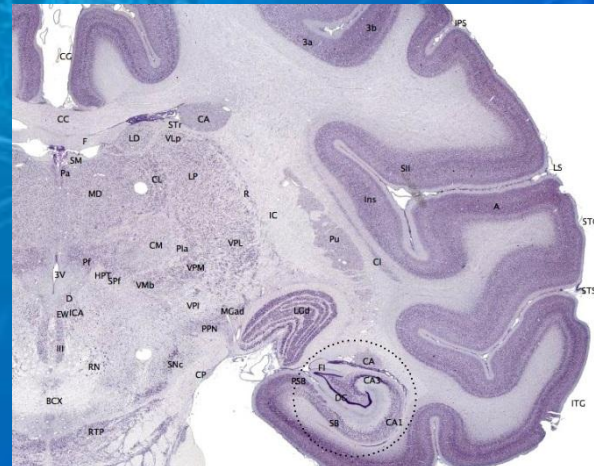
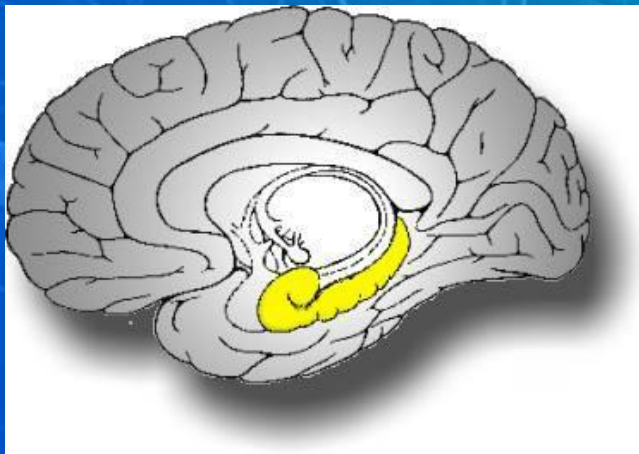
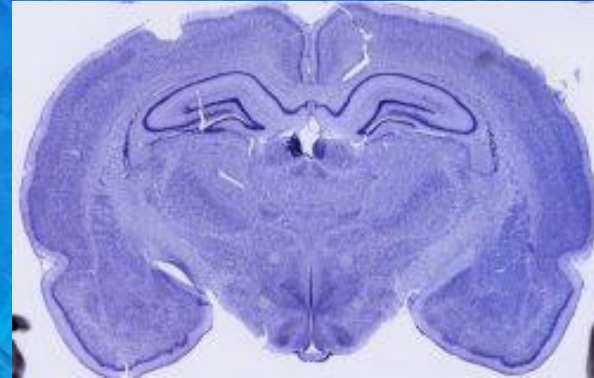




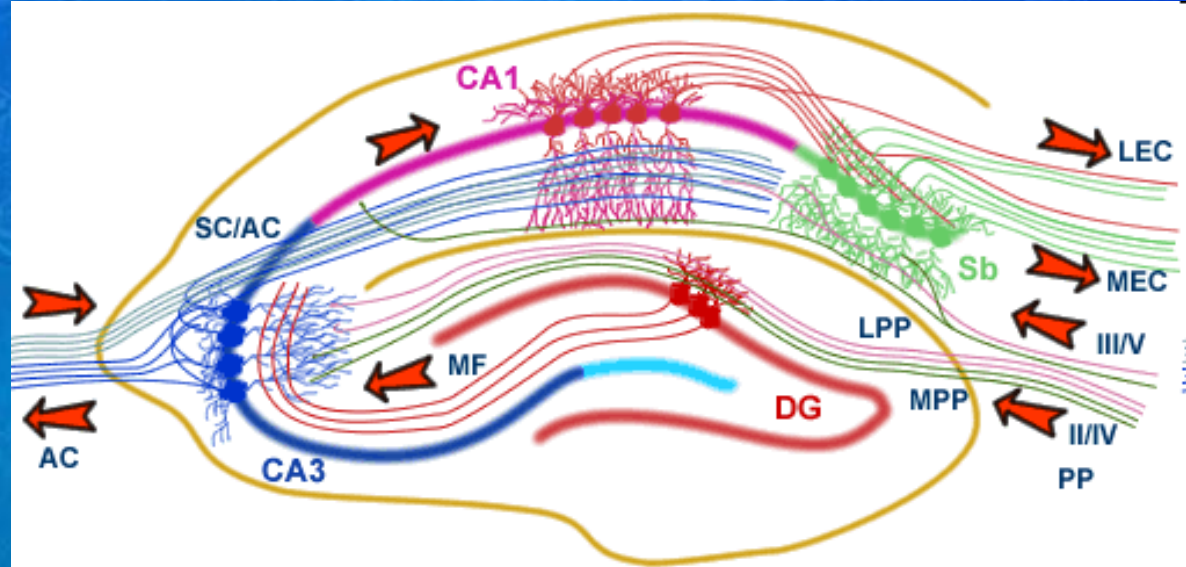
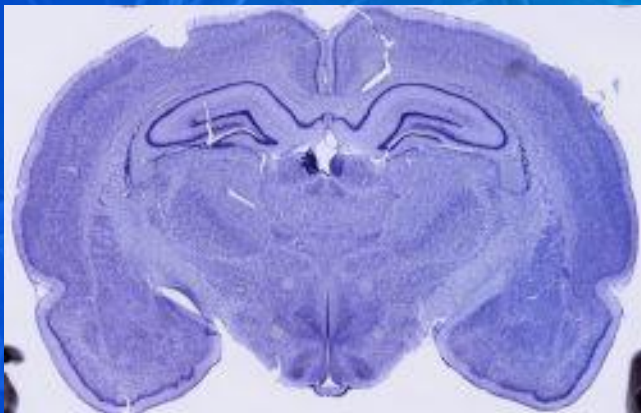
Hipokampus, paměť a učení

Eduard Kelemen

Hipokampus



Hipokampus



The Hippocampal Network: The hippocampus forms a principally uni-directional network, with input from the Entorhinal Cortex (EC) that forms connections with the Dentate Gyrus (DG) and CA3 pyramidal neurons via the Perforant Path (PP - split into lateral and medial). CA3 neurons also receive input from the DG via the mossy fibres (MF). They send axons to CA1 pyramidal cells via the Schaffer Collateral Pathway (SC), as well as to CA1 cells in the contralateral hippocampus via the Associational Commissural pathway (AC). CA1 neurons also receive input directly from the Perforant Path and send axons to the Subiculum (Sb). These neuron in turn send the main hippocampal output back to the EC, forming a loop.

