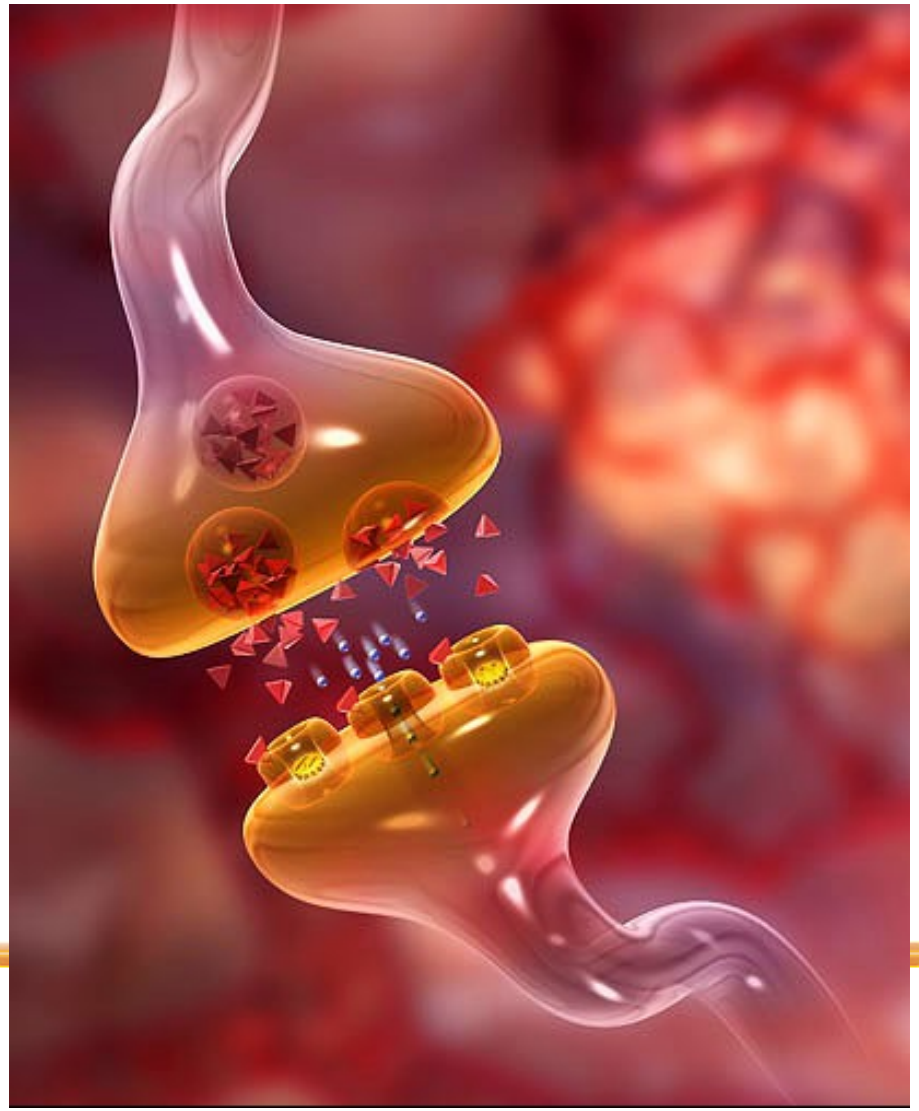
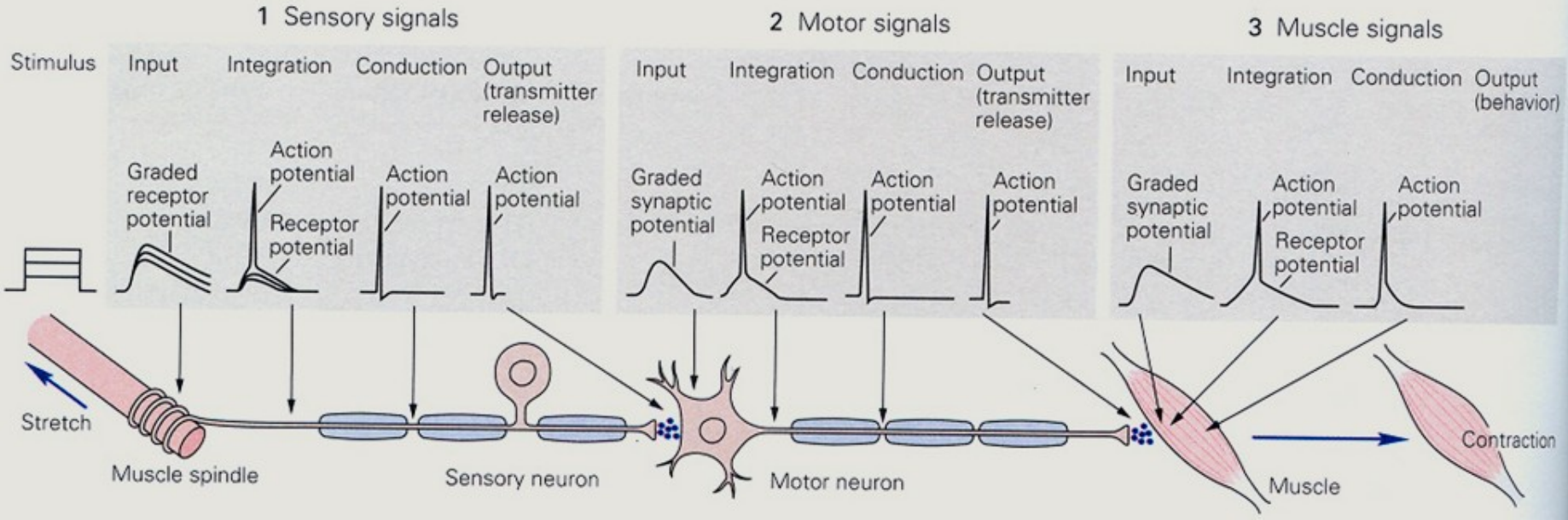


Šíření signálů a synapse



Průlinčitý mozek

Komunikují neurony pouze synapsemi?

OLDŘICH VINAŘ

Psychická činnost závisí na spolupráci miliard ma kových nervových buněk (neuronů). Dlouho se sou lo, že se neurony mezi sebou dorozumívají elektr kými impulzy – vysílají je i přijímají, podobně jako leforní sítě. Elektrofyziologické metody byly a dos jsou významnou cestou k poznání biologické pods ty psychických jevů. Pravděpodobně nejdokonale představu o elektrických dějích zajišťujících psych ké funkce vytvořil před půl stoletím fyziolog Vil Laufberger.[1] Později se však ukázalo, že šíření ele trických potenciálů nervovými dráhami provázejí ci mické změny. Bylo známo, že na duševní stav pů bí řada látek, např. kofein, nikotin, alkohol, psych farmaka, a při výzkumu těchto účinků se zjistilo, psychiku vlastně reguluje nevelký počet neurotran miterů – chemických látek přenášejících nervové vz chy (podrobněji viz Vesmír 75, 150, 1996/3).

Nejprve se zkoumal mechanizmus účinku psych farmak, jejichž působení bylo už prokázáno. Jest že například účinek antidepresiv souvisí se zvýš ním koncentrace jednoho z neurotransmiterů (se toninu), je deprese nejspíš způsobena jeho nedost kem. Blokují-li léky užitečné v léčbě bludů, halu nací a psychotického neklidu receptory pro ji neurotransmiter (dopamin), jsou tyto příznaky pra děpodobně způsobeny zvýšenou aktivitou mozkový struktur regulovaných dopaminem. Řadu úzko

1) Vilém Laufberger: Vzruchová teorie (1947)
2) Trends in Neurosciences 24, 207–215, 1998
3) Eva Syková, The Neuroscientist 3, 28–41, 1997
4) Enforinjující účinky alkoholu nelze přičítat pouze serotoninu, rotoninergní antidepresiva například nezvyšují normální nála čokoláda ani ve velkém množství nevyvolává „opilost" jako alko
5) Spánek není zajišťován pouze prostaglandinem D2; podílí se něm řada modulací, mimo jiné i serotoninová.
6) Co svědčí proti této teorii: Při rychlosti 3 mm/hod (viz výše) se celý mozek „přeplavat" řádově za 2 dny, kdežto účinek antidepre se projeví třeba i za 20 dnů! Navíc pozdní účinek antidepresiv se d dá snáze vysvětlit genomickými účinky (Psychiatrie 2, 78–85, 19

Účinky neurotransmiterů prostřednictvím synaptického přenosu			
neurotransmiter		dostupnost (aktivita neurotransmiteru)	lék
serotonin	snížena	deprese	antidepresivum
acetylcholin	snížena	Alzheimerova nemoc	inhibitory acetylcholinesterázy, které odbourává acetylcholin
γ-aminomáselná kyselina (GABA)	snížena	úzkost (tzv. generalizovaná)	anxiolytika (usnadňují účinek kyseliny γ-aminomáselné)
dopamin	zvýšena	pozitivní příznaky schizofrenie	antipsychotika (blokují účinek dopaminu)

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

Vazebný „klíč v zámku"

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

Kde se v mozku tvoří paměť?

Synaptická plasticita v hipokampu a její úloha při tvorbě paměti

SABINA HRABĚTOVÁ
RICHARD ROKYTA

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 části hipokampové formace. První spoj třísynaptického okruhu začíná v mozkové kůře a končí synapsemi na granulárních buňkách *gyrus dentatus*. Druhý spoj je tvořen axony granulárních buněk (tzv. šplhavými vlákny), které mají zakončení na pyramidových neuronech v oblasti CA3. Axony CA3 pyramidových neuronů (Schafferovy odbočky) pak představují třetí spoj v okruhu a končí synapsemi na pyramidových neuronech oblasti CA1. Tento klasický model hipokampového okruhu byl doplněn nálezem vláken vedoucích z oblasti CA1 do subikula (od *subicere* – podkládat) a kůry, která de facto uzavírají smyčku okruhu. Synaptická plasticita je však v různých formách přítomna na všech synapsích základního třísynaptického okruhu.

Hipokampová formace je mozková struktura, která hraje důležitou úlohu v paměťových procesech. Důkazem jsou data získaná při sledování neurologických pacientů s úrazem v této oblasti. Poškození hipokampu nebo jeho léčebné odnětí vede u lidí k *anterográdní amnézii* – postižený si pak není schopen zapamatovat nová fakta a rozpoznávat nové tváře. Dříve vytvořené paměťové stopy však zůstávají neporušené, protože jsou pravděpodobně uloženy v jiné mozkové struktuře, v kůře. Navíc si postižený uchovává typy paměti s hipokampem nesouvisející, jako procedurální paměť, která je potřebná pro získávání dovedností. Klasickým příkladem je dodnes žijící pacient, kterému v roce 1953 byla při neléčitelné epilepsii zároveň s vnitřními částmi spánkových laloků operačně odňata i velká část hipokampu. Pooperační psychologická vyšetření ukázala, že zatím co rysy osobnosti a inteligence zůstaly nenarušeny, pacient si nebyl schopen vybavit jedinou událost počínaje dnem operace, či poznat lidi, se kterými se po operaci seznámil a byl s nimi v kontaktu.

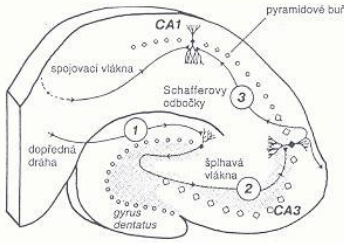
U hlodavců je hipokampus zapojen do mechanizmu prostorového učení. Zatímco laboratorní potkan s oboustranně odňatým hipokampem není schopen najít ve vodní nádrži podlážku pod hladinou vody, kontrolní zvíře se rychle naučí plavat přímo k ní. Dalším důkazem byl objev hipokampových „buněk určitého místa". U laboratorních potkanů je každé nové prostředí zmapováno skupinou neuronů v hipokampu. V rámci této skupiny se pak aktivita jednotlivých neuronů váže k přesně definovanému místu (poli) v prostoru. Tak zvíře získává poznatky o prostředí.

Hipokampus souvisí s učením

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

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

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

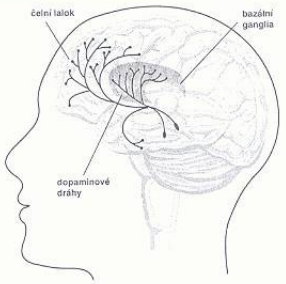


MUDr. Sabina Hrabětová, PhD, (*1964) vystudovala 3. Lékařskou fakultu UK v Praze. Do roku 1992 působila v Ústavu fyziologie a klinické fyziologie 3. LF UK a od té doby pracuje v Department of Pharmacology SUNY v Brooklynu (N. Y.), kde dokončila PhD. Je neurofyziolog, studuje zejména úlohu proteinkinázy 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 3. LF UK. Člen a funkcionář mnoha mezinárodních společností (Societé de Physiologie, The Physiological Society IUPS, FEPS, IBRO). Zabývá se neurofyziologií, v současnosti zejména studiem bolesti v centrálním nervovém systému a jejími elektrofyziologickými a biochemickými projevy.
(e-mail: Richard.Rokyta@lf3.cuni.cz)

Pomalý synaptický přenos

Naděje na prevenci poruch paměti

FRANTIŠEK VYSKOČIL



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

...rlsson byl oceněn za sérii pokusů z konce ...eré vedly k objevu, že velmi důležitým přesignálu při vzájemné komunikaci neuronů je ... Tehdy panoval názor, že dopamin je pouurzorem pro noradrenalin, tedy jakýmsi „po-", z nějž noradrenalin vzniká. Noradrenalin ... s acetylcholinem) jedním z mála prokázaických neuropřenašečů, uvolňovaných přeposstgangliových nervových vláken periferního ...tinního nervového systému. Intenzivně se stu...ho hormonální působení při stresu a uvolňoh nadledvin. Carlsson zjistil, že se dopamin ...je v jiných oblastech mozku a vzniká v jiných ...h než noradrenalin, což ho přivedlo k závěru, ...in musí být přenašečem sám o sobě.
...ku se Carlsson zajímal o působení reserpiloidu z indické léčivé rostliny *Rauwolfia*. ... nejen snižuje krevní tlak, ale působí silně antipsychoticky (zmíněnou rostlinu využívalo indické lidové léčitelství). Přitom ale delší léčba reserpinem navozovala deprese. Carlsson přemýšlel, zda reserpin vyprazdňuje mozkové zásoby serotoninu (jednoho z řady potenciálních neuropřenašečů), nebo zda brání výlevu nějakých jiných přenašečů, například dopaminu.

Jak zabránit zpětnému vychytávání serotoninu

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

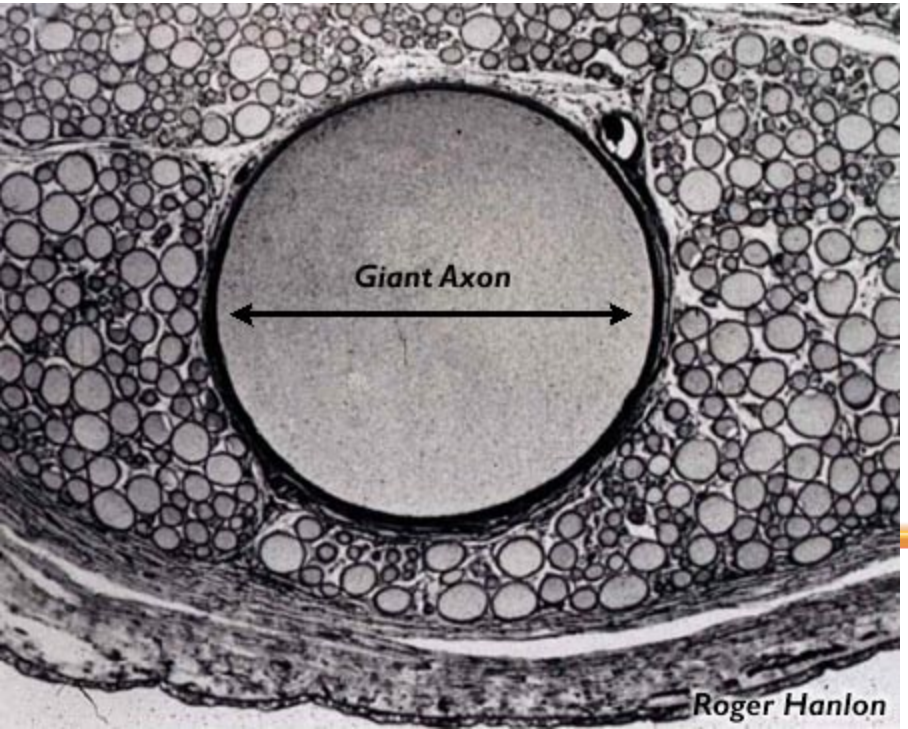
A. Carlsson ovlivňoval synaptický přenos také tím, že zablokoval dopaminové receptory. Praktický význam to má pro léčbu schizofrenie a deprese (viz Vesmír 78, 607, 1999/11). Rozhodující úlohu při regulaci afektivity má zřejmě serotonin. Ten musí být po svém působení na receptory odstraněn, jinak se přenos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

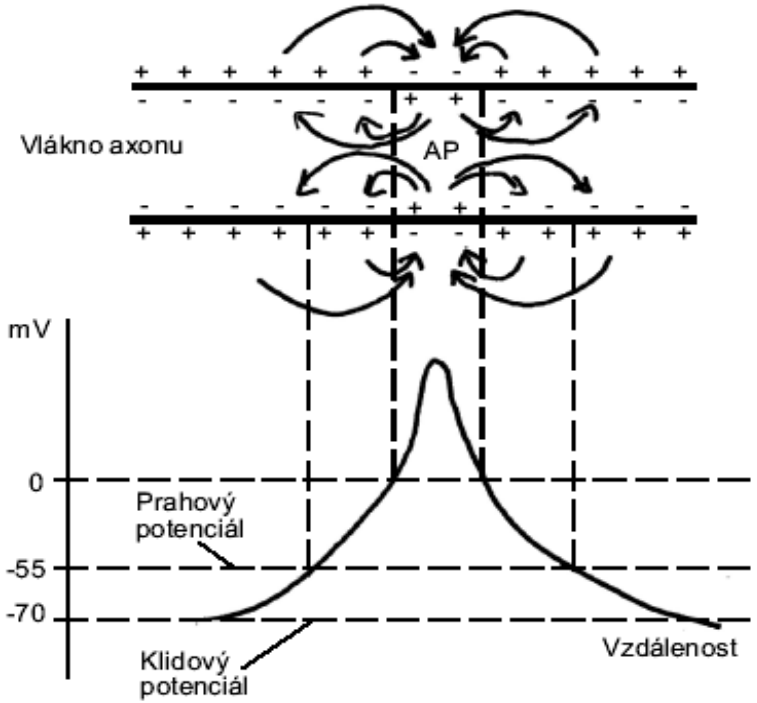
...ARLSSON (*25. 1. 1923 v Uppsale)
...ý titul získal na Univerzitě v Lundu (1951), r. 1956 ...locentem a r. 1959 profesorem farmakologie na ...itě v Göteborgu, kde dosud působí jako emeritní ...sor. Získal např. (spolu s R. W. Sperrym a O. Horczem) Wolfovu cenu za medicínu (1979), zlatou ... Psychiatrického ústavu Maxe Plancka v Mni... 1997) a další vyznamenání. Má pět dětí.

...REENGARD (*11. 12. 1925 v New Yorku)
...ovал Univerzitu Johnse Hopkinse v Baltimore ...v letech 1953–1959 pracoval v rámci postdokto...ho studia biochemie na univerzitách v Londýně ...bridži, v Národním ústavu pro lékařský výzkum ... v Národním ústavu zdraví v Bethesdě (USA). ...83 vede laboratoř molekulární a buněčné neuro... Rockefellerově univerzitě v New Yorku. Získal ...vyznamenání, např. (spolu s E. R. Kandelem) ... A. Dana Award for Pioneering Achievements in ...1997).

..., KANDEL (*7. 11. 1929 ve Vídni)
...í z Rakouska, ale je občanem USA. Lékařský ti...al r. 1956 na Newyorské univerzitě, v letech 1960– ...e zabýval psychiatrií na Harvardově univerzitě ...nu; 1965–74 byl docentem psychologie a psy... na Newyorské univerzitě. Od r. 1974 je profeso... Kolumbově univerzitě, kde působí na katedře ...logie a psychiatrie a od r. 1992 též na katedře bio... a molekulární biofyziky. Z jeho vyznamenání ... např. Cenu Alberta Laskera (1983), Národní ...za vědu (1988), Harveyovu cenu (1993) či Cenu ...ské lékařské akademie (1996).

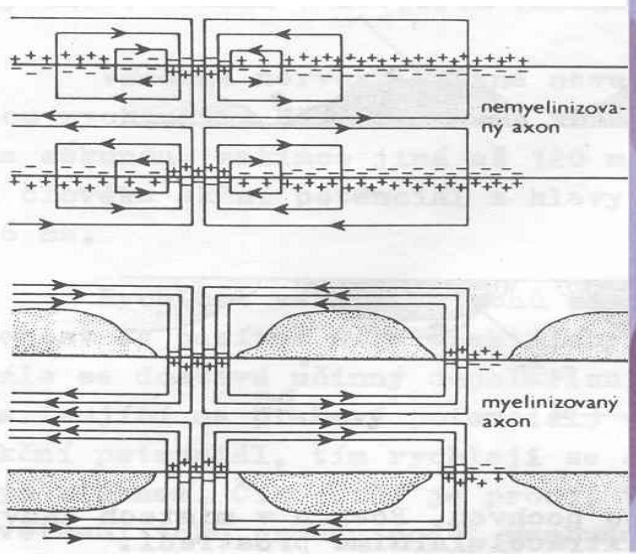
Prof. RNDr. František Vyskočil, DrSc., (*1941) vystudoval Přírodovědeckou fakultu UK v Praze. Ve Fyziologickém ústavu AV ČR se zabývá neurofyziologií a biofyzikou buněčných membrán. Objevil nekvantové uvolňování neuropřenašečů u savců. Je autorem „klasické čtací práce", viz Current Content 15 (1998). Je členem Učené společnosti ČR.

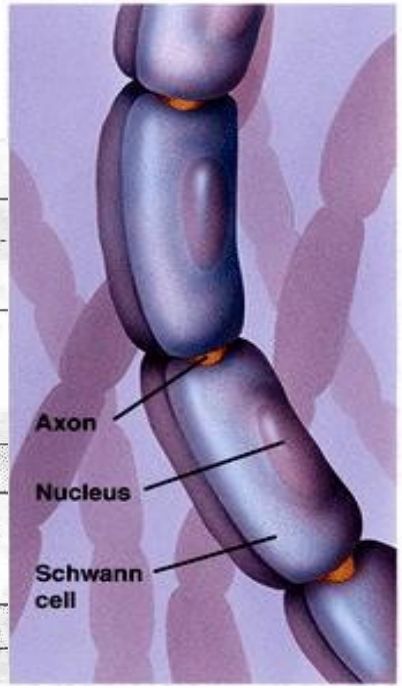


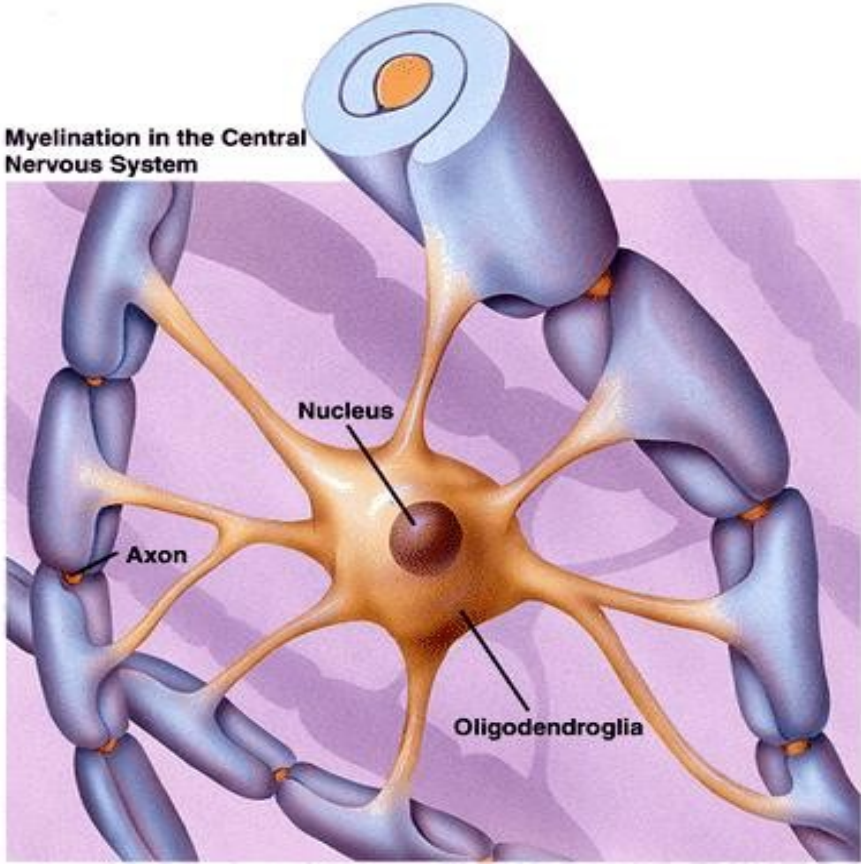


Obr. 4.6. Šíření akčního potenciálu (AP). Jestliže je jedno místo excitabilní membrány depolarizováno, podélné iontové toky (šipky) vyvolají rozšíření depolarizace i do bezprostředního okolí. Nové AP mohou vznikat všude, kde byl překročen prahový potenciál. Děj se opakuje a vlna vznikajících depolarizací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

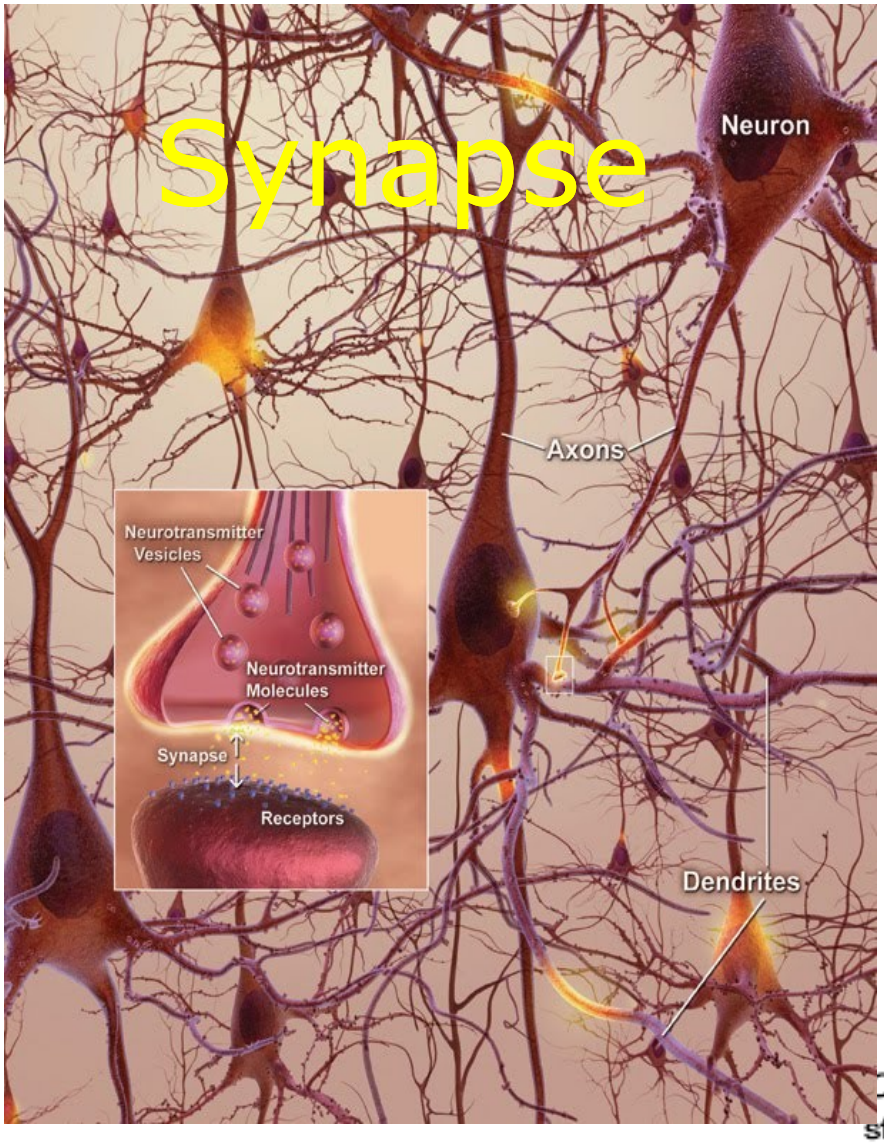
► Myelination of PNS and CNS Axons

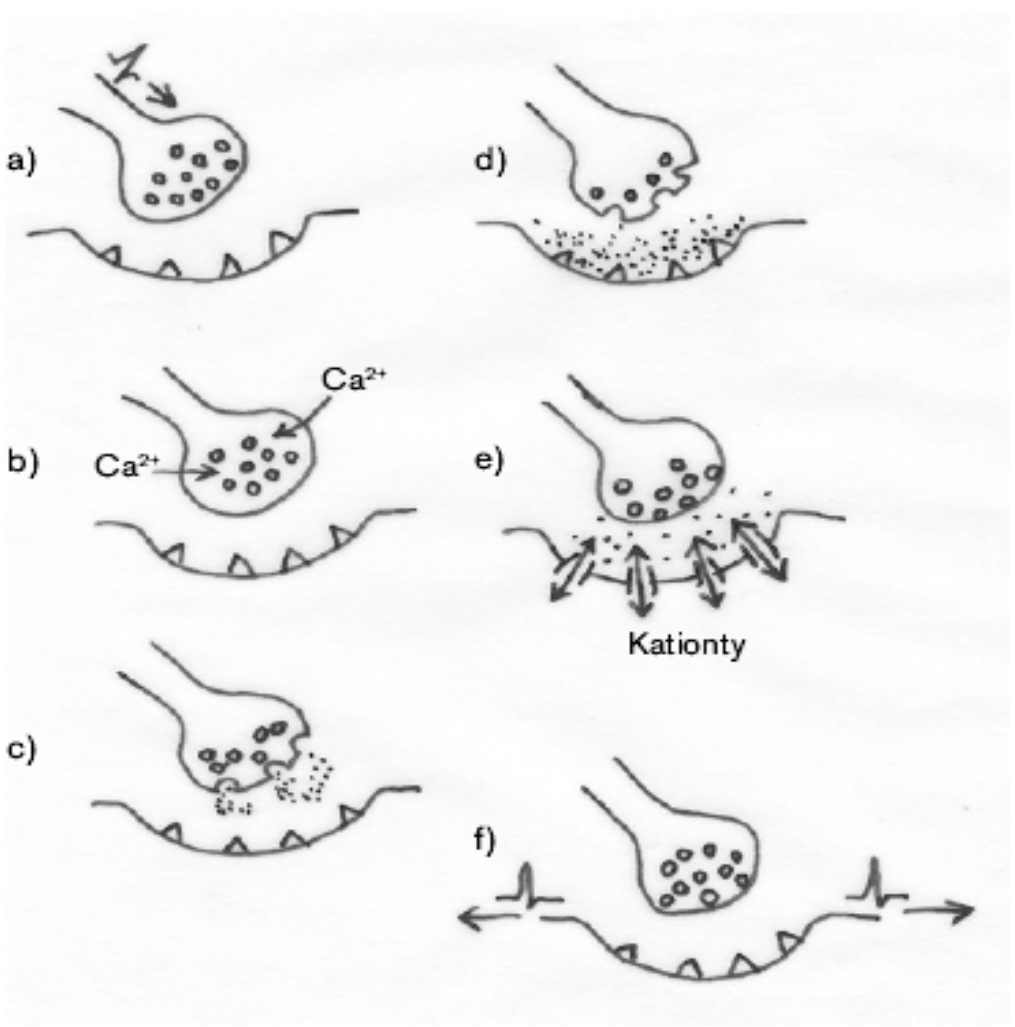






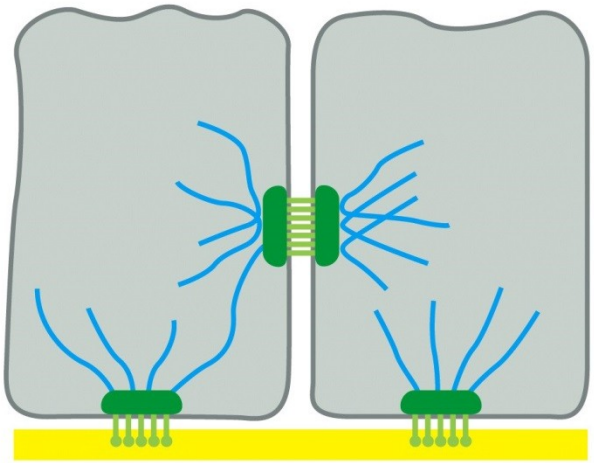
myelinizaci pro steinou rychlost průměr 500





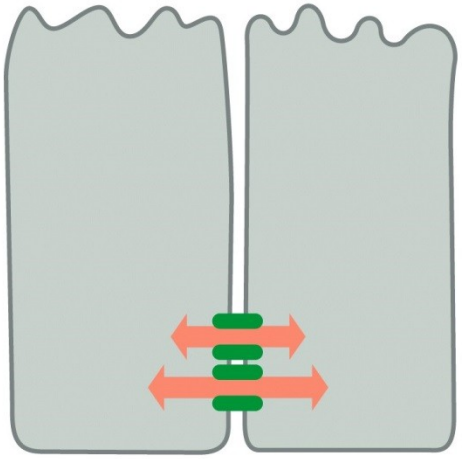
Obr. 4.7. Sekvence dějů při předání akčního potenciálu (AP) prostřednictvím mediátoru na chemické synapsi. a) přicházející AP depolarizuje synaptický knoflík, b) otevírají se vápníkové kanály a Ca^{2+} proudí do nitra knoflíku, c) to vyvolá exocytózu granul s mediátorem, d) mediátor se váže na receptory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

Synapse



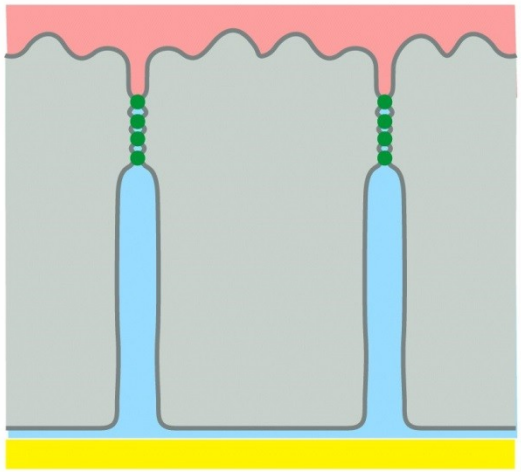
ANCHORING JUNCTIONS

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



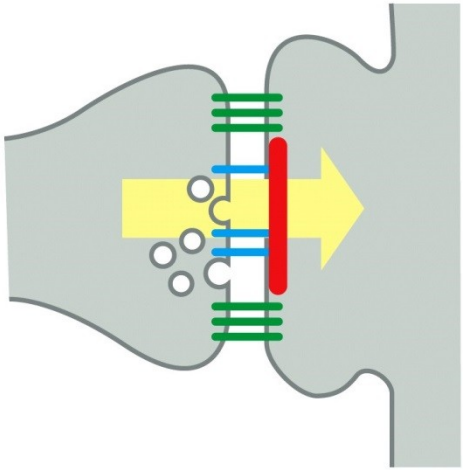
CHANNEL-FORMING JUNCTIONS

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



OCCLUDING JUNCTIONS

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

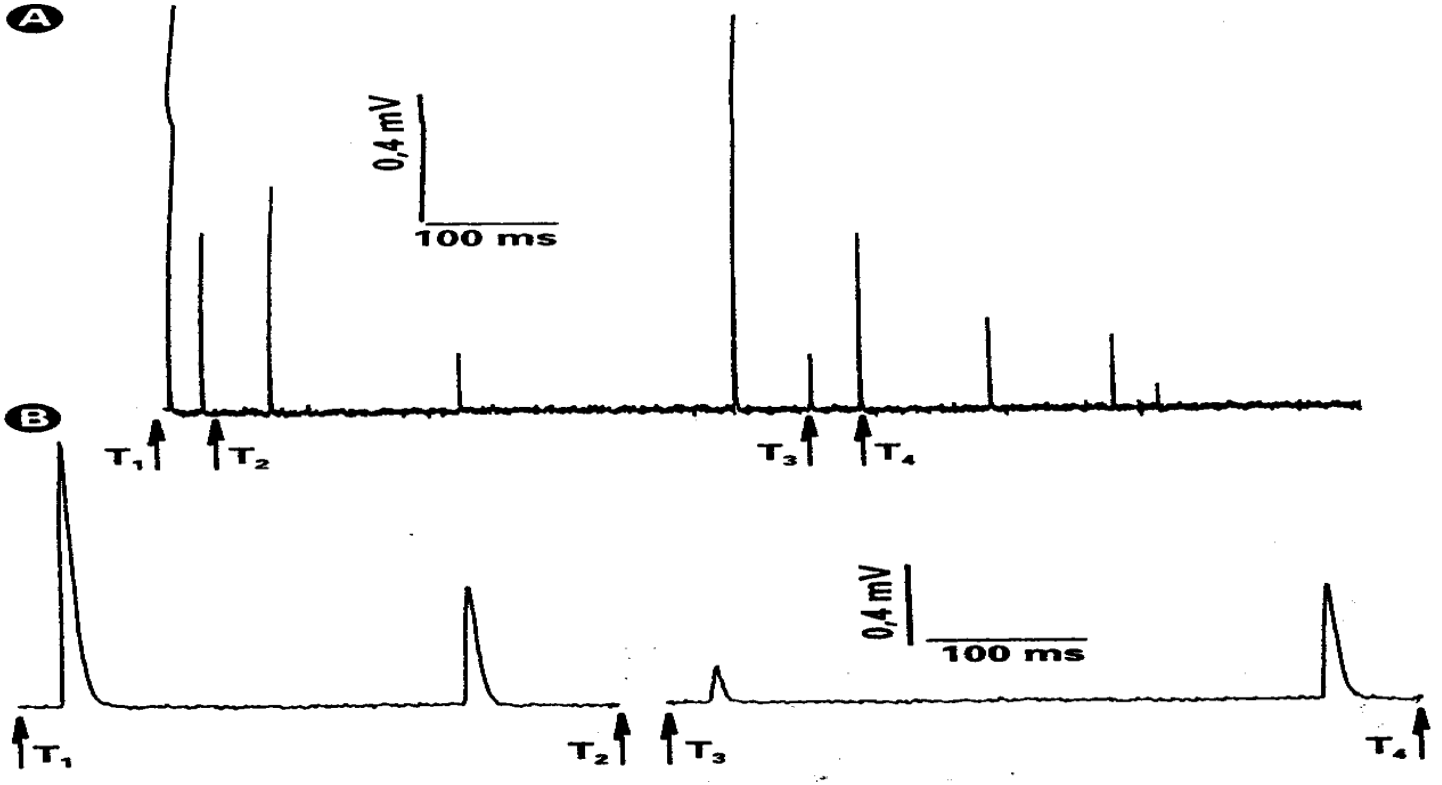


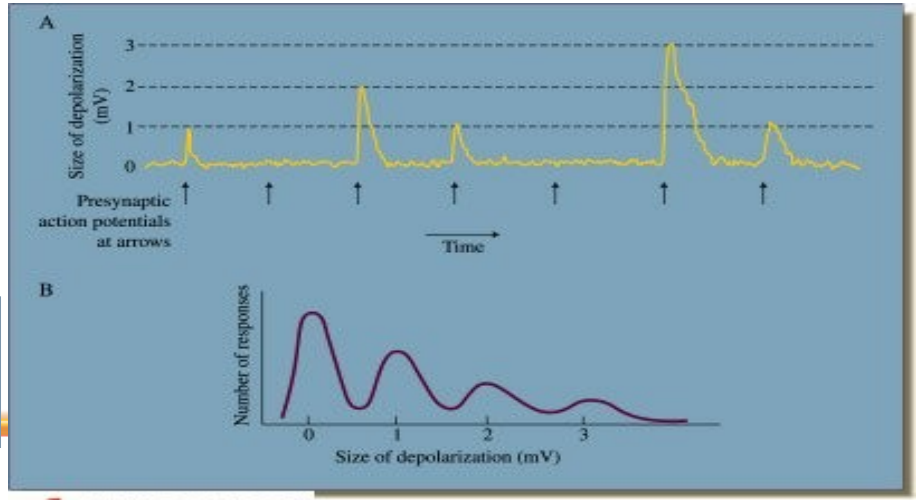
SIGNAL-RELAYING JUNCTIONS

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

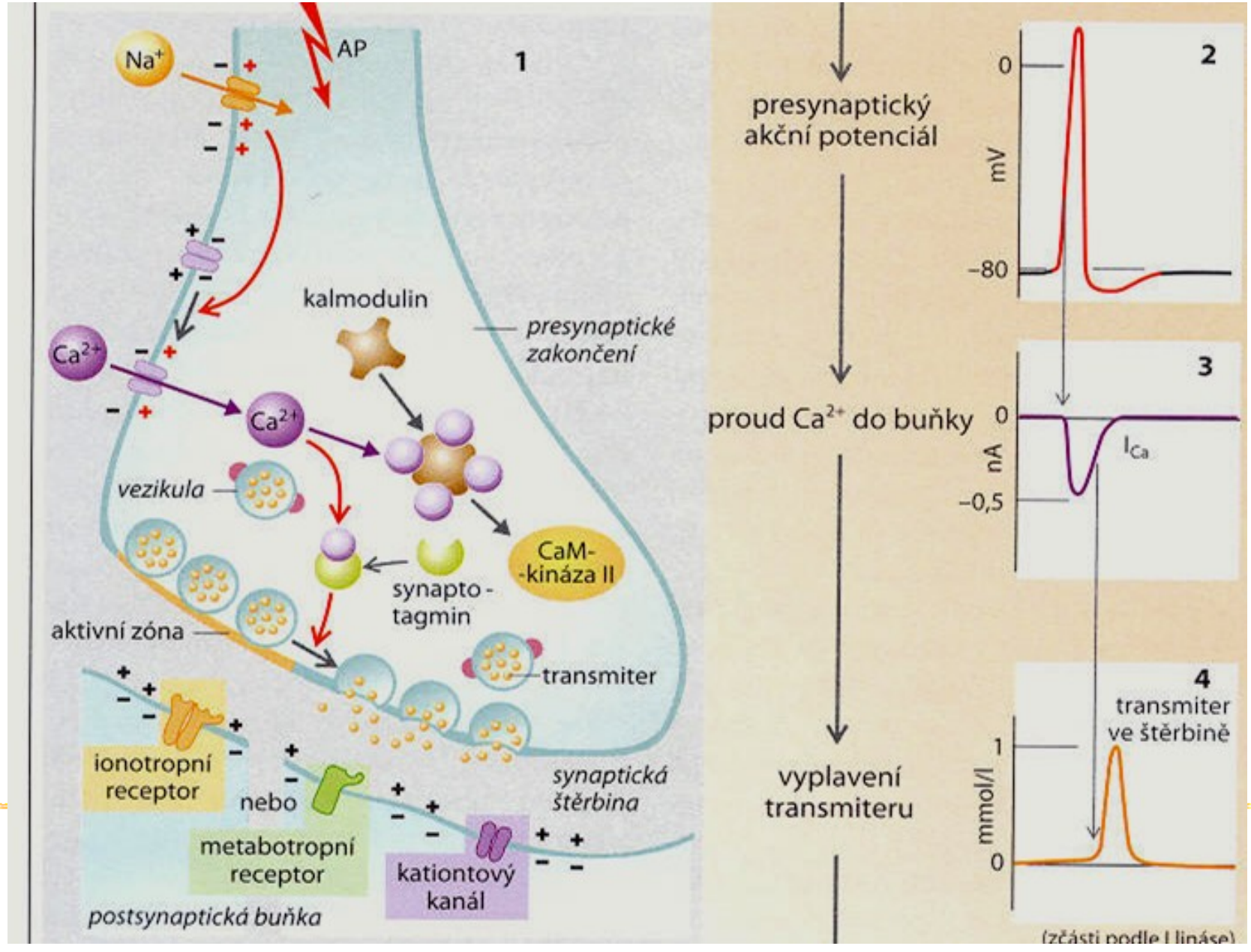
The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1970

