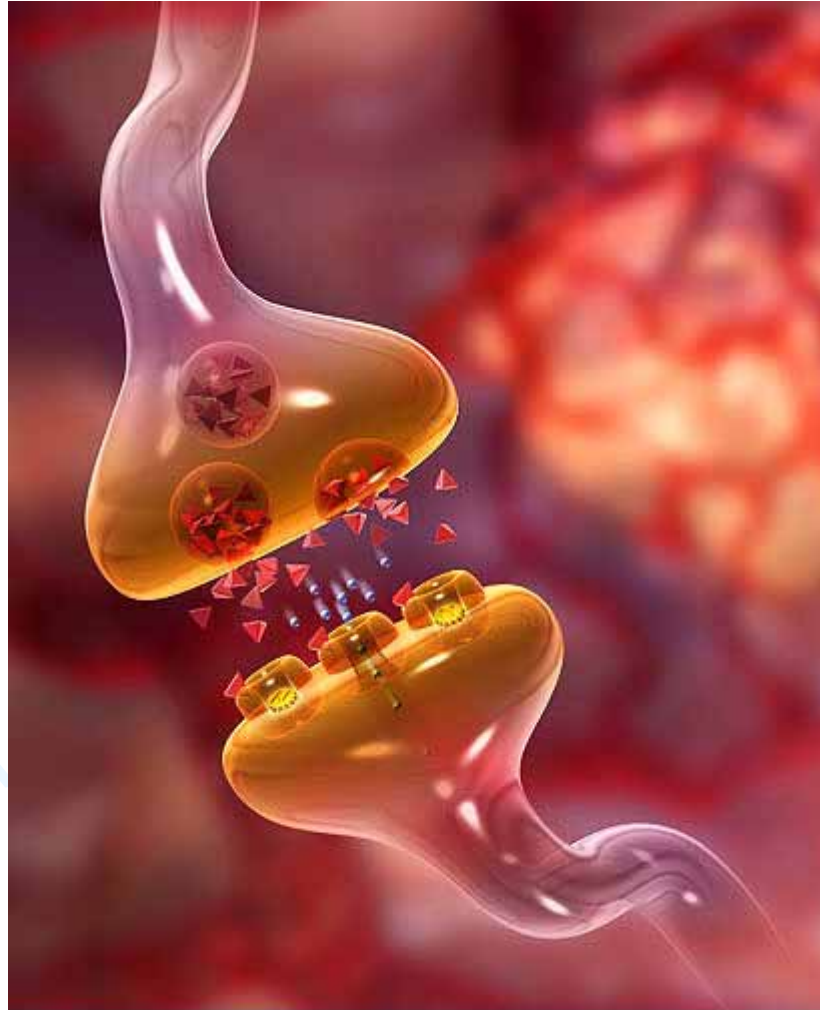


# Šíření signálů a synapse



# Šíření signálů a synapse

Synapse, místa přerušení elektrického vedení.

AP a místní potenciály.

Zpomalení, převod na chemickou řeč.

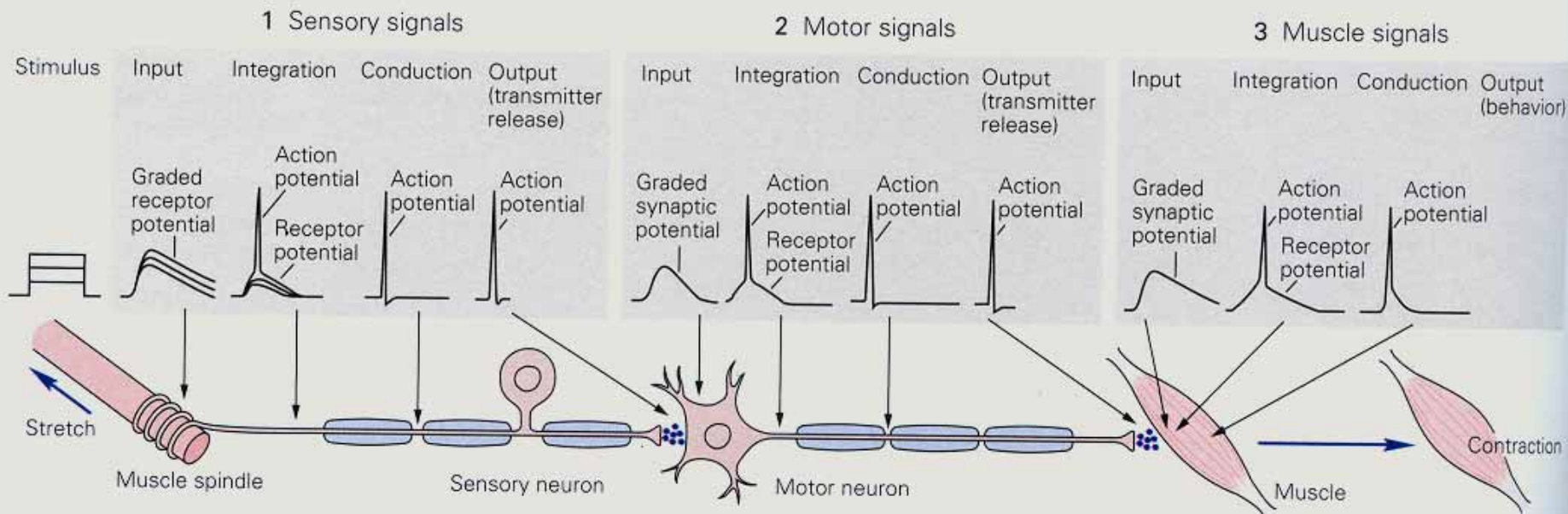
Neurony tedy nekomunikují pouze AP, ale i chemicky.

Obecná citlivost neuronů i na chemickou modulaci.

Existuje i mimosynaptický přenos - informační polévka.

Prostor pro zpracování informací.

Plasticita a paměť



# Průlinčitý mozek

Komunikují neurony pouze synapsími?

OLDŘICH VINAŘ

Psychické činnosti závisí na spolupráci miliard na kosích nervových buněk (neuronů). Dlouho se soulo, že se neurony mezi sebou dorozumívají elektrickými impulzy – vysílají je i přijímají, podobně jako telefonní síť. Elektrofyziologické metody byly a dos jsou významnou částou k poznání biologické podstaty psychických jevů. Právě podobně nejdokonalěji představa o elektrických dějích zaplétajících psychické funkce vytvořil před půl stoletím fyziolog Vilhelm Laufberger. *Později se však ukázalo, že síť není tak triviálně potenciální nervovými dráhami proudějící o mikrotv. Bylo zřejmé, že na důležitou stranou půl řada ideí, např. kofein, nikotin, alkohol, psychofarmaka, a při vstupu těchto tělesných se vstřístí, psychiku, vlastně reguluje netekly počet neurotransmiterů – chemických látek přenášených nervové uzly (podrobněji viz Vesmír 75, 150, 1996/3).*

Nejprve se zkoumal mechanismus účinku psychických farmak, jejich působení bylo už prokázáno. Ještě například účinek antidepressiv souvisí se zvýšením koncentrace jednoho z neurotransmiterů (serotoninu), je deprese nejčastěji způsobena jeho nedostatkem. Blokuje-li léky ušlechtilé v těle bílých, halu nací a psychotického neklidu receptory pro Ji neurotransmitter (dopamin), jsou tyto příznaky předčasně způsoby zvýšenou aktivitou mozkovou struktur regulovaných dopaminem. Radu úzkost

- 1) Vilém Laufberger: Vznikloho teorie (1947)
- 2) Trends in Neurosciences 24, 237–245, 1998
- 3) Eva Szelová, The Neuroscientist 3, 28–41, 1997
- 4) Elektrofyziologické metody jsou přičítat pouze serotoninu, norepinephrinu a dopaminu napříkdy nezbytný normální tělesná okolnosti ani ve větším množství nervových „zaplet“ jako síť
- 5) Sítě není zaplétána pouze prostřednictvím D2, počítá se i s těmi řada molekul, mimo jiné i serotoninu.
- 6) Co se děje v těle? Většinou při vyčerpání 3 měsíců (to bylo ve věku mozek „zpracovává“ tělesné na 2 dny, každé tělesné zpracování se projevuje i na 30 dnů. Někdy poslední účinek antidepressiv se od dá znovu vysvětlit genomické účinky (Psychiatry 2, 79–85, 1997)

Účinky neurotransmiterů prostřednictvím synaptického přenosu		
Neurotransmiter	Dostupnost (vlastní neurotransmiter)	Účinek
serotonin	↓	antidepressivum
acetylcholin	↓	Alzheimerova nemoc inhibitory acetylcholinesterázy lékař odbohu acetylcholinu
γ-aminomáselná kyselina (GABA)	↓	lékostat (viz generalizovaná křečovitá γ-aminomáselná)
dopamin	↓	patologické příznaky schizofrenie antipsychotika (blokuje účinek dopaminu)

ných poruch může léčit látkami usnadňující působení γ-aminomáselné kyseliny. Léky zvyšující koncentraci acetylcholinu v mozku zase mohou dočasné zastavit rozvoj demence při Alzheimerově nemoci. γ-aminomáselná kyselina tedy reguluje úzkost a acetylcholin kognitivní funkce.

Vazebný „klíč v zámku“

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

## Kde se v mozku tvoří paměť?

Synaptická plasticita v hipokampu a její úloha při tvorbě paměti

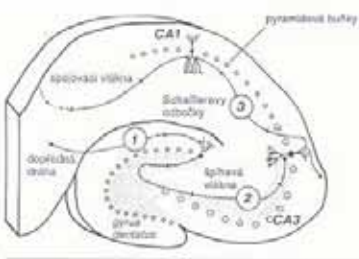
SABINA HRABETOVÁ  
RICHARD ROKYTA

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 odstranění vede u lidí k amnézi (ztrátě vzpomínek) – postávají si pak neschopni zapamatovat nové fakta a rozpoznávat nové tváře. Dříve vytvořené paměťové stopy však zůstávají neporušené, protože jsou pravděpodobně uloženy v jiné mozkové struktuře, v kůře. Navíc si postávají udržovat typy paměti s hipokampem nesouvisející.

### SLOVNÍČEK

- axony – viz. axon – osa) výběhy nervové buňky obsahující axoplazmu, zde axony granulačních buněk ve spoji synaptického okruhu, zvané špičavá vláknka
- agonista – (z. agonista – zápasník) zde se významu slouží příkladem činidla
- antagonista – (z. antagonist – soupeřící soupeřící působící činidla)
- depolarizace nervového vlákna – změna membránového potenciálu vlákna po podnětění
- indukce nervového vlákna – (z. inducere – uvádět) zde část procesu vedeného k diferenciaci
- inhibitor – (z. inhibere – zadržovat, zastavovat) činidlo, která spomalují reakci

1. Schematický diagram příčné řezy hipokampem zobrazující dopředné dráhy (1), která končí synapsími na granulačních buňkách gyrus dentatus. Špičavé vlákna (2) tvoří spoji na pyramidové buňky (3) v oblasti CA1, a Schallerovy buňky (4), které spojují oblast CA3 s oblastí CA1. Spojovací (komunikující) vlákna představují detail vlivu 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 třísynaptický okruh tvoří dopředná dráha, která začíná v čichové oblasti mozkové kůry a propojuje hlavní část hipokampové formace. První spoji třísynaptického okruhu začíná v mozkové kůře a končí synapsími na granulačních buňkách gyrus dentatus. Druhý spoji je tvořen axony granulačních buněk (tzv. špičavými vláknky), které mají zakončení na pyramidových neuronech v oblasti CA3. Axony CA3 pyramidových neuronů (Schallerovy odbočky) pak představují třetí spoji v okruhu a končí synapsími na pyramidových neuronech oblasti CA1. Tento klasický model hipokampového okruhu byl doplněn nálezem vláken vedoucích z oblasti CA1 do subicula (viz dále) – pocházejí z kůry, která do této uzavírájí amygdalu okruhu. Synaptická plasticita je však v různých formách přímá na všech synapsích základního třísynaptického okruhu.

**Jako procedurální paměť, která je potřebná pro získávání dovedností.** Klaustrický přírůdek je dodnes žijící pacient, kterému v roce 1953 byla při nečlenitě epileptické zároveň a vlivitím části spánkových laloků operace odstránila i velká část hipokampu. Po operaci psychologické vyšetření ukázala, že zatímco rysy osobnosti a inteligence zůstaly neměněny, pacient si nebyl schopen vybavit jedinou událost počinaje dnem operace. Či poznat lidi, se kterými se po operaci setránil a byl s nimi v kontaktu.

U člověka je hipokampus zapojen do mechanismu prostorového učení. Zastánek laboratorní potkan s obousměrným odňatím hipokampusu není schopn najít ve vodní nádrži podřízku pod hladinou vody. Kontrolní zvíře se rychle naučí plavat k ní. Dalším důkazem byl objev hipokampových „luzek určitého místa“. U laboratorních potkanů je každé nové prostředí zmapováno skúpskou neurónů v hipokampu. V rámci této skupiny se pak aktivita jednotlivých neuronů váže k přesné definované místu (poli) v prostoru. Tak ověřte získává poznatky o prostředí.

### Hipokampus souvisí s učením

Otázkou rostává, jaký je buněčný mechanismus tvorby a uchování paměťové stopy – jakým způsobem se informace o podřízce ve vodní nádrži ukládá či jak se vlivně kognitivní mapa vnějšího prostředí. V posledních desetiletích vzbudila pozornost neurovědů synaptická plasticita. To je schopnost dlouho udržet změnu účinnosti synaptického přenosu mezi dvěma neurony a je vyvolána specifickým poddrážděním neuronu ležícího před synapsí (zápalcem). Často uváděným příkladem role synaptické plasticity při tvorbě paměti je dlouhotrvající dráždění psaného 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 16. dubna pracuje v Department of Pharmacology SUNY v Brooklynu (N. Y.), kde dokončila PhD. Je neurofyziolog, studuje zejména úlohu proteinů 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 proděkan 2. LF UK. Člen a funkcionář mezinárodních společností (Société de Physiologie, The Physiological Society RUP, FEPS, IBRO). Zabývá se neurofyziologií, v současnosti zejména studiem bolesti v centrálním nervovém systému a jejími elektrofyziologickými a biochemickými projevy. (e-mail: Richard.Rokyta@112.cuni.cz)

# Pomalý synaptický přenos

Naděje na prevenci poruch paměti

FRANTIŠEK VYSOKIL

člověk byl ochotn zrušit pokusů z konce své úrody k objevu, že velmi důležitým přístrojem při vzájemné komunikaci nastává je. Tehdy poznal nález, že dopamin je postaranelem pro udržování zdraví. Norepinephrin (z. norepinephrin) je jedním z mála prokázání a uvolňování neurotransmiterů, uvolňování přístrojem nervového systému. Změna se stává funkce nervového systému při stresu a uvolňování norepinephrinu. Carleson zjistil, že se dopamin je v jiných oblastech mozku a ovšem k tomu, je u něj norepinephrin. což ho přivedlo k zjevení, že musí být přeměněn sám o sobě.

U Carleson zjistil o působení serotoninu z inaktivní lékové rostliny Rauwolfia, nejen nastane krvení tlak, ale působí také

CARLSSON (\*25. 1. 1923 v Úppsale)  
Již získal na Univerzitě v Lunds (1948), r. 1956 oceněn z r. 1958 profesorem farmakologie na té v Göteborgu, kde došel přesli jako emerit. Získal např. (spolu s R. W. Sperry a O. Horowitz) Wolfvoovu cenu za mezinárodní (1970), státní Psychiatrického ústavu Maza Pláncka v Mně (1997) a další významnosti. Má pět dětí.

RENGARD (\*11. 12. 1923 v New Yorku) vstal Univerzitě Johns Hopkins v Baltimore v letech 1953–1959 pracoval v rámci postdoktorálního studia biochemie na univerzitě v Lorányne uváděl, v Národním ústavu pro lékařský výzkum a v Národním ústavu zdraví v Bethesda (USA). Je vědo zabývá molekuly a buněčné neuro-Rockefellerovy univerzitě v New Yorku. Získal významnosti, např. (spolu s E. R. Kandel) A. Dana Award for Pioneering Achievements in 1997.

KANDEL (\*7. 11. 1929 ve Věři) z Rakouska, ale je občanem USA. Lékařský titul získal v New Yorku utvrzeno, v letech 1960–63 vedl laborator molekuly a buněčné neuro-Rockefellerovy univerzitě v New Yorku. Získal významnosti, např. (spolu s E. R. Kandel) A. Dana Award for Pioneering Achievements in 1997.



1. Dopaminové nervové vlákna v mozku. A. Carleson ukázal, že pro kontrolu svalové aktivity má význam bazální ganglia (část mozku), která „zapou“ pouze při dostatečném dopaminu. Při Parkinsonově chorobě jsou bazální ganglia poškozena – pokračuje účinný přenos do mozku dopaminu a postupně s tím ovšem vzniká onemocnění, v němž dopamin chybí. Rozvoj je klesá plánuje jako stá. ovšem vliv: viz 1) norepinephrin. K této se používá projev dopaminu L-DOPA (viz str. 21).

antipsychoticky (zmenšeno množství využívalo inaktivní lidové léčitelství). Přitom ale delší léčba reserpinem narouvala deprese. Carleson přemýšlel, zda reserpin vypracovává muskové záobry zserotoninu. Jednoho z řady potažcích nervových dráha, nebo zda brání vlivu nějakých jiných přenašečů, například dopaminu.

### Jak zabránit zpětnému vychytávání serotoninu

Po řadu dní Carleson podával reserpin laboratorním podčlověkem. Zjistil postupně určitou činnost a schopnost zpětně pohybovat aktivitu. Vypadalo to podobně jako u Parkinsonovy choroby, při které jsou poruchy motoriky jasně a průvodných činností. Když byl potažkem podán prekursor serotoninu, nic se nzměnilo. Když ale dostali prekursor dopaminu, poruchy motoriky zmizely. Dnes už víme, že Parkinsonova choroba (viz Vesmír 78, 330, 1999/6) je způsobena nedostatkem dopaminu v určitých oblastech mozku (viz, il. 1). Serotonin dopamin, který má silné polemi molekulu, je léčeno neúčinný, protože nepronikne hematoencefalickou bariérou mezi krví a mozkom. Tyto projevy lze však alespoň částečně upravit či potlačit podáváním prekursoru dopaminu, který se nazývá L-DOPA (viz str. 21).

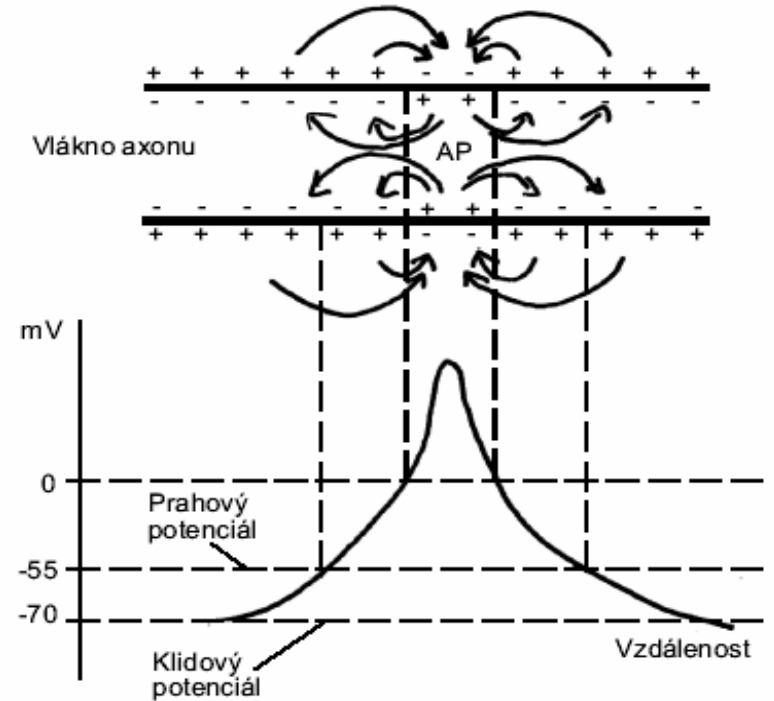
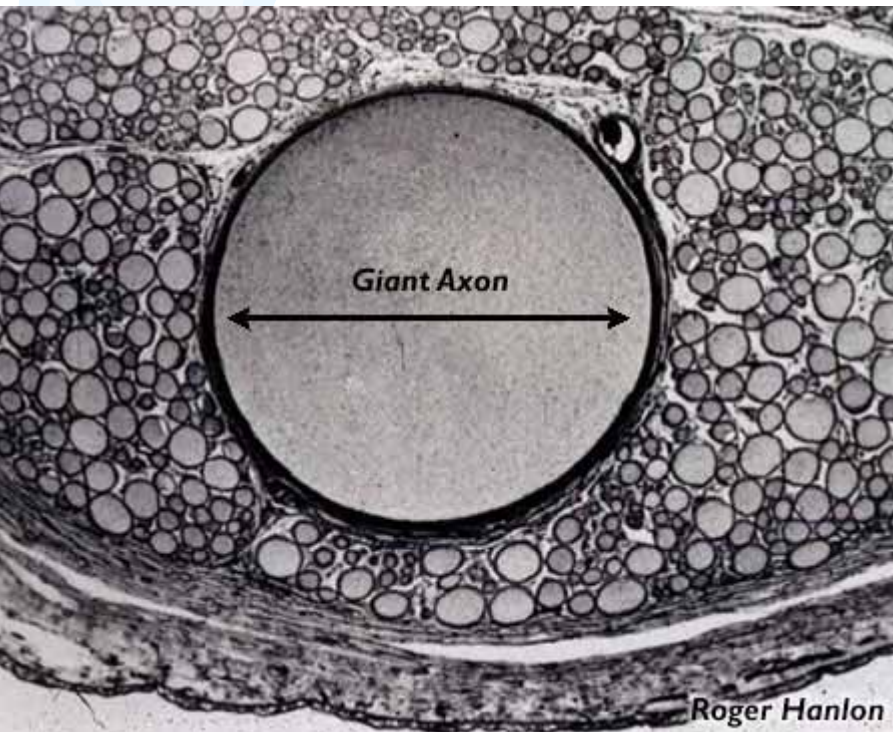
A. Carleson objevil synaptický přenos také tím, že zahledoval dopaminové receptory. Praktický význam to má pro léčbu schizofrenie a deprese (viz Vesmír 76, 407, 1999/11). Rozhodnutí slouhu při regulaci účinnosti své střeží serotonin. Ten musí být po svém působení na receptory odstraněn, jinak se přenos na synapsích zastaví a zabíjí. Serotonin se nahrazuje ovšem buňky jako třeba acetylcholin, ale je zpětně vychytáván do nervových zakončení, a tím jeho hladina klesá. Někdy je vy-

Prof. RNDr. František Vysokil, DrSc., (\*1941) vystudoval Přírodovědeckou fakultu UK v Praze. Ve Fyziologickém ústavu AV ČR se zabývá neurofyziologií a biofyziologií buněčných membrán. Autorem neuvěřitelně uvolňování neuroepinephrinu a serotonu. Je členem „klasické oběhí práce“, viz Current Content 15 (1988), Je členem Ústřední společnosti ČR.

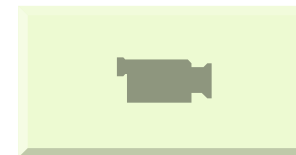
Vesmír atd.

Od místa vzniku k dalšímu neuronu.

Šíření podél membrány.  
Kromě příčného i podélný tok iontů.  
Záleží na průměru.



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.

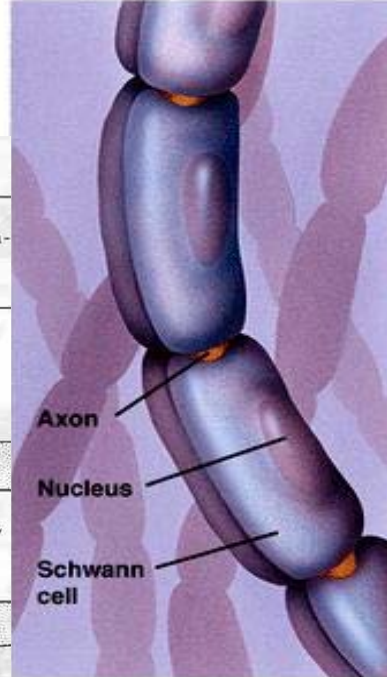


Propagace, voltage clamp

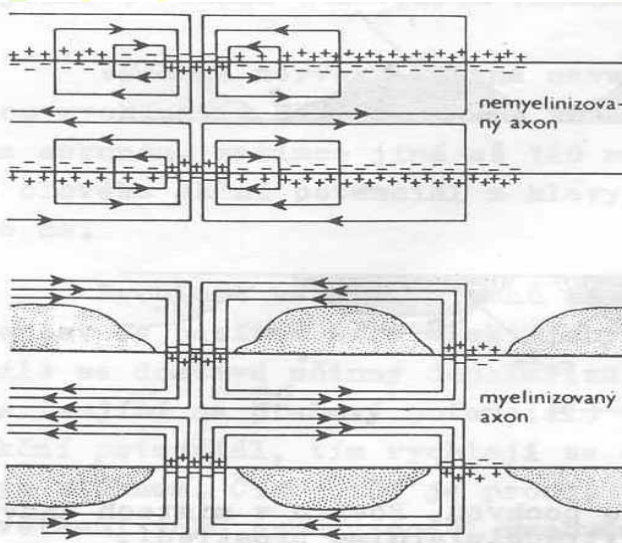
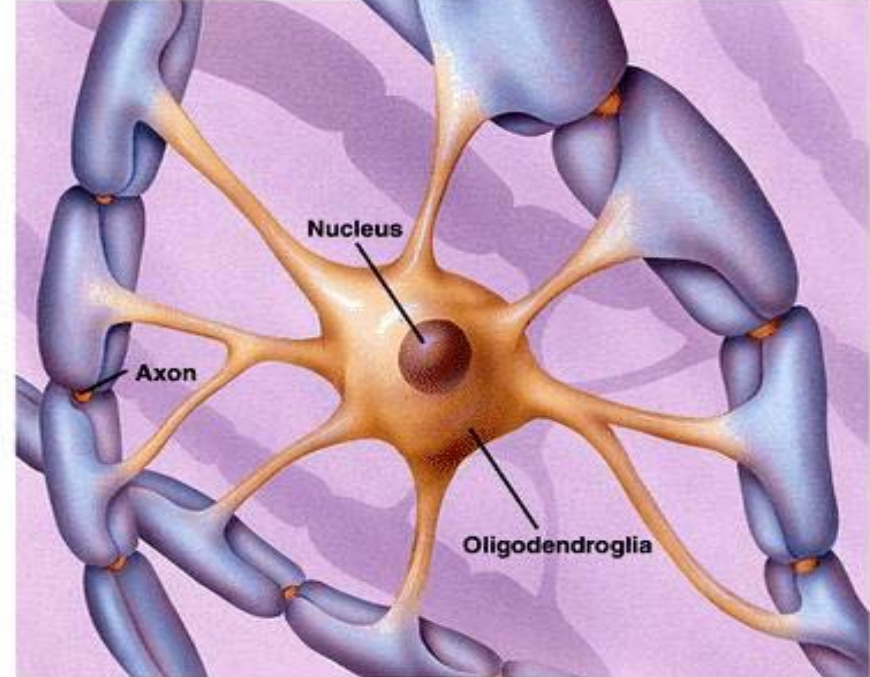
## ► Myelination of PNS and CNS Axons



Myelination in the Peripheral Nervous System



Myelination in the Central Nervous System



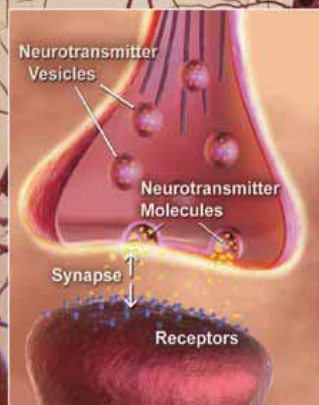
Šíření podél membrány.

Záleží i na myelinizaci.

Žabí myelinizovaný neuron má při 20°C a 12um rychlost vedení 25m/s.  
Nemyelinizovaný neuron sépie musí mít pro stejnou rychlost průměr 500um! Je to 40x menší průměr a 1600x plocha.



# Synapse



Axons

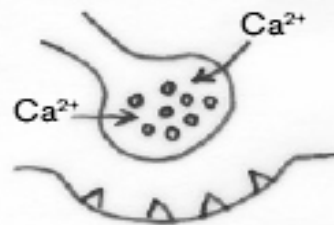
Dendrites

Neuron

a)



b)



c)



d)



e)



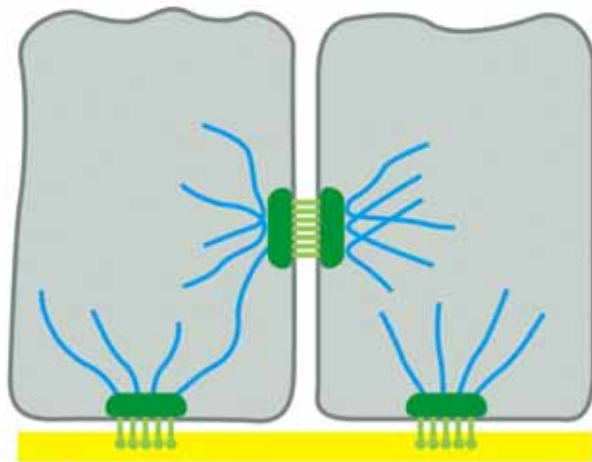
f)



Obř. 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  $\text{Ca}^{2+}$  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 napěťově citlivém okolí synapse mohou vzniknout nové AP.

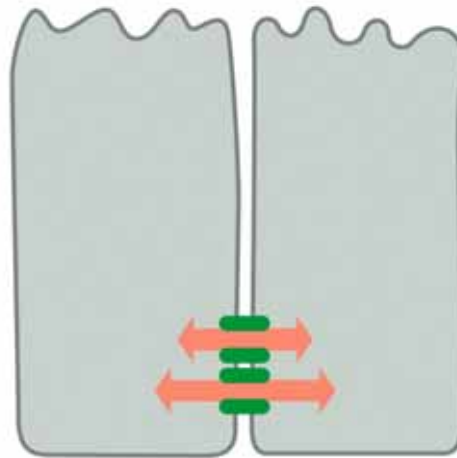
Synapse

# Synapse v kontextu buněčných spojů



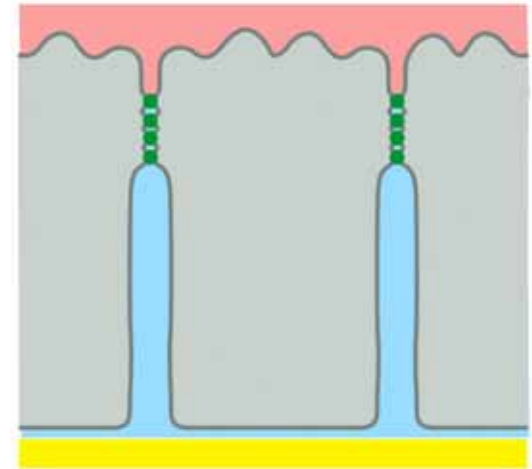
**ANCHORING  
JUNCTIONS**

Figure 19-2a Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)



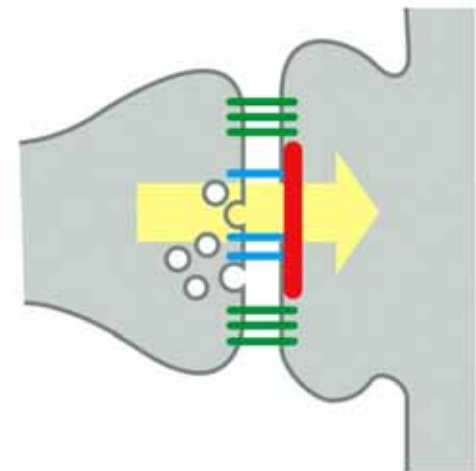
**CHANNEL-FORMING  
JUNCTIONS**

Figure 19-2c Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)



**OCCCLUDING  
JUNCTIONS**

Figure 19-2b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)



**SIGNAL-RELAYING  
JUNCTIONS**

Figure 19-2d Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

# 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**

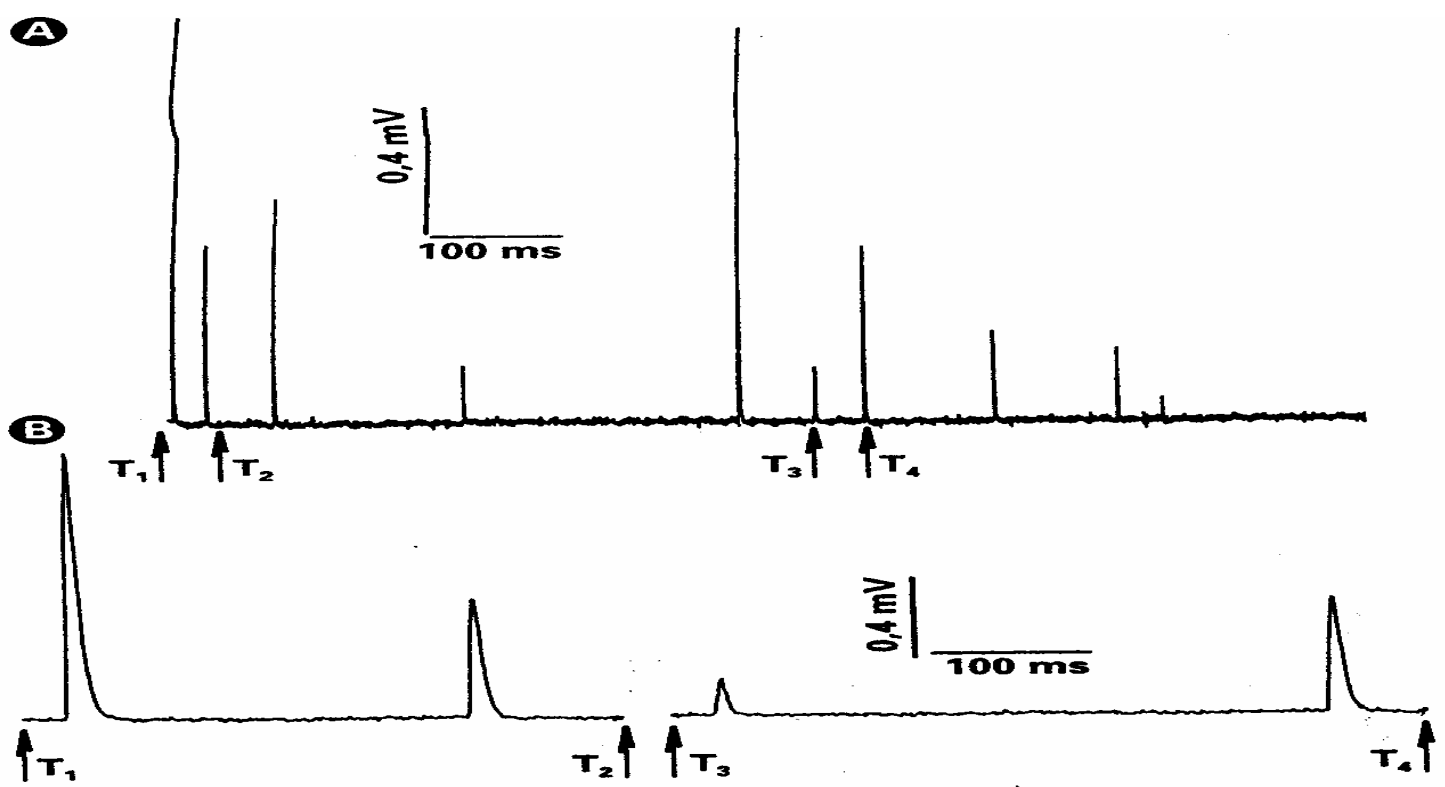
1/3 of the prize

USA

National Institutes of Health  
Bethesda, MD, USA

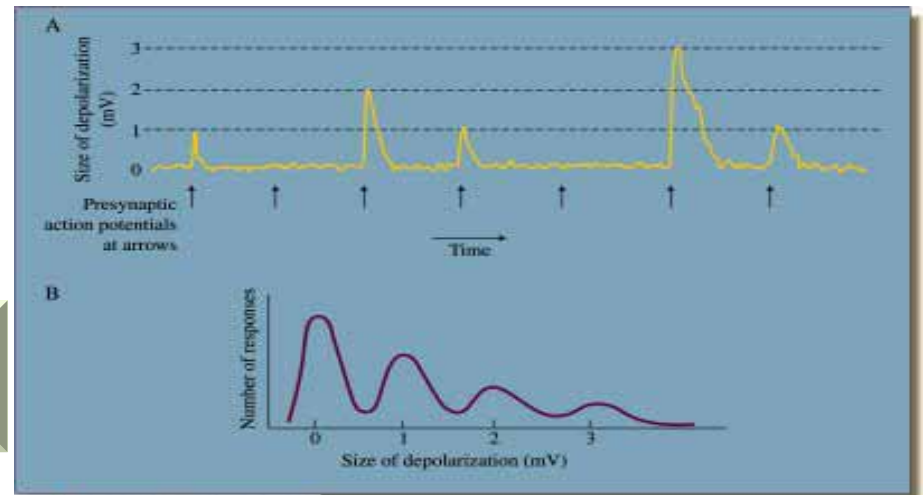
b. 1912  
d. 2004



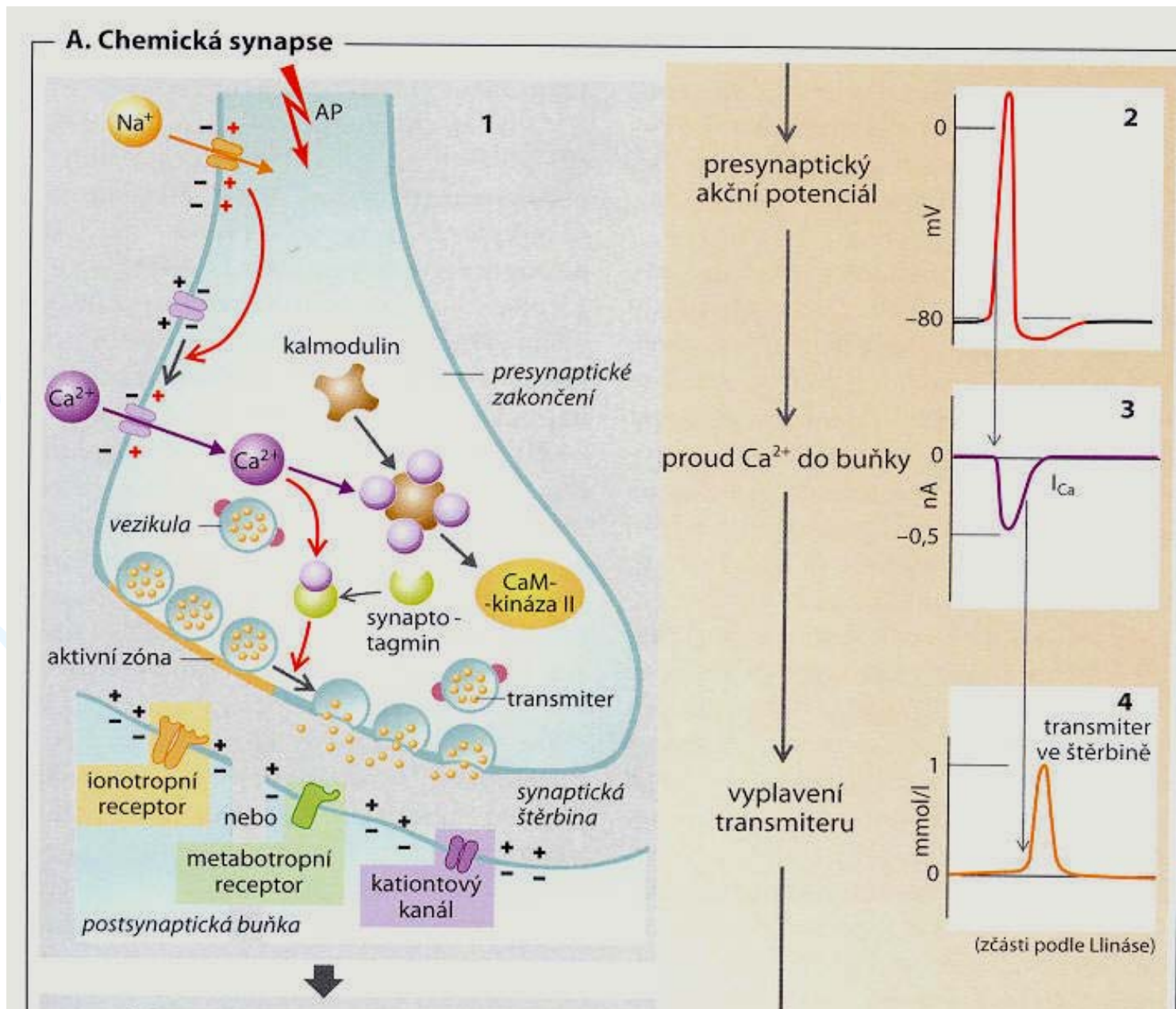


Sir Bernard Katz, 1970  
Kvantovaný přenos

Second messengers,  
synapses



Receptor je součástí kanálu – ionotropní signalizace  
 nebo spojen s kanálem kaskádou signálů – metabotropní signalizace



**Tab. 2.5** Synaptický přenos I

Ach receptor je ionotropní. Je to pentamer, podobný receptoru pro serotonin, GABA, glycin.  
 Avšak Glut. receptor je tetramer, podobný K kanálu.

