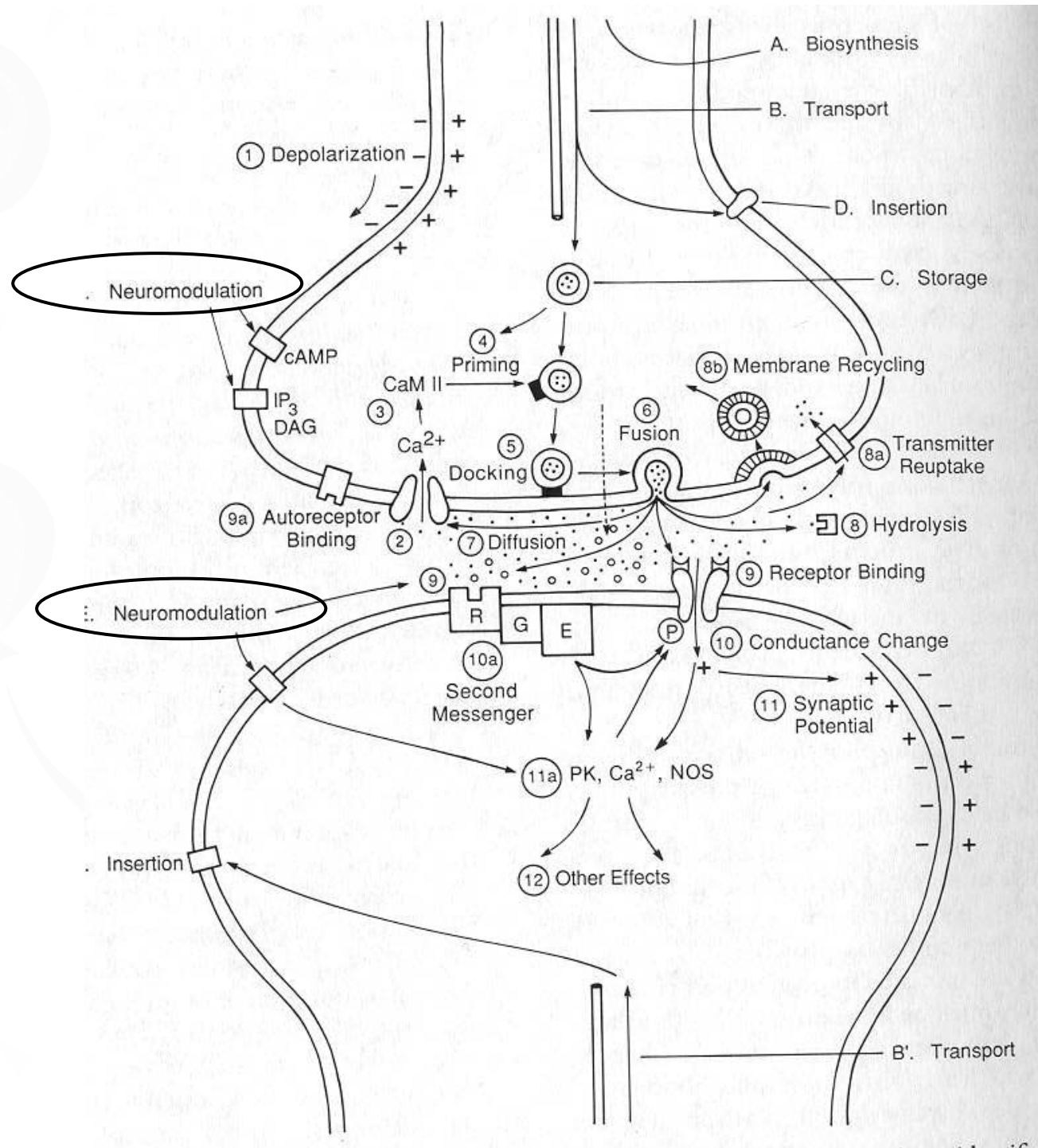
Klasické transmitery

a

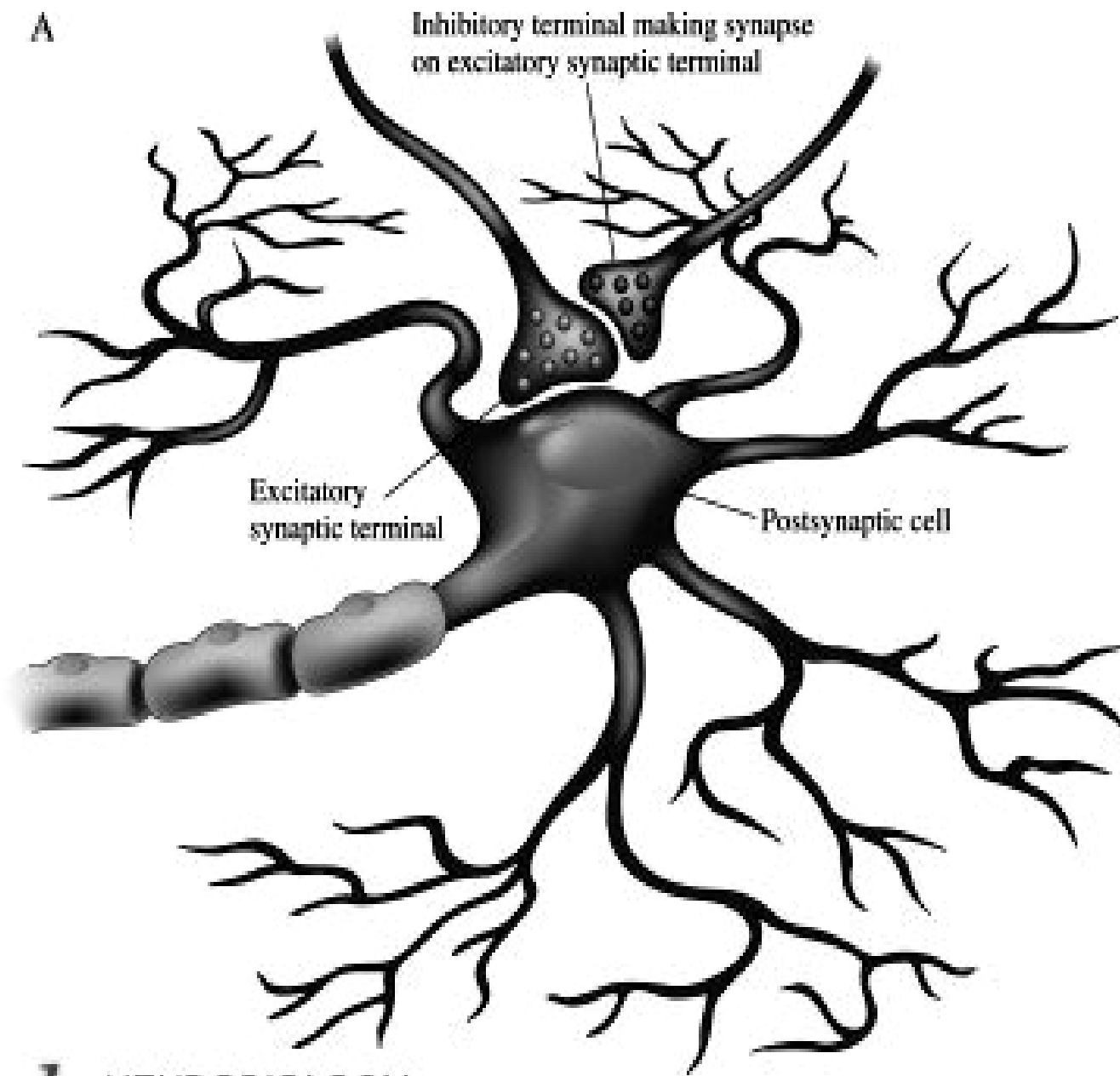
Neuroaktivní peptidy – neuromodulátory, kotransmitery

Table 4-4 ■ Comparison of Classical Neurotransmitters and Neuropeptides

Characteristic	Classical Neurotransmitters	Neuropeptides
Size	Small; one amino acid or similar chemical	Large: 2 to 40 amino acids in length
Site of synthesis	Cytosol of synaptic knob	Endoplasmic reticulum and Golgi complex in cell body; travel to synaptic knob by axonal transport
Site of storage	In small synaptic vesicles in axon terminal	In large dense-core vesicles in axon terminal
Site of release	Axon terminal	Axon terminal; may be cosecreted with neurotransmitter
Speed and duration of action	Rapid, brief response	Slow, prolonged response
Site of action	Subsynaptic membrane of postsynaptic cell	Nonsynaptic sites on either presynaptic or postsynaptic cells at much lower concentrations than classical neurotransmitters
Effect	Usually alter potential of postsynaptic cell by opening specific ion channels	Usually enhance or suppress synaptic effectiveness by long-term changes in neurotransmitter synthesis or postsynaptic receptor sites



A



b NEUROBIOLOGY
Gary G. Matthews

Blackwell
Science

Účinky neurotransmiterů prostřednictvím synaptického přenosu

neurotransmitter		dostupnost (aktivita neurotransmiteru)	lék
serotonin	snížena ↓ ↑ zvýšena	deprese	antidepresivum
acetylcholin		Alzheimerova nemoc	inhibitory acetylcholinesterázy, která odbourává acetylcholin
g-aminomáselná kyselina (GABA)		úzkost (tzv. generalizovaná)	anxiolytika (usnadňují účinek kyseliny g-aminomáselné)
dopamin		pozitivní příznaky schizofrenie	antipsychotika (blokují účinek dopaminu)

Opakování matkou moudrosti a Synaptická plasticita

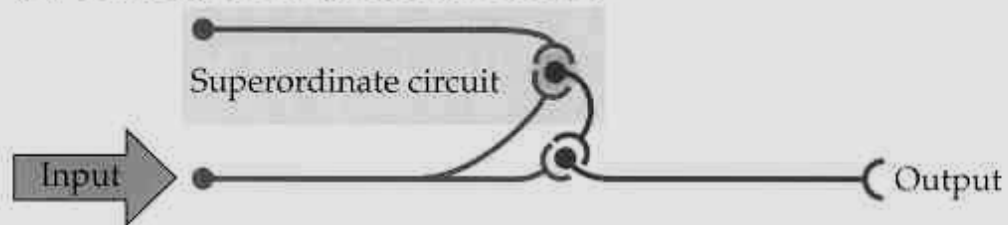
- Kromě rychlého synaptického přenosu existuje i pomalý. Bombardování synapsí vzruchy po druhých poslech a rychlém, kanály řízeném přenosu, vzbudí posléze i třetí posly, časné geny a expresi dalších genů, které syntetizují látky potřebné ke splnění poselství doručeného přes synapsi. Rychlý přenos trvá několik milisekund, zatímco pomalý od sekund po hodiny. Pomalým přenosem pozměněný metabolismus a stavba synapsí mají dopad na množství základních funkcí NS např. poplachové reakce na stres, účinky drog a farmak, změny při ukládání paměťové stopy.
- Zda je podkladem učení a paměti, zůstává předmětem debat

Úrovně synaptické plasticity neuronové sítě

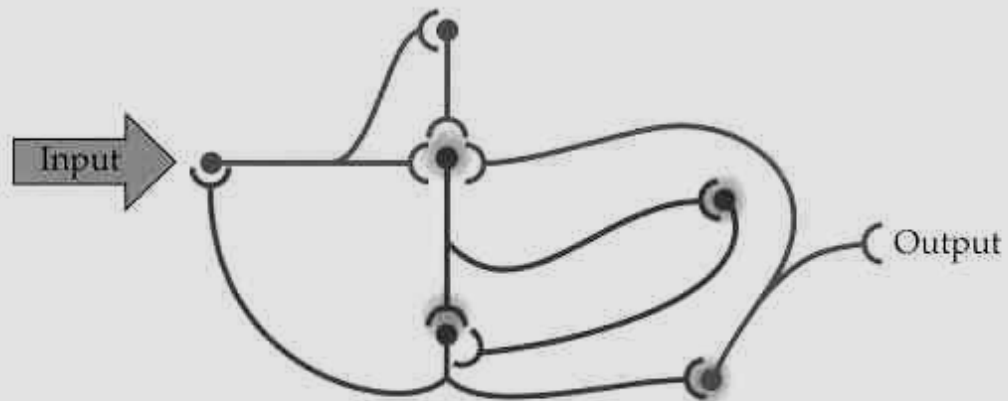
(a) Plasticity in a neural chain



(b) Plasticity in a superordinate circuit



(c) Plasticity in a cell assembly



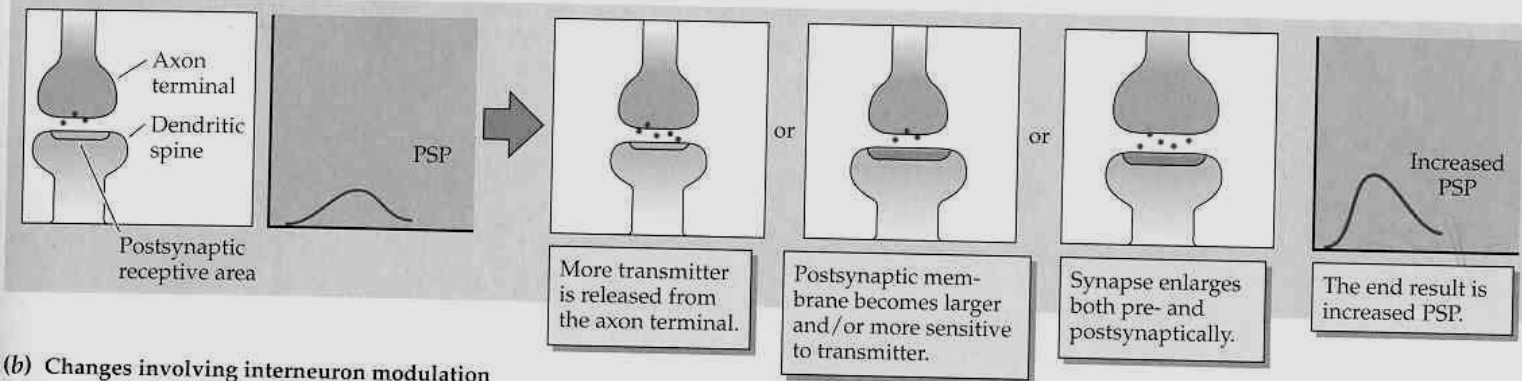
18.1 Sites of Synaptic Plasticity in Neural Networks

Changes at sites of synaptic plasticity—such as the sites shown here (highlighted in orange) in a neural chain (a), a superordinate circuit (b), and a cell assembly (c)—may underlie memory storage.

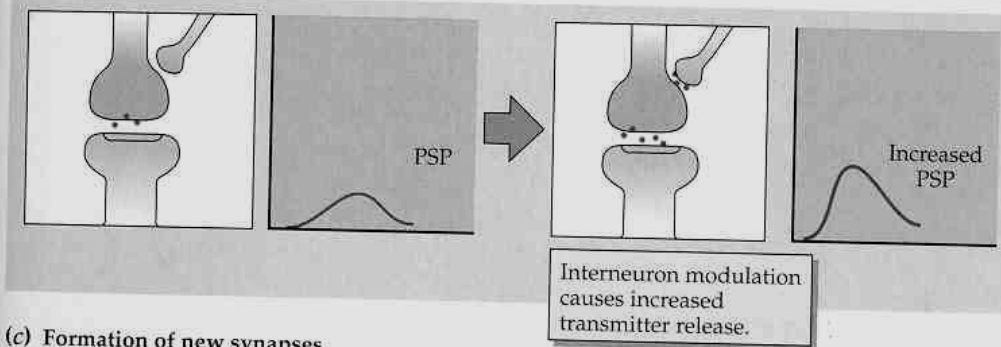
Before training

After training

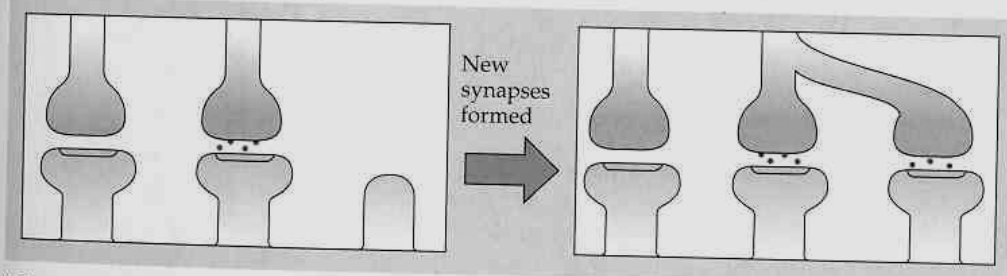
(a) Changes involving synaptic transmitters



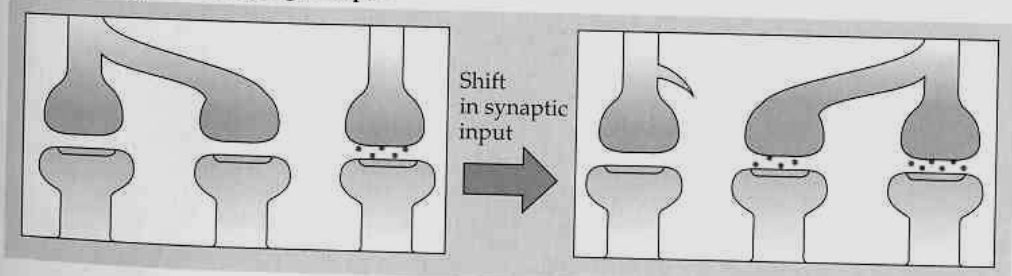
(b) Changes involving interneuron modulation



(c) Formation of new synapses



(d) Rearrangement of synaptic input



18.2 Synaptic Changes That May Store Memories After training, each action potential in the relevant neural circuit causes increased release of transmitter molecules (red dots). The postsynaptic potential (PSP) therefore increases in size (as indicated by the graphs). (a) An increase in size of the postsynaptic receptor membrane causes a larger response to the same amount of transmitter release. (b) An interneuron modulates the polarization of the axon terminal and causes the release of more transmitter molecules per nerve impulse. (c) A neural circuit that is used more often increases the number of synaptic contacts. (d) A more frequently used neural pathway takes over synaptic sites formerly occupied by a less active competitor.