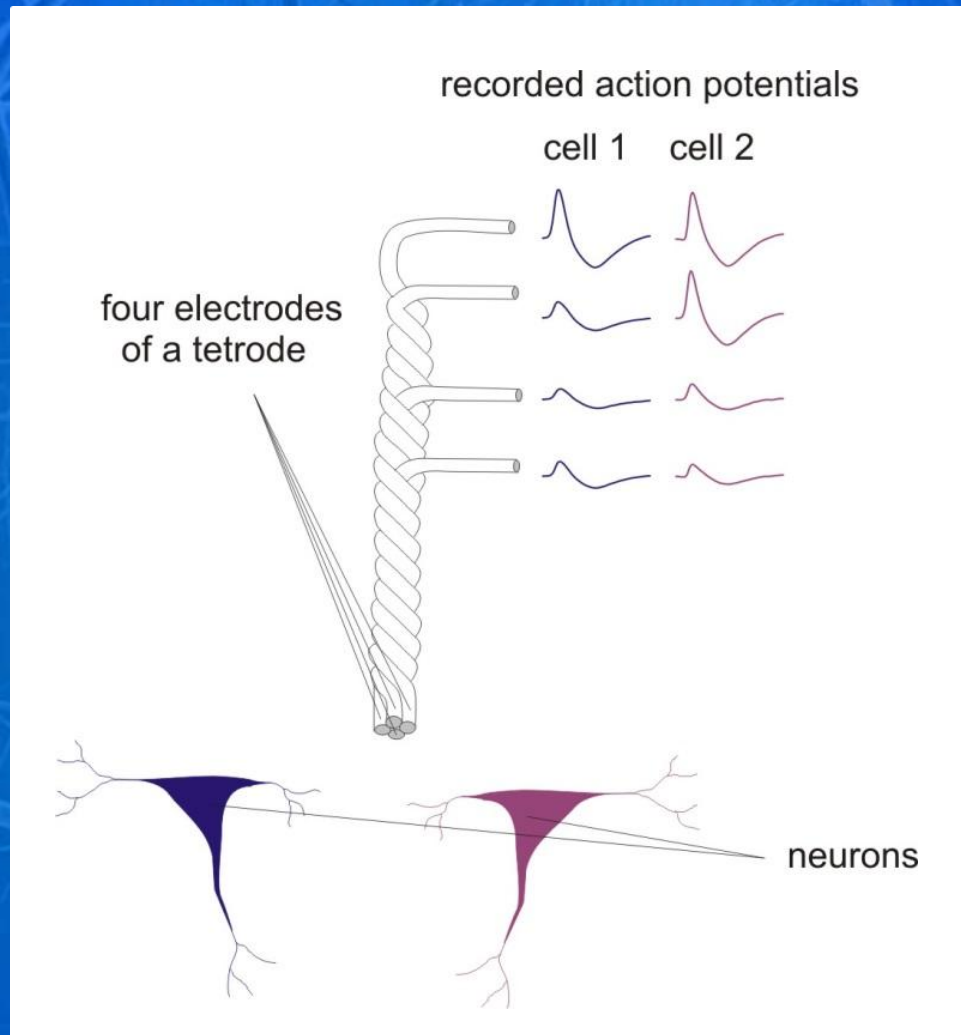
Hipokampus, paměť a učení

Elektrofyzilogické nahrávání neuronové aktivity

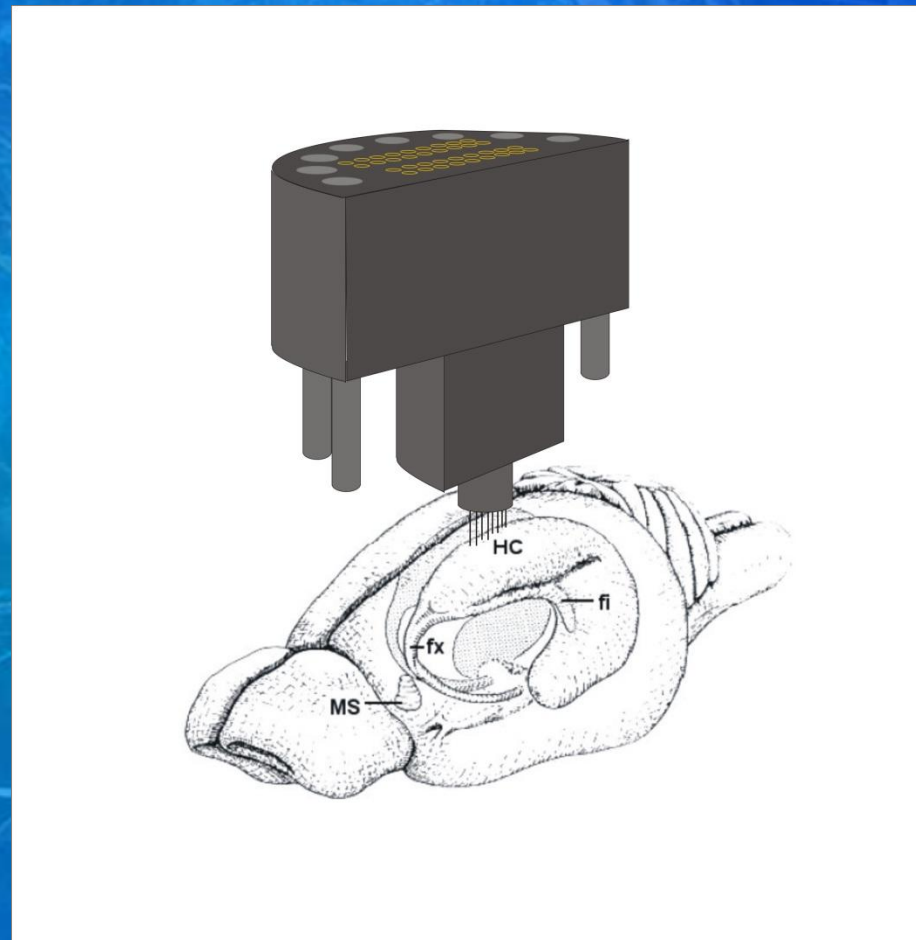
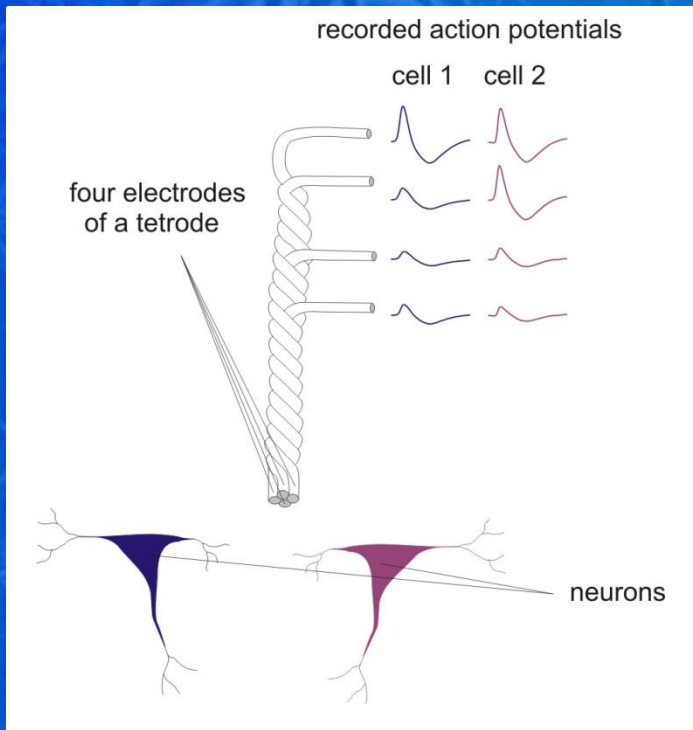
Neuronová reprezentace protoru