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

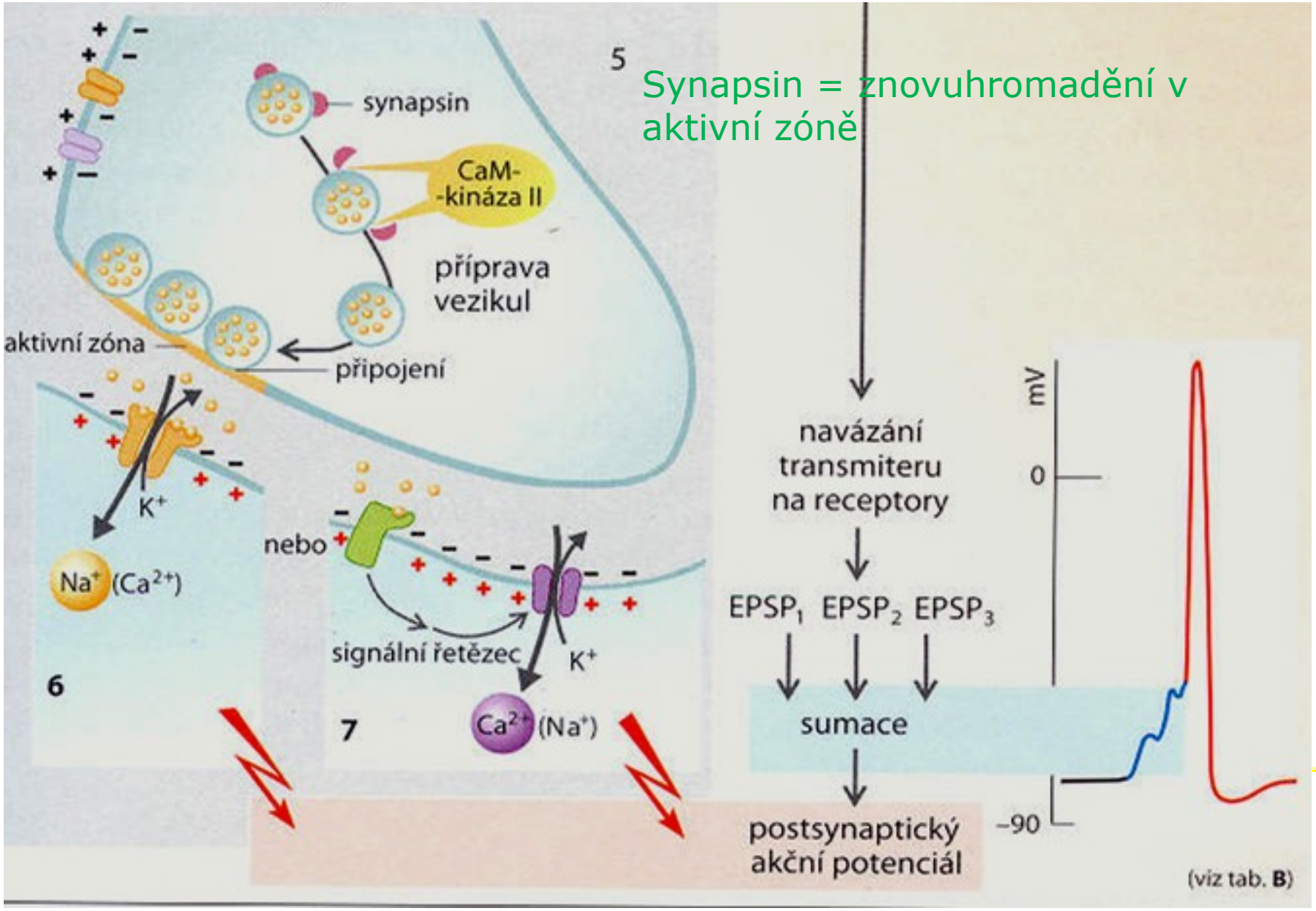


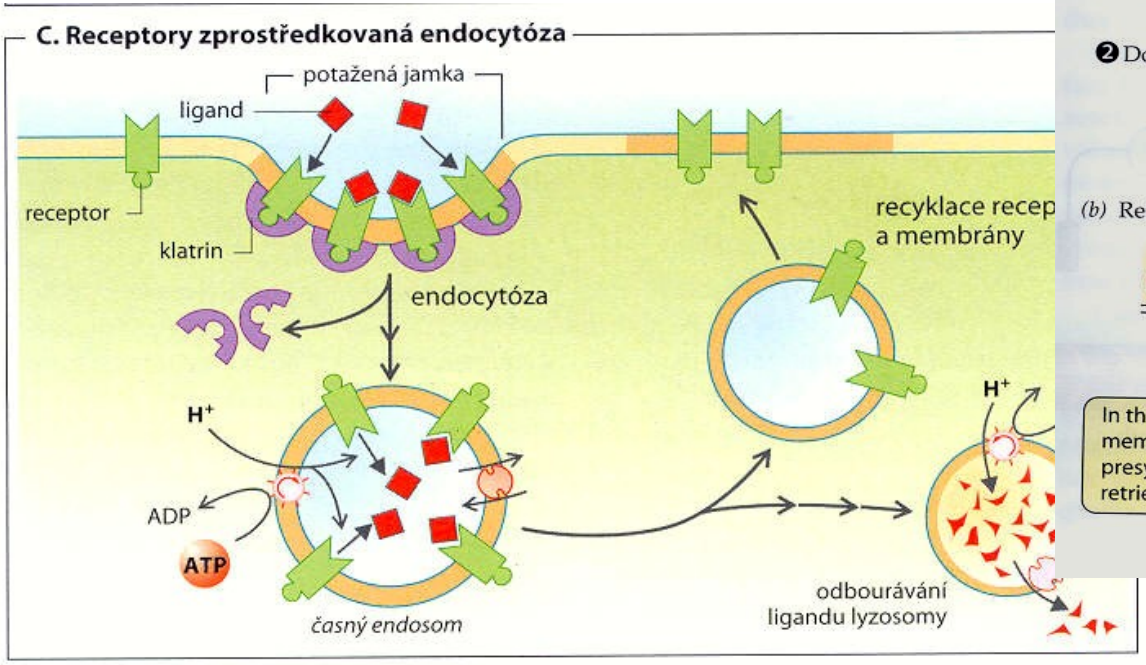


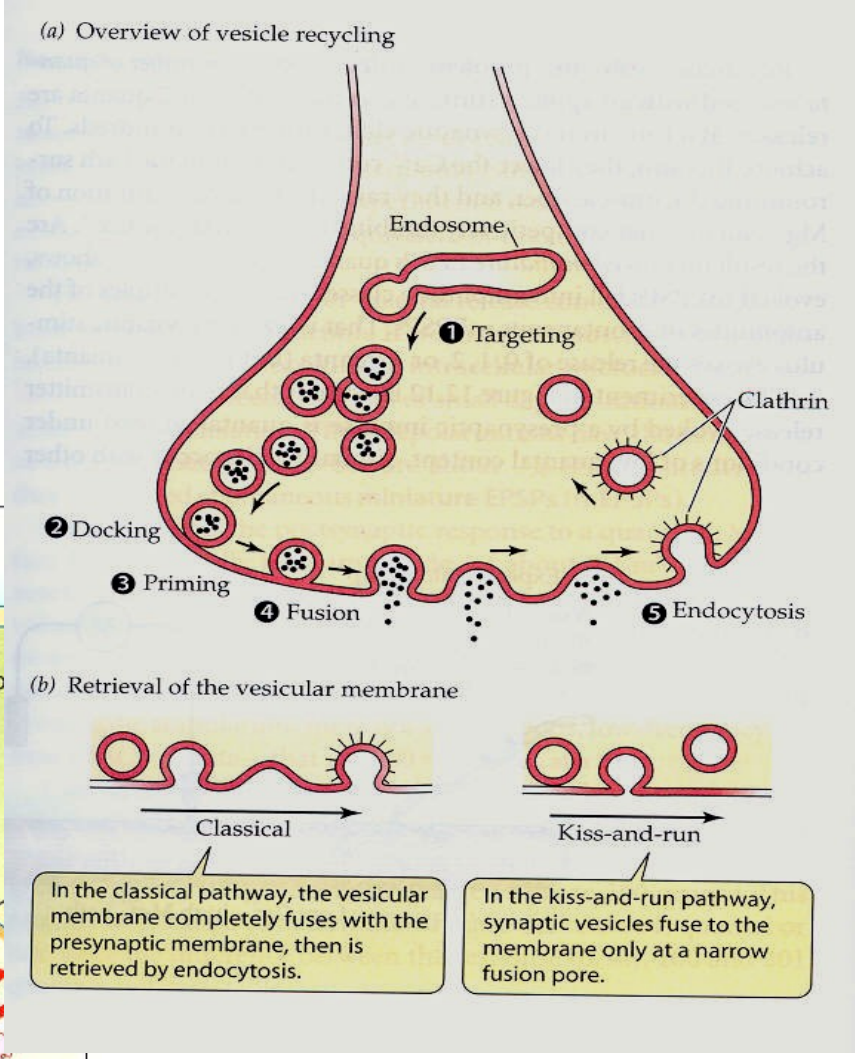
NEUROBIOLOGY
Gary G. Matthews
Blackwell Science

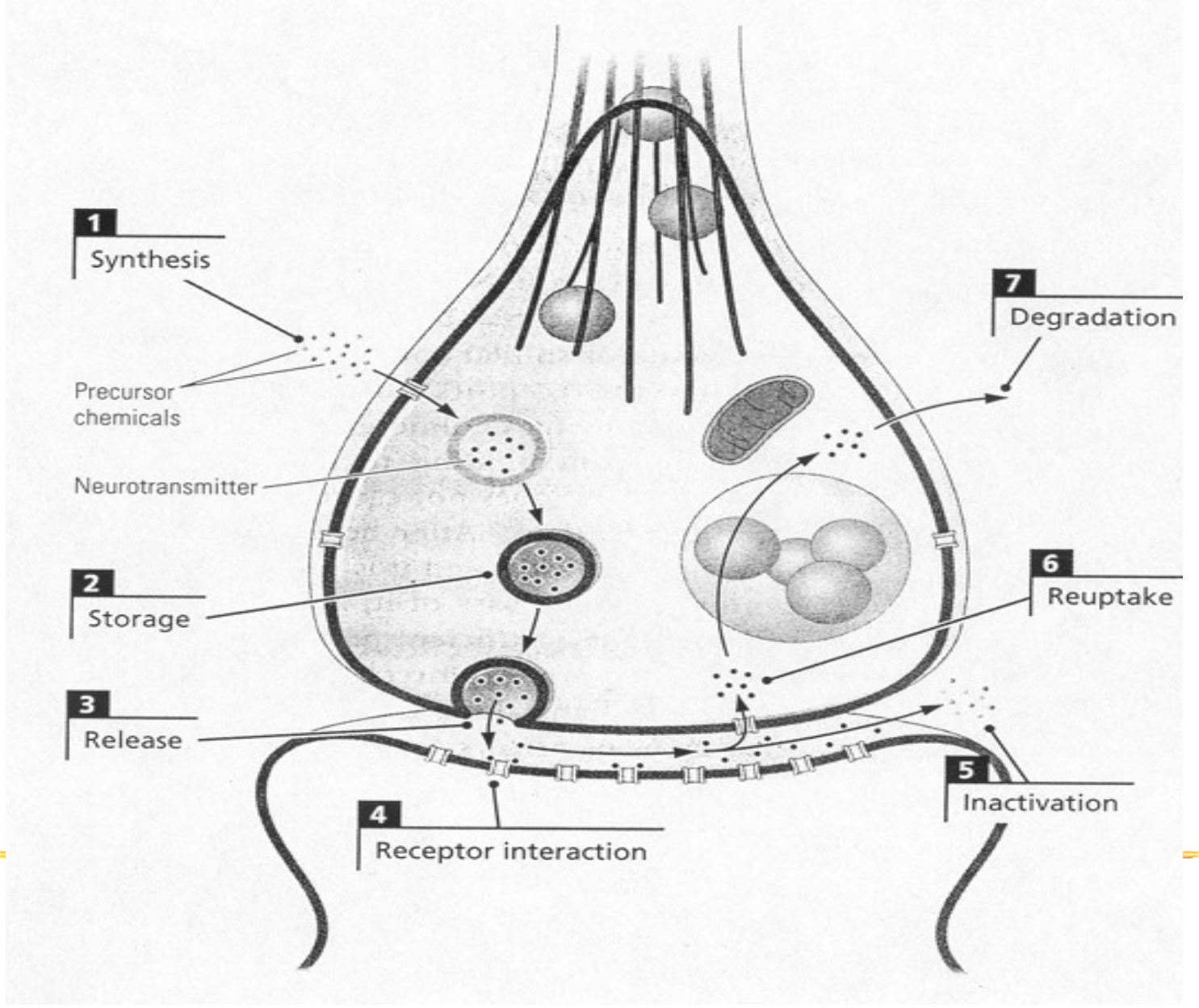

1
AP
Na+
kalmodulin
presynaptické zakončení
Ca2+
Ca2+
vezikula
CaM-kináza II
synapto-tagmin
aktivní zóna
transmiter
ionotropní receptor
nebo
metabotropní receptor
kationtový kanál
synaptická štěrbina
postsynaptická buňka
presynaptický akční potenciál
proud Ca2+ do buňky
vyplavení transmiteru
2
0
mV
−80
3
0
nA
−0,5
ICa
4
transmiter ve štěrbině
1
mmol/l
0
(zčásti podle Llináse)

Synapsin = znovuhromadění v aktivní zóně




C. Receptory zprostředkovaná endocytóza
potažená jamka
ligand
receptor
klatrin
endocytóza
recyklace recep
a membrány
H+
ADP
ATP
časný endosom
H+
odbourávání
ligandu lyzosomy


(a) Overview of vesicle recycling
Endosome
1 Targeting
Clathrin
2 Docking
3 Priming
4 Fusion
5 Endocytosis
(b) Retrieval of the vesicular membrane
Classical
Kiss-and-run
In the classical pathway, the vesicular membrane completely fuses with the presynaptic membrane, then is retrieved by endocytosis.
In the kiss-and-run pathway, synaptic vesicles fuse to the membrane only at a narrow fusion pore.


1
Synthesis
Precursor chemicals
Neurotransmitter
2
Storage
3
Release
4
Receptor interaction
5
Inactivation
6
Reuptake
7
Degradation

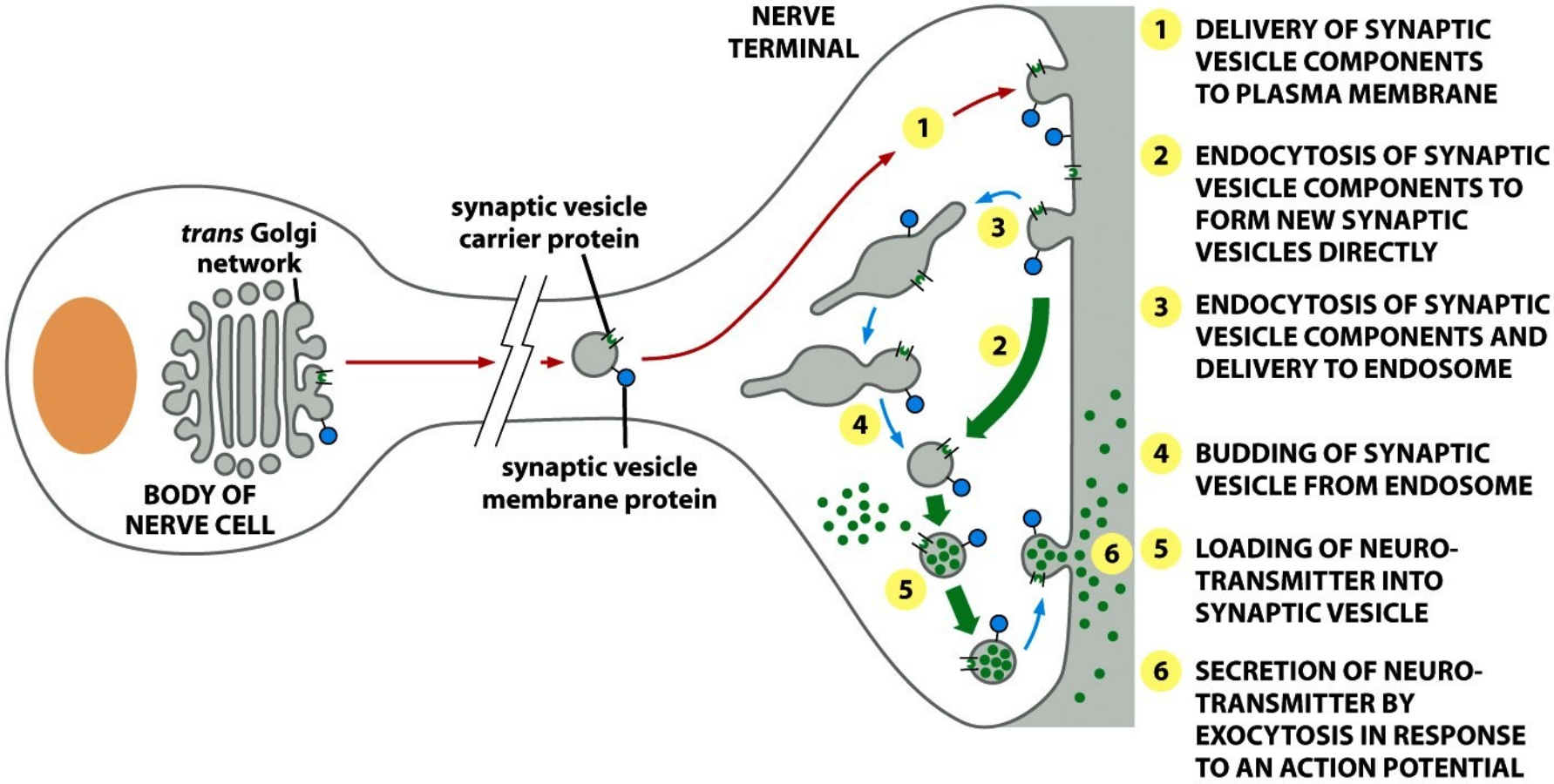


Figure 13-73 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

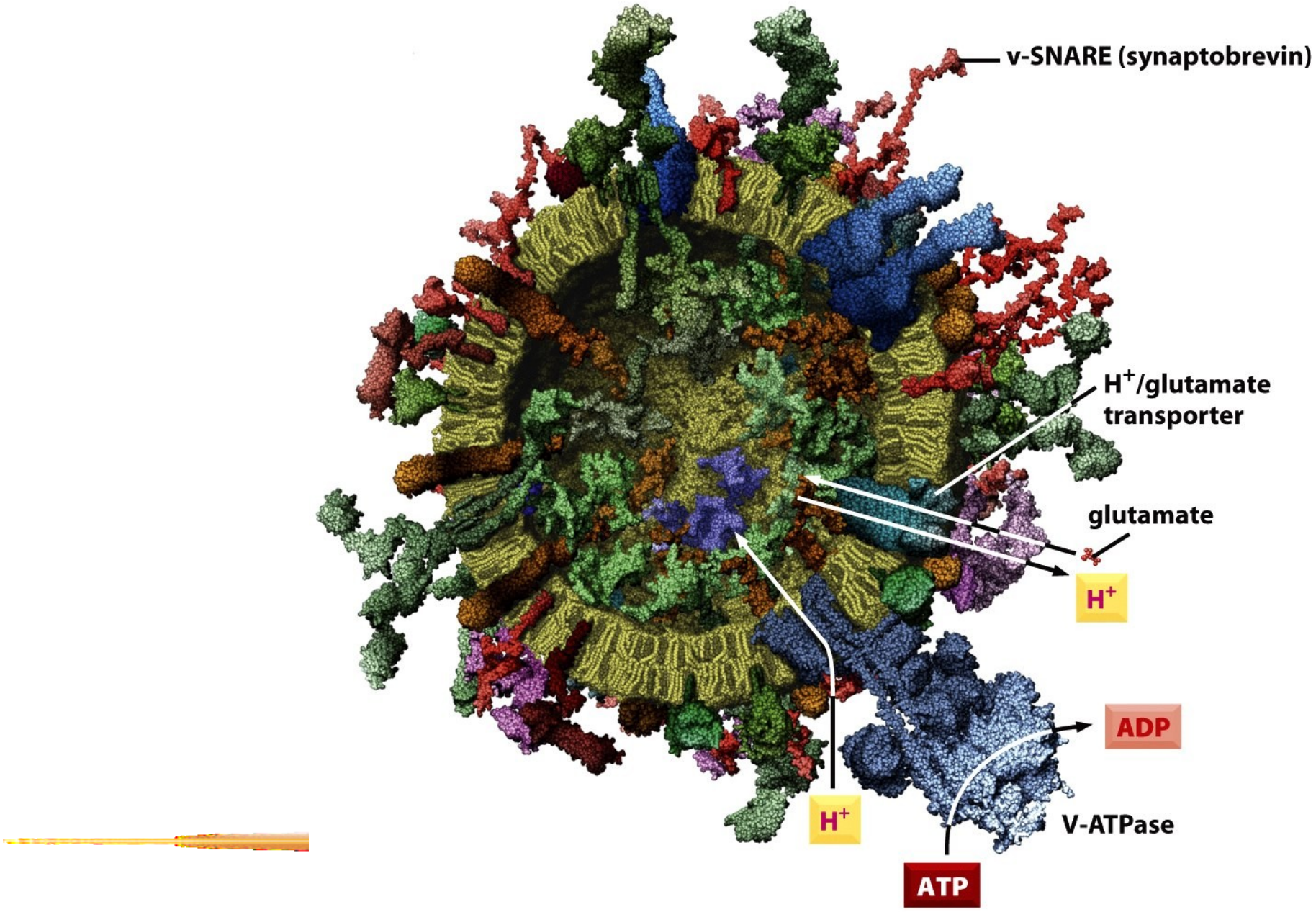
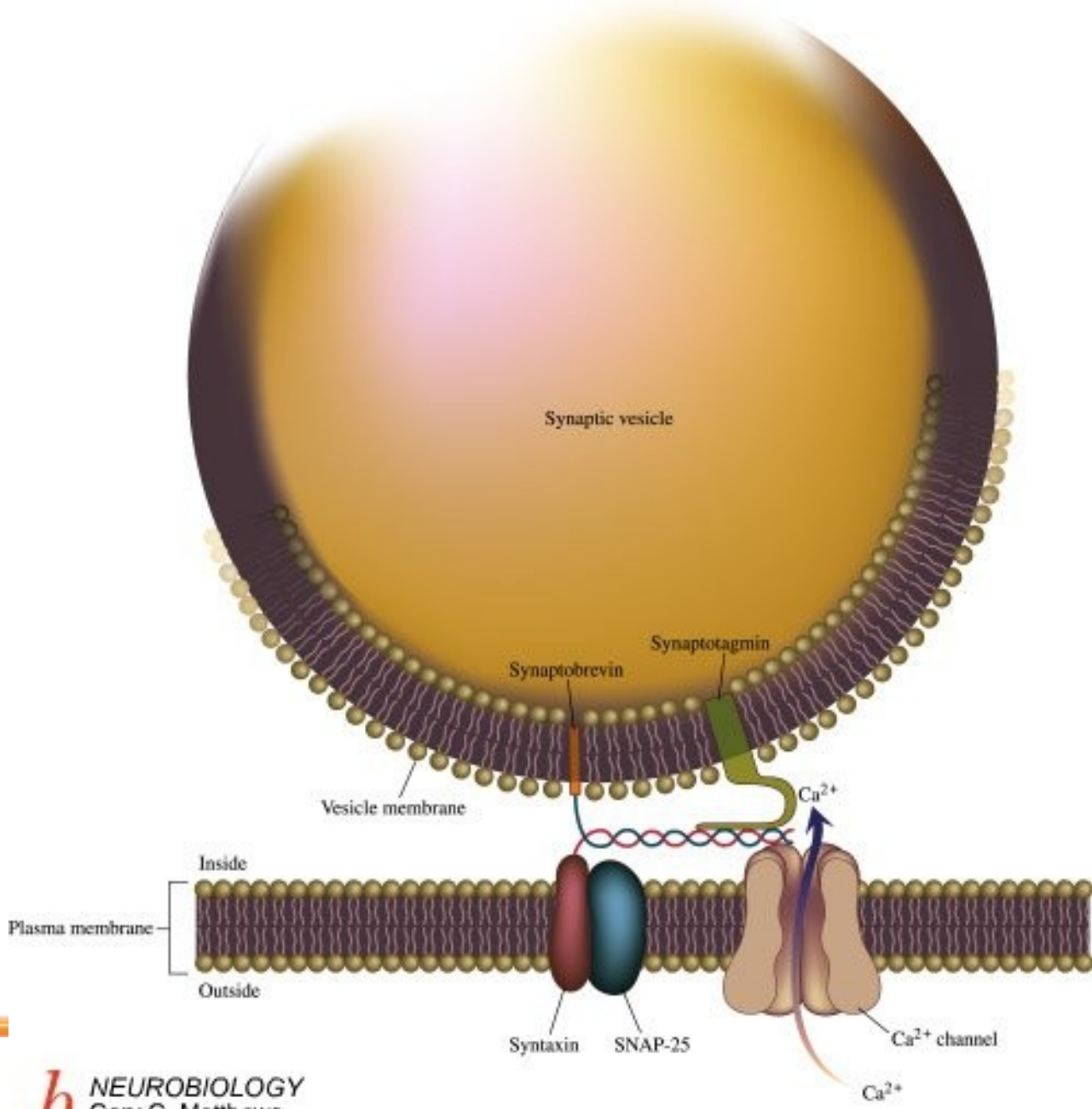
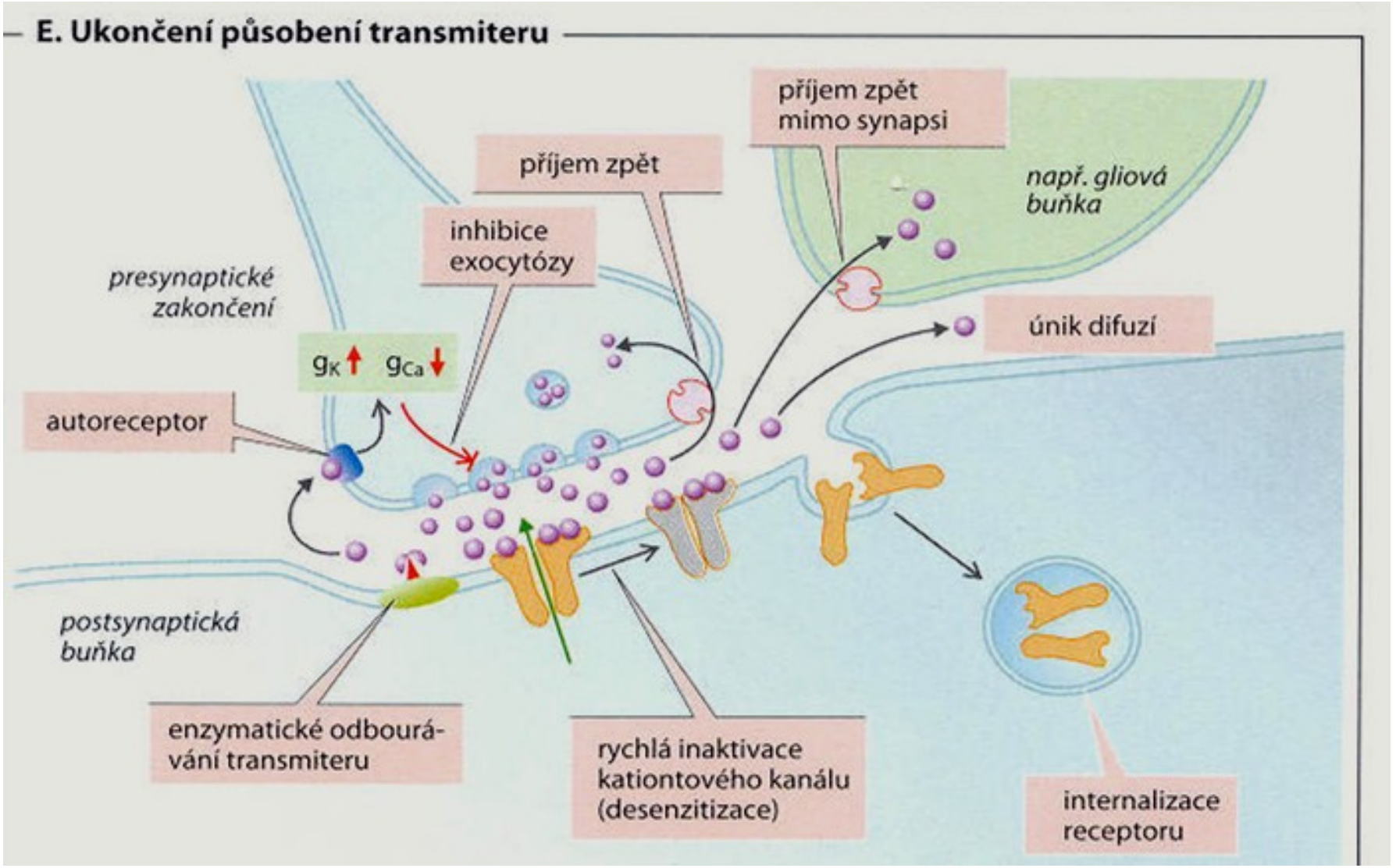


Figure 13-74 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)



NEUROBIOLOGY
Gary G. Matthews
Blackwell Science


E. Ukončení působení transmiteru
příjem zpět mimo synapsi
příjem zpět
např. gliová buňka
inhibice exocytózy
presynaptické zakončení
únik difuzí
g_K g_{Ca}
autoreceptor
postsynaptická buňka
enzymatické odbourávání transmiteru
rychlá inaktivace kationtového kanálu (desenzitizace)
internalizace receptoru

