

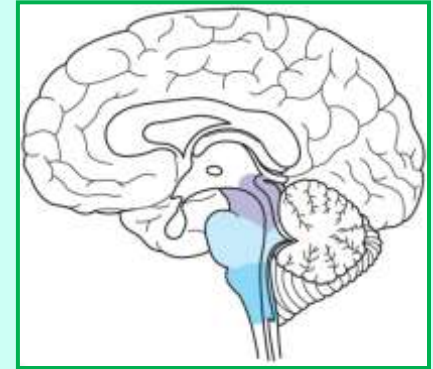
**Buněčné a molekulární  
mechanismy paměti**

**Vyšší kognitivní funkce**

**.....**

# Mozkový kmen

- **prodloužená mícha, most a střední mozek**



Funkce: *koordinace a přenos informace mezi mozkovými centry*

## **Prodloužená mícha**

- *centra kontrolující různé funkce (dýchání, polykání, trávení, zvracení, kardiovaskulární aktivita)*

## **Most**

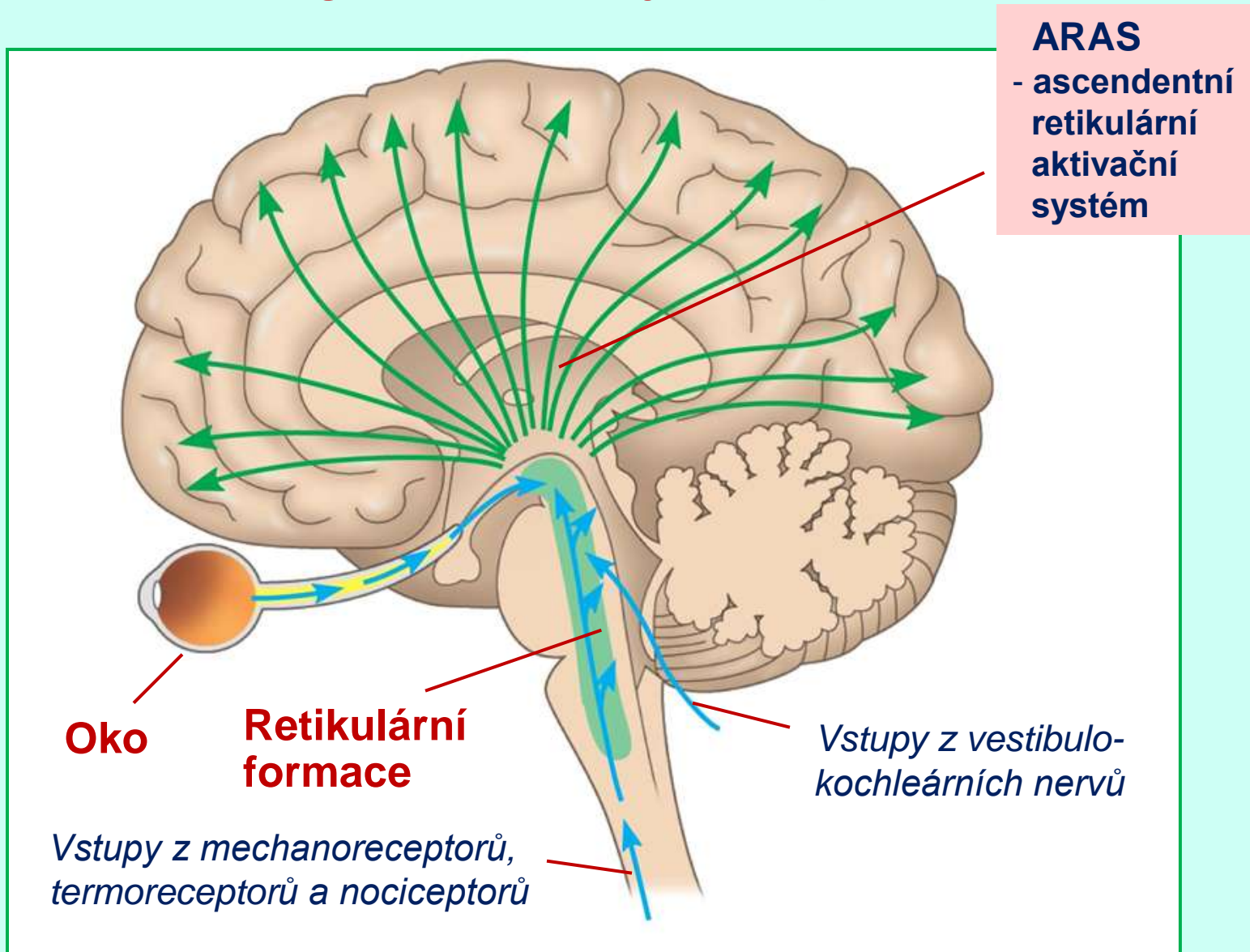
- *regulace dýchacích center v prodloužené míše*

## **Střední mozek**

- *centra pro příjem a integraci sensorických informací*

# Retikulární formace

➤ integrace senzorických vstupů



# Bdělost a spánek

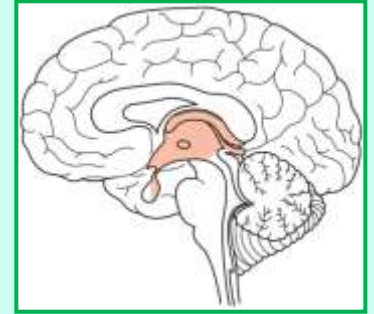
## Kontrola bdělosti a spánku – mozkový kmen a mozek

### **Retikulární formace** (difúzní síť neuronů v kůře mozkového kmene)

- *integrace senzorických vstupů ze všech smyslových orgánů a vzestupných míšních drah, z bazálních ganglií*
- *výstupy do míchy a také do mozkové kůry (přes nespecifická jádra talamu a talamokortikální dráhy), do limbického systému a do hypotalamu*
  - **regulace množství a typu informace, která dosahuje mozkovou kůru (... ARAS) → vliv na úroveň vědomí a stupeň bdělosti**

**Melatonin** – *klíčová role ve spánkových cyklech*

# Mezimozek



## ➤ epithalamus, thalamus a hypothalamus

### Epithalamus

- *epifýza (noradrenain, serotonin → melatonin),  
jádra habenuly (cholinerní a katecholaminerní mechanismy)*

### Talamus

- *hlavní centrum vstupu senzorických informací do mozku  
a výstupu motorických informací z mozku*

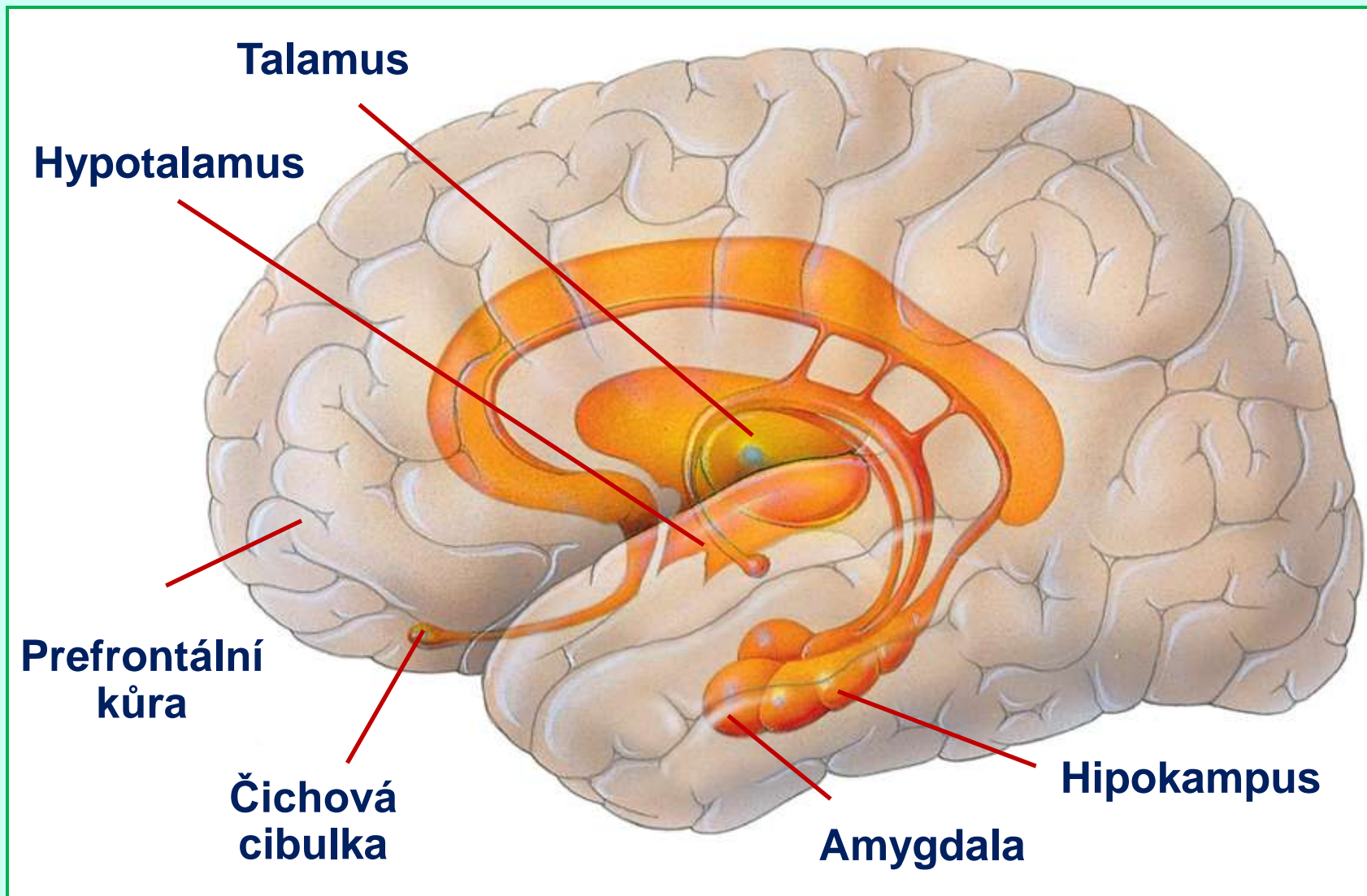
### Hypotalamus

- *regulace homeostázy a chování důležitého pro přežití  
(příjem potravy, boj, útěk, reprodukce)*

# Limbecký systém

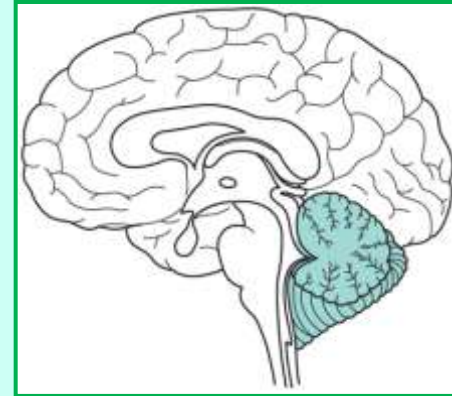
- pohnutky, motivace, emoce

➤ řízení vrozeného a získaného chování



# Mozeček

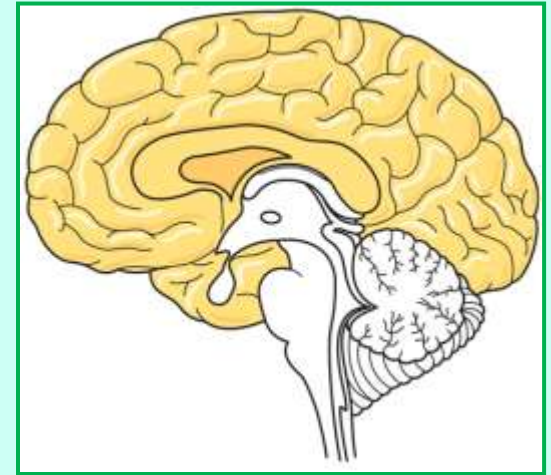
## ➤ řídicí centrum hybnosti



- *plánování, provádění a kontrola pohybů*
- *zabezpečování udržování rovnováhy*
- *regulace svalového tonu*
- *učení a pamatování motorických dovedností*
- *další vyšší výkony mozku (např. pozornost)*

# Koncový mozek

- vědomé vnímání, plánování a jednání, cílená motorika
  - *lateralizace kortikálních funkcí*



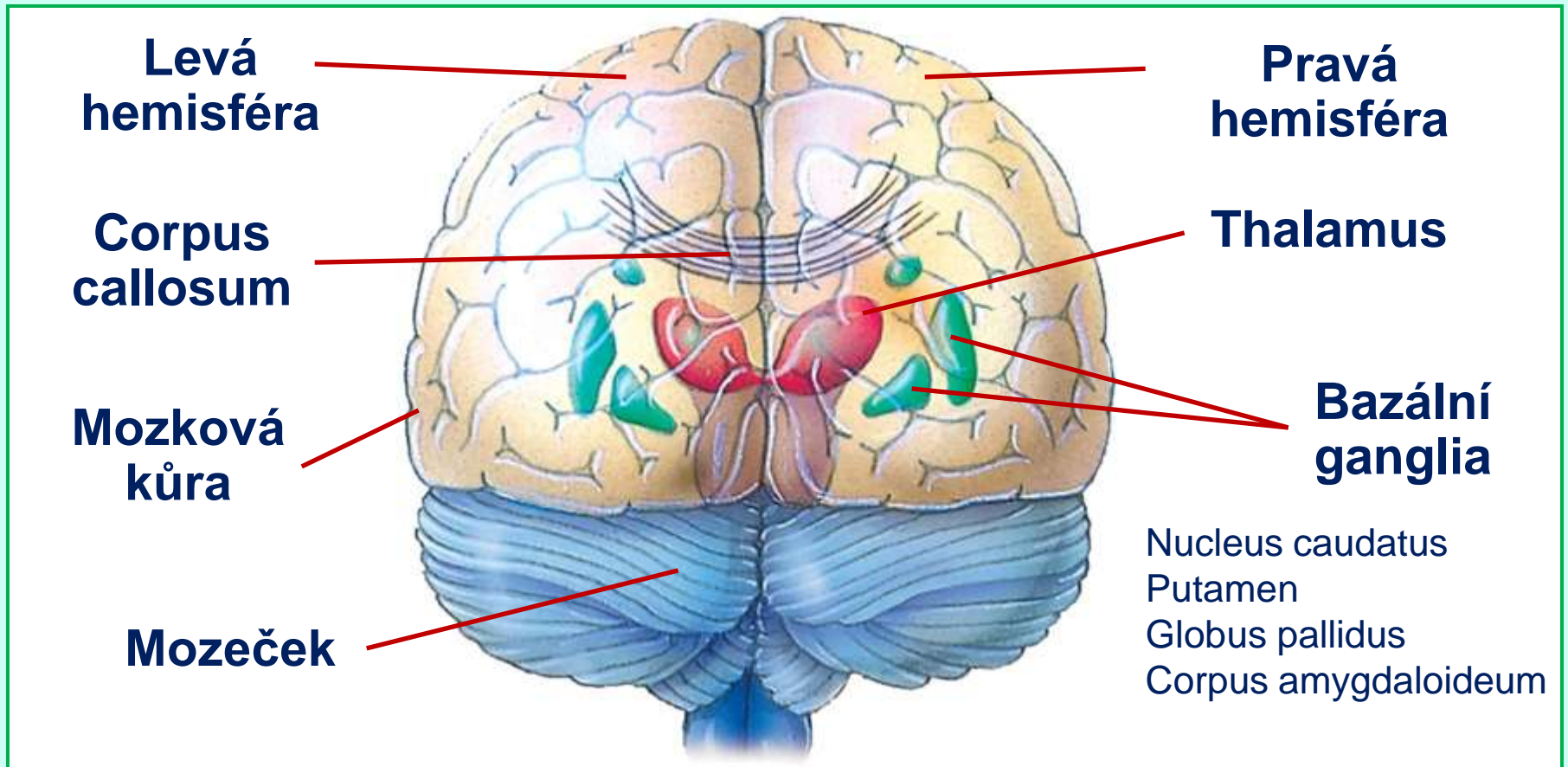
**Levá hemisféra** – *verbální úlohy, jazyk, matematika, logika, zpracování sériových sekvencí*

**Pravá hemisféra** – *analytické a prostorové úlohy, rozpoznávání vzorů/struktur, neverbální myšlení, emocionální zpracování informace*

