

Plastyczność synaptyczna

Modyfikacja układów

neuronalnych i synaps –

„okresy krytyczne”

- **Plastyczność synaptyczna : zmiany**
właściwości przewodnictwa pod
wpływem uprzedniej aktywności

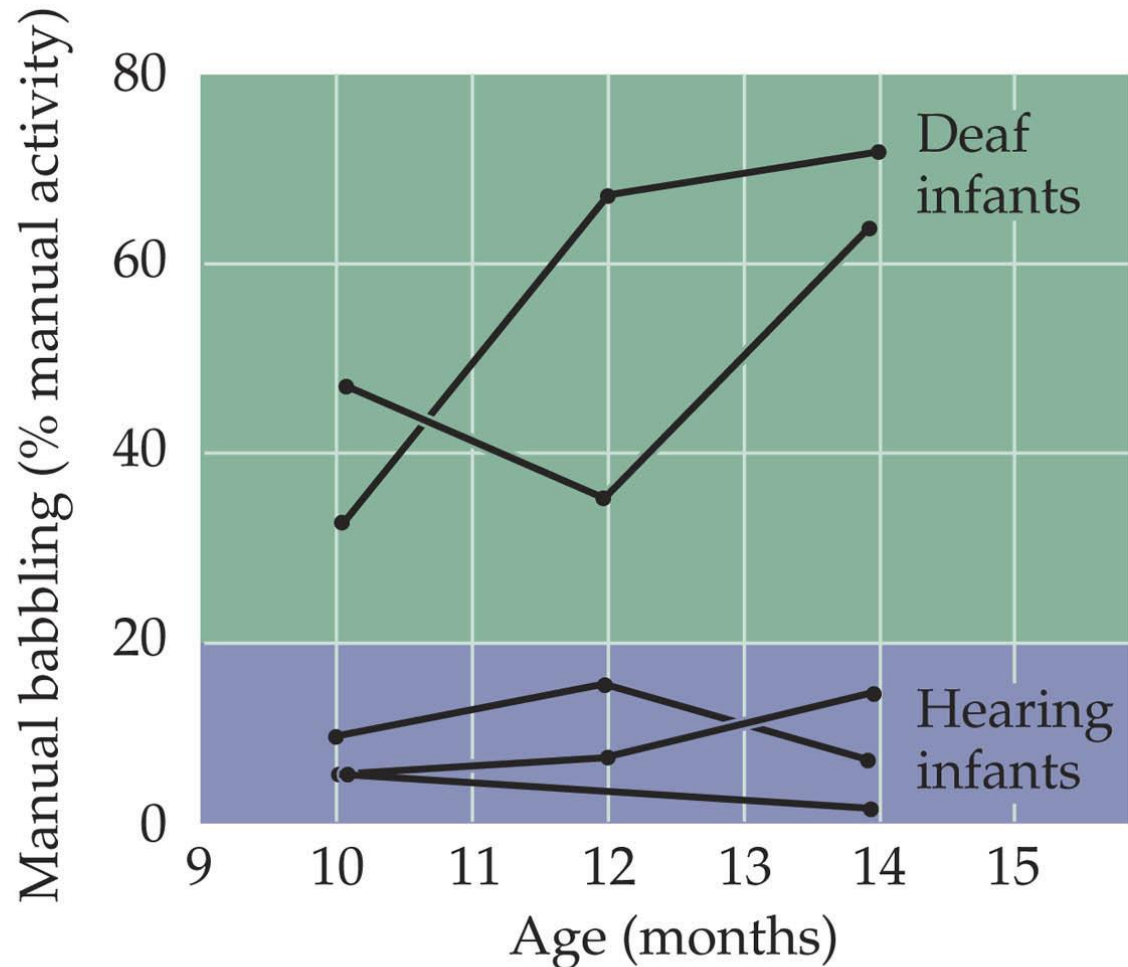
Zaprogramowane zachowania; „imprinting” (relacja obustronna i trwała) „okresy krytyczne” czyli *Czego Jaś się nie nauczył tego Jan nie będzie umiał (przysłowie ludowe)*



NEUROSCIENCE, Third Edition, Chapter 23, Box A © 2004 Sinauer Associates, Inc.

- U ptaków
 - Wydostanie się ze skorupy jaja, ucieczka przez kształtem drapieżnika
 - Podążanie za **każdym dużym** poruszającym się obiektem który widzą w pierwszym (**i tylko w pierwszym**) dniu po wykluciu („imprinting”) (badania Konrada Lorenz’a - zob. foto obok)
- U ssaków:
 - Ucieczka (reakcje strachu) przed kształtem np. węża u małąp, reakcja ucieczki i strachu na „looming”
 - Imprinting na zapach własnego jagnięcia u owiec (2-4 godz. Po urodzeniu) oraz na zapach sutków matki u szczurów

Wrodzone („Naturalne”) wzorce **naśladownictwa** – jeden z kluczowych elementów uczenia się języka (przykład ruchowego „gaworzenia” u głuchych dzieci w rodzinie używającej języka migowego oraz u słyszących w rodzinie nie używającej języka migowego)



Nauka „języka” jest związana z „okresem krytycznym” (u ptaków śpiewających)

Pierwsze 2 mies po wykluciu krytyczne dla nauki śpiewu.

Wrodzona preferencja wokalizacji własnego gatunku (przy ekspozycji na wokalizacje także innych gatunków).

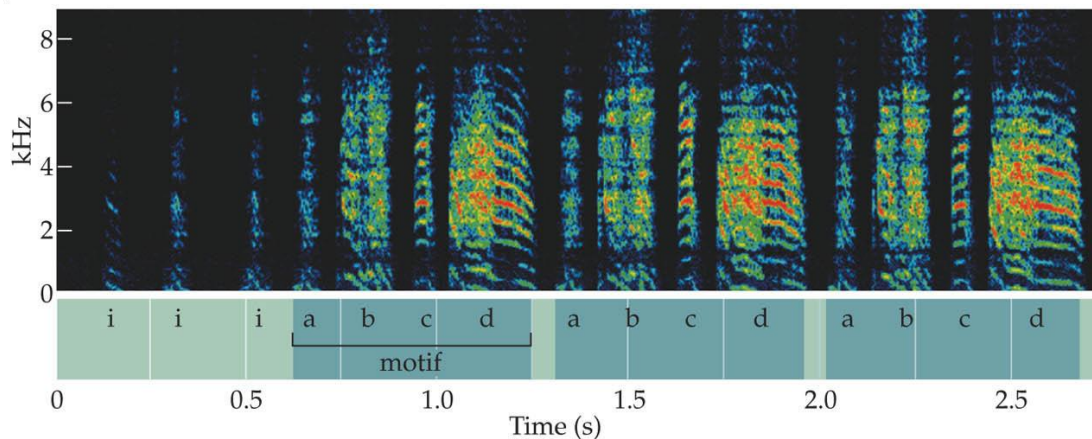
Wokalizacje niebezpieczeństwa są wrodzone

(A)



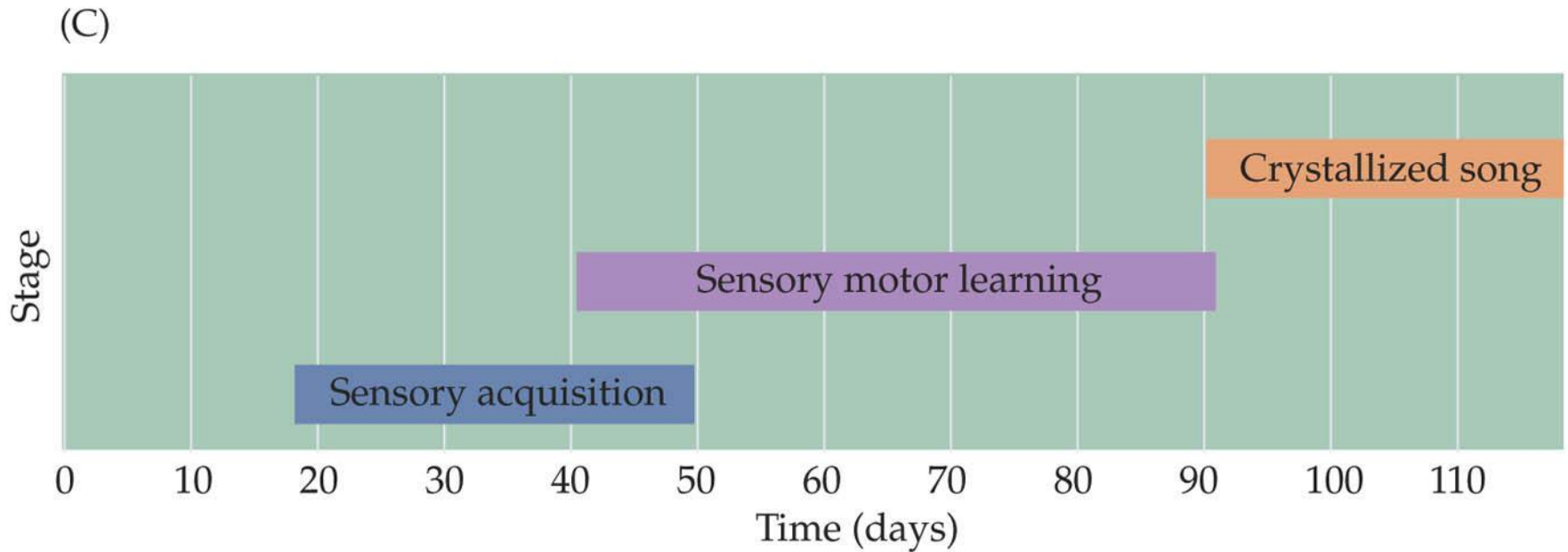
- Zebra finch – (pol.) **zeberka**:

(B)



Fazy nauki śpiewu ptaków

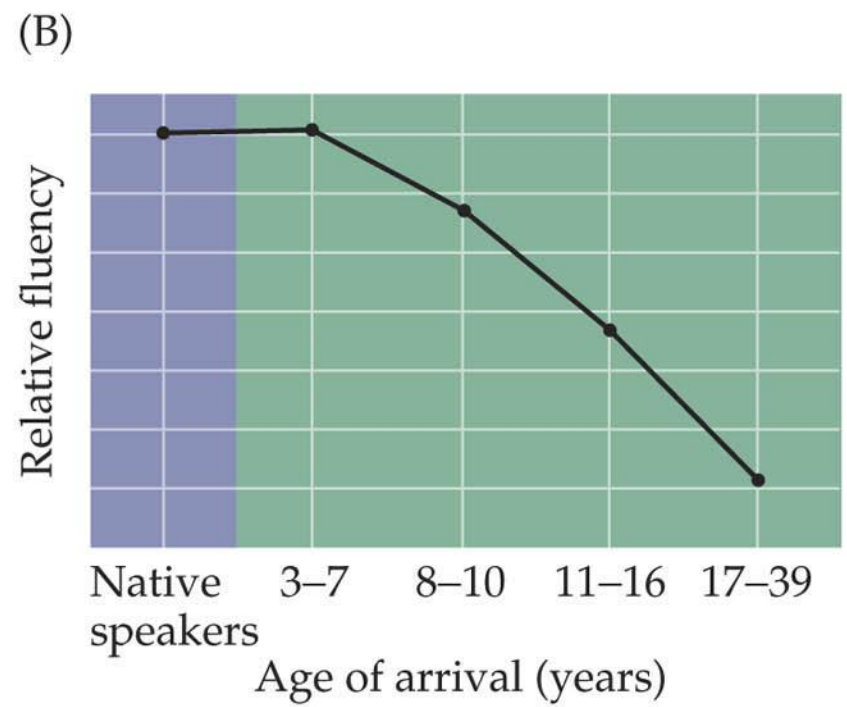
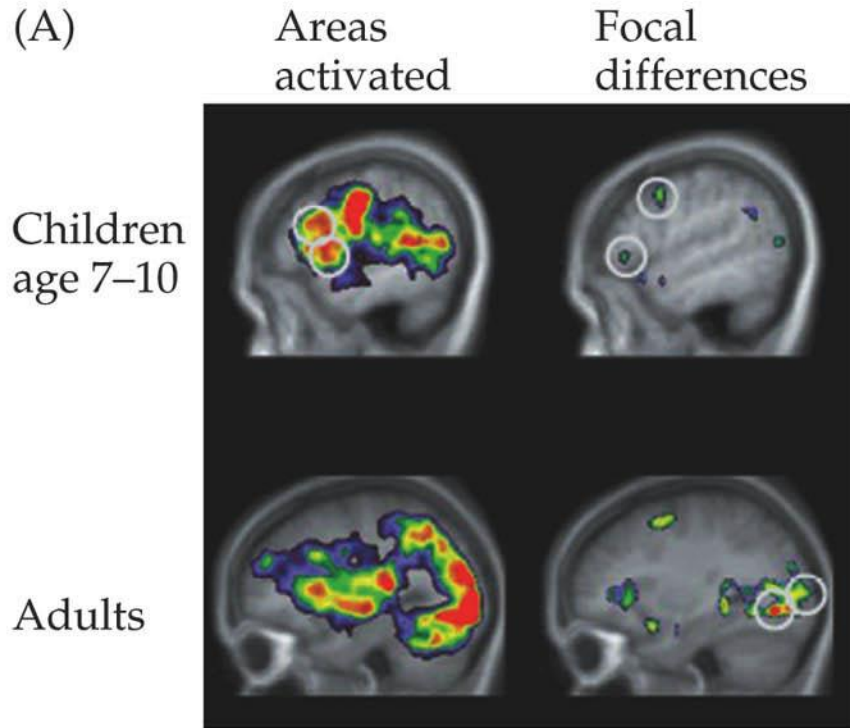
1) ekspozycja na śpiew „tutora”



Nauka języka przykładem okresu krytycznego

Różnice w aktywacji mózgu w zadaniach językowych u dzieci i dorosłych (A).

Spadek zdolności nabycia sprawności języka obcego na poziomie „native speaker’a” wraz z wiekiem (B)



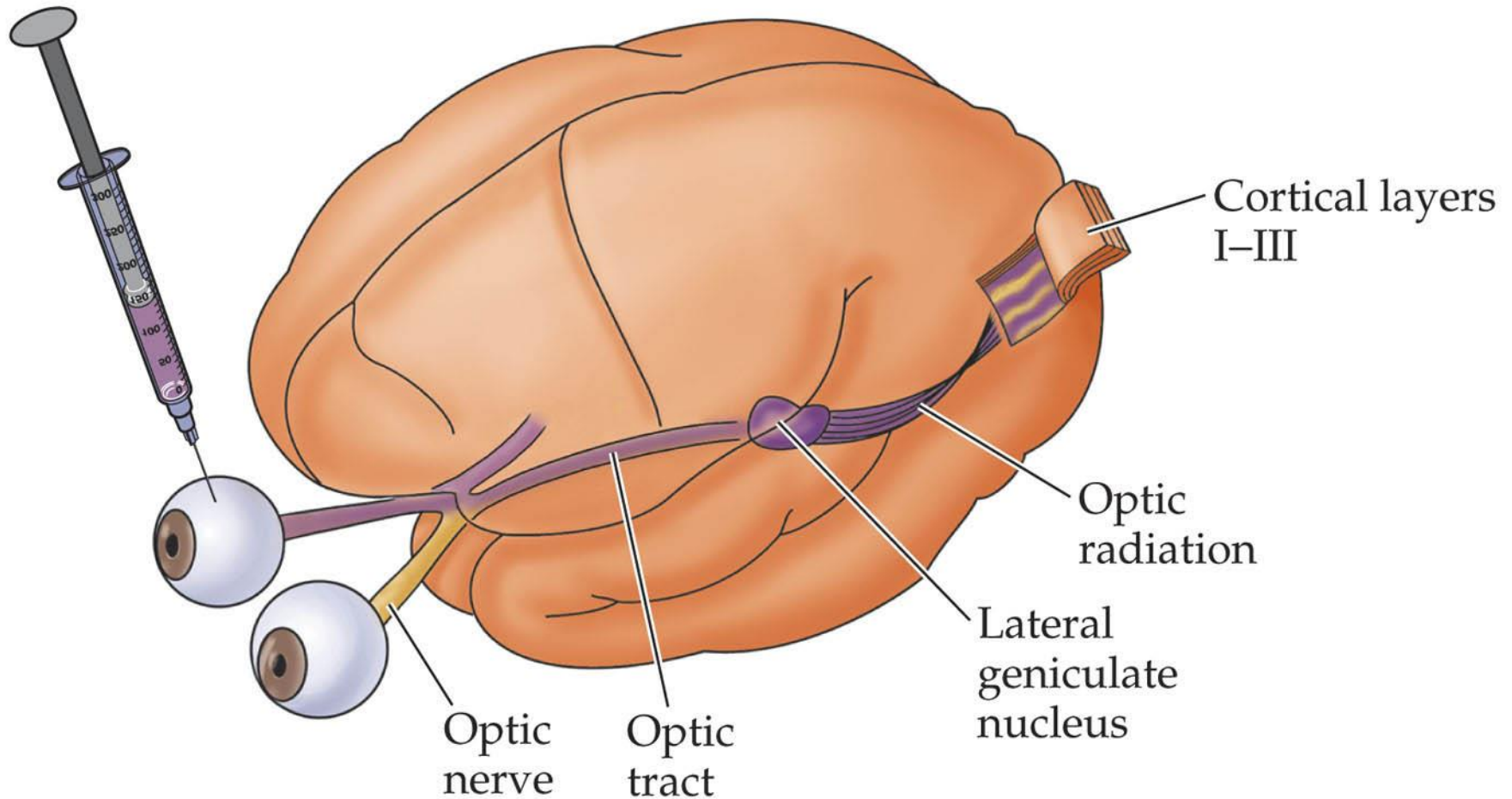
Okres krytyczny na przykładzie drogi i kory wzrokowej

Droga wzrokowa najważniejsze elementy

- Receptory i komórki zwojowe siatkówki
- Nerw wzrokowy
- Skrzyżowanie nerwów wzrokowych
- Pasma wzrokowe
- Ciała kolankowate boczne
- Promienistość wzrokowa (osobne tzw. Pętle Meyera- włókna z dolnej cz siatkówki i Bauma z górnej)
- Kora wzrokowa (pierwotna) V1 (szczelina ostrogowa płata potylicznego)

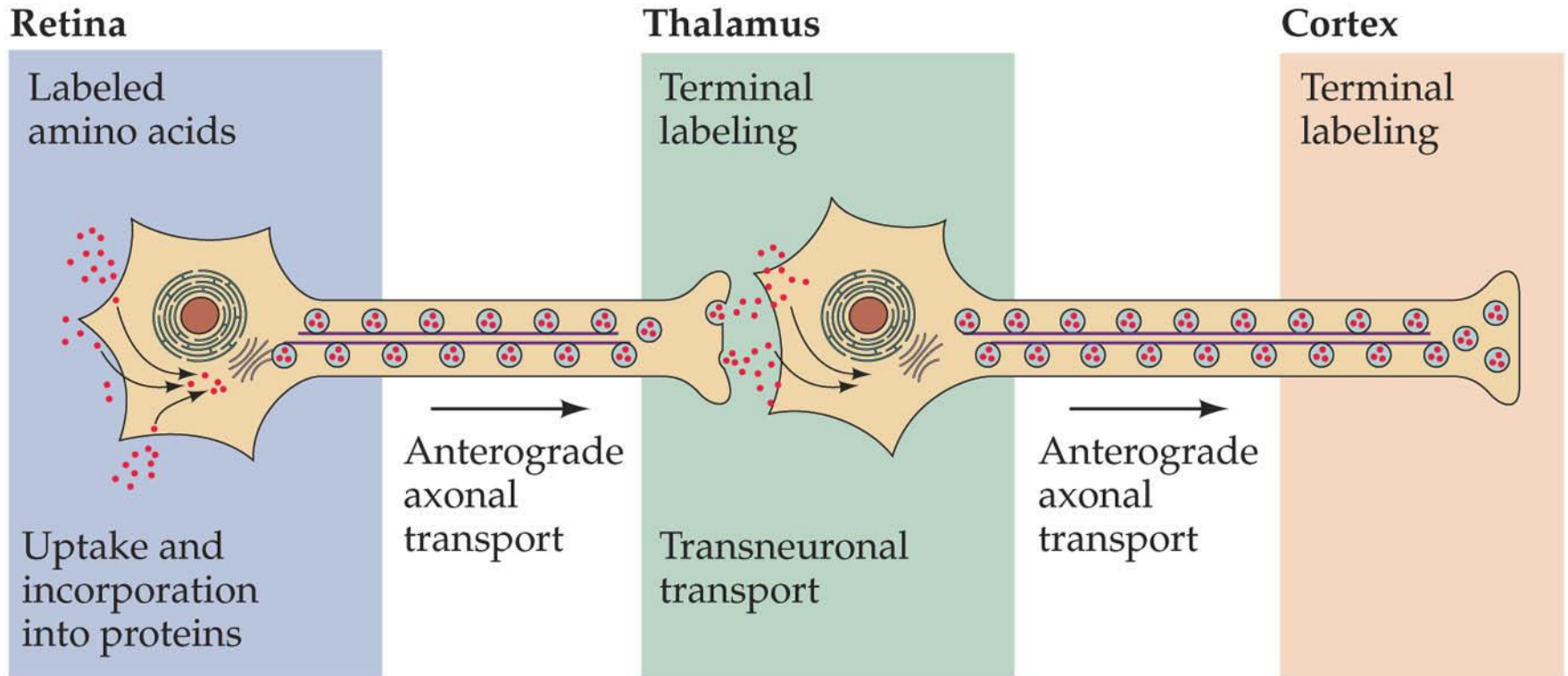
Kolumny dominacji ocznej w warstwie IV pierwotnej kory wzrokowej u makaka.

