

MECHANIZMY SYNAPTICKEJ PLASTICITY

Ľubica Beňušková, Psychiatrická klinika FN, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava

Skratky: CNS, centrálny nervový systém; NA, noradrenalin; ACh, acetylcholin; 5-HT, serotonin; GABA, γ -aminomaslová kyselina; cAMP, cyklický adenozin 3',5'-monofosfát; cGMP, cyklický guanozin 3',5'-monofosfát; PSP, postsynaptický potenciál; EPSP, excitačný postsynaptický potenciál; PAP, postaktivačná potenciácia; STP, (short-term potentiation) krátkodobá potenciácia; LTP, (long-term potentiation) dlhodobá potenciácia; NMDA, N-metyl-D-aspartát; AP5, D-2-amino 5-fosfonoverová kyselina; ATP, adenosíntrifosfát

1. Úvod

Jedným z aspektov výskumu synaptickej plasticity je jej možný súvis s procesmi učenia v pamäti. Myšlienka, že plastické zmeny na neurónoch a ich synapsách sú materiálom, bunecným podkladom modifikácie správania v dôsledku učenia, pochádza zo začiatku tohto storočia (Cajal 1911). Moderné rozvinutie tejto koncepcie sa pripisuje Jerzy Konorskému (1948) a Donaldovi Hebbovi (1949). Problém učenia a pamäti je interdisciplinárny a jeho riešenie môže priniesť len syntéza poznatkov získaných v mnohých odboroch fyziológie, biológie, medicíny, psychológie ako i kybernetiky a fyziky. Stále sa objavujú nové fakty svedčiacie v prospech toho, že pri učení dochádza ku špecifickým pretrvávajúcim zmenám efektívnosti synaptického prenosu medzi príslušnými neurónmi v mozgu (Goddard 1968, Kennedy 1987, Stewart a spol. 1987, Murakami a spol. 1987, Weinberger a Diamond 1987). Popri tom, že reprezentácia mozgových funkcií pokrýva rozsiahlo distribuované mozgové oblasti (Maršala 1985, Shepherd 1983), konkrétne chemické a fyzikálne zmeny, ktoré sprevádzajú učenie a pamäť sú pravdepodobne lokalizované v konkrétnych špecifických neurónoch (Kandel 1983a, Kupfermann 1983, Woody 1986). Témou ďalších častí článku sú chemické a fyzikálne faktory, ktoré hrajú úlohu pri plastických neuronálnych zmenách prebiehajúcich v synapsách.

2. Synaptická plasticita a synaptická účinnosť

Synaptická plasticita je proces, prostredníctvom ktorého synapsy¹ menia svoju účinnosť ako dôsledok svojej predchádzajúcej aktivity (Kandel 1983b). *Synaptická účinnosť* (váha synapsy) je definovaná ako veľkosť odchýlky transmembránového napätia

¹Na tomto i na všetkých ostatných miestach v texte sa tvrdenia týkajú chemických interneuronových synáps (Kandel 1983b).

na membráne somy postsynaptického neuróna, ktoré vznikne definovanou jednotkovou stimuláciou presynaptického terminálu danej synapsy (Jack a spol. 1975). Synaptická účinnosť determinuje mieru príspevku aktivovanej synapsy k výslednému somatickému postsynaptickému potenciálu, ktorý určuje dĺžku a frekvenciu generovanej série nervových impulzov (akčných potenciálov) po prekročení prahu excitácie neuróna. Potenciácia alebo depresia účinnosti dostatočného počtu synáps vedie ku zmene vplyvu daného aferentného systému na priebeh excitácie postsynaptického neuróna.

Pri časovo-priestorovej sumácii synaptických PSP na veľkosť výslednej odchýlky membránového napätia somy od jeho pokojovej hodnoty vplyva (i) *počet* aktivovaných synáps (Lev-Tov a spol. 1983) (ii) *intenzita* ich aktivácie, vyjadrená frekvenciou nervových impulzov v jednotlivých presynaptických axónoch (Kandel 1983c) (iii) *účinnosť* jednotlivých aktivovaných synáps (Lev-Tov a spol. 1983) (iv) *časová postupnosť* aktivácie jednotlivých aferentných systémov (Koch a spol. 1983, Segev a Parnas 1983).

Podkladom zmien synaptickej účinnosti sú ako presynaptické, tak aj postsynaptické faktory. Synaptická účinnosť je priamo úmerná veľkosti generovaného PSP v synapse a nepriamo úmerná vzdialenosti synapsy od somy neuróna. Synaptická účinnosť závisí na vzdialenosti od somy za predpokladu, že plazmatická membrána dendridov je elektricky pasívna, a teda nemá aktívne miesta na generovanie potenciálov takého typu ako je axónový akčný potenciál. Predpoklad pasívnosti membrány dendridov je splnený napr. pre pyramidálne bunky neokortexu; aktívne miesta obsahujú napr. dendridy motoneurónov, Purkyněho buniek a hipokampálnych pyramidálnych buniek (Woody 1986). Pokiaľ PSP na dendridoch týchto neurónov neprekročia dendritický prah na generovanie akčných potenciálov, možno tieto neuróny popisovať ako neuróny s pasívnou dendritickou membránou (Jack a spol. 1975). Veľosť synaptického PSP je mierou úrovne synaptického prenosu. Amplitúda a tvar synaptického PSP závisí na amplitúde a časovom priebehu postsynaptickej transmembránovej iónovej vodivosti.

Zmena iónovej vodivosti vyvolaná pôsobením neurotransmitera² na postsynaptické proteínové komplexy receptor/iónový kanál závisí na presynaptických i postsynaptických interakciách medzi rozličnými membránovými systémami receptor/efektor (t.j. receptor/iónový kanál a recep-

²Definícia neurotransmitera podľa Burnstocka (Burnstock 1976): "Neurotransmitter sa syntetizuje a uchováva v neurónoch, uvoľňuje sa počas nervovej aktivity, a potom interaguje so špecifickými receptormi v postsynaptickej membráne, čo má za následok zmeny v postsynaptickej aktivite."

tor/enzým) a iónovými kanálmi riadenými napätím (Kandel 1983a, Hökfelt a spol. 1984, Hollenberg 1985a, Libet 1986, Woody 1986, Augustine a spol. 1987).

Priebeh a veľkosť synaptického PSP je taktiež citliviou funkciou vstupnej impedancie³ v danom mieste dendritického prúdu (resp. somy) postsynaptického neuróna, kde sa synapsa nachádza (Jack a spol. 1975, Lev-Tov a spol. 1983). *Vstupná impedancia* dendritu, dendritického trňa, či somy neuróna je determinovaná morfológiou (architektúrou a rozmermi) postsynaptického neuróna a hodnotami jeho elektrických parametrov (transmembránového odporu R_m , cytoplazmatického odporu R_i a kapacity membrány C_m) (Butz a Cowan 1974, Jack a spol. 1975, Koch a Poggio 1983, Wilson 1984, Bloomfield a spol. 1987).