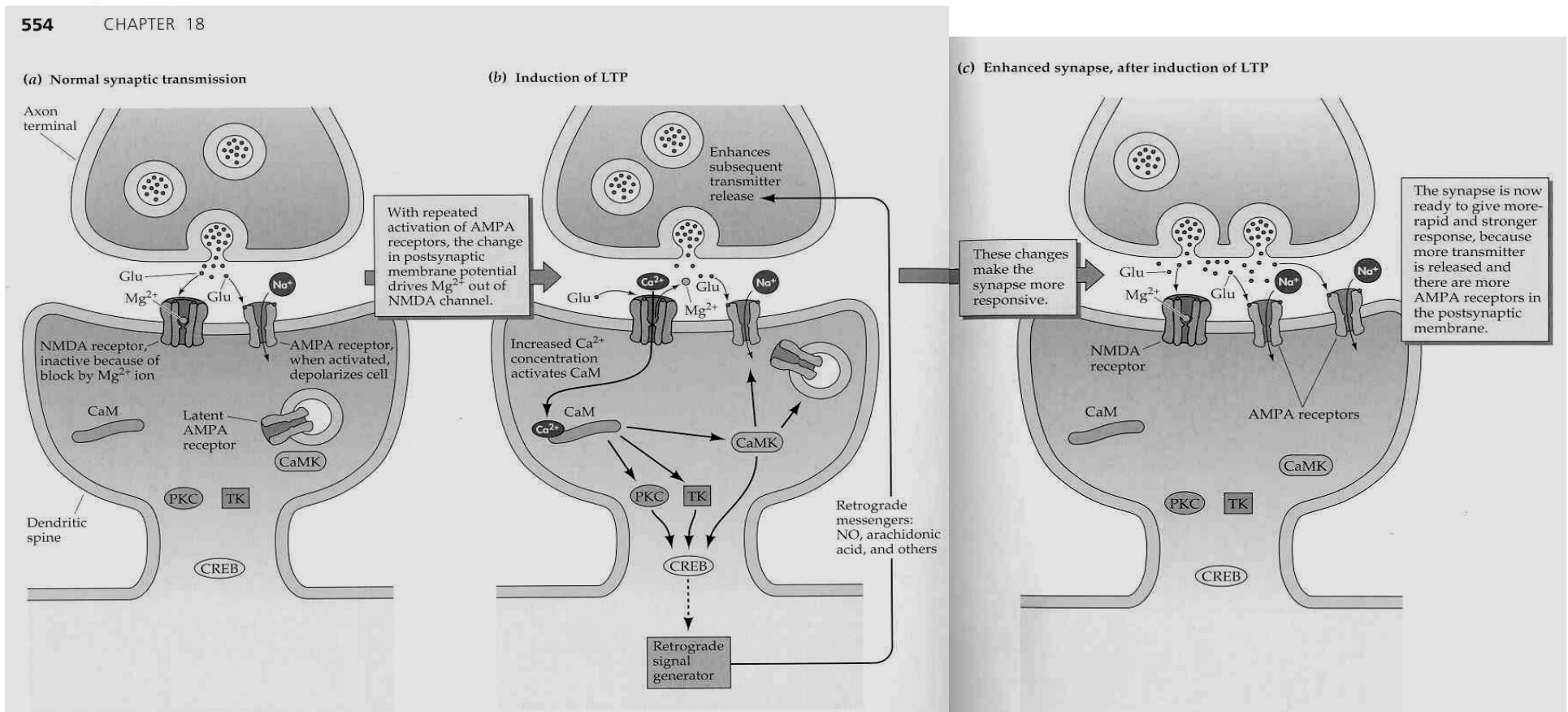
Různé typy modifikací

Synaptická plasticita

Donald Hebb, 1949

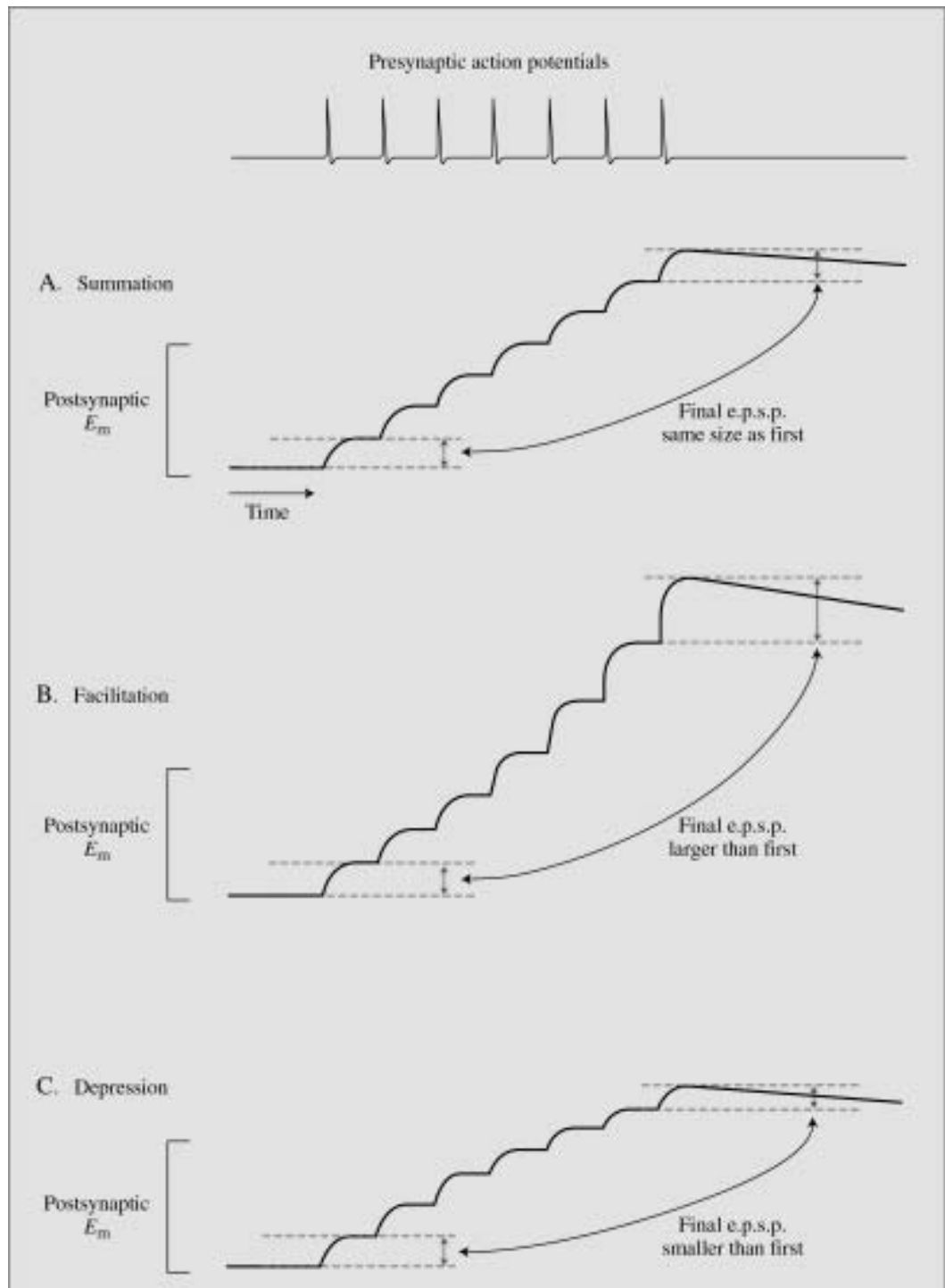
LTP – dlouhodobá potenciace, 1983, 100Hz

LTD – dlouhodobá deprese, 3 Hz

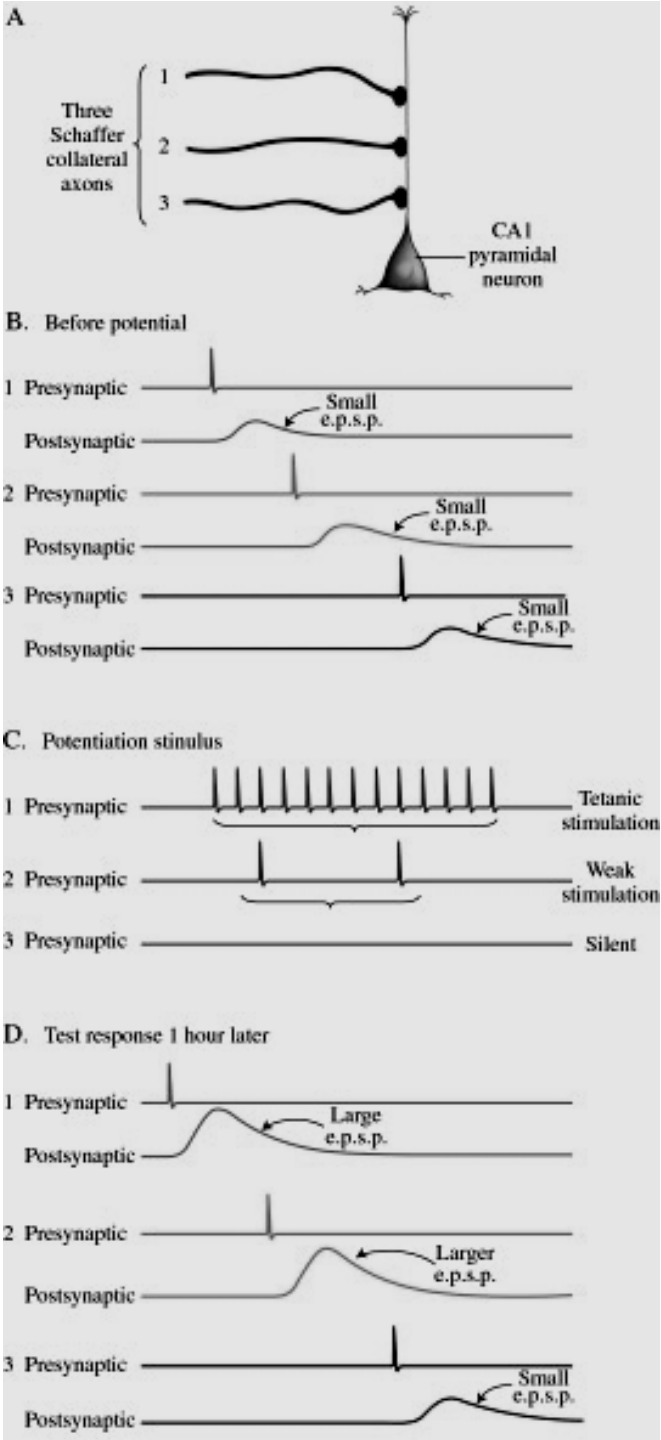


NMDA ionotropní receptor potřebuje k aktivaci a) ligand, b) silnou depolarizaci. S narušenými NMDA receptory se ztratila schopnost prostorového učení.

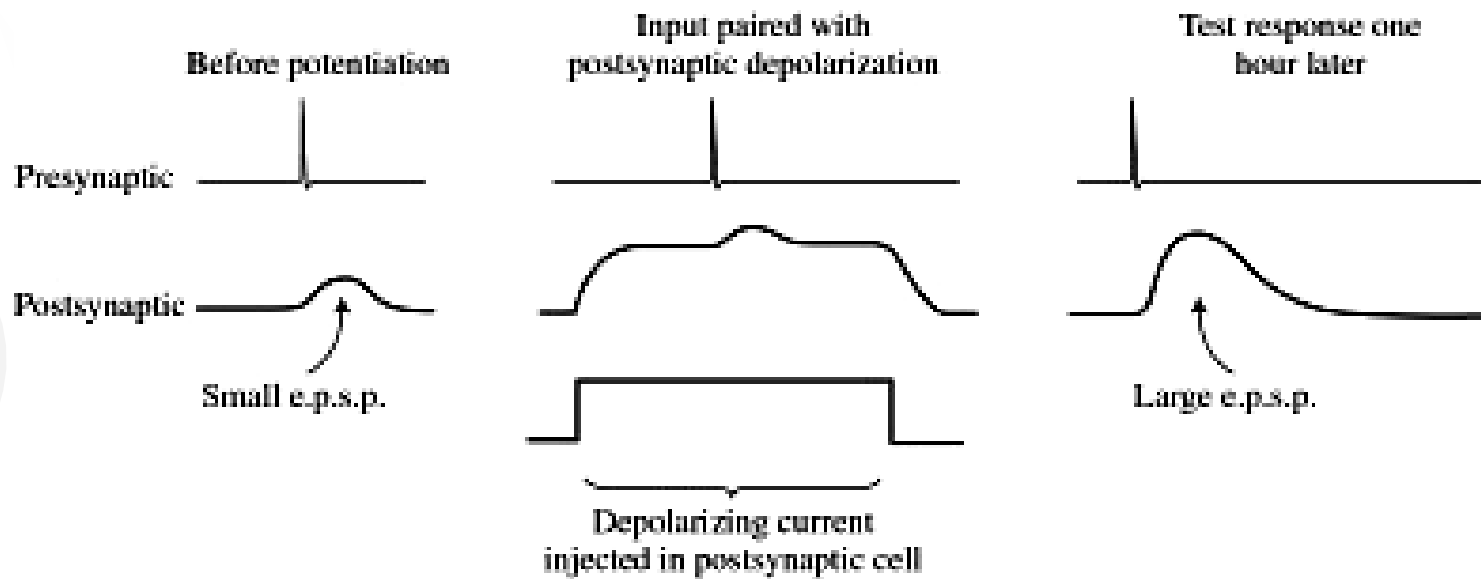
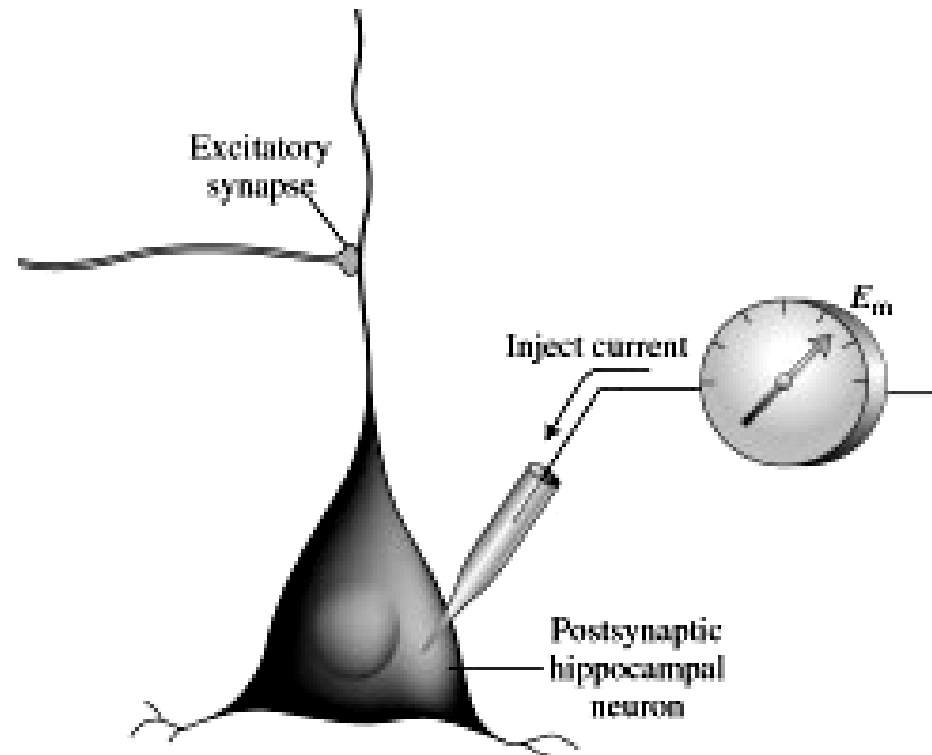
Synaptická
potenciace, stupňování
(facilitace)
a deprese

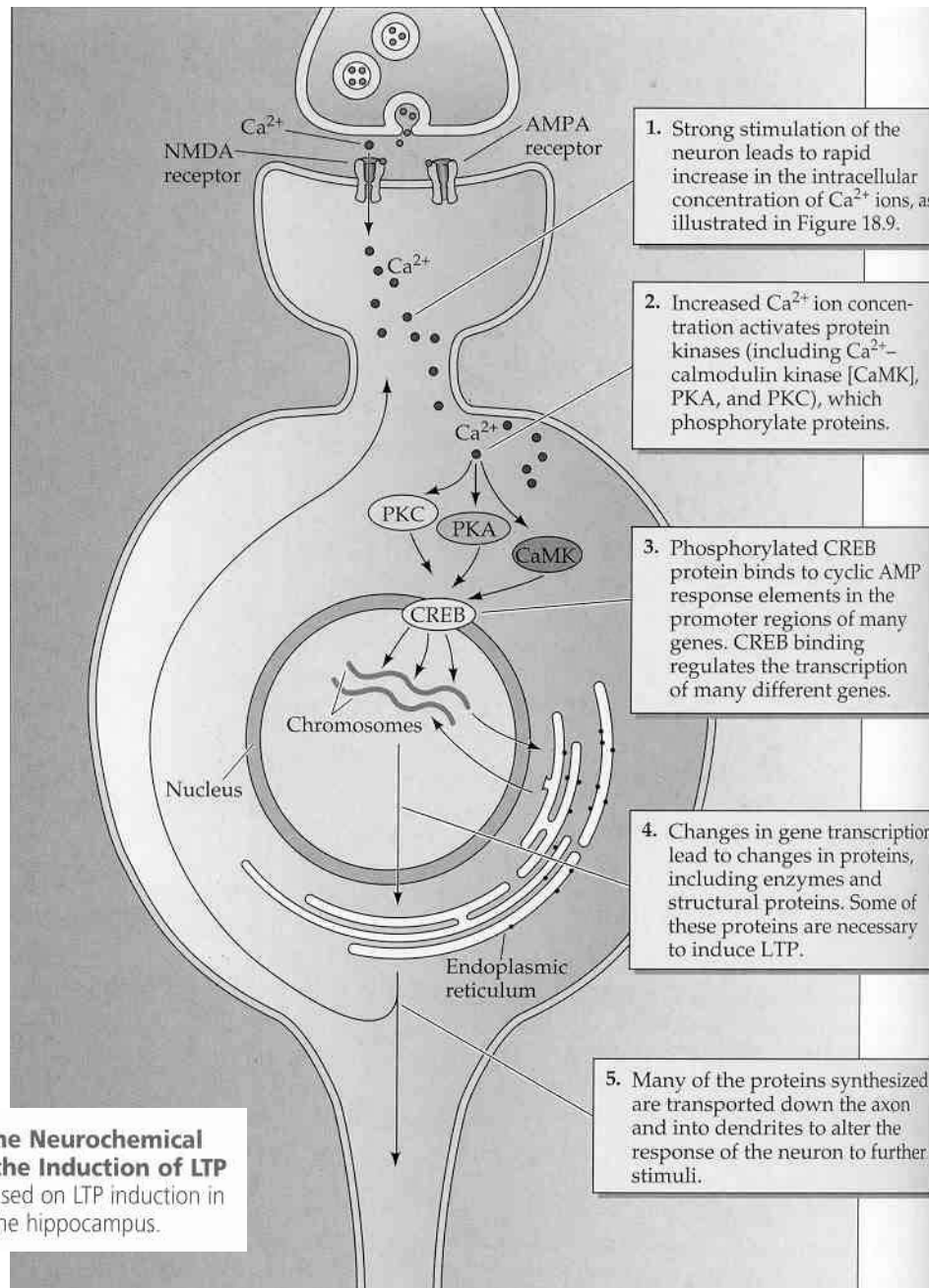


Potenciace

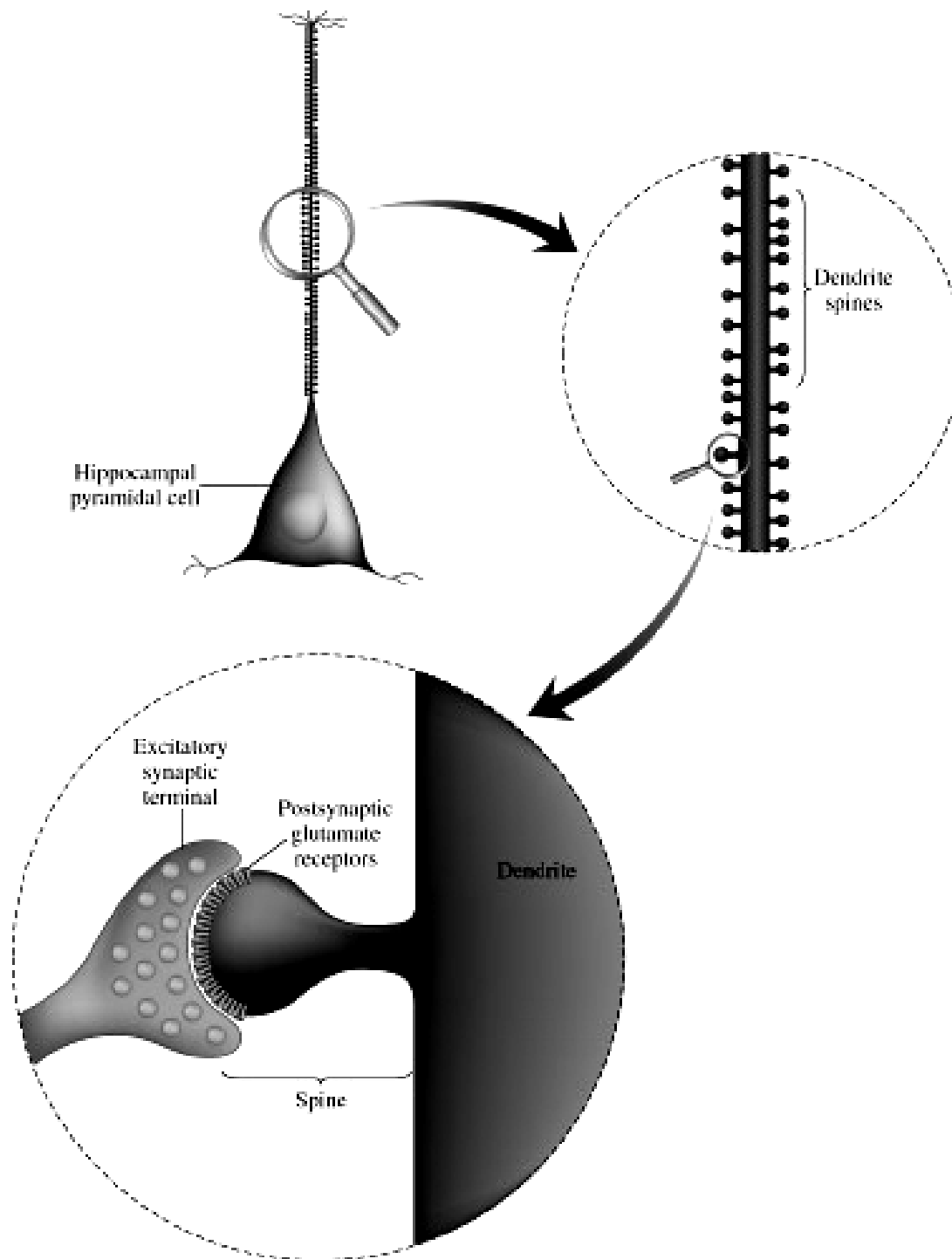


Potenciace





18.10 Steps in the Neurochemical Cascade during the Induction of LTP
 This illustration is based on LTP induction in the CA1 region of the hippocampus.