Również elektryczna aktywność neuronów IV warstwy skorelowana jest z jednym okiem - pozostałe warstwy reagują na oba oczy!

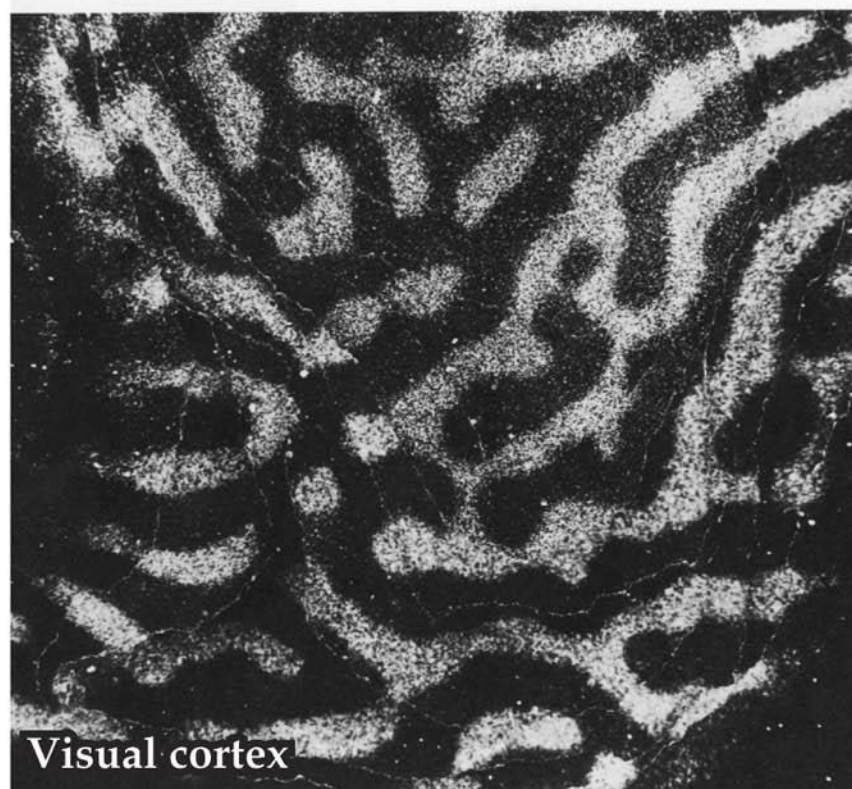
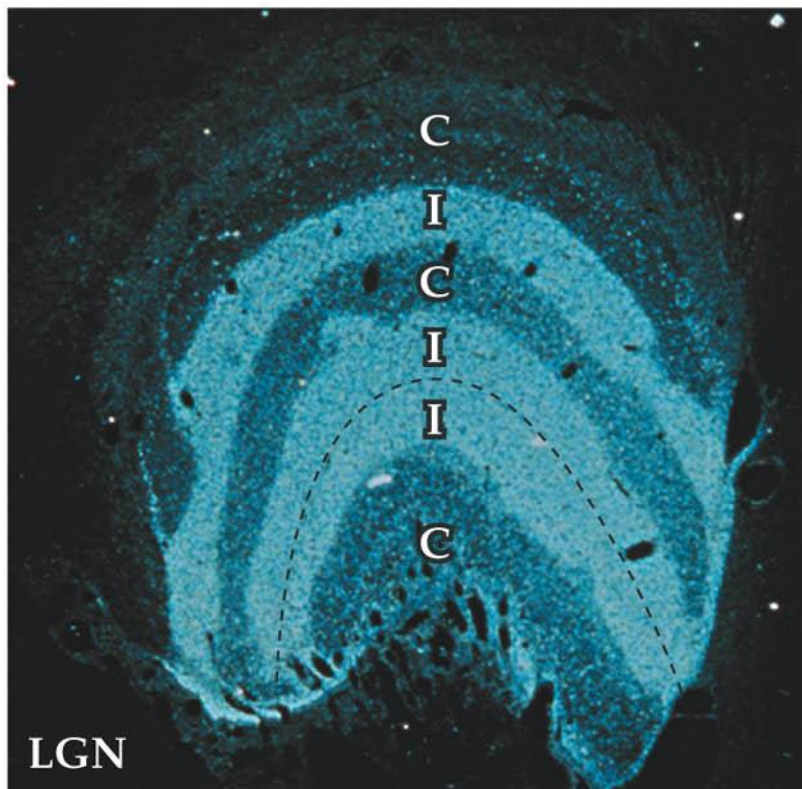


- Eksperymenty ze znakowaną H3 proliną

Znakowanie radioaktywnym aminokwasem (prolina H3)

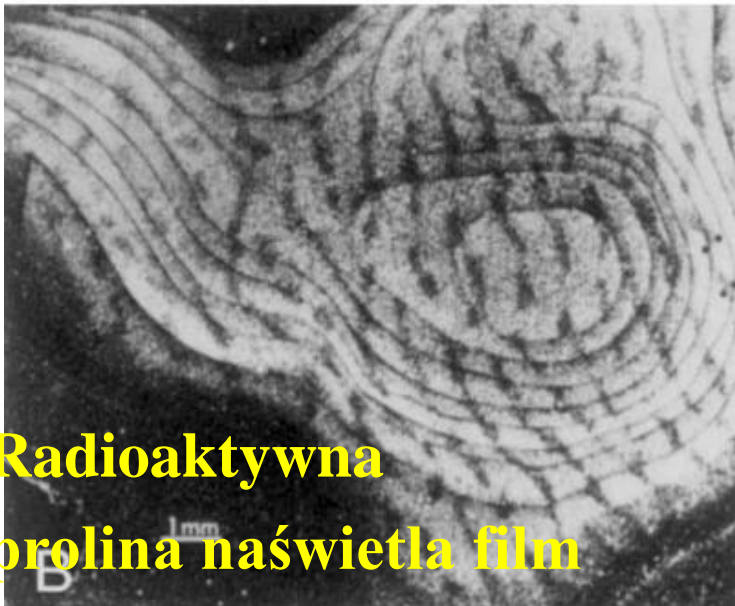


Neurony kory wzrokowej aktywowane każdym okiem tworzą charakterystyczny paskowaty wzór „dominacji ocznej” (makak)





(A) Kolumny **dominacji ocznej** u małpy (^3H prolina podana do siatkówki) **paski są takiej samej szerokości**



(B) Po zablokowaniu (przez zszycie powiek) jednego oka od 2 tyg. po urodzeniu przez 18 miesięcy następuje obkurczenie się kolumn wraz z ekspansją kolumn z drugiego oka. – **paski są różnej szerokości**

**Radioaktywna
prolina naświetla film**

Okres krytyczny na przykładzie kolumn dominacji

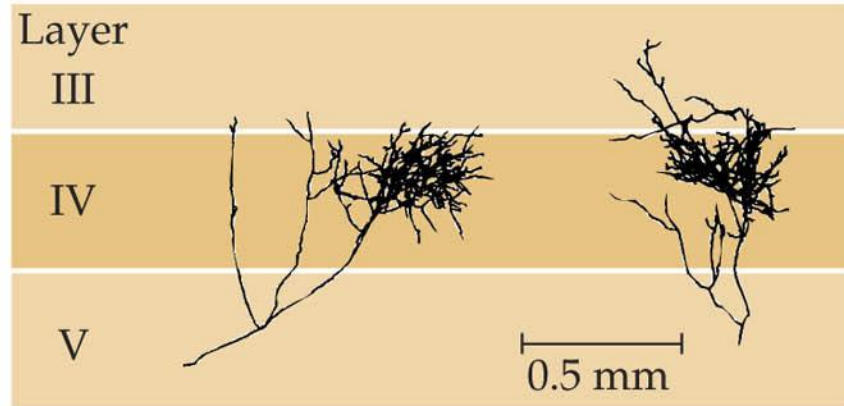
- 1) Istnieje „okres krytyczny” w którym zablokowanie oka zmienia szerokość kolumn dominacji.
- 2) Jeśli zaszyjemy oba oczy powstaną kolumny dominacji
- 3) **gdy do obu podamy TTX wtedy kolumny nie powstaną.**
- 4) Zablokowanie TTX również oka z niezaszytymi powiekami powoduje poszerzenie kolumn oka z zaszytymi powiekami (zachowana jest spontaniczna aktywność neuronalna siatkówki zaszytego oka!)
- 4) Nawet bez stymulacji świetlnej niedojrzała siatkówka emituje spontaniczną aktywność w sposób, który pozwala na tworzenie „mapy” połączeń z korą wzrokową

- pobudzenia kk zwojowych siatkówki występują w postaci „fali” rozprzestrzeniającej się w siatkówce - jednak „fale” z obu oczu praktycznie nigdy nie są synchroniczne.

23.7 Terminal arborizations of LGN axons in the visual cortex can change rapidly.

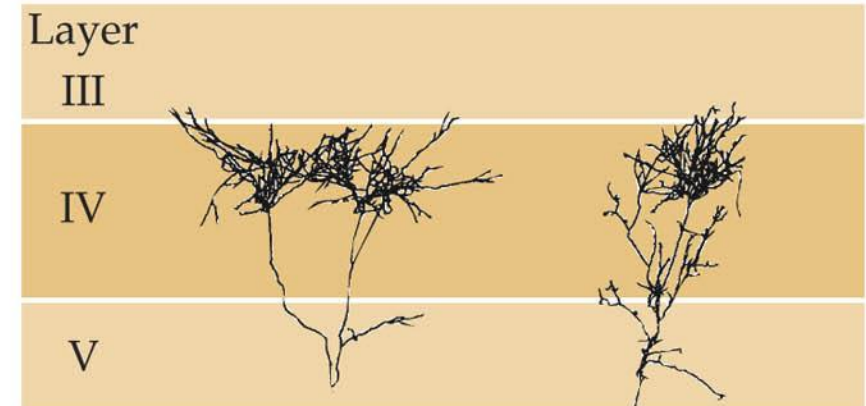
(A) Short-term monocular deprivation

Open eye



(B) Long-term monocular deprivation

Open eye



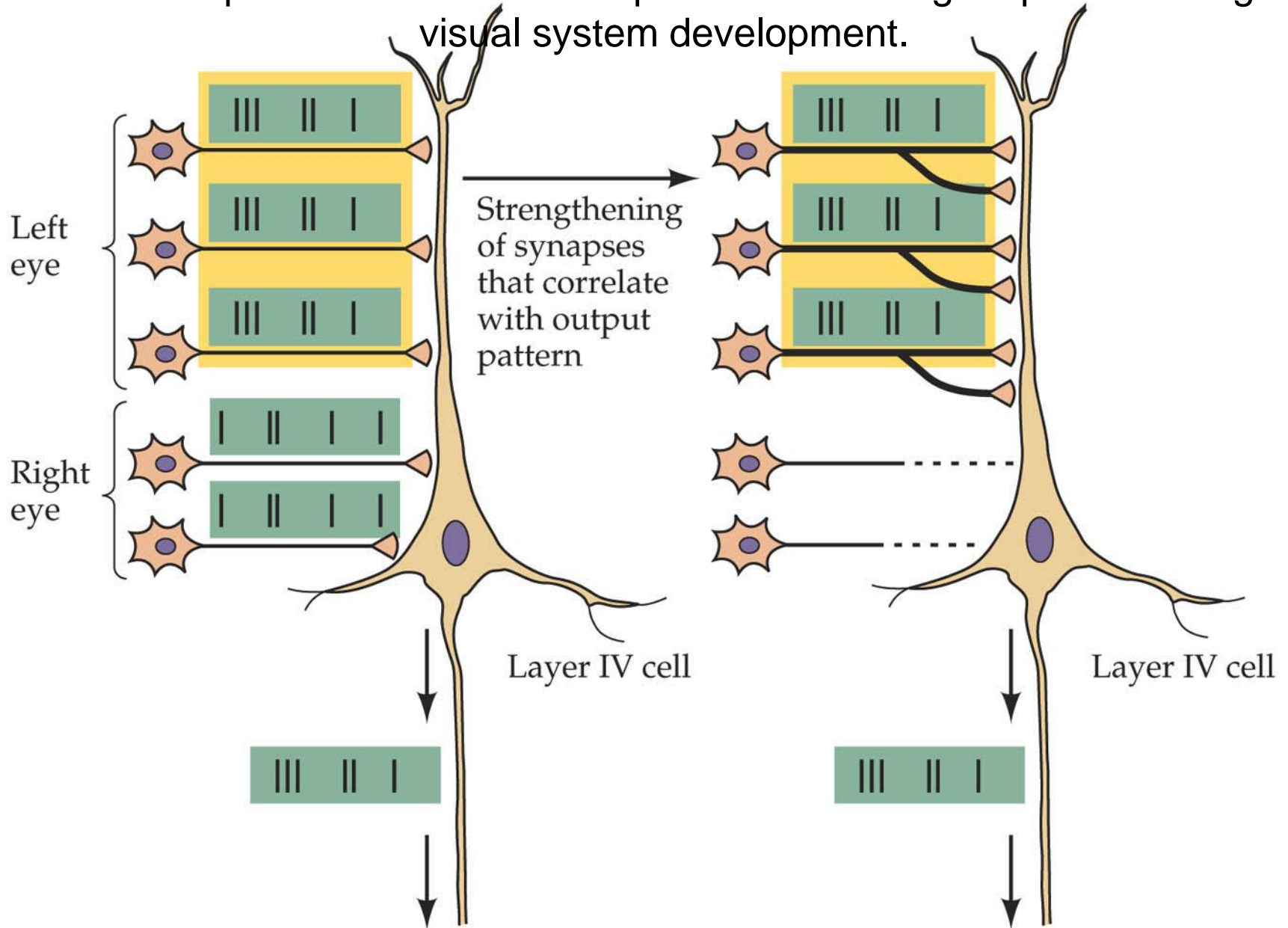
Deprived eye



Deprived eye



23.8 Representation of Hebb's postulate as it might operate during visual system development.



- **Postulat Hebb'a (1949): cells that fire together, wire together**

Dalsze doprecyzowanie połączeń projekcyjnych drogi wzrokowej następuje pod wpływem bodźców wzrokowych.

Mapy wzrokowe można wytworzyć w obszarach słuchowych jeśli skierować tam drogę wzrokową!

„Okresy krytyczne” - refleksje

- *W okresie krytycznym mózg wykazuje szczególnie silną zależność między wzorcami aktywności neuronów i tworzeniem funkcjonalnych połączeń*
- *Bardzo ważne jest wykorzystanie wrodzonych mechanizmów naśladownictwa u dzieci*
- *Nie marnujmy szans na maksymalny rozwój intelektualny (zwłaszcza w obszarze językowym w tym języków obcych) i psychoruchowy dzieci w „okresach krytycznych”...*
- *Sensowna edukacja dzieci od najwcześniejszych lat przez rozmowę, zabawę, przykład do naśladowania powinna być zasadniczym postulatem wychowawczym skierowanym zarówno do rodziców jak i przedszkola i szkoły*

Plastyczność „dojrzałych” synaps i obwodów neuronalnych

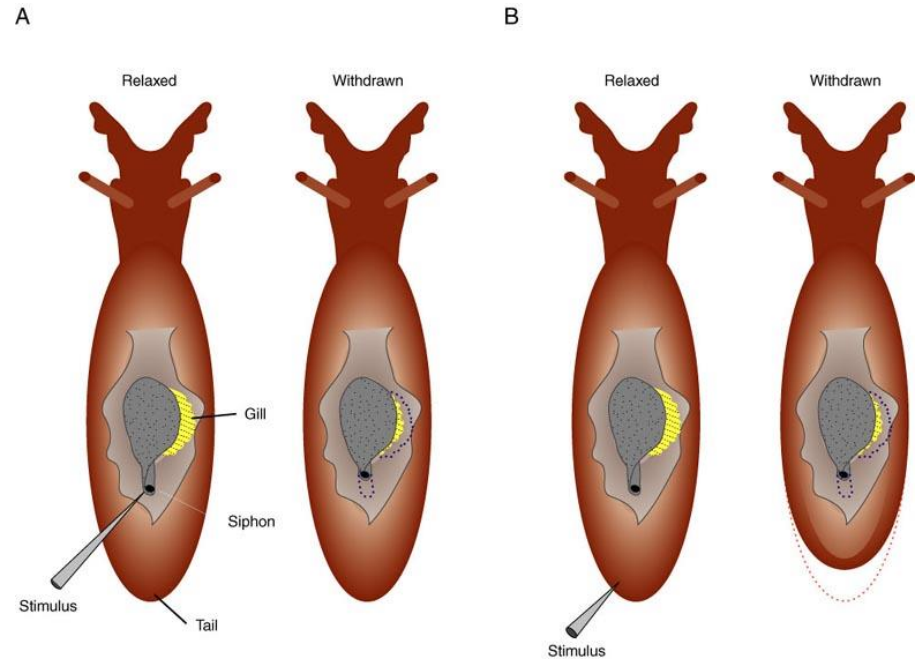
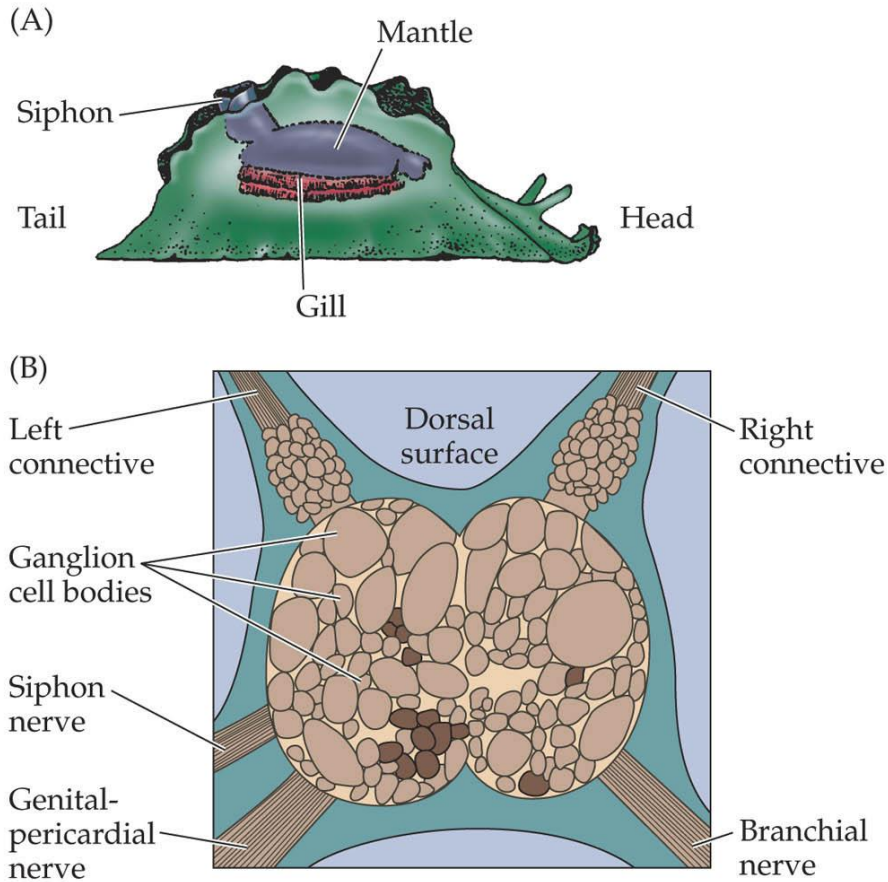
Plastyczność „dojrzałych” synaps i obwodów neuronalnych