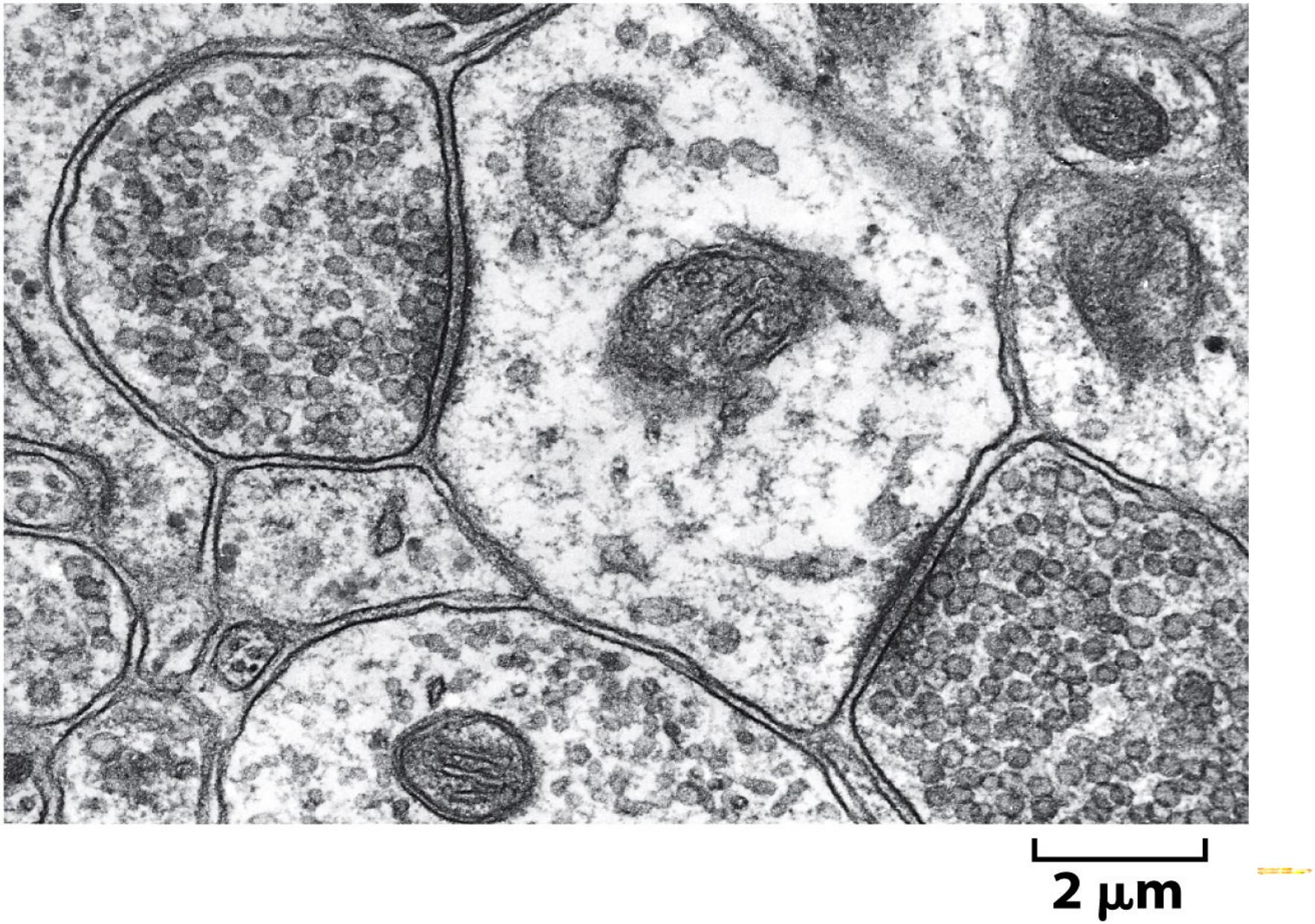


Figure 19-22a Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

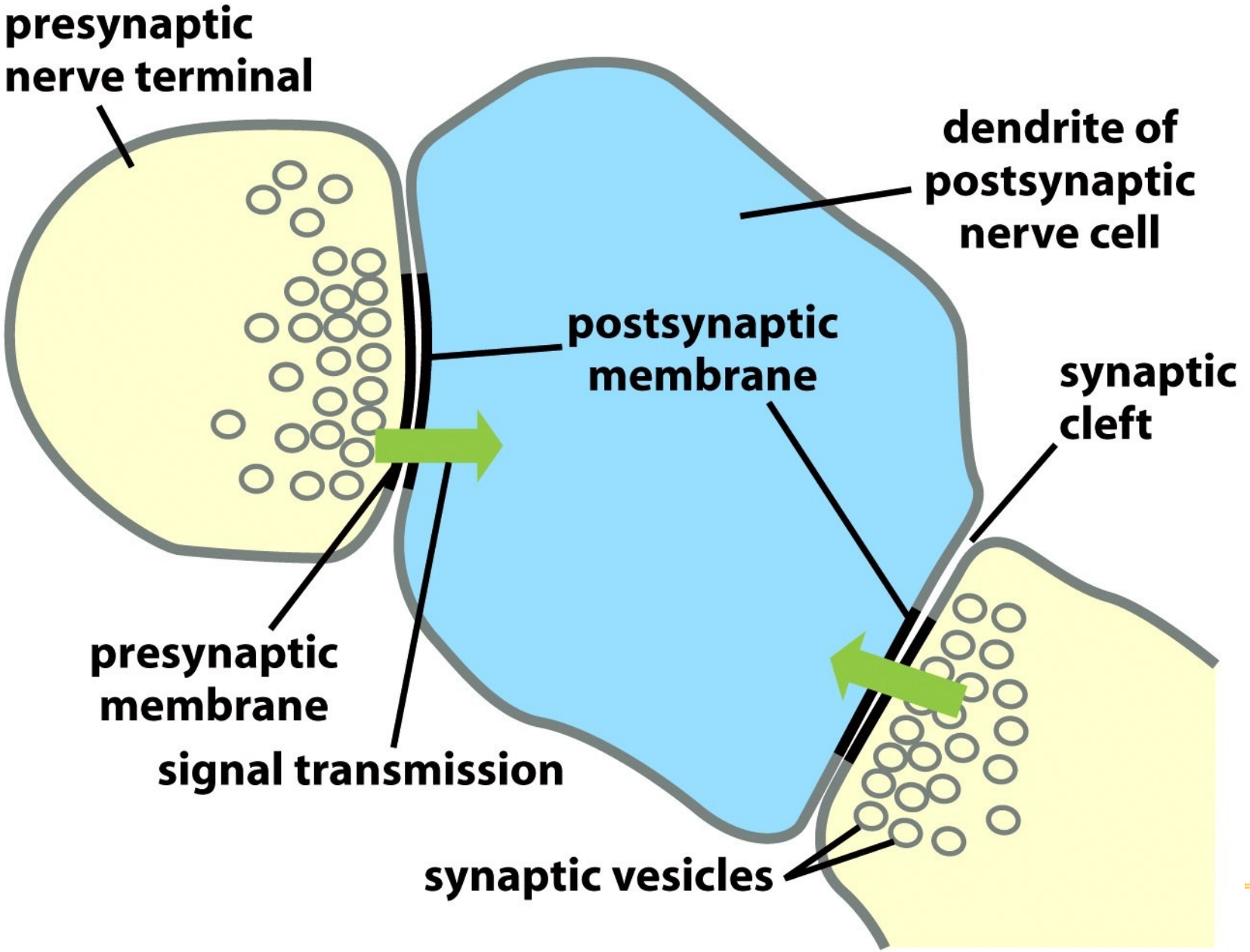


Figure 19-22b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

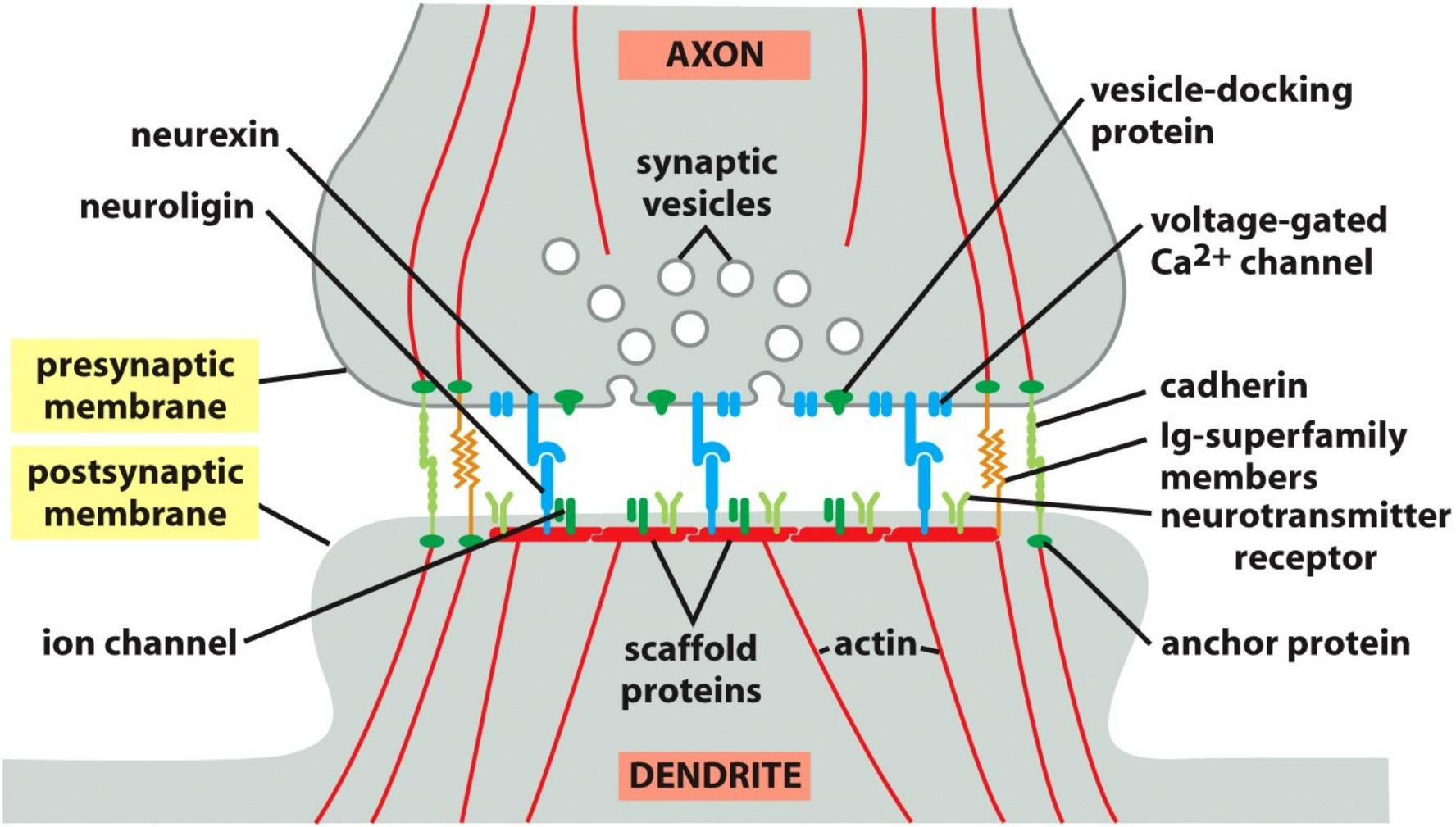


Figure 19-22c Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

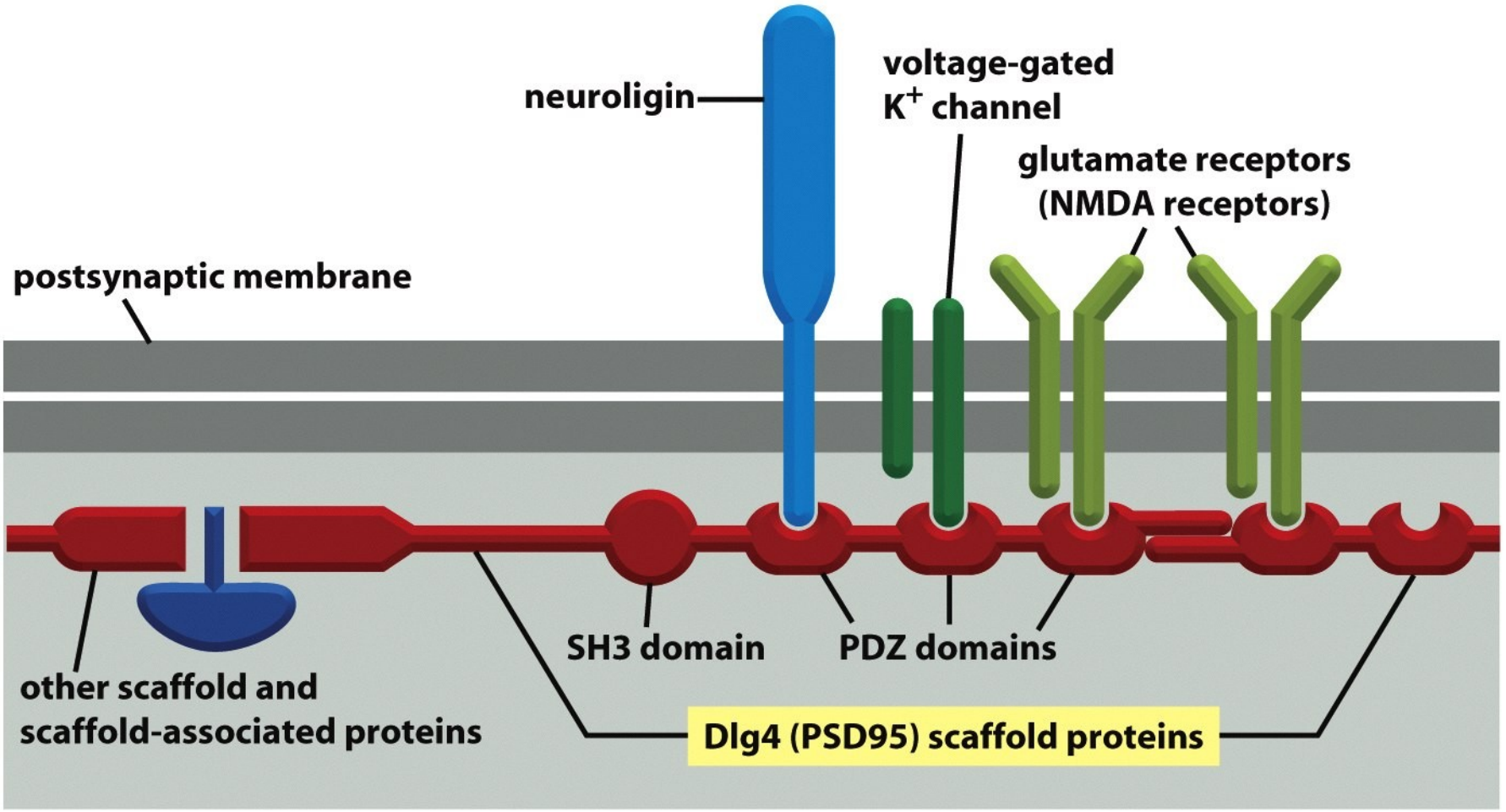


Figure 19-21 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

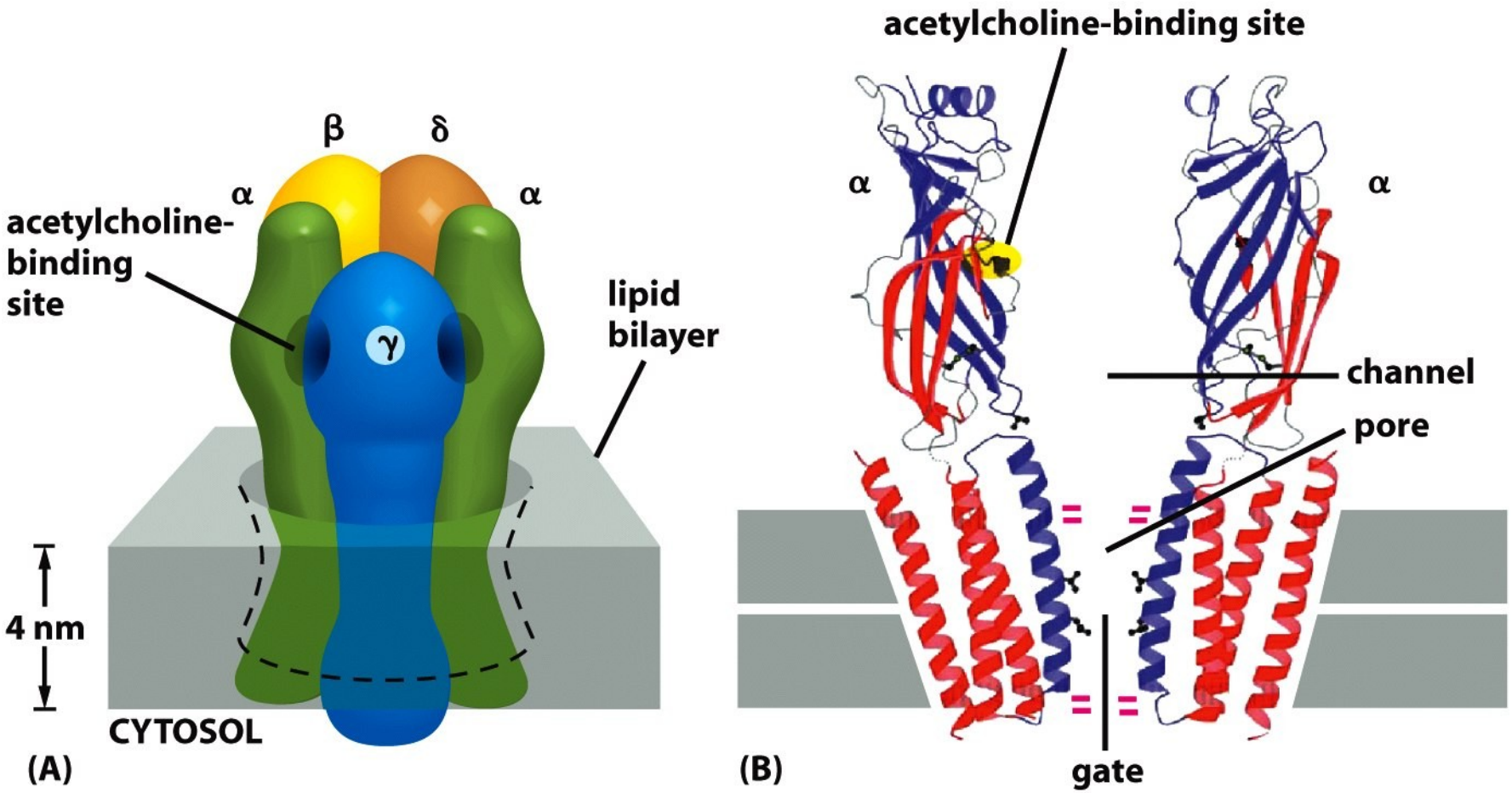
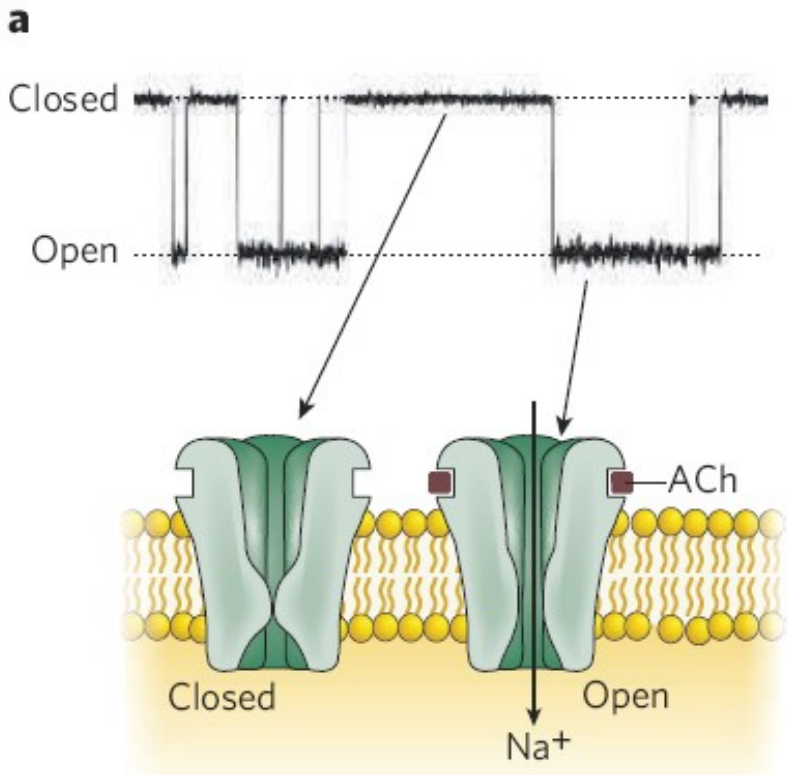
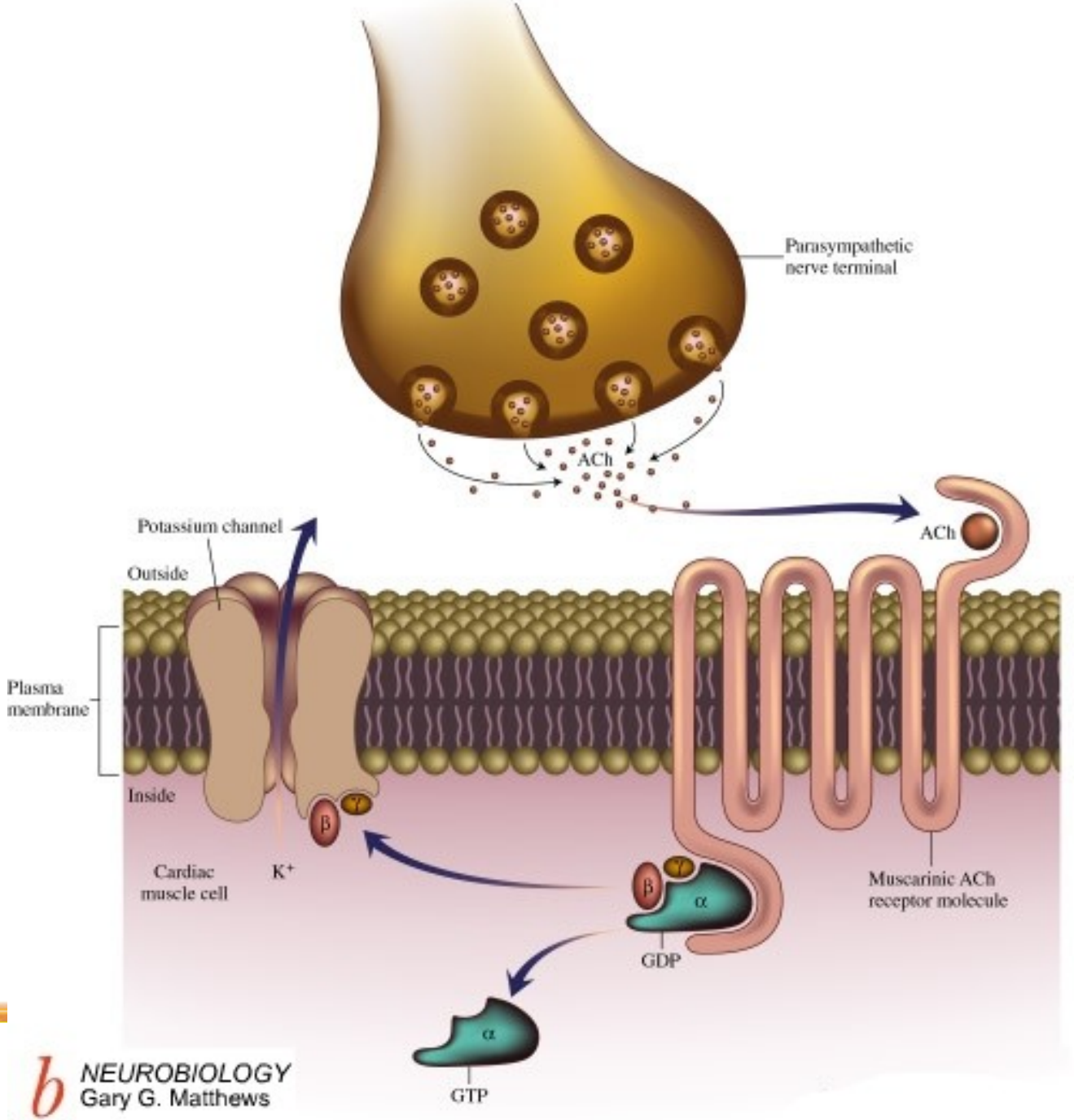
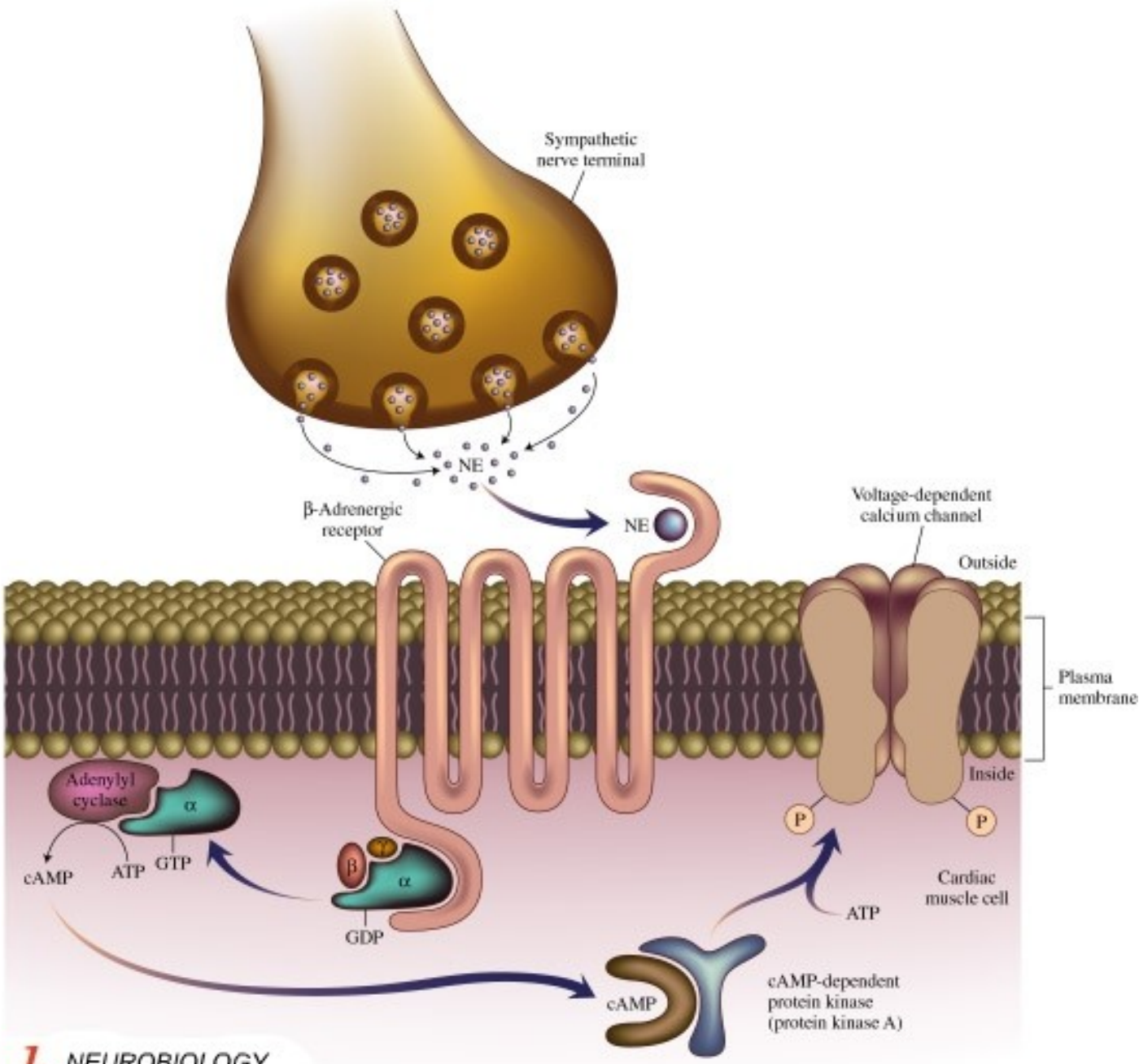


Figure 11-38 Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)


a
Closed
Open
ACh
Closed
Open
Na+



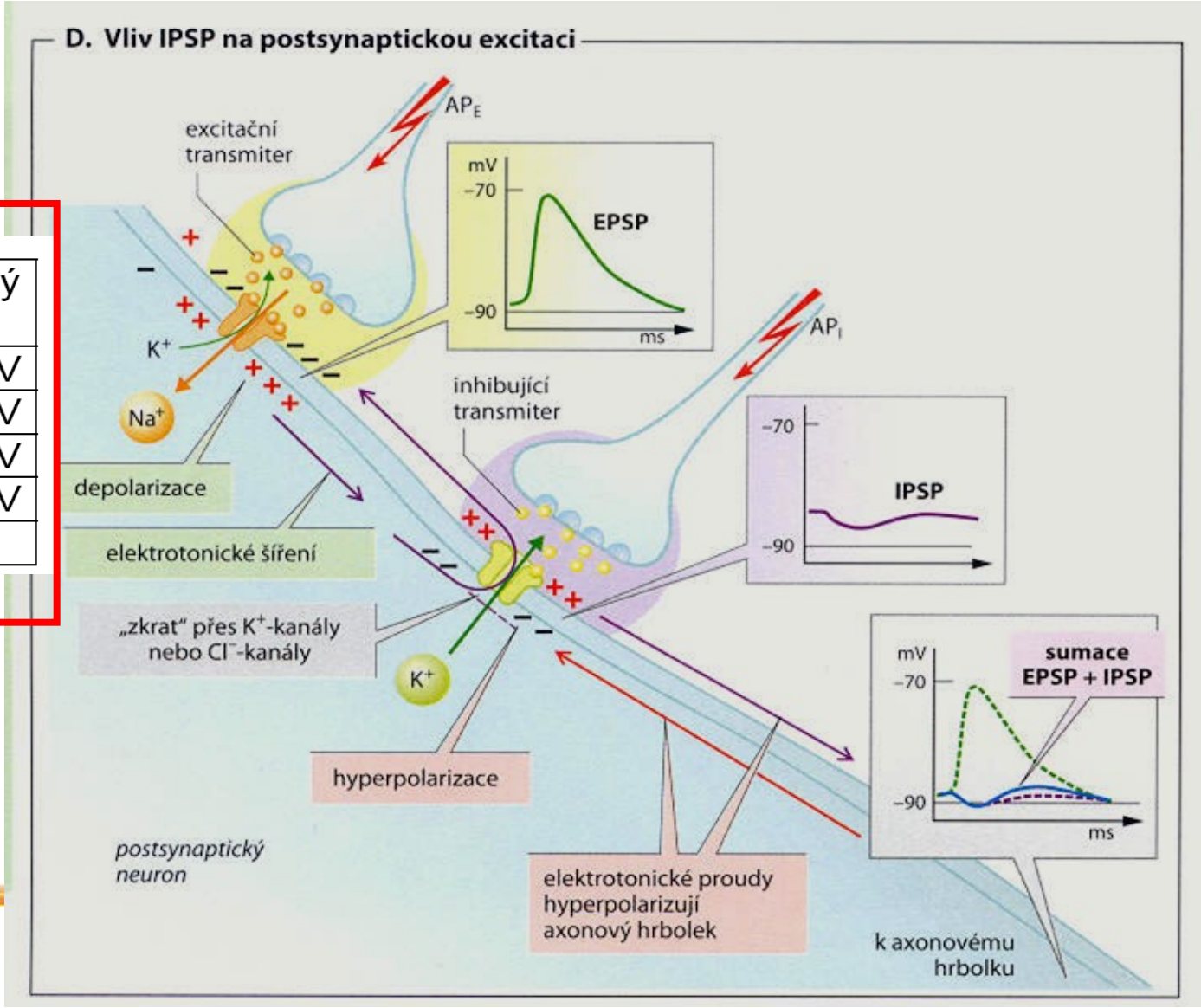
NEUROBIOLOGY
Gary G. Matthews
Blackwell Science

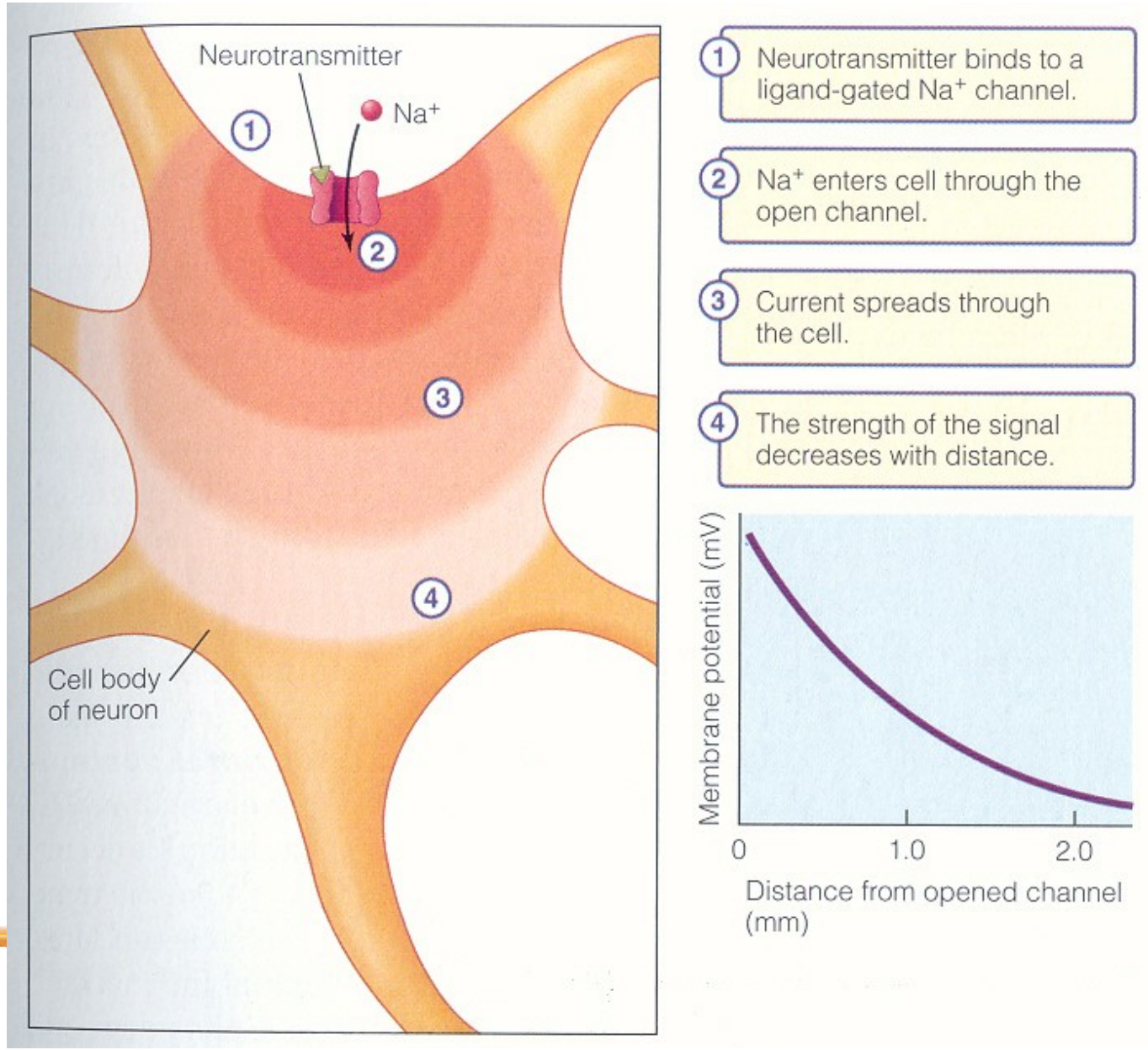


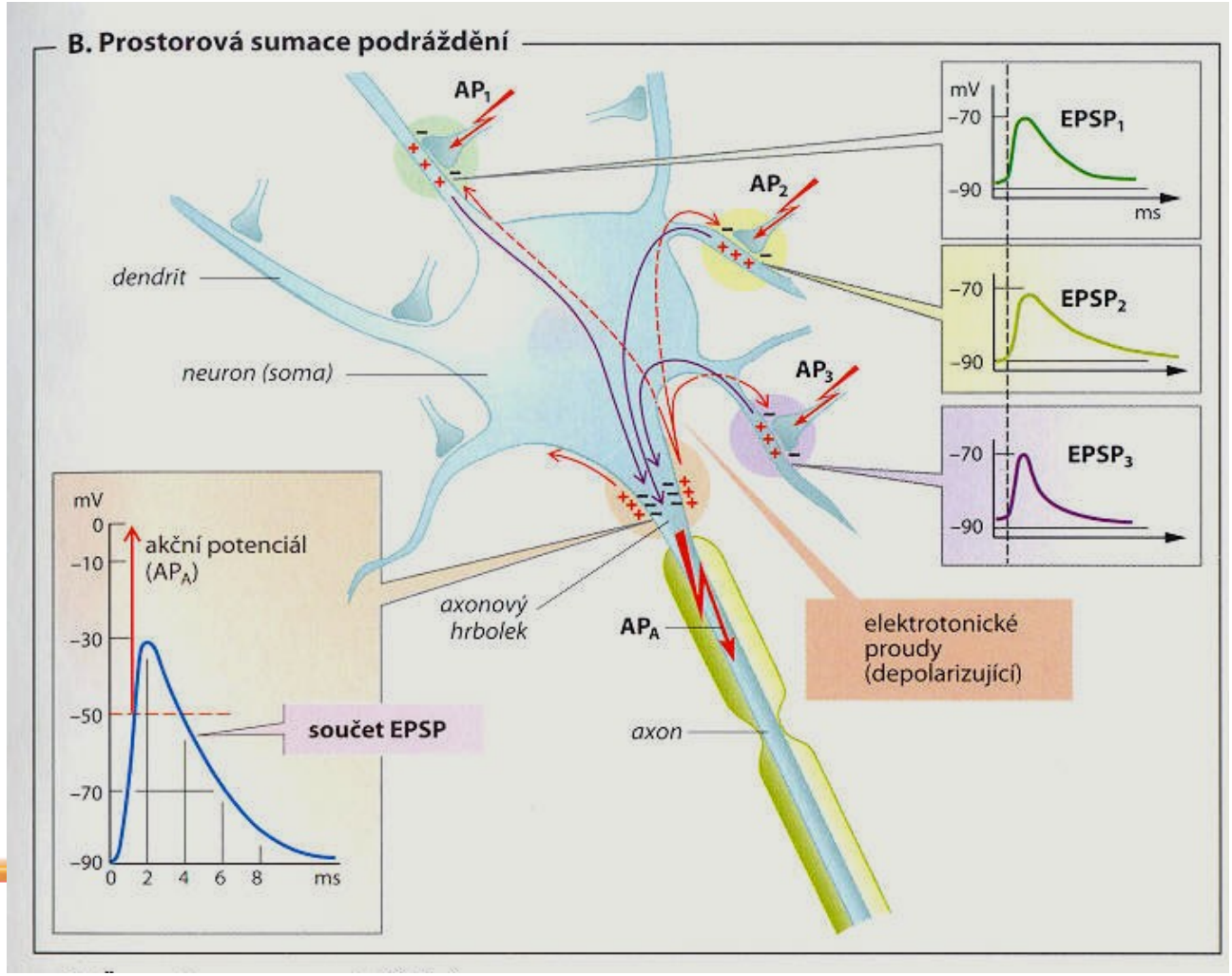
NEUROBIOLOGY
Gary G. Matthews

Blackwell Science

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




Neurotransmitter
Na+
1
2
3
4
Cell body of neuron
1 Neurotransmitter binds to a ligand-gated Na+ channel.
2 Na+ enters cell through the open channel.
3 Current spreads through the cell.
4 The strength of the signal decreases with distance.
Membrane potential (mV)
0
1.0
2.0
Distance from opened channel (mm)


B. Prostorová sumace podráždění
AP1
AP2
AP3
dendrit
neuron (soma)
axonový hrbolek
APA
axon
mV
-70
-90
ms
EPSP1
EPSP2
EPSP3
mV
0
-10
-30
-50
-70
-90
0 2 4 6 8 ms
akční potenciál (APA)
součet EPSP
elektrotonické proudy (depolarizující)

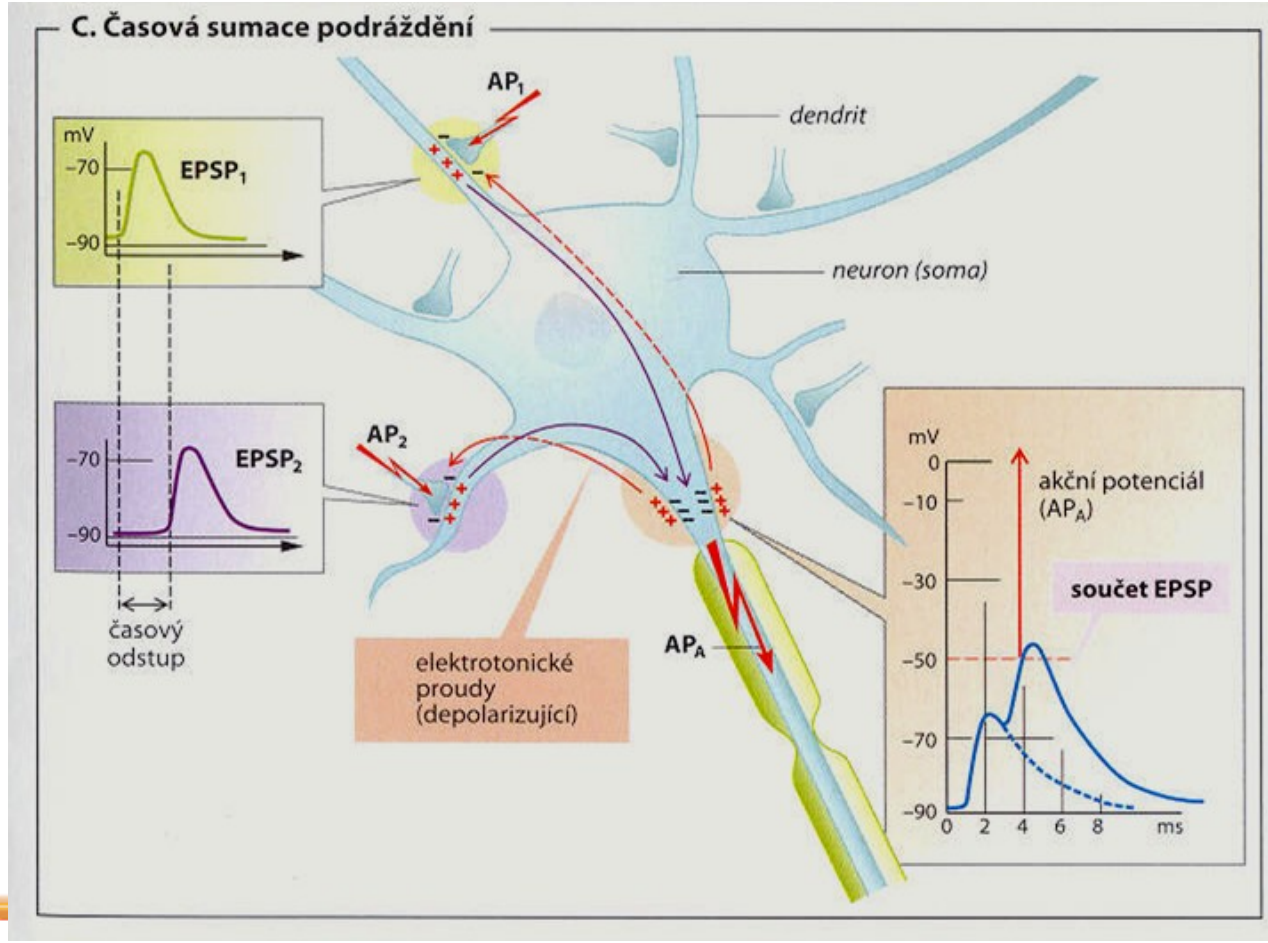
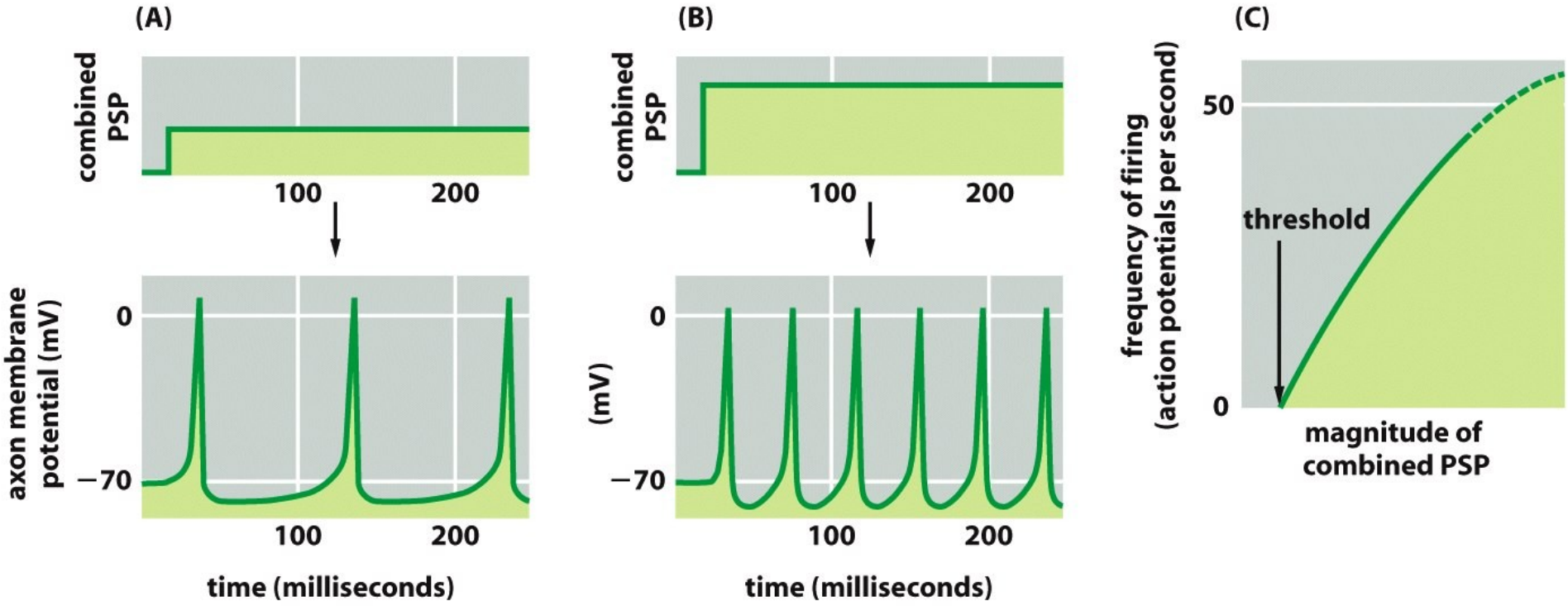

C. Časová sumace podráždění
AP1
dendrit
mV
-70
EPSP1
-90
neuron (soma)
AP2
-70
EPSP2
-90
časový
odstup
elektrotonické
proudy
(depolarizující)
APA
mV
0
-10
-30
-50
-70
-90
akční potenciál
(APA)
součet EPSP
0
2
4
6
8
ms

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 code in frequency rather than amplitude of action potentials
Decremental conduction; magnitude diminishes with distance from initial site	Propagated throughout membrane in undiminishing fashion
Passive spread to neighboring inactive areas of membrane	Self-regenerating in neighboring inactive areas of membrane
No refractory period	Refractory period
Can be summed	Summation impossible
Can be a depolarization or hyperpolarization	Always depolarization and reversal of charges
Triggered by a stimulus, by combination of neurotransmitter with receptor, or by spontaneous shifts in leak–pump cycle	Triggered by depolarization to threshold, usually through the spread of a graded potential
Occurs in specialized regions of membrane designed to respond to the triggering event	Occurs in regions of membrane with an abundance of voltage-gated Na^+ channels


(A)
combined PSP
100
200
axon membrane potential (mV)
0
−70
100
200
time (milliseconds)
(B)
combined PSP
100
200
(mV)
0
−70
100
200
time (milliseconds)
(C)
frequency of firing (action potentials per second)
50
0
threshold
magnitude of combined PSP

Trvalý podnět tedy vyvolá trvalé „pálení“.

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

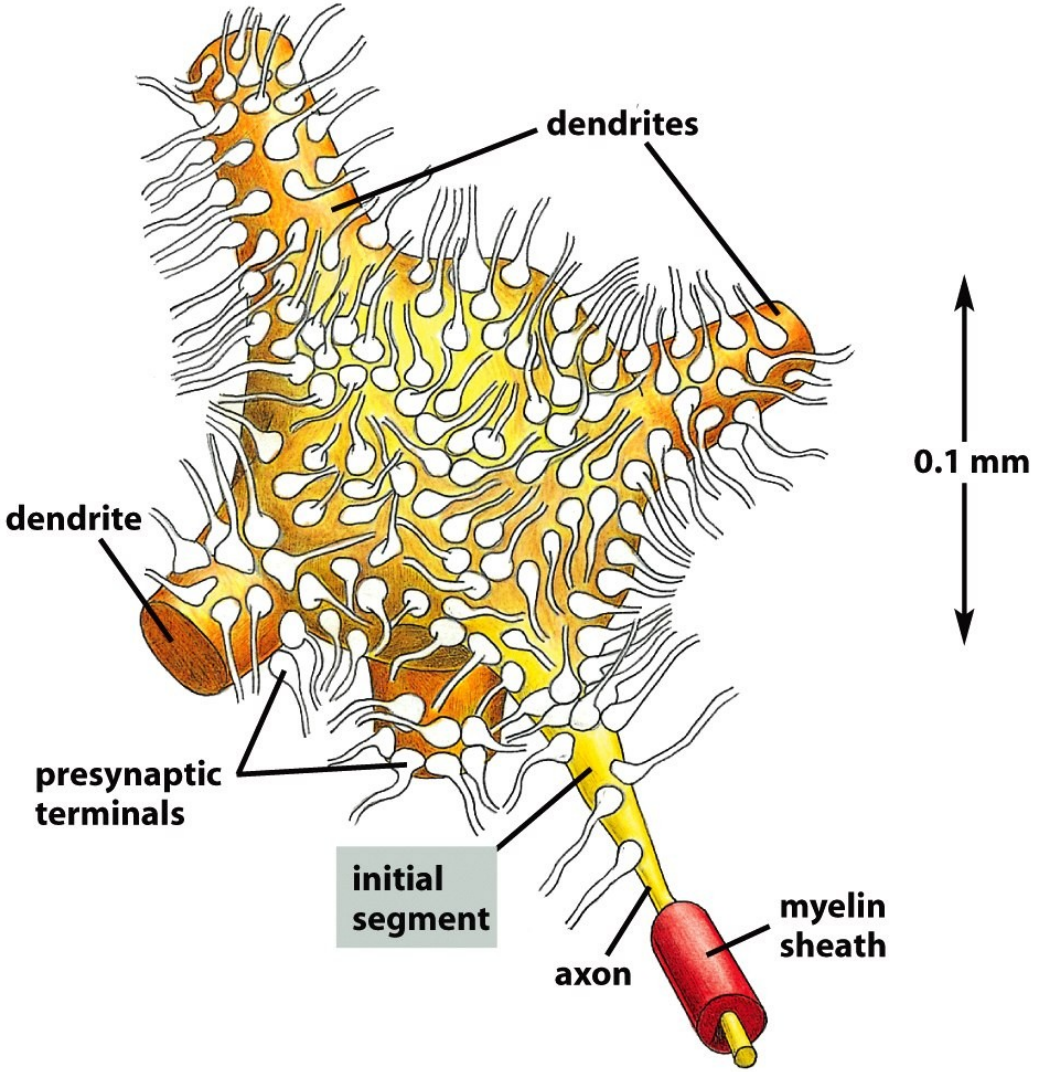


Figure 11-40a Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

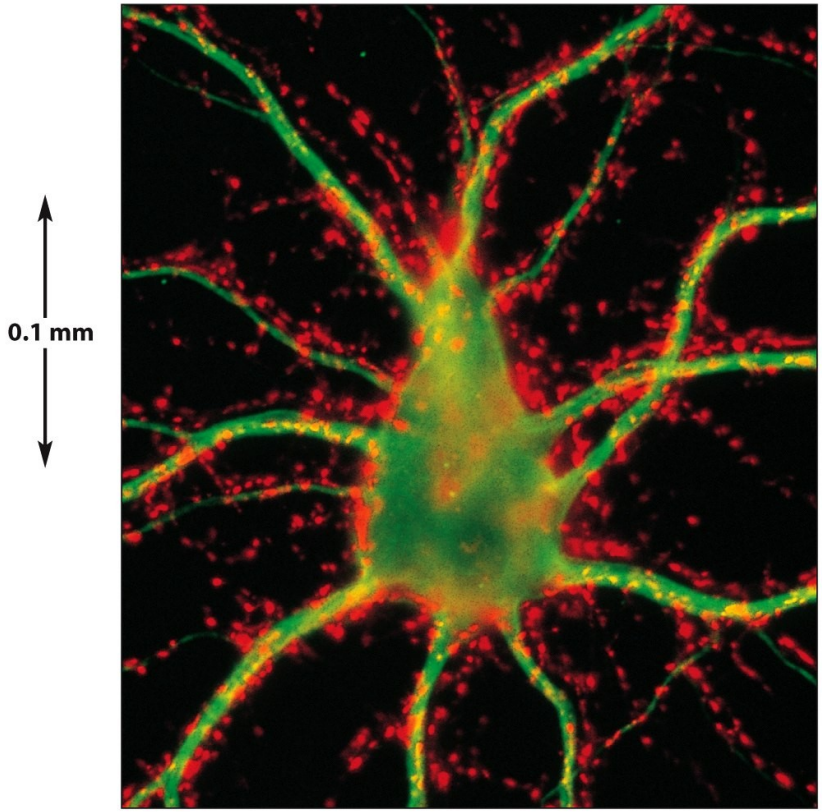
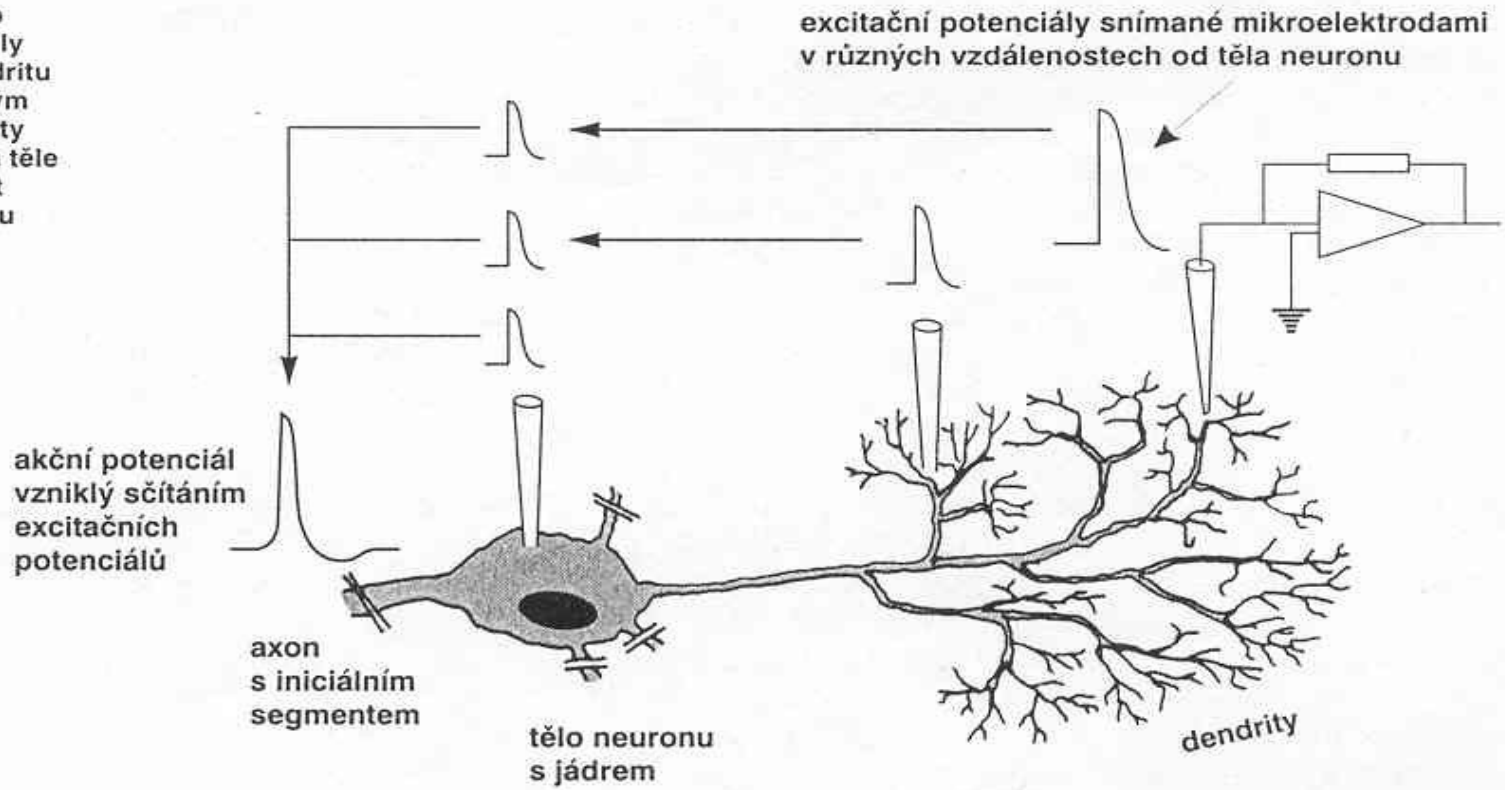
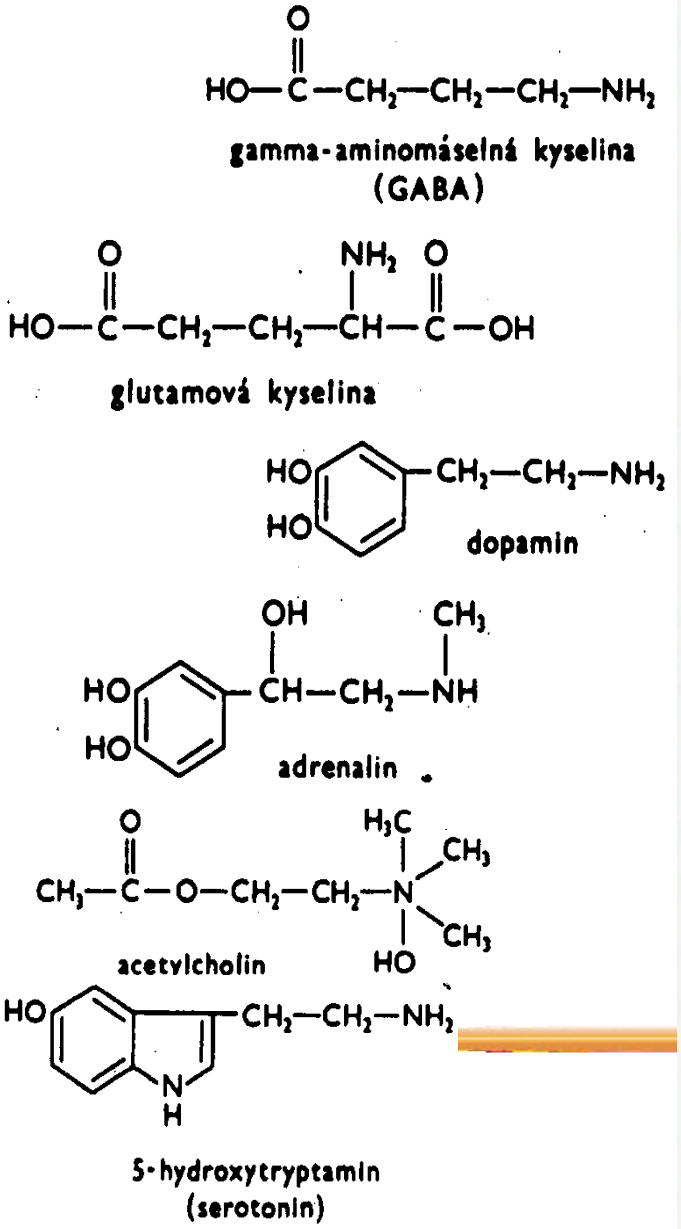


Figure 11-40b Molecular Biology of the Cell 5/e (© Garland Science 2008)

1. Schéma pokusu Mageeho a Cooka. Excitační potenciály vyvolané ostřikováním 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.





transmiter	typy receptorů	druh receptoru	účinek: vodivost pro ionty Na^+	K^+	Ca^{2+}	Cl^-	druhý posel: cAMP	IP_3/DAG
acetylcholin	nikotinový muskarinový: M1, M2, M3		↑	↑	↑		↓	↑
ADH (= vazopresin)	V1 V2						↑	↑
CCK (= cholecystokinin)	CCK_{A-B}							↑
dopamin	D1, D5 D2			↑	↓		↓	
GABA (= γ-aminomáselná kys.)	$GABA_A$, $GABA_C$ $GABA_B$			↑	↓	↑	↓	
glutamát (aspartát)	AMPA kainat NMDA m-GLU		↑ ↑ ↑	↑ ↑ ↑	↑		↓	↑
glycin	–					↑		
histamin	H_1 H_2						↑	↑
neurotenzin	–						↓	↑
noradrenalin, adrenalin	$\alpha_{1\,(A-D)}$ $\alpha_{2\,(A-C)}$ β_{1-3}			↑ ↑	↓		↓ ↑	↑
NPY (= neuropeptid Y)	Y 1–2			↑	↓		↓	
opioidní peptidy	μ, δ, κ			↑	↓		↓	
oxytocin	–							↑
puriny	P_1: A_1 A_{2a} P_{2X} P_{2Y}		↑	↑ ↑	↓ ↑		↓ ↑	↑
serotonin (= 5-hydroxytryptamin)	5-HT_1 5-HT_2 5-HT_3 5-HT_{4-7}		↑	↓ ↑			↓ ↑	↑
somatostatin (= SIH)	SRIF			↑	↓		↓	
tachykinin	NK 1–3							↑

aminokyseliny
katecholaminy
peptidy
ostatní

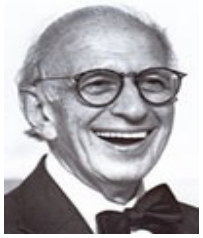
ionotropní receptor (iontový kanál řízený ligandy)

metabotropní receptor (působení zprostředkované G-proteinem)

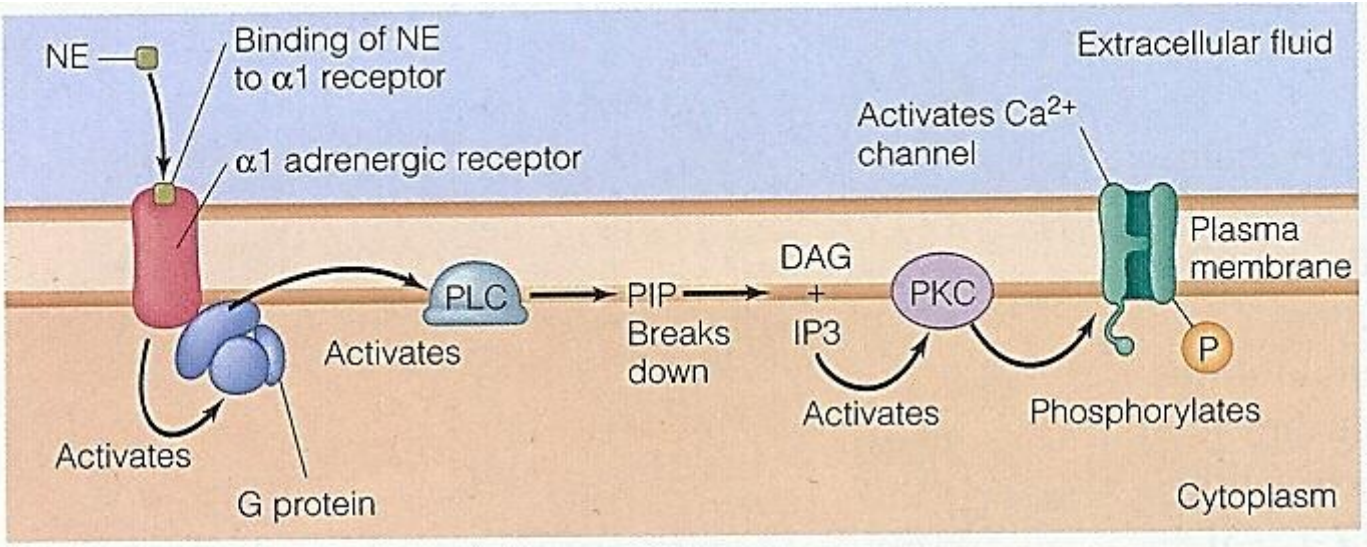
tlumí nebo podněcuje

cAMP, ATP, PIP_2, DAG, IP_3

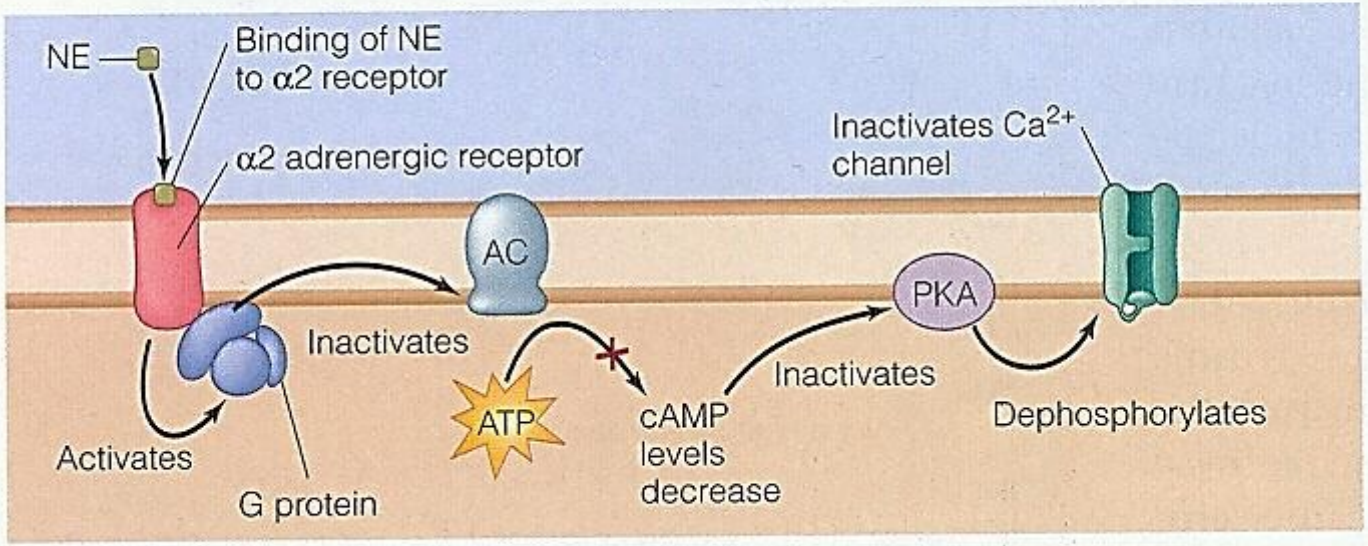
Tab. 2.7 a 2.8 Synaptický přenos III a IV



