

Změny v mozku na základě zkušeností

- vliv prostředí na strukturu a funkci mozku
- “stárnutí” mozku – často klesá schopnost těchto změn
- Kritická perioda – doba, do kdy je ještě vliv prostředí účinný
 - zlom – náhlý nebo pozvolný

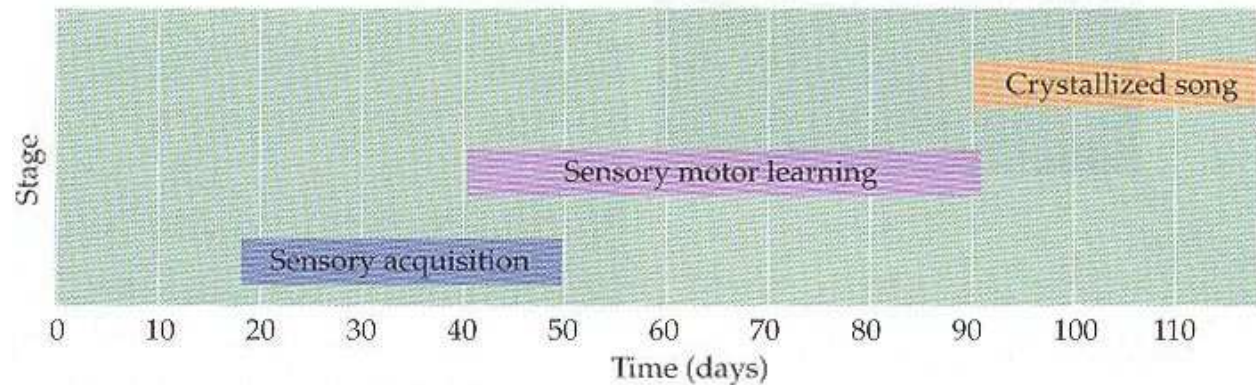
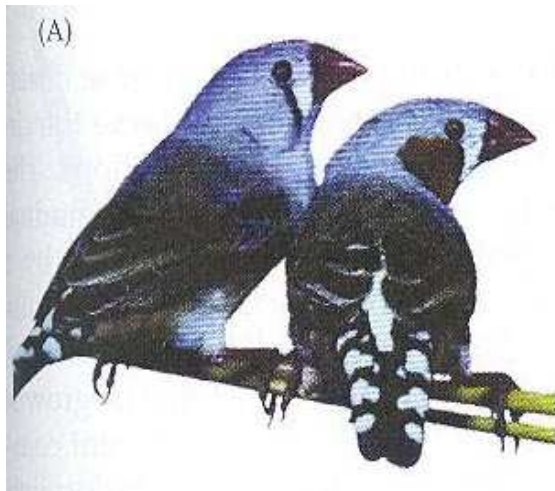
= doba, po kterou je určité chování výrazně náchylné (nebo dokonce vyžaduje) na specifický vliv prostředí, aby byl umožněn normální vývoj

Příklad – husy 1. den po narození následují 1. větší pohybující se objekt (i neživý)

- ireversibilní proces
- kritická perioda je méně než jeden den
- pokud malé husy nejsou vystaveny tomuto stimulu 1. den – problémy ve vztahu potomek-rodíč

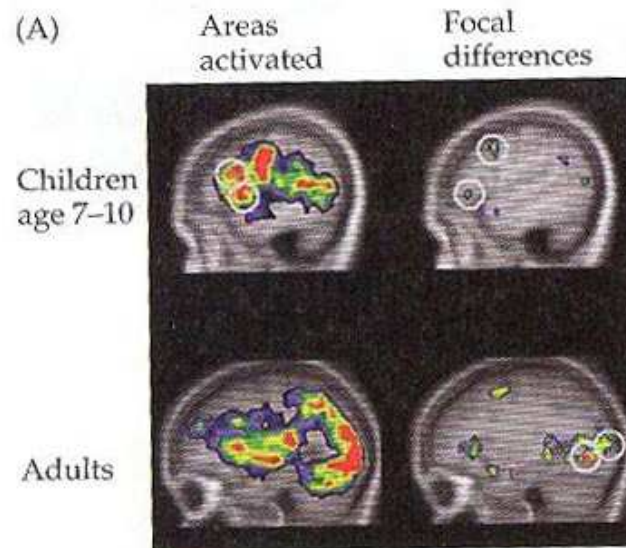
Zpěvní ptáci

- zpěv pro přilákání pozornosti opačného pohlaví
- učí se při dospívání poslechem v hejnu od “učitelů”, napodobuje je, trénuje – až se to naučí
- jakmile pohlavně dospěje bez předchozího stimulu – “abnormální” zvuky



Vývoj jazyka

- u lidí nutná dlouhá postnatální “zkušenost” a trénink pro správný vývoj
- tato zkušenost a trénink ale musí proběhnout v raném dětství
- “feral children”
- schopnost naučit se cizí jazyk bez přízvuku a gramaticky správně do 7-8 let věku
- pak dramatický pokles



- nicméně změny na základě zkušeností i u dospělého mozku

Učení a paměť

Učení – proces získávání nových informací

Paměť – je schopnost uchovávat a používat informace

Mozek získává, zpracovává a ukládá informace a tato informace může být následně využita aby ovlivnila naše chování

- důsledkem je změněná odpověď na opakovaný stimulus

Neurobiologie – determinace oblastí mozku které důležité pro učení a paměť

- determinace změn synapsí vlivem zkušenosti
- určení molekul které ovlivňují paměť

Učení a paměť

Modelové organismy – schopnost změnit své chování na základě získané informace (na základě události, situace, místa, objektu, chování ...)

Učení a paměť je komplexní fenomén – zahrnuje celý organismus

- snaha o zjednodušení a o korelace s elektrofyzilogickými a molekulárně-biologickými proces v částech CNS, které se zde uplatňují

Hledají se změny v CNS, které se odehrávají během učení a vyvolání paměti

A tyto změny se hledají na izolovaných neuronech a neurálních drahách/sítích

... a to v oblastech CNS, které jsou pro tyto procesy důležité

Učení a paměť

Hypotéza:

- síla synaptických spojení – je plastická (modifikovatelná) – zkušenost –
ovlivnění síly synapsí

Tedy – síla synapse je základní jednotkou ukládání informací

Správné chování – naučeno protože důsledek úspěšného chování posílil
spojení mezi stimulem a správnou odpovědí

A naopak

Špatná reakce – v důsledku vede k zeslabení spojení mezi stimulem a
správnou odpovědí

Nervová plasticita

= schopnost neuronů modifikovat své biochemické a morfologické vlastnosti jako odpověď na externí stimuly

- především regulací síly synapsí
- tvorba a zánik synapsí

Jakékoli změny synapsí = synaptická plasticita – dva typy:

krátkodobé změny účinnosti synapsí (obvykle posílení zapojením iont. kanálů, proteinkinaz, ...) → aktivace postsynaptických receptorů

– obvykle rychlé změny (hodiny)

dlouhodobé změny – strukturální modifikace existujících synapsí a tvorba nových – závislé na aktivaci genové exprese, pravděpodobný mechanismus dlouhodobé paměti

Synaptická plasticita

Funkční synaptická plasticita - změna účinnosti již existujících synapsí

např. dlouhodobá potenciace (LTP) – vysoká frekvence vzruchu v hipokampu → zesílení synaptické síly spojů jež používají glutamát jako neurotransmitter

- postsynaptická buňka aktivuje blokované glutamát. receptory
- presynaptická buňka zvyšuje uvolňování glutamátu

Morfologická synaptická plasticita - změna struktury synapsí nebo tvorba nových

– počet váčků, velikost aktivní zóny, velikost synaptického knoflíku, velikost postsynaptické struktury, počet a velikost postsynaptických receptorů

Zvětšení synaptické struktury - inkorporace nové membrány:

- snížení endocytózy váčků z membrány po uvolnění neurotransmiteru
- fúze jiných váčků s membránou – např. plasmalema prekursor vesicles (PPV)

tvorba nových synapsí – kontrola geny regulujícími expanzi membrány, skladování a fúzi váčků (SNARE a SNAPs)

Učení a paměť

2 základní modelové systémy pro studium změny síly synapsí
– jednoduchý systém a LTP

Jednoduchý systém – reflex u *Aplysia californica*

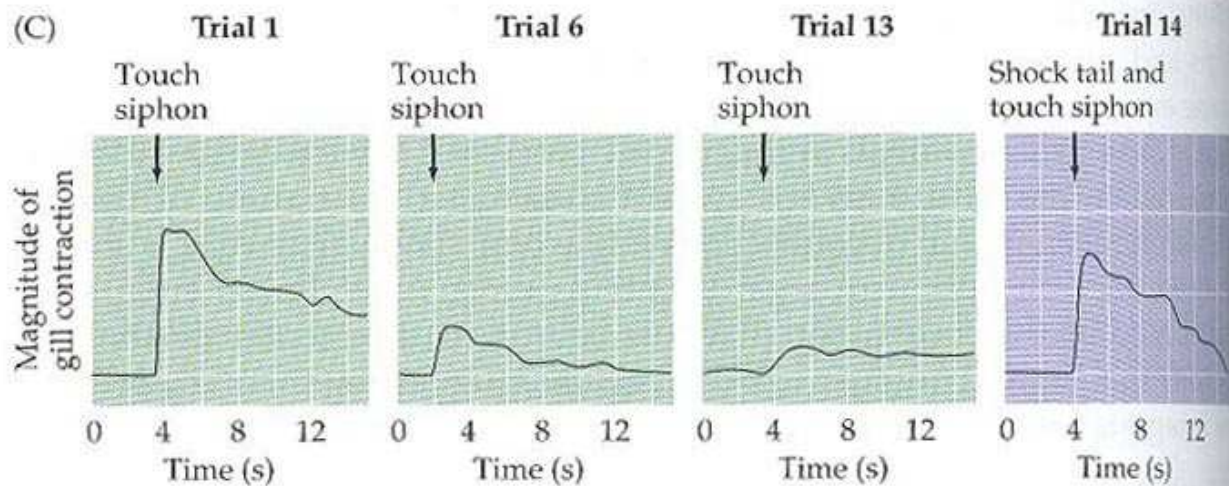
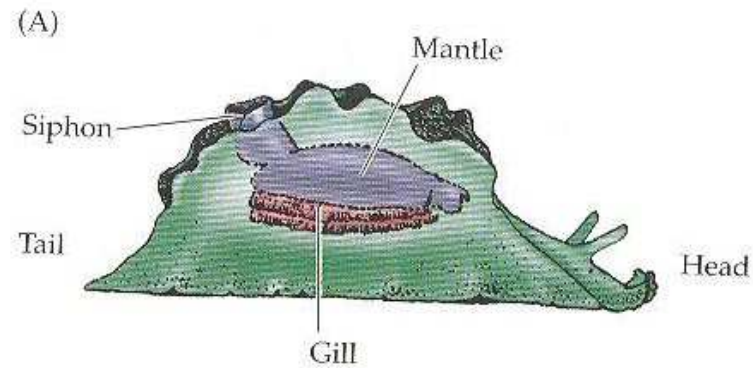
Habituaace

Senzitizace

Short-term habituaace – udělám-li habituaci jednou, po krátké pauze po dotyku siphonu je reakce skoronormální

Long-term habituaace – opakuji-li habituaci několik dní– po krátké pauze je reakce na dotek siphonu stále snížena

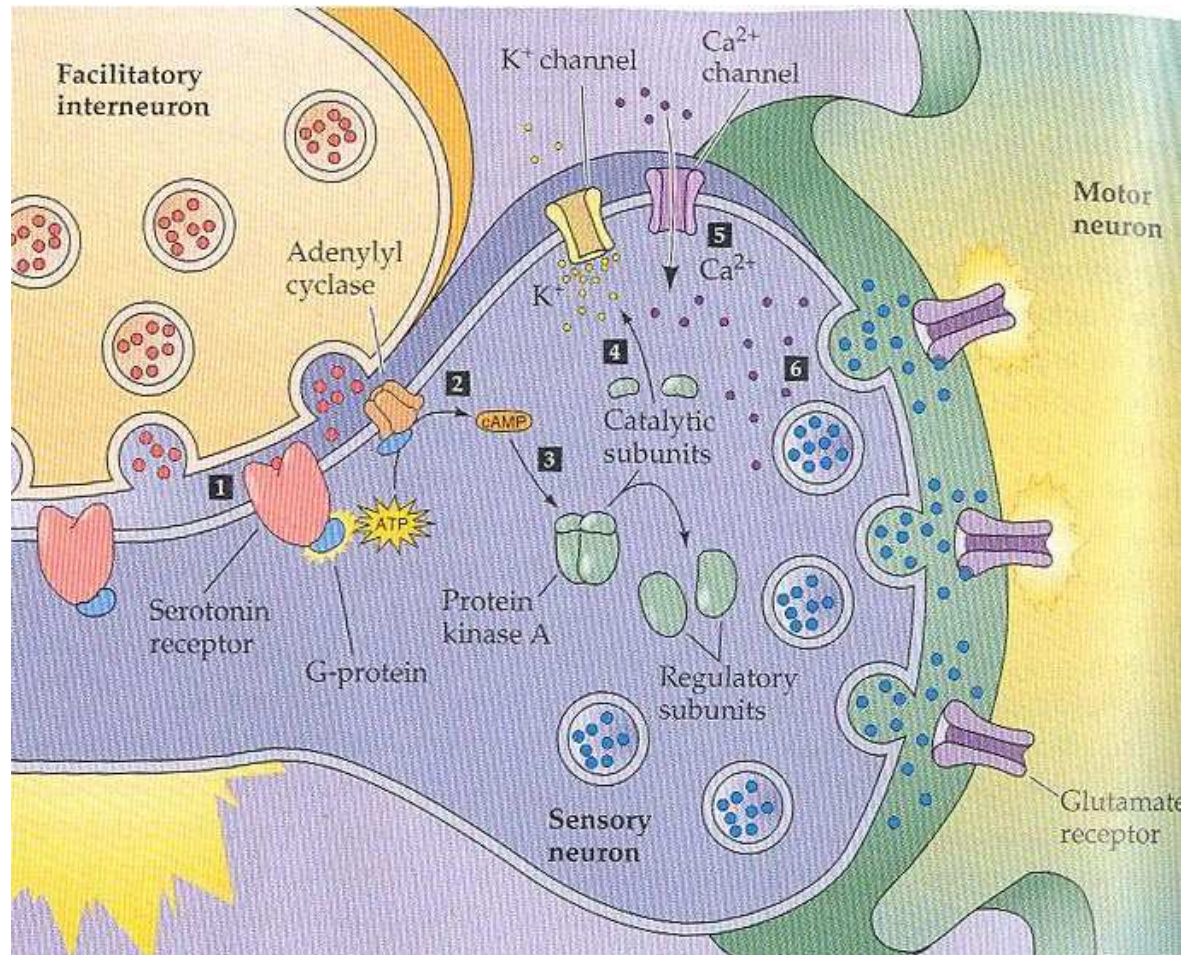
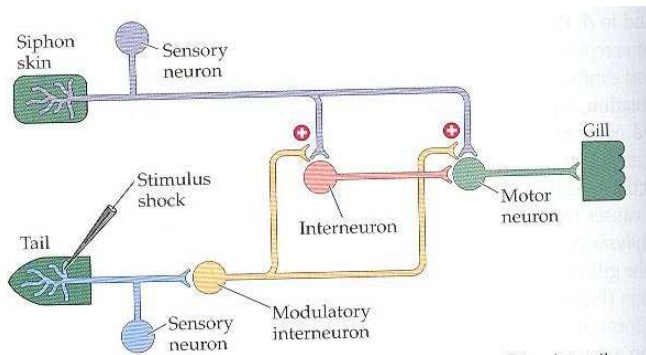
Nervová plasticita - Aplysia