• Plastyczność synaptyczna

- Habitacja
 - Krótkotrwała (zmniejszenie ilości neurotransmitera)
 - Długotrwała (zmniejszenie liczby synaps)
- Sensytyzacja (heterosynaptyczna, neurony facylitacyjne)
 - Krótkotrwała 1 godz. (serotoninerгіczne neurony facylitacyjne)
 - Długotrwała 1 tydz.(rozgałęzianie aksonów, wzrost liczny synaps)
- Facylitacja asocjatywna
 - seria bodziec warunkowy → po 0,5 sek. → bodziec bezwarunkowy
- Potencjalizacja (wzmocnienie)
 - krótkotrwała (trwa do wielu minut)
 - Długotrwała (LTP = długotrwałe wzmocnienie synaptyczne)
- Depresja (osłabienie) synaptyczna
 - Krótkotrwała (deplecja pęcherzyków)
 - Długotrwała (LTD = długotrwałe osłabienie synaptyczne)

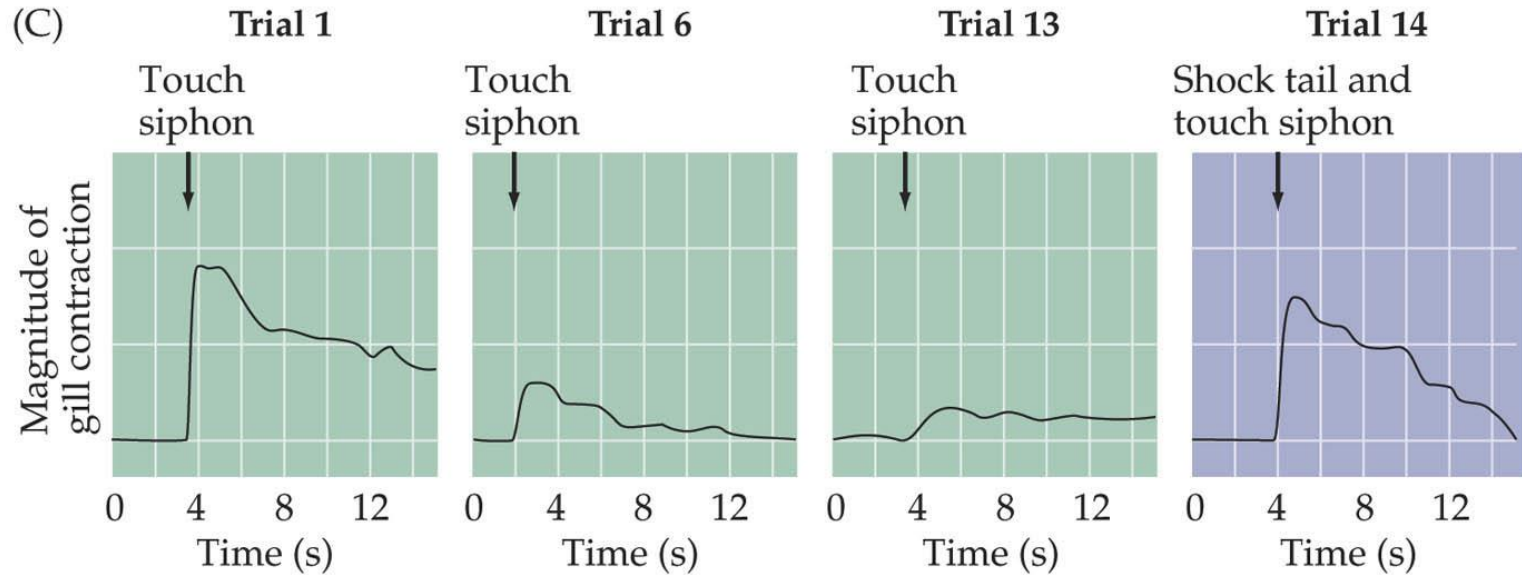
- **Krótkotrwała i długotrwała sensytyzacja** - model badań nad mechanizmami pamięci u bezkręgowców (Ślimak morski aplysia)
 - Sensytyzacja: proces oparty na „heterosynaptycznej **facylitacji**” (pośredniczą tzw. neurony **facylitujące**)

24.1 Short-term sensitization of the *Aplysia* gill withdrawal reflex. (Part 1)

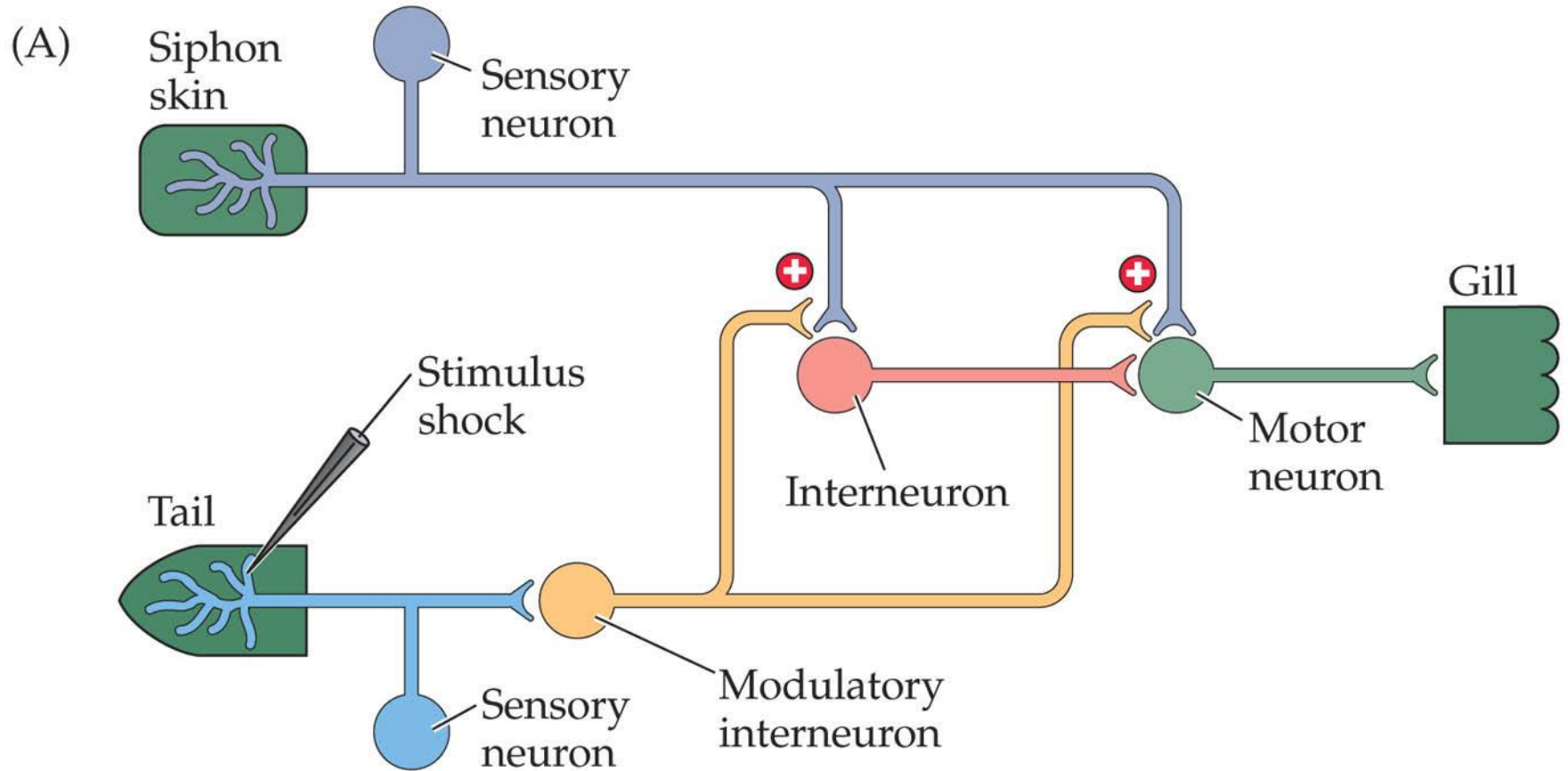


Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

Habituacja a następnie sensytyzacja (krótkotrwała) w odruchu schowania skrzelu u *Aplysia*

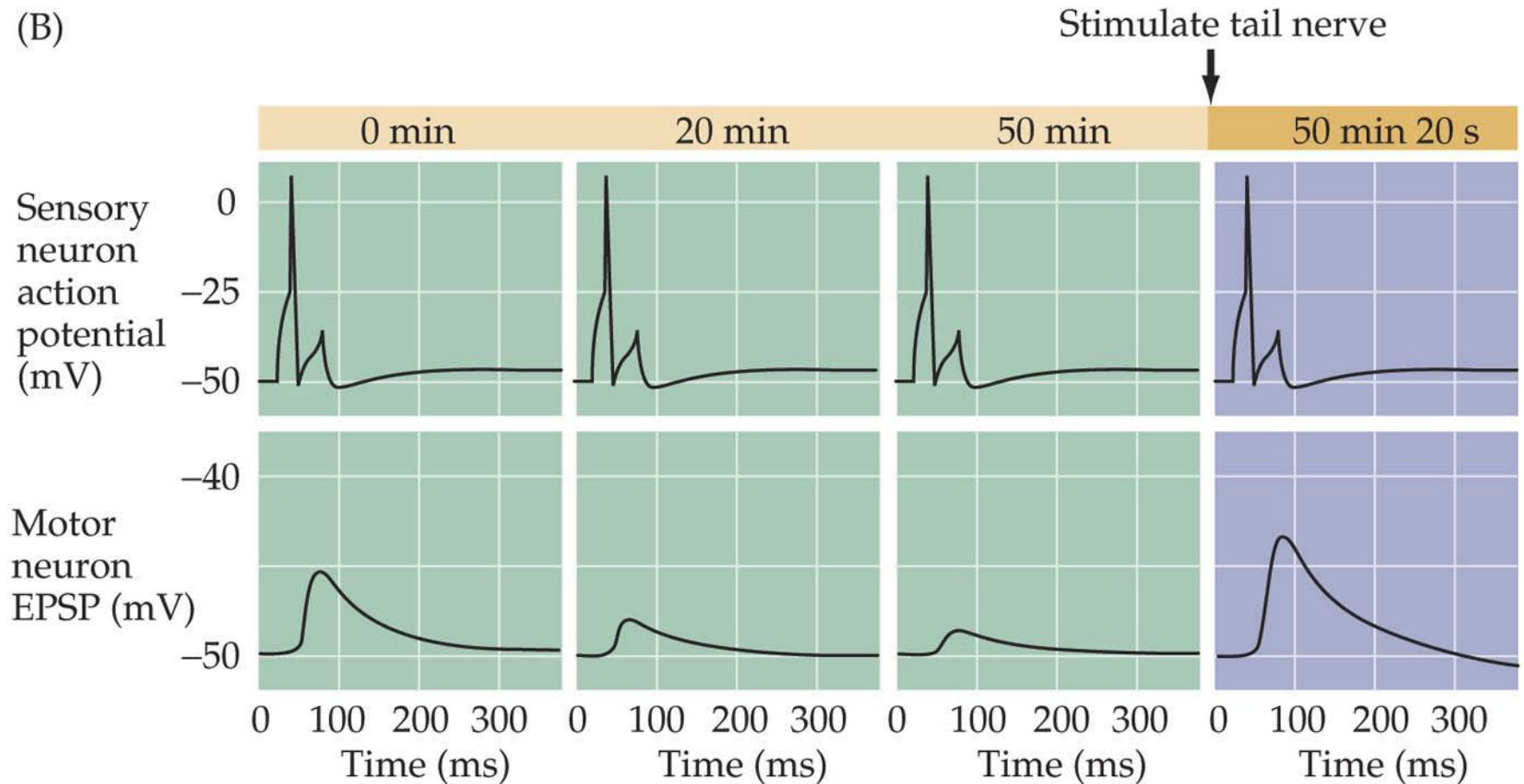


24.2 Synaptic mechanisms underlying short-term sensitization. (Part 1)



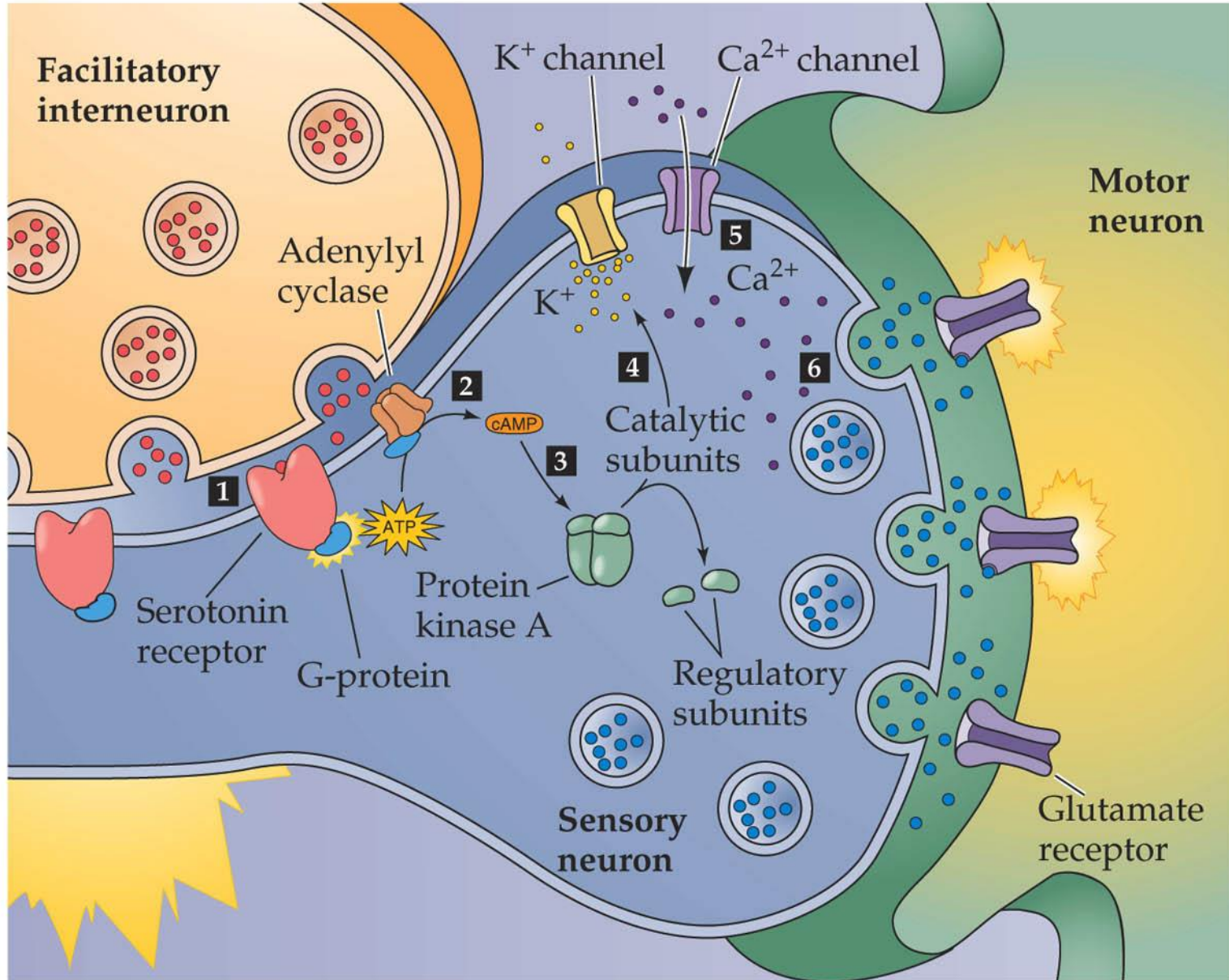
24.2 Synaptic mechanisms underlying short-term sensitization. (Part 2)

(B)



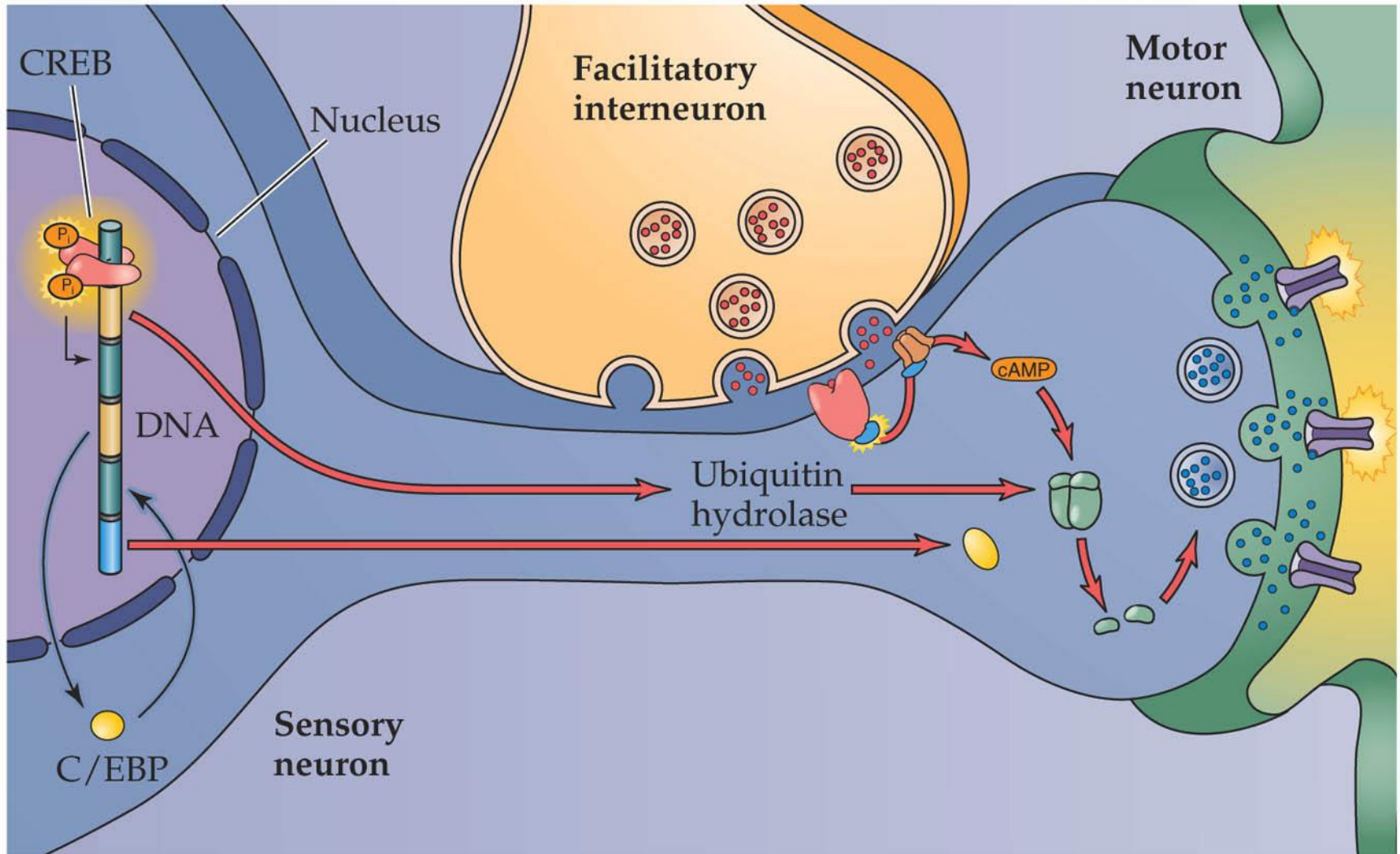
24.3 Mechanism of presynaptic enhancement underlying behavioral sensitization. (krótkotrwała do 1 godz.)