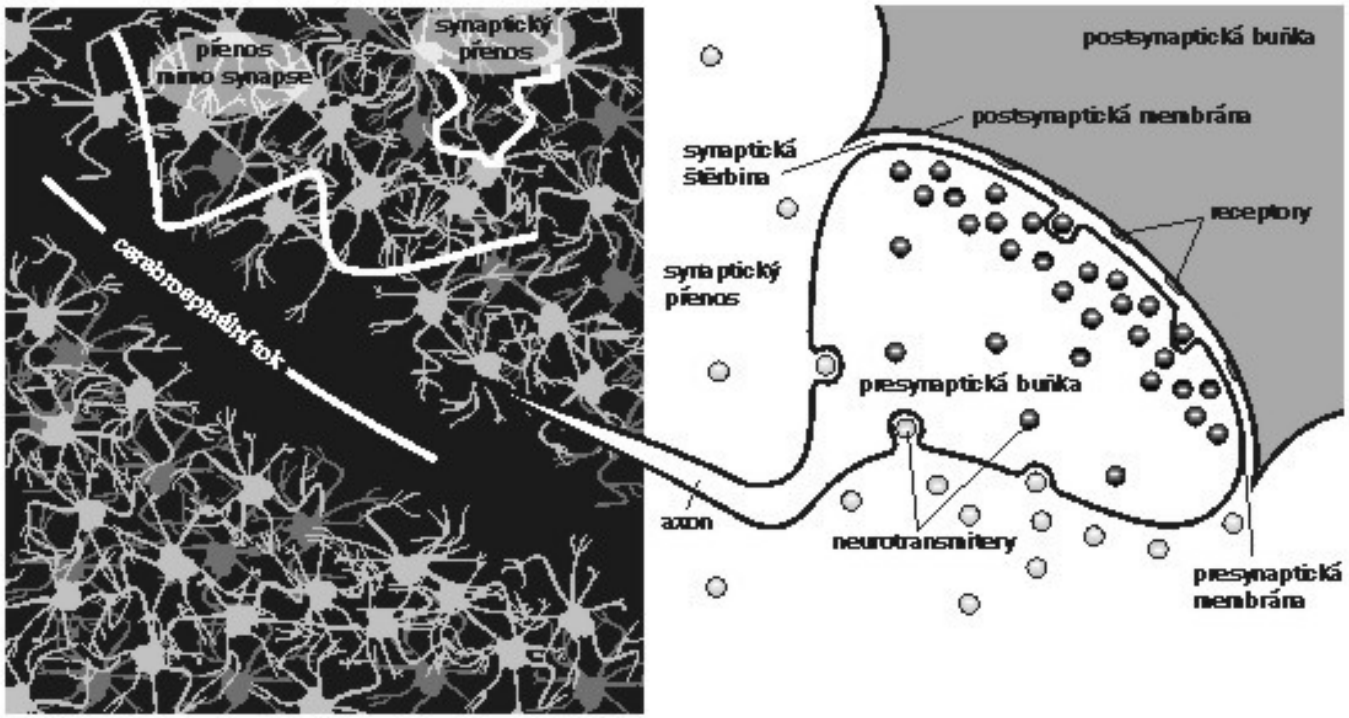
-
-
-



(a) Binding of NE to α1 adrenergic receptors



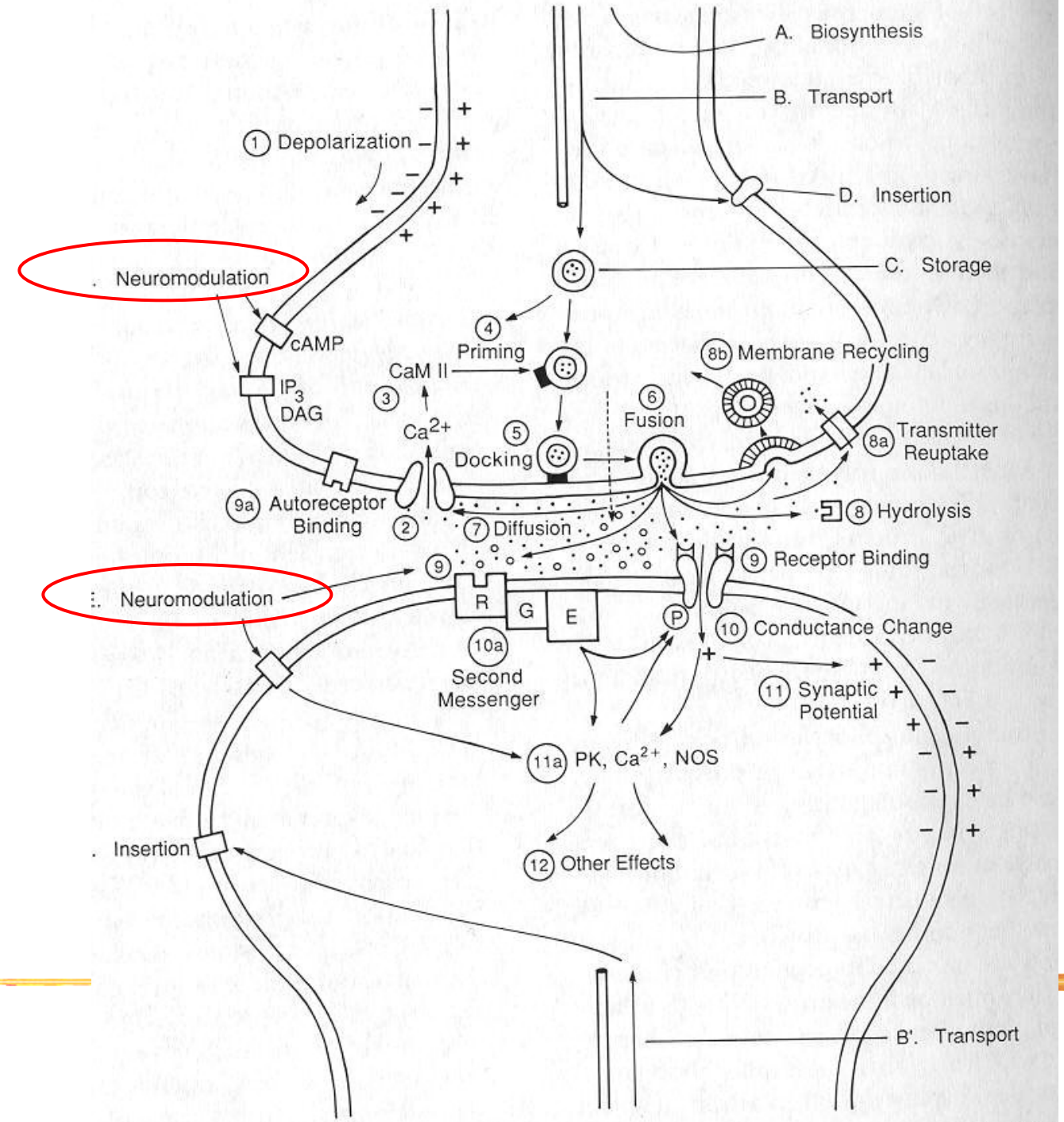
(b) Binding of NE to α2 adrenergic receptors

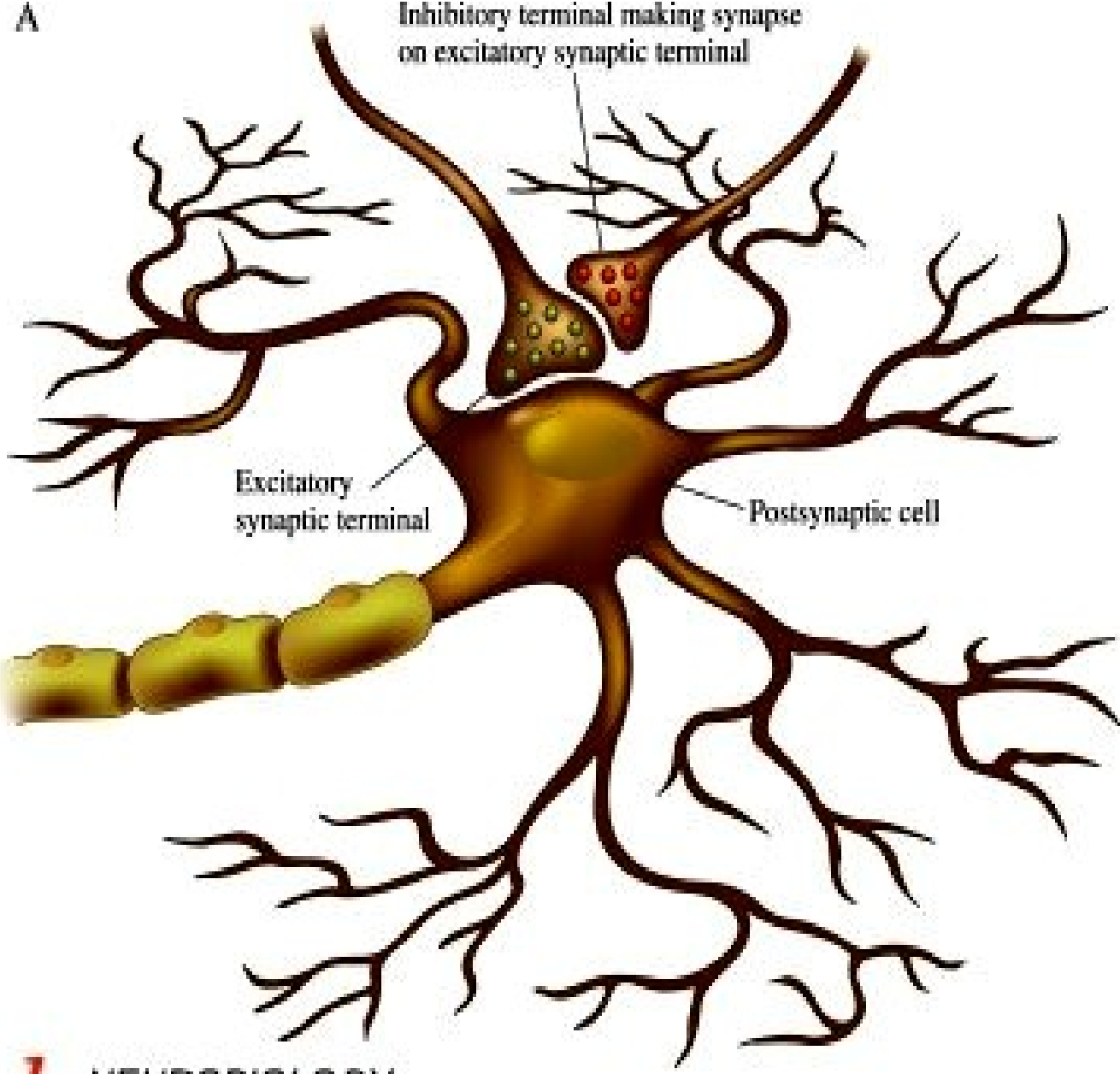


Chemický přenos je podobný způsobu, jímž se k svým cíl...

Table 4–4 ▮ Comparison of Classical Neurotransmitters and Neuropeptides

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

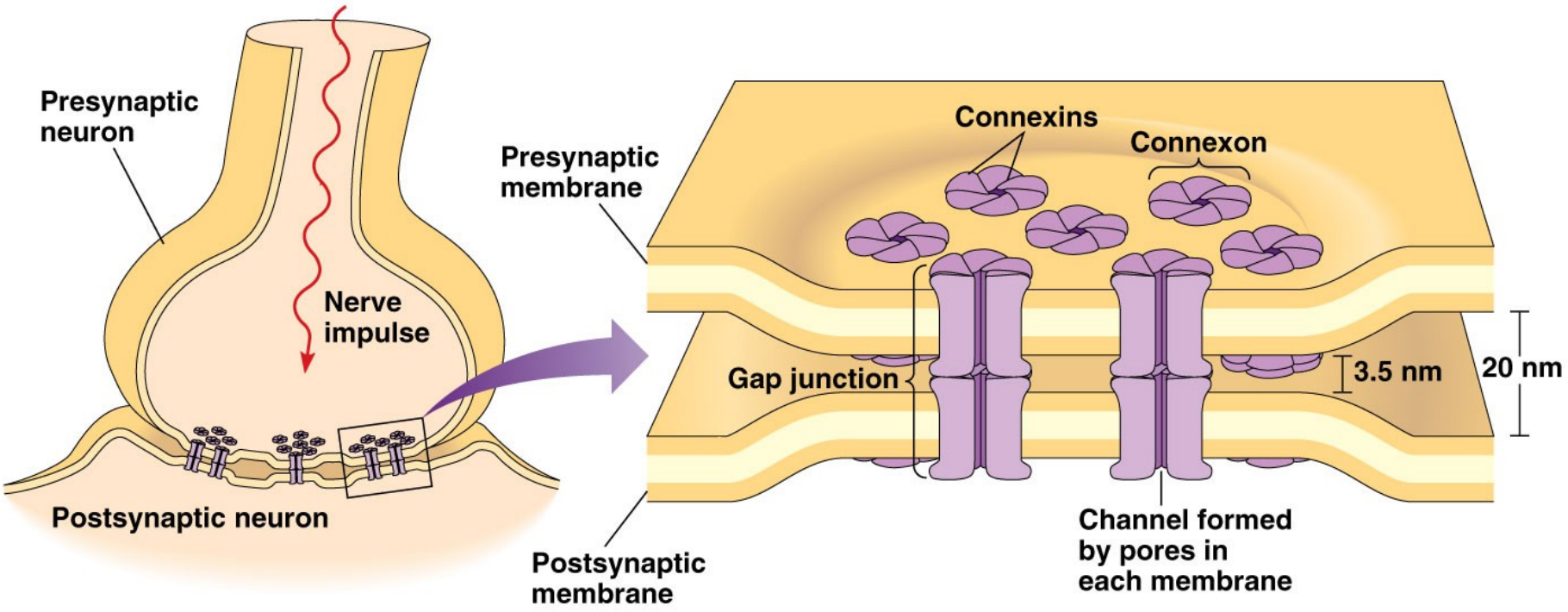

A. Biosynthesis
B. Transport
D. Insertion
C. Storage
1 Depolarization
Neuromodulation
cAMP
IP3
DAG
4 Priming
CaM II
3
Ca2+
5 Docking
6 Fusion
8b Membrane Recycling
8a Transmitter Reuptake
9a Autoreceptor Binding
2
7 Diffusion
8 Hydrolysis
9
9 Receptor Binding
Neuromodulation
R
G
E
P
10a Second Messenger
10 Conductance Change
11 Synaptic Potential
11a PK, Ca2+, NOS
12 Other Effects
Insertion
B'. Transport



NEUROBIOLOGY
Gary G. Matthews
Blackwell
Science

Účinky neurotransmiterů prostřednictvím synaptického přenosu

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



(a) An electrical synapse

(b) Gap junctions

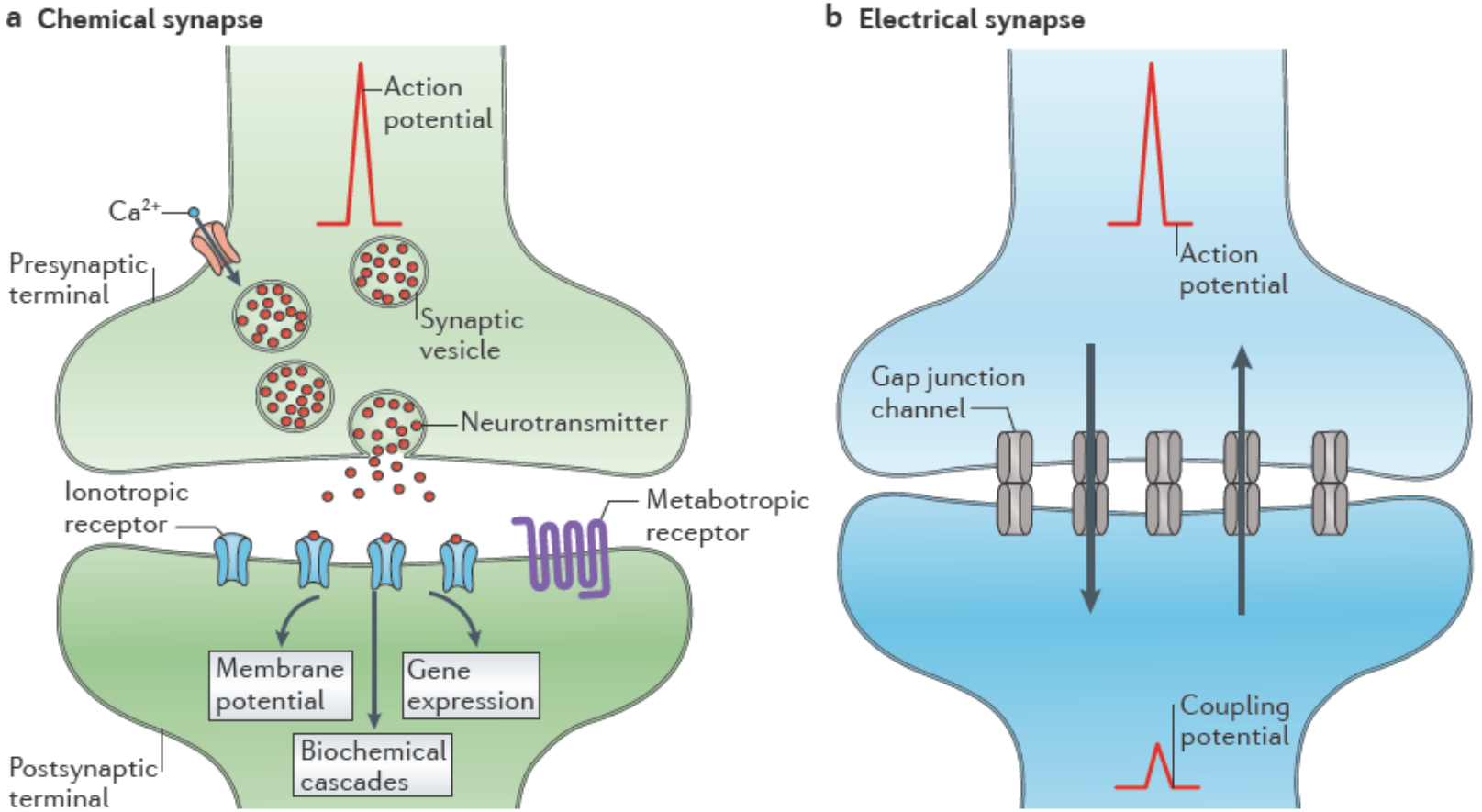


Figure 1 | **The two main modalities of synaptic transmission.** **a** | Chemical transmission requires sophisticated presynaptic molecular machinery that regulates neurotransmitter release in a probabilistic manner upon depolarization of the presynaptic terminal — in this case, by the arrival of an 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.

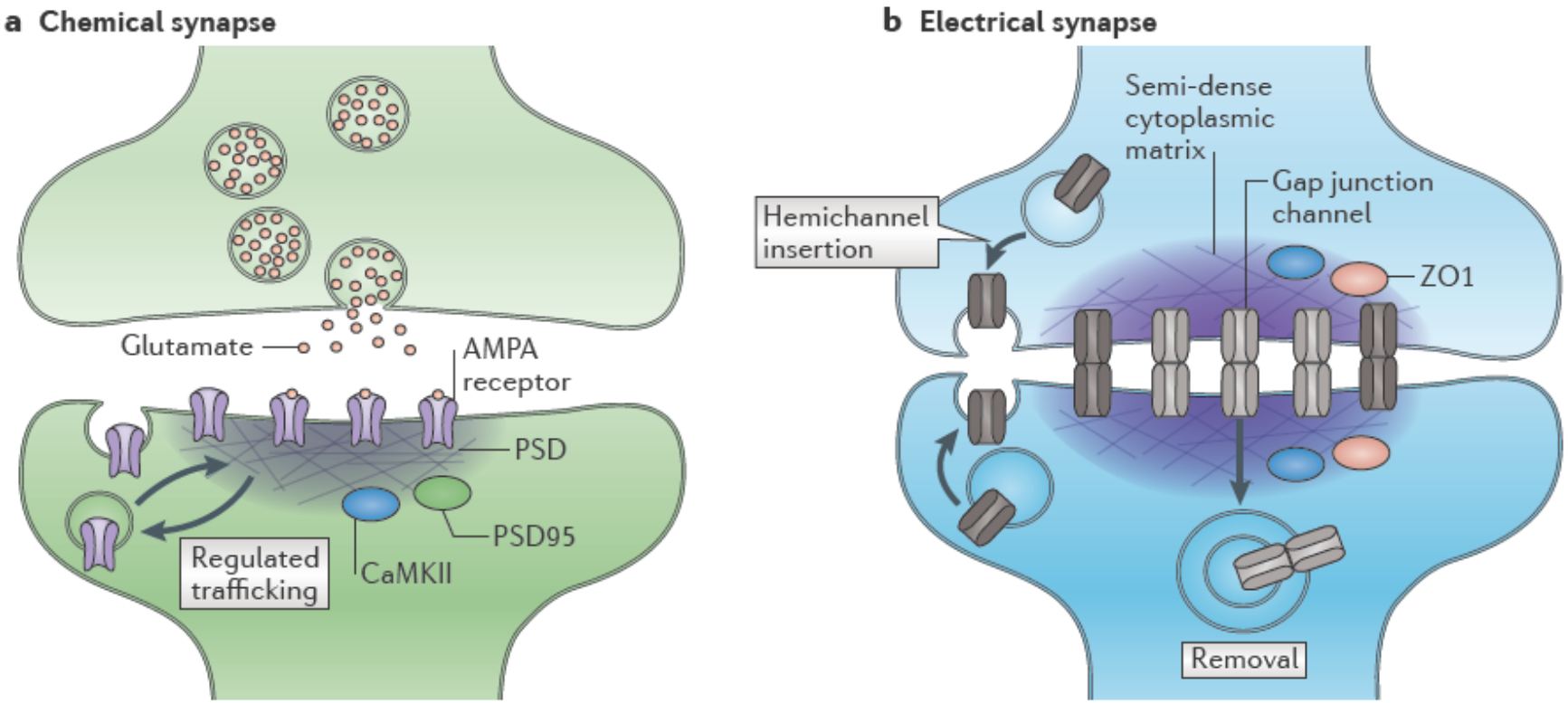


Figure 2 | **Trafficking of channels at chemical and electrical synapses.** **a** | Ionotropic glutamate receptors are trafficked in and out of synapses. Postsynaptic densities (PSDs) provide a scaffold that helps to regulate this trafficking. PSD95 and calcium/calmodulin-dependent protein kinase II (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.

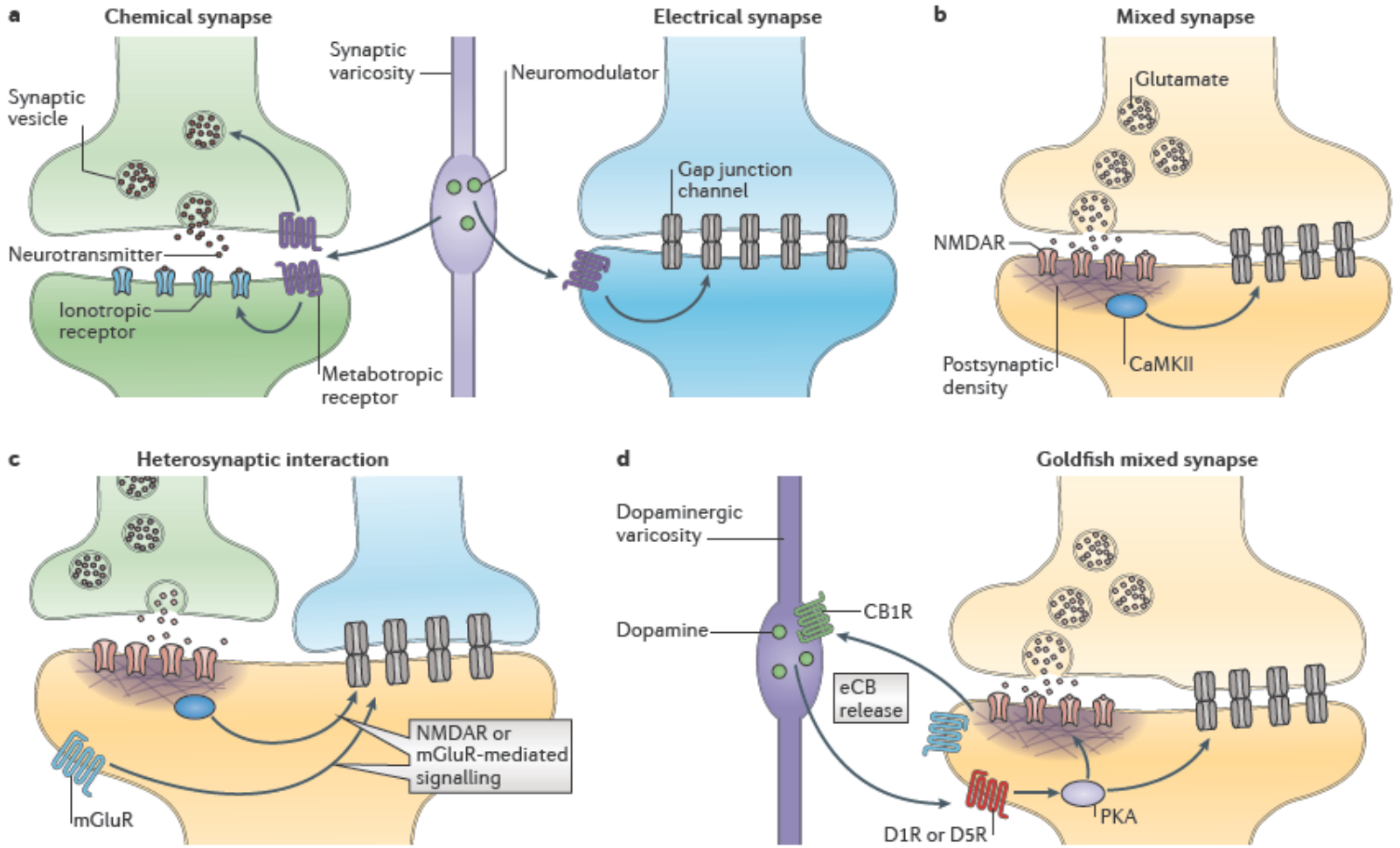
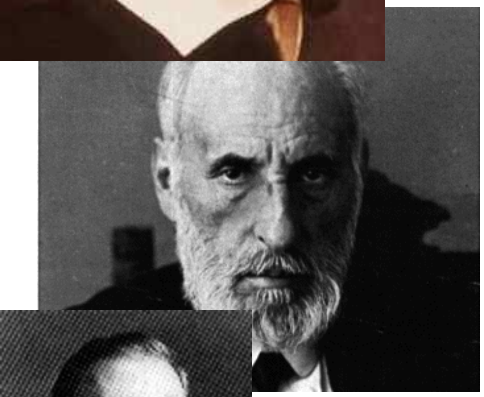
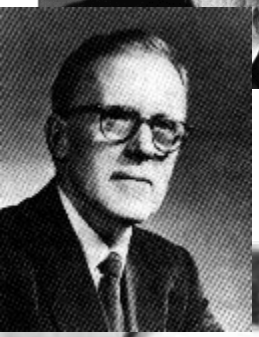


Figure 4 | **Types of interactions between electrical and chemical synapses in the adult nervous system.** **a** | Neurotransmitter modulators released by nearby synaptic terminals (purple) regulate the synaptic strength of chemical and electrical synapses through activation of G protein-coupled metabotropic 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





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. "reverbatory circuit" for short-term memory.

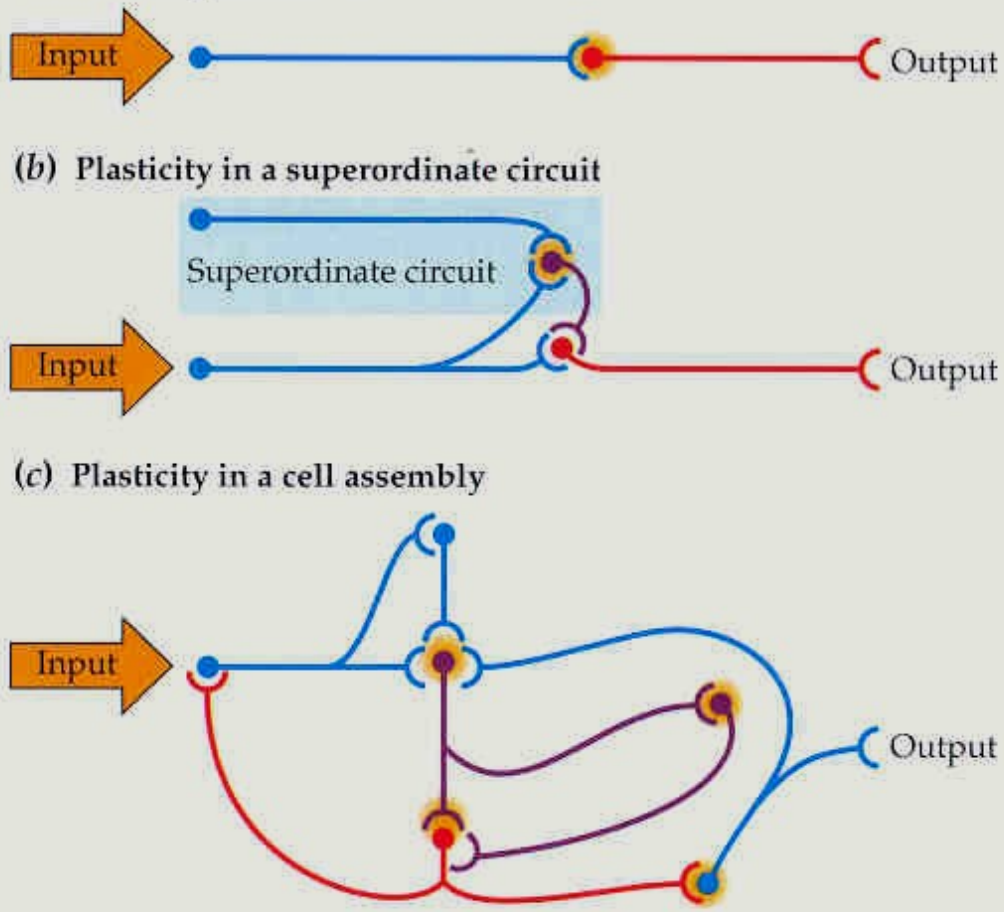
Lashley (1963) Lesioning rat brains, trained to negotiate a maze. No evidence of localization of memory, memory deficits were related to the extent of the lesions. Lead to his theory of mass action

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.



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.

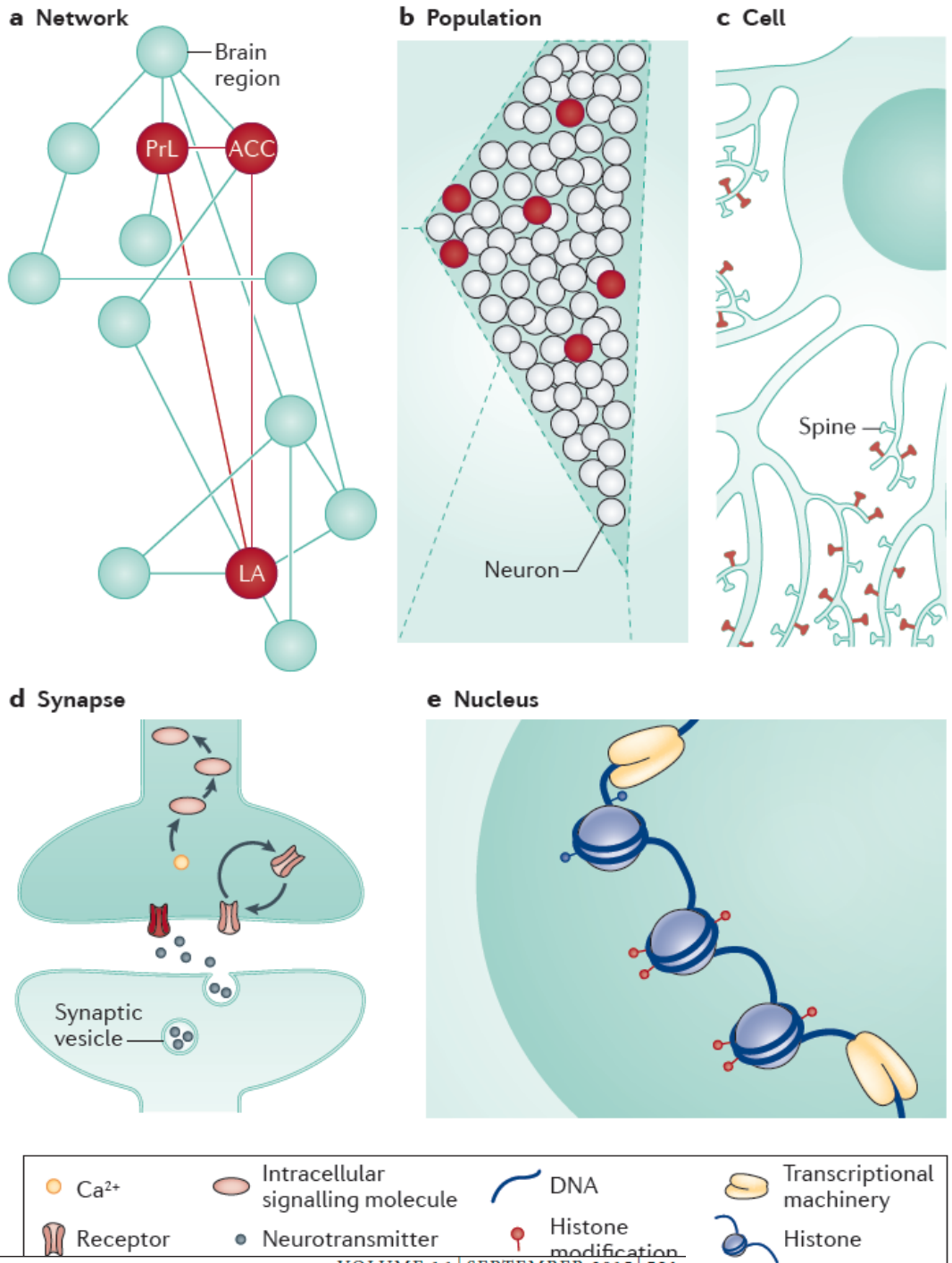
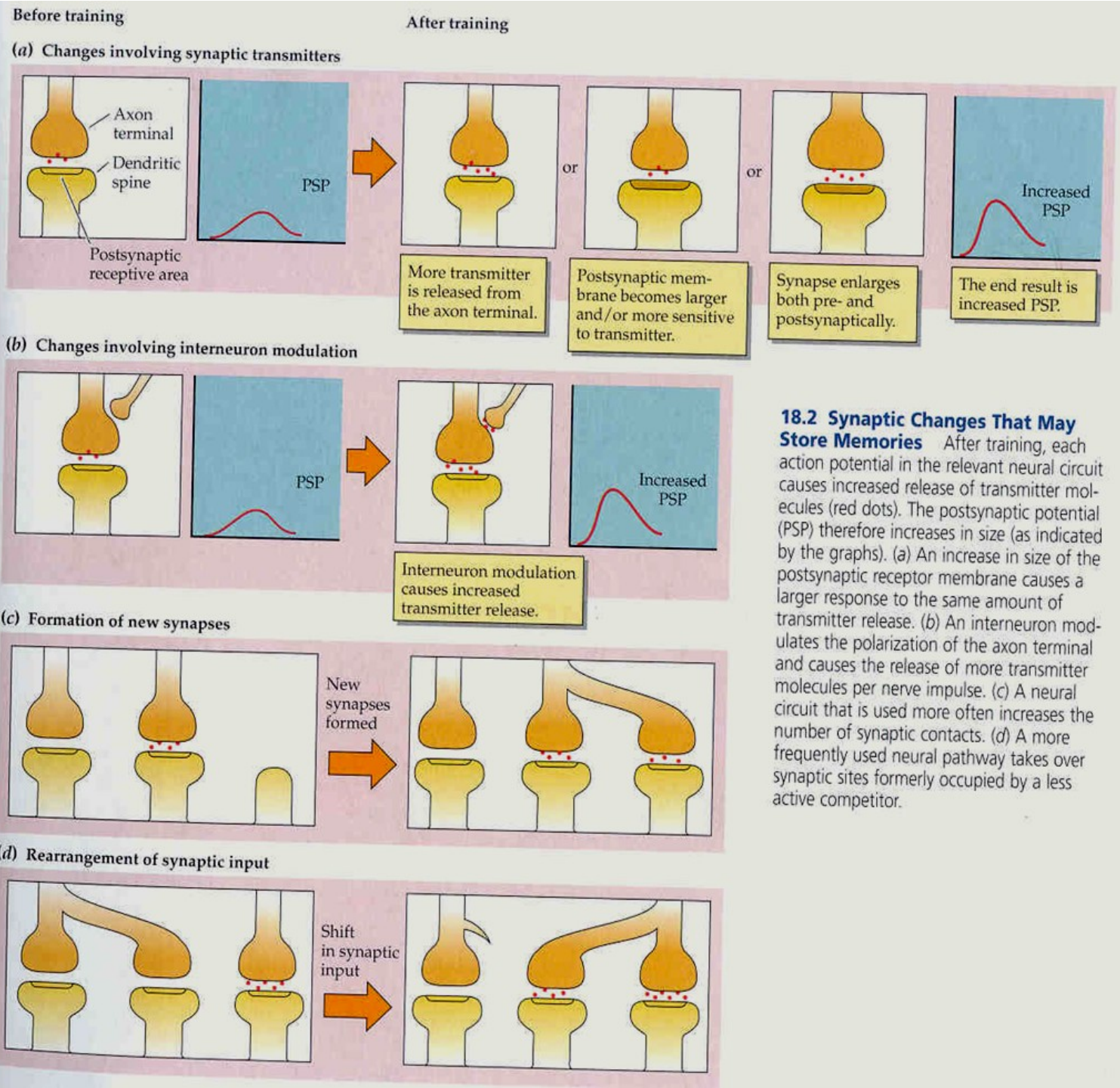


Figure 2 | **Multiple levels of analysis of an engram.** Although engrams are thought to involve strengthening of connections between neurons (neuronal ensembles) widely distributed throughout the brain, the engram can be probed at different scales and levels of analysis. This schematic depicts the components 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.



