

# ŠÍŘENÍ SIGNÁLŮ A SYNAPSE



# Šíření signálů a synapse

Synapse, místa přerušení elektrického vedení.

AP a místní potenciály.

Zpomalení, převod na chemickou řeč.

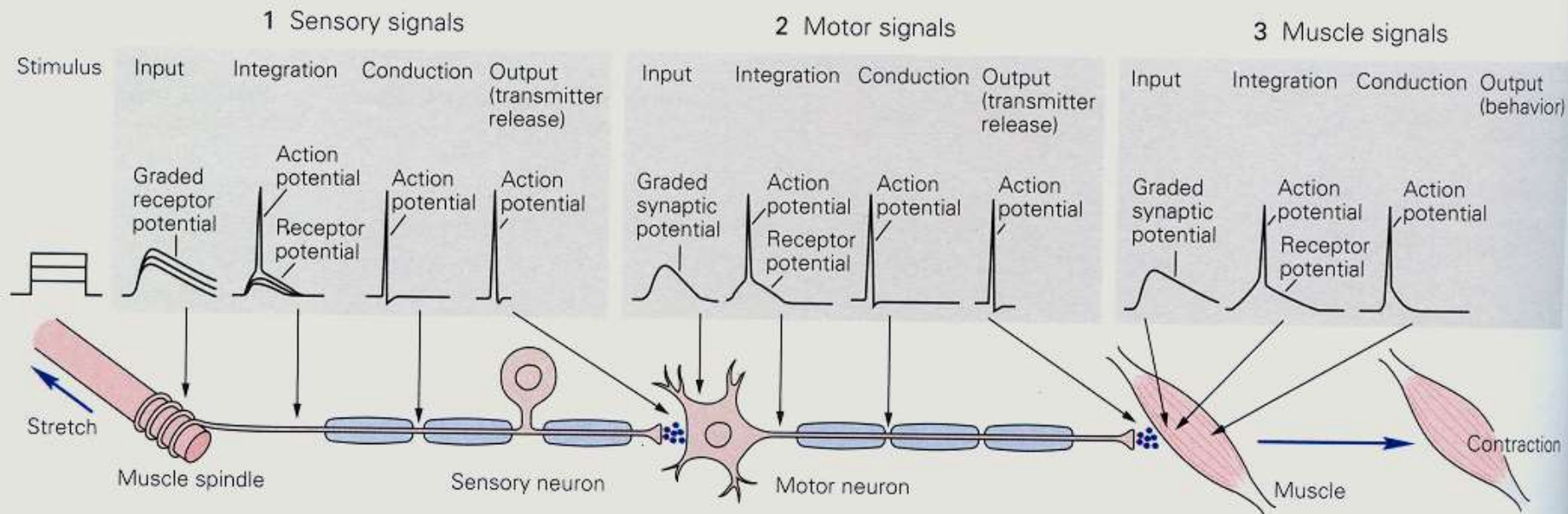
Neurony tedy nekomunikují pouze AP, ale i chemicky.

Obecná citlivost neuronů i na chemickou modulaci.

Existuje i mimosynaptický přenos - informační polévka.

Prostor pro zpracování informací.

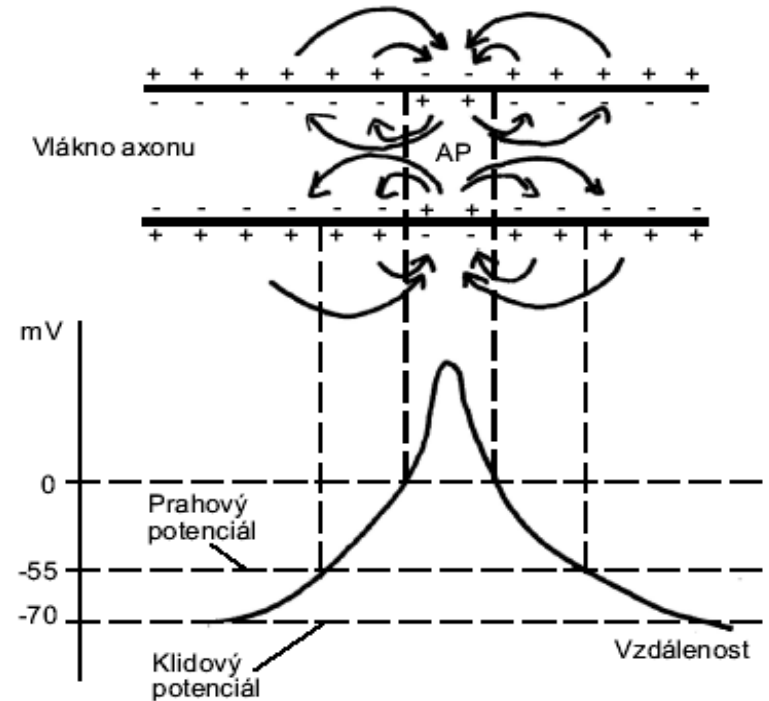
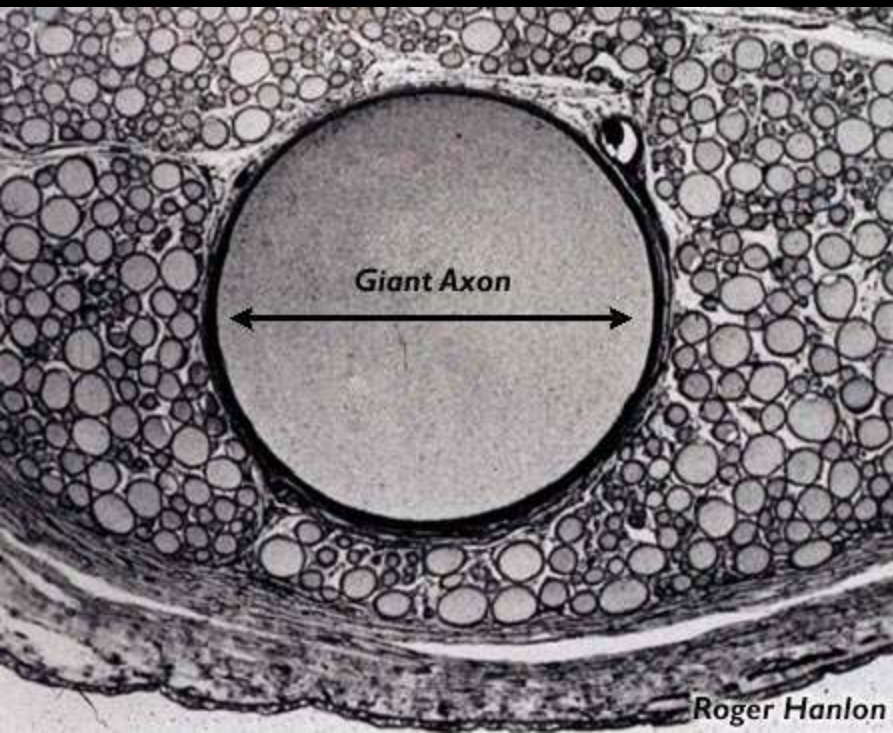
Plasticita a paměť





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.

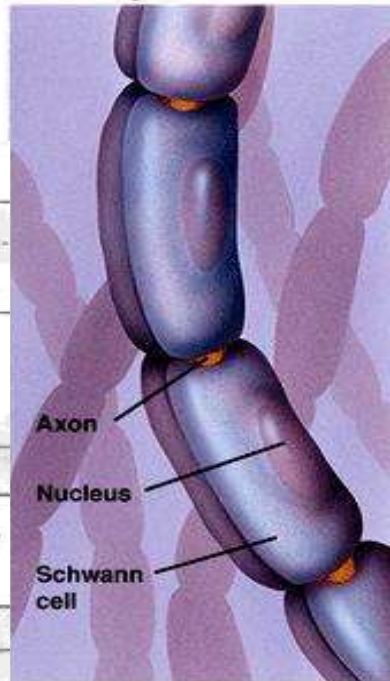


Propagace, voltage clamp

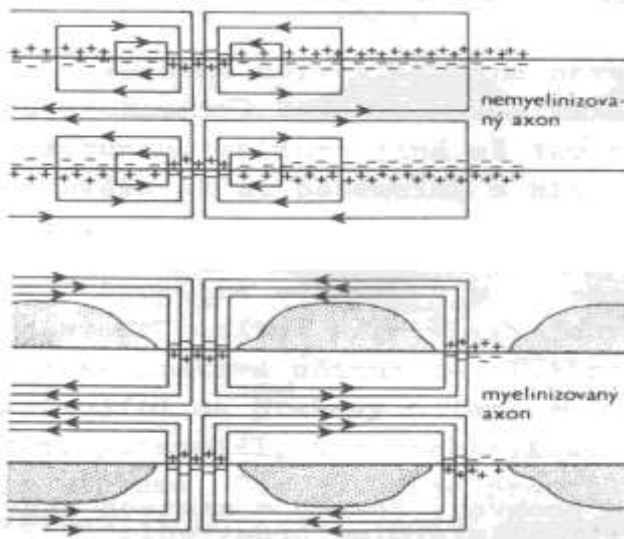
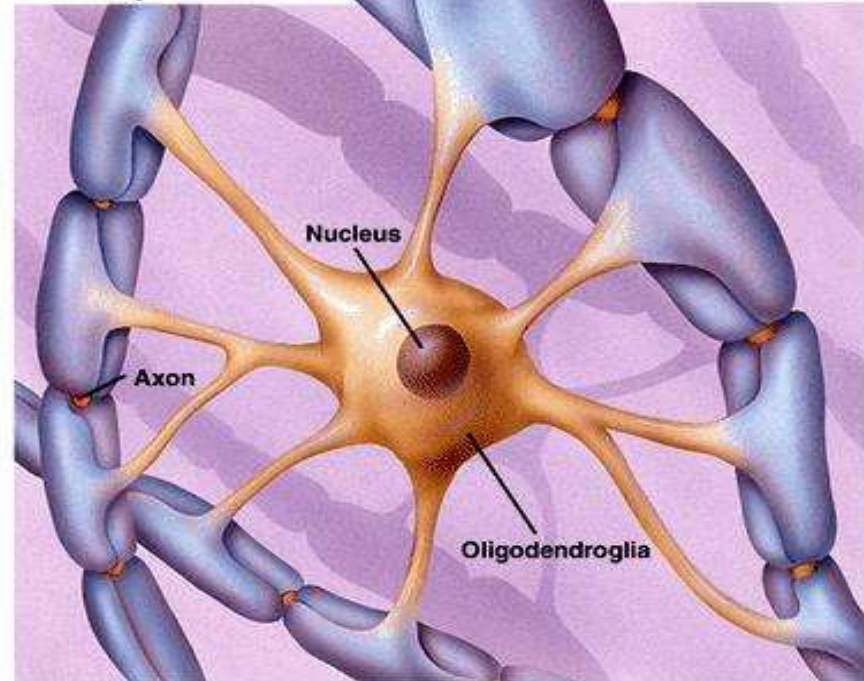
nemyelinizovaný  
myelinizovaný

## ► Myelination of PNS and CNS Axons

Myelination in the Peripheral Nervous System



Myelination in the Central Nervous System

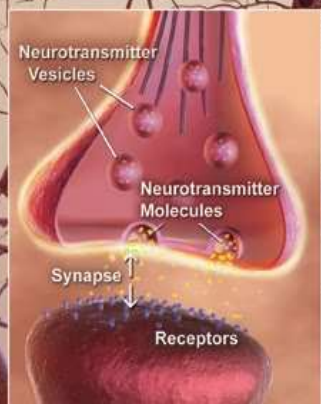


Šíření podél membrány.

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.

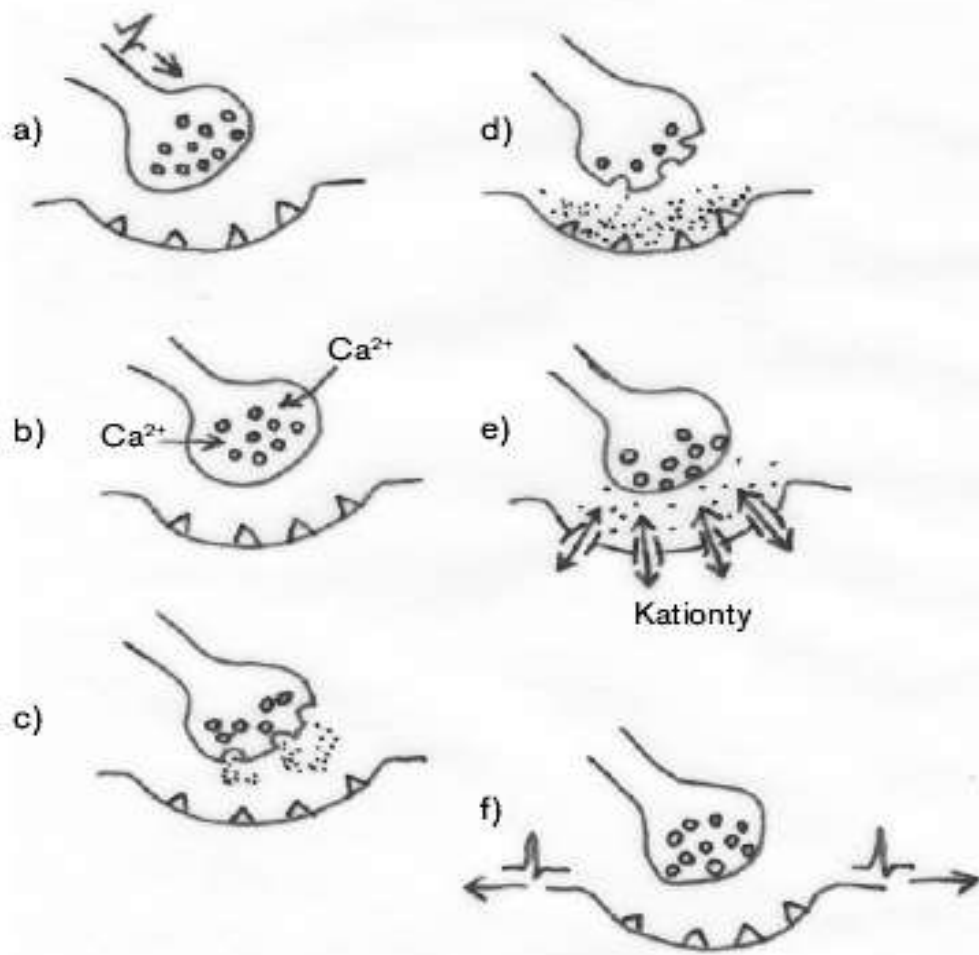
# Synapse



Axons

Dendrites

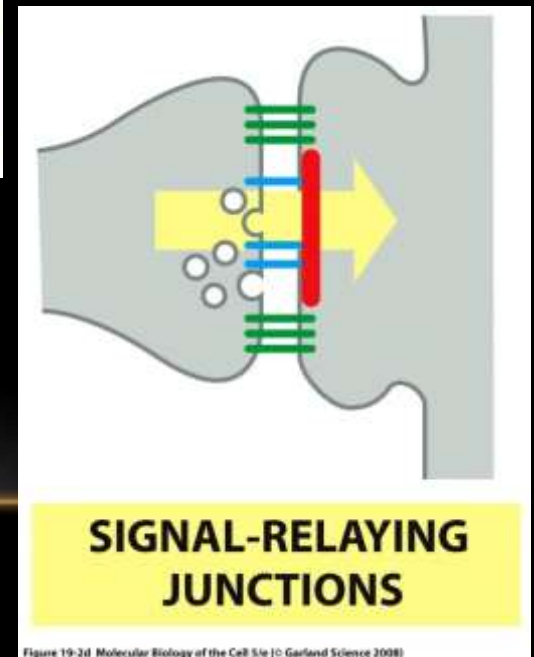
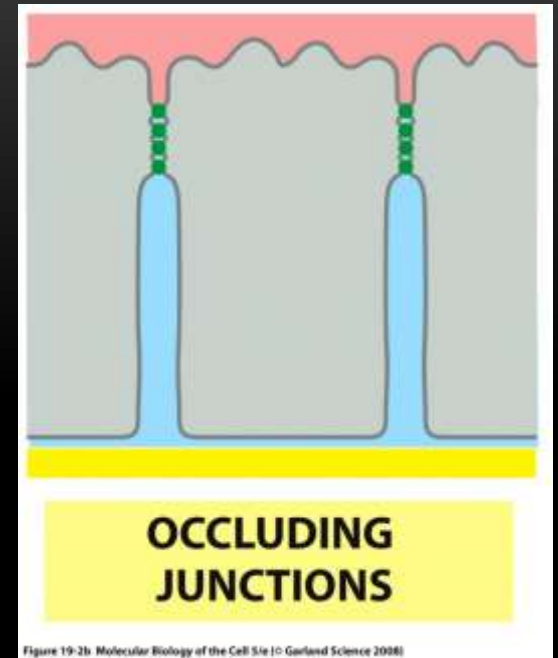
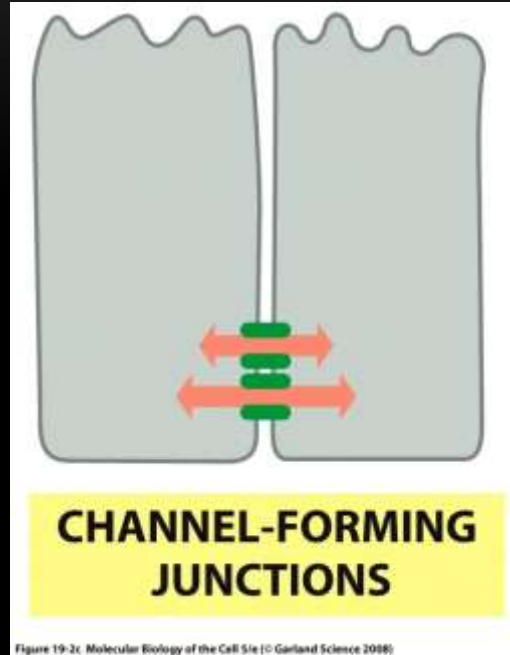
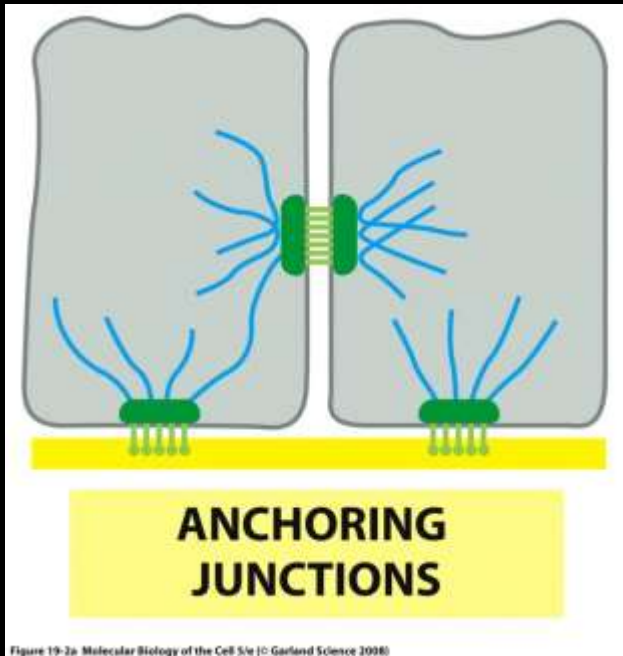
Neuron



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  $Ca^{2+}$  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 spoju



# 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**

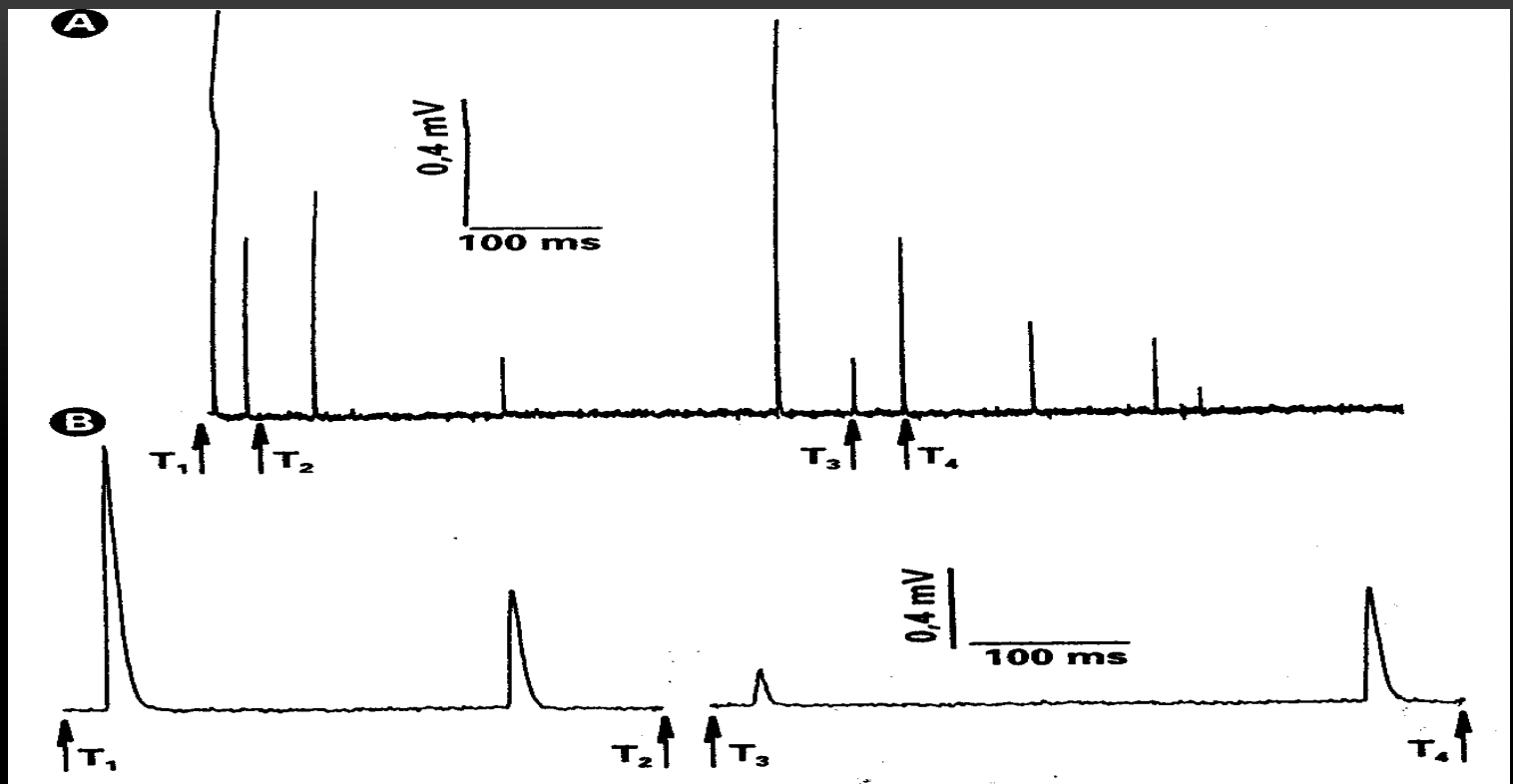
1/3 of the prize

USA

National Institutes of Health  
Bethesda, MD, USA

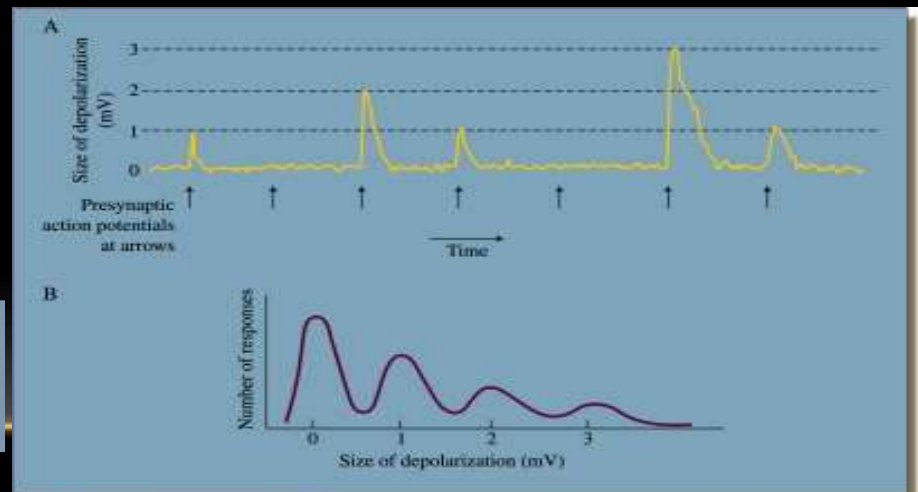
b. 1912  
d. 2004



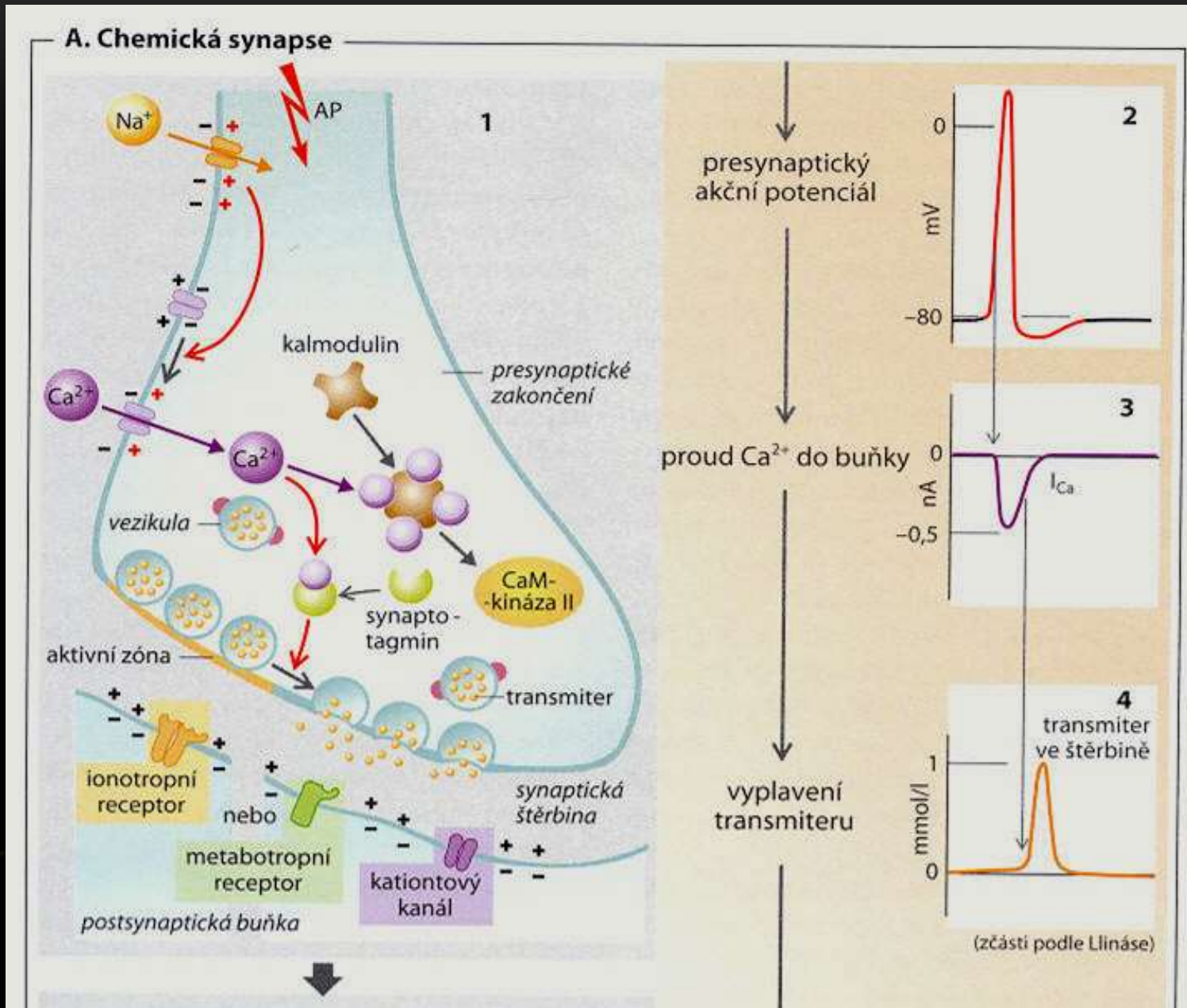


Sir Bernard Katz, 1970  
Kvantovaný přenos

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.

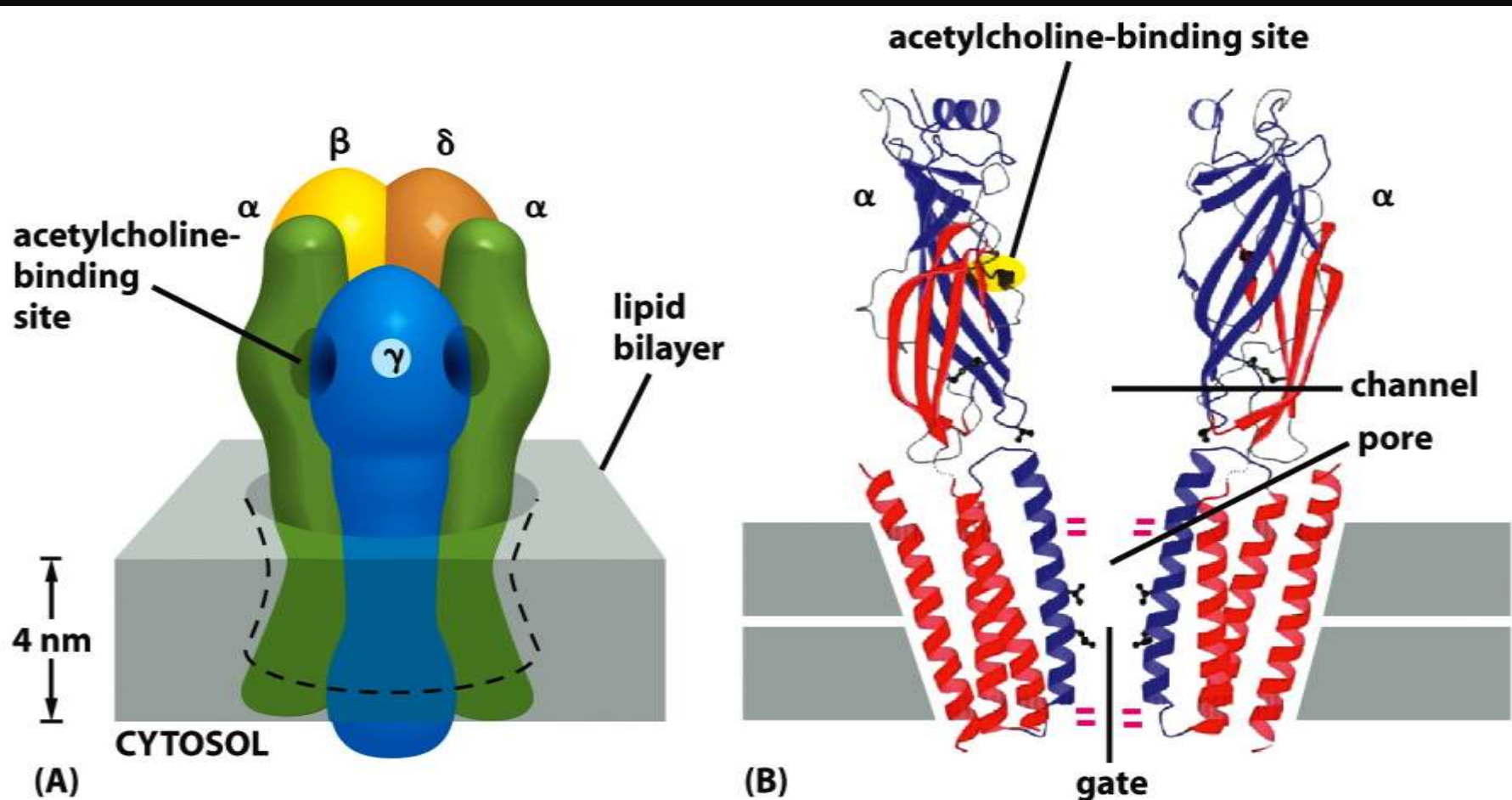
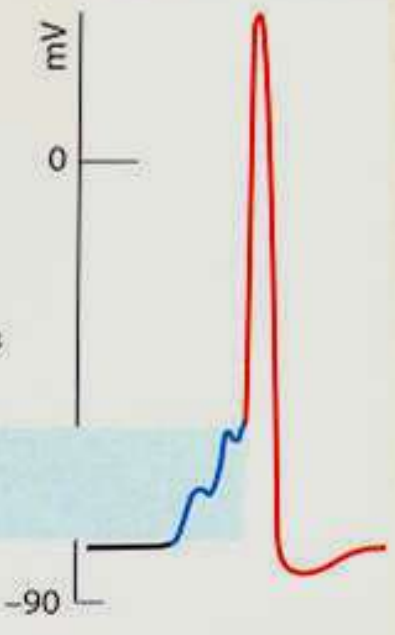
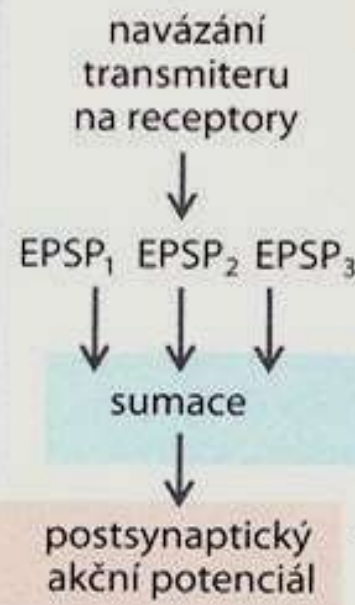
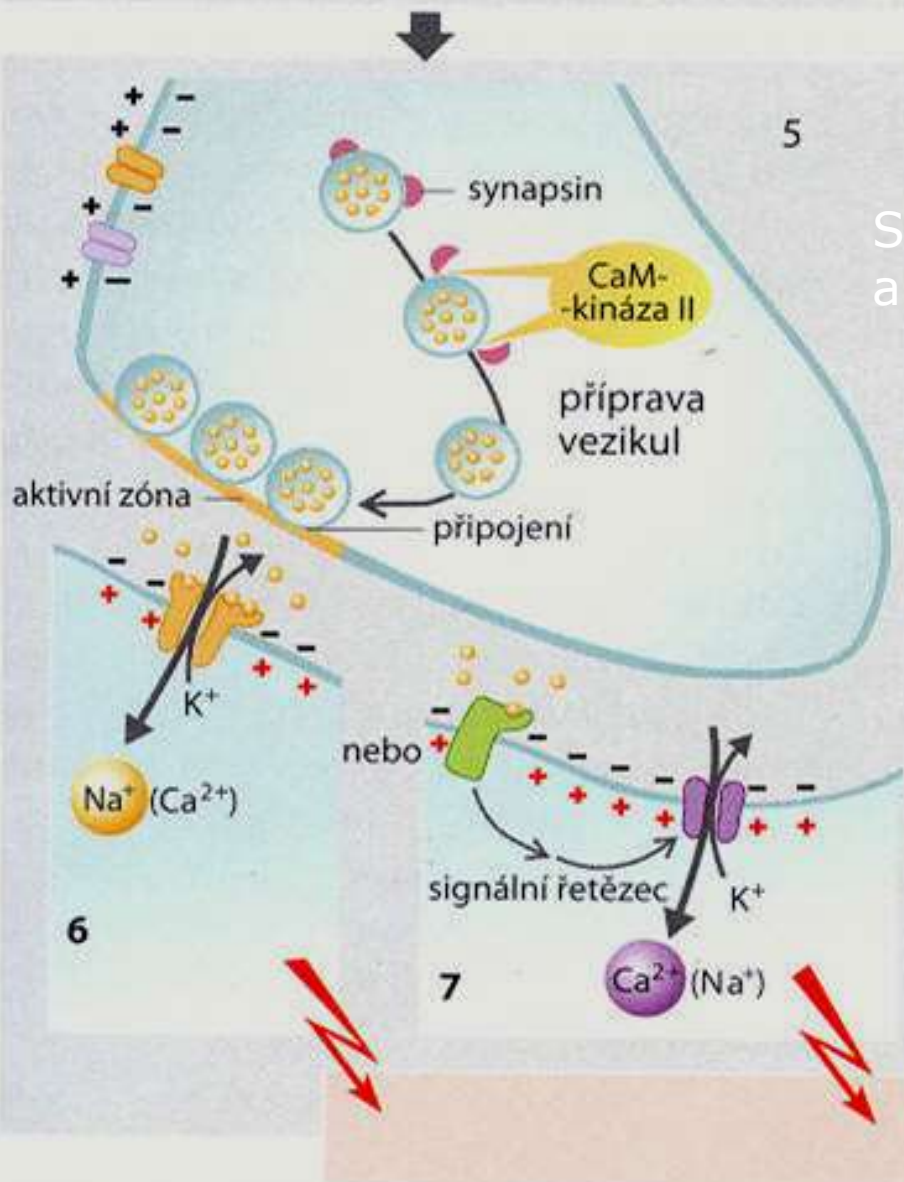


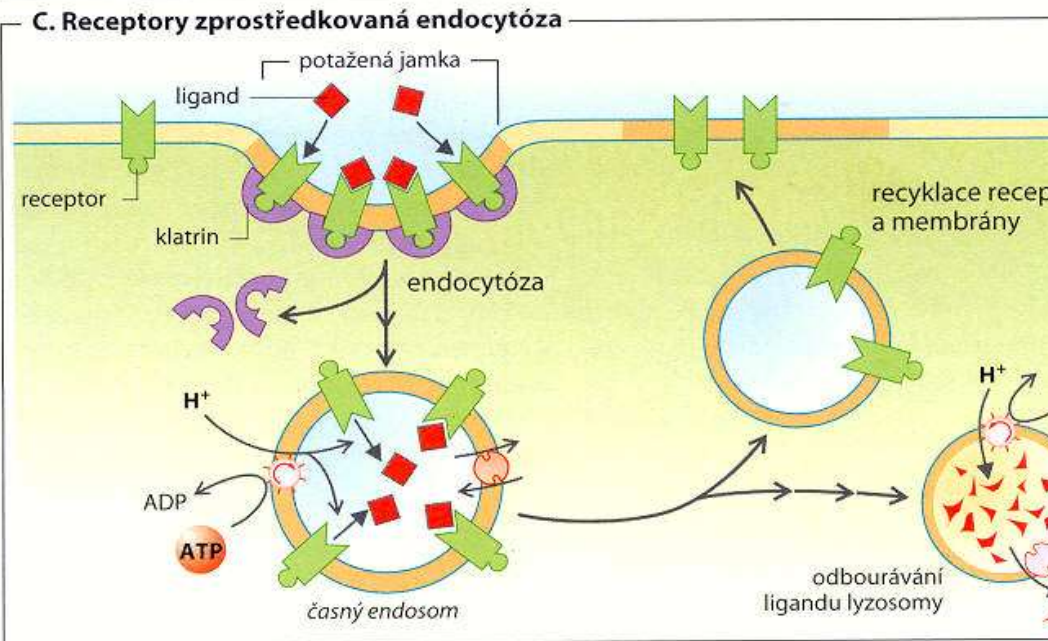
Figure 11-38 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

Synapsin = znovuhromadění v aktivní zóně

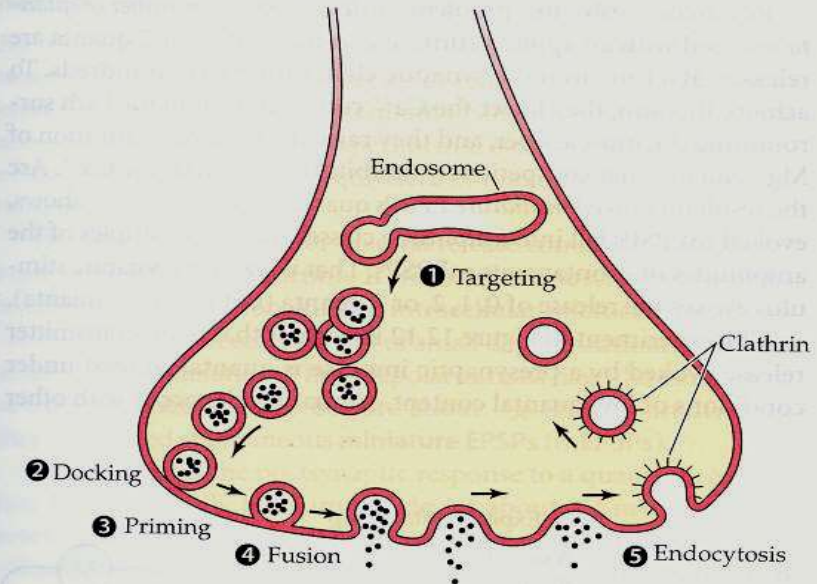


(viz tab. B)

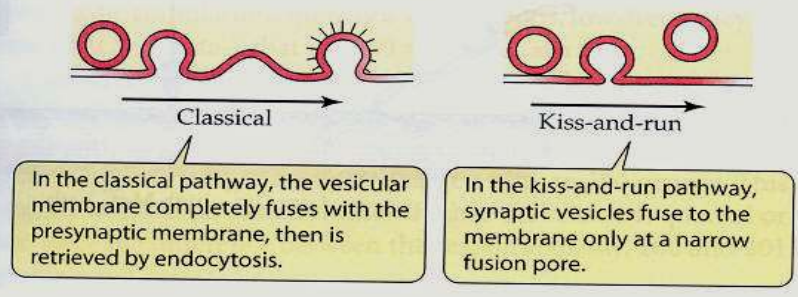
# Coatmer clathrin nutný pro udržení tvaru vesikulu



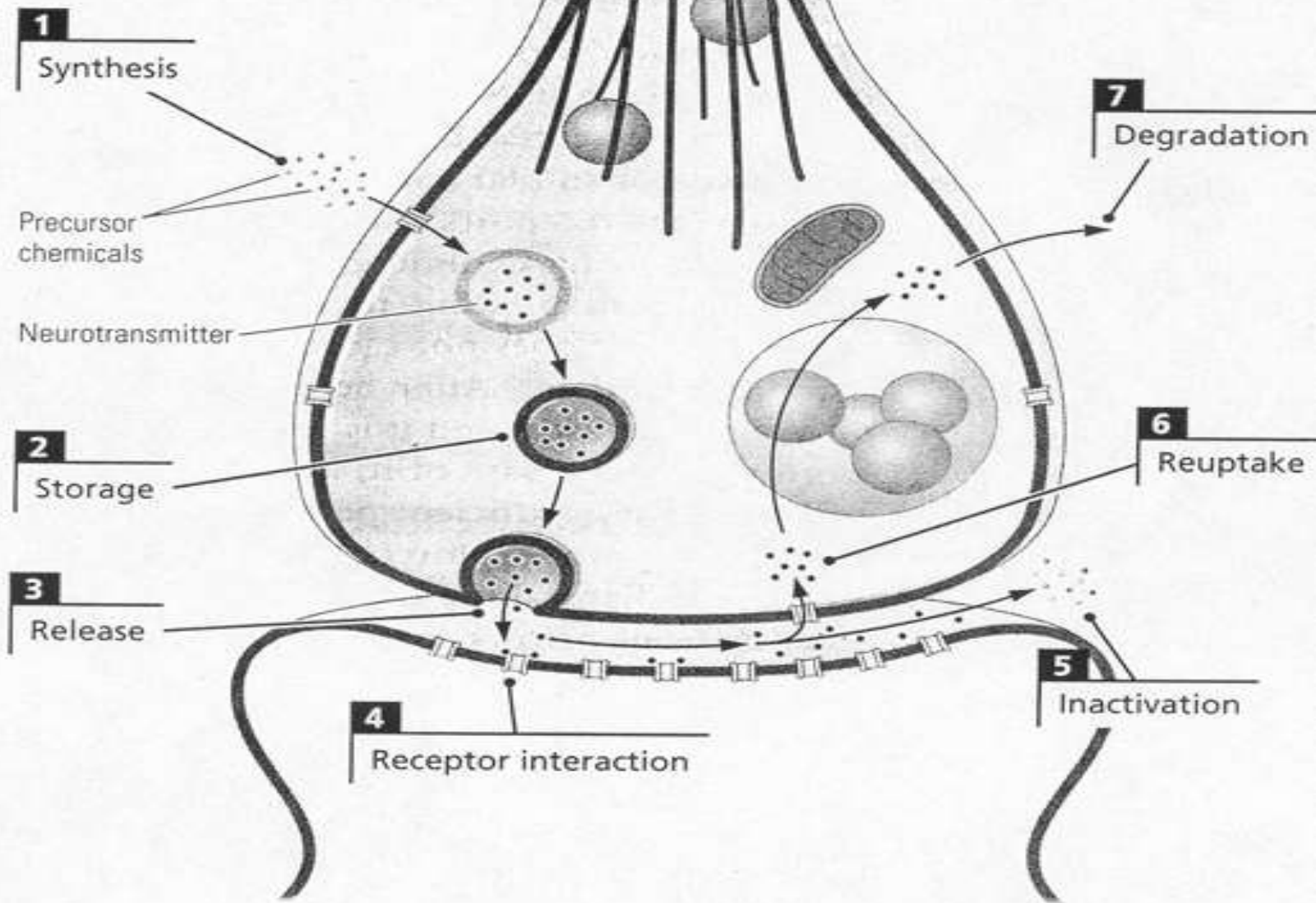
(a) Overview of vesicle recycling



(b) Retrieval of the vesicular membrane



# Finální syntéza v knoflíku nebo v těle neuronu – axonální transport



Místní recyklace vesikul je rychlejší než transport z Golgiho a. Spolupráce endosomu a vesikulu.