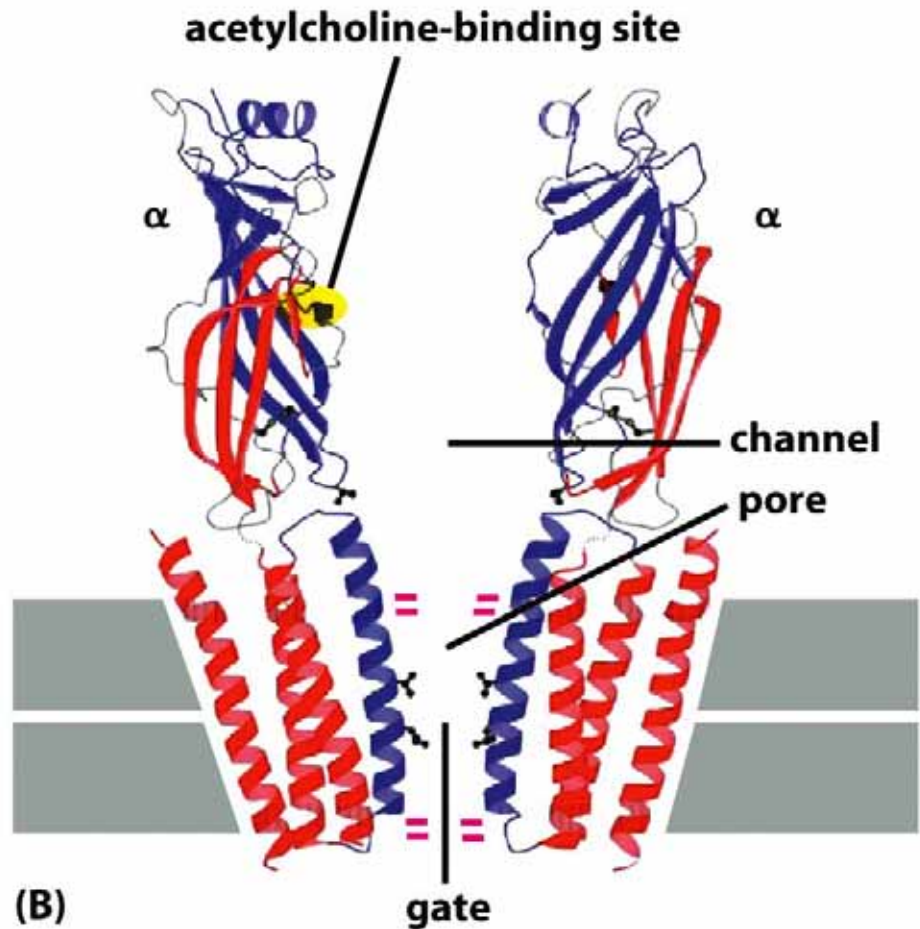
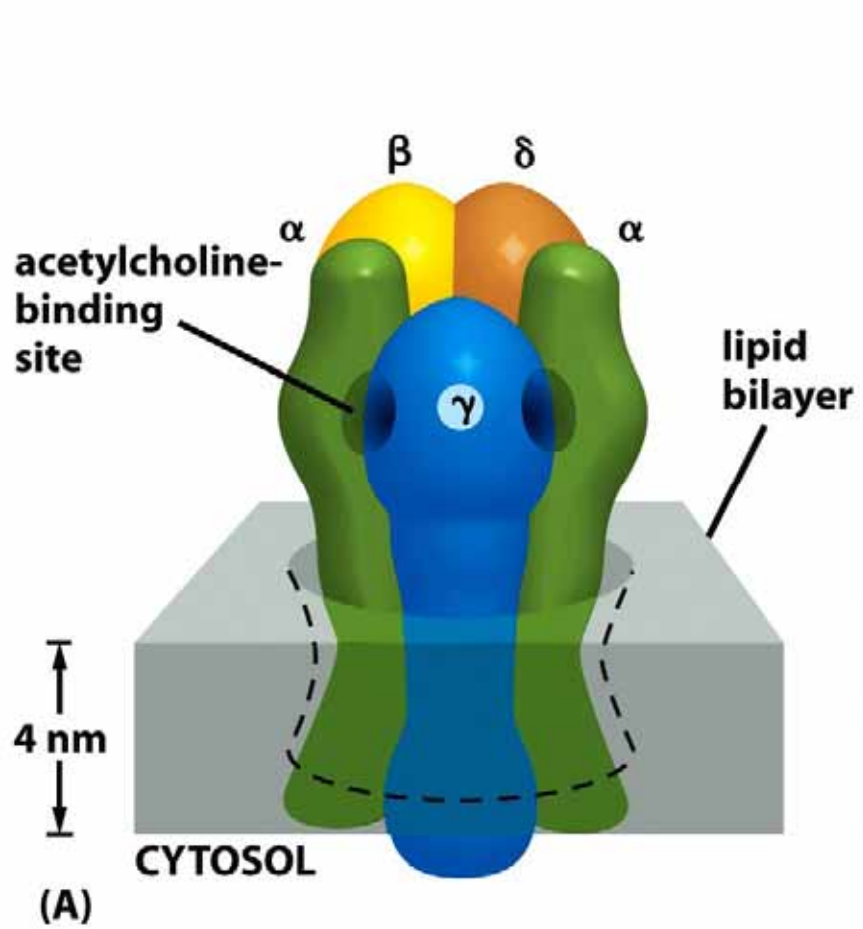
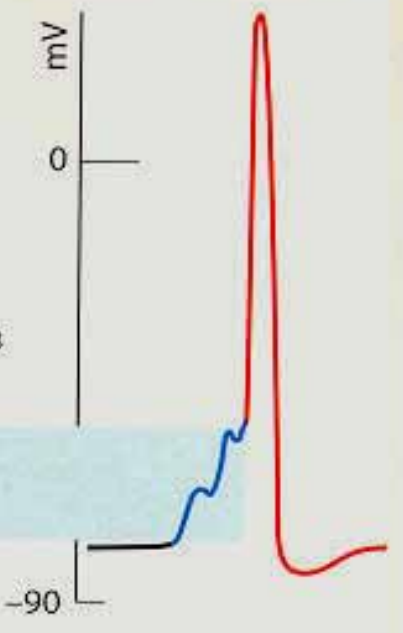
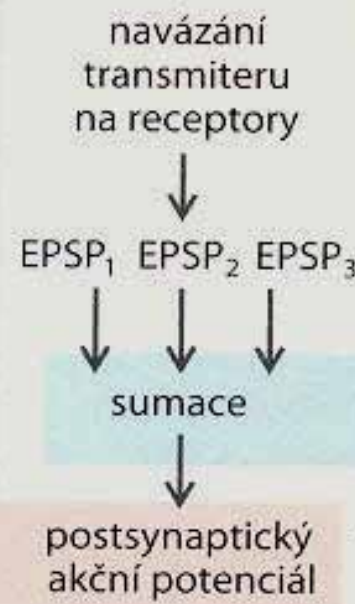
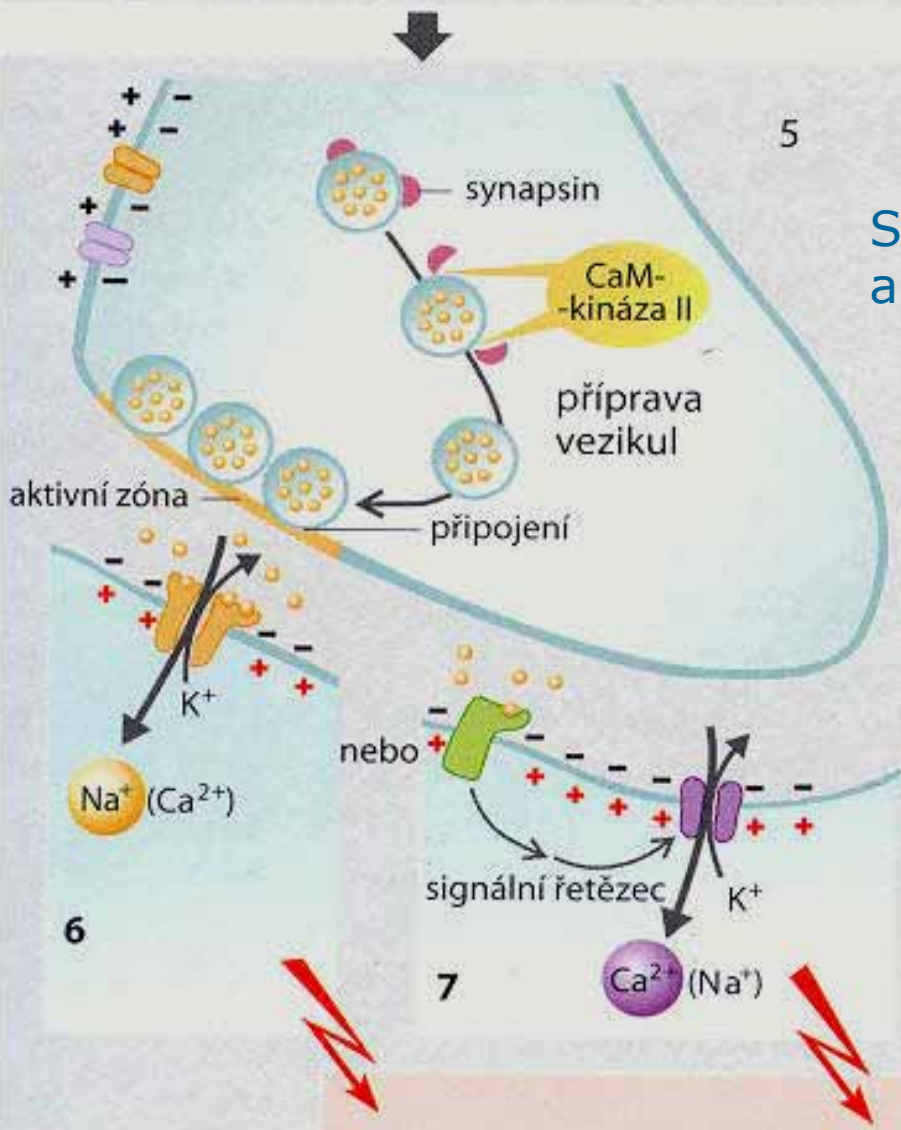


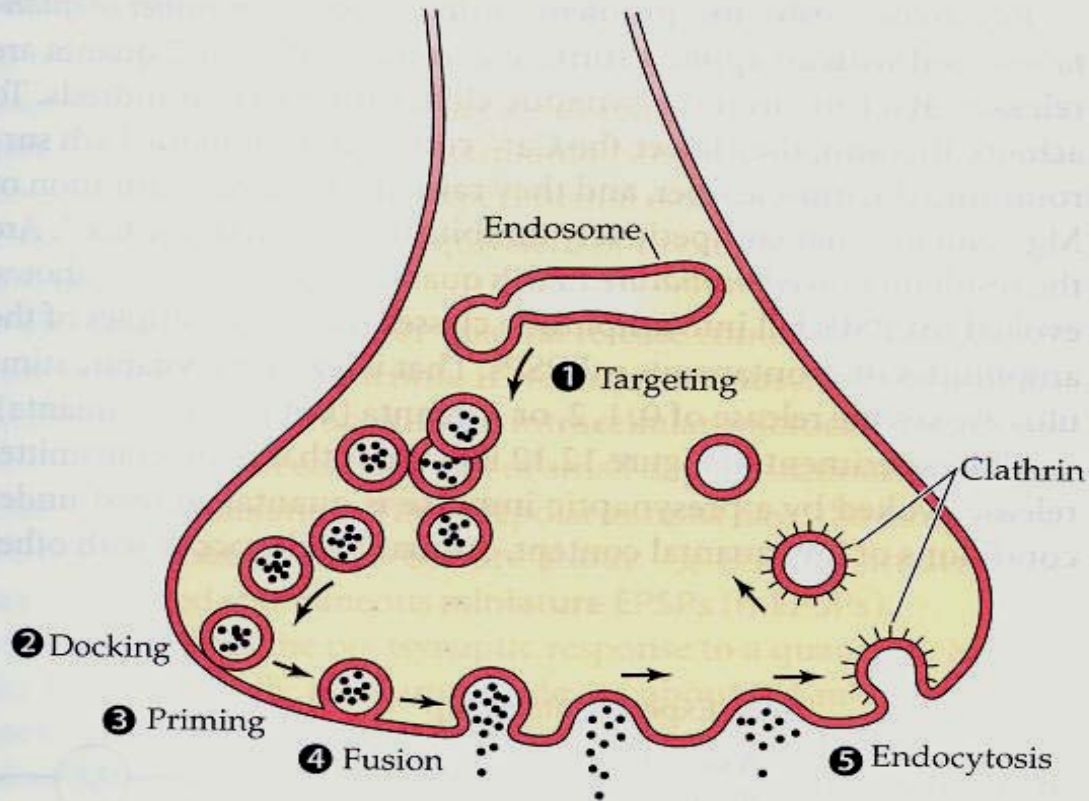
Figure 11-38 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Synapsin = znovuhromadění v aktivní zóně

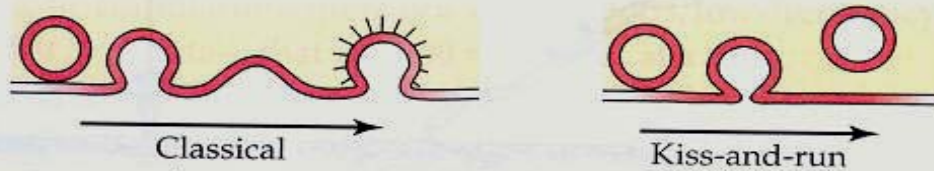


(viz tab. B)

(a) Overview of vesicle recycling



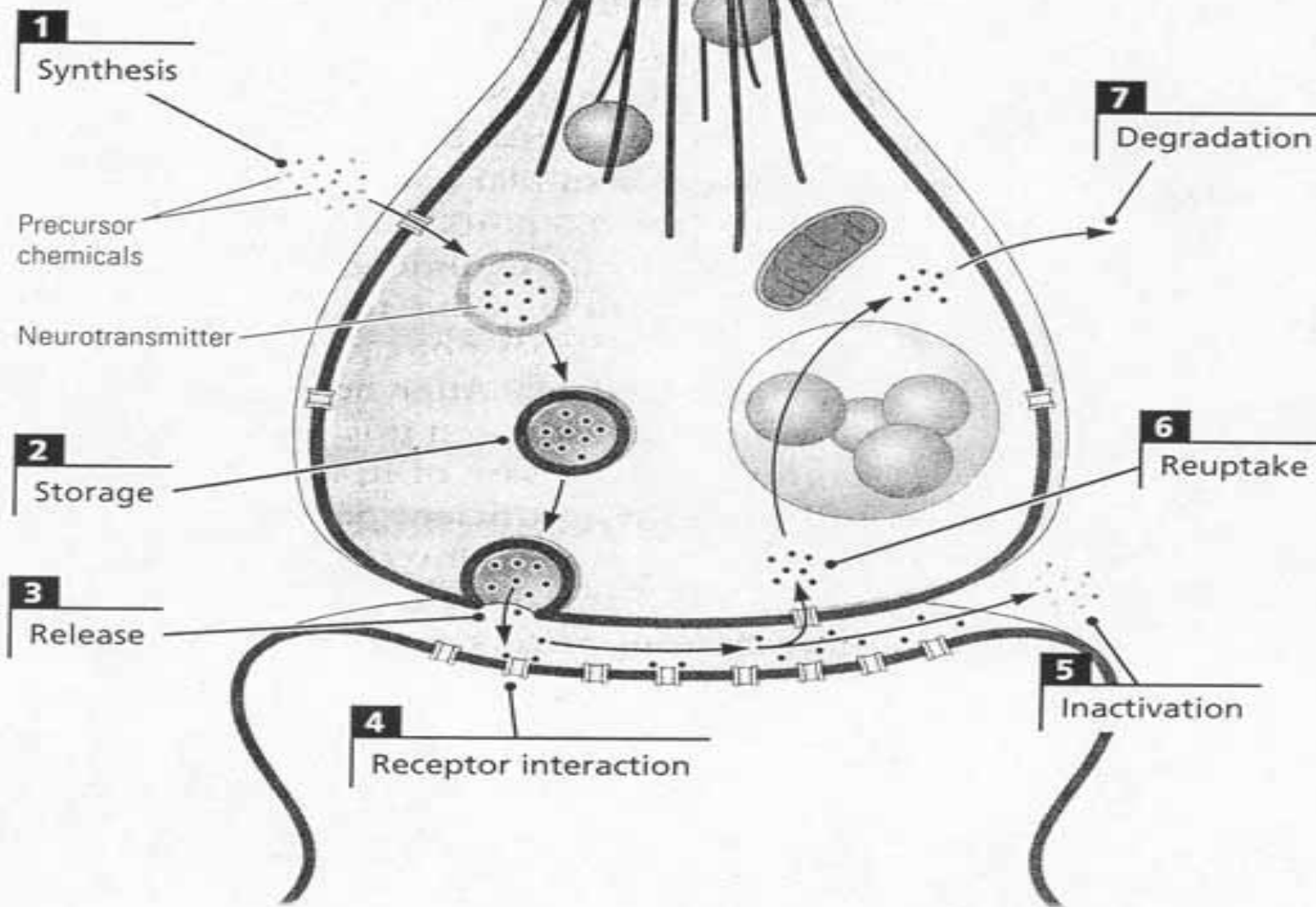
(b) Retrieval of the vesicular membrane



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.

# Syntéza v knoflíku nebo v těle neuronu



Místní recyklace vesikul je rychlejší než transport z Golgiho a. Import transmitteru na přenašeči ve vesikulu hnaném  $H^+$  gradientem.

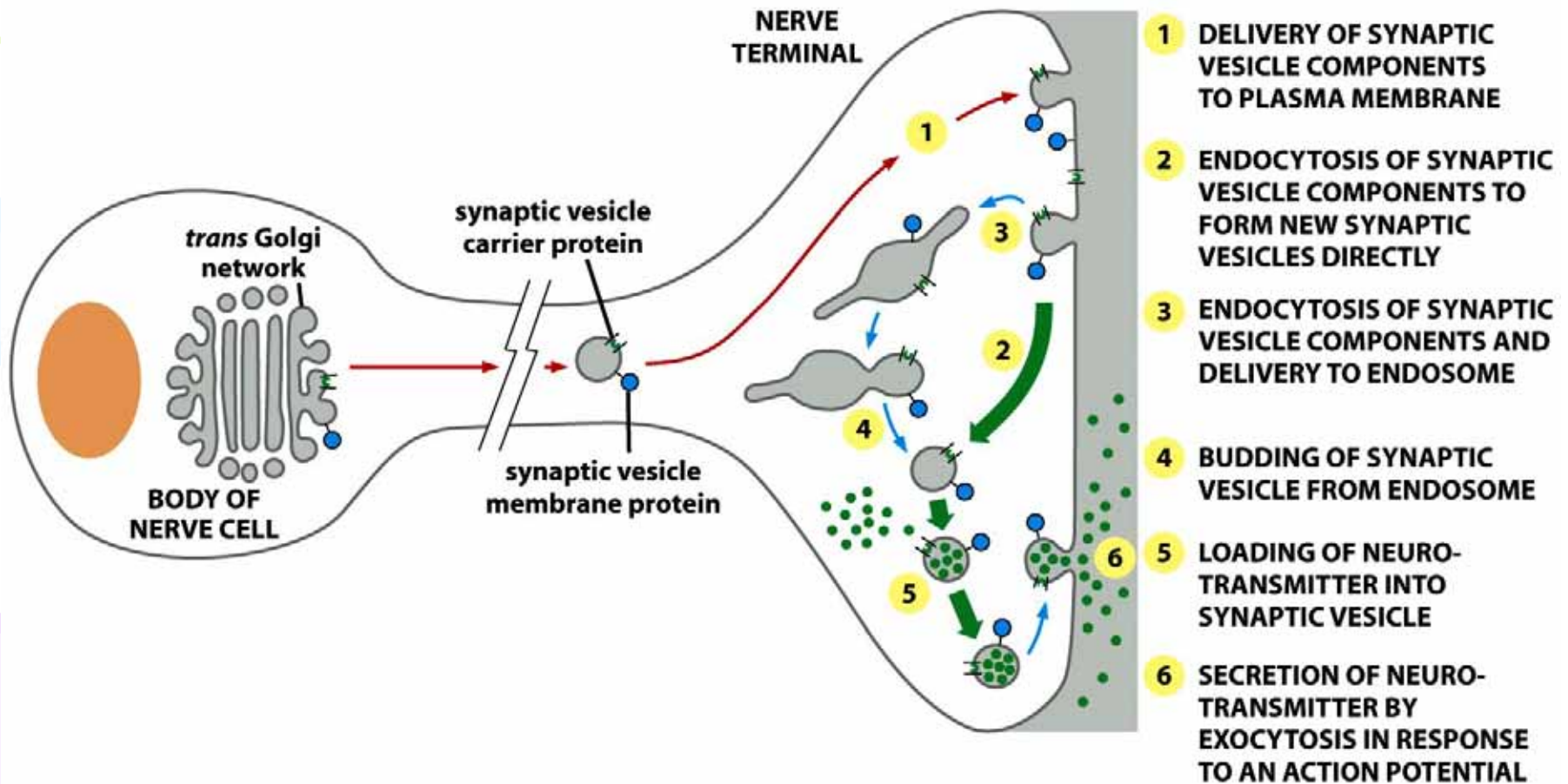


Figure 13-73 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Synaptický vesikul:  
Import transmitteru  
na přenašeči hnaném  
 $H^+$  gradientem.

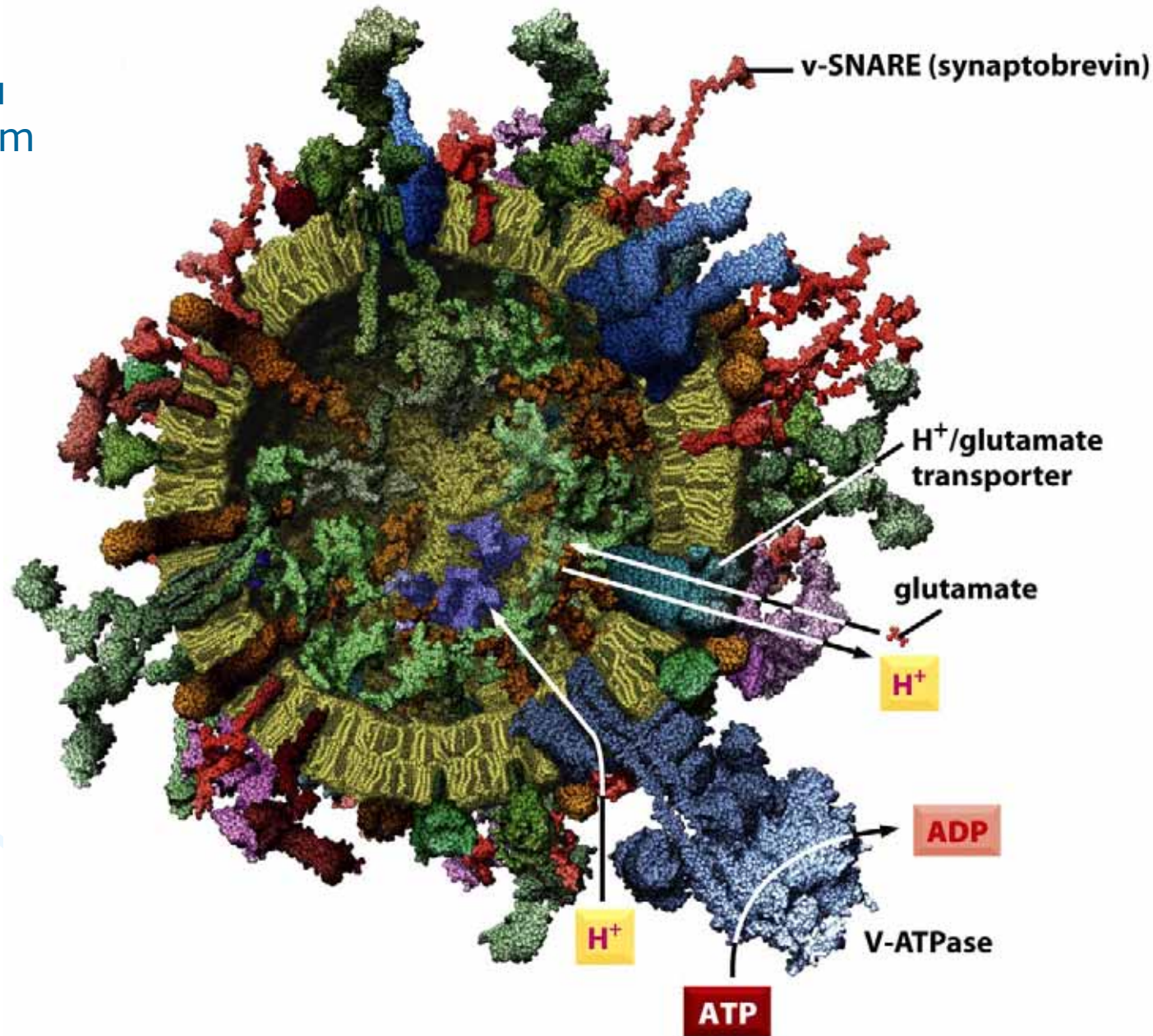
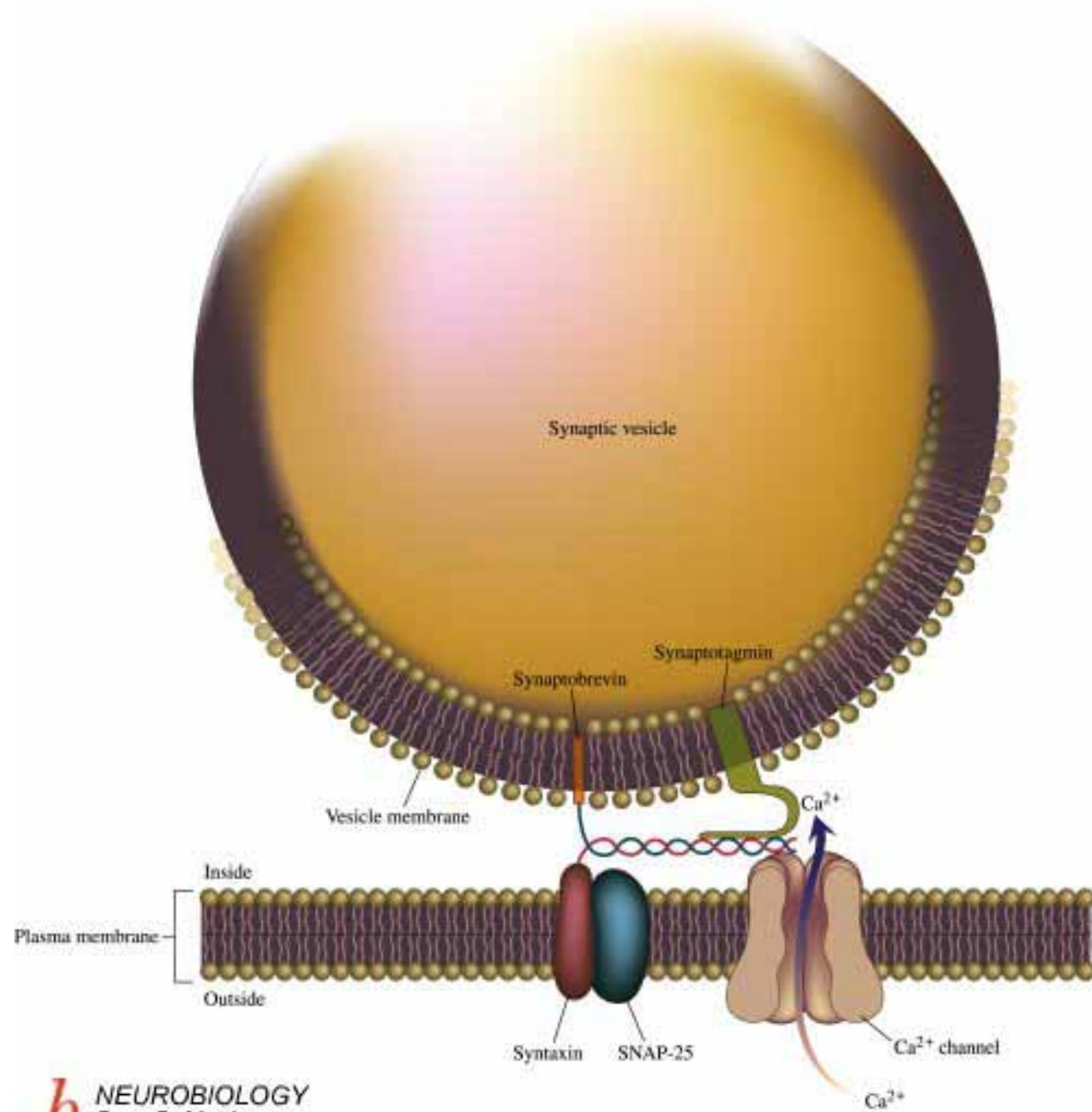


Figure 13-74 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

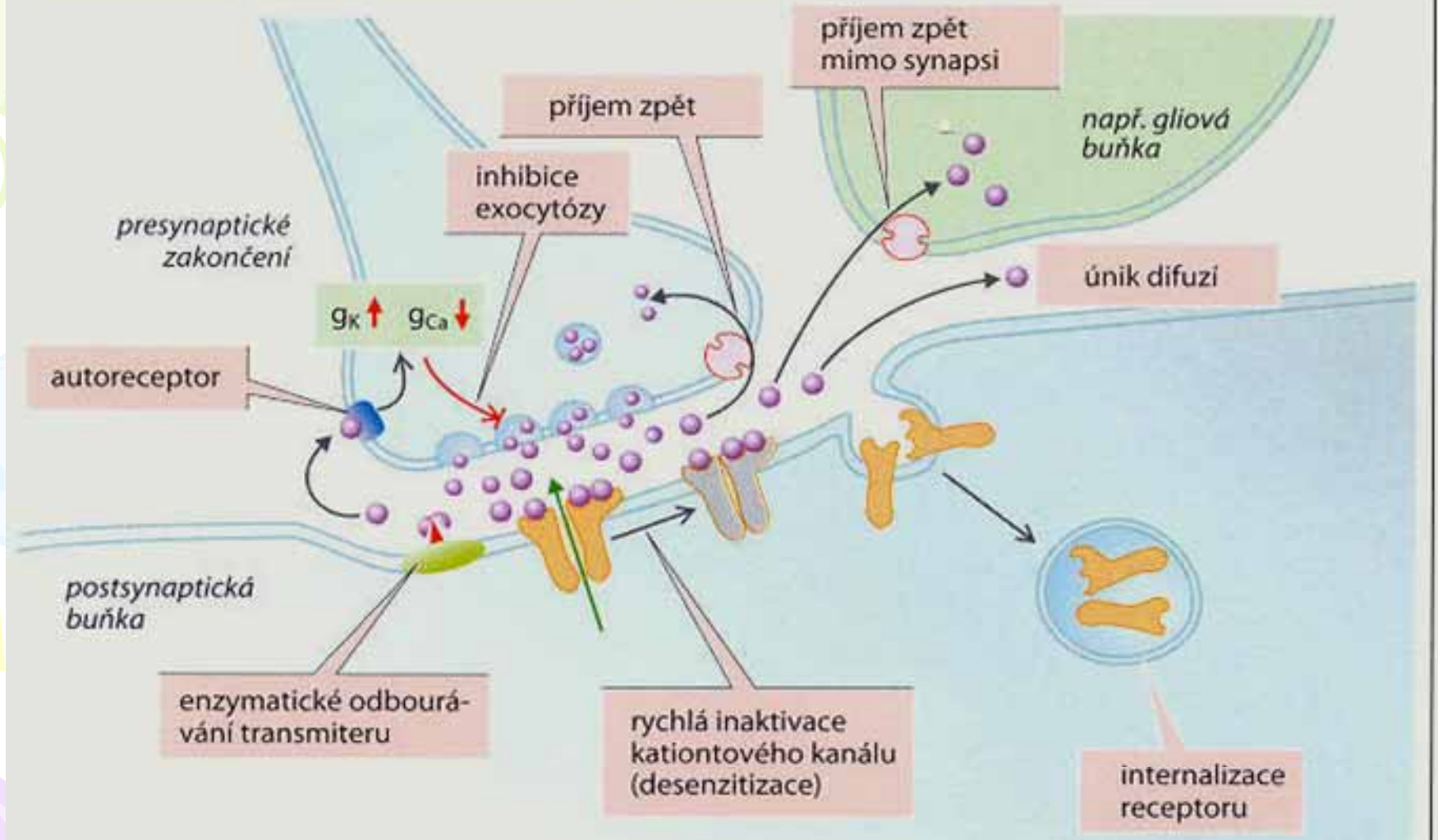


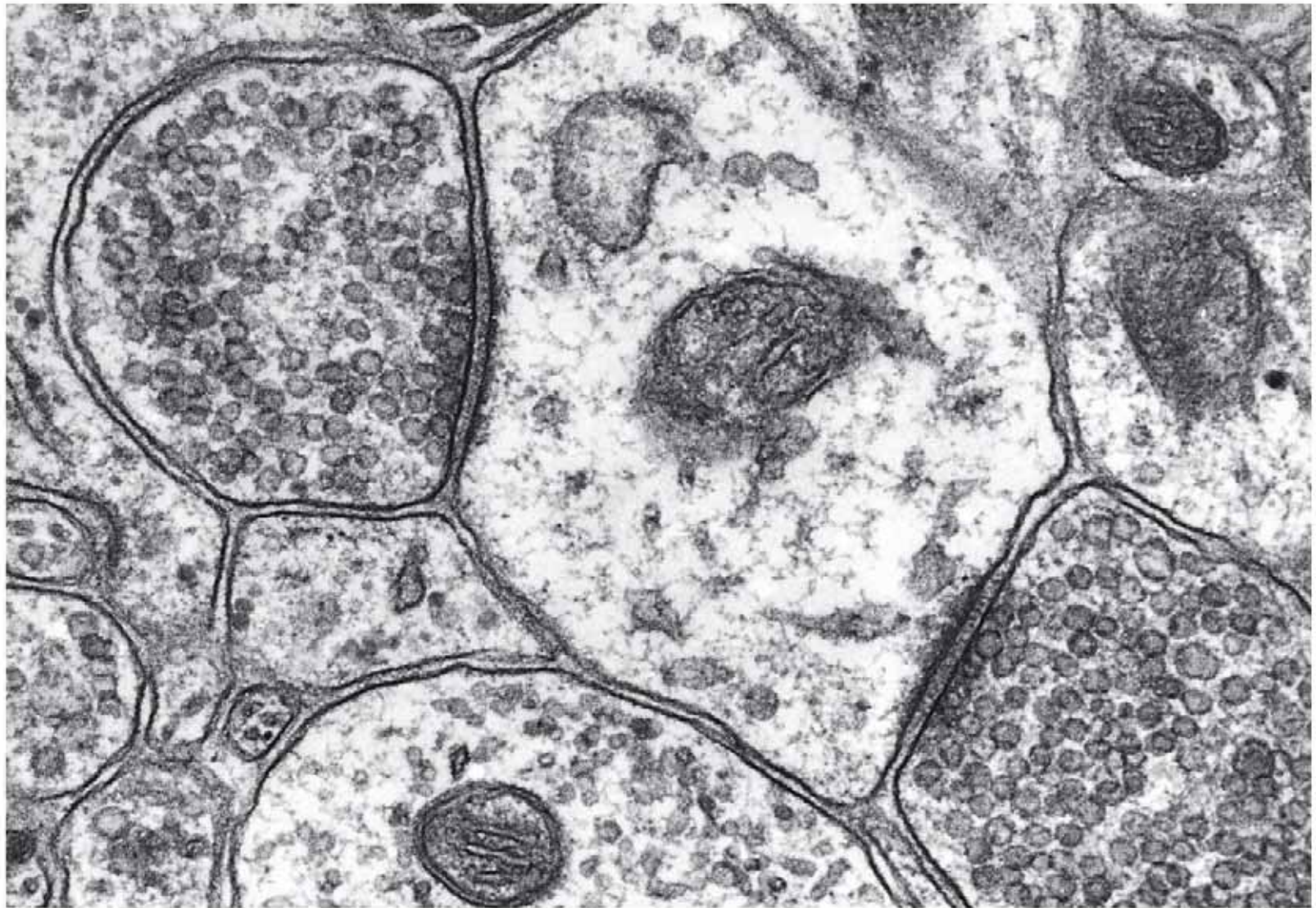
Ca se váže na synaptotagmin, Ten vyvolá interakci syntaxinu + SNAP 25 se synaptobrevinem = exocytóza.

Ca<sup>2+</sup> dále aktivuje proteinkinázu II závislou na kalcium-kalmodulinu, která aktivuje v presynaptickém zakončení enzym synapsin, díky kterému se vezikuly znovu hromadí v aktivní zóně.



## E. Ukončení působení transmiteru





2  $\mu\text{m}$

Figure 19-22a Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

**presynaptic  
nerve terminal**

**dendrite of  
postsynaptic  
nerve cell**

**postsynaptic  
membrane**

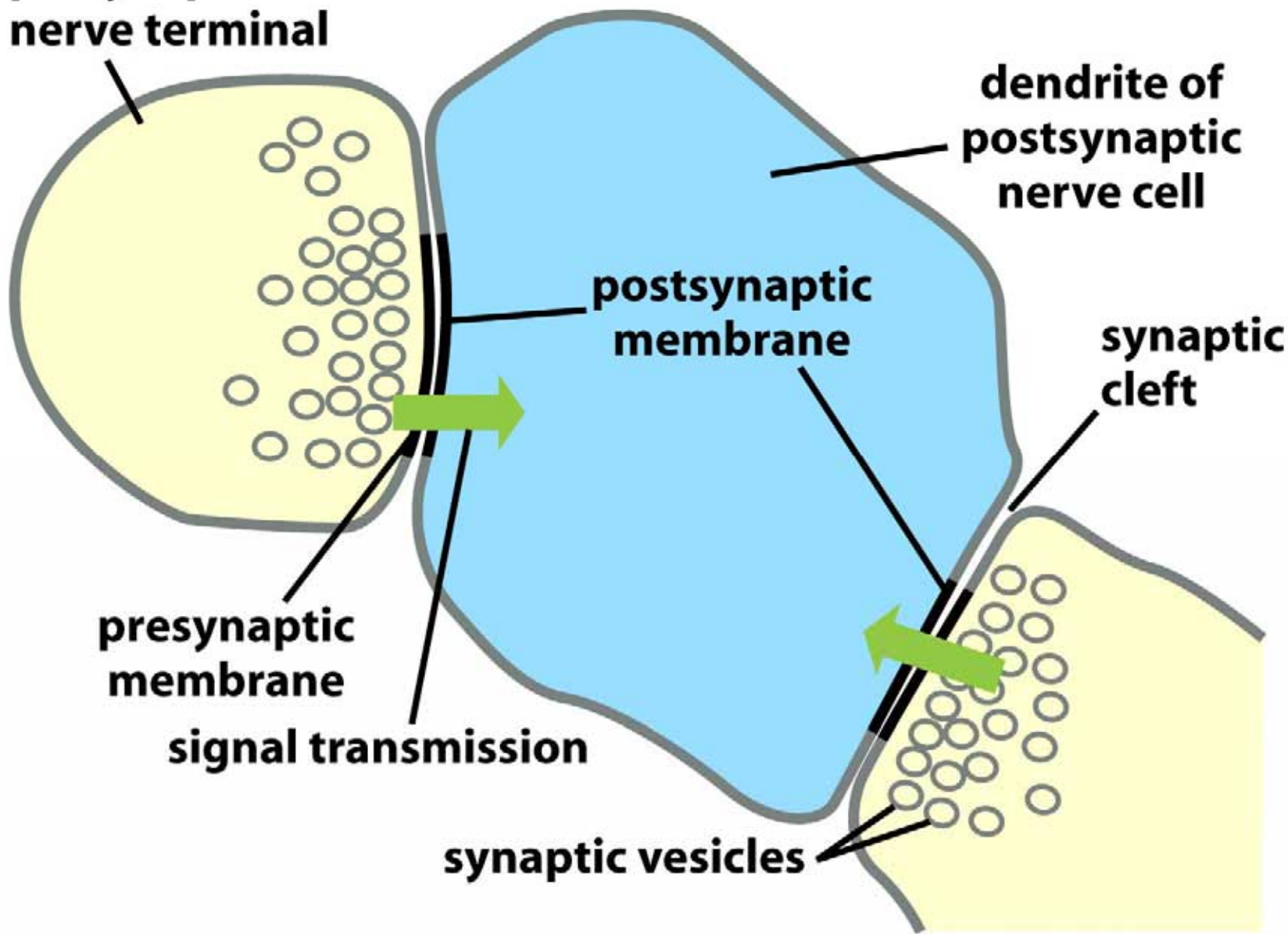
**synaptic  
cleft**

**presynaptic  
membrane**

**signal transmission**

**synaptic vesicles**

Figure 19-22b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)