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.

from Atwood and Karunanithi (2002)

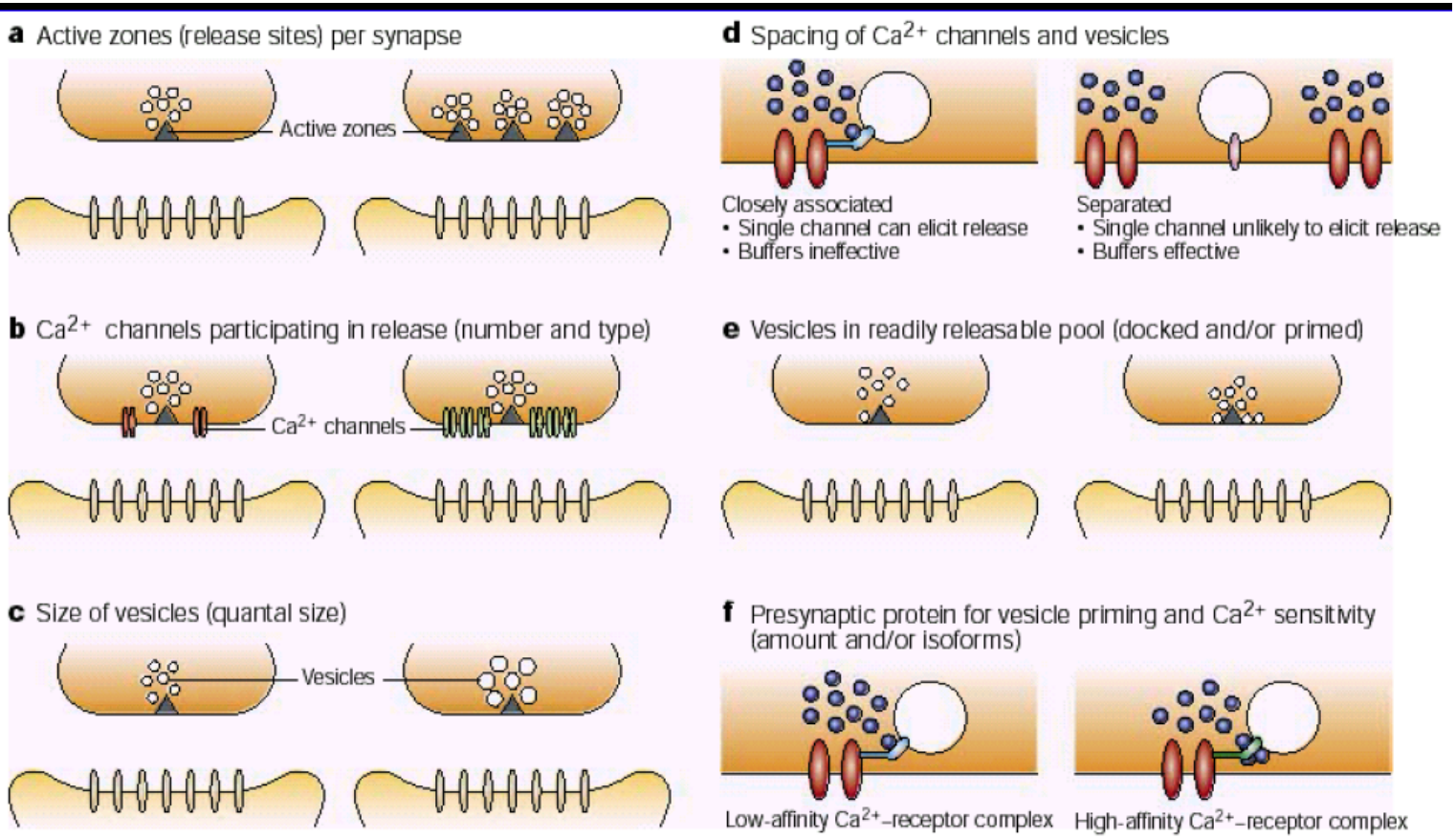
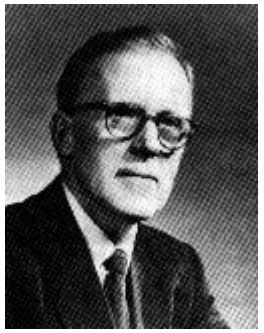
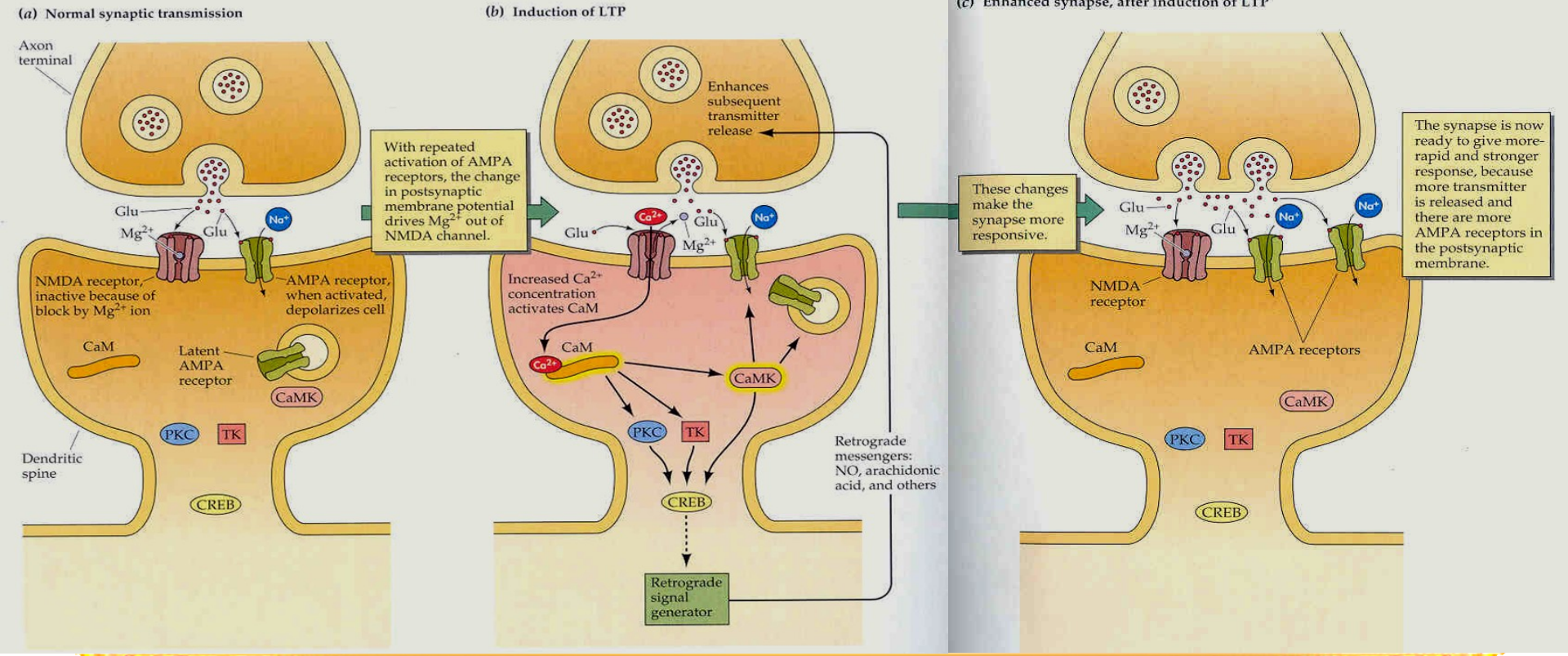
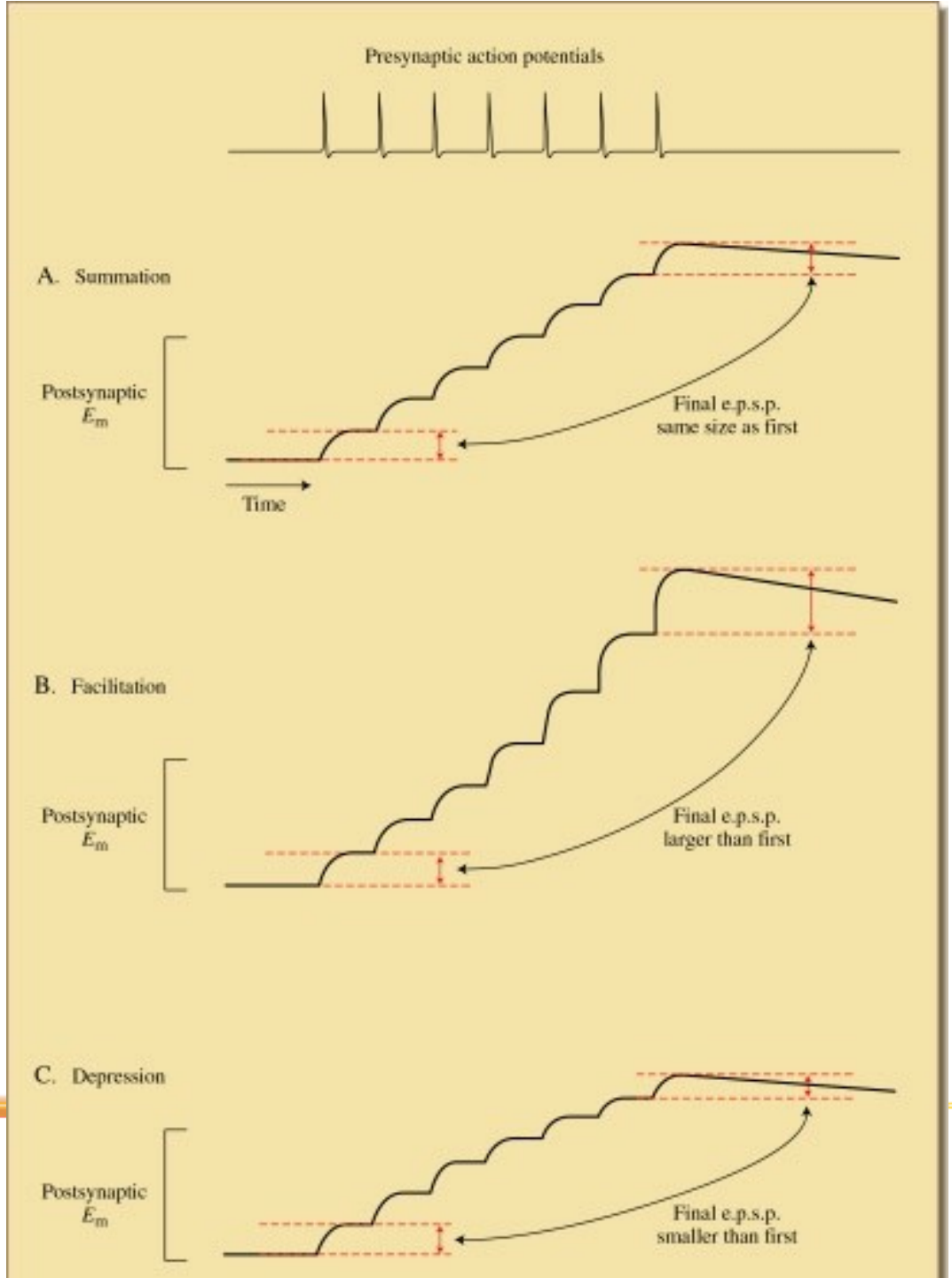
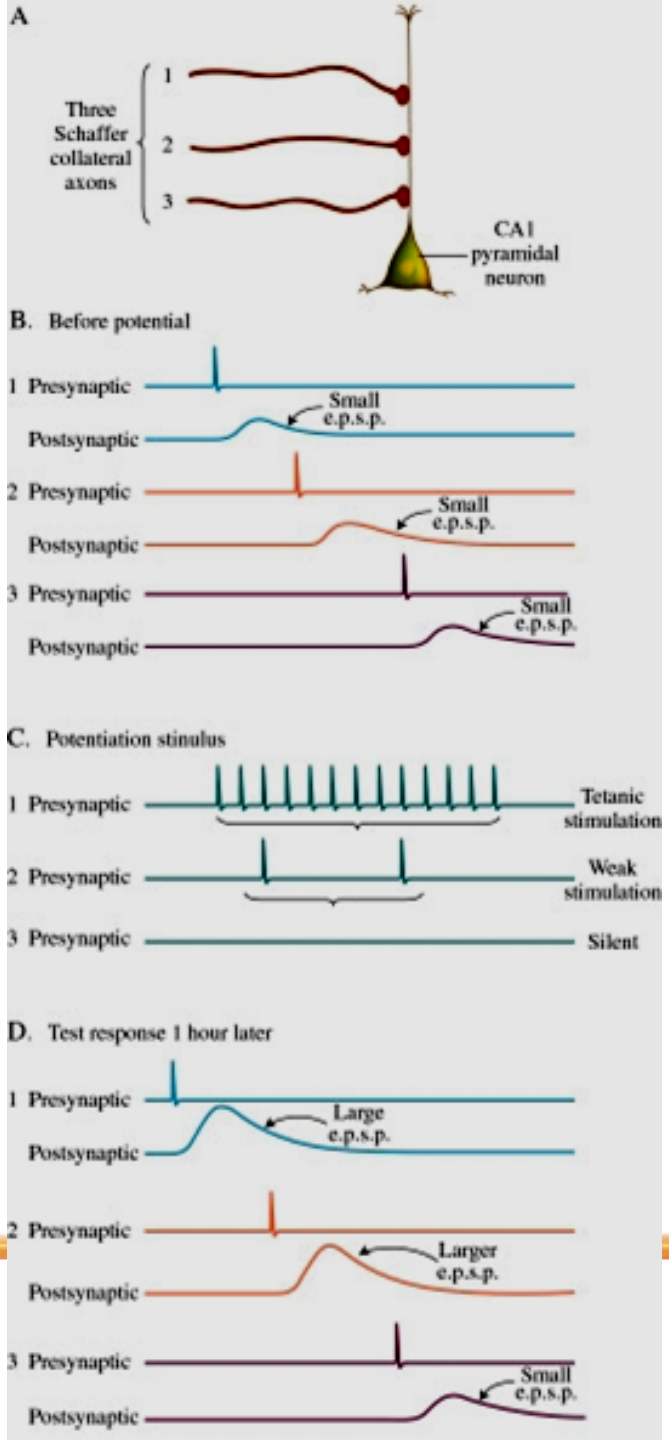


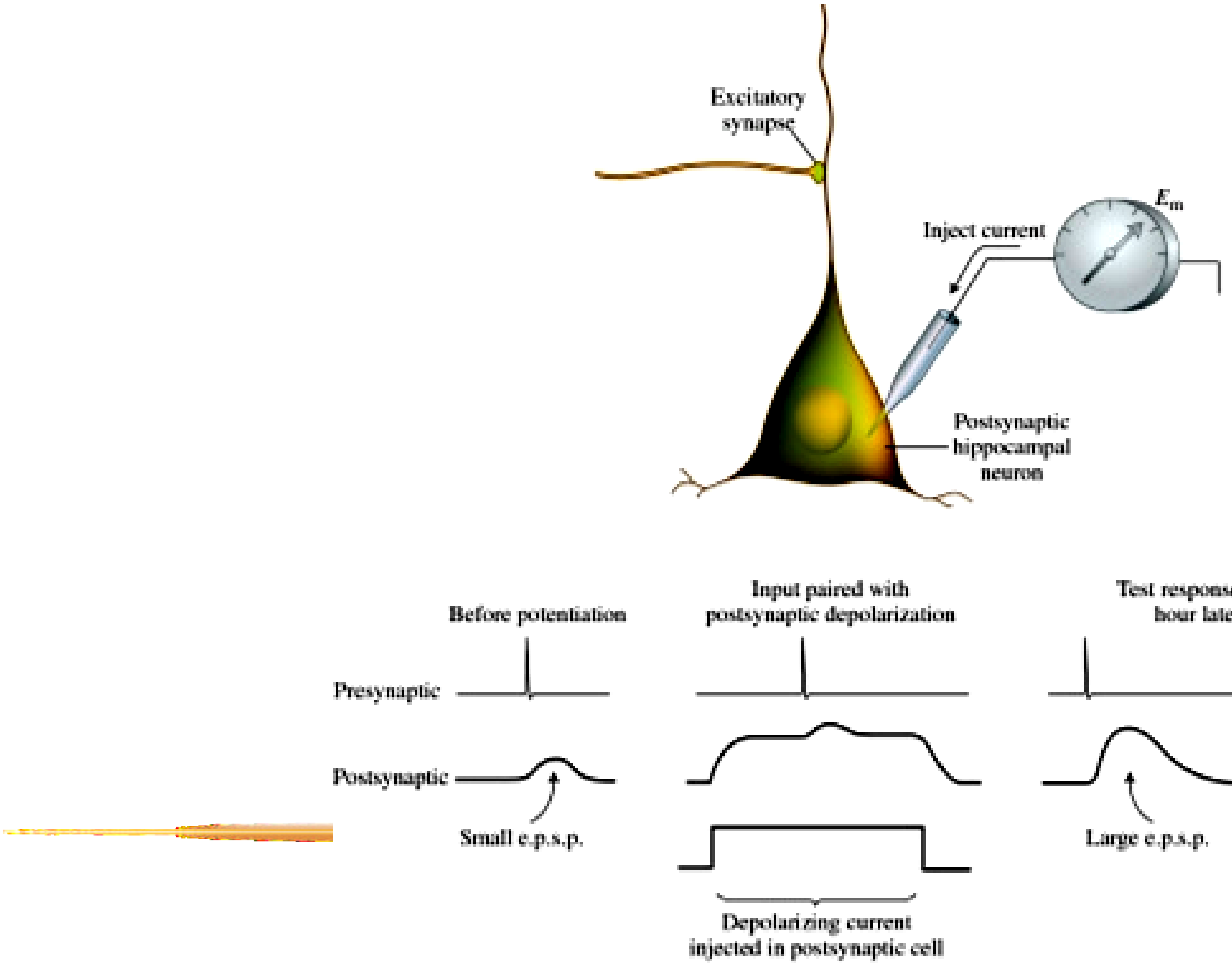
Figure 3 | **Presynaptic determinants of synaptic strength.** Several hypothetical mechanisms are illustrated. **a** | Individual synapses have different numbers of release sites (active zones). An extreme example is the calyx of Held in the mammalian auditory pathway. **b** | Voltage-dependent Ca^{2+} channels at individual active zones differ in number and/or type, allowing more 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 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 Ca^{2+} receptors, affecting the probability of vesicular fusion after Ca^{2+} entry.

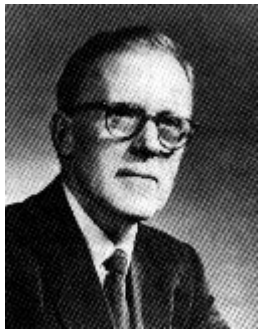


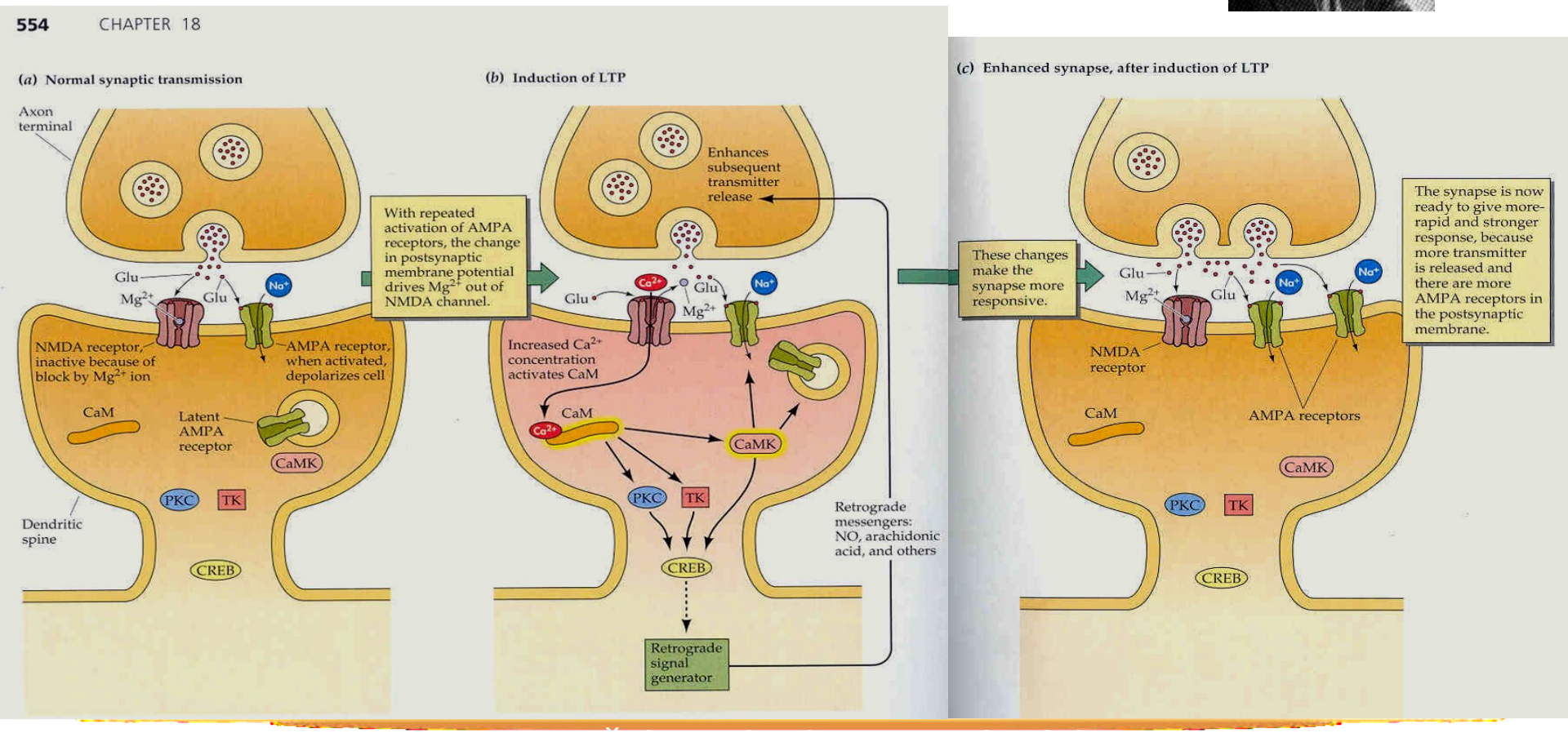

(a) Normal synaptic transmission
(b) Induction of LTP
(c) Enhanced synapse, after induction of LTP
Axon terminal
Glu
Mg2+
Glu
Na+
NMDA receptor, inactive because of block by Mg2+ ion
AMPA receptor, when activated, depolarizes cell
CaM
Latent AMPA receptor
CaMK
PKC
TK
Dendritic spine
CREB
With repeated activation of AMPA receptors, the change in postsynaptic membrane potential drives Mg2+ out of NMDA channel.
Enhances subsequent transmitter release
Ca2+
Increased Ca2+ concentration activates CaM
Retrograde messengers: NO, arachidonic acid, and others
Retrograde signal generator
These changes make the synapse more responsive.
NMDA receptor
AMPA receptors
The synapse is now ready to give more-rapid and stronger response, because more transmitter is released and there are more AMPA receptors in the postsynaptic membrane.


Presynaptic action potentials
A. Summation
Postsynaptic E_m
Final e.p.s.p. same size as first
Time
B. Facilitation
Postsynaptic E_m
Final e.p.s.p. larger than first
C. Depression
Postsynaptic E_m
Final e.p.s.p. smaller than first

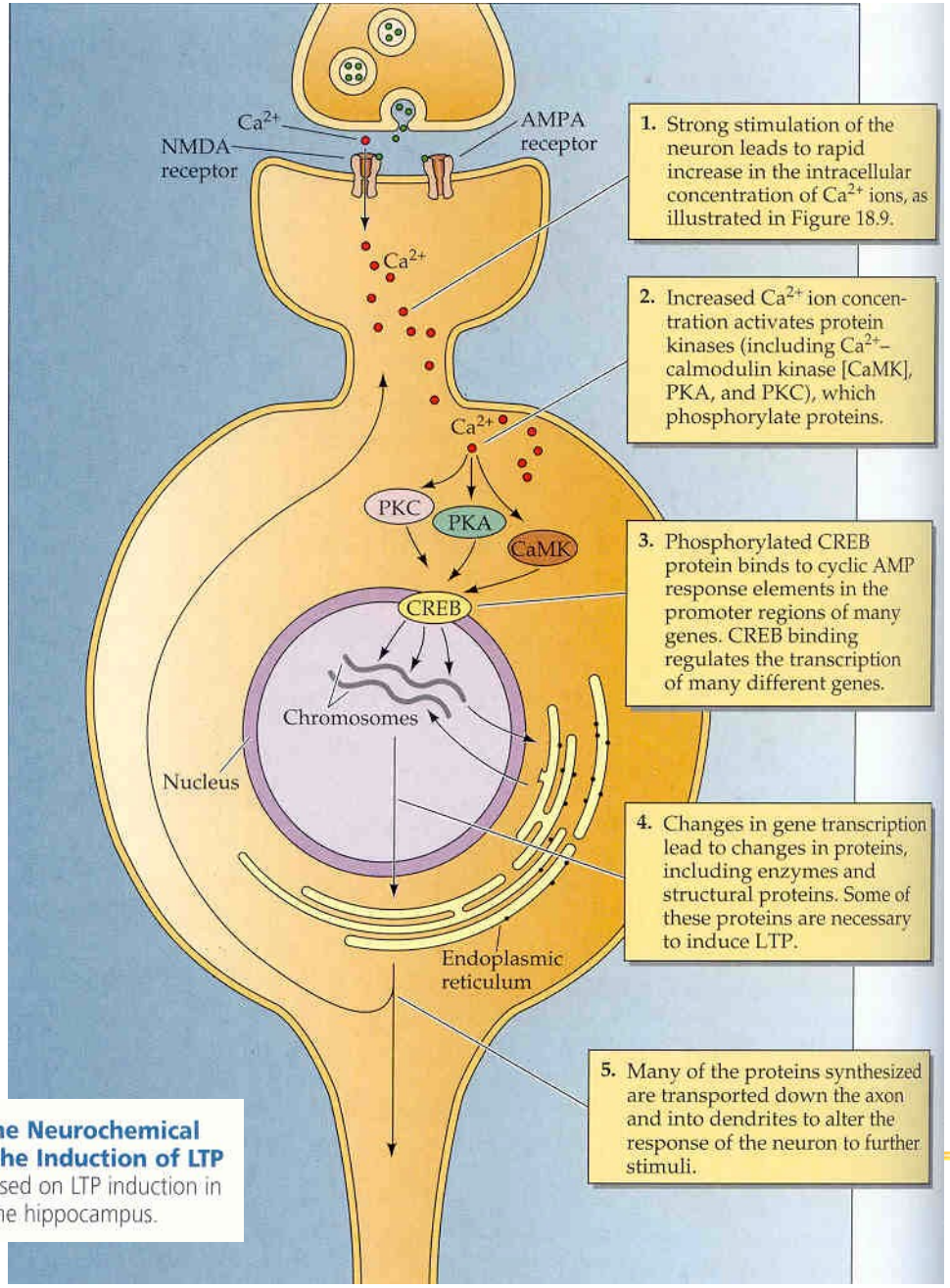

A
Three Schaffer collateral axons
1
2
3
CA1 pyramidal neuron
B. Before potential
1 Presynaptic
Small e.p.s.p.
Postsynaptic
2 Presynaptic
Small e.p.s.p.
Postsynaptic
3 Presynaptic
Small e.p.s.p.
Postsynaptic
C. Potentiation stinulus
1 Presynaptic
Tetanic stimulation
2 Presynaptic
Weak stimulation
3 Presynaptic
Silent
D. Test response 1 hour later
1 Presynaptic
Large e.p.s.p.
Postsynaptic
2 Presynaptic
Larger e.p.s.p.
Postsynaptic
3 Presynaptic
Small e.p.s.p.
Postsynaptic


Excitatory synapse
E_m
Inject current
Postsynaptic hippocampal neuron
Before potentiation
Input paired with postsynaptic depolarization
Test response one hour later
Presynaptic
Postsynaptic
Small e.p.s.p.
Large e.p.s.p.
Depolarizing current injected in postsynaptic cell





http://www.sumanasinc.com/webcontent/animations/content/ampa_and_nmda.html



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.

Molecular Biology of Memory Storage:

The Persistence of Memory

The Study of Memory Has Two Parts:

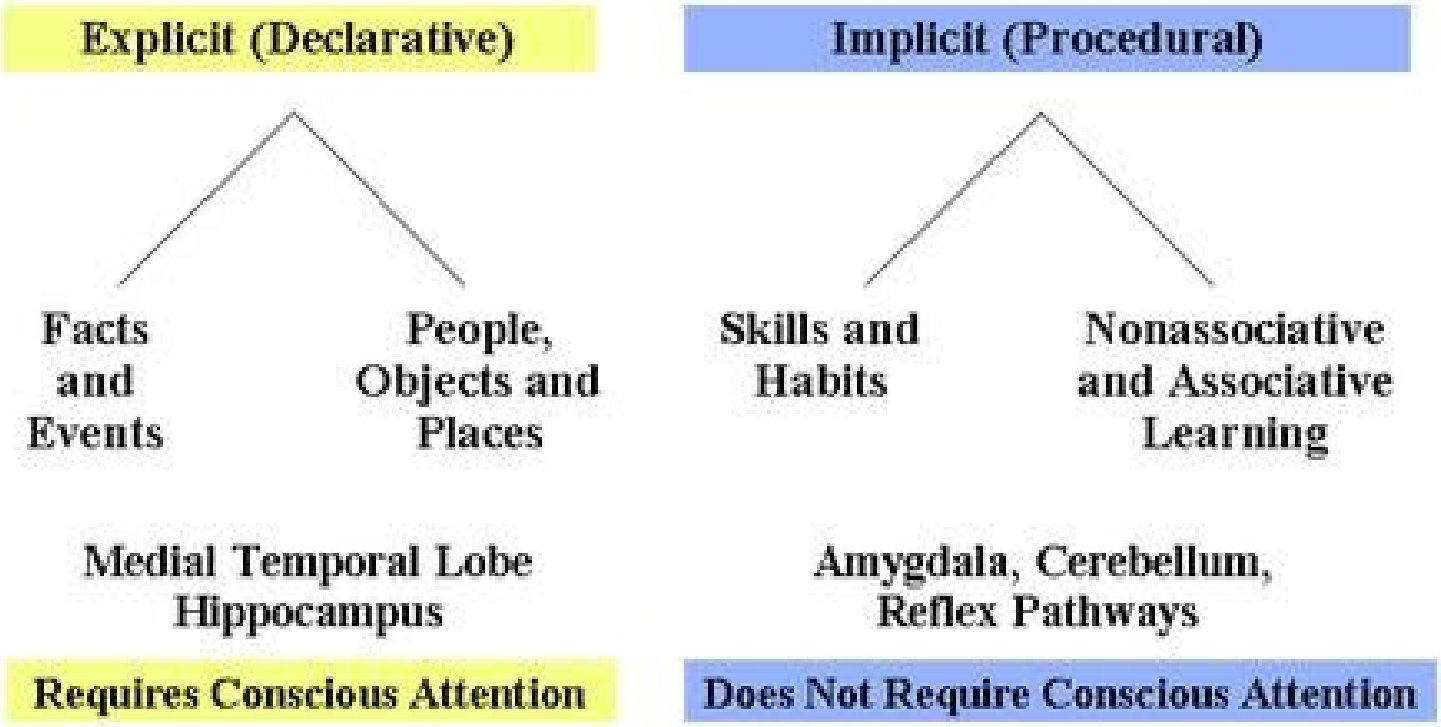
(1) The *Systems* Problem of Memory:

Where in the brain is memory stored?

(2) The *Molecular* Problem of Memory:

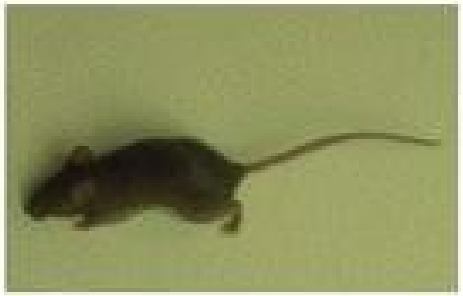
How is memory stored at each site?

There are Two Major Forms of Long-Term Memory



There are Two Major Forms of Long-Term Memory

Explicit (Declarative)

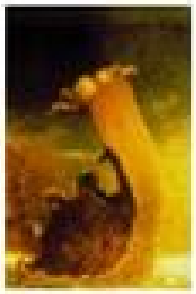


Place:
Spatial Memory

Medial Temporal Lobe
Hippocampus

Requires Conscious Attention

Implicit (Procedural)



Nonassociative Learning:
Learned Fear (Sensitization)

Reflex Pathways

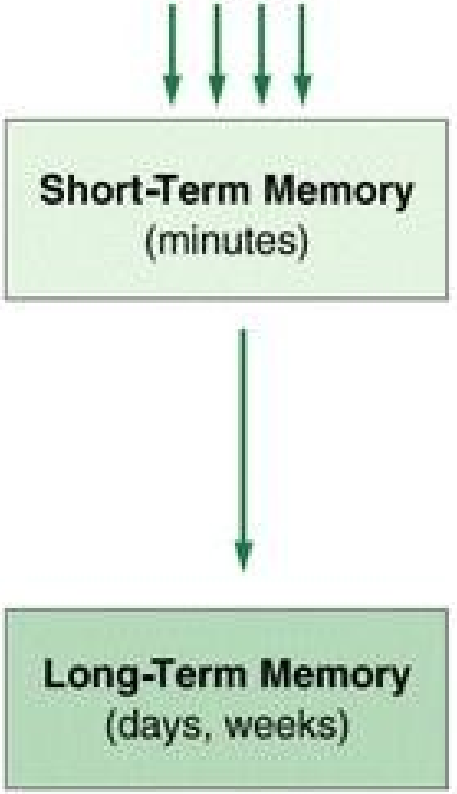
Does Not Require Conscious Attention

Implicit and Explicit Memory Share 3 Features in Common

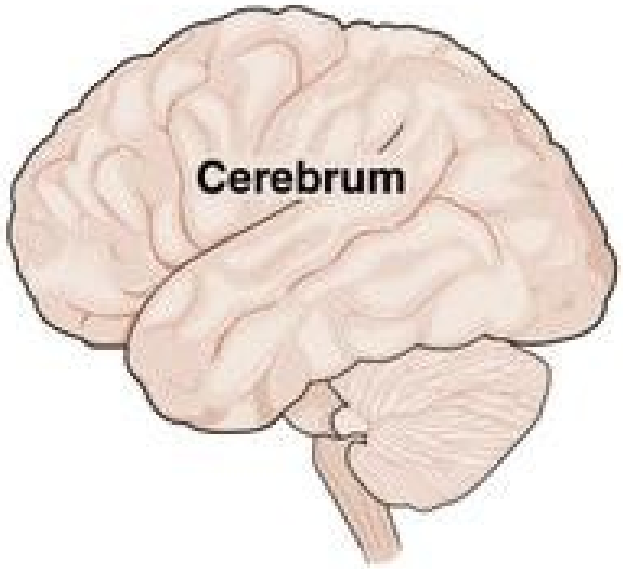
1 There are Stages to Memory Storage

2 Repetition Converts Short- to Long-Term Memory

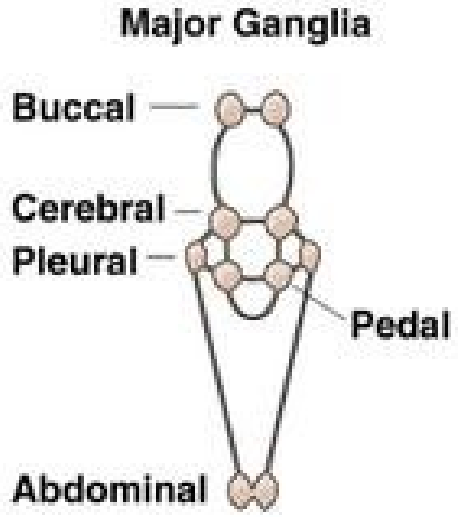
3 Long-Term Memory Requires New Protein Synthesis



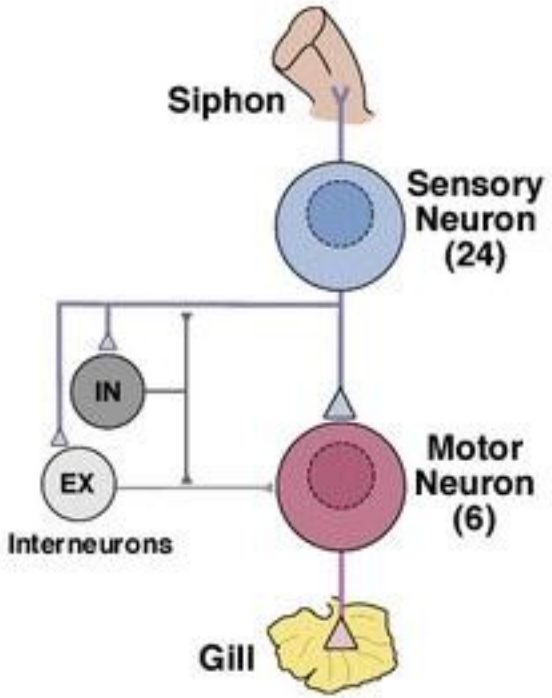
The Human Brain
is complex:
10^{12} Neurons



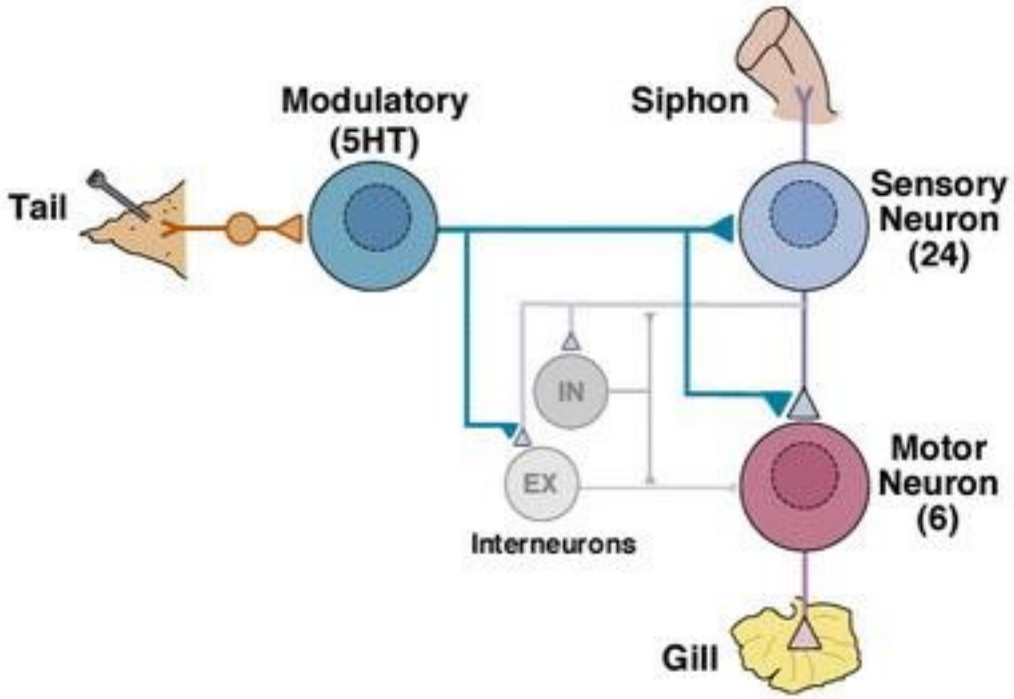
The *Aplysia* Brain
is simple:
2×10^{4} Neurons



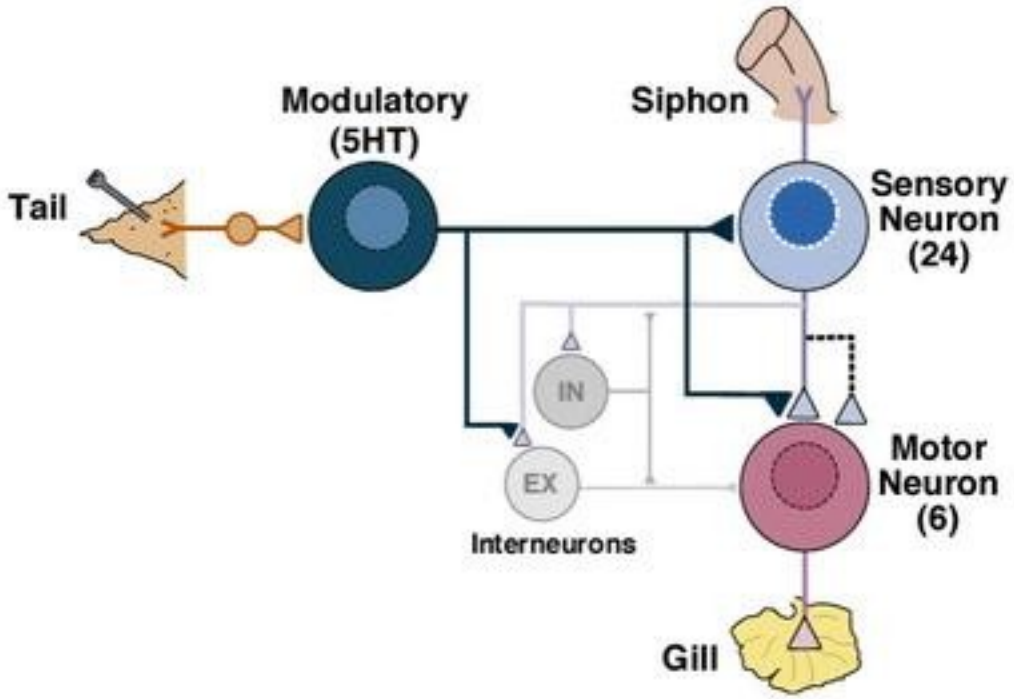
The Gill Withdrawal Reflex has a Simple Stereotypical Neural Circuit. Repetition of Sensitization Training Leads to Altered Gene Expression and the Growth of New Synaptic Connections.

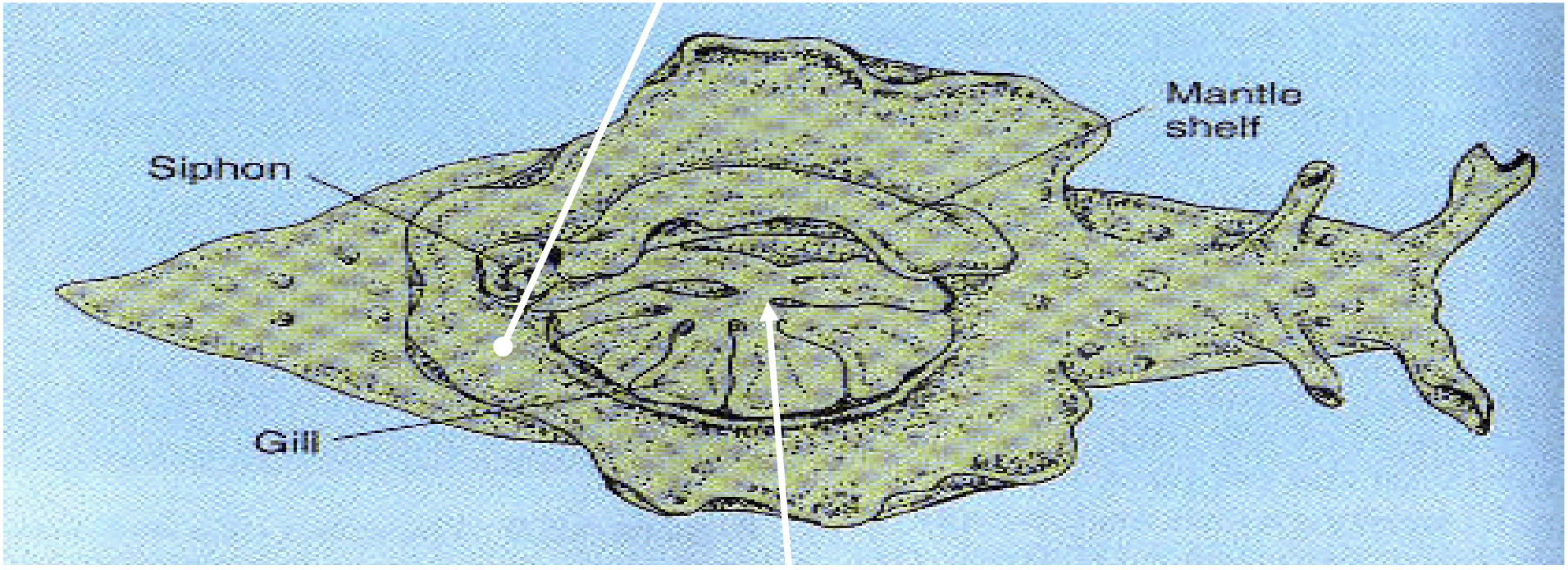


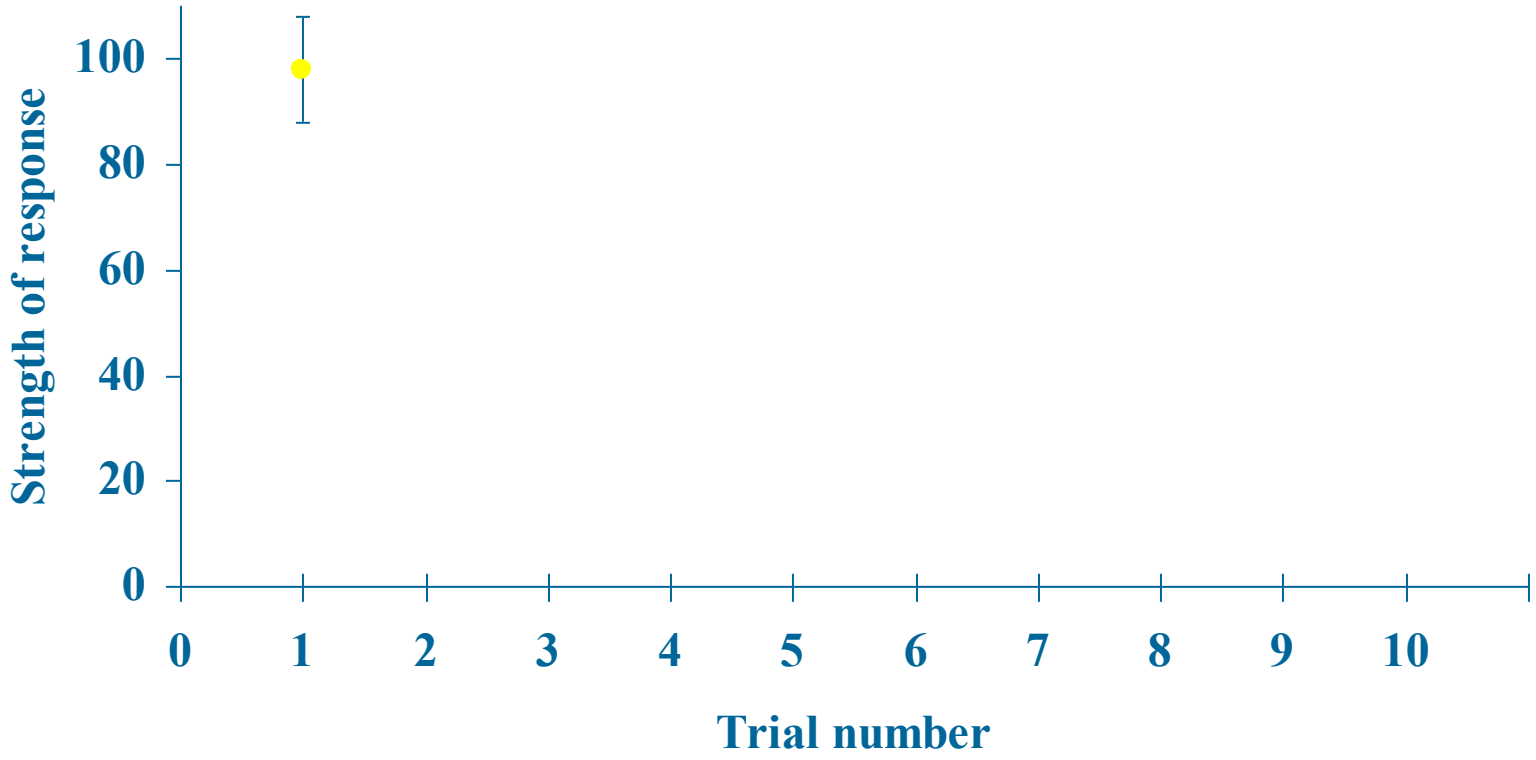
The Gill Withdrawal Reflex has a Simple Stereotypical Neural Circuit. Repetition of Sensitization Training Leads to Altered Gene Expression and the Growth of New Synaptic Connections.

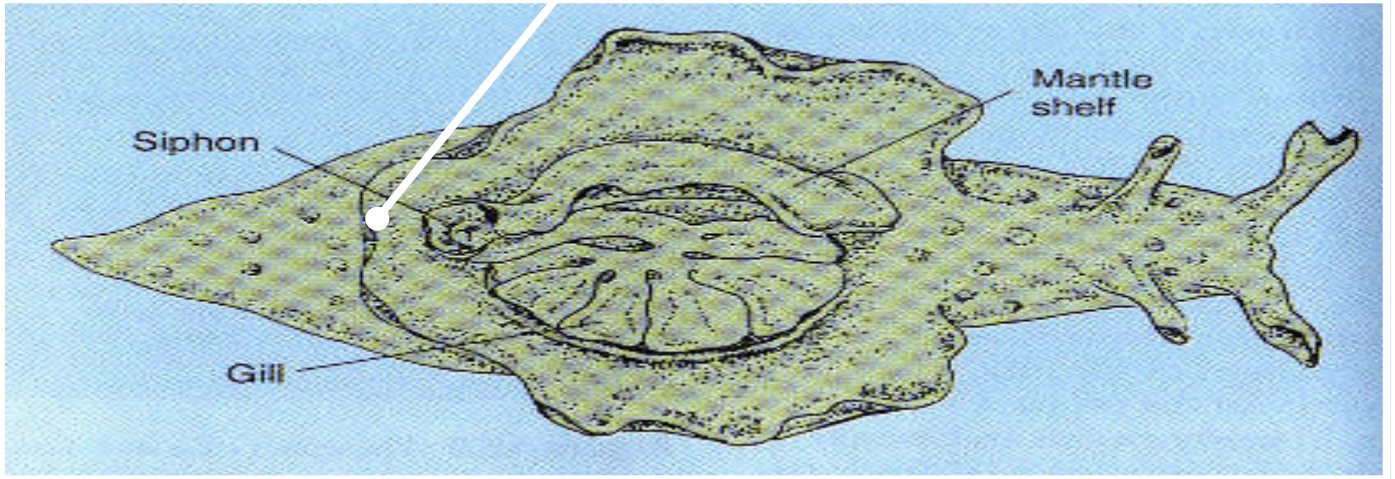


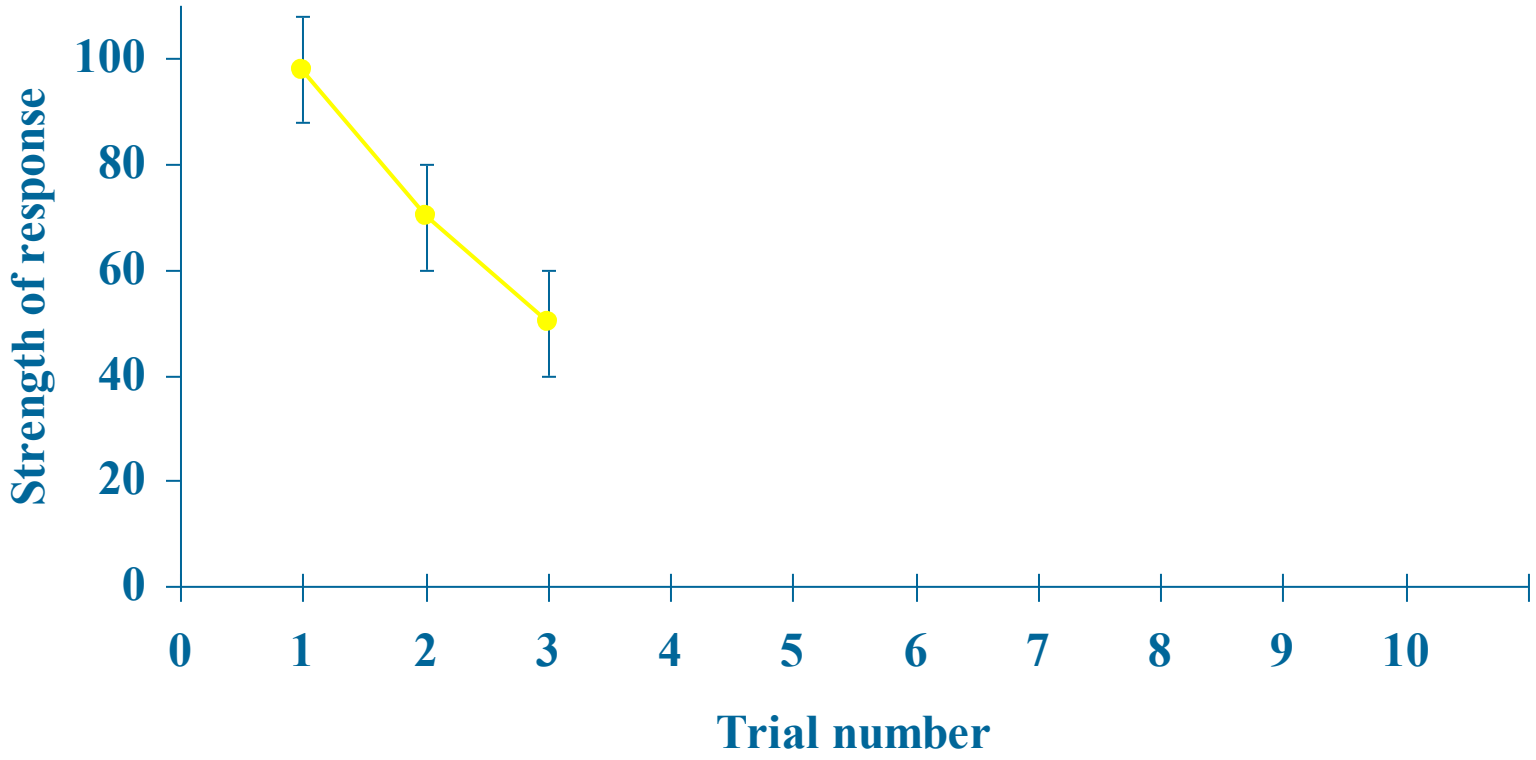
The Gill Withdrawal Reflex has a Simple Stereotypical Neural Circuit. Repetition of Sensitization Training Leads to Altered Gene Expression and the Growth of New Synaptic Connections.