**Vědomí** – *emergentní vlastnost mozku založená na aktivitě mnoha oblastí mozkové kůry*



# Mozková kůra



**Mozkové hemisféry:** *mozková kůra (šedá hmota) překrývající bílou hmotu, bazální jádra*

**Mozková kůra u lidí** ➤ *největší a nejkompexnější část mozku*

**Bazální jádra** – *důležitá centra pro plánování a učení pohybových sekvencí*

**Corpus callosum** (silný svazek axonů) – *komunikace mezi pravou a levou hemisférou*

# Zpracování informace v mozkové kůře

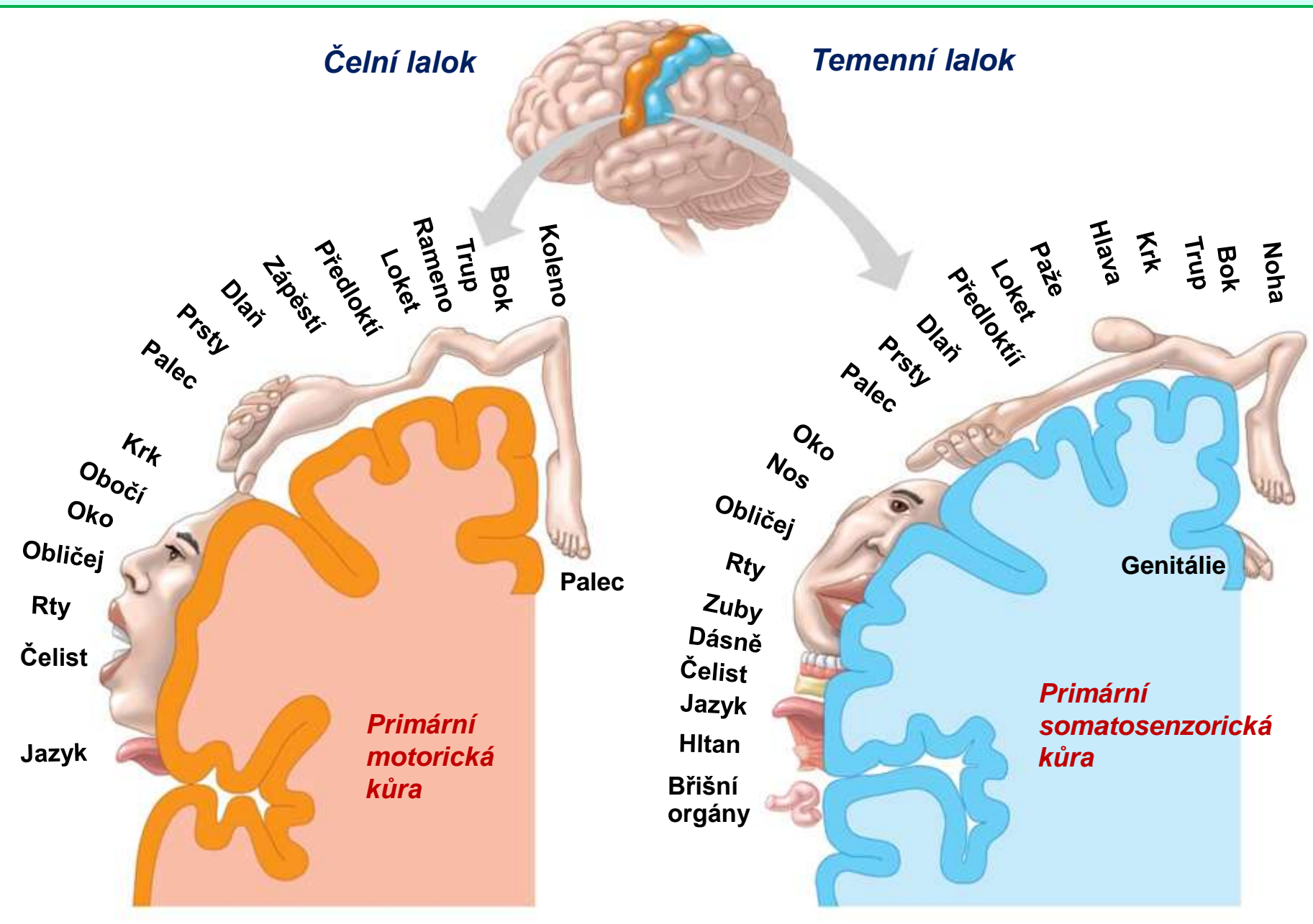
➤ *mozková kůra kontroluje záměrný pohyb a kognitivní funkce*

## - příjem vstupů ze smyslových orgánů a somatosenzorických receptorů

- specifické typy sensorických podnětů/informací vstupují do primárních sensorických oblastí mozkové kůry
  - zpracování podnětů a integrace informací z odlišných sensorických oblastí

*Neurony v oblasti somatosenzorické a motorické mozkové kůry jsou distribuovány podle částí těla, které vytvářejí sensorické podněty nebo přijímají motorické impulsy.*

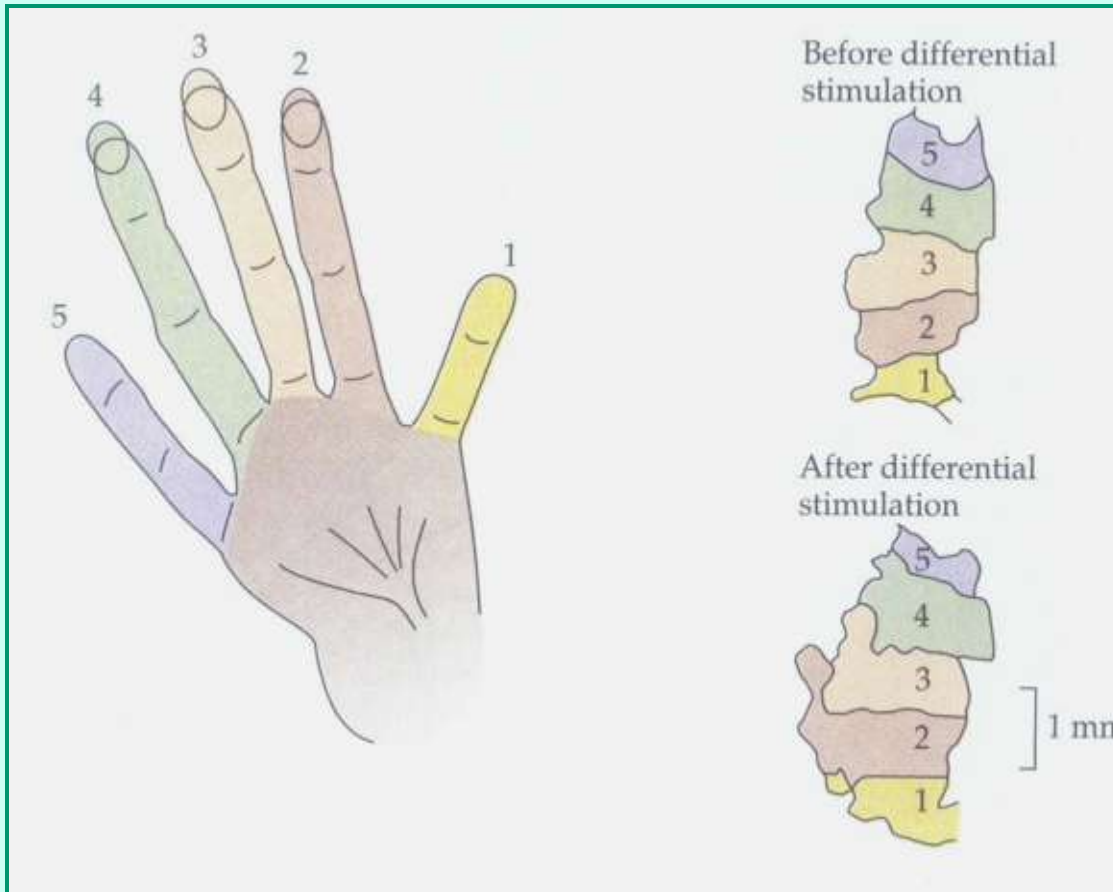
# Somatosenzorická a motorická mozková kůra



# Vlastnosti kortikálních map

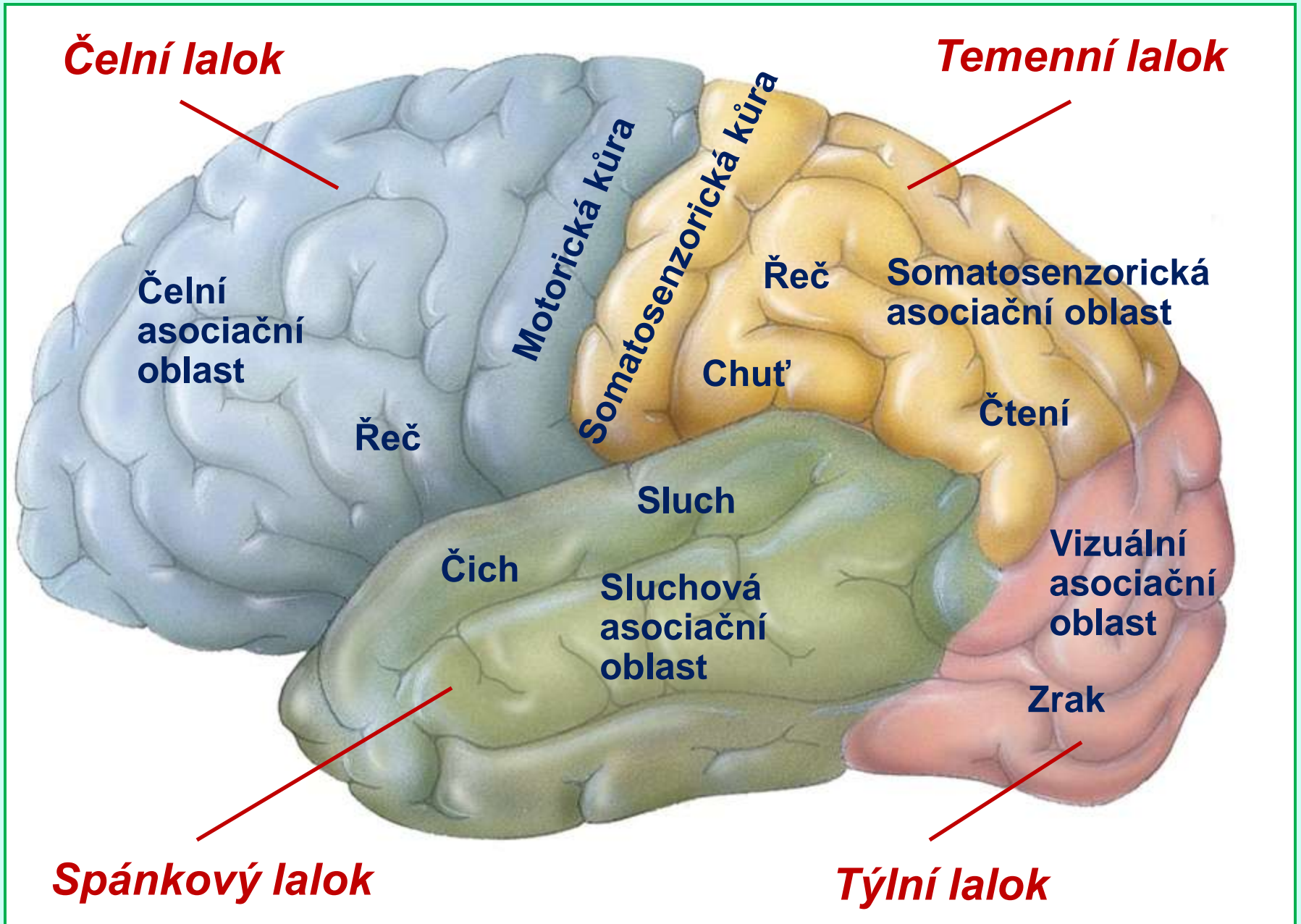
- ♦ **Topografické uspořádání**
  - sousední body na periférii jsou reprezentovány sousedními kortikálními neurony
- ♦ **Mnohočetné reprezentace**
  - stejný soubor senzoričkových nebo motorických informací jsou reprezentovány opakovaně několika kortikálními oblastmi
- ♦ **Zdeformované mapování**
  - periferní body, které vyžadovaly větší prostorové rozlišení, jsou reprezentovány disproporcionálními kortikálními oblastmi (větší počet kortikálních neuronů)

# Funkční expanze kortikální reprezentace opakovaným používáním



- Opice byly trénované v úlohách vyžadujících používání prstů 2, 3 a 4
- výsledek:  
*expanze kortikálních reprezentací těchto 4 prstů po několika měsících*

# Mozková kůra



# Jazyk a řeč

**Brocovo centrum** (v čelním laloku) – aktivní při generování řeči

**Wernickeovo centrum** (ve spánkovém laloku) – aktivní při poslechu řeči

**Mapování  
jazykových  
oblastí  
v mozkové kůře**

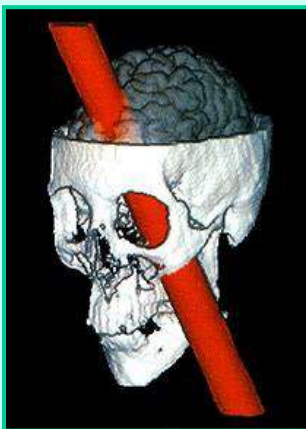






# Prefrontální mozková kůra

*– klíčová role při vědomé kontrole chování*



## Případ Phinease Cage

- v důsledku poranění – *léze v oblastech orbitálního a anteriorního mediálního prefrontálního kortexu*
  - *degradace sociálního chování, ztráta schopnosti řídit své chování v souladu s dlouhodobými cíly*



Egas Moniz

*- zakladatel moderní psychochirurgie  
(1935 – první lobotomie)*

---

## Pracovní paměť

- exekutivní funkce mozku závisí na **pracovní paměti** – krátkodobém kapacitně omezeném zprostředkovateli, který udržuje reprezentaci sensorických informací

*- umožňuje integraci a manipulaci informací za účelem vedení myšlení, emocí a chování*

*... studium na zvířatech i lidech*

# Vyšší kognitivní funkce a kontrola chování

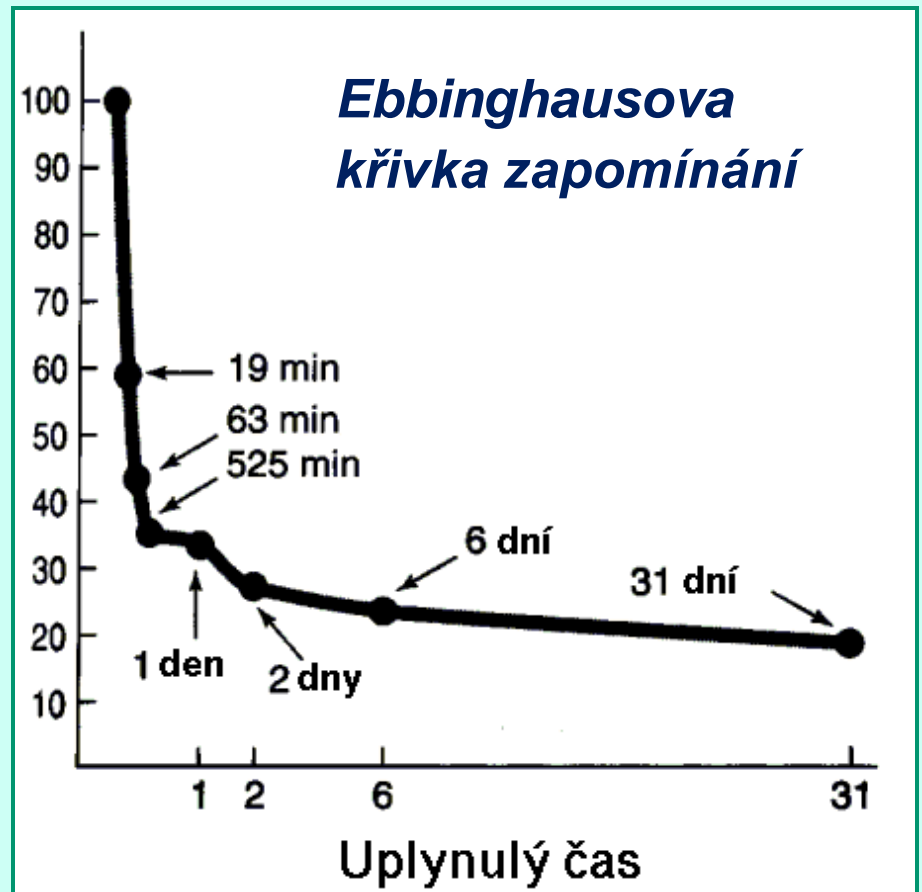
**Prefrontální mozková kůra – exekutivní funkce, kontrola chování**

- ***Dorsolaterální prefrontální kortex***
  - přiřazování senzorických vstupů k plánovaným motorickým odpovědím
- ***Anteriorní cingulate kortex***
  - procesy správného rozhodování (Stroop test)
- ***Mediální prefrontální kortex***
  - dohlížecí funkce pozornosti (akce a výsledek), flexibilita chování (změny strategií)
- ***Ventromediální prefrontální kortex***
  - sociální orientování (empatie)
- ***Orbitální prefrontální kortex***
  - sociální rozhodování, reprezentace hodnot přiřazených k různým zkušenostem