Nervová plasticita - Aplysia

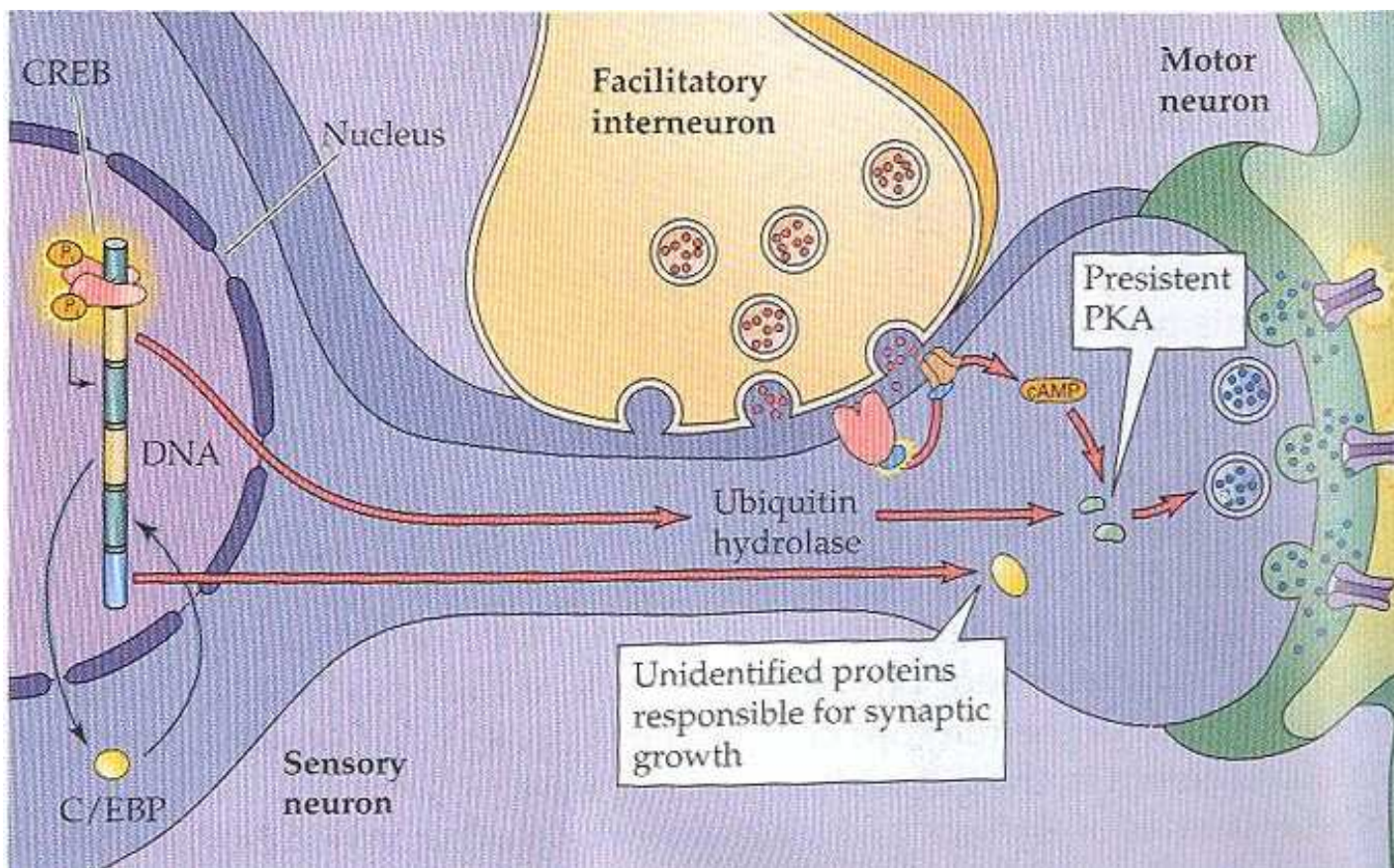
Short-term senzitivace

- prodloužení trvání depolarizace
fosforylací/inhibicí draselných
kanálů – uvolní se více glutamátu



Nervová plasticita – Aplysia

Long-term senzitivace



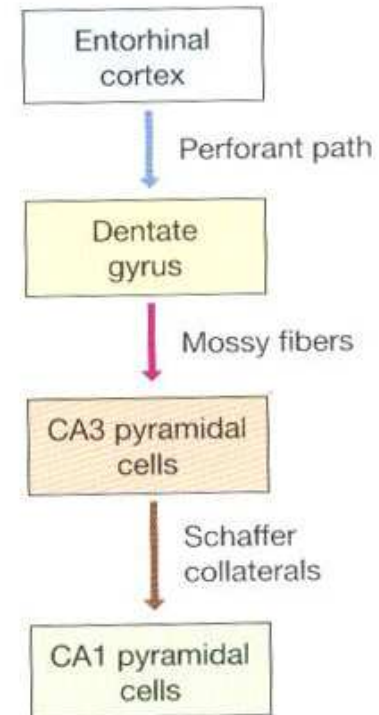
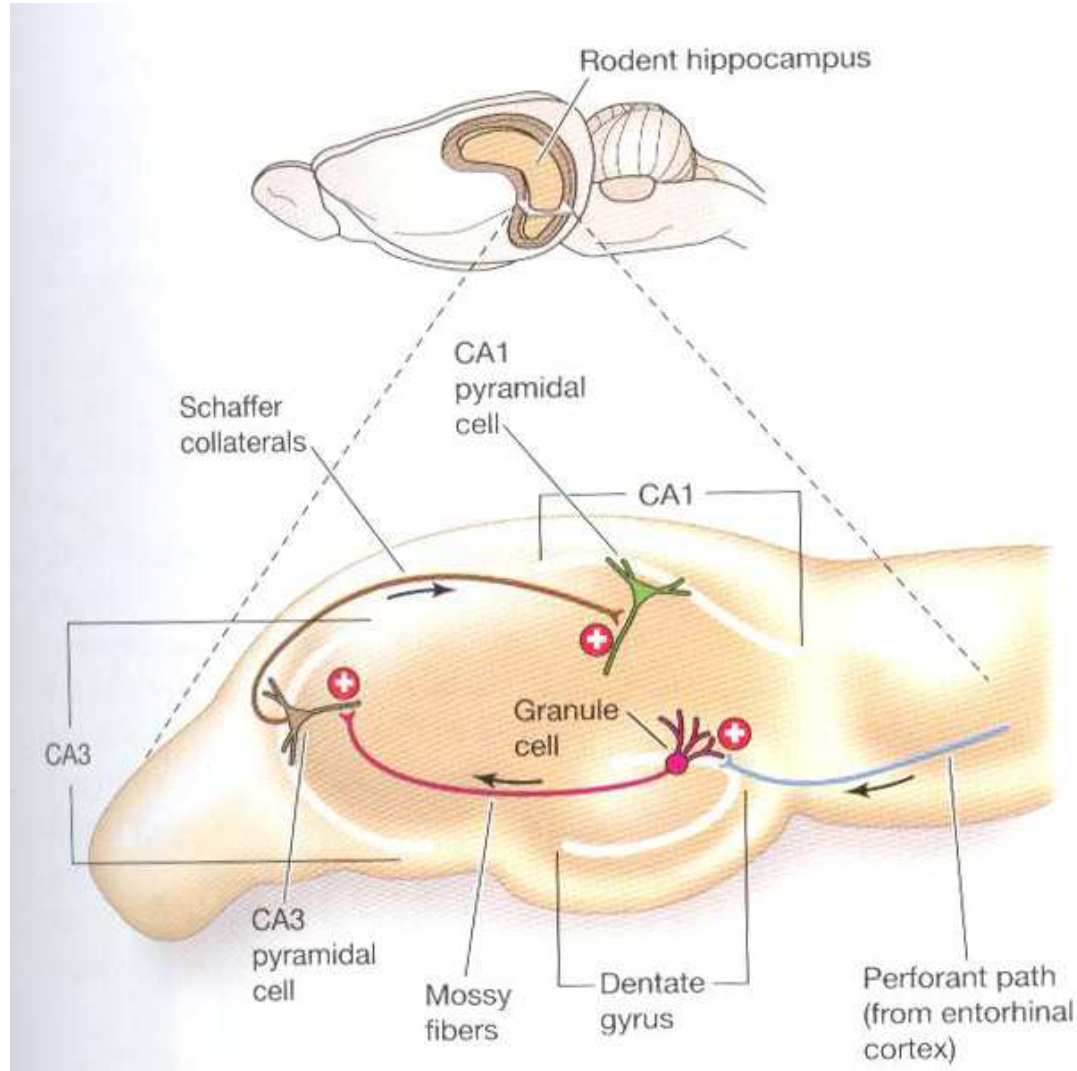
Ubiquitin-hydroláza → degradace regulačních podjednotek PKA → dlouhodobá aktivita PKA

Long-term potenciace v hipokampu

LTP

- hipokampus – u savců – učení a paměť
 - zde již nemožno na jeden neuron proto měřeny skupiny neuronů
 - v jednotlivých částech hipokampu
1. pokus:
- silný impuls zesiluje odpověď na slabý impuls

LTP



LTP

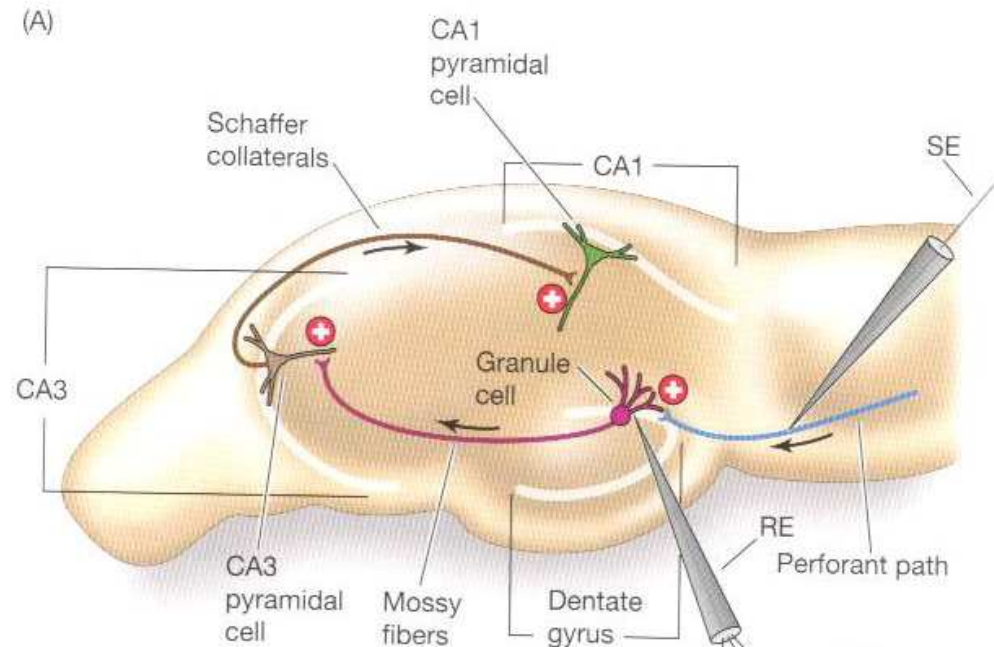
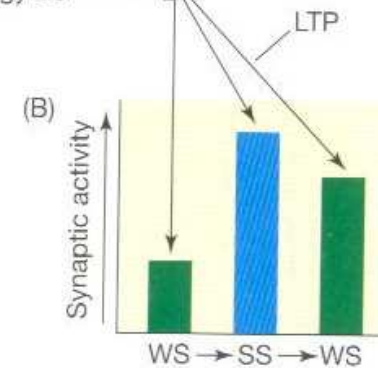