3. Presynaptické a postsynaptické biochemické mechanizmy zmien synaptickej účinnosti

Presynaptické biochemické procesy vedúce k zmene úrovne synaptického prenosu, a tým aj k zmene synaptickej účinnosti, dosahujú tento efekt vďaka modulácii úrovne uvoľňovania neurotransmitterov (Kandel 1983c). Krátkodobé a dlhodobé biochemické modulácie odpovede postsynaptického neuróna vznikajú v dôsledku chemických modifikácií receptorov, iónových kanálov, enzýmov a iných proteínov, ktoré majú účasť na synaptickom prenose, ako aj v dôsledku kvantitatívnych zmien týchto rozličných funkčných typov molekúl. Intenzívny výskum týchto zložitých pre- a postsynaptických procesov priniesol už porozumenie mnohých subcelulárnych reakcií ktoré sa na nich zúčastňujú.

Je známe, že uvoľňovanie neurotransmitterov závisí na vstupe Ca^{2+} do terminálu axónu. Príchodom akčného potenciálu vyvolaná depolarizácia presynaptického terminálu sosobí otvorenie napätím riadených (voltage-gated) vápnikových kanálov nachádzajúcich sa v membráne terminálu. Keďže koncentrácia Ca^{2+} je mimo neuróna o 4-5 rádov väčšia ako vnútri neuróna (10^{-3} mol/l oproti 10^{-7} - 10^{-8} mol/l) (Miller 1987), vápnik začne vtekať dovnútra terminálu pozdĺž svojho chemického gradientu. Pri synaptickom prenose dochádza prostredníctvom vápnikových kanálov prítomných v postsynaptickej membráne aj ku vzrastu vstupu Ca^{2+} do postsynaptického neuróna. Po zvýšení vnútornej koncentrácie Ca^{2+} sa spustí rad pre- a postsynaptických procesov, ktoré majú v synaptickom prenose a jeho modulácii *klúčovú úlohu* (Augustine a spol. 1987). *Ióny*

³Impedancia určuje priebeh napätia v závislosti na priebehu elektrického prúdu. Vstupná impedancia zodpovedá impedancii "videnej" pomocou intracelulárnej elektródy zavedenej do príslušnej časti neuróna.

Ca^{2+} stimulujú špecifické proteínkinázy riadené Ca^{2+} a calmodulínom a proteínkinázu C, ktorá je regulovaná Ca^{2+} , membránovými fosfolipidmi a diacylglycerolom uvoľňovaným pri hydrolyze membránových fosfoinositidov (Abdel-Latif 1986). Vápnik spôsobuje aj aktiváciu kontraktilných aktínových mikrofilamentov, vratkovanie jedného typu draslíkových iónových kanálov (Shepherd 1983), ako aj aktiváciu fosfatáz, proteáz, fosfodiesteráz a rozličných iných enzýmov (Kennedy 1983, Augustine a spol. 1987). Proteínkinázy riadené Ca^{2+} a calmodulínom fosforylujú, a tým aktivujú, enzýmy syntetizujúce neurotransmitery NA a 5-HT (Kennedy 1983). Substrátom pre Ca^{2+} a calmodulínom riadené proteínkinázy sú aj viaceré pre- a postsynaptické membránové proteíny (Kearney a Gurd 1986). Veľká pozornosť sa venuje synapsínu I, ktorý je asociovaný s membránou presynaptických vezikúl a ktorý je substrátom pre dve Ca^{2+} a calmodulínom riadené proteínkinázy a jednu cAMP riadenú proteínkinázu. Synapsín I sa viaže na membránové miesta, na spektrín, neurofilamenty a mikrotubuly (Steiner a spol. 1987). Synapsín I pripája synaptické vezikuly na membránu, pričom táto jeho aktivita je inhibovaná v dôsledku fosforylácie vyvolanej Ca^{2+} a calmodulínom riadenou proteínkinázou. Brown a Haberly (1986) vyslovili hypotézu, podľa ktorej by vápnik mohol regulovať uvoľňovanie neurotransmitera tak, že fosforyláciou spôsobená disociácia synapsínu I z vezikúl by mohla regulovať počet vezikúl schopných exocytózy.

V mnohých typoch neurónov stimulácia vysokou frekvenciou akčných potenciálov (≈ 100 Hz) vedie k posilneniu vstupu Ca^{2+} , po ktorom nasleduje obdobie, keď každý akčný potenciál vyvolá vznik väčšieho PSP ako vyvolával pred zvýšenou stimuláciou (Kandel 1983b). Zväčšenie PSP pretrvávajúce niekoľko minút po skončení vysokofrekvenčnej stimulácie sa nazýva krátkodobá postaktivačná potenciácia (viď 4. časť článku). Ukázalo sa (McNaughton 1982, Kandel 1983b), že tento jav je dôsledkom zvýšenia úrovne uvoľňovania neurotransmitera. Ako uvádza Kandel (1983b), príčinou je pravdepodobne prechodná saturácia systémov, ktoré v termináli bufrujú Ca^{2+} (mitochondrie a endoplazmatické retikulum). Táto situácia nastáva následkom relatívne veľkého vstupu Ca^{2+} počas zvýšenej stimulácie. Reziiduálny Ca^{2+} zvyšuje v termináli koncentráciu voľného Ca^{2+} , vďaka čomu sa na pár minút posilňuje synaptický prenos.

Modulácia úrovne synaptického prenosu sa dosahuje aj vďaka interakcii neurotransmitterov a receptorami nachádzajúcimi sa v membráne presynaptického terminálu a s receptorami v postsynaptickej membráne (North 1986, Eccles 1986). Pre- a postsynaptické receptory sú asociované, v závislosti na

tom, o aký subtyp receptora pre aký typ neurotransmitera ide, s rozličnými systémami efektov (Libet 1986, Illes 1986, Abdel-Latif 1986, Dolphin 1987). Napr. β_2 -adrenergické receptory sú asociované s adenylátcyklázou, acetylcholínové muskarínové M_1 receptory s guanylátcyklázou, α_1 -adrenergické receptory s fosfolipázou C, atď. Druhý posolvia (cAMP, cGMP, diacylglycerol) produkovaní pôsobením týchto enzýmov aktivujú špecifické proteínkinázy, ktoré fosforylujú rozlične triedy neurónových proteínov, napr. iónové kanály pre K^+ , Na^+ a Ca^{2+} , neurotransmitterové receptory pre ACh, NA a GABA, proteíny regulujúce biosyntézu, cytoskeletárne proteíny, samotné proteínkinázy a i. (Greengard 1986, Dudai 1987). Fosforylácia neurotransmitterových receptorov má pravdepodobne význam pre ich stabilizáciu, fixáciu v membráne a dobu ich života (Kennedy 1983). Fosforylácie iónových kanálov vedú k moduláciám vodivosti membrány neuróna vzhľadom k príslušným iónom. Tieto *modulácie vodivosti* membrány môžu pretrvávajúť rôzne dlhú dobu, ktorej maximálne trvanie je limitované dobou života proteínov tvoriacich kanály. Napr. ACh cez subtyp muskarínového receptora M_1 spôsobuje na niektorých typoch neurónov cicavcov pretrvávajúce zníženie vodivosti membrány pre K^+ , na iných typoch neurónov cicavcov zase dochádza ku zvýšeniu vodivosti pre K^+ v dôsledku pôsobenia NA na α_2 -adrenergické receptory, ACh na M_2 receptory a enkefalínu na δ receptory (North 1986). Takýmito moduláciami vodivosti neuromembrány sa na pre- a postsynaptickej úrovni moduluje veľkosť PSP.