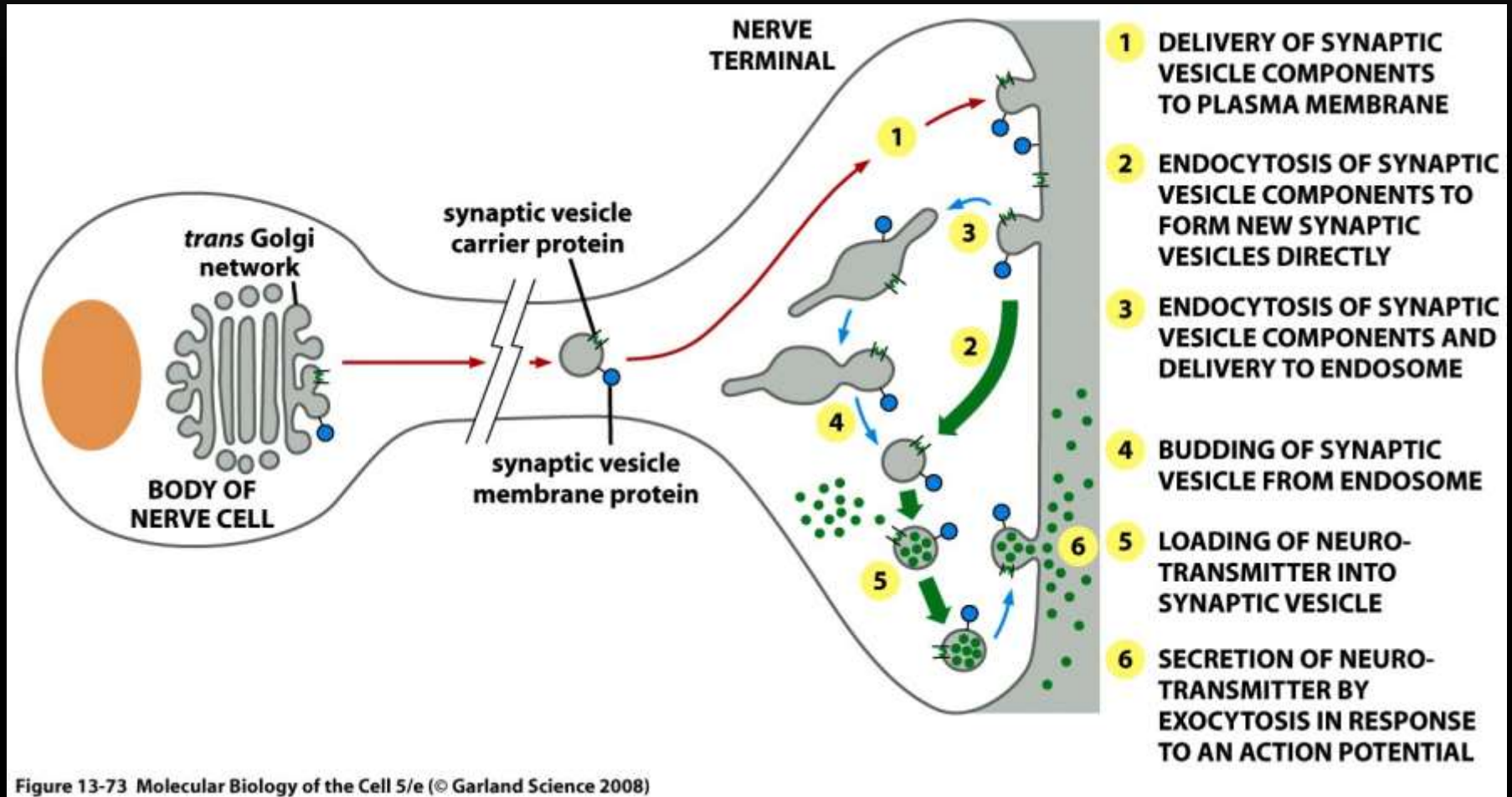


Figure 13-73 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

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

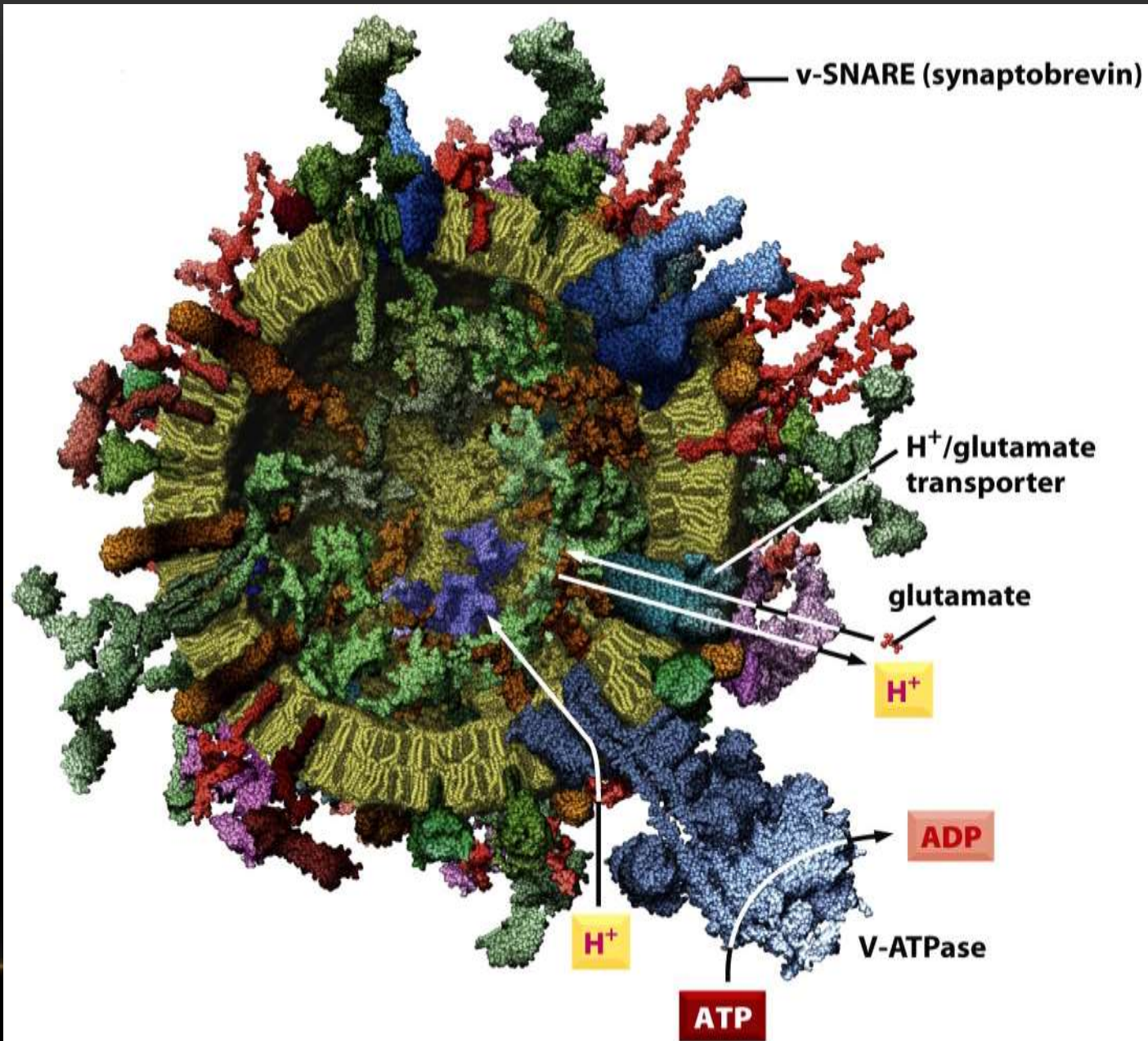
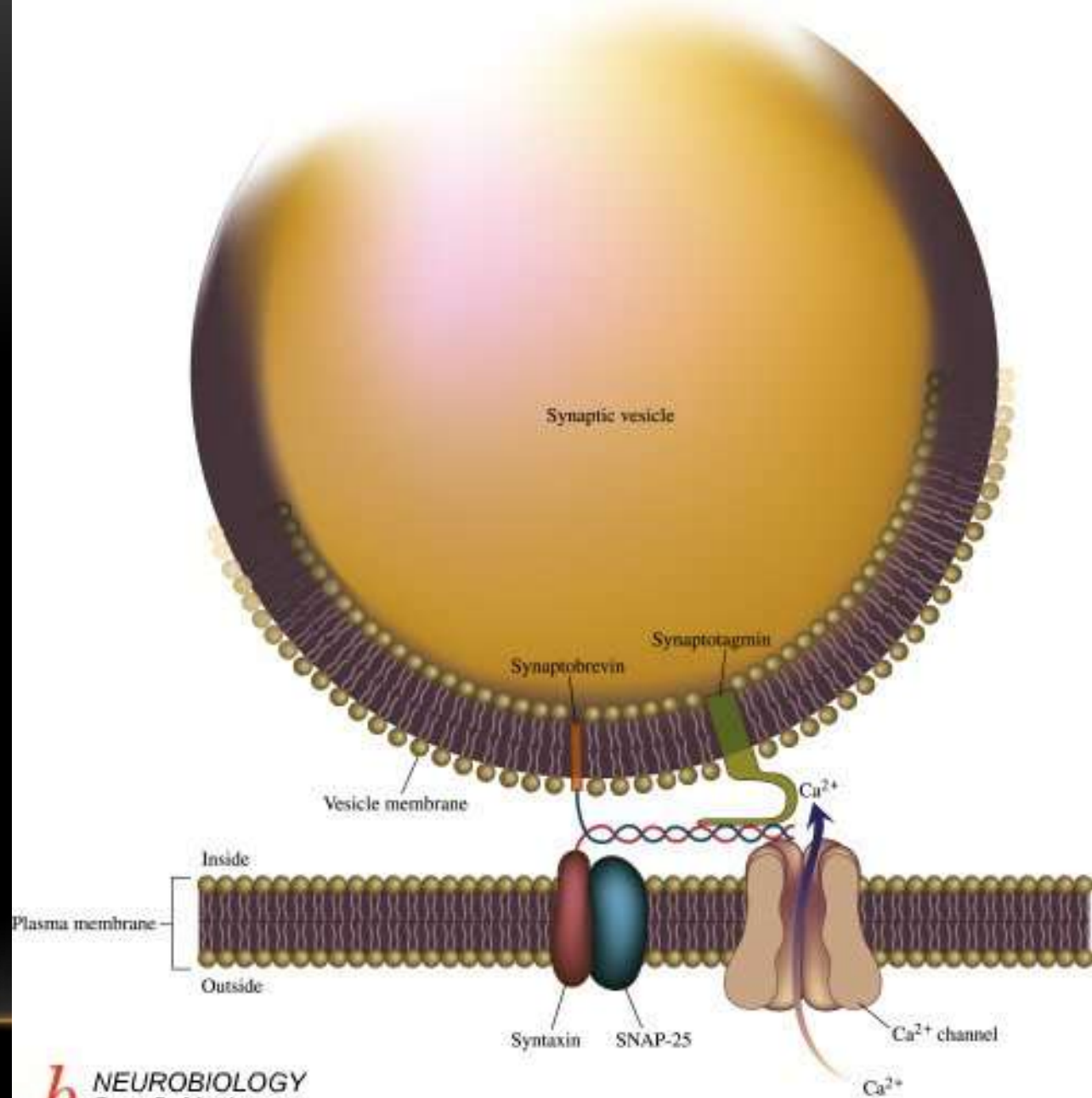


Figure 13-74 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

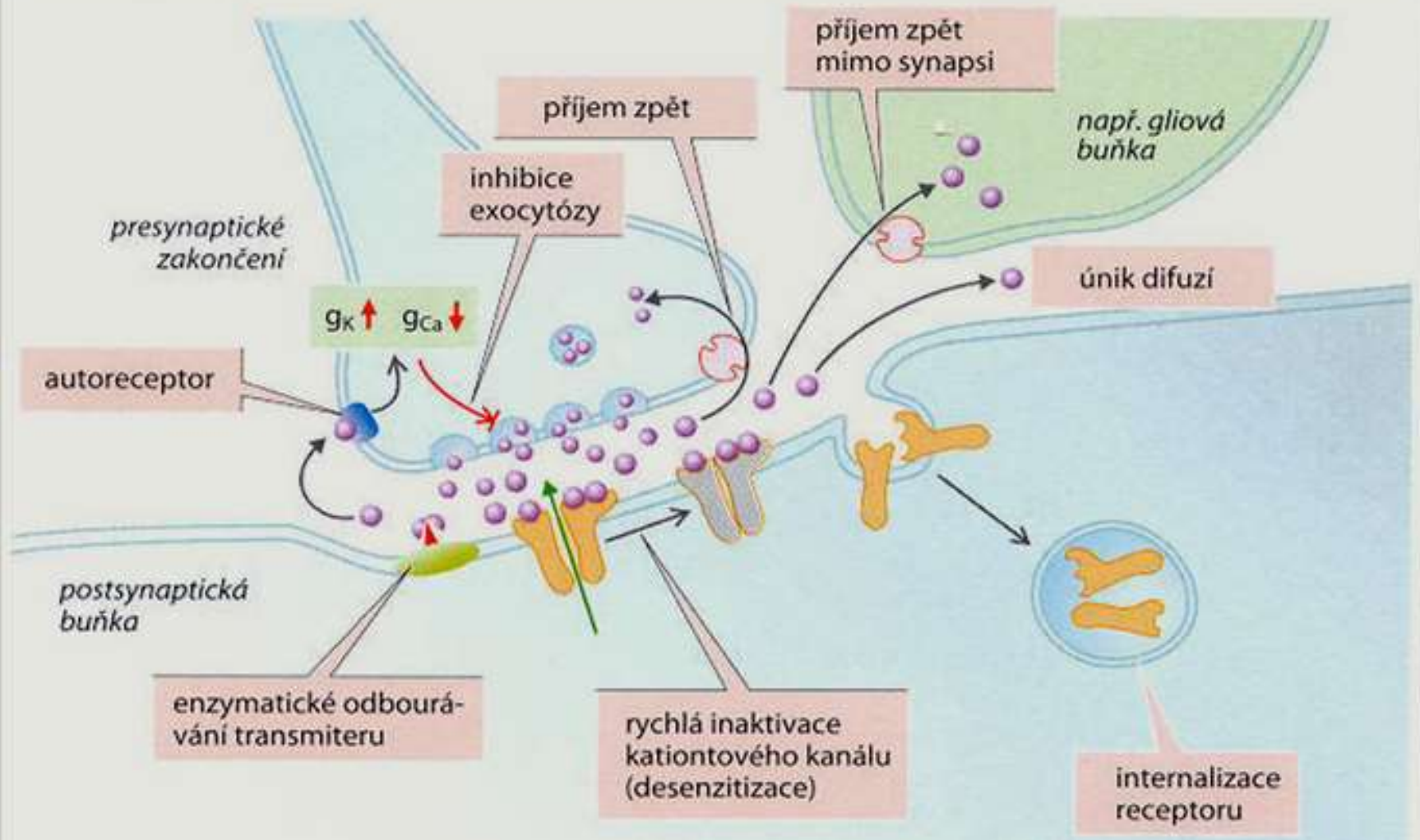


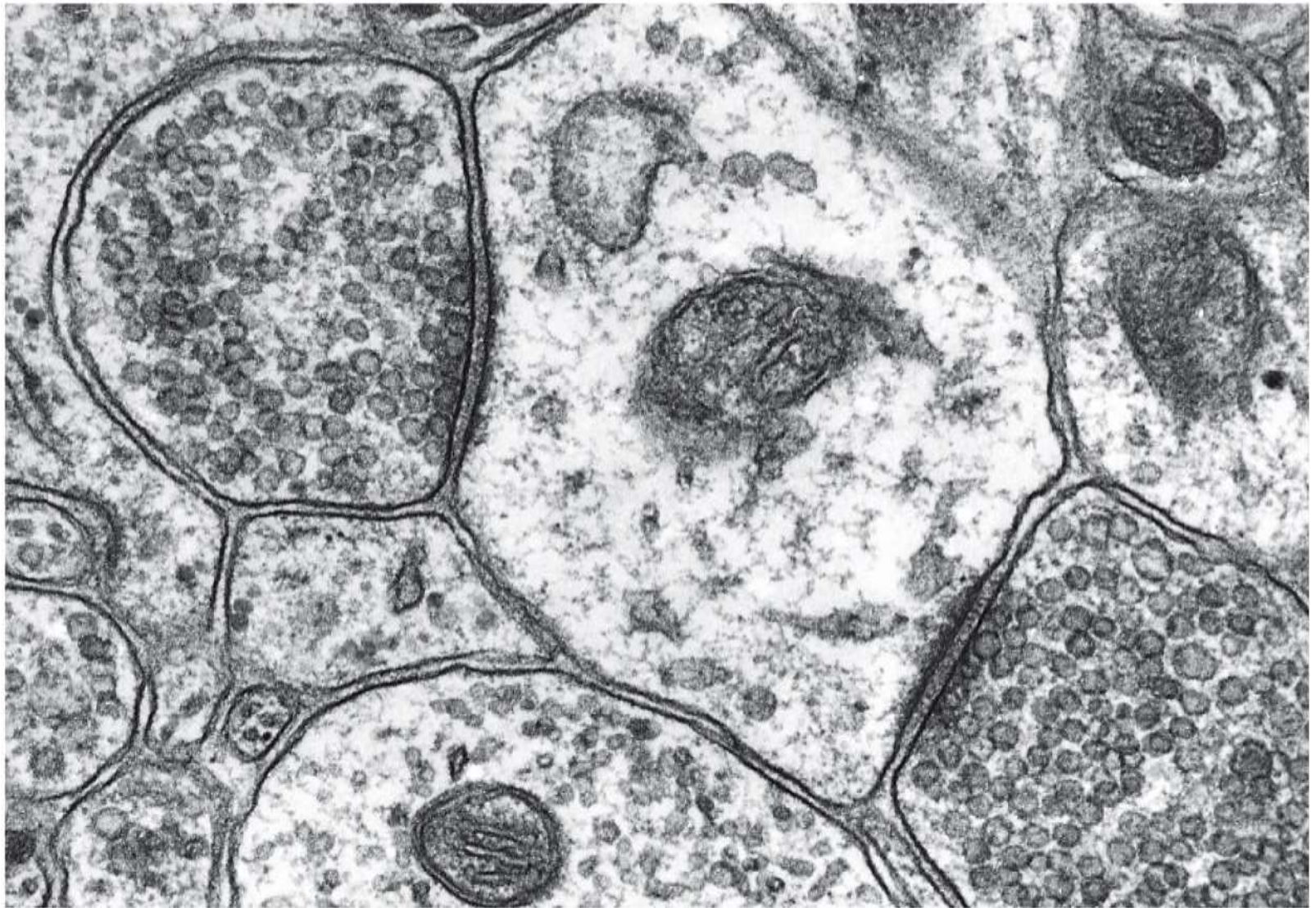
Ca se váže na synaptotagmin, Ten vyvolá interakci syntaxinu + SNAP 25 se synaptobrevinem = exocytóza.

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)

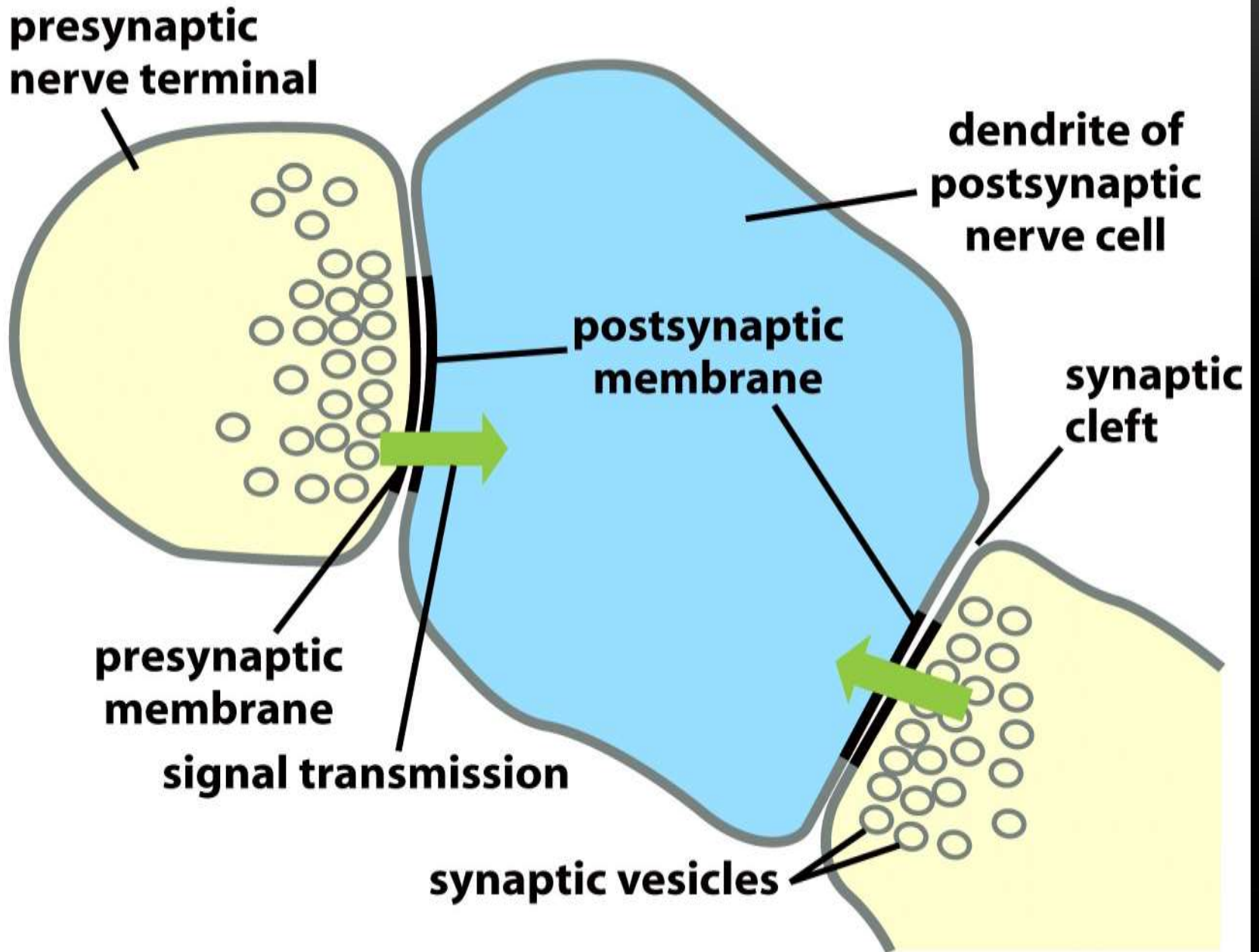


Figure 19-22b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

# Buněčný spoj s mnoha kotvami napojenými na „lešení“

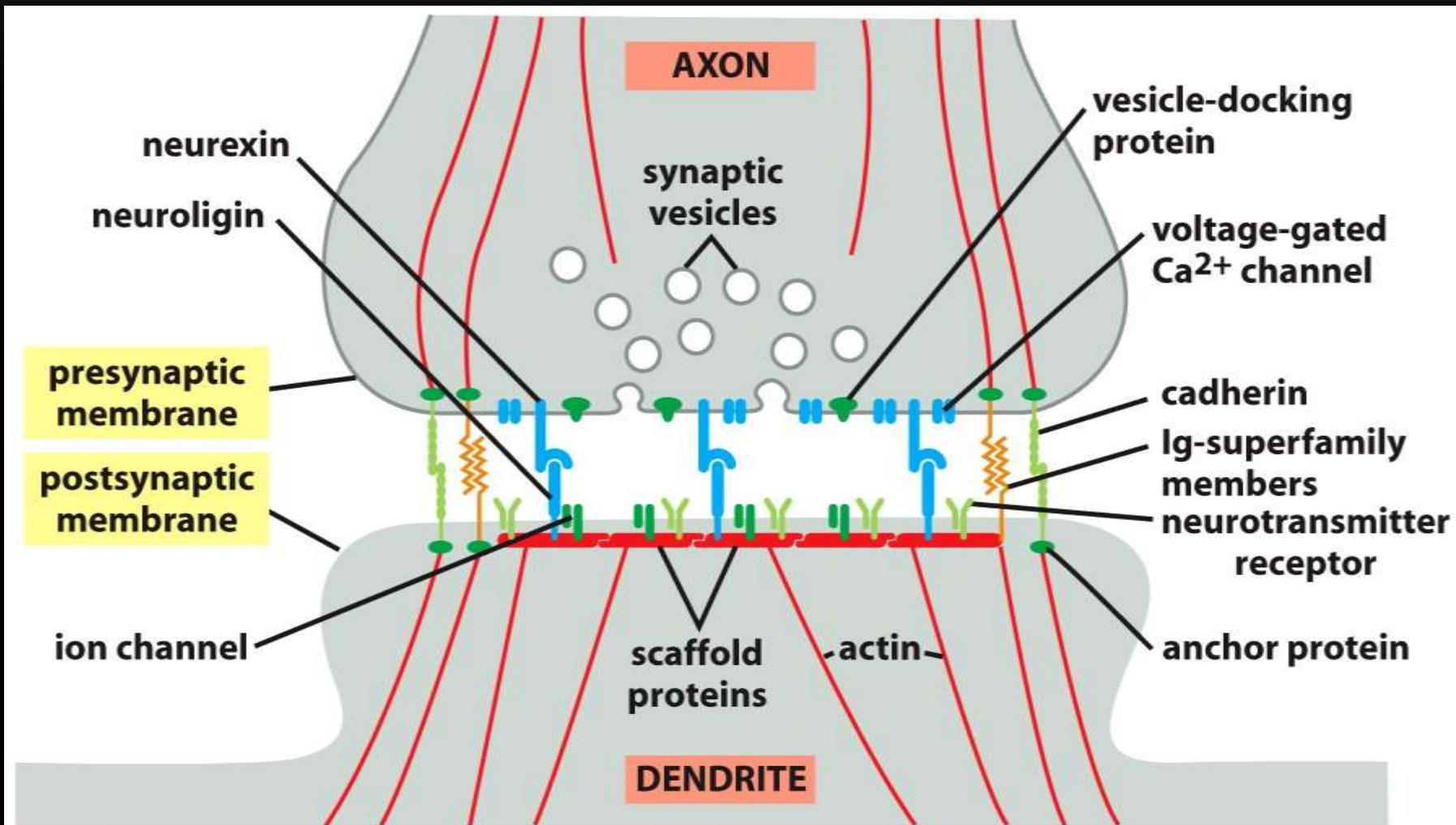


Figure 19-22c Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

# Postsynaptická strana - detail

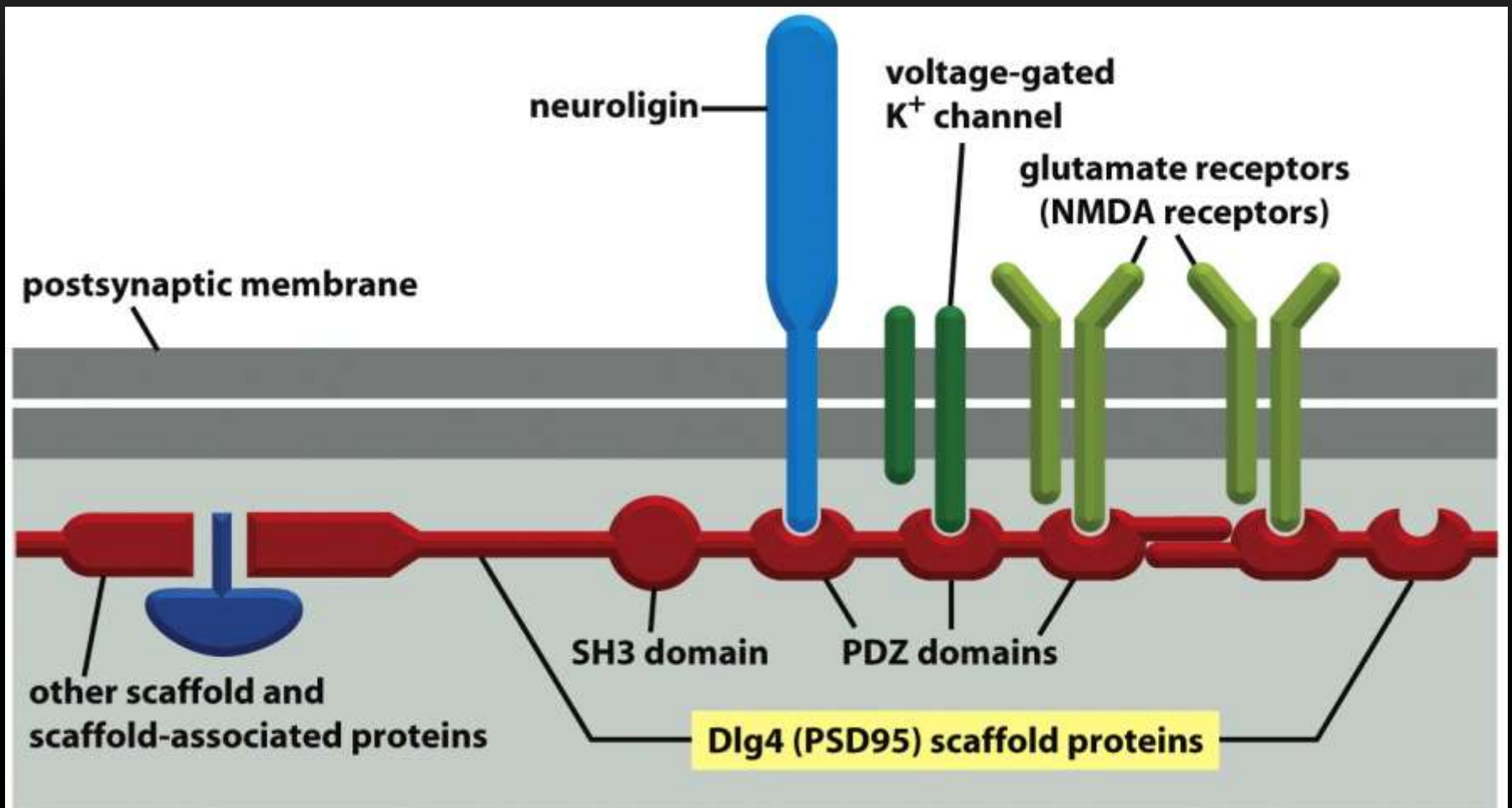
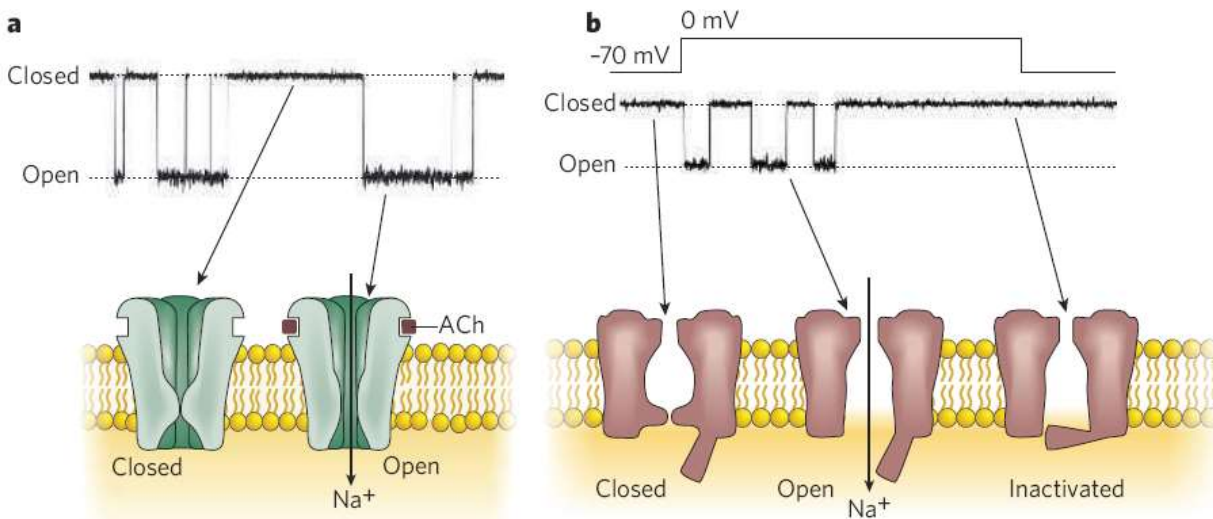


Figure 19-21 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

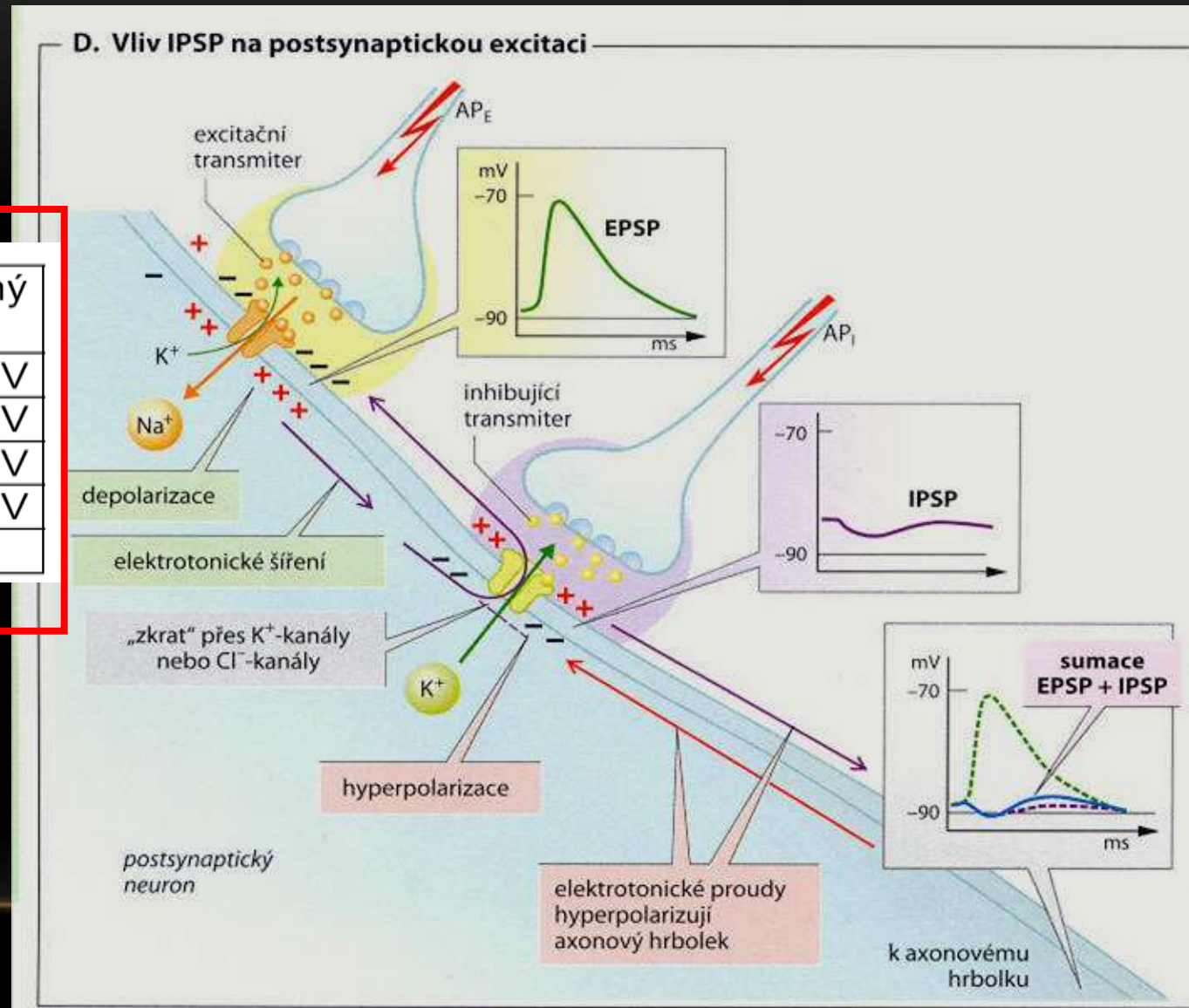


**Figure 1 | Molecular nanoswitches.** Schematics illustrating how ion channels open and close, with associated single-channel recordings. Opening and closing of the channel are random events, but the frequency with which they occur is influenced by, for example, ligand-binding (**a**) or transmembrane 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.