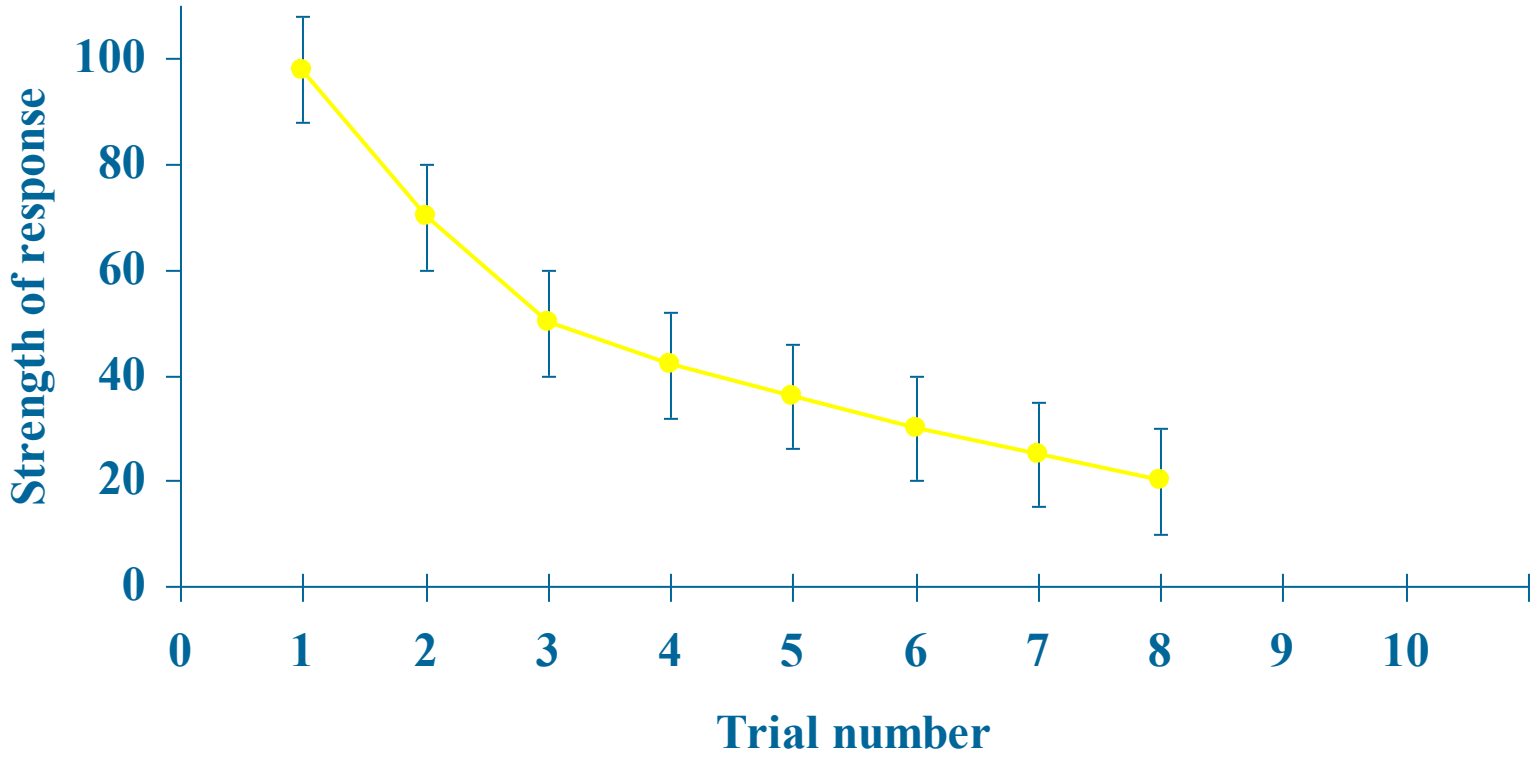


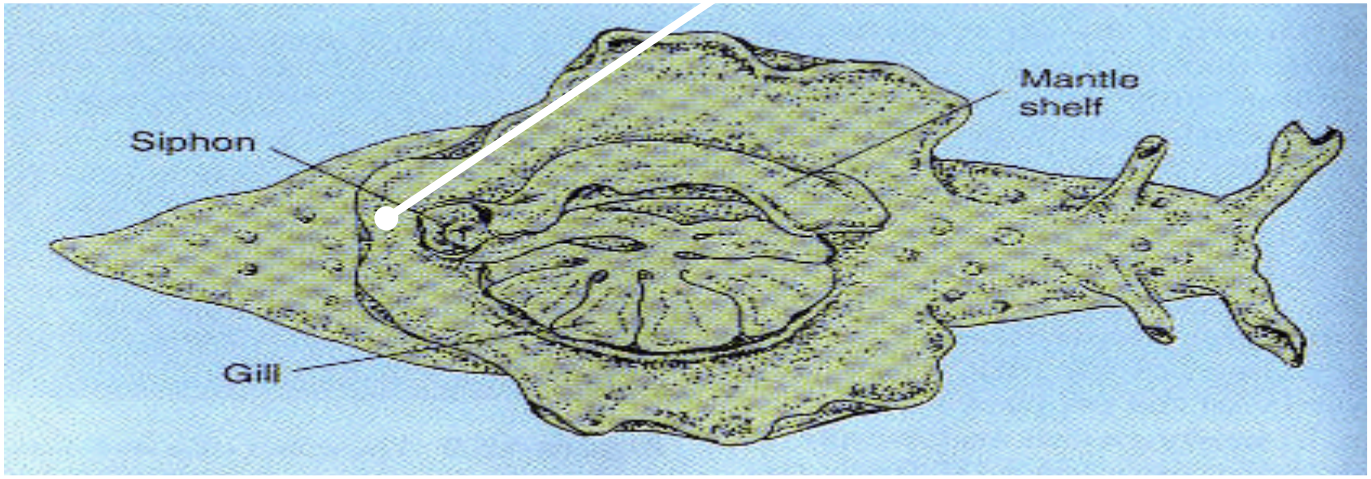

Siphon
Mantle shelf
Gill


Strength of response
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Trial number

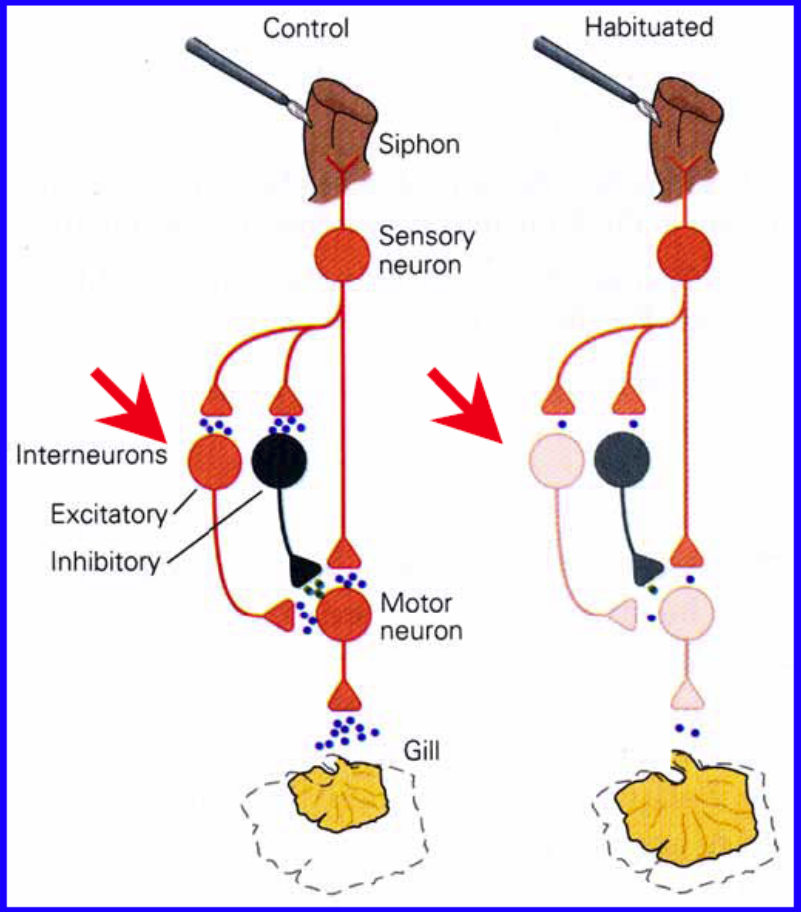

Siphon
Mantle shelf
Gill

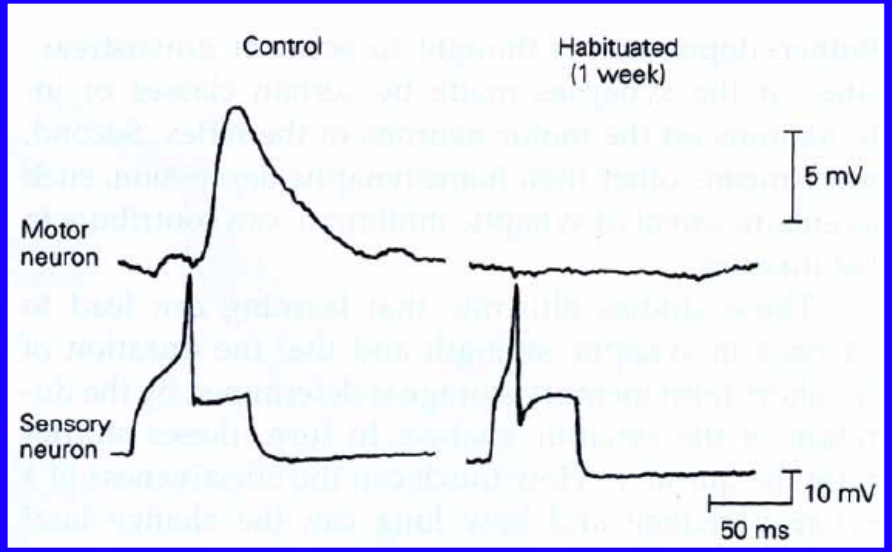

Strength of response
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Trial number


Strength of response
100
80
60
40
20
0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Trial number


Mantle
shelf
Siphon
Gill

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

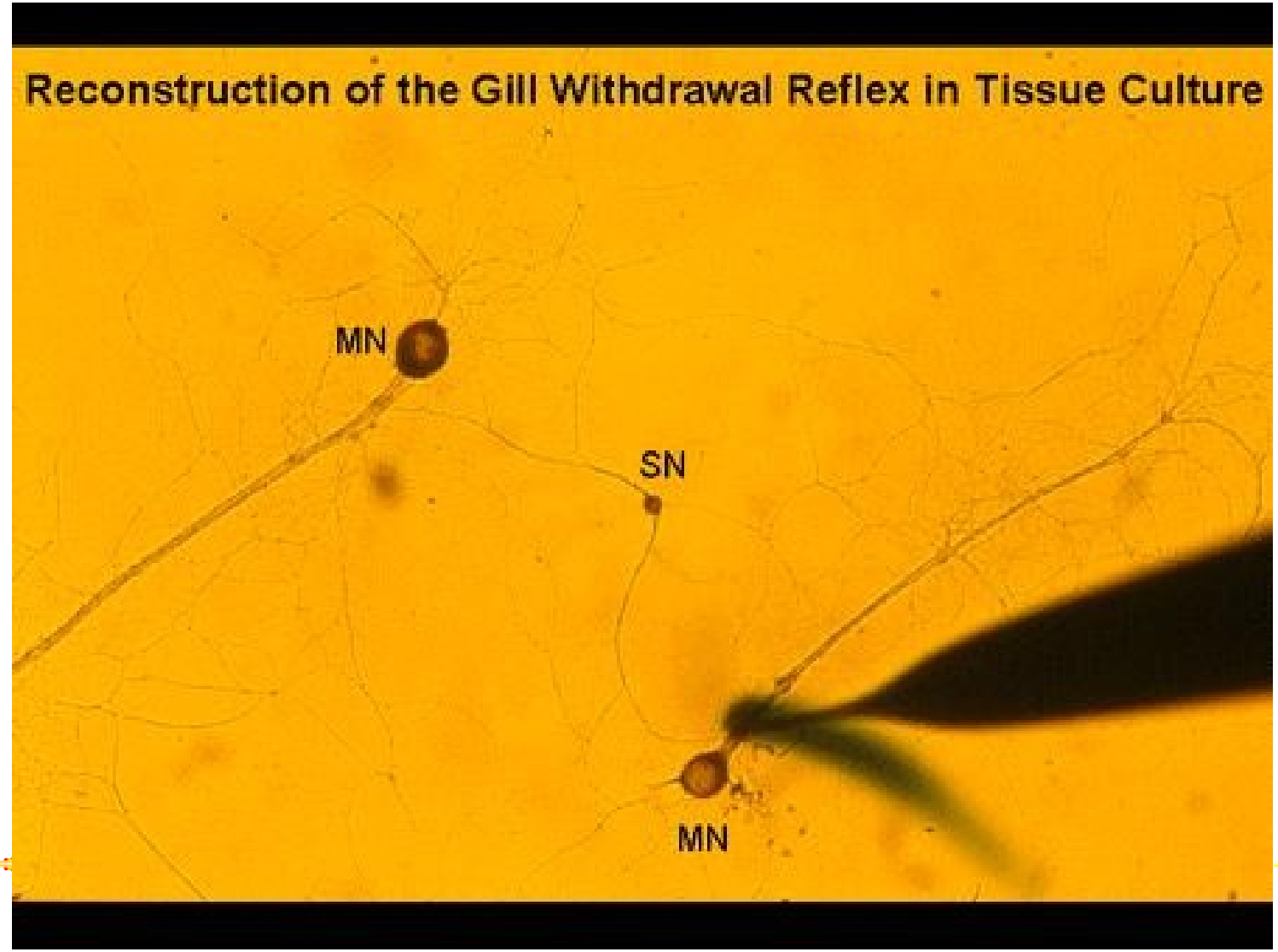


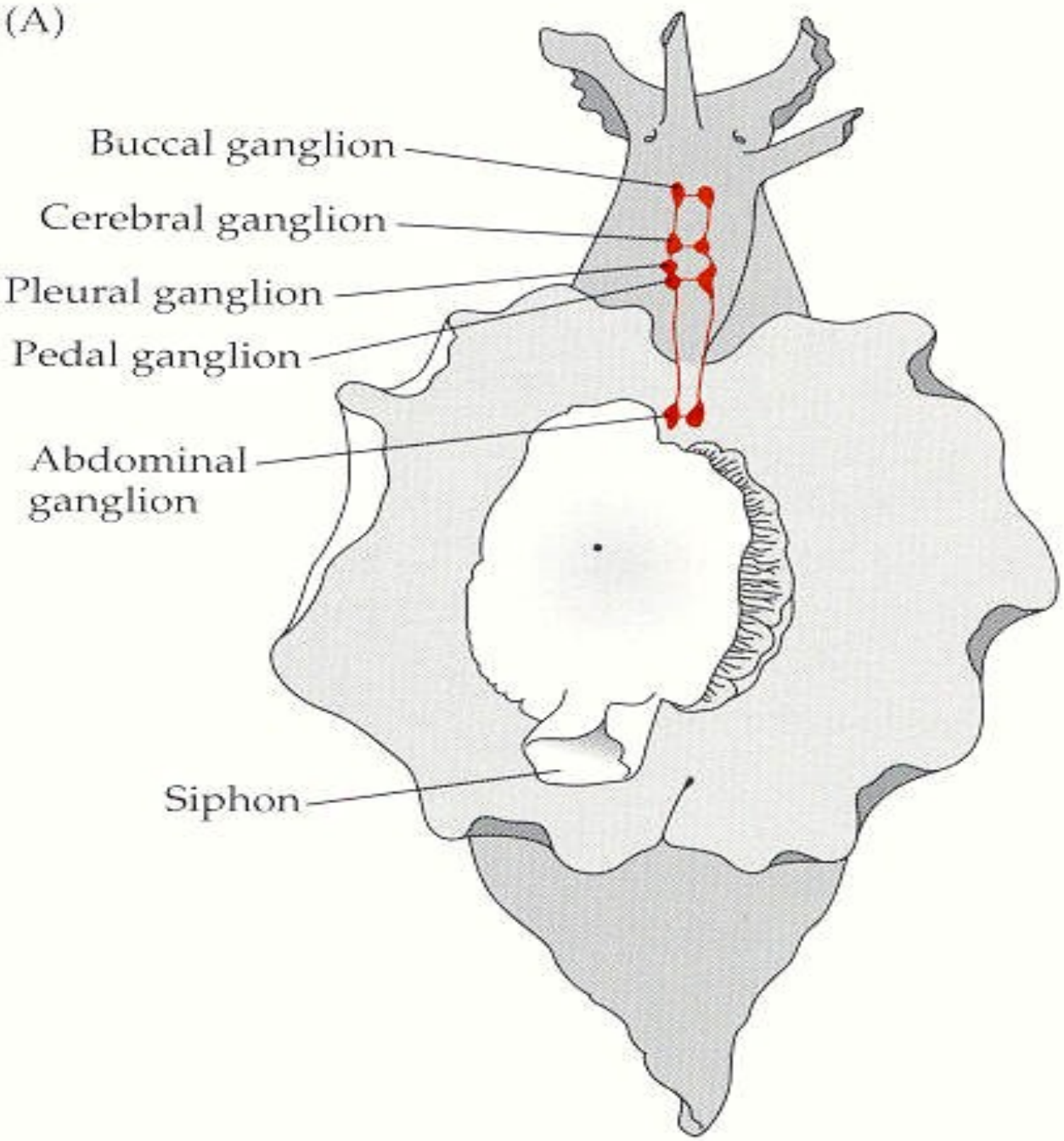


short-term habituation (1x10 stimuli): synaptic depression

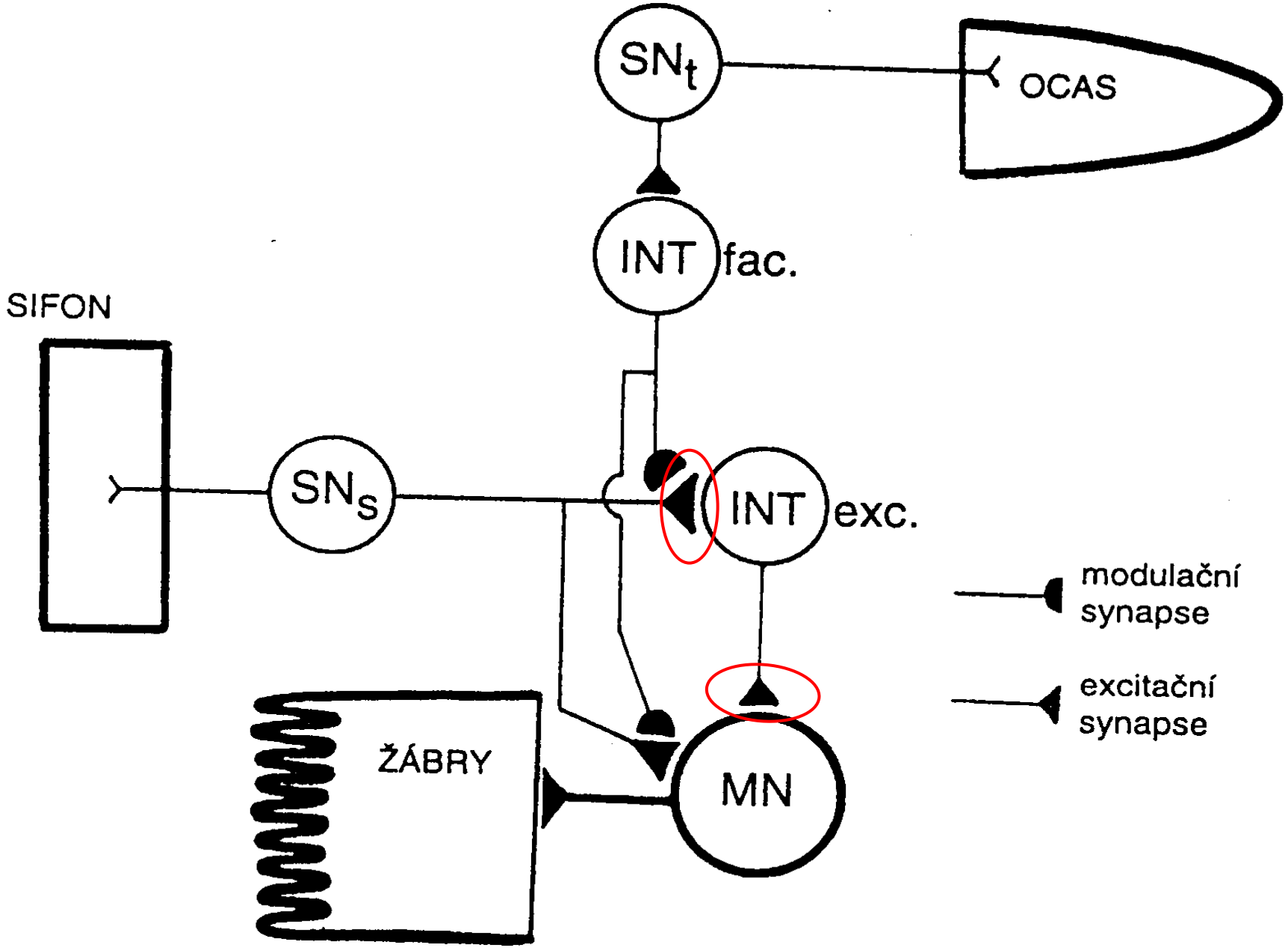
long-term habituation (4x10 stimuli over hours or days): reduction of synaptic contacts

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

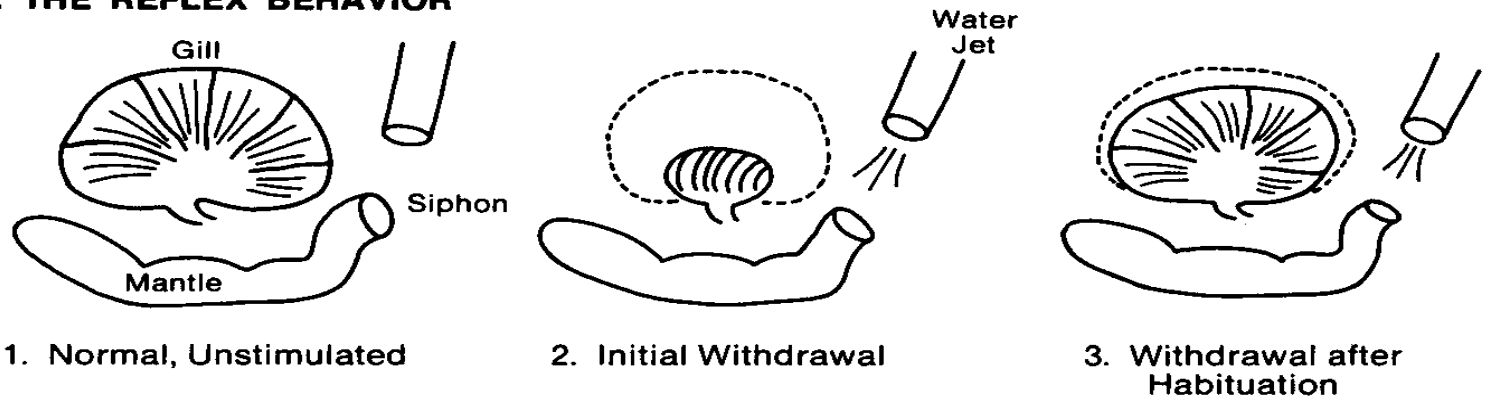

Reconstruction of the Gill Withdrawal Reflex in Tissue Culture
MN
SN
MN


(A)
Buccal ganglion
Cerebral ganglion
Pleural ganglion
Pedal ganglion
Abdominal ganglion
Siphon

Habituace

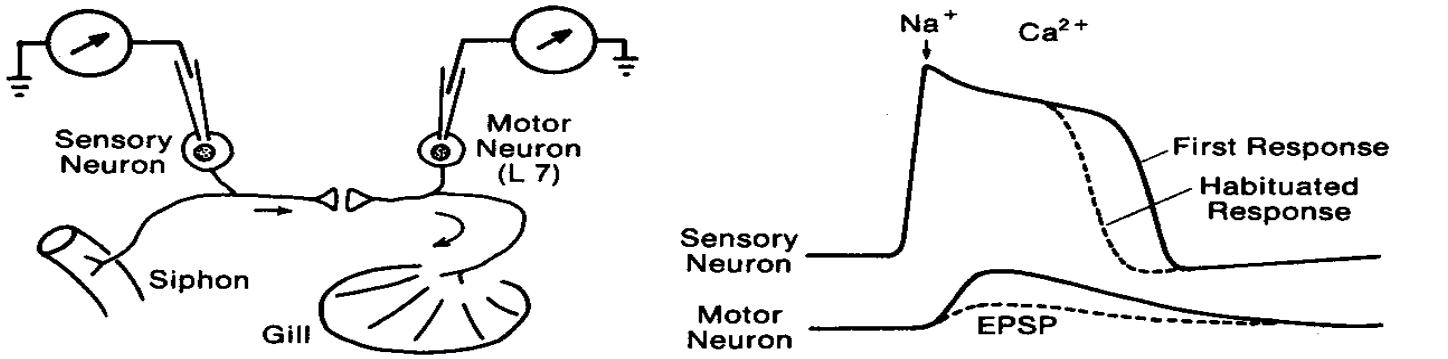

SN$_t$
OCAS
INT fac.
SIFON
SN$_s$
INT exc.
modulační synapse
excitační synapse
ŽÁBRY
MN

A. THE REFLEX BEHAVIOR



1. Normal, Unstimulated
2. Initial Withdrawal
3. Withdrawal after Habituation

B. ELECTROPHYSIOLOGICAL ANALYSIS

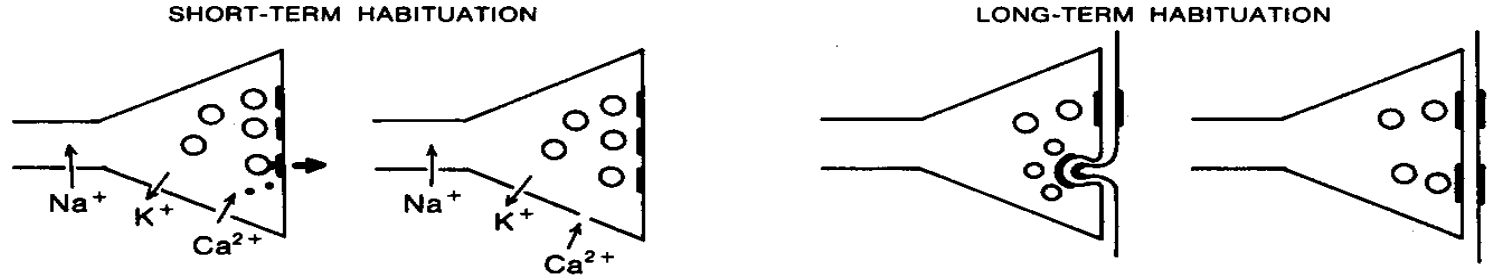


Experimental Set-up

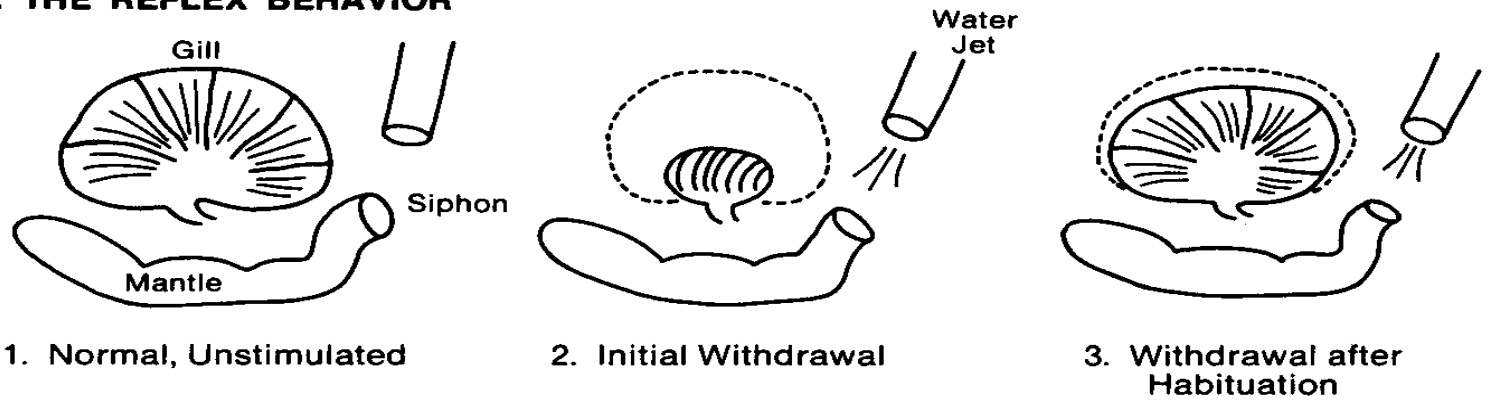
Recordings Before and After Habituation

Krátkodobá habituace díky inaktivaci Ca kanálů.

C. CONCEPTUAL MODELS

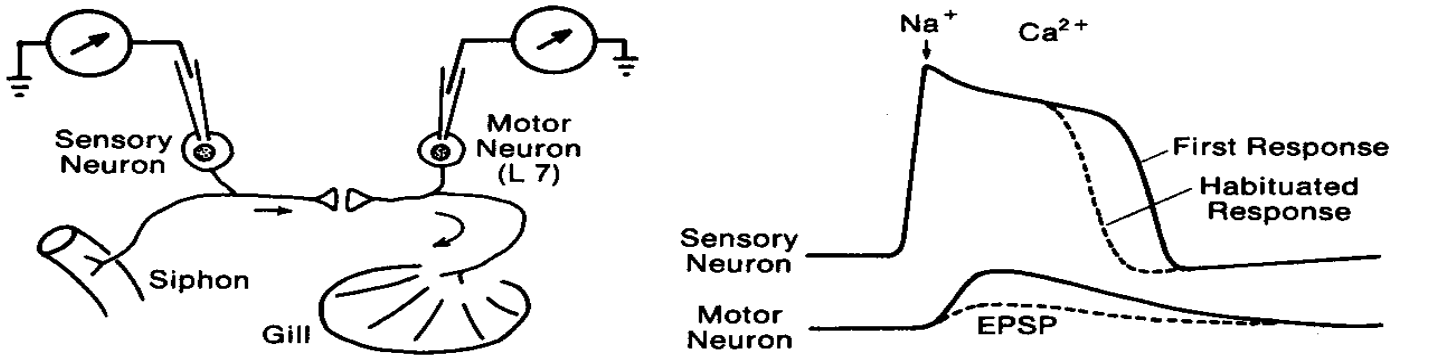


A. THE REFLEX BEHAVIOR



1. Normal, Unstimulated
2. Initial Withdrawal
3. Withdrawal after Habituation

B. ELECTROPHYSIOLOGICAL ANALYSIS

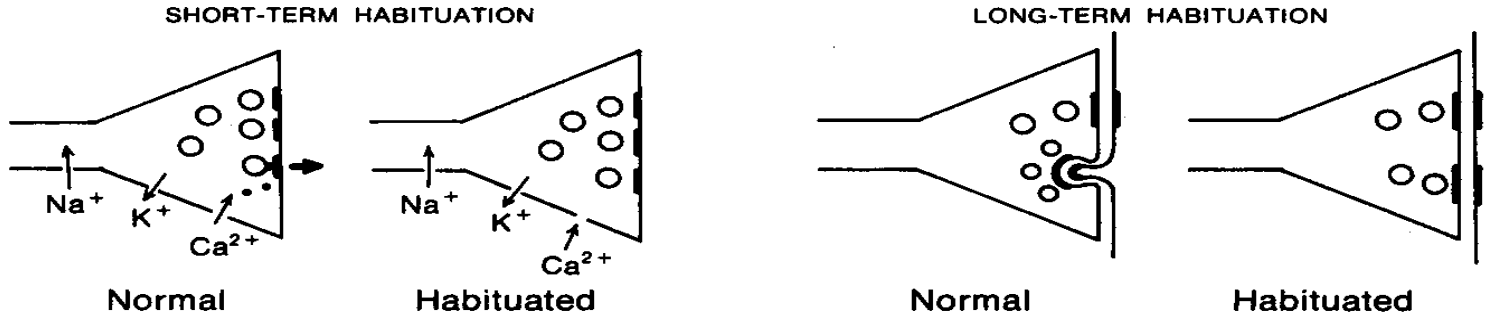


Experimental Set-up

Recordings Before and After Habituation

Dlouhodobá habituace díky přestavbě synapse.

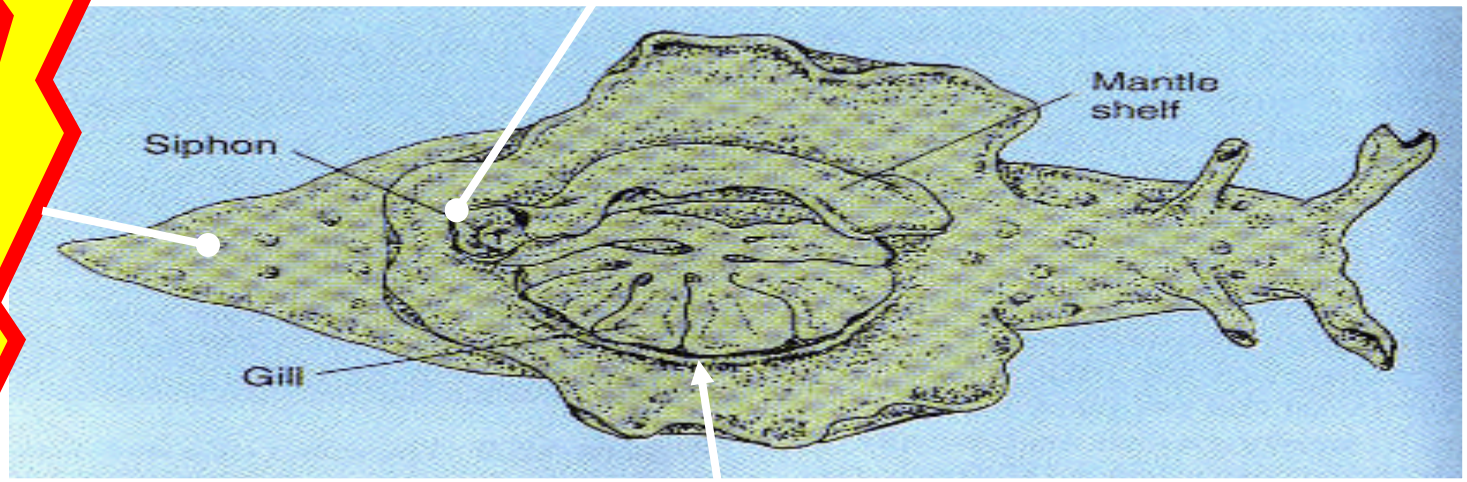
C. CONCEPTUAL MODELS

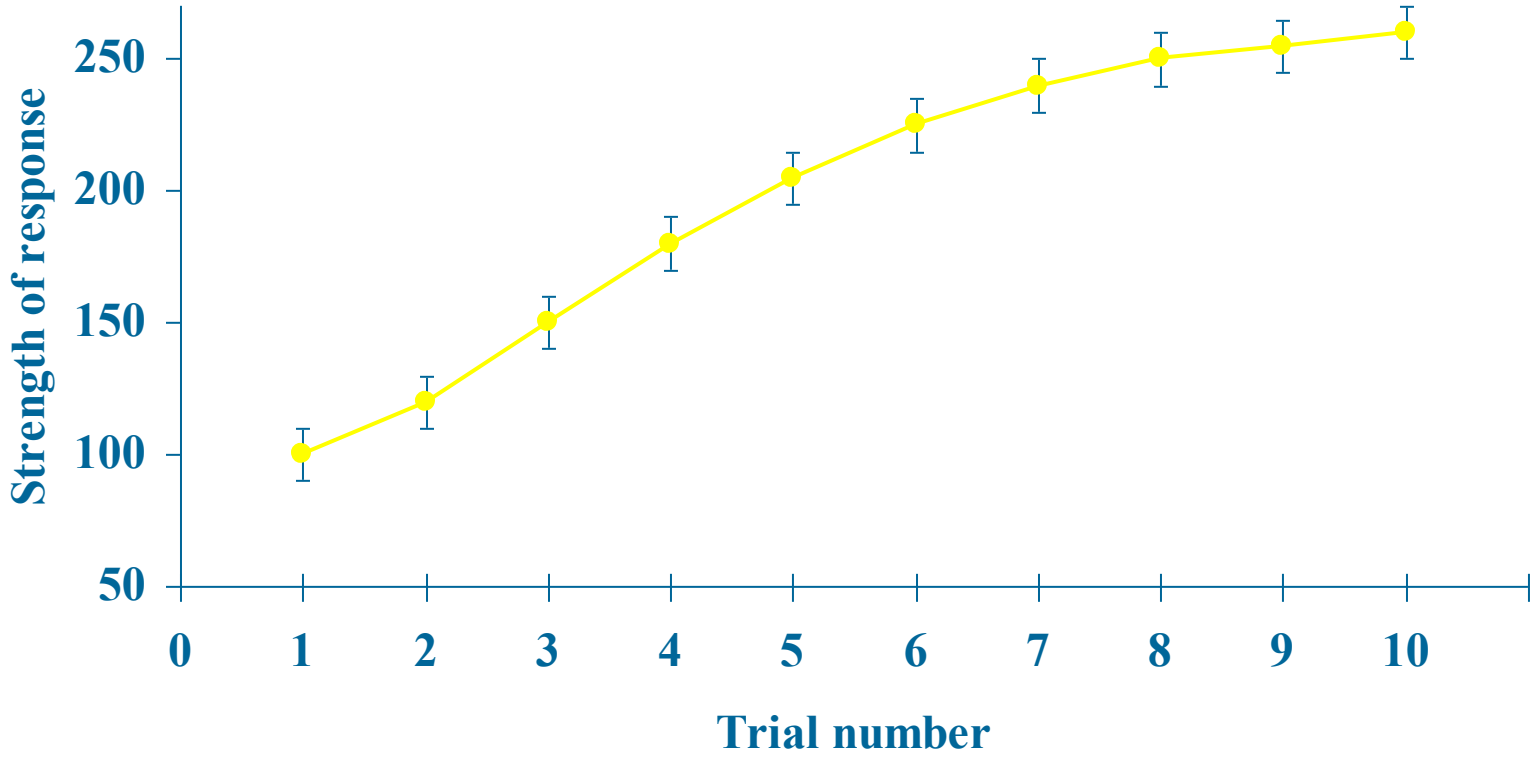


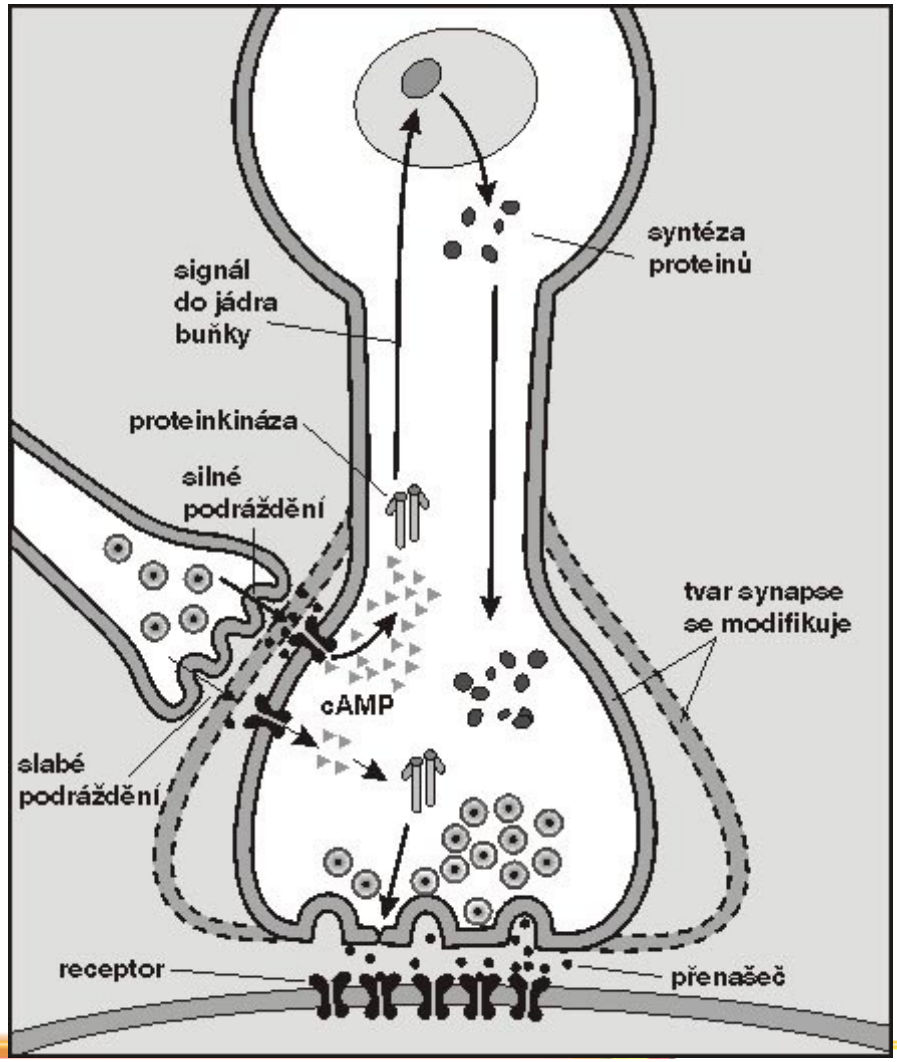
Normal Habituated

Normal Habituated

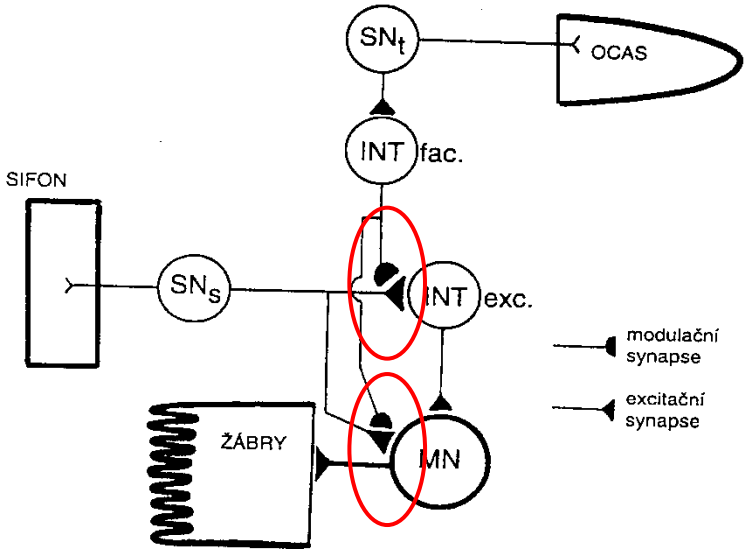
zvýšení

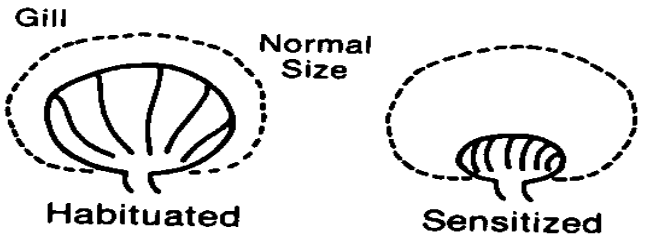

Siphon
Mantle shelf
Gill

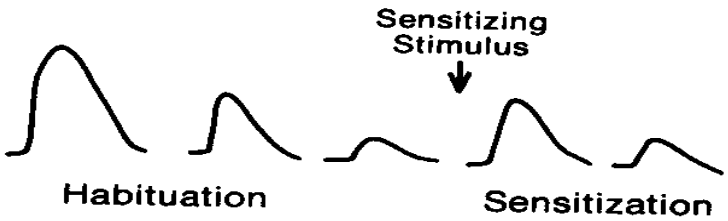

Strength of response
250
200
150
100
50
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
Trial number