Dôležitým javom z hľadiska synaptickej účinnosti sú *zmeny senzitivity* neurotransmitterových receptorov. Môže dochádzať ku zmenám afinity receptorov alebo ku zmenám ich počtu resp. hustoty na povrchu bunky (Hollenberg 1985a, 1985b). Počet funkčných receptorov v membráne môže byť regulovaný jednak priamo v membráne tým, že sa nejakou chemickou reakciou mení pomer funkčných a nefunkčných receptorov z nejakej konštantnej zásoby receptorov, alebo sa nejakým spôsobom reguluje dodávanie "nových" a odbúravanie "starých" membránových receptorov. V neuróne totiž prebieha nepretržitá *obnova* jeho *vonkajšej membrány* (Lentz 1983).

Na základe súčasných poznatkov (Hammerschlag a Stone 1982, Lentz 1983, Schnapp a Reese 1986, Laduron 1987) vyzerá životný cyklus pre- a postsynaptickej neurotransmitterových receptorov (ako aj iných membránových proteínov) takto: po syntéze na ribozómoch hrubého endoplazmatického retikula sa premiestňujú do Golgiho aparátu. Premiestňovanie sa deje v membráne malých vezikúl, ktoré sa odštiepujú z endoplazmatického retikula a zlievajú sa s membránou Golgiho systému.

V Golgiho systéme prebieha konečná úprava a triedenie proteínov. Z výbežkov Golgiho aparátu sa odštiepujú transportné vezikuly, ktoré anterográdnym rýchlym (1-10 mm/h) transportom dopravujú membránové komponenty na príslušné miesto povrchovej membrány neuróna. Takisto ako prebieha nepretržite dodávka nových membránových komponentov, prebieha aj odbúravanie starých. Z povrchovej membrány sa odštiepujú vezikuly, ktoré putujú retrográdnym transportom naspäť do somy neuróna.

Porušenie rovnováhy medzi dodávkou nových membránových komponentov a odstraňovaním starých by malo mať svoje dôsledky okrem zmien počtu membránových receptorov aj na morfológické zmeny na povrchu neuróna, o čom pojednáme v 5. časti tohto článku.

4. *Krátkodobá a dlhodobá postaktivačná potenciácia synaptickej účinnosti*

Od 80-tych rokov minulého storočia boli na mnohých miestach periférneho nervového systému (prvý raz na nervovo-svalových spojoch žaby), miechy, ako aj hlavného mozgu cicavcov a necicavcov, *in vitro* a *in vivo*, demonštrované javy tzv. postaktivačnej potenciácie (PAP) postsynaptickej odpovede (McNaughton 1982, Racine a Milgram 1983, Racine a spol. 1983). Jav prebieha v synapsách excitačného typu a spočíva vo zväčšení amplitúdy EPSP a zmenšení jeho nábehovej fázy. Táto potenciácia EPSP je vyvolaná priamou elektrickou stimuláciou danej skupiny vstupných vlákien a je selektívna vzhľadom na stimulované synapsy, tzn., že je to iný jav ako globálna zmena excitability postsynaptickeho neuróna. PAP možno definovať ako pretrvávajúci *vzrast synaptickej účinnosti* na vybraných monosynaptickej spojoch. PAP nastáva po špecifickej krátkodobej zvýšenej tzv. tetanickej elektrickej stimulácii, preto sa nazýva postaktivačná potenciácia (niekedy tiež posttetanická potenciácia). Tzv. tetanizácia (v tejto súvislosti) sú stovky milisekúnd trvajúce série impulzov s frekvenciou rádovo 100 Hz (môžu to byť aj frekvencie rádovo 10 Hz, ale potom musia byť série impulzov dlhšie - niekoľko sekúnd). Takáto stimulácia sa nelíši od fyziologicky prebiehajúcich sérií akčných potenciálov generovaných jednotlivými bunkami v nervovom systéme. Okrem toho, že sa tento jav dá vyvolať experimentálne, v posledných rokoch sa množia referencie o analogických javoch potenciácie synaptickej účinnosti na vybraných druhoch neurónov v hipokampe, motorickej, senzorickej a asociačnej kôre cicavcov (Fehér a Baranyi 1981, Baranyi a Fehér 1981, Weinberger a Diamond 1987, Roman a spol. 1987), ktoré nastávajú v dôsledku učenia sa zvierat rôznym behaviorálnym úlohám alebo

v dôsledku podmieňovania. veľkosť potenciácie, t.j. zväčšenia postsynaptickej odpovede, je priamo úmerná frekvencii a dĺžke trvania série tetanizácie a po aplikovaní viacerých sérií za sebou sa potenciácia zväčšuje kumulatívnym spôsobom až do nasýtenia. Po istom čase sa postupne veľkosť postsynaptickej odpovede (ak už nenasleduje žiadna tetanizácia, ale iná menšia stimulácia môže nasledovať) vracia na pôvodnú hodnotu. Podľa dĺžky pretrvávania vzrastu EPSP sa rozlišuje tzv. krátkodobá PAP (trvajúca niekoľko minút) a tzv. dlhodobá PAP (trvajúca hodiny, dni až týždne) (Teyler a DiScenna 1984).

Jav krátkodobej PAP, ďalej STP (*short-term potentiation*), má pre všetky druhy synáps od neuromuskulárnej až po synapsy dráh limbického systému krysy (McNaughton 1982, Racine a Milgram 1983) rovnaké charakteristiky, čo sa týka spôsobu vyvolania, dĺžky a priebehu jeho trvania a možných bunecných procesov, ktoré sú jej mechanizmom (viď 3. časť článku). Priebeh STP sa dá, vo všeobecnom prípade, aproximovať superpozíciou štyroch exponenciál s konštantami útlmu v týchto intervaloch: prvá exponenciála má konštantu útlmu rádovo desiatky až stovky milisekúnd, druhá od 1 s do 10 s, tretia desiatky sekúnd a štvrtá okolo 5 minút.

Dlhodobá PAP, ďalej LTP (*long-term potentiation*), je pretrvávajúci vzrast synaptickej účinnosti na určitých spojoch CNS cicavcov, ktorý nasleduje po krátkej, intenzívnej aktivácii týchto synáps. LTP sa prejavuje posilnením postsynaptickej odpovede, a to intracelulárne niekoľkonásobným zväčšením amplitúdy EPSP a extracelulárne zväčšením tzv. výboja populácie buniek. LTP je významným prejavom synaptickej plasticity nepoškodených neurónov. Experimentálne objekty predstavujú krysy, králiky, morčatá a mačky. LTP sa od jej objavy (Bliss a Lomo 1973, Bliss a Gardner-Medwin 1973) považuje za možný substrát dlhodobého uchovávania informácií. Teyler a DiScenna (1984, 1987) podávajú vo svojich článkoch vyčerpávajúci prehľad poznatkov týkajúcich sa parametrov vyvolania LTP, parametrov priebehu LTP, distribúcie LTP v CNS a behaviorálnych korelátov LTP. Spočiatku experimentovania sa na indukciu LTP používali frekvencie tetanizácie súboru aferentných vlákien okolo 20 Hz a stimulácia trvala niekoľko sekúnd. Súčasnejšie štúdie používajú frekvencie tetanizácie od 100 Hz do 400 Hz a veľmi krátke série impulzov (okolo 10 impulzov), ktoré aplikujú niekoľko krát (3–4 krát v 10 minútových intervaloch). Tzn., že LTP možno vyvolať stimuláciou aferentou širokou škálou frekvencií. Tieto experimentálne frekvencie sú v medziach fyziologických frekvencií lebo sú porovnateľné s frekvenciami výbojov, ktoré boli nasnímané z intakt-