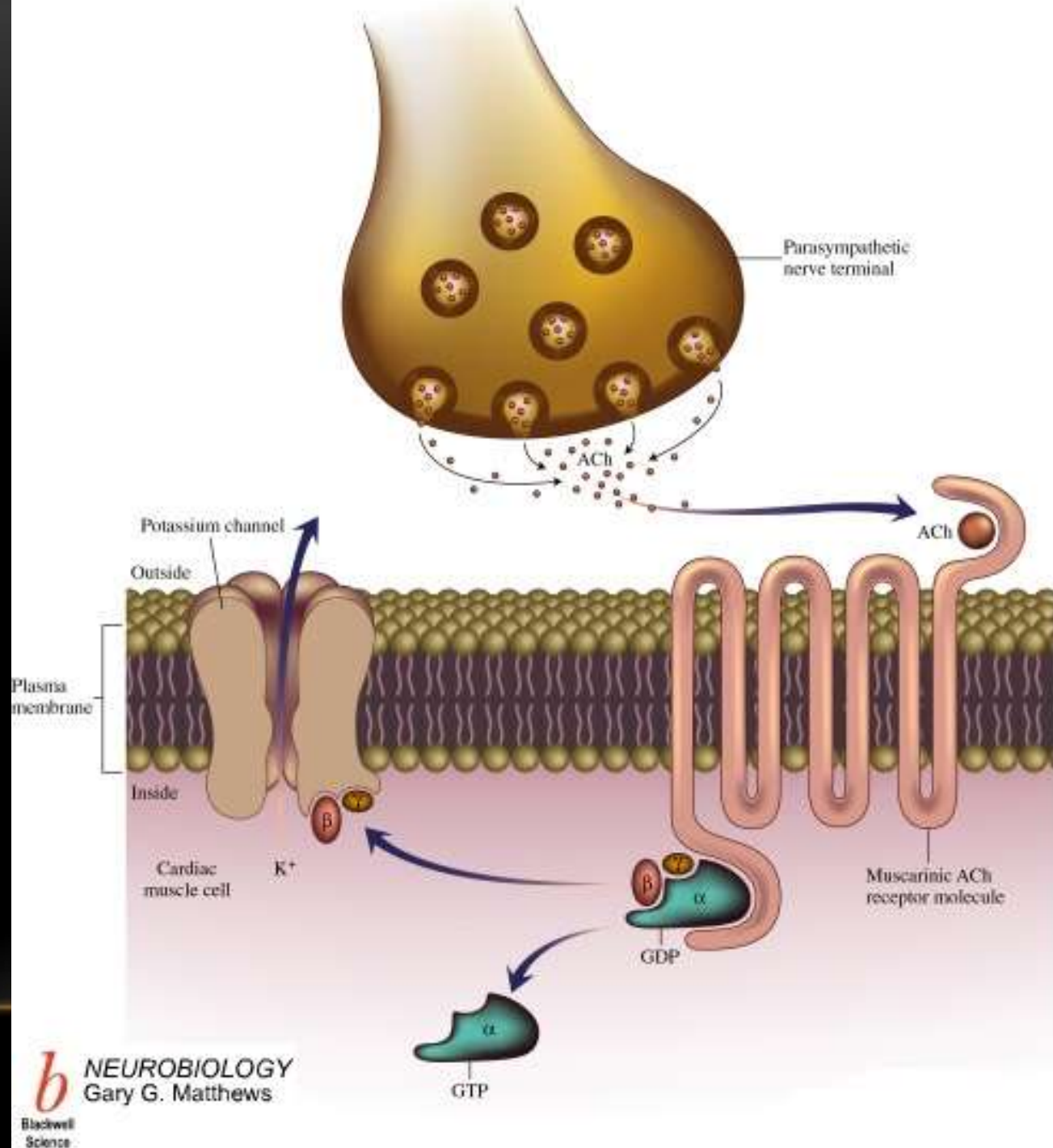
Iont	Rovnovážný potenciál
$\text{Na}^+$	+67 mV
$\text{K}^+$	-98 mV
$\text{Cl}^-$	-90 mV
volný $\text{Ca}^{2+}$	+129 mV
fixní aniont	





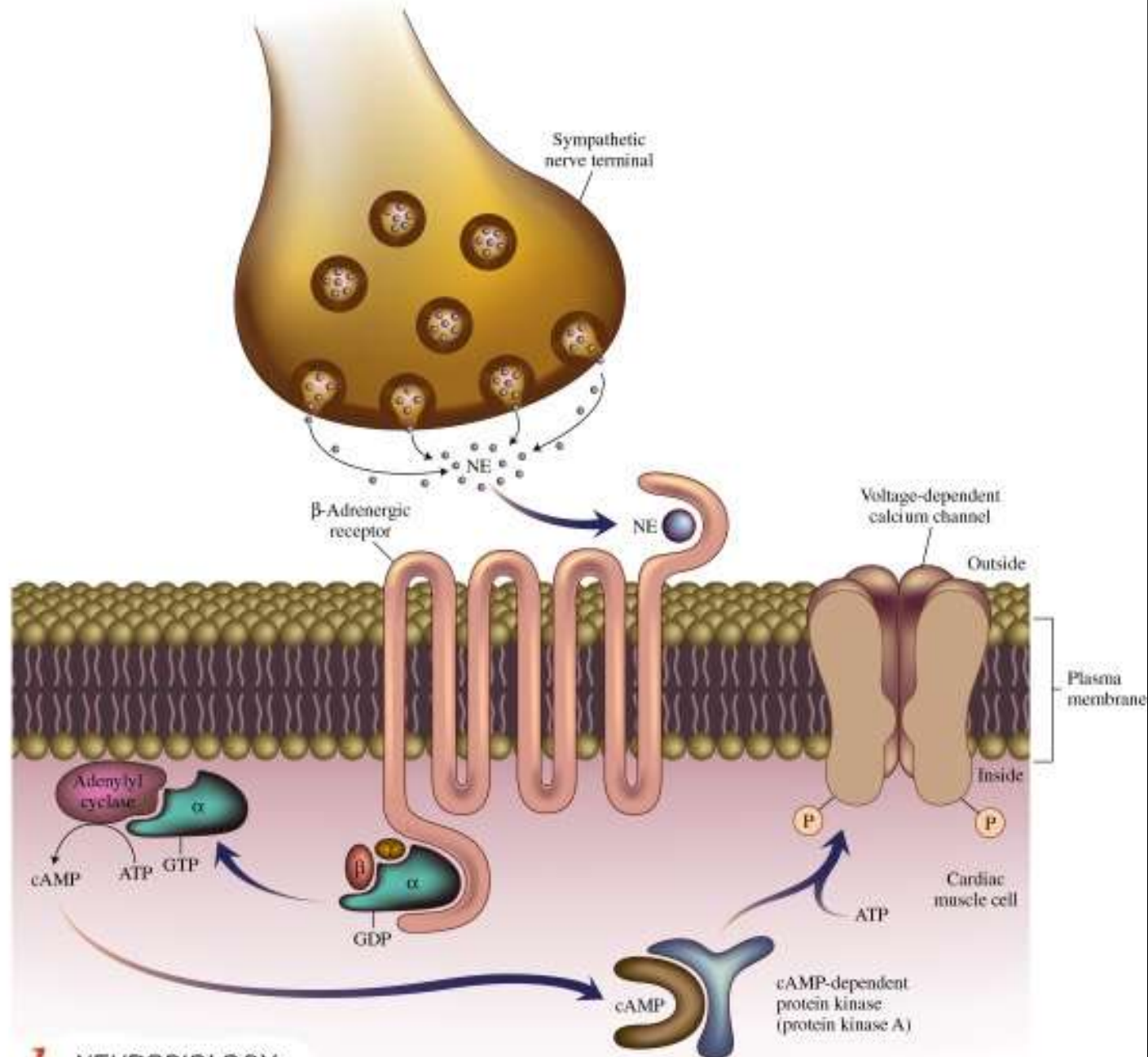
# Signalizace na postsynaptické straně

## Parasympatikus na myokardu



Signalizace na postsynaptické straně

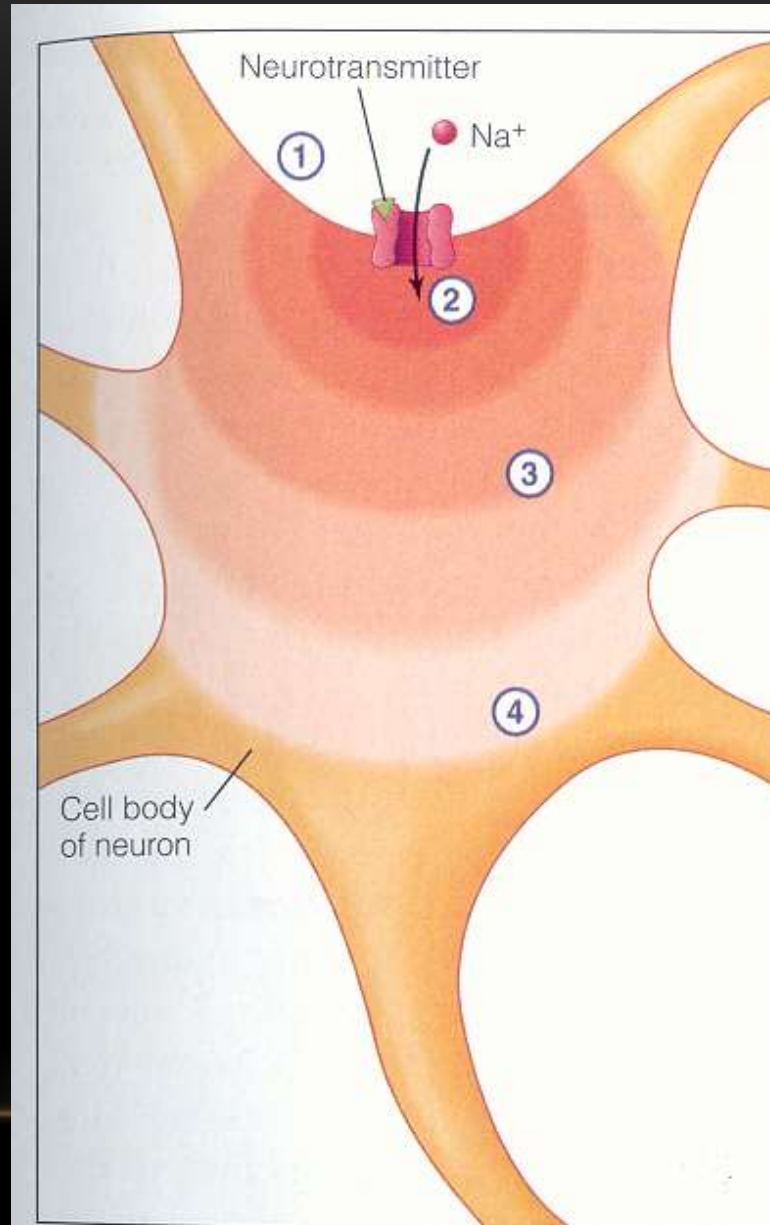
Sympatikus na myokardu



Postsynaptická  
strana:

Odstupňovaný  
potenciál

Vedení s  
dekrementem

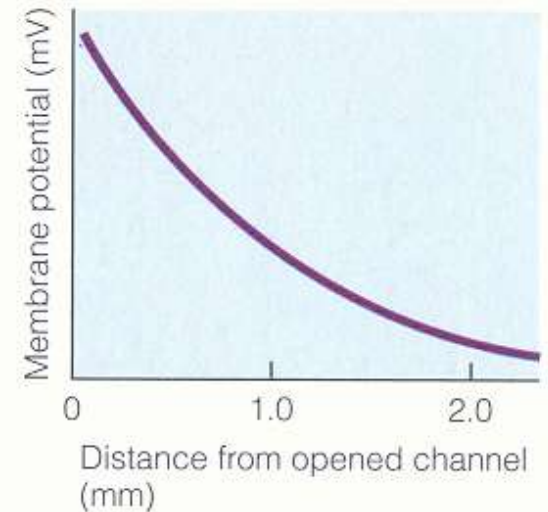


① Neurotransmitter binds to a ligand-gated  $\text{Na}^+$  channel.

②  $\text{Na}^+$  enters cell through the open channel.

③ Current spreads through the cell.

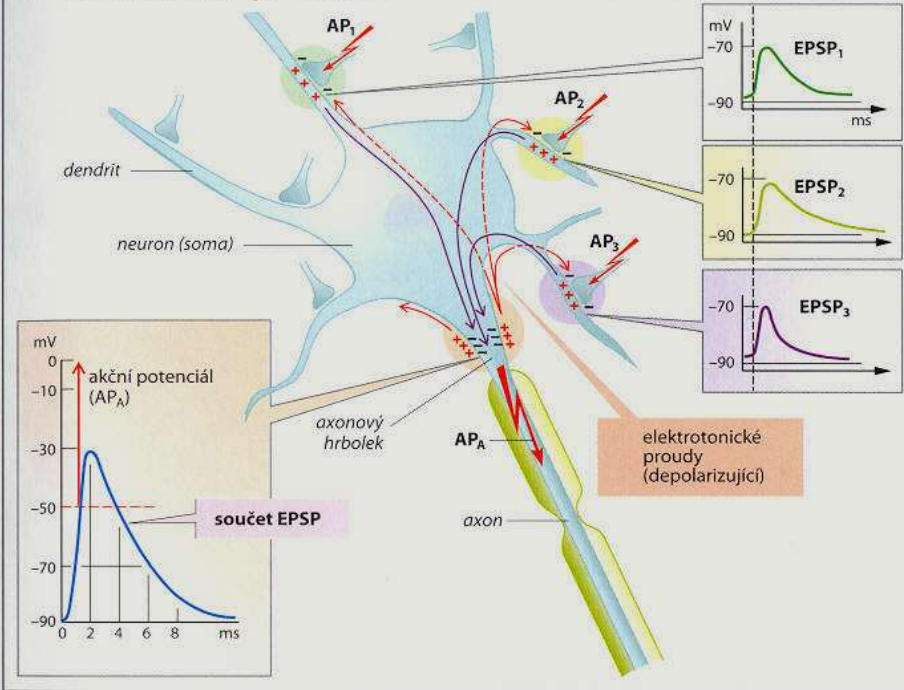
④ The strength of the signal decreases with distance.



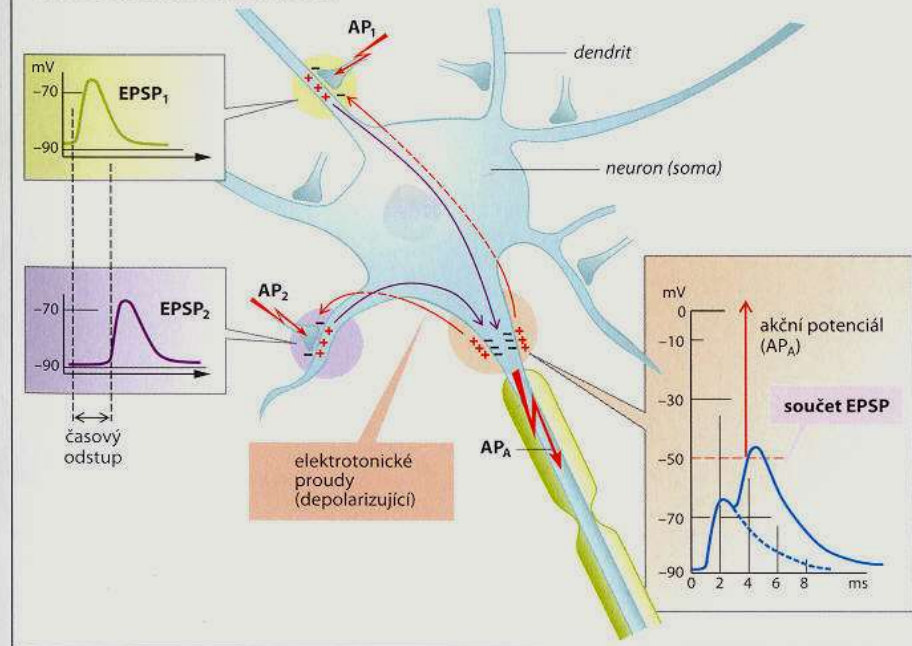
Postsynaptická strana:

Prostorová a časová  
sumace

### B. Prostorová sumace podráždění



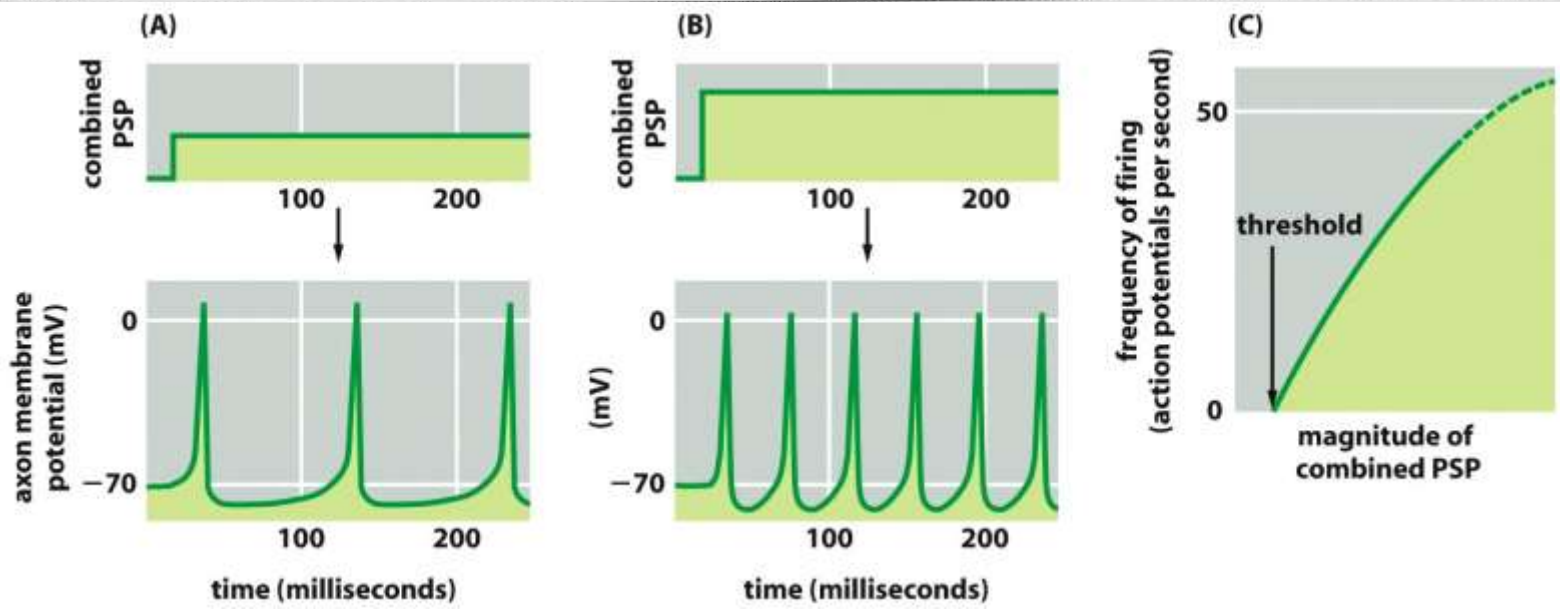
### C. Časová sumace podráždění



# 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 překóduje 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 inaktivují dříve, počet otevřených K kanálů je tedy nižší (tím méně se uplatňují) a frekvenci AP netlumí.**

**Ca a Ca dependentní K kanály se uplatňují při adaptaci** – při reakci axonu na trvalou depolarizaci. Jak je membrána dlouhodobě depolarizována, roste počet Ca iontů vniklých 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.

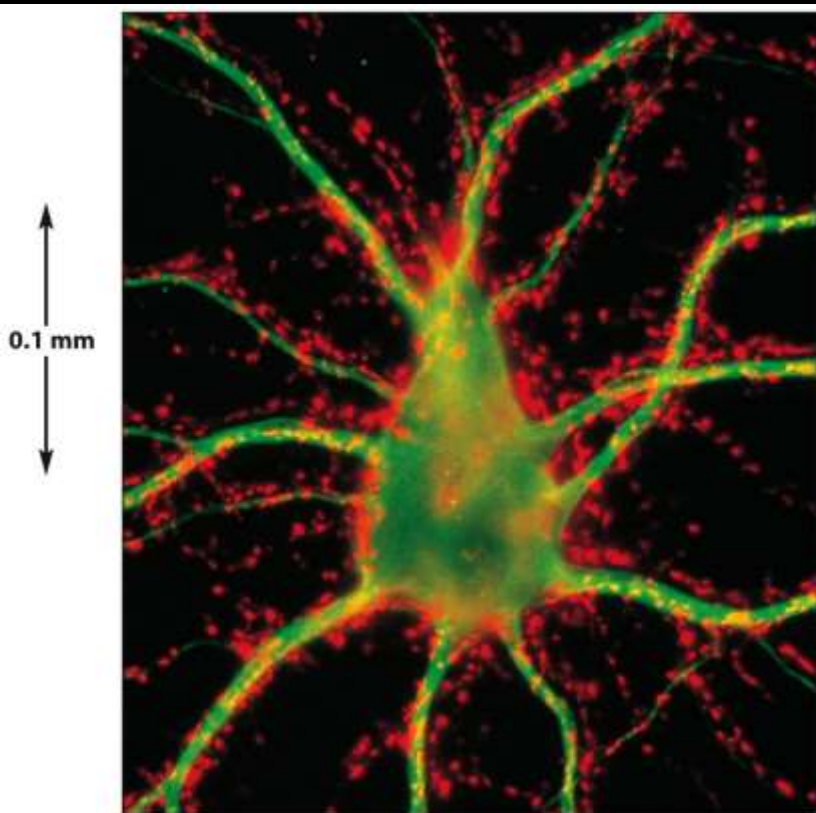


Figure 11-40b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

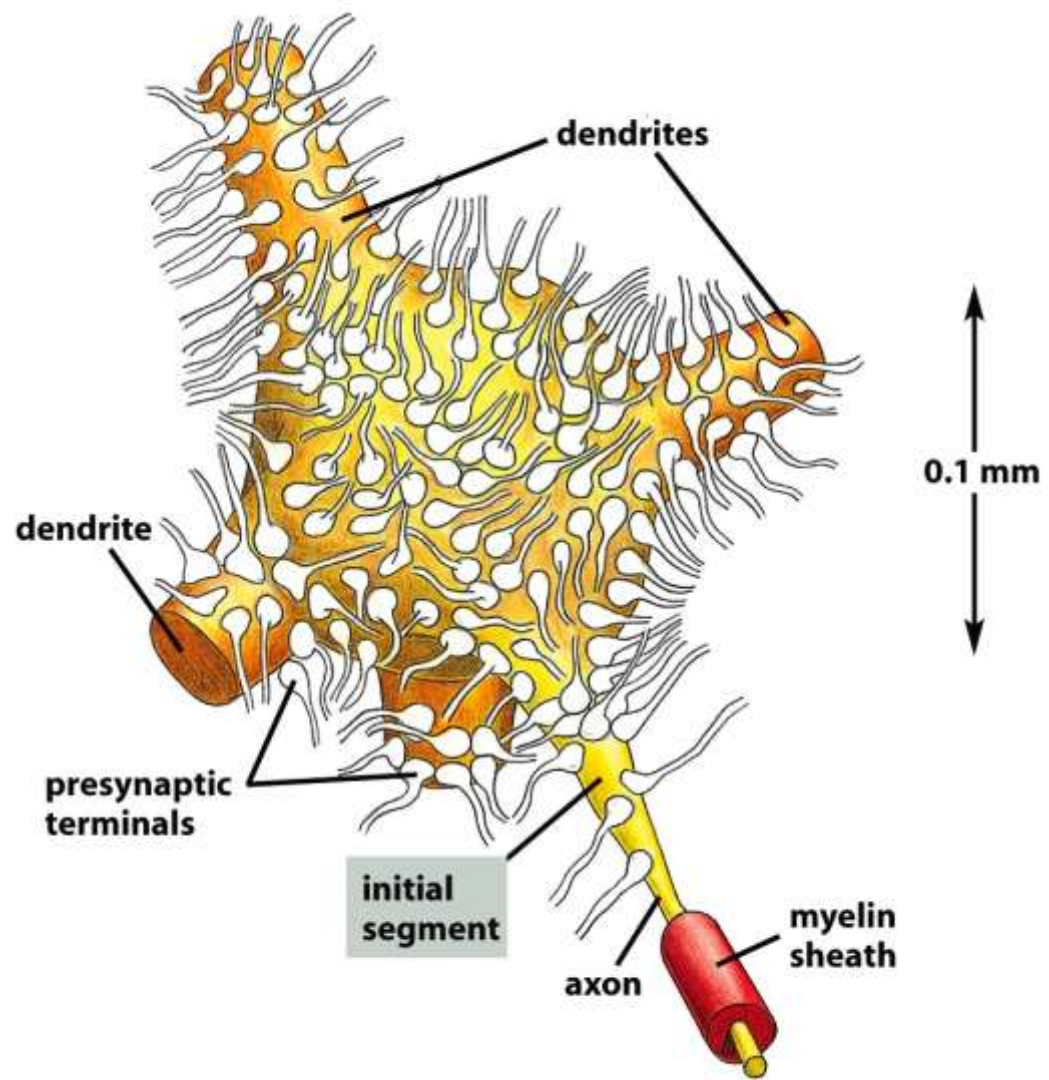
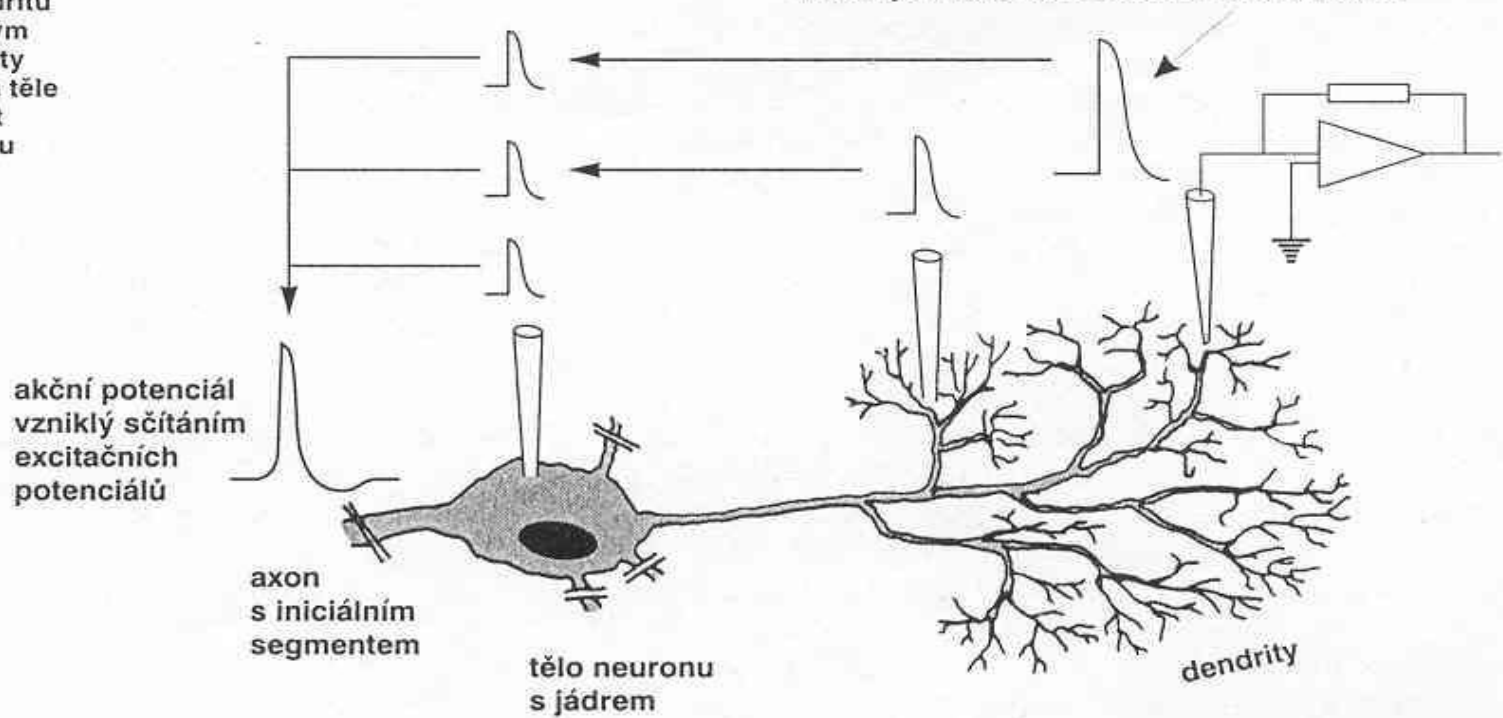


Figure 11-40a Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

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

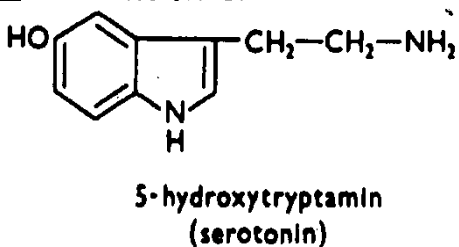
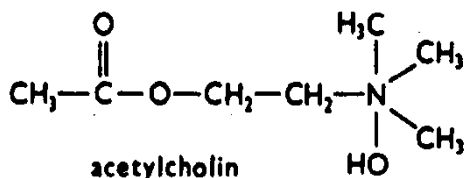
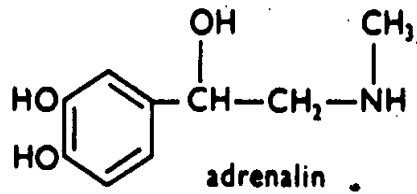
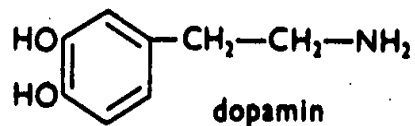
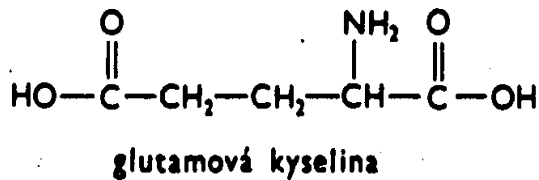
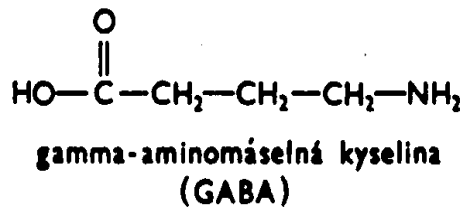
1. Schéma pokusu Mageeho a Cooka. Excitační potenciály vyvolané ostříkováním dendritu vysokoosmotickým cukerným roztokem se během své cesty k tělu neuronu zmenšují. Na těle neuronu už je jejich velikost stejná, ač se při svém vzniku amplitudou lišily. Sčítáním potenciálů může vzniknout akční potenciál.

excitační potenciály snímány mikroelektrodami v různých vzdálenostech od těla neuronu

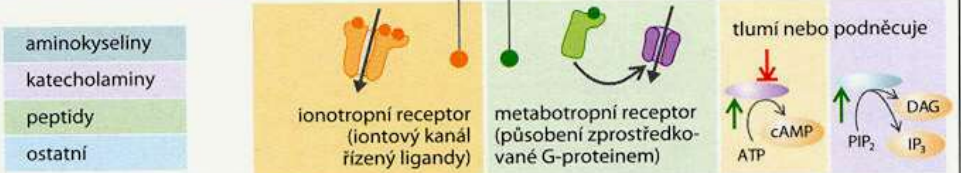




# Mediátory



transmitter	typ 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	●						↑



Tab. 2.7 a 2.8 Synaptický přenos III a IV

## The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2000

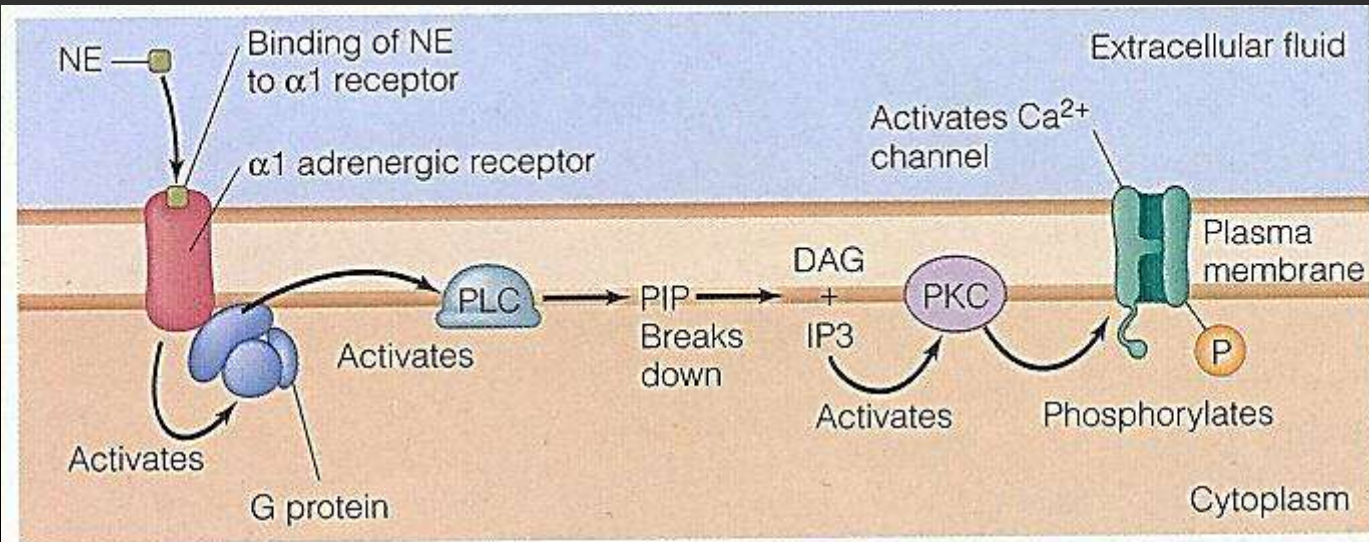


Eric Kandel sumarizoval výsledky své práce na receptorech:

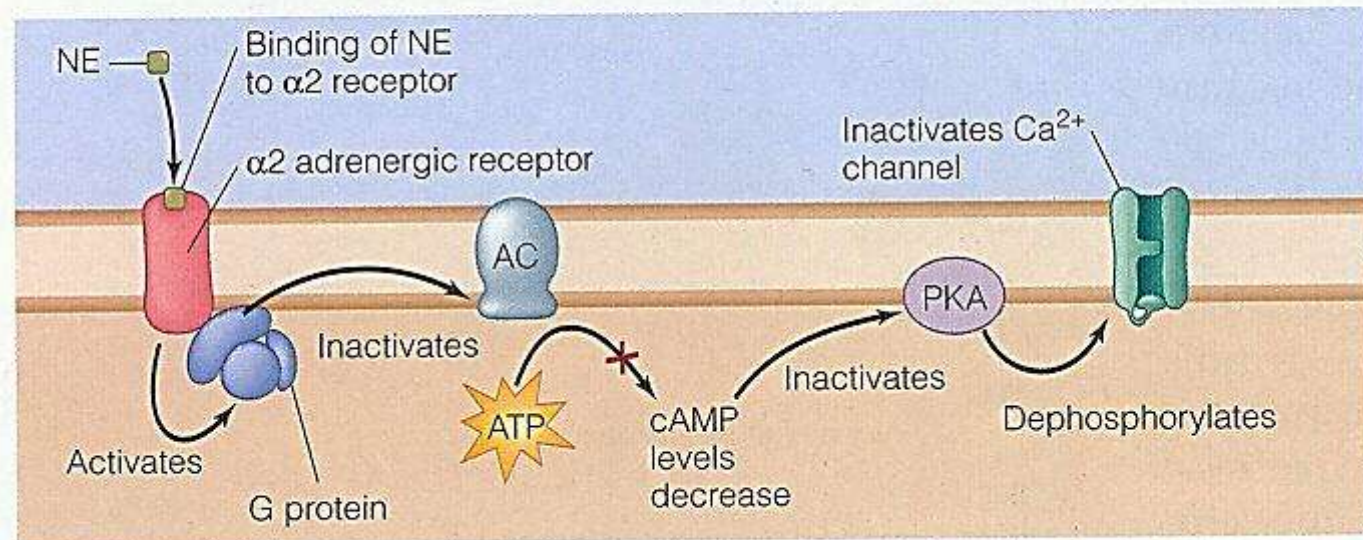
- Způsob účinku synapse není determinován transmitterem, ale vlastnostmi receptoru na postsynaptické buňce.
- Receptory na postsynaptických (přijímacích) buňkách jediného presynaptického neuronu mohou být farmakologicky odlišné a mohou řídit různé iontové kanály
- Jediná přijímací buňka může mít více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

Stejný  
mediátor, ale  
různé dráhy a  
opačný účinek.

Příklad  
noradrenalinu

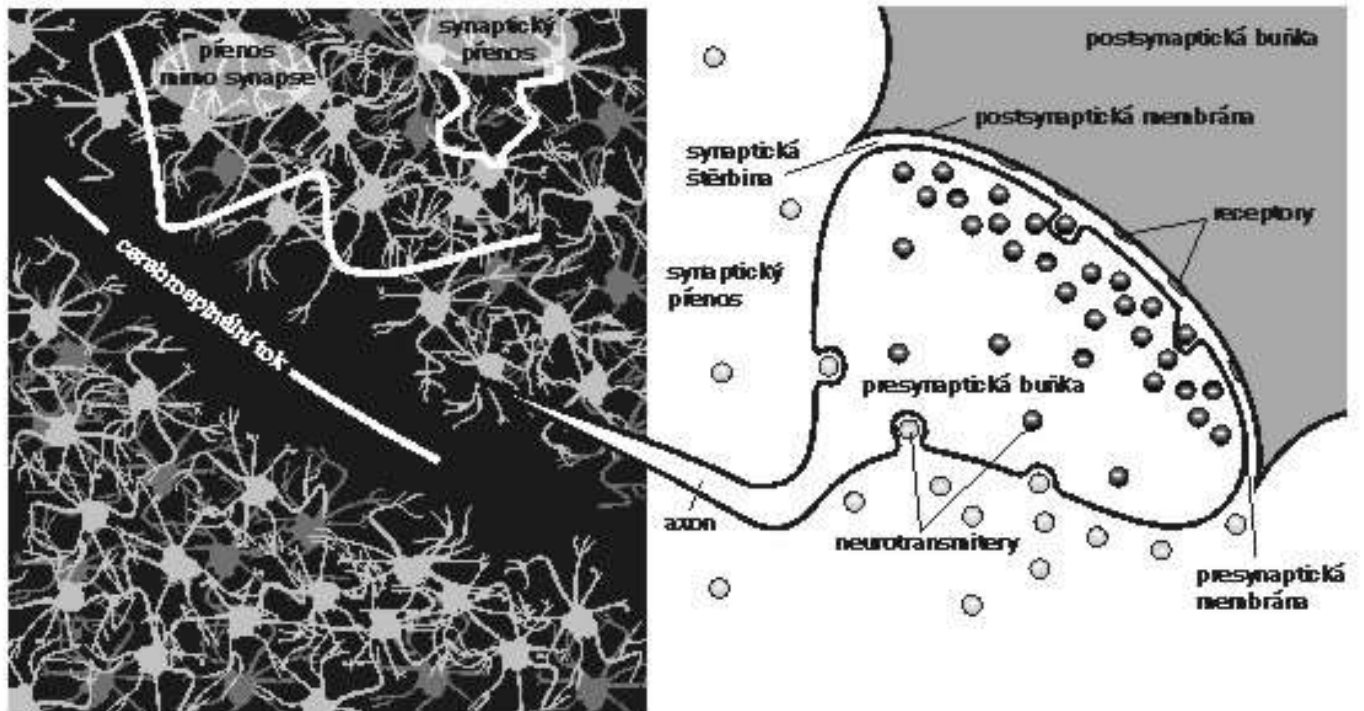


(a) Binding of NE to  $\alpha_1$  adrenergic receptors



(b) Binding of NE to  $\alpha_2$  adrenergic receptors

# Mimosynaptický přenos (presynaptická inhibice/potenciace)



Možek 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. Mimosynaptický přenos je 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 mozem v mozkomíšním moku.

