# Univerzita Karlova v Praze

# Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

**katedra biologických a lékařských věd**


# Mechanismy učení a paměti

**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**


**HRADEC KRÁLOVÉ 2006** **STANISLAVA FABIÁNOVÁ**

Děkuji vedoucímu bakalářské práce Doc. MUDr. Josefu Herinkovi, DrSc. za cenné rady a připomínky, které mi při plnění zadané práce poskytl.

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně pod vedením pana Doc. MUDr. Josefa Herinka, DrSc. za použití literatury uvedené v závěru práce.

V Hradci Králové dne ..... .....

Stanislava Fabiánová

## Seznam zkratek

| | |
|---|---|
| LTP | dlouhotrvající potenciace |
| LTD | dlouhotrvající deprese |
| NMDA | excitační receptor N-methyl-D-aspartátové kyseliny glutamátového typu |
| AMPA | receptor aminopropionové kyseliny |
| NO | oxid dusnatý |
| cAMP | cyklický adenosin monofosfát |
| CaMKII | fosforylující enzym kalcium/kalmodulinkináza typu II |
| PAF | adhezivní molekula imunoglobulinové rodiny |
| TF | transkripční faktor |
| CREB | konstitutivní transkripční faktor |
| CRE | DNA sekvence TGACGTCA, vazebné místo pro faktor CREB |
| MAPK | kaskáda aktivovaná receptory pro růstové faktory |
| GABA | kyselina gamaaminomáselná |

# Obsah

Seznam zkratek ..... 3
1. Úvod ..... 5
2. Rozdělení paměti ..... 7
2.1. Krátkodobá paměť ..... 7
2.2. Pracovní paměť ..... 7
2.3. Dlouhodobá paměť ..... 8
3. Neurobiologie paměti ..... 11
4. Úloha krátko- a dlouhodobé potenciace ..... 17
4.1. Typy synaptické plasticity: ..... 17
4.2. Buněčný mechanizmus LTP a LTD: ..... 18
4.3. Zdroje vápníku ..... 19
4.4. Molekulární mechanizmus zesílení a zeslabení synaptického přenosu ..... 20
4.5. Synaptická plasticita a glutamátové receptory ..... 20
4.6. Děje, které vedou ke změně intenzity spojení mezi neurony ..... 21
4.7. Transkripční faktory a geny časné odpovědi ..... 22
4.8. Přenos signálu od NMDA receptoru do buněčného jádra ..... 23
4.9. Některé způsoby aktivace MAPK ionty vápníku ..... 25
5. Přehled mediátorů paměti ..... 27
5.1. Kritéria pro identifikaci neuromediátorů ..... 27
5.2. Hlavní typy neuromediátorů v CNS ..... 28
5.3. Nejběžněji se vyskytující mediátory ..... 29
6. Závěr ..... 34
7. Souhrn ..... 35
8. Literatura ..... 36

# 1. Úvod

Učení a paměť mají podstatný význam v každodenním životě, jsou to složité děje probíhající v mozku. Naší identitu do značné míry utváří to, co jsme se naučili a co si pamatujeme. Proces učení se neúčastní pouze získávání dovedností a akademických vědomostí, ale podílí se také na sociálním a emocionálním vývoji a na vývoji osobnosti. Jakékoliv poškození je závažné jak pro postiženého jedince, tak pro jeho okolí. Schopnost učení a paměti je tedy jednou z nejdůležitějších kognitivních funkcí. Ještě v nedávné době byla paměť považována za jednotný systém. Jednotlivé typy paměti jsou však spojovány s různými oblastmi mozku, které spolu do jisté míry spolupracují. Předpokládá se koordinace mnoha různých oblastí mozku. Paměť i učení mohou být výrazně narušeny u některých psychických a neurologických onemocnění, ale jsou značně citlivé i na krátkodobé zásahy, jako např. na stres nebo jednorázové podání návykové látky.

Na procesu učení a paměti se podílí synaptická plasticita, kterou tvoří dlouhodobá potenciace a dlouhodobá deprese.

Podstatou neuroplastických dějů je modulace přenosu signálu na synapsích např. změny ve výdeji neuromediátorů a neuromomodulátorů, aktivaci receptorů na postsynaptické membráně, aktivitě enzymů, úpravě aktivity iontových kanálů. Nebo může být neuroplasticita podmíněna změnami vztahů mezi neurony, zejména přebudováním nebo vytvářením nových synapsí, vznikem či zánikem neuronů, růstem jejich výběžků a trnů. Tyto děje se následně promítají do změn funkčních parametrů synaptického přenosu. Projevy plasticity tedy mají podobný základ, bez ohledu na příčinu, která je vyvolala a na oblast CNS, ve které probíhají. Výsledné změny se pak mohou nacházet na úrovni komunikace mezi jednotlivými neurony (synaptická úroveň), v činnosti místních neuronálních okruhů (úroveň lokálních okruhů), nebo ve vztazích jednotlivých funkčních mozkových celků (multimodulární úroveň).

Plastické změny neuronálních systémů se uplatňují jak za fyziologických, tak i patologických situací a využívají obecných mechanizmů buněčné funkce.

Cílem bakalářské práce bylo sepsat přehled rozdělení jednotlivých typů učení a paměti, dále do jakých oblastí mozku jsou informace pro některé druhy paměti ukládány, vysvětlit princip, jakými mechanismy se paměť v mozku ukládá a na závěr

je uveden přehled některých neuromediátorů, které se podílí na molekulárním přenosu informací v nervovém systému.

# 2. Rozdělení paměti

Paměť je schopnost ukládat, uchovávat a vybavovat informace většinou osvojené učením. V současnosti je paměť chápána jako soubor „modulů“ neboli rozličných funkčních systémů, které spolu vzájemně spolupracují a jsou vázány na různé části mozku. Poškození jednoho modulu se nemusí projevit poškozením jiných modulů. [1] Učení je vytváření dlouhodobé pamětní stopy opakovanou prezentací podnětů. [2]

Proces tvorby paměti se skládá ze tří částí:

1. tvorba pamětní stopy (učení)
2. fixace, neboli konsolidace pamětní stopy (uložení)
3. vybavování pamětní stopy (recall)

Podle doby uchování informace se paměť dělí na:

## *2.1. Krátkodobá paměť*

Krátkodobá paměť uchovává informace omezenou dobu (přibližně 30-40 sekund) a dává je k dispozici pro další manipulaci a případné zpracování. Je charakterizována omezenou kapacitou. [1, 3, 4]

## *2.2. Pracovní paměť*

Pracovní paměť je vědomá paměť pro nové události. Trvá déle než krátkodobá paměť, ale méně než dlouhodobá. Vydrží asi 60 sekund. Přirovnává se k tabulce nebo listu zápisníku. Napíše se do ní krátký záznam, který se vzápětí vymaže, umožňuje řešení aktuálních situací každodenního života (příklad: jízda na kole či autem). Nově je označována jako druh krátkodobé paměti. V pracovní paměti se rovněž ukládají a zpracovávají informace nutné pro složité kognitivní úkoly např. učení, pochopení jazyka, uvažování. Pracovní paměť má vlastnost rychlé a trvalé proměny jejího obsahu. [5]

Pracovní paměť má **tři složky:**

- *fonologickou smyčku*
- *vizuospaciální náčrtník*
- *centrální výkonnostní složku*

*Fonologická smyčka* je systém, ve kterém se ukládají a vyvolávají zvukové informace řečové i neřečové. Pokud se tyto informace neopakují, ztrácejí se během dvou až tří sekund, při opakování se mohou udržovat dlouhodobě. [5]

*Vizuospaciální náčrtník* zaznamenává zrakové prostorové informace. Je architektonicky i funkčně složitější než fonologická smyčka. Jeho činnost souvisí s aktivací zrakové kůry týlních laloků a kůry temenních i čelních laloků. [5]

*Centrální výkonnostní složka* kontroluje mechanismy pozornosti. Je vázána na činnost kůry předních částí čelních laloků. Umožňuje udržet nové informace „on line“ a zároveň je dokáže třídit a rozhodne, jak se s nimi naloží. Fonologická smyčka a vizuospaciální náčrtník jsou podřízeny centrální výkonnostní složce. Pracovní paměť se podílí na ukládání a vyvolávání informací z dlouhodobé paměti, dále na bezprostřední manipulaci s daty a přesunech informací. Různé aspekty pracovní paměti jsou pod kontrolou různých oblastí čelních laloků. [1, 5, 6]

## *2.3. Dlouhodobá paměť*

Dlouhodobá paměť sahá do raného dětství, někteří lidé si vybaví události z období kolem druhého roku života, má velkou kapacitu. Dělí se na **deklarativní** (syn. explicitní) a **nedeklarativní** (syn. implicitní). [7]

Deklarativní paměť představuje **vědomé** vybavení událostí nebo faktických znalostí. Patří k ní:

a. **sémantická paměť** - paměť pro fakta, pojmy, významy slov a znalost předmětů, není závislá na kontextu, není tedy vázána na konkrétní čas a prostor, jejím obsahům se musíme ze značné části vědomě učit. Jedná se vlastně o „vnitřní slovník“, [5, 7]
b. **epizodická paměť** - paměť pro události a jejich souvislosti vázané na konkrétní čas a prostor (→ „příběh“), zachycuje časovou posloupnost.
c. **dějová paměť** - zaznamenává prostorový sled událostí (často se však neodlišuje od epizodické paměti),
d. **rozpoznávací paměť** - umožňuje rozpoznávání osob a míst.

Sémantická i epizodická paměť jsou paměti pro pojmy a souvislosti, které se dají vyjádřit slovy. Tyto dva typy paměti jsou vázány na odlišné části mozku, nicméně se překrývají a spolupracují spolu. [1]

Dále se rozlišuje paměť **neslovní** - tj. paměť pro obrazy. Je vázána na pravou polovinu mozku. **Slovní** paměť je vázána na levou část mozku. Poškození levé části mozku tedy může poškodit slovní paměť a nechat správně funkční paměť obrazovou a naopak.