ného hipokampu a čo je dôležité nereprezentujú ani nespôsobujú záchvatovú aktivitu (Douglas 1977, Buzsáki a spol. 1987). Veľkosť a doba trvania LTP je priamo úmerná dĺžke trvania tetanizácie, frekvencii tetanizácie a počtu tetanizovaných aferentných vlákien (Douglas 1981). Na rozdiel od STP, ktorá vznikne po tetanizácii ľubovoľného počtu aferentných vlákien, na vyvolanie LTP treba na danej dráhe tetanizovať určitý prahový počet vlákien. Táto požiadavka sa nazýva požiadavkou asociatívneho alebo kooperatívneho pôsobenia vstupov (Teyler a DiScenna 1987). LTP dosiahne svoju maximálnu hodnotu v priebehu niekoľkých desiatok minút po tetanizácii. Túto maximálnu hodnotu možno ďalšími tetanizáciami zvyšovať, ale len po určitú hornú hranicu, za ktorú ďalej veľkosť LTP nerastie.

Teyler a DiScenna (1984) vo svojom prehľade vymenúvajú dvadsať rôznych dráh limbického predného mozgu a neokortexu cicavcov, na ktorých bola demonštrovaná LTP. Najväčšiu veľkosť, dobu trvania a najnižší prah vyvolania má LTP v hipokampe. Ďalej Teyler a DiScenna (1984) na základe prehľadu, v ktorých regiónoch CNS sa podarilo demonštrovať LTP a v ktorých nie, uvádzajú, že tie projekčné systémy v mozgu, ktoré sú priamo zahrnuté v primárnom spracovaní senzorickej informácie a v motorike nevykazujú LTP vôbec alebo oveľa menej výrazne ako štruktúry limbického systému a neokortexu. Avšak, v týchto v dospelosti relatívne "neplastických" systémoch (primárne senzorické a motorický systém) sa LTP dá ľahko vyvolať počas tzv. kritického obdobia ich vývoja.

LTP vyvolaná *in vitro* v hipokampálnych rezoch pretrváva niekoľko hodín (Alger a Teyler 1976, Lee 1982). Pomocou implantovaných elektród sa *in vivo* podarilo demonštrovať trvanie LTP v hipokampálnych CA1 bunkách krysy po dobu niekoľkých dní (Buzsáki 1980) a v granulárnych bunkách fascia dentata krysy dokonca po dobu dvoch mesiacov od poslednej tetanizácie (Douglas a Goddard 1975).

LTP má zaujímavé vlastnosti: zistilo sa, že na hipokampálnych bunkách prebiehajú heterosynaptické postsynaptické interakcie, pri ktorých tetanizácia jedného súboru vstupných vlákien ovplyvňuje účinnosť vplyvu neaktivovaného súboru aferentov na postsynaptické bunky. Na pyramidálnych bunkách CA3 bola pozorovaná tzv. *heterosynaptická potenciácia*, ktorá spočíva v tom, že tetanizácia jedného súboru vstupných vlákien spôsobila nielen vznik LTP na tetanizovaných synapsách, ale aj na synapsách iného súboru netetanizovaných vstupných vlákien (Misgeld a spol. 1979). Iný typ asociatívneho pôsobenia pozorovali Levy a Steward (1979), keď analyzovali heterosynaptické interakcie medzi synapsami, ktoré tvo-

ria neuróny ipsilaterálnej a synapsách na granulórných bunkách fascia dentata krýs. Samotné riedke projekcie z kontralaterálnej entorhinálnej kôry na granulórne bunky fascia dentata nemôžu byť potenciovane – nedá sa na nich vyvolať LTP. Avšak simultánna tetanizácia resp. koaktivácia projekcií z kontralaterálnej aj ipsilaterálnej kôry vyvolá LTP nielen na synapsách vlákien z ipsilaterálnej entorhinálnej kôry, ale aj na synapsách vlákien z kontralaterálnej kôry. LTP na synapsách kontralaterálnej entorhinálnej kôry sa dá eliminovať tak, že sa vzápätí tetanizuje len samotný vstup z ipsilaterálnej entorhinálnej kôry. To znamená, že LTP môže byť zrušená aj inak ako spontánnym vymiznutím. Ďalší príklad heterosynaptickej interakcie podávajú Abraham a Goddard (1983): na synapsách mediálnej a laterálnej dráhy tvorených na granulórných bunkách fascia dentata krýs sa dá na každej zvlášť vyvolať tetanizácia LTP. Avšak, keď je tetanizovaná len jedna z týchto dráh samostatne, a druhá nie je, výsledkom je dokonca zoslabenie (depresia) synaptickej účinnosti na druhej (netetanizovanej) dráhe. V tomto prípade sa hovorí o heterosynaptickej depresii. Heterosynaptickej depresii sa dá zabrániť tak, že druhá dráha je predtým tiež tetanizovaná. Funkčný efekt heterosynaptickej depresie je komplementárny k efektu LTP, t.j. relatívne posilnenie postsynaptickej odpovede v aktívnejších synapsách. *Heterosynaptická depresia* sa pozorovala aj na pyramidálnych bunkách CA1 (Lynch a spol. 1977). Vznik a zánik LTP môže mať zásadný význam pre excitáciu postsynaptickej bunky. Heterosynapticke postsynapticke interakcie naznačujú isté možnosti mechanizmov asociatívneho pôsobenia neurónových vstupov.

Teyler a DiScenna (1987) zhrnuli poznatky týkajúce sa celulórného mechanizmu LTP. Súhrn ukazuje, že LTP je asociovaná s rozličnými pre- a postsynaptickými zmenami. Na vyvolanie LTP je potrebné *zvýšené uvoľňovanie neurotransmitera*, ktoré je dôsledkom vysokofrekvenčnej presynaptickej stimulácie. Zvýšené uvoľňovanie neurotransmitera pretrváva počas celého trvania LTP (Dolphin a spol. 1982). Pomocou selektívnych antagonistov neurotransmitterových receptorov a pomocou manipulácií s Ca^{2+} sa zistilo, že na vyvolanie LTP sú nevyhnutné aj isté /it postsynapticke zmeny, ktoré sú dôsledkom zvýšenej ponuky neurotransmitera a jeho interakcie s príslušnými postsynaptickými receptormi. Aplikácia selektívneho antagonistu AP5 istého subtypu glutamánového receptora (tzv. NMDA receptor) spôsobila *in vivo* zablokovanie vzniku LTP na granulórných bunkách fascia dentata krýs (Morris a spol. 1986). Aplikácia AP5 spôsobila aj selektívne zhoršenie učenia vzhľadom ku špecifickej priestorovej úlohe. Antagonista AP5 nespôsobuje redukciu EPSP vyvolaného

jedným nervovým impulzom, ale redukuje EPSP, ktorý vyvoláva séria presynaptických impulzov (Frank 1987). NMDA receptor môže byť aktivovaný až keď je membrána depolarizovaná a nejakým spôsobom zabezpečuje schopnosť odpovedať posilnenou, zrejme predĺženou depolarizáciou na zvýšenú presynapticke stimuláciu.