(A)

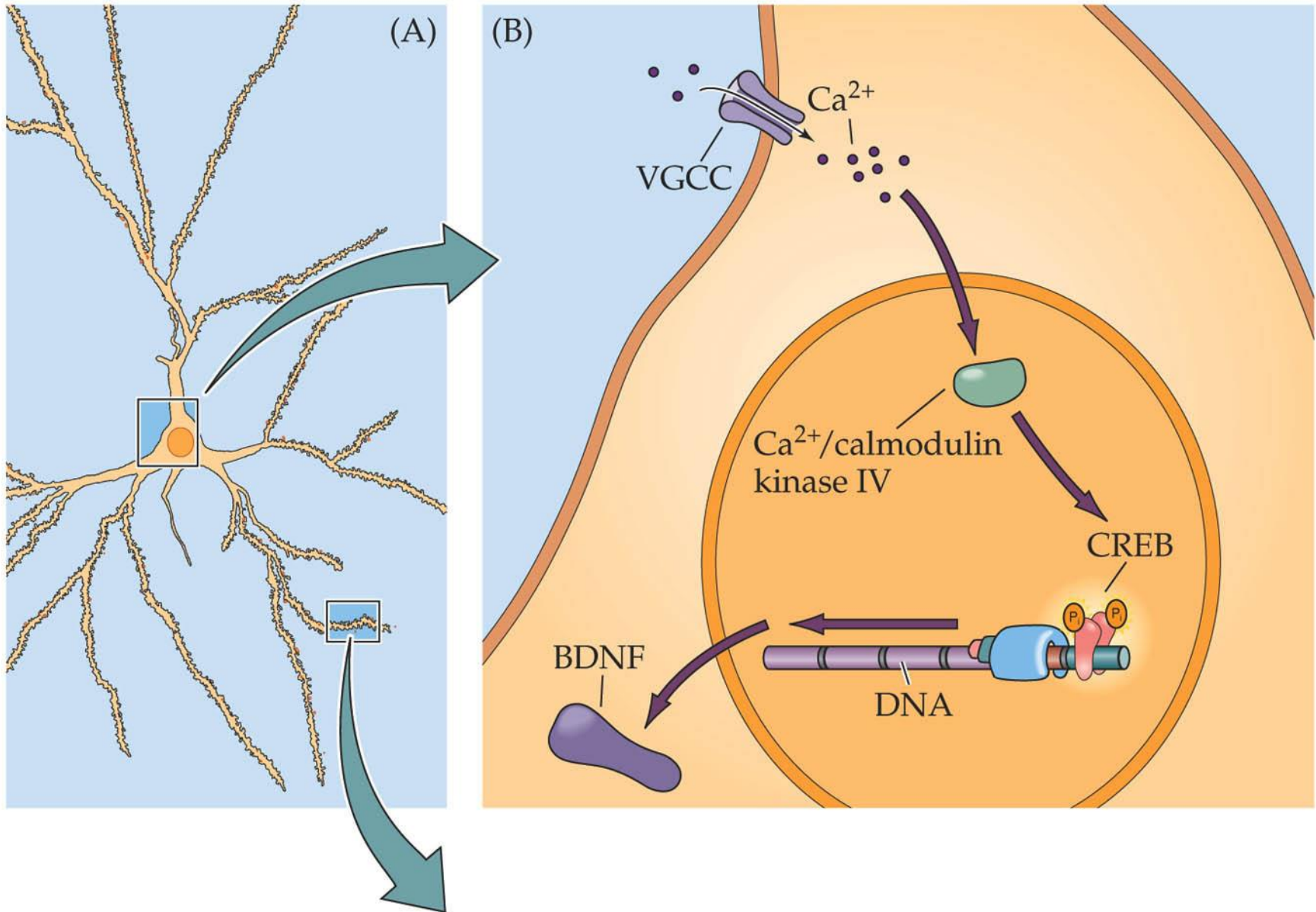


24.3 Mechanism of presynaptic enhancement underlying behavioral sensitization. (długotrwała do 1 tyg.)

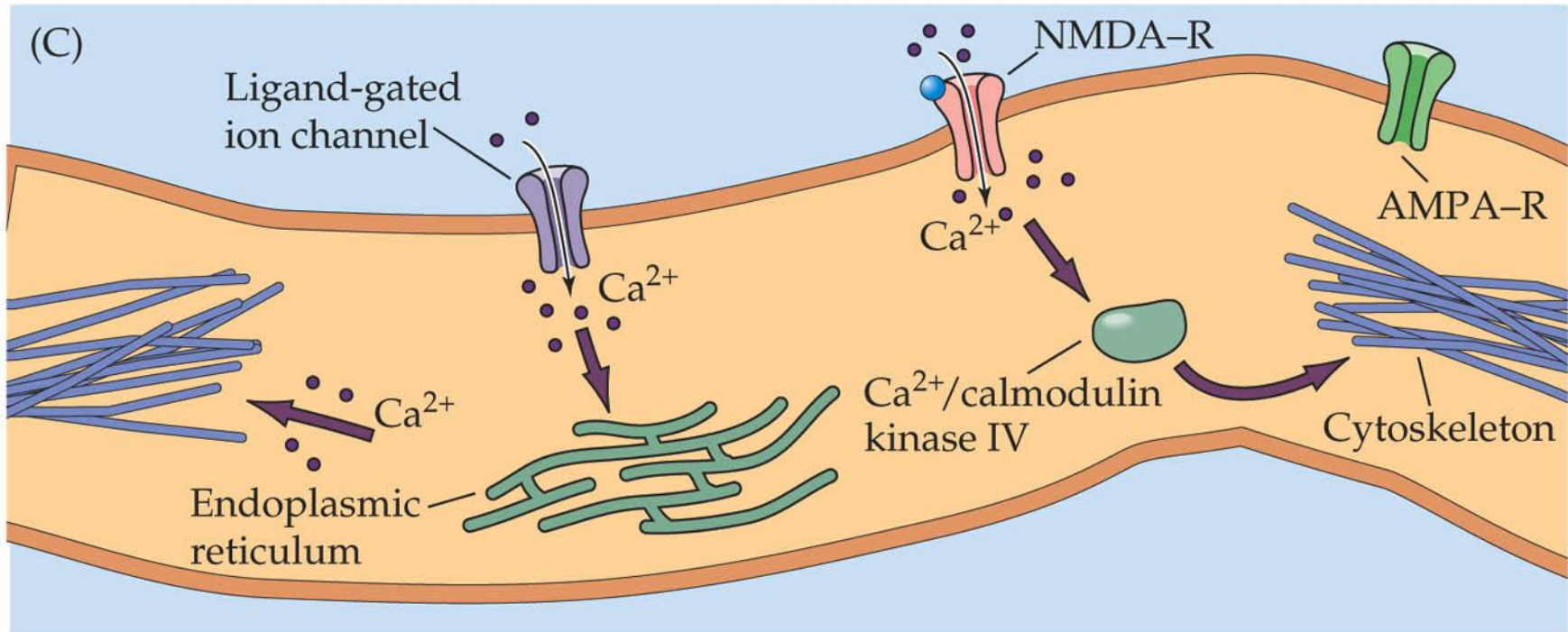
(B)



23.10 Transduction of electrical activity into cellular change via Ca^{2+} signaling. (Part 1)



23.10 Transduction of electrical activity into cellular change via Ca^{2+} signaling. (Part 2)



„Asocjatywna facylitacja” u ślimaka morskiego *Aplysia* (forma uczenia się asocjacyjnego)

Uczenie się asocjacyjne jest oparte na tworzeniu
odruchu warunkowego

- wymaga dwóch bodźców:

pierwszy – tzw. warunkowy występuje tuż przed

drugim – tzw. bezwarunkowym, który może być

Atrakcyjny-apetytywny (pokarm) lub **awersyjny** (np. ból)

Uczenie się asocjacyjne:

- Wszystko zaczęło się od psa Pawłowa...

Uczenie się:

1) Asocjacyjne „klasyczne” (poprzez odruchy warunkowe)

- 1) Bodziec bezwarunkowy – reakcja bezwarunkowa np. widok pokarmu i wydzielanie śliny. Jeżeli bodziec bezwarunkowy jest bólowy nazywamy go awersyjnym (warunkowanie awersyjne)
- 2) Bodziec warunkowy musi poprzedzać bodziec bezwarunkowy (np. dzwonek przed podawaniem jedzenia)
- 3) Wytworzona reakcja (warunkowa) to np. wydzielanie śliny po dzwonku (bez pokarmu)
- 4) Bodziec warunkowy i bezwarunkowy muszą być blisko w czasie (zasada koincydencji) a b.warunkowy musi poprzedzać b.bezwarunkowy
- 5) Reakcja warunkowa ulega **stopniowemu wygaszeniu** po zaprzestaniu występowania bodźca bezwarunkowego (także po wydłużeniu czasu pomiędzy bodźcami)

2) Asocjacyjne instrumentalne

tzw. instrumentalne odruchy warunkowe

(np. naciśnięcie dźwigni aby dostać cukierek - **bodziec wzmacniający**)

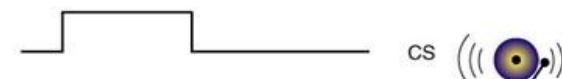
Klasyczne warunkowanie wg Pawłowa (mechanizm tzw. pamięci proceduralnej)

Obecnie zwraca się uwagę nie tyle na istnienie „czasowej ciągłości” bodźca warunkowego i bezwarunkowego ale na fakt, że pomiędzy tymi bodźcami istnieje związek **INFORMACYJNY** !

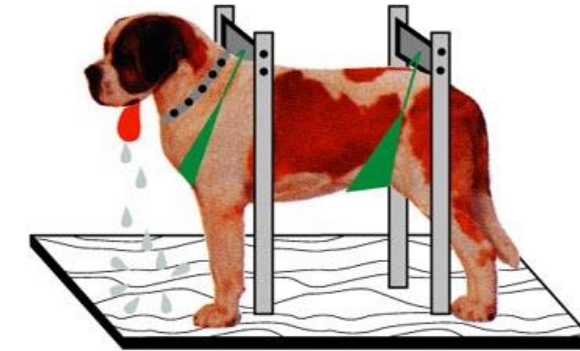
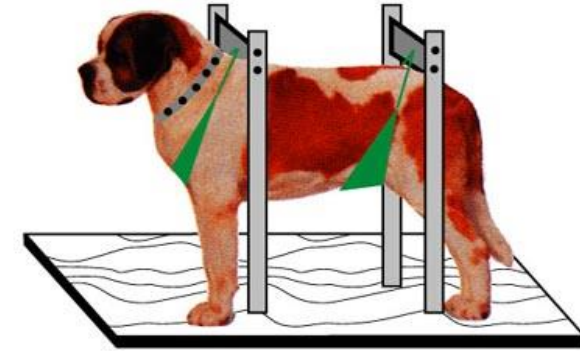
Bodziec warunkowy w procesie warunkowania nabiera cech sygnału niosącego informację!



Time →



US omitted on test trials



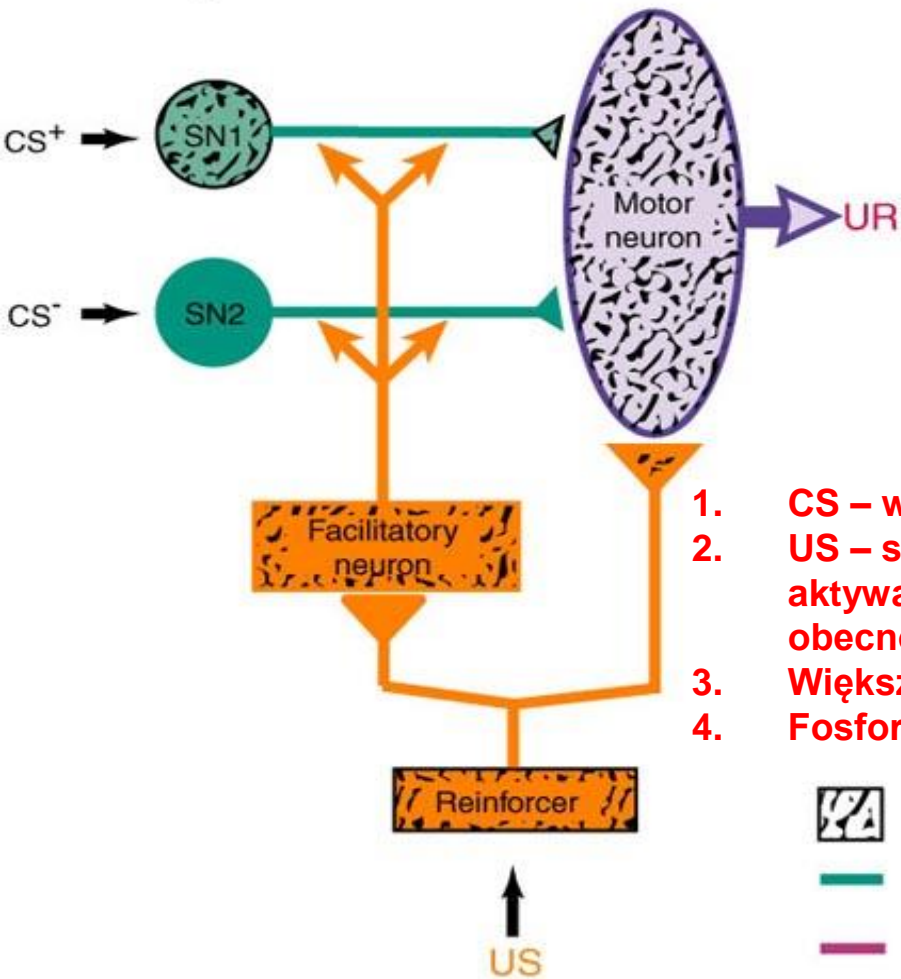
Pawłow sądził, że warunkowanie reakcji wymaga działania mózgu

W jego eksperymentach mózg był konieczny ale...

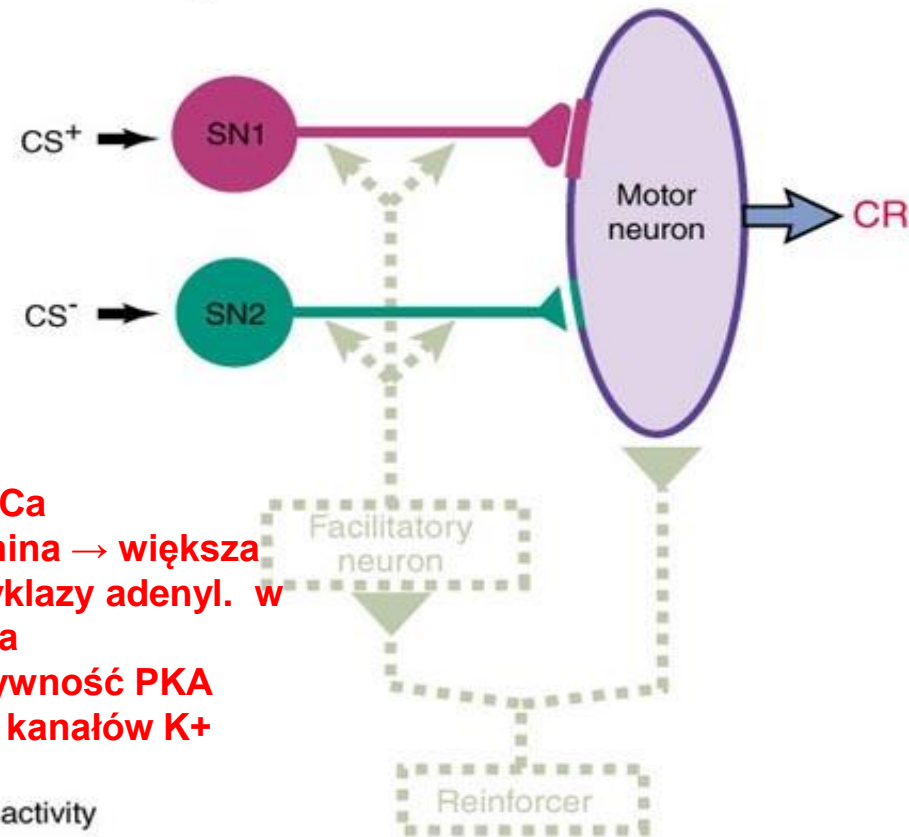
w innych modelach zwierzęcych wystarczą dwa/trzy neurony z synapsami...

„Asocjatywna facylitacja” u *Aplysia*

A. Learning



B. Memory



Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

b. Bezwarunkowy (US) – drażnienie ogona, b. warunkowy (CS) – drażnienie syfonu
 UR – odruch bezwarunkowy CR – odruch warunkowy

„Asocjatywna facylitacja” u *Aplysia*:

Sekwencja zdarzeń molekularnych:

- 1) W wyniku bodźca warunkowego (CS) uwalniany jest Ca^{2+} .
Przerwa między bodźcem warunkowym (CS) i bezwarunkowym (US) **musi być krótka** bo wapń jest szybko buforowany w cytozolu.)
 - 2) Następnie serotonina uwolniona w wyniku działania US aktywuje cyklazę adenylową w aksonie neuronu czuciowego, **która w obecności wapnia jest znacznie bardziej aktywna.**
 - 3) Zwiększona ilość cAMP → silniejsza kinaza PKA → zwiększona fosforylacja kanałów potasowych
- (Ale nie ma jasności dlaczego bodziec warunkowy musi poprzedzać bodziec bezwarunkowy)

Ale czy na pewno asocjatywne „uczenie się” u ślimaka jest podłożem jego faktycznego uczenia się ?