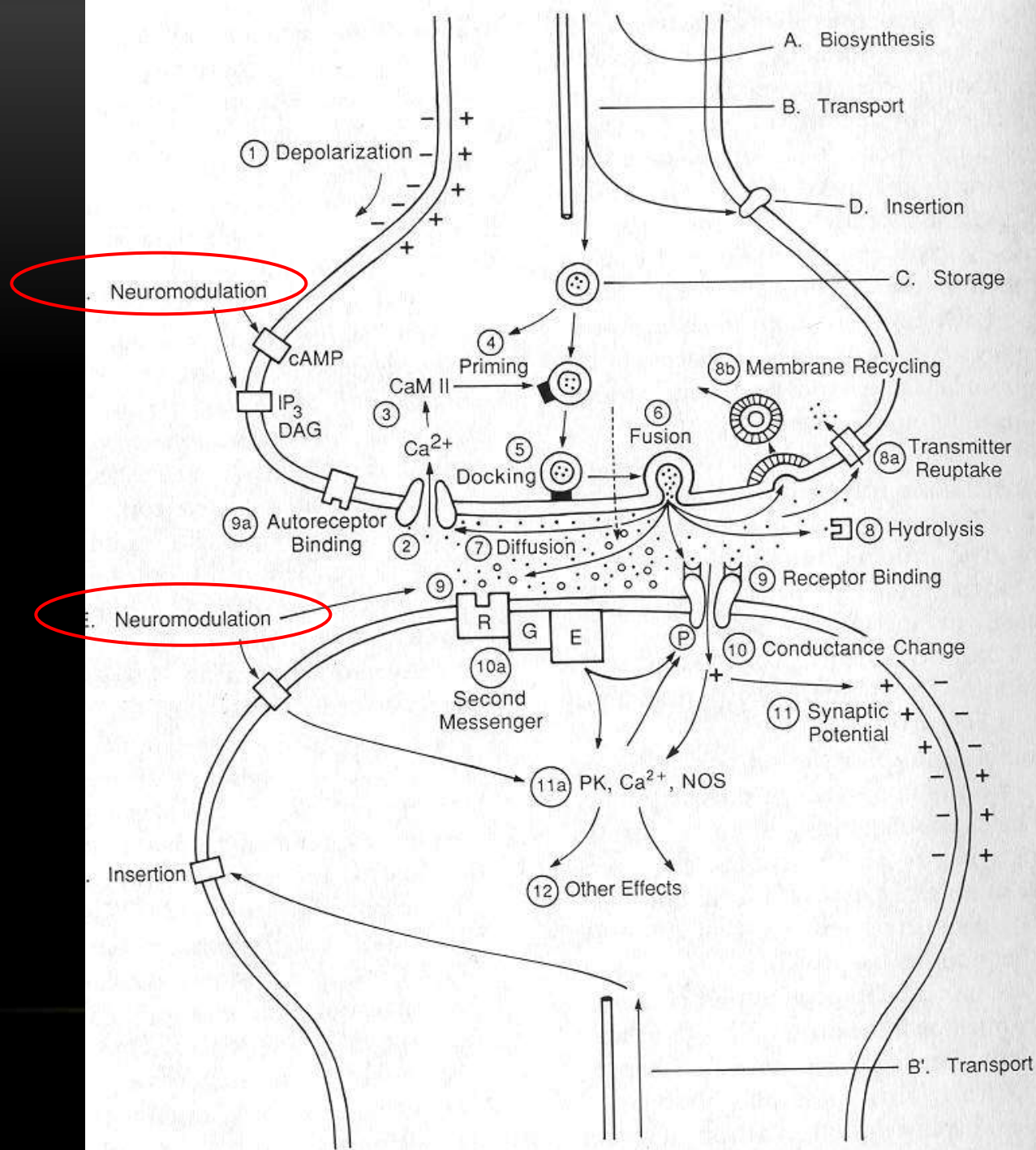
# Klasické transmitters

a

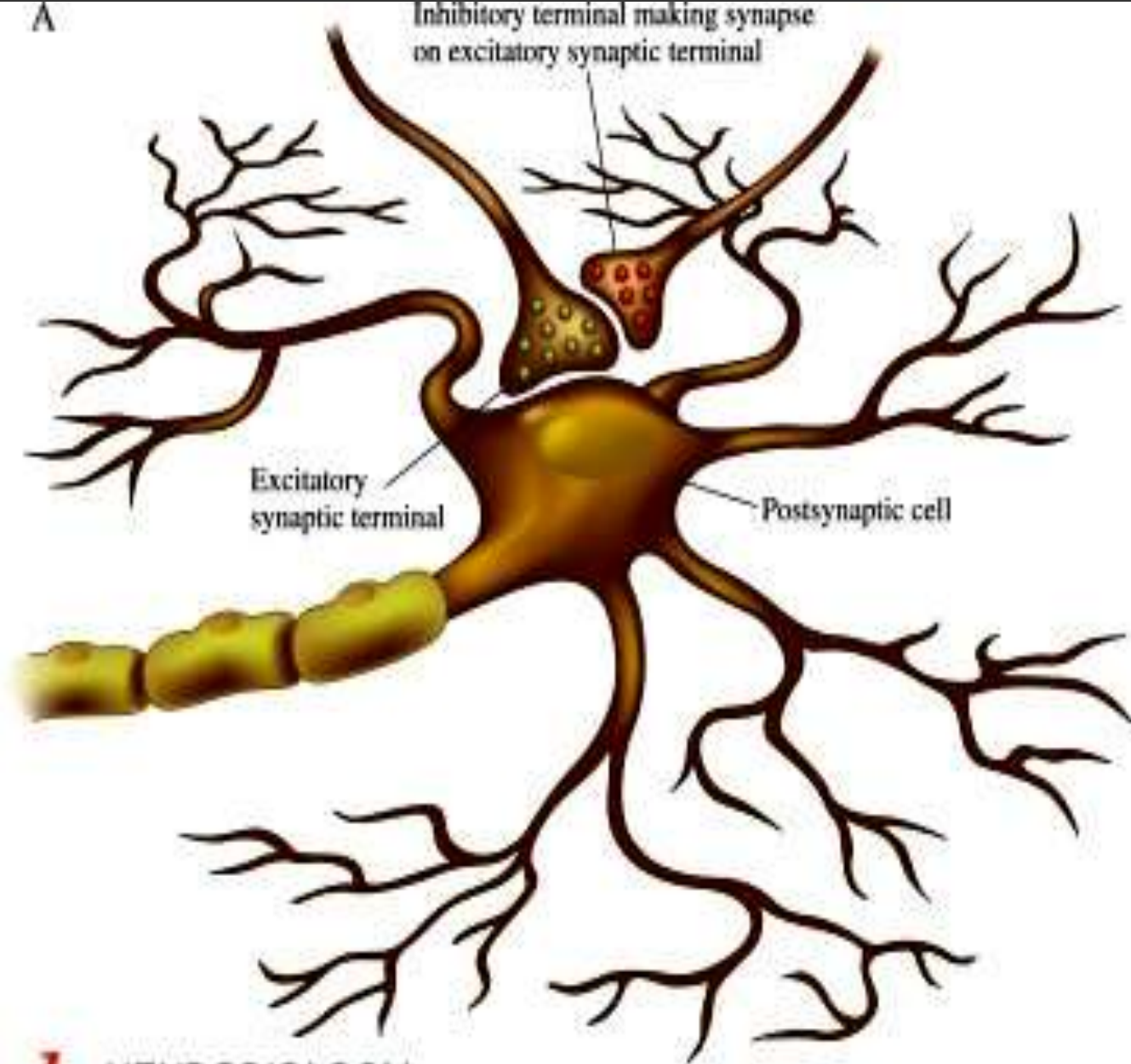
## Neuroaktivní peptidy – neuromodulátory, kotransmitters

**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

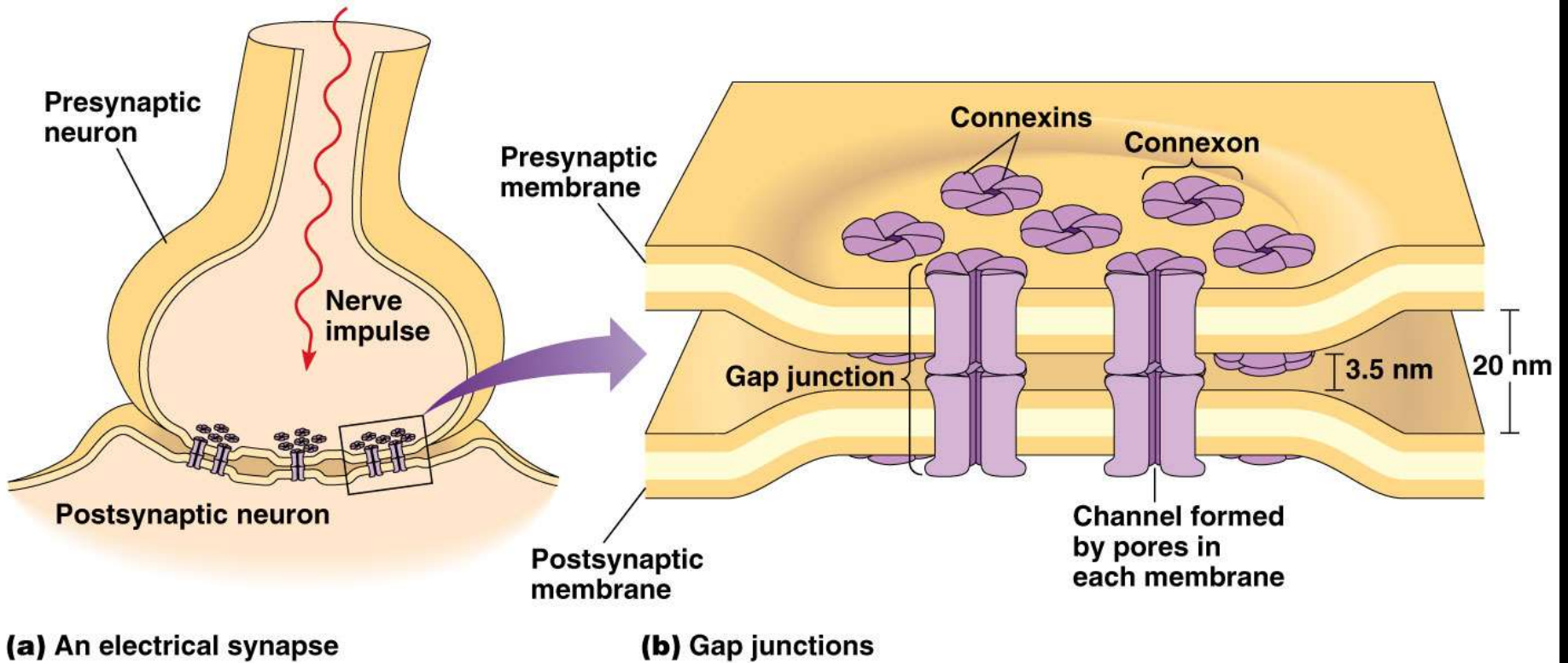
## Účinky neurotransmitterů prostřednictvím synaptického přenosu

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

Diagrammatical elements:  
- A vertical arrow labeled "snížena" (decreased) points downwards from the serotonin row to the GABA row.  
- A vertical arrow labeled "zvýšena" (increased) points upwards from the GABA row to the dopamine row.



# Synapse jsou nejen chemické, ale i elektrické



## Electrical synapses and their functional interactions with chemical synapses

*Alberto E. Pereda*

It was thought that electrical synapses were more abundant in invertebrates and cold-blooded vertebrates than in mammals. However, a wealth of data now indicate that electrical synapses are widely distributed in the mammalian brain

In addition to the retina, inferior olive and olfactory bulb, structures in which electrical transmission has been known to occur for some time, electrical synapses have been found in disparate regions of the mammalian CNS.

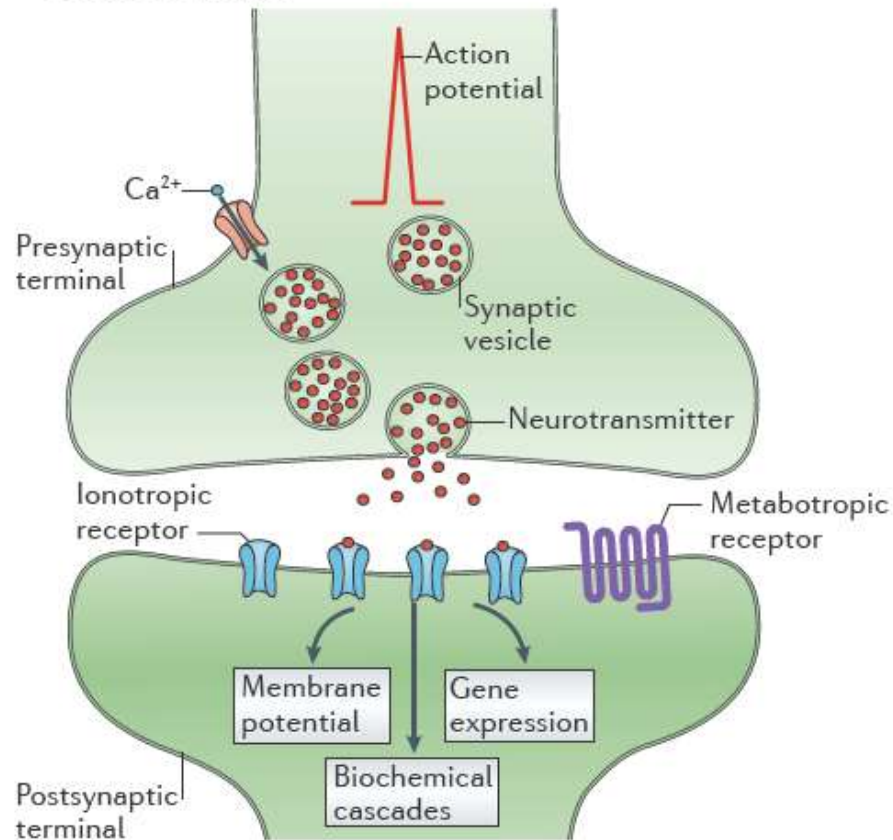
Synaptic transmission is both chemical and electrical, and interactions between these two forms of interneuronal communication might be required for normal brain development and function.

Based on this bidirectional and analogical (that is, they do not require an action potential) nature, electrical synapses are particularly **efficient at detecting the coincidence of simultaneous subthreshold depolarizations** within a group of coupled neurons, a phenomenon that increases neuronal excitability and promotes synchronous firing.

Electrical synapses are also highly effective at **mediating lateral excitation and increasing the sensitivity of sensory systems**, as it occurs in the retina and the primary afferents of escape networks.

**Because of their reliability (transmission at electrical synapses is not probabilistic in nature) and the absence of a synaptic delay (transmission occurs instantaneously), electrical synapses are also a typical feature of escape response networks in both invertebrates and vertebrates.**

### a Chemical synapse



### b Electrical synapse

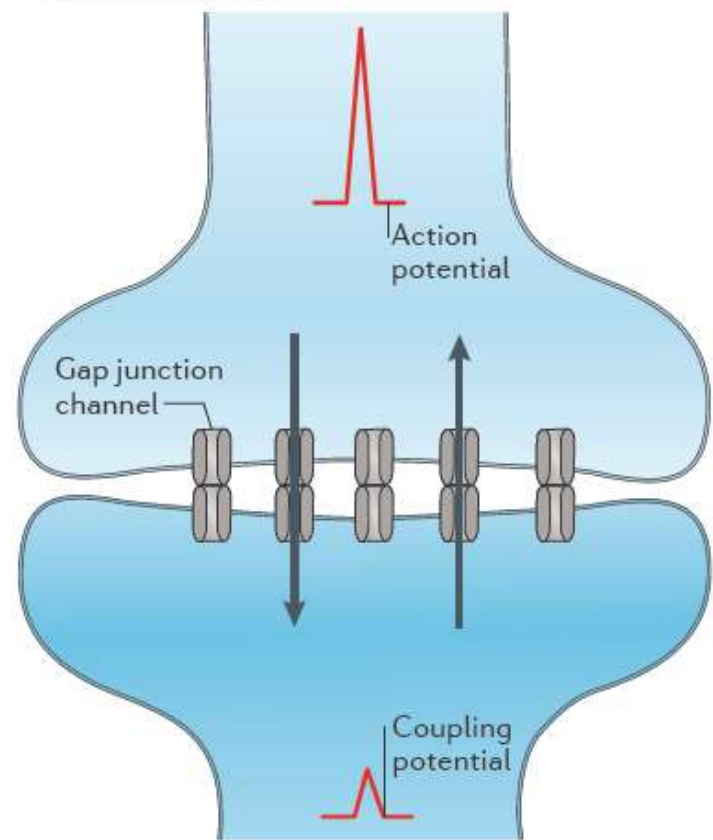
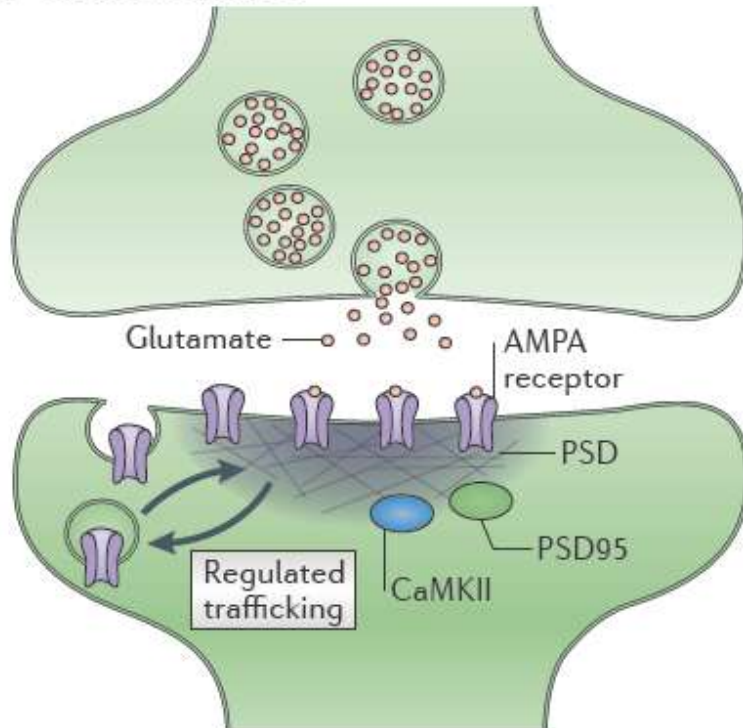


Figure 1 | **The two main modalities of synaptic transmission.** **a** | Chemical transmission requires sophisticated presynaptic molecular machinery that regulates neurotransmitter release in a probabilistic manner upon depolarization of the presynaptic terminal — in this case, by the arrival of an action potential — which leads to the activation of voltage-gated calcium channels (VGCCs). Similarly complex postsynaptic molecular machinery is also required. This includes the presence of ionotropic and metabotropic receptors that are capable of detecting and translating the presynaptic message (neurotransmitters) into various postsynaptic events, ranging from changes in resting membrane potential to gene expression, thus amplifying the presynaptic signal. **b** | Electrical transmission is mediated by clusters of intercellular channels called gap junctions that connect the interior of two adjacent cells, and thereby directly enable the bidirectional passage of electrical currents carried by ions (arrows) as well as intracellular messengers and small metabolites (not illustrated here). Electrical synapses are bidirectional in nature: when a presynaptic action potential propagates to the postsynaptic cell, the membrane resting potential of the postsynaptic cell simultaneously propagates to the presynaptic cell.

# Oba typy synapsí mohou být regulovány internalizací kanálů.

**a Chemical synapse**



**b Electrical synapse**

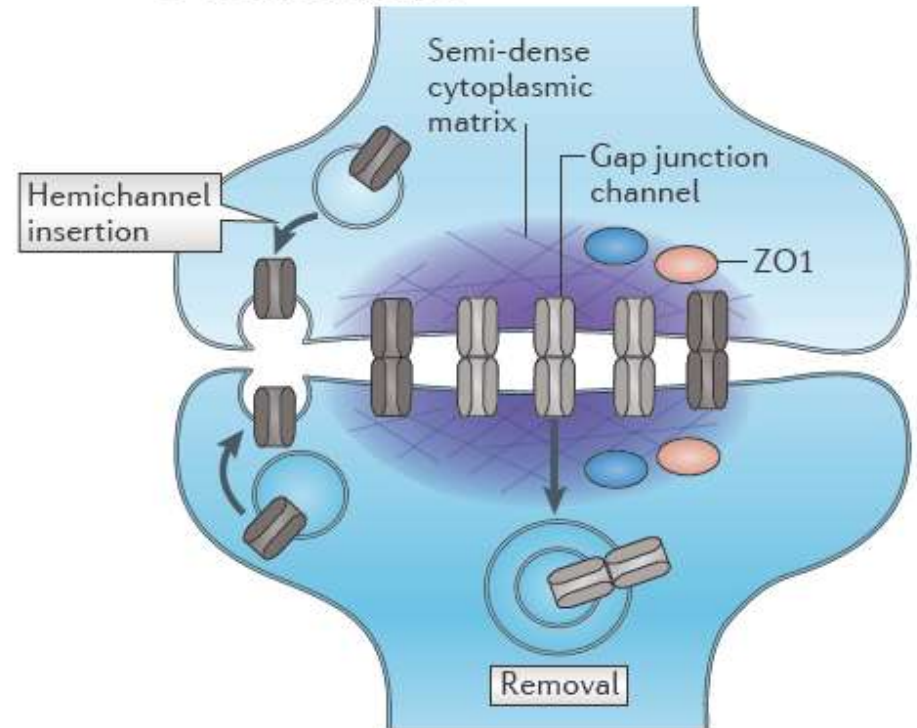


Figure 2 | **Trafficking of channels at chemical and electrical synapses.** **a** | Ionotropic glutamate receptors are trafficked in and out of synapses. Postsynaptic densities (PSDs) provide a scaffold that helps to regulate this trafficking. PSD95 and calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII) are both abundant components of PSDs. Regulated trafficking of AMPA receptors is thought to underlie the modification of synaptic strength at glutamatergic synapses. **b** | There is turnover of gap junction channels at electrical synapses. New connexons are trafficked as unpaired hemichannels to the membrane in vesicles, where they are inserted at the periphery of the gap junction plaque and dock with hemichannels in the apposing membrane. They are internalized as small clusters of entire channels (light grey) into either of the coupled cells from regions near the centre of the plaque. Various proteins make up the 'semi-dense cytoplasmic matrix', which acts as a scaffold for these channels. Zonula occludens protein 1 (ZO1) is a structural component of this scaffold. By contrast, CaMKII (not shown) seems to be a non-obligatory component of the macromolecular complex, with functions that might be similar to those at PSDs of chemical synapses.

# Oba typy citlivé na neuromodulaci a mohou se ovlivňovat i vzájemně.

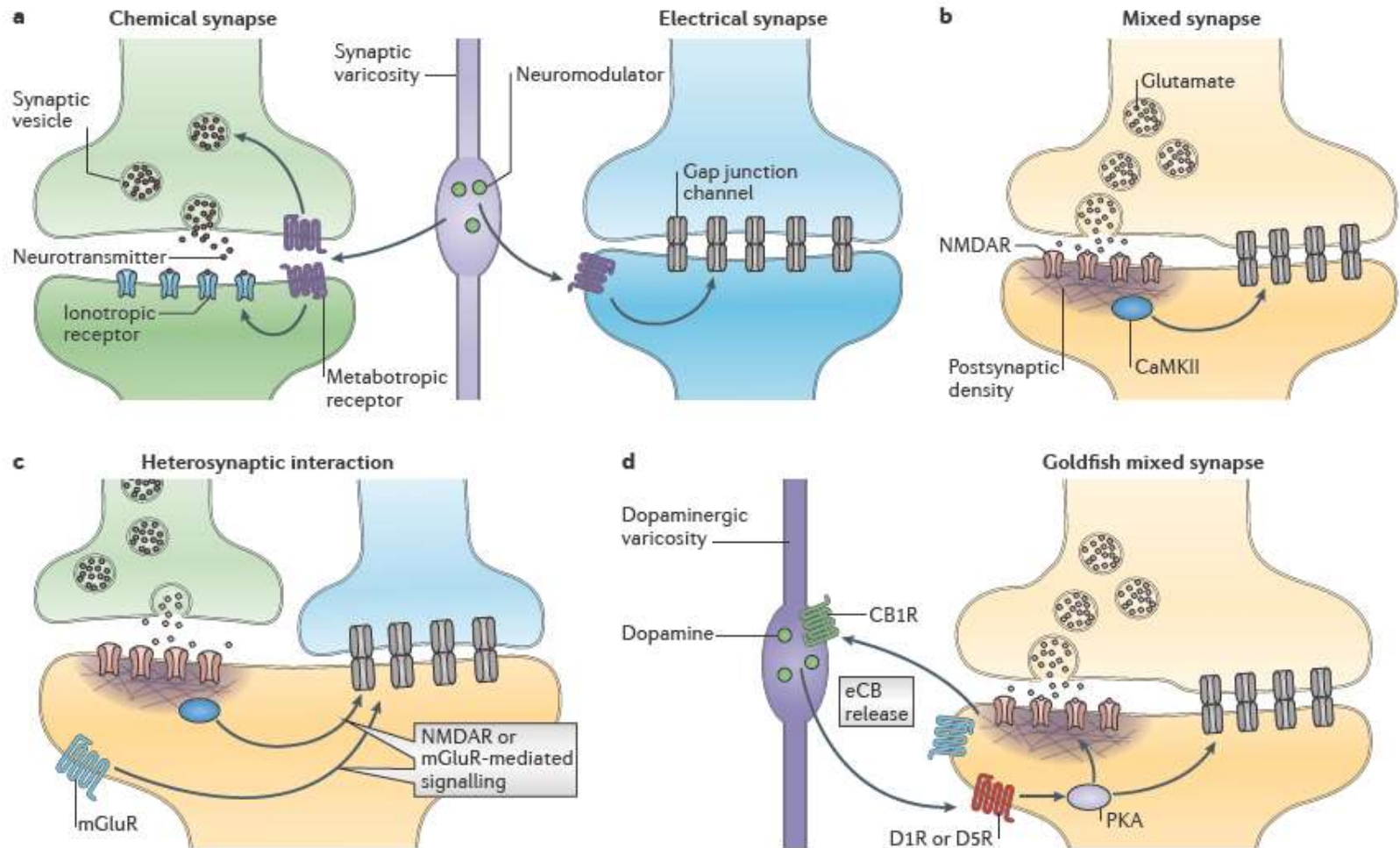


Figure 4 | Types of interactions between electrical and chemical synapses in the adult nervous system.

**a** | Neurotransmitter modulators released by nearby synaptic terminals (purple) regulate the synaptic strength of chemical and electrical synapses through activation of G protein-coupled metabotropic receptors. Regulation at chemical synapses could occur pre- or postsynaptically. **b** | Electrical and chemical synapses coexist at mixed synapses. Glutamatergic synapses regulate the strength of electrical synapses by a postsynaptic mechanism that includes the activation of NMDA receptors (NMDARs) and calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (CaMKII). **c** | Regulation of electrical synapses by glutamatergic transmission could also be heterosynaptic. Nearby glutamatergic synapses can regulate electrical transmission through NMDAR or metabotropic glutamate receptor (mGluR) activation. **d** | Another mechanism of interaction at goldfish mixed synapses results when synaptic activity leads to mGluR activation, which in turn triggers endocannabinoid (eCB) release from the postsynaptic cell, and activates cannabinoid type 1 receptors (CB1Rs) on nearby dopaminergic fibres. CB1R activation leads to dopamine release that, by activating postsynaptic dopamine D1 receptors

# Paměť



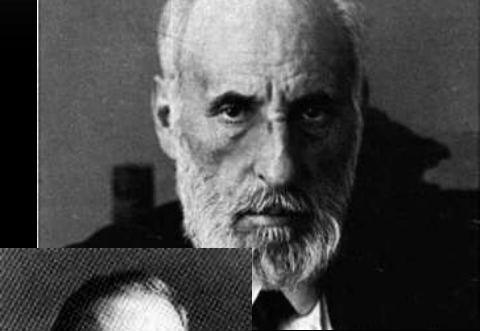
## some learning history

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.

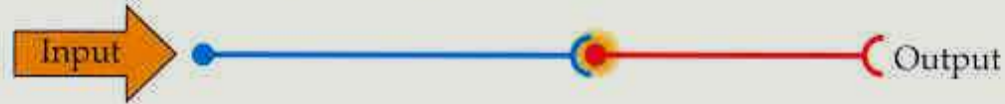


# OPAKOVÁNÍ MATKOU MOUDROSTI A SYNAPTICKÁ PLASTICITA

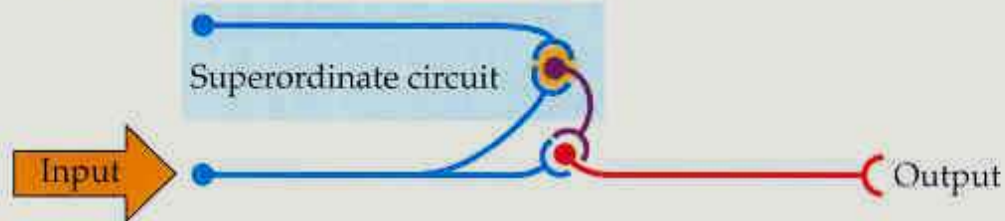
- Kromě rychlého synaptického přenosu existuje i pomalý. Bombardování synapsí vzruchy po druhých poslech a rychlém, kanály řízeném přenosu, vzbudí posléze i třetí posly, časné geny a expresi dalších genů, které syntetizují látky potřebné k doručení signálu přes synapsi. Rychlý přenos trvá několik milisekund,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

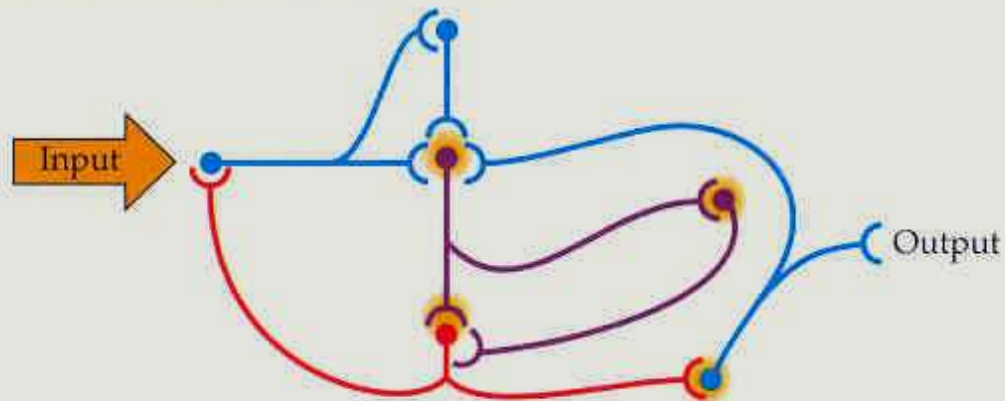
(a) Plasticity in a neural chain



(b) Plasticity in a superordinate circuit



(c) Plasticity in a cell assembly



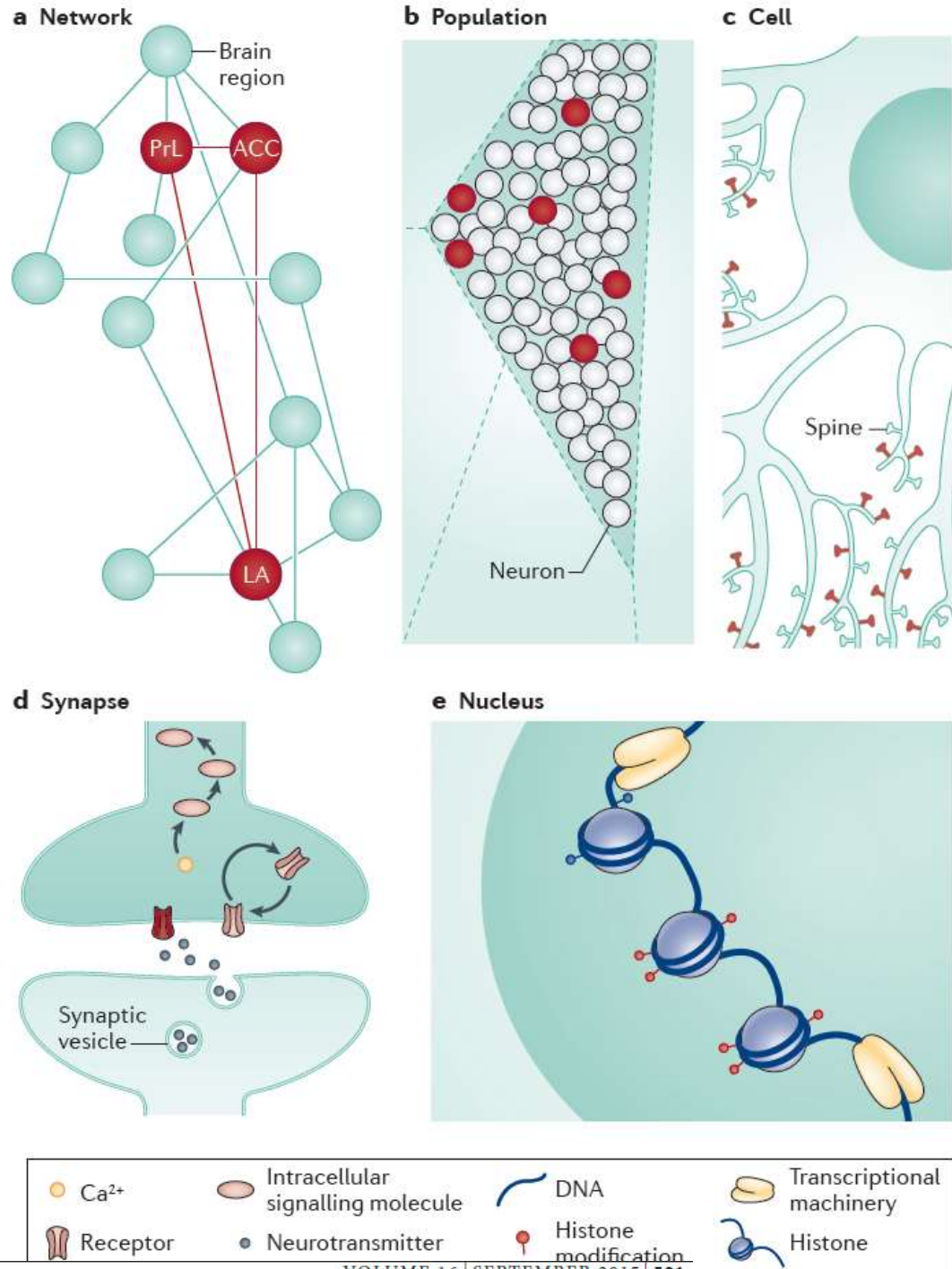
## 18.1 Sites of Synaptic Plasticity in Neural Networks

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.

Engram – zápis do struktury, fyzikální substrát.

Dodnes nevyřešený problém.

Změny v NS se odehrávají na několika úrovních.

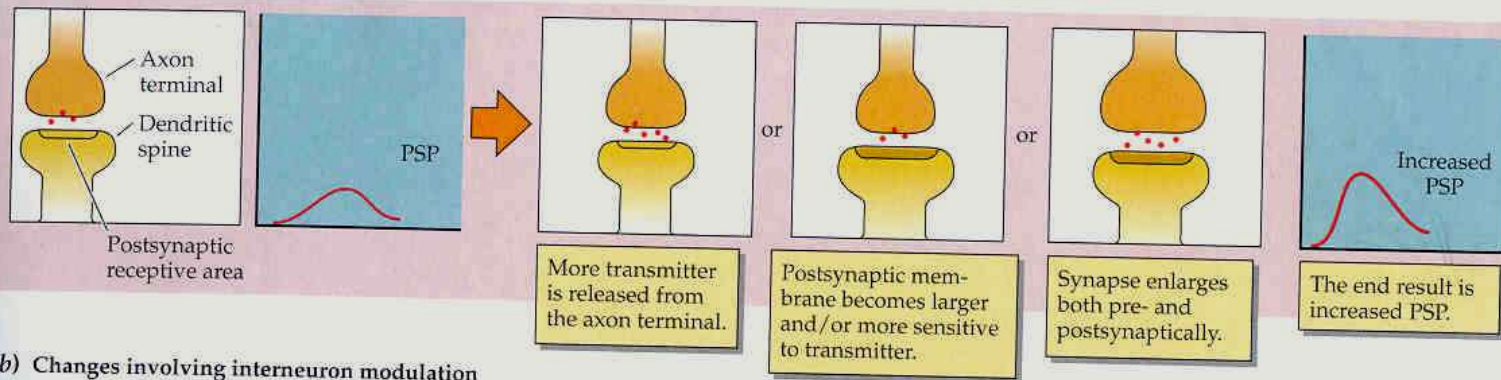


**Figure 2 | Multiple levels of analysis of an engram.** Although engrams are thought to involve strengthening of connections between neurons (neuronal ensembles) widely distributed throughout the brain, the engram can be probed at different scales and levels of analysis. This schematic depicts the components of a hypothetical fear engram (shown in red) at different levels of analysis, from a brain network to a neuronal nucleus. **a** | At the brain network level, a subset of brain regions may be involved in this engram. Red lines depict functional connections between these engram brain regions. Cyan lines depict underlying anatomical connections between brain regions. **b** | At the neuronal population level, subsets of neurons within a brain region may be involved in this engram. **c** | With the formation of each engram, changes occur at the level of individual neurons (for example, changes in the pattern of connectivity). **d** | Changes can also occur at subsets of synapses (for example, synaptic strengthening). **e** | At the nuclear level, the engram can be reflected in transcriptional and epigenetic changes. ACC, anterior cingulate cortex; LA, lateral amygdala; PrL, prelimbic cortex.

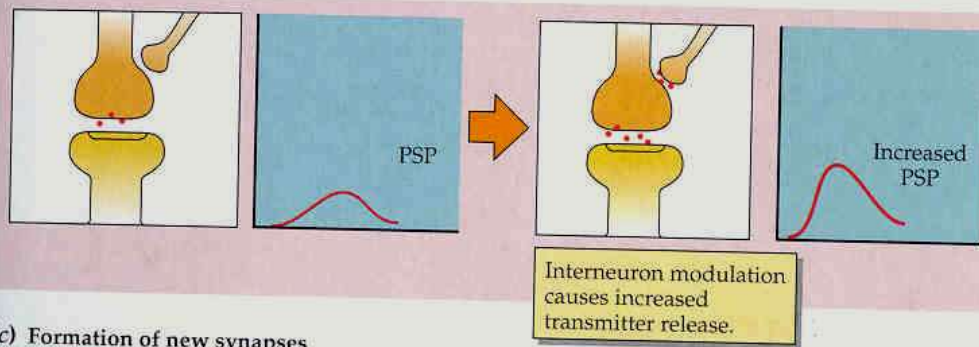
Before training

After training

(a) Changes involving synaptic transmitters



(b) Changes involving interneuron modulation

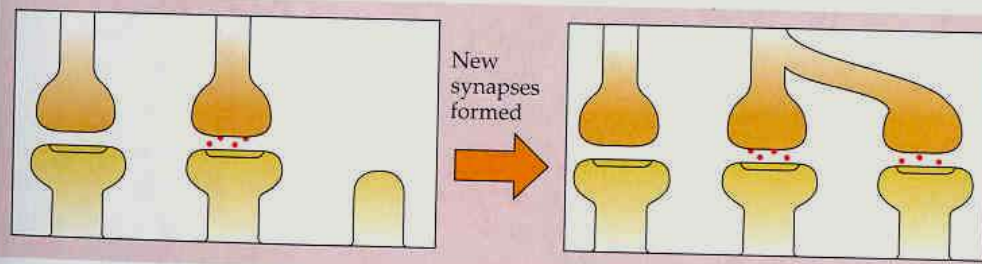


18.2 Synaptic Changes That May Store Memories

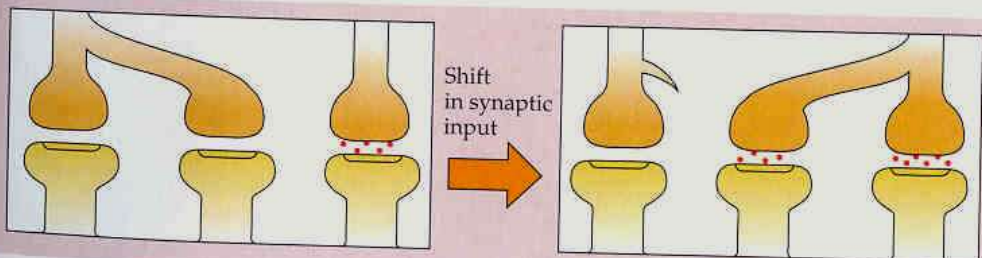
After training, each action potential in the relevant neural circuit causes increased release of transmitter molecules (red dots). The postsynaptic potential (PSP) therefore increases in size (as indicated by the graphs). (a) An increase in size of the postsynaptic receptor membrane causes a larger response 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

(c) Formation of new synapses



(d) Rearrangement of synaptic input



# Možná místa modifikací na presynaptické straně

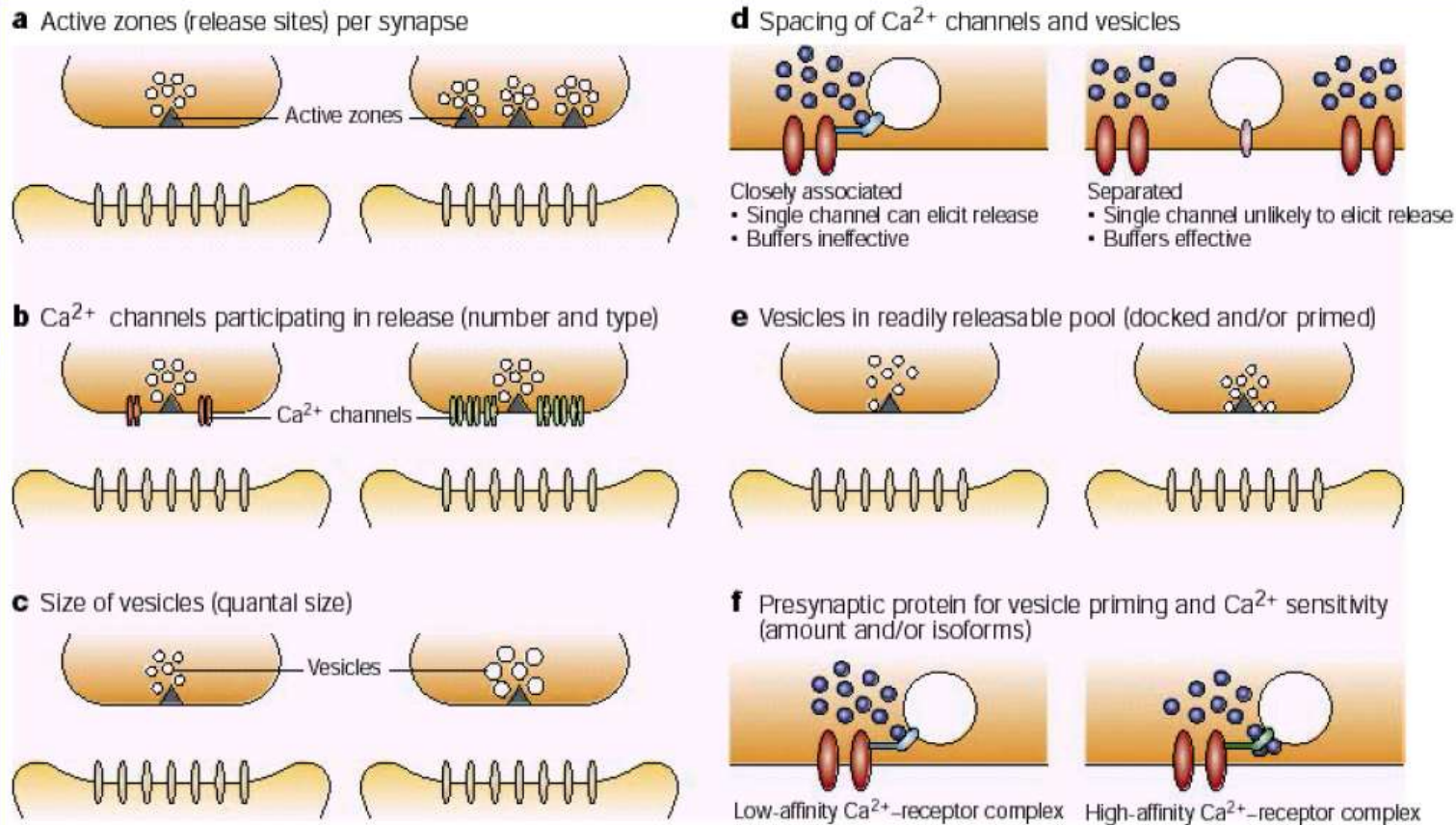


Figure 3 | **Presynaptic determinants of synaptic strength.** Several hypothetical mechanisms are illustrated. **a** | Individual synapses have different numbers of release sites (active zones). An extreme example is the calyx of Held in the mammalian auditory pathway. **b** | Voltage-dependent  $\text{Ca}^{2+}$  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.