The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2000

"for their discoveries concerning signal transduction in the nervous system"



Arvid Carlsson

Paul Greengard

Eric R. Kandel

1/3 of the prize

1/3 of the prize

1/3 of the prize

Sweden

USA

USA

Göteborg University
Gothenburg, Sweden

Rockefeller University
New York, NY, USA

Columbia University
New York, NY, USA

b. 1923

b. 1925

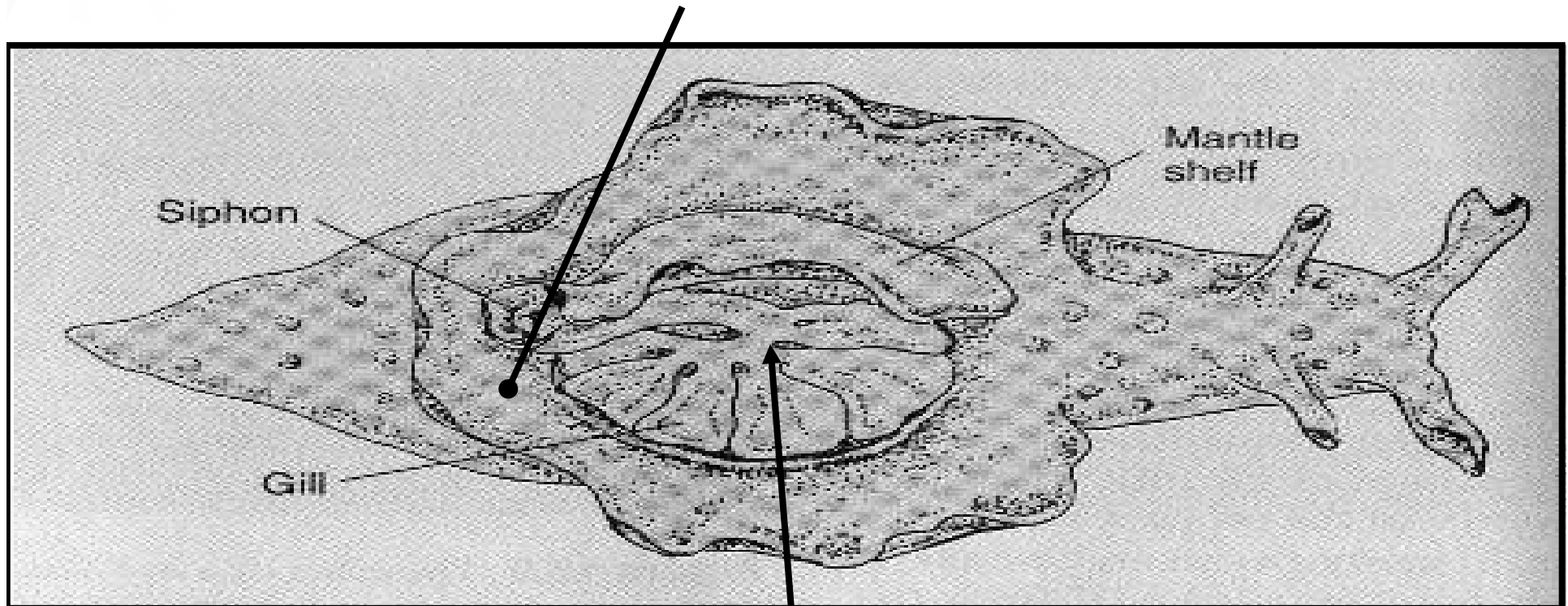
b. 1929
(in Vienna, Austria)

Habituace a senzitivace u zeje
Aplysia californica



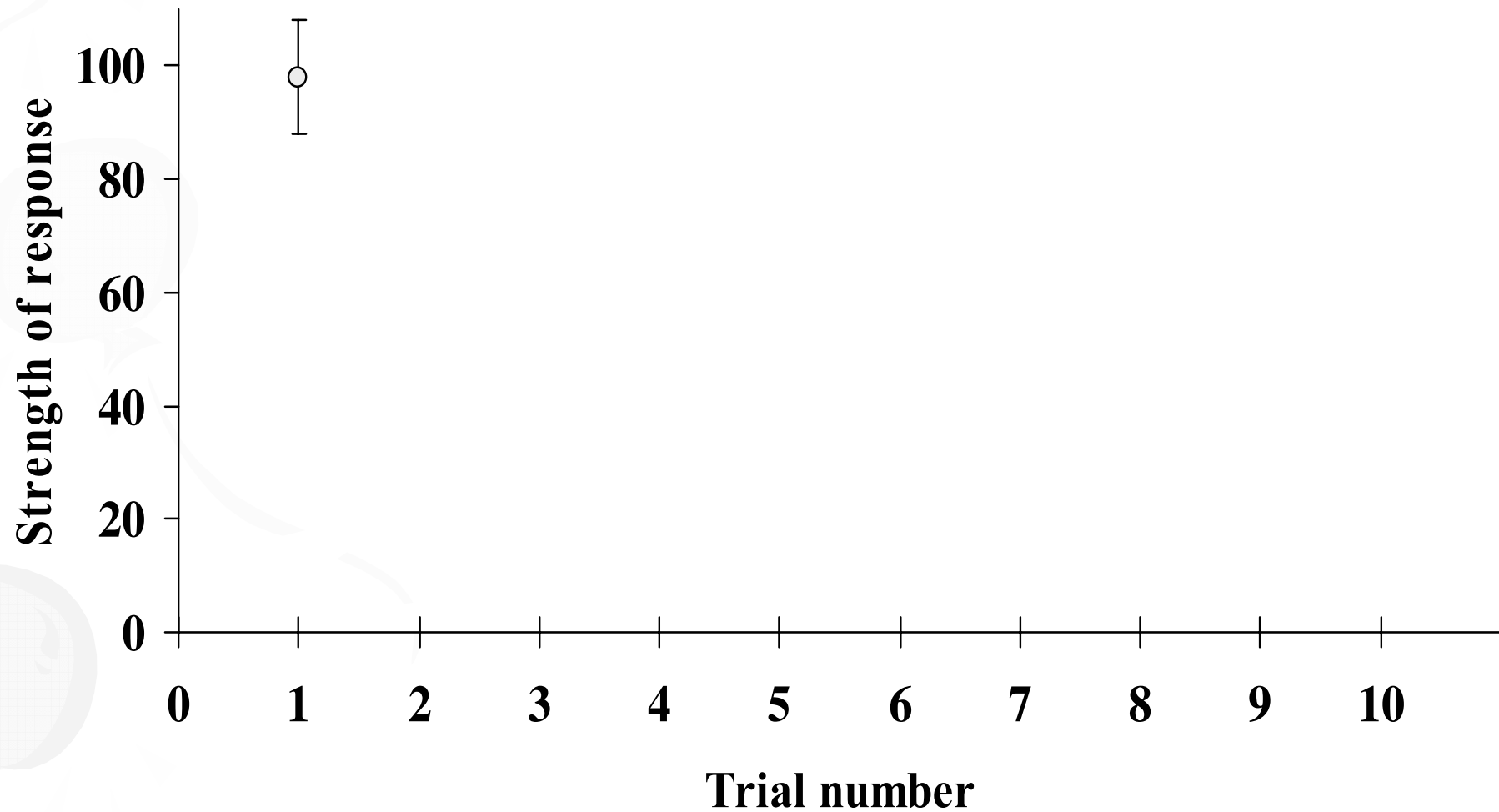
Habituace u *Aplysia*

Dotek na sifon...



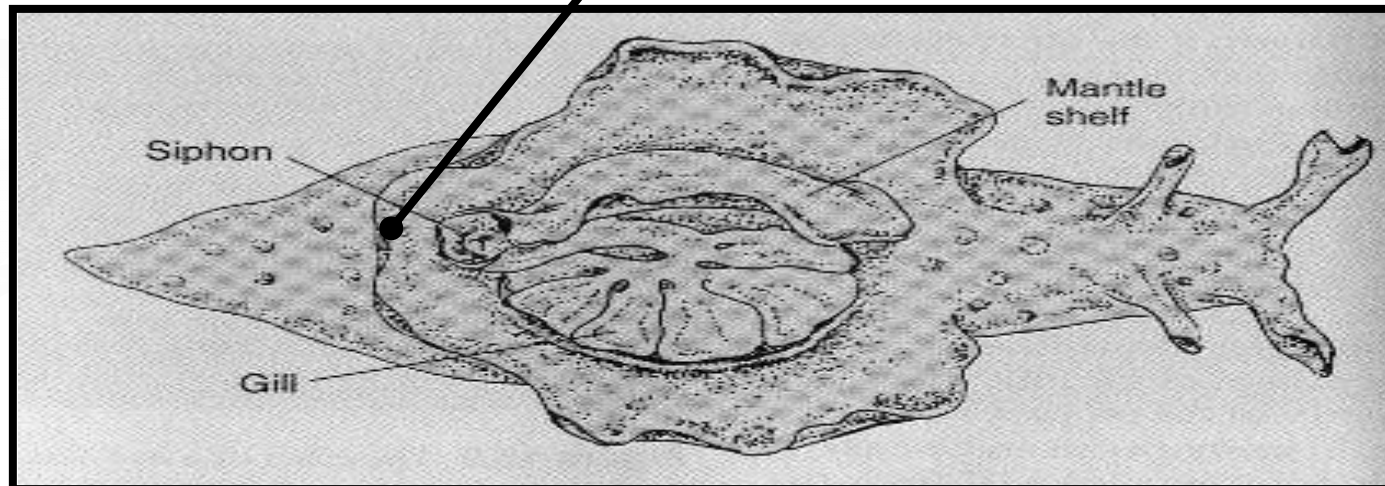
...a žábra se stáhnou

Obranná reakce stažení žaber *Aplysia*



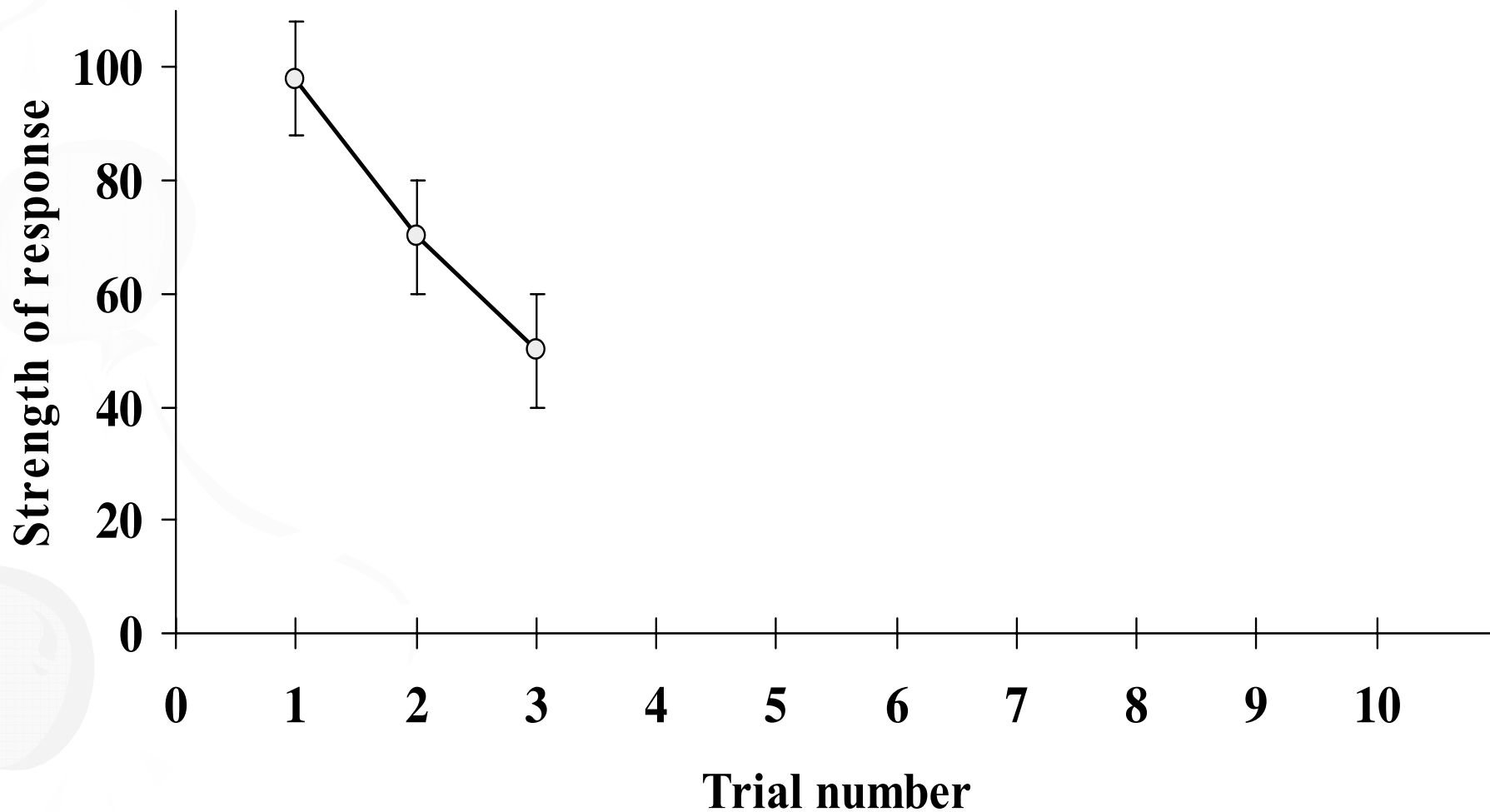
Habituace u *Aplysia*

Dotek na sifon...