# Buněčný spoj s mnoha kotvami napojenými na „lešení“

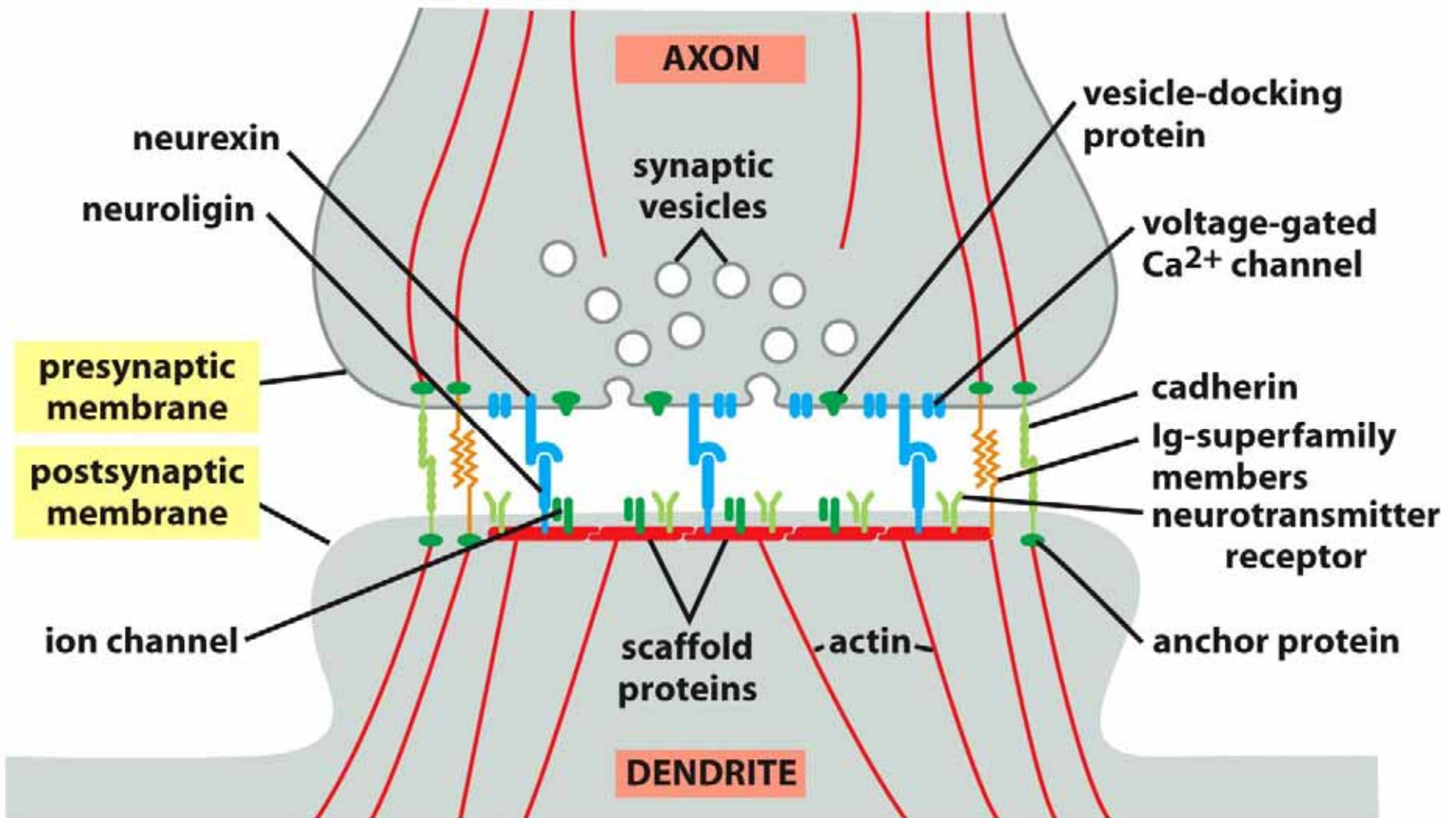


Figure 19-22c Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

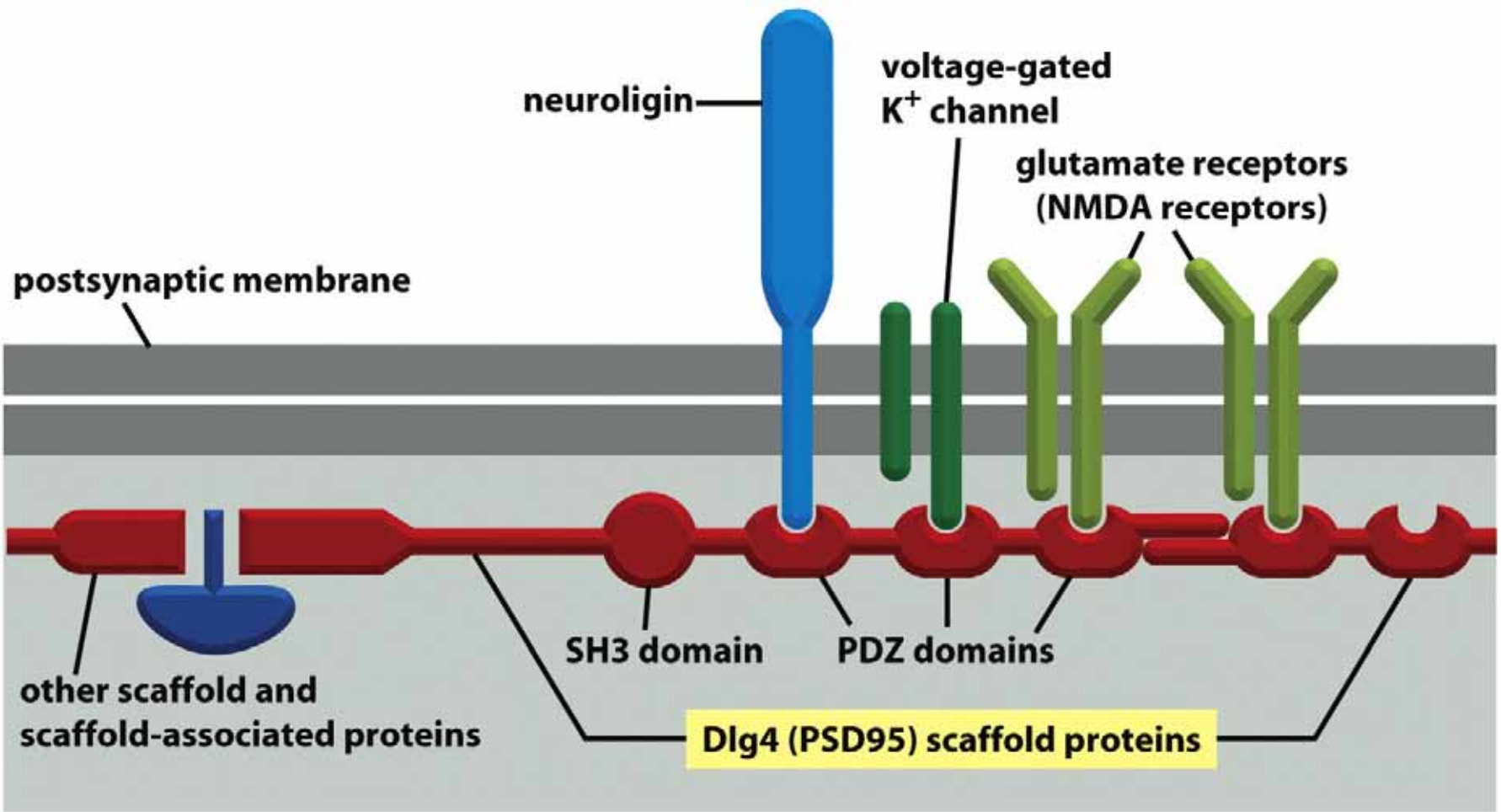
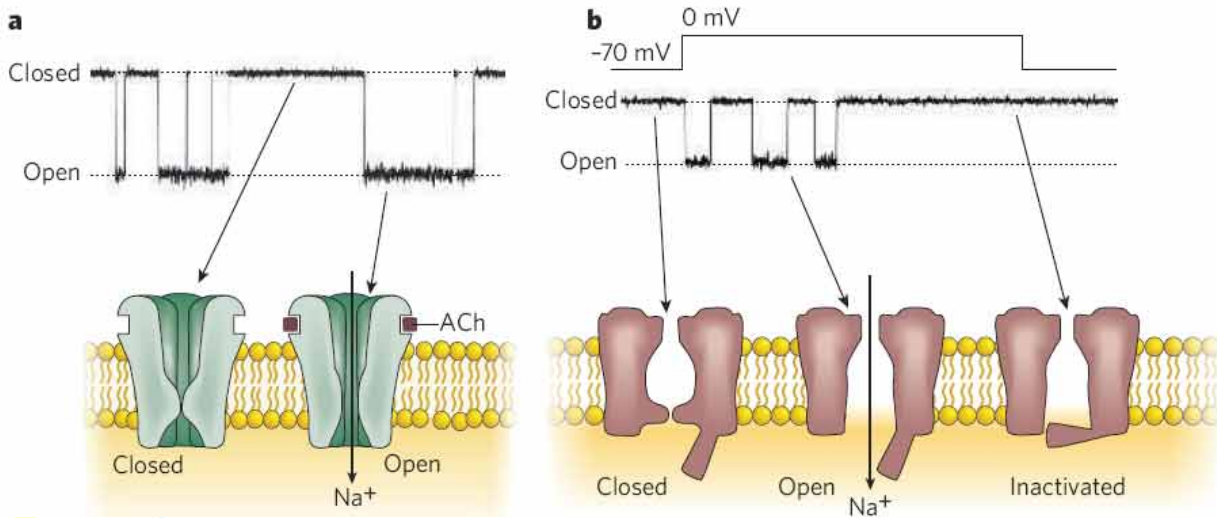


Figure 19-21 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)



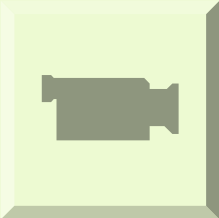
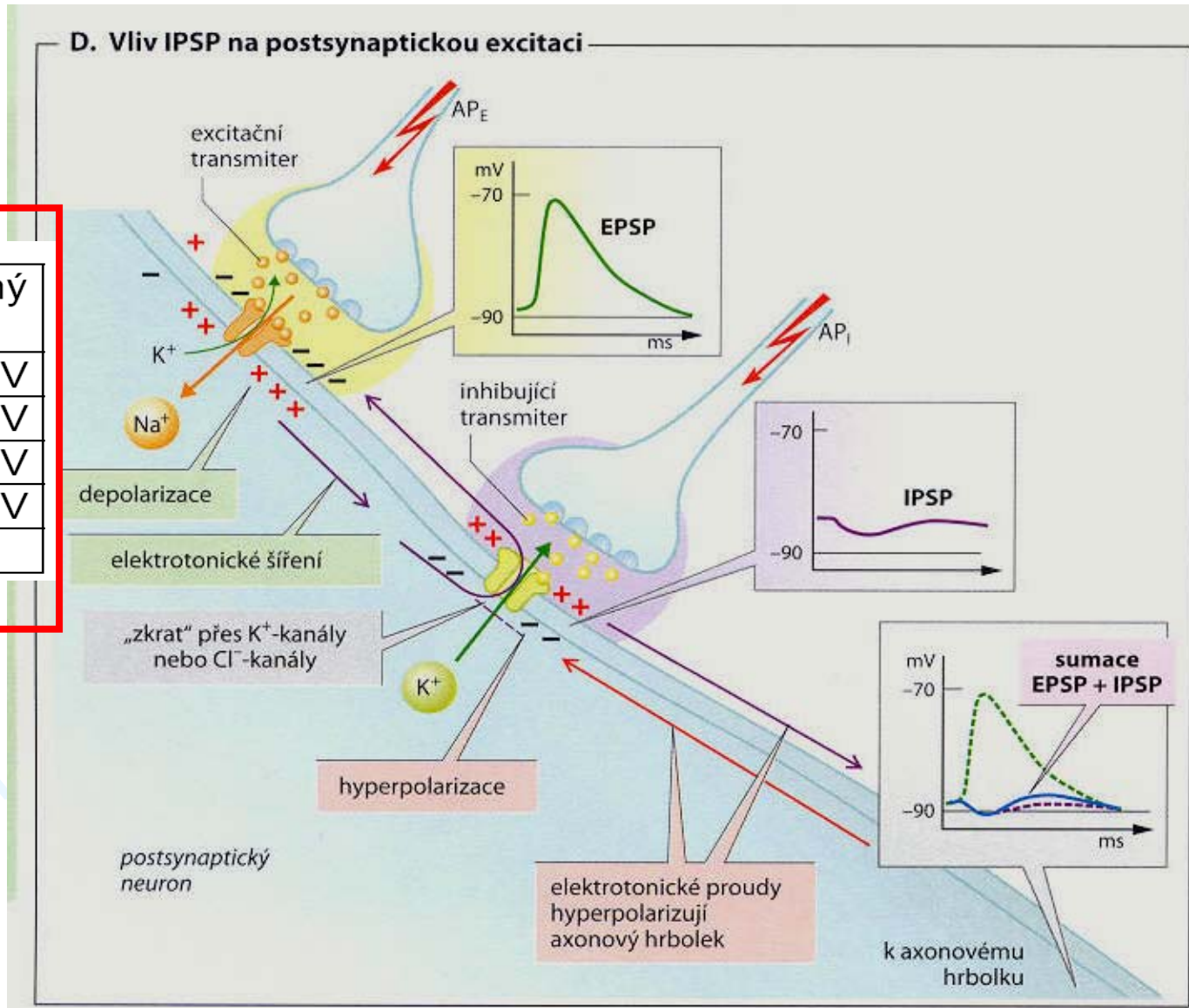
**Figure 1 | Molecular nanoswitches.** Schematics illustrating how ion channels open and close, with associated single-channel recordings. Opening and closing of the channel are random events, but the frequency with which they occur is influenced by, for example, ligand-binding (**a**) or transmembrane voltage (**b**). The transition rate between open and closed states is  $<10 \mu\text{s}$ . The flux rate through the pore when it is open is of the order of  $10^7$  ions per second; that mediated by the coupled exchangers is substantially smaller (see p. 484). Following opening, some voltage-gated channels enter an inactivated (non-conducting) state in which they are refractory to subsequent depolarization (**b**).

Patch-clamp záznam ionotropního receptoru.



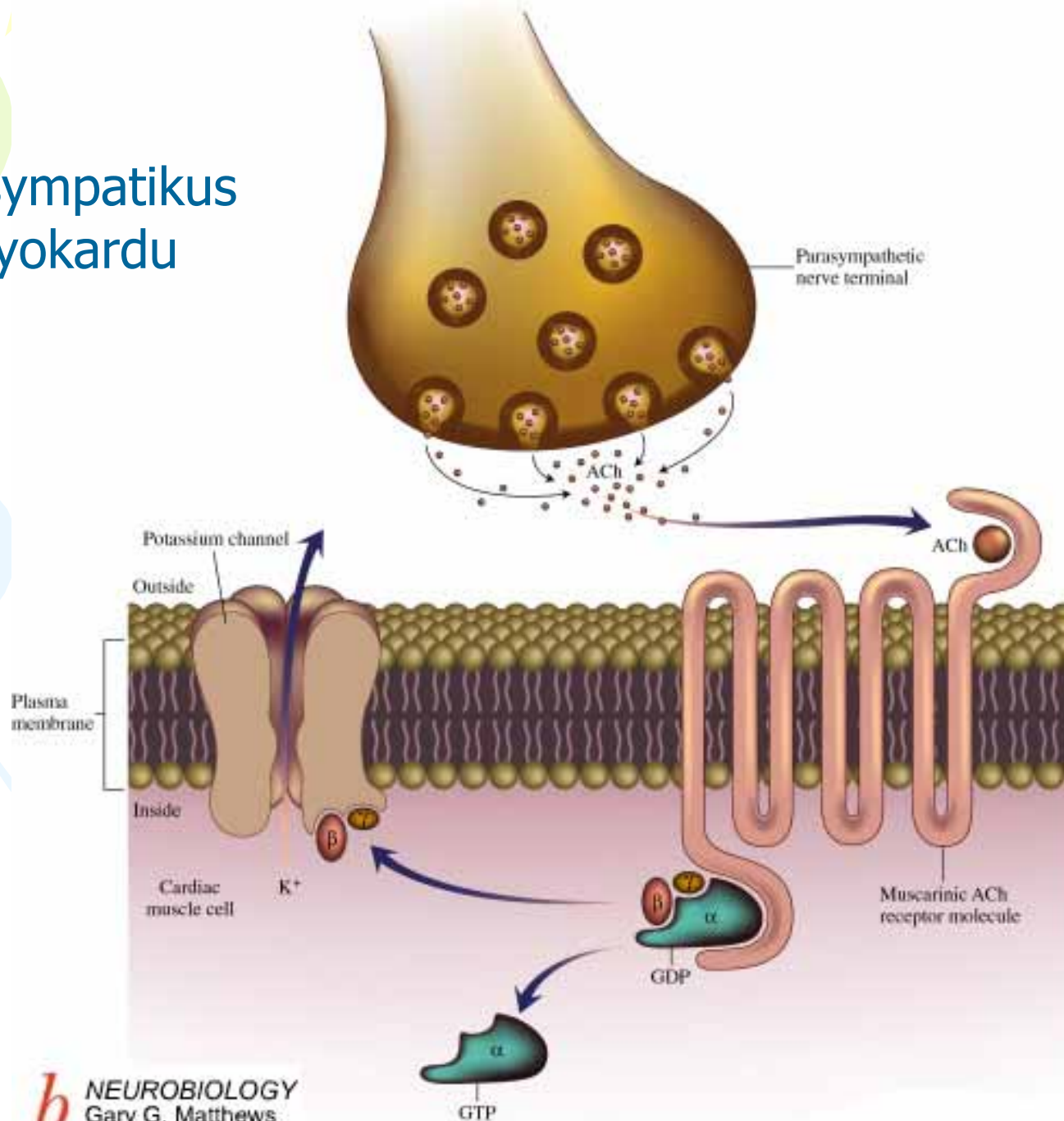
Nemusí být jen excitační, jsou i inhibiční transmitery.

Iont	Rovnovážný potenciál
$\text{Na}^+$	+67 mV
$\text{K}^+$	-98 mV
$\text{Cl}^-$	-90 mV
volný $\text{Ca}^{2+}$	+129 mV
fixní aniont	

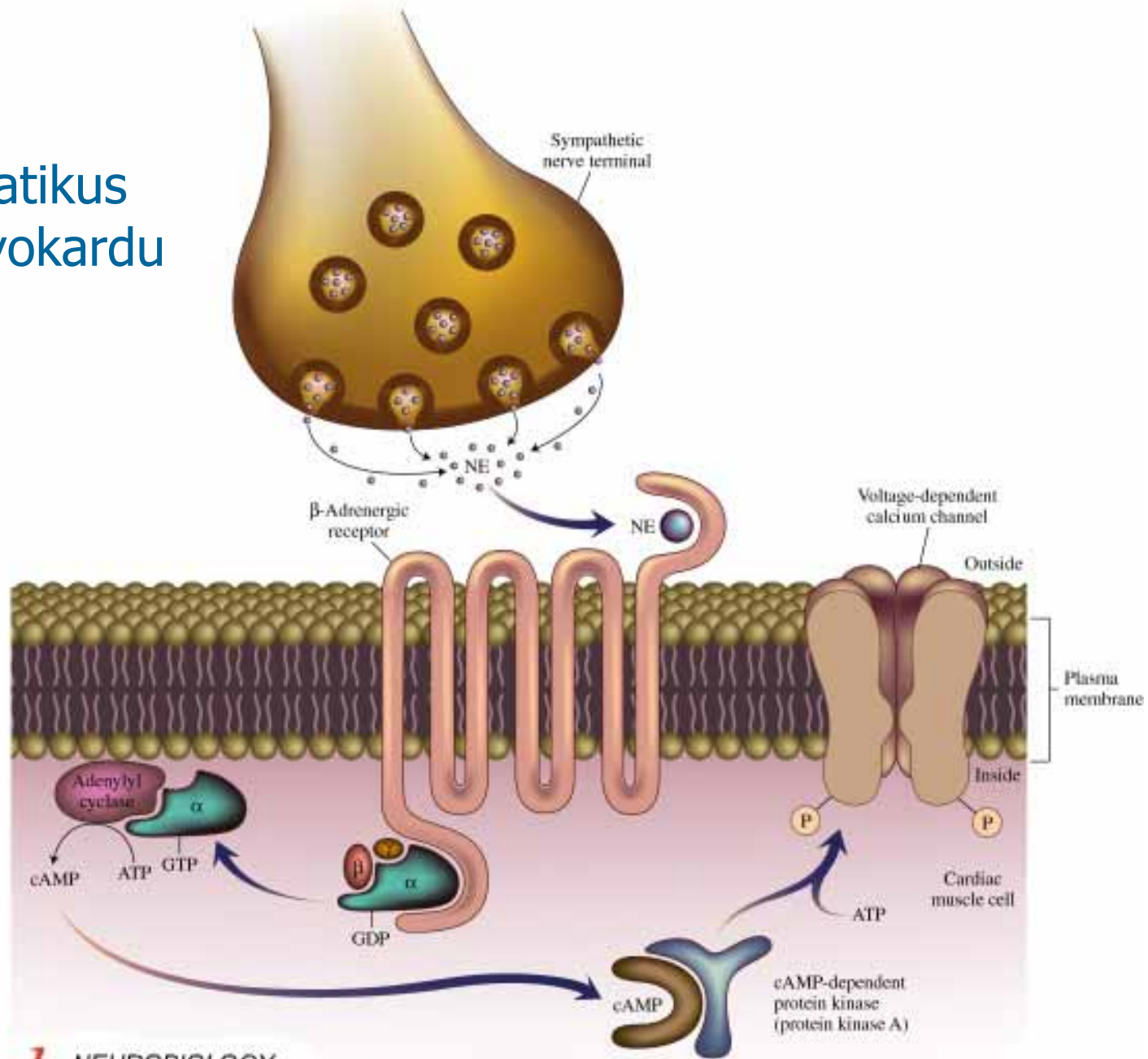




# Parasympatikus na myokardu

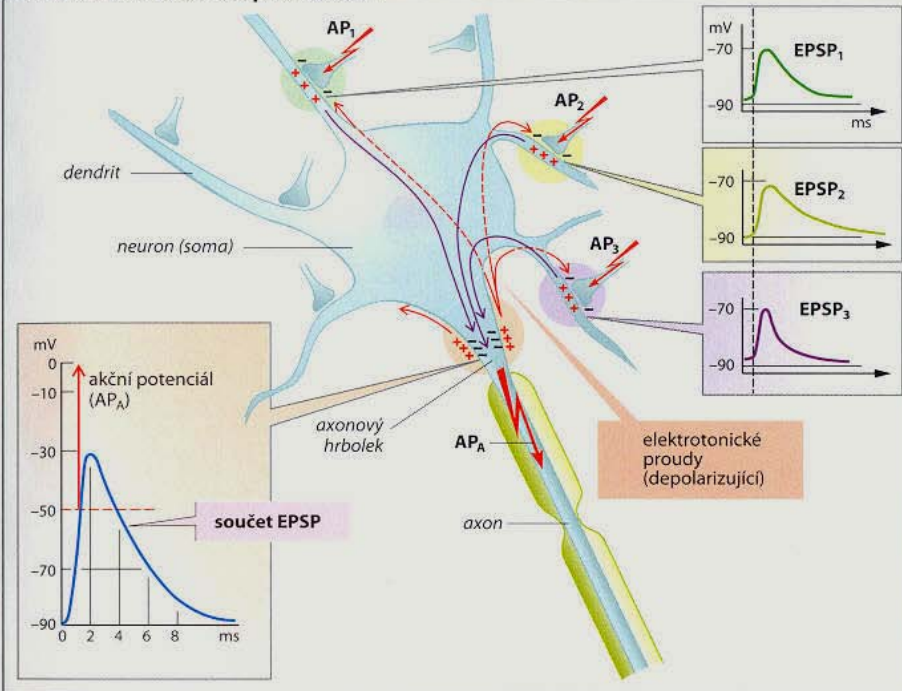


# Sympatikus na myokardu

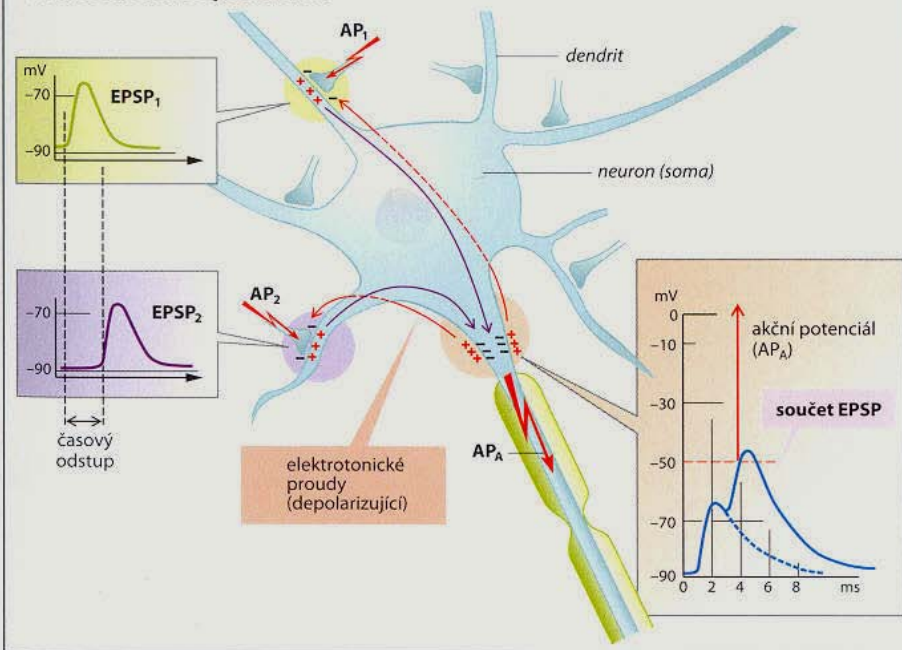


# Prostorová a časová sumace

## B. Prostorová sumace podráždění

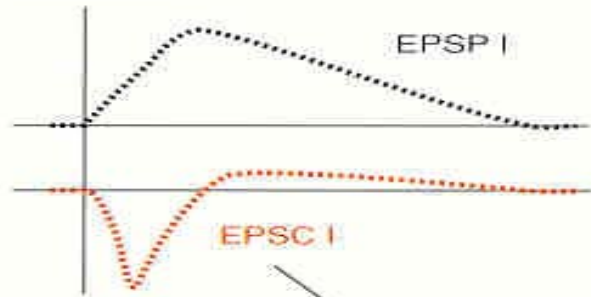


## C. Časová sumace podráždění

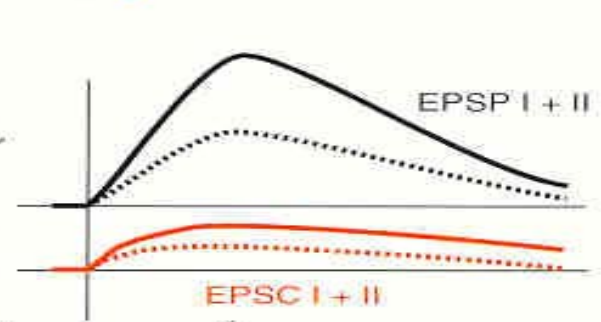
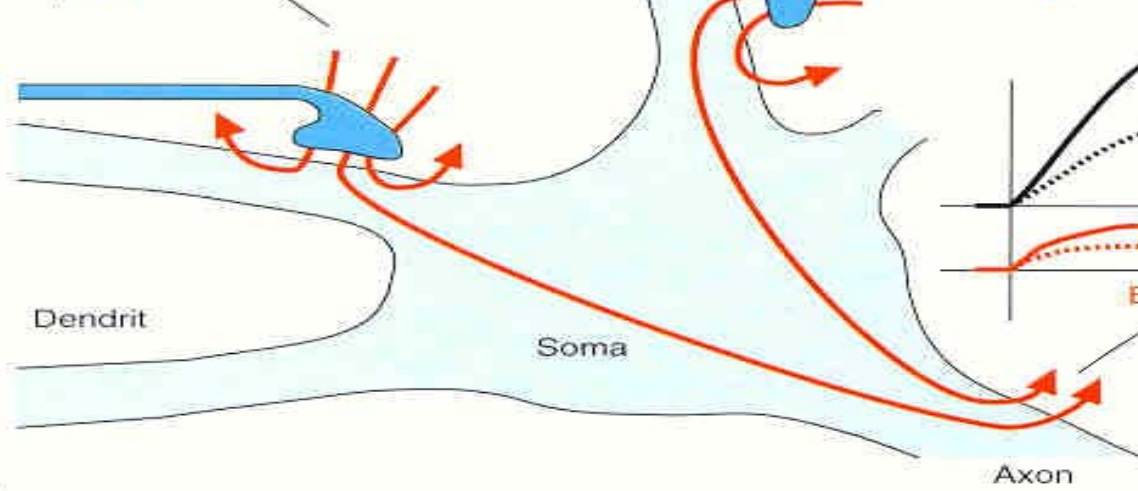
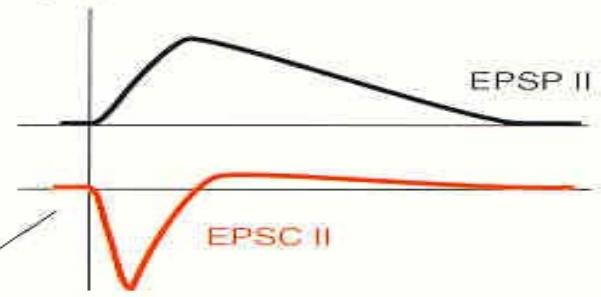


### a Räumliche Summation

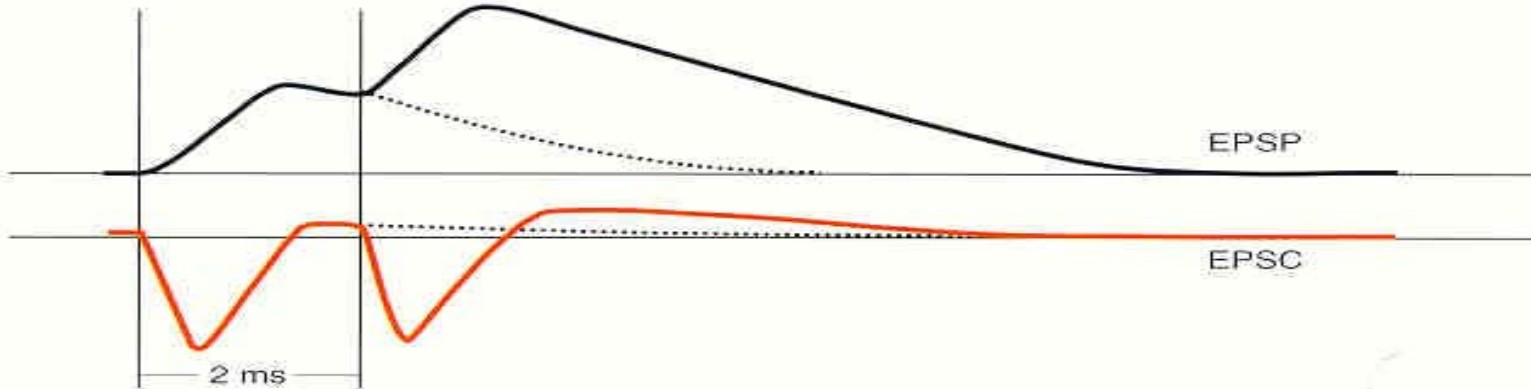
Synapse I



Synapse II



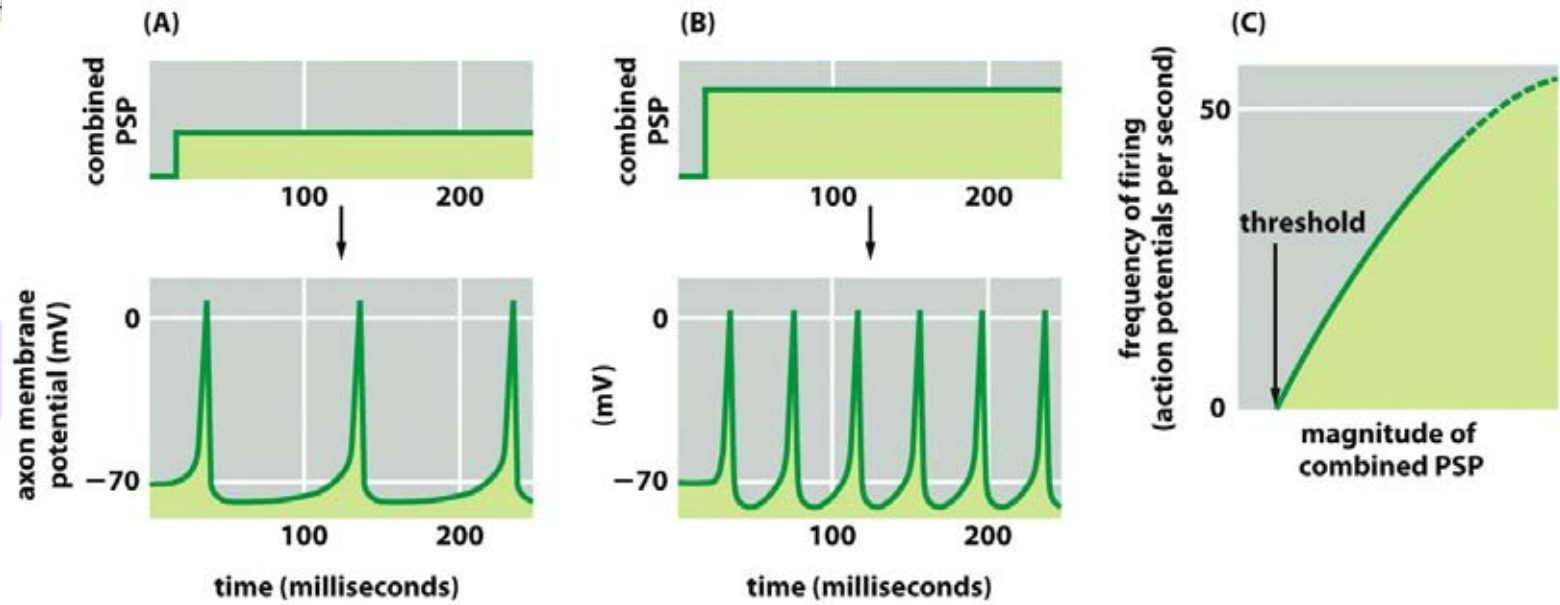
### b Zeitliche Summation



# 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 $\text{Na}^+$ channels



Na iniciálním segmentu se velikost depolarizace překódovává na frekvenci AP. Aby tuto speciální funkci axonový hrbol plnil, musí tu být kromě Na kanálu citlivého na napětí ještě další 4 typy iontových kanálů: 3 selektivní pro K<sup>+</sup> (zpožděné, rychle inaktivující a Ca-aktivované; a 1 typ selektivní pro Ca.

Zpožděné K<sup>+</sup> vrací membránu ke K<sup>+</sup> klidovému napětí – repolarizují po depolarizaci. Trvalý podnět tedy vyvolá trvalé „pálení“.

Aby se ale vyšší depolarizace převedla na vyšší f AP, musí tu být rychle inaktivující K<sup>+</sup> kanály. Ty se také otevírají při depolarizaci a inaktivují se, ale úměrně k ní, takže zůstávají dlouho otevřené a snižují frekvenci AP u depolarizace těsně nad prahem, ale u větší depolarizace se dříve inaktivují, počet otevřených K kanálů je tedy nižší (tím méně se uplatňují) a frekvenci AP netlumí.

Ca a Ca dependetní K kanály se uplatňují při adaptaci – při reakci axonu na trvalou depolarizaci. Jak je membrána dlouhodobě depolarizována, roste počet Ca iontů vteklych přes napětově sensitivní Ca kanály. To vede k otevření K kanálů a tak se membrána hyperpolarizuje. Frekvence AP při trvalé nepřerušované stimulaci klesá. Reaguje tedy lépe na změnu než na trvalý podnět.

Analýza tisíců vstupů.  
Větvení na tisíce výstupů.

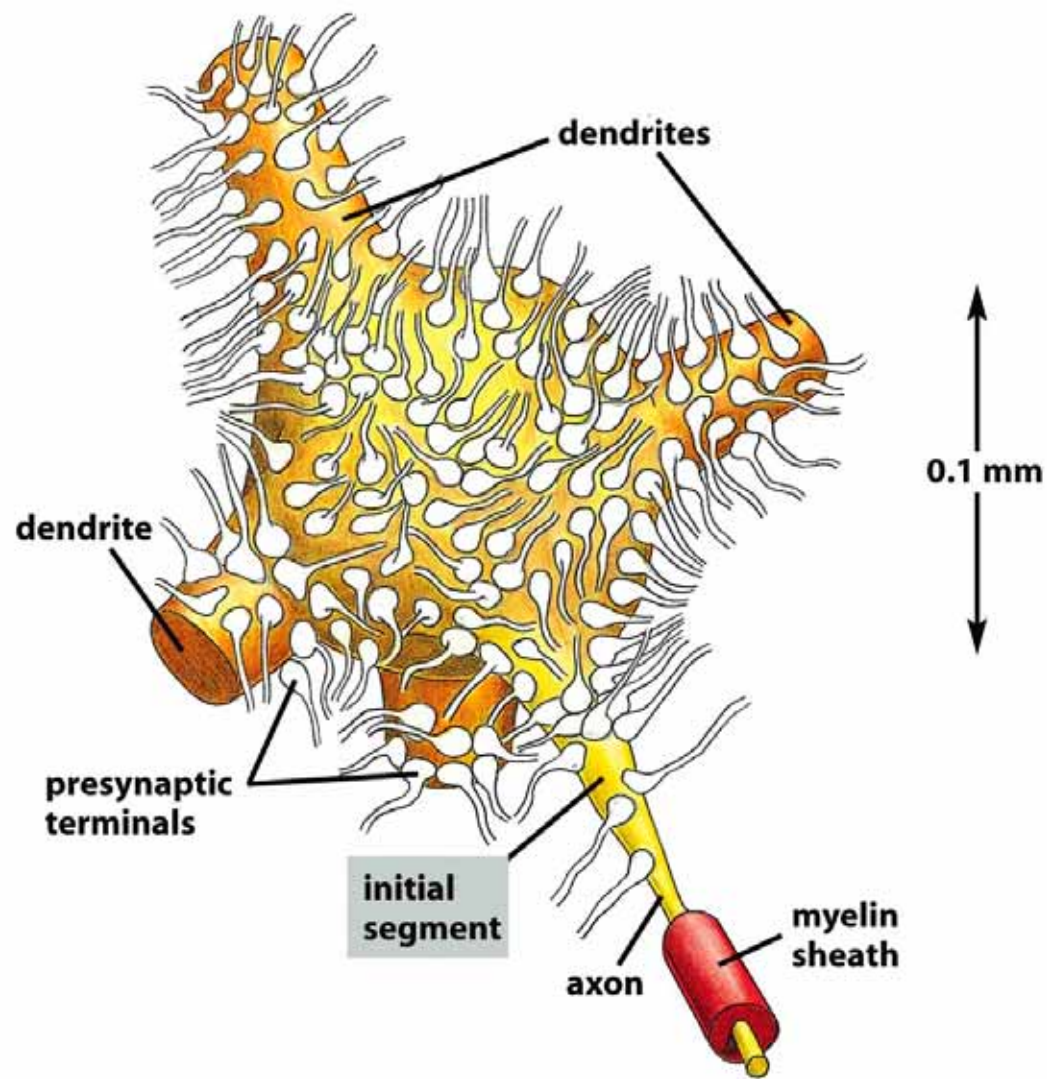


Figure 11-40a Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

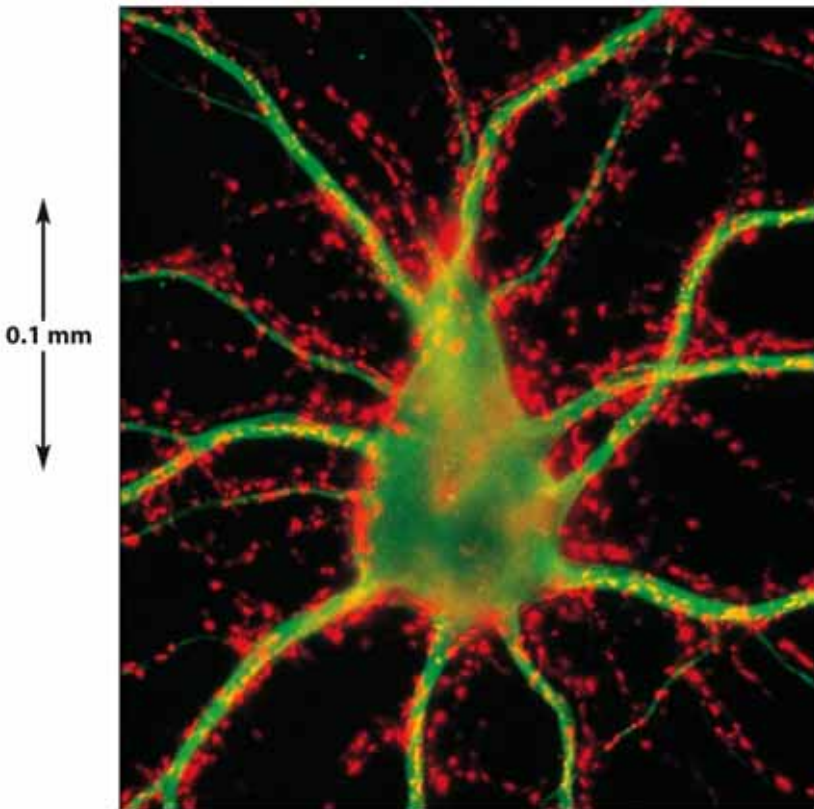
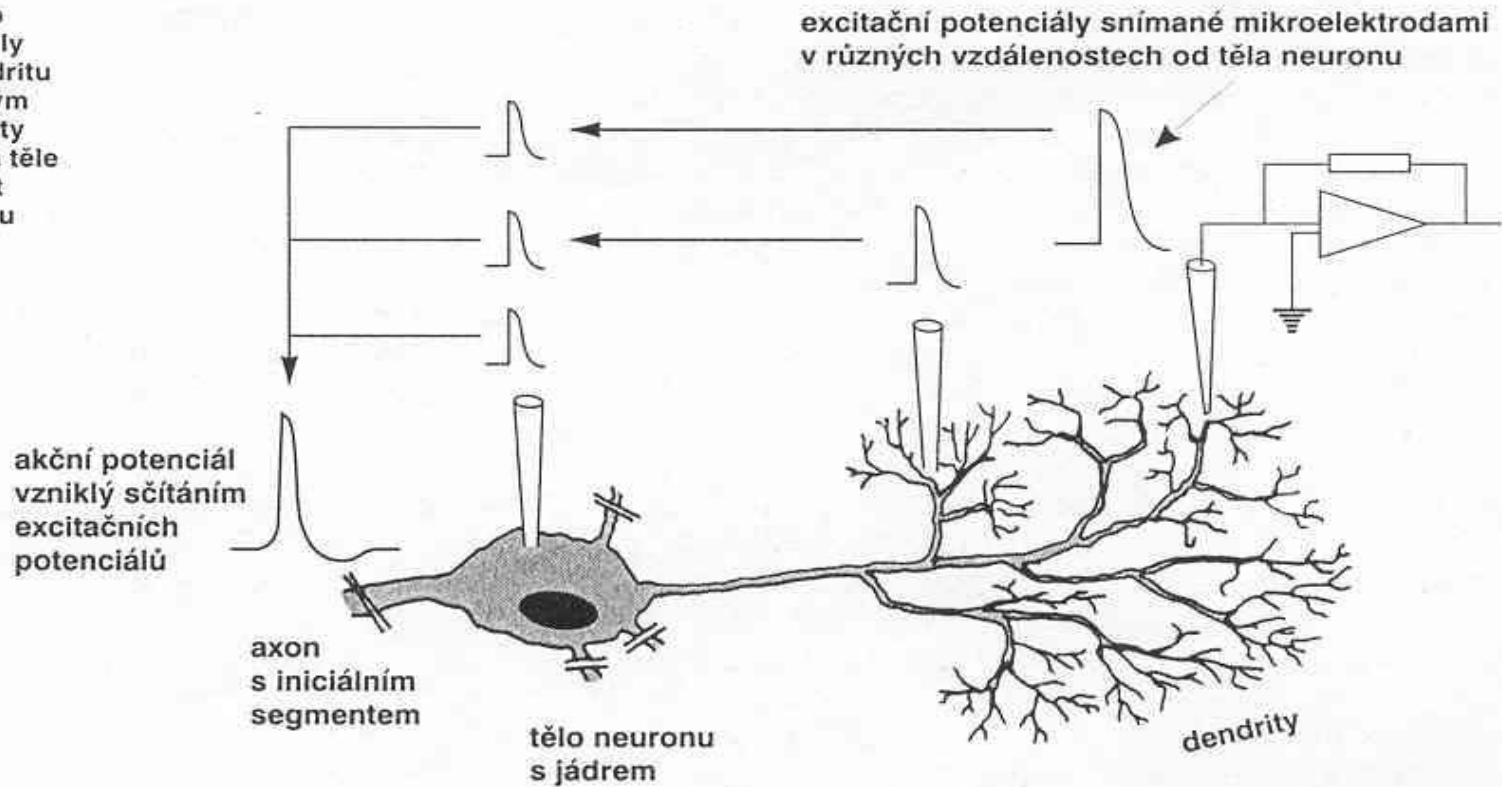


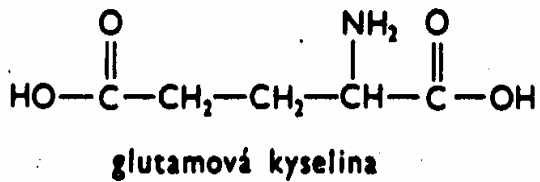
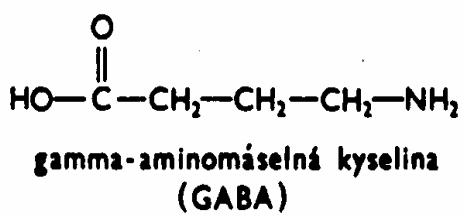
Figure 11-40b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

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

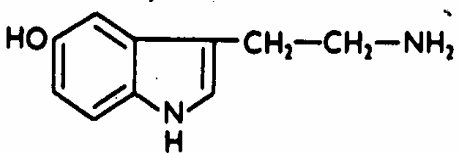
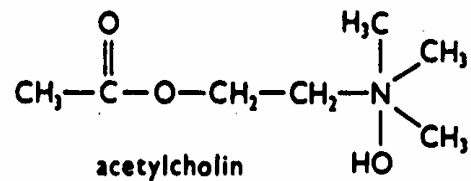
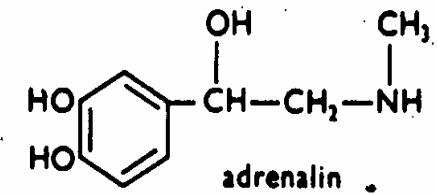
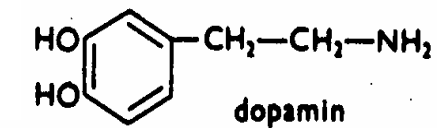
1. Schéma pokusu Mageeho a Cooka. Excitační potenciály vyvolané ostříkováním dendritu vysokoosmotickým cukerným roztokem se během své cesty k tělu neuronu zmenšují. Na těle neuronu už je jejich velikost stejná, ač se při svém vzniku amplitudou lišily. Sčítáním potenciálů může vzniknout akční potenciál.