# Zapamatování, pamatování a zapomínání

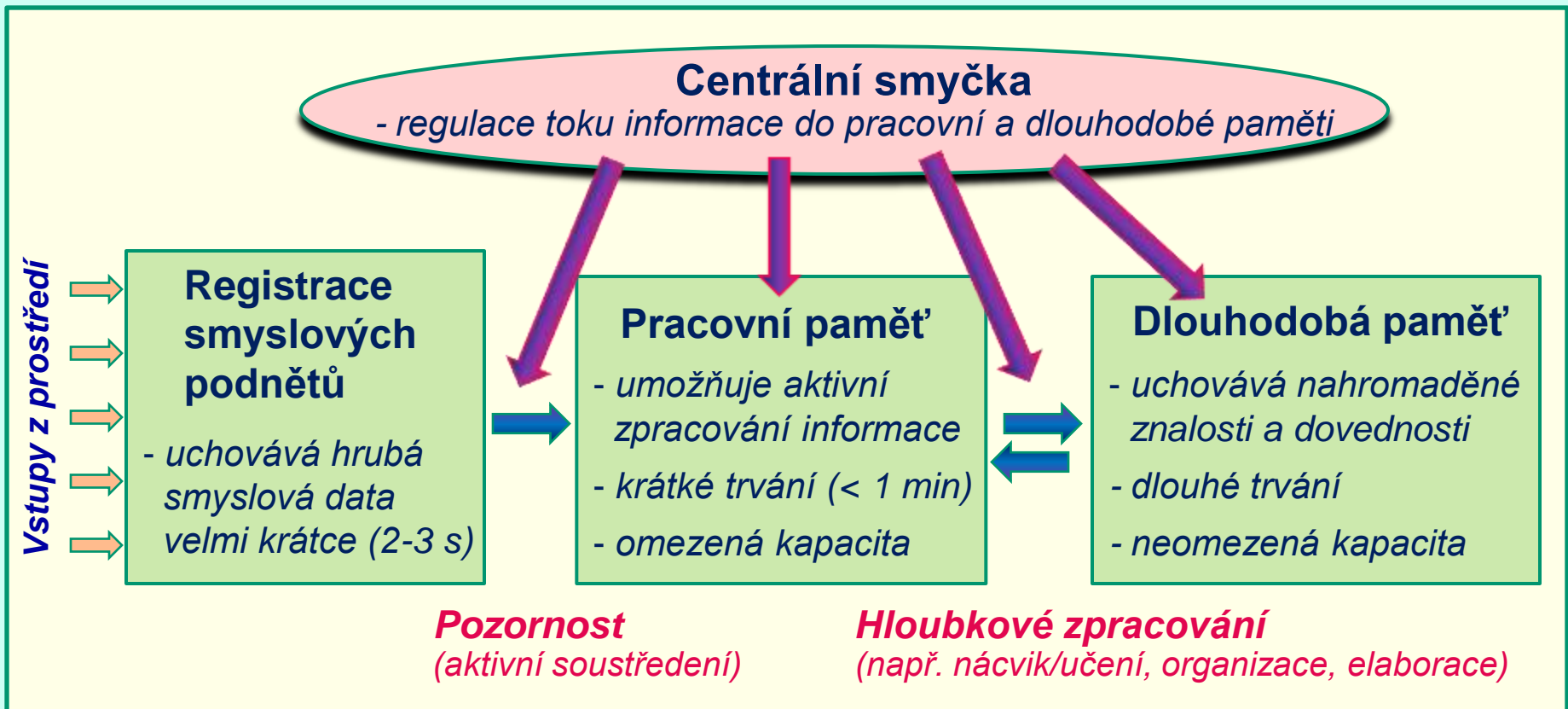
## Etapy paměti

- zapamatování (vštípení)
- uchování v paměti – časový úsek od zapamatování po vybavení
- vybavení – reprodukce, vzpomínání, znovupoznání



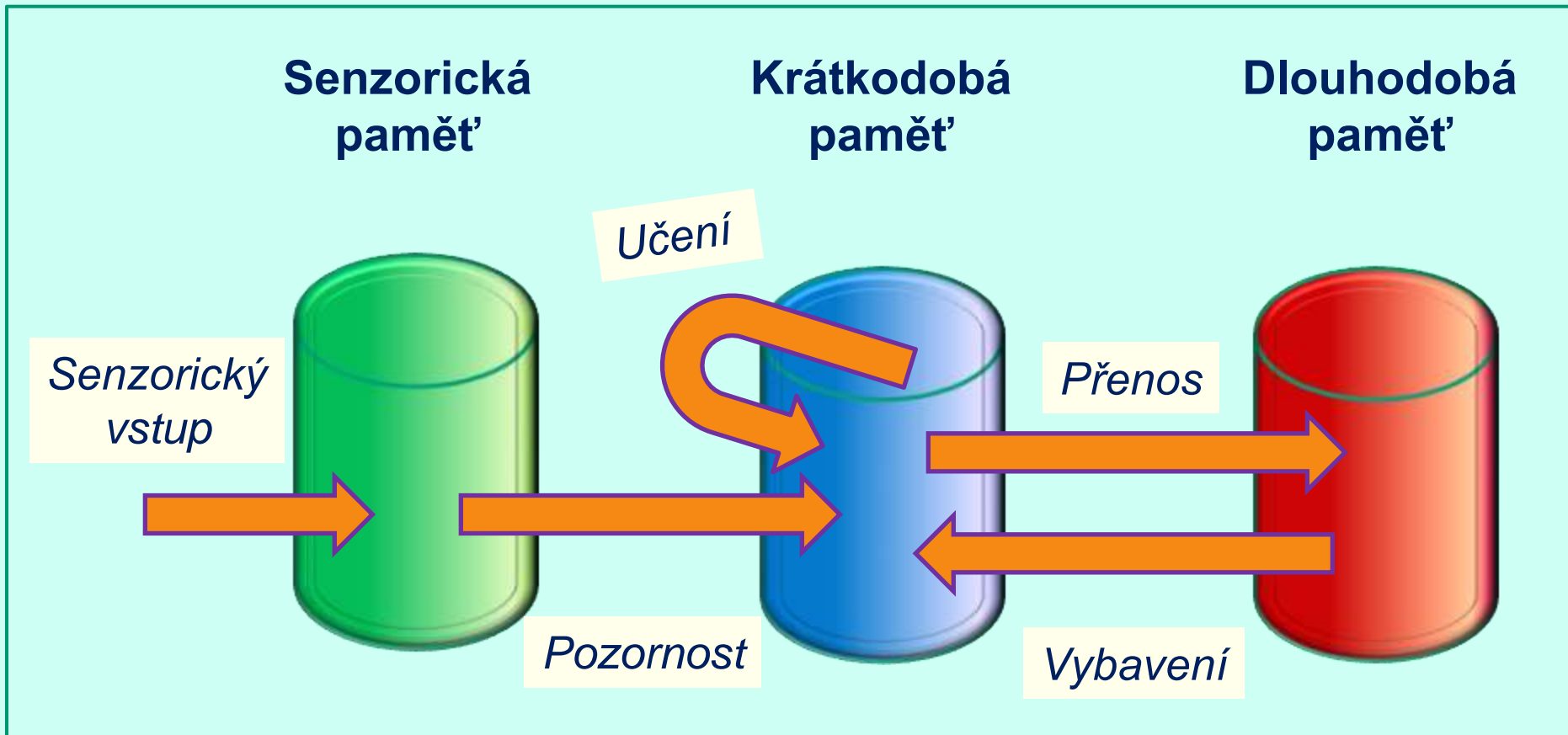
# Co je paměť?

*Model lidského systému zpracovávajícího informace*



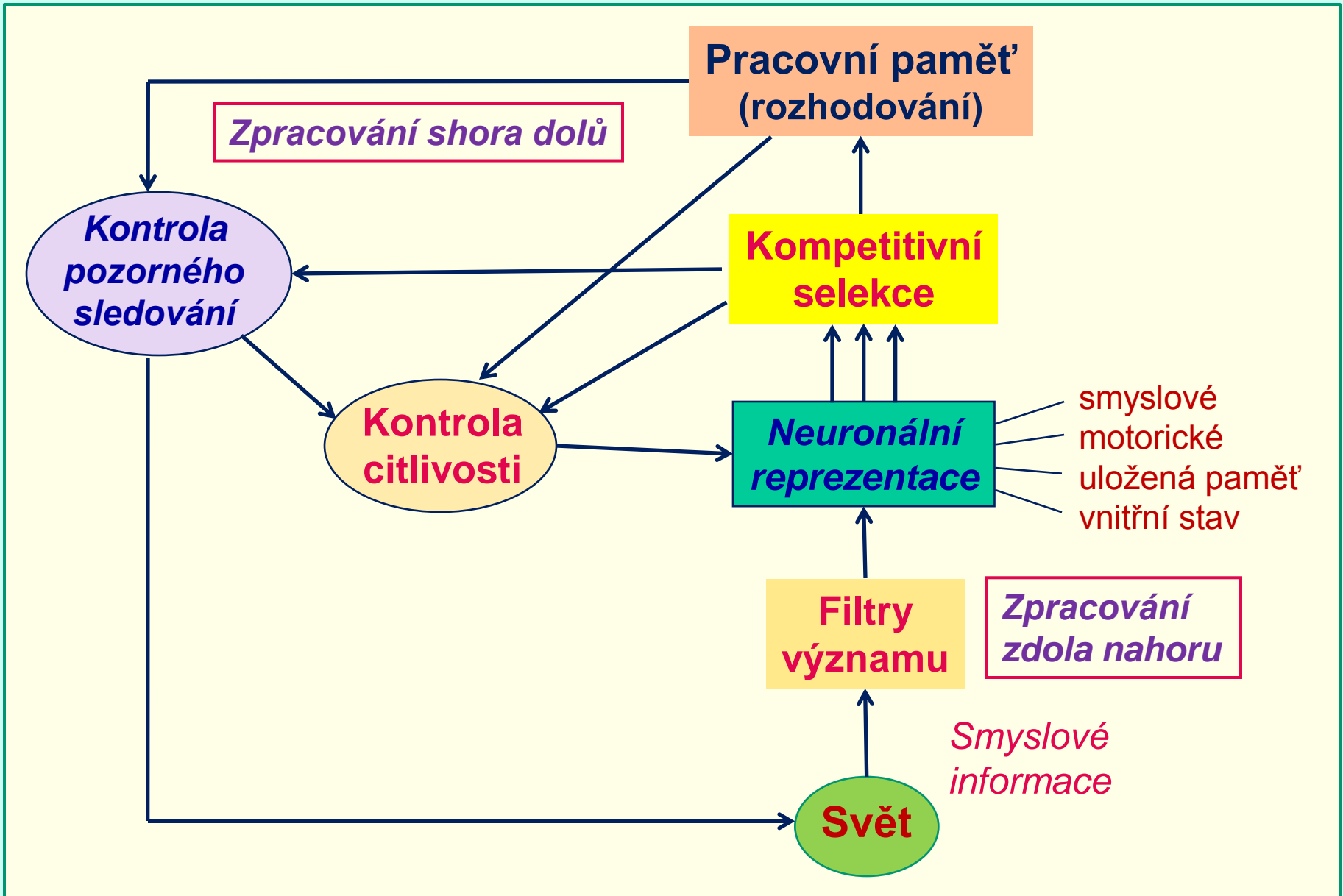
# Atkinsonova a Shiffrinova teorie paměti

(“ The multi-store model“)



- **krátkodobá (STM) a dlouhodobá (LTM) paměť jsou fyzicky odlišné systémy**

# Pozornost



# Pozornost závisí na senzorigickém hradlování (sensory gating)

- pokles odpovědi zahrnuje buněčný mechanismus typu binárního spínače
  - synapse jsou přepínány mezi aktivními a klidovými stavy
- synapse jsou vypnuty (nebo udržovány zapnuté) jako výsledek minimální aktivity senzorigických neuronů (v závislosti na charakteru el. výbojů)
  - determinováno hlavně podstatou podnětu, méně zkušeností (význam podnětu důležitější než jeho známost)
- významné, supranadprahové podněty zcela zabraňují synaptickému zeslabení a silně redukují pokles behaviorální odpovědi

# Yerkesův-Dodsonův princip

## Hyperaktivita spojená s poruchou pozornosti

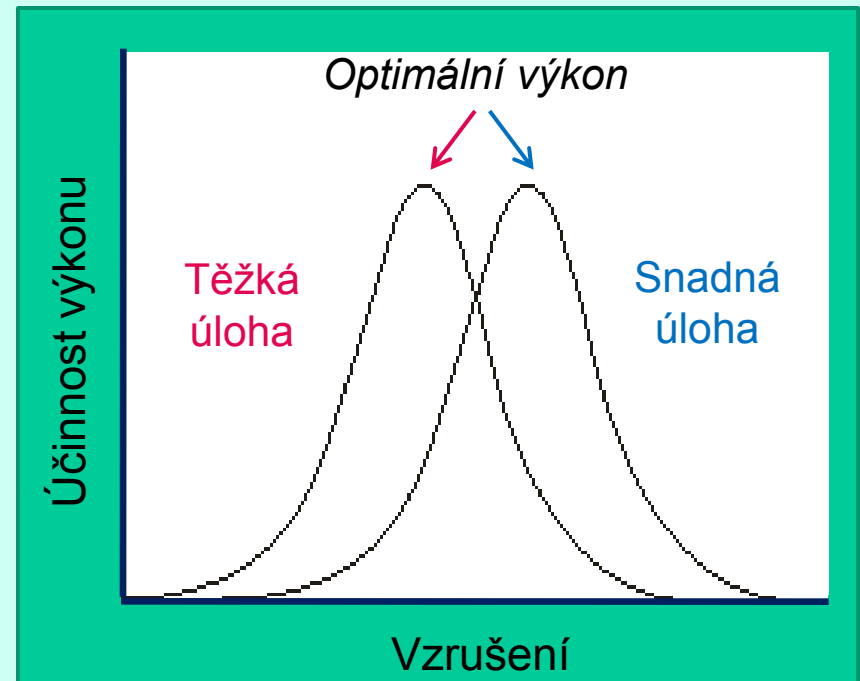
- nepozornost, impulzivnost, hyperaktivita
- riziko abusu a nehod, deprese, úzkost, chování

## Obscesivní kompulzivní porucha

- dotěrné, nechtěné myšlenky
- ritualizované chování k neutralizaci úzkosti a negativních myšlenek
- často deprese

## Tourettův syndrom

- motorické a fonetické tiky (náhlé navyklé pohyby a vokalizace)