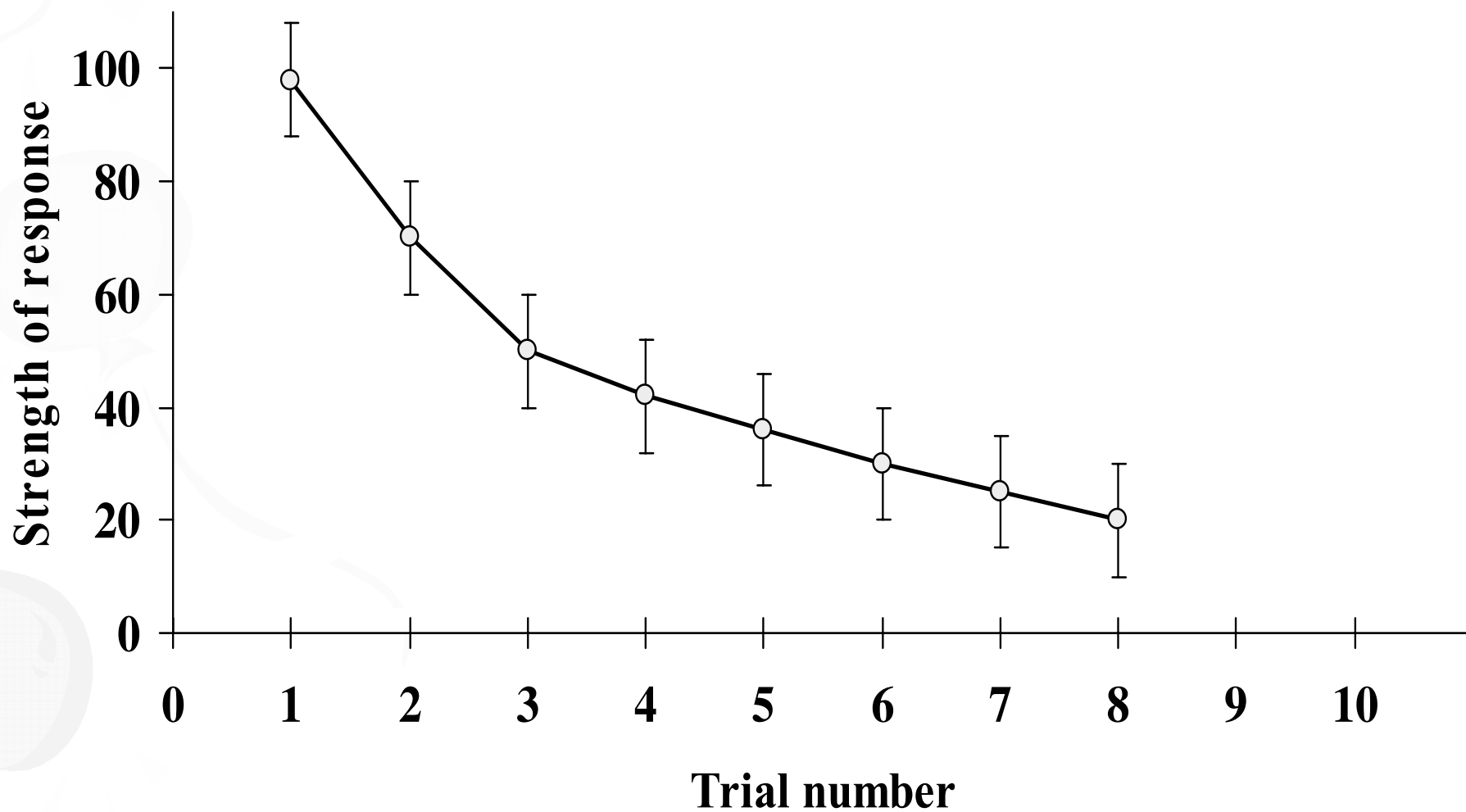


...a žábra se stáhnou

Obranná reakce stažení žaber *Aplysia*

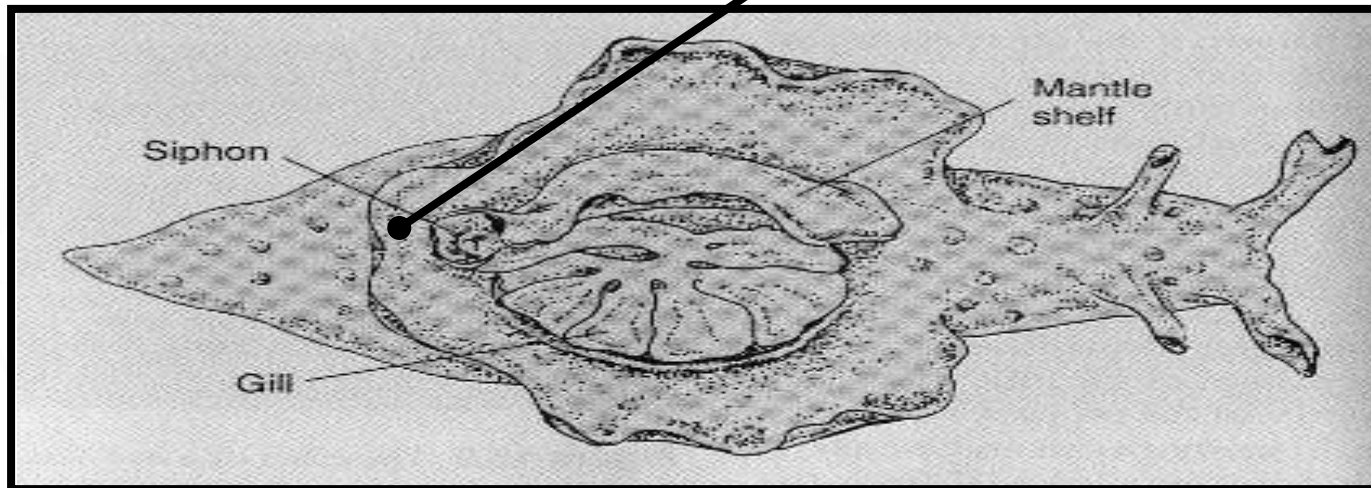


Obranná reakce stažení žaber *Aplysia*

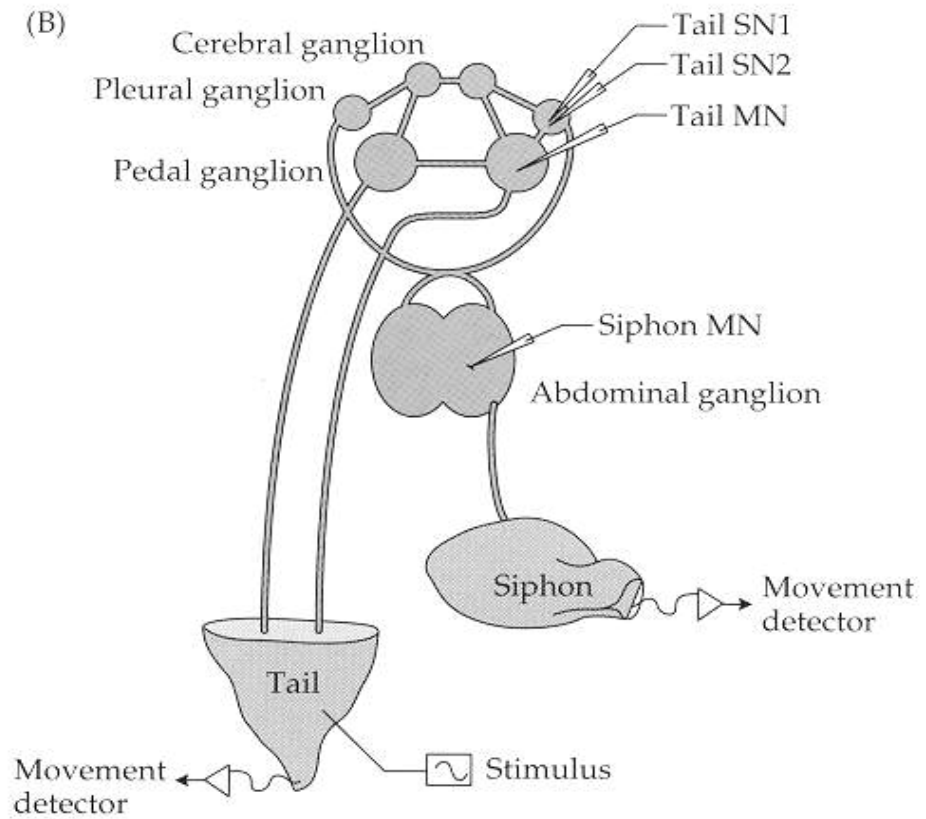
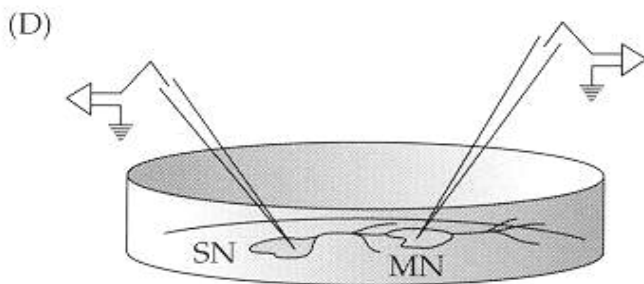
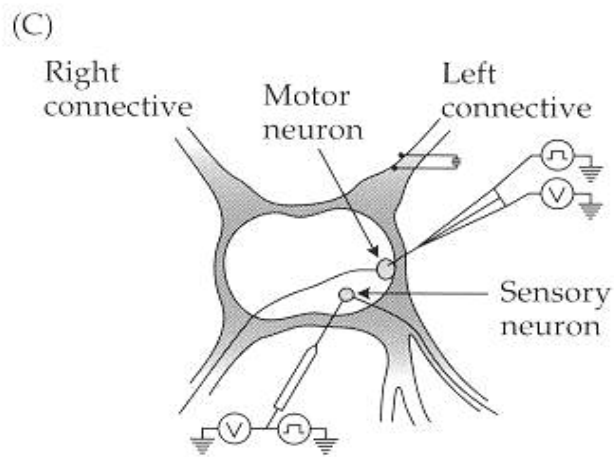
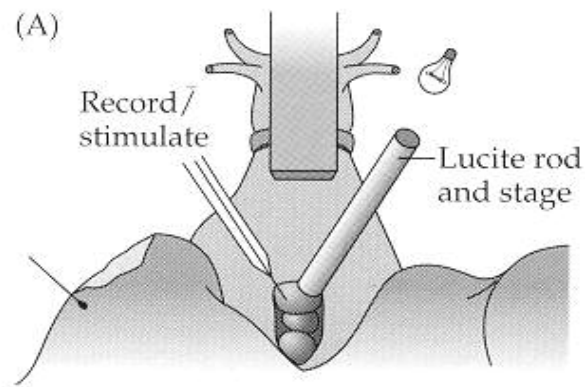


Habituace u *Aplysia*

Dotek na sifon...



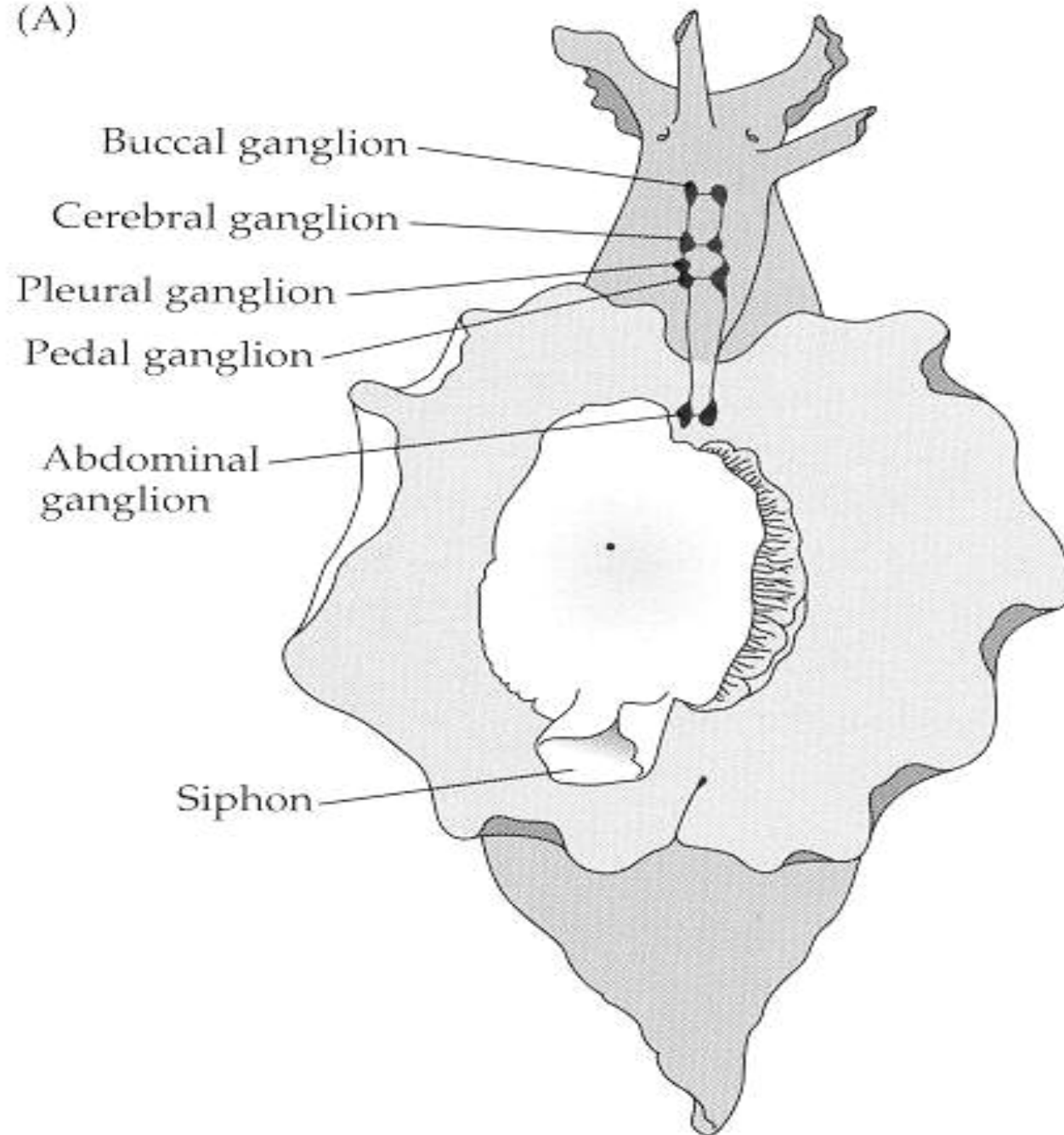
...a žábra ukážou téměř žádnou reakci



10.8 Experimental preparations for cellular analysis

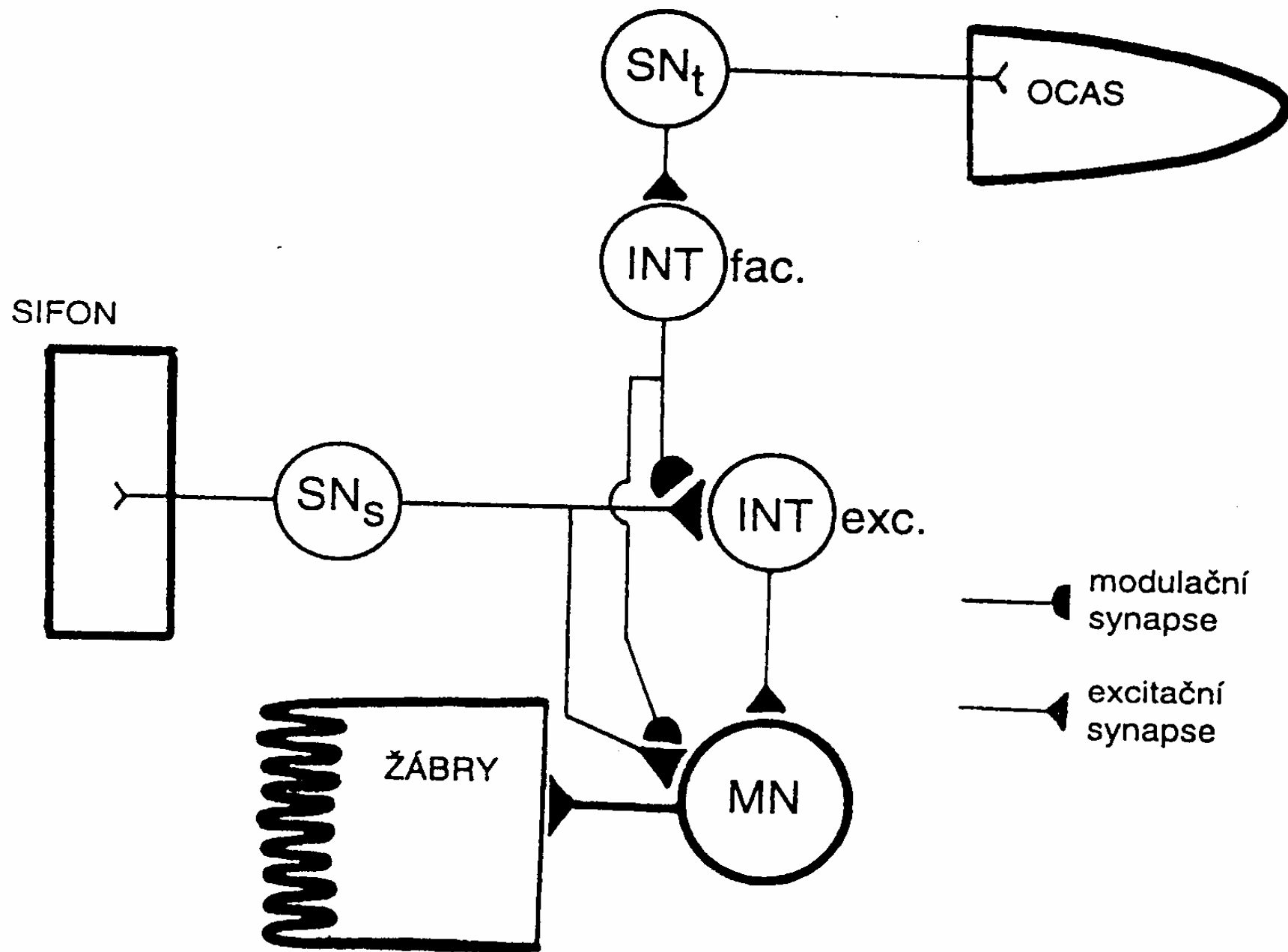
The cellular basis of gill and siphon withdrawal can be studied at several levels of analysis. (A) In the most intact preparation the abdominal ganglion is externalized, and recordings from neural elements are made during reflex actions. (B) In what is known as the semi-intact preparation, the entire central nervous system (CNS) is removed. In some cases peripheral organs (such as the gill, siphon, and tail) are left attached to the CNS by their peripheral nerves. (C) In a third preparation, single ganglia (or pairs of ganglia) are removed. Recordings are made from identified neurons in the neural circuit for siphon and gill

(A)

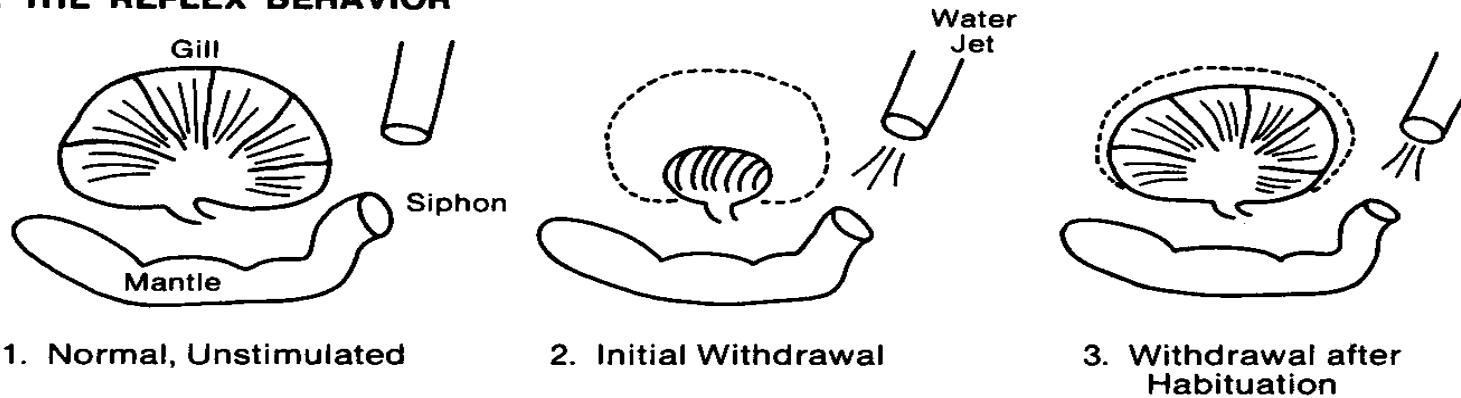


Habituace

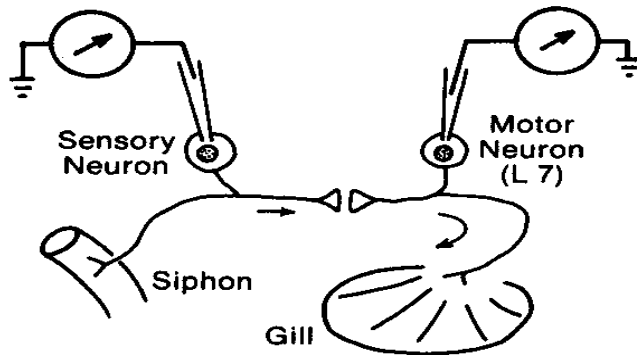
- Každý dotek na sifon stále vyvolá akční potenciál, vylití mediátoru na synapsi a vznik postsynaptického potenciálu
- Každý AP vyvolává uvolnění méně mediátoru (glutamát) na motorický neuron
- Méně glutamátu způsobí pokles odpovědi motorického neuronu