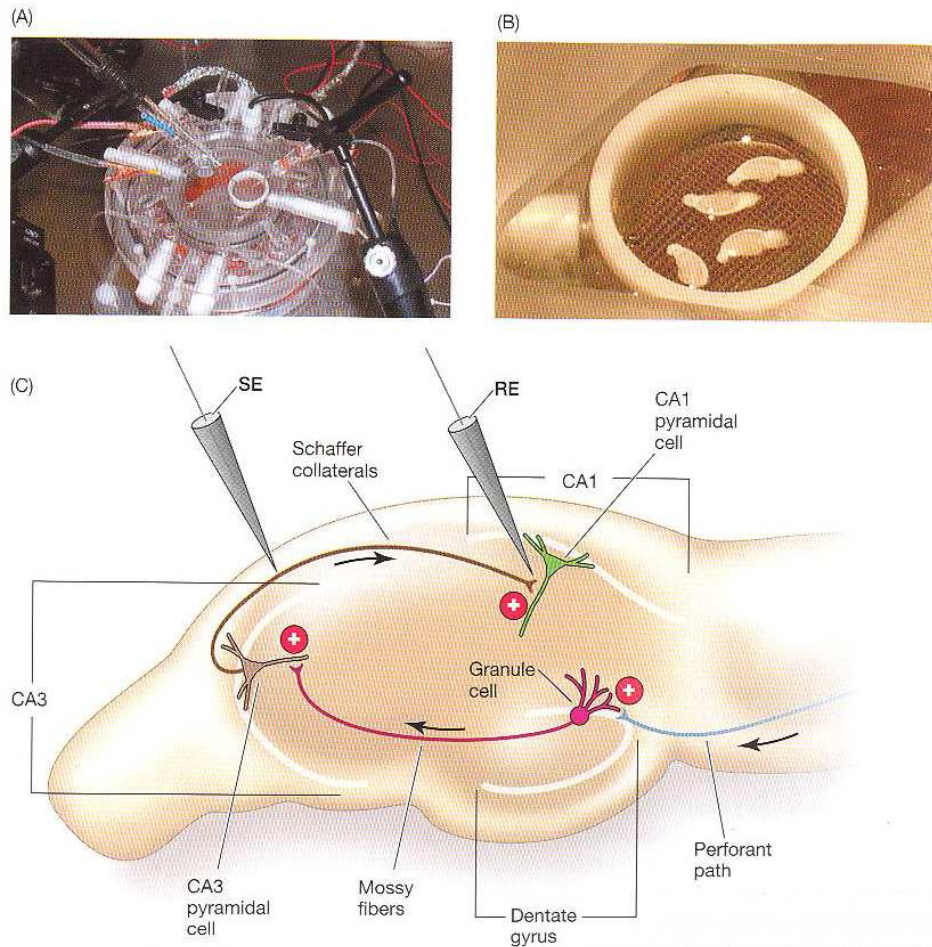
FIGURE 2.5

(A) Bliss and Lomo discovered LTP by stimulating (S) the perforant path and recording (R) in the dentate gyrus. (B) They first applied a weak stimulus (WS) to the perforant path and measured synaptic activity. They then applied a strong stimulus to the perforant path. It evoked more synaptic activity than the initial weak stimulus. In addition, however, the strong stimulus (SS) produced an enduring increase in the synaptic response to the WS. This enhanced response is called long-term potentiation (LTP). SE = stimulating electrode; RE = recording electrode.



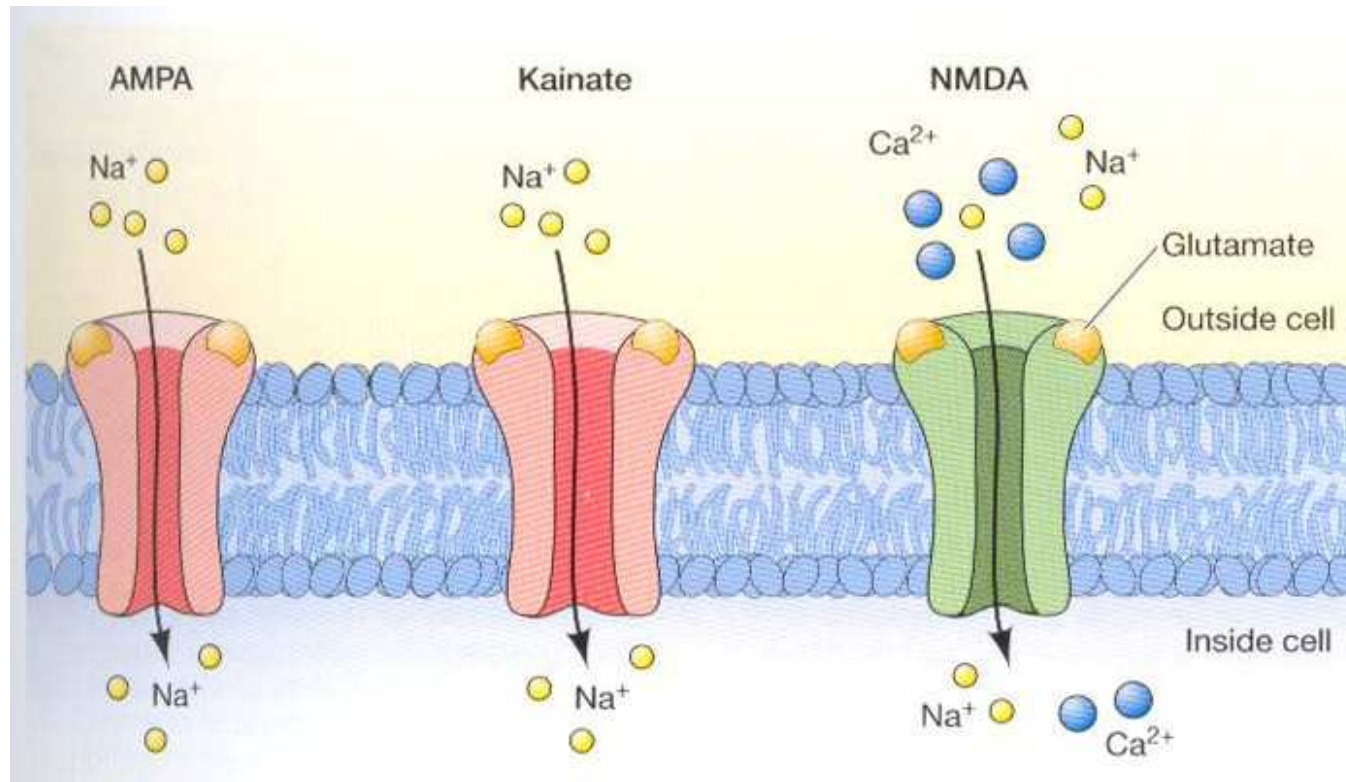
LTP

- pokusy dělány původně na živých zvířatech ale lze i in vitro
- na Schafferových kolaterálách v hipokampu
- různé kombinace různě silných stimulů



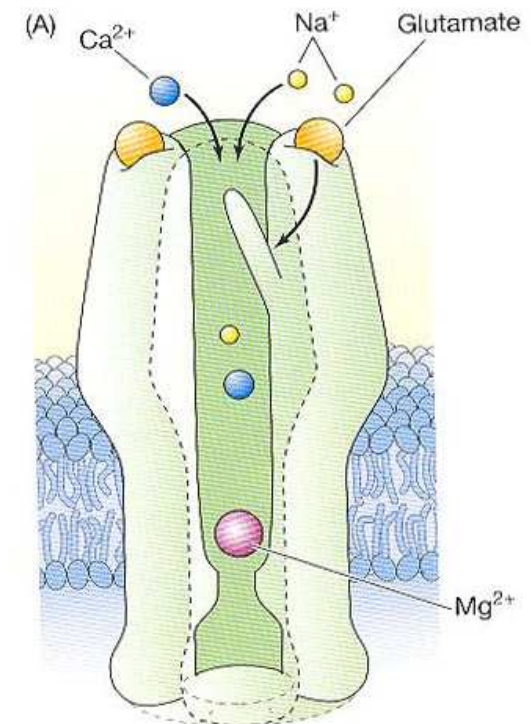
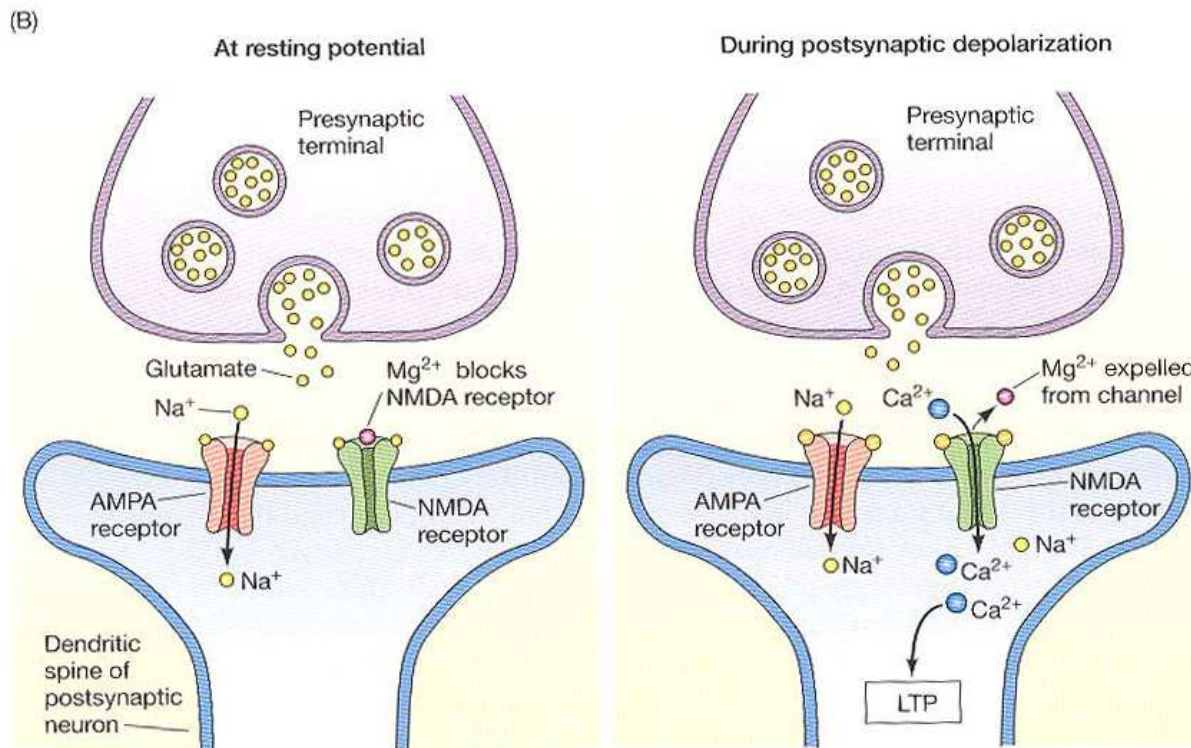
LTP

- neurotransmitter glutamát (hlavní excitační neurotransmitter v mozku)
- glutamátové receptory



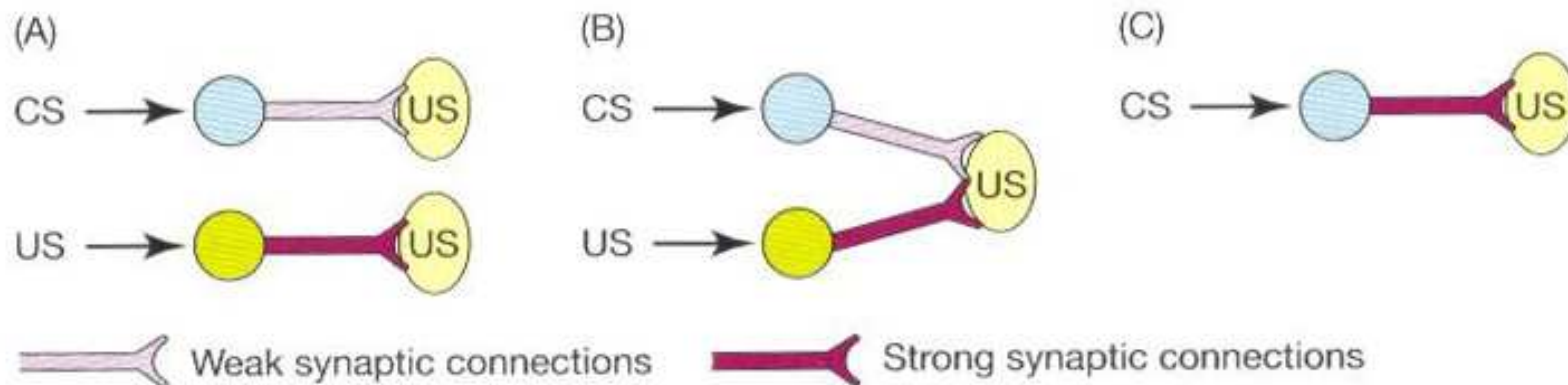
LTP

- NMDAR – studie s inhibitory – jejich fce důležitá pro vznik ale nikoli pro udržení LTP
- propouští Na^+ , ale při určitých podmínkách i Ca^{2+} ionty
 - vazebné místo pro glutamát i pro Mg^{2+} ionty (je v póru)
 - Mg^{2+} musí být odstraněn, aby prošel Ca^{2+}
 - Mg^{2+} odstraněn, když se naváže glutamát a když dojde k depolarizaci
 - k depolarizaci dojde díky AMPA-glutamátovým receptorům