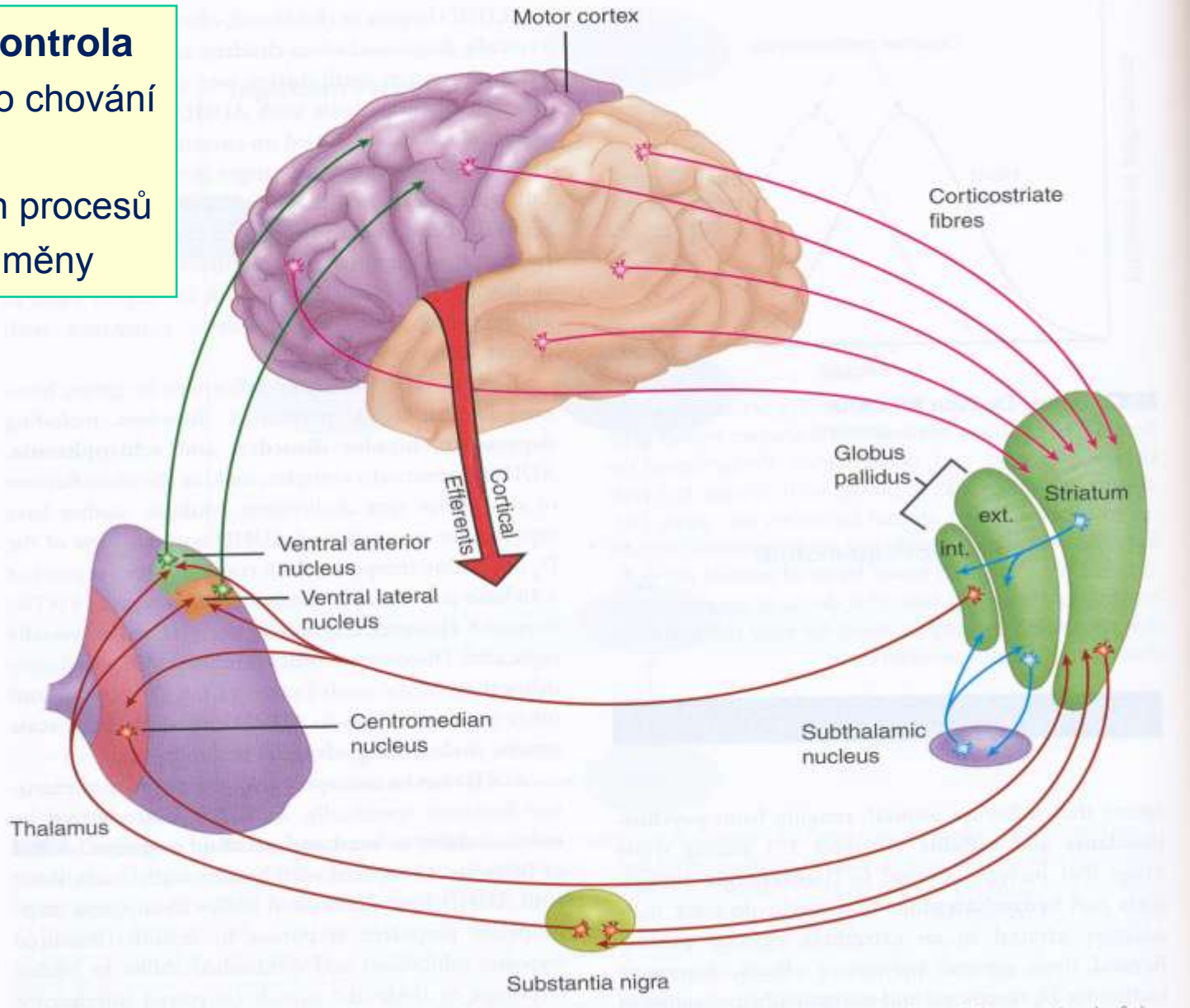




# Kortiko-striatum-talamické smyčky

## Iniciace a kontrola

- motorického chování
- pozornosti
- kognitivních procesů
- systému odměny



# Krátkodobá (pracovní, operativní) paměť

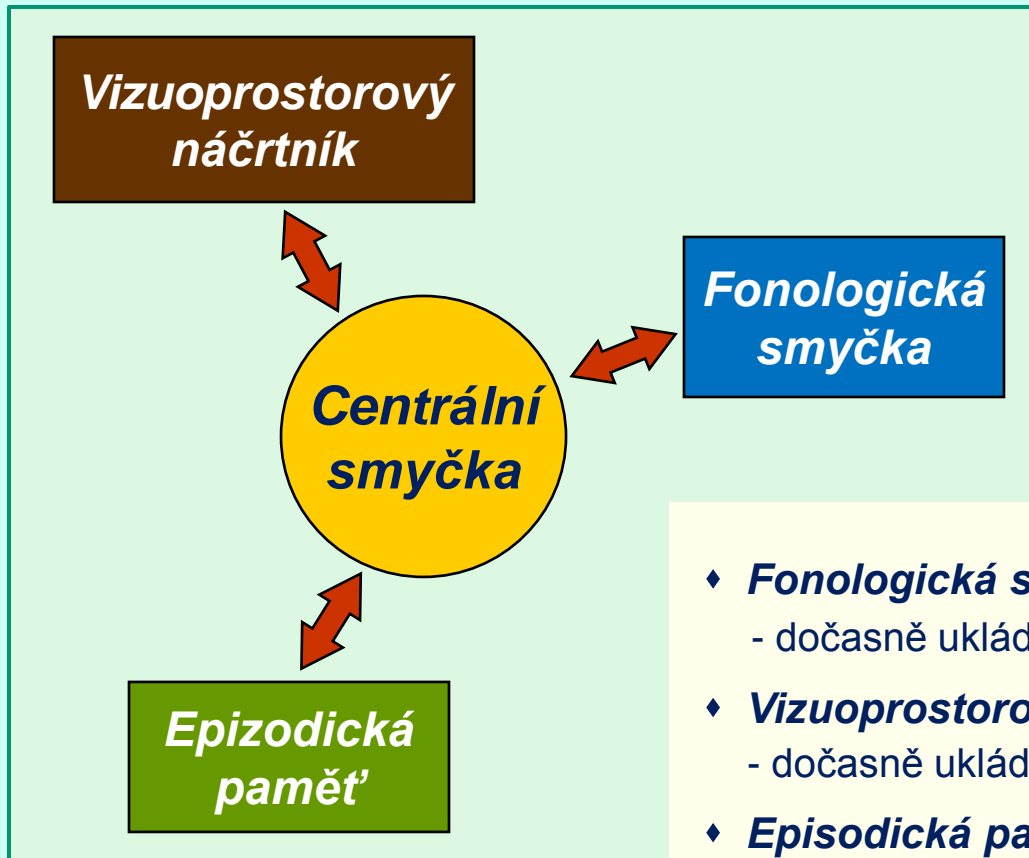
- **vědomá aktivní část paměti**, ve které se odehrává většina psychických procesů (např. řešení aktuálních problémů)
- zpracování informací dodaných senzory a informací vyvolaných z paměti dlouhodobé (která není dostupná vědomě)
- dokáže uchovat vjemy smyslových orgánů a emoce pomocí přeměny (kódování) v **mentální reprezentace** (ty může paměť dále zpracovávat a uchovávat)
- omezena na 5 - 9 prvků (tzv. magické číslo  $7 \pm 2$ ), které při zamezení opakování, uchová na 15 - 20 s (kapacitu lze zvýšit spojováním prvků do logických celků, např. mnemotechnické pomůcky)
- pro zachování informace v krátkodobé paměti je třeba si informaci opakovat → **fonologická smyčka** (jinak je paměťová stopa nenávratně ztracena)

## Prefrontální kortex

- dorsolaterální a ventrolaterální oblast
  - kortikální smyčky aktivity
    - rekurentní dráhy (reverberatory circuits)

- změny v aktivitě neuronů
  - žádné strukturální změny
  - dočasnost

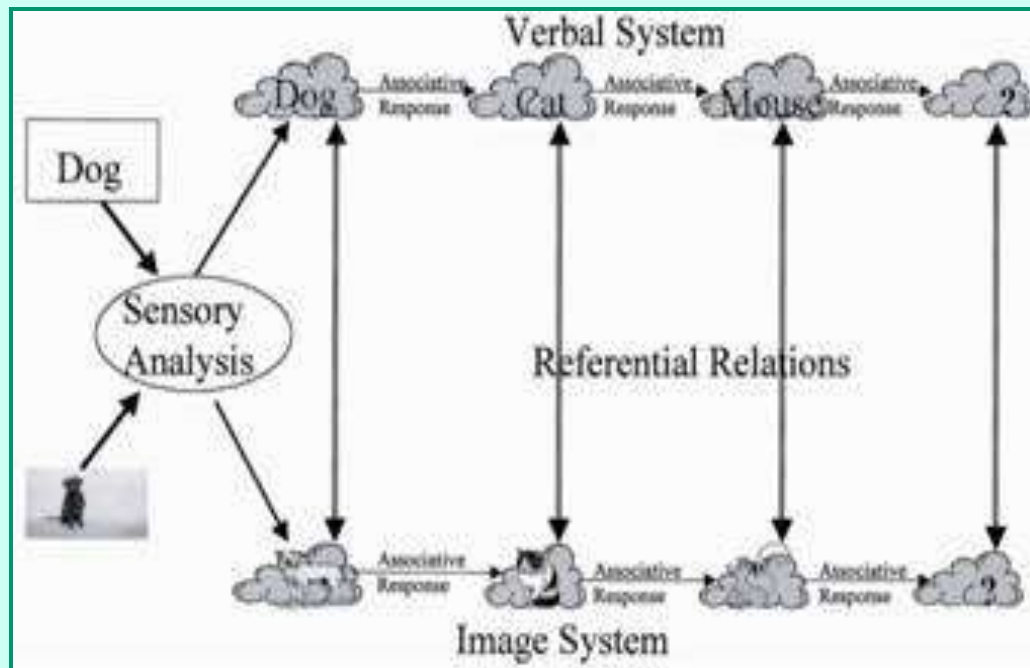
# Baddeleyův model pracovní paměti



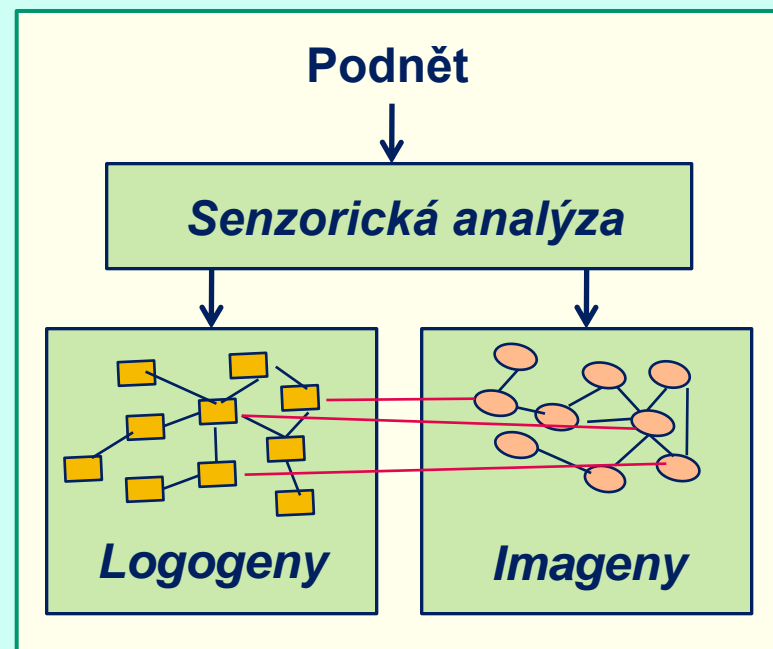
Alan Baddeley  
(r. 2000)

- ♦ **Fonologická smyčka**
  - dočasně ukládá zvukové a řečové informace
- ♦ **Vizuoprostorový náčrtník**
  - dočasně ukládá vizuálně prostorové informace
- ♦ **Epizodická paměť' (episodic buffer)**
  - slouží ke spojování vizuálních, prostorových a verbálních informací s časem (chronologické řazení těchto informací)
- ♦ **Centrální výkonnostní smyčka**
  - třídí a specifikuje krátkodobé informace

# Teorie duálního kódování



Allan Paivio  
(r. 1971)



- slova a představy uloženy ve formě mentálních reprezentací  
- verbální a neverbální (vizuální, auditivní)

# Dlouhodobá paměť

- **relativně pasivní část paměti** alokovaná v nevědomí
- její kapacita hypoteticky neomezená
- ukládá významné zkušenosti, např. poznatky nutné k vykonávání nějaké činnosti či poznatky životně důležité
- **vštěpování informace** do dlouhodobé paměti trvá přibližně 30 minut, může probíhat záměrně (např. mechanickým opakováním) nebo bezděčně
- lépe zapamatovatelné jsou smysluplné obsahy a logické celky (což může vést ke zkreslování vzpomínek); při začleňování nových informací se proměňují i stávající znalosti
- lépe se pamatují poznatky s citovým nádechem a často vybavované (takové informace jsou považovány za důležité a tudíž i nutné k dlouhodobému uchování)

## Hipokampus, neortex, striatum

- kortikální smyčky aktivity
  - reverberatory circuits (ozvěnové okruhy)

➤ **strukturální / molekulární změny neuronů (dendritů, synapsí)**

# Deklarativní a nedeklarativní paměť

## Dlouhodobá paměť

### Deklarativní (explicitní)

Fakta ↔ Události

- episodická  
- semantická

Střední spánkový lalok  
Mezimozek

### Nedeklarativní (implicitní)

Senzibilizace, priming  
(roznětková paměť)

Procedurální  
(dovednosti a zvyky)