Długotrwałe wzmocnienie
synaptyczne (LTP = long term
potentiation)

LTP

Oryginalnie Bliss i Lomo w 1973 wykazali LTP w synapsach między włóknami przeszywającymi i neuronami fascia dentata

Obecnie zjawisko LTP najczęściej jest badane w synapsach między piramidalnymi neuronami regionów CA1 i CA3 hipokampa.

LTP polega na wzroście efektywności przewodzenia synaptycznego po „tężcowej” stymulacji krótkotrwałym bodźcem elektrycznym z wysoką częstotliwością (100Hz) włókien aferentnych neuronów pola CA3 (tzw. włókna Schaffera).

Rezultat: pojedynczy bodziec po uprzedniej „tetanizacji” wywołuje wyższy EPSP.

LTP trwa wiele godzin, dni nawet do blisko roku

Może być zarówno asocjacyjne jak i nieasocjacyjne.

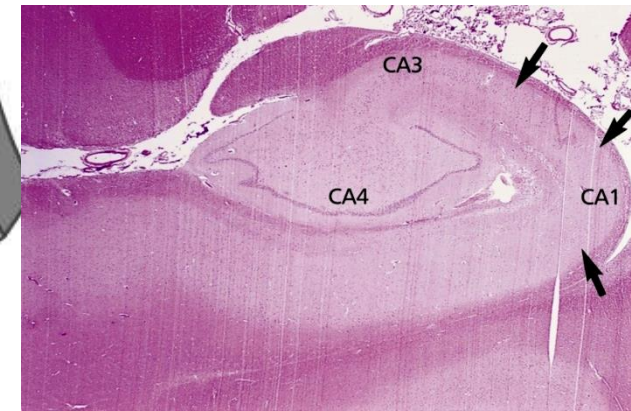
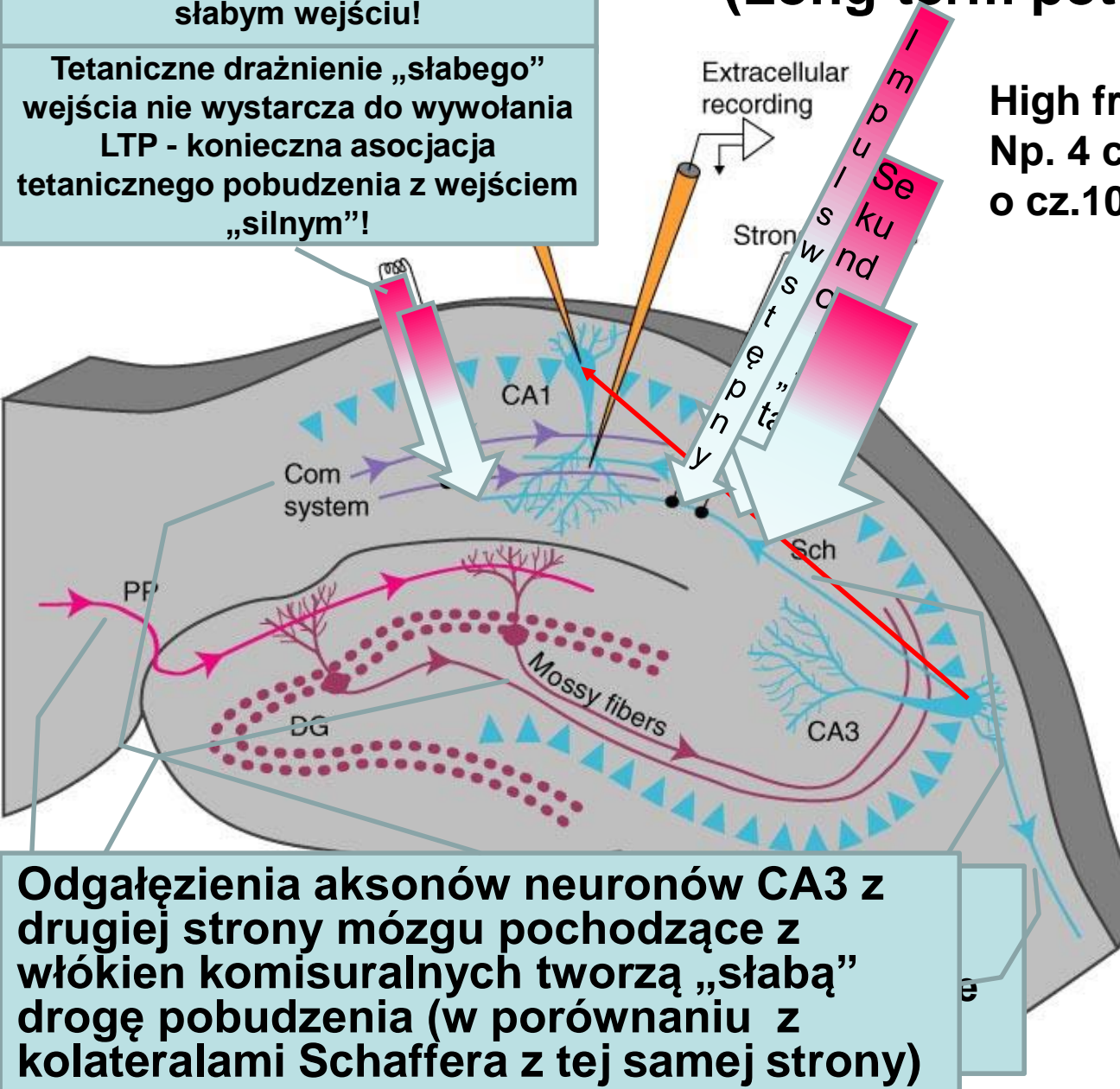
- model badań nad mechanizmami pamięci u kręgowców

Długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (Long-term potentiation = LTP)

High frequency stimulation:
Np. 4 ciągi po 10 impulsów
o cz.100Hz

Asocjacja tetanicznego pobudzenia wejścia „słabego” z wejściem „silnym” powoduje LTP również na słabym wejściu!

Tetaniczne drażnienie „słabego” wejścia nie wystarcza do wywołania LTP - konieczna asocjacja tetanicznego pobudzenia z wejściem „silnym”!



Odgałęzienia aksonów neuronów CA3 z drugiej strony mózgu pochodzące z włókien komisuralnych tworzą „słabą” drogę pobudzenia (w porównaniu z kolateralami Schaffera z tej samej strony)

Cechy LTP:

1) Współdziałanie (Cooperativity)

Prawdopodobieństwo wywołania LTP wzrasta wraz ze zwiększeniem liczby włókien aferentnych Schaffera stymulowanych tetanicznie

2) Specyficzność wejścia (Input specificity)

LTP pojawia się tylko w synapsach, które podlegały tetanicznej stymulacji

3) Asocjacyjność (Associativity)

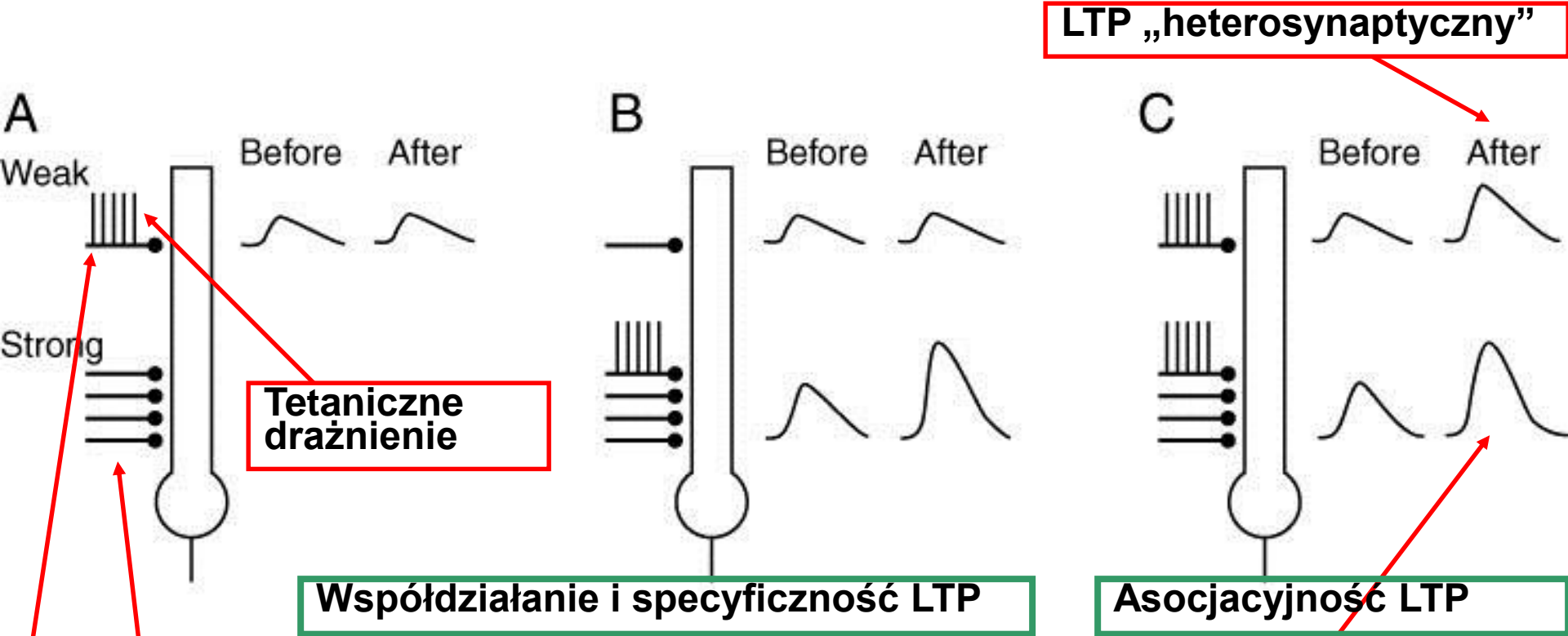
Tetaniczne drażnienie „słabej” (w przeciwieństwie do „silnej”) drogi włókien nie wywołuje LTP.

Jeśli jednak istnieje „asocjacja” czasowa stymulacji obu dróg (tetaniczne drażnienie zarówno „słabej” jak i „silnej” drogi – czyli włókien Schaffera z obu stron) pojawi się LTP na synapsach z obu stron („słabych” i „silnych”).
Warunek: oba „wejścia” muszą być **jednocześnie** pobudzone tetanicznie.

„Asocjacyjność” LTP w komórce CA1 hipokampa

Before – EPSP przed tetanicznym drażnieniem

After - EPSP po tetanicznym drażnieniu



Tetaniczne drażnienie

Współdziałanie i specyficzność LTP

Asocjacyjność LTP

LTP „heterosynaptyczny”

LTP „homosynaptyczne”

Strona „silna” – liczne synapsy z włókien Schaffera z tej samej strony

Strona „słaba” – nieliczne synapsy z włókien Schaffera z przeciwległej strony

Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

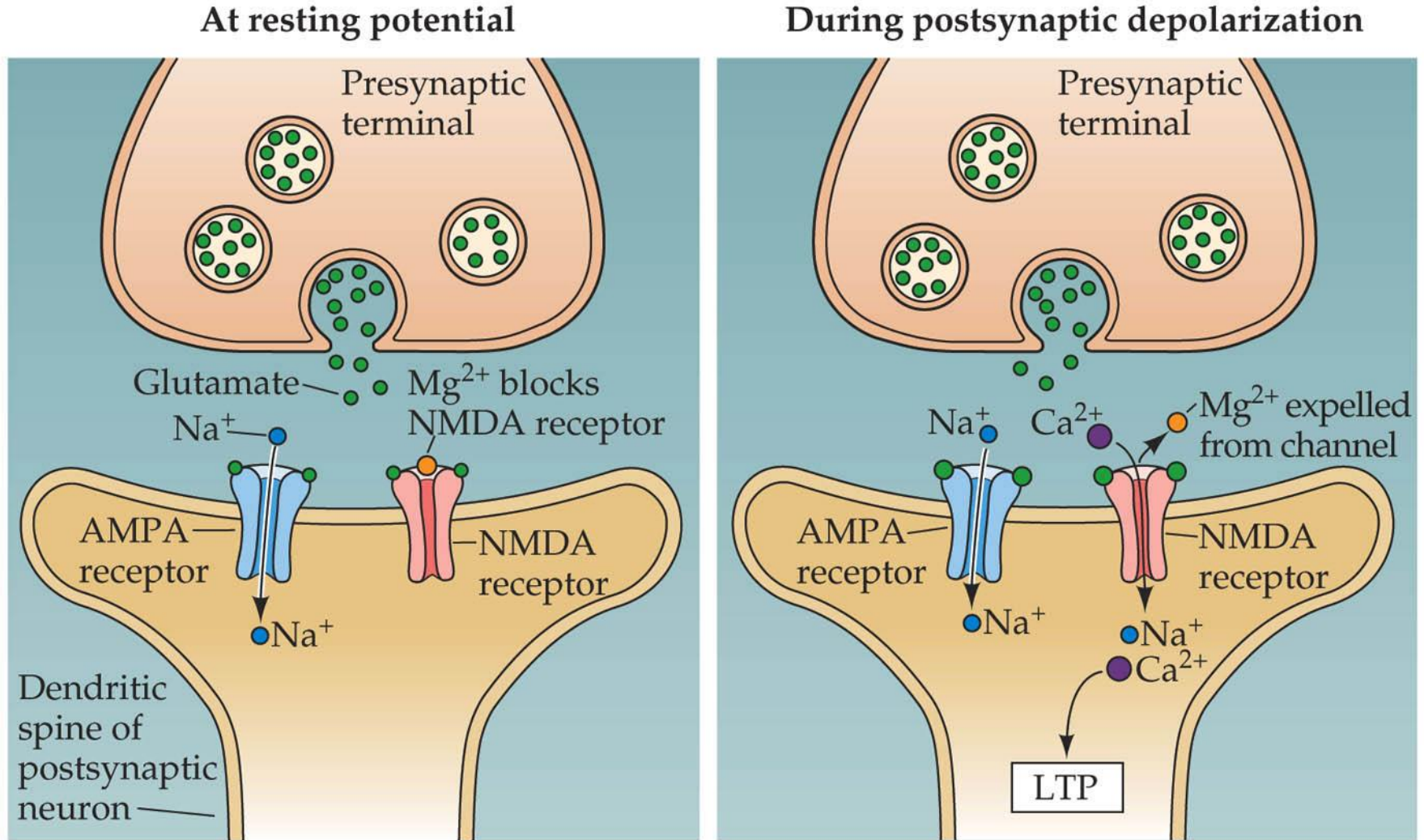
Molekularne podstawy LTP:

- 1) Napływ Ca^{2+} przez NMDA-R (wymagana jednoczesna depolaryzacja dla uwolnienia „blokady” magnezowej)
- 2) Napływ Ca^{2+} aktywuje kinazy PKC i CaMKII które fosforylując AMPA zwiększają ich przewodnictwo
- 3) Na skutek aktywacji CaMKII następuje też wstawianie **dodatkowych receptorów AMPA** (trzymanych „w zapasie” w pęcherzykowych strukturach okołosynaptycznych)
- 4) „Kiełkują” też nowe kolce dendrytyczne
- 5) Ponadto w wyniku LTP kinaza CaMKII uzyskuje właściwości autofosforylacji i może działać bez sygnału wapniowego („molecular switch hypothesis” Johna Lisman’a)

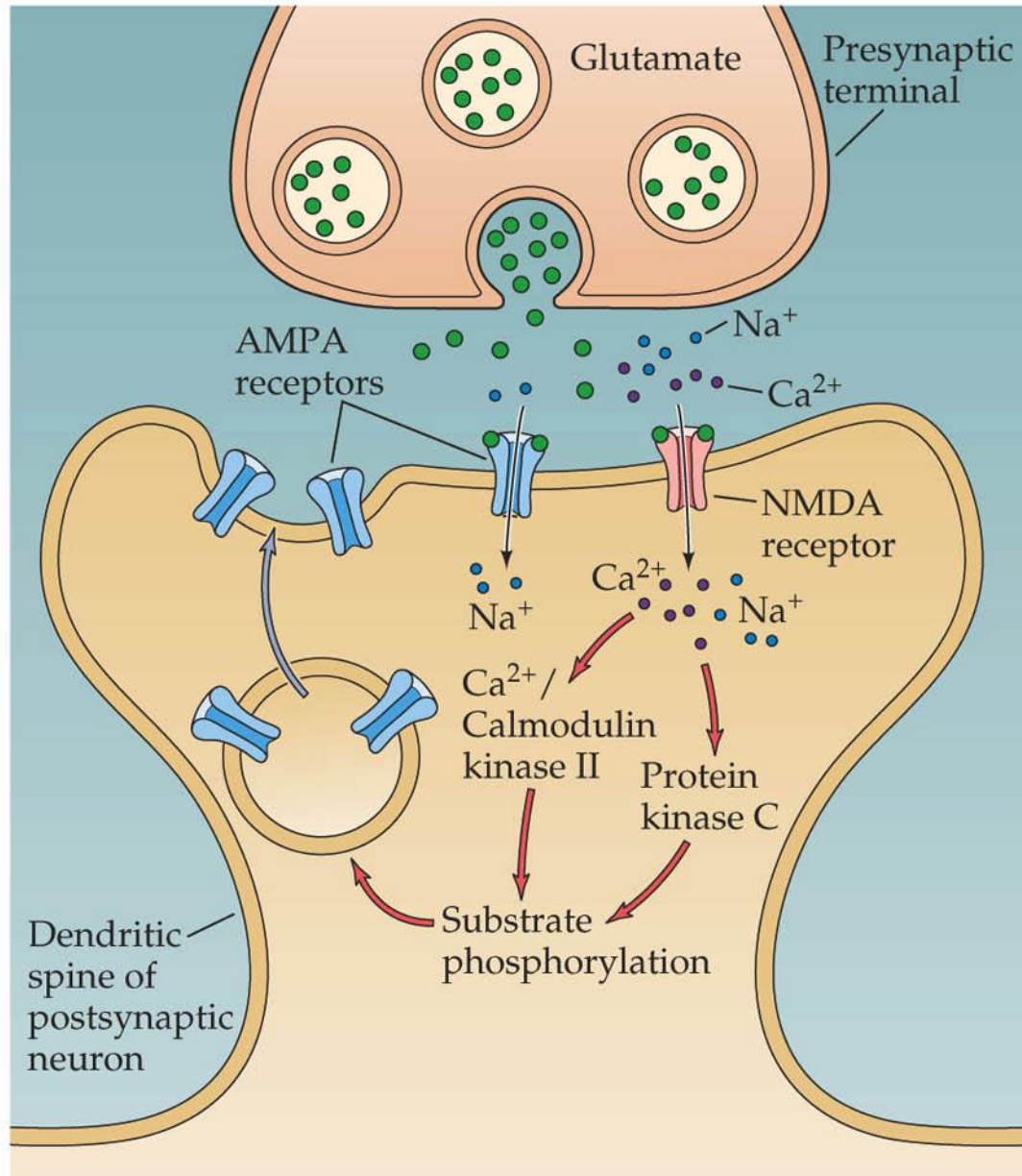
Podawanie MK-801 (antagonisty NMDA) blokuje LTP co jest jednym z dowodów na rolę NMDAR w LTP.