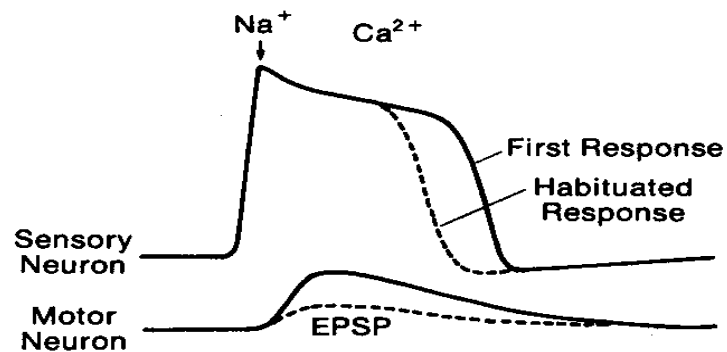
A. THE REFLEX BEHAVIOR



B. ELECTROPHYSIOLOGICAL ANALYSIS



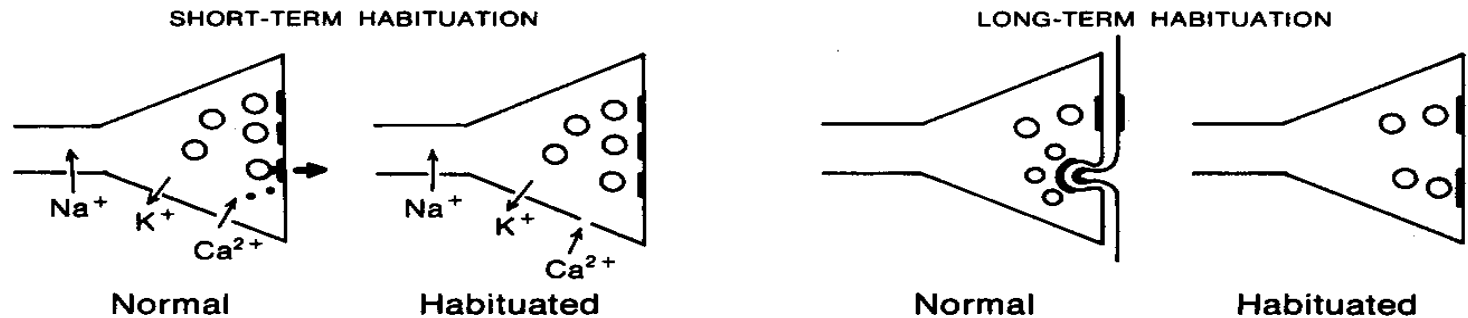
Experimental Set-up

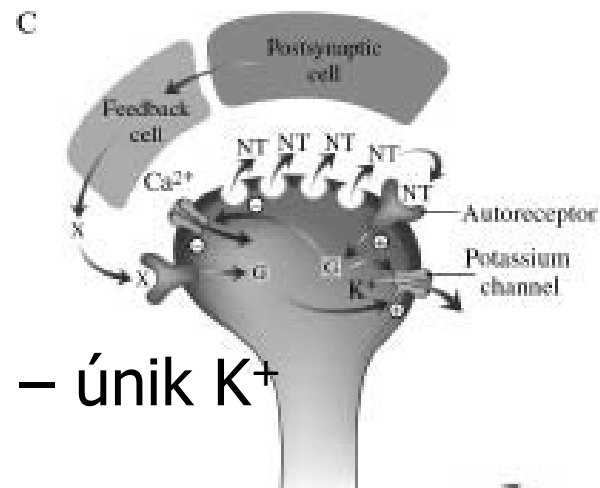
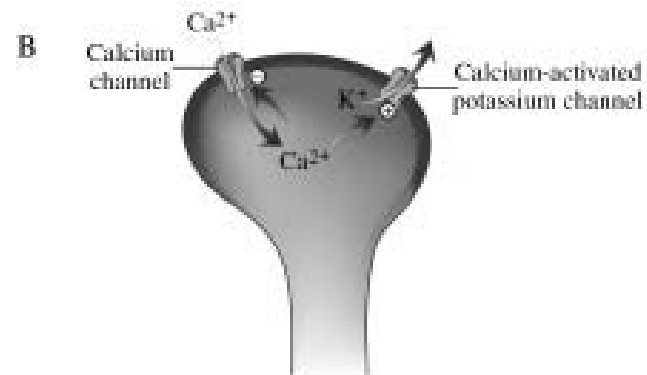
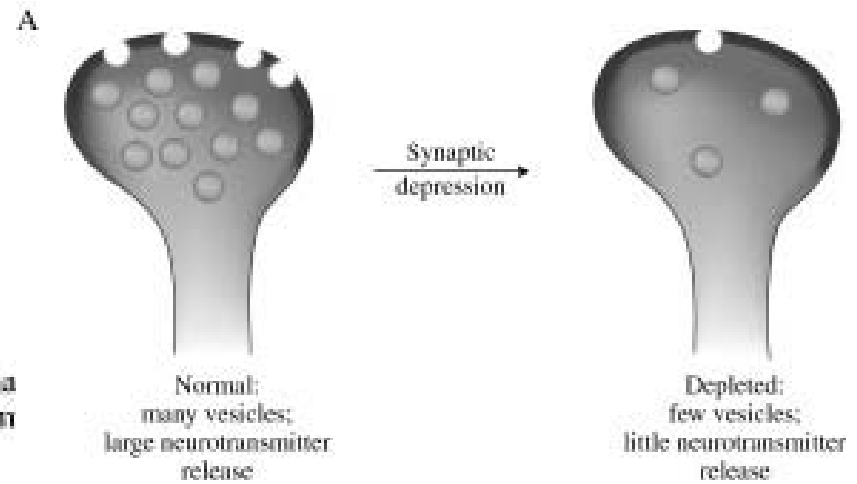
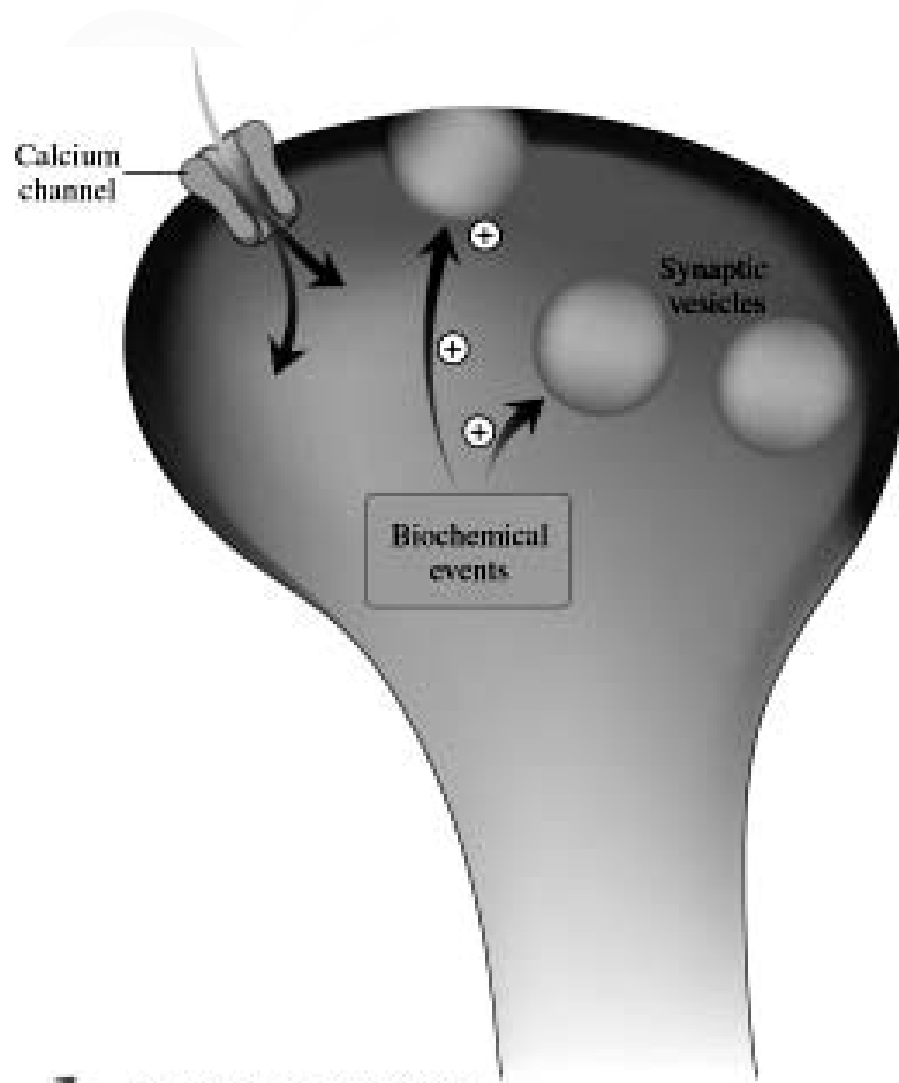


Recordings Before and After Habituation

Krátkodobá habituace díky prodloužení inaktivace Ca kanálů.

C. CONCEPTUAL MODELS





Krátkodobá habituace (deprese) – únik K⁺

Sensitizace

Sensitizace je zvýšení citlivosti organismu k opakovanému dráždění původně neutrálním podnětem následující po dráždivém podnětu

Když je podnět *nepravidelný*

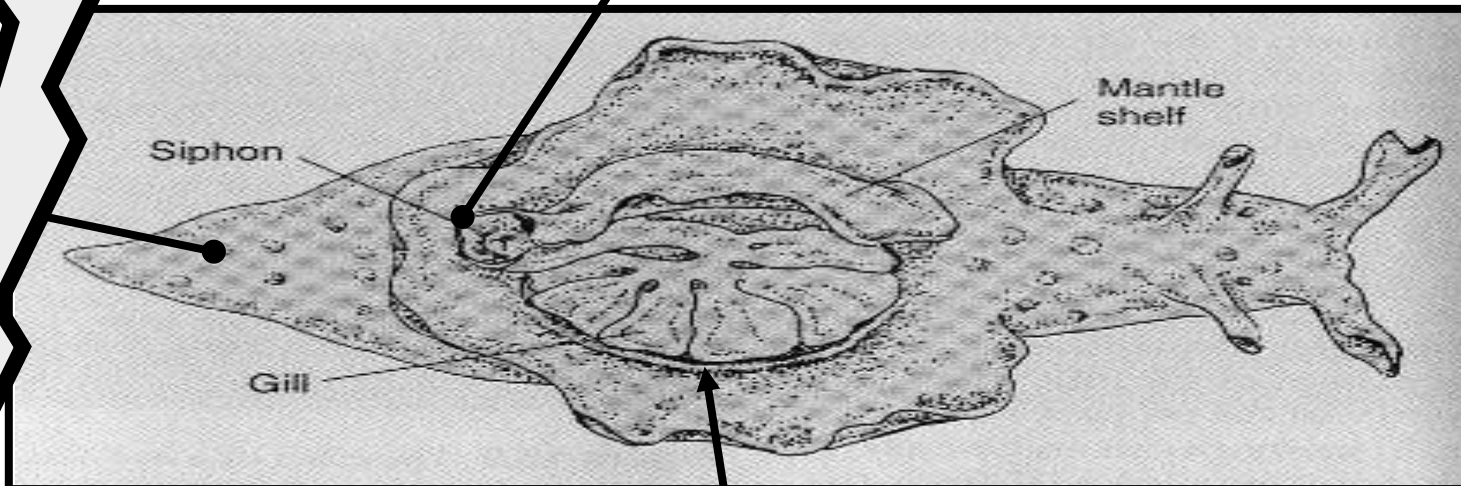
Podnět *velké intenzity*

Představuje *celkové vybuzení, excitaci* organismu

Obyčejně je *krátkodobá*

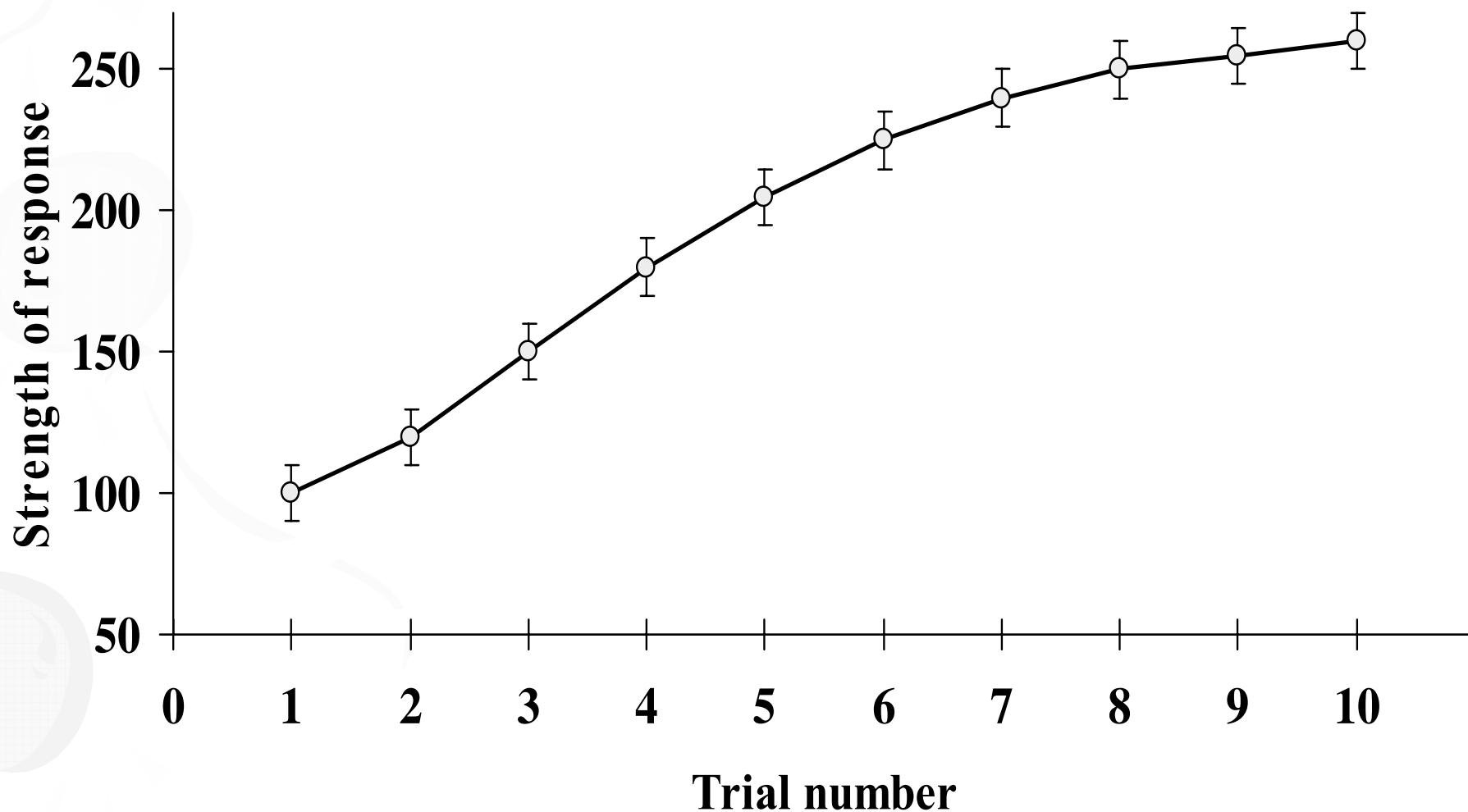
Sensitizace u *Aplysia*

Dotek na sifon...

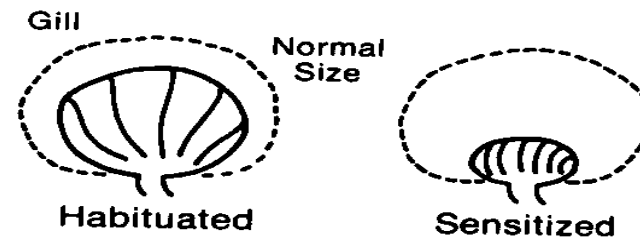
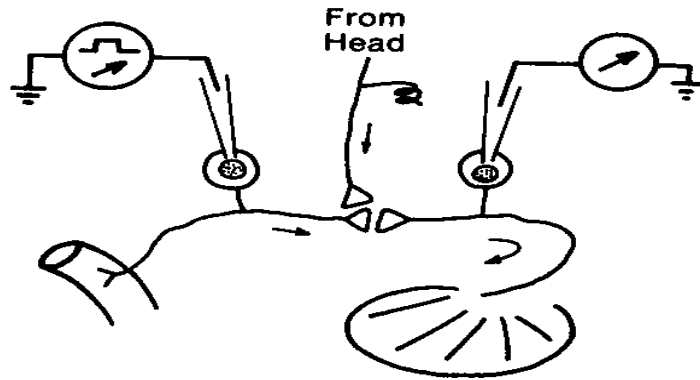


...a žábra se stáhnou

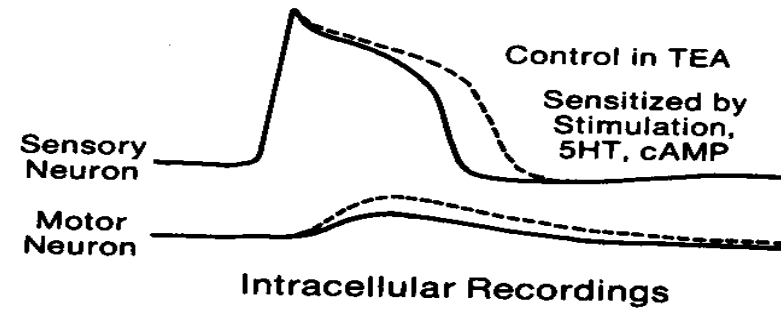
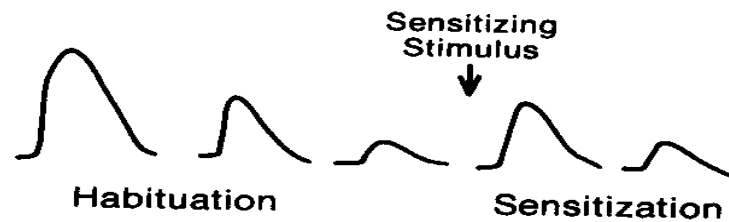
Obranná reakce stažení žaber *Aplysia*