- a) Počet aktivních zón
- b) Počet a typy  $\text{Ca}$  kanálů
- c) Velikost vezikulů
- d) Vzdálenost kanál vezikul
- e) Připravená zásoba vezikulů
- f) Rozdíly v proteinech

# Synaptická plasticita

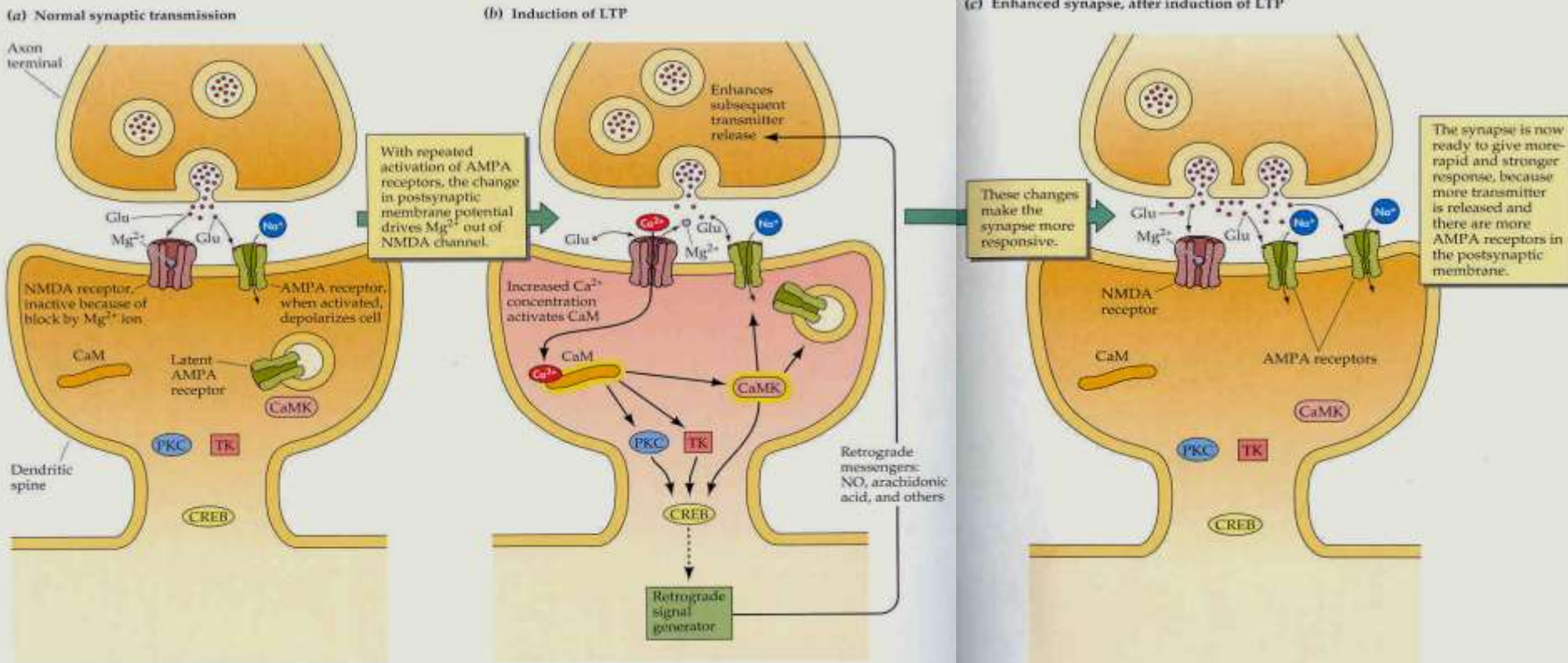
Donald Hebb, 1949

LTP – dlouhodobá potenciace, 1983, 100Hz

LTD – dlouhodobá deprese, 3 Hz



554 CHAPTER 18



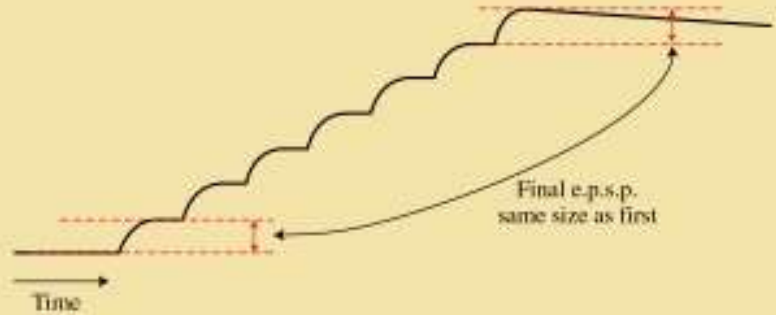
NMDA ionotropní receptor potřebuje k aktivaci jak a) ligand, tak i b) silnou depolarizaci. S narušenými NMDA receptory se ztratila schopnost prostorového učení.

Presynaptic action potentials



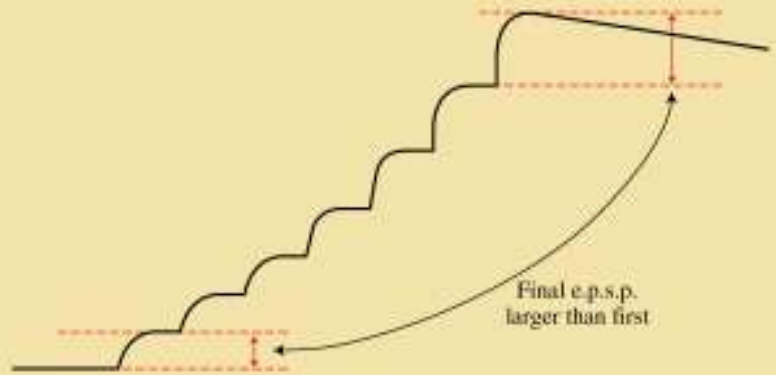
A. Summation

Postsynaptic  $E_m$   
Time



B. Facilitation

Postsynaptic  $E_m$   
Time



C. Depression

Postsynaptic  $E_m$   
Time



Synaptická plasticita

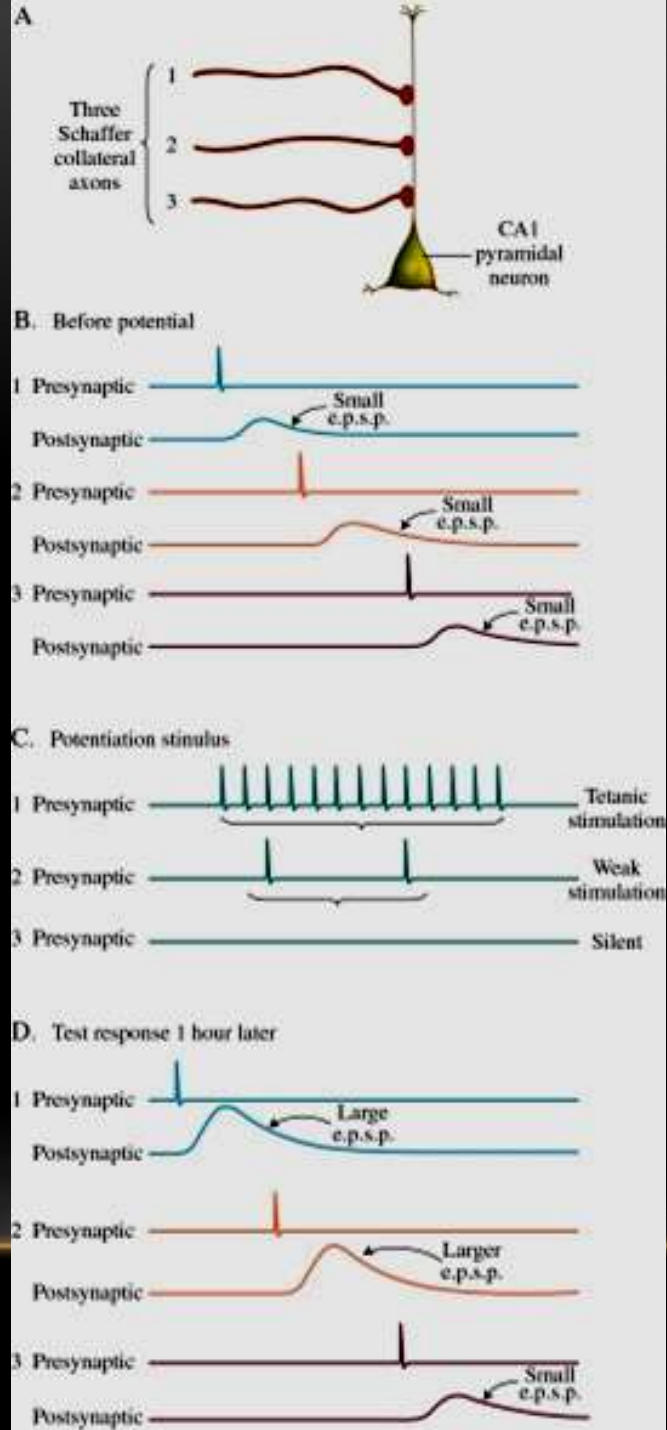
Potenciace:

A. Sumace-podobná svalové

B. Facilitace-změna účinnosti

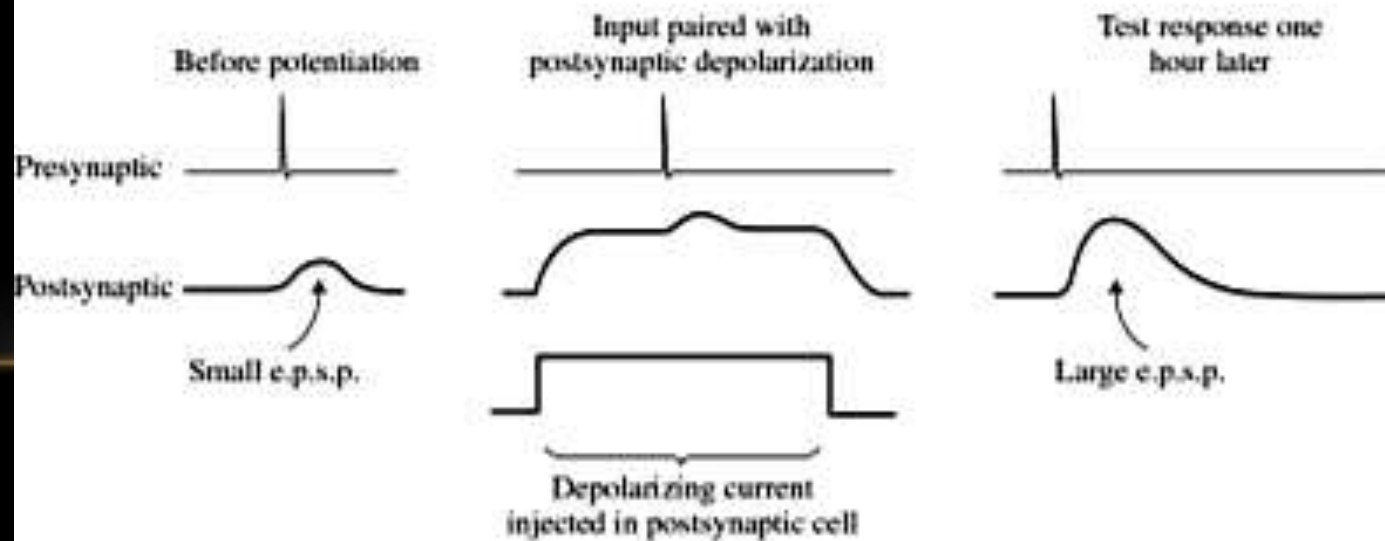
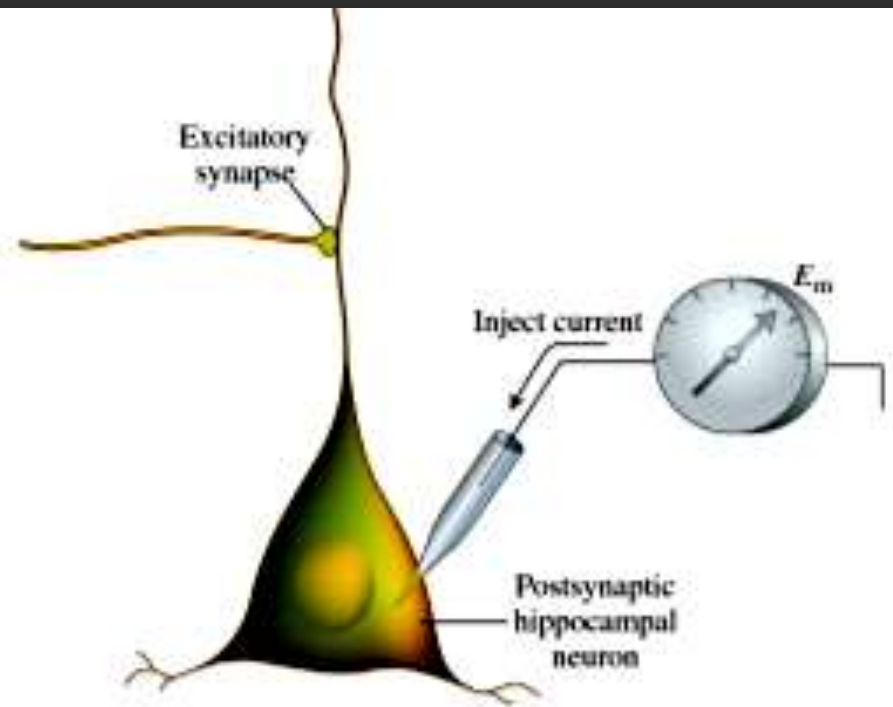
C. Deprese

# Potenciace



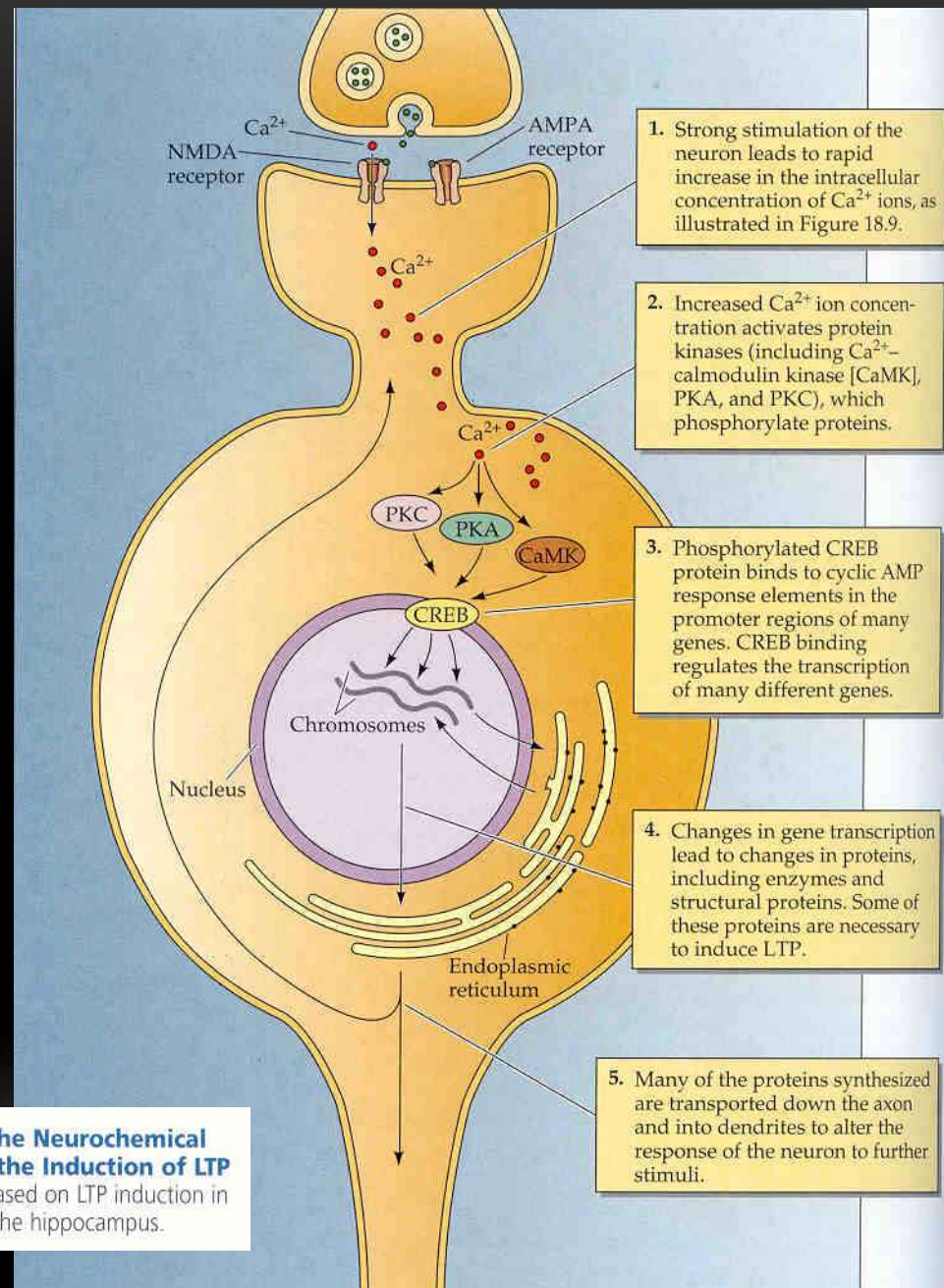


# Potenciace i na postsynaptické straně



Dlouhodobá aktivace nenechá v klidu proteosyntézu.

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**

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

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

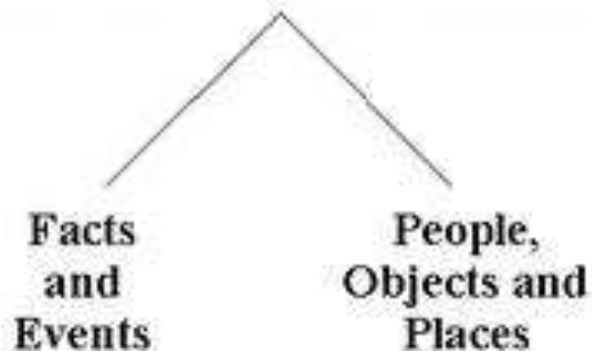
Where in the brain is memory stored?

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

How is memory stored at each site?

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

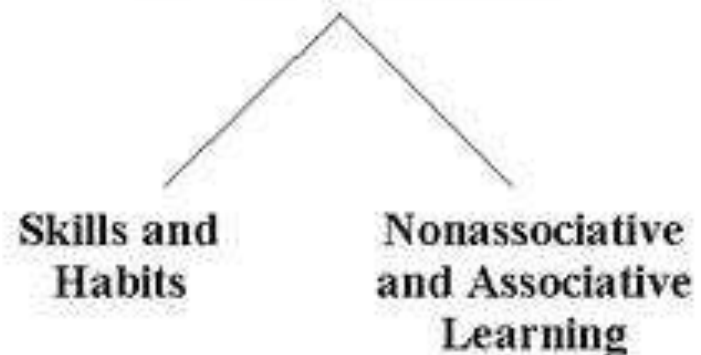
### Explicit (Declarative)



Medial Temporal Lobe  
Hippocampus

Requires Conscious Attention

### Implicit (Procedural)



Amygdala, Cerebellum,  
Reflex Pathways

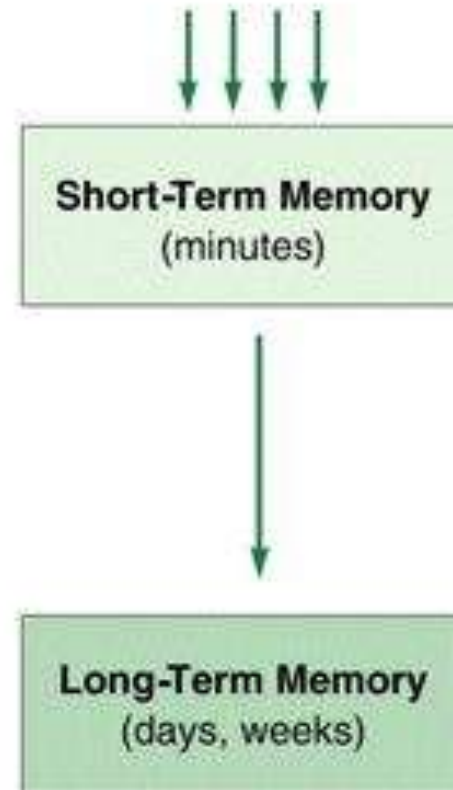
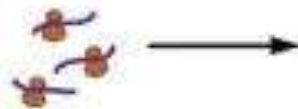
Does Not Require Conscious Attention

## 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)



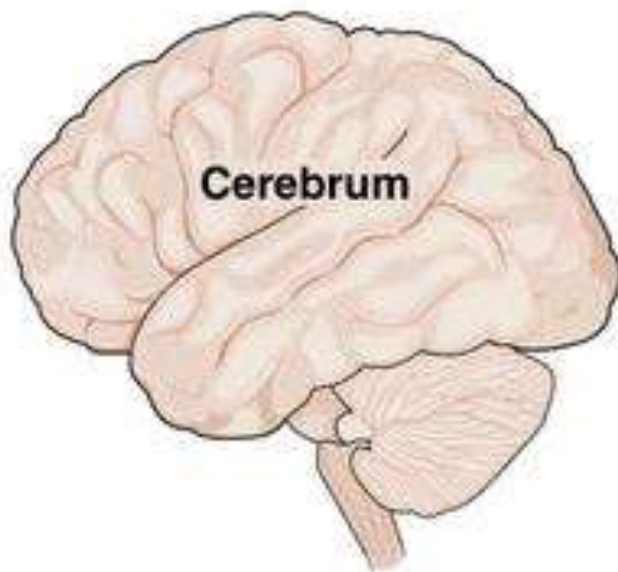
Nonassociative Learning:  
Learned Fear (Sensitization)

Reflex Pathways

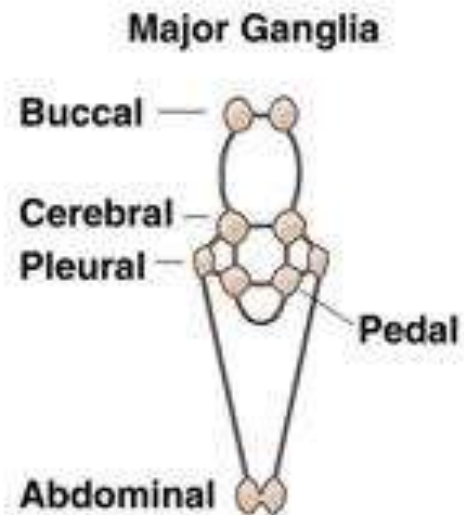
Does Not Require Conscious Attention



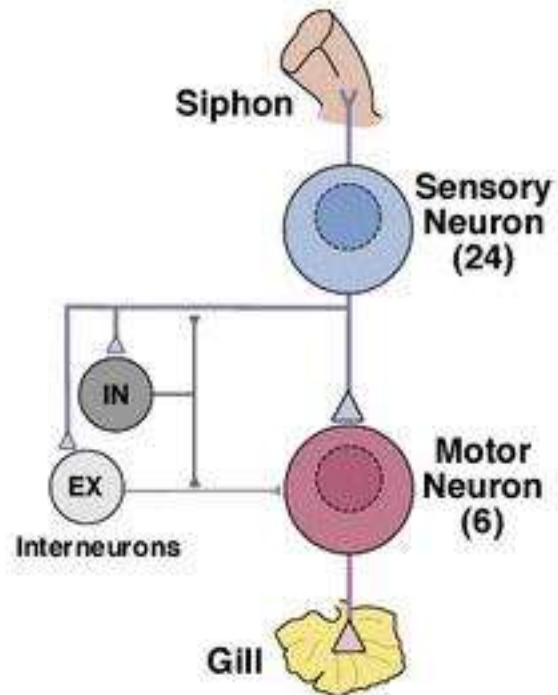
The Human Brain  
is complex:  
 $10^{12}$  Neurons



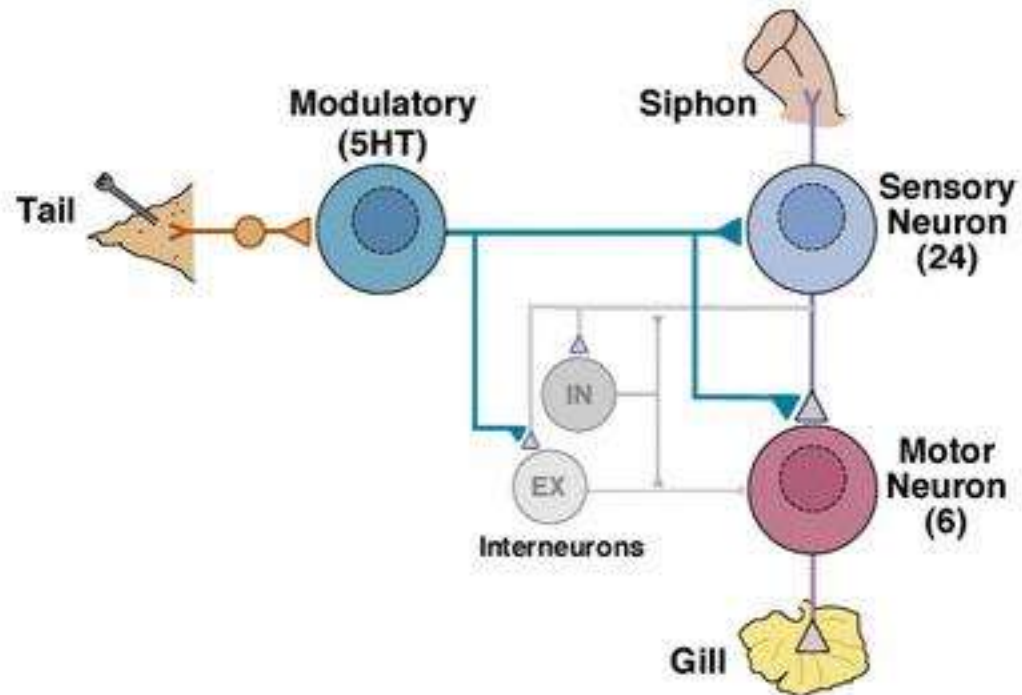
The *Aplysia* Brain  
is simple:  
 $2 \times 10^4$  Neurons



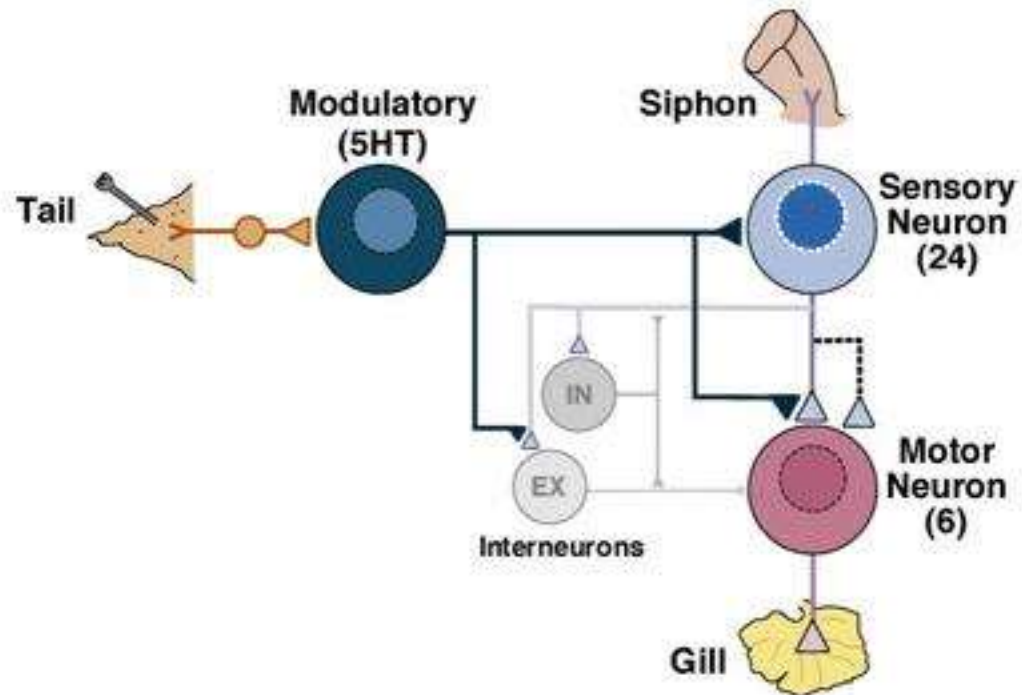
**The Gill Withdrawal Reflex has a Simple Stereotypical Neural Circuit. Repetition of Sensitization Training Leads to Altered Gene Expression and the Growth of New Synaptic Connections.**



**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.**

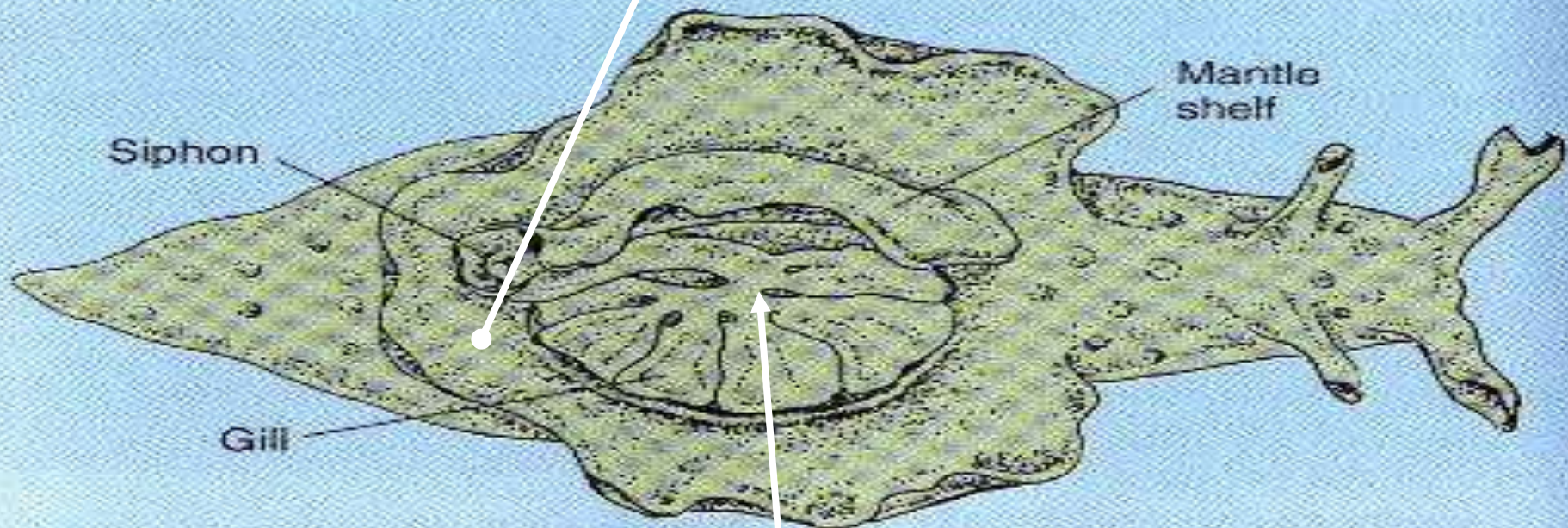


Habituace a senzitivace u zeje  
*Aplysia californica*



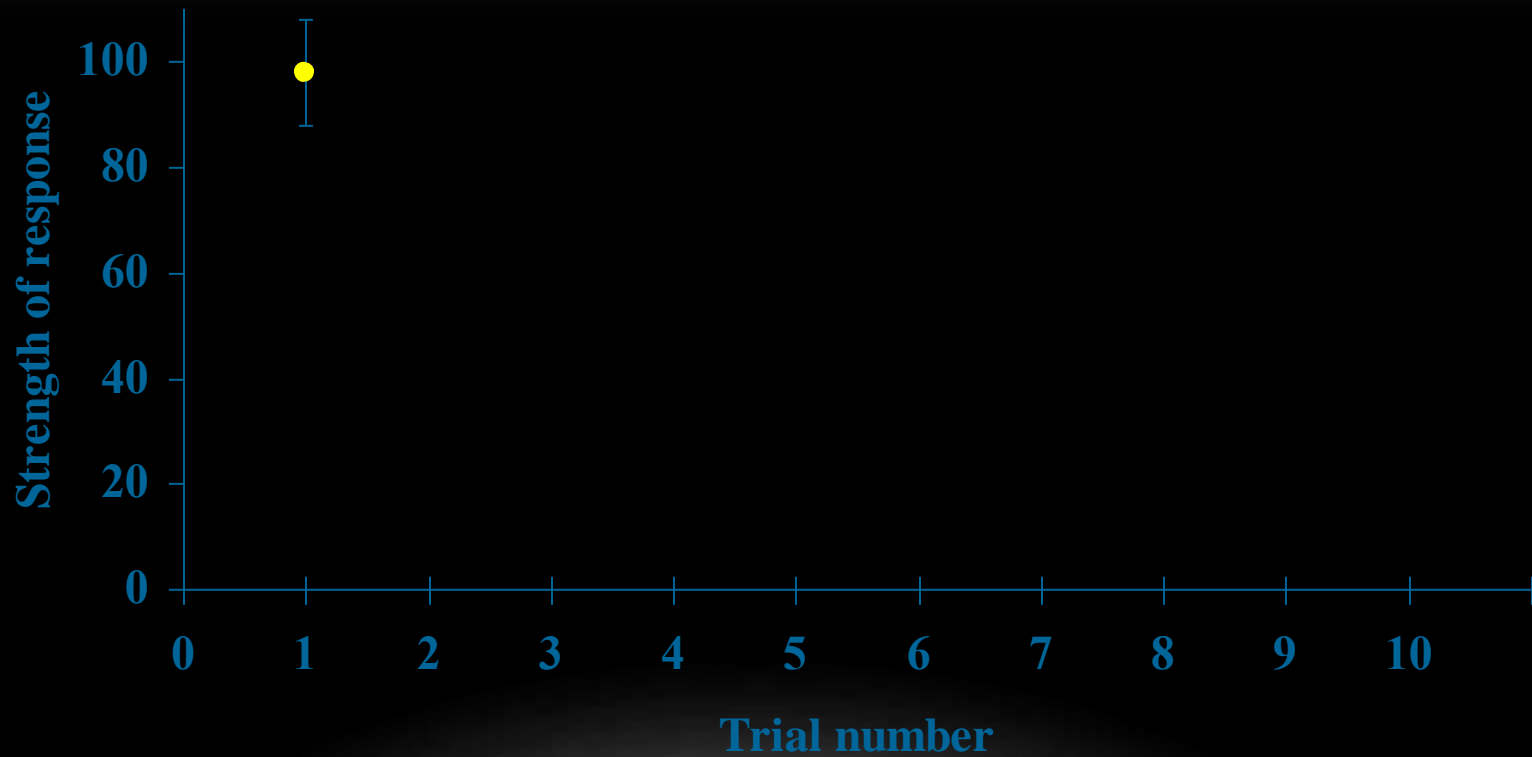
# HABITUACE U *APLYSIA*

Dotek na sifon...



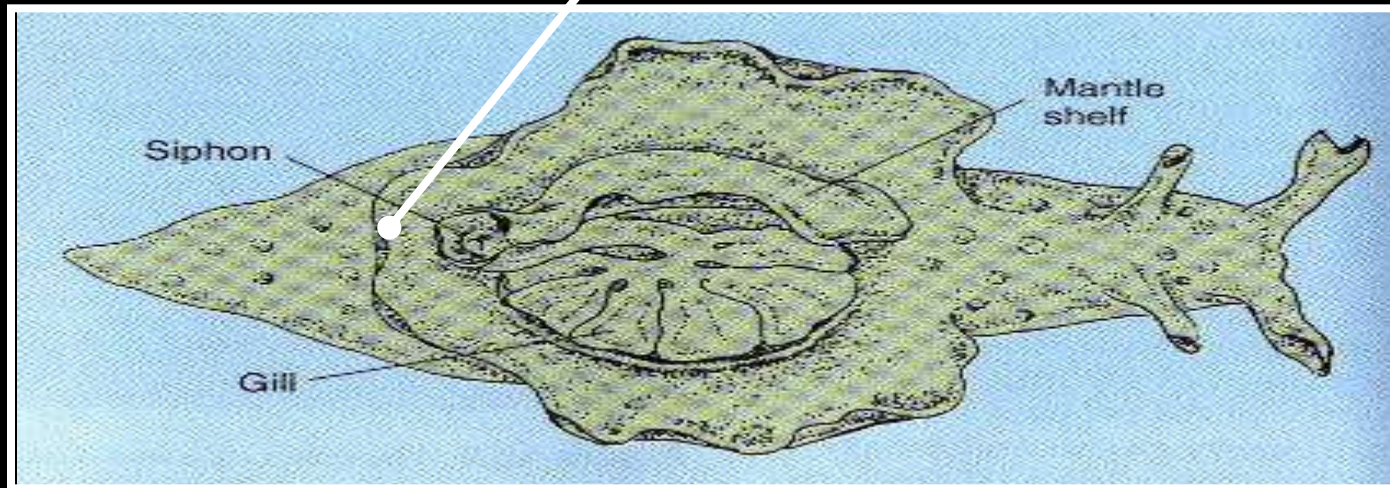
...a žábra se stáhnou

# OBRANNÁ REAKCE STAŽENÍ ŽABER *APLYSIA*



# HABITUACE U APLYSIA

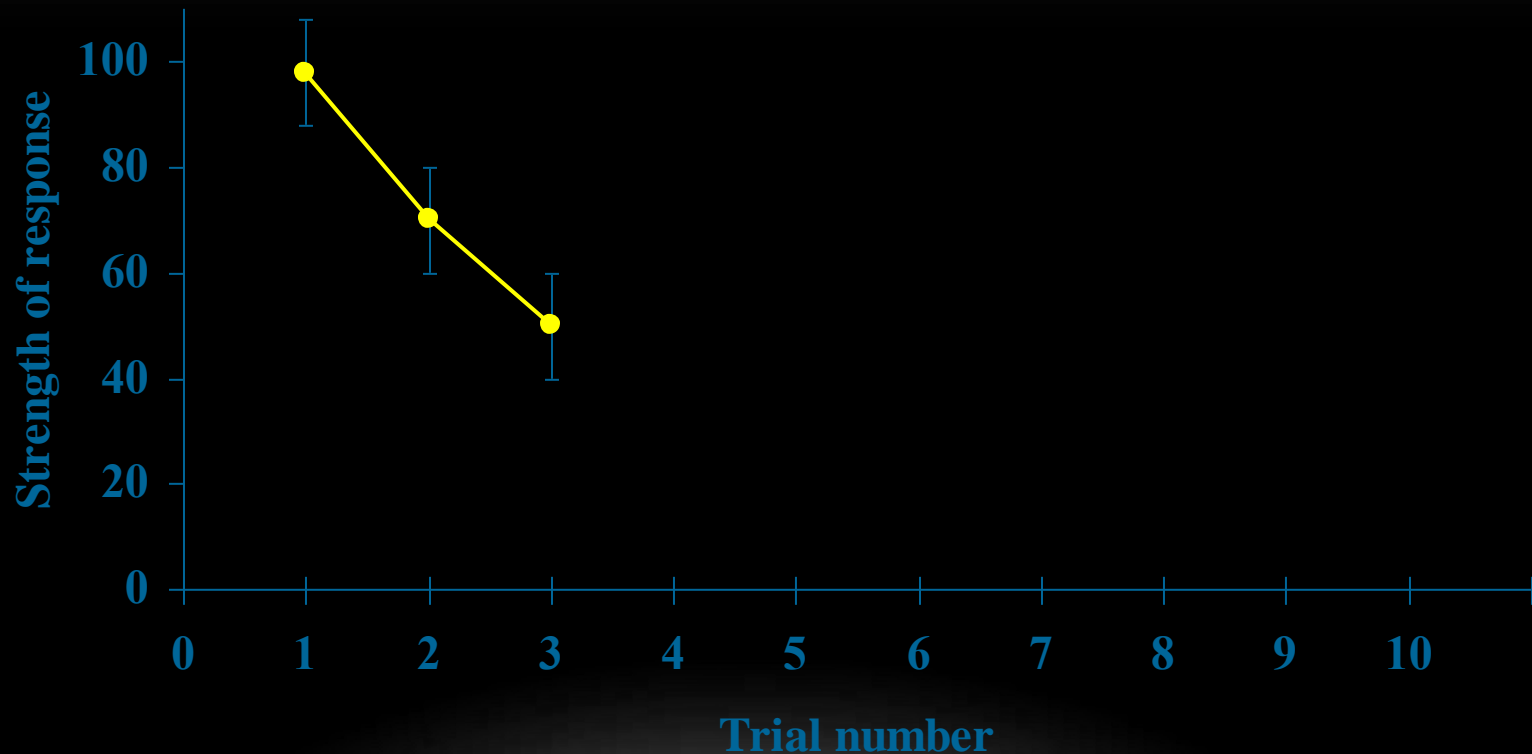
Dotek na sifon...