Mechanismy hipokampového učení a paměti

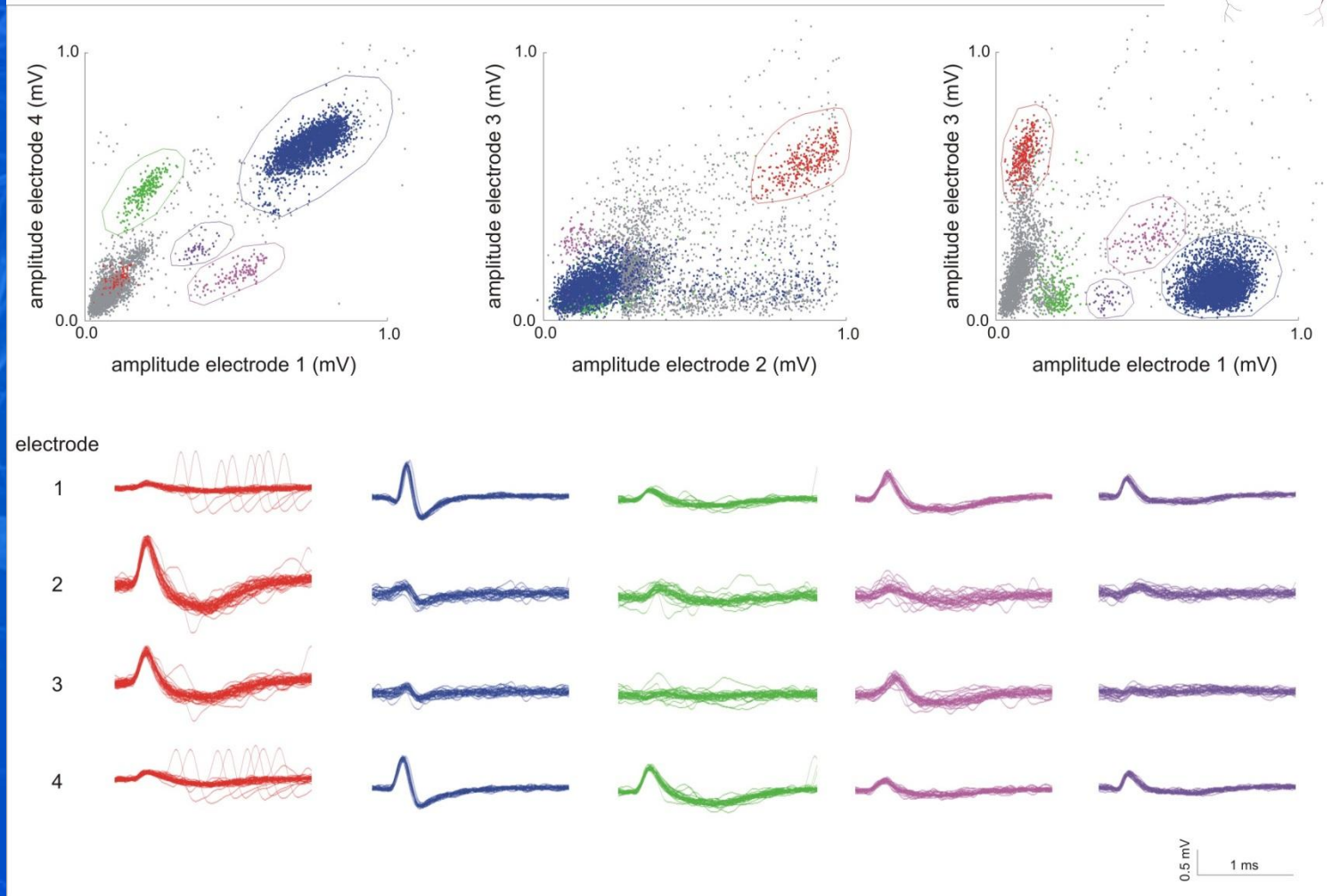
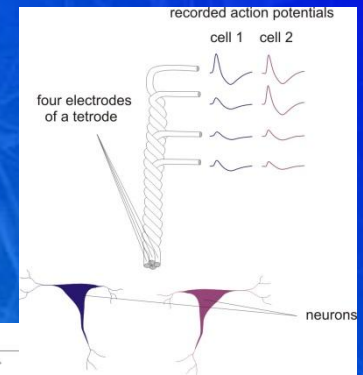
Tetrodové nahrávání