Podobnie działa chelatowanie wapnia!

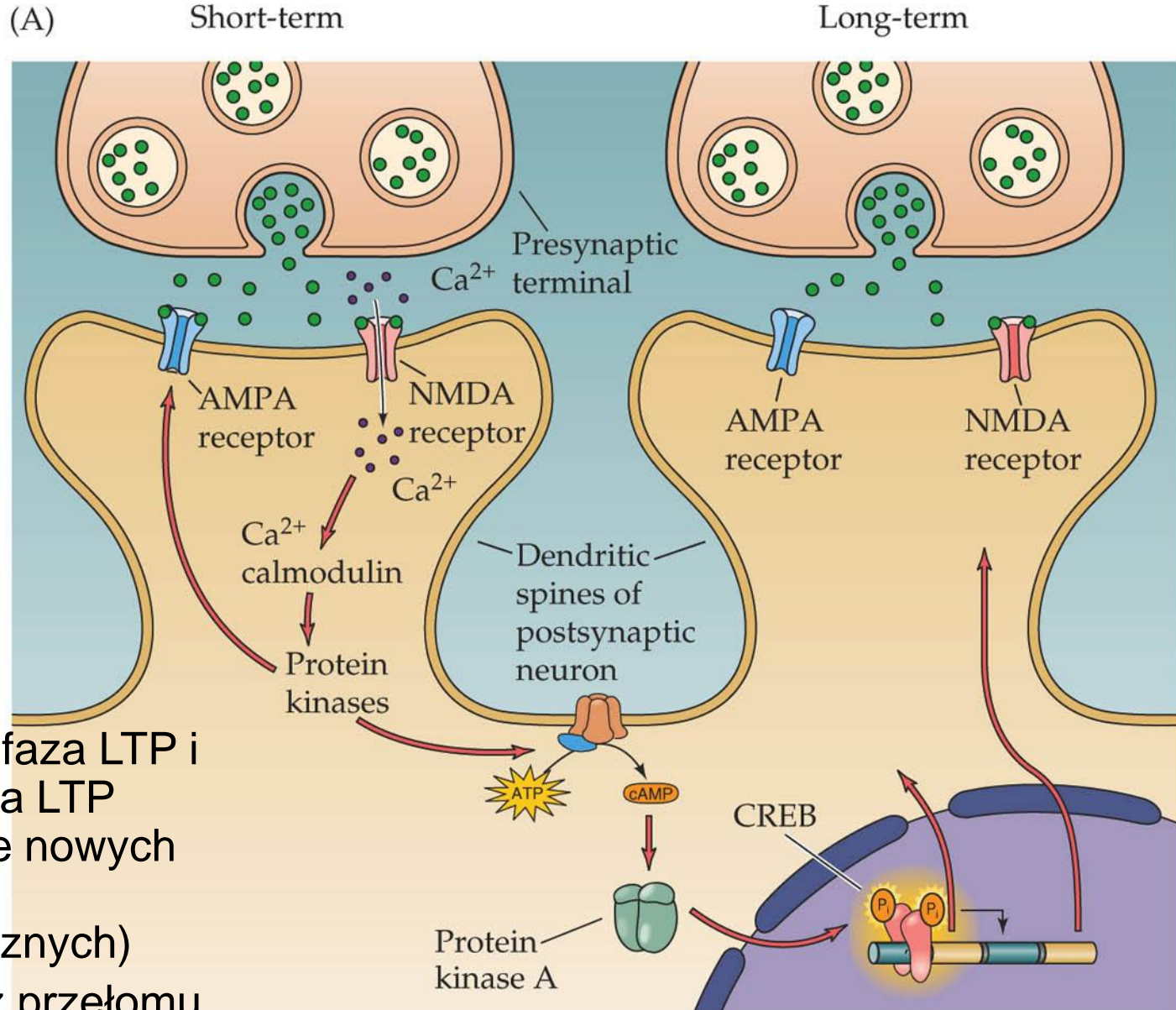
24.9 The NMDA receptor channel can open only during depolarization of the postsynaptic neuron.



24.10 Mechanisms underlying LTP.



24.14 Mechanisms responsible for long-lasting changes in transmission during LTP. (Part 1)

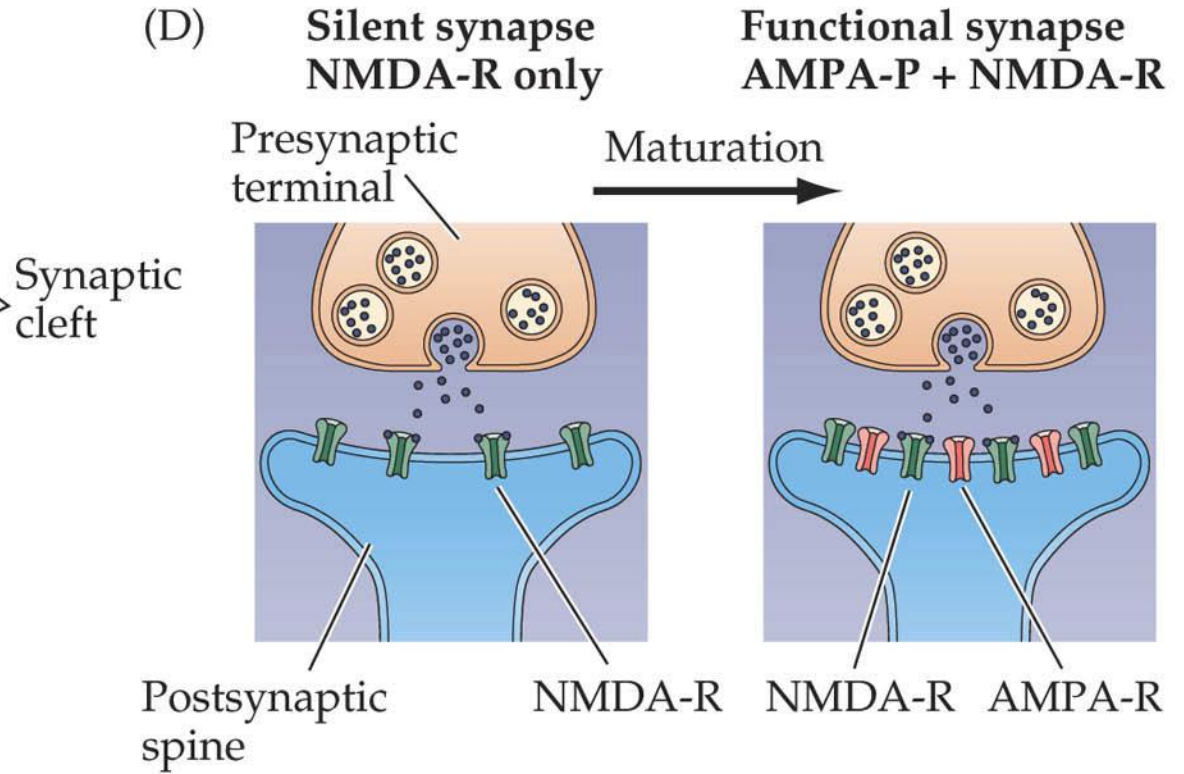
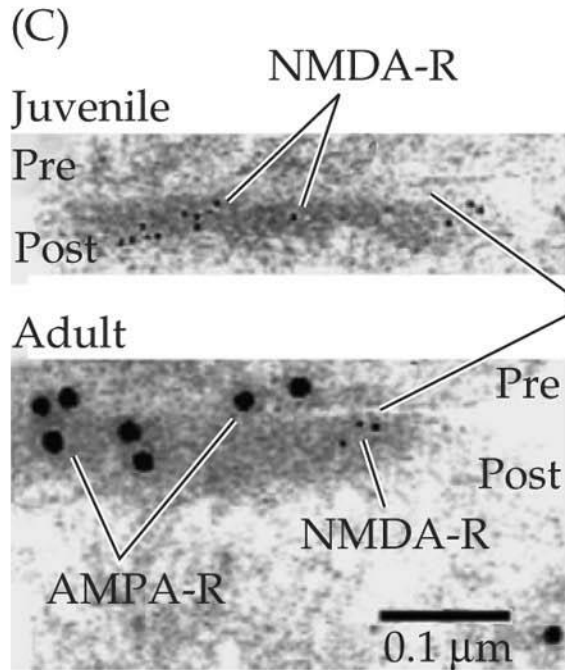


- Wczesna faza LTP i późna faza LTP (tworzenie nowych kolców dendrytycznych)
- Badania z przełomu 1999/2000

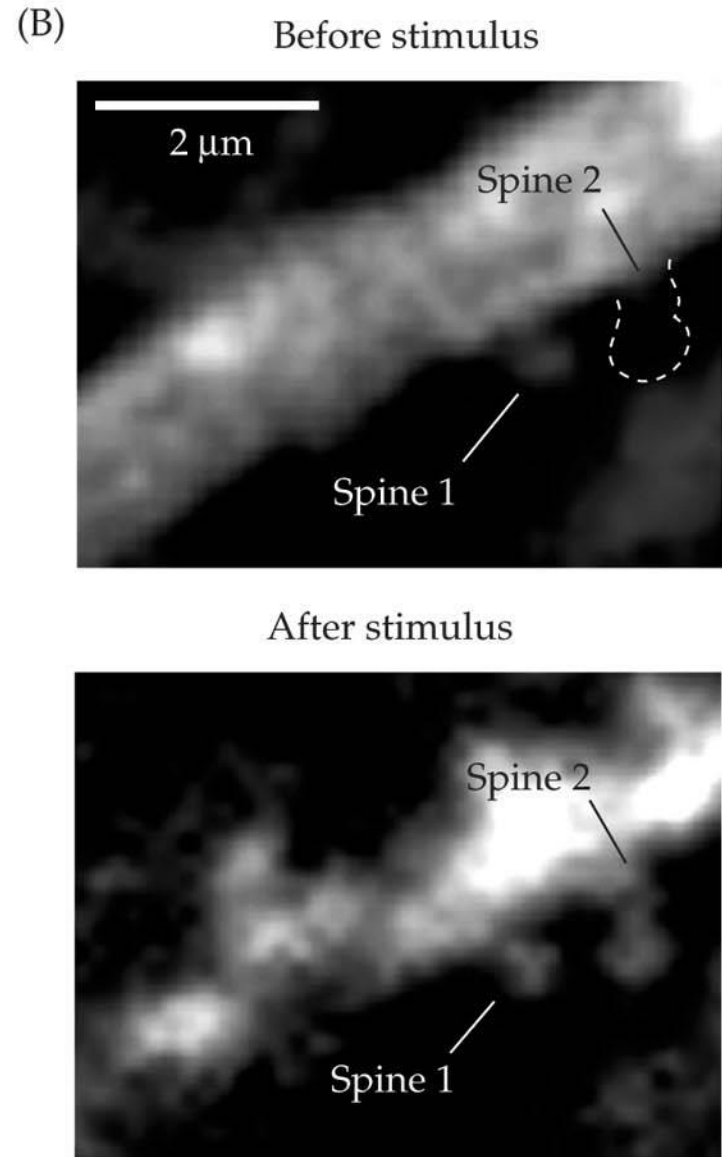
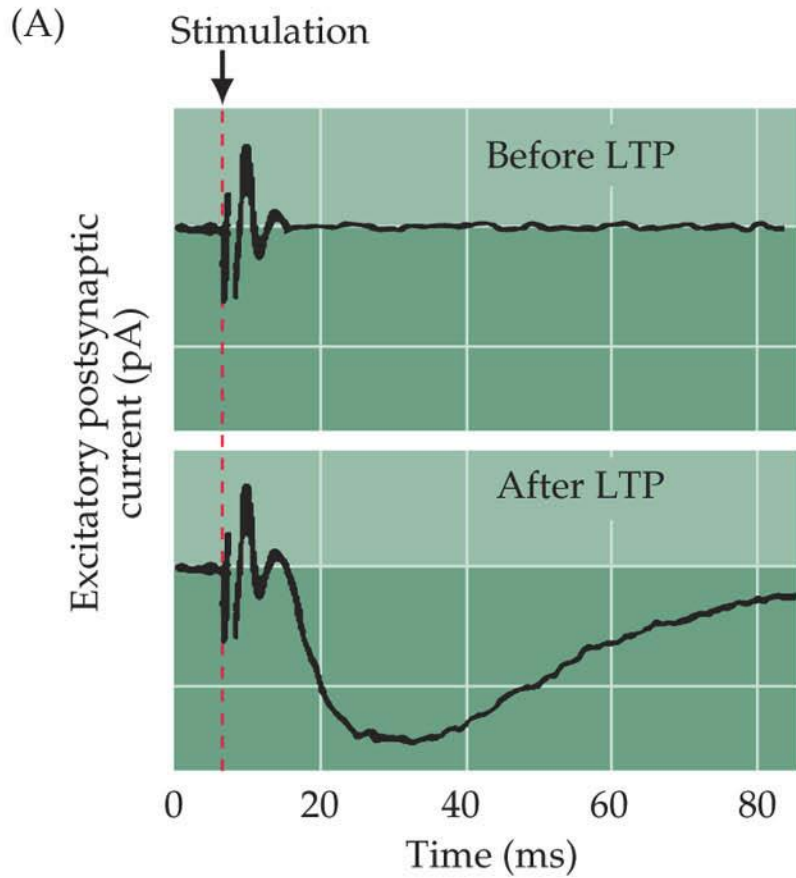
Istotne uwagi o roli receptorów typu AMPA i NMDA

- Receptory AMPA są w stanie ciągłej wymiany w błonie postsynaptycznej.
- **Zmiana ekwilibrium AMPA jest jednym z najważniejszych elementów plastyczności synaptycznej**
- W LTP wzrasta też ilość receptorów AMPA z podjednostką GluR1
- Białko PSD-95 jest „rusztowaniem” dla puli receptorów AMPA
- Badania szczurów genetycznymi manipulacjami z NMDA-R w labiryncie wodnym potwierdzają ich rolę w pamięci i uczeniu

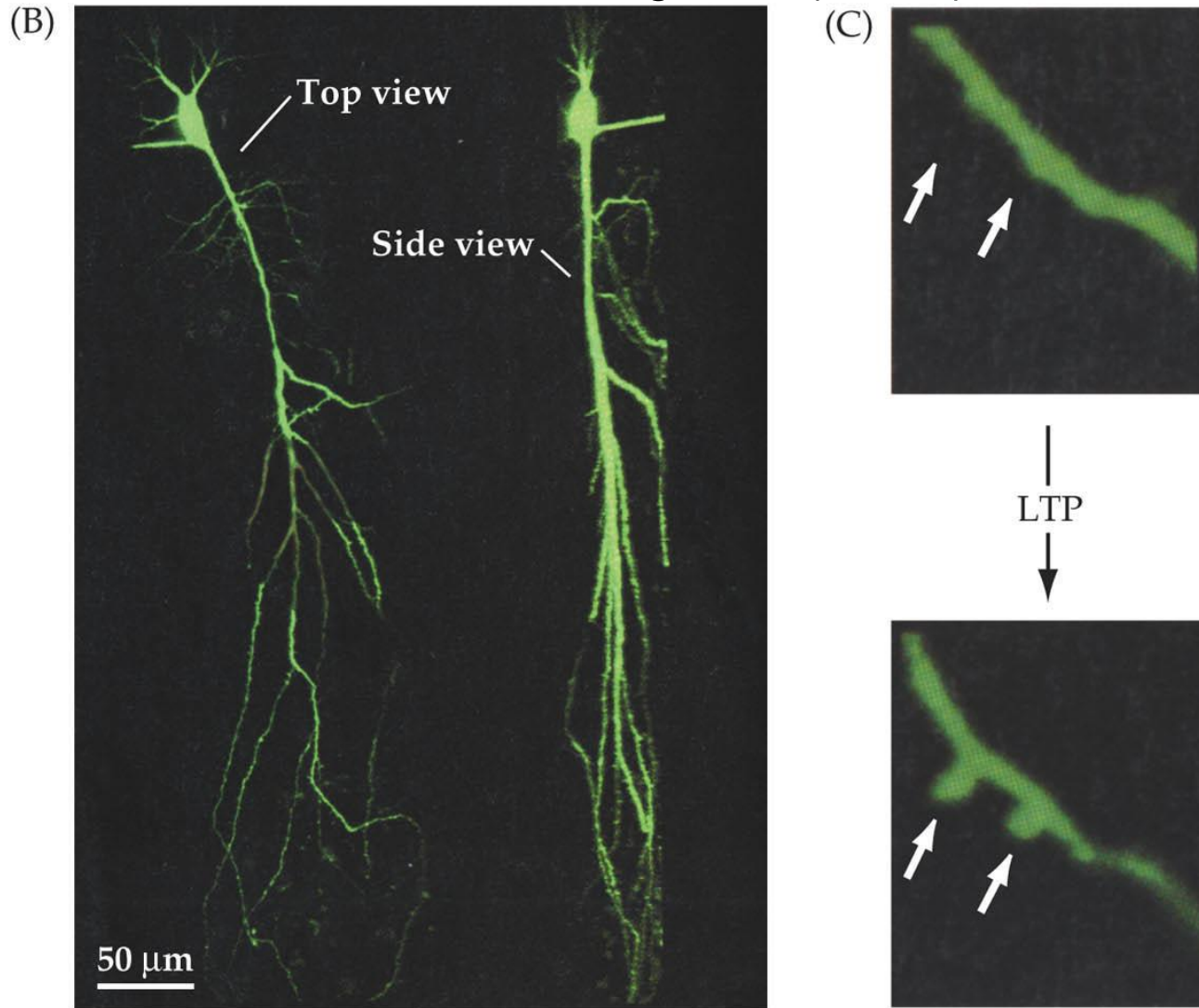
Box C Silent Synapses (Part 2)



24.11 Insertion of postsynaptic AMPA receptors during LTP.



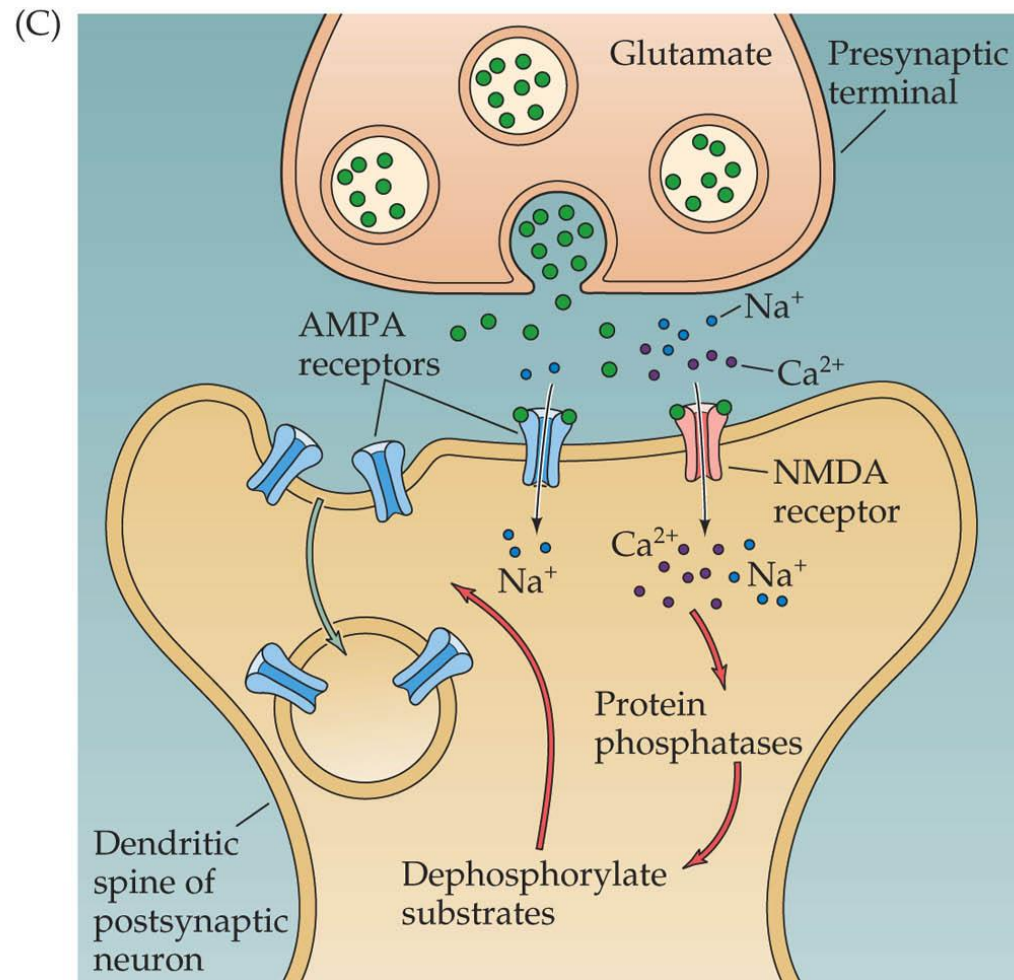
24.14 Mechanisms responsible for long-lasting changes in transmission during LTP. (Part 2)