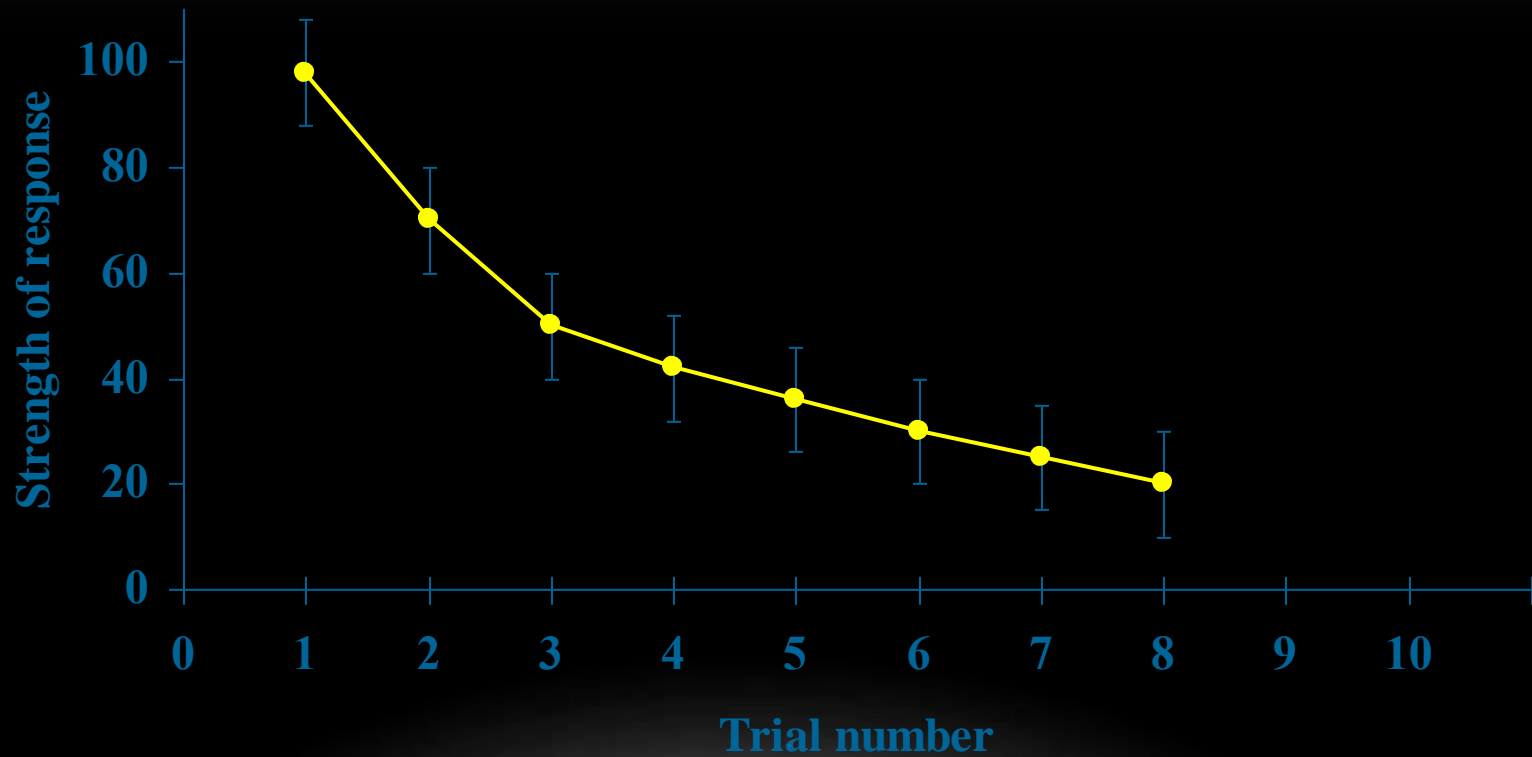
...a žábra se stáhnou



# OBRANNÁ REAKCE STAŽENÍ ŽABER *APLYSIA*

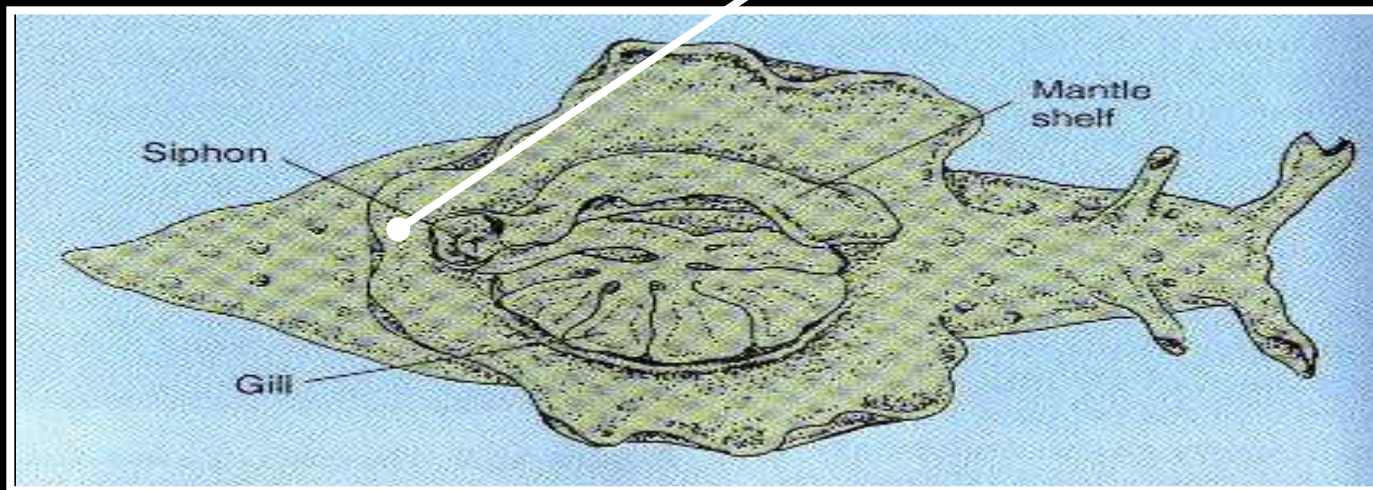


# OBRANNÁ REAKCE STAŽENÍ ŽABER *APLYSIA*



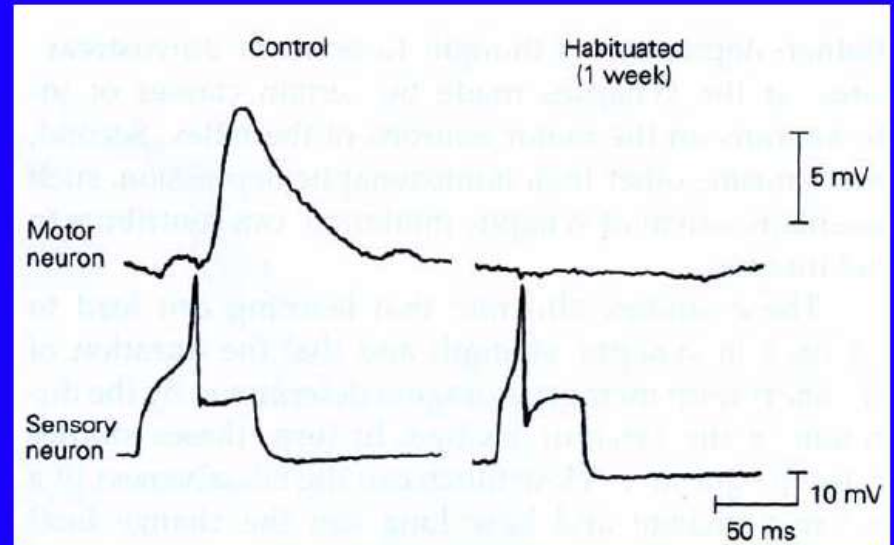
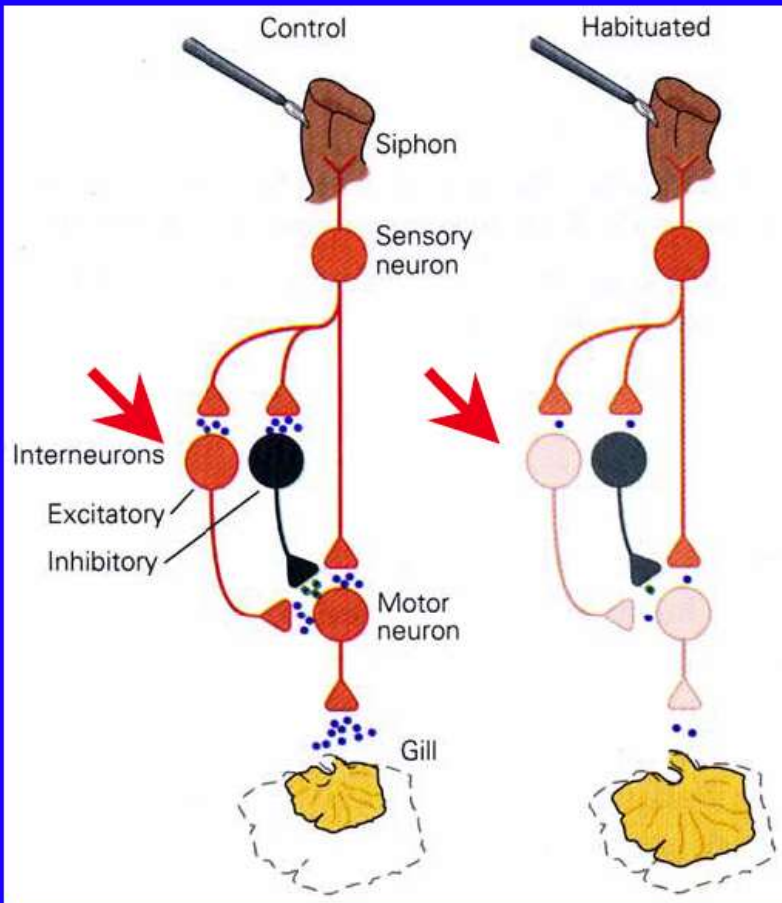
# HABITUACE U APLYSIA

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



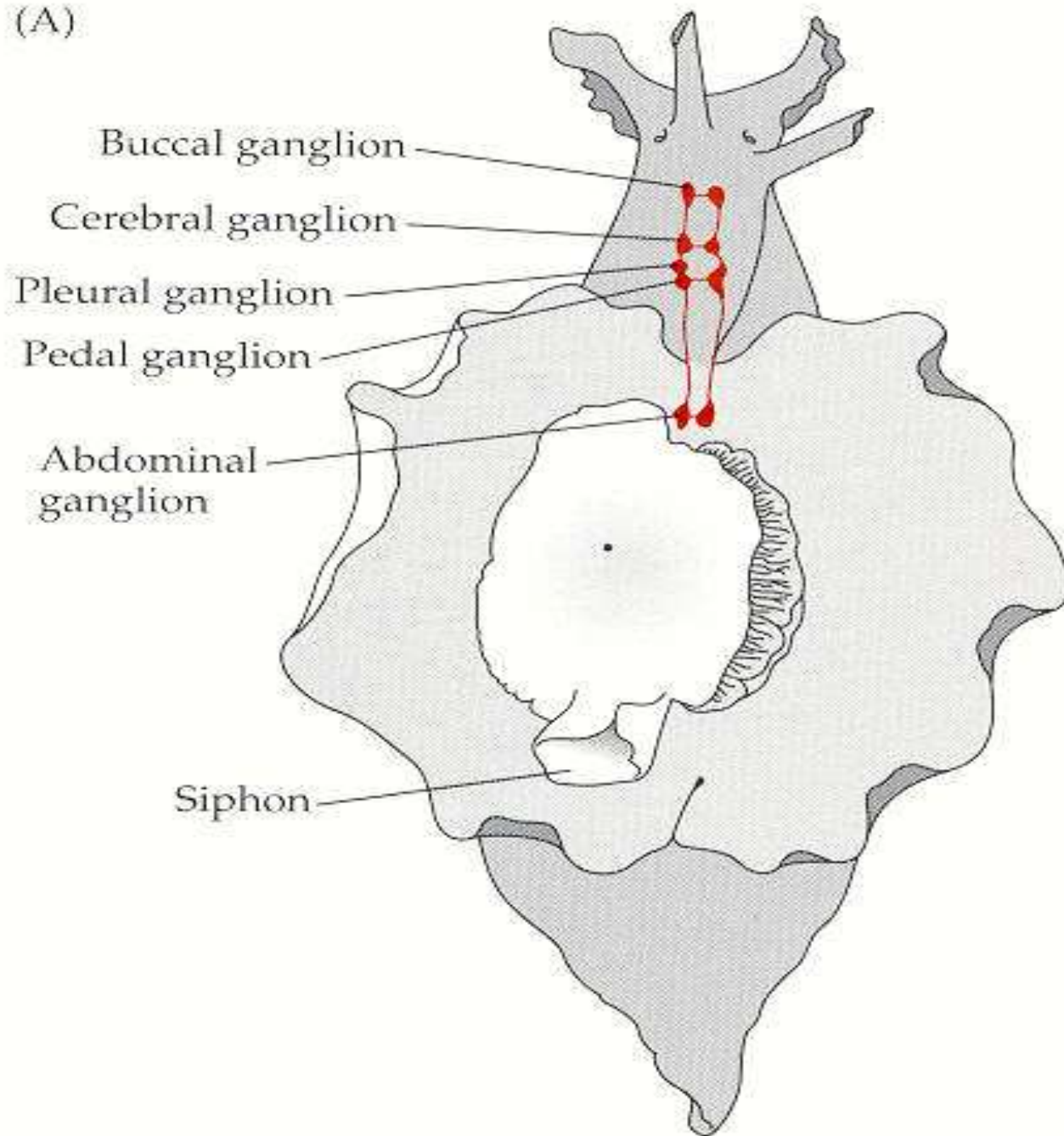
short-term habituation ( $1 \times 10$   
stimuli): synaptic depression  
long-term habituation ( $4 \times 10$   
stimuli over hours or days):  
reduction of synaptic contacts

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

Lze studovat dokonce na tkáňové kultuře



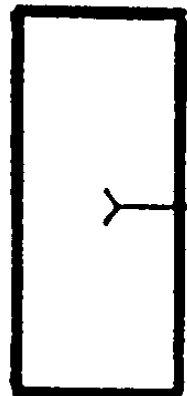
(A)



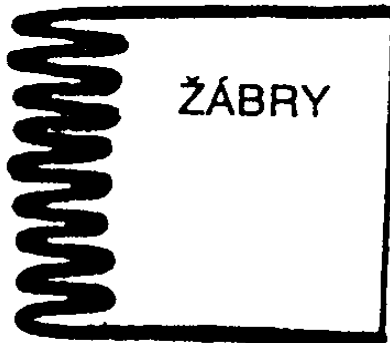
## Habituace

- 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

SIFON



SN<sub>s</sub>



ŽÁBRY

SN<sub>t</sub>

INT fac.

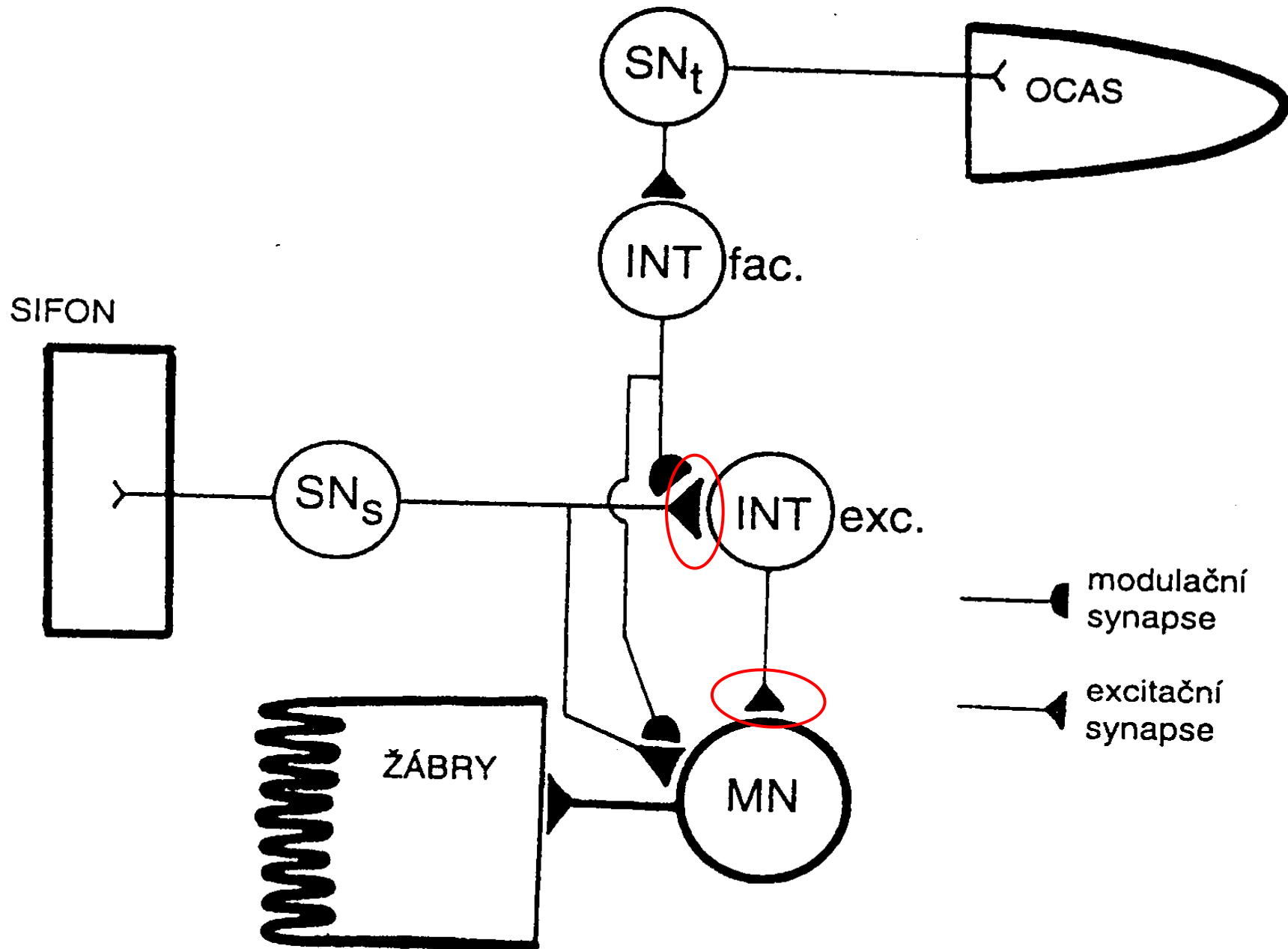
INT exc.

MN

OCAS

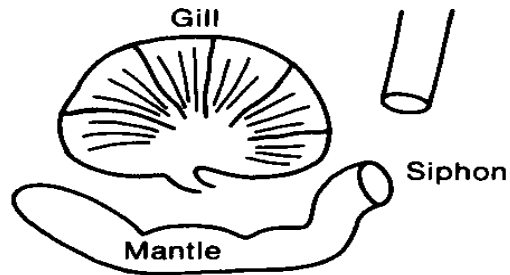
modulační synapse

excitační synapse

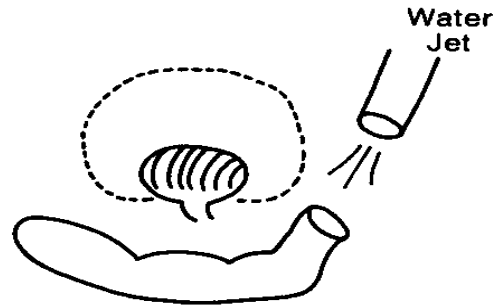




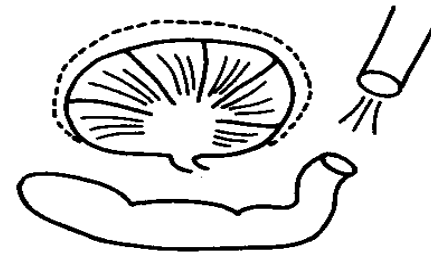
## A. THE REFLEX BEHAVIOR



1. Normal, Unstimulated

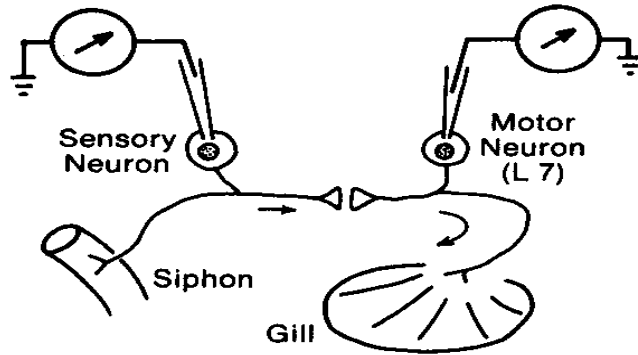


2. Initial Withdrawal

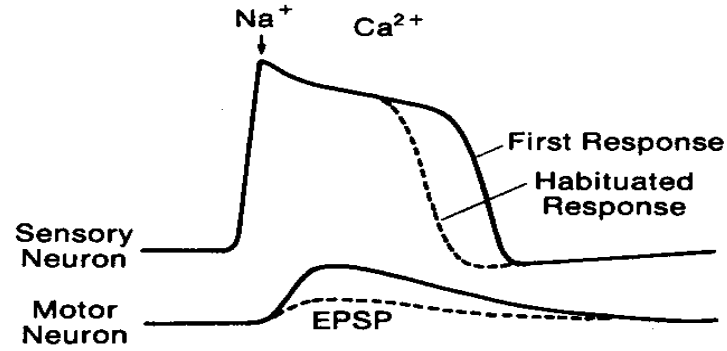


3. Withdrawal after Habituation

## B. ELECTROPHYSIOLOGICAL ANALYSIS



Experimental Set-up

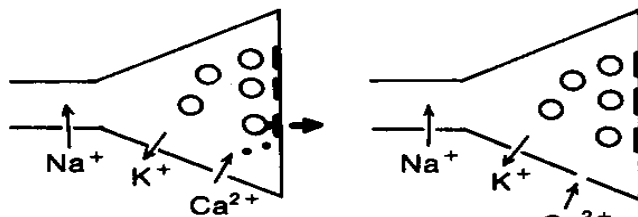


Recordings Before and After Habituation

Krátkodobá habituace díky inaktivaci Ca kanálů.

## C. CONCEPTUAL MODELS

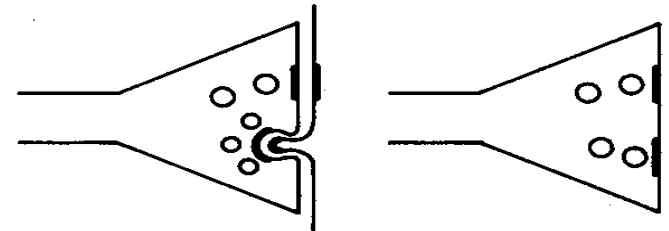
SHORT-TERM HABITUATION



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*

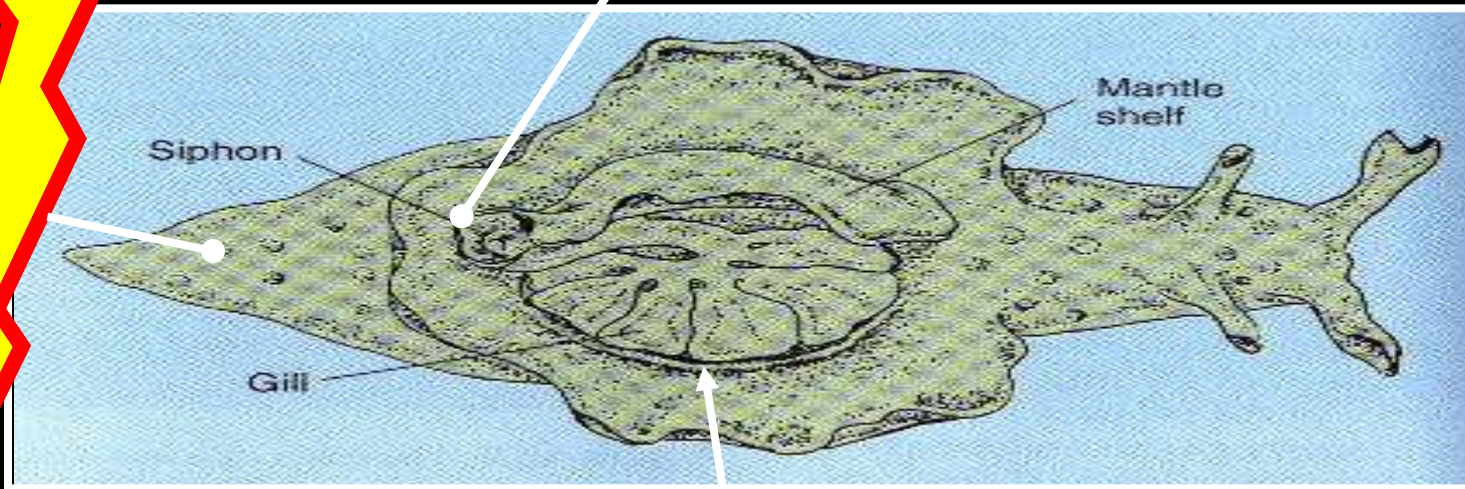
Podnět *velké intenzity*

Představuje *celkové vybuzení, excitaci* organismu

Obyčejně je *krátkodobá*

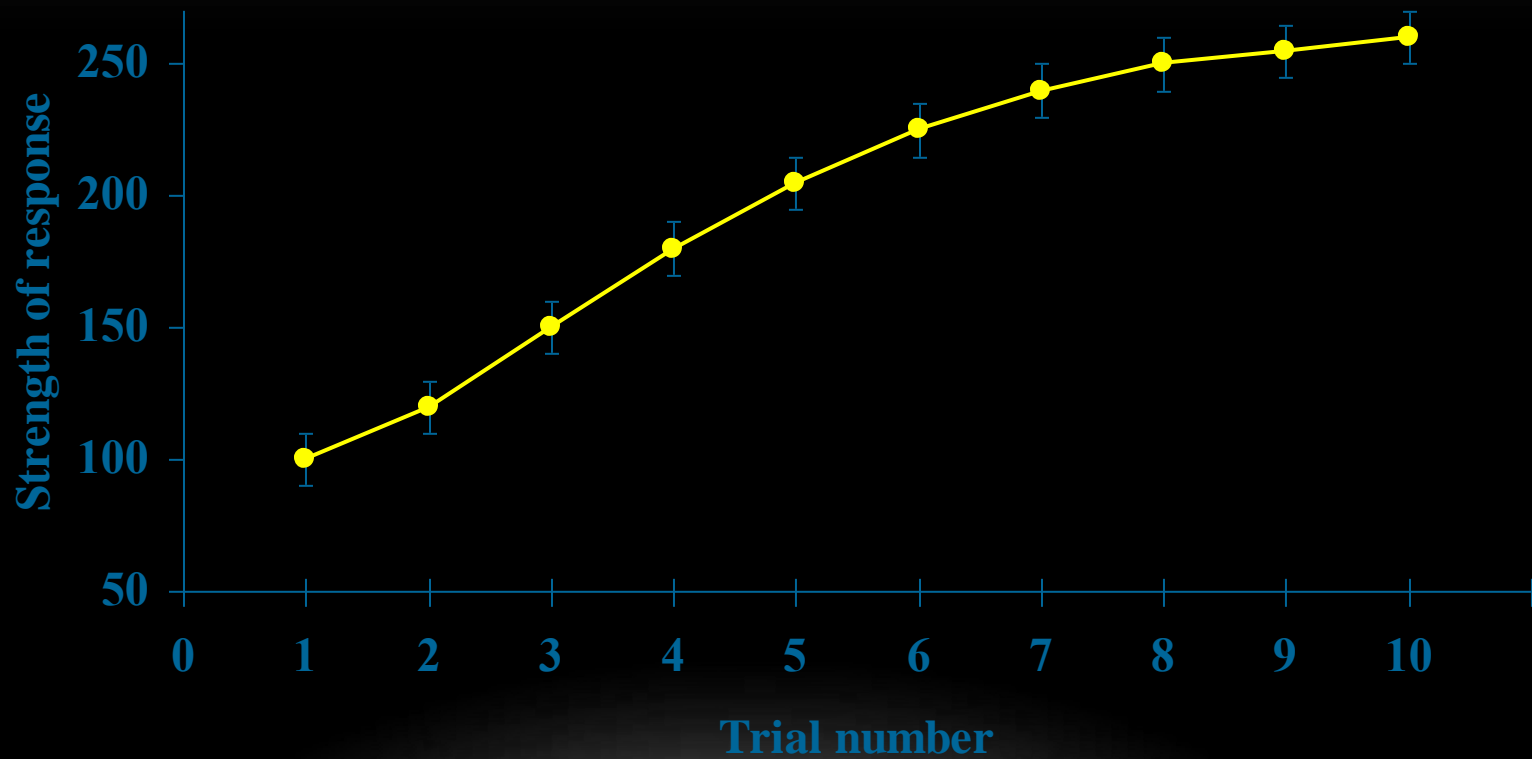
# SENSITIZACE U APLYSIA

Dotek na sifon...



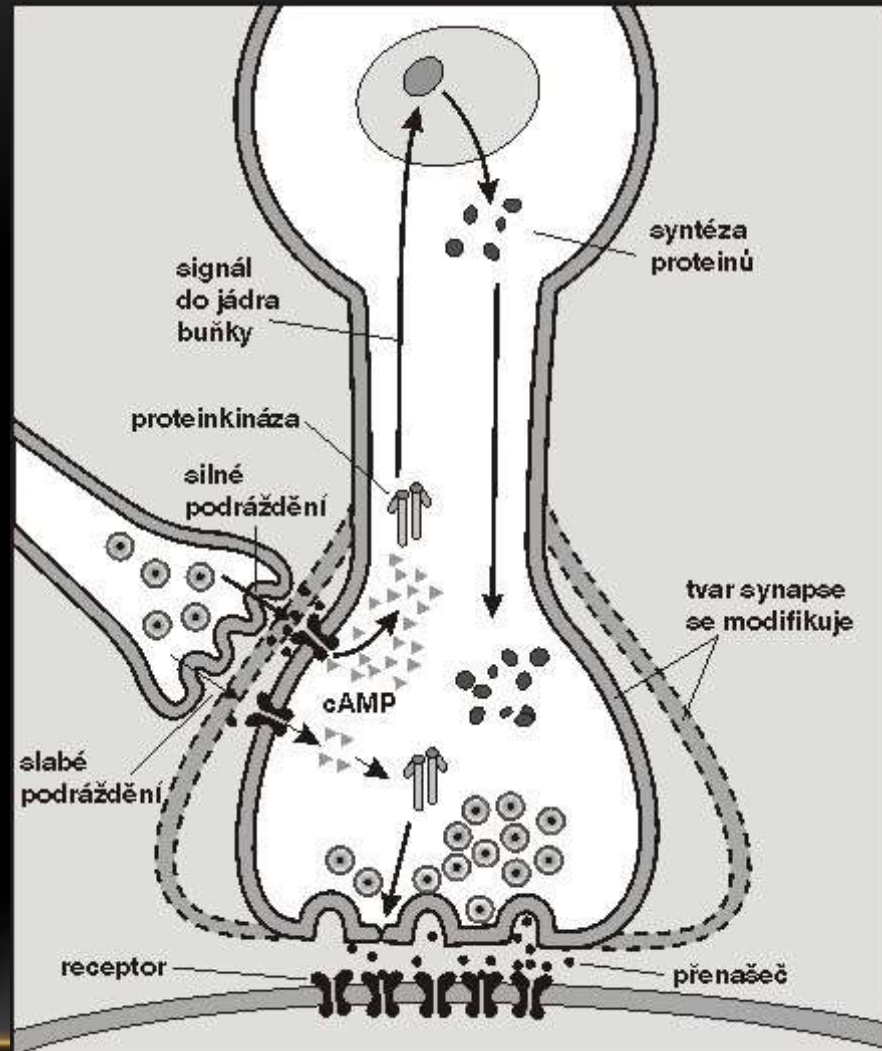
...a žábra se stáhnou

# OBRANNÁ REAKCE STAŽENÍ ŽABER *APLYSIA*

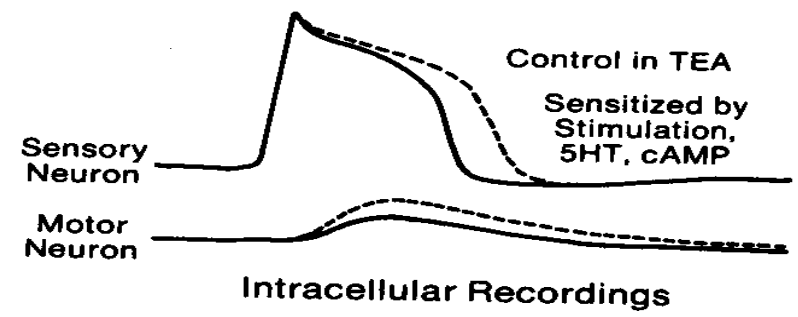
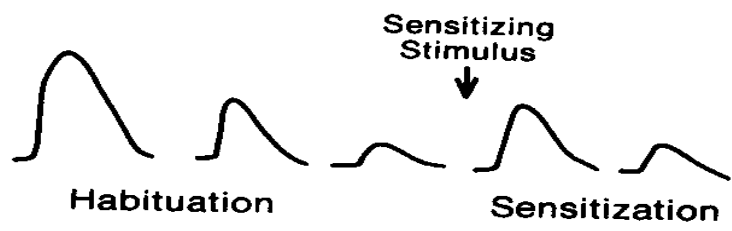
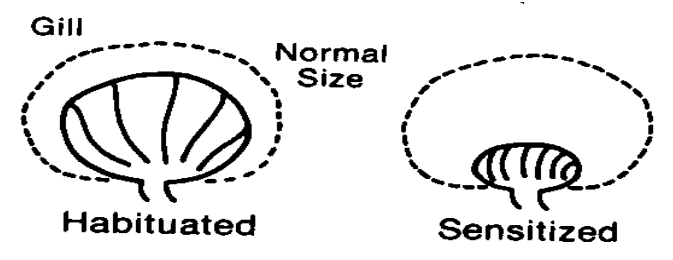
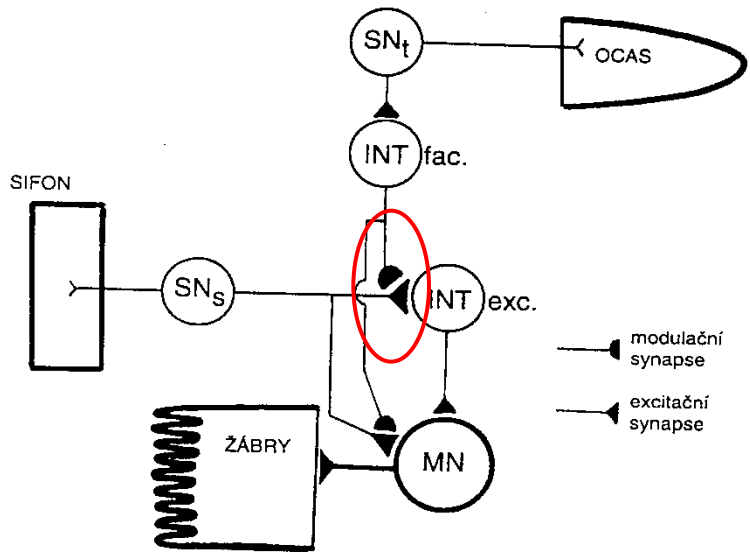


A) Krátkodobé zesílení zatahovacího reflexu (způsobené slabým podrážděním regulační synapse - vlevo), vyvolá krátkodobou fosforylaci iontových kanálů a větší výlev přenašeče.

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

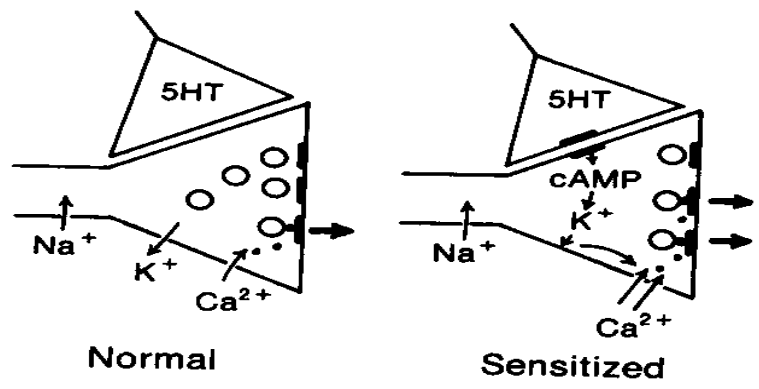


# A. EXPERIMENTAL SET-UP DEMONSTRATING SENSITIZATION

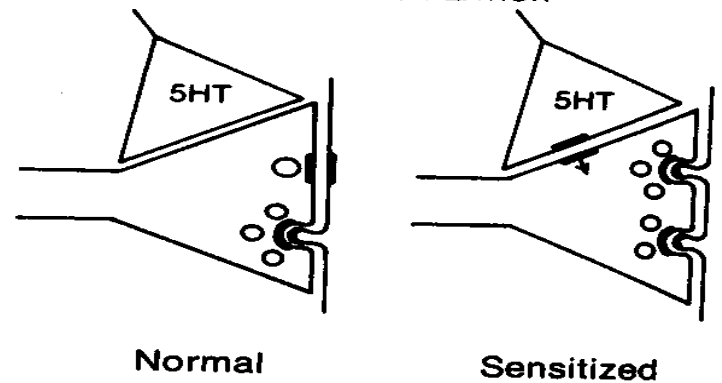


# C. CONCEPTUAL MODELS

## SHORT-TERM SENSITIZATION



## LONG-TERM SENSITIZATION



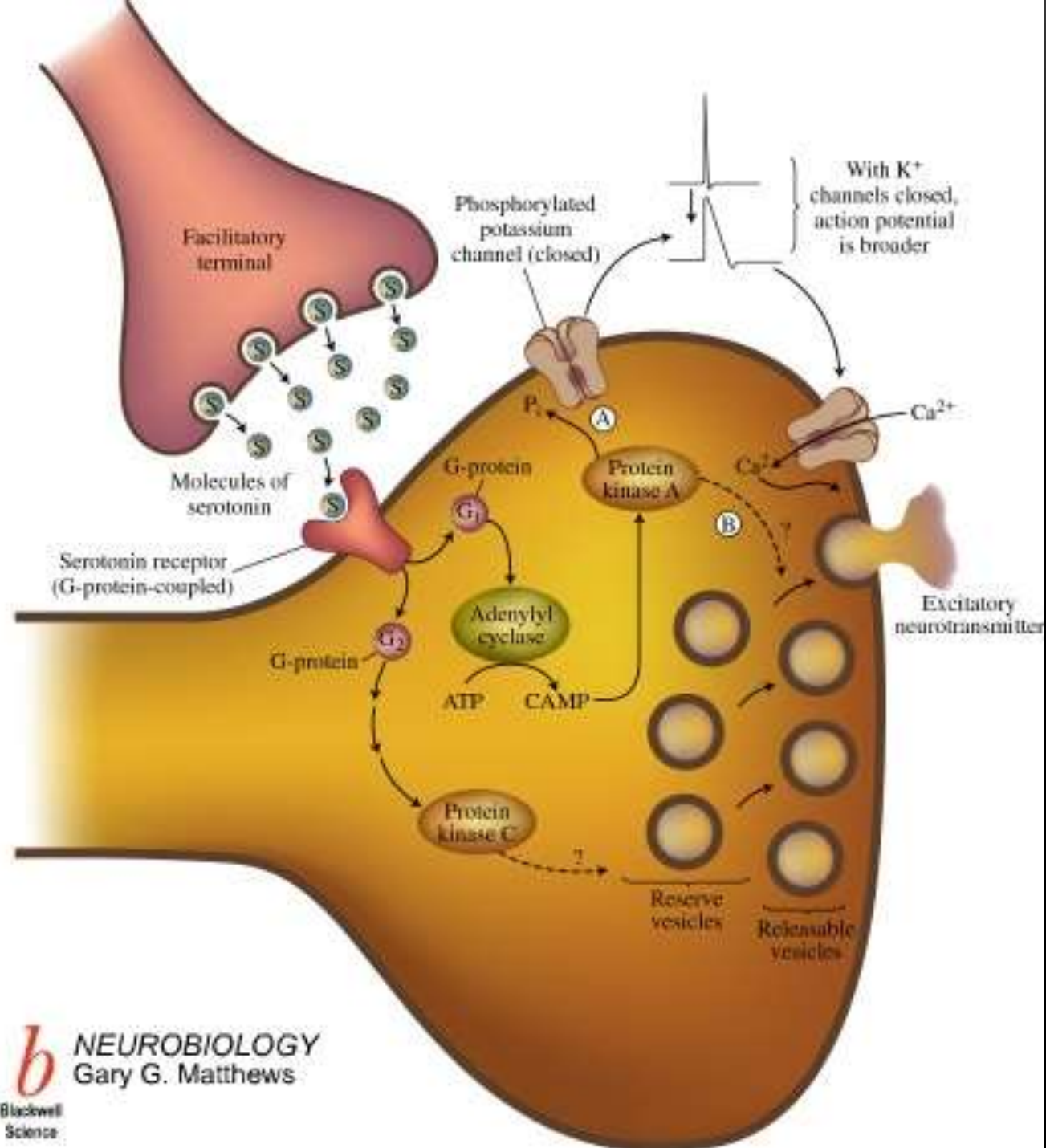
- - 5-HT difunduje synaptickou štěrbinou a váže se na serotoninové receptory na povrchu cytoplasmatické membrány presynaptických elementů sensorických neuronů SNs. Stimulovaný receptor prostřednictvím G-proteinu aktivuje membránový enzym adenylatcyklasu. Aktivovaný enzym začne z ATP vyrábět cAMP.
- - cAMP aktivuje cytoplasmatickou 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 napěťově 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

Hlavní cesta: Fosforylace  
a snížená vodivost K  
kanálů.