LTP

- asociativní učení (Pavlovovské reflexy)
- dva nezávislé inputy blízko sebe (časově) – opakovaně – pak i CS vyvolá reakci
- asociativita – sousední synapse silně stimulované – “asociativní” depolarizace
- CS – glutamát na NMDAR
- US – depolarizace membrány – otevření NMDAR pro CS
 - silný podnět umožní reakci na slabý podnět



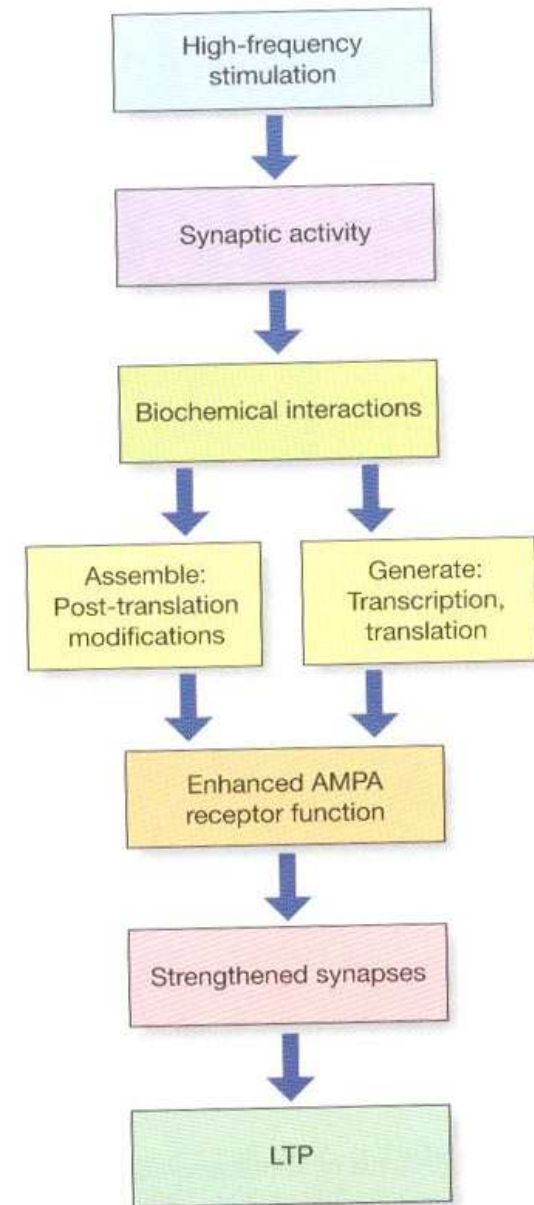
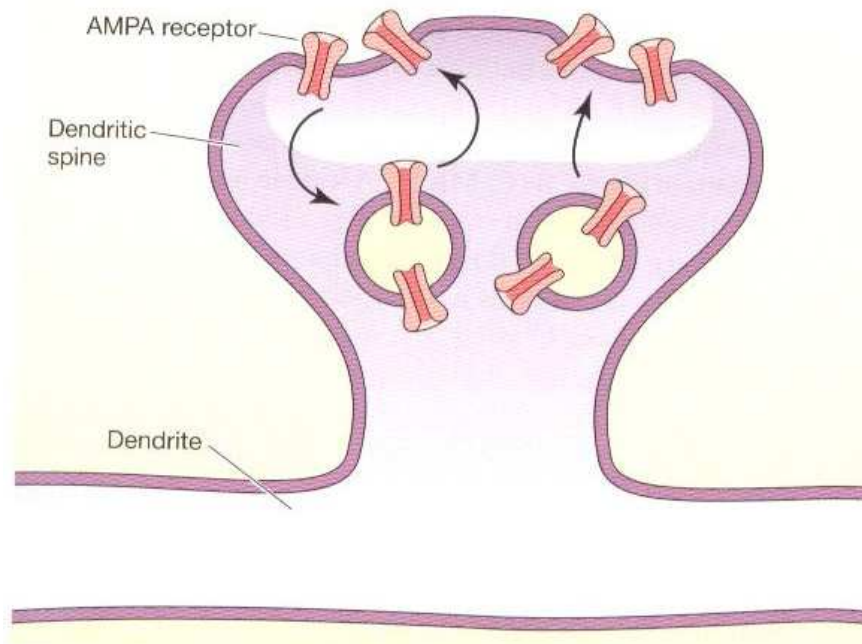
LTP

Ca²⁺ influx je klíčový pro vznik LTP – funguje jako druhotný přenašeč – posttranslační modifikace

- transkripce, translace

- zvýšená funkce AMPAR – jejich vyšší počet

- tiché synapse nemusí mít AMPAR

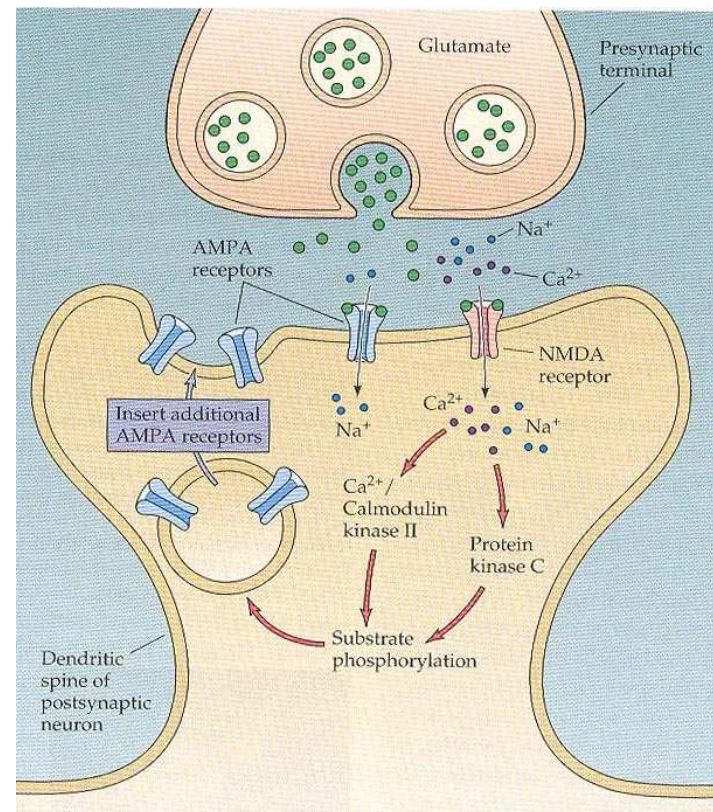


LTP

Ca²⁺ – váže na kalmodulin – aktivace CaMKII

CaMKII – hodně v PSD zóně, inhibice – zablokování LTP

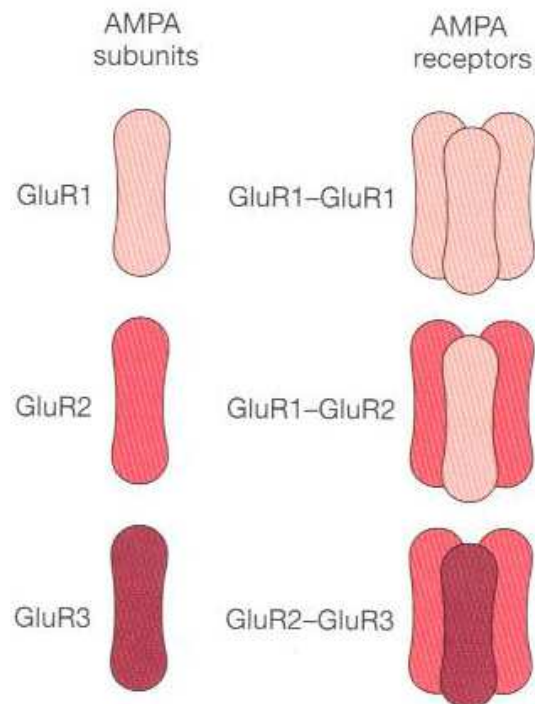
- regulace aktivity i transportu AMPA receptorů
- důležitá pro indukci i udržení LTP (studie s inhibitory)
- schopnost autoaktivace
- v LTP i další kinazy – PKA, PKC ...



LTP

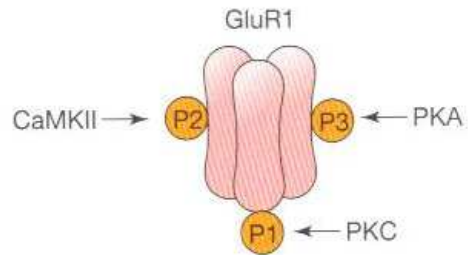
AMPA – různá kombinace podjednotek GluR1 až 4

- GluR1 hodně v LTP – fosforylována CamKII,
 - vyšší propustnost pro Ca^{2+} ionty
- GluR2 – naopak snižuje aktivitu GluR1
- v klidu v hipokampu – AMPAR hlavně z GluR2 a 3
- po synaptické stimulaci vedoucí k LTP – hodně AMPAR bez GluR2



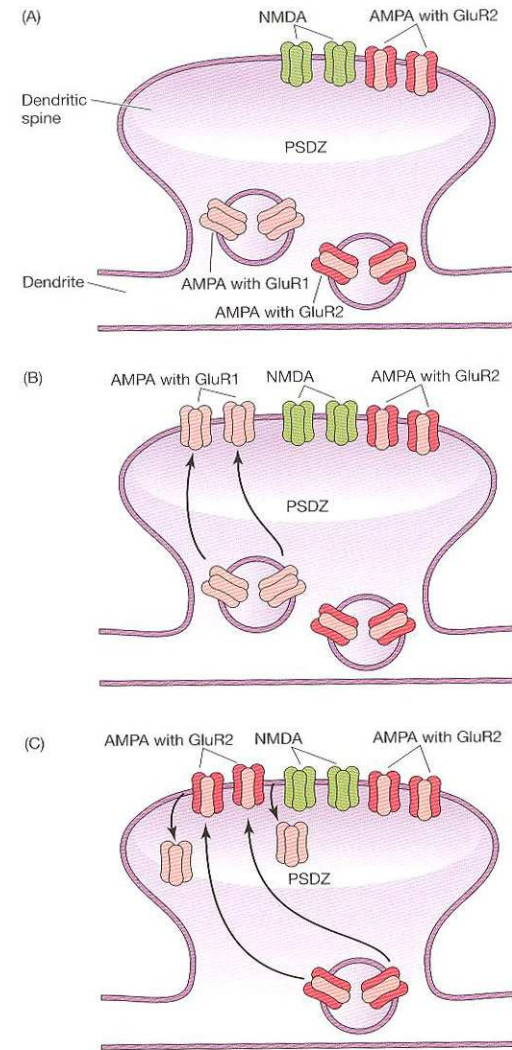
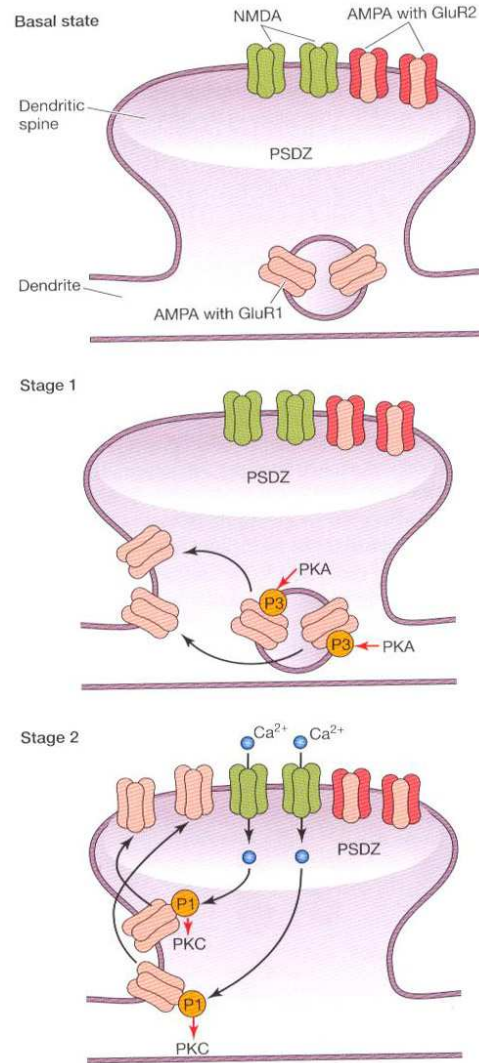
LTP

Fosforylace GluR1



Regulatory function

- P1** Ser 818 anchors GluR1 to the PSDZ
- P2** Ser 831 changes GluR1 channel conductance
- P3** Ser 845 traffics GluR1 to extrasynaptic region



– aktivace PKA – AMPAR inzerce do extrasynaptického prostoru, následně Ca^{2+} z NMDAR – aktivace PKC a AMPAR do PSD zóny, GluR1 AMPAR v LTP po čase nahrazeny GluR2 AMPAR, ale jejich počet v PSD zóně je mnohem větší než před LTP stimulaci

LTP

LTP – trvání závisí na parametrech stimulu

slabý stimulus – krátkodobá LTP (hodiny) (S-LTP)

silný stimulus – dlouhodobá LTP (dny až měsíce) (L-LTP)

S-LTP – postranlační modifikace (nikoli produkce nových proteinů)