## Excitační x inhibiční



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

- aminokyseliny
- katecholaminy
- peptidy
- ostatní



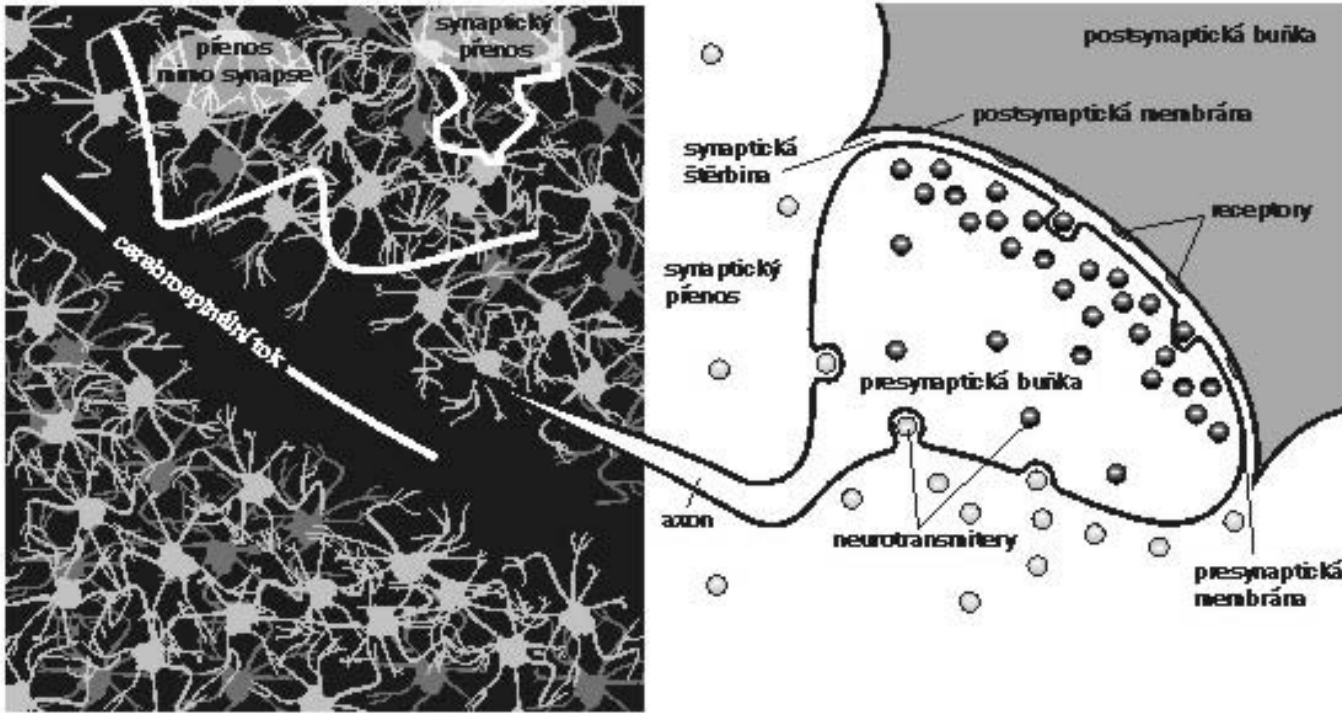
Tab. 2.7 a 2.8 Synaptický přenos III a IV



Eric Kandel sumarizoval výsledky své práce na receptorech:

- Způsob účinku synapse není determinován transmitterem, ale vlastnostmi receptoru na postsynaptické buňce.
- Receptory na postsynaptických (přijímacích) buňkách jediného presynaptického neuronu mohou být farmakologicky odlišné a mohou řídit různé iontové kanály
- Jediná přijímací buňka může mít více než jediný druh receptoru pro daný transmitter, přičemž každý receptor může řídit jiný mechanismus iontové propustnosti.

# Mimosynaptický přenos (presynaptická inhibice/potenciace)



Mozek lze pokládat za žlázu s vnitřní sekrecí, která si své hormony produkuje sama. Pro rychlé procesy zajišťující jednotlivé funkce užívá synaptický přenos, kdežto pro celkové nastavení úrovně aktivity mimosynaptický. A mimosynaptický přenos je dost podobný způsobu, jímž se k svým cílům dostávají hormony. Rozdíl je jen v tom, že hormony se dopravují cévami v krevním proudu, kdežto neurotransmitery plují mozkem v mozkomíšním moku.

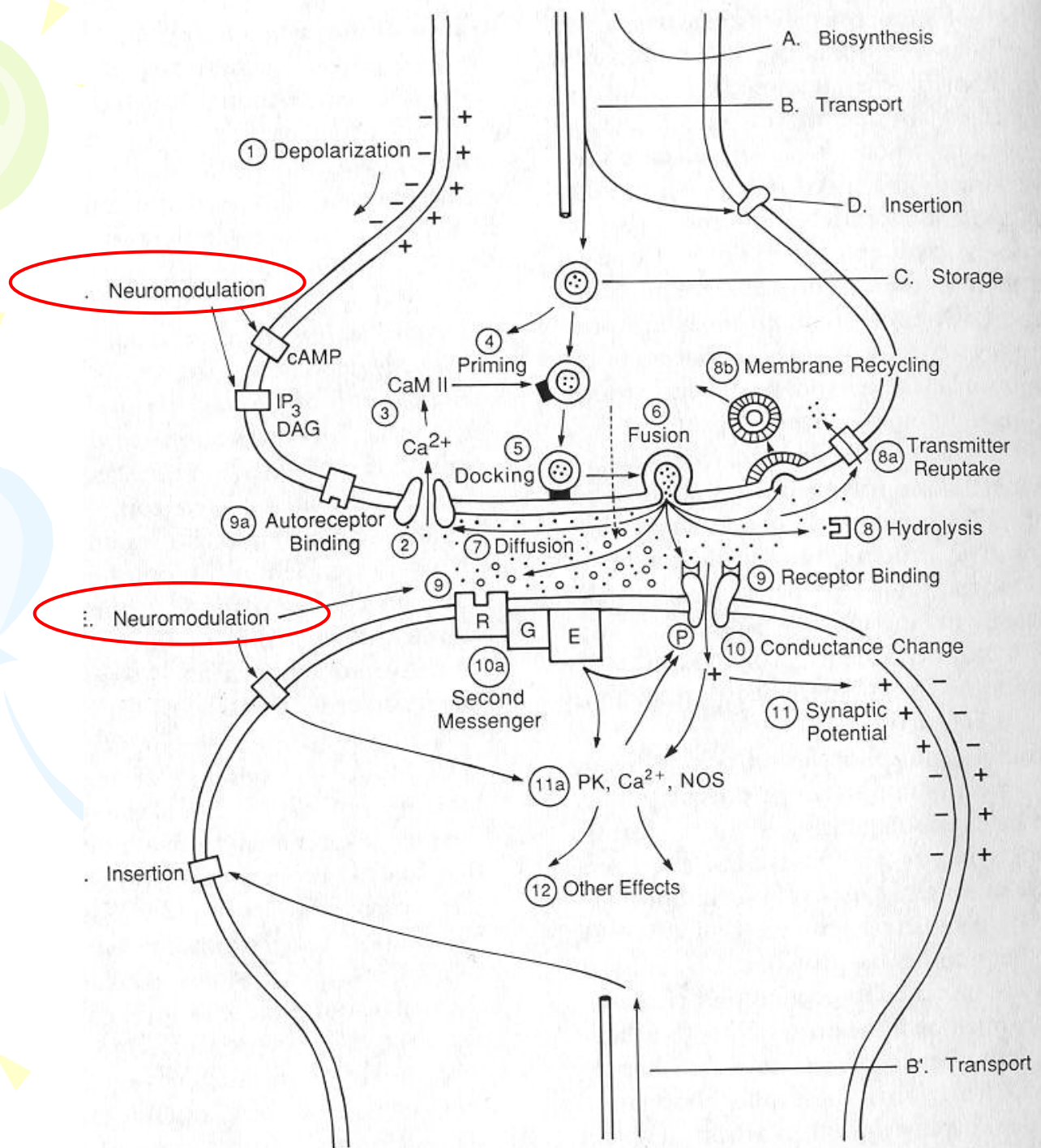
# Klasické transmitters

a

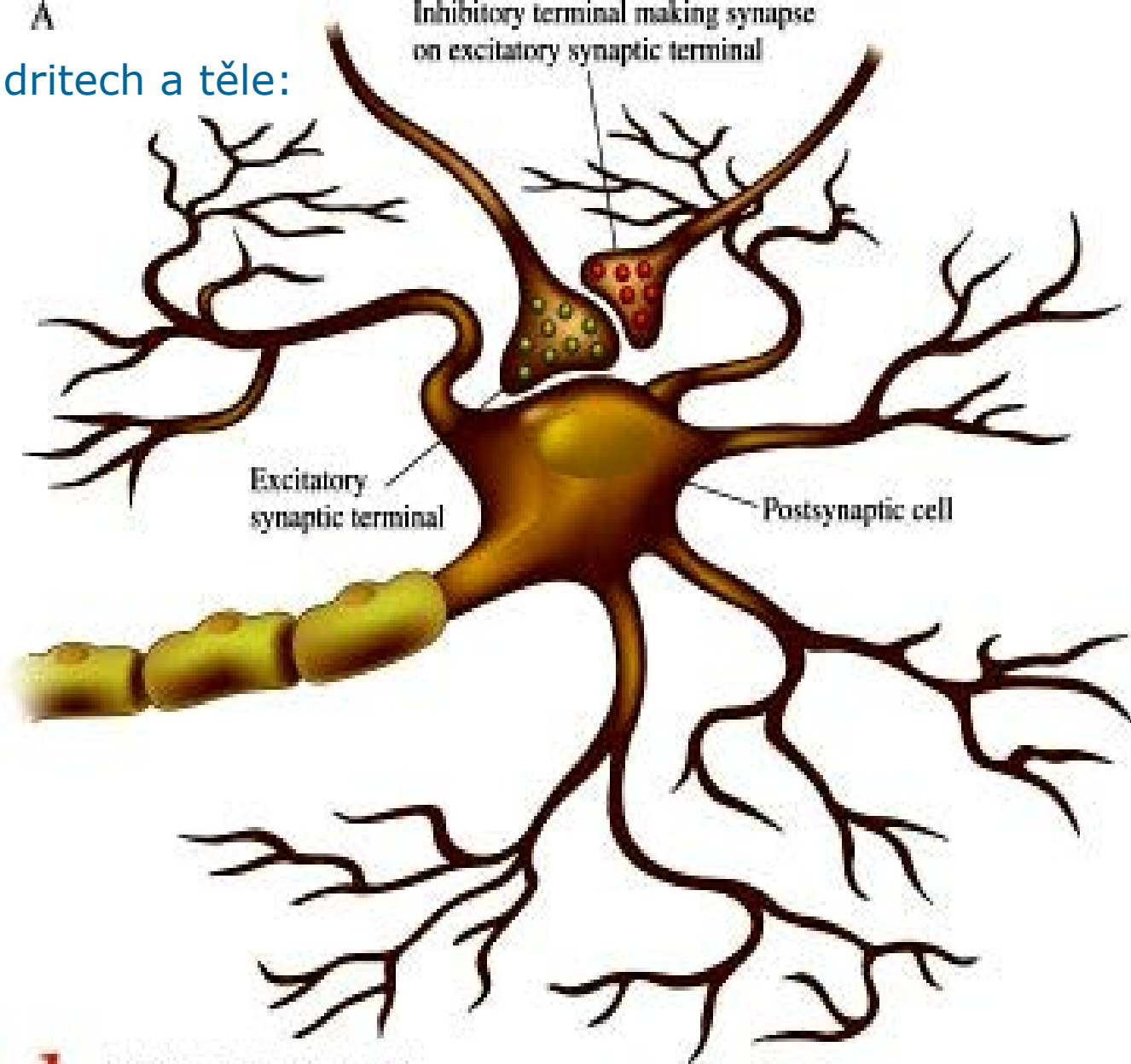
# Neuroaktivní peptidy – neuromodulátory, kotransmitters

**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



Receptory nejen na dendritech a těle:  
Presynaptická synapse



# Důsledek obecné chemické sensitivity neuronů: Účinky psychoaktivních látek např. na psychiku

## Účinky neurotransmitterů prostřednictvím synaptického přenosu

neurotransmitter	dostupnost (aktivita neurotransmiteru)	lék
serotonin	↓	antidepresivum
acetylcholin	↓	inhibitory acetylcholinesterázy, která odbourává acetylcholin
g-aminomáselná kyselina (GABA)	↓	anxiolytika (usnadňují účinek kyseliny g-aminomáselné)
dopamin	↑	antipsychotika (blokují účinek dopaminu)

snížena

zvýšena

# Paměť



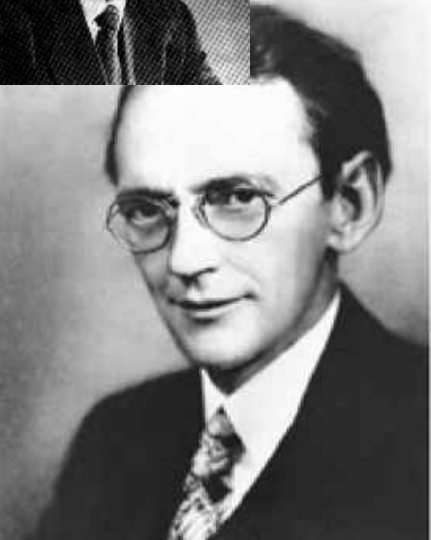
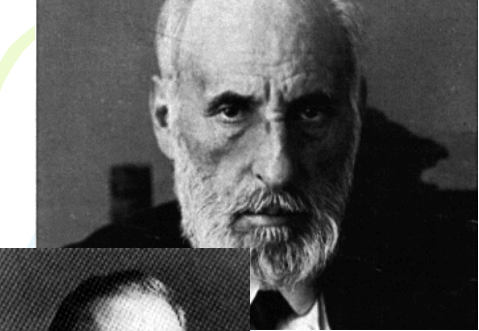
## some learning history

Descartes (1596-1650): "When the mind wills to recall something, this volition causes the little gland (the pineal), by inclining successively to different sides, to impel the animal spirits towards different parts of the brain, until they come upon that part where the traces are left of the thing it wishes to remember."

Ramón y Cajal (1894) "... mental exercise facilitates a greater development of the protoplasmic apparatus and of the nervous collaterals in the part of the brain in use. In this way, pre-existing connections between groups of cells could be reinforced by multiplication of the terminal branches of protoplasmic appendices and nervous collaterals."

D.O. Hebb (1949) "coincident activity" initiates the growth of new synaptic connections as part of long-term memory storage. "reverberatory circuit" for short-term memory.

Lashley (1963) Lesioning rat brains, trained to negotiate a maze. No evidence of localization of memory, memory deficits were related to the extent of the lesions. Lead to his theory of mass action







# Paměť

idea: molecules contain memory (transfer of molecule transfers memory)

Holger Hyden: new specific RNA is created for each memory. Hyden's hypothesis implied that the patterns of stimulation activated by learning could introduce changes in RNA.

(current interpretation: long term learning requires protein synthesis)

G Unger: memory specific peptide scotophobin. Could inject/transfer fear of the dark from rat to mouse. (Turned out to inhibit melatonin synthesis in pineal gland, and somehow that creates scotophobic behavior)

McConnell (1966). Classical conditioning of flatworms. Feed trained worms to untrained ones. Untrained ones show conditioned response (or learned faster). Same for T-maze experiments. But: random shocks had same effect than conditioning.

# Opakování matkou moudrosti a Synaptická plasticita

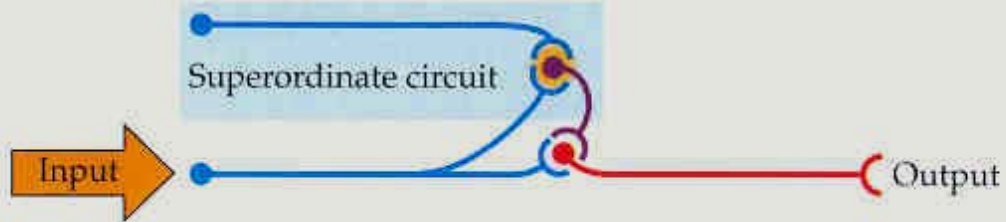
- Kromě rychlého synaptického přenosu existuje i pomalý. Bombardování synapsí vzruchy po druhých poslech a rychlém, kanály řízeném přenosu, vzbudí posléze i třetí posly, časné geny a expresi dalších genů, které syntetizují látky potřebné ke splnění poselství doručeného přes synapsi. Rychlý přenos trvá 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

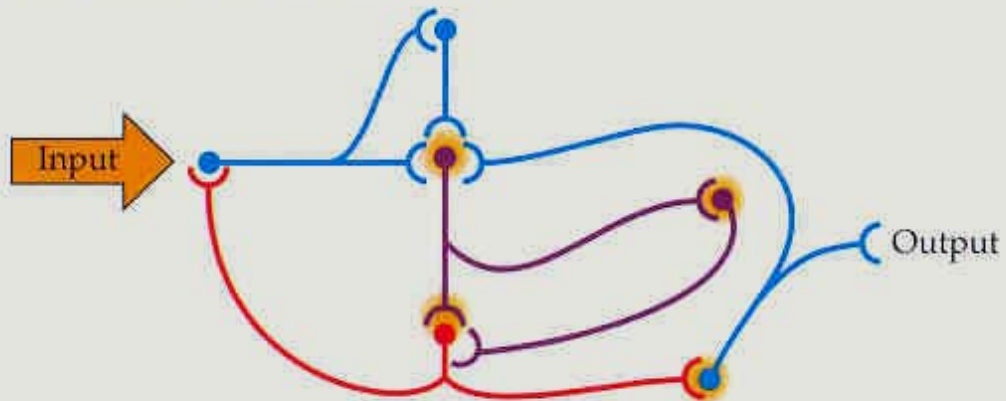
(a) Plasticity in a neural chain



(b) Plasticity in a superordinate circuit



(c) Plasticity in a cell assembly



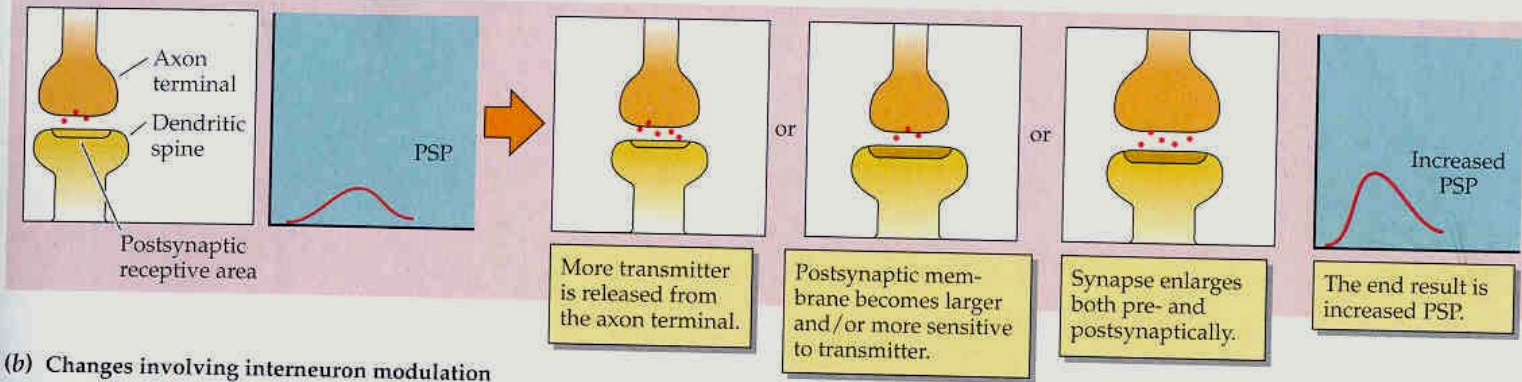
## 18.1 Sites of Synaptic Plasticity in Neural Networks

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.

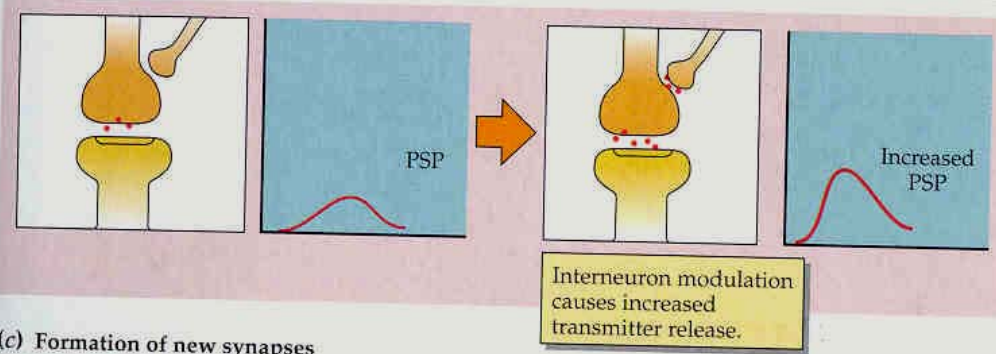
Before training

After training

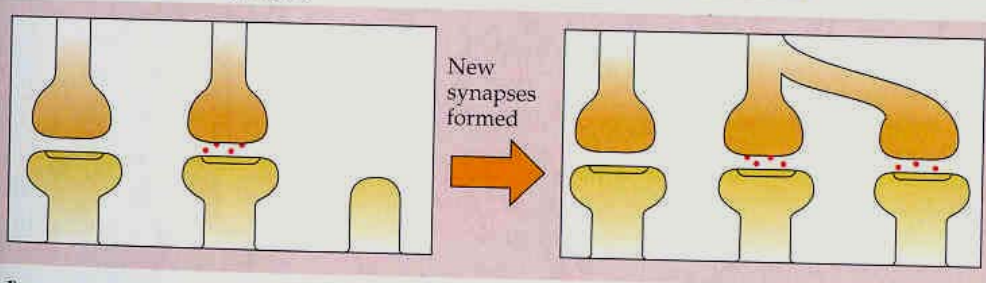
(a) Changes involving synaptic transmitters



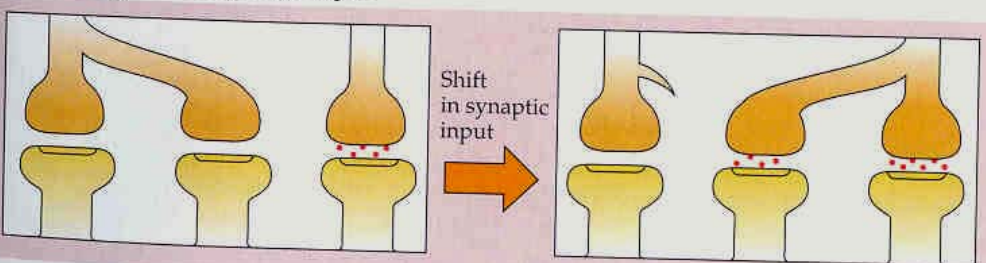
(b) Changes involving interneuron modulation



(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

# Možná místa modifikací na presynaptické straně

from Atwood and Karunanithi (2002)

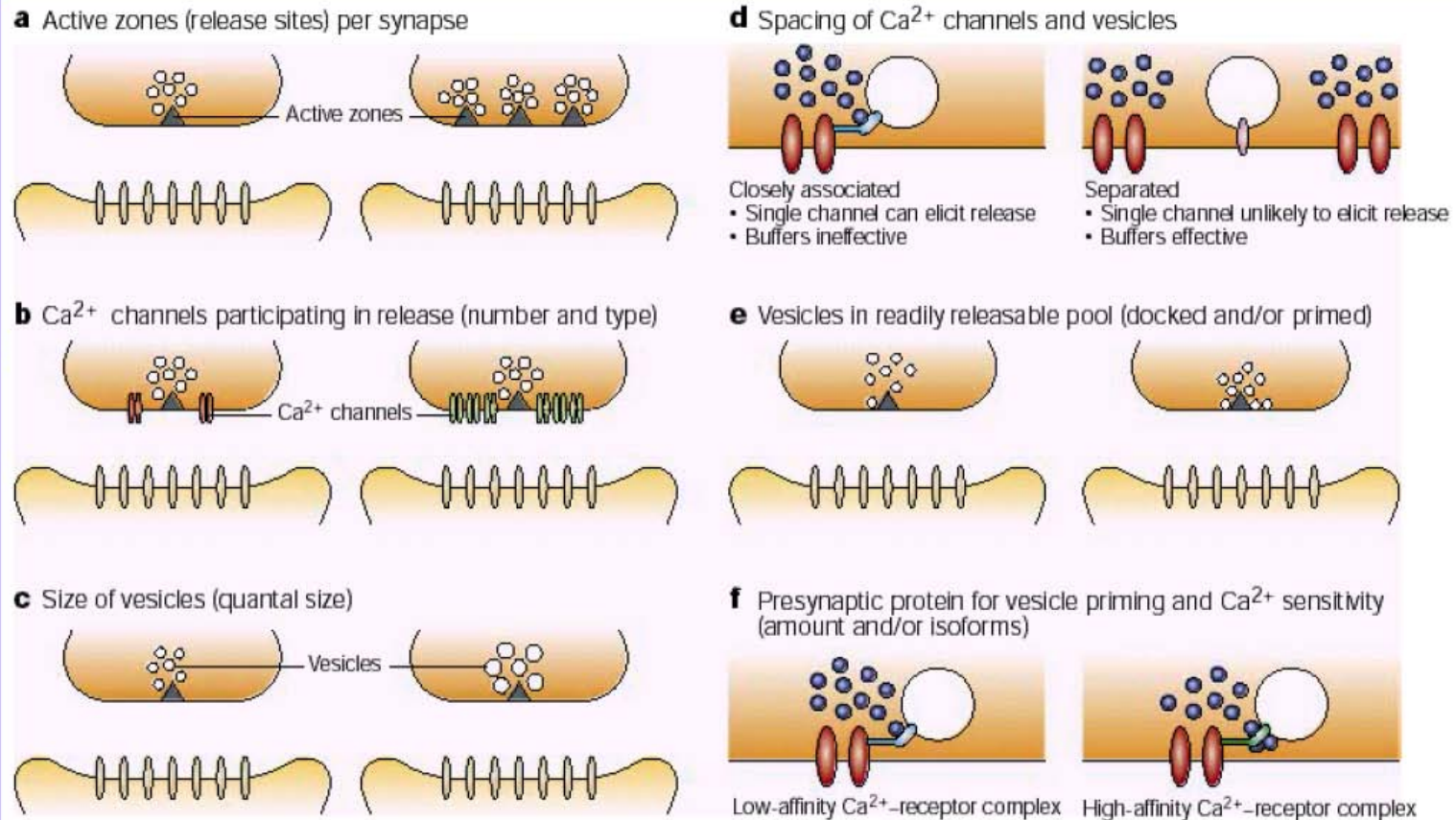


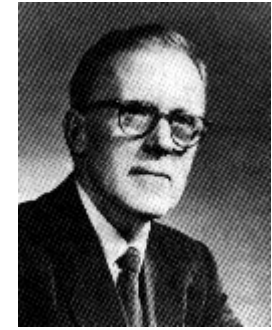
Figure 3 | **Presynaptic determinants of synaptic strength.** Several hypothetical mechanisms are illustrated. **a** | Individual synapses have different numbers of release sites (active zones). An extreme example is the calyx of Held in the mammalian auditory pathway. **b** | Voltage-dependent  $\text{Ca}^{2+}$  channels at individual active zones differ in number and/or type, allowing more  $\text{Ca}^{2+}$  to enter at some active zones after a nerve impulse, eliciting the fusion of more synaptic vesicles. **c** | Synaptic vesicles differ in size, generating correspondingly different quantal units that depend on their transmitter content. **d** | The effectiveness of individual  $\text{Ca}^{2+}$  channels to cause vesicle fusion depends on channel-vesicle spacing. Intracellular buffers have a more significant influence on transmission when channels and vesicles are more separated. **e** | Synaptic vesicles that are available for release (close to or docked at the synaptic membrane, and appropriately primed) are more numerous at some synapses. **f** | Qualitative and quantitative differences in presynaptic proteins impart different properties to the  $\text{Ca}^{2+}$  receptors, affecting the probability of vesicular fusion after  $\text{Ca}^{2+}$  entry.

# Synaptická plasticita

Donald Hebb, 1949

LTP – dlouhodobá potenciace, 1983, 100Hz

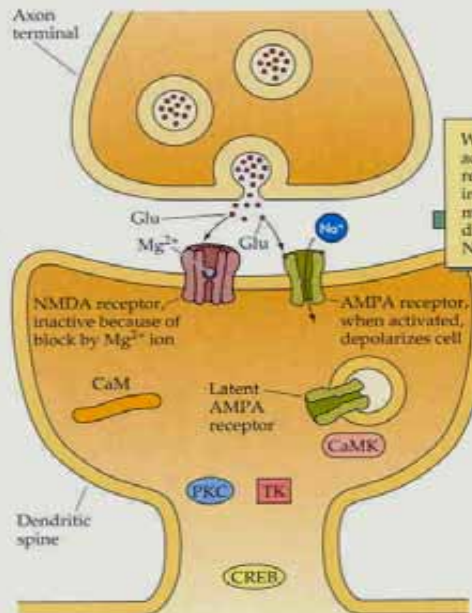
LTD – dlouhodobá deprese, 3 Hz



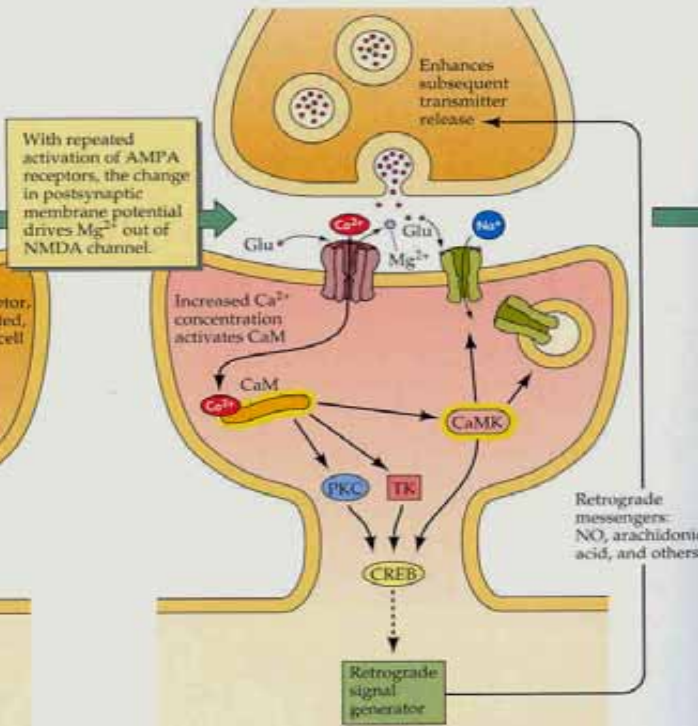
554

CHAPTER 18

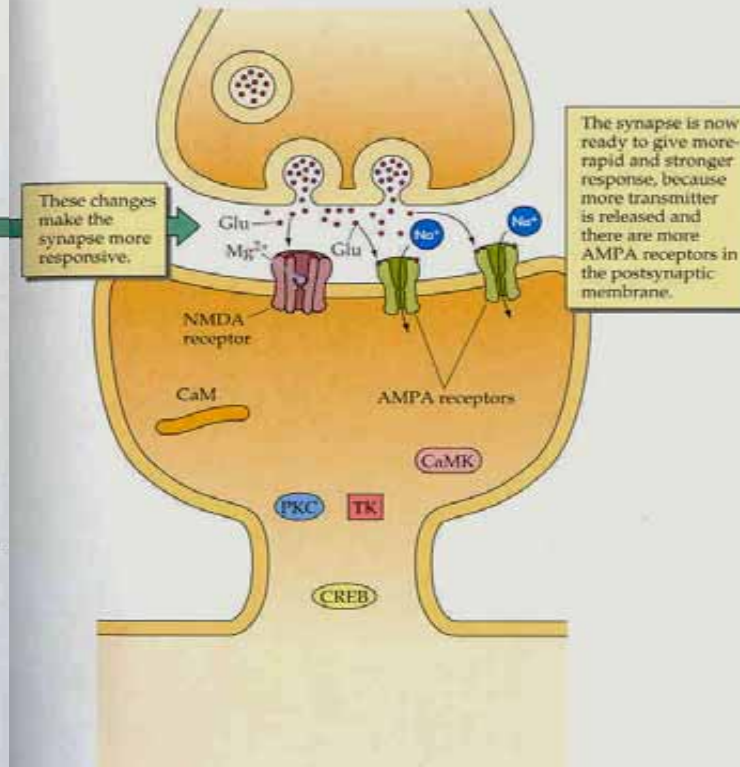
(a) Normal synaptic transmission



(b) Induction of LTP



(c) Enhanced synapse, after induction of LTP



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

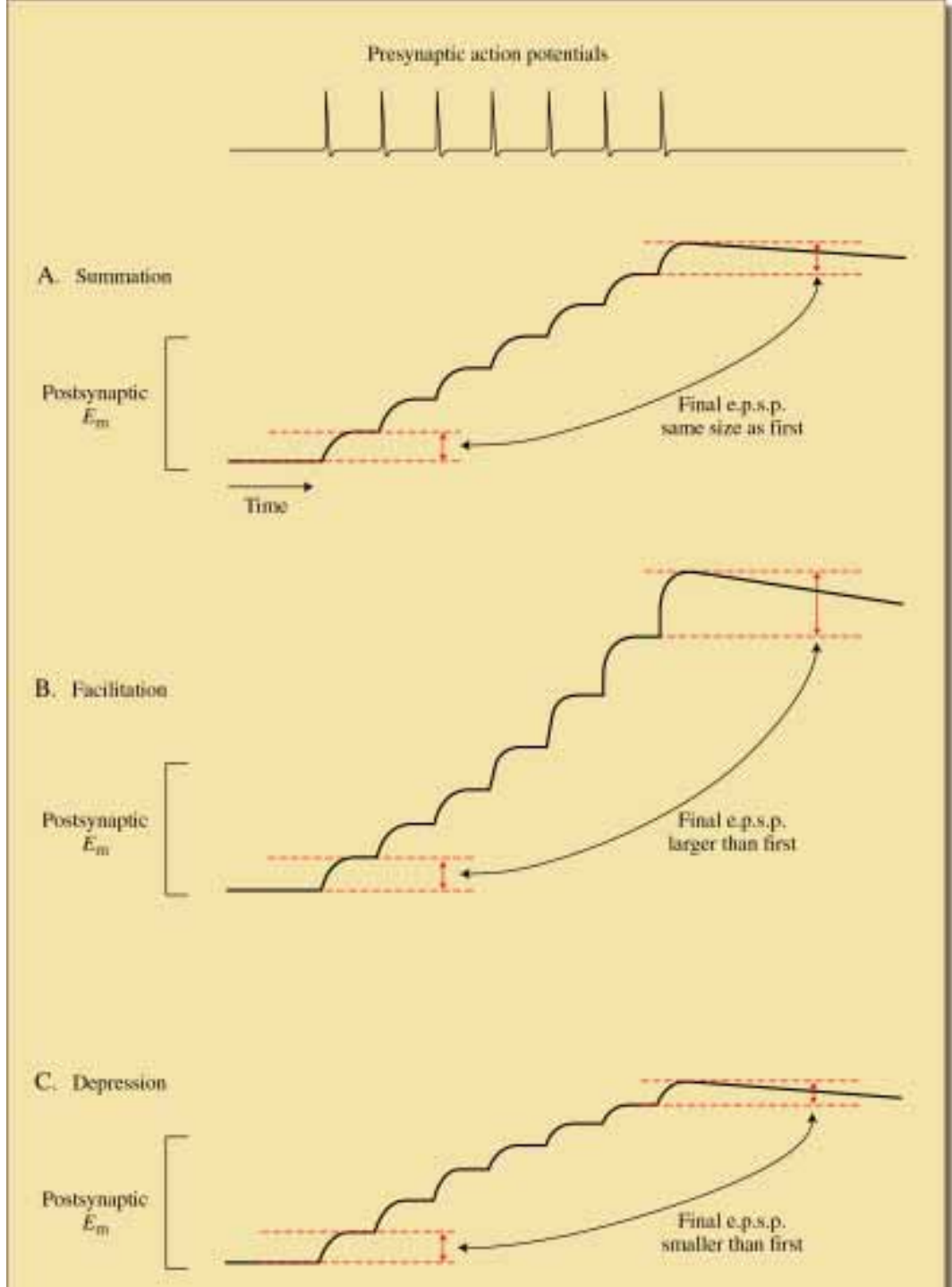


## Synaptická plasticita

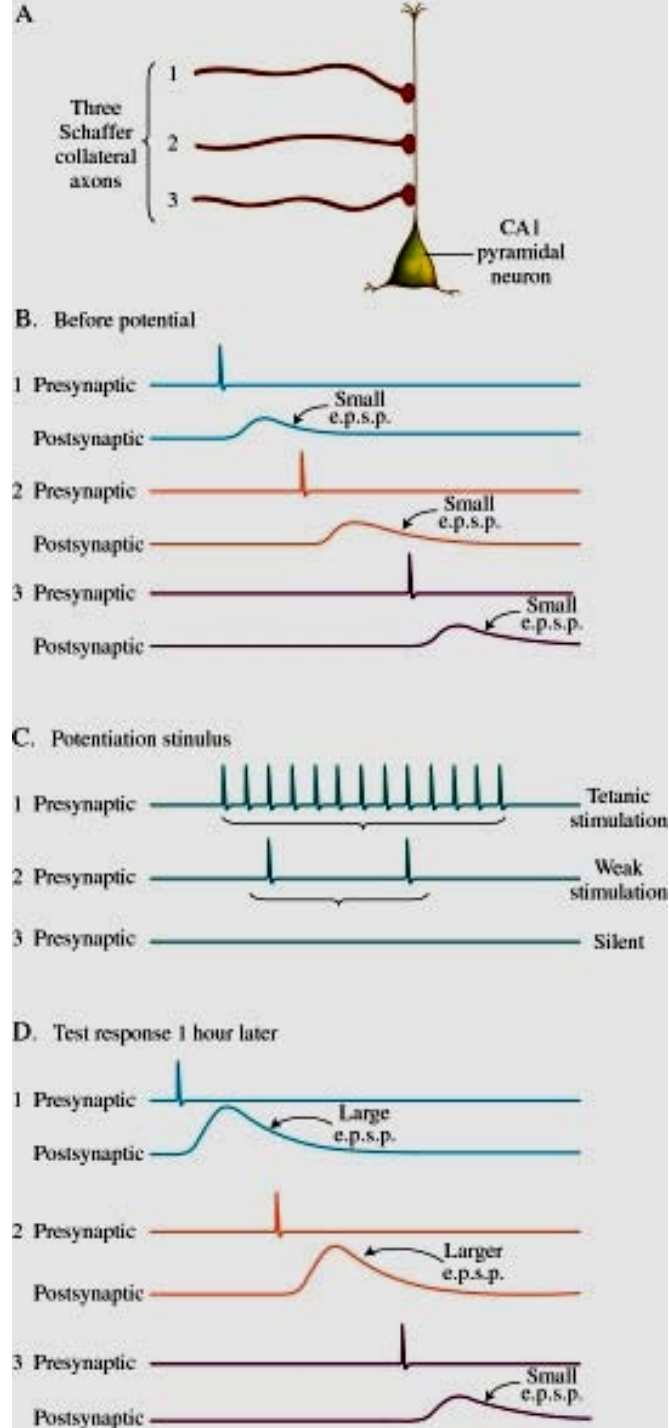
Potenciace:

- A. Sumace-podobná svalové
- B. Facilitace-změna účinnosti

C. Deprese

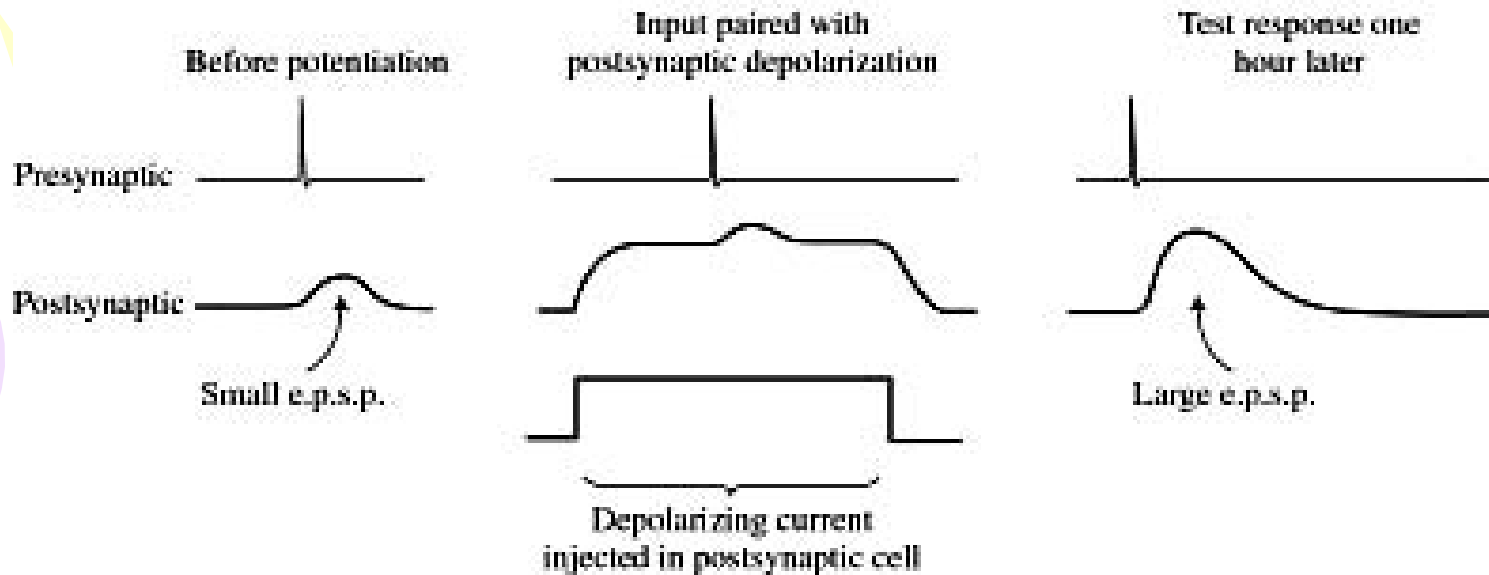
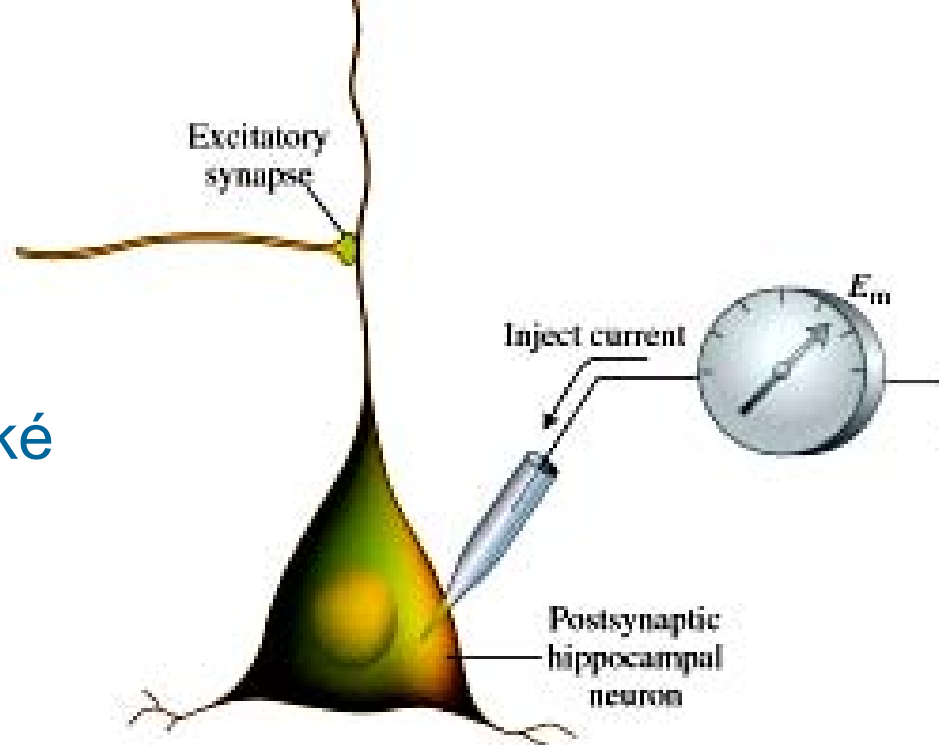


# Potenciace



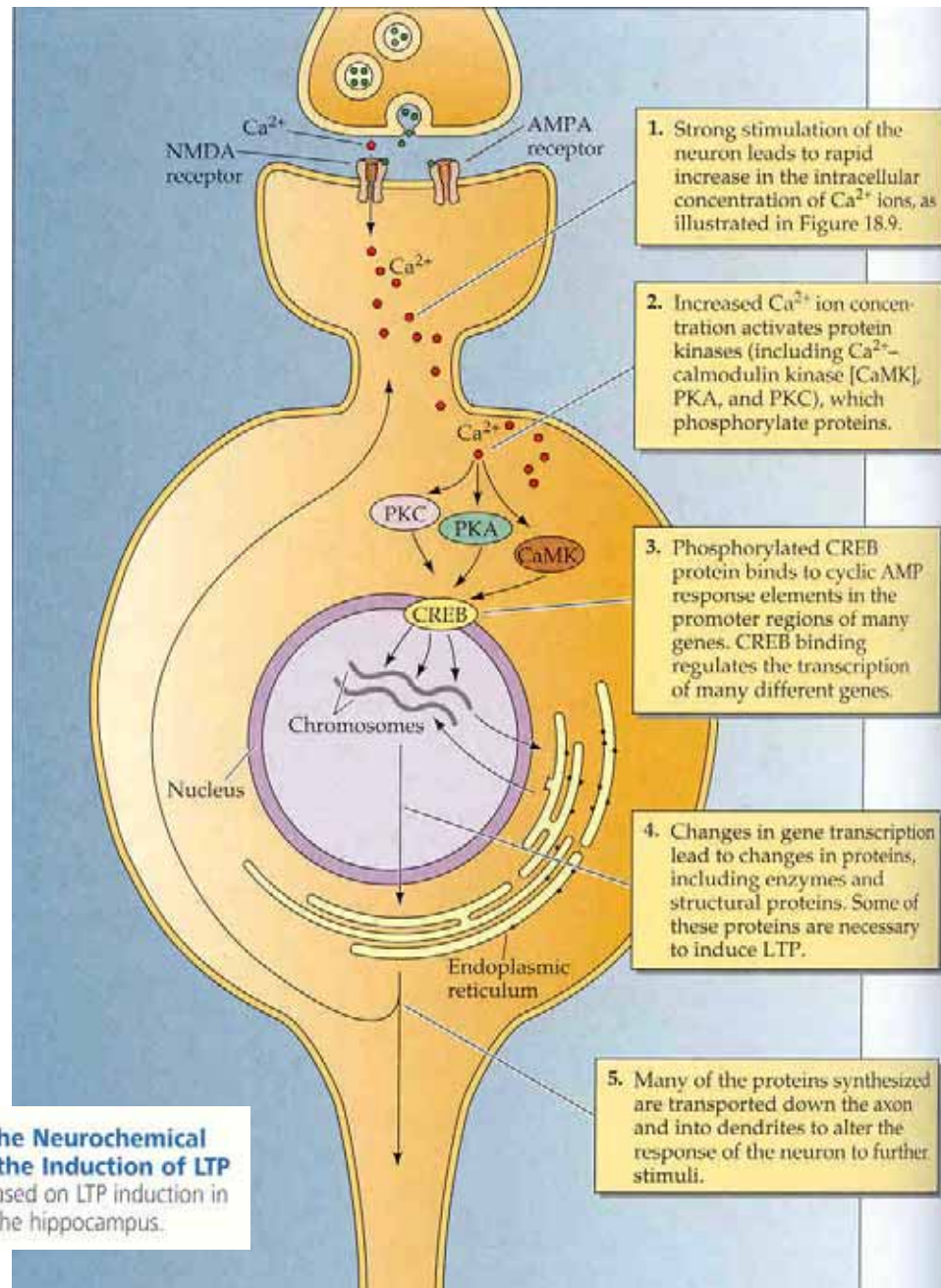


# Potenciace i na postsynaptické straně



Dlouhodobá aktivace nenechá proteosyntézu v klidu.

Transkripční faktory (např. Zenk a c-Fos) proto signalizují aktivitu neuronů.



#### 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**

1/3 of the prize

Sweden

Göteborg University  
Gothenburg, Sweden

b. 1923

**Paul Greengard**

1/3 of the prize

USA

Rockefeller University  
New York, NY, USA

b. 1925


**Eric R. Kandel**

1/3 of the prize

USA

Columbia University  
New York, NY, USA

b. 1929  
(in Vienna, Austria)



# **Molecular Biology of Memory Storage:**

## **The Persistence of Memory**

2006



## **The Study of Memory Has Two Parts:**

**(1) The *Systems* Problem of Memory:**

Where in the brain is memory stored?

**(2) The *Molecular* Problem of Memory:**

How is memory stored at each site?

## There are Two Major Forms of Long-Term Memory

### Explicit (Declarative)

Facts  
and  
Events

People,  
Objects and  
Places

Medial Temporal Lobe  
Hippocampus

Requires Conscious Attention

### Implicit (Procedural)

Skills and  
Habits

Nonassociative  
and Associative  
Learning

Amygdala, Cerebellum,  
Reflex Pathways

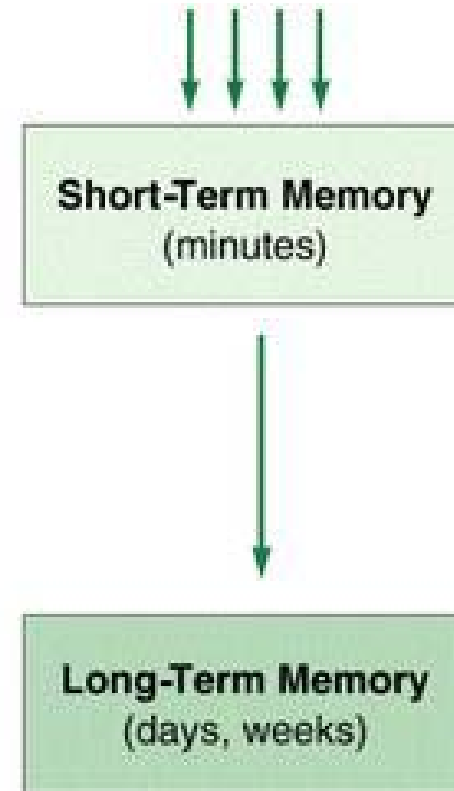
Does Not Require Conscious Attention

## Implicit and Explicit Memory Share 3 Features in Common

**1 There are Stages to Memory Storage**

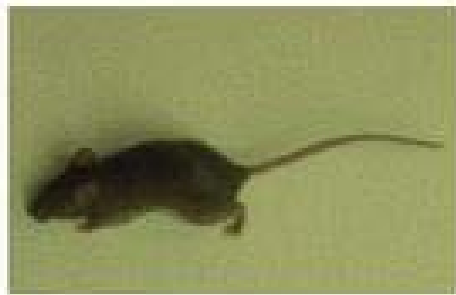
**2 Repetition Converts Short- to Long-Term Memory**

**3 Long-Term Memory Requires New Protein Synthesis**



# There are Two Major Forms of Long-Term Memory

## Explicit (Declarative)

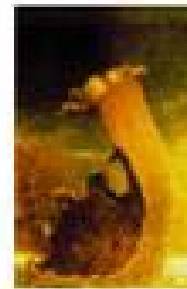


Place:  
Spatial Memory

Medial Temporal Lobe  
Hippocampus

Requires Conscious Attention

## Implicit (Procedural)



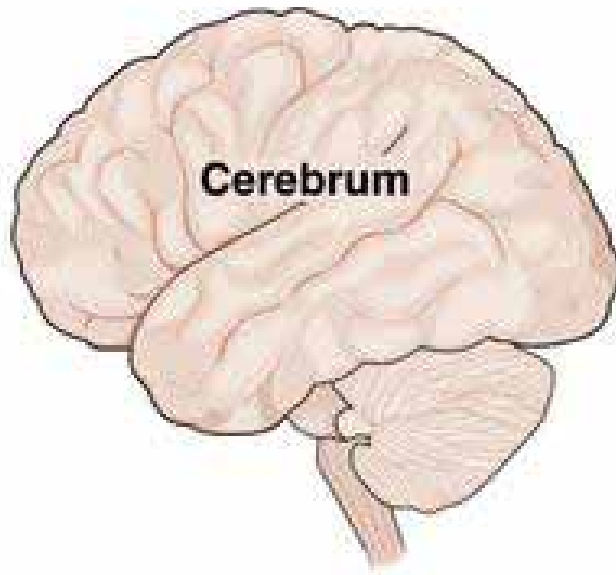
Nonassociative Learning:  
Learned Fear (Sensitization)

Reflex Pathways

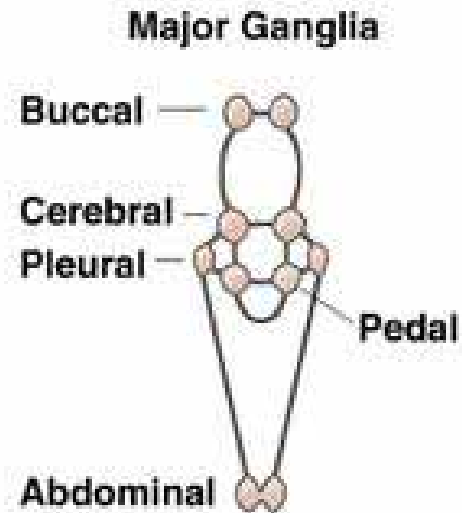
Does Not Require Conscious Attention



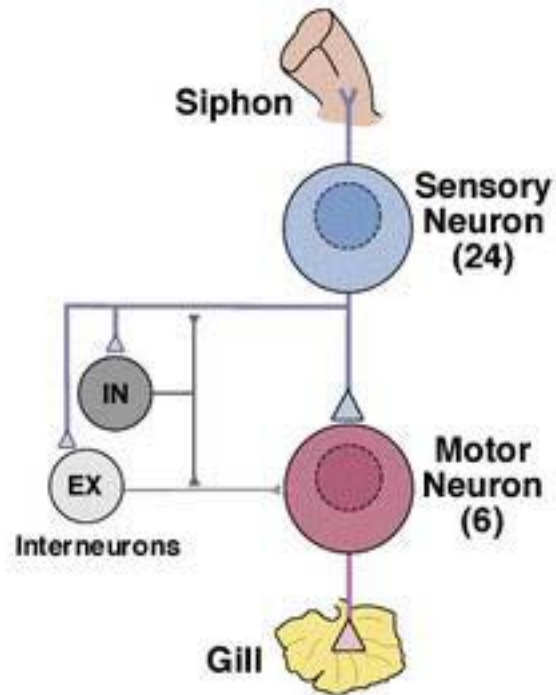
**The Human Brain  
is complex:  
 $10^{12}$  Neurons**



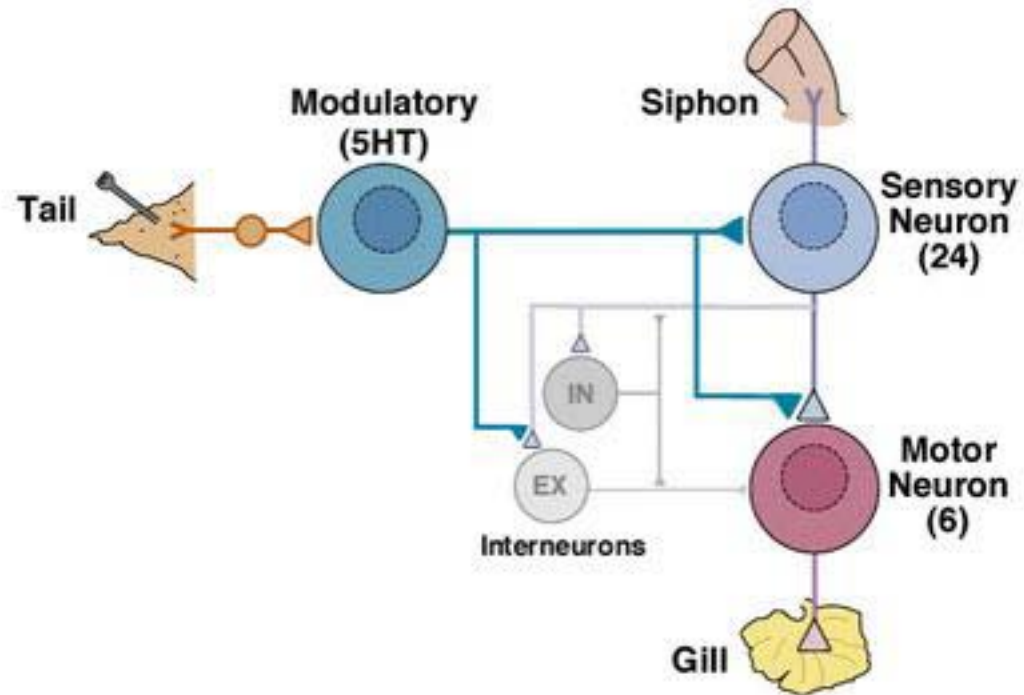
**The *Aplysia* Brain  
is simple:  
 $2 \times 10^4$  Neurons**



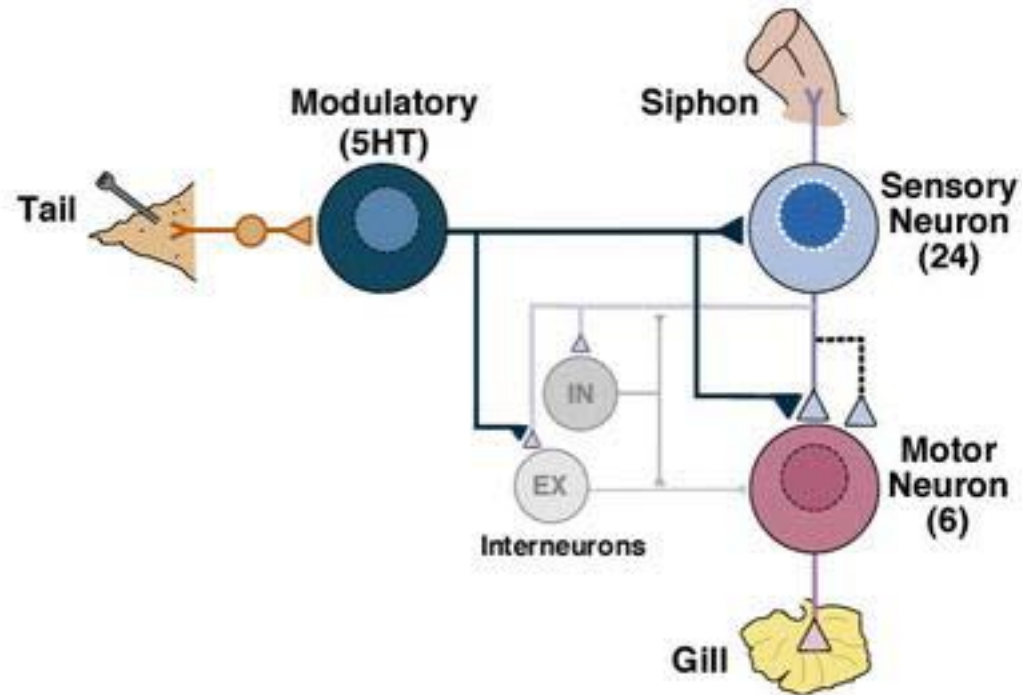
**The Gill Withdrawal Reflex has a Simple Stereotypical Neural Circuit. Repetition of Sensitization Training Leads to Altered Gene Expression and the Growth of New Synaptic Connections.**



**The Gill Withdrawal Reflex has a Simple Stereotypical Neural Circuit. Repetition of Sensitization Training Leads to Altered Gene Expression and the Growth of New Synaptic Connections.**



**The Gill Withdrawal Reflex has a Simple Stereotypical Neural Circuit. Repetition of Sensitization Training Leads to Altered Gene Expression and the Growth of New Synaptic Connections.**

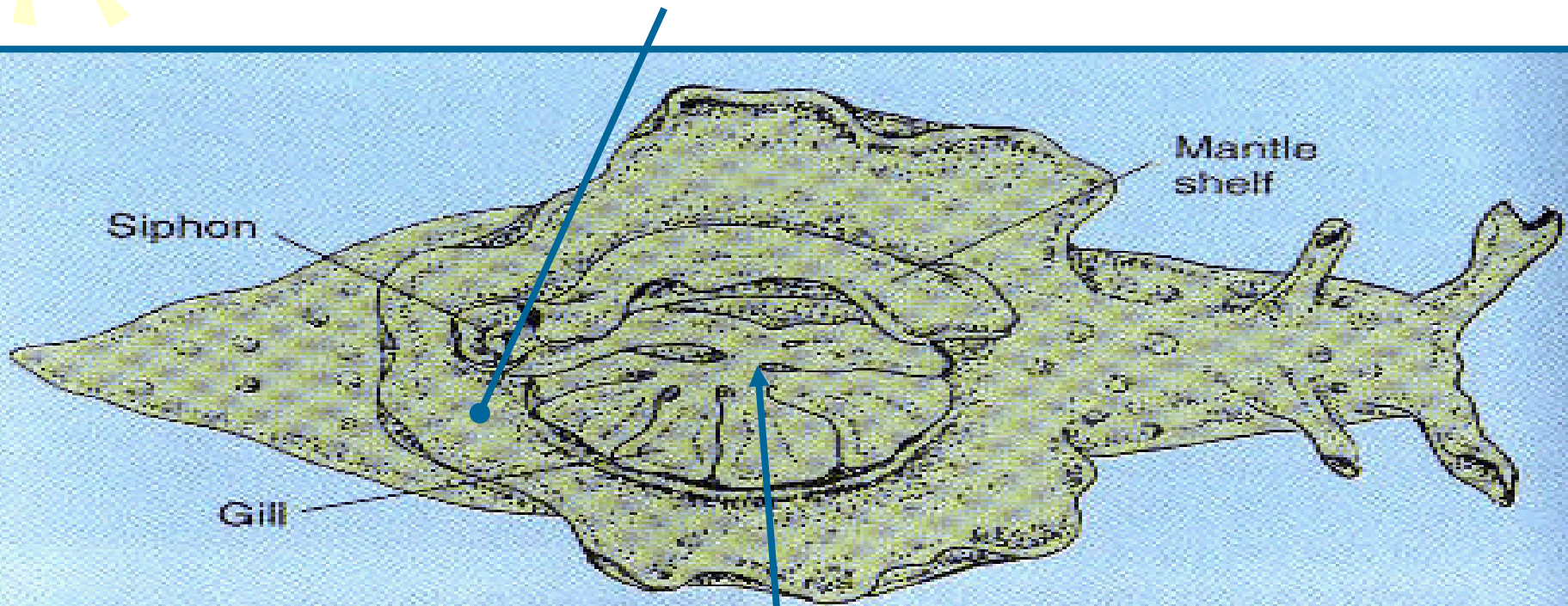


Habituace a senzitivace u zeje  
*Aplysia californica*



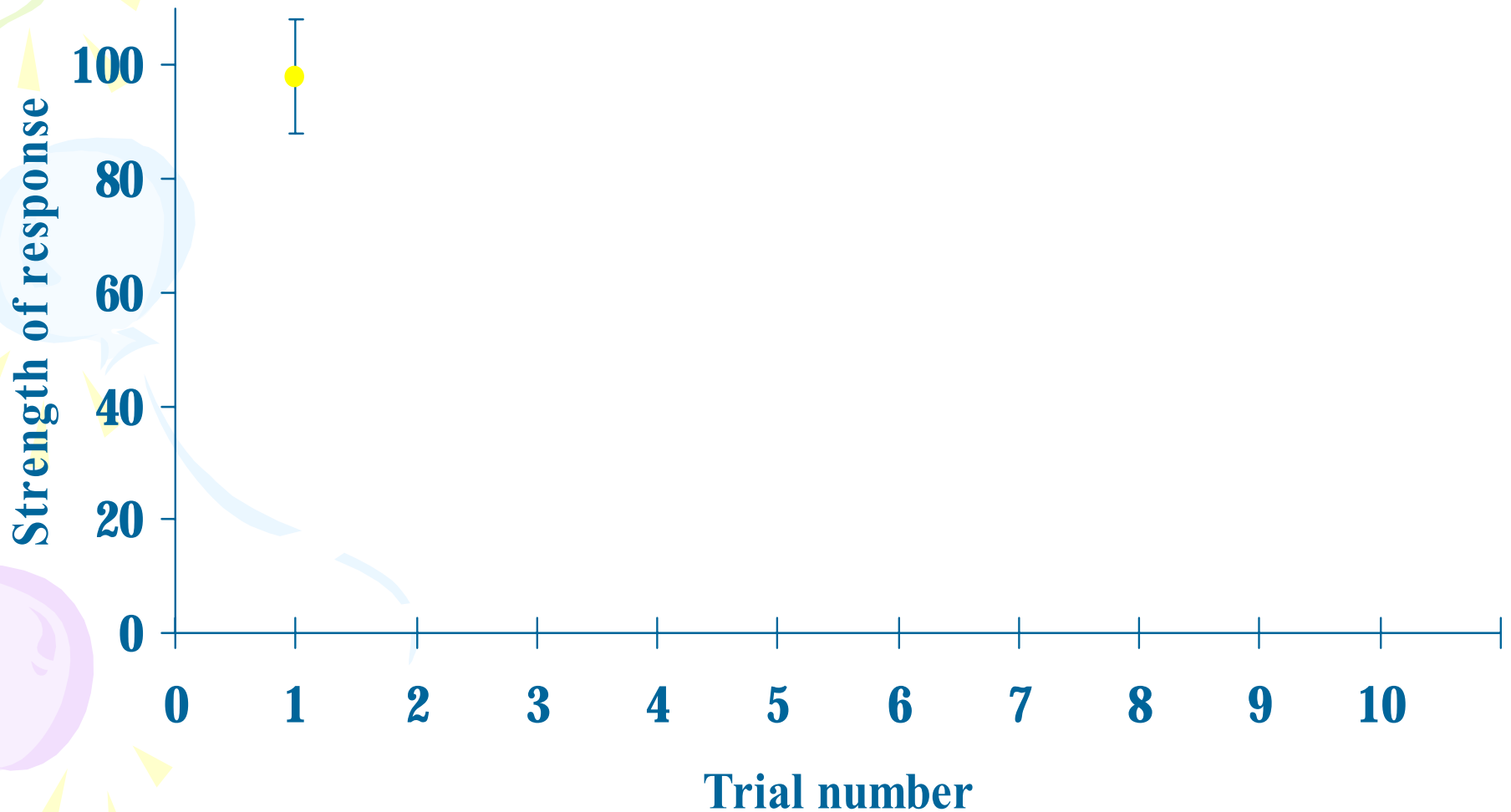
# Habituace u *Aplysia*

Dotek na sifon...



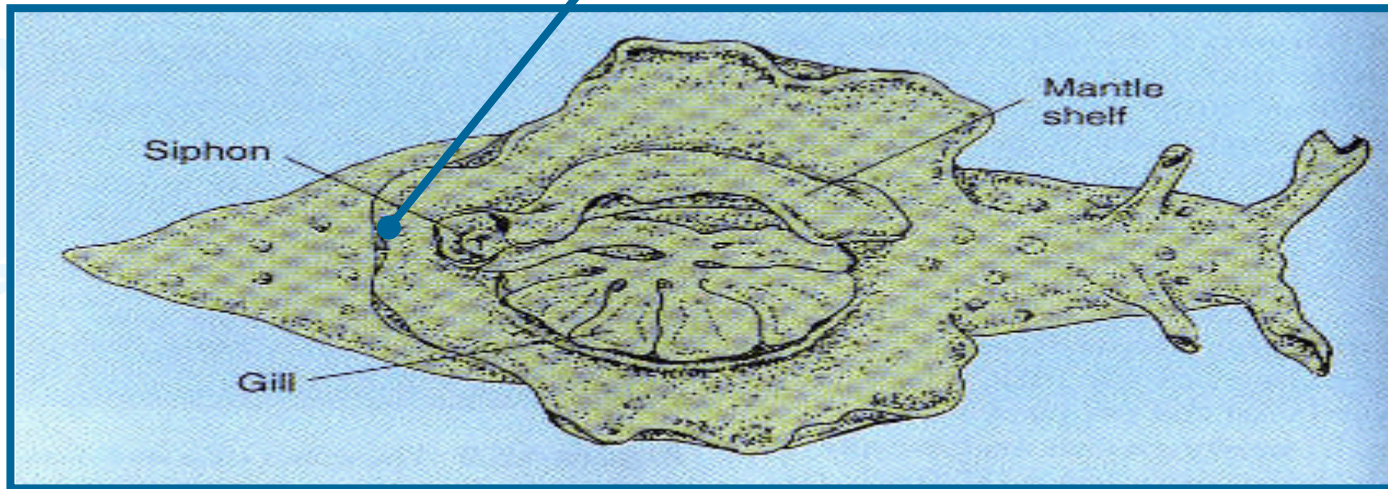
...a žábra se stáhnou

# Obranná reakce stažení žaber *Aplysia*



# Habituace u *Aplysia*

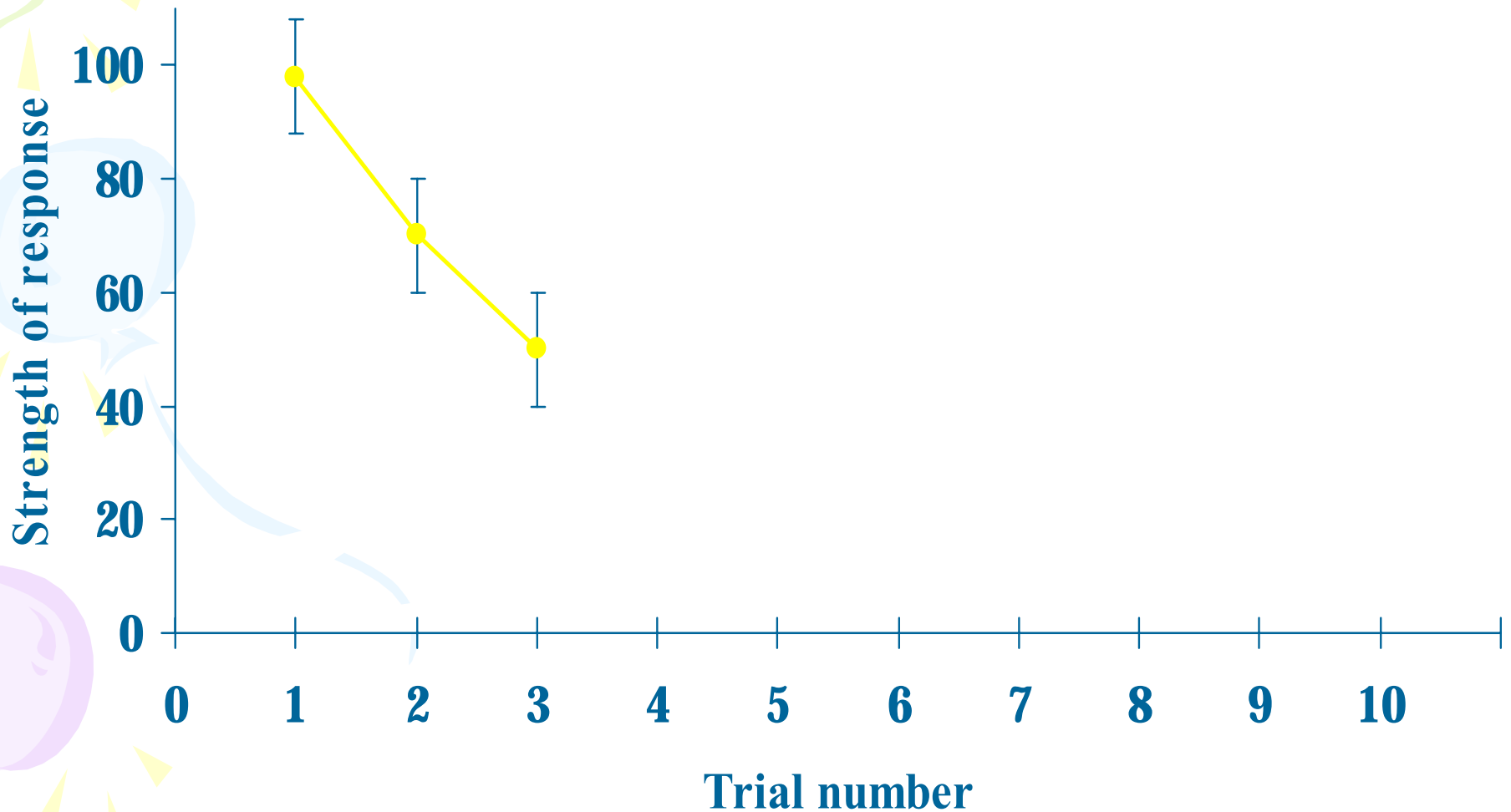
Dotek na sifon...



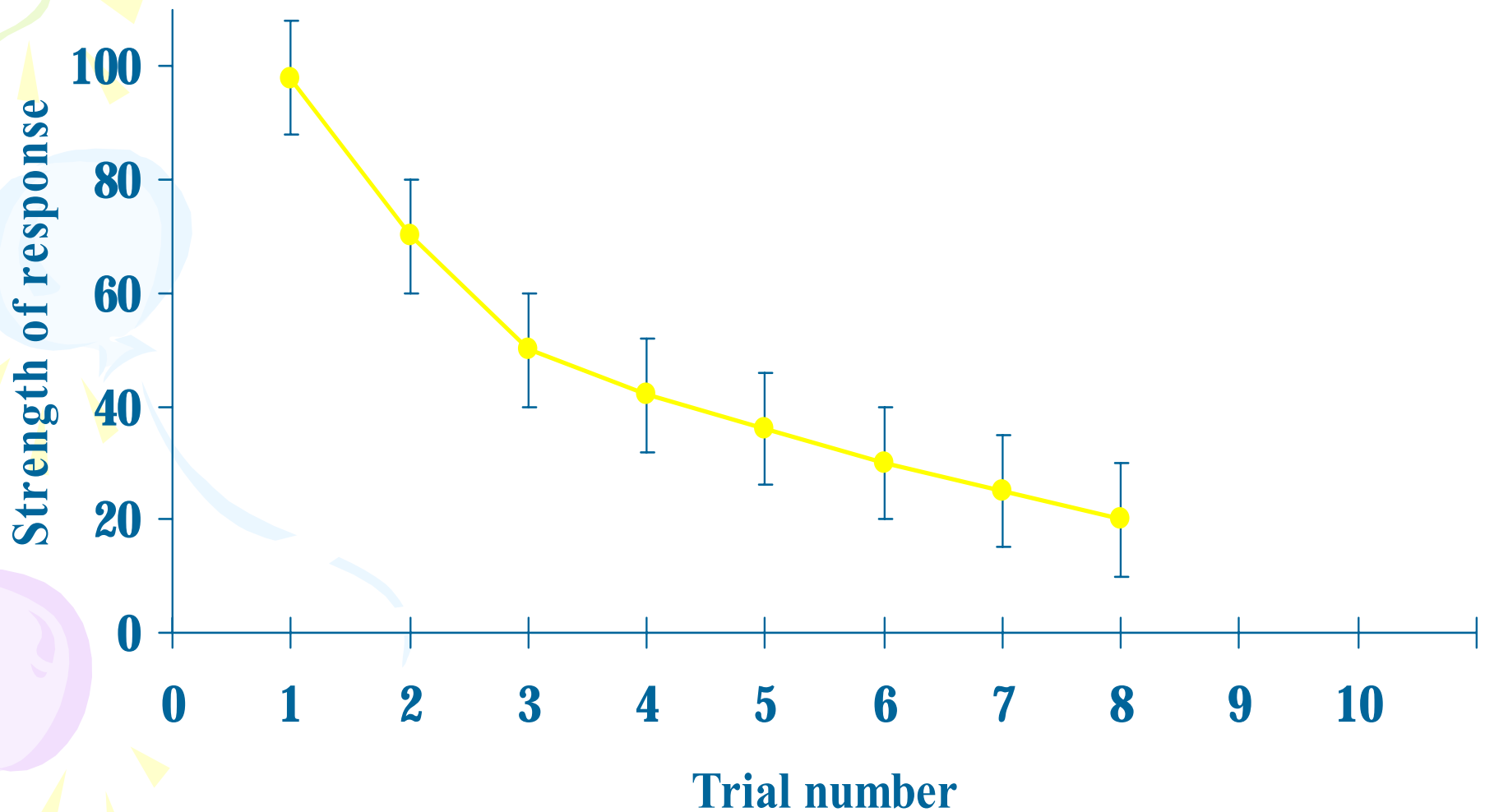
...a žábra se stáhnou



# Obranná reakce stažení žaber *Aplysia*

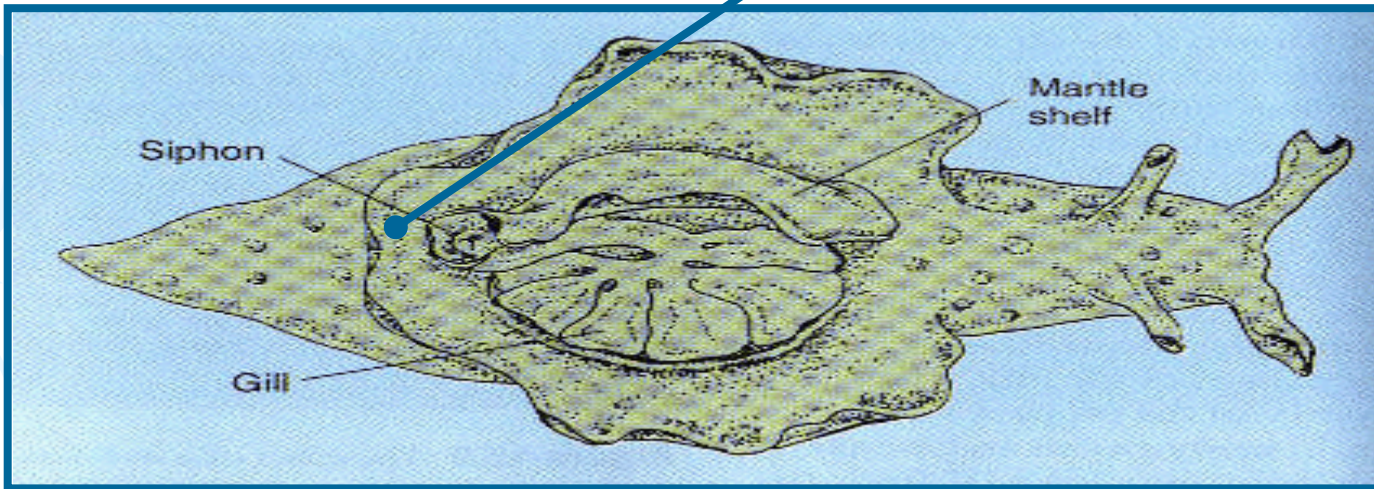


# Obranná reakce stažení žaber *Aplysia*



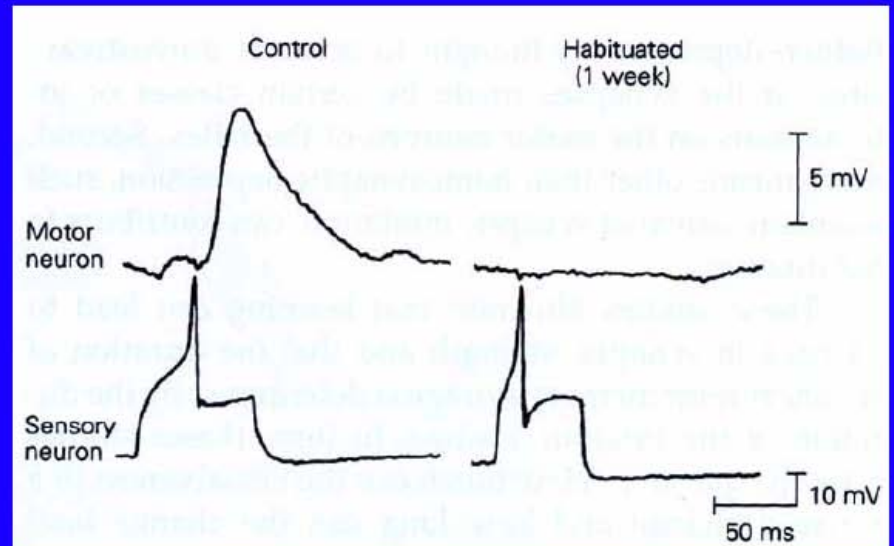
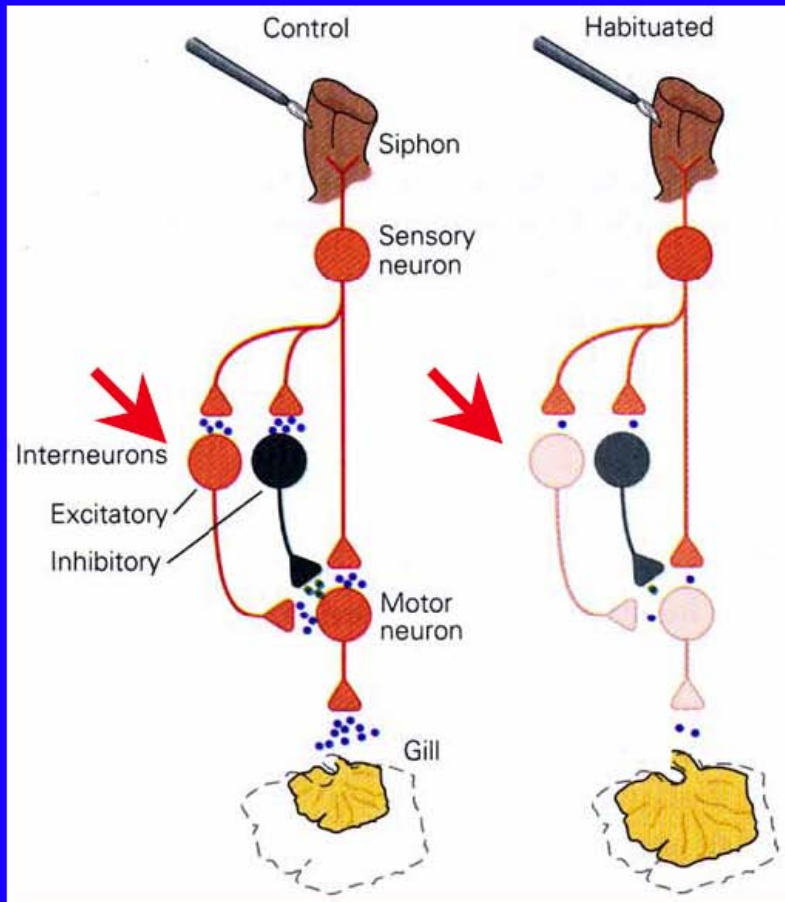
# Habituace u *Aplysia*

Dotek na sifon...