Pri indukcii LTP hrá kľúčovú úlohu Ca^{2+} . Pre vznik LTP je zvýšený vtok Ca^{2+} do postsynaptickeho neuróna nevyhnutný, ba dokonca *in vitro* LTP vzniká na hipokampálnych bunkách len v dôsledku 5–10 minútového pôsobenia milimolárnych koncentrácií Ca^{2+} bez akejkoľvek presynaptickej stimulácie (Teyler a Di Scenna 1987). Na hipokampálnych membránach bolo zaznamenané *zvýšenie počtu glutamátových receptorov*, ktoré nastalo v dôsledku indukcie LTP, v dôsledku podmienovania (Lynch a Baudry 1984) a v dôsledku pôsobenia vysokých koncentrácií glutamátu (Kessler a spol. 1986). Keďže toto zvýšenie počtu glutamátových receptorov prebiehalo pri zvýšenej presynaptickej aktivácii len za prítomnosti Ca^{2+} a dalo sa vyvolať samotným Ca^{2+} bez presynaptickej stimulácie, pravdepodobne sa jedná o postsynapticke zmenu.

Výskum zameraný na ultraštruktúru potenciovanej synaps na granulórných bunkách fascia dentata (Desmond a Levy 1983, 1986a, 1986b) a na pyramidálnych bunkách CA1 (Lee a spol. 1980, 1981) v hipokampe krýs ukazuje, že LTP je asociovaná s *morfológickými synaptickými zmenami*. Medzi aferentnými vláknami, na ktoré sa aplikovala tetanizácia, a postsynaptickými neurónmi sa pozorovalo štatisticky významné zvýšenie počtu kmeňových dentritických synaps (bunky CA1) a konkávnych trňových dentritických synaps (granulórne bunky fascia dentata). Štatisticky významné zmeny na trňoch granulórných buniek fascia dentata spočívali vo zväčšení ich hláv, ktoré bolo sprevádzané paralelným zväčšením plôch synaptických kontaktov. Takéto morfológické zmeny by mohli byť asociované aj s pretrvávajúcím zvýšením počtu receptorov (Desmond a Levy 1988). O tom, že počas vzniku LTP dochádza na neurónoch k rastovému javom, svedčí aj fakt, že LTP výrazne zvyšuje fosforyláciu proteínových markerov axonálneho rastu (Pfenninger 1986). Okrem toho, neurónová aktivita zvyšuje expresiu *fos*⁴ génu, ktorý ako senzor detekuje signály prichádzajúce na bunečnú membránu a premieňa ich na dlhodobé odpovede, ktoré si vyžadujú génovú aktivitu súvisiacu s procesom neurónovej diferenciácie (Marx 1987).

⁴ Fos gén je názov protoonkogénu stimulujúceho rastové a regeneračné pochody v bunkách.

Je možné, že existuje viacero foriem LTP, ktoré sa rozlišujú podľa dĺžky svojho trvania, oblasti výskytu v CNS a svojho bunecného mechanizmu. Alebo jeden druh zmeny je predstupňom ku druhému. LTP vďaka svojim vlastnostiam predstavuje nádejného kandidáta na jeden z možných pamäťových mechanizmov v nervovom systéme stavovcov (Teyler a DiScenna 1984, 1987). Súvis LTP s učením a pamäťou však ešte zostáva definitívne preukázať.

5. Morfológické zmeny na neurónoch sprevádzajúce zmeny synaptickej účinnosti

Väčšina excitačných synáps v najplastickejších častiach CNS je tvorená na dendritických trňoch (Swindale 1981). *Dendritické trne* sú miestom najväčšej a najrýchlejšie prebiehajúcej morfológickej plasticity (Eccles 1979, Shepherd 1983). Od objavu trňov, ktorého autorom je Ramon y Cajal (1911), zostáva ich funkčný význam predmetom špekulácií.

Na základe výpočtov založených na pasívnej káblovej teórii Rall (1974, 1978), Fedor a spol. (1982), Koch a Poggio (1983) a Wilson (1984) súdia, že funkčný význam trňov a ich morfológickej plasticity úzko súvisí s ich elektrickými vlastnosťami. Koch s Poggiom (1983) a Wilson (1984) analyzovali *elektrické vlastnosti* kortikálnych trňových pyramidálnych buniek na základe riešenia káblovej rovnice pre dendritické stromy ľubovoľnej geometrie (Butz a Cowan 1974) a na základe hodnôt elektrických a morfológických parametrov nameraných na modelovaných neurónoch. Pomocou výpočtov s reálnymi hodnotami rozmerov dendritických trňov sa ukázalo, že čím je trň kratší, tým väčší prúd do neho vniká pri danej zmene membránovej vodivosti. Taký istý efekt na veľkosť vtekajúceho prúdu má zväčšovanie priemeru stopky trňa. Zväčšovanie synaptického prúdu je ekvivalentné posilneniu synaptickej účinnosti. Za predpokladu dvoch rovnako stimulovaných synáps, ktoré sú umiestnené v rovnakej vzdialenosti od somy neuróna je synapsa na hrubšom a kratšom trni účinnejšia ako synapsa na dlhom a tenkom trni. Wilson (1984) počítal EPSP na some pre tri rôzne dlhé trne umiestnené v rôznych vzdialenostiach od somy. Veľkosť EPSP na some bola nepriamo úmerná jednak vzdialenosti (pre všetky typy trňov) a jednak dĺžke trňa (pre všetky vzdialenosti). Pritom veľkosť rozdielov synaptických účinností spôsobených dĺžkou trňa bola porovnateľná s rozdielmi spôsobenými rozdielnou pozíciou v dendritickom poli. To znamená, že pre trňové synapsy sa môže stať, že vzdialenejšie budú mať vďaka svojmu tvaru väčšiu účinnosť ako bližšie. Trňové synapsy disponujú tou dôležitou vlastnosťou, že zmeny v rozmeroch stopky trňa produkujú významné rozdiely synaptickej účinnosti. Ak si uvedomíme, že

trňov je na dendritoch veľké množstvo, celkový efekt aj relatívne malých zmien tvaru trňov by mohol byť vysoko významný. Na reálnych pyramidálnych bunkách je distribúcia trňov taká, že smerom ďalej od somy neuróna sú trne tenšie a dlhšie. Dalo by sa skôr očakávať, že vzdialenejšie trne budú kratšie a hrubšie, aby tým bola kompenzovaná ich väčšia vzdialenosť od somy. Koch a Poggio (1983) pomocou výpočtov ukázali, že existujú optimálne rozmery stopky trňa, pri ktorých relatívne malé zmeny dimenzií vedú k maximálnej zmene účinnosti excitačnej trňovej synapsy. Tieto vypočítané optimálne hodnoty rozmerov trňov sú konzistentné s anatomickými údajmi ohľadom rozmerov trňov pyramidálnych buniek neokortexu v závislosti na ich vzdialenosti od somy (Koch a Poggio 1983).