Nedeklarativní paměť představuje zdánlivě nevědomé vybavení informací, které však byly předtím naučeny či alespoň podvědomě uloženy v paměti. Usnadňuje chování a motorické dovednosti tím, že do nich promítá předchozí zkušenosti. Nedeklarativní paměť se může dělit na priming a na procedurální paměť. [3]

**Priming** je druh nedeklarativní, nevědomé neboli implicitní paměti. Jiný druh této paměti je např. klasické pavlovovské podmiňování. Rozlišujeme priming **percepční** - modalitně specifický a **koncepční** priming, který souvisí s tvorbou pojmů, modalitně specifický není. Ve skutečnosti však bývá priming smíšený. [1, 5]

**Procedurální paměť** je paměť pro dovednosti (např. hra na klavír, jízda na kole apod.). Týká se dovedností souvisejících se složitými účelnými pohyby a dovedností poznávacích. Umožňuje, že opakování určité činnosti usnadní a zautomatizuje tuto činnost. Na procedurální paměti se podílí části mozkové kůry řídící hybnost, bazální ganglia i mozeček. [3, 7, 8]
Známe dva typy nedeklarativního učení:

- **senzorimotorická koordinace** - člověk se učí pohybovat rukou opačně než ukazuje zraková informace
- **motorické učení** - cílem je vypracování nové koordinace činnosti různých svalových skupin

Deklarativní a nedeklarativní paměti se mohou ovlivňovat a mohou v sebe navzájem přecházet.

**Emoční paměť** je druh vědomé i nevědomé paměti pro citově významné události.

Tvorba paměťové stopy je z hlediska rychlosti závislá na intenzitě procesu učení. Učení je vrozená aktivita jedince, proces získávání změn v chování organismu, proces záměrného osvojování vědomostí, dovedností a návyků.
Učení se dělí na **asociativní** a **neasociativní**.

Do asociativního učení patří především pavlovské podmiňování (proces tvorby podmíněných reflexů, tj. dočasných spojů v CNS) a instrumentální učení.

Neasociativní učení představuje především *habituace* - jde o jednoduchou formu učení, při které je neutrální podnět mnohonásobně opakován a postupně ztrácí biologický význam. Jedinec podnětu přivykne a ignoruje ho. Opakem habituace

je *senzitizace* – kdy opakovaný podnět začne vyvolávat větší odpověď. Podněty se postupně stávají biologicky významné. [2]

Dalším typem učení je **imprinting** (vtisknutí) kdy se v určitém časovém úseku silně vnímají zevní podněty. Tímto způsobem se učí živočichové [9].

# 3. Neurobiologie paměti

V lidském mozku je několik paměťových systémů, které se liší svým obsahem, časovým rozpětím, které pokrývají a svým anatomickým podkladem. Činnost těchto systémů je do určité míry nezávislá. [3, 10]

Při tvorbě pamětní stopy se vytváří spoje mezi dvěma místy v mozku, zejména v mozkové kůře, v hipokampu, ale i v dalších mozkových strukturách např. bazální ganglia – striatum, amygdala, diencefalon, bazální telencefalon, mozeček aj. Následkem toho dochází ke změnám morfologickým (zvyšuje se počet presynaptických váčků s mediátory), elektrofyziologickým (zvyšuje se aktivita jednotlivých neuronů) a biochemickým (zvyšuje se množství enzymů a ribonukleové kyseliny). [9]

**Krátkodobá paměť** je založena na vzájemném propojení tří funkčních okruhů, *centrálního exekutivního* (asociační kůra dorzolaterální frontální krajiny) a dvou okruhů „unimodálních“, které zahrnují asociační zrakové a sluchové oblasti. [3]

Pro **pracovní paměť** má zásadní úlohu prefrontální kůra – tj. kůra předních částí čelních laloků. Integrita prefrontální kůry je tedy významná pro integritu pracovní paměti. [11]

Činnost *fonologické smyčky* odpovídá zvýšené námaze levostranné kůry v blízkosti Sylviovy rýhy. Aktivita *vizuospaciálního náčrtníku* souvisí s aktivací zrakové kůry týlních, temenních a čelních laloků a *centrální výkonnostní složka* je vázána na činnost předních a zevních částí prefrontální kůry.

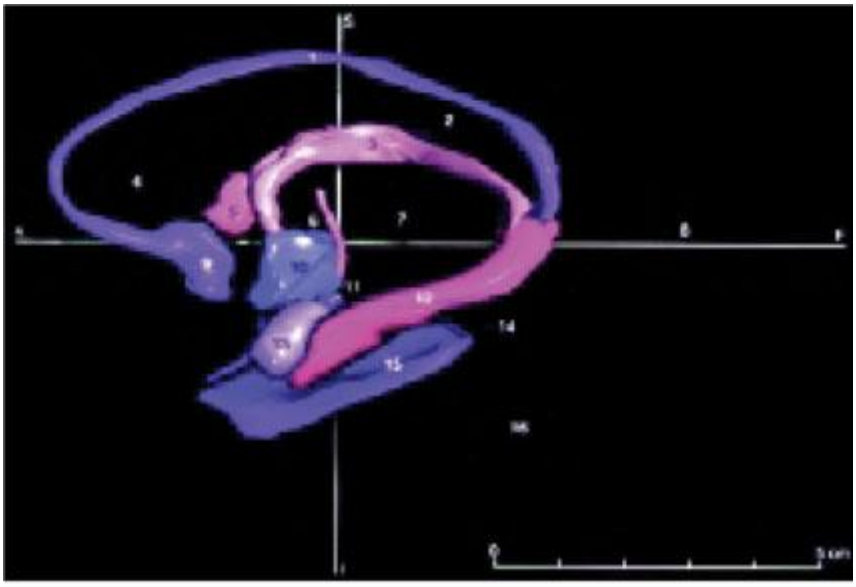
Poškození hipokampu přímo nenarušuje pracovní paměť.

Informace, která má trvalejší význam se může z paměti krátkodobé či pracovní přepsat do paměti dlouhodobé. Tento přepis trvá několik minut, maximálně hodin. Pamětní stopa obecně začíná aktivitou funkčních map v předním mozku, informace určená pro uložení do dlouhodobé paměti přichází ve formě impulsů do hipokampu a zde je fixována pomocí dlouhodobé potenciace. [8]

Důležitou, ale pouze dočasnou strukturou při ukládání informací do **dlouhodobé paměti** je **hipokampus**. Na dlouhodobé paměti se také podílí limbická část talamu. **Talamus** je součást mezimozku, která je propojena s mozkovou kůrou.

Hipokampus je nejvnitřnější část mozkové kůry spánkových laloků. Řadí se k **limbickému systému** a je součástí hipokampální formace. Limbický systém je část

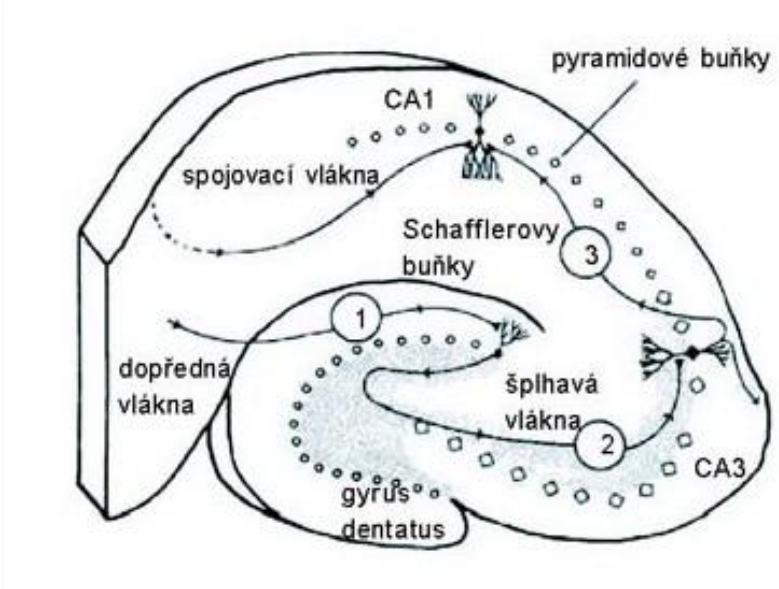
šedé hmoty velkého mozku, nachází se na spodní a vnitřní straně obou hemisfér. Dostává informace jednak z periferních orgánů, jednak z korových senzorických oblastí. Pro hipokampus je typická zvýšená citlivost na účinky některých hormonů. Eferentní dráhy limbického systému vedou do kůry, retikulární formace, prostřednictvím hypotalamu je napojen na autonomní nervový systém. Limbický systém má vztah k procesům učení a paměti. Jeho nejdůležitější součásti jsou hipokampus, gyrus dentatus (závit vroubkovaný), gyrus cinguli (závit opaskový), přední jádra thalamu, gyrus hippocampi (závit koníkovitý), a area septalis (septum, přepážka, u člověka ovšem kortikalizovaná) a amygdala. Funkčně je k limbickému systému řazena většina dolní části frontálního laloku.



**Obrázek 1:** Limbický systém a hipokampální formace. Pohled z levé strany na počítačovou rekonstrukci limbického systému. [10]

Hipokampus hraje významnou roli při **učení a konsolidaci deklarativní a prostorové paměti**. Při jeho poškození si postižená osoba není schopna zapamatovat nic nového. Staré paměťové stopy zůstávají zachovány, stejně jako nedeklarativní paměť, např. motorické dovednosti. [1, 10]

Reverberační okruhy hipokampu opakují novou a také závažnou informaci tak dlouho, až je zapsána do synaptických okruhů dlouhodobějších paměťových stop. Septo-hipokampový systém rozhoduje o důležitosti dané informace a jejím případném uložení do dlouhodobé paměti. V této souvislosti se mluví o komparativní úloze, tzn. srovnání aktuální informace s minulou zkušeností a posouzení její důležitosti či naopak nevýznamnosti.