A. EXPERIMENTAL SET-UP DEMONSTRATING SENSITIZATION

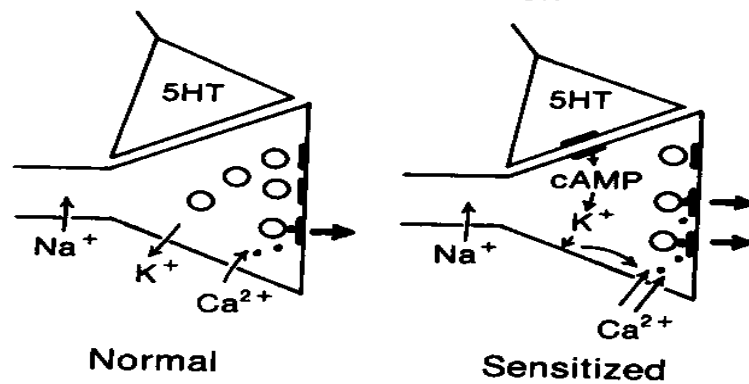


B. ELECTROPHYSIOLOGICAL ANALYSIS

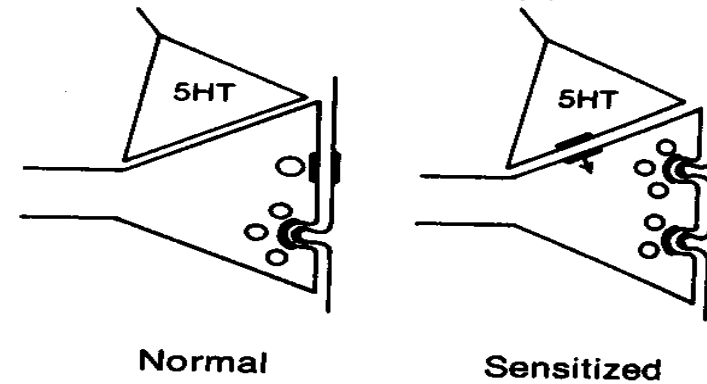


C. CONCEPTUAL MODELS

SHORT-TERM SENSITIZATION

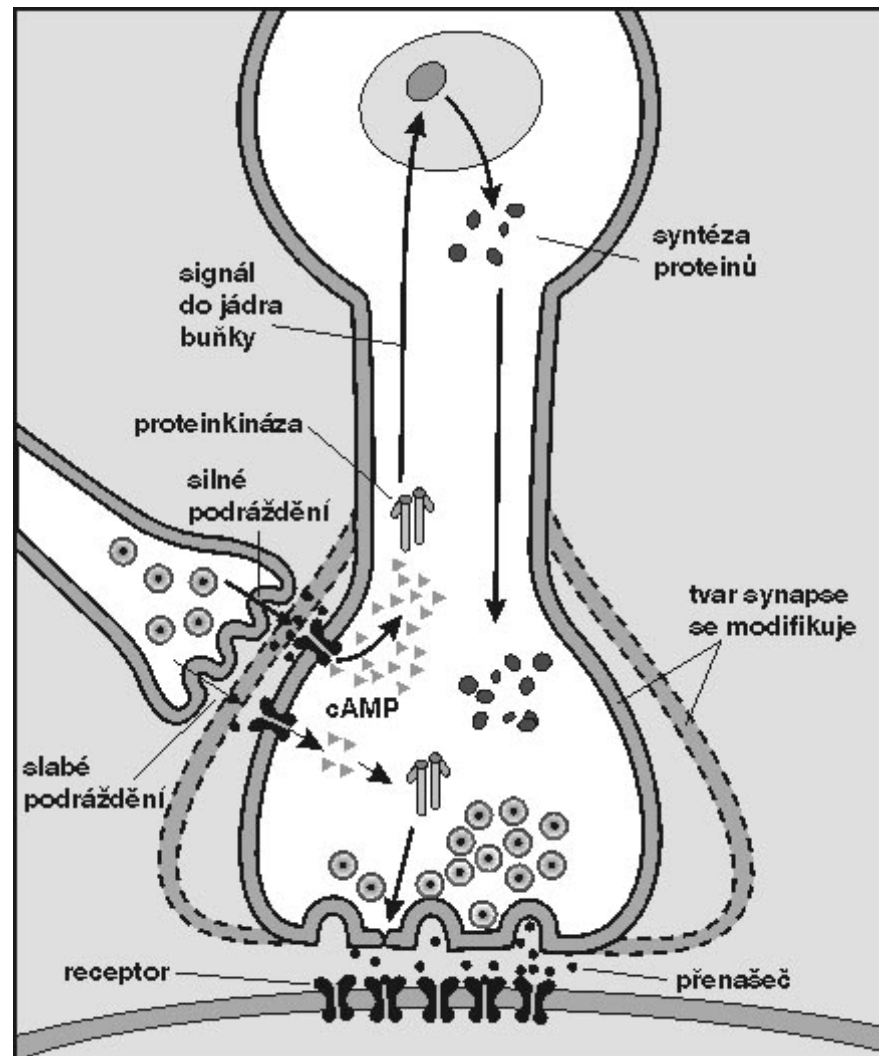


LONG-TERM SENSITIZATION

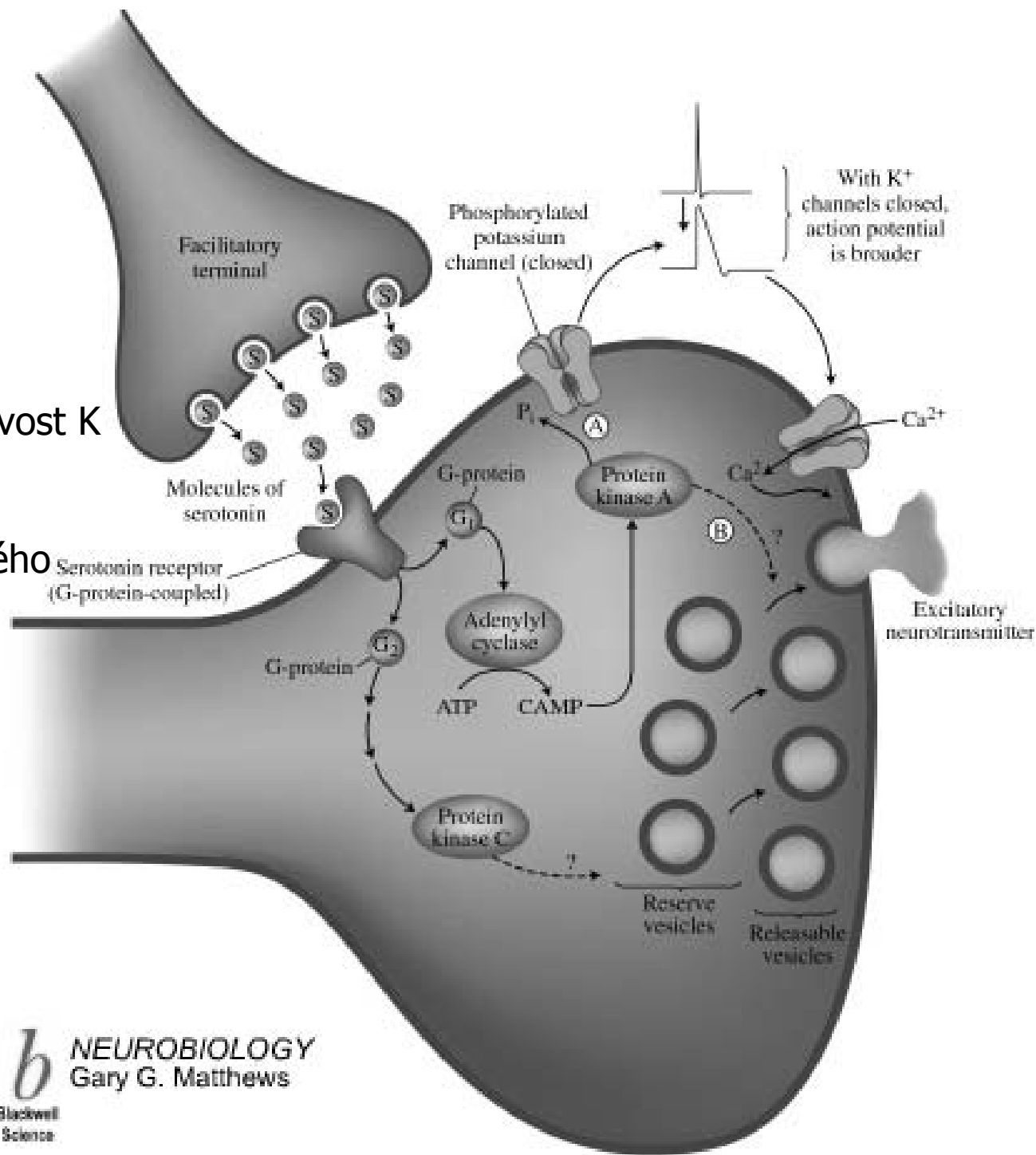


A) Krátkodobé zesílení zatahovacího reflexu (způsobené slabým podrážděním regulační synapse - vlevo), vyvolá krátkodobou fosforylaci iontových kanálů a větší výlev přenašeče.

B) Silnější a dlouhodobější dráždění způsobuje dlouhodobou fosforylaci a syntézu strukturních proteinů vyvolá morfologické zvětšení synapse a efekt většího výlevu zůstává trvalý.



Ad A) Krátkodobé zesílení
 Fosforylace a snížená vodivost K
 kanálů.
 Zadržetí K⁺ a delší
 depolarizace presynaptického
 elementu.
 Delší otevření Ca kanálů a
 větší výlev mediátoru.



Asociativní učení

- Vzniká spoj (asociace) dvou různých podnětů

1. Klasické podmiňování

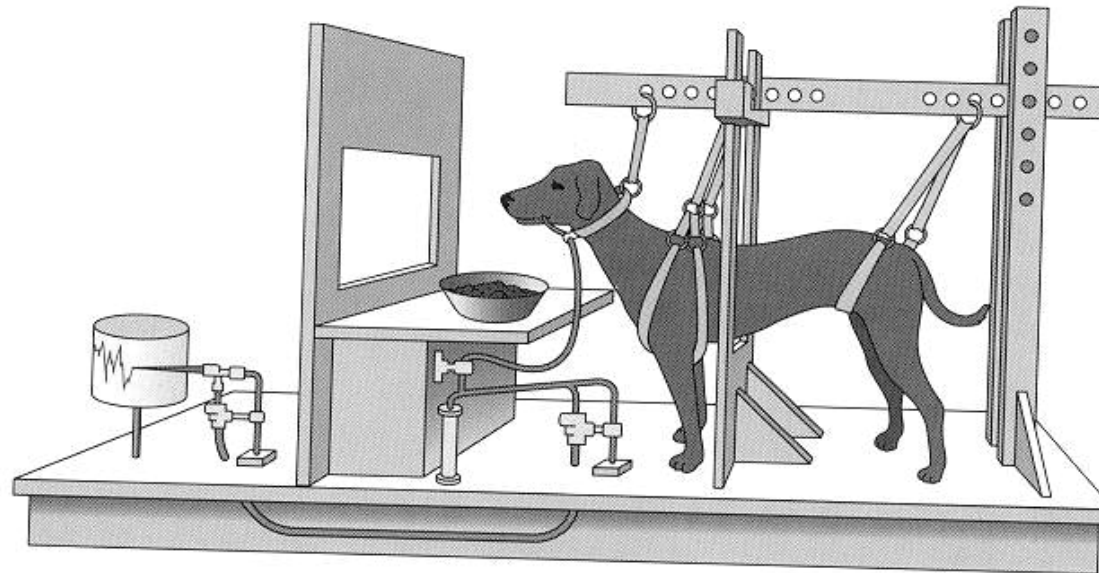
- **Nepodmíněný podnět a indiferentní podnět**

2. Instrumentální (operantní) podmiňování

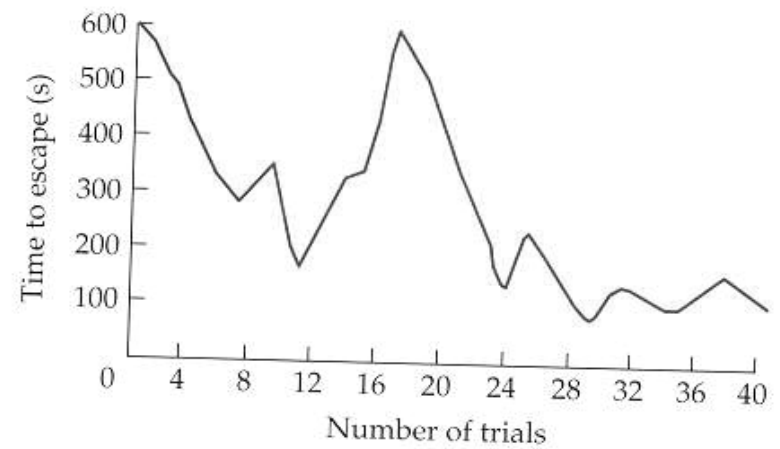
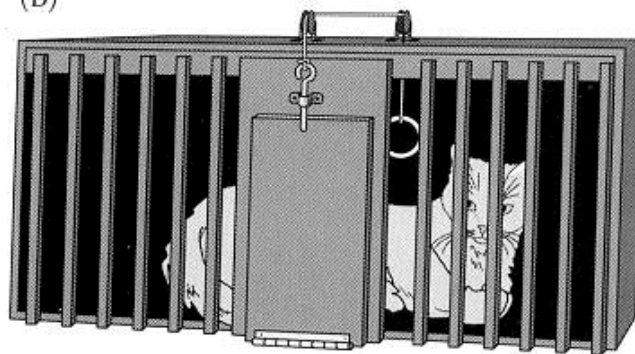
- **Nepodmíněný podnět a vlastní aktivita živočicha**

Podmiňování

(A)



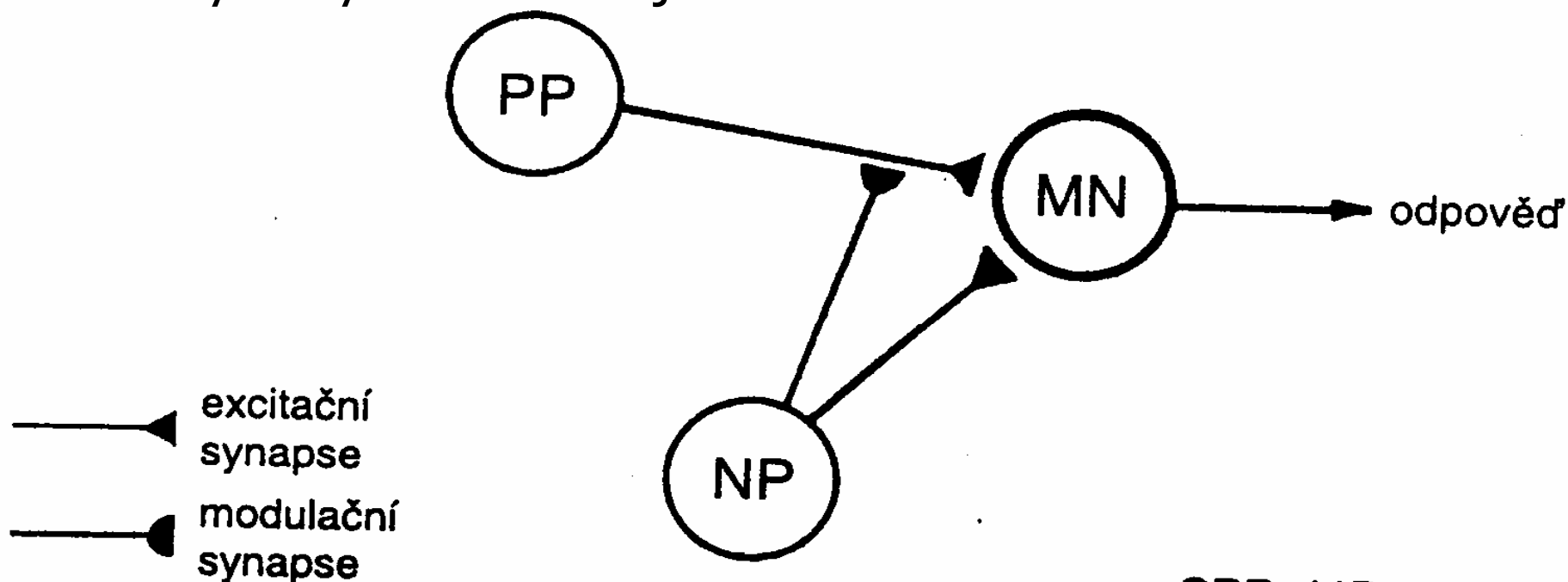
(B)



Podmiňování

Podmiňování zřejmě také využívá mechanismus presynaptického zesílení při synchronní a opakované aktivaci PP a NP.

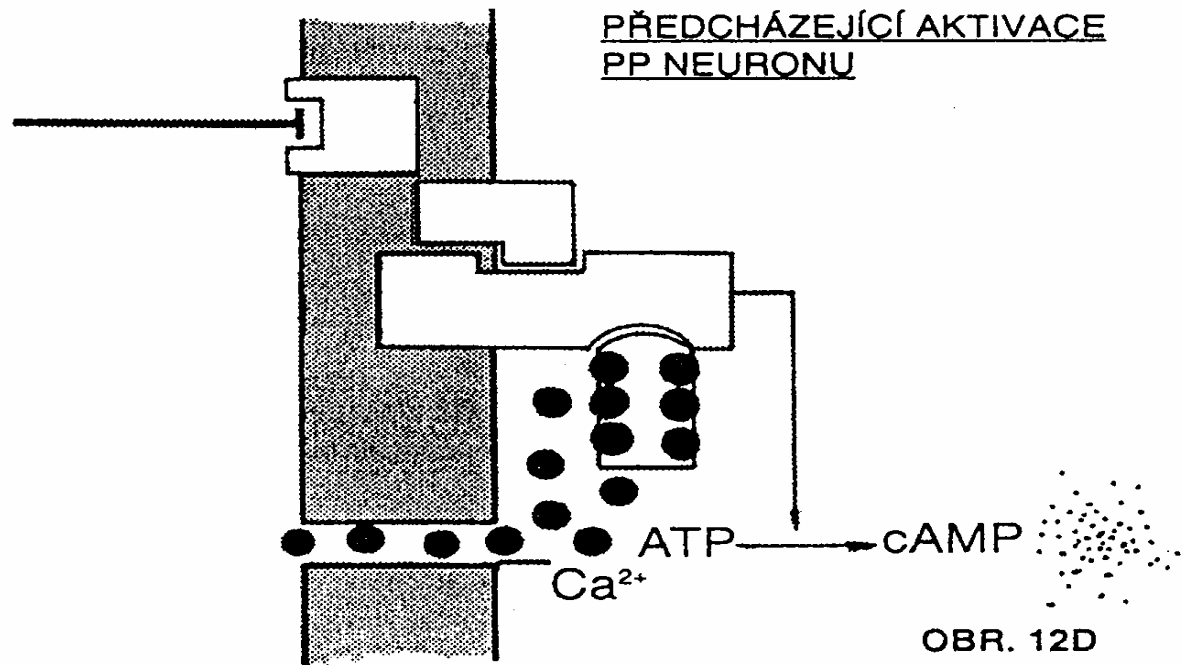
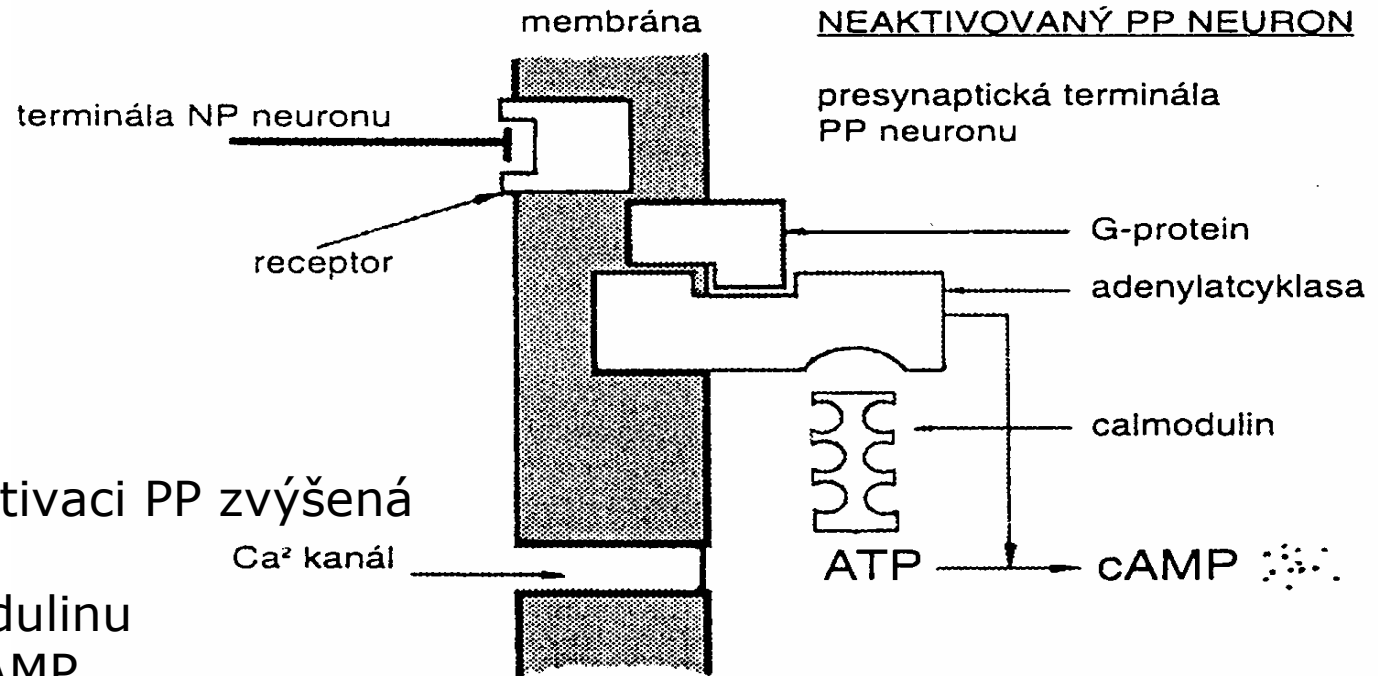
Adenylát cykláza slouží jako koincidenční detektor.