Objavili sa už hypotézy na vysvetlenie mechanizmu zmeny rozmerov trňov v dôsledku aktivity excitačných trňových synáps (Fedor a spol. 1982, Fifková a Delay 1982, Crick 1982, Horwitz 1984). Fedor a spol. (1982) a Horwitz (1984) navrhli *elektroforetický mechanizmus* zmeny rozmerov trňov na základe predpokladu, že trň, na ktorom je aktivovaná synapsa pôsobí ako pasca pre membránové komponenty a iné zložky transportované dendritmi za účelom obnovy ich vonkajšej membrány a udržania ich štruktúry a funkcie. Zachytenie náhradného materiálu v trni je dôsledkom elektrického poľa, ktoré vznikne pozdĺž osi trňa v čase, keď je aktivovaná excitačná synapsa na jeho hlave. Fedor a spol. (1982) a Horwitz (1984) udávajú tú istú rádovú hodnotu intenzity elektrického poľa v dendritickom (10^4 V m^{-1}) vypočítanú pomocou káblovej teórie na základe elektrických a morfológických parametrov pyramidálnych buniek neokortexu. Toto pole je dostatočne veľké na to, aby spôsobilo efektívnu elektroforetickú migráciu transportných vezikúl so záporným povrchovým nábojom ku hlave trňa; a tým vyvolalo zväčšenie jeho rozmerov. Na tomto základe je navrhnutý mechanizmus aj možným podkladom pre súťaženie synáps o náhradný materiál, ktoré vyhrávajú častejšie aktivované synapsy. Podľa autorov (Fedor a spol. 1982, Horwitz 1984) je elektroforetický mechanizmus tým mechanizmom, ktorý rozdiely v synaptickej aktivite v jednotlivých častiach dendritického stromu prevádza na morfológické modifikácie.

Crick (1982), Fifková a Delayová (1982) navrhli iný mechanizmus zmien geometrie trňov ako je rast resp. úbytok ich membrány. Vychádzali z *vlastností aktívnej mriežky*, ktorá vyplňa vnútro trňov (Matus a spol. 1982). Konce tejto nepravidelnej mriežkovitej štruktúry tvorenej filamentami aktínu sa pripájajú na vonkajšiu membránu. Experimenty in vitro ukazujú, že ak sa do izolovanej cytoplazmy pridá Mg^{2+} a ATP, monomérický aktín sa polymerizuje a vytvorí mriežku (Fifková a Delay

1982). Pridanie Ca^{2+} do týchto gelov obsahujúcich aktínovú mriežku vedie k jej kontrakcii. Hypoteticky by podľa Cricka (1982), Fikovej a Delayovej (1982) prebiehala zmena morfológie trňa takto: synaptický signál zmení fyzikálno-chemické vlastnosti trňovej cytoplazmy tak, že ich dôsledkom je kontrakcia a následná relaxácia aktínovej mriežky. Keďže táto sa pripája na membránu, vďaka tomu by dochádzalo k ultrakrátkotrvajúcim (rádovo milisekundy) zmenám tvaru a tým pádom k ultrakrátkotrvajúcim zmenám synaptickej účinnosti (Crick 1982). Oba hypotetické mechanizmy zmien tvaru trňov, teda inkorporáciu novej membrány a zmeny aktínovej mriežky, spomínajú vo svojom nedávnom článku Desmondová a Levy (1983) s tým, že preskupenie aktínovej mriežky by mohlo udržať zmenený tvar trňa dlhšiu dobu ako uvažuje Crick (1982).

Pôvodne Ramon y Cajal (1911) usudzoval, že vývoj mozgu i učenie využívajú rovnaké procesy *neuronálneho modelovania*. Predpokladal, že v rámci oboch procesov dochádza k selektívnemu rastu nových výbežkov neuróna, ktorý je zabezpečovaný zvýšeným prísunom nutričných látok a chemotaktickými mechanizmami, v závislosti na zvýšenej aktivácii medzibunkových spojení. Existujú viaceré práce, ktoré svedčia v prospech tejto predstavy. Cotman a spol. (1981), Cotman a Nieto-Sampedro podávajú prehľad štúdií morfologickej neuronálnej plasticity a diskutujú možné faktory, ktoré majú na nej podiel. Títo autori uvádzajú niekoľko mikroanatomických štúdií CNS cicavcov, ktoré priniesli také výsledky, že bez ohľadu na vek (t.j. aj v dospelosti) bohatosť vonkajších podnetov korelovala vo vybraných častiach CNS s väčším počtom synáps, s košatejšími a väčšími dendritickými stromami v porovnaní so zvieratami chovanými v normálnych laboratórnych podmienkach. Senzorická a motorická deprivácia aj u dospelých zvierat viedla k opačnému efektu, t.j. ku atrofii dendritov a úbytku synáps v príslušných častiach CNS. *Vznik nových synáps* sa pozoroval aj v spojitosti s učením (Stewart a spol. 1987, Murakami a spol. 1987). Mechanizmy synaptogenézy, či už je indukovaná v priebehu vývoja nervového systému, v dôsledku lézií alebo v procese učenia, čakajú na svoje odhalenie do budúcnosti. Podľa sekvenčnej spätnoväzbovej hypotézy synaptogenézy (Burry a spol. 1984) je vznik synapsy proces pozostávajúci z mnohých pre- a postsynaptických korokov, z ktorých každý je iniciovaný a ukončený špecifickými signálmi. V tomto procese hrajú úlohu trofické rastové faktory a chemotaxia (Purves 1986, Pfenninger 1986), ako i elektrická aktivita neurónov (Nelson a Brenne- man 1982). Bunečné a molekulárne mechanizmy pôsobenia týchto faktorov, ako aj ich súvis s genetickými faktormi a vplyvmi prostredia (Swindale

1982) ostávajú zatiaľ záhadou.

Organizácia interneurónových synaptických obvodov je geneticky determinovaná. Neurobiologický výskum priniesol a stále prináša pozoruhodné odhalenia rozličných pre- a postsynaptických procesov, ktoré v dôsledku informačnej aktivity neurónov v mozgu zvierat i človeka v priebehu celého života spôsobujú zmeny chemickej a morfologickej štruktúry synáps, ktorých dôsledkom je zmena synaptickej účinnosti a ktoré v závislosti na svojom charaktere môžu pretrvávajúť rôzne dlhú dobu. Hoci mnohé zostáva záhadou, niektorí autori (Lynch a Baudry 1984, Greenough 1984) vyslovili názor, že pamäť (analogicky i učenie), ako jedna globálna entita, pravdepodobne pozostáva z mnohých subtypov, a to nielen vzhľadom k distribuovaným systémom, ale i vzhľadom k rozličným bunečným mechanizmom, ktoré mozog používa na záznam a spracovanie informácií.

L i t e r a t ú r a

Abdel-Latif A. A.: Calcium-mobilizing receptors, polyphosphoinositides, and the generation of second messengers. *Pharmacol. Rev.*, 38: 228–247, 1986.

Abraham W. C., Goddard G. V.: Asymmetric relationships between homosynaptic long-term potentiation and heterosynaptic long-term depression. *Nature*, 305: 717–719, 1983.

Alger B. E., Teyler T.J.: Long-term and short-term plasticity in the CA1, CA3 and dentate regions of the rat hippocampal slice. *Brain. Res.*, 110: 463–480, 1976.M

Augustine G. J., Charlton M. P., Smith S. J.: Calcium action in synaptic transmitter release. *Ann. Rev. Neurosci.*, 10: 633–693, 1987.

Baranyi A., Fehér O.: Differential conditioning at cellular level in the motor cortex of the cat. In: *Cellular Analogues of Conditioning and Neural Plasticity*. *Adv. Physiol. Sci.*, vol. 36 (Eds. O. Fehér, F. Joó), pp. 208–224, Akad. Kiadó, Budapest, 1981.

Bliss T. V. P., Lomo T.: Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol.*, 232: 331–356, 1973.

Bliss T. V. P., Gardner-Medwin A. R.: Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol.*, 232: 357–374, 1973.