- Dendryty komórki piramidalnej hipokampa
- Po godzinie od stymulacji LTP pojawiają się nowe kolce dendrytyczne

- **W tej samej synapsie może występować LTP oraz długotrwałe osłabienie synaptyczne – long term depression (LTD)!**
- **Teoria BCM (Bienenstock-Cooper-Munro):**
 - Jeśli postsynaptyczna komórka jest silnie zdepolaryzowana dochodzi do LTP
 - Jeśli postsynaptyczna komórka jest słabo zdepolaryzowana dochodzi do LTD
- LTD zachodzi również w neuronach obszaru CA1 (tak samo jak LTP) !
- Zarówno LTD jak LTP jest związane z jonami Ca^{2+} !
- Silna depolaryzacja powoduje silny sygnał wapniowy (poprzez NMDA-R) i aktywuje kinazy (i w rezultacie LTP)
- Przy słabej depolaryzacji NMDAR „wpuszcza” niewiele Ca^{2+} i wtedy aktywowane są **fosfatazy**, które defosforylują receptory AMPA i powodują ich internalizację (a stąd LTD)

24.12 Long-term synaptic depression in the hippocampus. (Part 2)



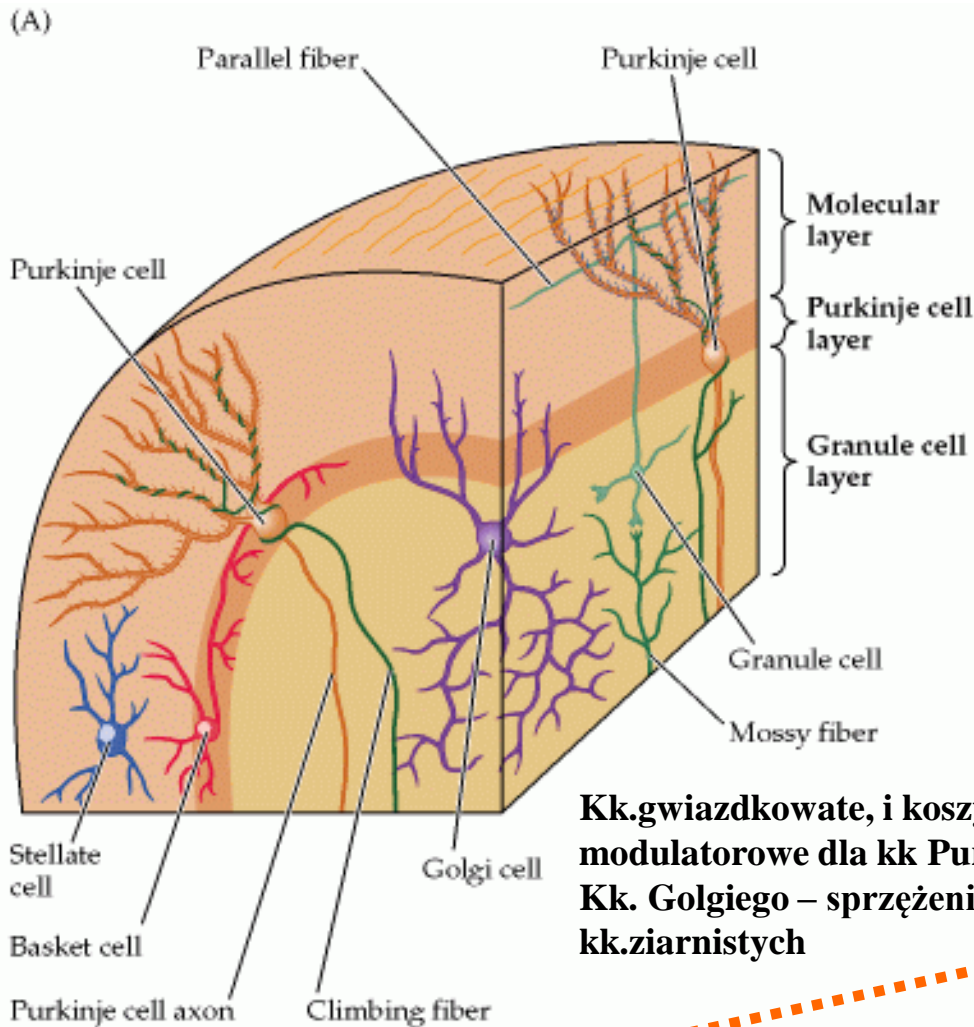
- Internalizacja AMPAR na skutek działania fosfataz
- Wytworzenie LTP lub LTD zależy od stężenia Ca (jeśli wysokie – zachodzi LTP, jeśli mniejsze - LTD)
- Zarówno w LTP jak i LTD konieczna jest aktywacja NMDAR
- Dokładne cele fosfataz nie są znane

LTD = long term depression

długotrwałe osłabienie synaptyczne na przykładzie
mózdżku

- Zjawisko LTD jest najlepiej poznane w mózdku
- LTD powstaje na synapsach między tzw. włóknami równoległymi i komórkami Purkinjego kory mózdku
- W jego procesach molekularnych różni się od LTD w hipokampie (np. w mózdku nie gra roli NMDA)

Układ funkcjonalny mózdzku

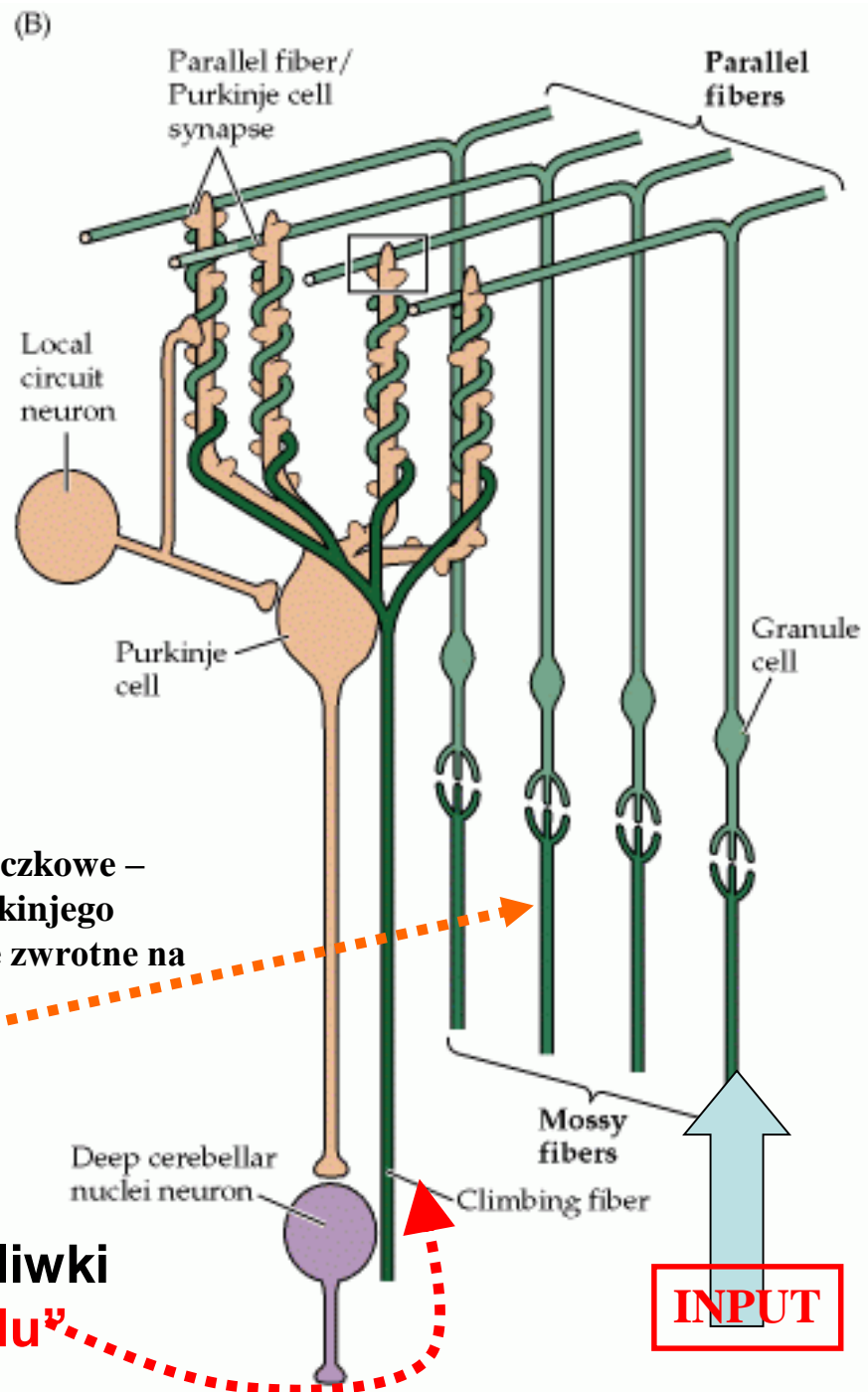


Kk.gwiazdkowate, i koszyczkowe –
modulatorowe dla kk Purkinjego
Kk. Golgiego – sprzężenie zwrotne na
kk.ziarnistych

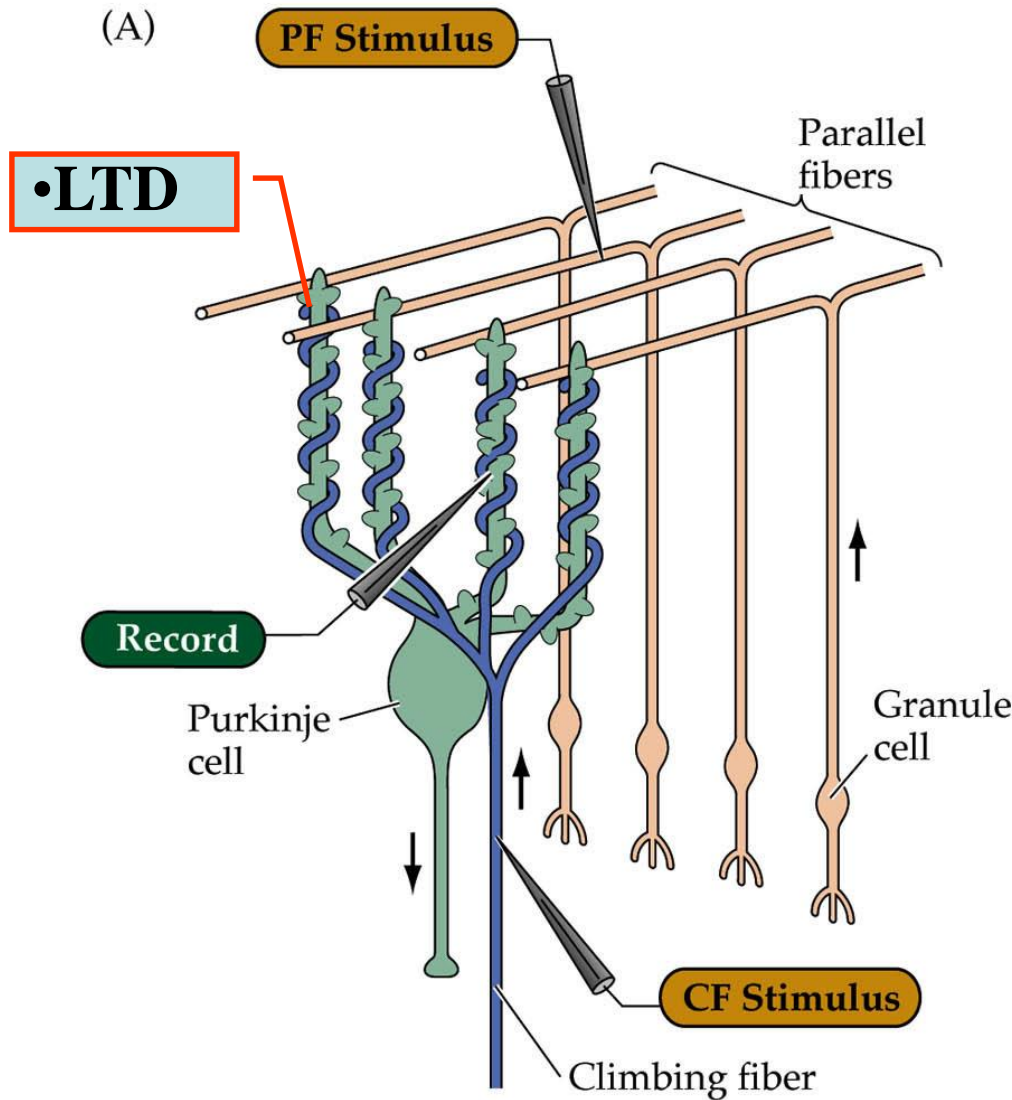
Włókna mszyste: input z jąder mostu i innych

Włókna pnące: input modulujący z j.oliwki

Wg Masao Ito przekazują „sygnał błędny”



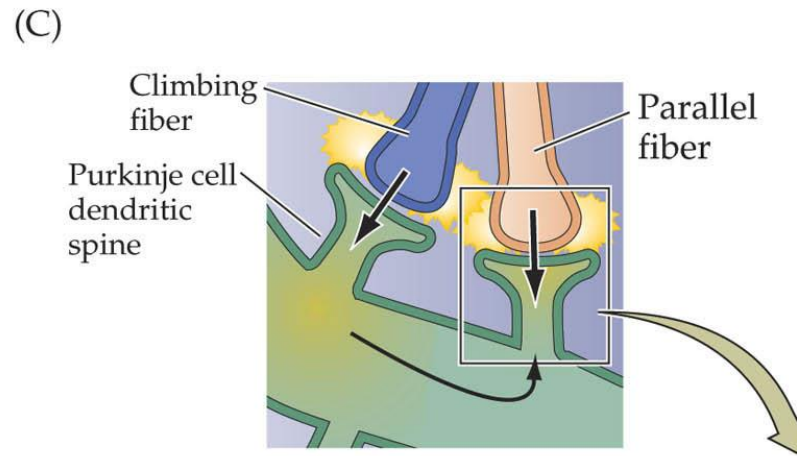
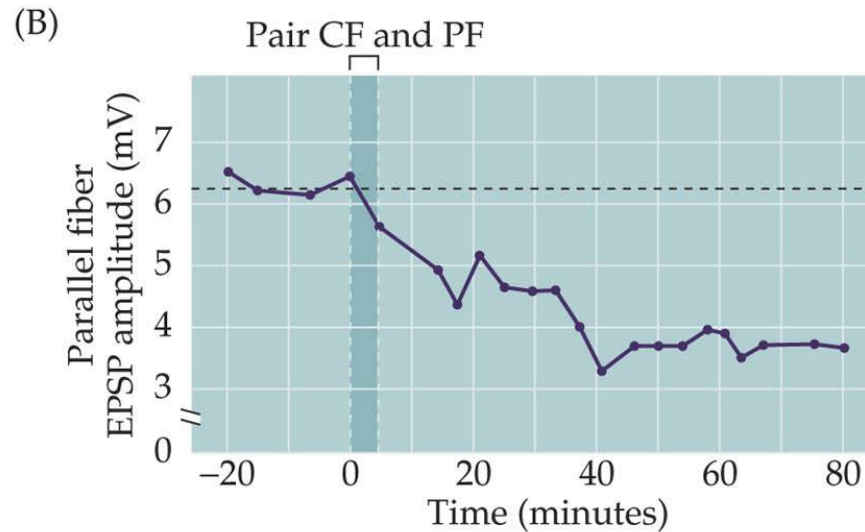
24.13 Long-term synaptic depression in the cerebellum. (Part 1)



NEUROSCIENCE, Third Edition, Figure 24.13 (Part 1) © 2004 Sinauer Associates, Inc.

- LTD na synapsie k.Purkinjego z włóknem równoległym (parallel fiber)

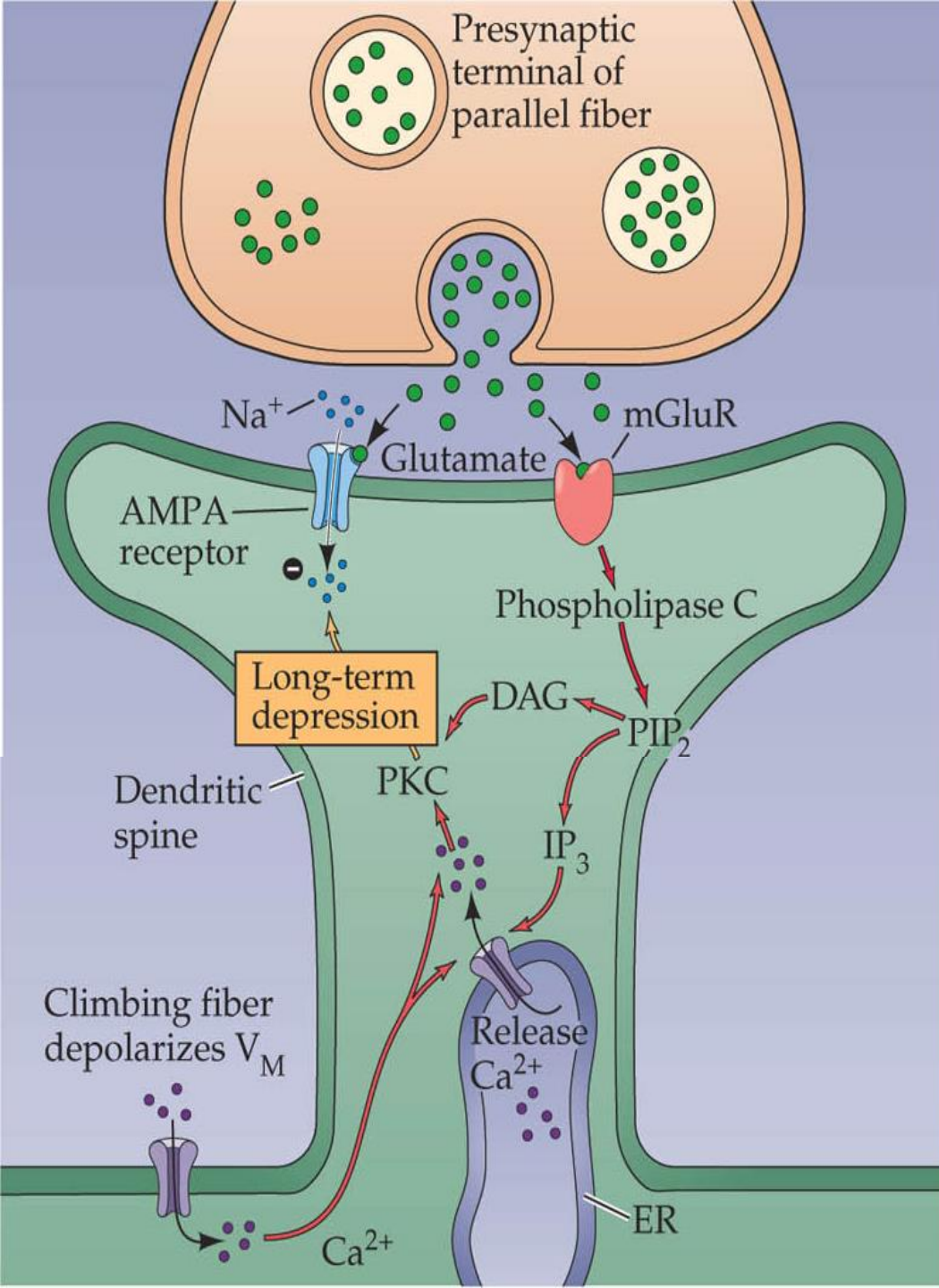
24.13 Long-term synaptic depression in the cerebellum. (Part 2)



NEUROSCIENCE, Third Edition, Figure 24.13 (Part 2) © 2004 Sinauer Associates, Inc.