Tetrodové nahrávání



Tetrodové nahrávání

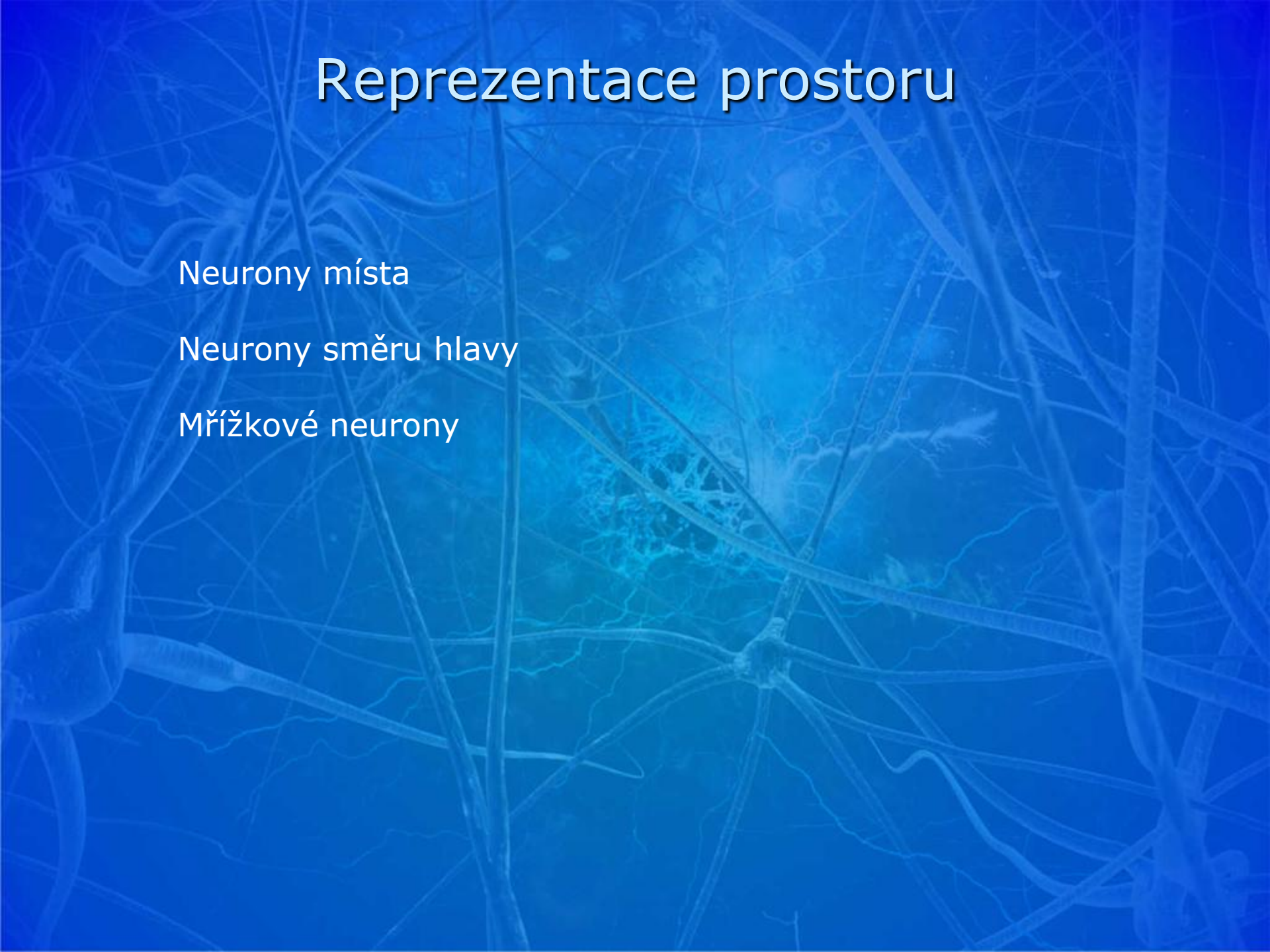


Reprezentace prostoru

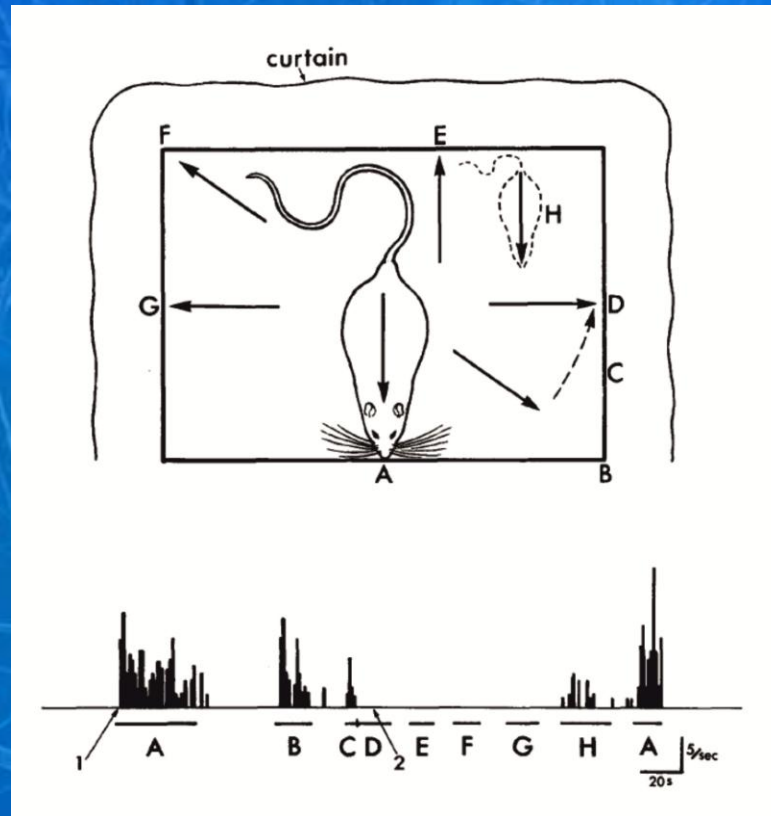
Neurony místa

Neurony směru hlavy

Mřížkové neurony

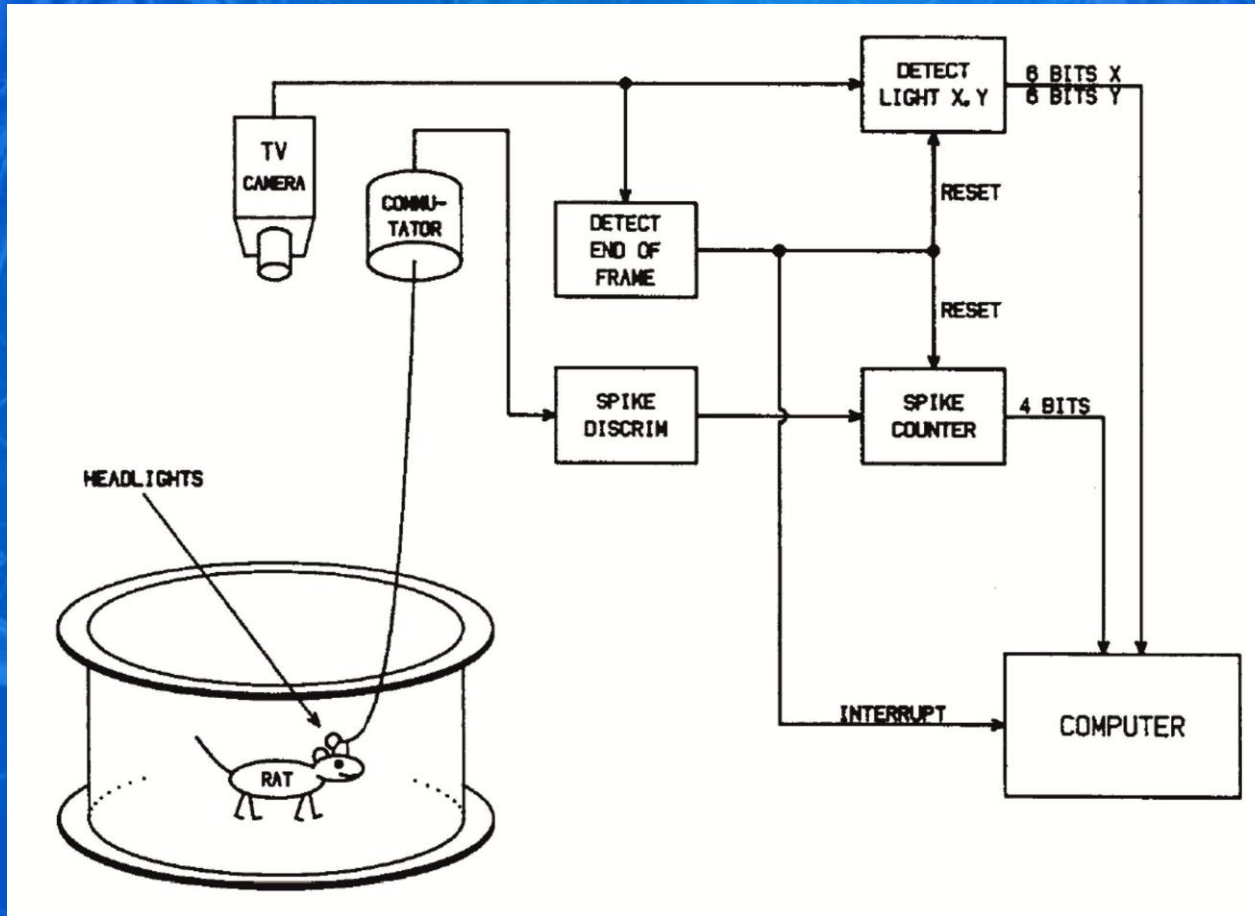


Neurony místa



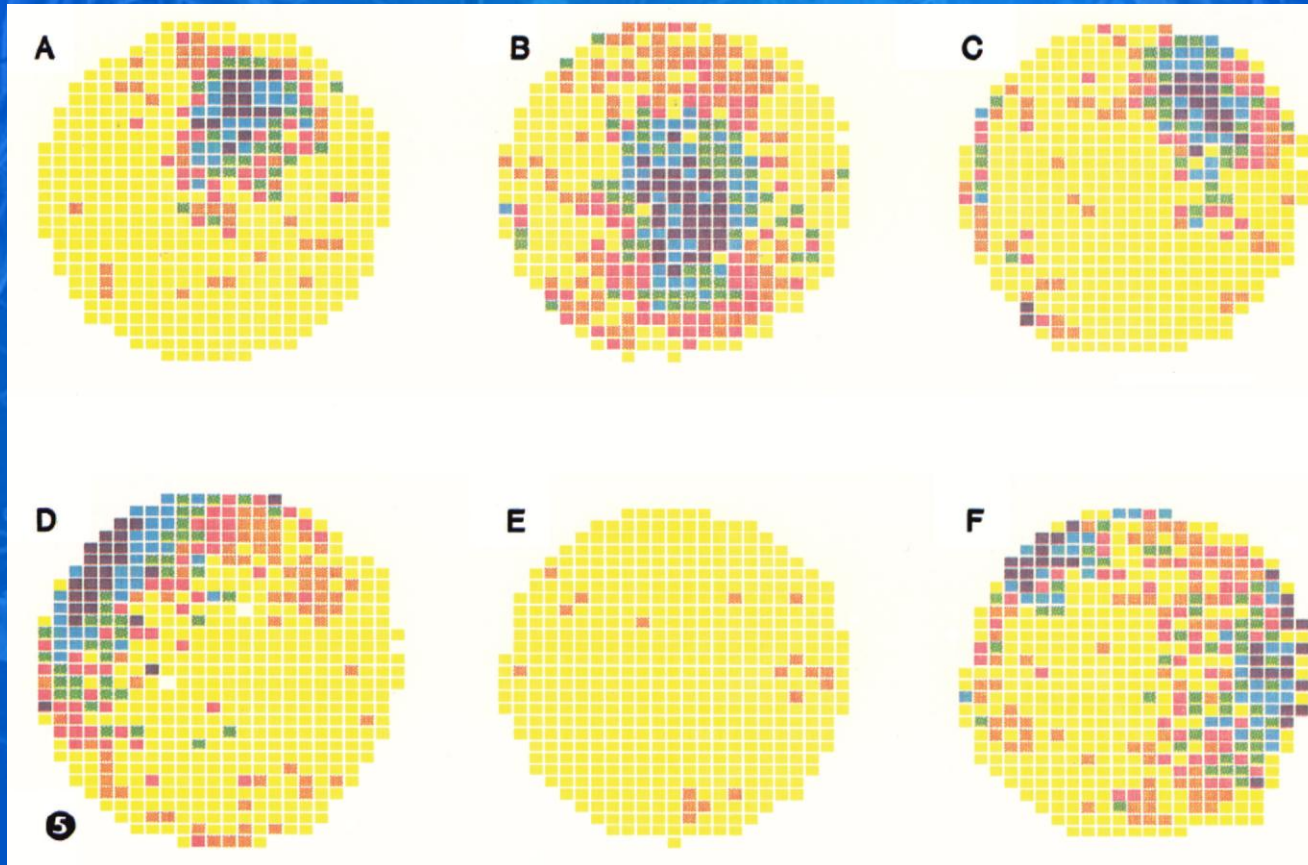
O'Keefe and Dostrovsky, 1971

Neurony místa - prostorová reprezentace v hipokampu



Muller et al., 1987

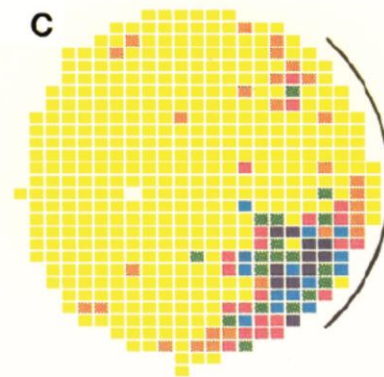
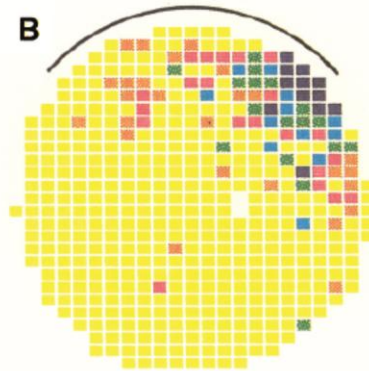
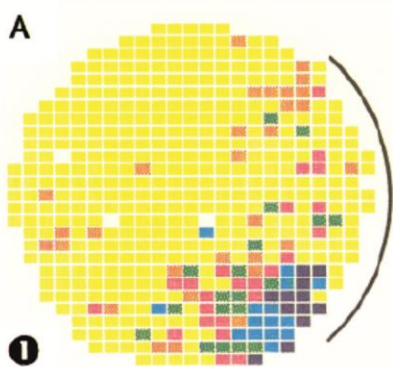