Striatum

Neokortex

Jednoduché  
klasické  
podmiňování

Emocionální  
odpovědi

Amygdala

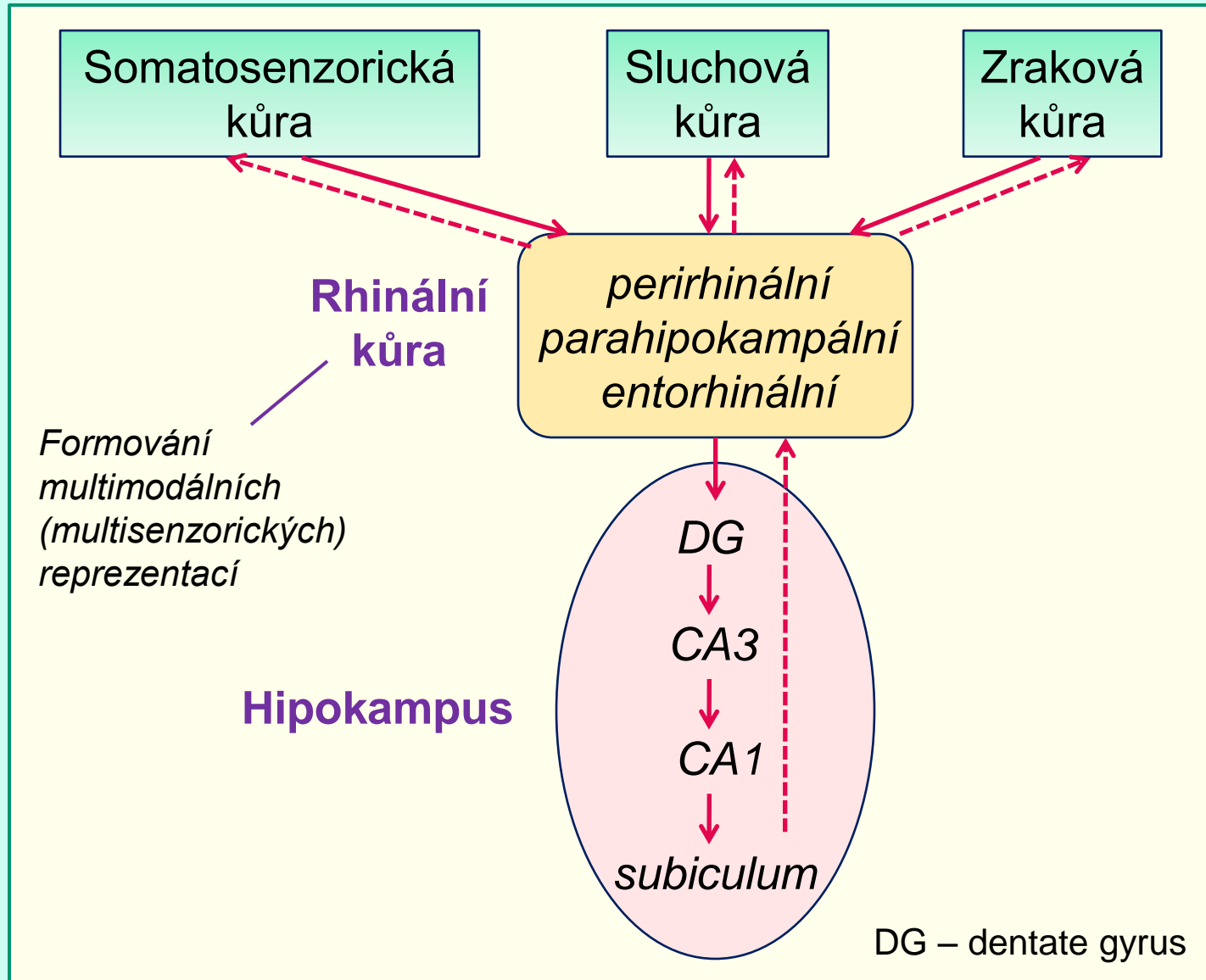
Motorické  
odpovědi

Mozeček

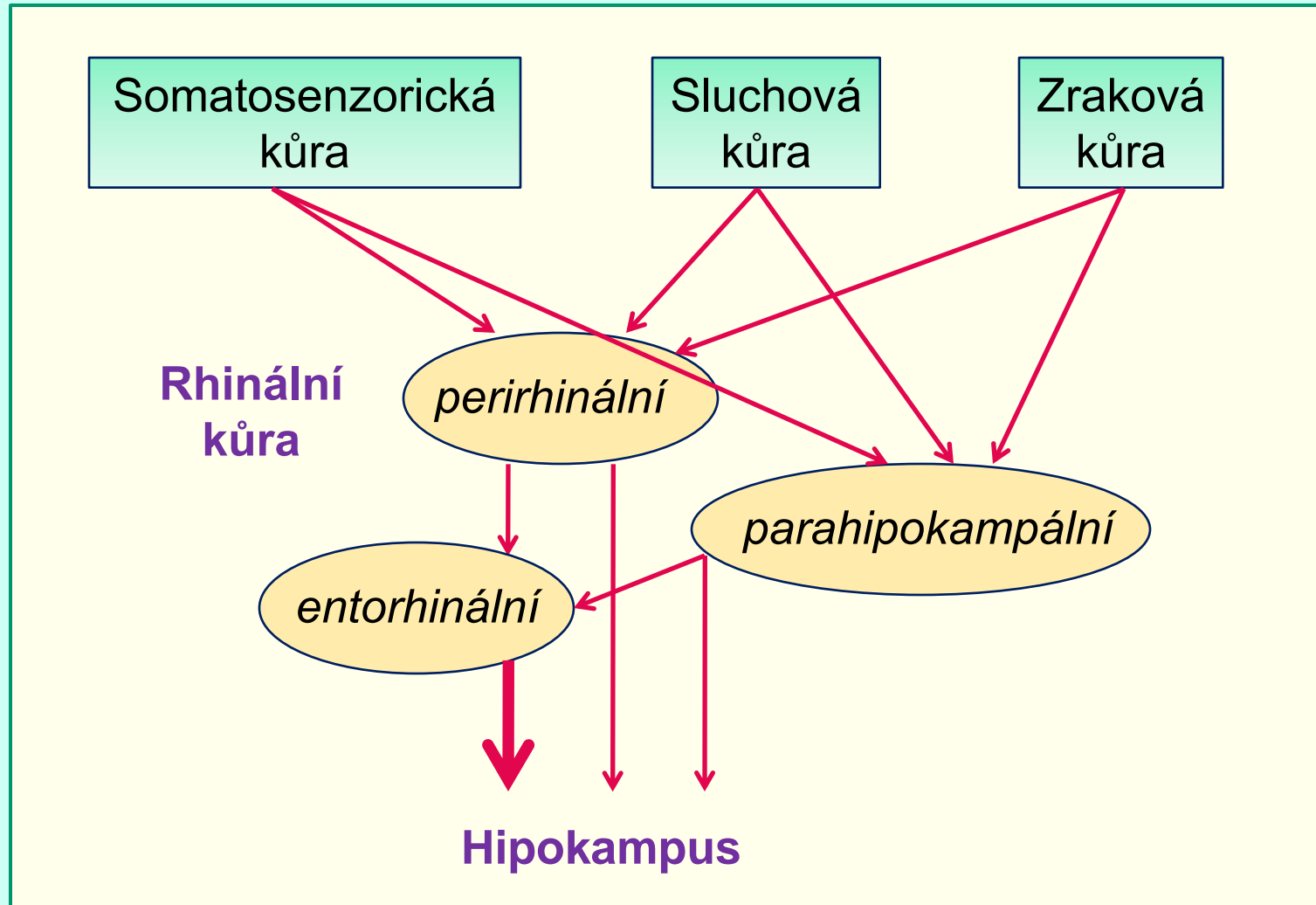
Neasociativní  
učení

Reflexní  
dráhy

# Paměťový systém středního spánkového laloku

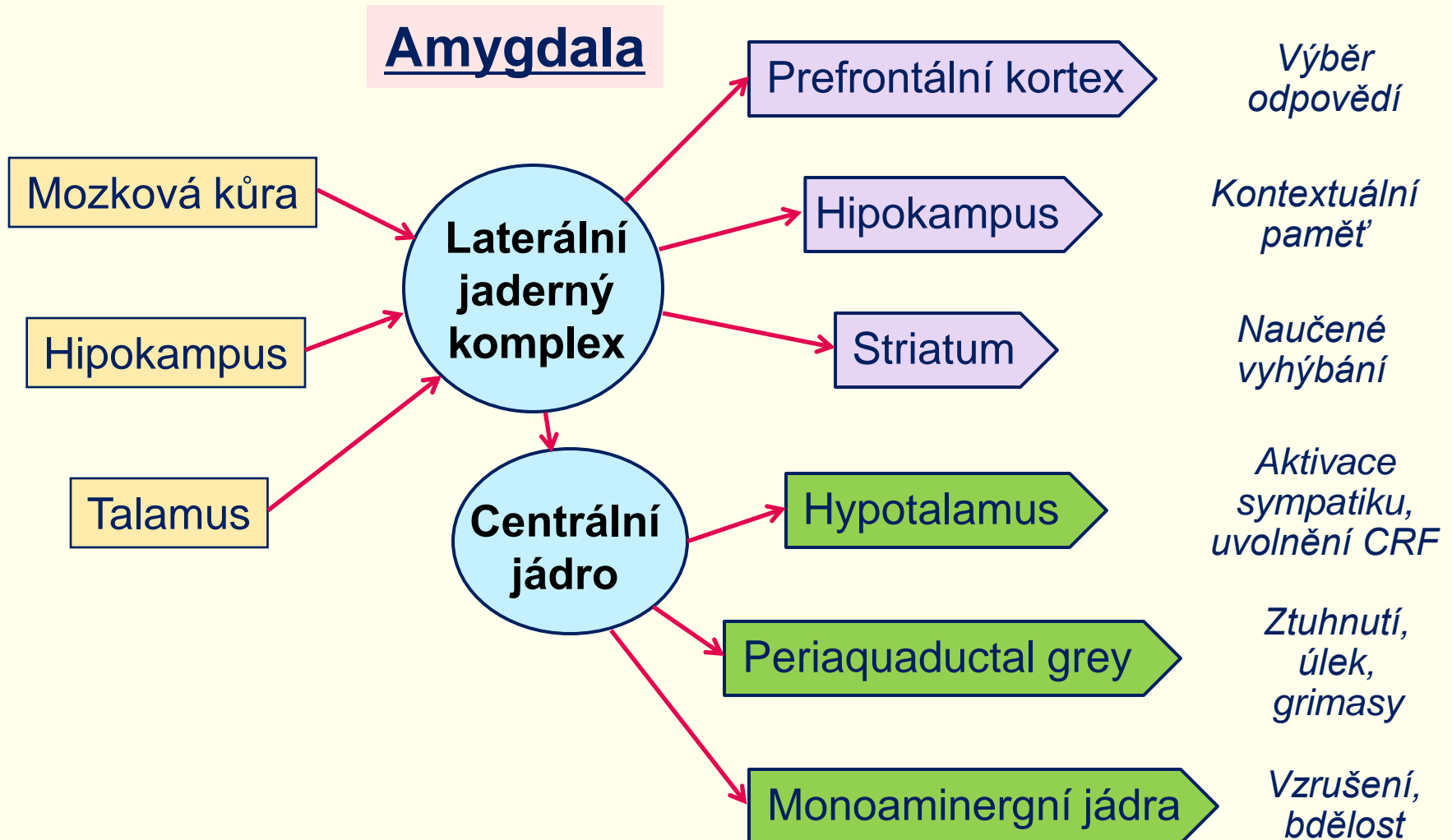


# Konvergenční zóny středního spánkového laloku





# Tok informace přes amygdalu



# Dlouhodobá paměť & nervová plasticita

- Nervový systém je tvárný ➤ *učení*

## Strukturální změny

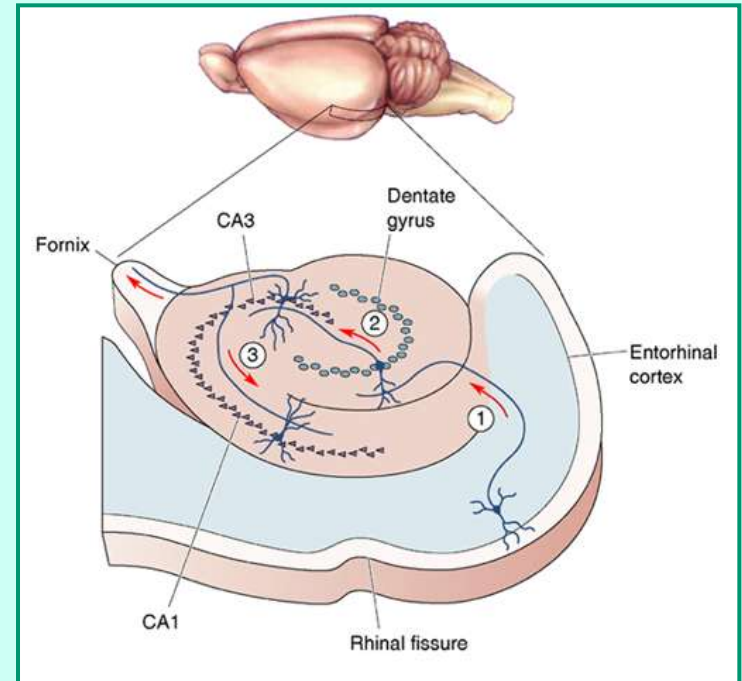
- *zvýšené větvení dendritů*
- *nové synapse*

## Změny v účinnosti synapsí

- *Long-term potentiation (LTP)*
- *Long-term depression (LTD)*

## LTP a LTD v hipokampu

- *klíčové pro formování deklarativní paměti v mozku*



- forma LTP může být indukována 1-s tetanickou stimulací
- LTP v CA1 oblasti hipokampu může trvat mnoho týdnů, možná i celoživotně
- vyžadována časová a prostorová sumace
- důležité pro asociace

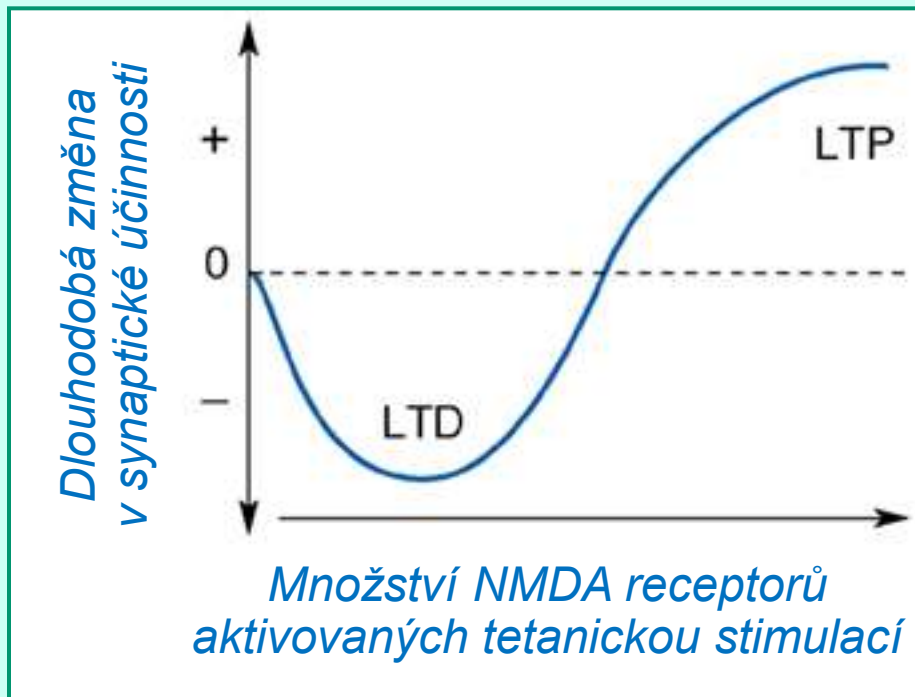
# Hebbovo pravidlo učení (Hebbian learning)

- učení v neuronových sítích: synaptická spojení mezi neurony aktivními ve stejnou dobu jsou posilována (*“cells that fire together, wire together”*)

## BCM teorie

(název podle autorů: Bienenstock, Cooper, Munro)

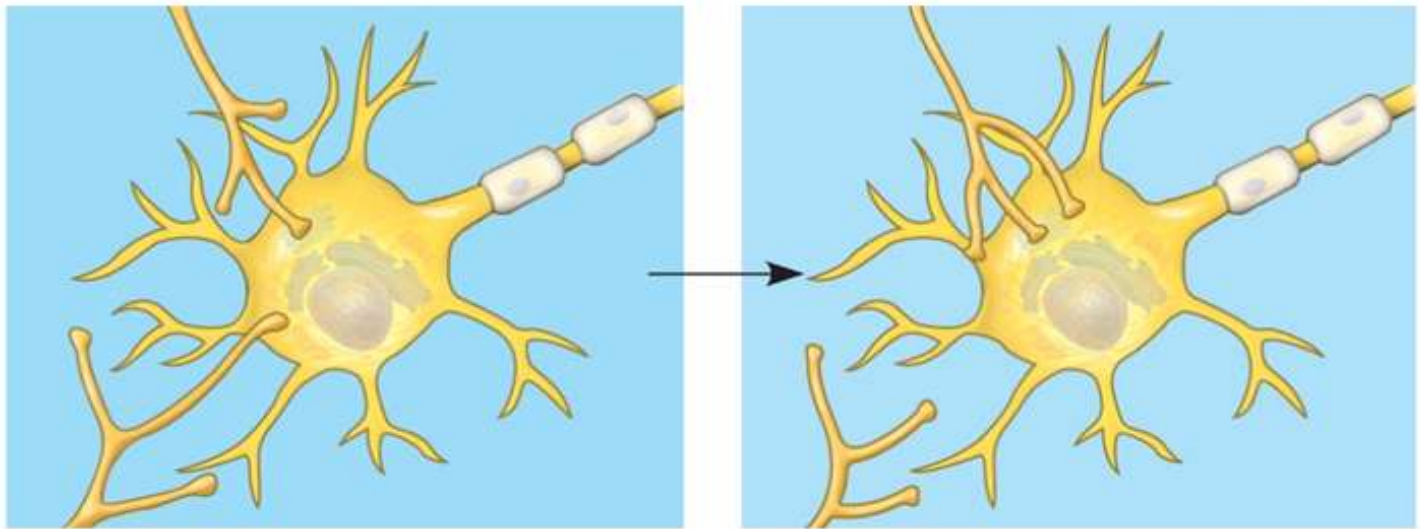
– nejúspěšnější model synaptické plasticity



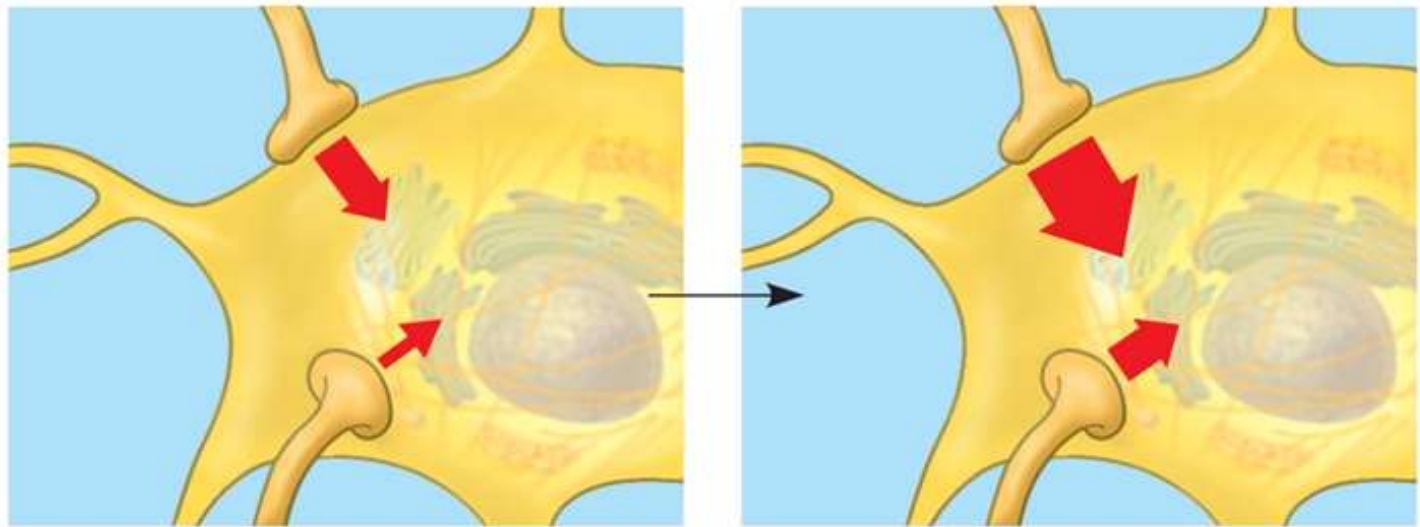
- vysvětluje obousměrné synaptické změny
- pokud jsou postsynaptické buňky slabě depolarizovány jinými vstupy, v aktivních synapsích nastává LTD místo LTP

**LTP** – přidávání fosfátových skupin

**LTD** – odstraňování fosfátových skupin



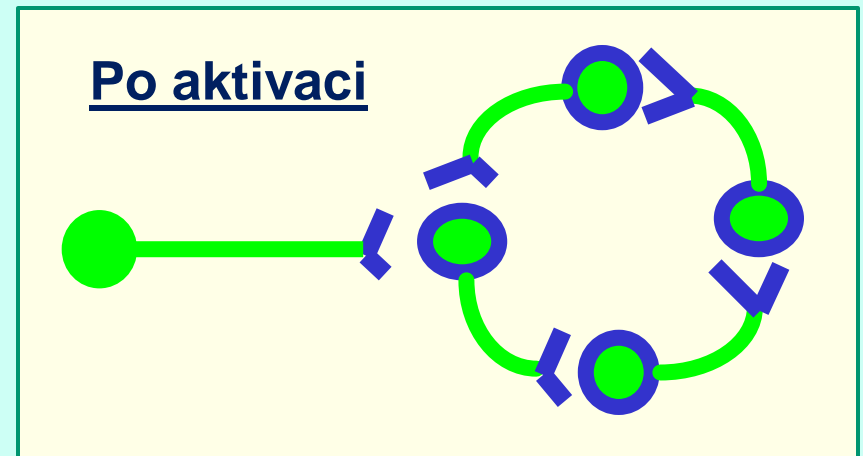
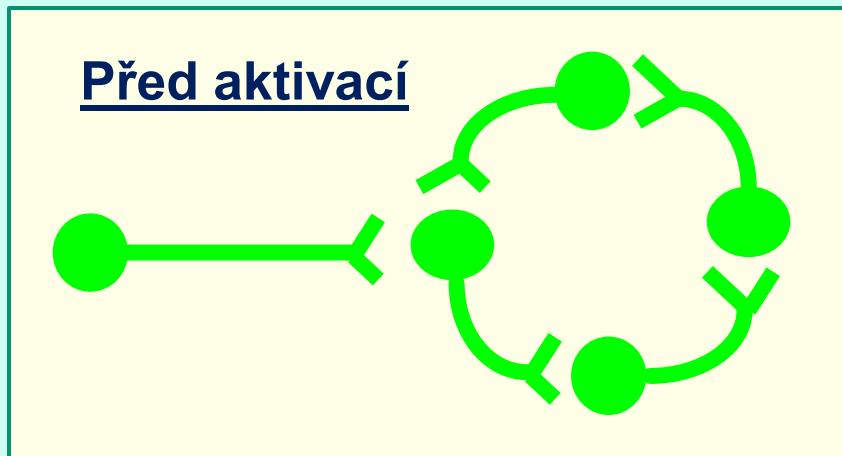
***Synapse mohou být posíleny nebo zeslabeny v důsledku odpovědi na aktivitu neuronu***



***Pokud jsou dvě synapse často aktivní ve stejném okamžiku, postsynaptická odpověď může být zesílena na obou synapsích***

# Rekurentní dráhy (reverberatory circuits)

- udržují nervovou aktivitu po nějakou dobu  
– *aktivita se postupně snižuje*



## Molekulární mechanismus LTP

- *presynaptické a postsynaptické změny*

# Molekulární mechanismus LTP

## Dva subtypy postsynaptických glutamátových receptorů

**AMPA** ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-propionát)

→ Na<sup>+</sup> ... depolarizace

**NMDA** (N-methyl-D-aspartát)

→ Ca<sup>2+</sup>

- *vazba Glu potřebná, ale nepostačující pro otevření NMDA kanálu (blok Mg<sup>2+</sup>, membrána musí být depolarizována před vazbou Glu)*

Jednotlivý akční potenciál – *neotevřou se NMDA kanály (žádný vtok Ca<sup>2+</sup> do postsynaptické buňky)*

Vícečetné akční potenciály – *vtok Ca<sup>2+</sup> do postsynaptické buňky přes NMDA kanály*