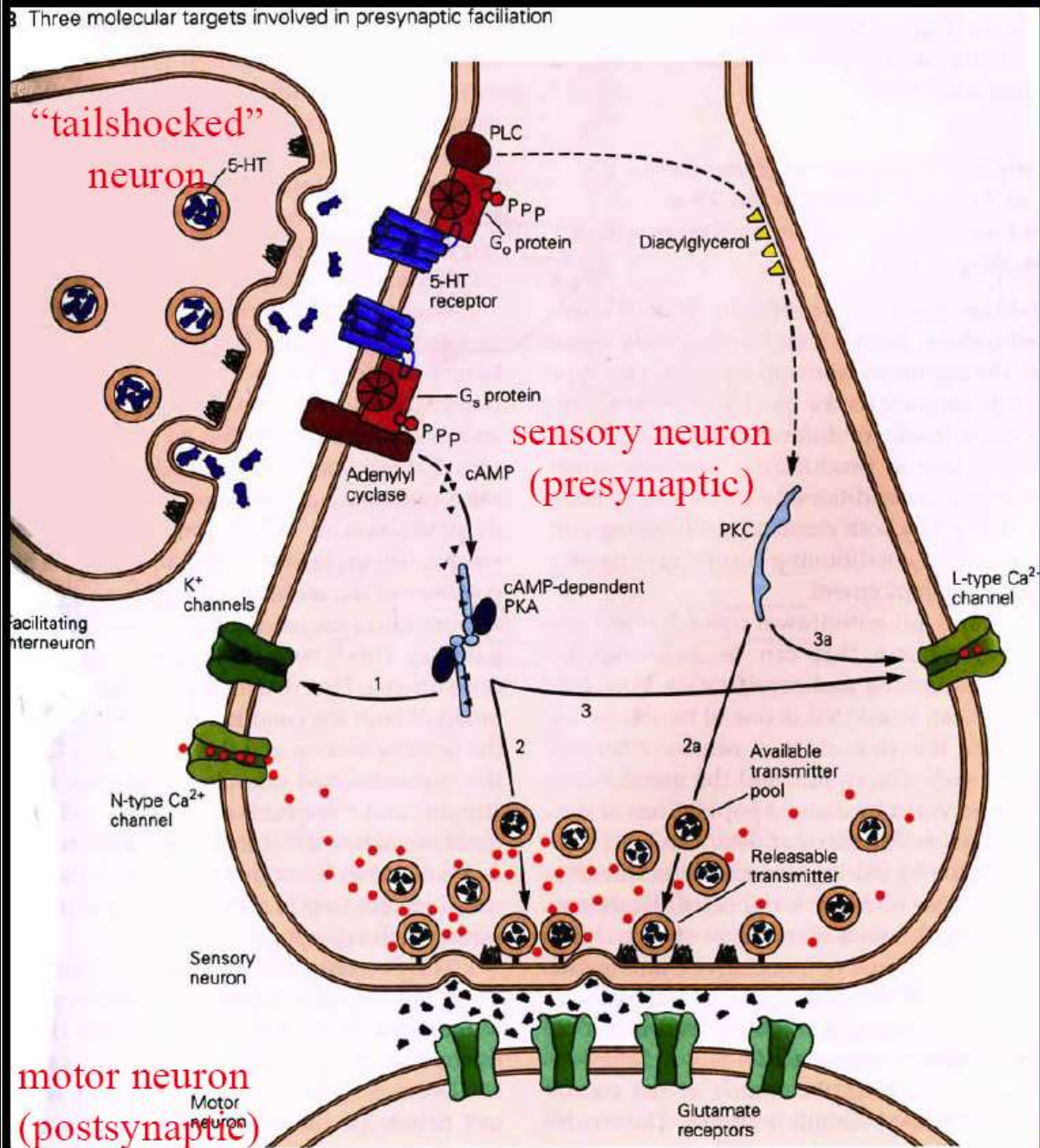
Zadržení K<sup>+</sup> a delší  
depolarizace  
presynaptického  
elementu.

Delší otevření Ca kanálů a  
větší výlev mediátoru.





# Ad A) Krátkodobé zesílení – celkově 3 cesty:



**Serotonin** acts on two receptors

$G_s$ : cAMP → PKA

$G_o$ : DAG → PKC

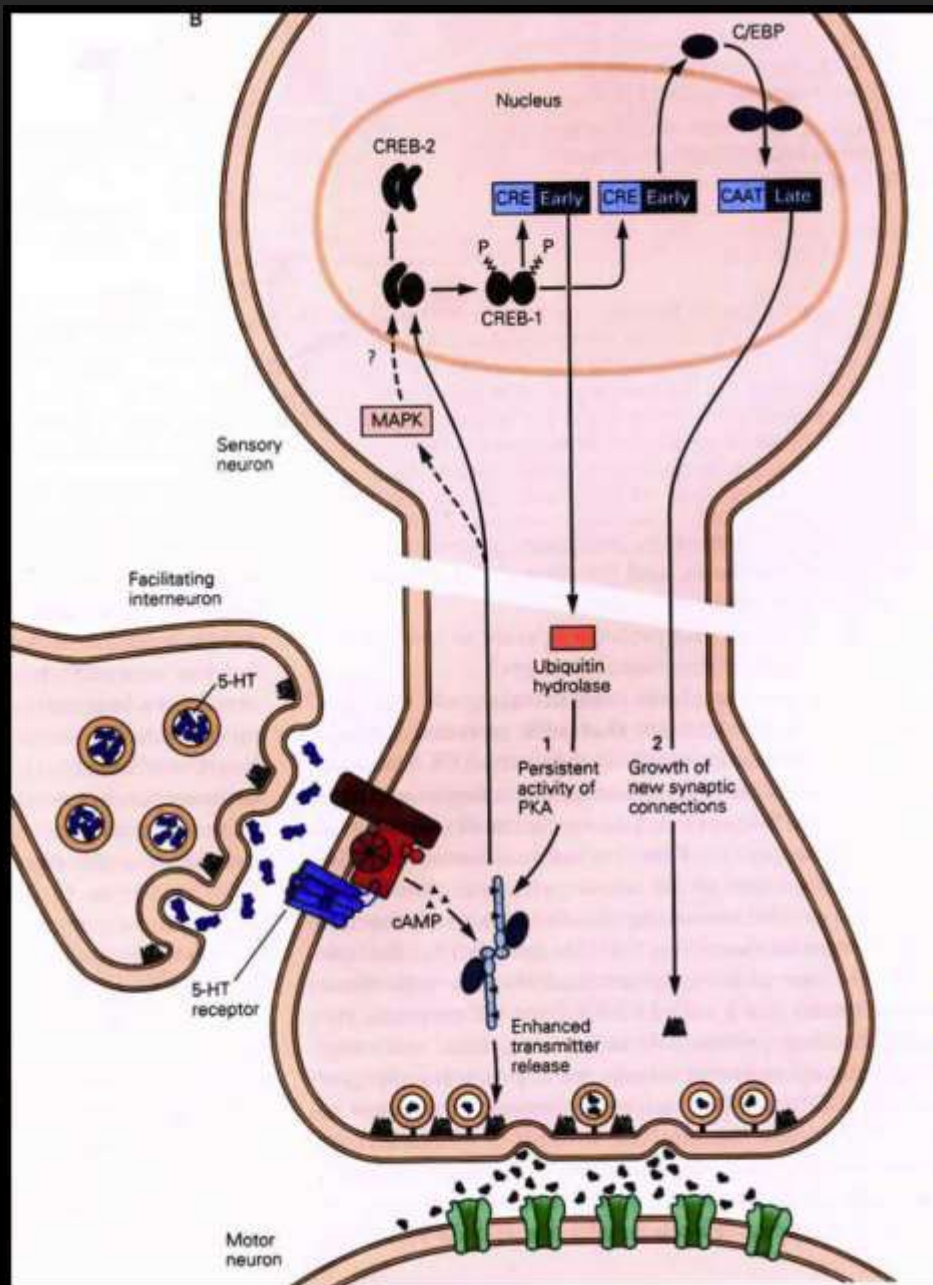
PKA (PKC)

1 decreases  $K^+$  current (longer AP, more  $Ca^{++}$ ) phosphorylates channel

2/2a mobilizing vesicles, facilitating release

3/3a opening of  $Ca^{++}$  channels

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



## long-term sensitization/memory

persistent activity of sensory cell

a PKA+MAPK translocate to nucleus

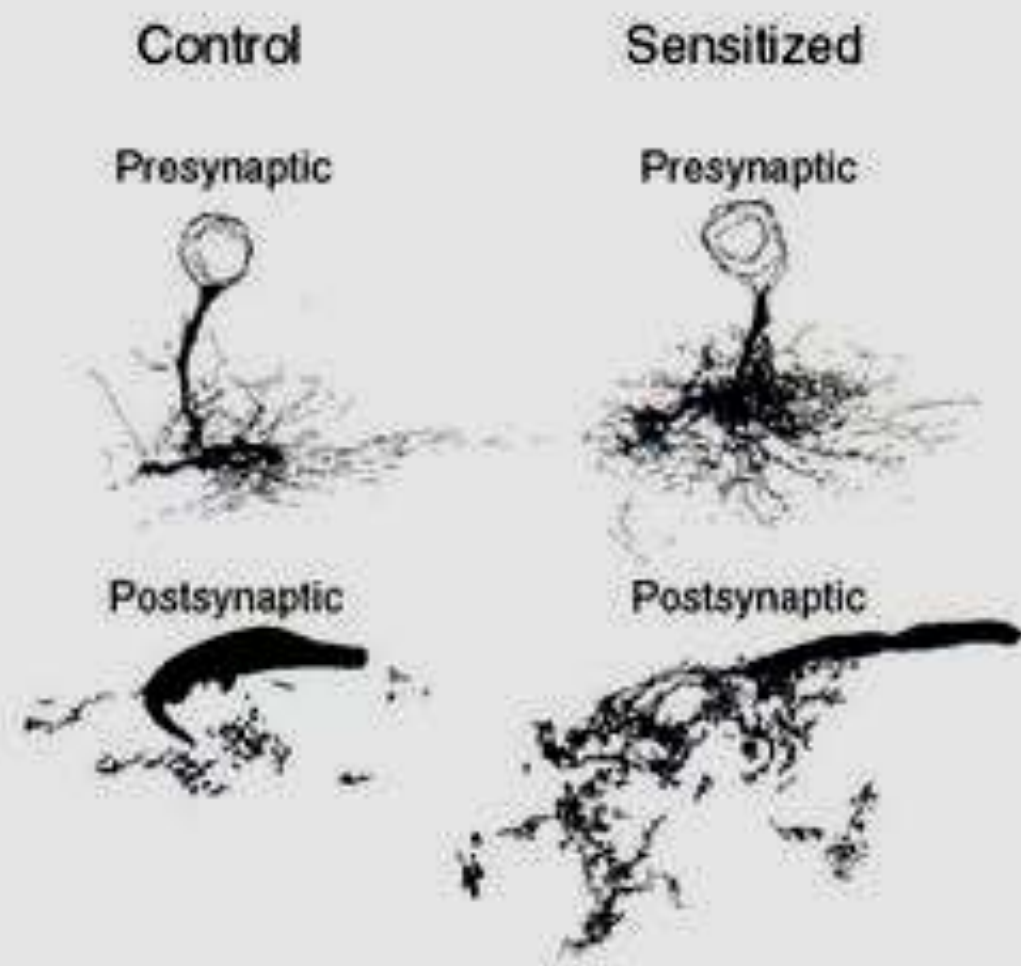
a PKA phosphorylates CREB-1 (activator of transcription)

a MAPK inhibits CREB-2 (inhibitor of transcription)

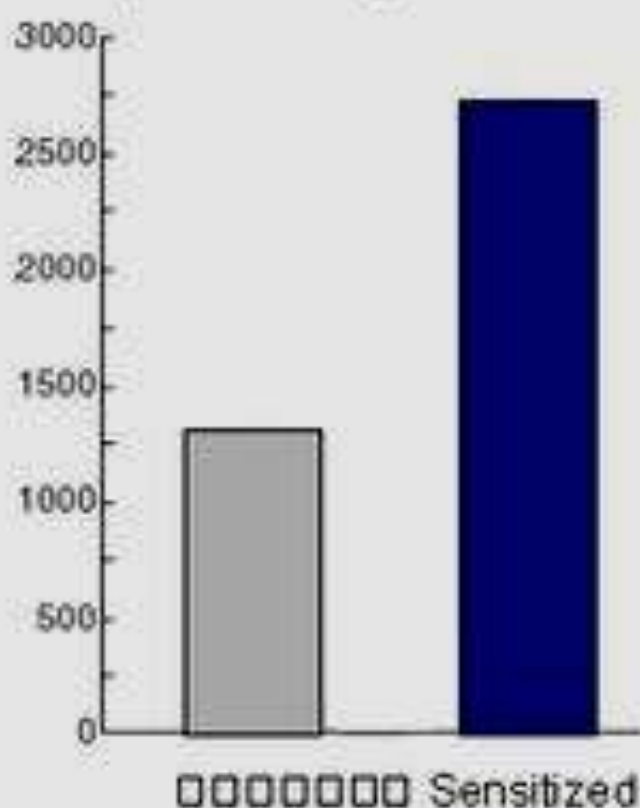
a Ubiquitin hydrolases proteolyse regulatory PKA subunit

a PKA persistently active

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



Number of synaptic boutons per sensory neuron



# Asociativní učení

- Vzniká spoj (asociace) dvou různých podnětů

## *1. Klasické podmiňování*

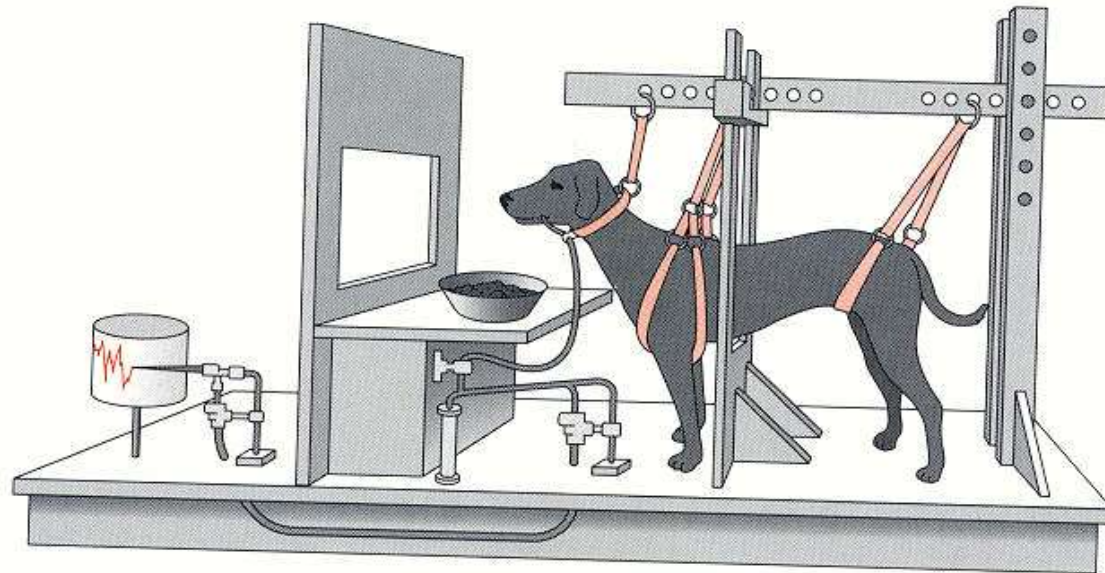
- **Nepodmíněný podnět a indiferentní podnět**

## *2. Instrumentální (operantní) podmiňování*

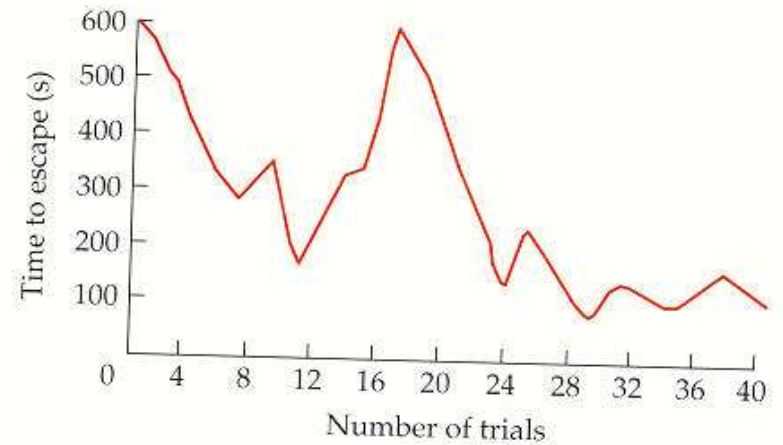
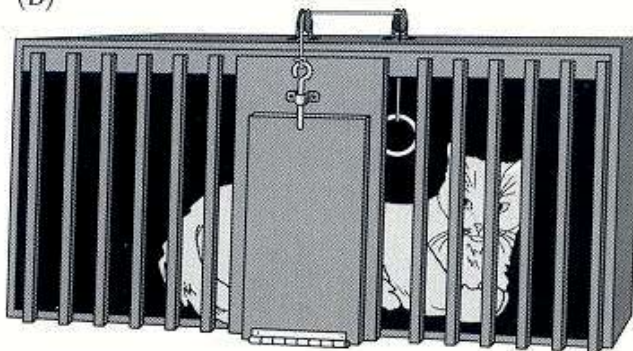
- **Nepodmíněný podnět a vlastní aktivita živočicha**

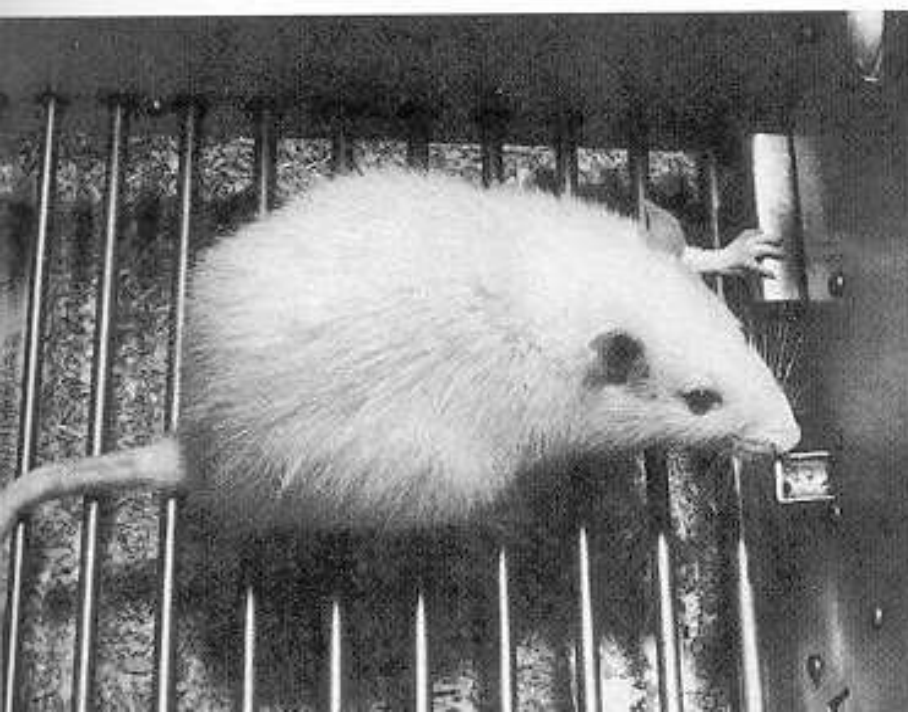
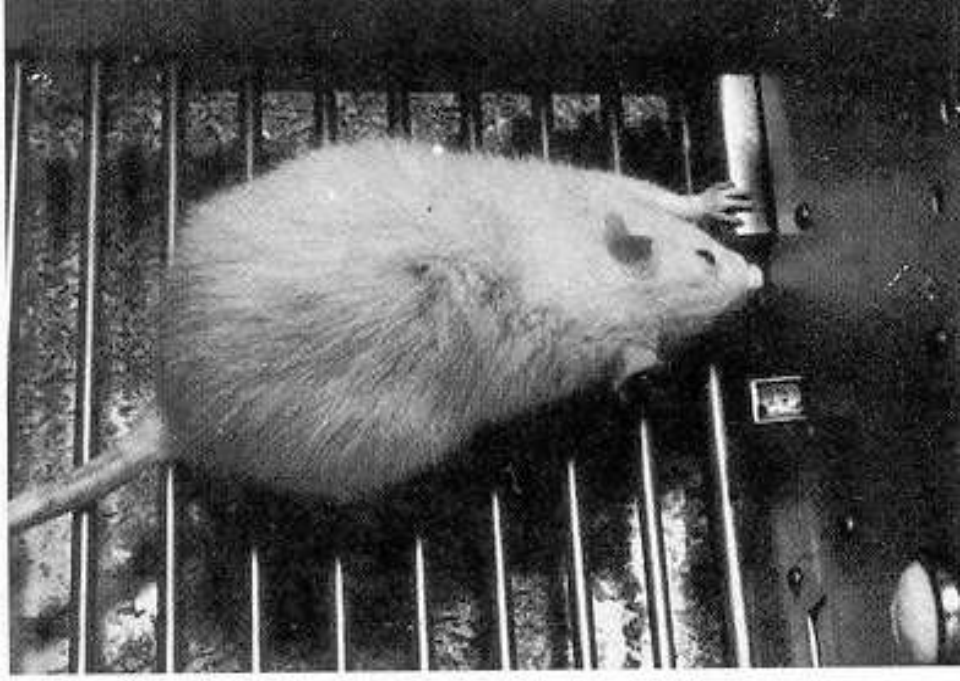
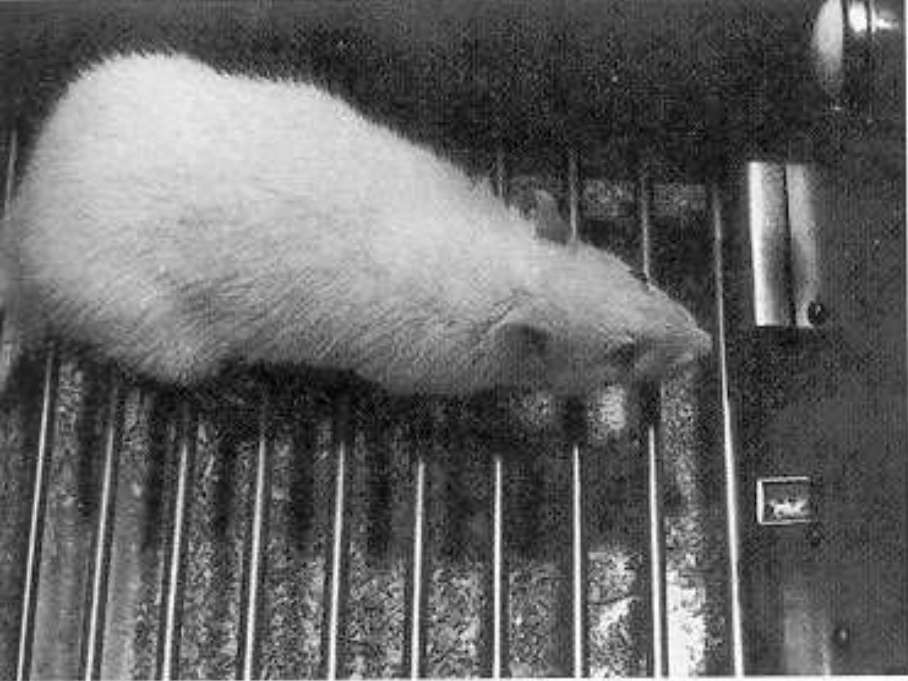
# Podmiňování

(A)



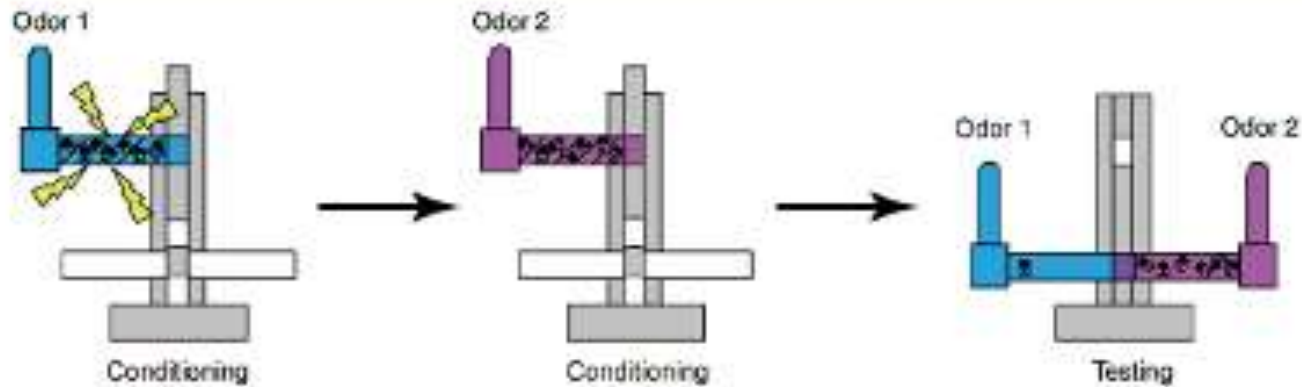
(B)





# Čichové averzivní podmiňování Drosophily

## Olfactory aversive conditioning and testing



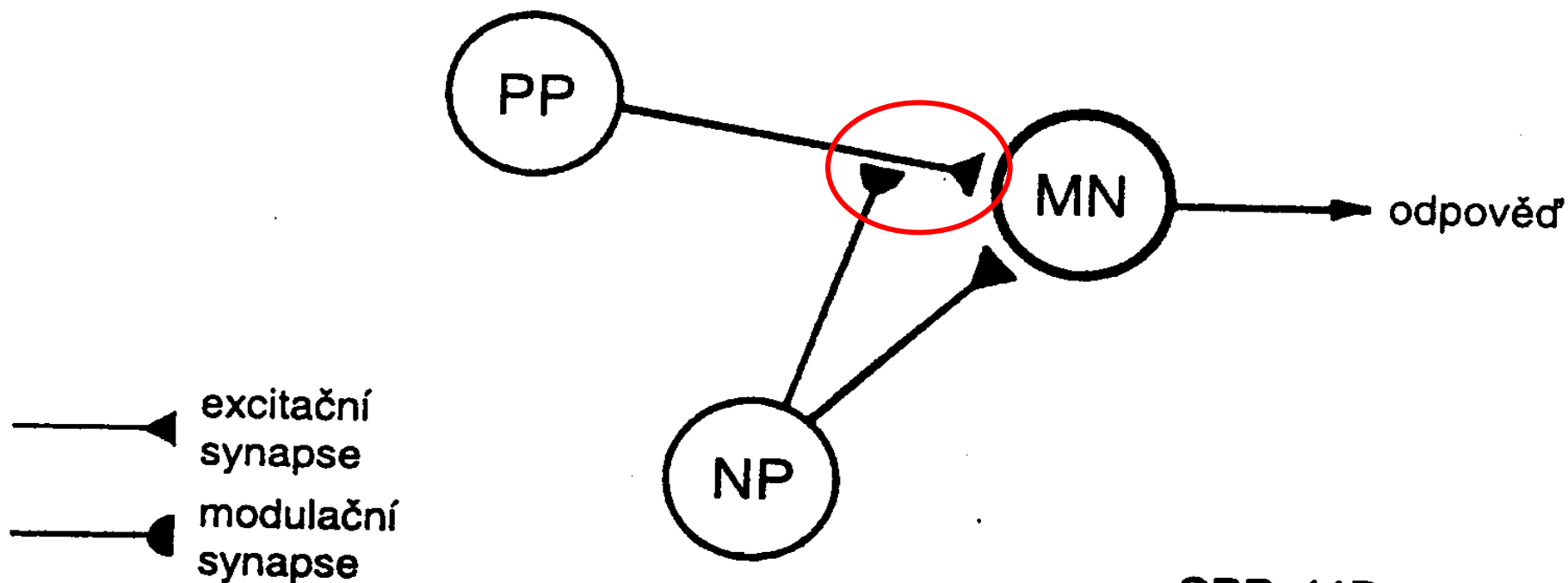
T-maze

CS – určitá vůně, US – slabá elektrická rána

Po tréninku se mouchy vyhýbají vůni asociující šok

# Podmiňování

Podmiňování zřejmě také využívá mechanismus presynaptického zesílení při synchronní a opakované aktivaci PP a NP. Ideálně současně nebo PP těsně před NP. Adenyl cykláza slouží jako koincidenční detektor.



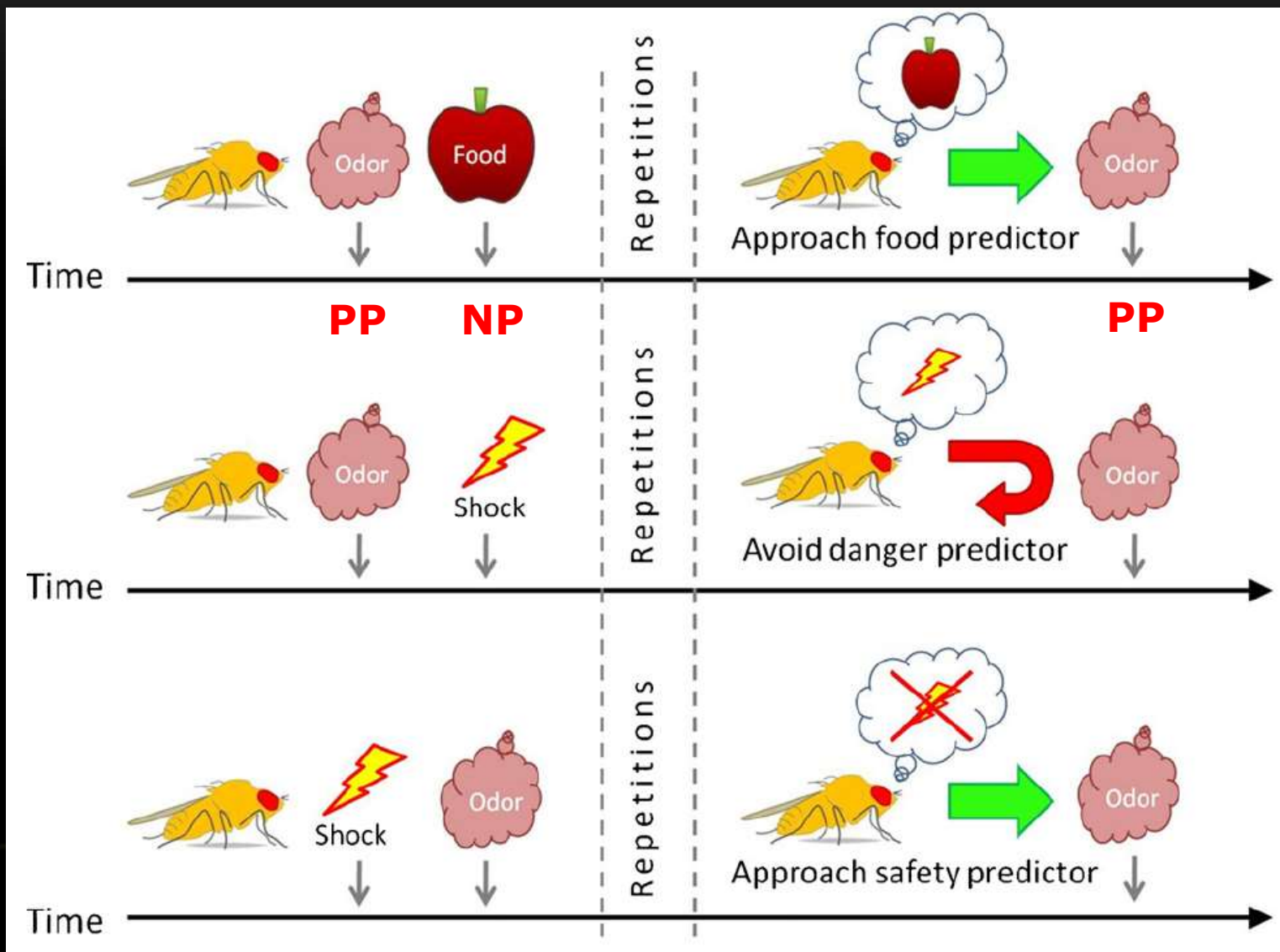
Aktivačně závislá neuromodulace

PP - Podmíněný podnět

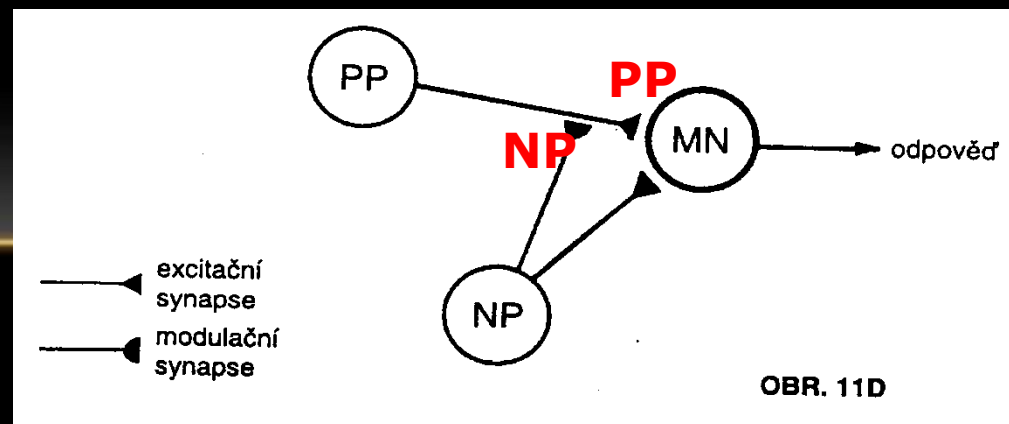
NP – Nepodmíněný podnět



Důležité je pořadí, ale i načasování podnětů  
V klasickém uspořádání PP lehce předchází NP (odměna nebo trest)



- 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 PP dráhy.**
- Stimulace PP neuronu současně s (nebo 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 připojuje 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



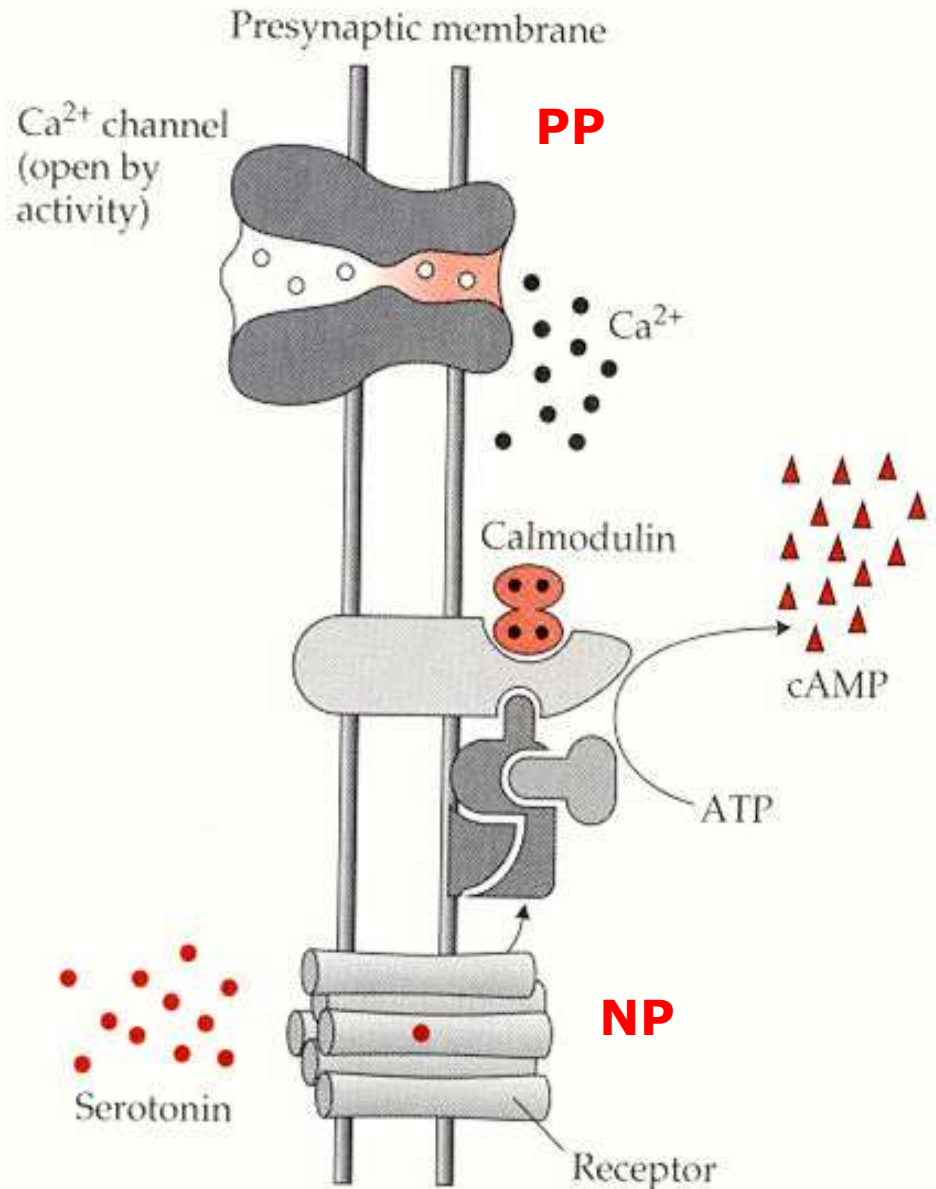
Koincidenční detekce:  
Adenyl cykláza je aktivovaná jak alfa podjednotkou G proteinu, tak komplexem Ca Calmodulin.