Neurony místa - prostorová reprezentace v hipokampu



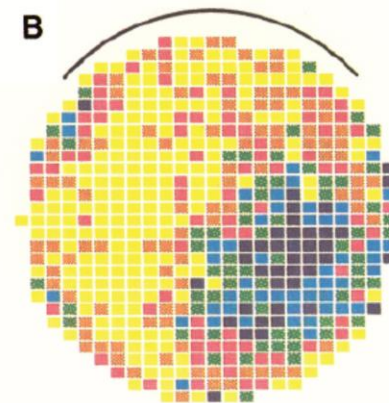
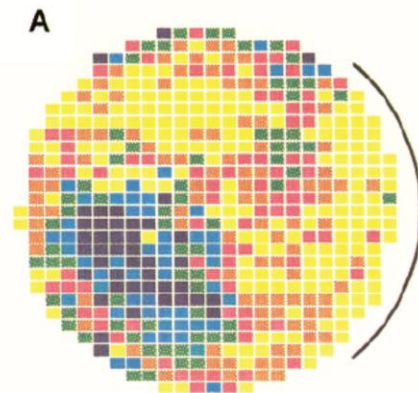
Muller et al., 1987

Neurony místa- ovlivněny vizuálními orientačními body

Cell 1



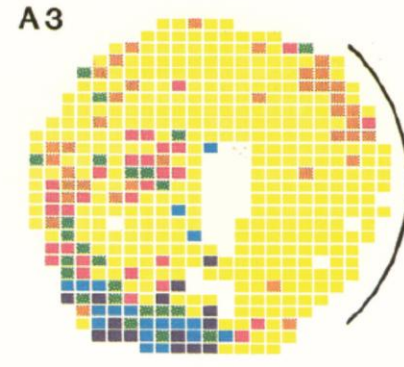
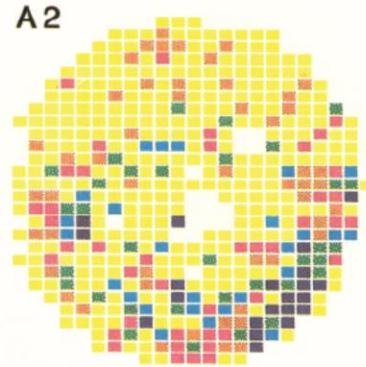
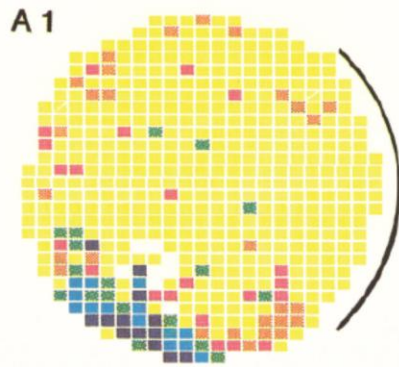
Cell 2



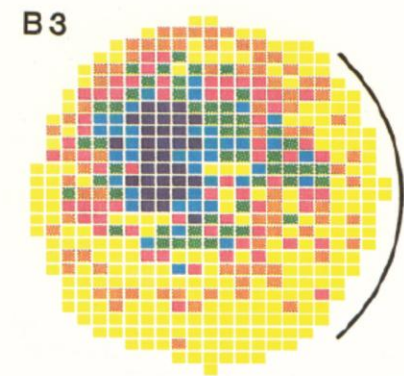
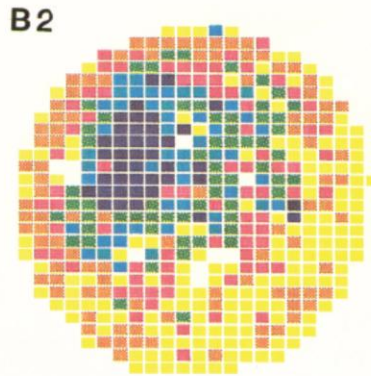
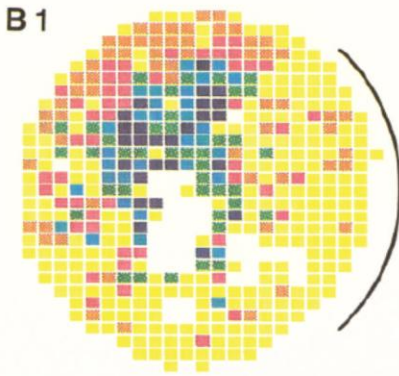
Muller et al., 1987