L-LTP – hypotéza genomové signalizace

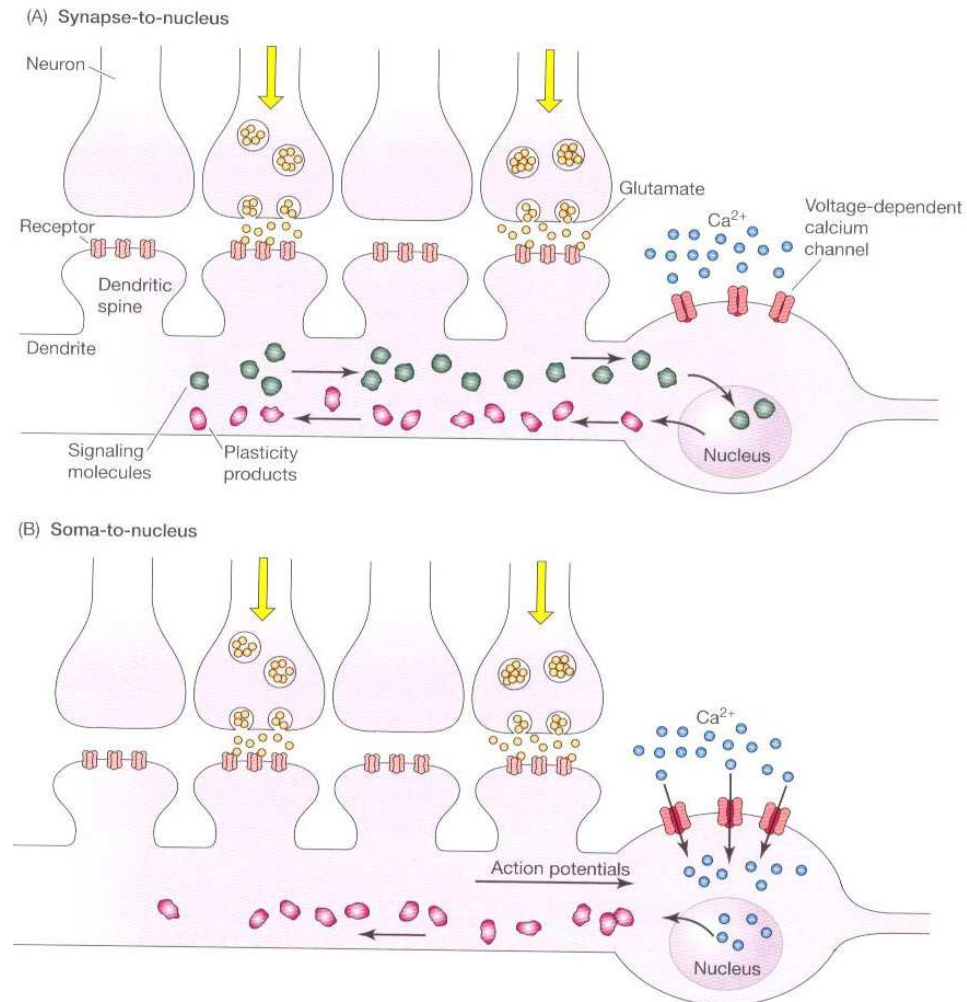
(stimul – signalizace – transkripce – preteosyntéza – L-LTP)

LTP

CREB – TF – KO myš – ne L-LTP (ale ano S-LTP)

drozofila s mutovaným CREB – poruchy paměti

CREB – aktivace fosforylací – celá řada signálních drah vede k této fosforylaci

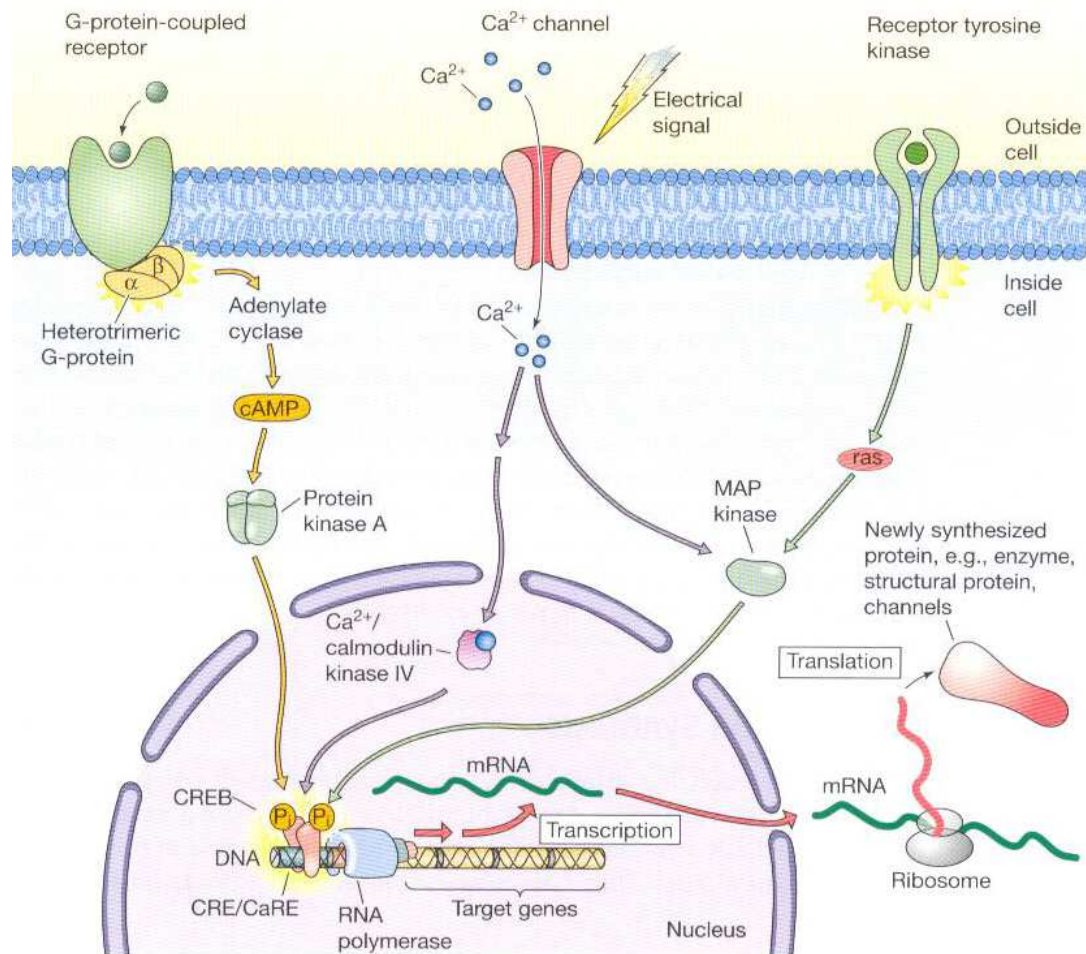


LTP

inhibitory PKA a ERK – blokují L-LTP

ERK aktivován neurotrofními faktory přes RTK

CaMKIV



LTP

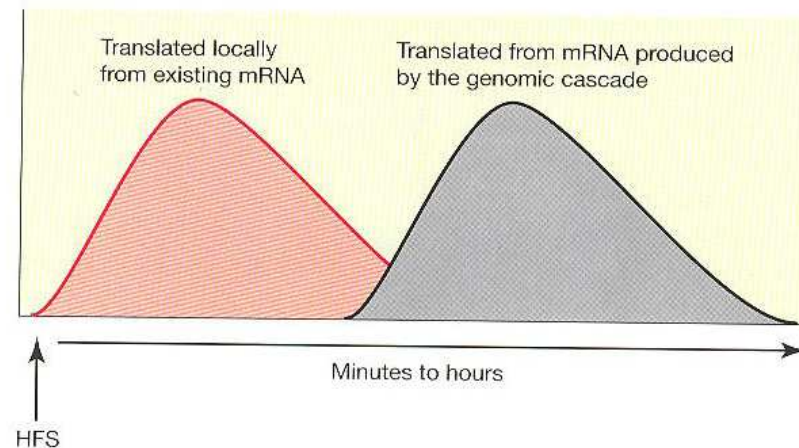
L-LTP – je potřeba transkripce a translace

- nicméně translace prakticky ihned po indukci L-LTP
- mRNA už tam musí být přítomna
- prvotní translace probíhá lokálně v dendritech - je tam ER, Golgi, mRNA

– inhibitory proteosyntézy jen do somatu – pořád dochází k indukci LTP (měřeno elektrodami na preparovaných Schafferových kolaterálách), pokud inhibitor do dendritu – inhibice indukce L-LTP

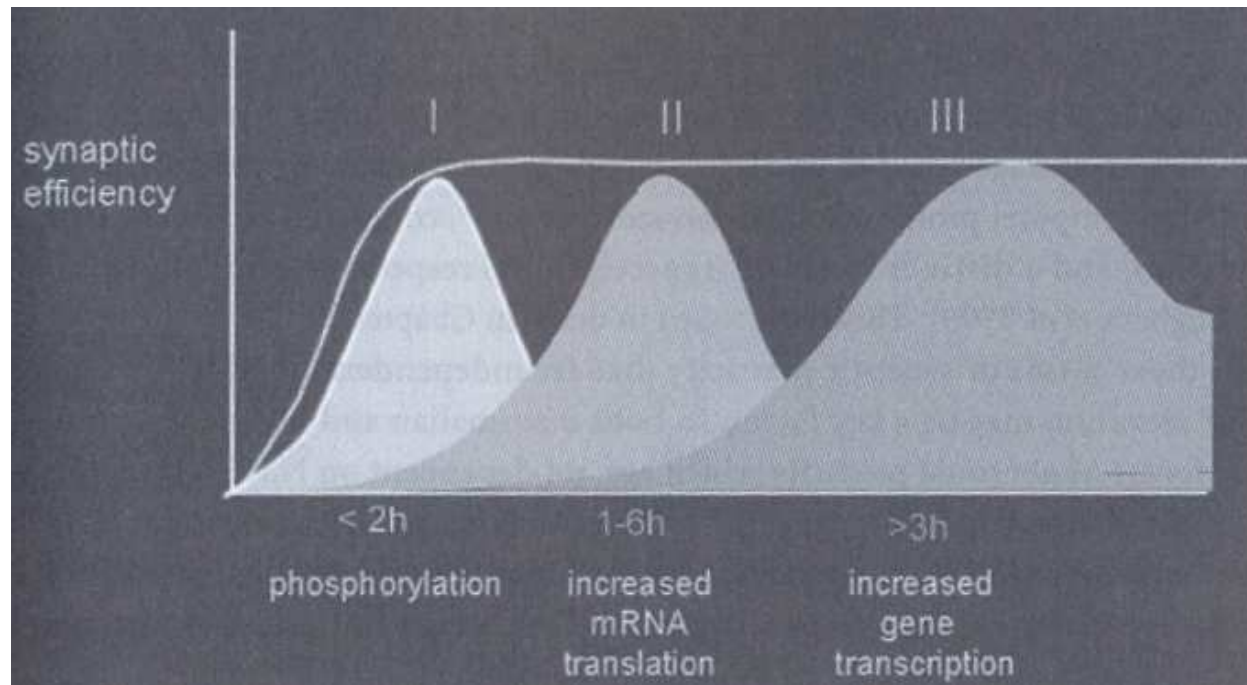
Genomická signální kaskáda – nové proteiny až za 30 – 40 minut

Lokální proteosyntéza – nové proteiny během minut



Synaptická plasticita

časové fáze



Synaptická plasticita

- molekuly uplatňující se v ranné fázi LTP

Proteinkinázy

PKA, PKG, ERK, PKC, CamKII
tyrozin-kinázy – src, fyn, pyk2

– jejich inhibitory prevence LTP
- KO myši rovněž poruchy LTP

- receptory pro neurotransmitery - fosforylace – změna účinnosti, internalizace, receptor recruitment na membránu

- fosforylace cytoskeletu – změny morfologie – změny architektury synapsí

Nitrosylace

Glykosylace

LTP se účastní také presynaptický terminál

– zvýšené uvolňování neurotransmiterů ← uvolnění retrográdního přenašeče z postsynaptického terminálu (oxid dusnatý, kyselina arachidonová) → fosforylace proteinů v presynaptickém terminálu

Synaptická plasticita

Fáze II

- syntéza nových proteinů - zvýšená translace
- zvýšená stabilita mRNA - CamKIIalpha v LTP

CamKIIalpha mRNA nejen v těle neuronů ale i v dendritech (lokálně zvýšená stabilita?)

Fáze III

- zvýšená transkripce, geny ranné a pozdní fáze, role transkripčních faktorů

Synaptická plasticita – fáze III

- geny ranné fáze – zvýšená transkripce 15-45 minut po stimulu
 - jejich syntéza nezávisí na syntéze jiného proteinu

Transkripční faktory

- bZIP family (leucin zip) – fos, jun, CREB, C/EBP
- zinc-finger proteiny – zif/268, NGF-IA, Krox24
- Rel proteiny - NFkB

- CREB – KO myš – nemá pozdní fázi LTP - problémy s učením
- zif/268 – KO myš – nemá pozdní fázi LTP - problémy s učením

Ostatní

- - růstový faktor beta-activin, tPA, cox2

- tPA KO myši – deficit v indukci LTP v některých regionech hipokampu

Synaptická plasticita – fáze III

geny pozdní fáze – zvýšená transkripce 2-3 hodiny po stimulu
– nárůst patrný i po 2 dnech

- vesicle associated proteins – syntaxin, synapsin
 - receptory neurotransmitterů – NMDA, mGluR5
 - růstové faktory – BDNF, IGF-1
 - proteinové kinázy – ERK2, PKC
 - proteázy a jejich inhibitory
 - adhezivní molekuly
 - regulátory cytoskeletu
- } morfologická remodelace synapsí

LTP

Jaké mRNA v dendritech translatovány:

– CaMKII, , GluR1 a GluR2, eukaryotický elongační faktor 1A ...