**Obrázek 2:** Schéma řezu hipokampem, které zobrazuje aferentní dráhu (1), která končí synapsemi na granulárních buňkách gyrus dentatus; šplhavá vlákna (2) tvoří synapse s pyramidovými buňkami v oblasti CA3; Schafferovy kolaterály(3), spojují oblast CA3 s oblastí CA1. [9]

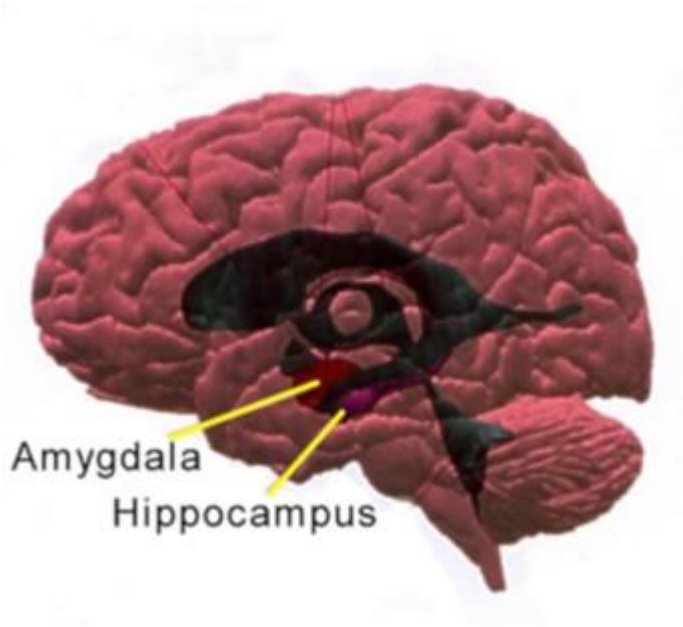
**Ukládání informace do dlouhodobé paměti:**

Informace z prostředí např. zrakové, sluchové či hmatové putují přes senzorické orgány a dráhy do primárních smyslových korových oblastí, zde zůstávají jen velmi krátkou dobu a následně putují do poly- a supra-modálních korových oblastí nejprve bezprostředně sousedících a pak vzdálenějších. Informace poté směřuje přes parahipokampální kůru a perirhinální kůru do entorhinální oblasti, která je hlavní vstupně – výstupní součástí hipokampu. Z entorhinální kůry jde informace do gyrus dentatus, do hipokampu (oblast CA3 a CA1), do subicula a zpět do entorhinální kůry. Z ní se informace vrací přes parahipokampální a perirhinální kůru do modálně specifických (unimodálních) smyslových korových oblastí vyššího řádu, tj. zrakové informace do zrakové kůry, té části, která sousedí s prvotní zrakovou kůrou. Stejným způsobem jsou ukládány informace sluchové, hmatové a některé další.

Hipokampální systém tedy umožňuje ukládání dlouhodobé **deklarativní paměti** do asociačních oblastí neokortexu. Když se informace v asociačních

oblastech kortikální sítě ustálí, podkorové struktury se stávají méně důležité, takže ustálené paměťové okruhy se stávají nezávislé na hipokampu. [12]
Smyslové korové oblasti „nižšího řádu“, především primární, zůstávají „uvolněné“ pro trvalý příjem a zpracování nových informací. [4, 8]
Vnímání a uchování informací probíhá víceméně ve stejné oblasti mozku.
Intaktní dlouhodobá paměť je tedy podmíněna neporušením parenchymu a vzájemných propojení hippokampu, entorhinální a perirhinální kůry a parahippokampálního gyru. [3]

Hipokampus není nezbytný pro vybavování starých vzpomínek. Nachází se v něm lokální okruhy s neurony pro **prostorovou paměť**.




**Obrázek 3:** Limbický systém. [13]

**Nedeklarativní paměť** má více podtypů, které souvisí s různými neuronálními podsystémy. Místem její lokalizace jsou především primární korové oblasti a mozeček. Při získávání motorických návyků a pohybových dovedností mají hlavní úlohu bazální ganglia a mozeček. Bazální ganglia jsou velká jádra složená z nervových buněk. Jsou to podkorová ústředí extrapyramidového systému, propojená s kůrou mozku, s jádry středního mozku a s retikulární formací. Skládají se z několika částí různého původu. Největší je nucleus caudatus (jádro ocasaté) a bočně od něj je nucleus lentiformis (jádro čočkovité). Jsou součástí složitých

obvodů mozková kůra – bazální ganglia – talamus – mozková kůra. Tyto obvody mají četné odbočky.

Mozeček je část mozku nad mozkovým kmenem v zadní části hlavy. Je důležitý rovněž i při klasickém podmiňování.

**Priming** souvisí s činností rozsáhlých částí kůry temenních, týlních a spánkových laloků. [12]

**Sémantická paměť** je distribuována ve více neokortikálních oblastech. V současnosti se předpokládá, že existuje jen jeden společný sémantický systém pro slova i zrakové vjemy. Tento systém je distribuován v levé hemisféře. Zde existuje sémantická neuronální síť, která zpracovává jak slova, tak obrázky. Tato rozsáhlá, funkční oblast se rozkládá od horního týlního závitu, přes kůru středního a dolního spánkového závitu až do spodního čelního závitu. K jejímu poškození dochází při rozsáhlých lezích kůry temporální, parietální a částečně i okcipitální oblasti. Sémantická paměť je relativně nezávislá na hipokampu. [3, 10]

Při kódování informací do **epizodické paměti** dochází k aktivaci levé prefrontální kůry a retrosplenické části g. cinguli, zatímco vybavování dat z epizodické paměti aktivuje oboustranně precuneus a pravou prefrontální kůru. Prefrontální kůra je spojena s hipokampální oblastí. Při kódování a vybavení informace z epizodické paměti se tedy aktivují odlišné oblasti. [8]

Klíčovou strukturou pro správné fungování epizodické paměti je mediální temporální oblast.

Entorhinální kůra je oblast mozkové kůry vnitřní části spánkových laloků. V této oblasti se sbíhají informace základních smyslových systémů, předávají se do hipokampu, jenž je po zpracování vrací do smyslových korových oblastí. Činnost této smyčky je podkladem především epizodické paměti. Cokoli ji poškodí, poškodí tvorbu vědomé paměti pro události.

Při ukládání informace do epizodické paměti je důležité, zda jde o podnět nový nebo již dříve prožitý a zda je slovní nebo neslovní.

Systém podílející se na získávání dat z epizodické paměti se částečně překrývá se systémem získávajícím informace uložené v paměti sémantické.

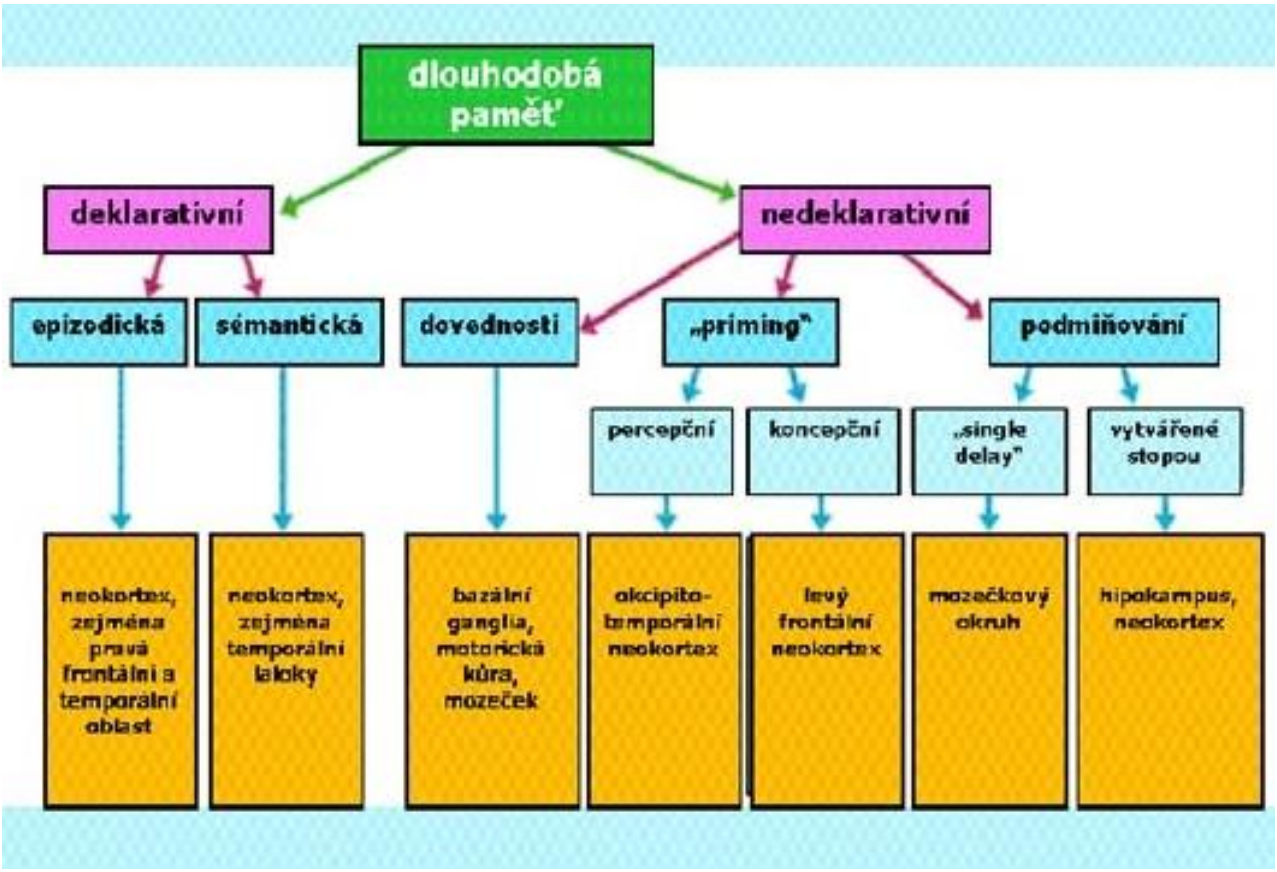
K tvorbě bohatě strukturované epizodické paměti je nutná nepoškozená hipokampální formace.