Neurony místa- aktivní i při absenci vizuálních orientačních bodů

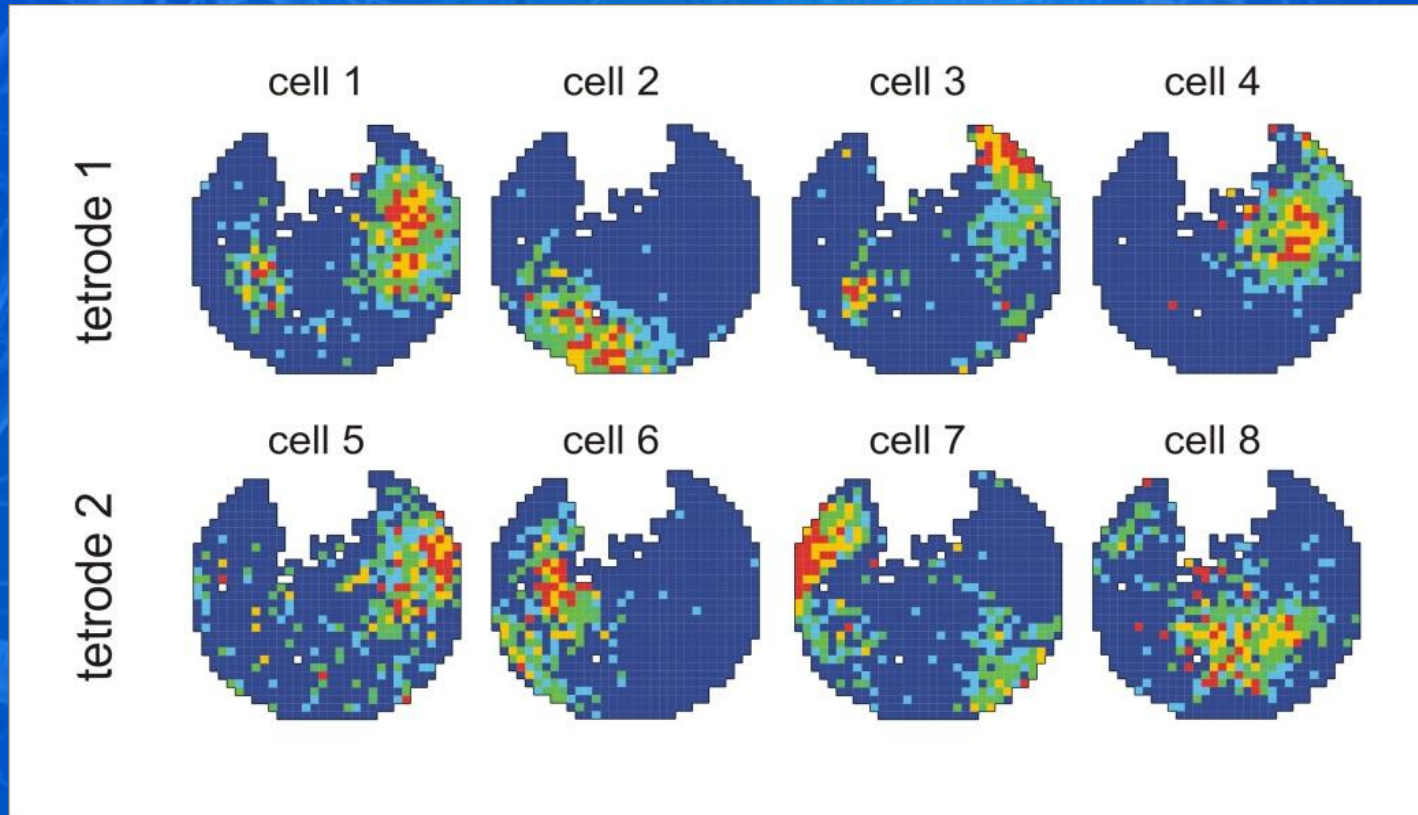
Cell 1



Cell 2



Reprezentace prostoru v hipokampu není topograficky organizovaná



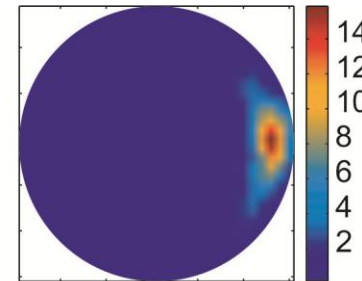
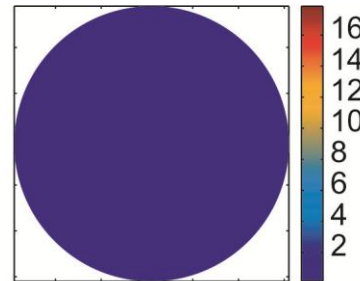
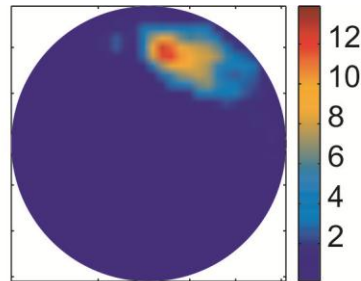
Neurony místa - přemapování

Cell 1

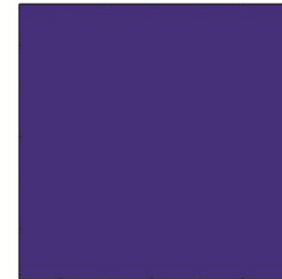
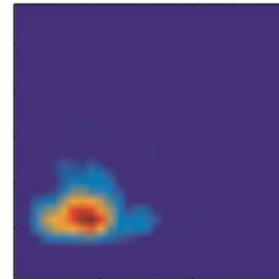
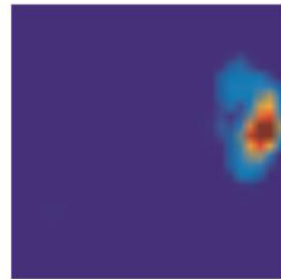
Cell 2