➤ vtok Ca<sup>2+</sup> do postsynaptické buňky → postsynaptické změny  
– zesílení synapse

- syntéza receptorů
- tvar dendritických trnů
- více synapsí
- syntéza NO

# Molekulární mechanismus LTP a LTD

- změny ve fungování synapse spojené s jejím používáním ... **LTP a LTD**
  - dlouhodobý vzestup nebo pokles synaptické odpovědi v důsledku opakované aktivity (ve všech oblastech mozku)
- *krátká vysokofrekvenční stimulace* (... velké zvýšení hladin intracelulárního  $\text{Ca}^{2+}$ ) → **LTP**
- *prodloužená nízkofrekvenční stimulace* (... malé zvýšení hladin intracelulárního  $\text{Ca}^{2+}$ ) → **LTD**

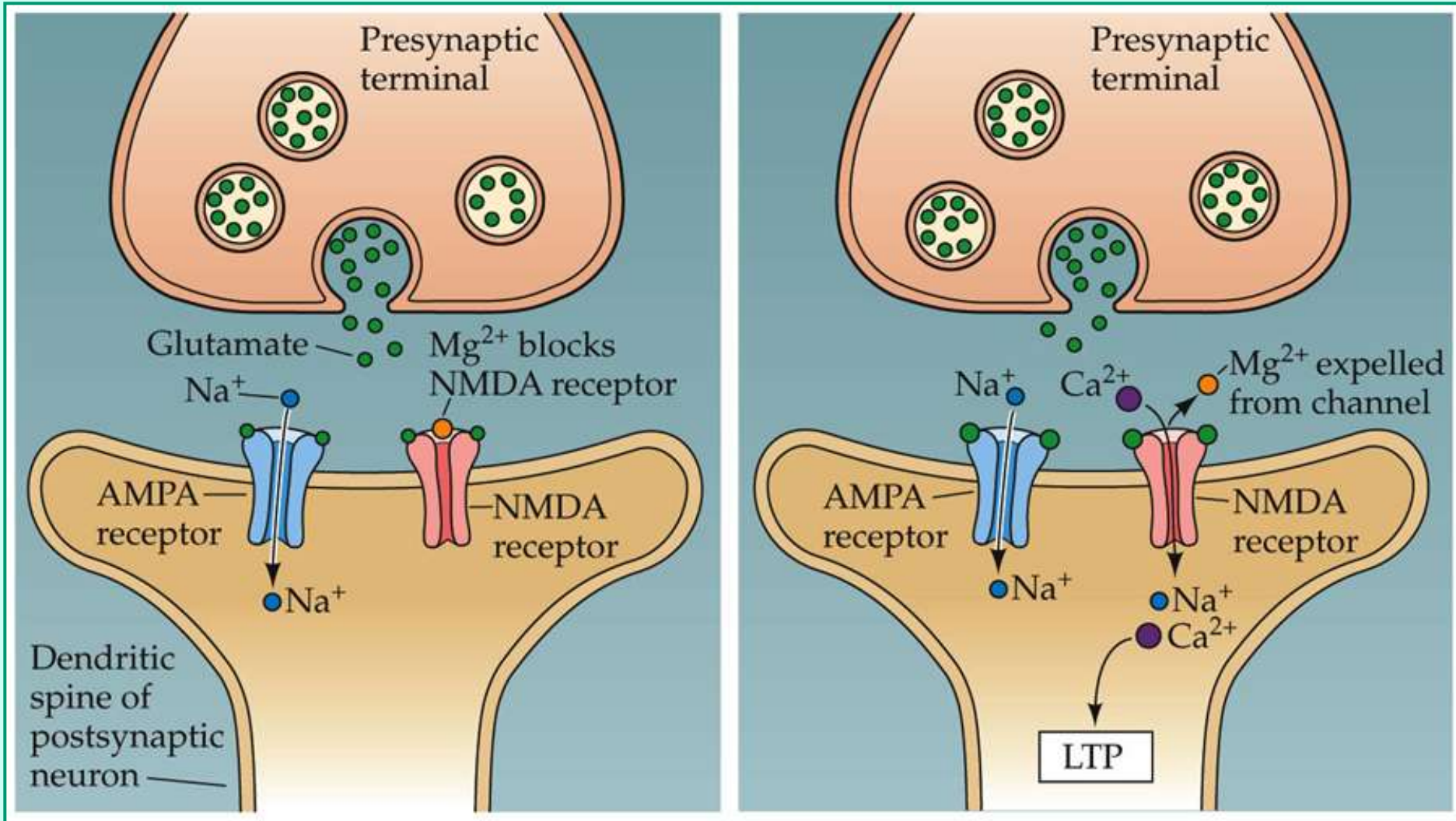
## Klíčová funkce glutamátových receptorů

- fosforylace AMPA-R zvyšuje jejich propustnost pro  $\text{Na}^+$  (defosforylace tuto propustnost snižuje)
- depolarizace vyvolaná aktivací AMPA-R receptorů spouští vtok  $\text{Ca}^{2+}$  přes NMDA-R a VDCCs  
→ **LTP/LTD**

## LTD – spojena s endocytózou AMPA-R

- regulovaná interakce endocytotického adaptoru RalBP1 (po jeho defosforylaci) s postsynaptickými proteiny RalA a PSD-95 (lešeňový (scaffold) protein asociovaný s AMPA-R) kontroluje jejich endocytózu (v bazálním stavu RalA udržuje membránově vázané AMPA-R)

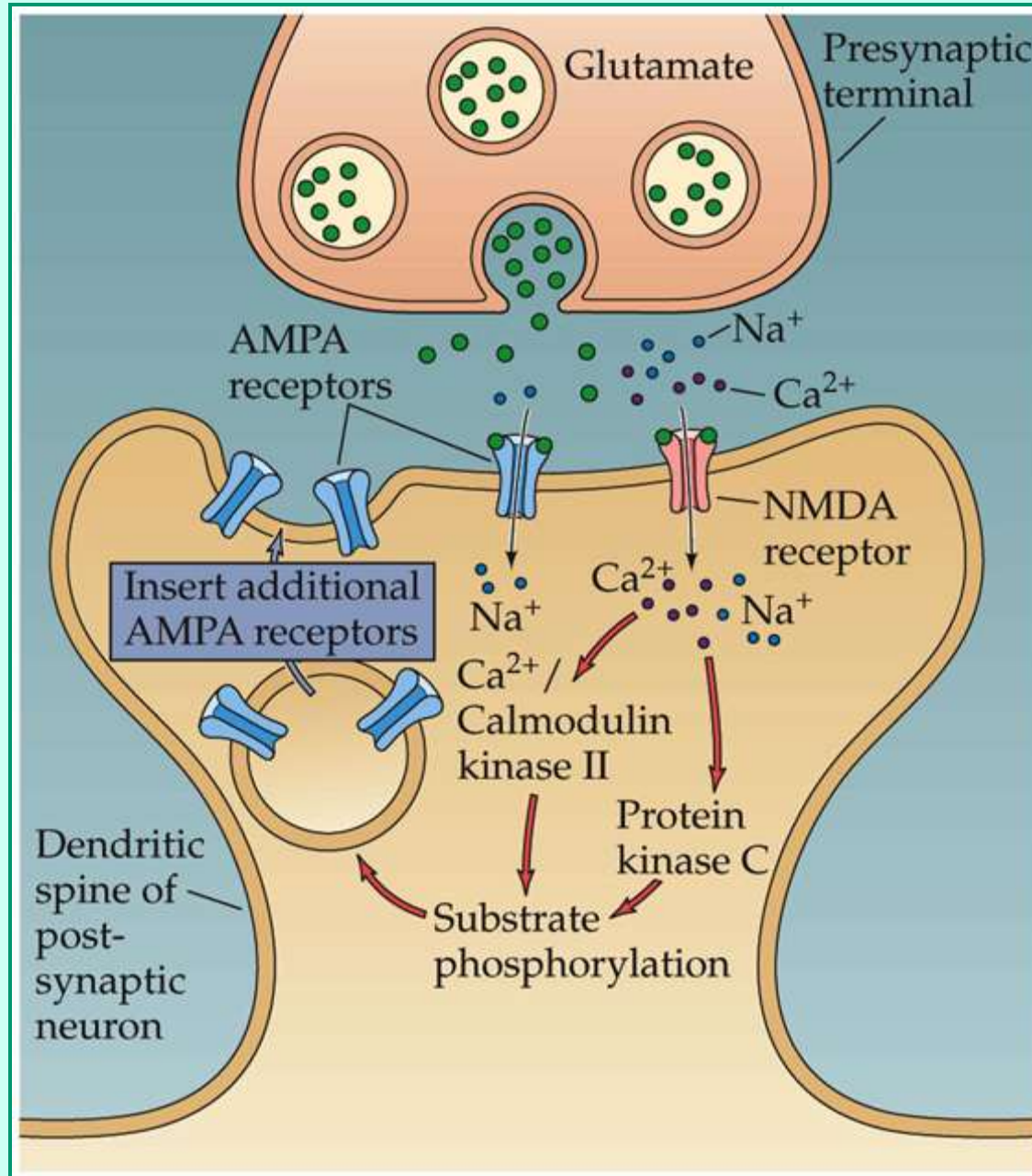
# Molekulární mechanismus LTP



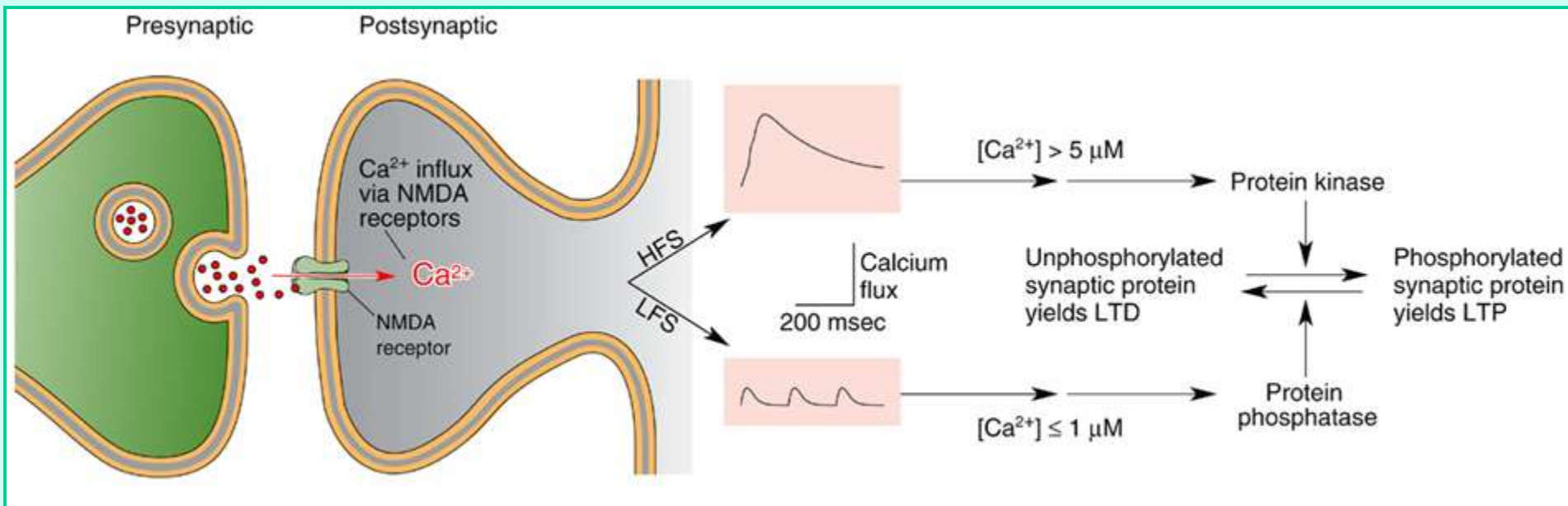
- *LTP zahrnuje glutamátové receptory*
- *pokud jsou presynaptické a postsynaptické neurony stimulovány ve stejném okamžiku, soubor receptorů na postsynaptické membráně se změní*



# Molekulární mechanismus LTP



# LTP, LTD a glutamátové receptory



**HFS** – vysokofrekvenční stimulace (~ 100 Hz)

**LFS** – nízkofrekvenční stimulace (~ 10 Hz)

**Stabilní synaptický přenos:** *AMPA receptory jsou doplňovány a udržován jejich stejný počet*

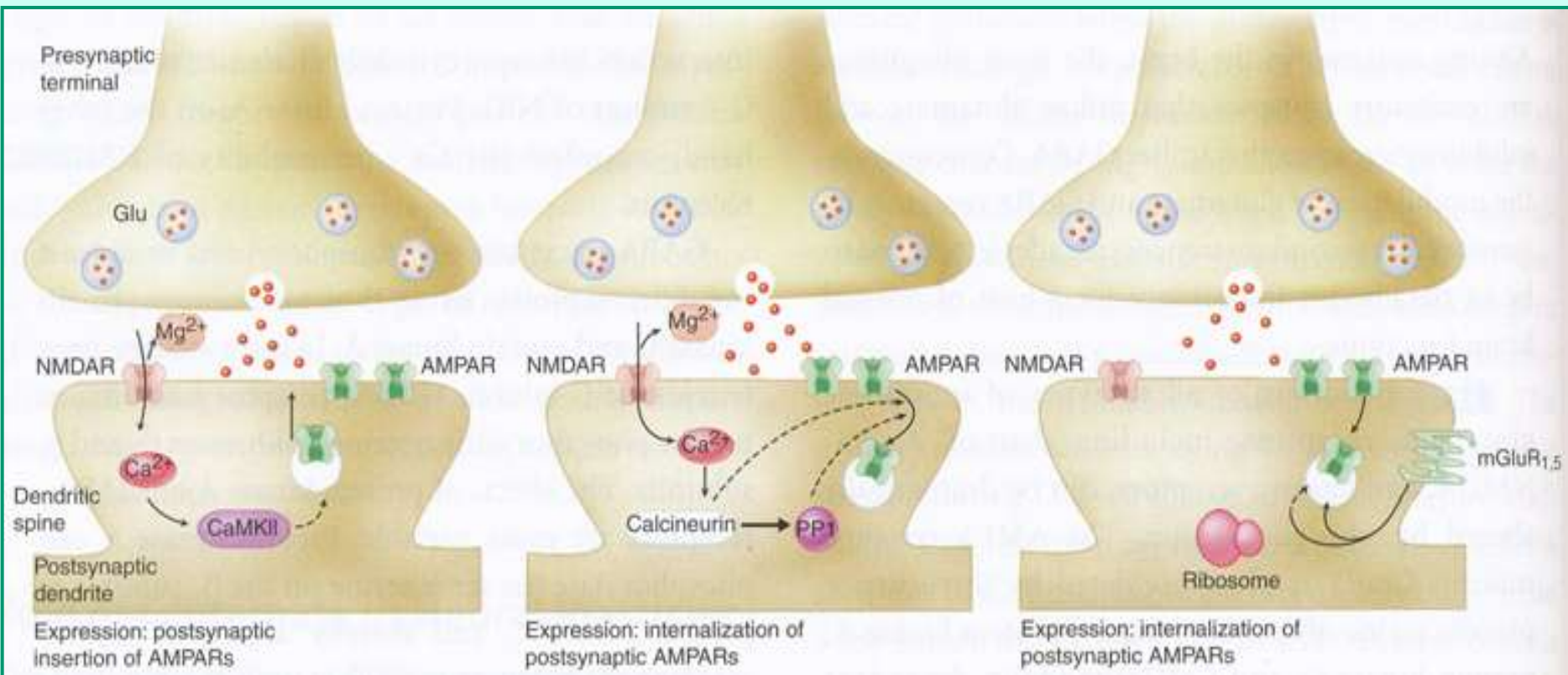
➤ **LTP a LTD** narušuje rovnováhu

# Hlavní formy LTP a LTD

NMDA-R dependentní LTP

NMDA-R dependentní LTD

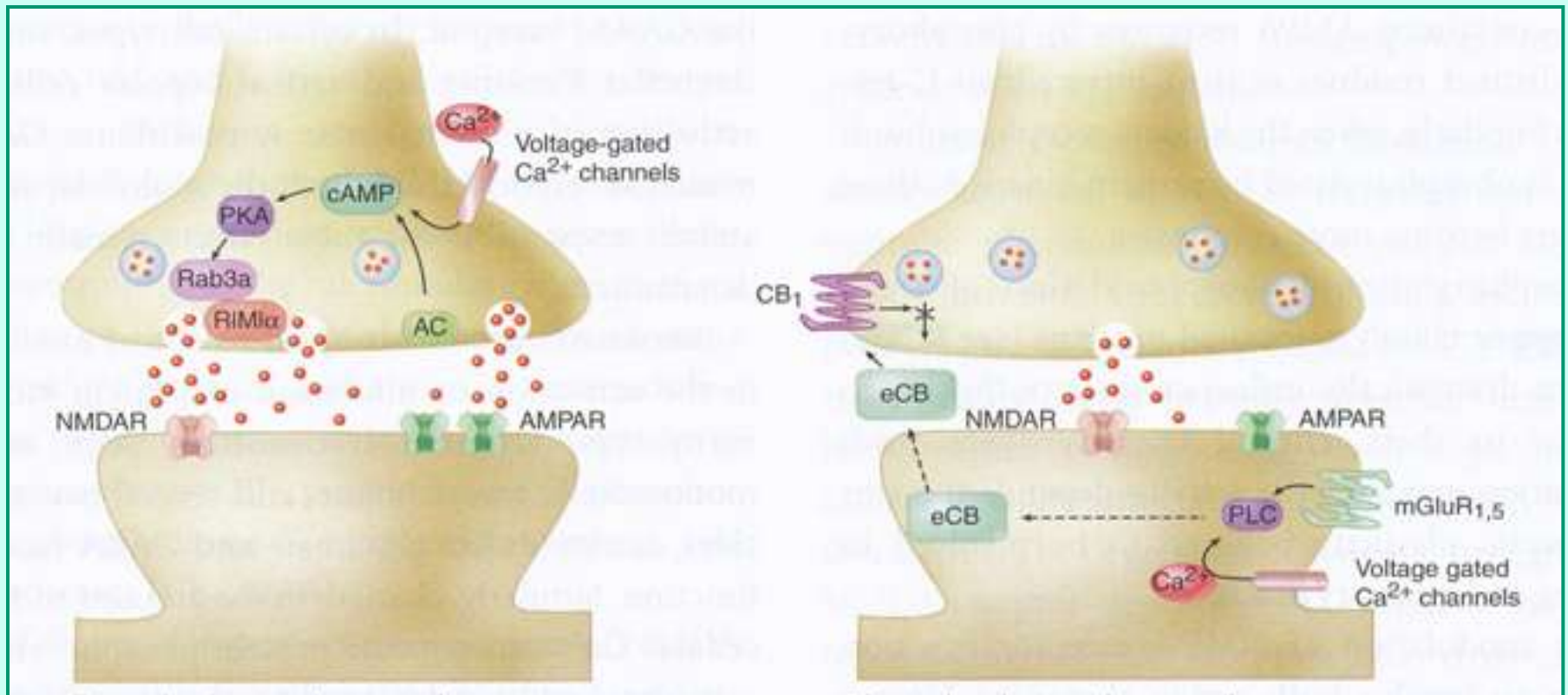
mGlu-R dependentní LTD



# Hlavní formy LTP a LTD

Presynaptická LTP

LTD závislá na endokanabinoidech (eCB)