Na **procedurální paměti** se podílí části mozkové kůry řídící hybnost a bazální ganglia. [4]

**Amygdala** (mandlové jádro) je párová struktura ležící pod kůrou přední části spánkových laloků mozku. Z funkčního hlediska jde o součást limbického systému, ležící v blízkosti hipokampu. Samotná amygdala se ale přímo nepodílí na kódování deklarativní paměti. Vedle účasti na emočním vyjádření (= emoční exprese) přidávají emoční zabarvení vzpomínkám. V amygdale se rovněž uchovávají paměťové stopy strachu. Obecně se tato struktura podílí na utváření emoční paměti. [2, 11]

Na paměťovém zpracování **prostorové informace** se u lidí kromě hipokampu podílí pravá mozková hemisféra.

**Učení tvářím** zvýší činnost především zadní části hipokampu, neuronální aktivita klesá směrem dozadu.




**Obrázek 4:** Terminologie paměti a uvedení struktur v CNS zodpovědných za příslušný typ paměti. [14]

# 4. Úloha krátko- a dlouhodobé potenciace

Základem učení a paměti je synaptická plasticita. Její podstatou je schopnost dlouhodobě udržet změnu účinnosti synaptického přenosu mezi dvěma neurony. Je vyvolána specifickým podrážděním neuronu ležícího před synapsí, tím dochází ke změně nervového signálu. Nervový systém je tedy schopen se přizpůsobit určitým nárokům, které jsou na něj kladeny změnami vnějšího či vnitřního prostředí.

## *4.1. Typy synaptické plasticity:*

1. **dlouhotrvající potenciace** (long-term potentiation, LTP)

2. **dlouhotrvající deprese** (long-term depression, LTD)

**LTP** a **LTD** mají na sílu synaptického přenosu opačný účinek. Dlouhotrvající potenciace nervový signál zrychluje, dlouhotrvající deprese jej snižuje. Zda se bude jednat o potenciaci či depresi, závisí pouze na frekvenci stimulace. Vysokofrekvenční stimulace vyvolá dlouhodobou potenciaci (frekvence stimulace 100 Hz), zatímco nízkofrekvenční stimulace vyvolá dlouhotrvající depresi (frekvence stimulace 3 Hz). Vedle LTP a LTD existuje ještě **asociační plasticita**, která vyžaduje aktivaci dvou vstupů, *testovací vstup* je aktivován nízkou frekvencí (5 Hz), zatímco *podmiňovací vstup* je aktivován krátkými vysokofrekvenčními pulzy. Testovací vstup může být zesílen i zeslaben, podmiňovací může být pouze zesílen. Současná aktivace obou vstupů vede k dlouhotrvající potenciaci, avšak pokud se jejich aktivace časově posune, dojde k dlouhotrvající depresi. „Synapse, která spojuje dva neurony, je posílena, pokud jsou obě nervové buňky aktivovány současně.“(D. O. Hebb). Toto pravidlo se týká jak dlouhotrvající potenciace, tak dlouhotrvající deprese. Vymyká se mu však ***heterosynaptická dlouhotrvající deprese.*** Tento typ plasticity se označuje jako vedlejší produkt potenciace. Po indukci dlouhodobé potenciace může být synaptický přenos na některých synapsích téhož postsynaptického neuronu zeslaben. Týká se to těch synapsí, které sice neobdržely přímý podnět z presynaptických částí, ale jejich postsynaptická část byla aktivována sekundárně díky šíření depolarizace z okolních excitovaných synapsí. Zesílení synaptického přenosu je asociativní, to znamená, že současná aktivace postsynaptického neuronu slabým a silným podnětem nevede sama o sobě k trvalejším změnám, ale takto asociovaný vyvolá LTP. Synapse mají nadále zachovanou schopnost být

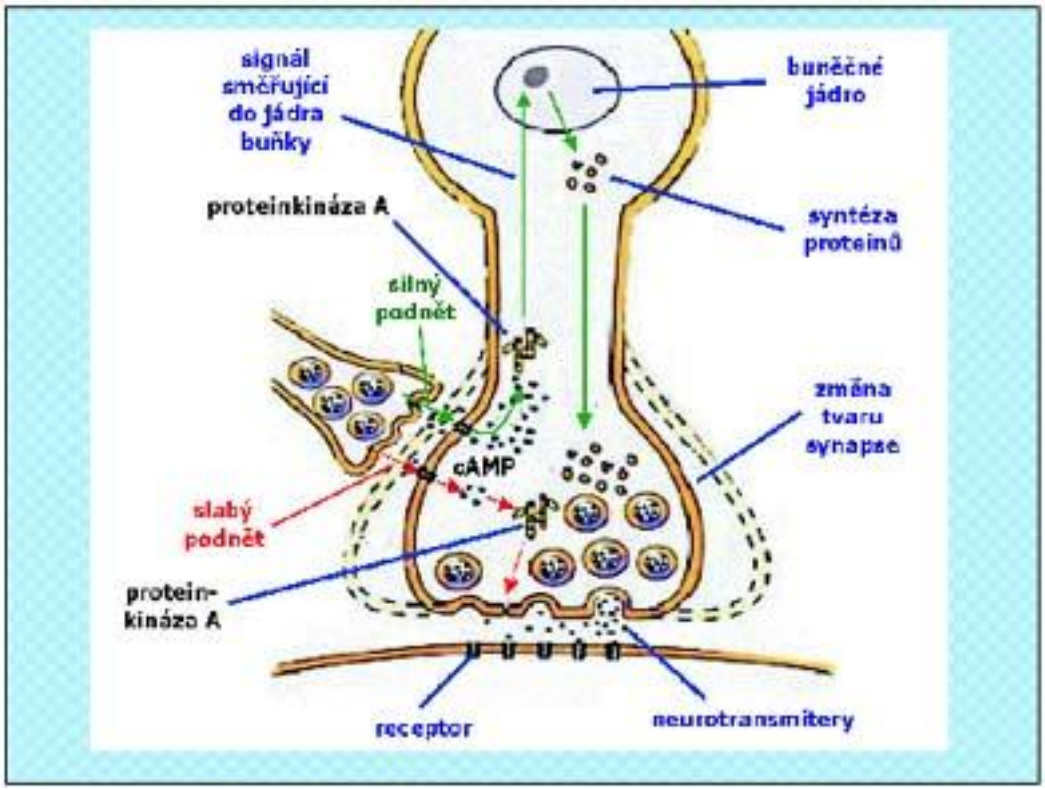
modifikovány. Mohou být změněny jak další vysokofrekvenční, tak i nízkofrekvenční stimulací. Synaptický přenos tak může být stále zesilován či zeslabován, tím se zvyšuje přizpůsobivost systému a jeho kapacita pro ukládání informací. [9] [15]

LTP a LTD se vyskytují především v hipokampu, ve striatu a v mozkové kůře. Hipokampus je součástí limbického systému a společně s gyrus dentatus tvoří hipokampální formaci. Někdy bývá označován jako Cornu Ammonis, a podle toho bývají označovány jeho jednotlivé části zkratkou CA, které se liší propojením. Hipokampus má důležitou roli při učení a konsolidaci prostorové a deklarativní paměti. Při jeho poškození si postižená osoba není schopna zapamatovat nové informace, dříve vytvořené paměťové stopy jsou však zachovány, protože jsou uloženy v jiných částech mozku, např. v gyrus cinguli. Postižený má též zachovány typy pamětí, které nesouvisí s hipokampem, příkladem je nedeklarativní paměť spojená se striatem a mozečkem. [10]

## *4.2. Buněčný mechanizmus LTP a LTD:*

Důležitou úlohu při zesílení či zeslabení synaptického přenosu hrají ionotropní glutamátové receptory NMDA (excitační receptory N-methyl-D-aspartátové kyseliny). Při aplikaci antagonistů těchto receptorů jsou blokovány obě formy synaptické plasticity. Podobně působí AMPA receptory (aminopropionová kyselina). Jedná se o další typ ionotropních receptorů, které stejně jako receptory NMDA ovlivňují toky iontů sodíku a draslíku a navíc jsou propustné pro ionty vápníku a umožňují jejich vstup do neuronu. Rozdíl mezi NMDA a AMPA receptory je v tom, že AMPA receptory jsou aktivovány pouhým navázáním agonisty na vazebné místo, zatímco NMDA receptory ke své aktivaci potřebují navíc ještě silnou depolarizaci neuronů, protože při přenosu podnětu s nízkou depolarizací je jeho kanálek blokován ionty hořčíku a teprve silná depolarizace odstraní tyto ionty z kanálů. Blokáda hořčíkem je výhodná z toho důvodu, že omezuje aktivaci receptoru NMDA s následným vstupem vápníku jen na specifické situace a chrání tak neuron před vysokou hladinou vápníku, která je pro buňku toxická. [9]

Předpokládá se, že při LTP a LTD presynaptický podnět depolarizuje postsynaptický neuron natolik, že je hořčík z kanálu receptoru NMDA odstraněn a ten je tak aktivován. To vede ke vstupu vápníku do neuronů a následně k aktivaci cytosolových poslů, které příslušně obměňují jejich funkce. [9, 15]




**Obrázek 5:** Synaptické spojení. [14]

Obrázek znázorňuje synapsi, která ovlivňuje další synapsi. Krátkodobá paměť může být vyvolána při slabém podnětu (tečkované šipky), ten vede k fosforylaci iontových kanálů, které zvyšují uvolňování neuromediátoru. K vyvolání dlouhodobé paměti je třeba silnějšího, nebo déle trvajícího podnětu (silnější šipky). Dojde ke zvýšení cAMP a aktivaci proteinkinázy A. Po aktivaci různých faktorů dochází k ovlivnění transkripce a následně syntéze proteinů. Výsledkem mohou být změny tvaru a funkce synapse, účinnost synapse může být zvýšena a uvolní se více neurotransmiterů.