...a žábra ukážou téměř žádnou reakci

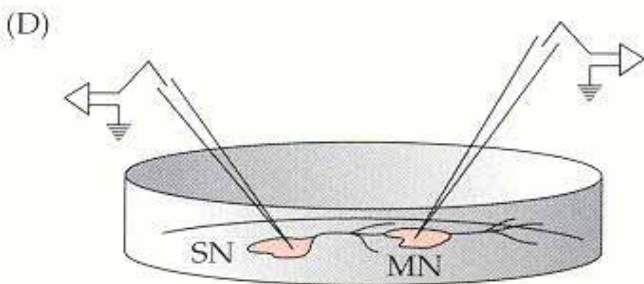
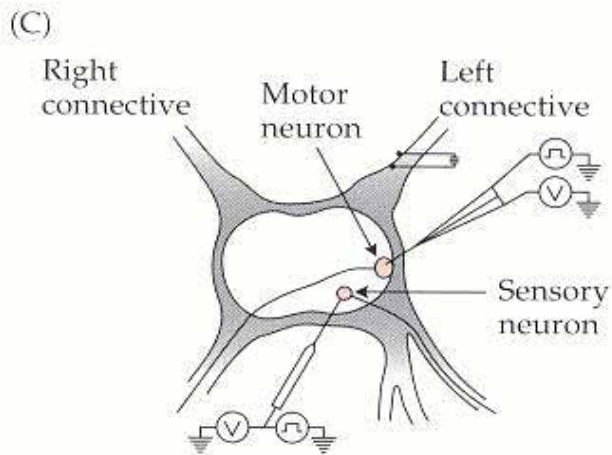
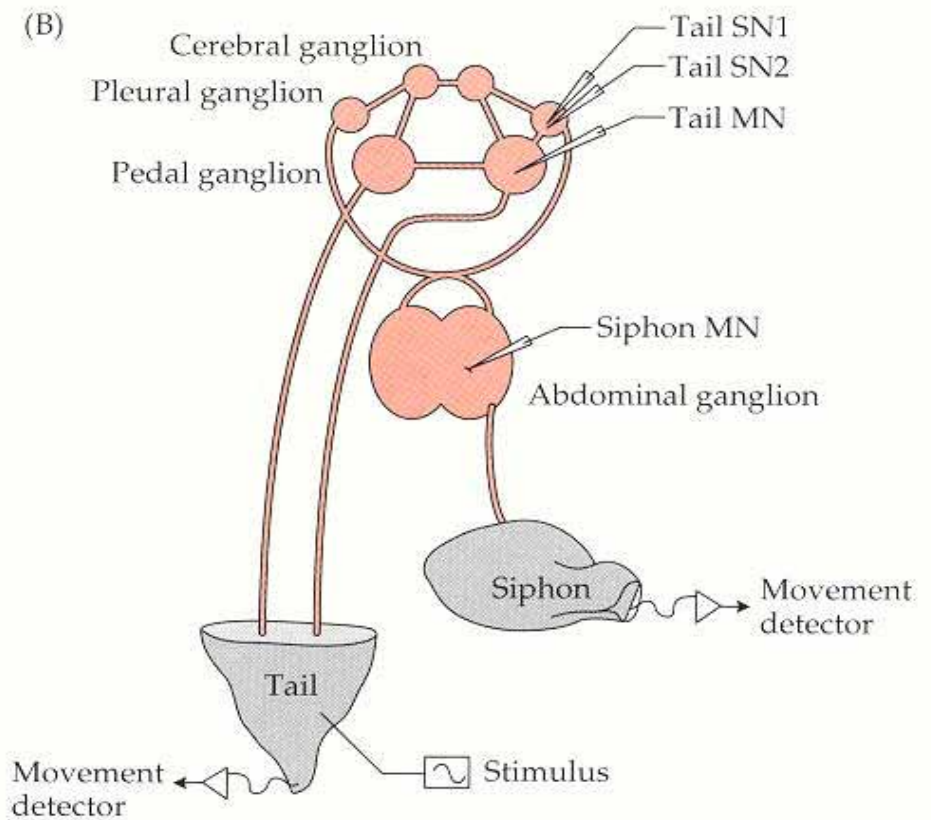
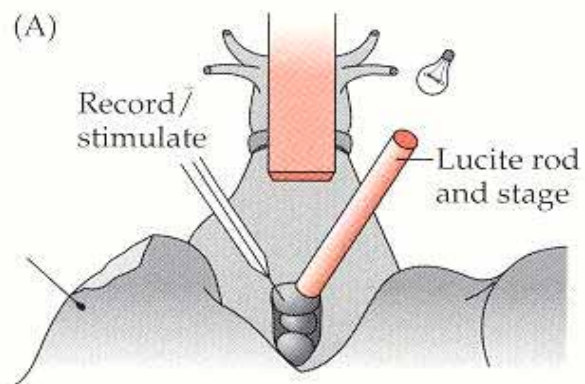
**habituation** - measuring the effectiveness of synaptic transmission  
decrease of number of transmitter vesicles from the presynaptic  
sensory neuron



short-term habituation ( $1 \times 10$   
stimuli): synaptic depression

long-term habituation ( $4 \times 10$   
stimuli over hours or days):  
reduction of synaptic contacts

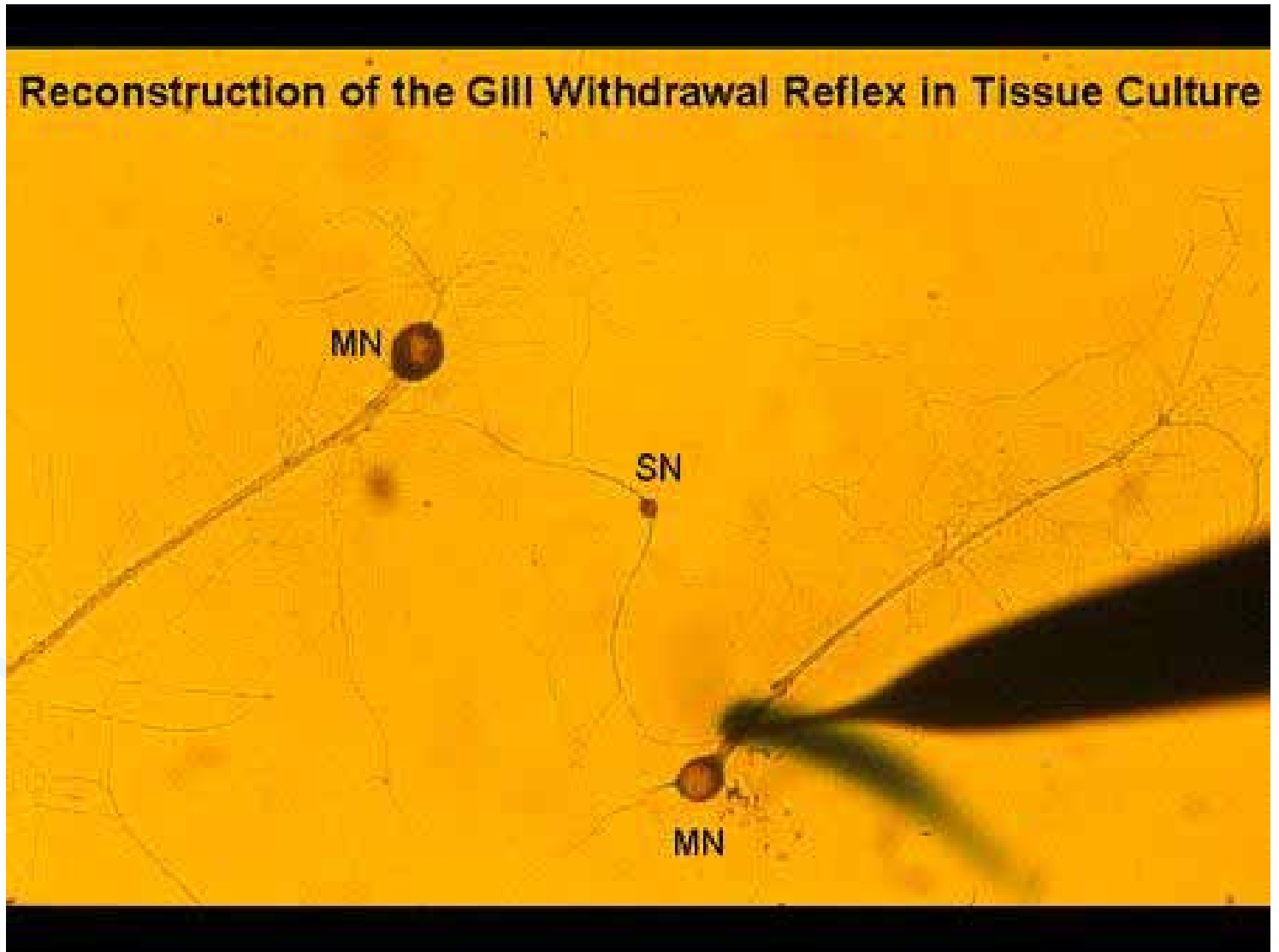
from: Kandel, Schwartz, Jessell: Principles of Neural Science



## 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

## Reconstruction of the Gill Withdrawal Reflex in Tissue Culture



(A)

Buccal ganglion

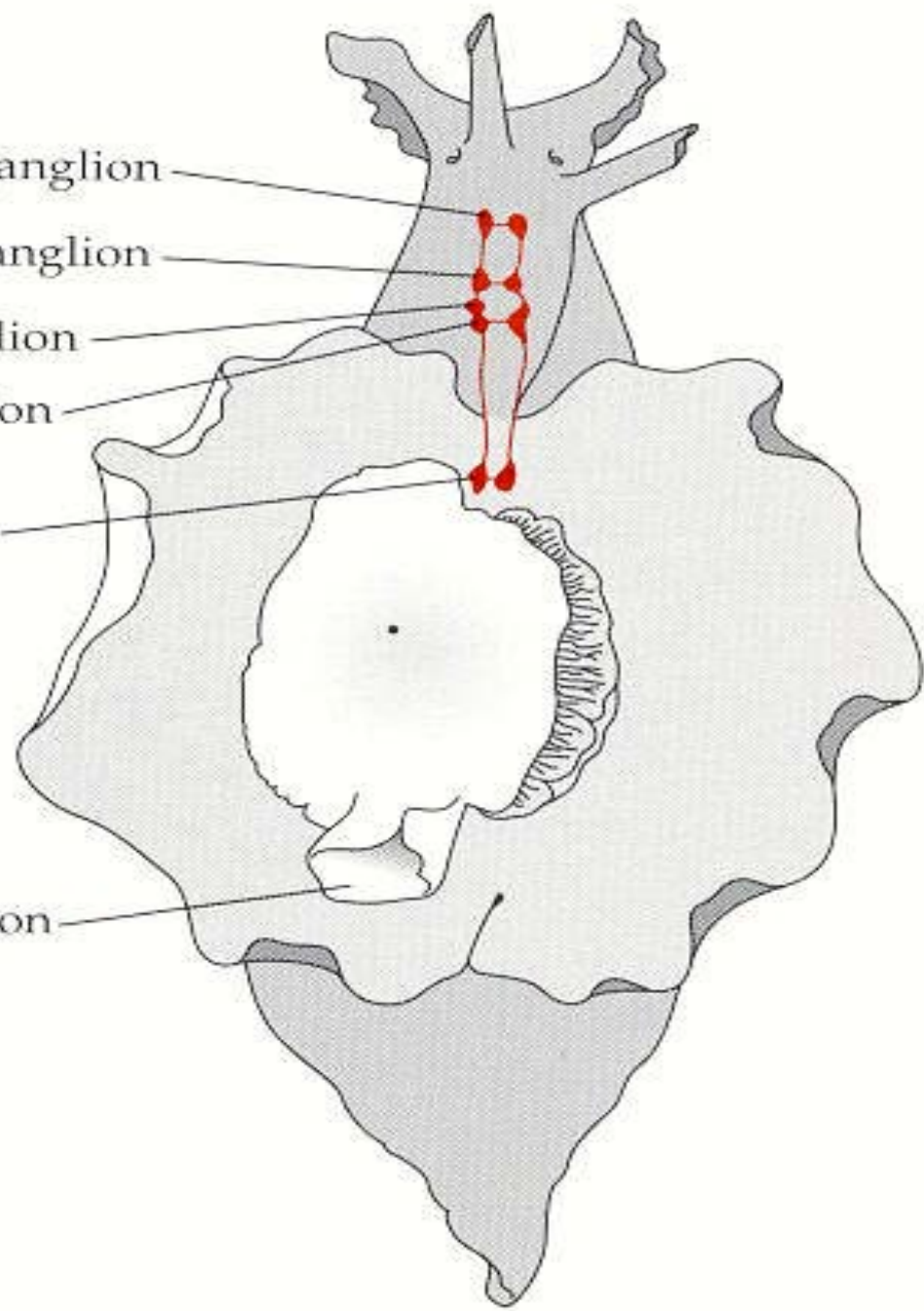
Cerebral ganglion

Pleural ganglion

Pedal ganglion

Abdominal  
ganglion

Siphon

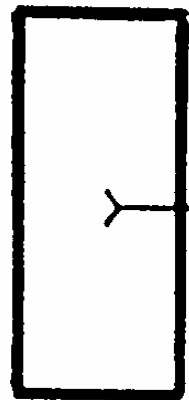


## Habituace

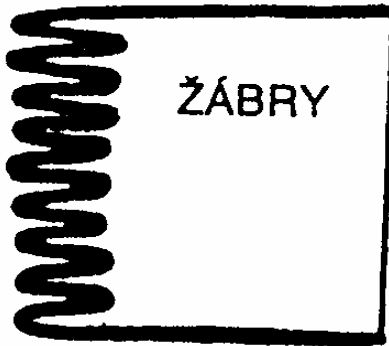
- Každý dotek na sifon stále vyvolá akční potenciál, vylití mediátoru na synapsi a vznik postsynaptického potenciálu
- Každý AP vyvolává uvolnění méně mediátoru (glutamát) na motorický neuron
- Méně glutamátu způsobí pokles odpovědi motorického neuronu



SIFON



SN<sub>s</sub>



ŽÁBRY

MN

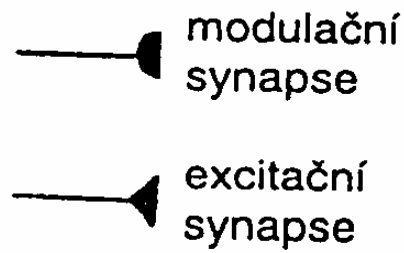
SN<sub>t</sub>

INT fac.

INT exc.

exc.

OCAS

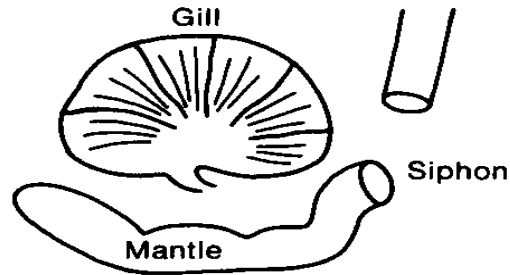


modulační synapse

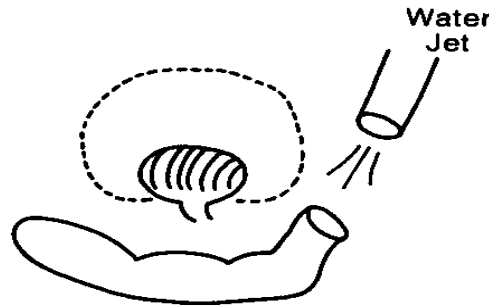
excitační synapse



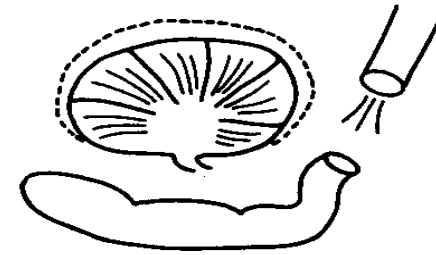
## A. THE REFLEX BEHAVIOR



1. Normal, Unstimulated

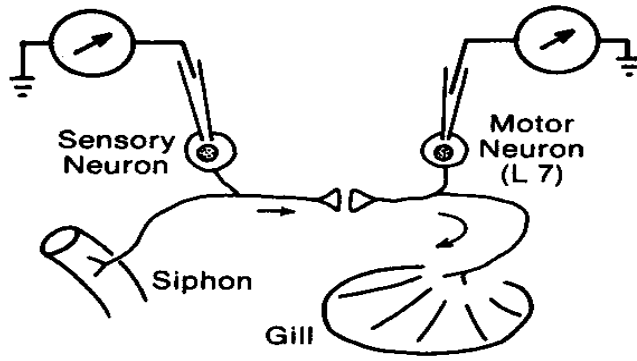


2. Initial Withdrawal

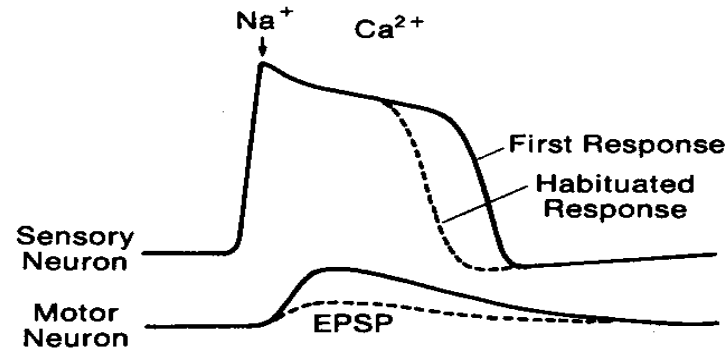


3. Withdrawal after Habituation

## B. ELECTROPHYSIOLOGICAL ANALYSIS



Experimental Set-up

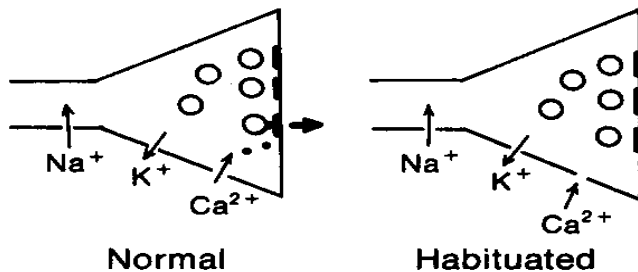


Recordings Before and After Habituation

Krátkodobá habituace díky inaktivaci Ca kanálů.

## C. CONCEPTUAL MODELS

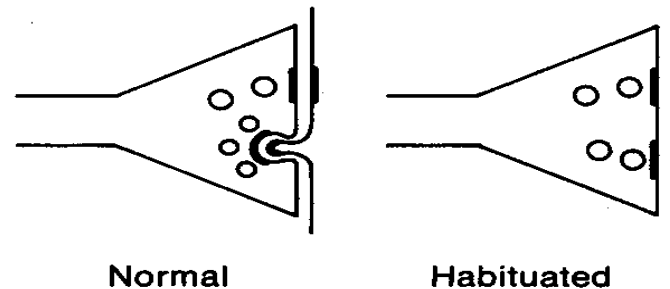
### SHORT-TERM HABITUATION



Normal

Habituated

### LONG-TERM HABITUATION



Normal

Habituated

# Sensitizace

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

Když je podnět *nepravidelný*

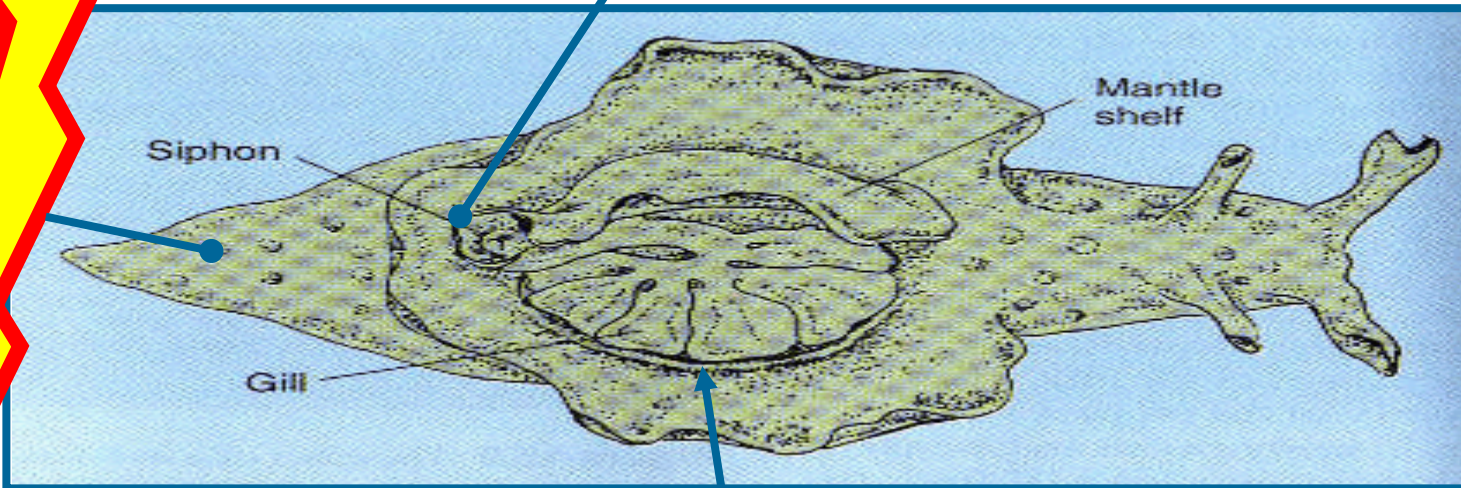
Podnět *velké intenzity*

Představuje *celkové vybuzení, excitaci* organismu

Obyčejně je *krátkodobá*

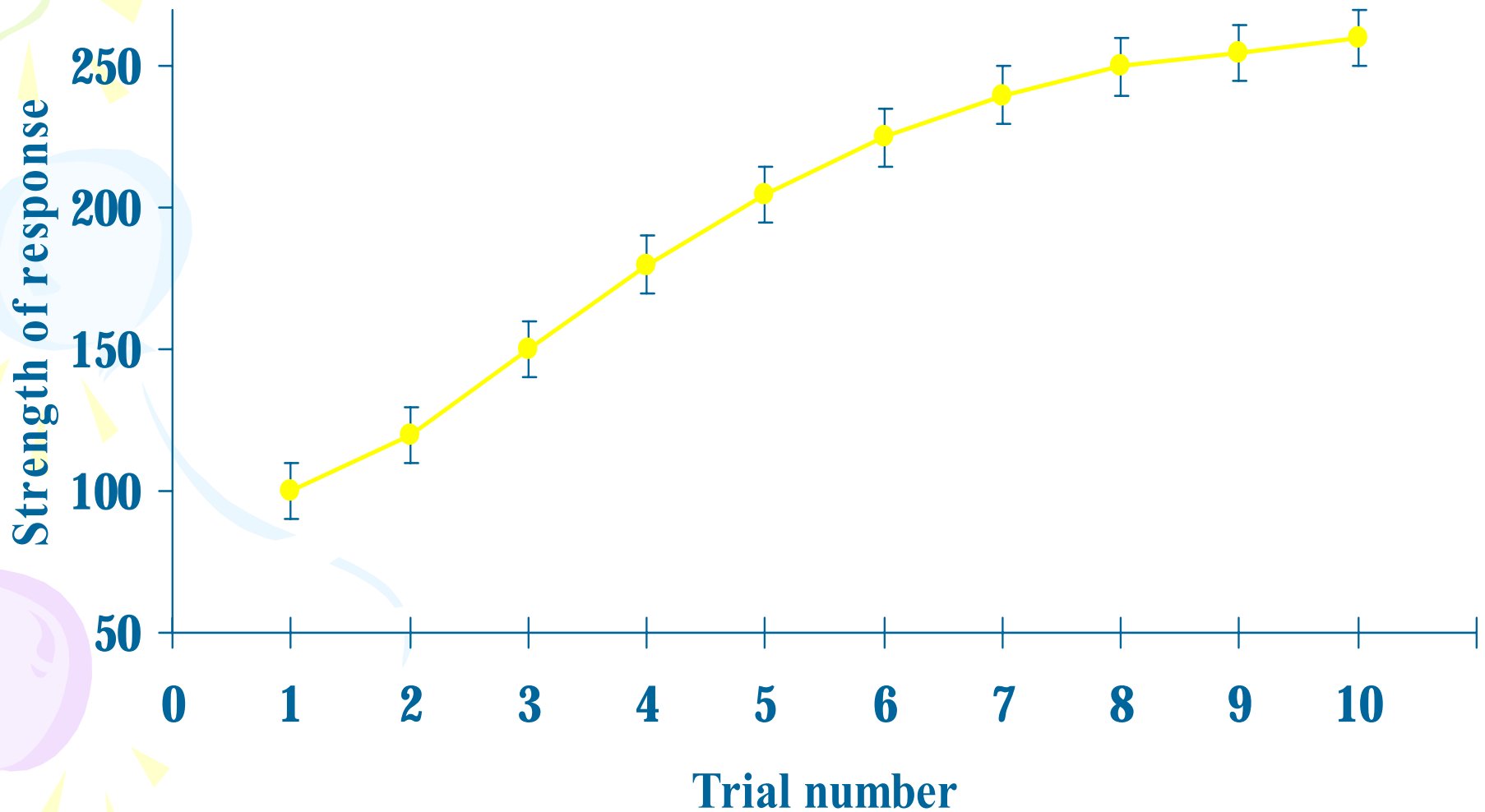
# Sensitizace u *Aplysia*

Dotek na sifon...

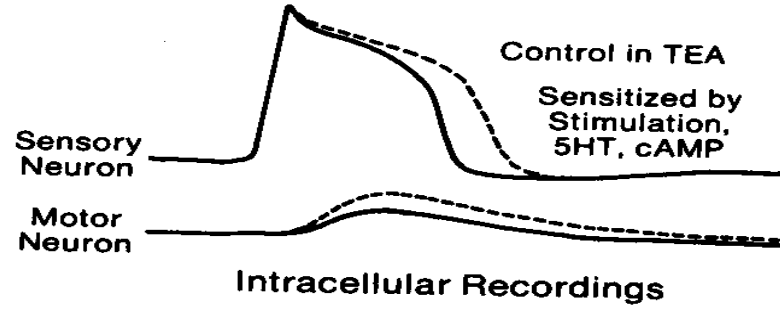
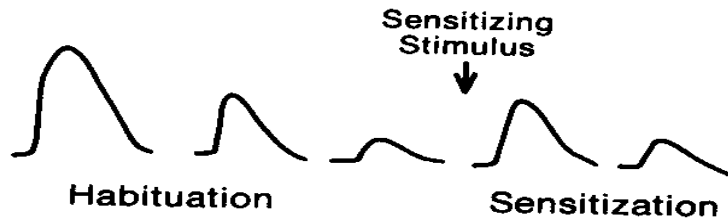
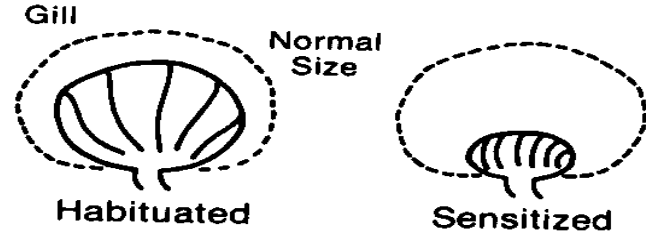
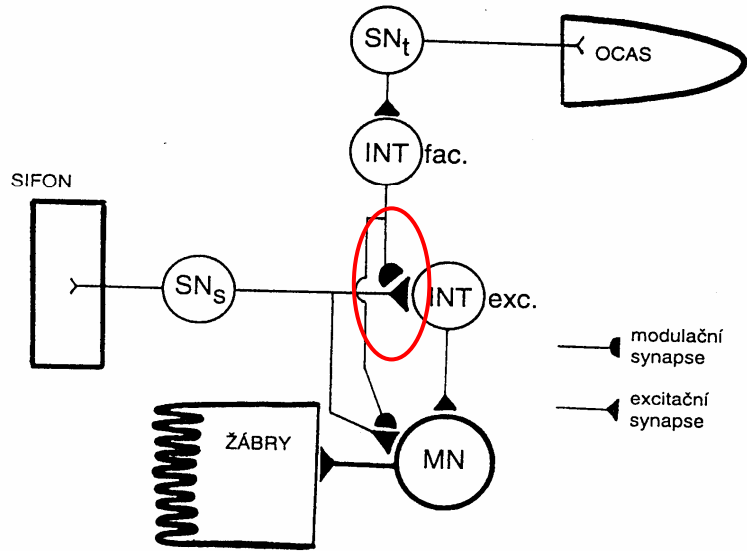


...a žábra se stáhnou

# Obranná reakce stažení žaber *Aplysia*

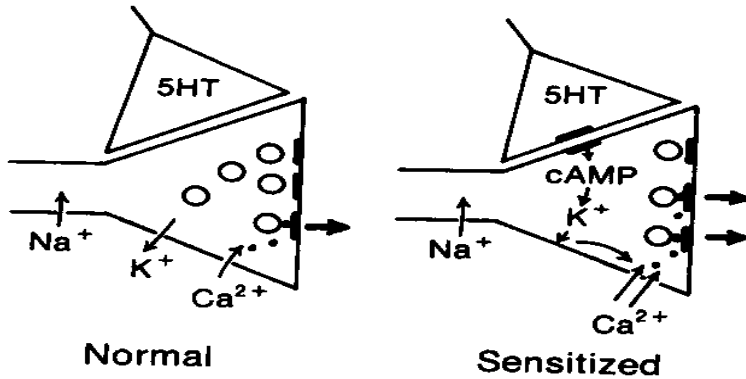


# A. EXPERIMENTAL SET-UP DEMONSTRATING SENSITIZATION

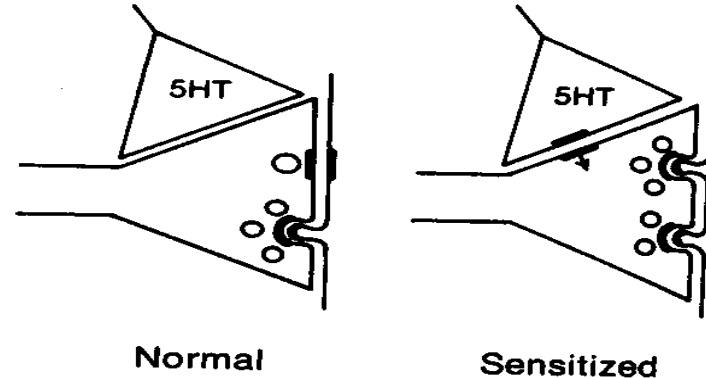


# C. CONCEPTUAL MODELS

## SHORT-TERM SENSITIZATION

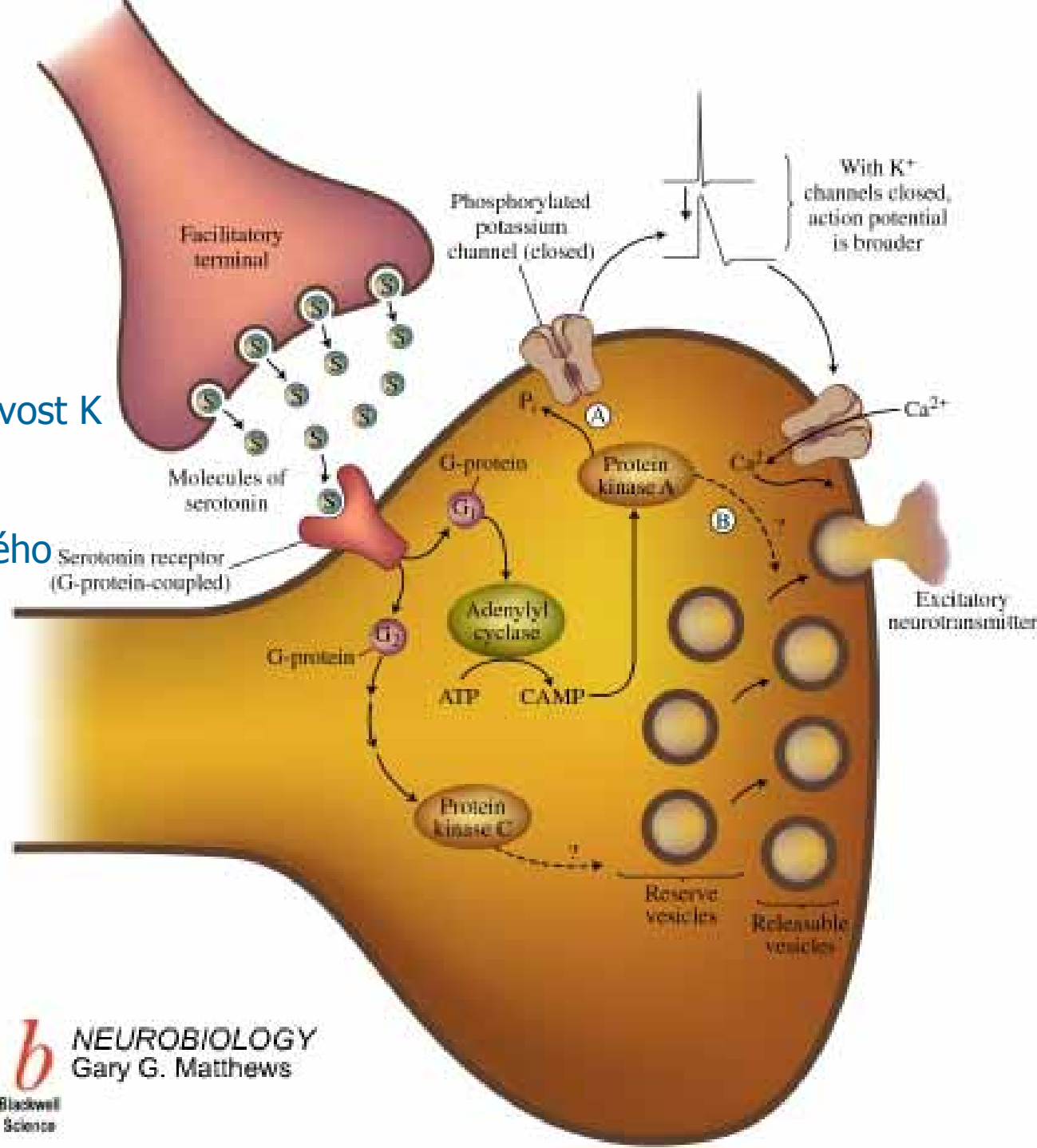


## LONG-TERM SENSITIZATION



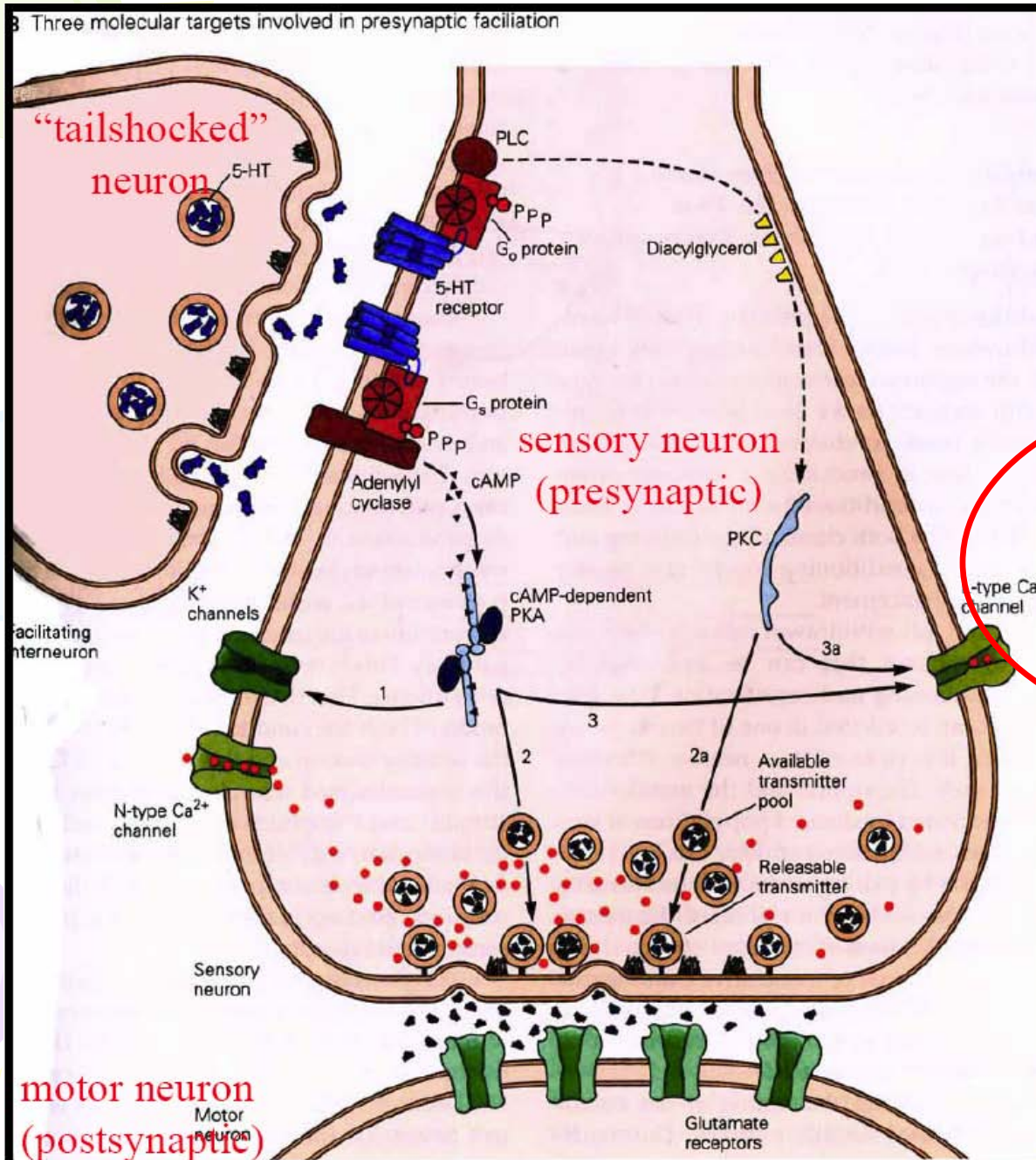
- - 5-HT difunduje synaptickou štěrbinou a váže se na serotoninové receptory na povrchu cytoplasmatické membrány presynaptických elementů sensorických neuronů SNs. Stimulovaný receptor prostřednictvím G-proteinu aktivuje membránový enzym adenylatcyklasu. Aktivovaný enzym začne z ATP vyrábět cAMP.
- - cAMP aktivuje cytoplasmatický enzym proteinkinasu. Stimulovaný enzym poté způsobí fosforylaci proteinu K<sup>+</sup> kanálů v povrchové membráně presynaptických elementů sensorických neuronů SNs.
- - Fosforylace způsobí změnu konfigurace kanálového proteinu. Důsledkem toho je snížená vodivost K<sup>+</sup> kanálů, pokles velikosti repolarizujícího K<sup>+</sup> proudu a prodloužení trvání akčního potenciálu generovaného na membráně presynaptického elementu sensorických buněk SNs.
- - Delší trvání depolarizační fáze akčního potenciálu, které výše zmíněným mechanismem nastane, způsobí prolongované otevření napětově závislých Ca<sup>2+</sup> kanálů v povrchové membráně presynaptických elementů sensorických neuronů SNs. Díky tomu během akčního potenciálu vstupuje do jejich nitra větší množství Ca<sup>2+</sup> iontů.
- - Vyšší koncentrace volných Ca<sup>2+</sup> iontů v nervové terminále způsobí větší mobilizaci synaptických vesikul. To se projeví uvolňováním větších kvant mediátoru sensorickými buňkami SNs.
- - Aktivace většího množství postsynaptických receptorů vyšší koncentrací mediátoru v synaptické štěrbině způsobuje vzrůst amplitudy EPSP, a tím i frekvence akčních potenciálů na excitačních interneuronech a motorických buňkách.