Bloomfield S. A., Hamos J. E., Sherman S. M.: Passive cable properties and morphological corre-

lates of neurones in the lateral geniculate nucleus of the cat. *J. Physiol.*, 383: 653–692, 1987.

Brown J. M., Haberly L. B.: Facilitating and nonfacilitating synapses on pyramidal cells: a correlation between physiology and morphology. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83: 1115–1119, 1986.

Burnstock G.: Do some nerve cells release more than one transmitter? *Neuroscience*, 1: 239–248, 1976.

Burry R. W., Kniss D. A., Scribner L. R.: Mechanisms of synapse formation and maturation. *Curr. Top. Res. Syn.*, 1: 1–51, 1984.

Buzsáki G.: Long-term potentiation of the commissural path-CA1 pyramidal cell synapse in the hippocampus of the freely moving rat. *Neurosci. Lett.*, 19: 293–396, 1980.

Buzsáki G., Haas H. L., Anderson G.: Long-term potentiation induced by physiologically relevant stimulus patterns. *Brain. Res.*, 435: 331–333, 1987.

Cajal R. S. y: *Histologie du système nerveux de l'homme et des vertébrés*, vols. 1 and 2, Maloine, Paris, 1911. (Reprinted 1955 by Consejo Superior de Investigaciones científicas, Instituto Ramon y Cajal, Madrid.)

Cotman C. V., Nieto-Sampedro M., Harris E. W.: Synapse replacement in the nervous system of adult vertebrates. *Physiol. Rev.*, 61: 684–784, 1981.

Cotman C. V., Nieto-Sampedro M.: Brain function, synapse renewal, and plasticity. *Ann. Rev. Psych.*, 33: 371–401, 1982.

Crick F.: Do dendritic spines twitch? *TINS*, 5: 44–47, 1982.

Desmond N. L., Levy W. B.: Synaptic correlates of associative potentiation/depression: an ultrastructural study in the hippocampus. *Brain. Res.*, 265: 21–30, 1983.

Desmond N. L., Levy W. B.: Changes in numerical density of synaptic contacts with long-term potentiation in the hippocampal dentate gyrus. *J. Comp. Neurol.*, 253: 466–475, 1986a.

Desmond N. L., Levy W. B.: Changes in the post-synaptic density with long-term potentiation in the dentate gyrus. *J. Comp. Neurol.*, 253: 476–482, 1986b.

Desmond N. L., Levy W. B.: Anatomy of associative long-term synaptic modification. In: *Long-term Potentiation: From Biophysics to Behavior* (Eds. P. W. Landfield, S. A. Deadwyler), pp. 265–305, Alan R. Liss, Inc., New York, 1988.

Dolphin A. C., Errington M. L., Bliss T. V. P.: Long-term potentiation of perforant path in vivo is associated with increased glutamate release. *Nature*, 297: 496–468, 1982.

Douglas R. M., Goddard G.V.: Long-term potentiation of the perforant path-granule cell synapse in the rat hippocampus. *Brain Res.*, 86: 205–215, 1975.

Douglas R. M.: Long-lasting synaptic potentiation in the rat dentate gyrus following brief high frequency stimulation. *Brain Res.*, 126: 361–365, 1977.

Douglas R. M.: Temporal characteristics of stimuli that produce long-term potentiation. In: *Cellular Analogues of Conditioning and Neural Plasticity*. *Adv. Physiol. Sci.*, vol. 36 (Eds. O. Fehér, F. Joó), pp. 187–196, Akad. Kiadó, Budapest, 1981.

Dudai Y.: The cAMP cascade in the nervous system: molecular sites of action and possible relevance to neuronal plasticity. *Crit. Rev. Biochem.*, 22: 221–281, 1987.

Eccles J. C.: Synaptic plasticity. *Naturwissenschaften*, 66: 147–153, 1979.

Eccles J. C.: Chemical transmission and Dale's principle. *Prog. Brain. Res.*, 68: 3–13, 1986.

Fedor P., Beňušková Ľ., Jakeš H., Majerník V.: An electrophoretic coupling mechanism between efficiency modification of spine synapses and their stimulation. *Studia Biophysica*, 92: 141–146, 1982.

Fehér O., Baranyi A.: Cellular mechanisms of conditioning in the neocortex of the cat. In: *Cellular Analogues of Conditioning and Neural Plasticity*. *Adv. Physiol. Sci.*, vol. 36 (Eds. O. Fehér, F. Joó), pp. 197–207, Akad. Kiadó, Budapest, 1981.

Fifková E., Delay R. J.: Cytoplasmic actin in neuronal processes as a possible mediator of synaptic plasticity. *J. Cell Biol.*, 95: 345–350, 1982.

Frank E.: The influence of neuronal activity on patterns of synaptic connections. *TINS*, 10: 188–190, 1987.

Goddard G. V.: A step nearer a neural substrate. *Nature*, 319: 721–722, 1987.

Greengard P.: Protein phosphorylation and neuronal function. In: *Fidia Research Foundation Neuroscience Award Lectures*, pp. 2–102, Liviana Press, Padova, 1986.

Greenough W. T.: Structural correlates of information storage in the mammalian brain: a review and