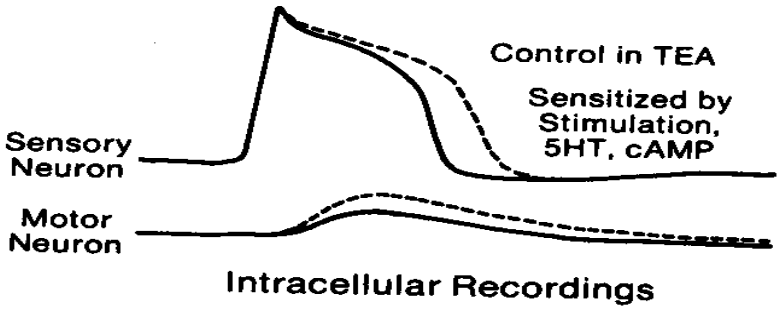

syntéza
proteinů
signál
do jádra
buňky
proteinkináza
silné
podráždění
tvar synapse
se modifikuje
cAMP
slabé
podráždění
receptor
přenašeč

A. EXPERIMENTAL SET-UP DEMONSTRATING SENSITIZATION

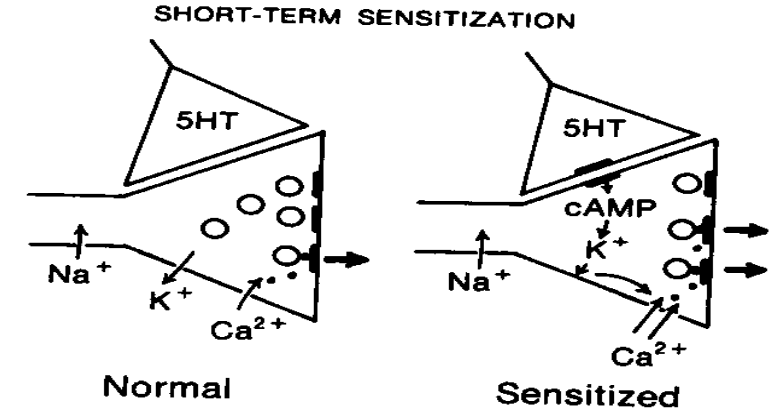


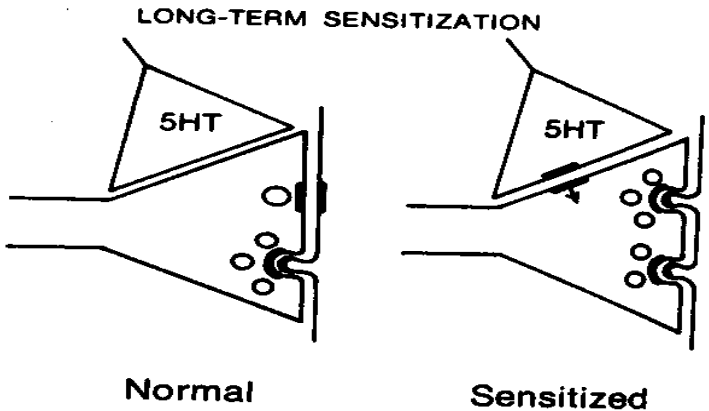


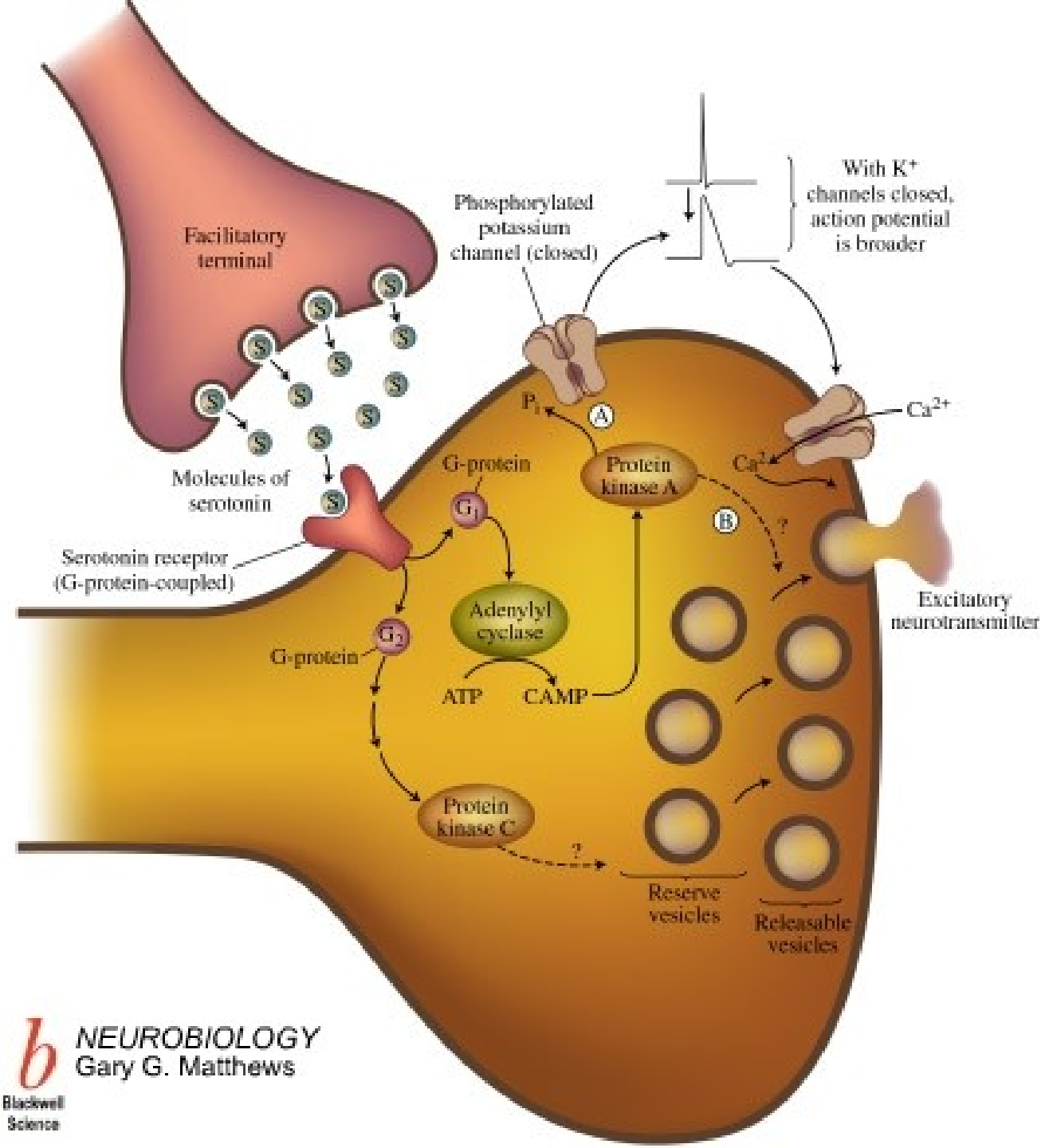




C. CONCEPTUAL MODELS

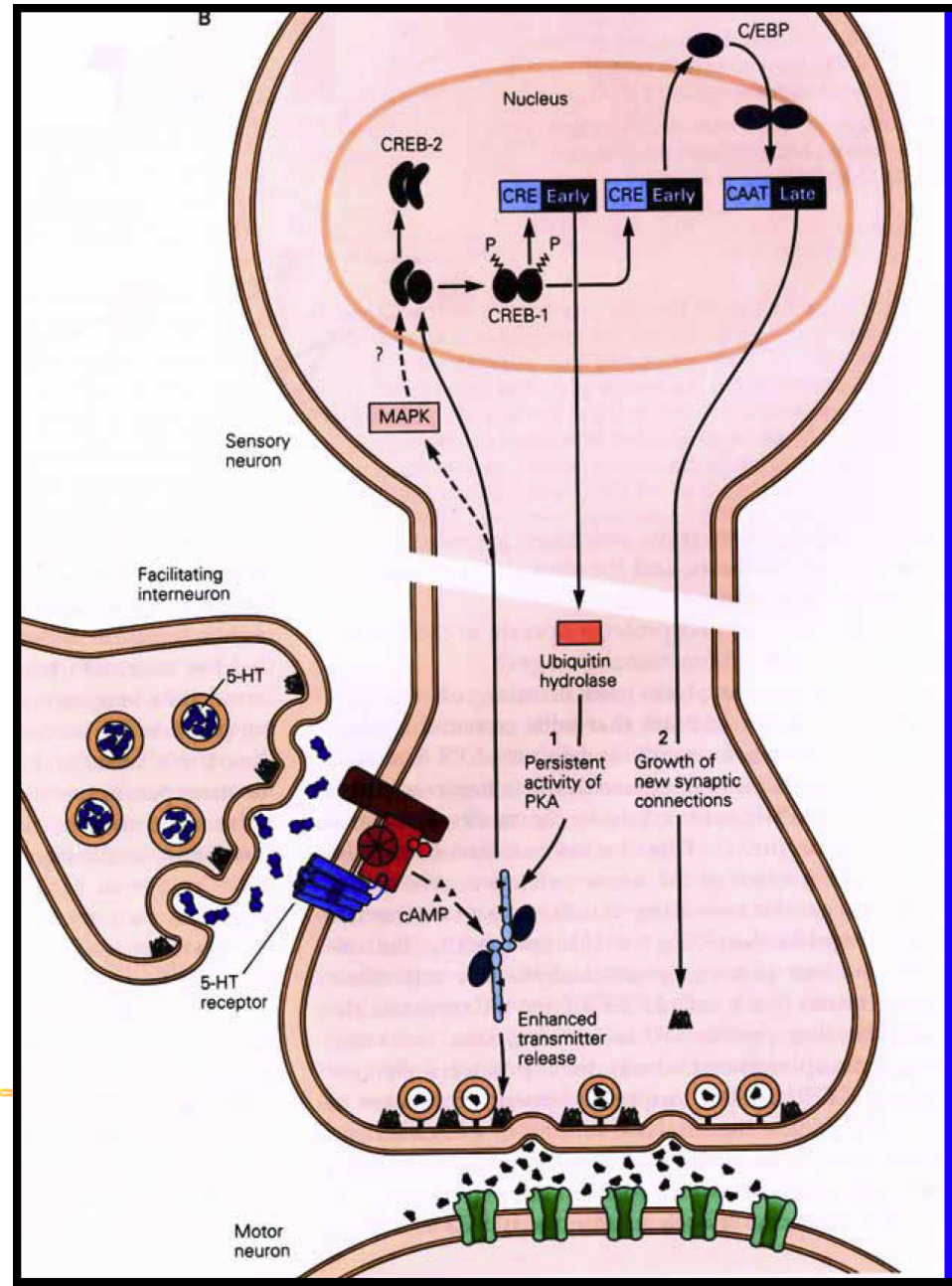






NEUROBIOLOGY
Gary G. Matthews

Blackwell Science

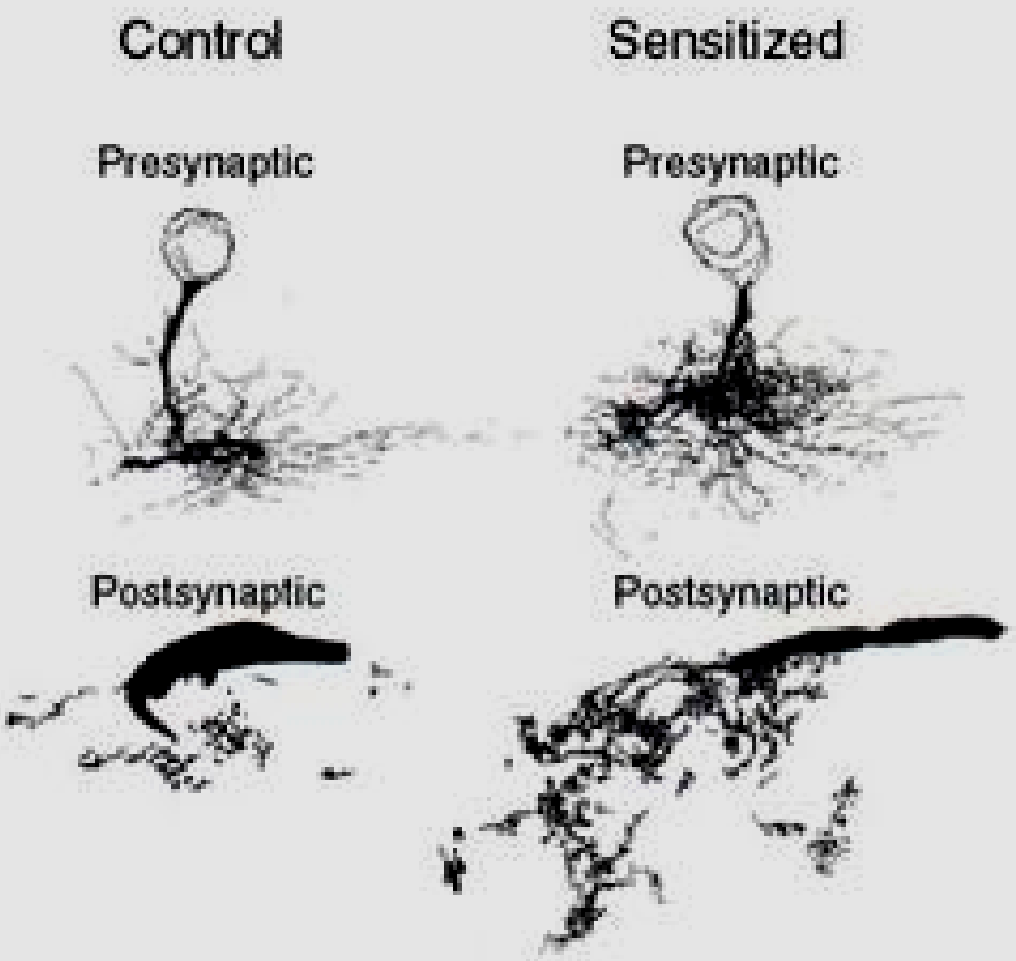


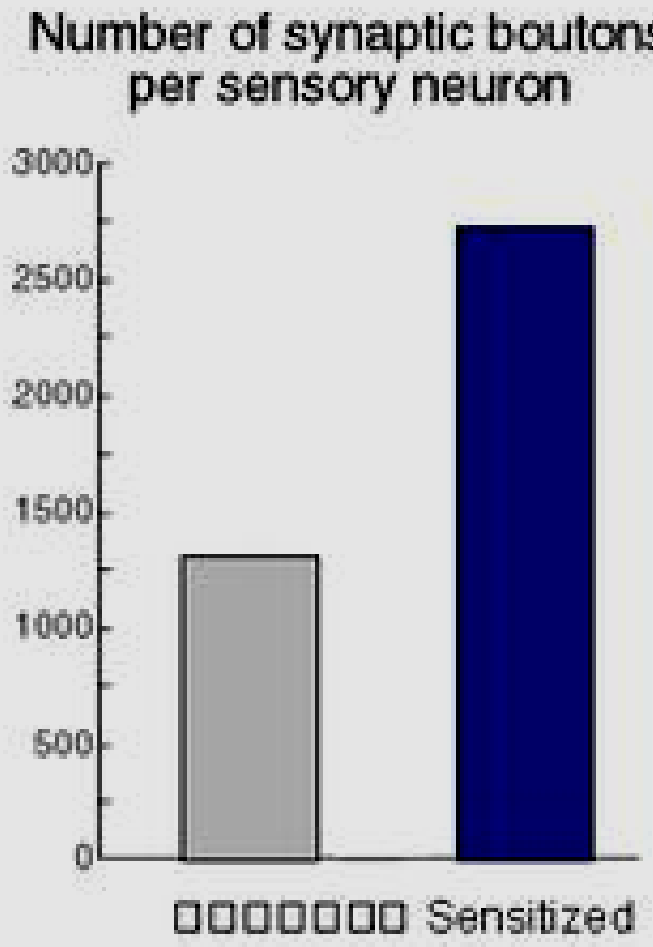
long-term sensitization/memory

persistent activity of sensory cell

- PKA+MAPK translocate to nucleus
- PKA phosphorylates CREB-1 (activator of transcription)
- MAPK inhibits CREB-2 (inhibitor of transcription)
- Ubiquitin hydrolases proteolyses regulatory PKA subunit
- PKA persistently active

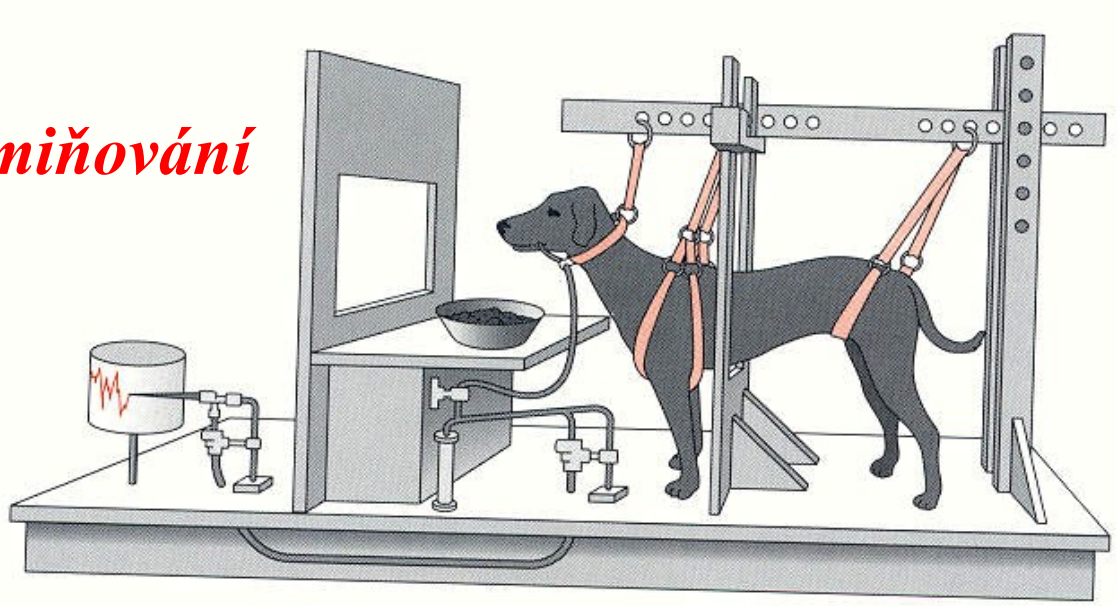
Sensitization Produces Both Pre- and Postsynaptic Structural Changes in the Intact Animal (HRP)

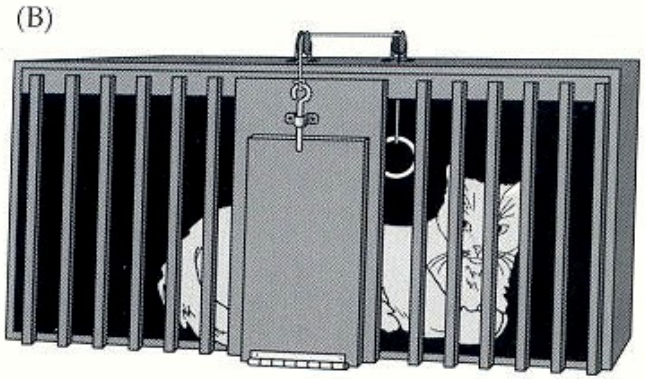


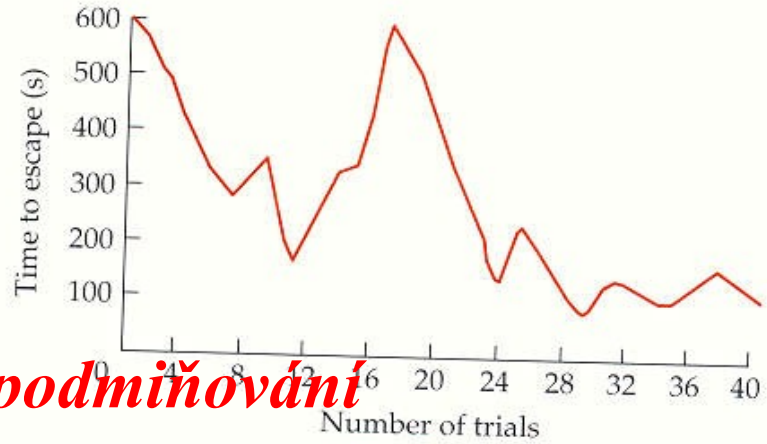


http://www.sumanasinc.com/webcontent/animations/content/sensitization.html

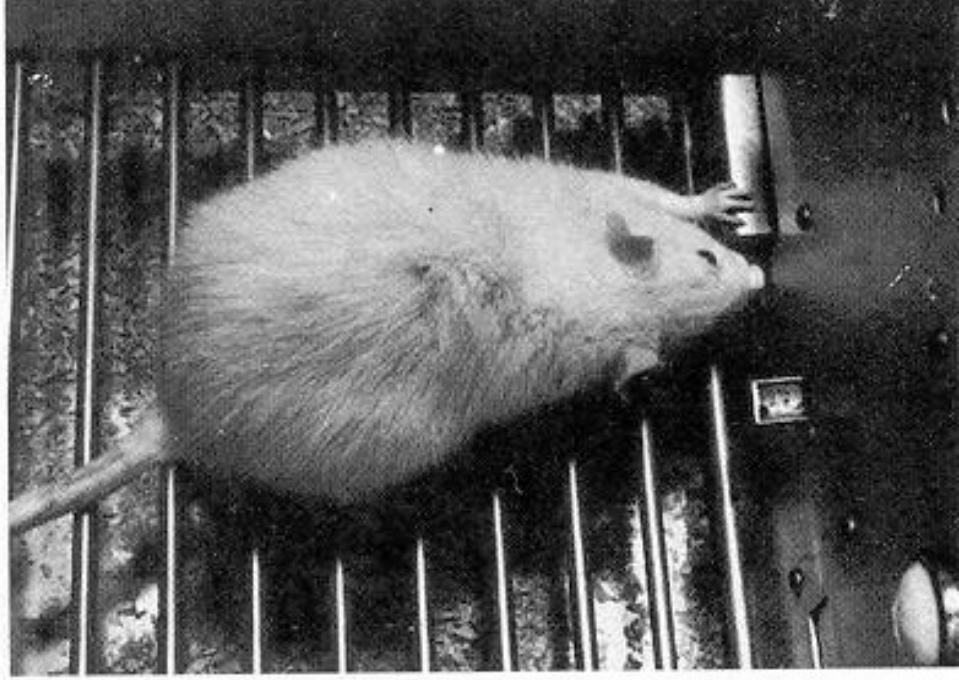
1. *Klasické podmiňování*

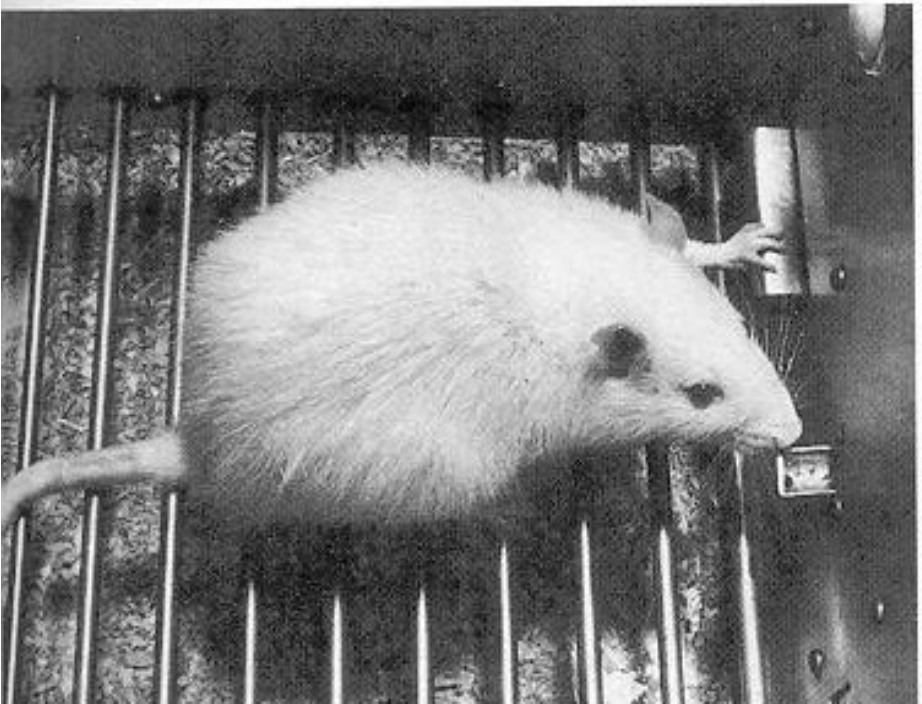




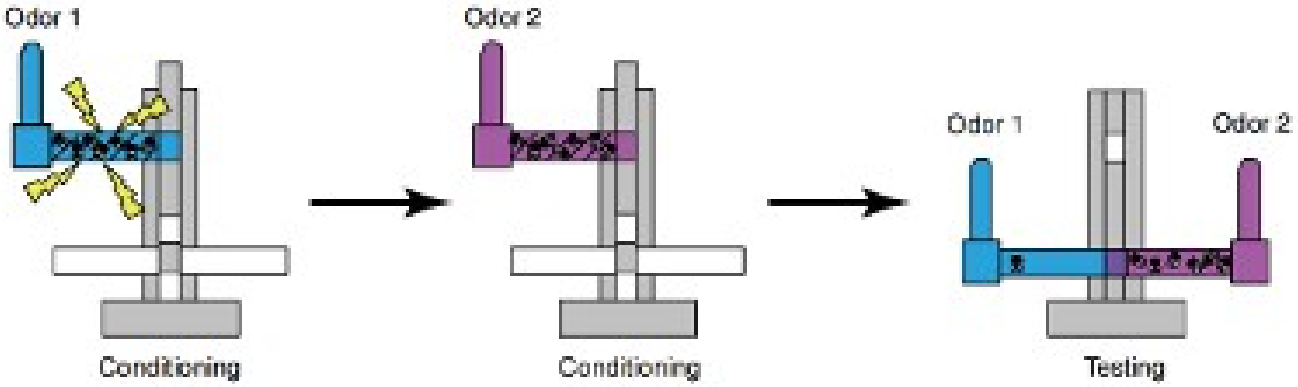


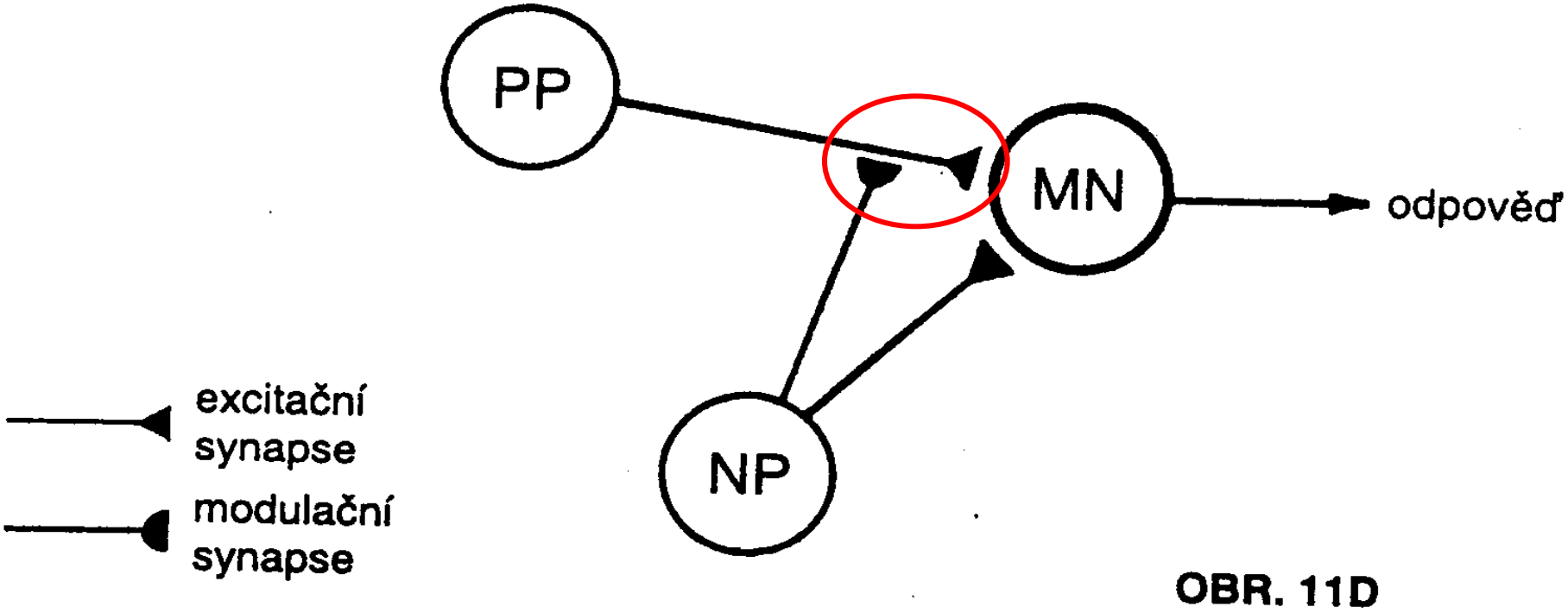
2. *Instrumentální (operantní) podmiňování*



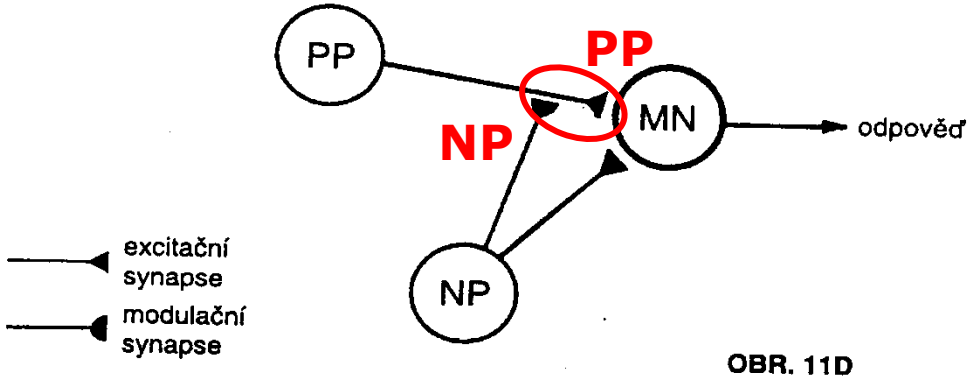


Olfactory aversive conditioning and testing





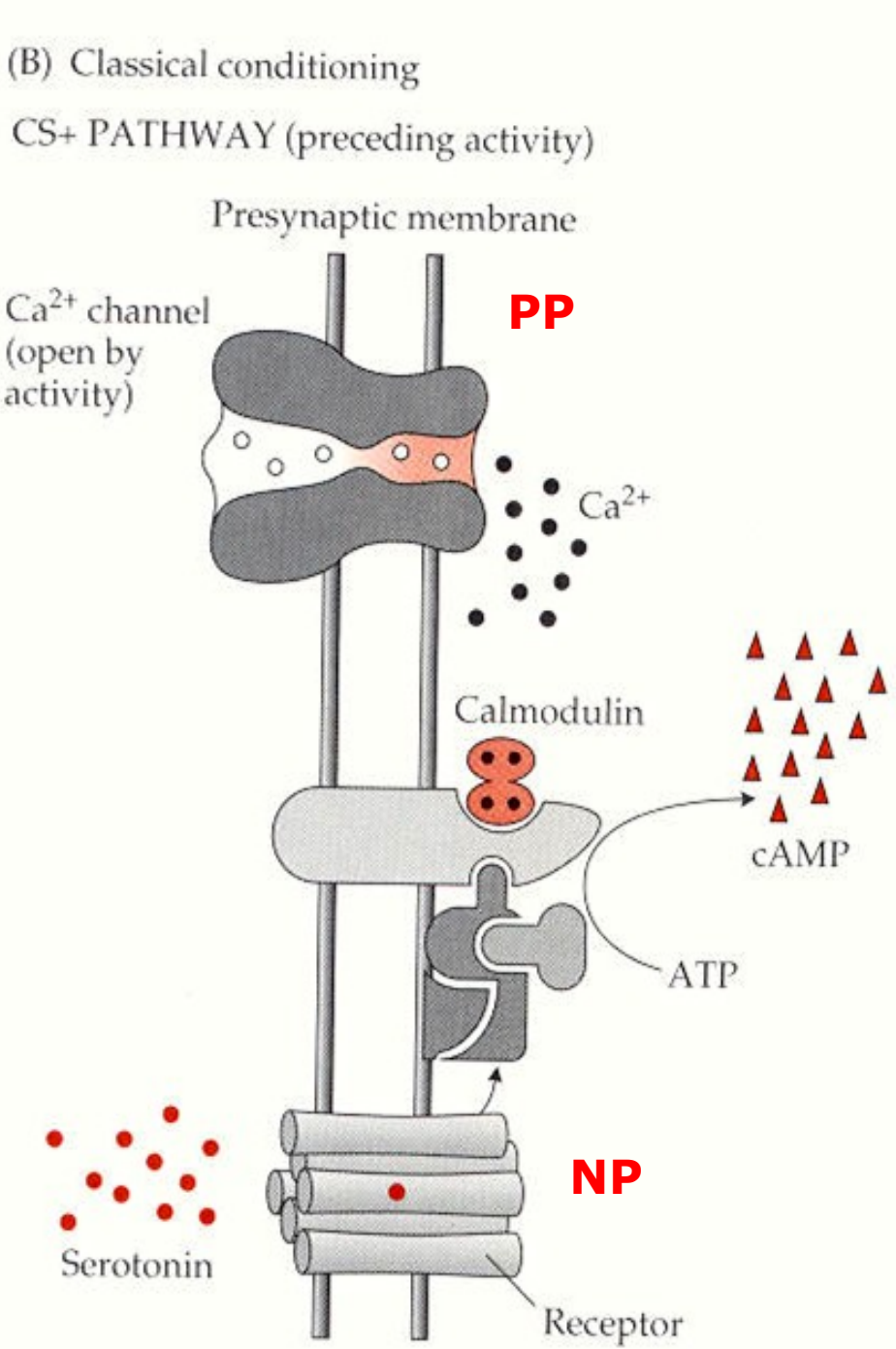
OBR. 11D

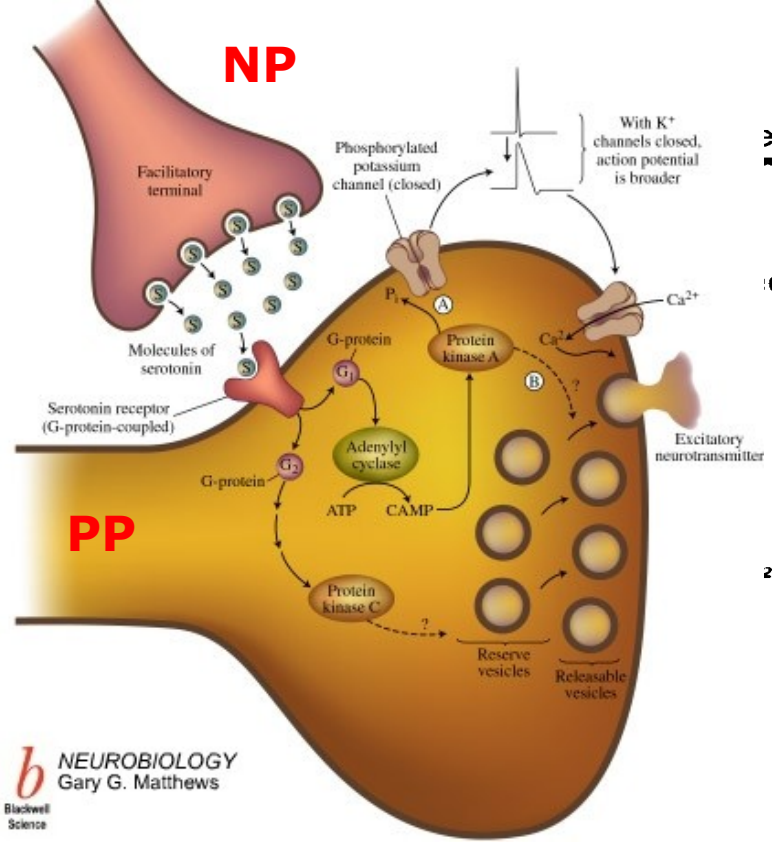


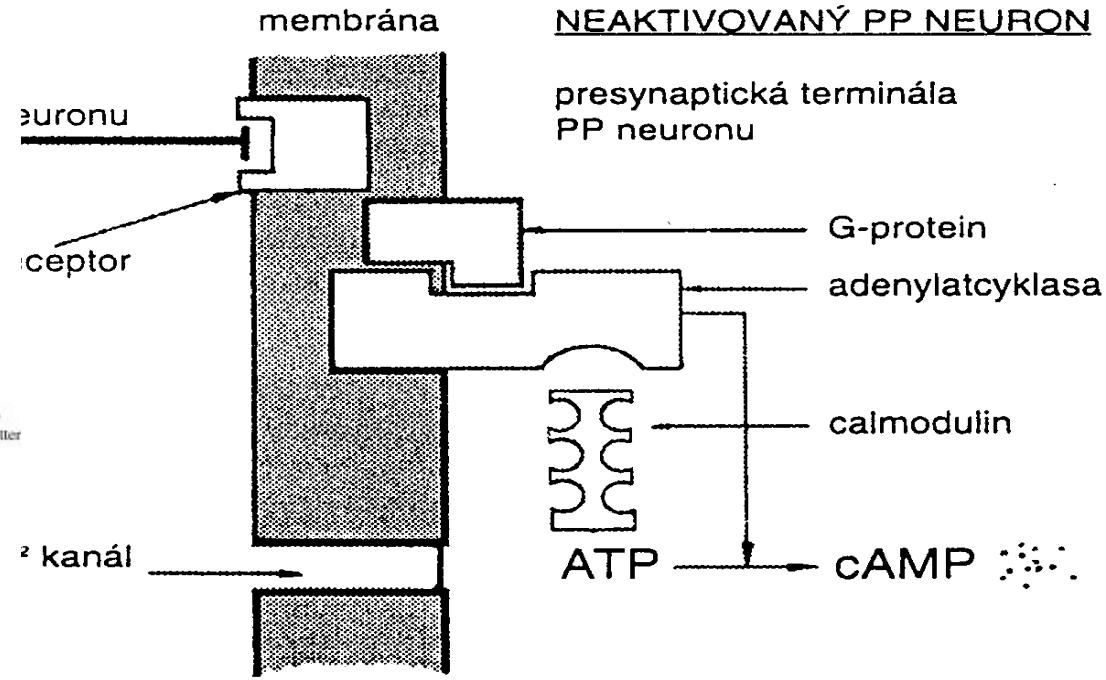
OBR. 11D

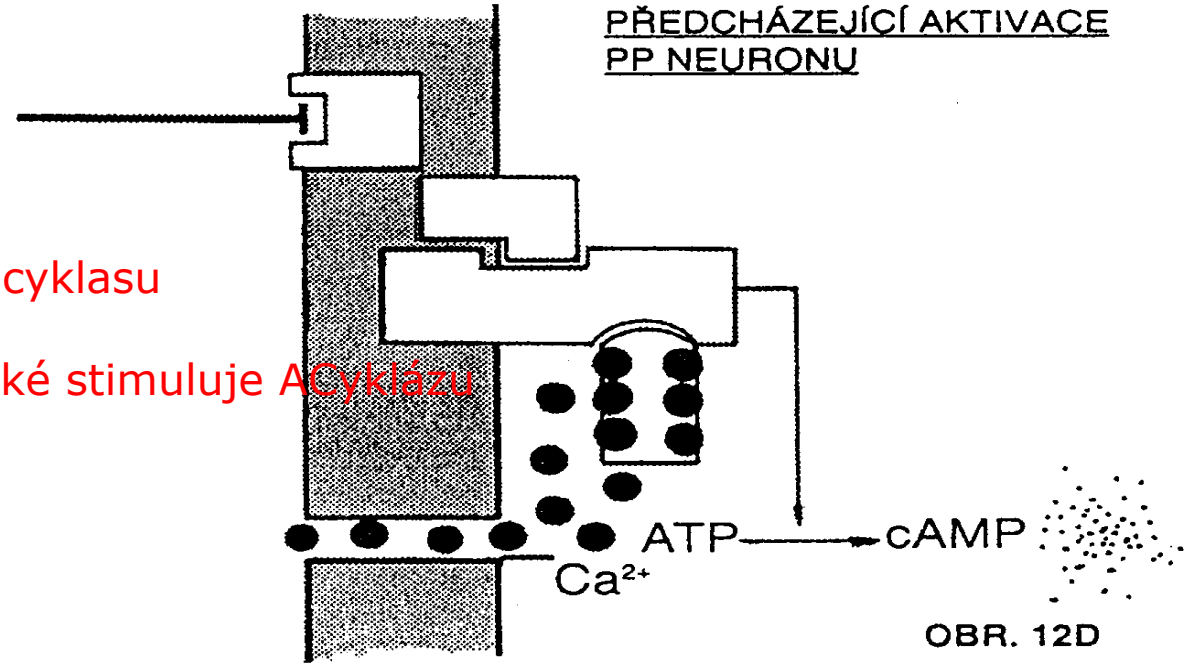
1.Po aktivaci PP zvýšená hladina Ca+
2.Aktivace kalmodulinu
3.Kalmodulin stimuluje adenylcyklasu
4.Vyšší hladina cAMP
5. Serotonin z modulační s. také stimuluje ACyklázu

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



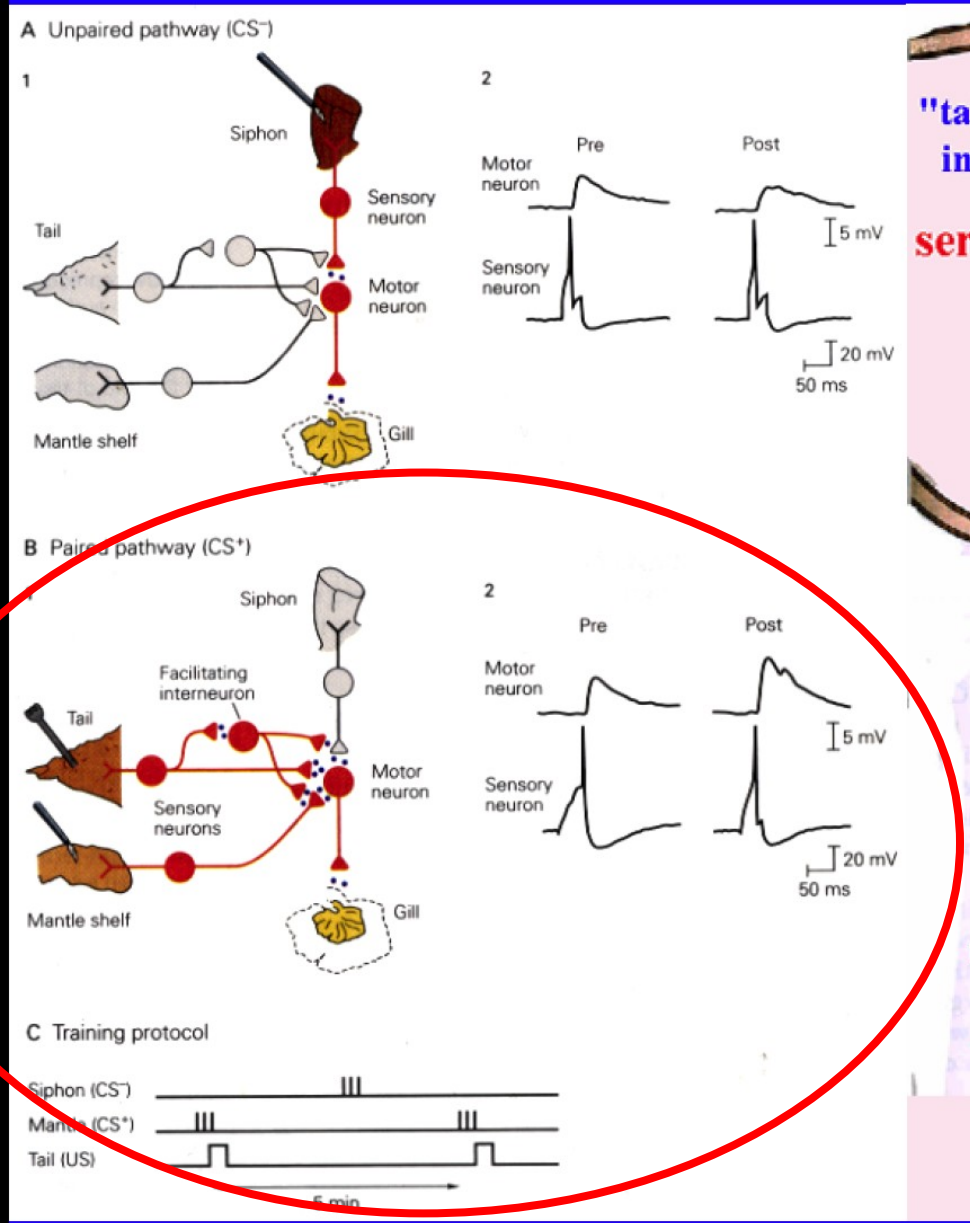


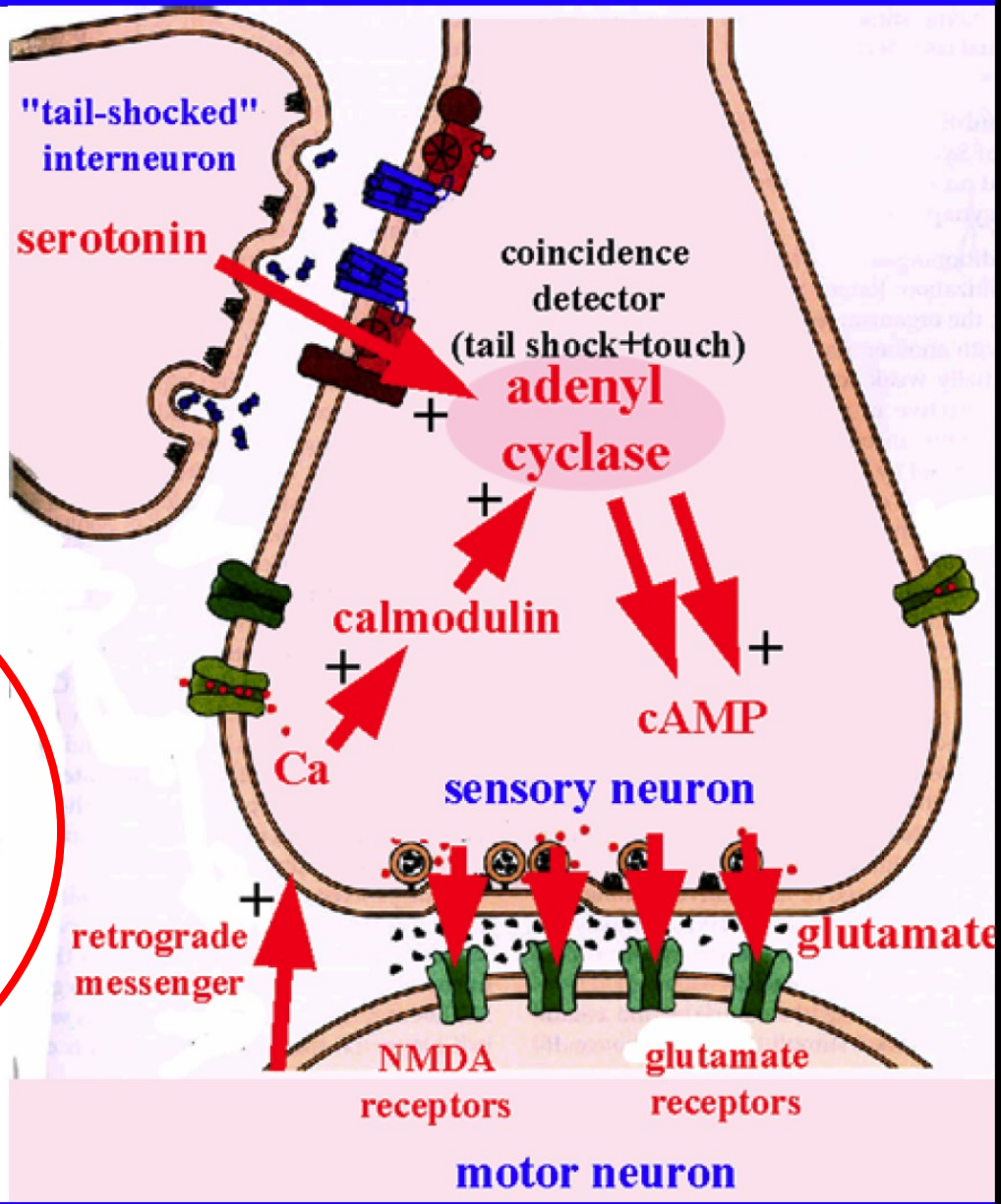




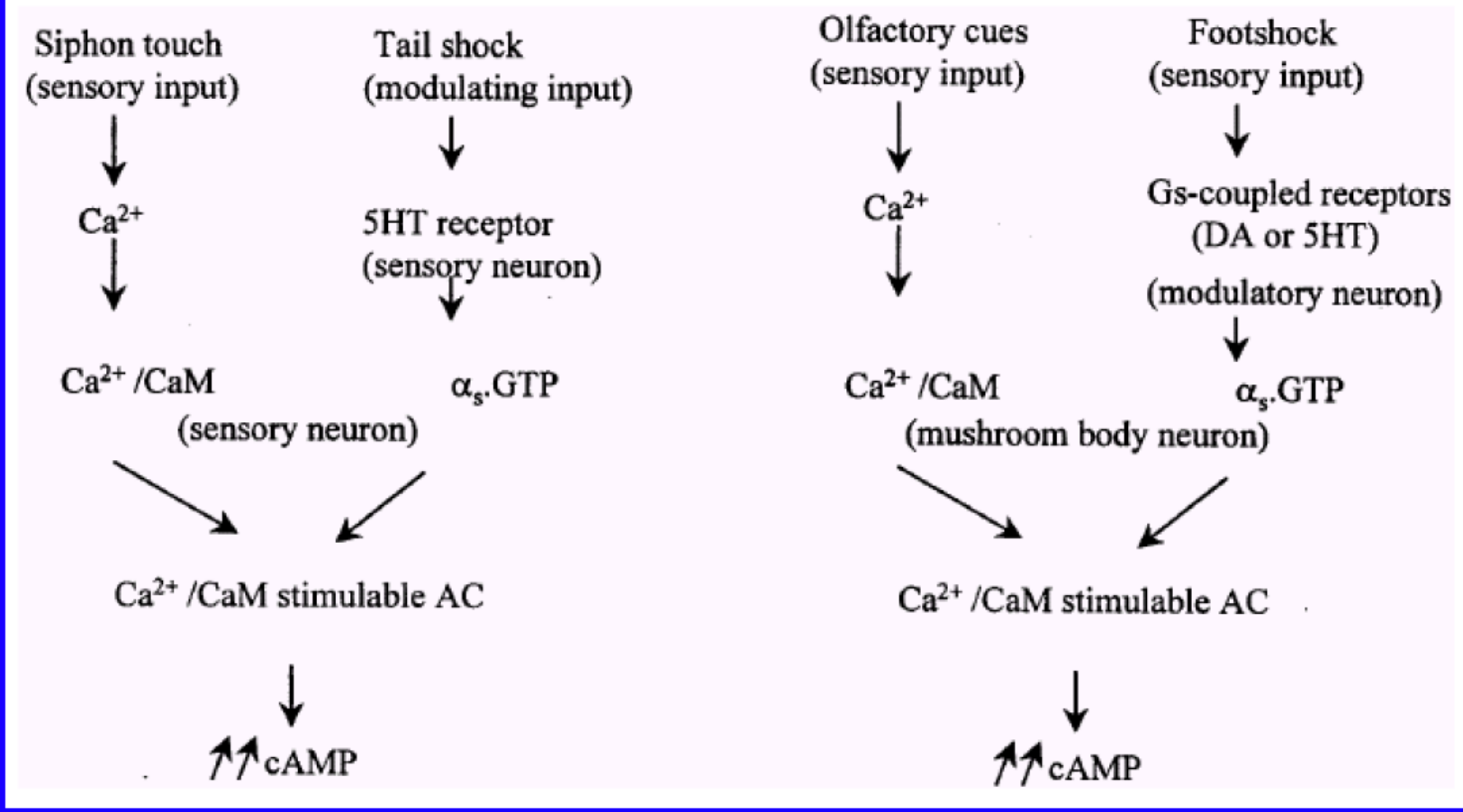
1. Po aktivaci PP zvýšená hladina Ca+
2. Aktivace kalmodulinu
3. Kalmodulin stimuluje adenylcyklasu
4. Vyšší hladina cAMP
5. Serotonin z modulační s. také stimuluje ACyklázu
6. cAMP aktivuje PK7
7. Blokace K+ kanálů
8. Delší depolarizace
9. Delší influx Ca+
10. Větší výlev mediátoru

Classical conditioning





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 Ca2+ influx resulting from CS could converge upon Ca2+calmodulin sensitive-AC and increase the cAMP level produced by 5HT. In this case, the *Aplysia* adenylyl cyclase is activated by both Ca2+calmodulin and GTPgs (a GTP analog that acts by binding to as), and therefore acts as a coincidence detector that is sensitive to the timing and order of stimuli.