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





# Ad A) Krátkodobé zesílení – 3 cesty:



**Serotonin** acts on two receptors

G<sub>s</sub>: cAMP -> **PKA**

G<sub>o</sub>: DAG -> **PKC**

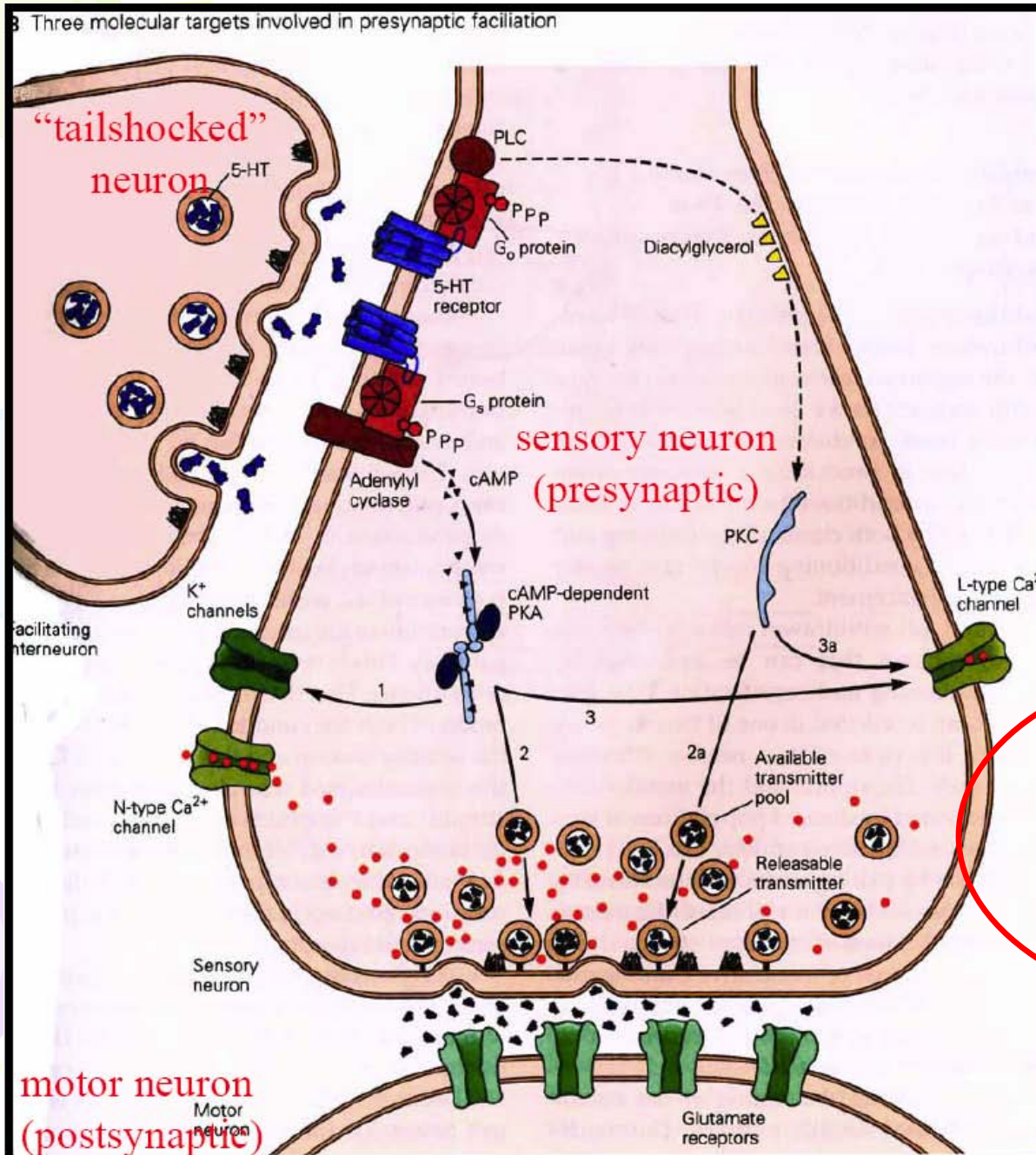
**PKA (PKC)**

**1** decreases K<sup>+</sup> current (longer AP, more Ca<sup>++</sup>) phosphorylates channel

**2/2a** mobilizing vesicles, facilitating release

**3/3a** opening of Ca<sup>++</sup> channels

# Ad A) Krátkodobé zesílení – 3 cesty:



**Serotonin** acts on two receptors

G<sub>s</sub>: cAMP → PKA

G<sub>o</sub>: DAG → PKC

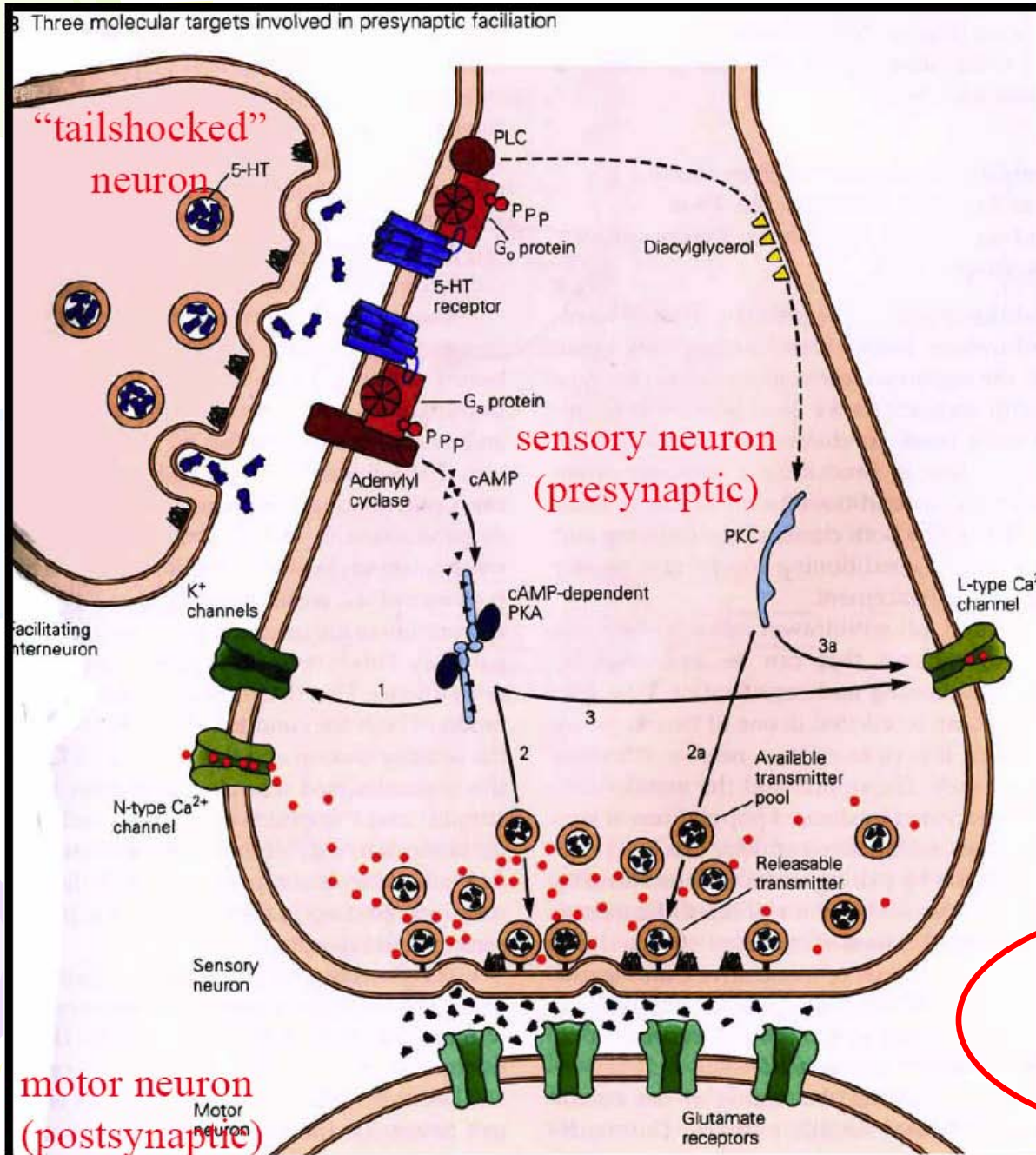
PKA (PKC)

1 decreases K<sup>+</sup> current (longer AP, more Ca<sup>++</sup>) phosphorylates channel

2/2a mobilizing vesicles, facilitating release

3/3a opening of Ca<sup>++</sup> channels

# Ad A) Krátkodobé zesílení – 3 cesty:



**Serotonin** acts on two receptors

$G_s$ : cAMP → PKA

$G_o$ : DAG → PKC

PKA (PKC)

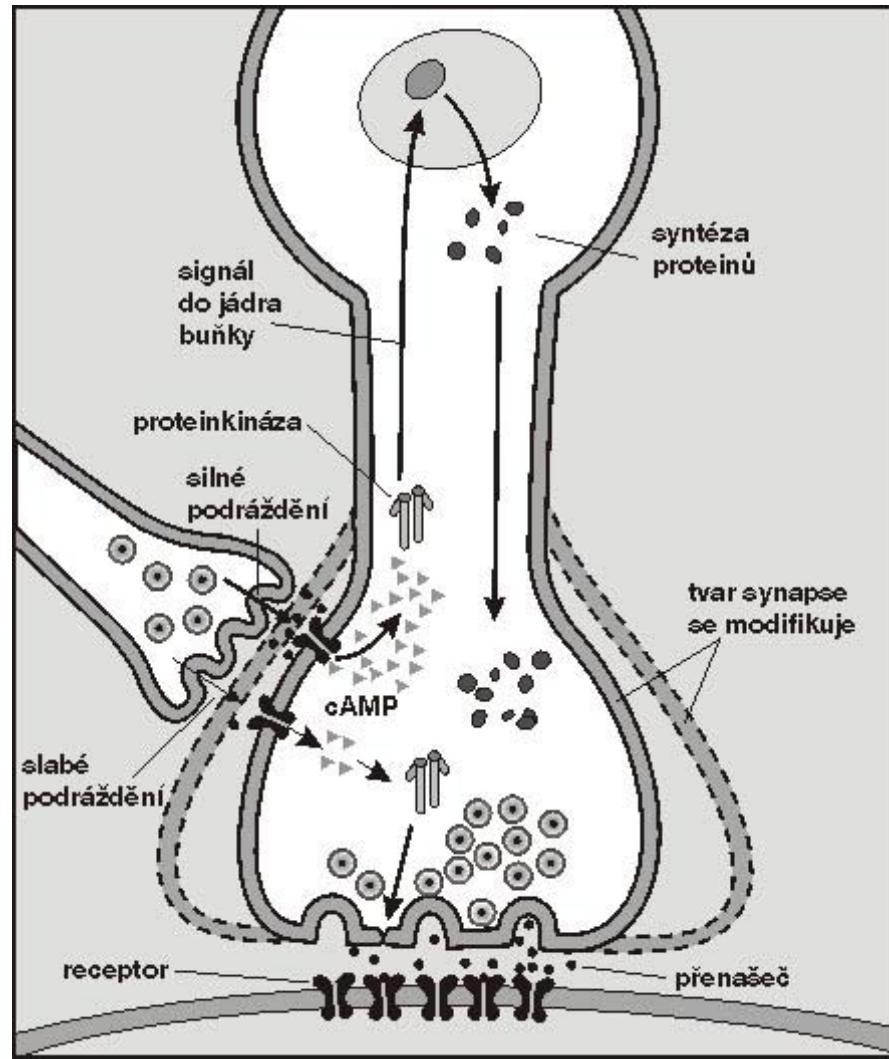
1 decreases K<sup>+</sup> current (longer AP, more Ca<sup>++</sup>) phosphorylates channel

2/2a mobilizing vesicles, facilitating release

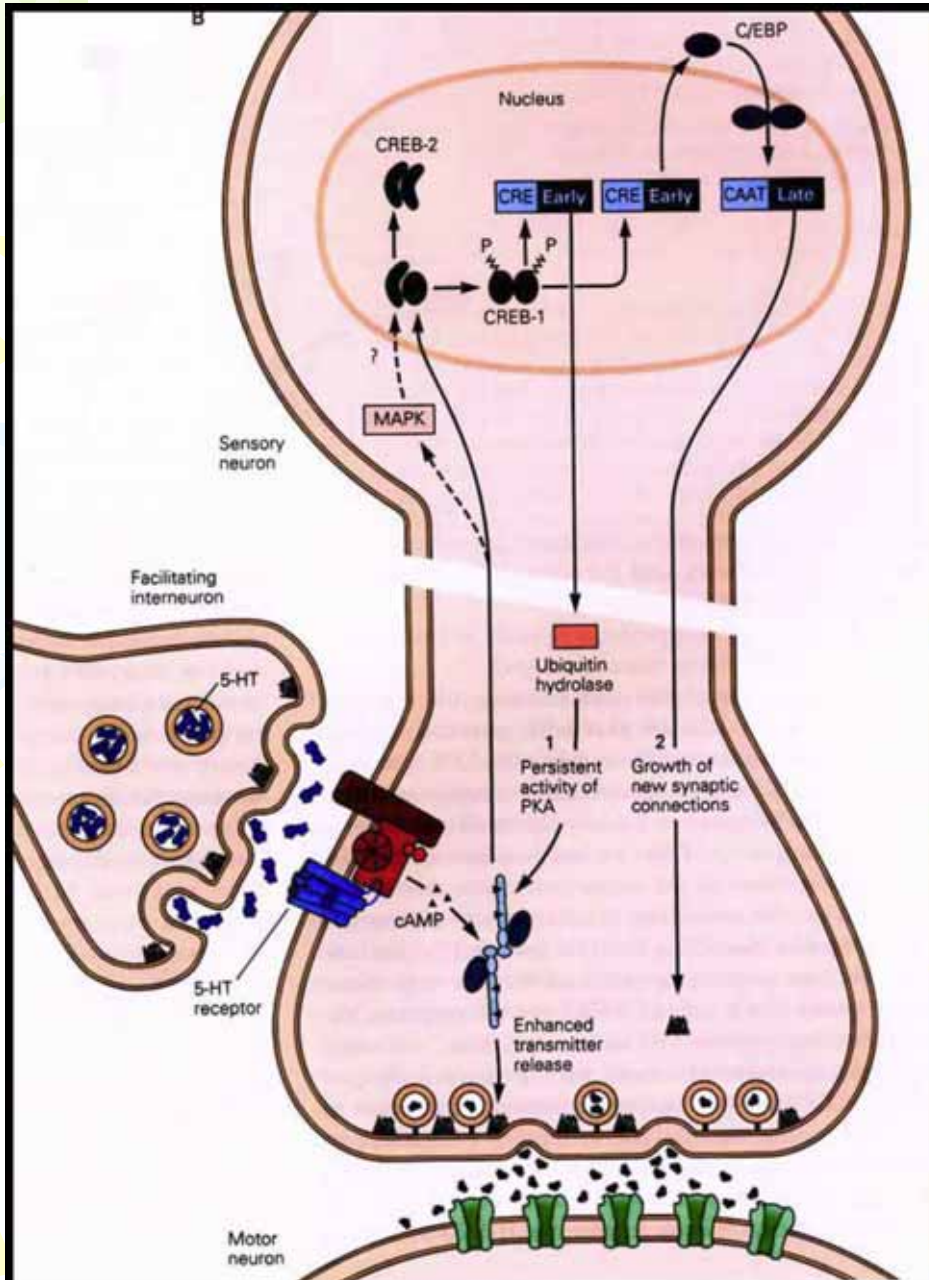
3/3a opening of Ca<sup>++</sup> channels

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 syntéza strukturních proteinů vyvolá morfologické zvětšení synapse a efekt většího výlevu zůstává trvalý.



Ad B) Dlouhodobé dráždění aktivuje syntézu látek k přestavbě synapse.



## long-term sensitization/memory

persistent activity of sensory cell

a PKA+MAPK translocate to nucleus

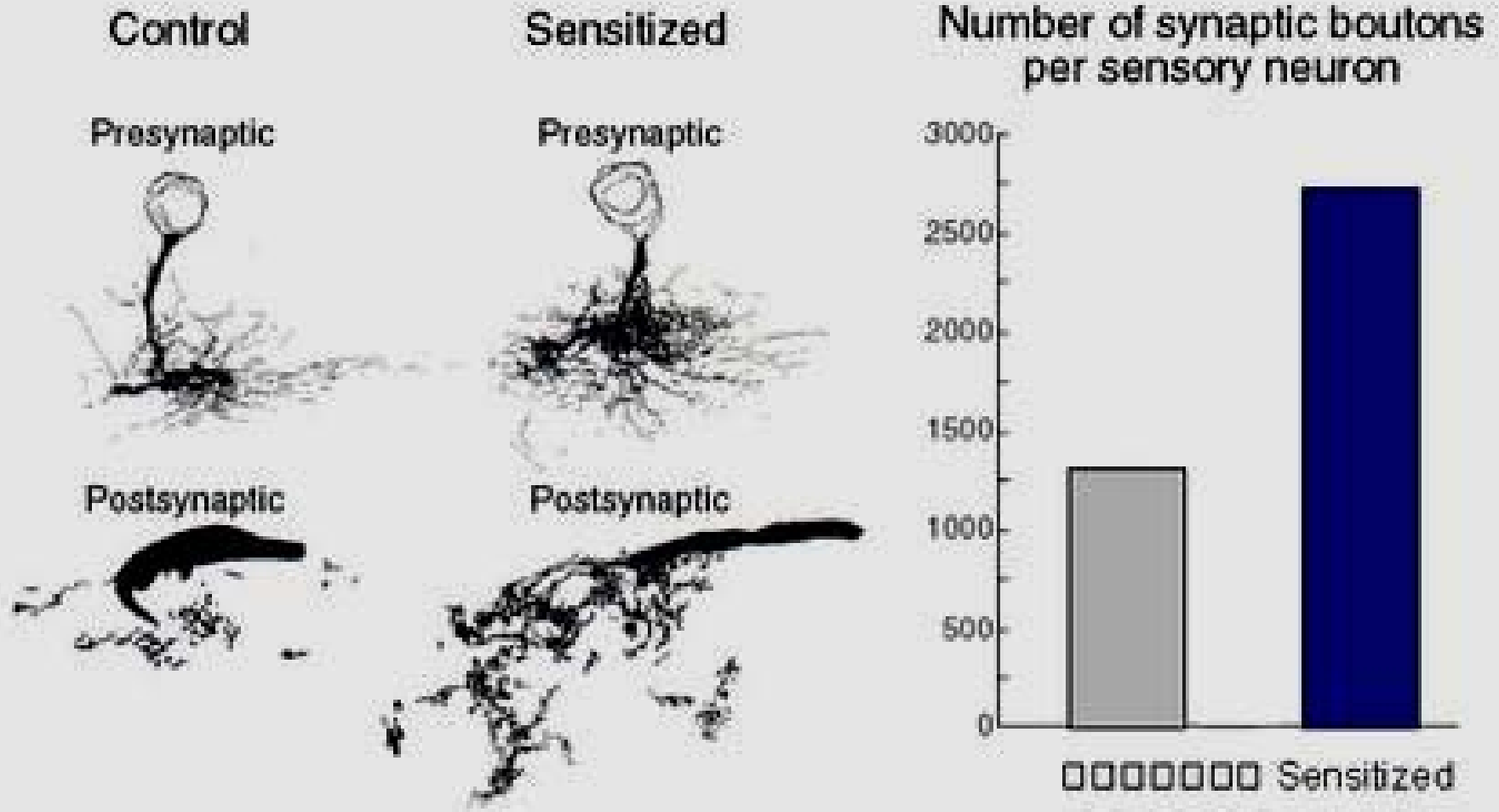
a PKA phosphorylates CREB-1 (activator of transcription)

a MAPK inhibits CREB-2 (inhibitor of transcription)

a Ubiquitin hydrolases proteolyzes regulatory PKA subunit

a PKA persistently active

# Sensitization Produces Both Pre- and Postsynaptic Structural Changes in the Intact Animal (HRP)



# Asociativní učení

- Vzniká spoj (asociace) dvou různých podnětů

## *1. Klasické podmiňování*

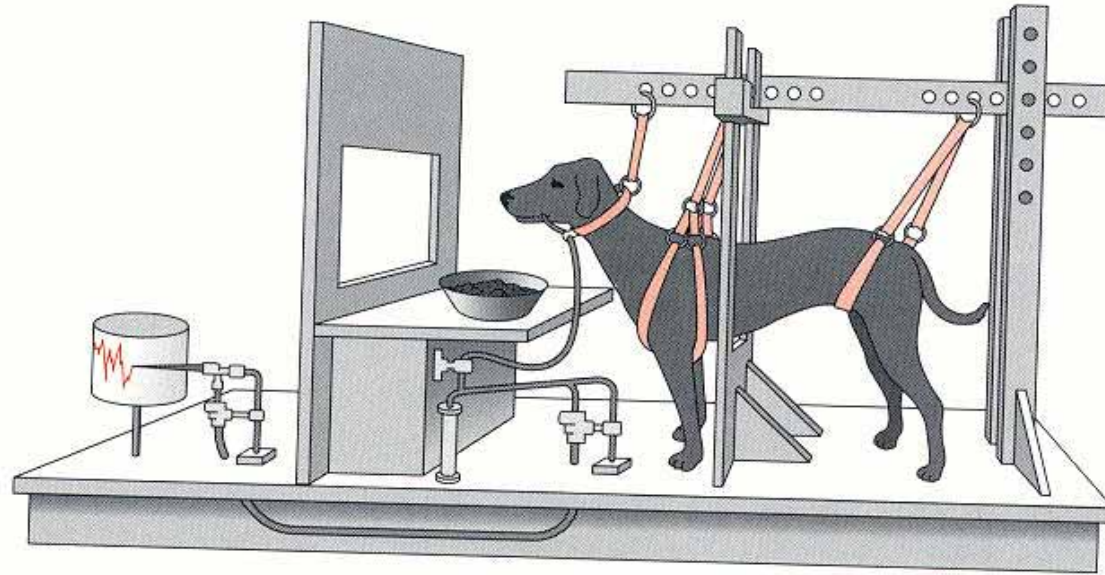
- **Nepodmíněný podnět a indiferentní podnět**

## *2. Instrumentální (operantní) podmiňování*

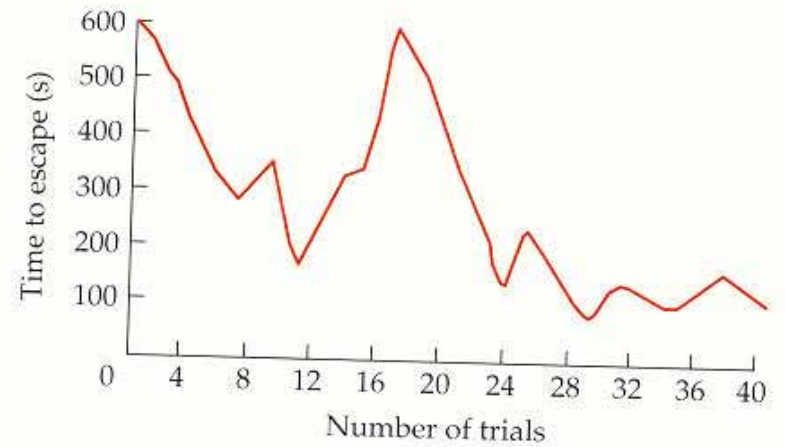
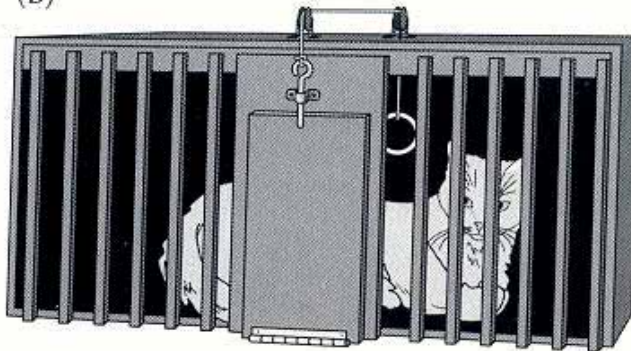
- **Nepodmíněný podnět a vlastní aktivita živočicha**

# Podmiňování

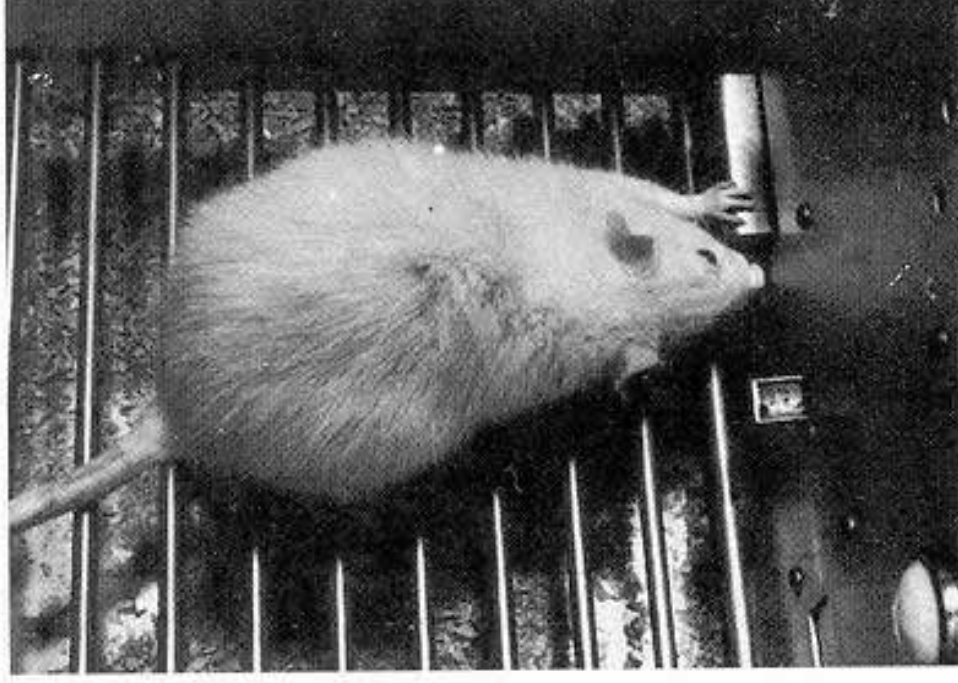
(A)



(B)



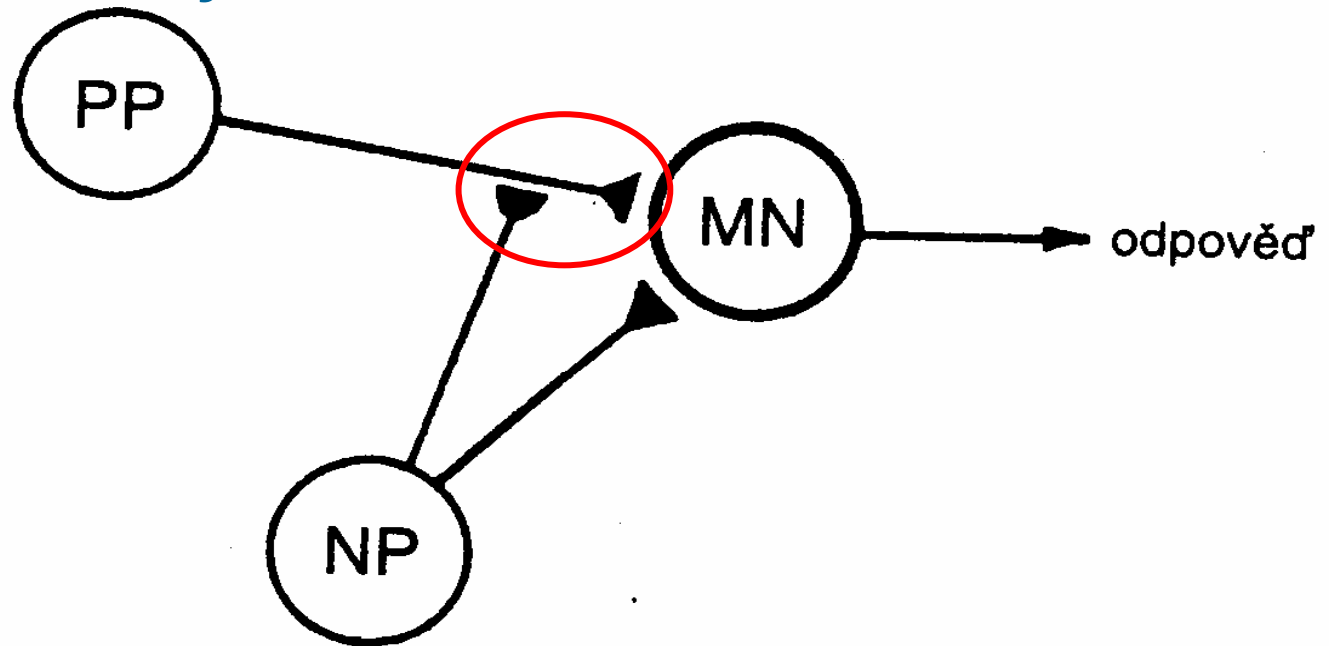




# Podmiňování

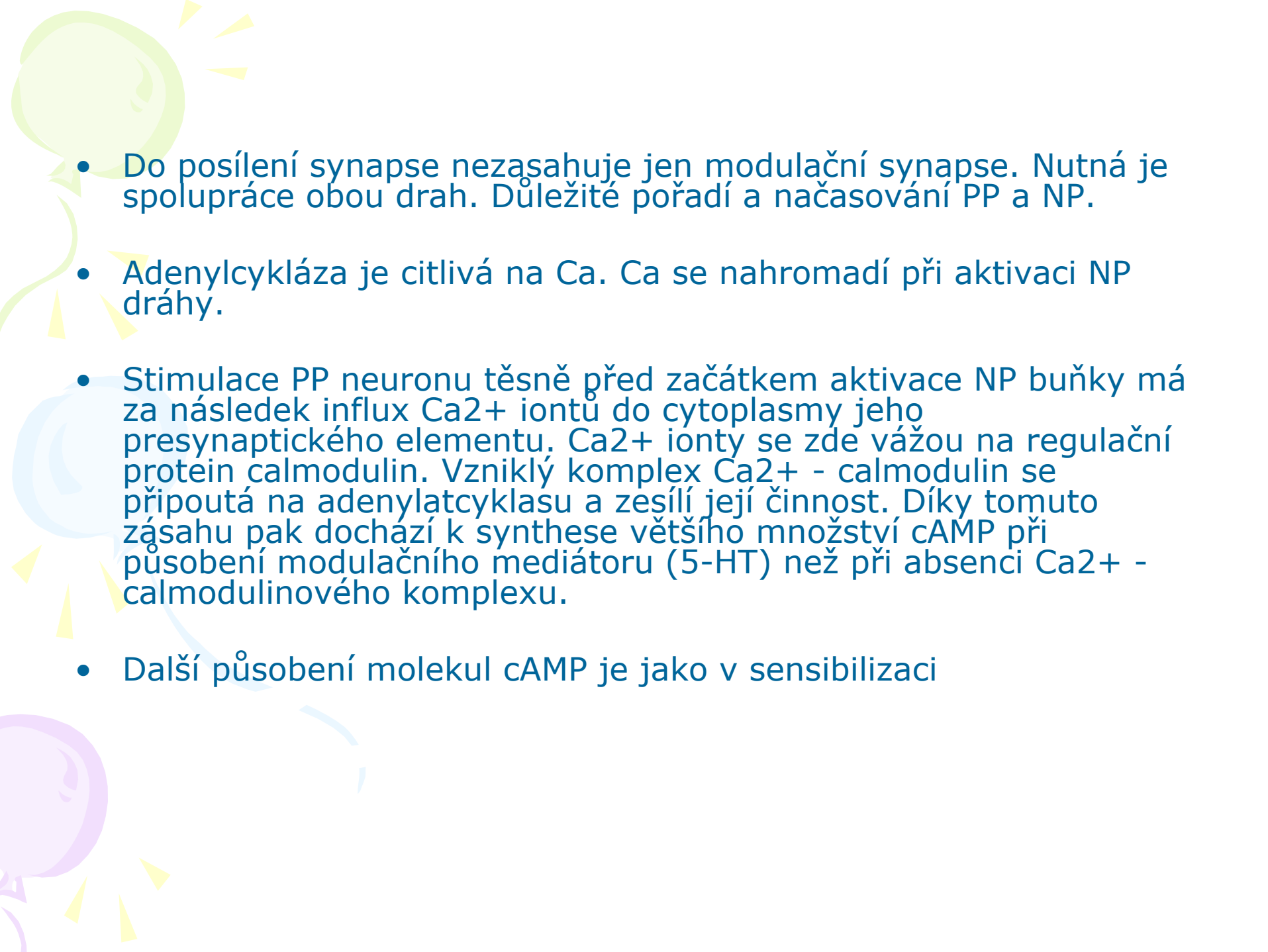
Podmiňování zřejmě také využívá mechanismus presynaptického zesílení při synchronní a opakované aktivaci PP a NP. Ideálně PP těsně před NP.

Adenyl cykláza slouží jako koincidenční detektor.

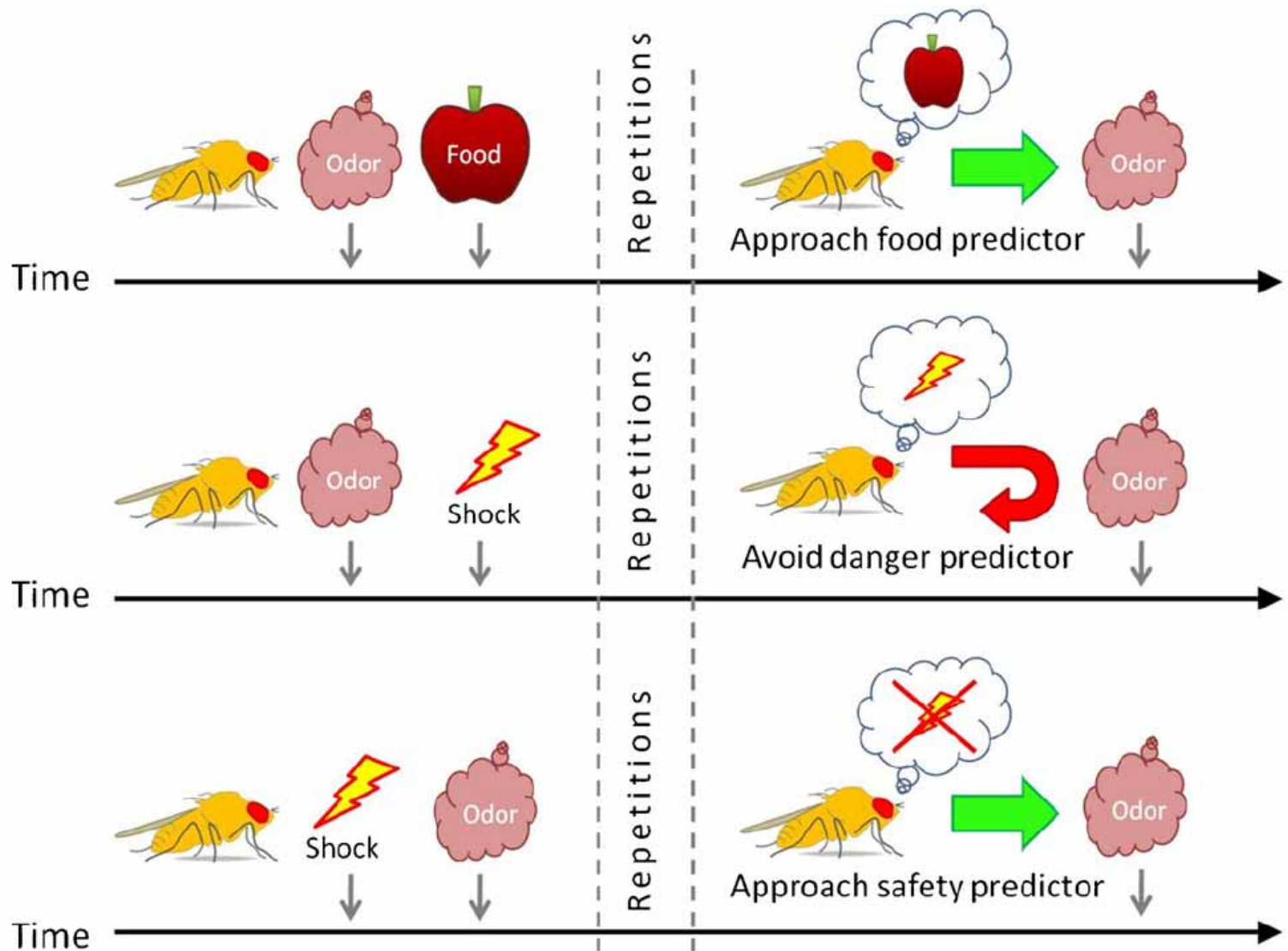


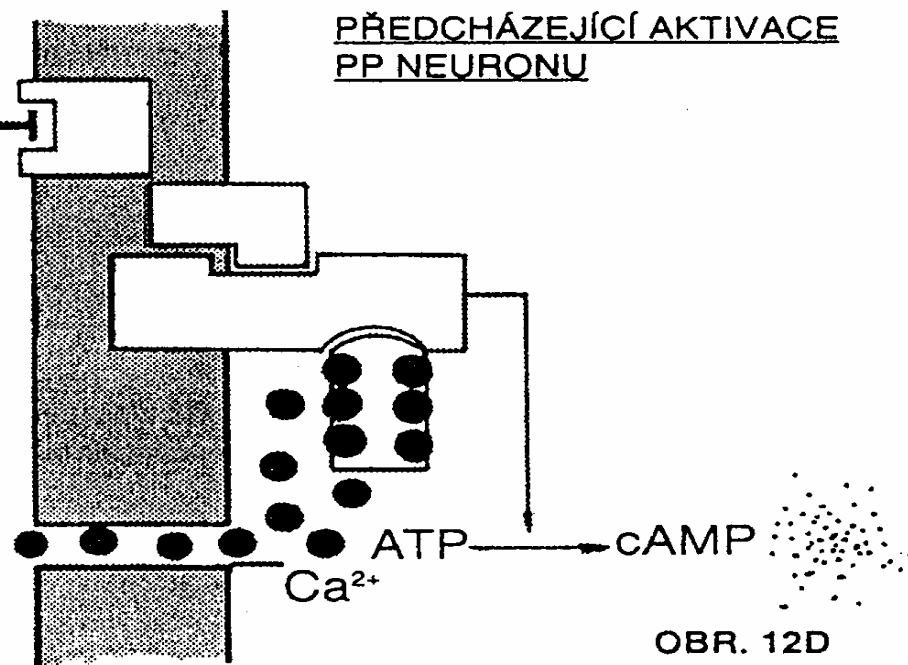
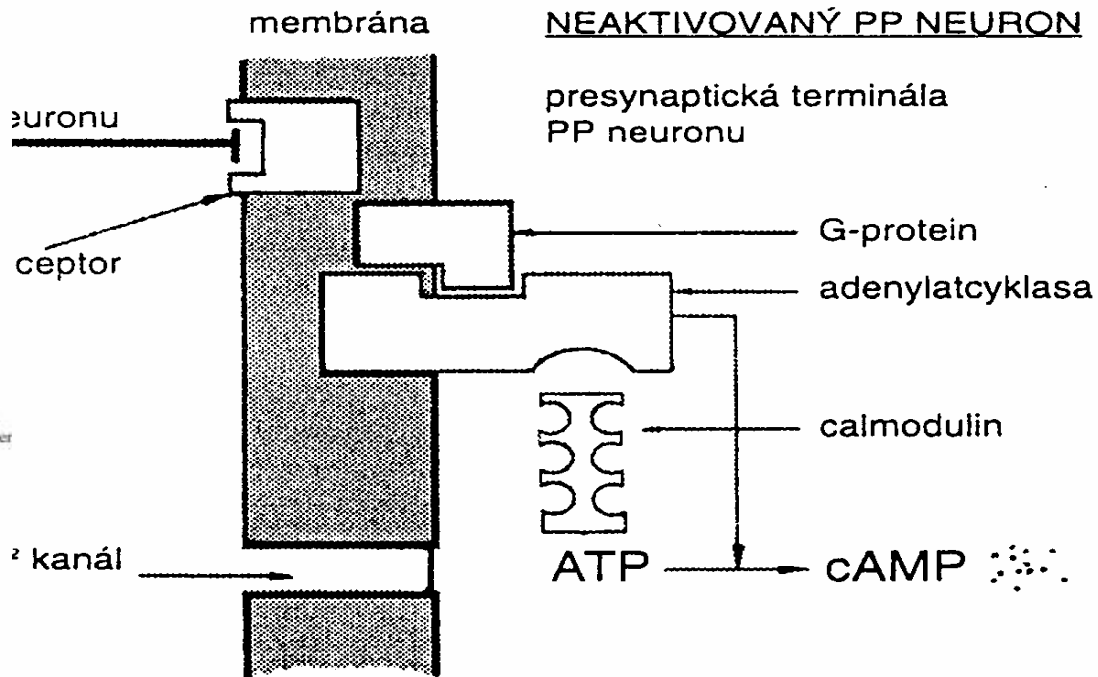
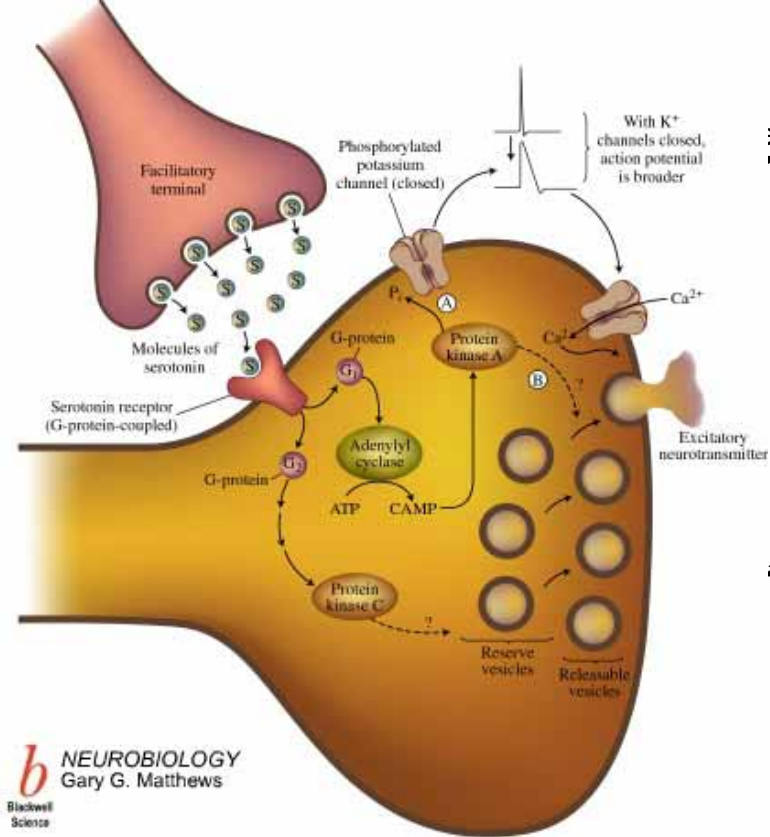
Aktivačně závislá neuromodulace  
PP - Podmíněný podnět  
NP – Nepodmíněný podnět

**OBR. 11D**

- 
- Do posílení synapse nezasahuje jen modulační synapse. Nutná je spolupráce obou drah. Důležité pořadí a načasování PP a NP.
  - Adenylcykláza je citlivá na Ca. Ca se nahromadí při aktivaci NP dráhy.
  - Stimulace PP neuronu těsně před začátkem aktivace NP buňky má za následek influx  $\text{Ca}^{2+}$  iontů do cytoplasmy jeho presynaptického elementu.  $\text{Ca}^{2+}$  ionty se zde vážou na regulační protein calmodulin. Vzniklý komplex  $\text{Ca}^{2+}$  - calmodulin se připoutá na adenylatcyklasu a zesílí její činnost. Díky tomuto zásahu pak dochází k syntéze většího množství cAMP při působení modulačního mediátoru (5-HT) než při absenci  $\text{Ca}^{2+}$  - calmodulinového komplexu.
  - Další působení molekul cAMP je jako v sensibilizaci