- hypothesis. *TINS*, 7: 229–233, 1984.
- Hammerschlag R., Stone G. C.*: Membrane delivery by fast axonal transport. *TINS*, 5: 12–15, 1982.
- Hebb D. O.*: Organization of behavior. John Wiley and Sons, New York, 1949.
- Hollenberg M. D.*: Examples of homospecific and heterospecific receptor regulation. *TIPS*, 6: 242–245, 1985a.
- Hollenberg M. D.*: Biochemical mechanisms of receptor regulation. *TIPS*, 6: 299–302, 1985b.
- Hökfelt T., Johansson O., Goldstein M.*: Chemical anatomy of the brain. *Science*, 225: 1326–1334, 1984.
- Horwitz B.*: Electrophoretic migration due to postsynaptic potential gradients: theory and application to autonomic ganglion neurones and to dendritic spines. *Neurosci.*, 12: 887–905, 1984.
- Illes P.*: Mechanisms of receptor-mediated modulation of transmitter release in noradrenergic, cholinergic, and sensory neurones. *Neurosci.*, 17: 909–928, 1986.
- Jack J. J., Noble D., Tsien R. W.*: Electric Current Flow in Excitable Cells. Clarendon Press, Oxford, 1975.
- Kandel E. R.*: Environmental determinants of brain architecture and learning. In: Principles of Neural Science (Eds. E. R. Kandel, J. H. Schwartz), pp. 620–632, Elsevier Sci. Publ. Co., New York, 1983a.
- Kandel E. R.*: Synaptic transmission II: Presynaptic factors controlling transmitter release. In: Principles of Neural Science (Eds. E. R. Kandel, J. H. Schwartz), pp. 81–91, Elsevier Sci. Publ. Co., New York, 1983b.
- Kandel E. R.*: Synaptic transmission I: Postsynaptic factors controlling ionic permeability. In: Principles of Neural Science (Eds. E. R. Kandel, J. H. Schwartz), pp. 63–81, Elsevier Sci. Publ. Co., New York, 1983c.
- Kearney K. A., Gurd J. W.*: Phosphorylation of synaptic membrane glycoproteins: the effect of Ca^{2+} and calmodulin. *J. Neurochem.*, 46: 1683–1691, 1986.
- Kennedy M. B.*: Experimental approaches to understanding the role of protein phosphorylation in the regulation of neuronal function. *Ann. Rev. Neurosci.*, 6: 493–525, 1983.
- Kennedy M. B.*: Molecules underlying memory. *Nature*, 329: 15–16, 1987.
- Kessler M., Baudry M., Cummings J., T., Way S., Lynch G.*: Induction of glutamate binding sites in hippocampal membranes by transient exposure to high concentrations of glutamate or glutamate analogs. *J. Neurosci.*, 6: 355–363, 1986.
- Koch C., Poggio T., Torre V.*: Nonlinear interactions in a dendritic tree, localization, timing, and role in information processing. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 80: 2799–2802, 1983.
- Koch C., Poggio T.*: A theoretical analysis of electrical properties of spines. *Proc. R. Soc. Lond. B*, 218: 455–477, 1983.
- Konorsky J.*: Conditioned Reflexes and Neuron Organization. Cambridge University Press, Cambridge (U.K.), 1948. (Reprinted 1968)
- Kupfermann I.*: Learning. In: Principles of Neural Science (Eds. E. R. Kandel, J. H. Schwartz), pp. 620–632, Elsevier Sci. Publ. Co., New York, 1983.
- Laudron P. M.*: Axonal transport of receptors: characterization, role in receptor regulation and possible involvement in learning. *J. Rec. Res.*, 7: 417–434, 1987.
- Lee K. S., Schottler F., Oliver M., Lynch G.*: Brief bursts of high-frequency stimulation produce two types of structural change in rat hippocampus. *J. Neurophysiol.*, 44: 247–258, 1980.
- Lee K. S., Oliver M., Schottler F., Lynch G.*: Electron microscopic studies of brain slices: the effects of high-frequency stimulation on dendritic ultrastructure. In: Electrophysiology of Isolated Mammalian CNS Preparation (Eds. G. A. Kerkut, H.V. Wheal), pp. 189–211, Academic Press, London, 1981.
- Lee K. S.*: Sustained enhancement of evoked potentials following brief, high-frequency stimulation of the cerebral cortex in vitro. *Brain Res.*, 239: 617–623, 1982.
- Lentz T. L.*: Cellular membrane reutilization and synaptic vesicle recycling. *TINS*, 6: 48–53, 1983.
- Lev-Tov A., Miller J. P., Burke R. E., Rall W.*: Factors that control amplitude of EPSPs in dendritic neurons. *J. Neurophysiol.*, 50: 399–412, 1983.
- Libet B.*: Nonclassical synaptic function of transmitters. *Federation Proceedings*, 45: 2678–2686, 1986.
- Lynch G. S., Dunwiddie T., Gribkoff V.*: Heterosynaptic depression: a postsynaptic correlate of long-

- term potentiation. *Nature*, 266: 737-739, 1977.
- Lynch G. S., Baudry M.*: The biochemistry of memory: a new and specific hypothesis. *Science*, 244: 1057-1063, 1984.
- Maršala J.*: Systematická a funkčná neuroanatómia. Osveta, Martin, 1985.
- Marx J. L.*: The *fos* gene as "master switch". *Science*, 237: 854-856, 1987.
- Matus A., Ackerman M. et al.*: High actin concentrations in brain dendritic spines and postsynaptic densities. *Neurobiol.*, 79: 7590-7594, 1982.
- McNaughton B. E.*: Long-term synaptic enhancement and short-term potentiation in rat fascia dentata act through different mechanisms. *J. Physiol.*, 324: 249-262, 1982.
- Miller R. J.*: Multiple calcium channels and neuronal function. *Science*, 235: 46-52, 1987.
- Misgeld V., Sarvey J. M., Klee M. R.*: Heterosynaptic postactivation potentiation in hippocampal CA3 neurones: Long-term changes of the postsynaptic potentials. *Exp. Brain Res.*, 37: 217-229, 1979.
- Morris R. G. M., Anderson E., Lynch G. S., Baudry M.*: Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature*, 319: 774-776, 1986.
- Murakami F., Higashi S., Hironobu K., Oda Y.*: Formation of new corticorubral synapses as a mechanism for classical conditioning in the cat. *Brain Res.*, 437: 379-382, 1987.
- Nelson P. G., Brenneman D. E.*: Electrical Activity of neurones and development of the brain. *TINS*, 5: 229-232, 1982.
- North R. A.*: Commentary: Receptors on individual neurones. *Neurosci.*, 17: 899-907, 1986.
- Pfenninger K. H.*: Of nerve growth cones, leukocytes and memory: second messengers system and growth-regulated proteins. *TINS*, 9: 562-565, 1986.
- Purves D.*: The tropic theory of neural connections. *TINS*, 9: 486-489, 1986.
- Racine R. J., Milgram N. W.*: Short-term potentiation phenomena in the rat limbic forebrain. *Brain Res.*, 260: 201-216, 1983.
- Rall W.*: Dendritic spines, synaptic potency and neuronal plasticity. In: *Cellular Mechanisms Subserving Changes in Neuronal Activity* (Eds. C. D. Woody et al.), pp. 13-21, Brain Inf. Service, UCLA, Los Angeles, 1974.
- Rall W.*: Dendritic spines and synaptic potency. In: *Studies in neurophysiology* (Ed. R. Porter), pp. 203-209, Cambridge Univ. Press, New York, 1978.
- Roman F., Staubli U., Lynch G.*: Evidence for synaptic potentiation in a cortical network during learning. *Brain Res.*, 418: 221-226, 1987.
- Schnapp B. J., Reese T. S.*: New developments in understanding rapid axonal transport. *TINS*, 9: 155-162, 1986.
- Segev I., Parnas I.*: Synaptic integration mechanisms (theoretical and experimental investigation of temporal postsynaptic interactions between excitatory and inhibitory inputs). *Biophys. J.*, 41: 41-50, 1983.
- Shepherd G. M.*: *Neurobiology*. Oxford University Press, Oxford, 1983.
- Steiner J. P., Gardner K., Baines A., Bennet V.*: Synapsin I: a regulated synaptic vesicle organizing protein. *Brain Res. Bull.*, 18: 777-785, 1987.
- Stewart M. G., Csillag A., Rose S. P. R.*: Alterations in synaptic structure in the paleostriatal complex of the domestic chick, *Gallus domesticus*, following passive avoidance training. *Brain Res.*, 426: 69-81, 1987.
- Swindale N. V.*: The development of columnar systems in the visual cortex. The role of innate and environmental factors. *TINS*, 5: 235-241, 1982.
- Swindale N. V.*: Dendritic spines only connect. *TINS*, 4: 240-241, 1981.
- Teyler T. J., DiScenna P.*: Long-term potentiation as a candidate mnemonic device. *Brain Res. Rev.*, 7:15-28, 1984.
- Teyler T. J., DiScenna P.*: Long-term potentiation. *Ann. Rev. Neurosci.*, 10: 131-161, 1987.
- Weinberger N. M., Diamond D. M.*: Physiological plasticity in auditory cortex: rapid induction by learning. *Progress in Neurobiology*, 29: 1-55, 1987.
- Wilson Ch. J.*: Passive cable properties of dendritic spines and spiny neurones. *J. Neurosci.*, 4: 281-297, 1984.
- Woody C. D.*: Understanding the cellular basis of memory and learning. *Ann. Rev. Psych.*, 37: 433-493, 1986.