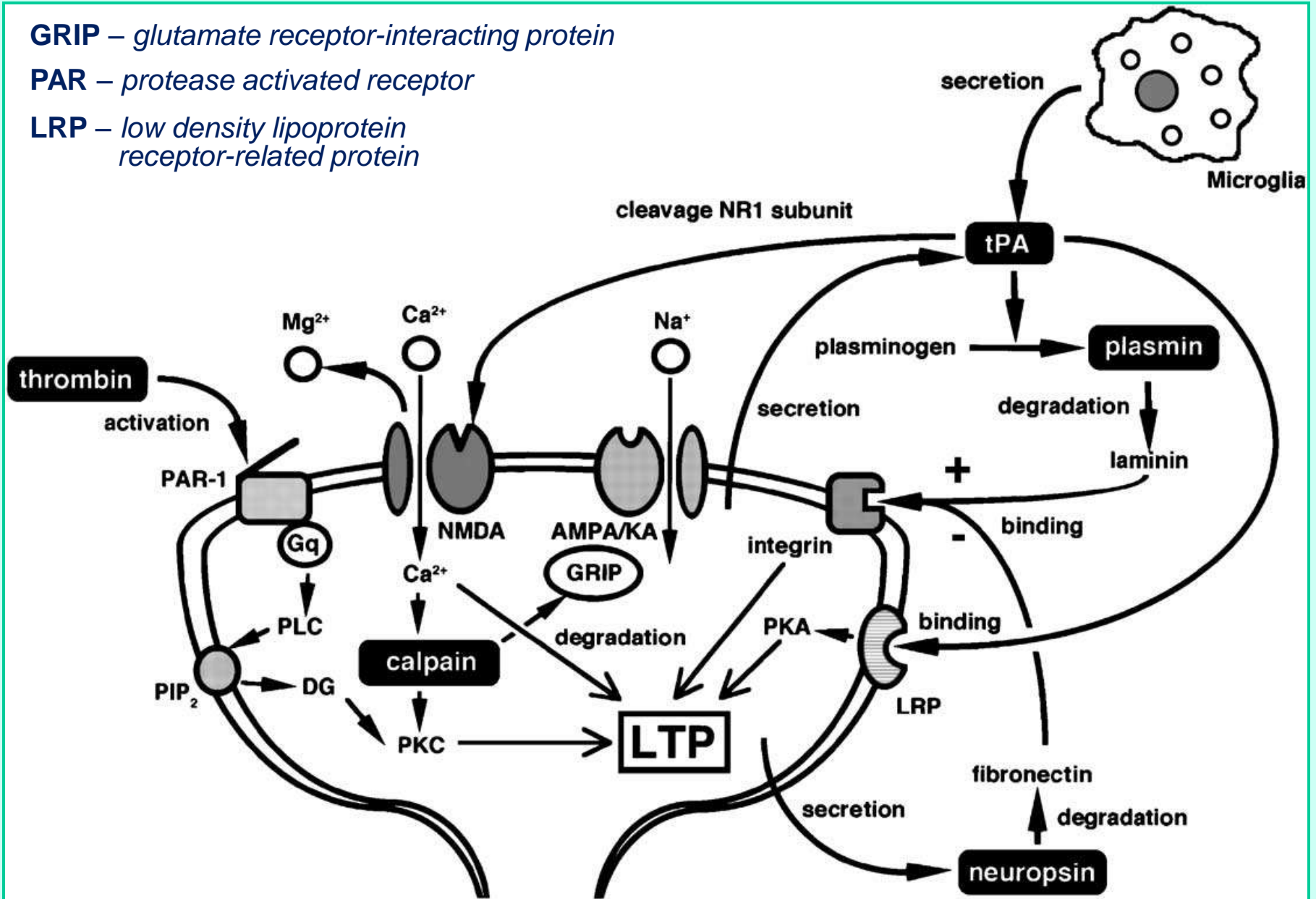


# Proteasy účastníci se LTP

**GRIP** – glutamate receptor-interacting protein

**PAR** – protease activated receptor

**LRP** – low density lipoprotein receptor-related protein



# Proteasy účastníci se LTP

**Calpain** ( $\text{Ca}^{2+}$  dependentní cysteinová proteasa)

- proteolytické štěpení fodrinu ... přesun Glu receptorů do membrány
- proteolytické štěpení PKC $\zeta$ , NMDA receptorů

**tPA** (tissue-type plasminogen activator)

- aktivace PKA
- proteolytické štěpení NMDA receptorů

**Thrombin**

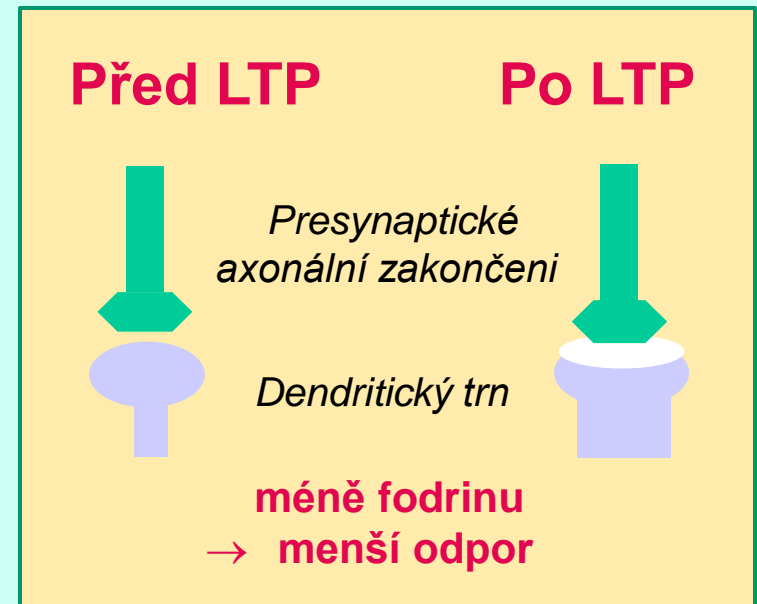
- proteolytická aktivace PAR-1  
... aktivace PKC ... redukce napětově závislé  $\text{Mg}^{2+}$  blokády NMDA receptorů

**Proteasom**

- proteolýza aktivační podjednotky PKA

**Neuropsin**

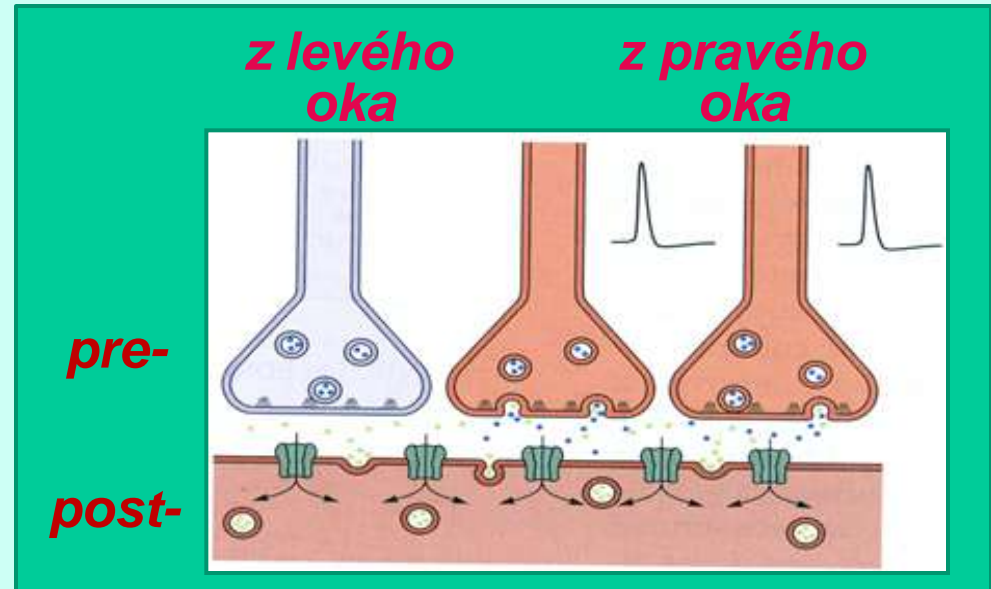
- proteolytická degradace proteinů ECM (fibronectin)



# Neurotrofiny fungují jako molekulární signály v synaptické kompetici mezi ko-inervujícími nervovými zakončeními

Vývoj sloupců okulární dominance v primárním vizuálním kortexu

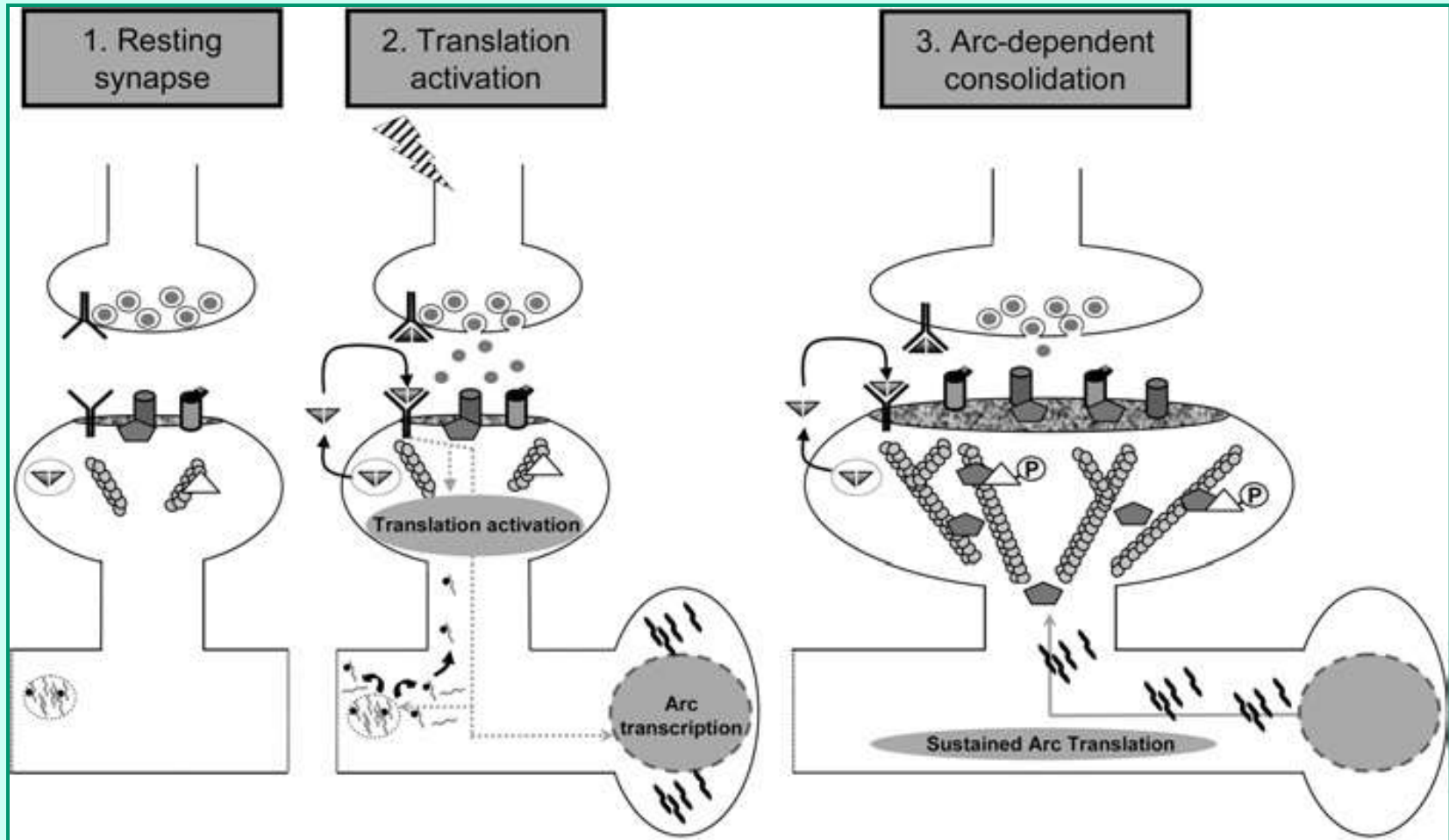
- synchronizovaná aktivita aferentních vstupů ze stejné oblasti retiny jednoho oka posiluje synapse všech kooperujících vláken
- synapse nekooperujících vláken degenerují



- axony z pravého oka vyvolávají elektrické výboje na postsynaptické buňce
- postsynaptická depolarizace spouští uvolnění neurotrofinů
- aktivní presynaptická nervová zakončení z pravého oka odebírají uvolněný neurotrofin, inaktivní (non-correlated) zakončení z levého oka nepřijímají neurotrofin
- stabilizace a růst neuronů z pravého oka a regrese / eliminace vstupů z levého oka

Důkaz pro neurotrofinovou hypotézu: infuze BDNF nebo NT-4/5 zabrání vzniku OD

# Synaptická konzolidace, role BDNF



- glutamate
- ◡ AMPAR
- ◡ BDNF
- ◡ cofilin
- ◡ NMDAR
- ◡ RNA granule
- ◡ TrkB
- ◡ Arc
- ◡ F-actin
- ◡ PSD
- ◡ Stored mRNA
- ◡ New Arc mRNA

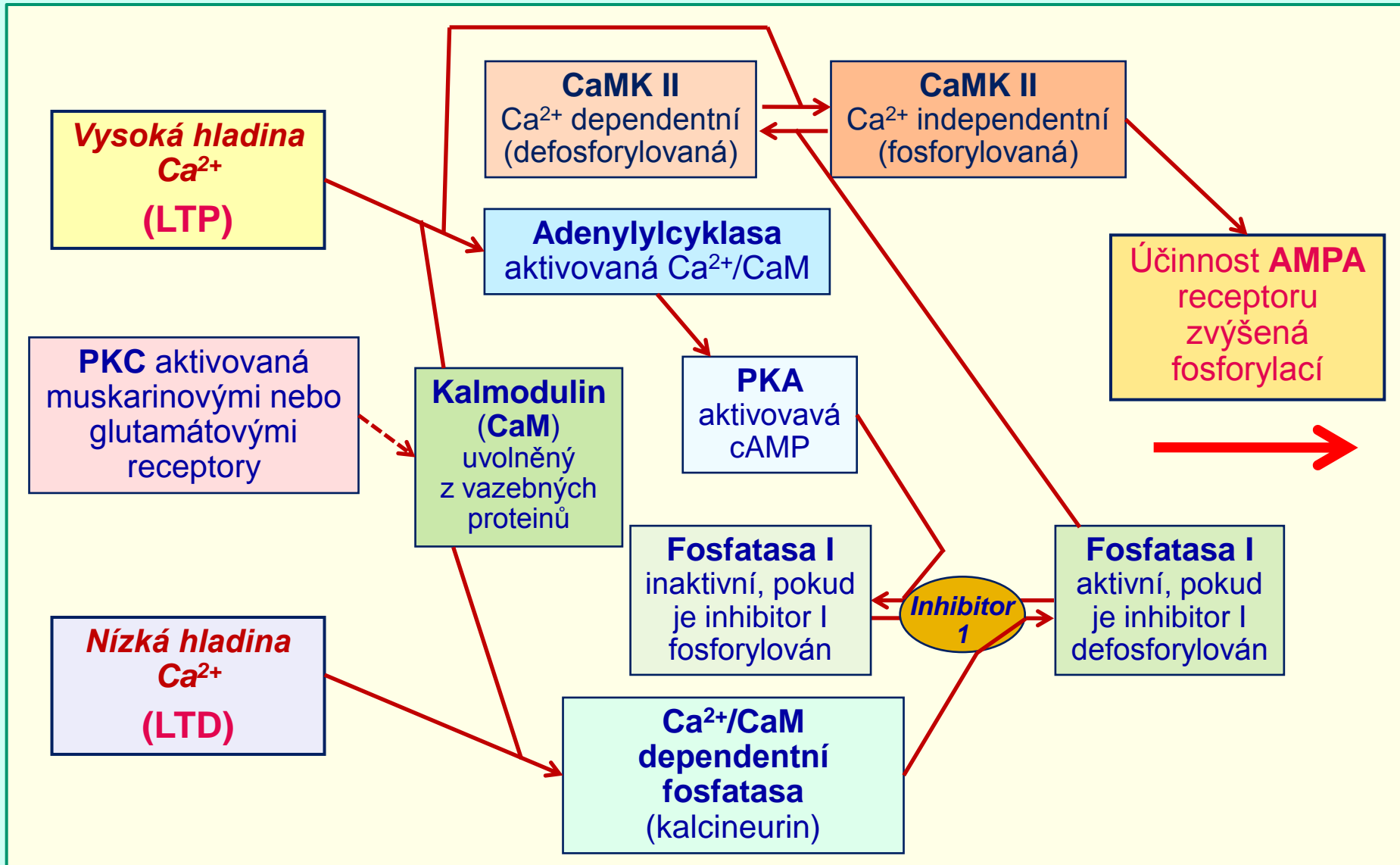
**Arc**  
 – activity-regulated  
 cytoskeleton-associated  
 protein