V klasickém uspořádání PP lehce předchází NP (odměna nebo trest)

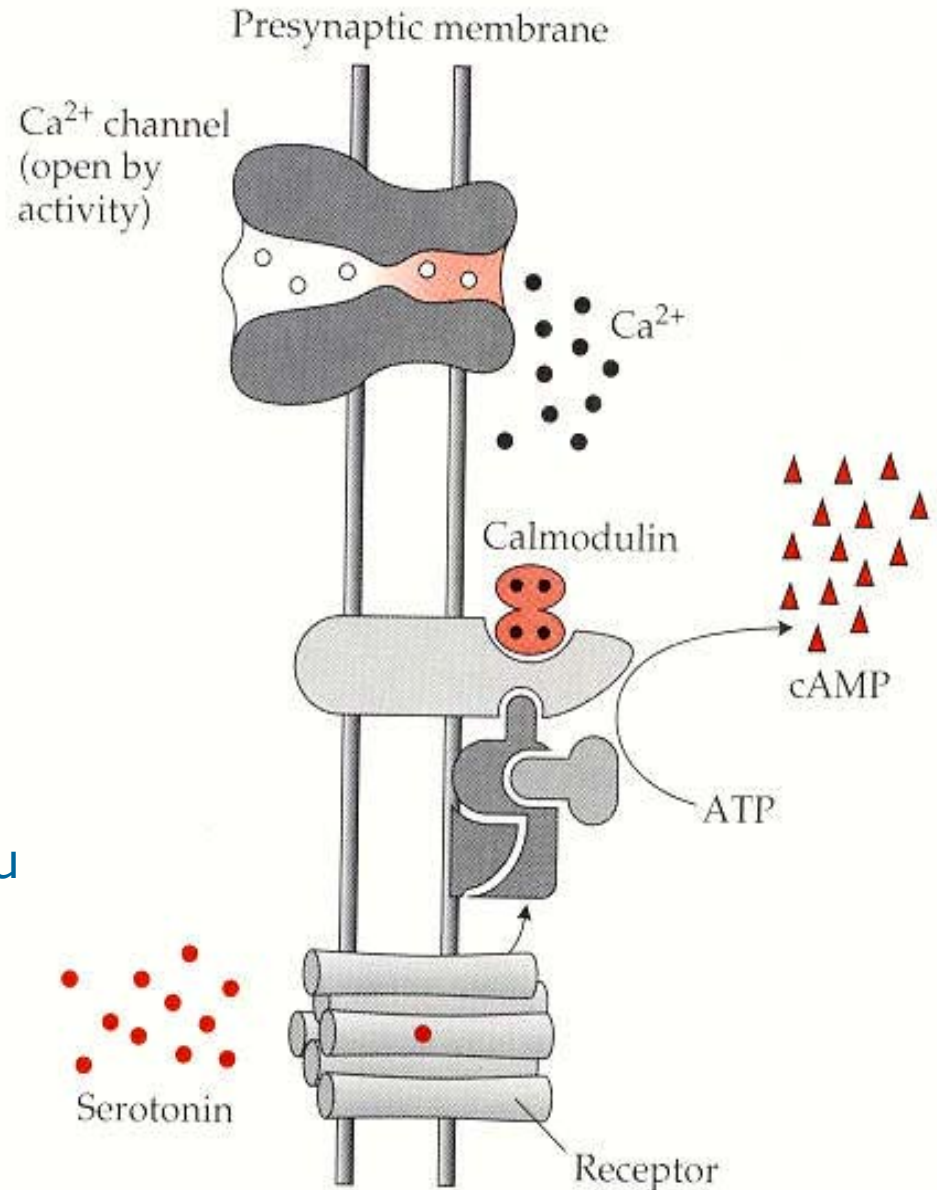




1. Po předchozí aktivaci PP zvýšená hladina Ca<sup>+</sup>
2. Aktivace kalmodulinu
3. Kalmodulin stimuluje adenylylcyklasu
4. Vyšší hladina cAMP
5. cAMP aktivuje PK
6. Blokace K<sup>+</sup> kanálů
7. Delší depolarizace
8. Delší influx Ca<sup>+</sup>
9. Větší výlev mediátoru

## (B) Classical conditioning

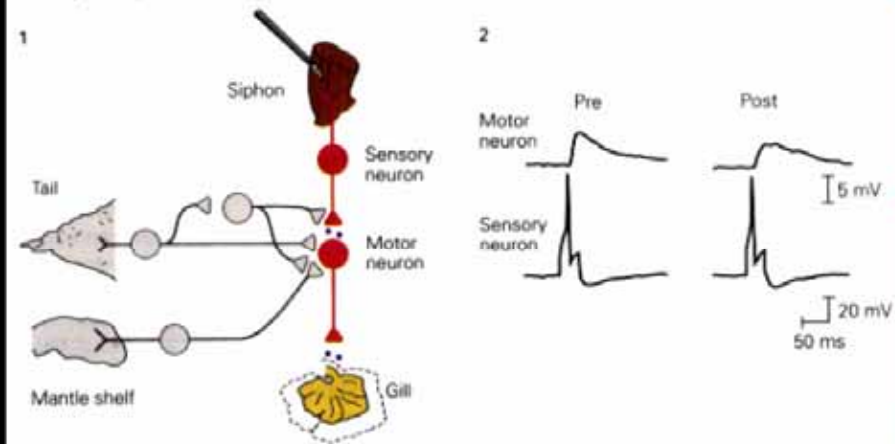
### CS+ PATHWAY (preceding activity)



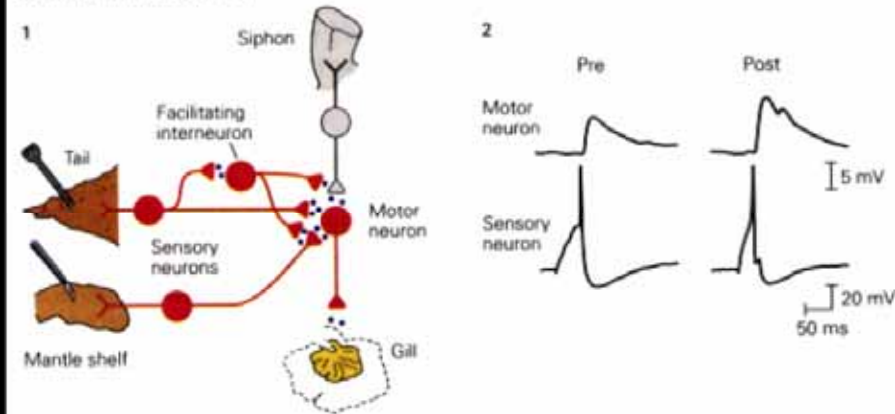
1. Po předchozí aktivaci PP zvýšená hladina Ca<sup>+</sup>
2. Aktivace kalmodulinu
3. Kalmodulin stimuluje adenylylcyklasu
4. Vyšší hladina cAMP
5. cAMP aktivuje PK
6. Blokace K<sup>+</sup> kanálů
7. Delší depolarizace
8. Delší influx Ca<sup>+</sup>
9. Větší výlev mediátoru

# Classical conditioning

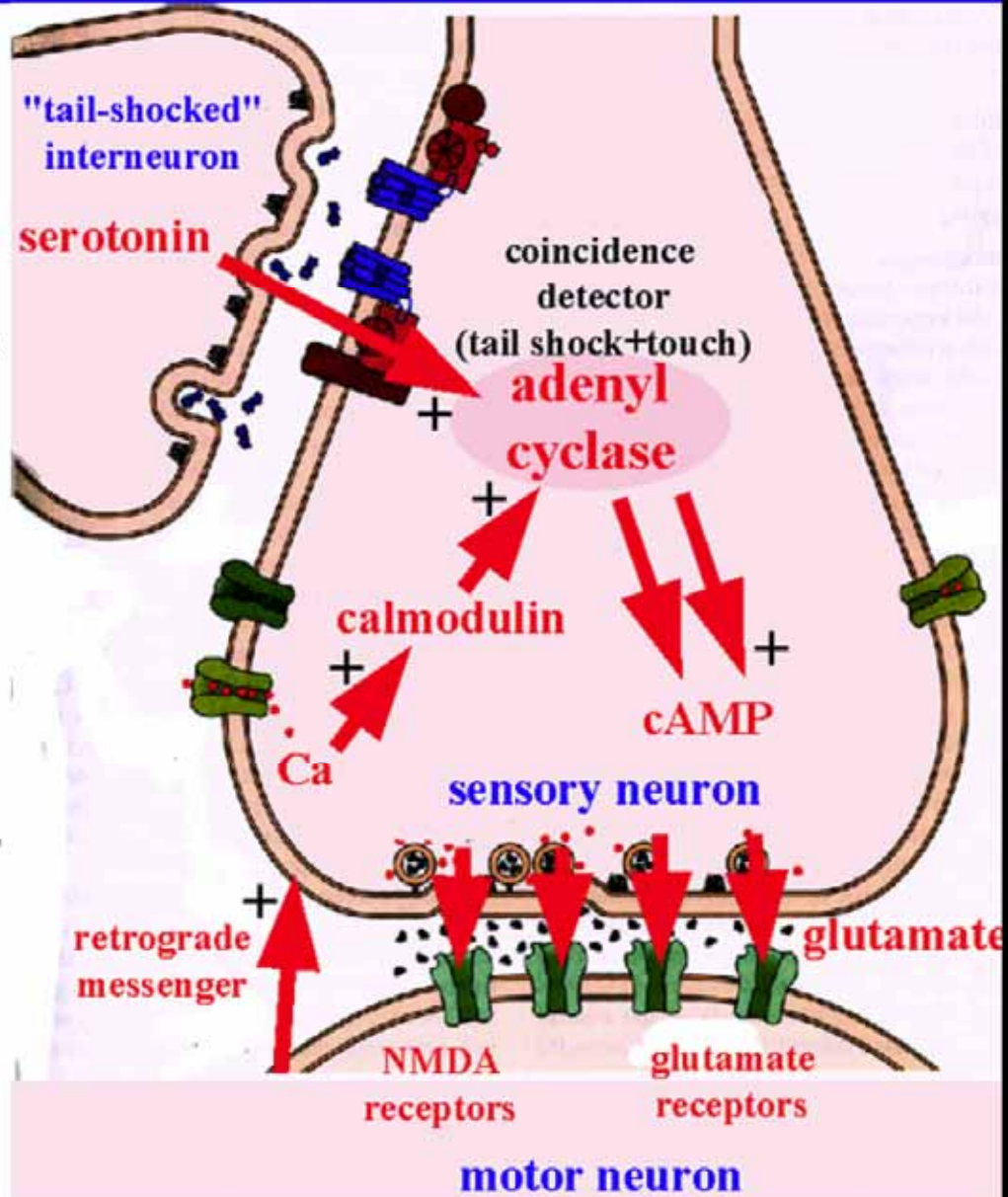
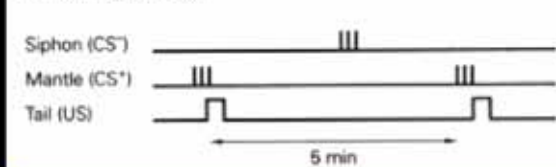
## A Unpaired pathway (CS<sup>-</sup>)



## B Paired pathway (CS<sup>+</sup>)

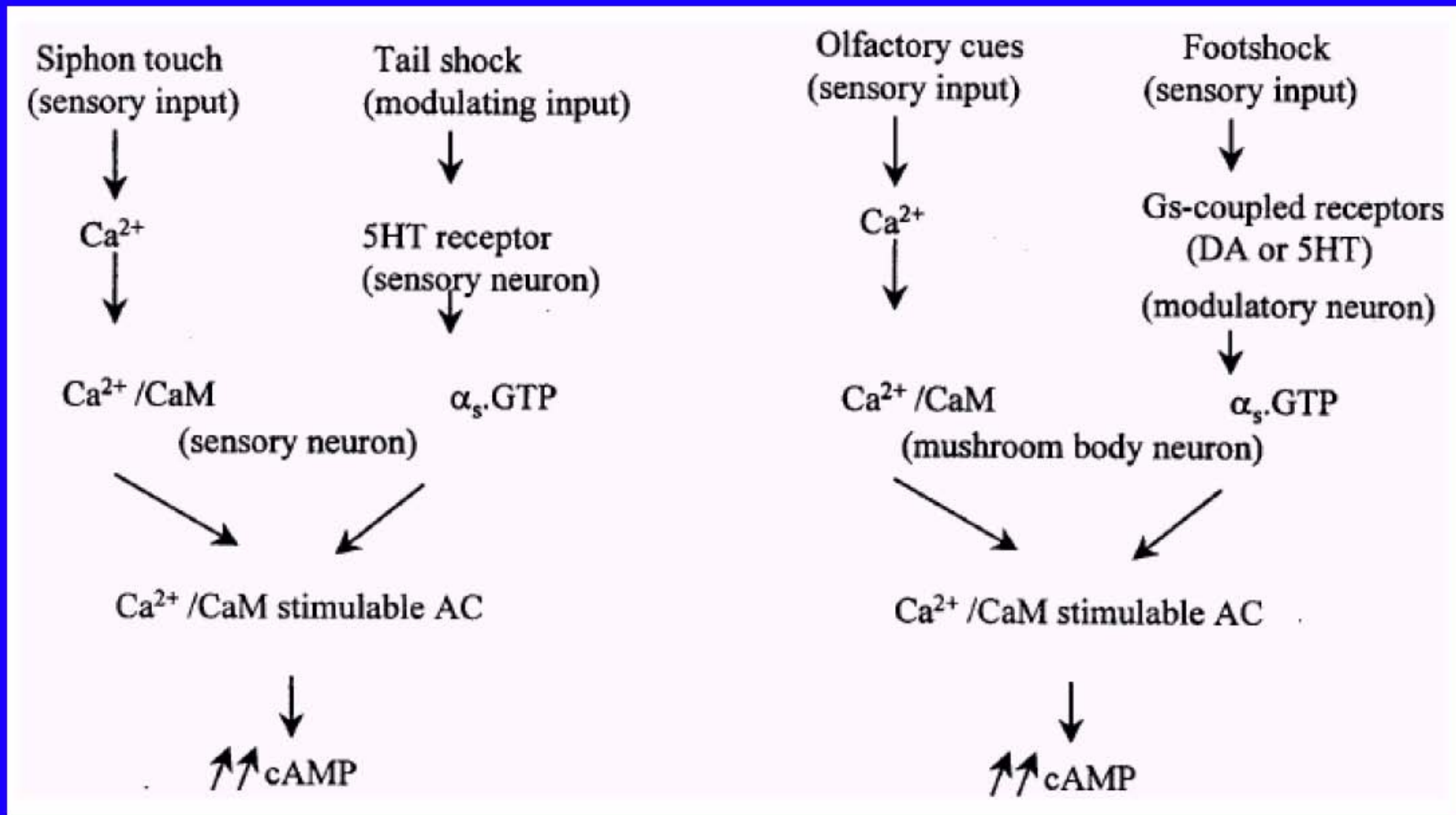


## C Training protocol



# Koincidenční detekce u plže stejně jako u Drosophily

## coincidence detection



Depolarization of the sensory neurons prior to exposure to 5HT increases levels of cAMP over those seen when CS and US are unpaired. It has been suggested that Ca<sup>2+</sup> influx resulting from CS could converge upon Ca<sup>2+</sup>-calmodulin sensitive-AC and increase the cAMP level produced by 5HT. In this case, the *Aplysia* adenylyl cyclase is activated by both Ca<sup>2+</sup>-calmodulin and GTPGs (a GTP analog that acts by binding to α<sub>s</sub>), and therefore acts as a coincidence detector that is sensitive to the timing and order of stimuli.



Propojené dráhy krátkodobé a dlouhodobé paměti.

Krátkodobá: inaktivace K kanálů

Dlouhodobá: přestavba presynaptické části

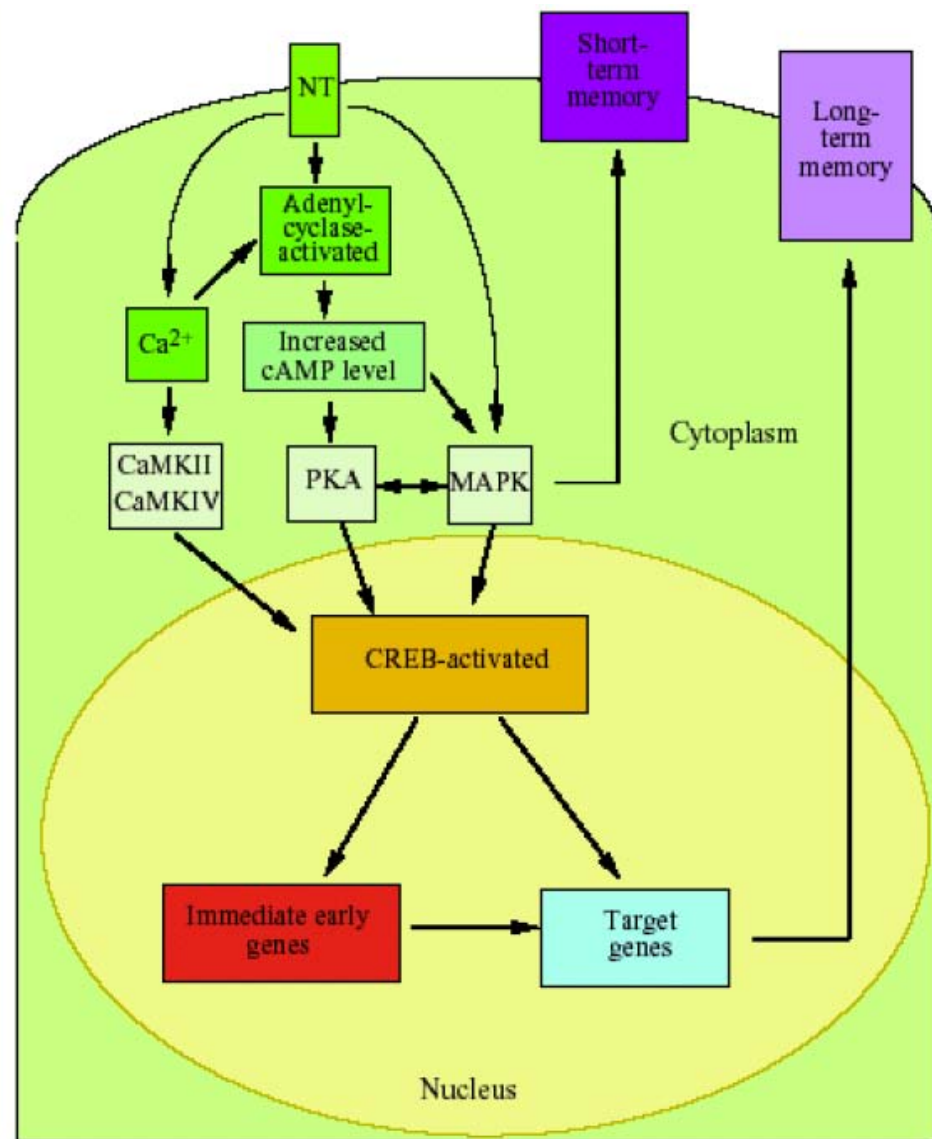
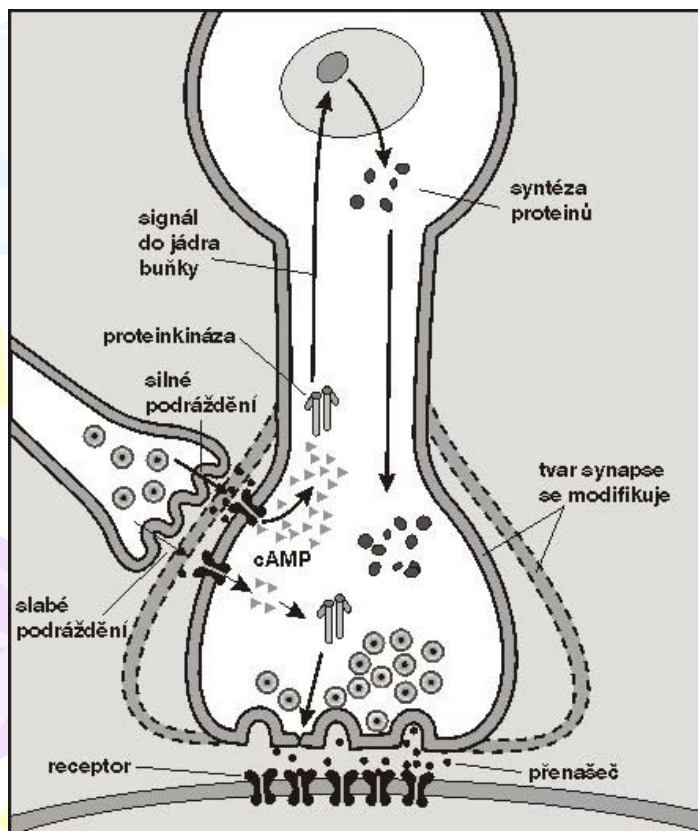
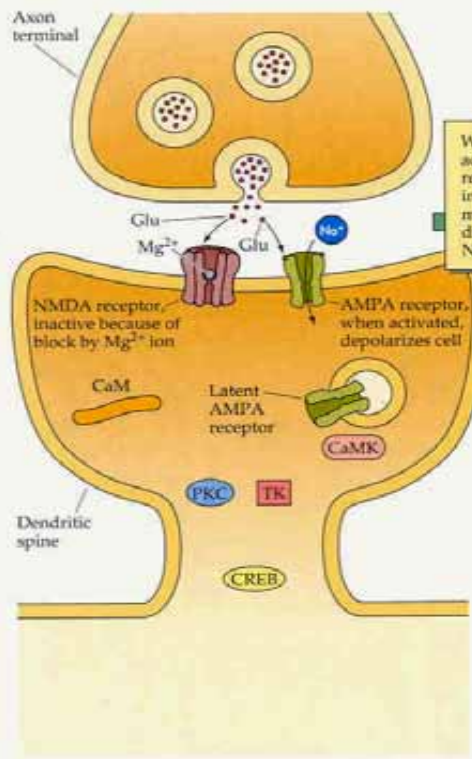


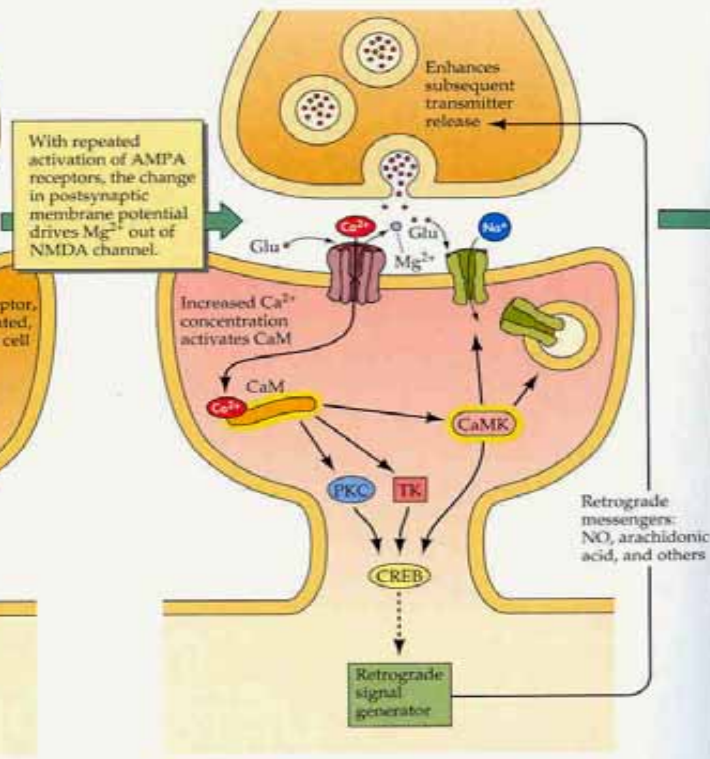
Fig. 1. Schematic representation summarizing the molecular events leading to short and long-term memory. CaMKII, CaMKIV, calcium-calmodulin-dependent kinases II and IV; CREB, cAMP response element binding protein; MAPK, mitogen activated protein kinase; PKA, cAMP-dependent protein kinase; NT, neurotransmitter.

# Přestavba při podmiňování i na postsynaptické části

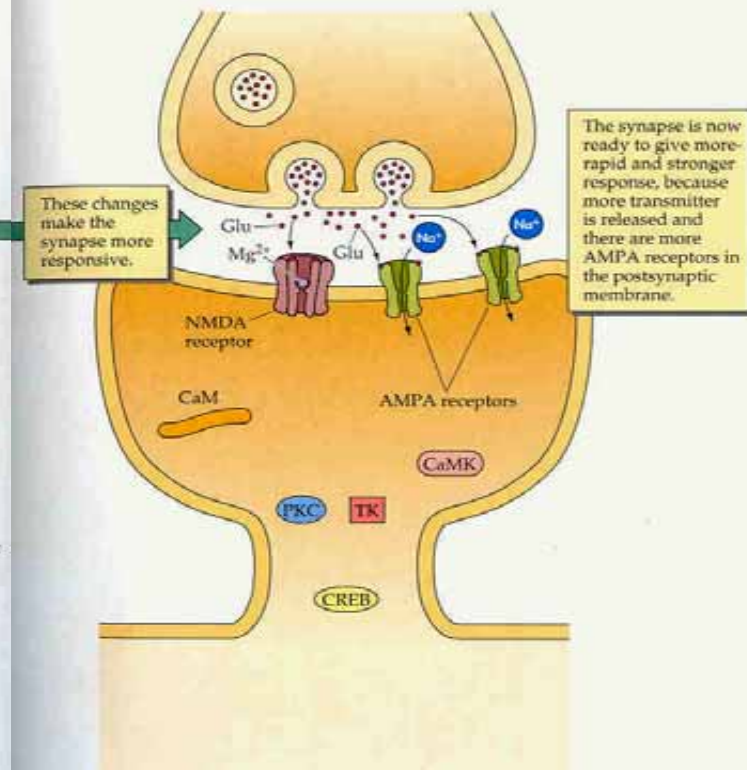
(a) Normal synaptic transmission



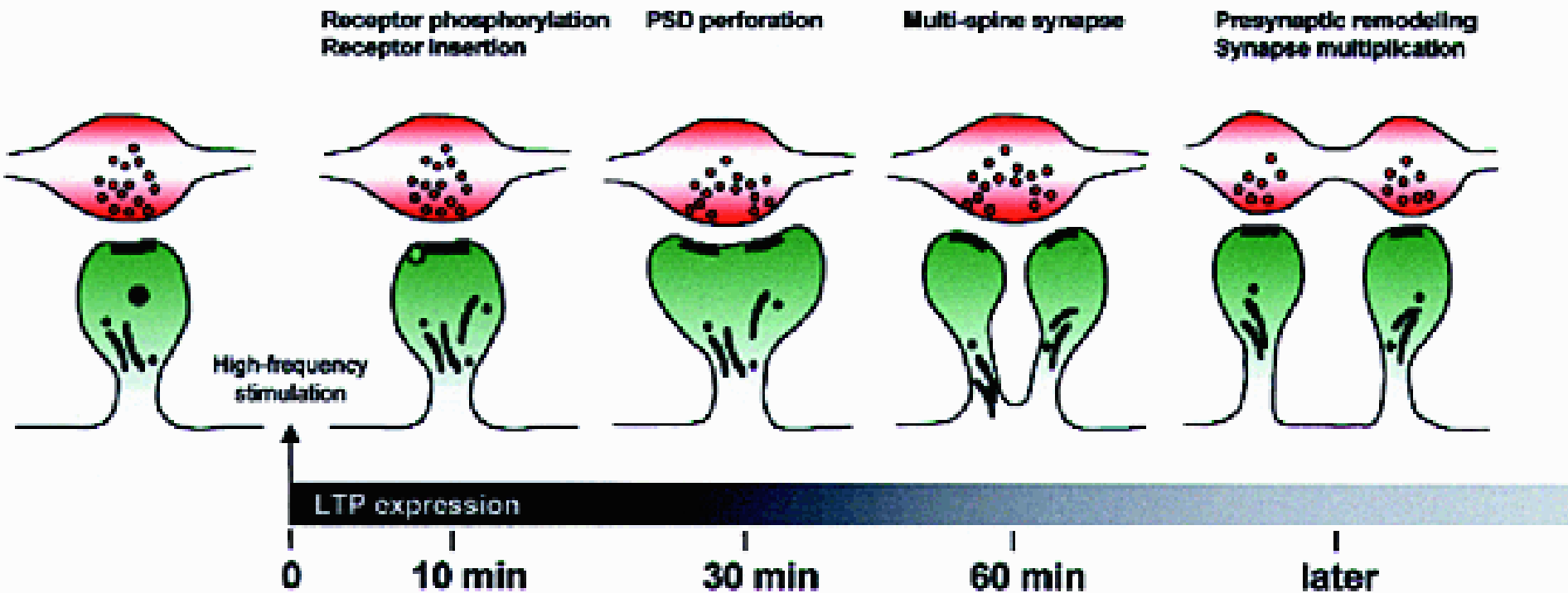
(b) Induction of LTP

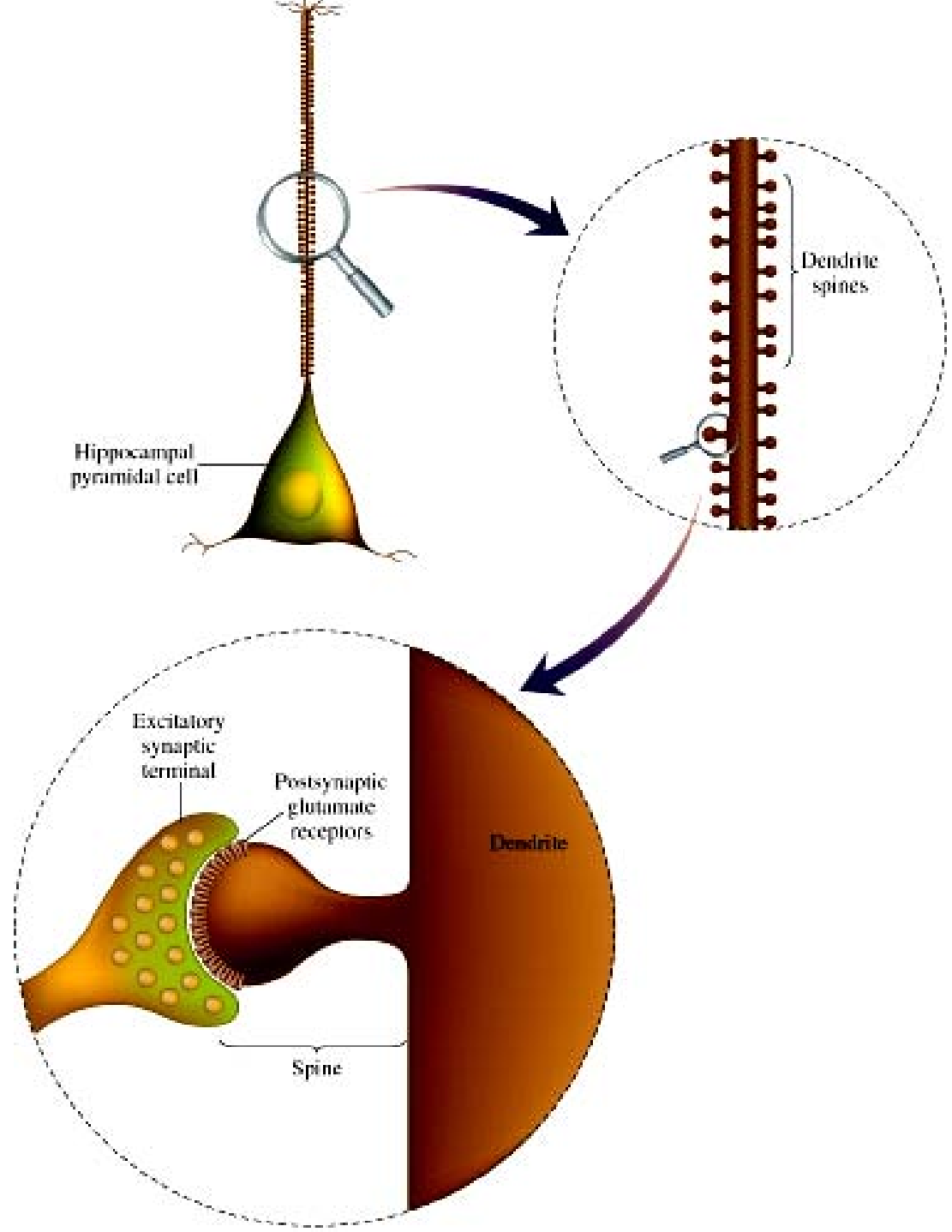
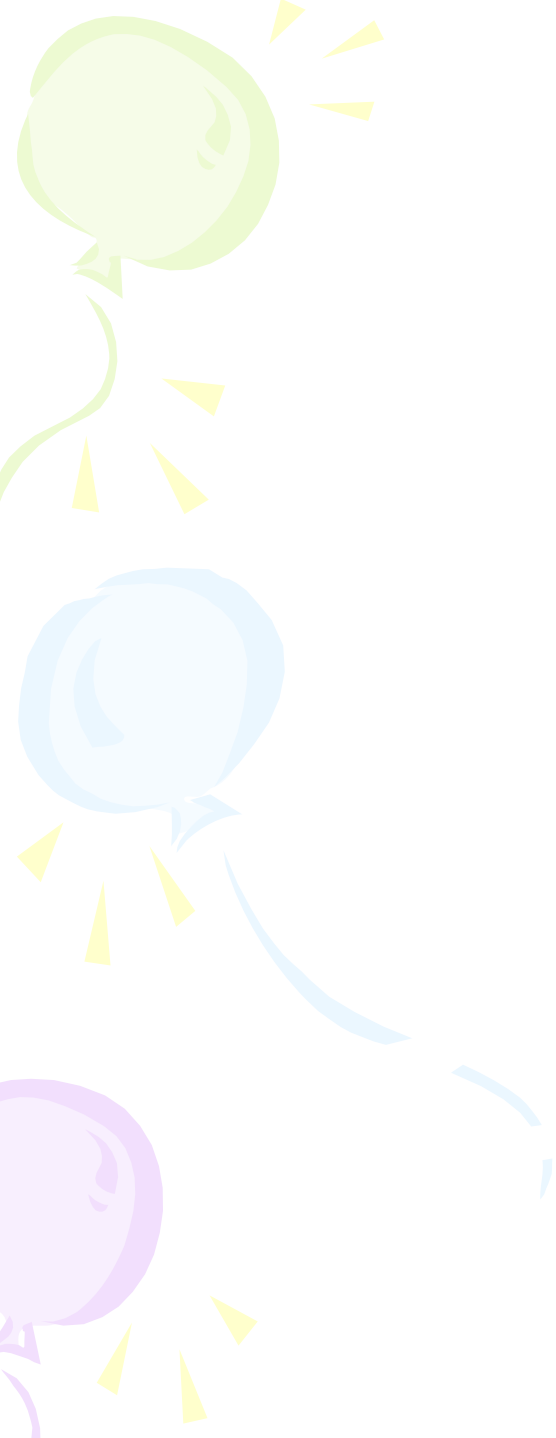


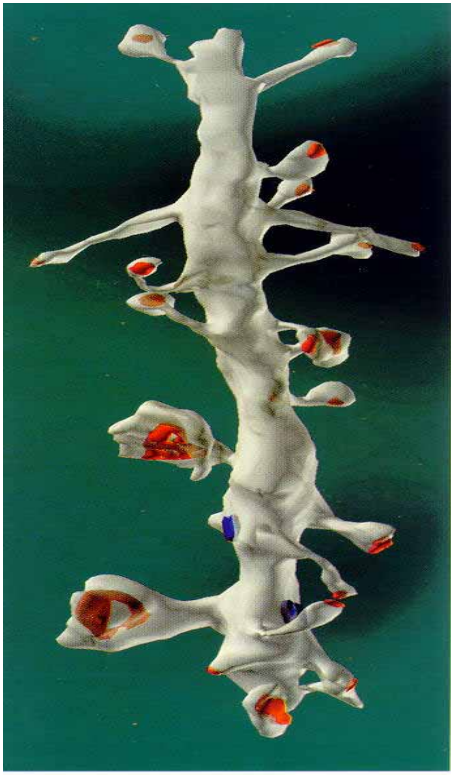
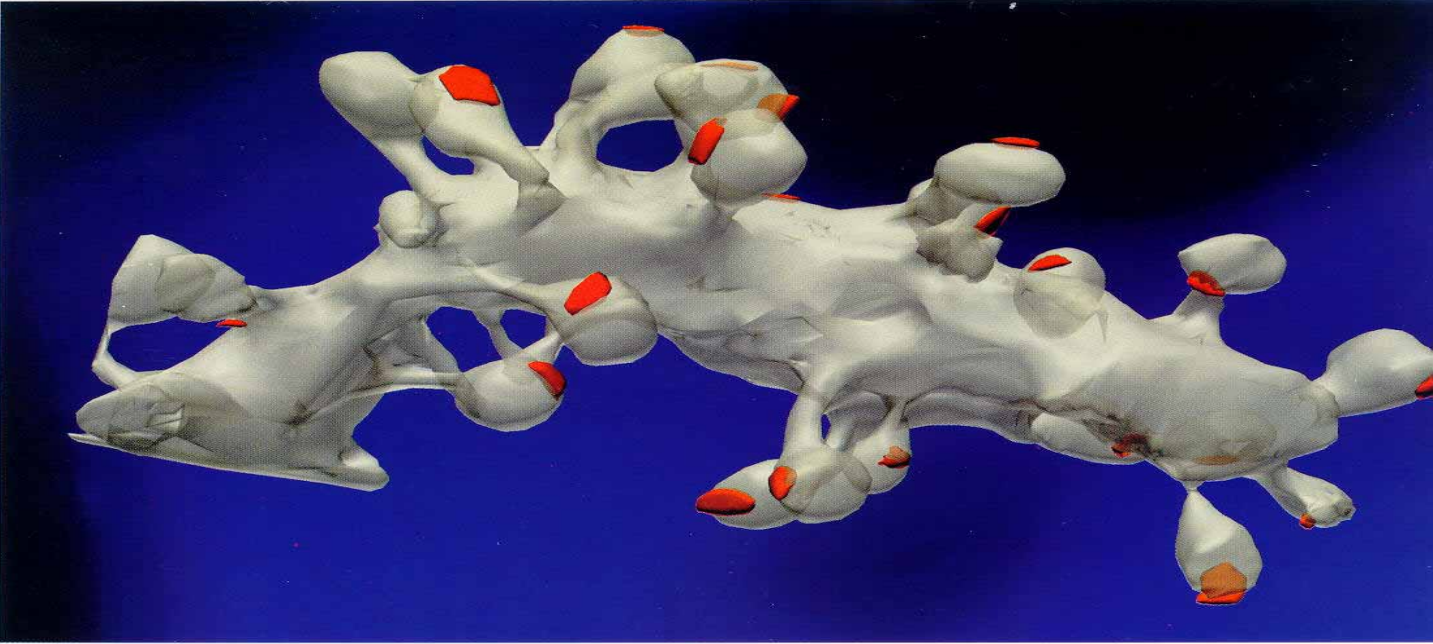
(c) Enhanced synapse, after induction of LTP



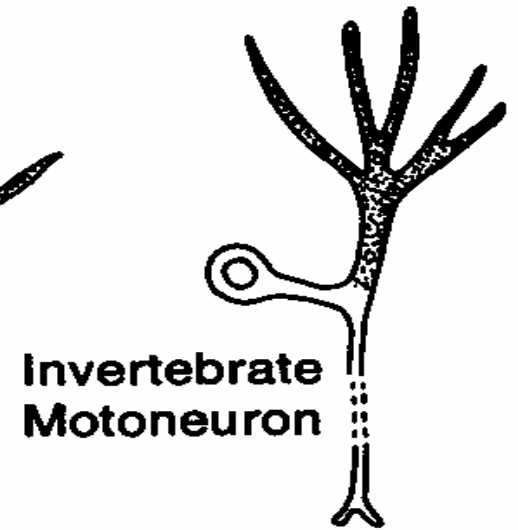
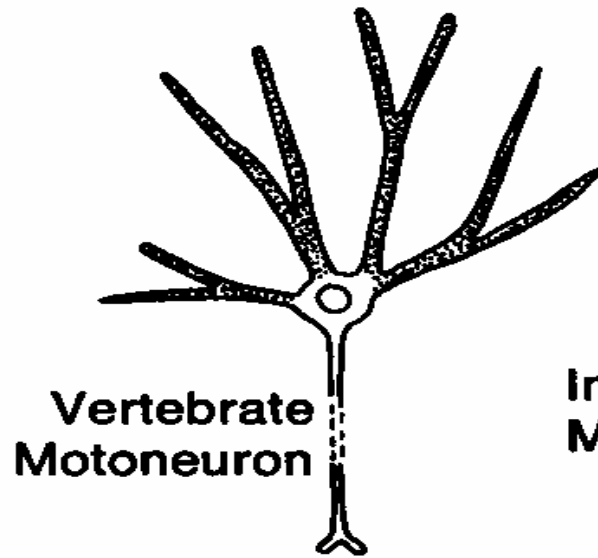
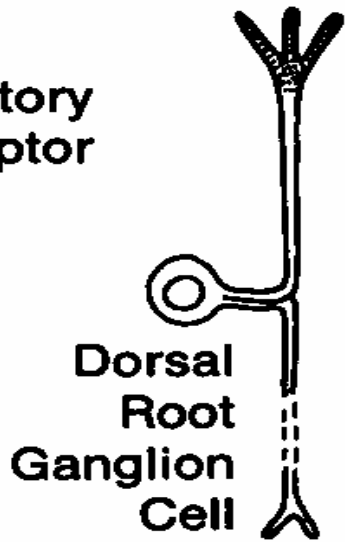
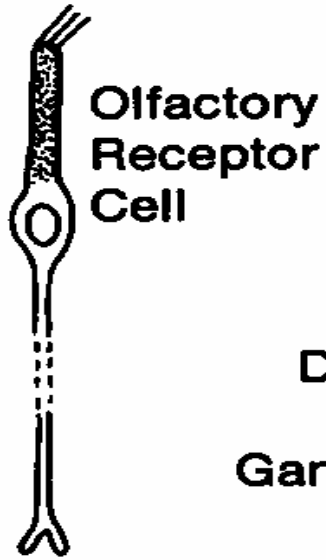
# Přestavba pre i postsynaptické části synapsí







## A. PROJECTION NEURONS



## B. INTRINSIC NEURONS