- Sygnalizacja włókien pnących prowadzi do depolaryzacji kk. Purkiniego i napływu jonów Ca^{++}

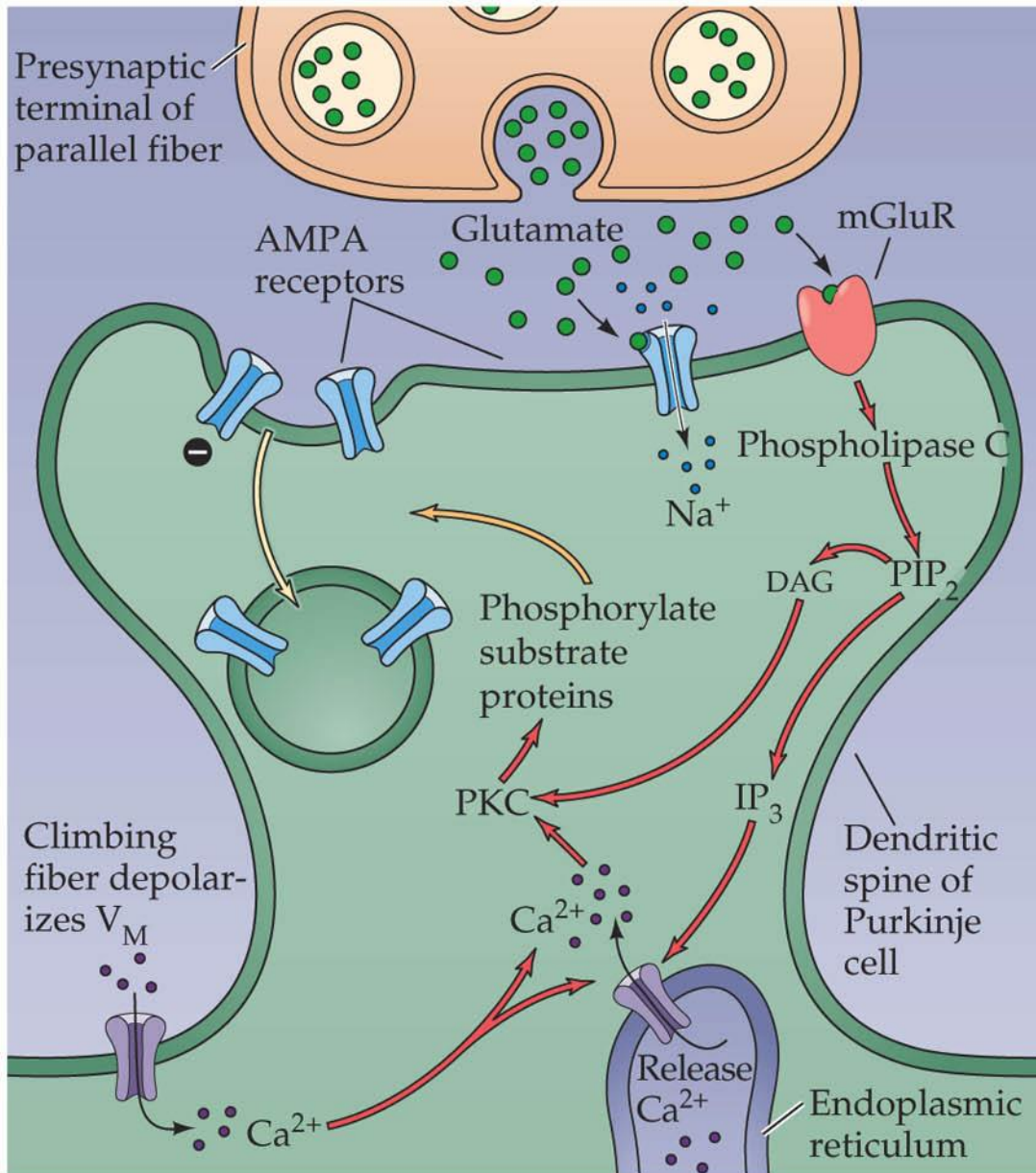
LTD w mózdku



- Fosforylacja receptora AMPA → zmniejszenie jego wrażliwości
- W LTD nie bierze udziału receptor NMDA, nieobecny w kk.Purkinjego (inaczej niż w hipokampie)

24.13 Long-term synaptic depression in the cerebellum. (Part 3)

(D)



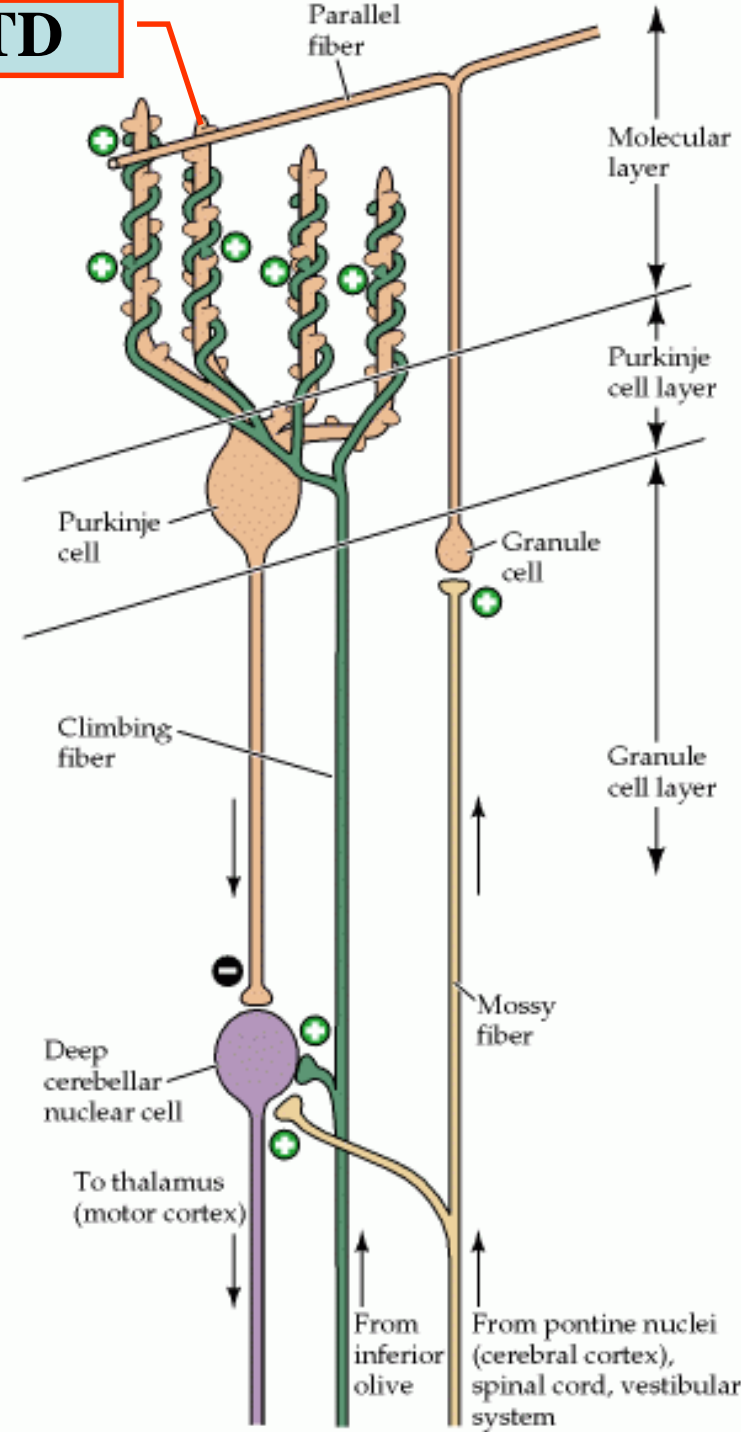
•internalizacja AMPAR podobnie jak w LTD w hipokampie (ale tu pod wpływem kinaz!)

- **Warunki indukcji LTD:**
- **Jednoczesny**
 - 1. napływ Ca^{2+} do kom.Pur.
 - (pobudzenie włókien pnących skutkuje depolaryzacją kom. Purkinjego i otwarciem kanałów Ca-VD)
 - 2. aktywacja mGluR1 na synapsach między włóknami równoległymi i kom.Purkinjego
 - mGluR1 aktywuje PKC
- **PKC fosforyluje (!) AMPAR**
- **Efekt:**
 - zmniejszenie wrażliwości AMPAR
 - internalizacja AMPAR
- **LTD „hamuje hamujące” komórki Purkinjego!**

Znaczenie obwodów mózdkowych w uczeniu się poprzez „korekcję błędów”

•LTD

- LTD na komórkach Purkinjego wywołuje *dysinhibicję* ponieważ w efekcie „hamowane są hamujące” komórki Purkinjego
- Przykład cyklicznej aktywności kł.Purkinjego – diadochokineza



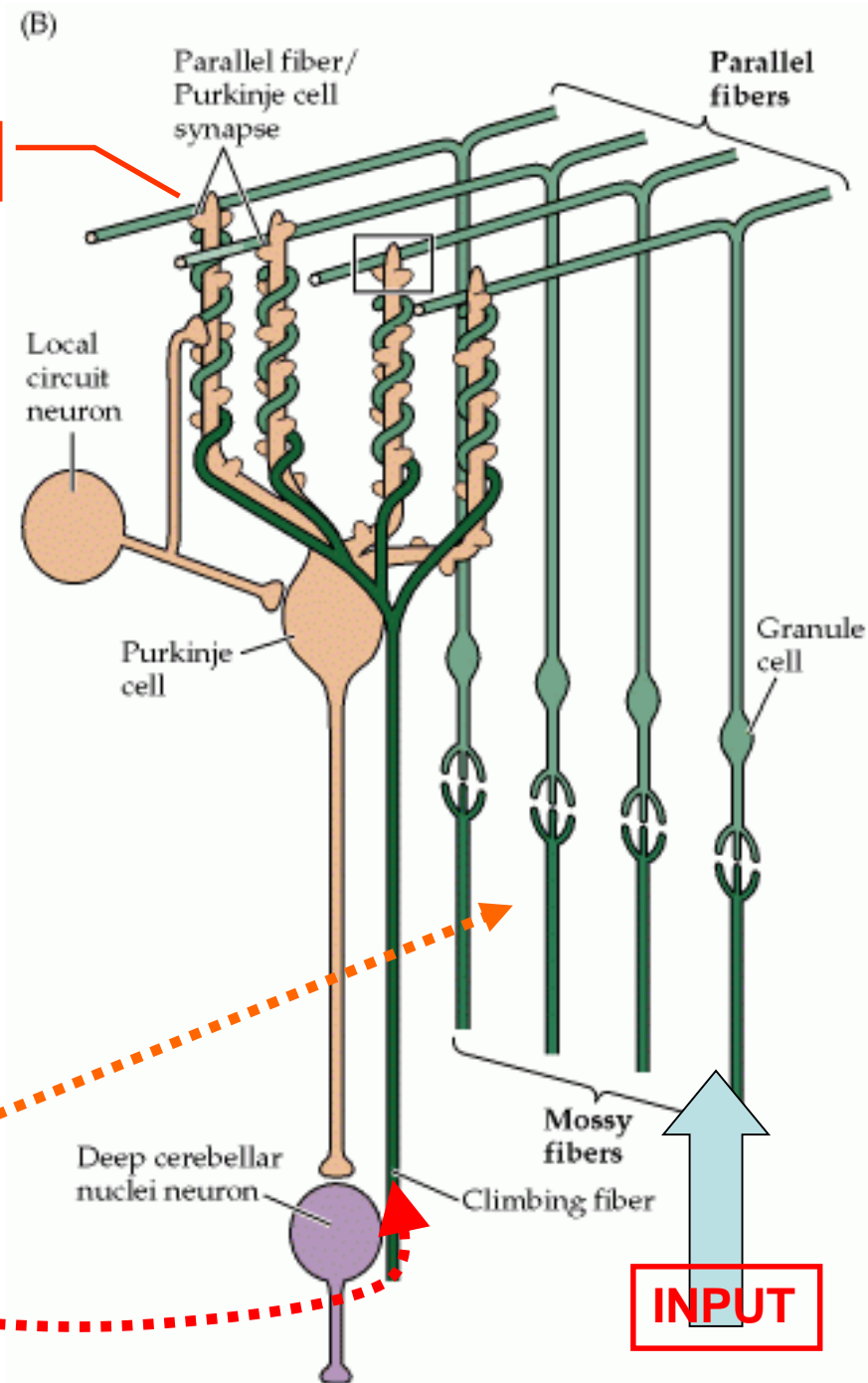
Znaczenie obwodów mózdkowych w uczeniu się poprzez „korekcję błędu”

•LTD

- Model Masao Ito i wsp.:
 - koincydencja:
 - sygnału na synapsach włókien równoległych i
 - sygnału „błędu” z włókien pnących (depolaryzujących kk. Purkinjego)
 - Rezultat: LTD
 - jest to mechanizm „uczenia się”

Włókna mszyste: input z jąder mostu i innych

Włókna pnące: input modulujący z j.oliwki
Wg Masao Ito przekazują „sygnał błędu”

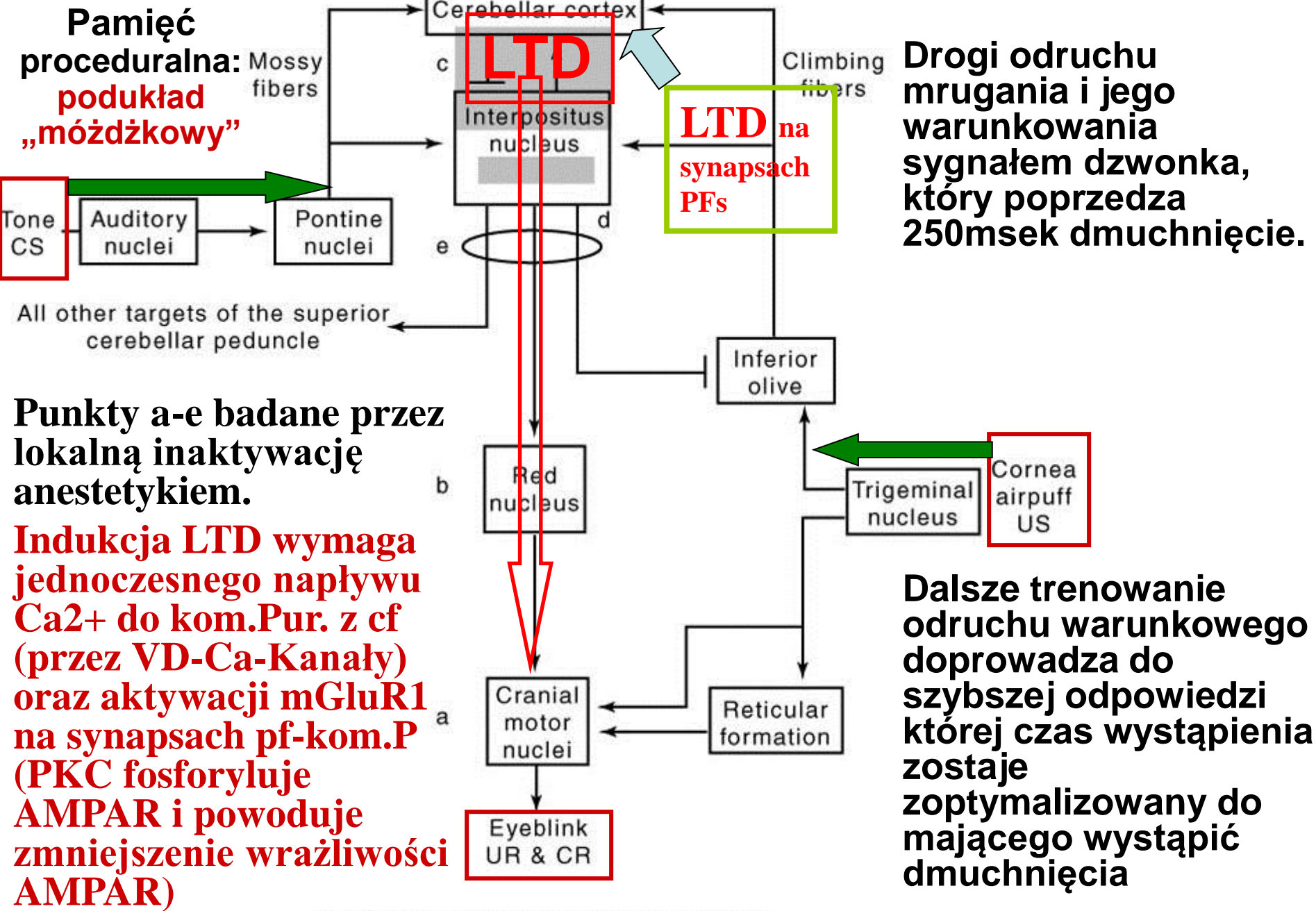


- **Przykłady zależnego od mózdzku uczenia się przez korektę błędu:**

- 1. Eksperyment z częściowym „podcięciem” mięśnia odwodzącego jednego oka – z czasem następuje **adaptacja sakkad oka do nowej sytuacji**
- 2. Odruch przedSIONKowo-oczny (utrzymujący fiksację oczu na obserwowanym obiekcie w trakcie ruchu głowy) – **adaptacja zakresu ruchu oczu po nałożeniu okularów „pomniejszających”**

Obie nauczone adaptacje („umiejętności”) znikają lub są nieosiągalne po uszkodzeniu robaka- mózdzku

Pamięć proceduralna: podukład „mózdkowy”



Plastyczność synaps:

Uwagi – refleksje jeszcze raz

- Szczury trzymane w „złożonym środowisku” mają 25% więcej synaps w korze potylicznej...
- ***POMYŚLMY***
- ***Jak ważne dla rozwoju dziecka jest dojrzewanie w wielobodźcowym („złożonym”) środowisku ...***
- ***Rola interakcji z rodzicami, rówieśnikami, stymulującymi zabawami i zabawkami itp!***