Aktivačně závislá neuromodulace
PP - Podmíněný podnět
NP – Nepodmíněný podnět

OBR. 11D

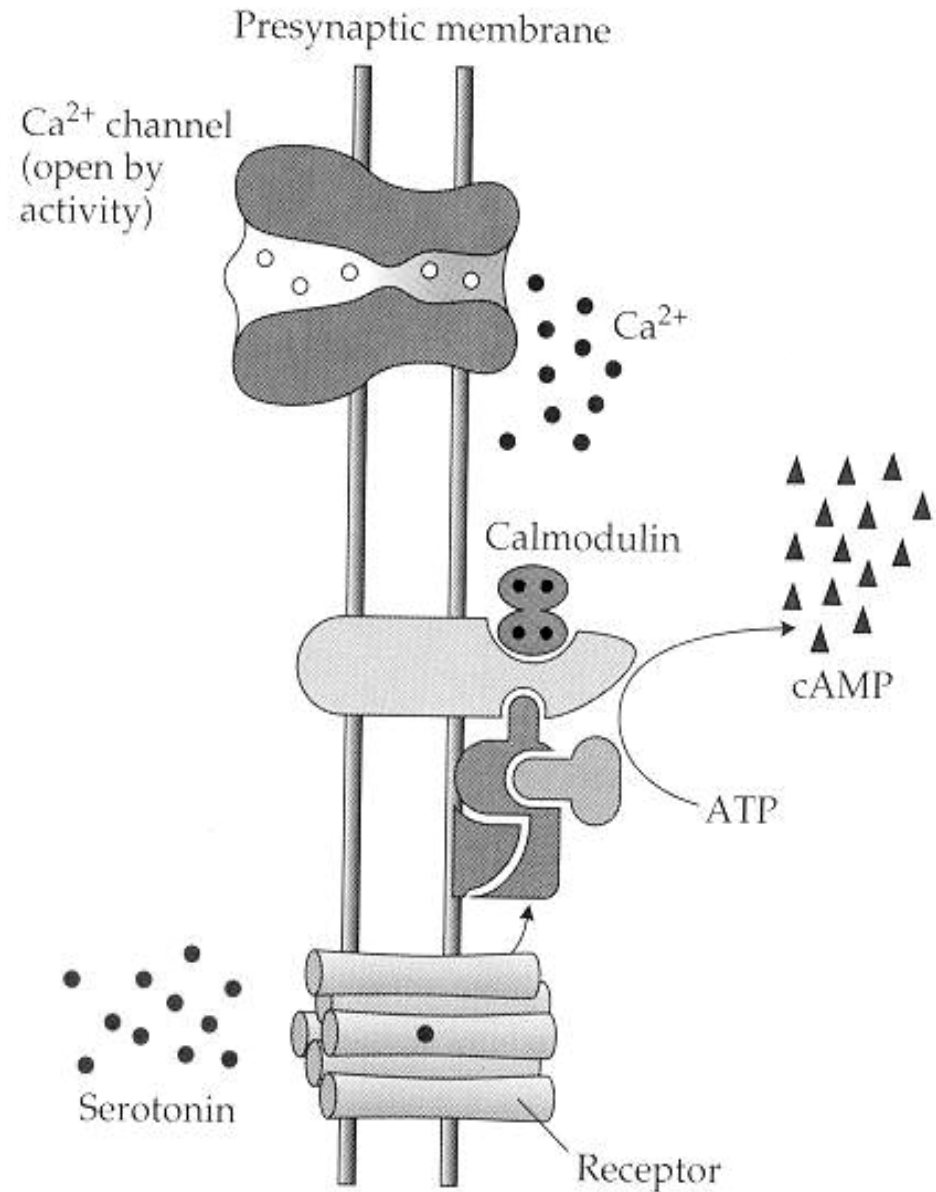
1. Po předchozí aktivaci PP zvýšená hladina Ca^{2+}
2. Aktivace kalmodulinu
3. Vyšší hladina cAMP
4. Blokace K^{+} kanálů
5. Delší depolarizace
6. Delší influx Ca^{2+}
7. Větší výlev mediátor



1. Po předchozí aktivaci PP zvýšená hladina Ca^{2+}
2. Aktivace kalmodulinu
3. Vyšší hladina cAMP
4. Blokace K^{+} kanálů
5. Delší depolarizace
6. Delší influx Ca^{2+}
7. Větší výlev mediátor

(B) Classical conditioning

CS+ PATHWAY (preceding activity)

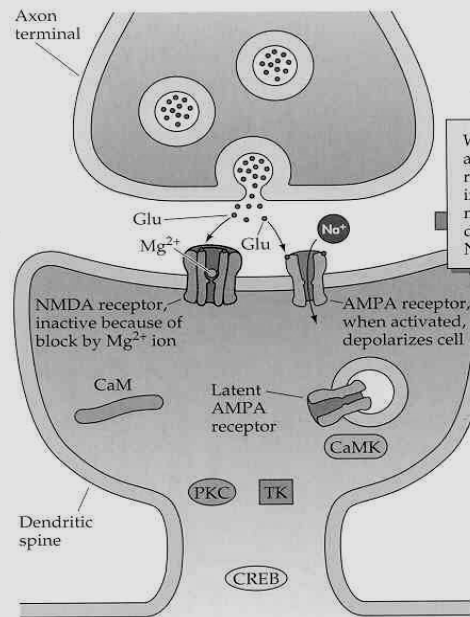


Změny při podmiňování i na postsynaptické části

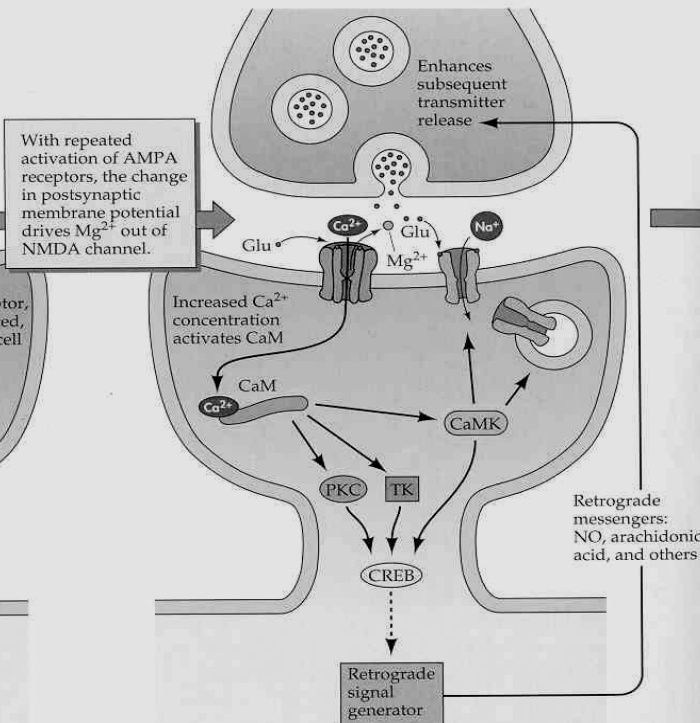
554

CHAPTER 18

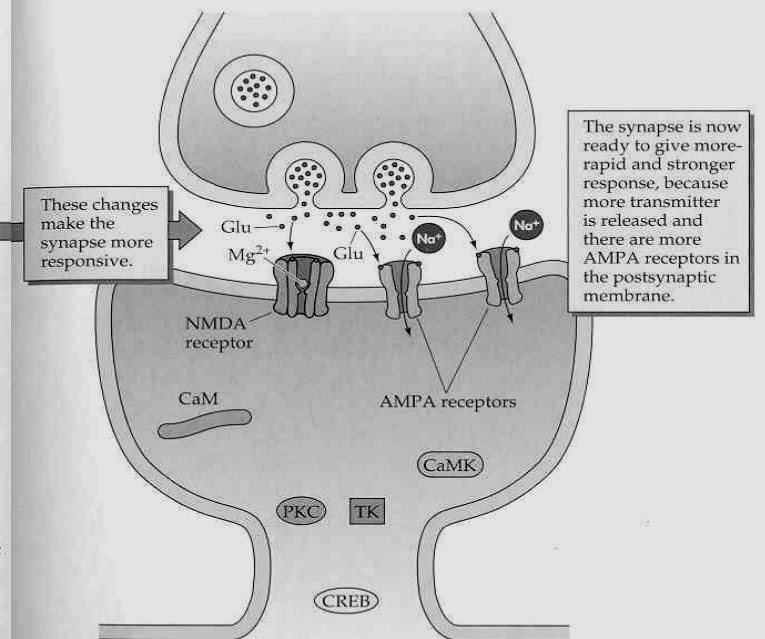
(a) Normal synaptic transmission



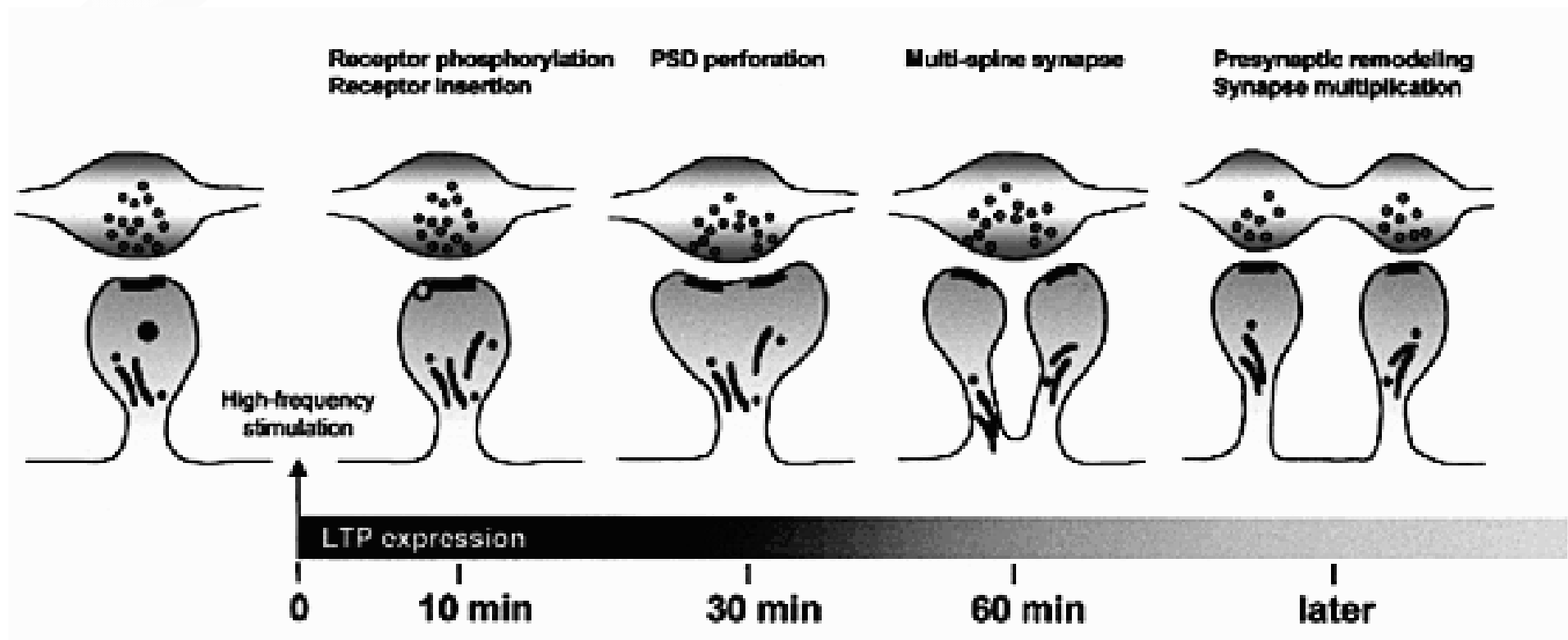
(b) Induction of LTP

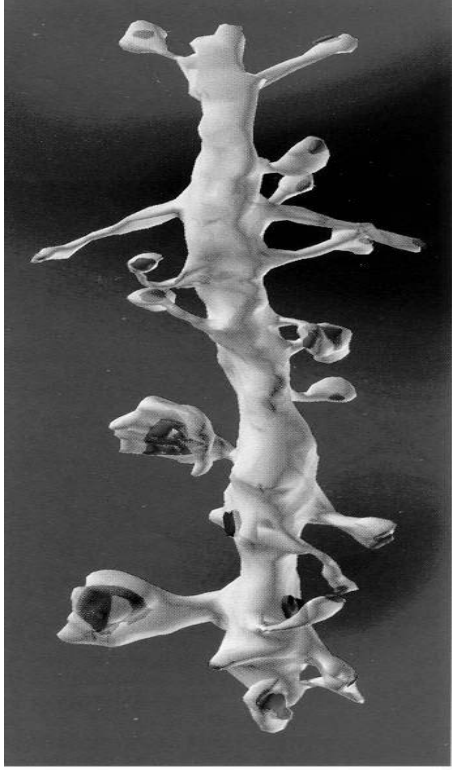
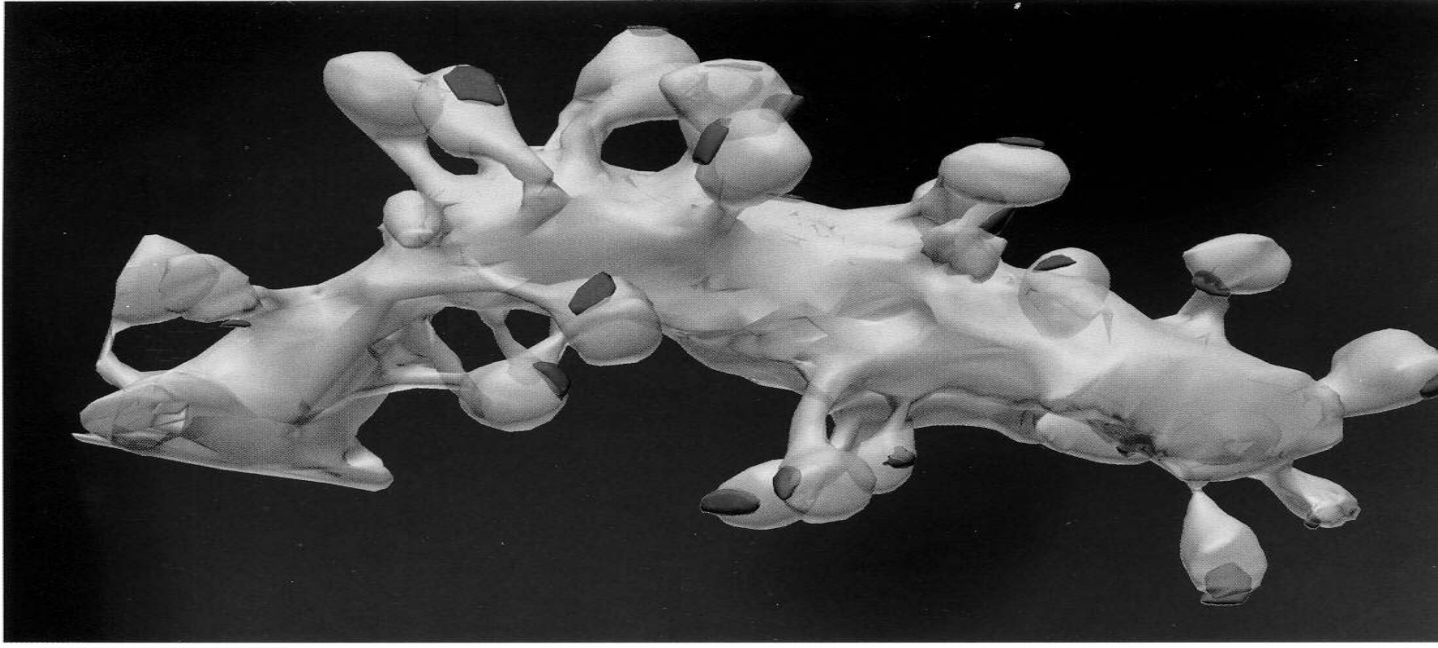