## *4.3. Zdroje vápníku*

Vápník se do neuronů nemusí dodávat pouze pomocí aktivace NMDA receptorů, ale rovněž přes napěťově řízené vápníkové kanály. Je popsáno několik typů těchto receptorů, které jsou aktivovány stejně jako NMDA receptory depolarizací postsynaptického neuronu. Napěťově řízené vápenaté kanály jsou důležité pro synaptické funkce, které nemusí přímo souviset s aktivací NMDA receptorů. Vápník, nezbytný pro LTP a LTD, se může uvolňovat i z vlastních buněčných zdrojů aktivací cytosolových receptorů. V tomto případě se může uplatnit pozitivní zpětná vazba, kdy počáteční zvýšení cytosolové koncentrace vápníku vede k jeho dalšímu uvolňování

z intracelulárních zásobáren. Jinou možností je zvýšení cytosolové koncentrace vápníku aktivitou některých podtypů membránových glutamátových receptorů. Po navázání agonisty na tyto receptory dojde k aktivaci enzymu, který štěpí jeden z membránových lipidů a z intracelulárních zásobáren se uvolní vápník.

Vzestup vápníkových iontů je vyšší u LTP než u LTD. To je pravděpodobně zapříčiněno složením podjednotek NMDA receptorů, kterých je celkem pět: NR1 a čtyři NR2 (A až D). Jednotlivé typy se odlišně podílejí na indukci dlouhodobé potenciace a dlouhodobé deprese. [9]

## *4.4. Molekulární mechanizmus zesílení a zeslabení synaptického přenosu*

Aktivace receptorů během indukční fáze synaptické plasticity vede k aktivaci velkého množství transdukčních (přenosových) molekul a cytosolových poslů. U LTP je to především nárůst nitrobuněčné koncentrace vápníku, dále pak oxidu dusnatého (NO), aktivace různých fosforylujících enzymů, např. kalcium/kalmodulinkinázy typu II (CaMKII), serintreoninkinázy, tyrozinkinázy, proteinkinázy C, GMP kinázy, cAMP kinázy, PAF (platelet activating factor, který se uplatňuje při interakcích mezi buňkami navzájem i mezi buňkami a strukturami extracelulární matrix, obecně se jedná o adhezivní molekuly imunoglobulinové rodiny), dopaminových receptorů, calpainu a dalších proteinů. Antagonisté receptorů a inhibitory těchto molekul zabraňují vzniku LTP. Indukční fáze LTD vyžaduje stejně jako LTP aktivaci NMDA receptorů, zvýšení NO, a aktivaci CaMK II a některých defosforylujících enzymů, proteinfosfatáz, serintreoninkinázy, calpainu. Samotná Indukce LTP a LTD je složitým mechanismem, zatímco druhá část synaptické plasticity - udržovací fáze je relativně jednodušší. V udržovací fázi LTP se zvyšují především serintreoninkinázy, u LTD se syntetizují různé proteiny. Dlouhodobá potenciace je spojována se zvýšenou fosforylací, naopak dlouhodobá deprese se sníženou fosforylací. [9, 15]

## *4.5. Synaptická plasticita a glutamátové receptory*

Glutamátové receptory jsou buď **ionotropní** nebo **metabotropní**. U metabotropních receptorů je signál převáděn přes G proteiny na oxidu dusnatého (NO), Ionotropní receptory jsou ligandem řízené kanály pro sodík anebo pro vápník. Jsou to hetero-oligomery, tj. jsou složeby z několika podjednotek. Dělí se na NMDA,

AMPA a kainátové receptory. Kanály AMPA receptorů jsou propustné pro sodík, ne však pro vápník. Tyto receptory slouží pro rychlý synaptický přenos. Kanály NMDA receptorů jsou propustné pro sodík i vápník, jejich aktivační resp. deaktivační kinetika je relativně pomalá. Navíc jsou tyto receptory, jak již bylo uvedeno, blokovány ionty hořčíku. Tato blokáda je závislá na depolarizaci. Změna koncentrace intracelulárního vápníku, tzv. kalciový signál, má – jak se zdá – důležitou roli při udržení trvalejší informace. Aktivace kteréhokoliv glutamátového receptoru vede ke kalciovému signálu, neboť depolarizace membrány neuronu vede k otevření napěťově řízených vápenatých kanálů a druhý posel nebo samy ionty vápníku vedou k uvolnění kalcia z intracelulárních zásob. Kalciový signál se může týkat jen jednoho dendritického trnu, nebo celého neuronu. Informace v kalciovém signálu je kódována jeho frekvencí a amplitudou, dále také záleží na tom, které ze specifických proteinů jsou vápníkem aktivovány. Tímto způsobem může jediný vápníkový iont zprostředkovat různě složité a protichůdné jevy. [15, 16]

## *4.6. Děje, které vedou ke změně intenzity spojení mezi neurony*

1. **Fosforylace stávajících AMPA receptorů** v postsynaptické membráně. Aktivace NMDA receptoru vpouští do dendritu kalcium, to aktivuje **$Ca^{2+}$/kalmodulin-dependentní proteinkinázu (CaM kinázu) II**, která fosforyluje AMPA receptory a tím zvyšuje jejich propustnost (single-channel conductance) pro sodík. Důležitou vlastností CaM kinázy II je její schopnost autofosforylace, čímž se stává na kalciu nezávislou, funguje tak jako integrátor $Ca^{2+}$ impulzů, nebo-li „memory molecule“.
2. **Externalizace dalších AMPA receptorů** v postsynaptické membráně.Tento proces je zřejmě řízen aktivovanou CaM kinázou II.
3. **Prodlužování/retrakce, případně tvorba či zánik celých dendritických trnů** a jejich aferentace.

Děje, které probíhají mezi počátečním kalciovým signálem a konečnou změnou synaptické struktury, lze rozdělit na **faktory lokální**, tj. probíhající jen v dané synapsi, anebo celkové, tj. zahrnující **přenos signálu do jádra** postsynaptického neuronu a změnu genové exprese. [16]

## *4.7. Transkripční faktory a geny časné odpovědi*

Genová exprese eukaryotických buněk je pod kontrolou **transkripčních faktorů** (TF). Jde o proteiny, které jsou schopné vázat se na specifickou sekvenci DNA (tzv. regulační element) v promotorové oblasti regulovaného genu. Mohou se vázat i v jiných částech DNA. Navázaný transkripční faktor může jinou částí své molekuly (tzv. transaktivační doménou) interagovat s komplexem RNA polymerázy a aktivovat resp. inhibovat transkripci regulovaného genu.

Transkripčních faktorů jsou známy stovky, dělí se dle různých hledisek např. na:

- **inducibilní TF** (exprese je indukovatelná v důsledku určitého stimulu, často jako tzv. genů časné odpovědi)
- **konstitutivní TF** (jsou trvale přítomny v buňce a jsou regulované fosforylací)
- **ligandem aktivované TF** (např. receptory pro steroidní hormony)

Odpověď jádra na určitý signál probíhá kaskádovitě. Aktivace membránového receptoru endogenním ligandem („prvním poslem“) změní hladinu některého z „druhých poslů“, ten aktivuje proteinkinázy, a ty fosforylují transkripční faktory v jádře. Jejich fosforylace vede k expresi tzv. **genů časné odpovědi**. Některé z těchto genových produktů jsou samy transkripčními faktory, které regulují transkripci dalších genů. Tyto aktivace korespondují s časovým průběhem LTP, kdy lze rozlišit časnou fázi, která nezávisí na transkripci a syntéze nových proteinů, od dlouhodobé potenciace synaptického přenosu, která je blokována inhibitory buněčné transkripce a translace. Z inducibilních transkripčních faktorů jsou nejdůležitější proteinové rodiny **Fos** a **Jun**. Existují 4 proteiny Fos: **c-Fos, FosB, Fra-1 a Fra-2**, rodina Jun má tři proteiny: **c-Jun, Jun-B, Jun-D**. Všechny tyto proteiny jsou řazeny k transkripčním faktorům, které ve své struktuře obsahují tzv. leucinový zip, pomocí něhož vzájemně dimerizují a vytváří tak transkripční faktor označovaný jako **AP-1** (activator protein 1). Tento faktor rozpoznává svou cílovou DNA sekvenci TGACTCA, označovanou jako **TRE** (TPA-response element), původně popsanou v genech aktivovaných proteinkinázou C stimulovanou TPA (forbol ester). Je možná účast jak homodimerů Jun-Jun, tak heterodimerů Jun-Fos.