Cell 3

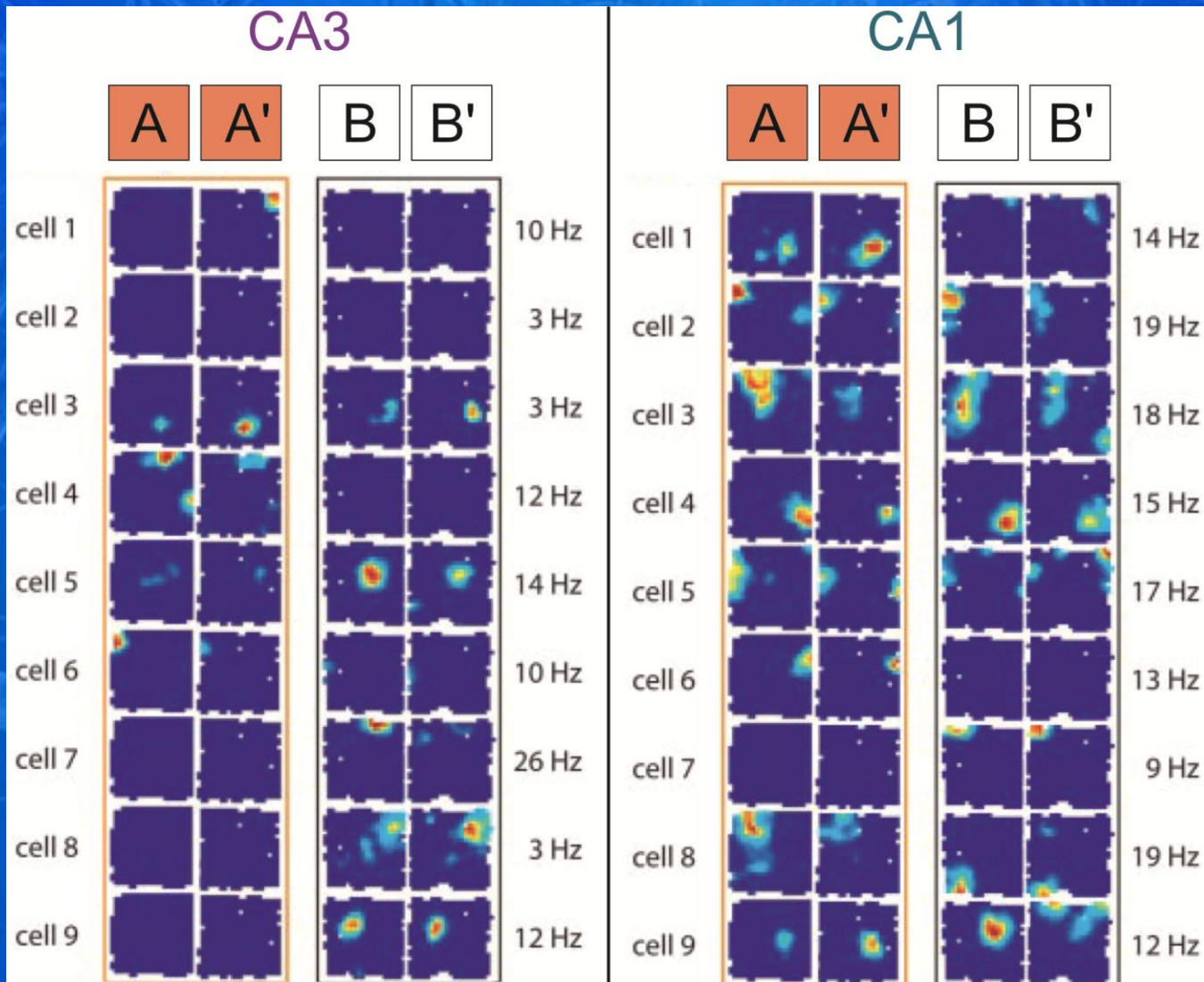
B



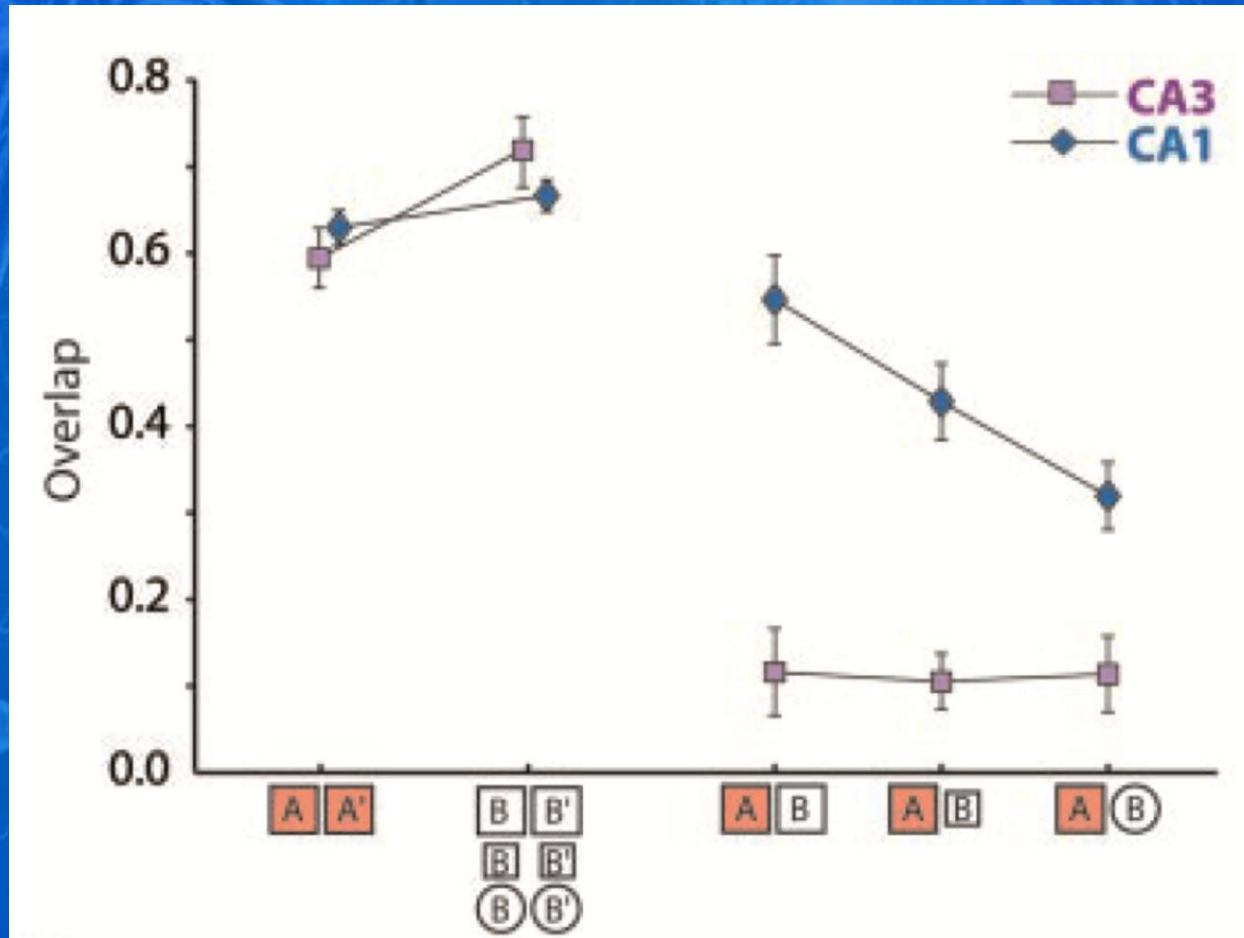
A



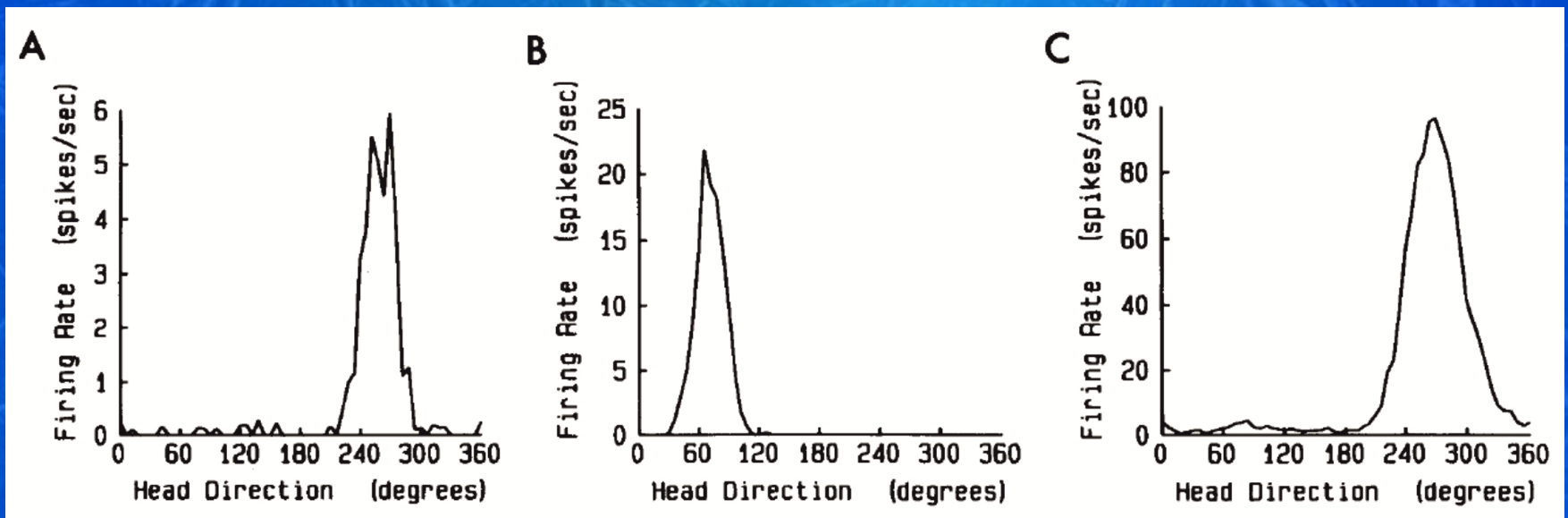
Neurony místa- přemapování v CA1 vs. CA3