(c) Enhanced synapse, after induction of LTP



Přestavba pre i postsynaptické části synapsí

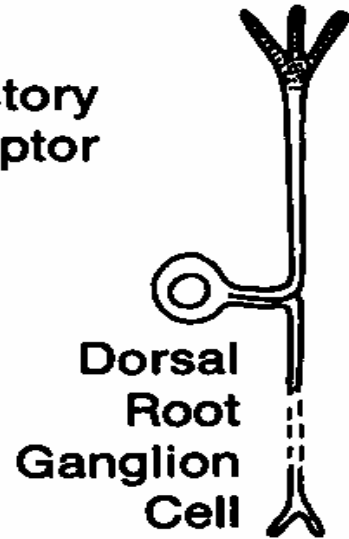




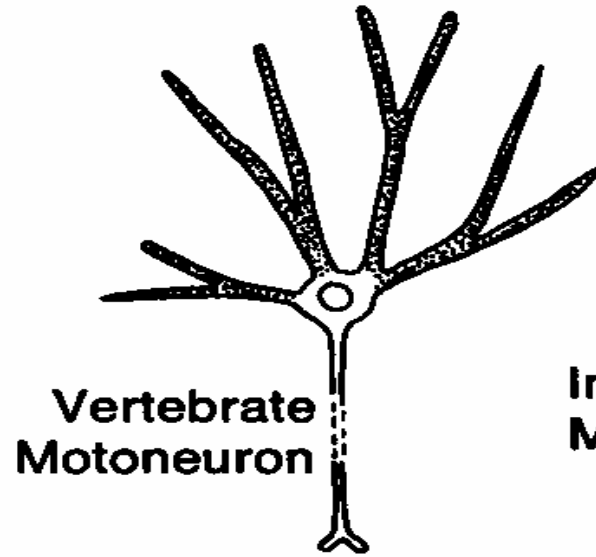
A. PROJECTION NEURONS



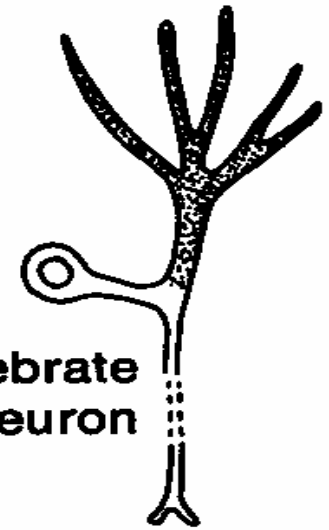
Olfactory
Receptor
Cell



Dorsal
Root
Ganglion
Cell



Vertebrate
Motoneuron

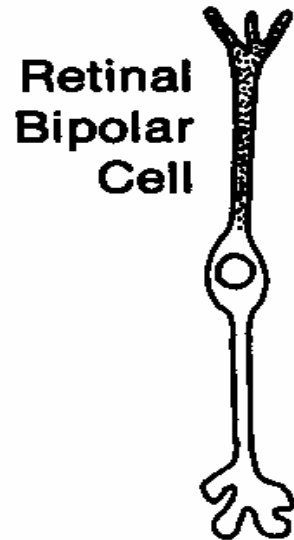


Invertebrate
Motoneuron

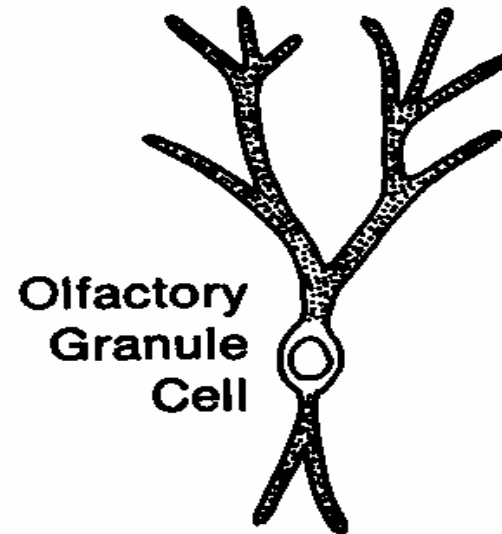
B. INTRINSIC NEURONS



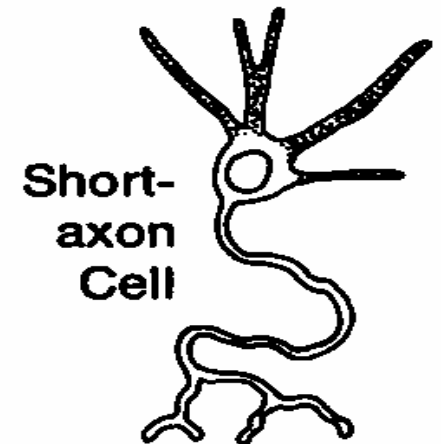
Auditory
Hair Cell



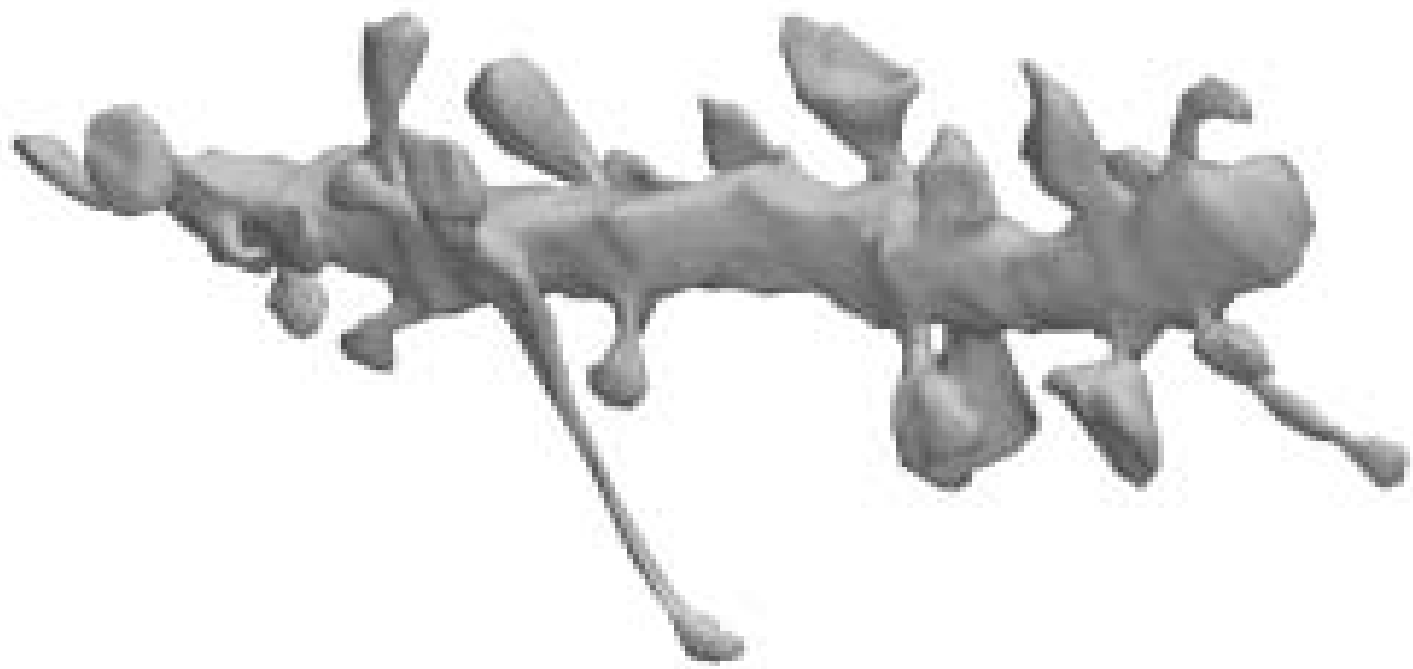
Retinal
Bipolar
Cell

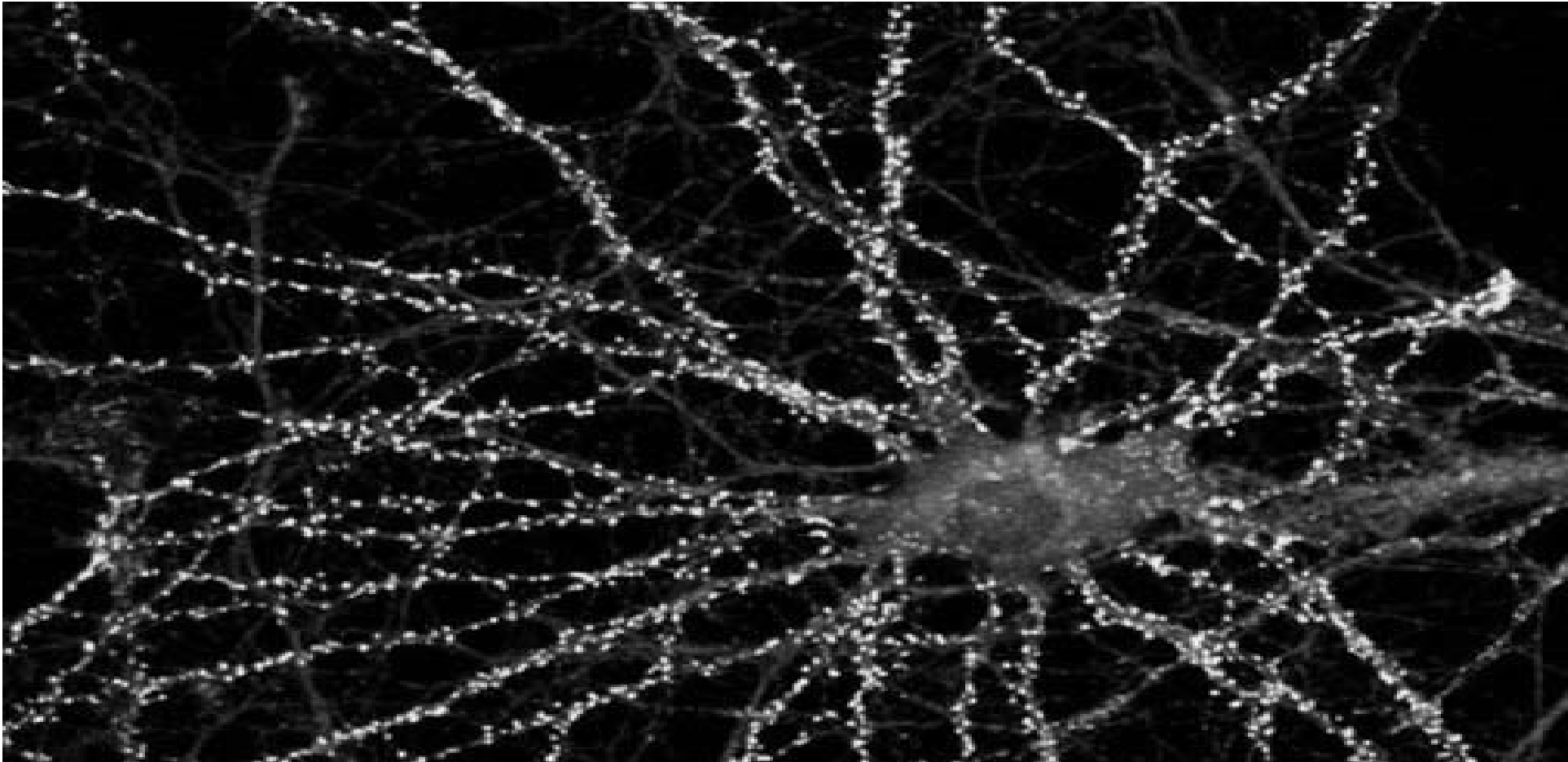


Olfactory
Granule
Cell

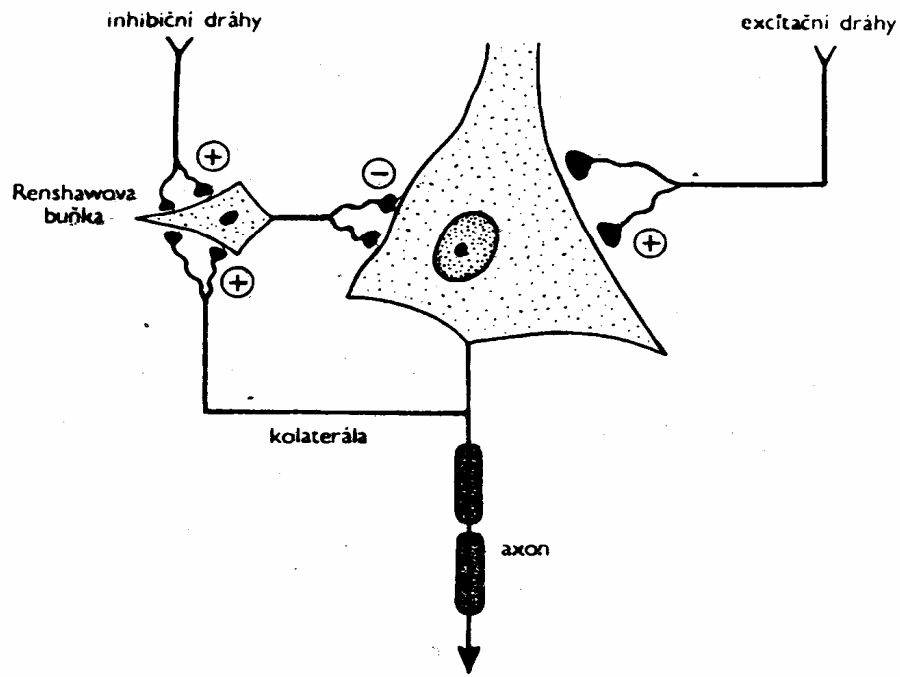
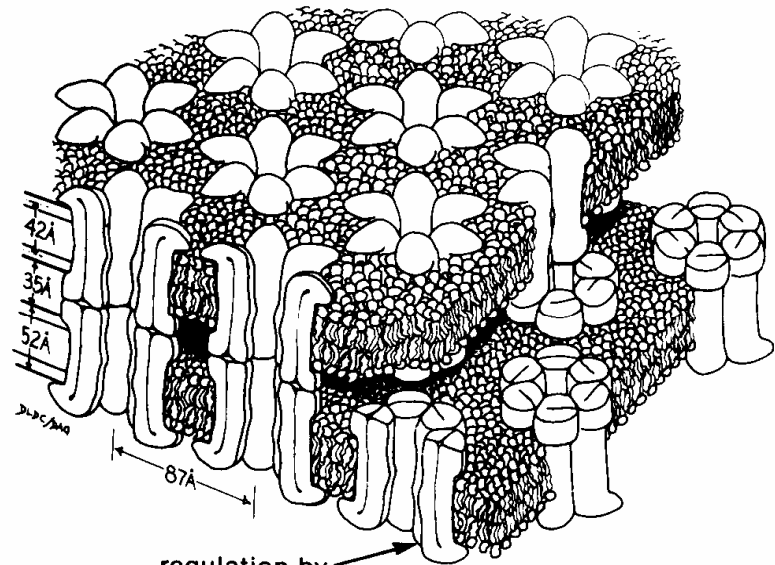


Short-
axon
Cell

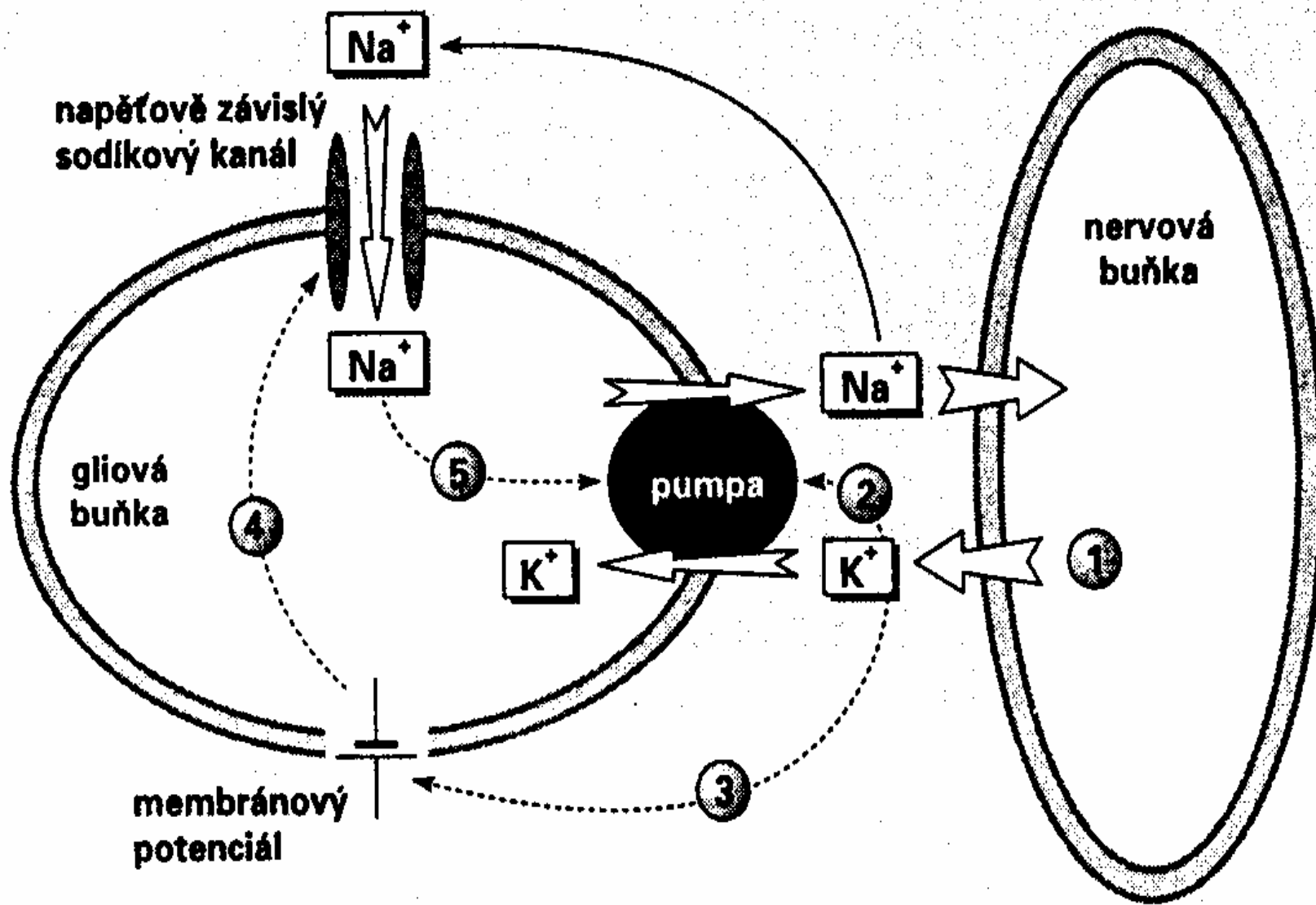








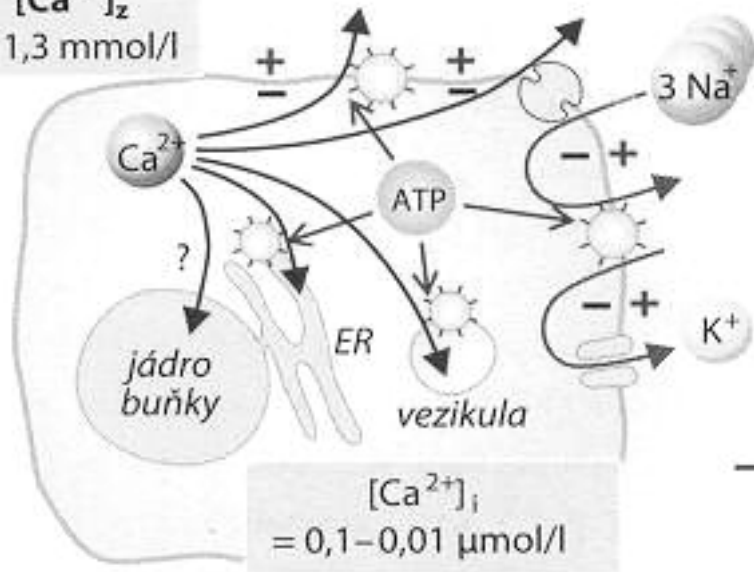
Obr. 32
Diagram rekurentní
inhibice pomocí
zpětné kolaterály
a Renshawovy bun-
ky. Excitační a
inhibiční synapse
jsou označeny sym-
boly + a -.



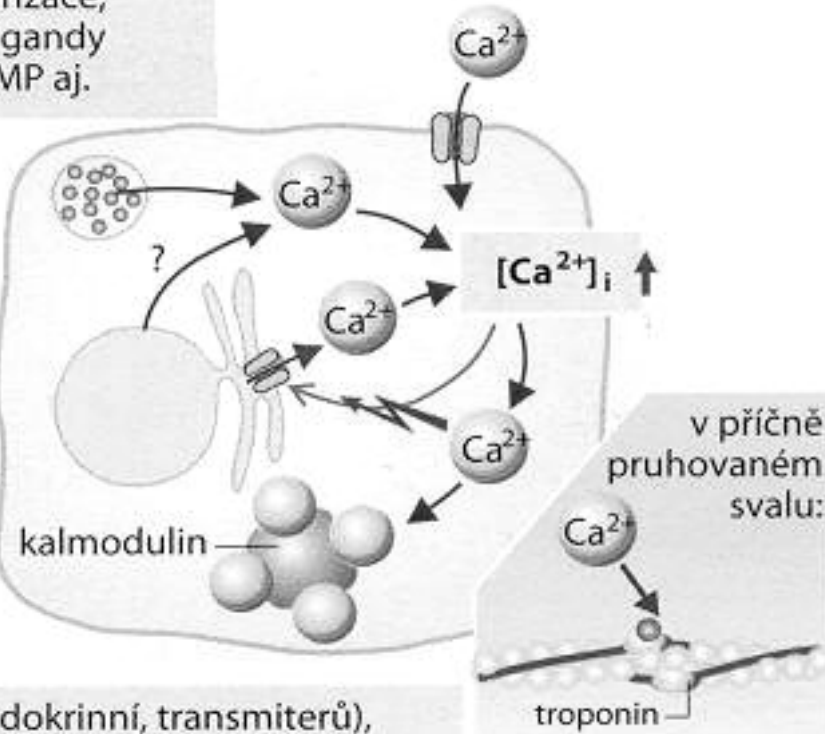
A. Regulace buňky ionty Ca^{2+}

$[\text{Ca}^{2+}]_z$
= 1,3 mmol/l

1



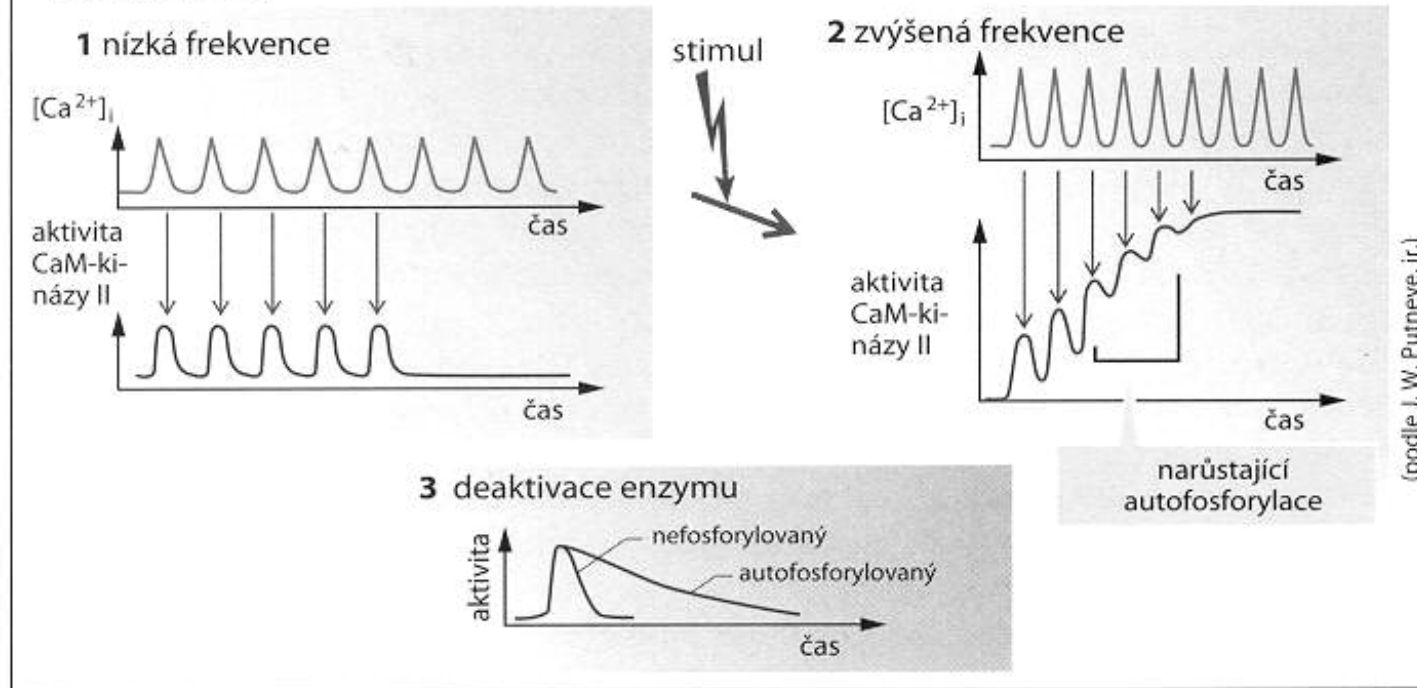
2



svalová kontrakce,
podráždění čidla,
otvírání/zavírání jiných iontových kanálů

exocytóza (exokrinní, endokrinní, transmitterů),
uzavírání gap junctions,
migrace buněk aj.

B. Oscilace Ca^{2+}



C. Ca^{2+} -senzor