Jun proteiny navíc dimerizují i s transkripčními faktory jiných rodin. Výsledný faktor AP-1 v konkrétní buňce tak má různé složení a různé vlastnosti, některé dimery transkripci aktivují a jiné inhibují. Vlastnosti všech Jun a Fos proteinů jsou regulované fosforylací. Proteiny Fos a Jun byly původně objeveny jako virové onkogeny. Poté, co byly nalezeny jejich buněčné protějšky, byla jejich indukce studována v ne-nervových buněčných liniích a to zprvu jako odpověď na mitogeny. Ve feochromocytomové buněčné linii PC12, užívané jako analogie neuronů, mohou být geny časné odpovědi indukovány nejen růstovými faktory, ale i průnikem iontů vápníku v důsledku depolarizace. Tyto poznatky dokazují, že **nervová excitace** může být **spřažena s genovou indukcí** v jádře buňky. [16]

Příkladem konstitutivního transkripčního faktoru je **CREB** (cAMP-response element binding protein), který je strukturně podobný transkripčním faktorům Fos a Jun. Stejně jako TF Fos a Jun dimerizuje pomocí leucinového zipu. Je konstitutivně exprimovaný ve všech tělních buňkách a váže se na DNA sekvenci TGACGTCA, zvanou **CRE** (cyclic AMP/$Ca^{2+}$-response element), přítomnou v regulačních úsecích mnoha důležitých genů, např. právě *c-fos*. Schopnost CREB aktivovat transkripci závisí na **fosforylaci** určitého serinového zbytku **Ser133** v transaktivační doméně. Fosforylaci zajišťují proteinkinázy, které jsou aktivovány specifickými signály, např. **proteinkináza A** je aktivovaná vzestupem **cyklického AMP**, některá z **$Ca^{2+}$/kalmodulin dependentních proteinkináz** při signalizaci $Ca^{2+}$, anebo **MAPK** (mitogen-activated protein kinase) kaskáda v důsledku aktivace membránových receptorů pro neurotrofiny. Různé signální dráhy se mohou sbíhat na Ser133 fosforylaci CREB proteinu, CREB je tedy dalším kandidátem na molekulární „coincidence detector“, integrátor impulzů z různých směrů, a také v čase, neboť proti fosforylaci působí stále aktivní **fosfatázy** a CREB musí být fosforylován dostatečně dlouho, aby došlo k aktivaci transkripce. CREB má klíčovou úlohu při procesu konsolidace dlouhodobé paměti měkkýše *Aplysia*, mušky *Drosophila* i laboratorní myši, a nověji také pro **přežití neuronů**. CREB dysfunkce se zřejmě podílí na rozvoji psychických onemocnění, např. deprese. [16]

## *4.8. Přenos signálu od NMDA receptoru do buněčného jádra*

Dosud byla nejvíce prostudována organizace a regulace genu *c-fos* a předpokládá se, že získané poznatky lze aplikovat i na indukci ostatních genů

časné odpovědi i na eukaryotickou transkripci obecně. 5'-netranskribovaná oblast *c-fos* genu obsahuje několik regulačních elementů indukovatelných různými stimuly, dva důležité elementy jsou **CRE**, vazebné místo pro již uvedený faktor CREB, a **SRE** (serum response element), vazebné místo pro další konstitutivní TF zvaný **SRF** (serum response faktor**)** a další protein **TCF** (ternary complex factor). SRF-TCF komplex je cílem **MAPK** (mitogen-activated protein kinase) kaskády aktivované receptory pro růstové faktory. Vazbou růstového faktoru na receptor dojde k autofosforylaci receptoru na určitých tyrozinových zbytcích, k receptoru se přes adaptorový protein **Grb2** naváže **GEF** (guanine-exchange factor) Sos a ten aktivuje **G-protein Ras**. Následuje kaskáda proteinkináz: **Raf-1** (MAPKKK, MAP kinase kinase kinase), která aktivuje fosforylací **MEK** (MAPKK, MAP kinase kinase), a ta následně fosforyluje **ERK1** nebo **ERK2** (MAPK, vlastní efektorové kinázy).

Regulace exprese *c-fos neprobíhá pouze tak, že* růstové faktory indukují tento gen přes SRF-TCF. Vlastní regulační mechanismy jsou obecně složitější, např. CRE/CREB-řízená transkripce je nezbytná i pro indukci exprese růstovými faktory a nejen cAMP a $Ca^{2+}$, ale i růstové faktory jsou důležitým podnětem k fosforylaci CREB na Ser133. Aktivační kinázou však nejsou samotné MAP kinázy ERK1/2, ale jimi aktivované **RSK kinázy** (ribosomal S6 kinase), především pak RSK2. Význam těchto kináz pro funkci CNS dokládá skutečnost, že mutace v genu RSK2 způsobuje u lidí mentální retardaci.

Důsledkem vstupu vápníku do buňky je vazba na kalmodulin v nejbližším okolí $Ca^{2+}$-kanálu a **translokace $Ca^{2+}$/kalmodulinu** do jádra. V jádře dojde k aktivaci příslušné $Ca^{2+}$/kalmodulin-dependentní kinázy, především **CaMK IV,** která dále fosforyluje CREB na Ser133. Influx vápenatých iontů vede k aktivaci MAP kinázové signální dráhy, aktivované **MAP kinázy ERK1/2 v komplexu s RSK translokují do jádra** a tam ERK 1/2 fosforylují TCF, zatímco RSK může aktivovat CREB. Důkazem, že MAP kinázová dráha zaujímá v signalizaci do jádra neuronu centrální postavení je to, že i když signál vychází od receptoru napojeného na jiné signální mechanizmy, např. cAMP či $Ca^{2+}$, dochází před přenosem informace do jádra k přepojení na MAPK.

Receptory spřažené s adenylátcyklázami mohou vzestupem cAMP aktivovat proteinkinázu A, která fosforyluje CREB přímo, nebo mohou signalizovat přes MAPK

(viz níže). Proteinkináza A působí na MAPK dráhu v nervových buňkách aktivačně přes **Rap-1** a **B- Raf** proteiny. Ve většině ostatních buněk však působí inhibičně přes jiné proteiny.

## *4.9. Některé způsoby aktivace MAPK ionty vápníku*

- Prostřednictvím **$Ca^{2+}$-dependentní adenylátcyklázy** může $Ca^{2+}$ signál vést ke zvýšení cAMP, dále k aktivaci proteinkinázy A a následně k aktivaci MAPK přes Rap-1 a B-Raf proteiny. Proteinkináza A je nezbytná pro translokaci komplexu MAPK-RSK do buněčného jádra, i když nefosforyluje CREB přímo. Vyřazení genů pro $Ca^{2+}$-dependentní adenylátcyklázy vede ke ztrátě dlouhodobé potenciace v hipokampu, i ke ztrátě dlouhodobé paměti.
- Nově objevený protein **SynGAP** aktivuje Ras GTPázovou aktivitu, čímž se Ras a tím i celá MAPK dráha inaktivuje. SynGAP může trvale blokovat MAPK v synapsích. Tuto blokaci však $Ca^{2+}$ influx při aktivaci NMDA receptorů uvolňuje. SynGAP protein představuje přímé specifické spojení mezi NMDA receptorem a MAPK dráhou.

Pro buňku je podstatné i to, jakým způsobem do ní ionty vápníku vstupují. Funkční důsledky jsou jiné při vstupu vápníku přes otevřené NMDA receptory a při vstupu přes otevřené napěťově řízené $Ca^{2+}$-kanály. Influx $Ca^{2+}$ přes napěťově řízené $Ca^{2+}$-kanály má mnohem silnější vliv na CRE/CREB-řízenou transkripci než influx $Ca^{2+}$ zprostředkovaný NMDA receptory. Ve většině experimentálních modelů samotná aktivace NMDA receptoru, na rozdíl od depolarizace, fosforylaci CREB nezpůsobí, nebo je tato fosforylace pouze přechodná. Je to způsobeno pravděpodobně rozdílnými signálními molekulami, které se vyskytují v blízkosti ústí NMDA receptoru nebo napěťového řízeného kanálu. Záleží též na tom, v jaké poloze se receptory vůči jádru nachází. Pro některé účinky $Ca^{2+}$ na genovou expresi je nezbytné, aby se koncentrace vápníku zvýšila i přímo v buněčném jádře. Proto je zřejmě důležité i to, že napěťové kanály jsou převážně na těle neuronů a mají tak k jádru buňky blíž než lokalizace NMDA receptorů v postsynaptických dendritických trnech. Aktivace NMDA receptoru, která vede k fosforylaci CREB, aktivuje **proteinfosfatázu**, která CREB naopak inaktivuje defosforylací na kritickém serinu133. Tento jev se objevuje až v určité fázi vývoje nervových buněk, u velmi

mladých neuronů proteinfosfatáza aktivována není a aktivace NMDA receptoru u nich k dlouhotrvající CREB fosforylaci vede. [16]

MAP kinázová signální cesta v normálních buňkách odpovídá za indukci buněčného dělení, postmitotické neurony využívají tuto signální cestu pro synaptickou plasticitu. MAPK a CREB mají i výrazný efekt pro přežití neuronů, obecně to jsou antiapoptotické signální cesty. Odpovídá to dobře známému faktu, že přiměřená (nikoliv však nadměrná) aktivace NMDA receptorů má na neurony, např. v buněčné kultuře, trofický účinek. [16]

# 5. Přehled mediátorů paměti

Na molekulárním přenosu informací v nervovém systému živočichů se podílí chemické látky, které lze rozdělit na neuromediátory, neuromodulátory a neurohormony. **Neuromediátory** (neurotransmitery, neuropřenašeče) jsou látky, které se uvolňují z neuronu do synaptické štěrbiny, kde ovlivňují aktivitu (excitovatelnost) jedné nebo několika blízkých buněk, tj. jiné nervové či svalové buňky. Zajišťují tak mezibuněčný přenos nervového signálu. **Neuromodulátory** jsou látky, které modifikují účinek neuromediátoru tím, že zvyšují nebo snižují jeho efekt. Často se tak děje prostřednictvím sekundárních neuromediátorů na iontových kanálech membrán. Mohou působit presynapticky i postsynapticky. **Neurohormony** jsou chemické látky syntetizované a uvolňované nervovým systémem a přenášené krví ke vzdáleným cílovým buňkám, jejichž aktivitu ovlivňují. [10]
Doposud bylo popsáno přibližně 50 různých neurotransmiterů. Některé se mohou vázat na více typů neuroreceptorů a tím mohou mít i různé účinky. V závislosti na způsobu transdukce mohou mít mediátory excitační nebo inhibiční účinky.