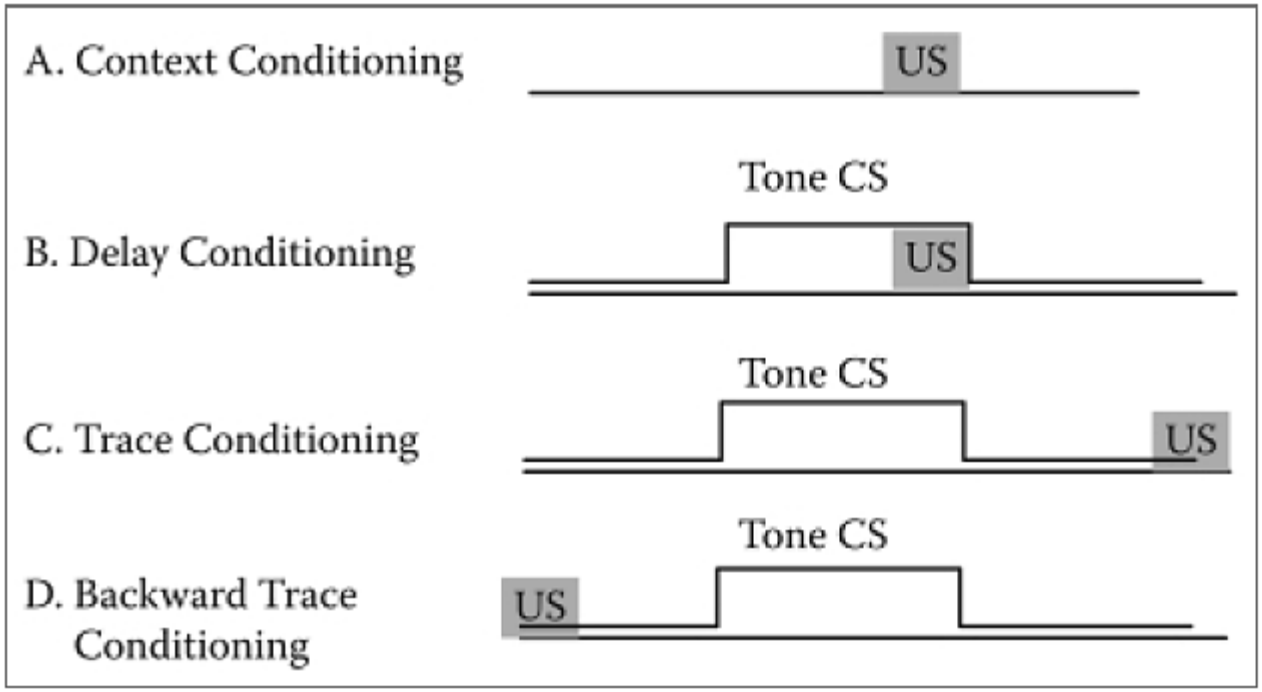
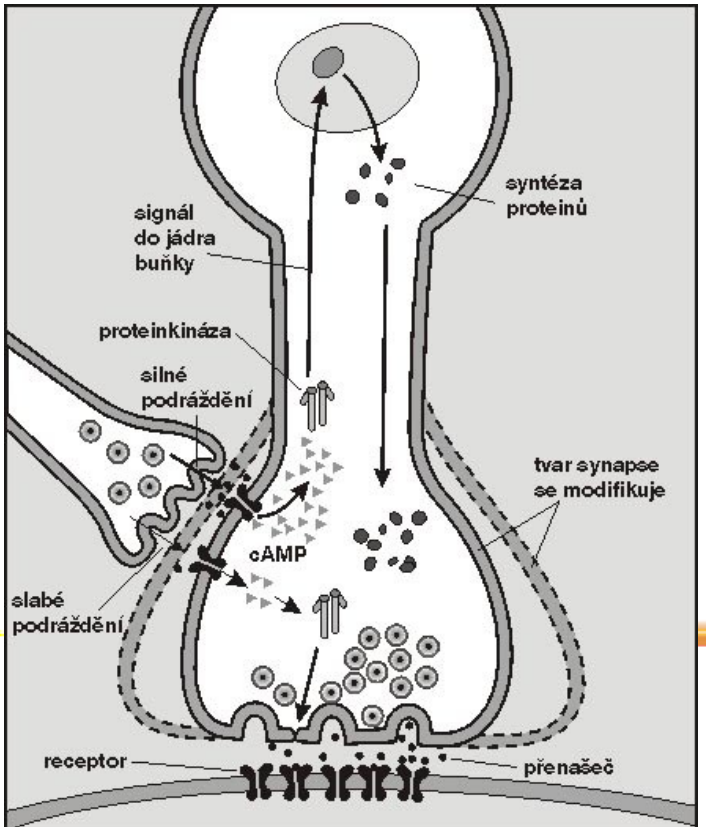


FIGURE 2.1

Four basic conditioning paradigms illustrating the timing of US (aversive stimulus) presentation.



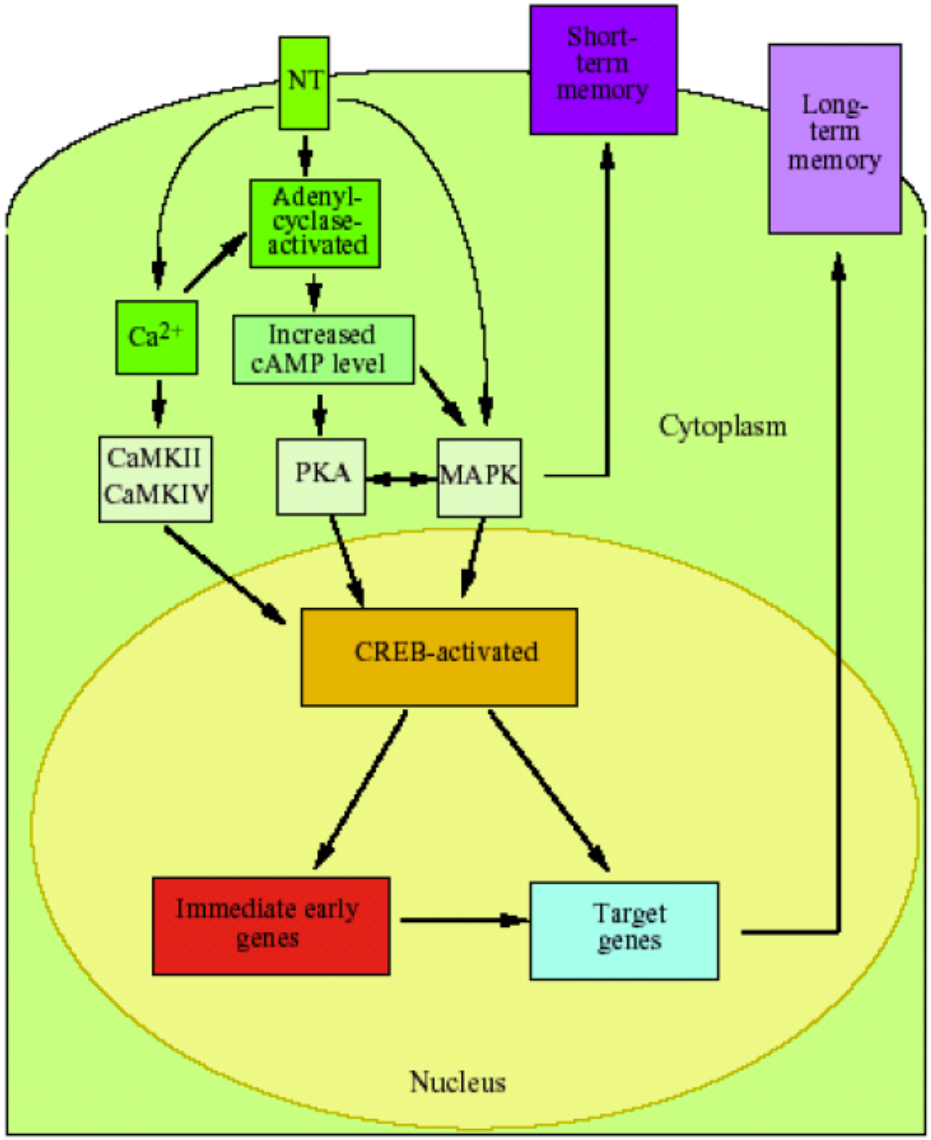
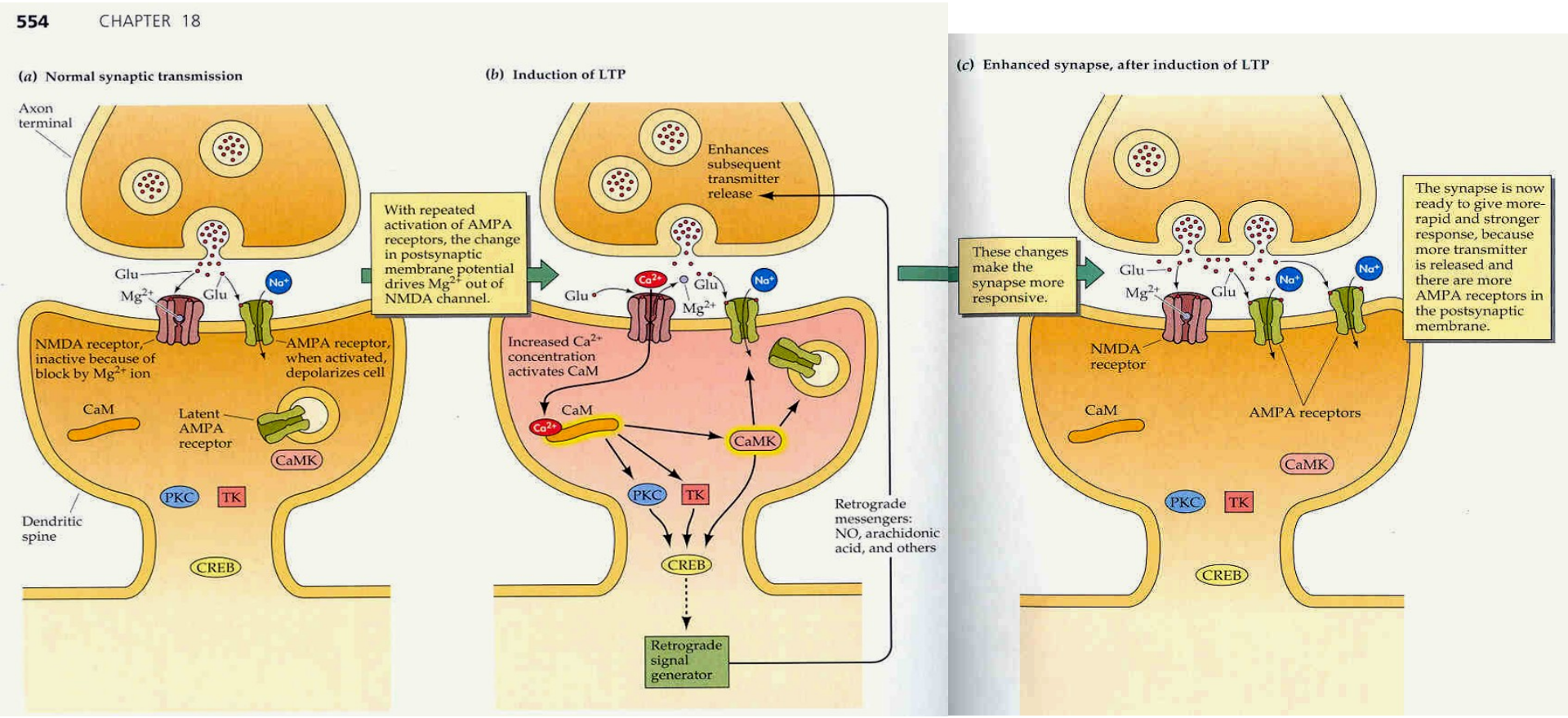
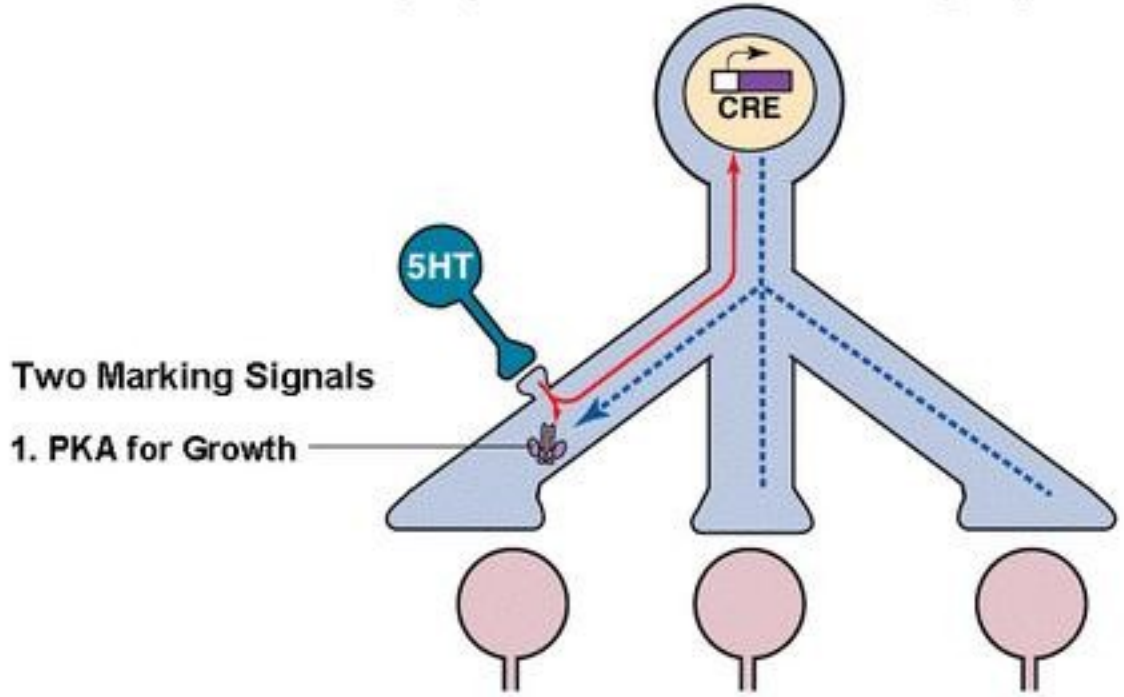


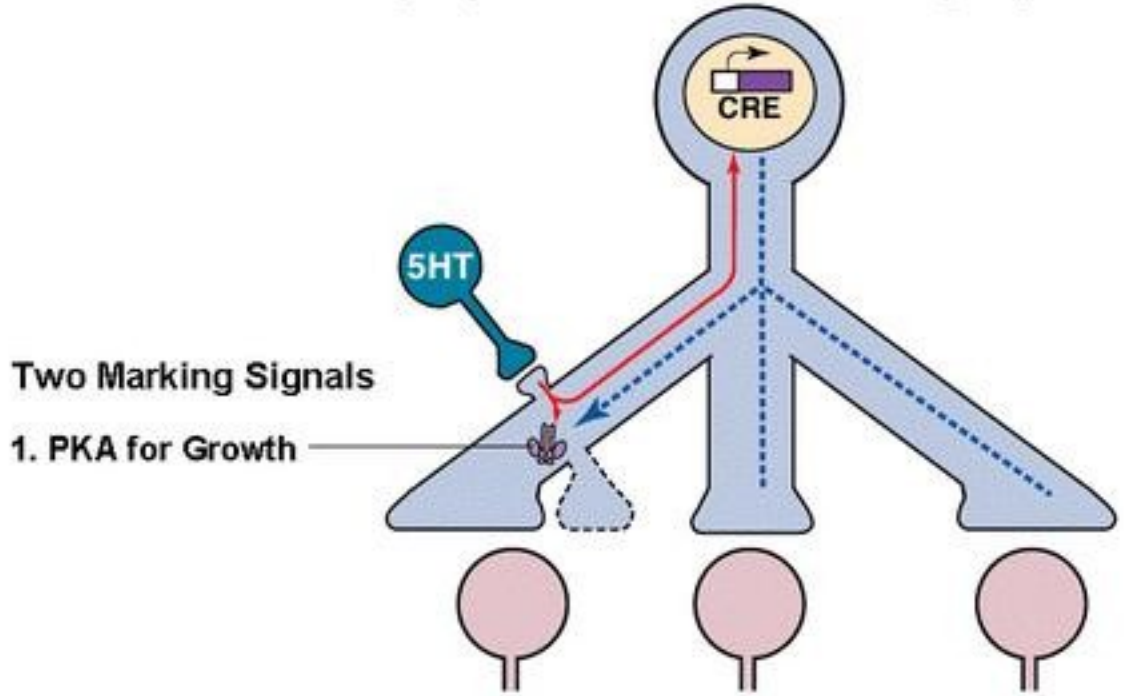
Fig. 1. Schematic representation summarizing the molecular events leading to short and long-term memory. CaMKII, CaMKIV, calcium-calmodulin-dependent kinases II and IV; CREB, cAMP response element binding protein; MAPK, mitogen activated protein kinase; PKA, cAMP-dependent protein kinase; NT, neurotransmitter.


(a) Normal synaptic transmission
(b) Induction of LTP
(c) Enhanced synapse, after induction of LTP
Axon terminal
Glu
Mg2+
Glu
Na+
NMDA receptor, inactive because of block by Mg2+ ion
AMPA receptor, when activated, depolarizes cell
CaM
Latent AMPA receptor
CaMK
PKC
TK
Dendritic spine
CREB
With repeated activation of AMPA receptors, the change in postsynaptic membrane potential drives Mg2+ out of NMDA channel.
Enhances subsequent transmitter release
Ca2+
Increased Ca2+ concentration activates CaM
Retrograde messengers: NO, arachidonic acid, and others
Retrograde signal generator
These changes make the synapse more responsive.
NMDA receptor
AMPA receptors
The synapse is now ready to give more-rapid and stronger response, because more transmitter is released and there are more AMPA receptors in the postsynaptic membrane.

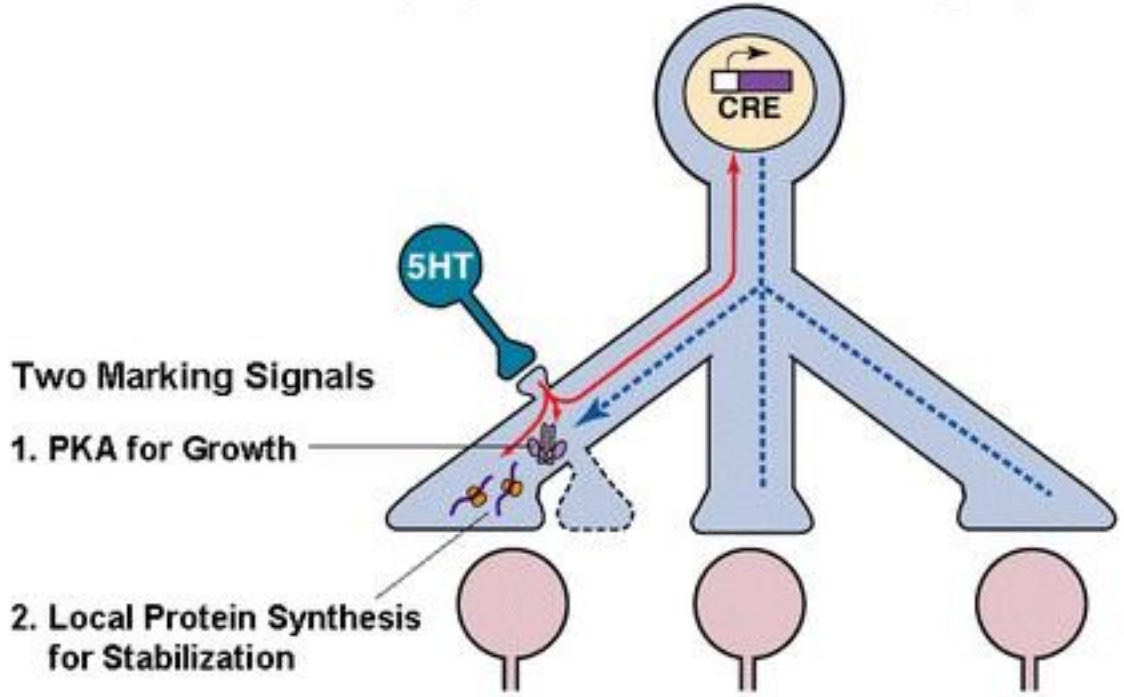
Modulatory Transmitters Activate Transcription by Means of a Signal to the Nucleus and Intiate and Perpetuate the Growth of New Synapses with 2 Local Marking Signals

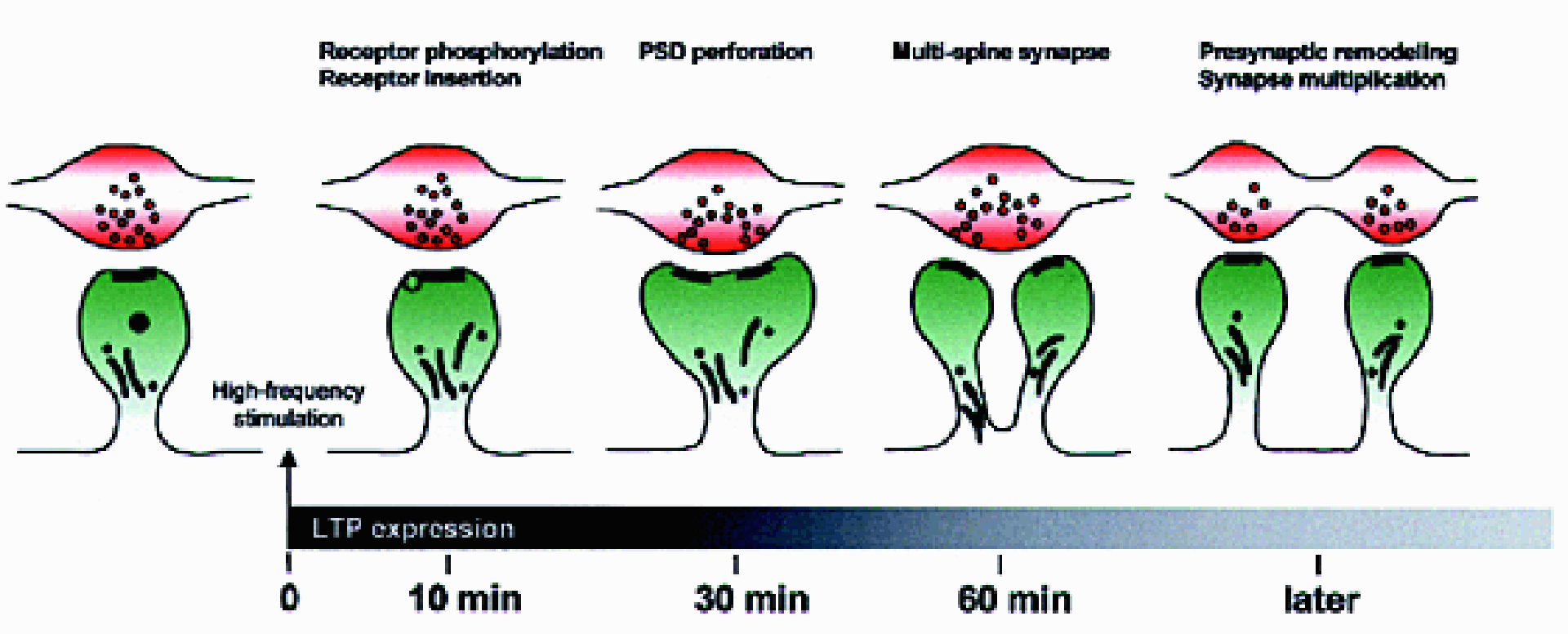


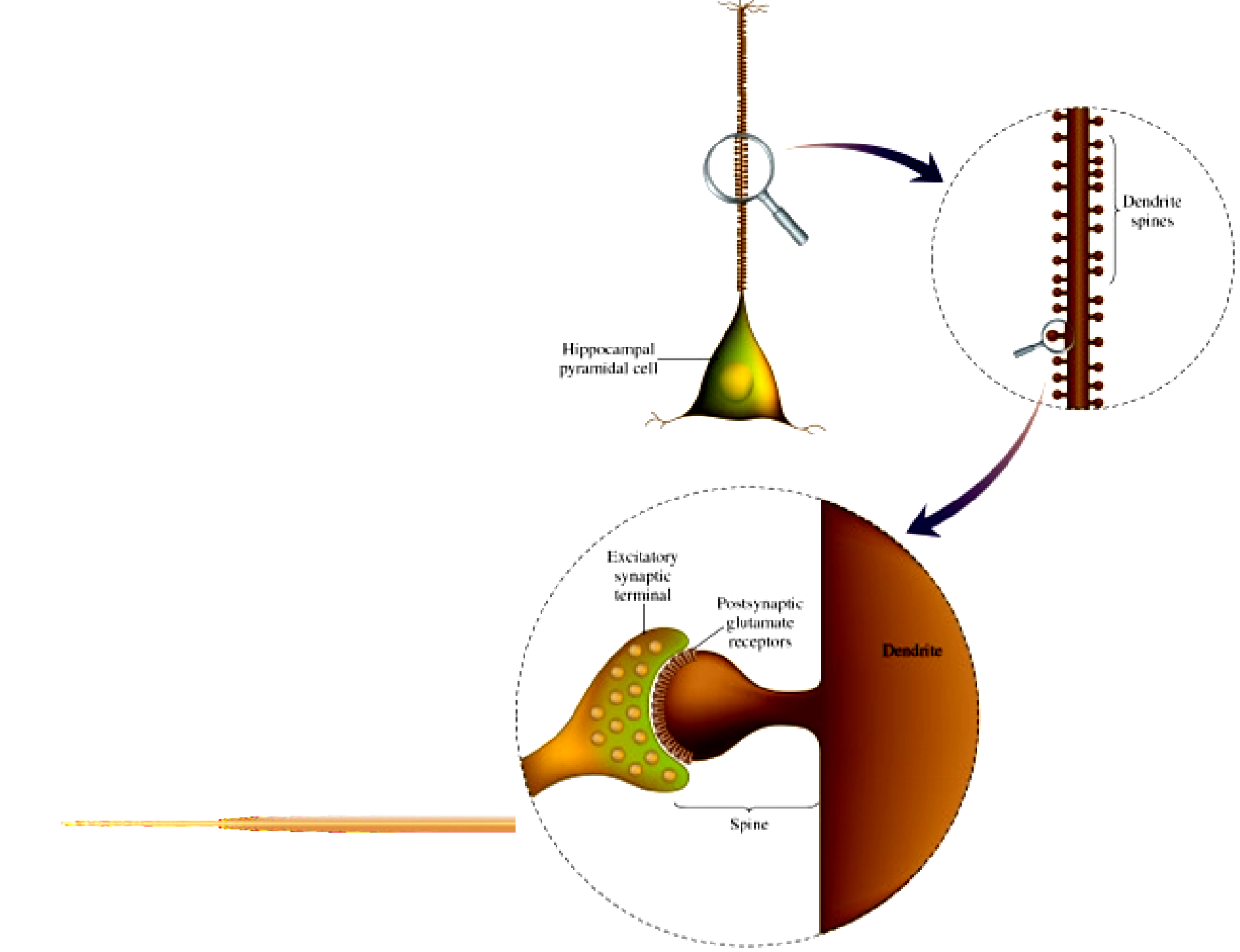
Modulatory Transmitters Activate Transcription by Means of a Signal to the Nucleus and Intiate and Perpetuate the Growth of New Synapses with 2 Local Marking Signals

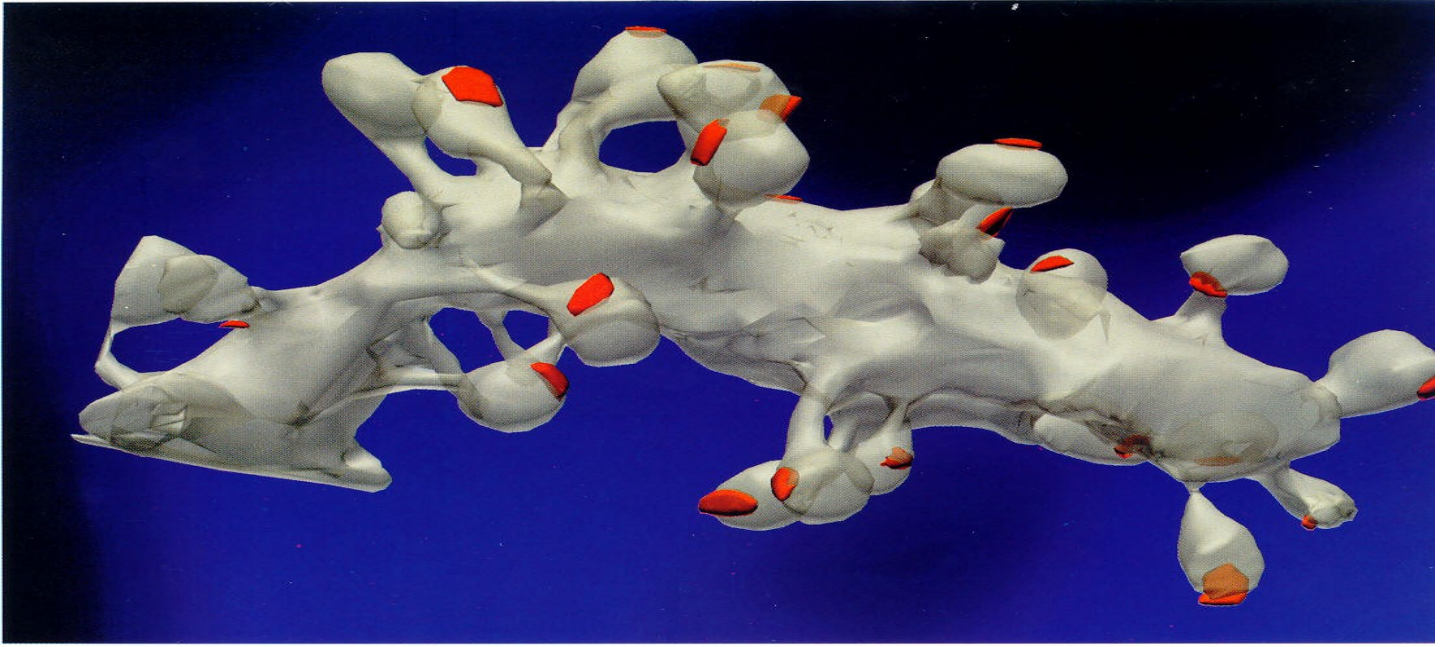


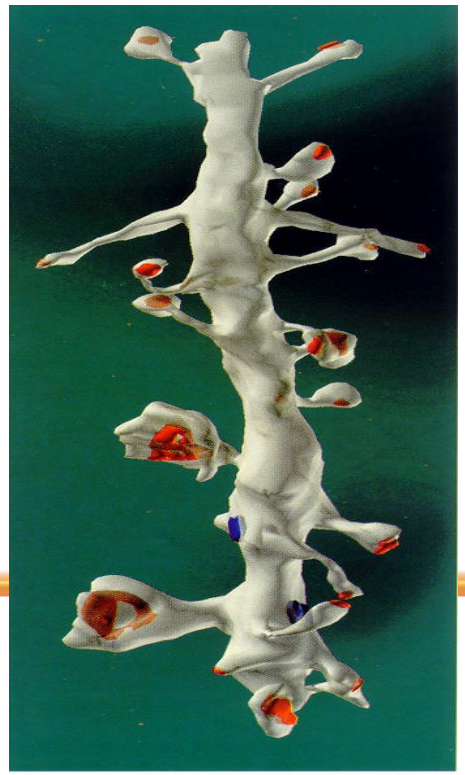
Modulatory Transmitters Activate Transcription by Means of a Signal to the Nucleus and Intiate and Perpetuate the Growth of New Synapses with 2 Local Marking Signals




Receptor phosphorylation
Receptor insertion
PSD perforation
Multi-spine synapse
Presynaptic remodeling
Synapse multiplication
High-frequency stimulation
LTP expression
0
10 min
30 min
60 min
later


Hippocampal
pyramidal cell
Dendrite
spines
Excitatory
synaptic
terminal
Postsynaptic
glutamate
receptors
Dendrite
Spine

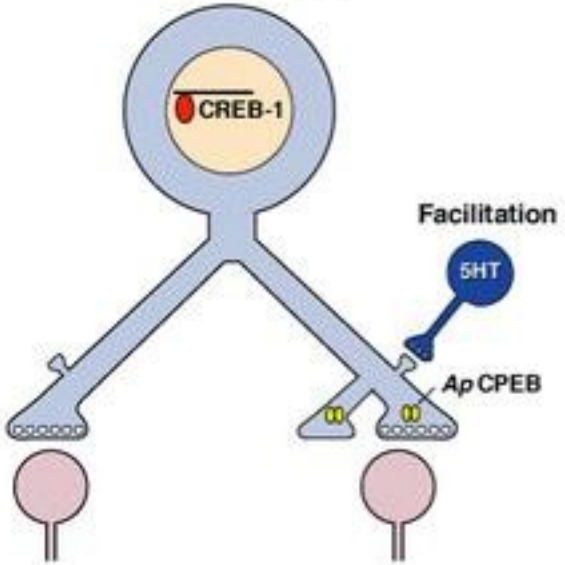




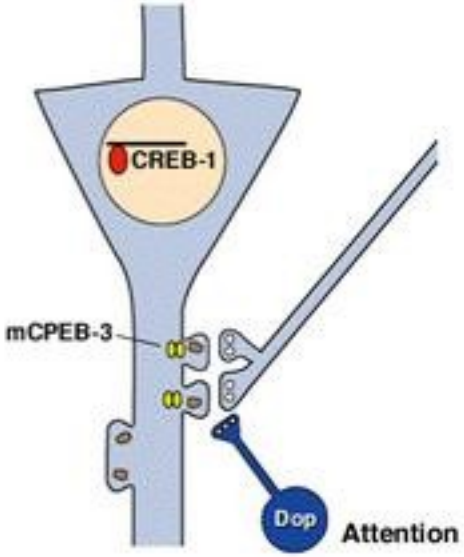
Modulatory Transmitters Serve as Salience Signals to Stabilize Synaptic Plasticity and Behavior for Both Implicit and Explicit Memory

Is the mechanism for maintenance also general?

Implicit Memory:
Sensitization in Aplysia



Explicit Memory:
Spatial Memory in the Mouse



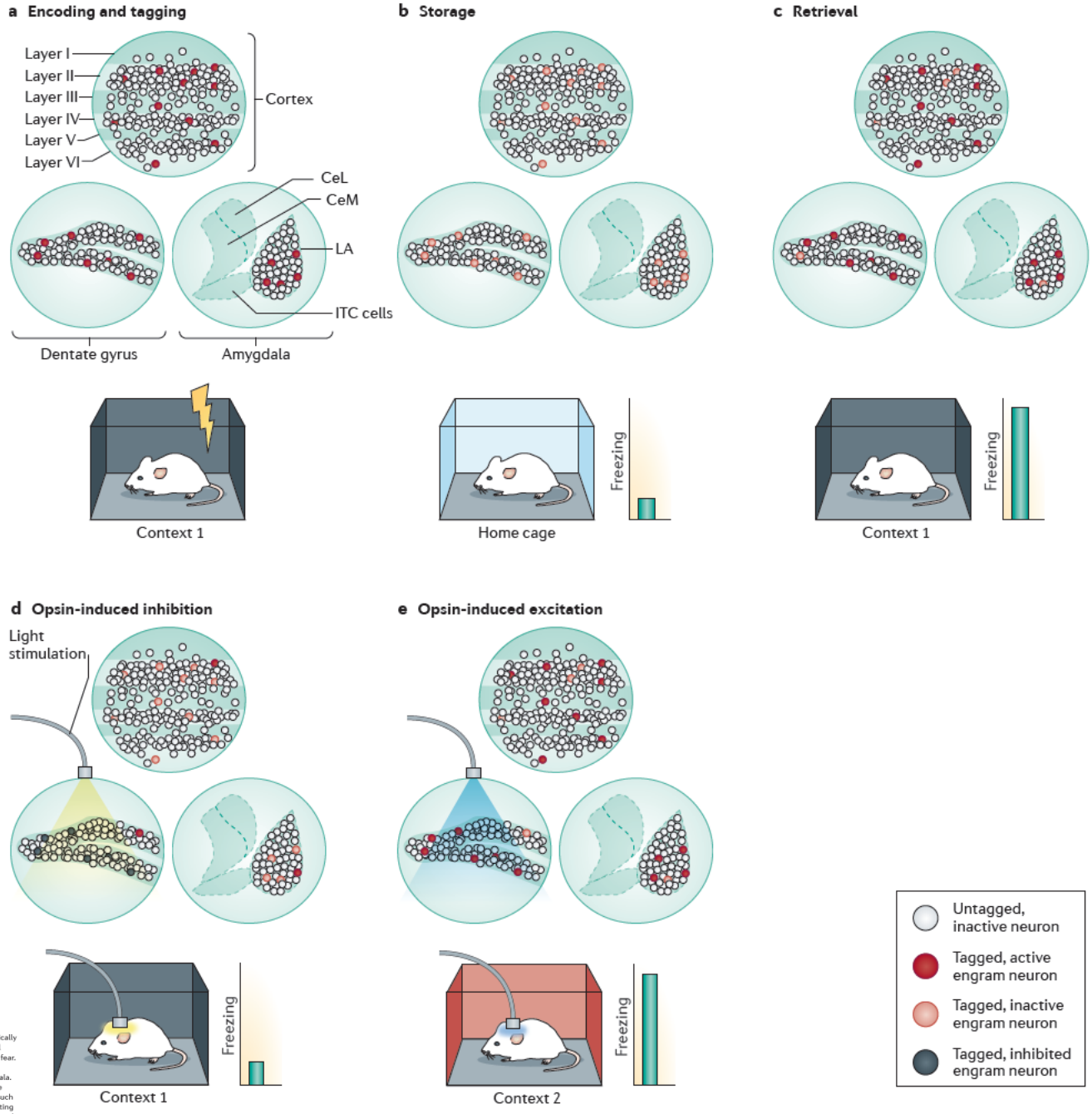


Figure 3 | **The tag-and-manipulate approach to finding the engram.** In this approach, transgenic mice are generated in which neurons that are active during a memory-encoding event are captured and tagged. Through the use of immediate-early gene promoters, these tagged neurons express genetically encoded modulators of neuronal activity (for example, inhibitory or excitatory opsins), allowing them to be silenced or activated at later times. **a** | During training for contextual fear conditioning, a mouse is placed in context 1 and given a footshock. This activates widely distributed neuronal ensembles in the dentate gyrus, cortex and lateral amygdala (LA) and these engram neurons are tagged. **b** | Following training, mice are returned to their home cage (where they do not freeze). The engram is consolidated, and tagged engram neurons become inactive. **c** | When returned to context 1, the mouse shows conditioned fear (freezing behaviour), showing successful retrieval. This successful retrieval is associated with above chance reactivation of engram neurons. **d** | If tagged neurons in the dentate gyrus are optogenetically silenced when the mouse is returned to context 1, then successful memory retrieval is blocked, and mice show reduced conditioned fear. Inhibiting engram neurons in the dentate gyrus is sufficient to decrease reactivation of tagged neurons in the cortex and amygdala. **e** | 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 engram neurons is sufficient to induce reactivation of tagged neurons in the cortex and amygdala. CeL, central nucleus of the amygdala lateral division; CeM central nucleus of the amygdala, medial division; ITC cells, intercalated cells.

Switching between remembering and forgetting

In this model, different SYT isoforms with different Ca^{2+} affinities (*8*) determine whether GluA2 receptors should be added to synapses, which strengthens them (LTP), or removed, which weakens them (LTD). This contributes at the synaptic level to the decision in the brain of whether a memory should be encoded or forgotten.