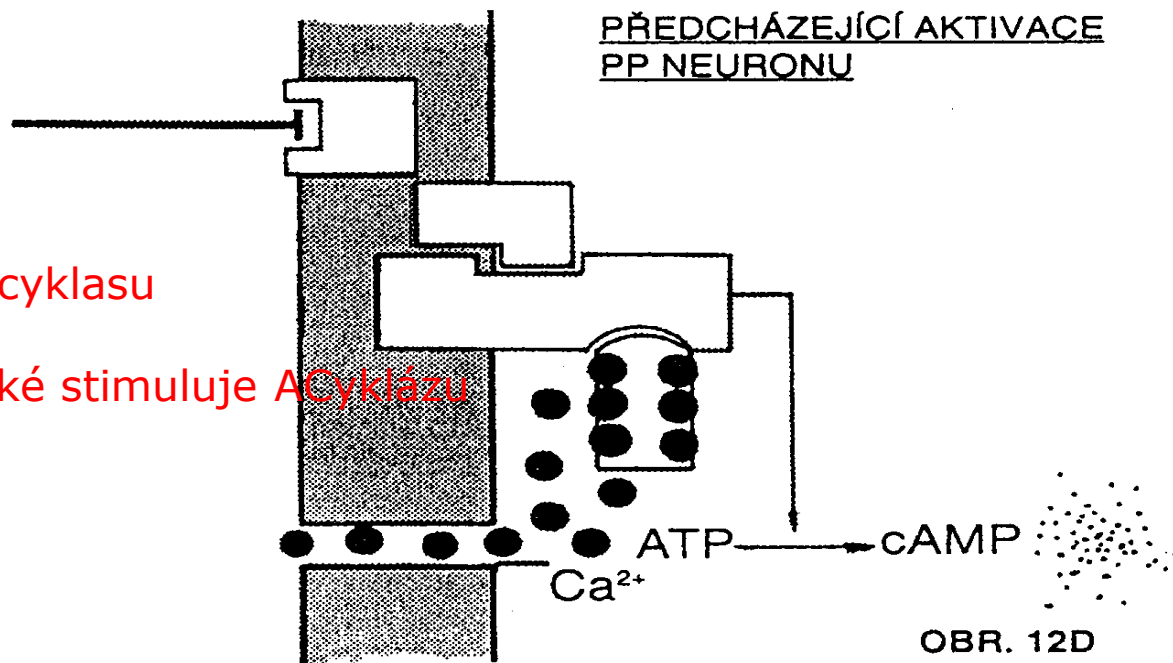
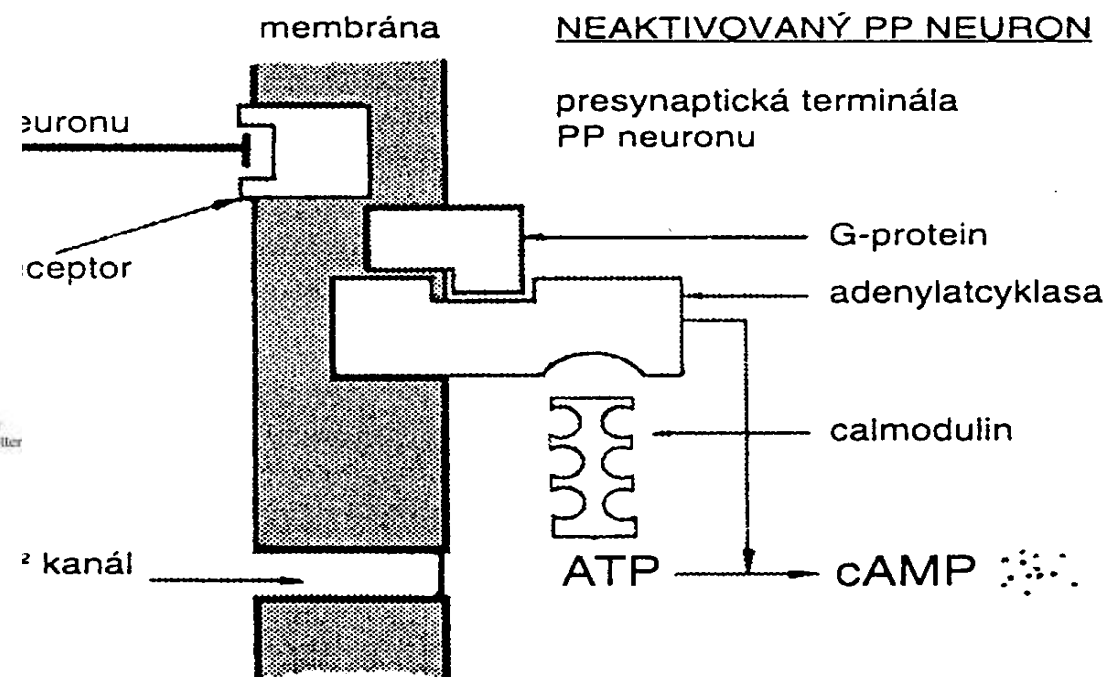
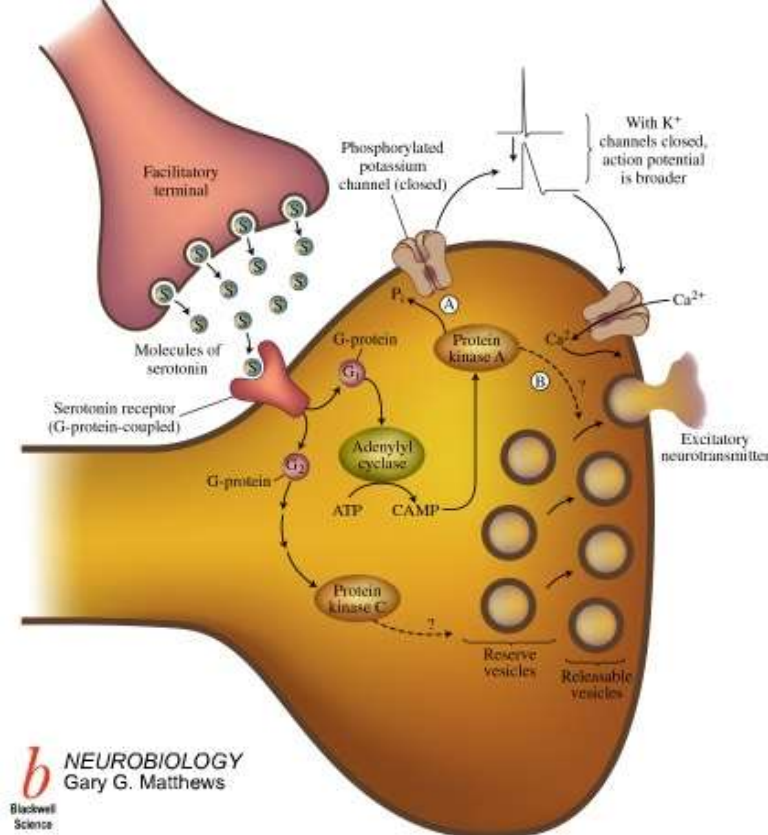
1. Po aktivaci PP zvýšená hladina  $Ca^{2+}$
2. Aktivace kalmodulinu
3. Kalmodulin stimuluje adenylcyklasu
4. Vyšší hladina cAMP
5. Serotonin z modulační s. také stimuluje ACyklázu

6. cAMP aktivuje PK7
7. Blokace  $K^{+}$  kanálů
8. Delší depolarizace
9. Delší influx  $Ca^{2+}$
10. Větší výlev mediátoru

(B) Classical conditioning

CS+ PATHWAY (preceding activity)

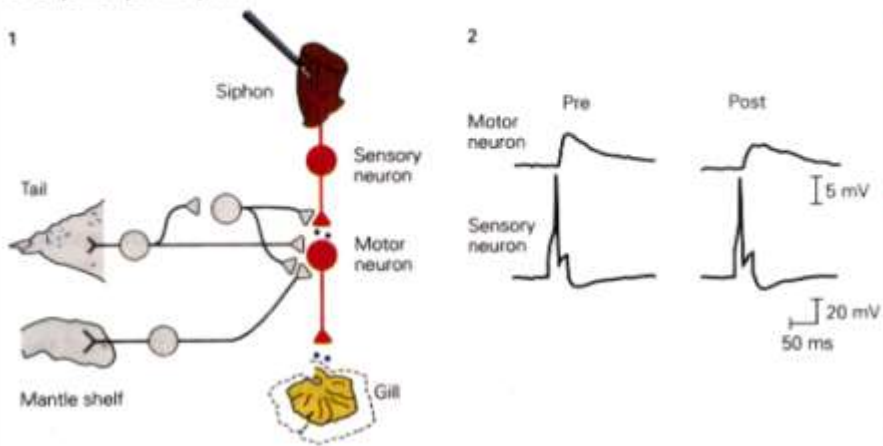




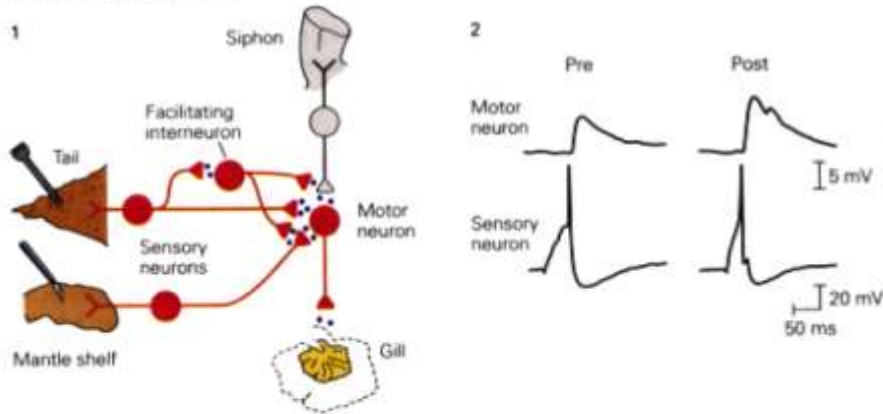
1. Po aktivaci PP zvýšená hladina Ca<sup>+</sup>
2. Aktivace kalmodulinu
3. Kalmodulin stimuluje adenylylcyklasu
4. Vyšší hladina cAMP
5. Serotonin z modulační s. také stimuluje ACyklázu
6. cAMP aktivuje PKA
7. Blokáce K<sup>+</sup> kanálů
8. Delší depolarizace
9. Delší influx Ca<sup>+</sup>
10. Větší výlev mediátoru

# Classical conditioning

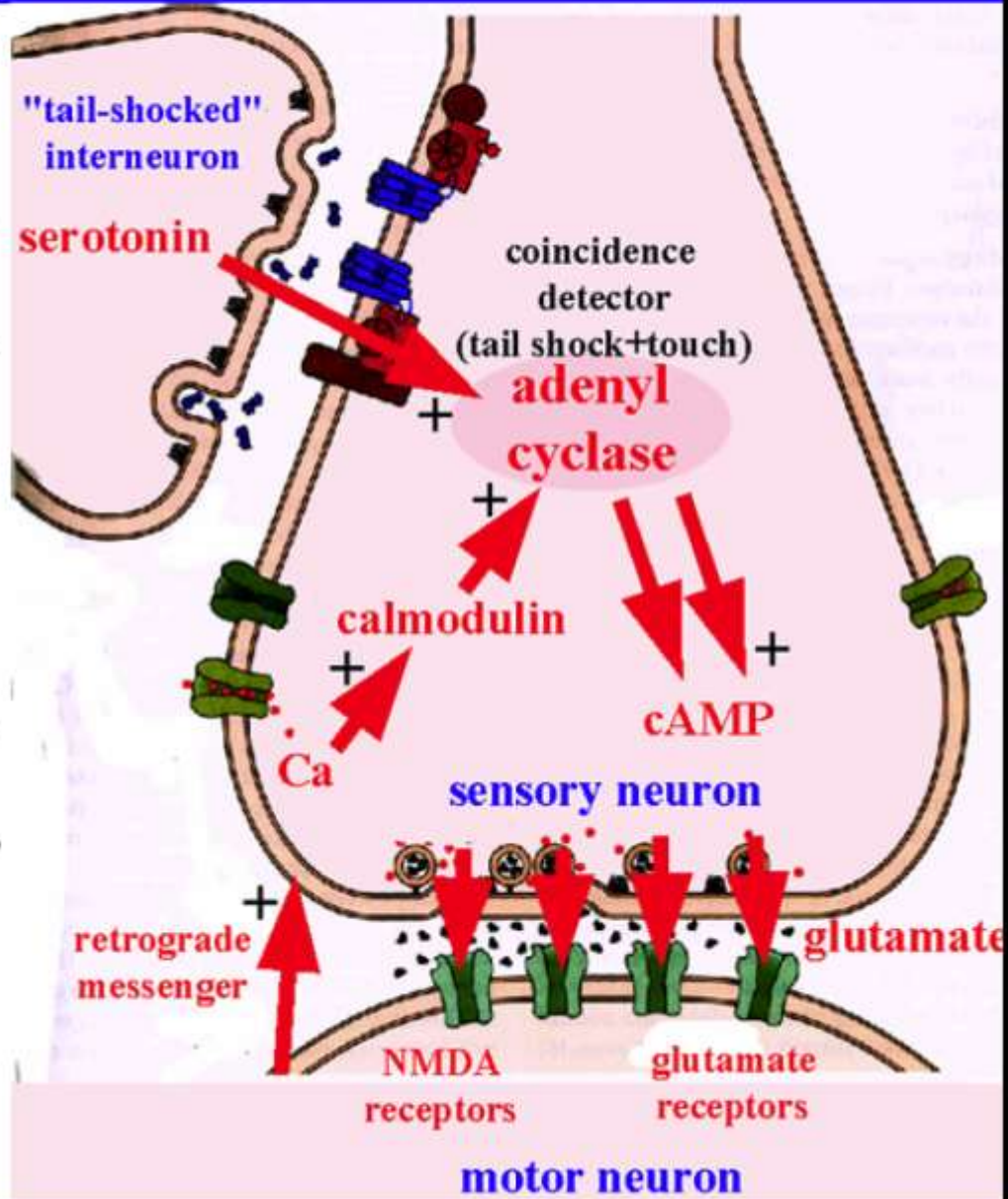
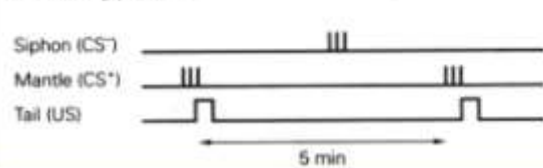
A Unpaired pathway (ICS<sup>-</sup>)



B Paired pathway (ICS<sup>+</sup>)

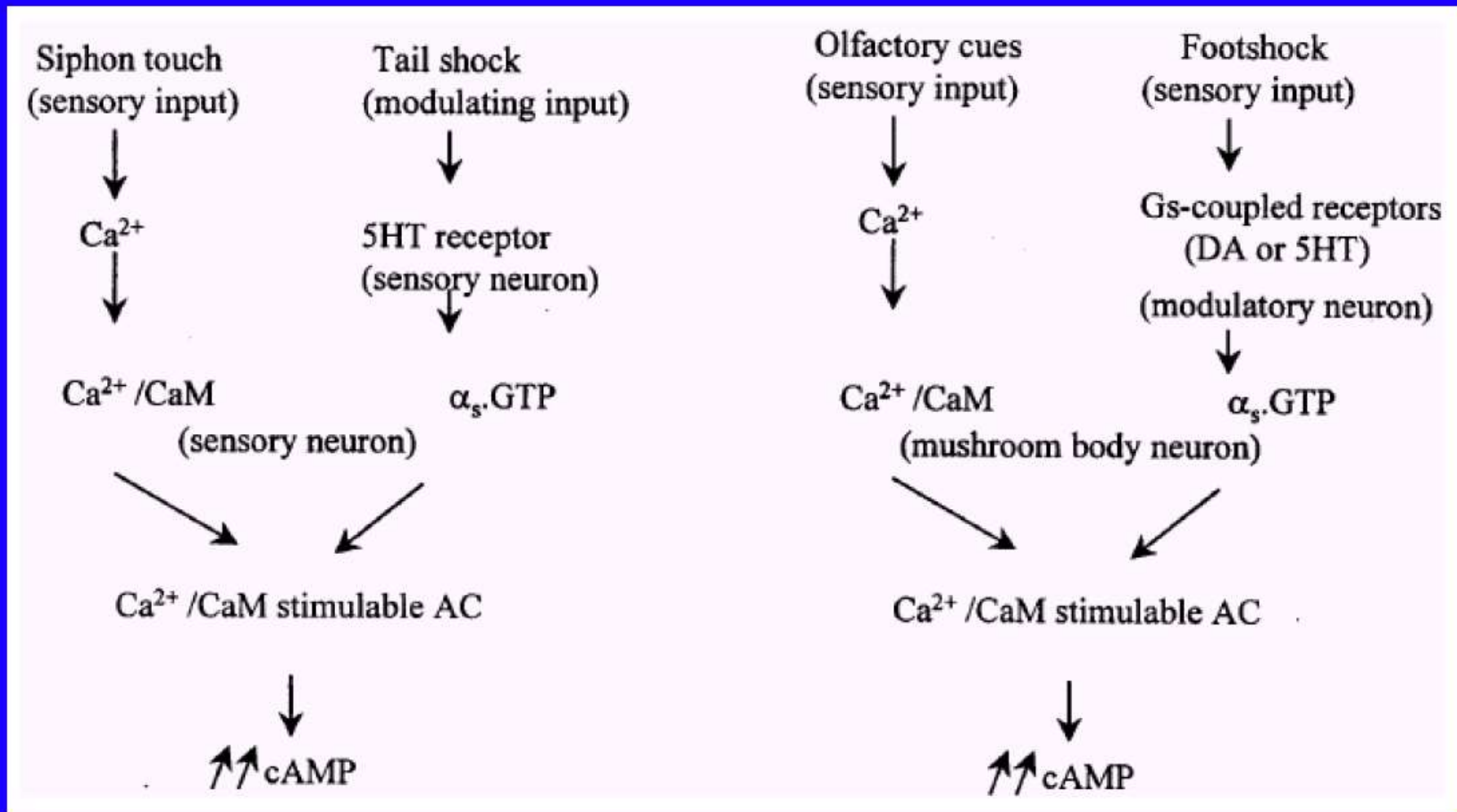


C Training protocol



# 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  $\text{Ca}^{2+}$  influx resulting from CS could converge upon  $\text{Ca}^{2+}$ -calmodulin sensitive-AC and increase the cAMP level produced by 5HT. In this case, the *Aplysia* adenylyl cyclase is activated by both  $\text{Ca}^{2+}$ -calmodulin and GTPGs (a GTP analog that acts by binding to  $\alpha_s$ ), 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: aktivace časných genů a přestavba presynaptické části

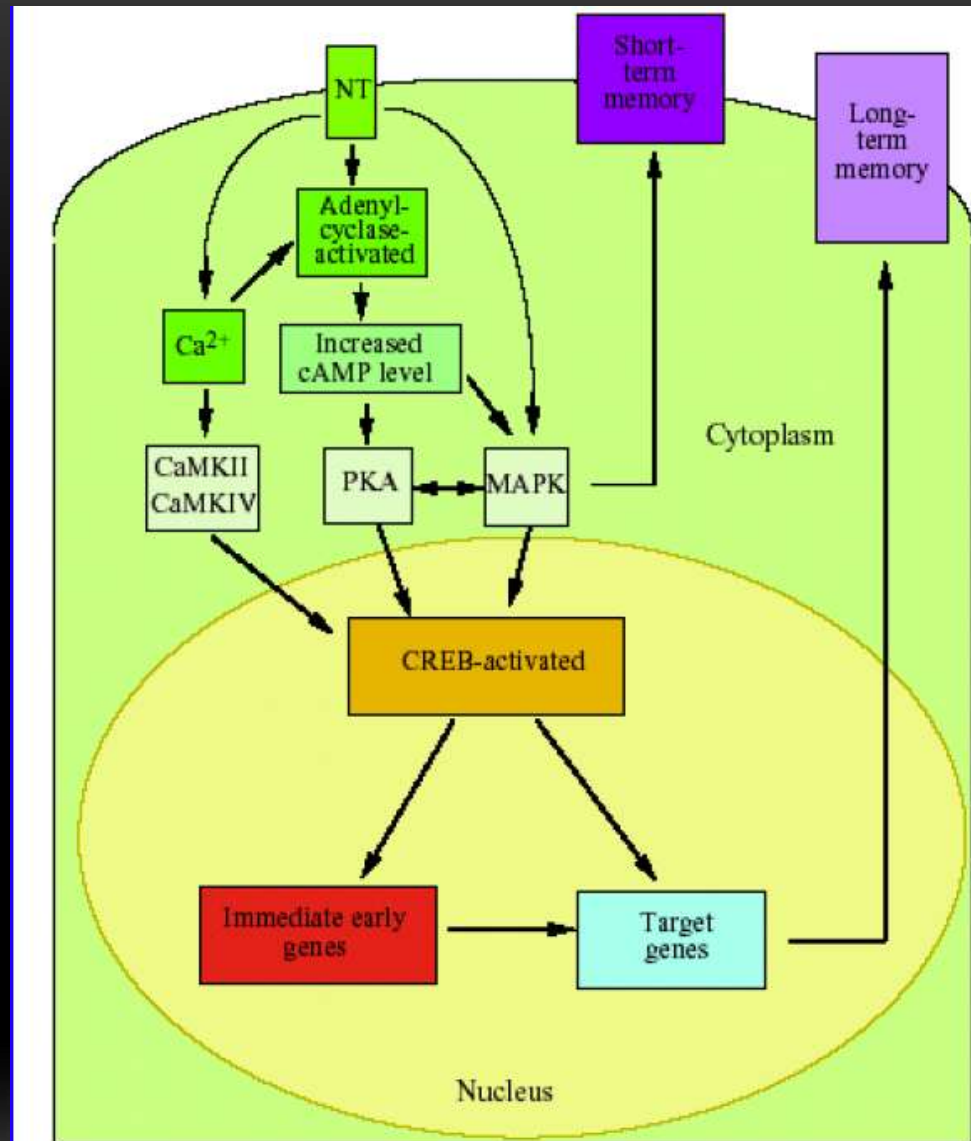
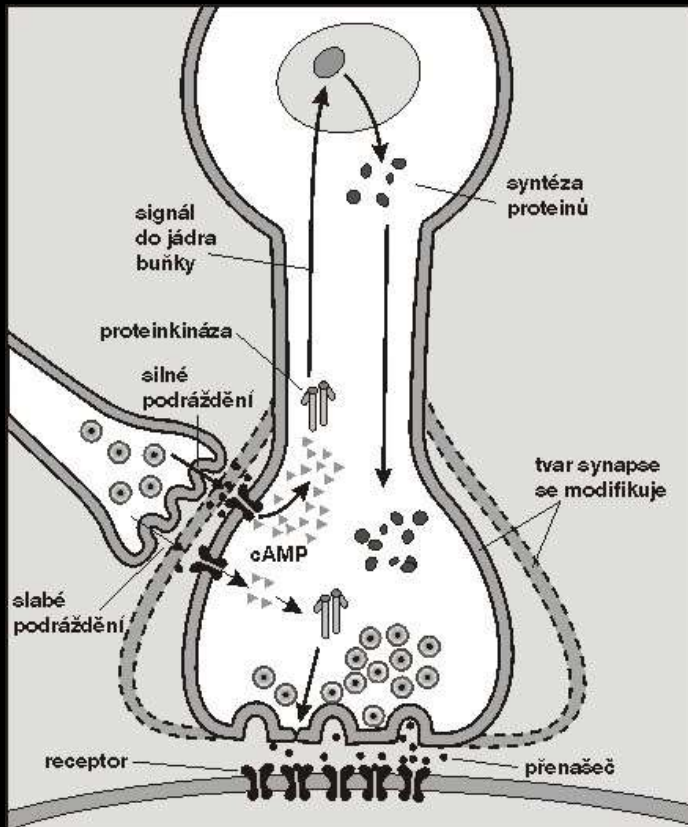
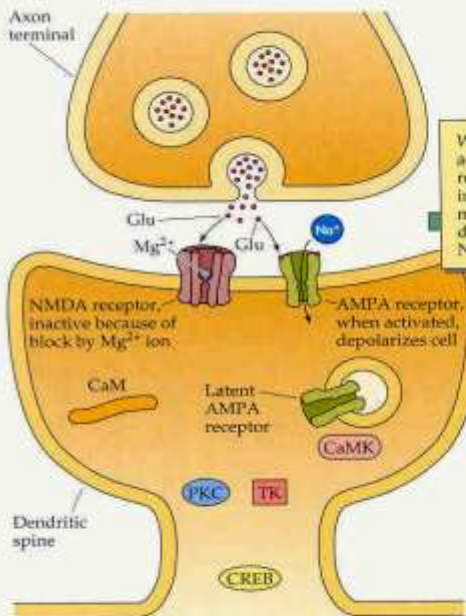


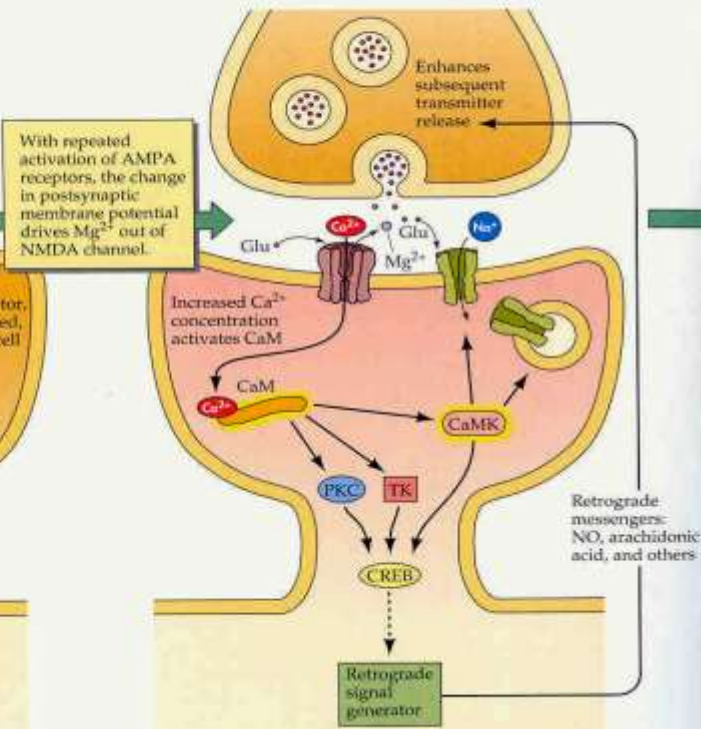
Fig. 1. Schematic representation summarizing the molecular events leading to short and long-term memory. CaMKII, CaMKIV, calcium-calmodulin-dependent kinases II and IV; CREB, cAMP response element binding protein; MAPK, mitogen activated protein kinase; PKA, cAMP-dependent protein kinase; NT, neurotransmitter.

# Přestavba při podmiňování i na postsynaptické části

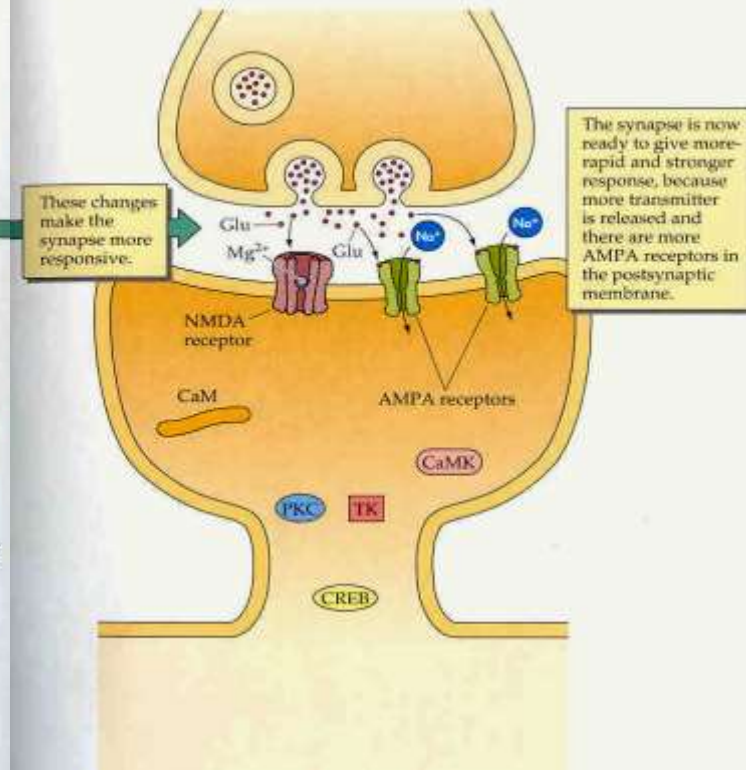
(a) Normal synaptic transmission



(b) Induction of LTP

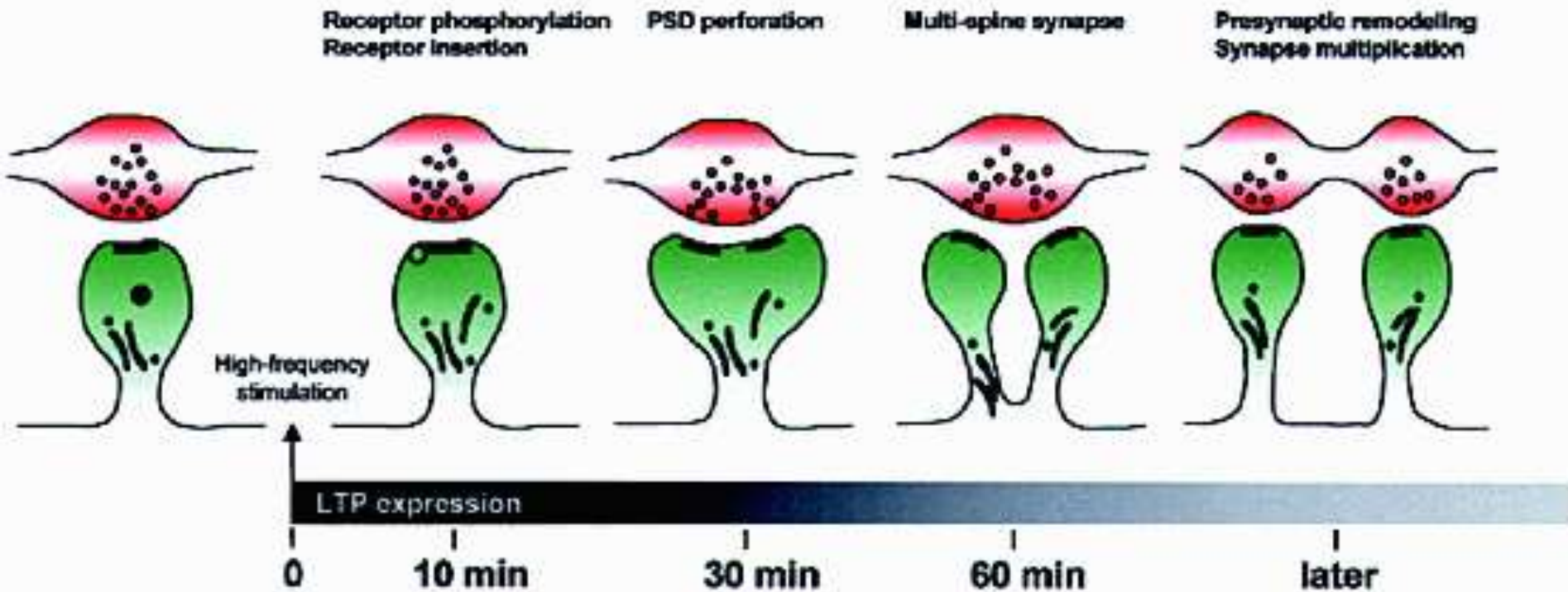


(c) Enhanced synapse, after induction of LTP



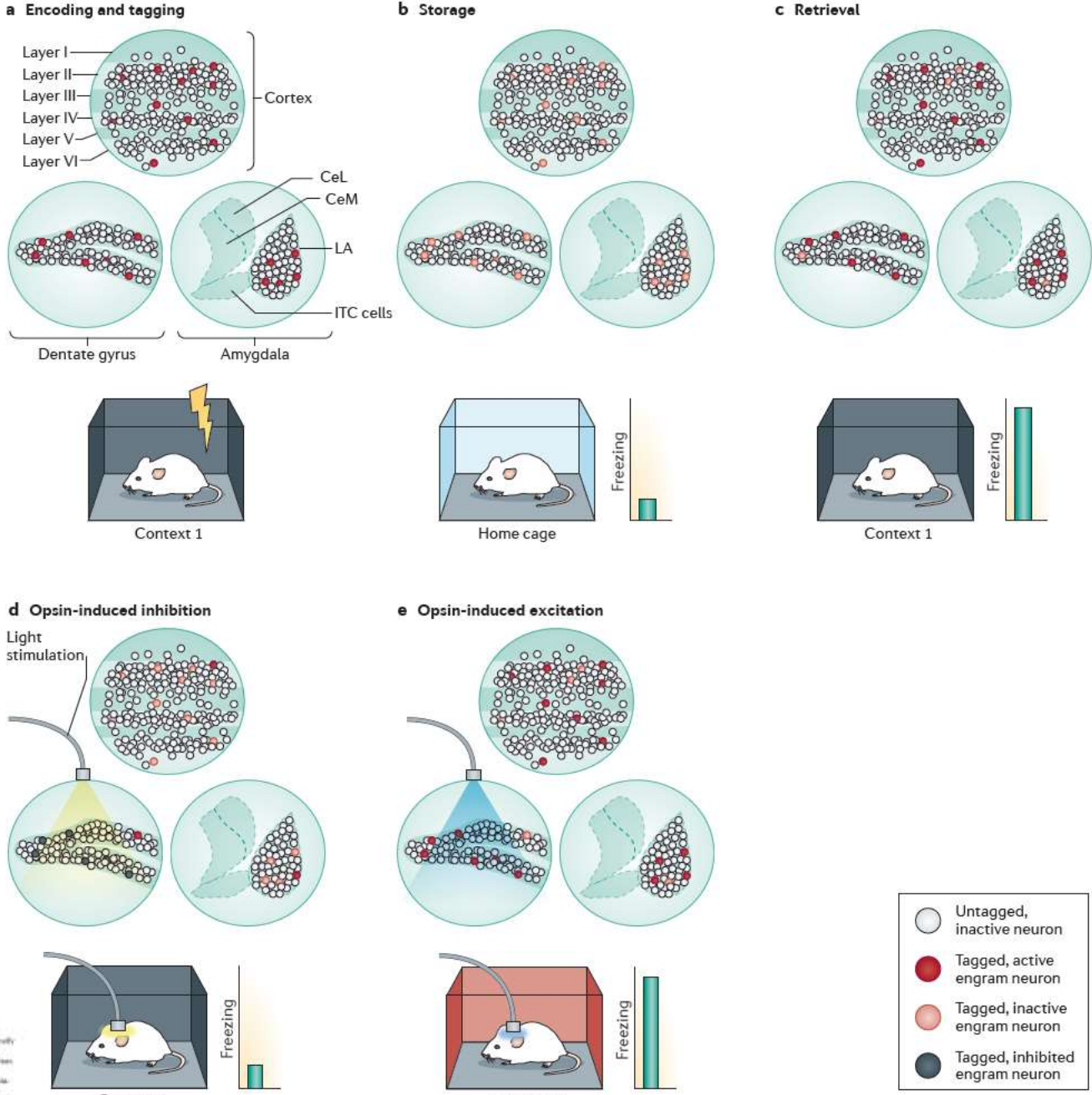


# Přestavba pre i postsynaptické části synapsí



# Současný model při hledání engramu: transgenická myš

# Neurony aktivované při vytvoření podmíněného spoje je možné optogeneticky aktivovat nebo tlumit.



**Figure 1 | The tag-and-trace approach to finding the engram.** In this approach, transgenic mice are generated in which neurons that are active during a memory-encoding event are captured and tagged. Through the use of transgenic early gene promoters, these tagged neurons express (and fully encoded modulation of neuronal activity from synaptic, inhibitory or excitatory inputs), allowing them to be identified or activated at later times. **■** During training for contextual fear conditioning, a mouse is placed in context 1 and given a footshock. This activates widely distributed neuronal assemblies in the dentate gyrus, cortex and lateral amygdala (LA) and these engram neurons are tagged. **■** Following training, mice are returned to their home cage (where they do not freeze). The engram is consolidated, and tagged engram neurons become inactive. **■** When returned to context 1, the mouse shows conditioned fear

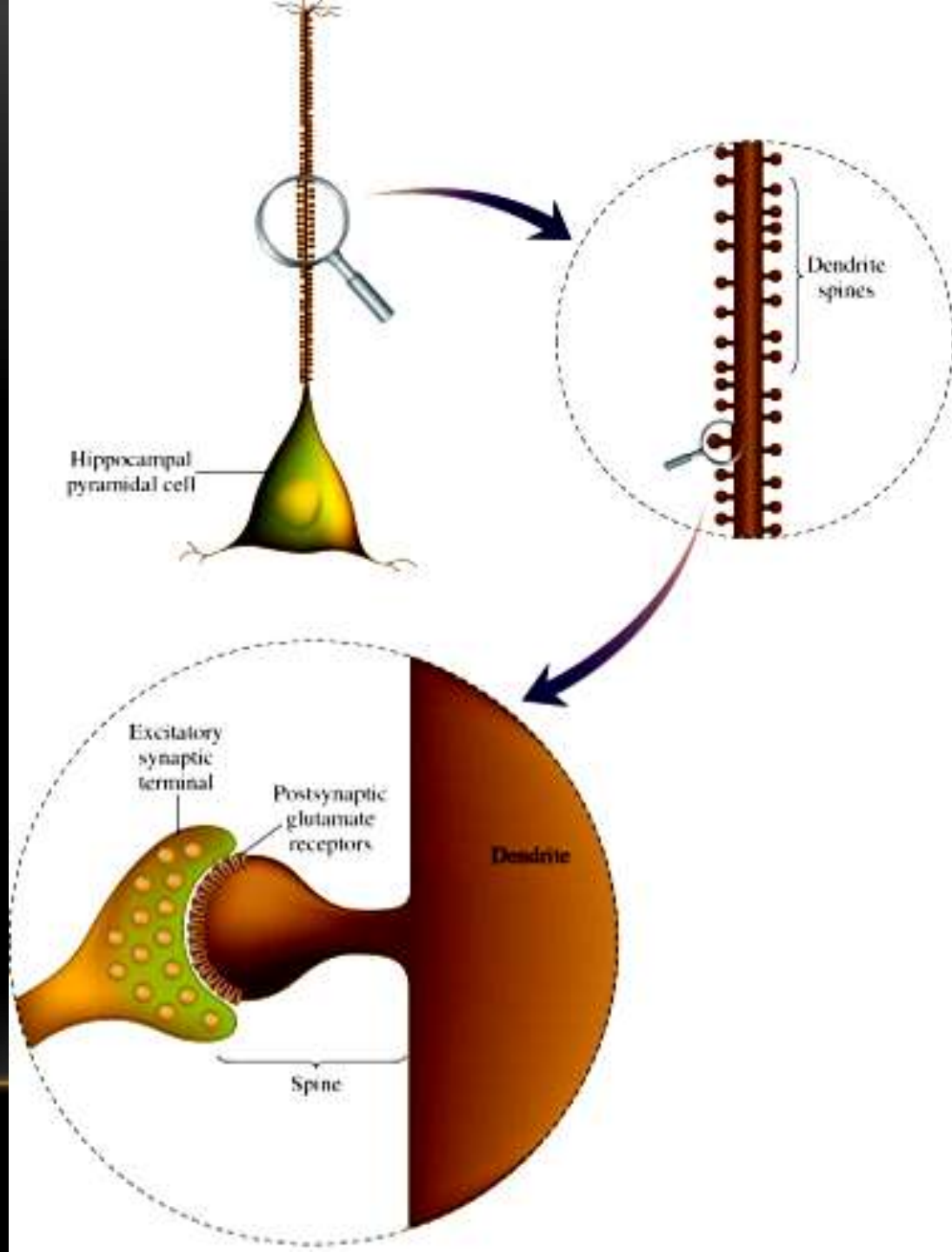
freezing behaviour, showing successful retrieval. This successful retrieval is associated with slow changes in activation of engram neurons. **■** If tagged neurons in the dentate gyrus are optogenetically silenced when the mouse is returned to context 1, their successful memory retrieval is blocked, and mice show retarded conditioned fear. **■** Silencing engram neurons in the dentate gyrus is sufficient to decrease reactivation of tagged neurons in the cortex and amygdala. **■** Conversely, artificially activating tagged engram neurons in the dentate gyrus alone is sufficient to act as a memory retrieval cue such that mice now freeze in a third, unique context (context 2). Activating dentate gyrus neurons is sufficient to induce reactivation of tagged neurons in the cortex and amygdala. CeL, central nucleus of the amygdala; CeM, medial division; ITC, internal nuclei.

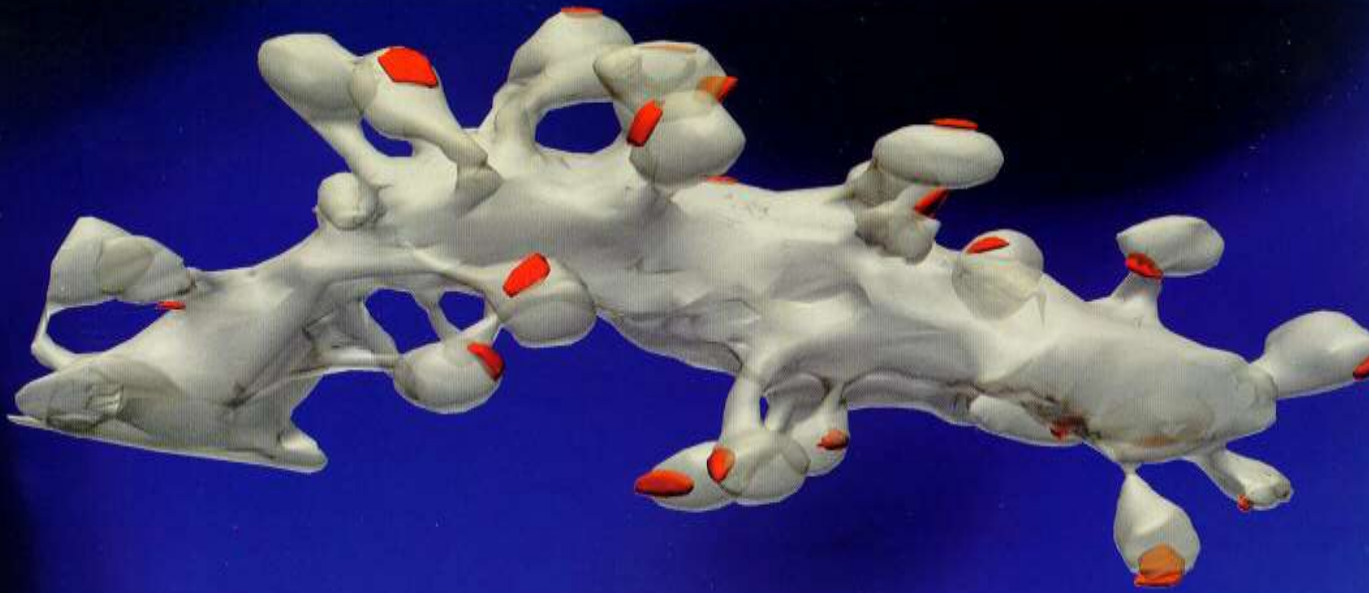
K čemu je to prakticky dobré:

Léčba poruch paměti

Závislostí

Fobií, traumat

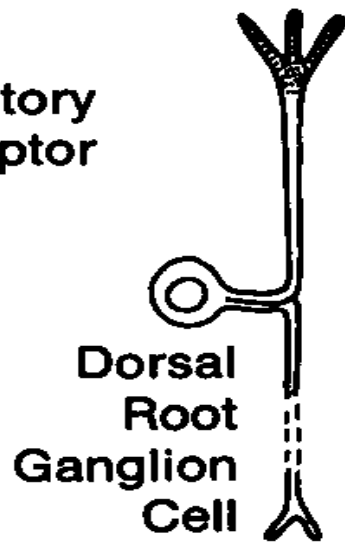




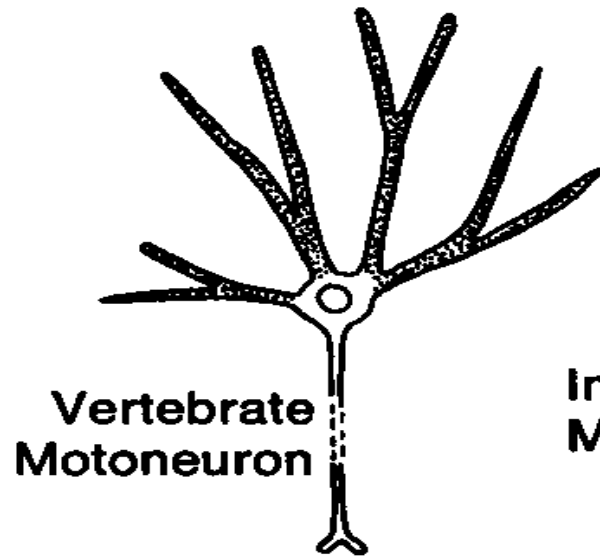
## A. PROJECTION NEURONS



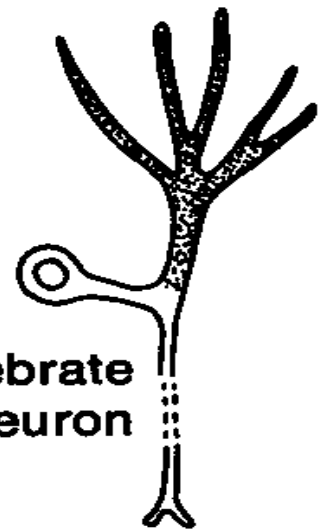
Olfactory  
Receptor  
Cell



Dorsal  
Root  
Ganglion  
Cell



Vertebrate  
Motoneuron

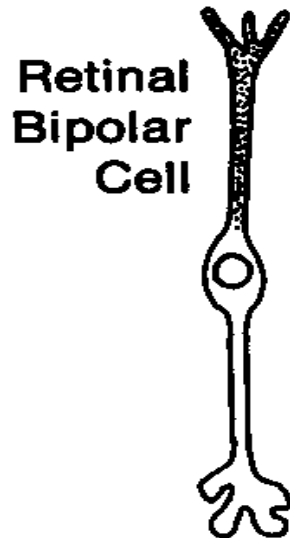


Invertebrate  
Motoneuron

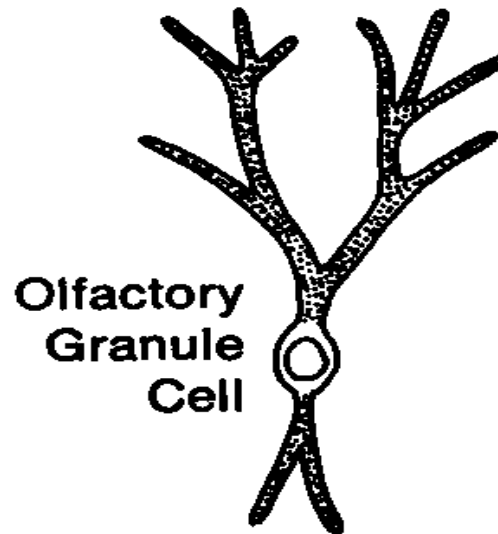
## B. INTRINSIC NEURONS



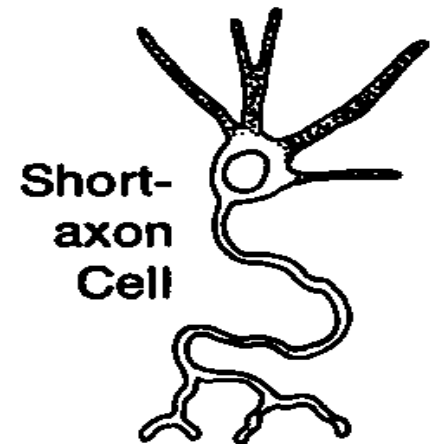
Auditory  
Hair Cell



Retinal  
Bipolar  
Cell



Olfactory  
Granule  
Cell



Short-  
axon  
Cell