Klíčová otázka – neuron – více synapsí – některé aktivní a některé ne – jak zajištěno že mRNA (protein) dopravena k té aktivní synapsi

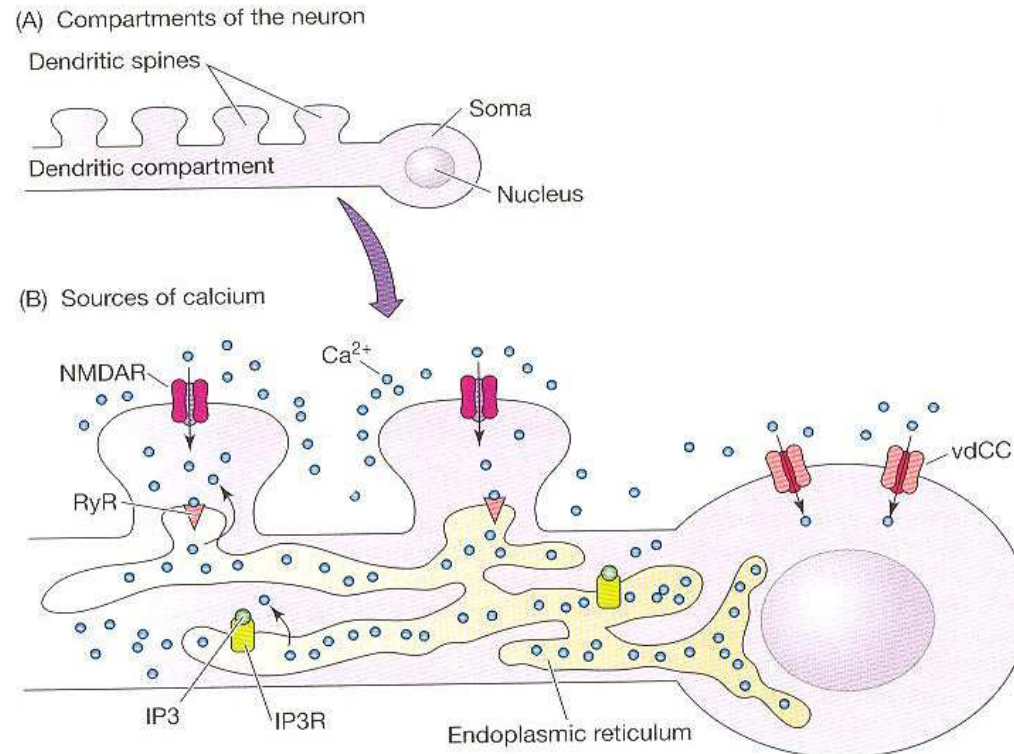
Synaptic tagging hypothesis – po stimulaci synapse – generován tag, který označí aktivní synapsi, ke které je potřeba dodat materiál (ten tag nejspíš lokálně syntetizovaný protein (skupina proteinů))

Možné tagy/signalizace – profilin, CamKII, Homer 1a, PAK, ERK1/2

– důležitý aktinový cytoskelet a vazba na něj

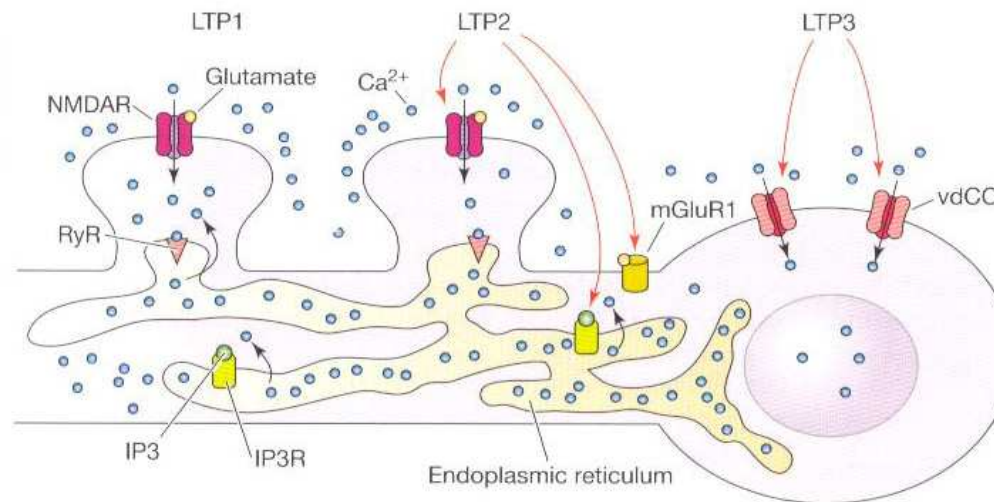
Ca²⁺ v LTP

- nárůst Ca²⁺ iontů v cytoplazmě je klíčový
 - zdroje Ca²⁺ - extracelulární
 - intracelulární (ER – rychle uvolnění a načerpání Ca²⁺)
 - IP3R (aktivovány IP3 – např po aktivaci mGluR1)
 - RyR receptory (regulace influxem Ca²⁺)



Ca²⁺ v LTP

na indukci LTP se mohou podílet všechny 3 možné zdroje Ca²⁺ (RyR, IP3R, vdCC) - každý indukován jiným signálem



IP3R i v dendritech, vdCC a RYR asi spíš fungují v somatu

- agonista IP3R – zesílení LTP, indukce lokální proteosyntézy v dendritech,

- influx Ca²⁺ z NMDAR je důležitý, ale sám nestačí pro indukci LTP (nutné i jiné zdroje Ca²⁺)

LTP a morfologie synapsí

LTP – změna struktury (morfologie) synapsí

Synapse – mnoho tvarů a velikostí

Obvykle – malé synapse – dynamičnost

- velké synapse – stabilnější

- velikost tedy ukazatelem stability synapse

Tvar synapsí - aktinový cytoskelet – regulace během LTP

Glutamát - NMDAR – zvětšení objemu synapse a přidání AMPAR

(nikoli NMDAR)

čím větší synapse v LTP – tím více AMPAR (korelace s NMDAR není)

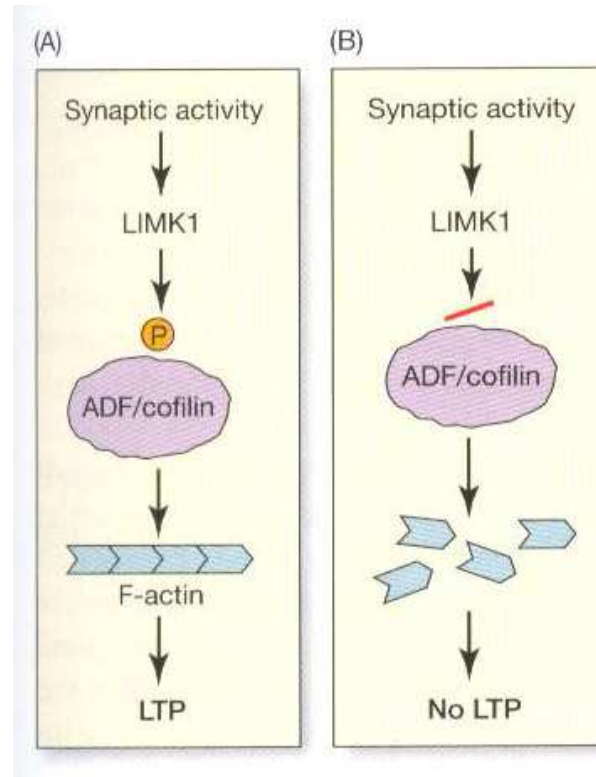
Aktin – lešení pro proteiny, transport, morfologie, internalizace AMPAR ...

- inhibitory polymerizace aktinu – inhibice LTP

- LTP – více F-aktinu (polymerizovaného aktinu)

LTP a morfologie synapsí

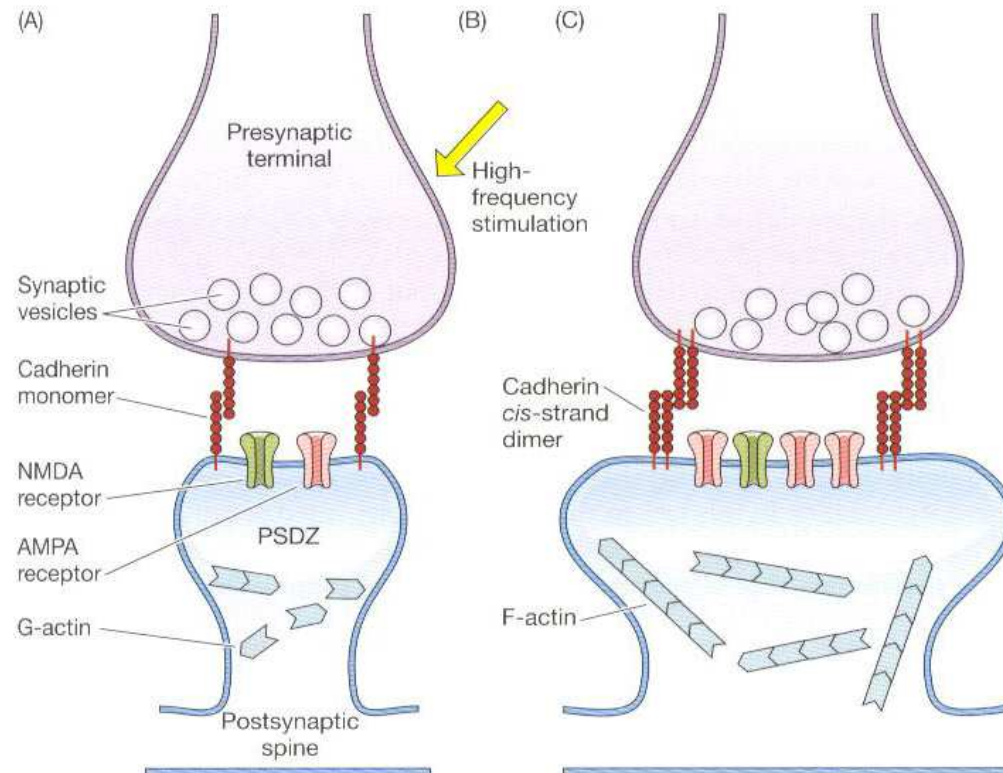
ADF/cofilin – buněčný regulátor polymerizace aktinu – role v LTP



LTP a morfologie synapsí

Kadheriny – důležité pro udržení struktury synapse (pre a postsynaptická buňka)

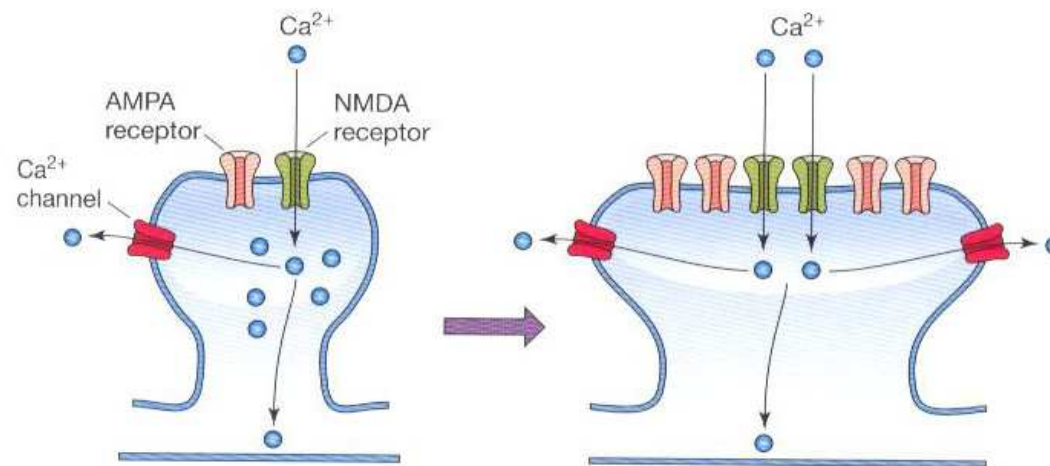
- neurální kadheriny – Ca^{2+} dependentní cell-adhesion molekuly
- monomery – slabá adheze, dimery – silná adheze
- stimulace LTP – dimerizace kadherinu (blokována inhibicí NMDAR)



LTP stabilita

Paměť – synaptic plasticity hypothesis – synapse jsou modifikovatelné, ale musí být i stabilní (dlouhodobá paměť)

Stabilita velké synapse po LTP – nepřibude-li NMDAR ale jen AMPA – pak do stejné (ale mnohem větší synapse) je stejný influx Ca^{2+} a ten už u mnohem větší synapsi nemusí stačit na další aktivaci plastických změn synapse – což odpovídá pozorování, že větší synapse jsou stabilnější



Paměť a LTP

- Ale pochopitelně – LTP ke skutečné situaci v mozku a ukládání paměti může mít daleko – nicméně změny synapsí se dosud jeví jako nejpravděpodobnější hypotéza
- Paměť – všechny testy – subjekt je vystaven nějaké zkušenosti - a pokud dojde k vytvoření paměťové stopy – následuje změna chování (což je trochu zjednodušení skutečnosti - roli totiž hraje celá řada faktorů - chuť zúčastnit se testu, pozornost, schopnost vnímání)
- Možnosti na úrovni CNS – poškození (vypnutí) určité části mozku (elektroda do této části mozku), ovlivnění určité části mozku látkou (místo elektrody kanyla), genetické inženýrství
- Problém – poškodím-li (vypnu-li) určitou část mozku a pozoruji neschopnost se učit – může to být i tím že poruším motivaci, pozornost, schopnost vnímat podněty, motorické schopnosti ...