Některé neuromediátory mohou mít funkci neuromodulátorů, řada látek, zejména peptidů může působit nejen dálkově jako neurohormony, ale i lokálně jako neuromediátory a podobně některé klasické neuromediátory se mohou uvolňovat do krevního oběhu a působit jako hormony. Jejich funkce se tedy navzájem mohou překrývat.

## *5.1. Kritéria pro identifikaci neuromediátorů*

- musí být přítomny ve vysokých koncentracích v presynaptických nervových zakončeních
- musí být syntetizovány v presynaptickém neuronu
- musí být skladovány ve vhodné zásobní formě
- při depolarizaci membrány musí být z neuronu uvolňovány v dostatečném množství a musí existovat systém pro ukončení jejího účinku
- při exogenní aplikaci musí vyvolat fyziologické účinky, které odpovídají normální synaptické transmisi
- musí existovat specifické receptory, na které se neurotransmitery vážou a musí vyvolat fyziologickou odezvu

Tato kritéria byla nejdříve stanovena podle acetylcholinu, jako neuromediátoru cholinergní inervace, ale s postupným objevováním nových neuromediátorů se výše uvedená kritéria mohou modifikovat i měnit. Zejména poté, co byly mezi neuromediátory zařazeny molekuly NO a CO. Tyto molekuly totiž nejsou ani skladovány v synaptických váčcích, ani nejsou uvolňovány exocytózou a nepůsobí ani na klasických postsynaptických receptorech. [10]

Klasické neuromediátory jsou syntetizovány z jiných chemických látek, tzv. prekurzorů, které se do neuronů dostávají obvykle pomocí gliových buněk. Neurotransmitery jsou ukládány v synaptických váčcích. Většina synaptických váčků vzniká v Golgiho aparátu nebo v hladkém endoplazmatickém retikulu. Část může vznikat endocytózou membrány, což je inverzní proces k fúzi váčku s presynaptickou membránou při uvolnění mediátoru do štěrbiny. [10]

## *5.2. Hlavní typy neuromediátorů v CNS*

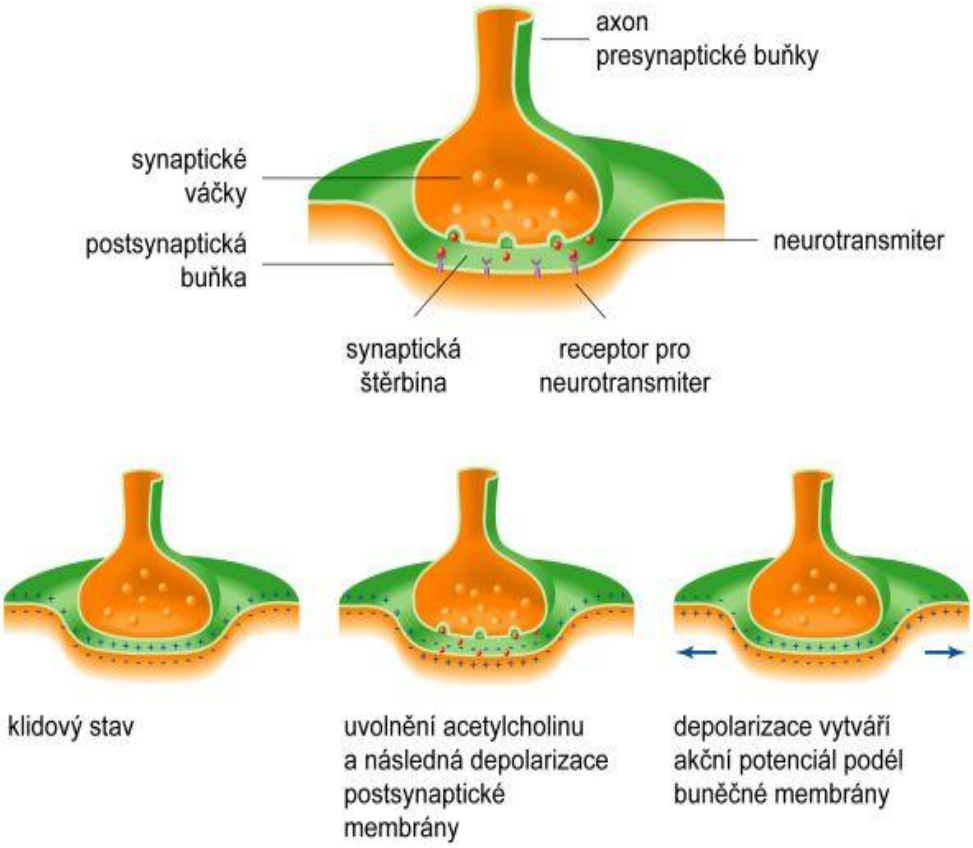
Neuromediátory se někdy dělí na **klasické** a **peptidové**. Mezi klasické neuromediátory se řadí např. acetylcholin, dopamin, adrenalin, noradrenalin, serotonin, GABA apod., jsou syntetizovány v nervových zakončeních. Enzymy potřebné pro jejich syntézu se tvoří v buněčném těle. **Peptidové neuromediátory**, jako je substance P či ostatní neurokininy, bombesin, cholecystokinin, galanin, VIP, enkefaliny a další, jsou syntetizovány v buněčném těle neuronu. Jsou nejpočetnější skupinou neuromediátorů a stále jsou objevovány další. Neurony mohou obsahovat a uvolňovat i více než jeden neuromediátor. Některé synapse mohou mít několik ko-transmiterů, tj. látek, které se musí na receptor navázat, aby došlo k biologické aktivitě. Neuropeptidy se oproti klasickým neuromediátorům zpravidla vyskytují v nižších koncentracích, ale jejich receptory mají mnohem vyšší afinitu. Neuropeptidové prekurzory jsou syntetizovány na ribozomech endoplazmatického retikula a upraveny v Golgiho aparátu, kde vznikají velké granulární váčky, které jsou transportovány axonem do nervových zakončení. Během axonálního transportu dochází ve váčcích k dalším posttranslačním úpravám neuropeptidů. Neuropeptidy se uvolňují do štěrbiny exocytózou, v odezvě na relativně malé zvýšení koncentrace $Ca^{2+}$ v cytosolu, tzn. obvykle poměrně daleko od místa vstupu $Ca^{2+}$ do buňky. Neuropeptidy nejsou opětovně využívány vychytáváním a inkorporací do synaptických váčků tak, jako je tomu u klasických neuromediátorů. [10]

## *5.3. Nejběžněji se vyskytující mediátory*

- **Acetylcholin** - jde o **excitační** mediátor, převažuje v oblasti hipokampu, která má důležitou úlohu při tvorbě paměťových stop. Při poškození paměti a jiných kognitivních funkcí (Alzeimerova choroba) je snížena jeho produkce, dále se vyskytuje v motorické kůře mozku, thalamu a v mozkovém kmeni. Uvolňuje se v zakončeních motorických nervů, což excituje hladké a příčně pruhované svalstvo. Léky, které snižují účinky acetylcholinu, mohou nepříznivě ovlivnit paměť. [1]
- **Noradrenalin (norepinefrin)** – katecholamin, je produkován především v oblasti mozkového kmene, v mozečku a epifýze, jakákoli látka, která působí na množství noradrenalinu v mozku, ovlivňuje náladu. Je syntetizován z aminokyseliny tyroxinu.
- **Kyselina gamaaminomáselná (GABA)** – je to **inhibiční** neuromediátor. Vzniká dekarboxylací kyseliny L-glutamové za působení enzymu GAD (dekarboxyláza kys. glutamové), nezbytná je přítomnost vitaminu B6 jako kofaktoru. Podílí se na presynaptické i postsynaptické inhibici. Receptory citlivé na GABA způsobují otevření otevření iontového kanálu pro anionty chloru a tím snižují vzrušivost neuronu. Tento mechanismus brání nadměrné vzrušivosti neuronu a tím přetížení neuronálních sítí. GABA se vyskytuje téměř výlučně v mozku.
- **Dopamin** – katecholamin, je tvořen především v černém jádře středního mozku, v některých částech bazálních ganglií a také v hypotalamu, má vliv na paměť a motoriku. Dopamin má rozhodují význam při zpracování informací v čelním laloku mozku. Vzniká z tyrosinu působením Tyr-hydroxylázy. Funguje jako neurohormon.
- **Serotonin** (5-hydroxytryptamin) – převážně se tvoří v mozkovém kmeni (prodloužená mícha, most a střední mozek), odkud vedou serotogenní dráhy do hypotalamu, limbického systému a šedé kůry mozkové.
- **L-glutamát** – nejčastější transmiter v CNS. Je to excitační aminokyselinový mediátor. Vyskytuje se v mozkové kůře a v mozečku. Vzniká z kyseliny alfa-ketoglutarové. V mozku jsou nejméně 3 typy glutamátových receptorů, pro učení a paměť je nejdůležitější **NMDA receptor** hojně se vyskytující

v hipokampu. Na rozdíl od většiny receptorů jsou k jeho aktivaci nutné dva po sobě jdoucí signály. Signál od prvního neuronu způsobí senzitizaci membrány, ve které se nachází NMDA receptor. Druhý signál NMDA receptor aktivuje. NMDA receptory se především uplatňují při dlouhodobé potenciaci.