# Neurotrofiny a synaptická plasticita

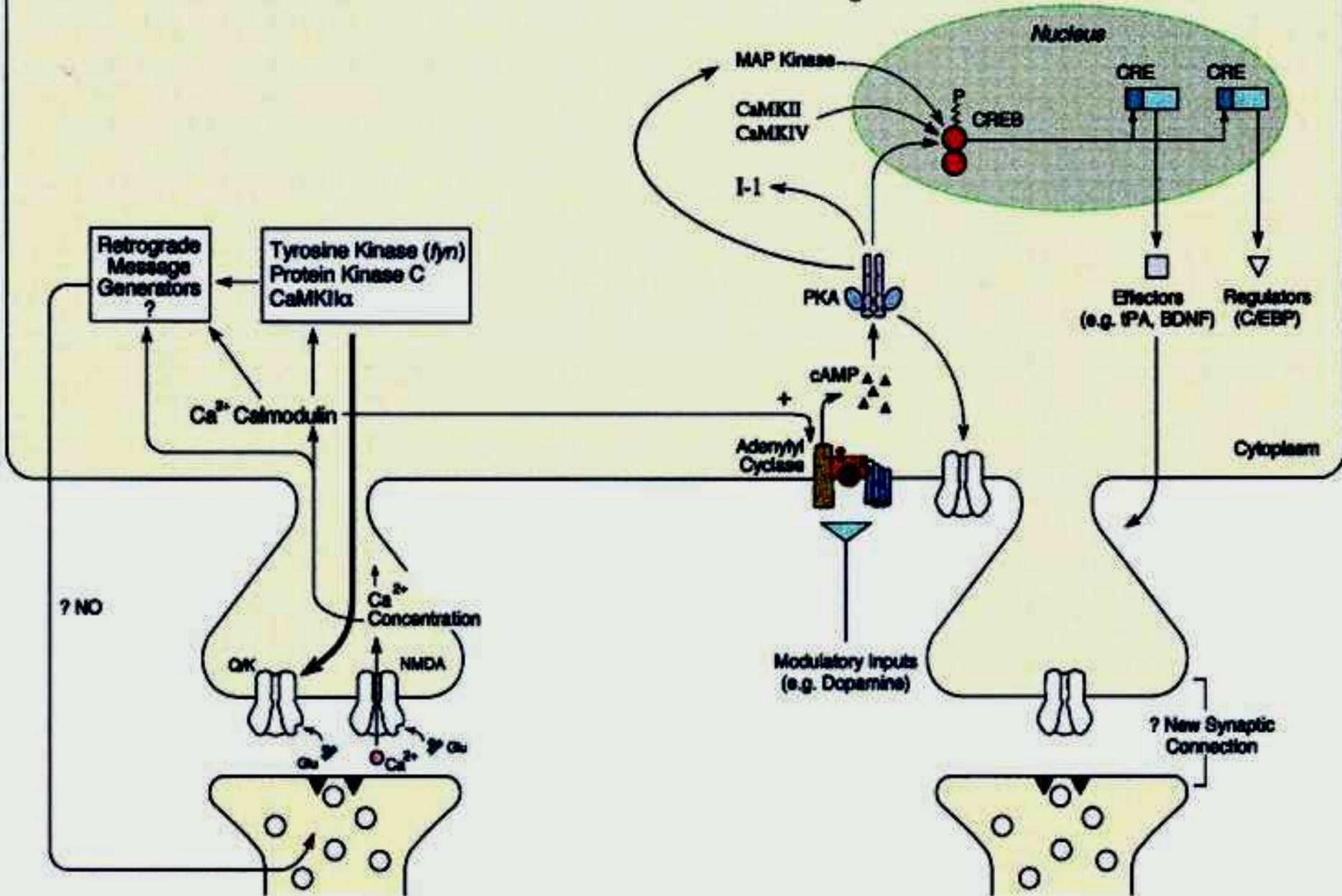
- *Stimulace neuronů vyvolávající LTP je doprovázena uvolňováním neurotrofinů*
- *Exprese neurotrofinů se zvyšuje působením antidepresiv*
- *Neurotrofiny regulují genovou expresi – zvyšují hladiny neurotransmiterů, počet Na kanálů, podporují větvení axonálních zakončení, zvyšují velikost excitačních postsynaptických potenciálů*
- *NT-3 (aktivací Trk receptoru) podporuje synaptický přenos v nervosvalové ploténce (zvyšuje pravděpodobnost uvolnění Ach z presynaptického neuronu)*
- *Neurotrofiny jsou důležitými regulačními faktory synaptické konzolidace – modulují prostorovou a časovou translaci nově indukovaného Arc proteinu a konstitutivně exprimované mRNA v nervových dendritech*

# Obousměrná kontrola synaptické účinnosti během LTP a LTD

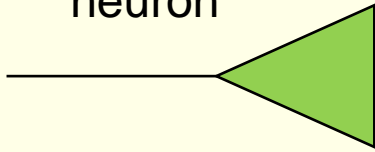


## Short Term LTP

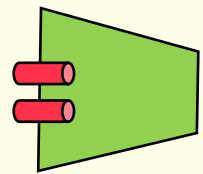
## Long Term LTP



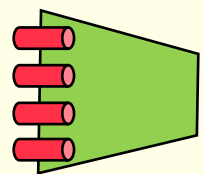
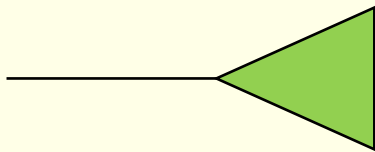
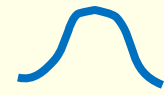
Presynaptický neuron



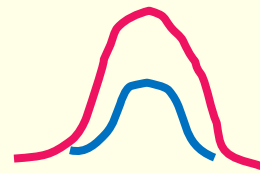
Postsynaptický neuron



*před LTP*

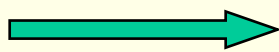
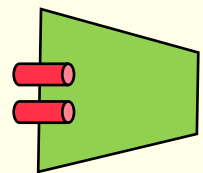
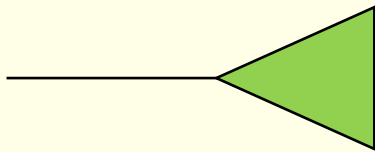


*po LTP*

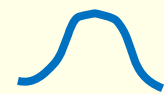


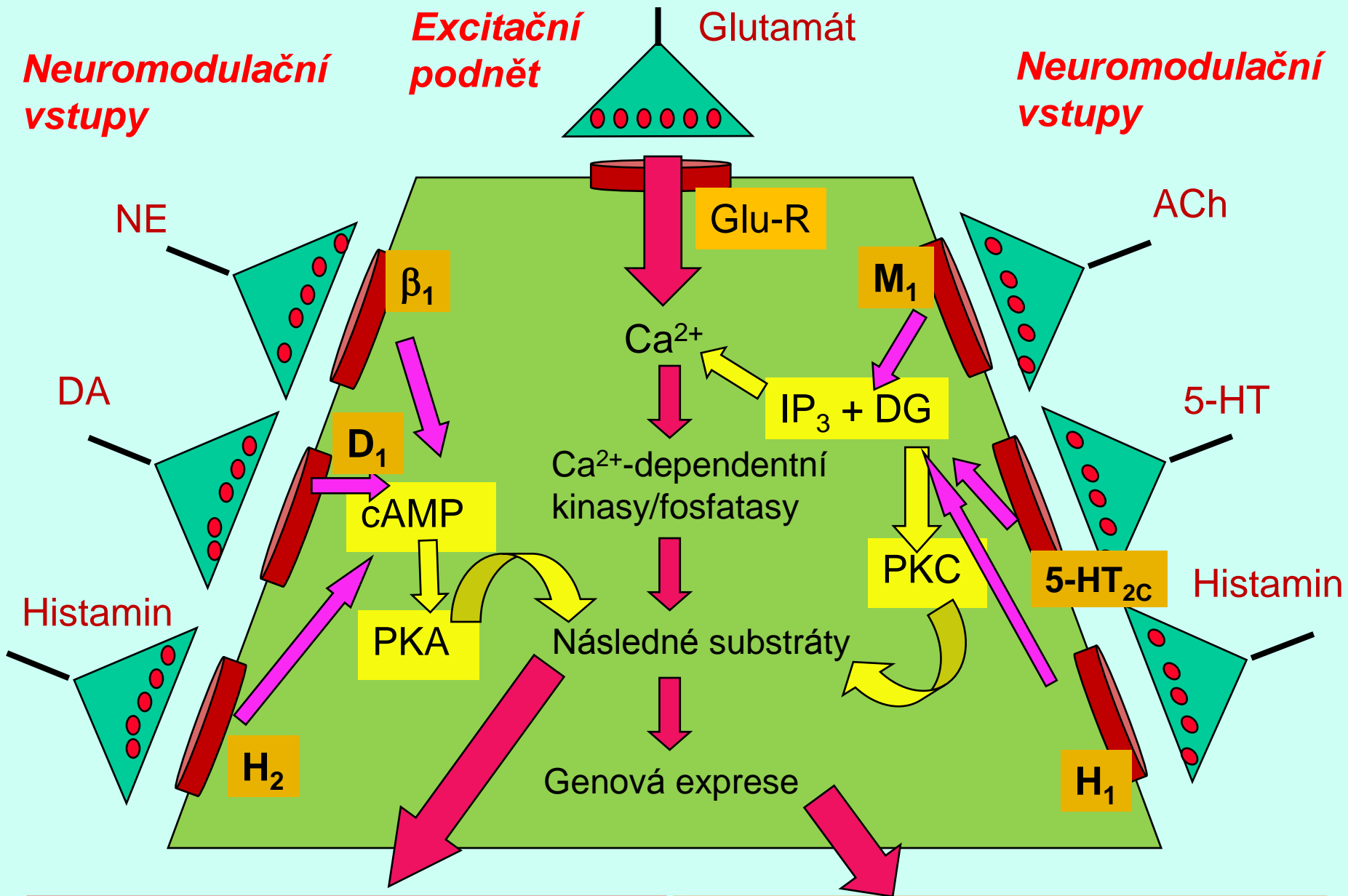
Více Glu-R = větší odpověď

*Po několika hodinách ...*



*zánik LTP*



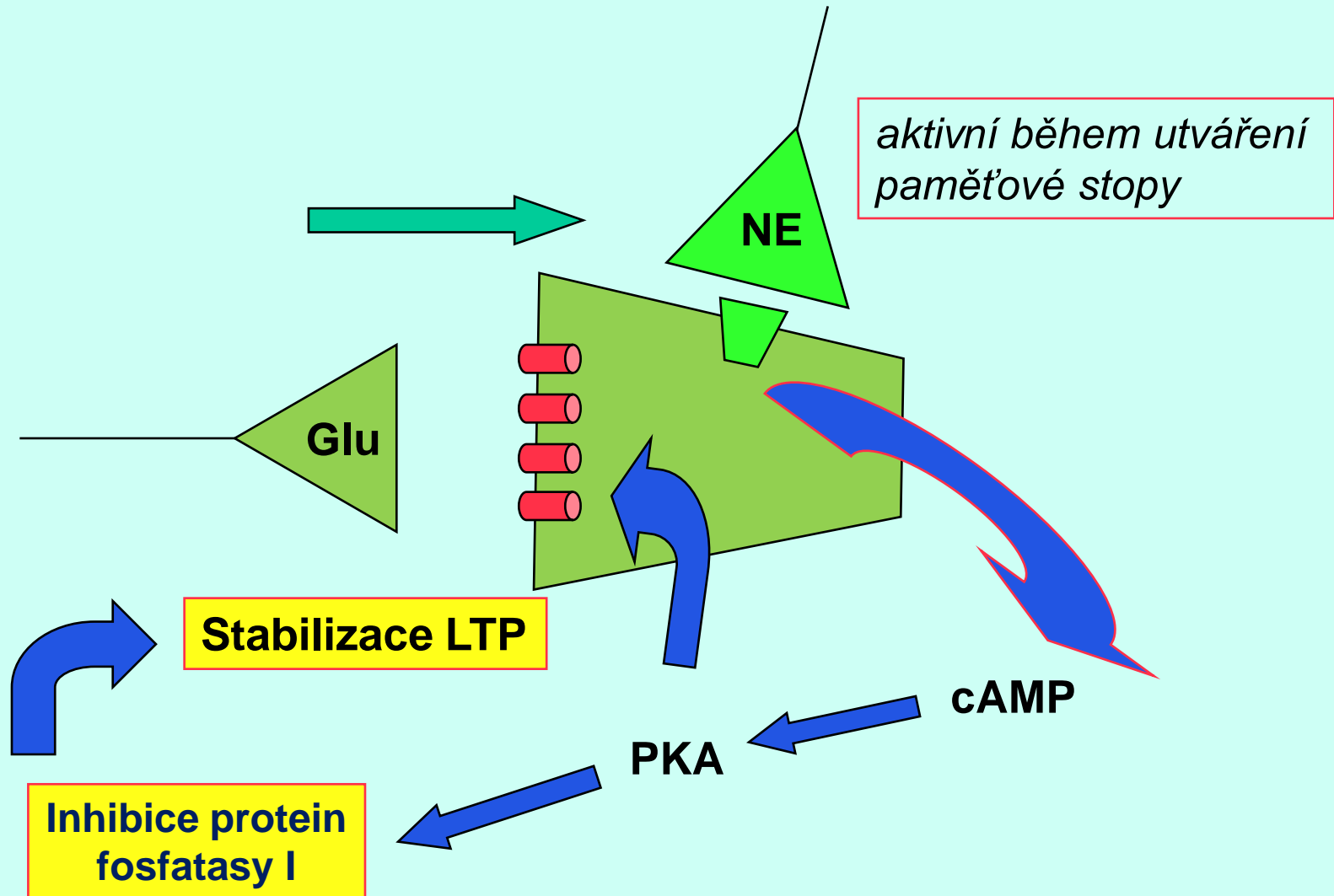


**Krátkodobá synaptická modifikace**

**Dlouhodobá synaptická modifikace**

# Proč malý stres pomáhá učení?

$\beta$ -adrenergní stimulace a paměť



# Molekulární podstata dlouhodobé paměti

- *Vytváření dlouhodobých paměťových stop zřejmě vyžaduje více než jen změny ve stavu fosforylace existujících proteinů, ale je asociováno s reorganizací nebo jemnými změnami v kontaktech neuronů.*
- *Aktivity indukující LTP/LTD mohou vést ke změnám v počtu a velikosti synapsí (LTP – zvýšení tvorby trnových výběžků, zvětšování existujících trnových výběžků, LTD – zmenšování a retrakce trnových výběžků).*
- *Nezbytnou podmínkou dlouhodobé paměti je syntéza nových proteinů a konzolidace paměti.*
- *Klíčovou signální roli má  $Ca^{2+}$  (aktivace kinas) ... fosforylace CREB ... transkripce RNA ... syntéza proteinů.*
- *Informační systémy (stav fosforylace proteinů a změny související aktivací genů) nejsou statické, ale jsou neustále aktualizovány.*

# Důležité poznatky o paměti

- *Různé oblasti mozku dostávají a zpracovávají informace týkající se různých aspektů světa.*
- *Různé oblasti mohou být zodpovědné za různé “systémy/typy” paměti a různé oblasti zřejmě spolupracují – různě distribuované ukládání (sít’).*
- *Neurony z jedné oblasti kontaktují neurony ze stejné oblasti, ale také z jiných oblastí.*
- *Spojení uvnitř a mezi různými oblastmi jsou většinou plastická – mohou měnit jejich sílu.*
- *Calcium funguje jako klíčový sekundární posel reagující na vnější podněty, který vyvolává aktivaci kaskád intracelulárních událostí.*
- *Změny v síle korespondují učení a mohou být sledovány pomocí změn chování živočichů v daných situacích.*