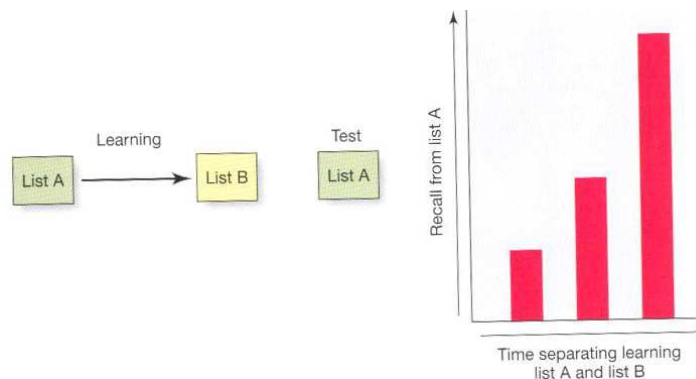
Paměť a LTP

Paměť – krátkodobá, dlouhodobá

- retrográdní amnézie – úder do hlavy – nepamatujete si co se stalo krátce před úderem, ale to co se stalo dříve si pamatujete
- hypotéza – to co se stalo těsně předtím – paměť je ještě v aktivním stavu zatímco ta dřívější událost už je v neaktivním stavu

Stabilizace paměti – konsolidace paměti

– paměť je ze začátku méně odolná k narušení a potřebuje být stabilizována



Ztráta paměti – porucha v ukládání paměťové stopy, porucha v jejím zpřístupnění
– ta druhá možnost opět komplikuje pokusy s učením u zvířat (těžko ji lze nějak v pokusech vyloučit)

Testování učení

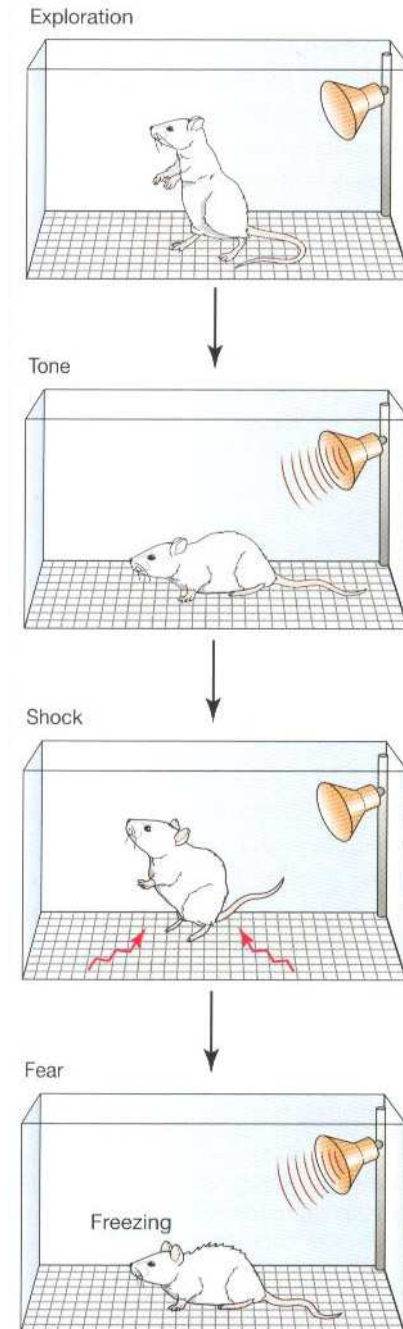
Myš – 3 základní testy

Inhibitory avoidance conditioning

– myš do světlé části boxu, má tendenci přesunout se do tmavé části boxu (dostane-li ale po přesunu lehký elektrický šok - po následném umístění do světlé části se doba než se rozhodne přesunout do tmavé části prodlouží

Fear conditioning

Spatial learning in a water–escape test



Glutamátové receptory a paměť

NMDAR

- využití antagonistů – NMDAR v hipokampu potřeba pro paměť ve spatial learning testu
 - geneticky upravené – NMDAR – ze 4 podjednotek – musí tam být NR1 i NR2 podjednotky
 - KO NR1 myši v CA1 oblasti hipokampu - ve všech 3 typech testů poruchy
 - s NR2B podjednotkou lepší indukce LTP než s NR2A (různé podmínky pro otevření kanálu)
 - myši s overexpresí NR2B v hipokampu – zesílení paměti ve všech 3 testech (Doogie mice)
- kanárci – sezónní variace v kompozici NMDAR receptorů (song learning na jaře – více NR2B v některých oblastech mozku důležitých pro učení toho zpěvu)
- nicméně – řada studií, kde paměť i za silné inhibice NMDAR – existují i jiné dráhy

Glutamátové receptory a paměť

AMPAR

- infúze antagonistů AMPAR do oblasti kortexu v sousedství hipokampu – inhibice zapamatování v mnoha testech
- fear memories – více mGluR1 v amygdale
 - prevence mGluR1 transportu (DN receptor) – porucha fear conditioning
- kandidát pro vývoj léků pro posílení paměti – ampakiny

Ampakiny – prochází blood-brain bariérou, vazba na AMPAR, po aktivaci receptoru glutamátem prodlouží dobu otevření kanálu (Na^+) – zvýšení pravděpodobnosti depolarizace – zvýšení pravděpodobnosti aktivace NMDAR – řada studií prokazuje pozitivní účinek ampakinů na zlepšení paměti

Využití antagonistů AMPAR a NMDAR do hipokampu – v některých testech - oba receptory potřebné pro vytvoření paměti, ale pouze AMPAR i pro její vyvolání

CaMKII a paměť

KO myš – ne indukce LTP, špatné výsledky v spatial memory testu

Autofosforylace – zesílení synapse, myši s mutací – nemožnost autofosforylace – poruchy LTP a poruchy spatial memory testu (nicméně měly problémy se vůbec naučit plavat k té platformě) – možná nejen porucha paměti ale i porucha nějakých senzorních funkcí

- tyto mutantní myši - porucha v one-trial inhibitory avoidance learning, ale už nikoli pokud se to učení provedlo několikrát – možná tedy autofosforylace CaMKII důležitá pro rychlou paměť

CaMKII do hipokampu virovými vektory – malé zlepšení ve spatial learning testu

Fear conditioning – více fosforylované CaMKII v amygdale, inhibitor aktivace CaMKII – inhibice fear conditioning

Konsolidace paměti

– translace a transkripce

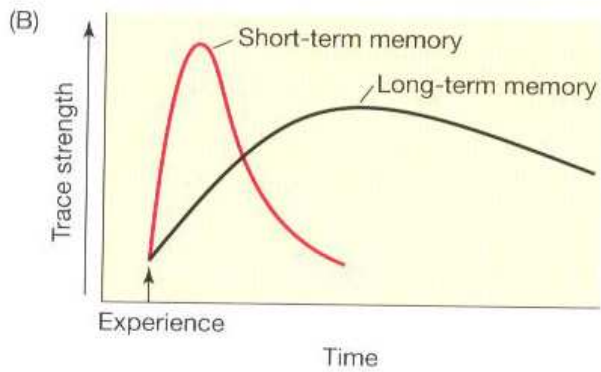
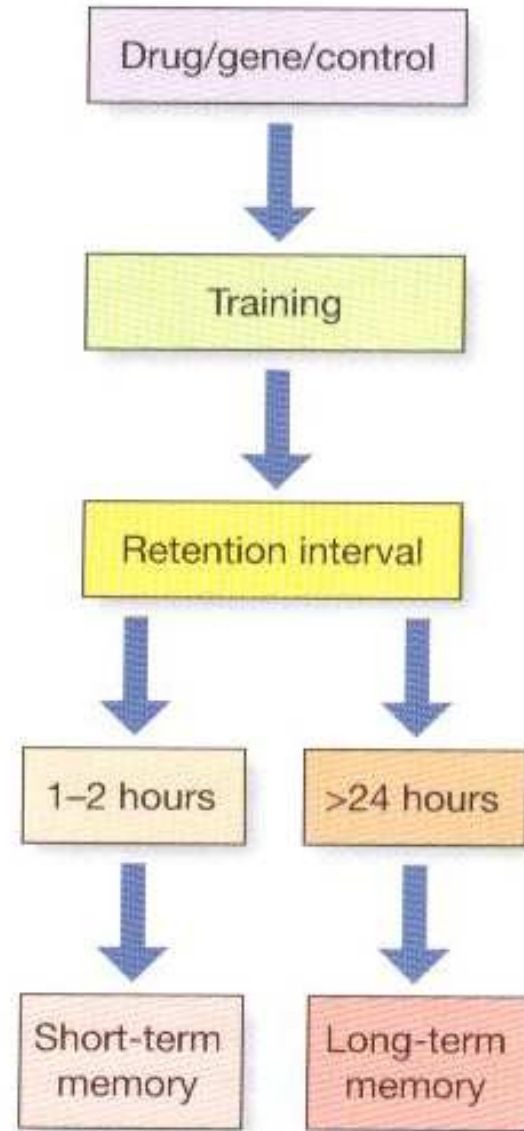
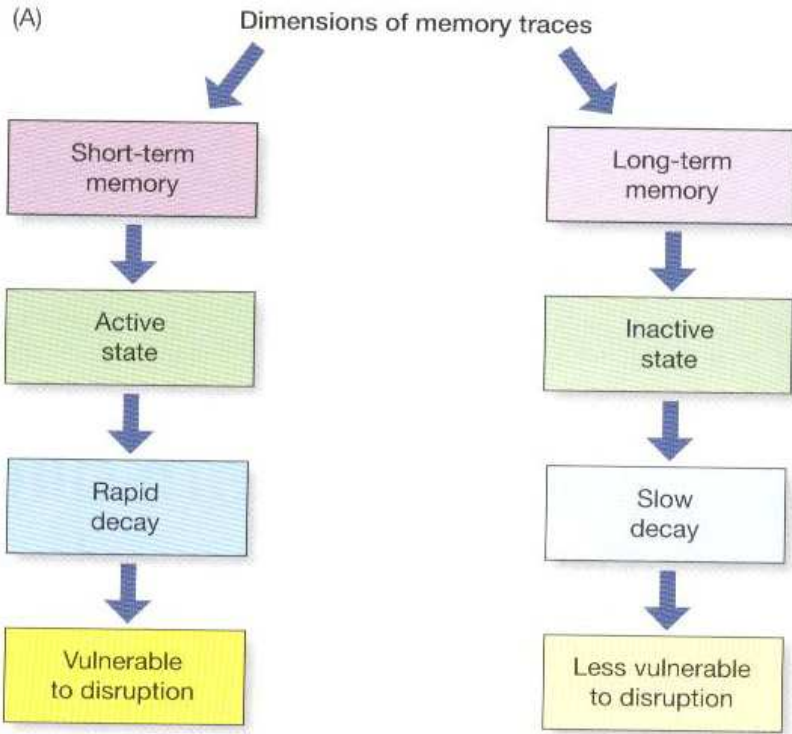
Short term memory – rychle se vytvoří, rychle může zmizet, náchylná k narušení

Long-term memory – potřebuje čas vytvoření, pomaleji mizí, méně náchylná k narušení

Důležitý parametr – čas mezi učením a pokusem

– je-li 1-2 hodiny (short-term memory)

- je-li 24 hodin (long-term memory)



Long-term memory

Transkripce

- inhibitory transkripce – inhibice long-term memory (aplysia, Drosophila, myš)
- CREB – KO myši – normální fear conditioning je-li čas 1 hodina (retention interval), ale poruchy když je čas delší (podobně i u dalších 2 testů) – nicméně i studie kde tomu tak není (jiná dráha aktivovaná u těchto KO myší ???)
- CREB – antisense oligonukleotidy do hipokampu před učením (spatial learning)
– porucha dlouhodobé paměti
- Fear conditioning a inhibitory avoidance training – aktivace CREBem-regulované transkripce v hipokampu a amygdale (řízeno PKA a MAPK – jejich inhibitory – porucha long-term memory a aktivace CREB)
- Gen Arc – immediate early gen, rychlá transkripce, když myš prozkoumává nové prostředí (i spatial learning test), inhibice tohoto genu (poruchy spatial learning testu), lokalizace v dendritických synapsích se synaptickou aktivitou, důležitý pro konsolidaci nikoli tvorbu paměti, regulátor aktinového cytoskeletu

Long-term memory

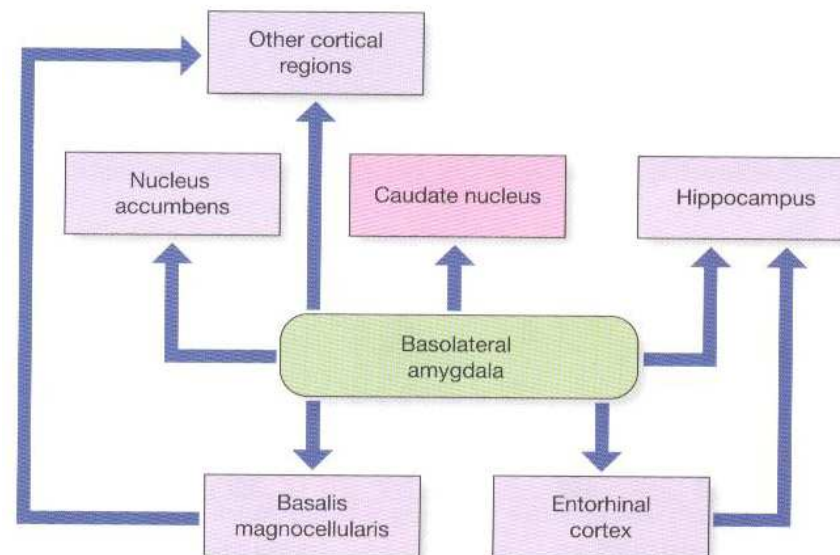
Translace

- Inhibitory translace – inhibice long-term memory (ale ne short-term memory)
– ale – mnohé z těchto inhibitorů jsou toxické nebo ovlivňují celou řadu funkcí neuronů (množství neurotransmiterů ...) – syntéza proteinů tedy ale není potřeba pro short-term memory