- **Glycin** – inhibiční meurotransmiter, jeho prekurzorem je serin.
- **Histamin** – v mozku se vyskytují $H_1$ receptory**.**
- **L-aspartát** – excitační aminokyselina, spolu s glutamátem je to hlavní excitační mediátor v mozku, aktivuje stejné receptory jako glutamát. Podílí se na synaptickém přenosu v částech talamu a míchy.
- **Oxid uhličitý (CO)**
- **Oxid dusnatý (NO)** – je neurotransmiter první třídy tzv. první posel, na rozdíl od ostatních mediátorů se uvolňuje ze stimulované buňky nejen na synapsích, ale i v celém průběhu axonu a v těle buňky. Tvoří se podle potřeby a ihned se využívá. Ovlivňuje dlouhodobou potenciaci (LTP) v hipokampu a dlouhodobou depresi (LTD) v mozečku. NO má pravděpodobně dvě formy: **NO - dependentní** a **NO – independentní**. NO je v mozečku uvolňován hlavně z paralelních vláken. LTD je na synapsích mezi paralelními vlákny a Purkyňovými buňkami vyjádřena zejména postsynapticky. V hipokampu je NO považován za retrográdního intracelulárního posla, důležitého pro indukci na aktivitě závislé synaptické plasticity. [10]
- **Dehydroepiandrosteron (DHEA)** – ve formě **sulfátu (DHEAS)** způsobuje zlepšení paměti prostřednictvím modulace $GABA_A$ receptorů. Nekonjugovaný DHEA působí přitom opačně než jeho sulfát. Řadí se mezi neurosteroidy. Výsledky studií ovlivnění paměťových a percepčních schopností však nejsou zcela jednoznačné. [10]
- **D-serin** – je syntetizován z L-serinu za působení enzymu serinracemázy. Hromadí se v astrocytech. Působí jako ko-transmiter na NMDA receptorech, kde se váže na vazebné místo pro glycin. Zvýšení hladiny D-serinu a glutamátu vede k prodloužení aktivace NMDA receptorů, zvýšenému průniku vápníku do neuronu a může dojít až k jeho zničení. Skutečný význam D-serinu jako neurotransmiteru však není dosud znám. [10]




**Obrázek 6:** Synaptický přenos. [17]

Za běžných fyziologických podmínek hrají L–glutamát a další excitační aminokyseliny důležitou úlohu v synaptogenezi, synaptické plasticitě, podílejí se na procesech paměti a učení, včetně vytváření dlouhodobých paměťových stop. Působí na dva základní typy receptorů – ionotropní a metabotropní

Glutamát a GABA se účastní na zpracování paměti nejen za fyziologických podmínek, ale i v případě zátěže, např. posttraumatické stresové poruchy (PTSP). Glutamát stimuluje AMPA a NMDA receptory a současně dochází ke stimulaci GABA receptorů; to zpětnovazebně brání excesivní stimulaci excitační neurotransmise. Důsledky extrémního stresu jsou pravděpodobně zprostředkovány „downregulací“ GABA systému, což umožňuje nadměrnou aktivaci glutamátergního systému, a tím může dojít k fixaci nepříjemných zážitků do paměti a procesům označovaným jako senzitizace. [18]

Glutamát a aspartát se v CNS vyskytují ve vysokých koncentracích. Neprostupují hematoencefalickou bariérou, jsou tedy syntetizovány v mozku z glukózy.

Vedle klasických neuromediátorů byly v CNS nalezeny další látky, které splňují kritéria definující neuromediátor či neuromodulátor. Jejich úloha ve fyziologii a patofyziologii je však zatím nejasná.

**Tabulka 1:** Rozdělení neuromediátorů. [19]

| **Systém** | **Mediátor** | **Prekurzory** |
|---|---|---|
| **cholinergní** | acetylcholin | cholin+acetylkoenzym A |
| **aminokyselinergní** | GABA | glukóza→glutamát |
| | asparagová kys. | glukóza+glutamin; glutamát |
| | glutamová kys. | glukóza+glutamin; aspartát |
| | glycin | serin |
| | homocystein | cystein→cystin |
| **monoaminergní** | | |
| katecholaminy | dopamin | tyrozin→DOPA→dopamin |
| | noradrenalin | →noradrenalin→adrenalin |
| | adrenalin | |
| indolaminy | tryptamin | |
| | serotonin | tryptofan→5-hydroxytryptofan |
| jiné odvozené od ak | histamin | histidin |
| | taurin | cystein→cysteamin |
| **purinergní** | adenosin | |
| | ADP | |
| | AMP | |
| | ATP | |

# 6. Závěr

Učení a paměť jsou nepochybně složité procesy lidského mozku. V této práci jsou popsány především mechanizmy LTP a LTD. Poznání základních mechanismů učení a paměti přispěje k zjednodušení a zefektivnění léčby kognitivních poruch. Prohloubení a rozšíření poznatků těchto procesů lze očekávat s další generací zobrazovacích přístrojů PET (pozitronová emisní tomografie), MR (magnetická rezonance) a fMR (funkční magnetická rezonance) s vyšší časovou a prostorovou rozlišovací schopností, dále s rozšířením zobrazovacích metod, které jsou zatím v pokusném vývojovém stadiu. Tyto přístroje zobrazují morfologii a strukturu mozkové hmoty a mozkovou aktivitu. Očekává se, že překlenou mezeru mezi molekulární, buněčnou a systémovou neurobiologií funkčních systémů lidského mozku včetně paměti. Jedním z hlavních cílů výzkumu neuroplastických dějů je vývoj strategie pro posílení pochodů v centrálním nervovém systému, které by zvýšily úroveň funkční obnovy. Má-li se zlepšit schopnost obnovy porušené nervové tkáně, je třeba modulovat aktivitu přirozených neuroplastických dějů. Stále jsou zkoumány další souvislosti týkající se učení a paměti např. zda je pamětní stopa difúzní nebo lokalizovaná, které části mozku se na jejím zápisu podílejí, apod. I přes usilovné studium těchto mechanismů však jejich znalost není prozatím dostatečná.

# 7. Souhrn

Paměť je schopnost uchování informace v CNS po určitou dobu. Učením se rozumí vytváření dlouhodobé pamětní stopy opakovanou prezentací podnětů. Paměť není jednotná funkce, jde o dynamický systém. Na systémové úrovni lze paměť rozdělit na krátkodobou, pracovní paměť a dlouhodobou vědomou a nevědomou. Dlouhodobá paměť je vědomá, explicitní neboli deklarativní paměť a nevědomá, implicitní neboli nedeklarativní paměť. Deklarativní paměť je jednak pamětí pro fakta, to je sémantická paměť a jednak pamětí pro události, to je epizodická paměť. Nedeklarativní paměti jsou procedurální paměť, priming, pavlovovské podmiňování, neasociativní učení a emoční podmiňování.

V lidském mozku je několik paměťových systémů, které se účastní na tvorbě pamětní stopy. Jejich činnost je do určité míry nezávislá. Při tvorbě pamětní stopy dochází k vytváření spojů mezi dvěma místy v mozku, především v mozkové kůře, v hipokampu, ale i v dalších mozkových strukturách. Následkem toho dochází k morfologickým, elektrofyziologickým a biochemickým změnám.

Základem učení a paměti je synaptická plasticita, je to schopnost dlouhodobě udržet změnu účinnosti synaptického přenosu mezi dvěma neurony. Rozlišují se dva typy synaptické plasticity dlouhotrvající potenciace (LTP) a dlouhotrvající deprese (LTD). LTP a LTD mají na sílu synaptického přenosu opačný účinek. Dlouhotrvající potenciace nervový signál zrychluje, dlouhotrvající deprese jej snižuje.

Na molekulárním přenosu informací v nervovém systému živočichů se podílí neuromediátory, neuromodulátory a neurohormony.

# 8. Literatura


[1] Koukolík, F.: Já, o vztahu mozku, vědomí a sebeuvědomování. Karolinum, Praha, 2003, s. 101–338.

[2] Ganong William, F.: Přehled lékařské fyziologie. H+H, Jinočany, 1999, s. 221–225.

[3] Rusina, R.: Paměť a její poruchy. Neurologie pro praxi, roč. 5, 2004.

[4] Koukolík, F.: Mozek a jeho duše. Makropulos, Praha, 1997, s. 132–135.

[5] Koukolík, F.: Lidský mozek. Portál, Praha 2000, s. 85–117.

[6] Goldberg, E.: Jak nás mozek civilizuje. Karolinum, Praha, 2004, s. 85–100.

[7] Koukolík, F.: Vybrané přednášky o vztahu mozku a chování. Karolinum, Praha, 1995, s. 47–48.

[8] Koukolík, F.: O vztahu lidského mozku a chování. Karolinum, Praha, 1997, s. 48-51.

[9] Rokyta, R.: LTP a LTD - mechanizmy učení a paměti. Psychiatrie, roč. 6, 2002, s. 51-54.

[10] http://www.tigis.cz

[11] Rodriguez, M., Mohr, P.: Paměť a schizofrenie. Psychiatrie pro praxi, roč. 5, 2004.

[12] Hulín, I.: Patofyziolológia. Slovak Academic Press, Bratislava, 2002, s. 1184–1186.

[13] http://www.osel.cz

[14] Klenerová, V., Hynie, S.: Stres, paměť a návykové látky – účastnící se mechanismy. Psychiatrie, roč. 6, 2002, s. 22-23.

[15] Hrabětová, S., Rokyta, R.: Kde se v mozku tvoří paměť? Vesmír, roč. 7, 1998, s. 375-378.

[16] Pláteník, J.: Spřažení neuroexcitace a genové exprese: Přenos signálu od NMDA glutamátového receptoru do buněčného jádra. Psychiatrie, roč. 6, 2002, s. 41-45.

[17] http://www.vscht.cz

[18] Hynie, S., Klenerová, V.: Neurobiologie posttraumatické stresové poruchy. Psychiatrie, roč. 8, 2004, s. 33-34.

[19] http://www1.lf1.cuni.cz