Modulace paměti hormony

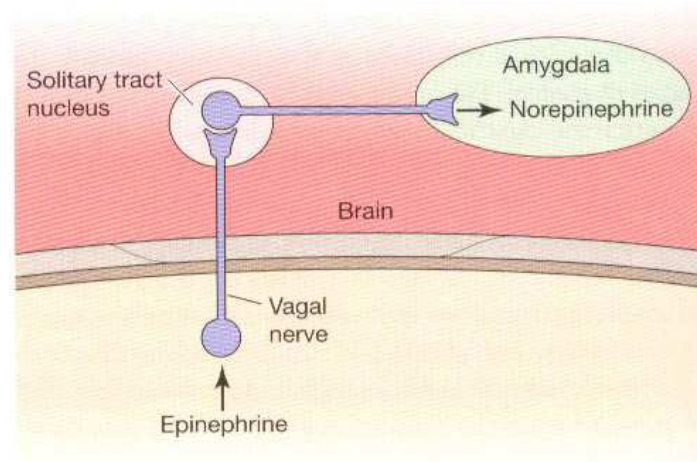
Synapse, které ukládají paměť mohou být ovlivněny např. hormony

- paměťové modulátory – jejich vliv obvykle těsně po nebo během učení (např. leknu se chřestýše – adrenalin do oběhu – dlouho si to budu pamatovat)
- promítání obrázků lidem (zároveň některým adrenalin a jiným ne) – ty s adrenalinem si lépe pamatují
- různé oblasti mozku tak mohou ovlivňovat ukládání informací v jiných oblastech mozku (taková regulační funkce prokázána pro amygdalu) – do amygdaly agonisté nebo antagonisté adrenalinu – vliv na paměť uloženou v jiných oblastech mozku



Modulace paměti hormony

Adrenalin z krve neprochází blood-brain bariéru – signalizace do amygdaly přes nervus vagus



Adrenalin ovlivňuje transport AMPA receptorů v hipokampu

- modulační funkci i jiné hormony – Glukokortikoidy (kortikosteron) – taky vliv přes amygdalu

Aktivita amygdaly – ovlivňuje transkripci a translaci v jiných oblastech mozku, kde se ukládá paměť (Arc protein v hipokampu)

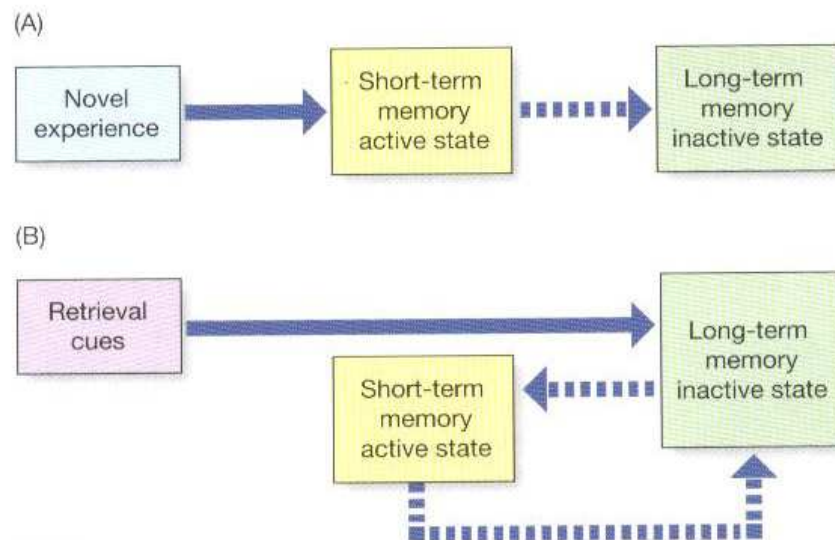
„Zapomínání“

Bezprostředně po vzniku paměti – ještě nekonsolidovaná a náchylná k narušení, s časem stoupá její stabilita

nicméně - vyvolání paměti může vést opět ke zvýšení její citlivosti k narušení

Spatial learning test – druhý den antagonistu NMDAR těsně poté, co znovu proveden spatial learning test – další den problém se spatial learning testem (místo NMDAR antagonistu i inhibitory translace,)

2 teorie – active trace theory



„Zapomínání“

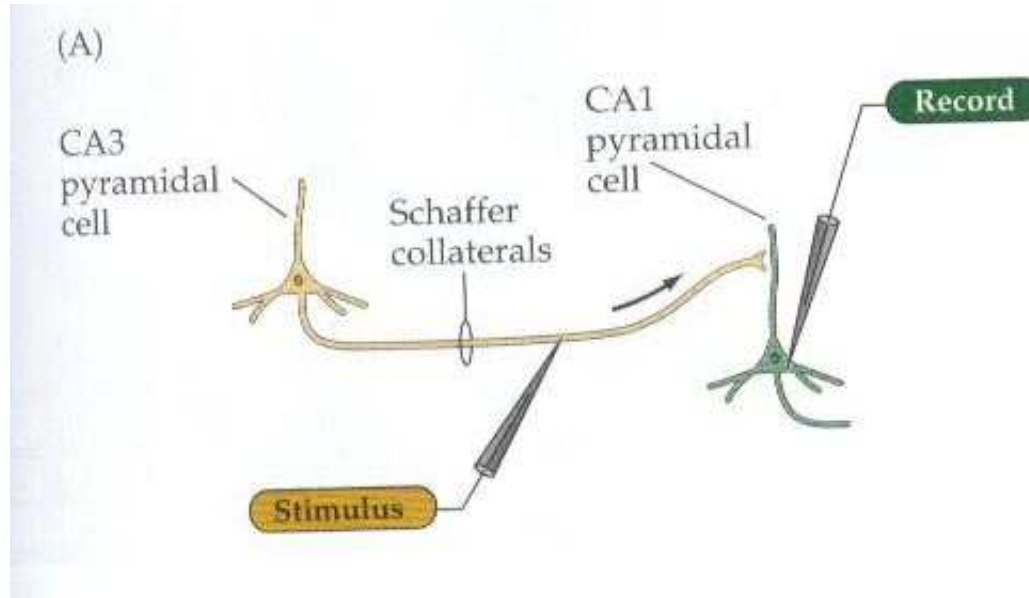
- reconsolidation theory

	Active trace theory	Reconsolidated theory
Memory retrieval	Makes the trace vulnerable to amnestic agents	A. Initiates processes that degrade the trace B. Initiates a new round of protein synthesis that saves the trace from degradation
Anisomycin	Causes amnesia when the memory trace is in an active state	Blocks protein synthesis needed to rebuild the trace. It does not cause amnesia; it reveals the amnesia produced by retrieval.

- Možné využití– drug addiction – i po vyléčení, když se dostanou zpět do stejného prostředí – často relaps – pokud by se vymazala paměťová stopa na prostředí – ne relaps (nadějně pokusy na myších), stejně tak i posttraumatické stresy by šlo odstranit během vyvolání traumatických vzpomínek)

LTD

- stejná dráha

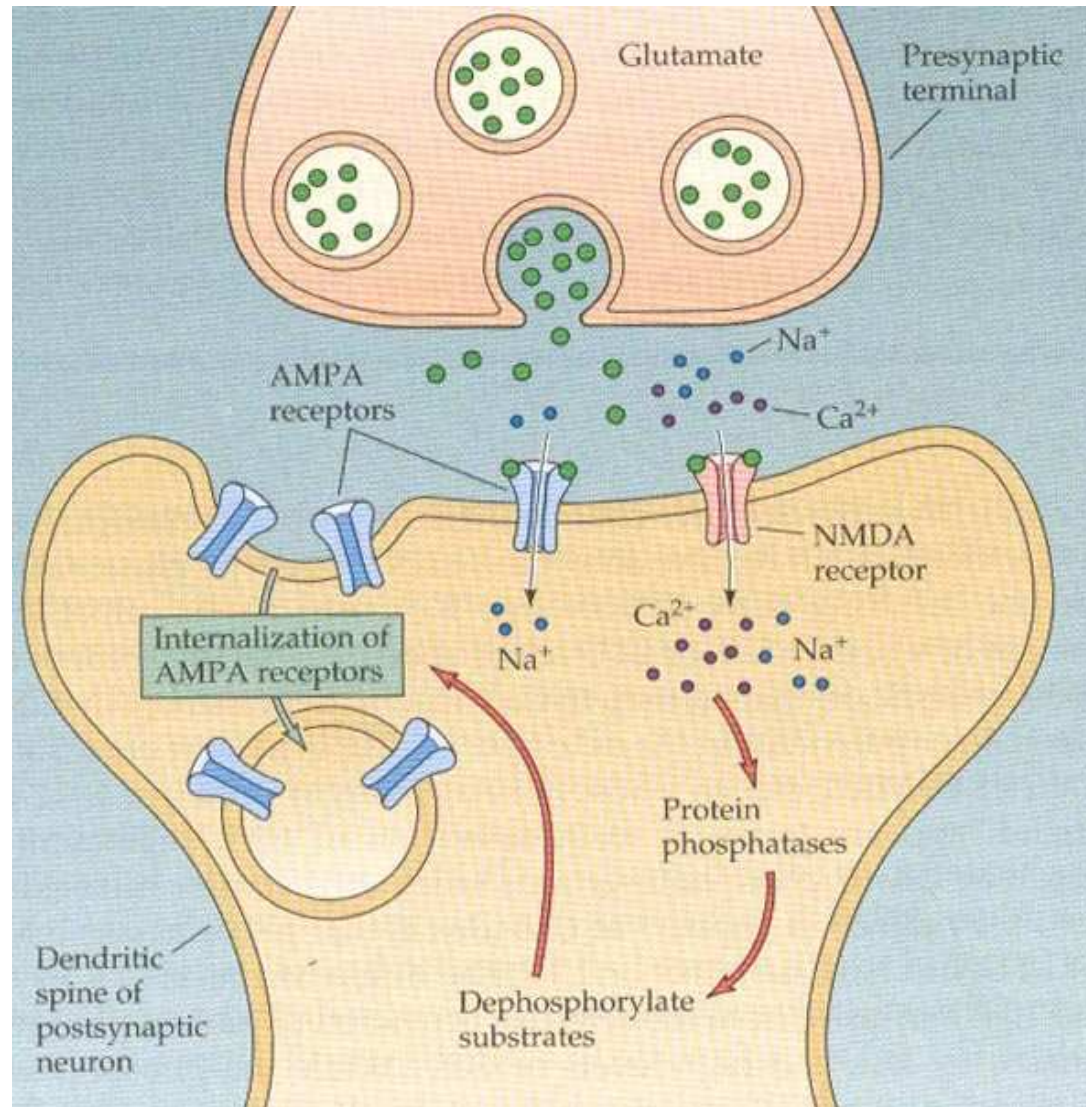


- stimulace Schafferových kolaterál 1Hz 10-15 minut

- rozdíl mezi LTP a LTD dán množstvím Ca^{2+} – malý nárůst Ca^{2+} – LTD

- větší nárůst Ca^{2+} – LTP

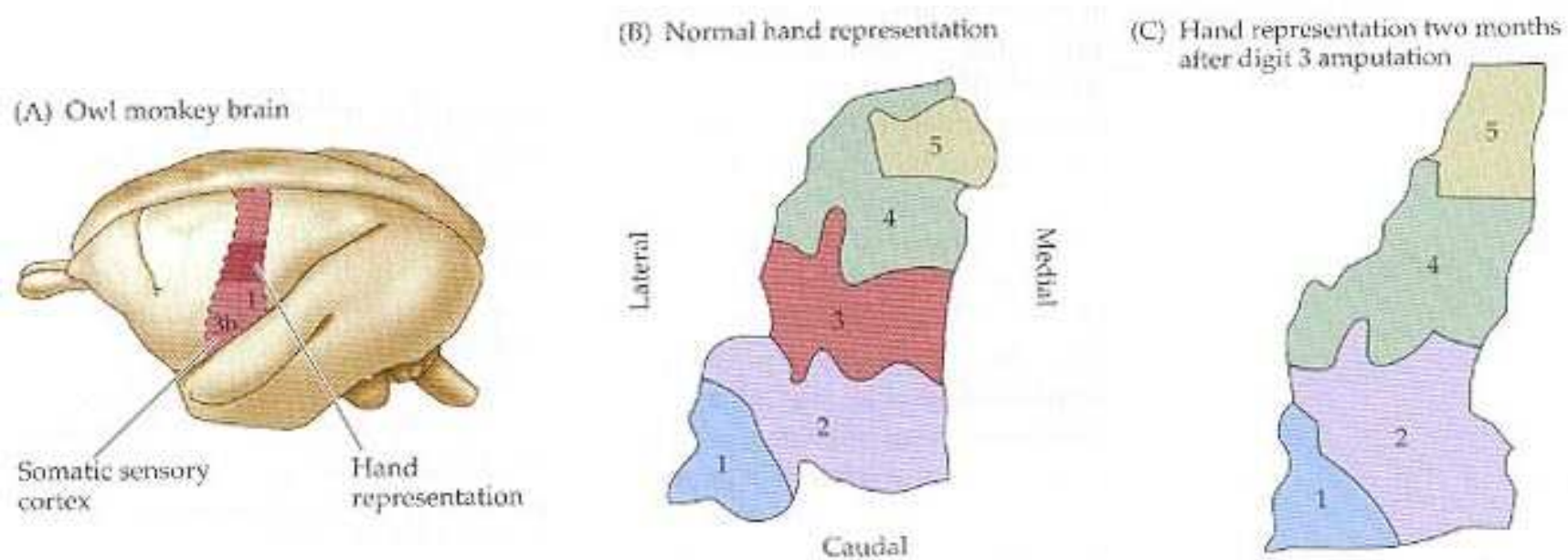
LTD



- Inhibitory fosfatáz inhibujú vznik LTD

Synaptická plasticita – poškození NS

Reorganizace sensorických topografických map v kortexu primátů po ztrátě prstu (nebo jen přerušení nervu v prstu)



Synaptická plasticita – trénink