Neurony místa- přemapování v CA1 vs. CA3

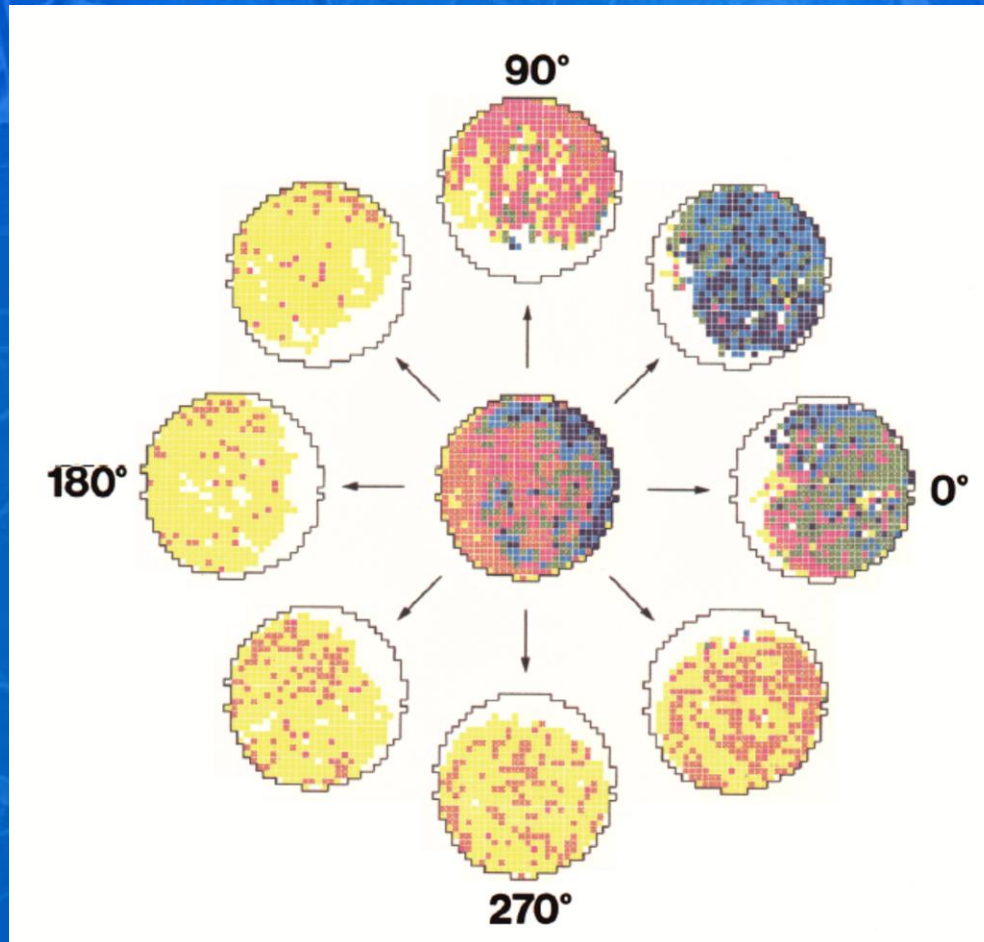


Neurony směru hlavy



Taube et al., 1990

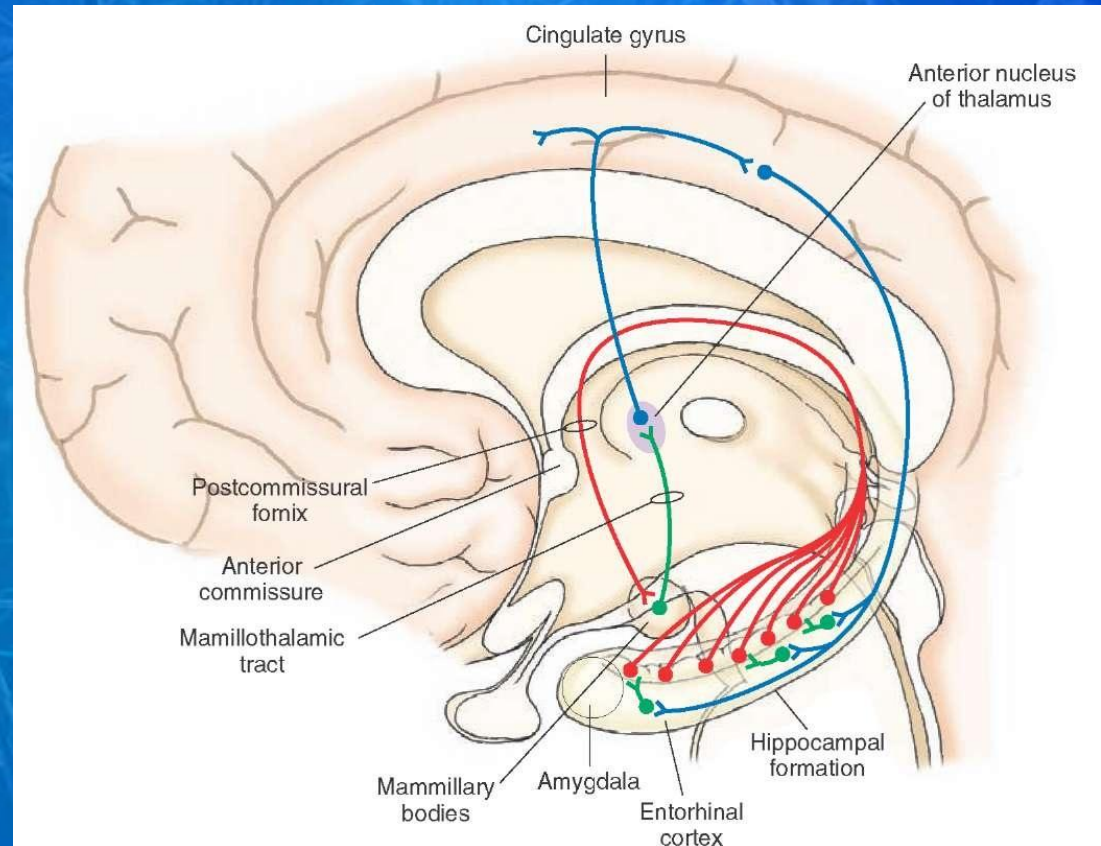
Neurony směru hlavy



Taube et al., 1990

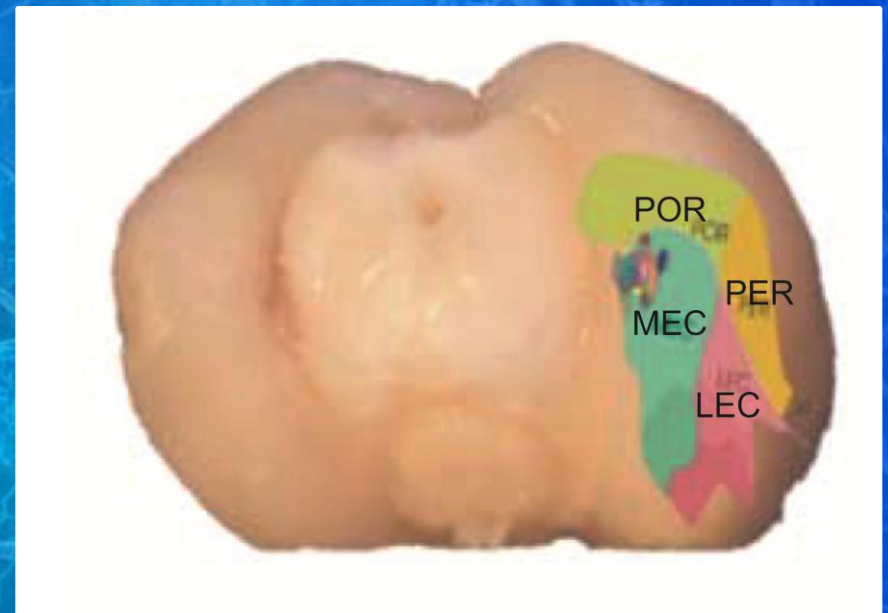
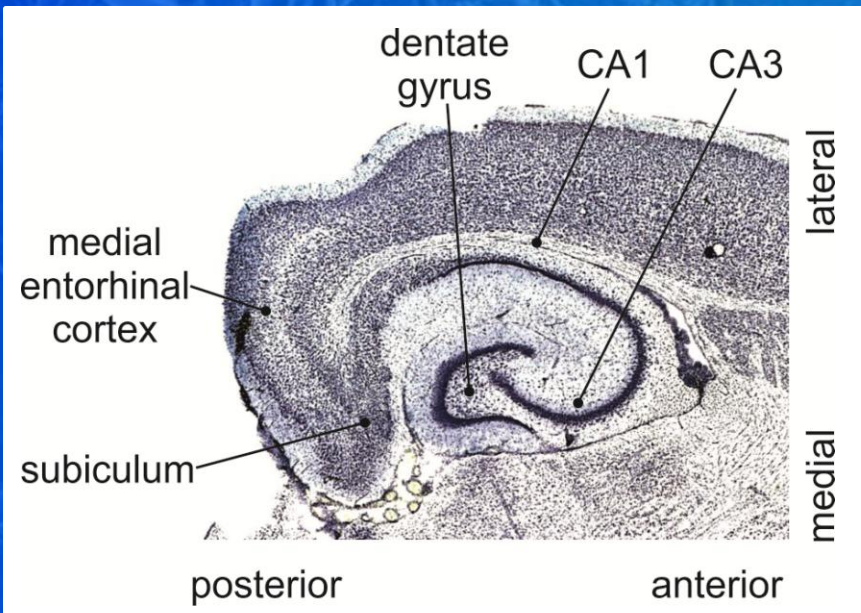
Neurony směru hlavy - anatomie

subiculum, mammillary bodies, anterior thalamus, entorhinal cortex



Papez circuit:
subiculum, mammillary bodies, anterior thalamus, cingulate cortex,
entorhinal cortex

Mřížkové neurony – medialní entorhinální kůra

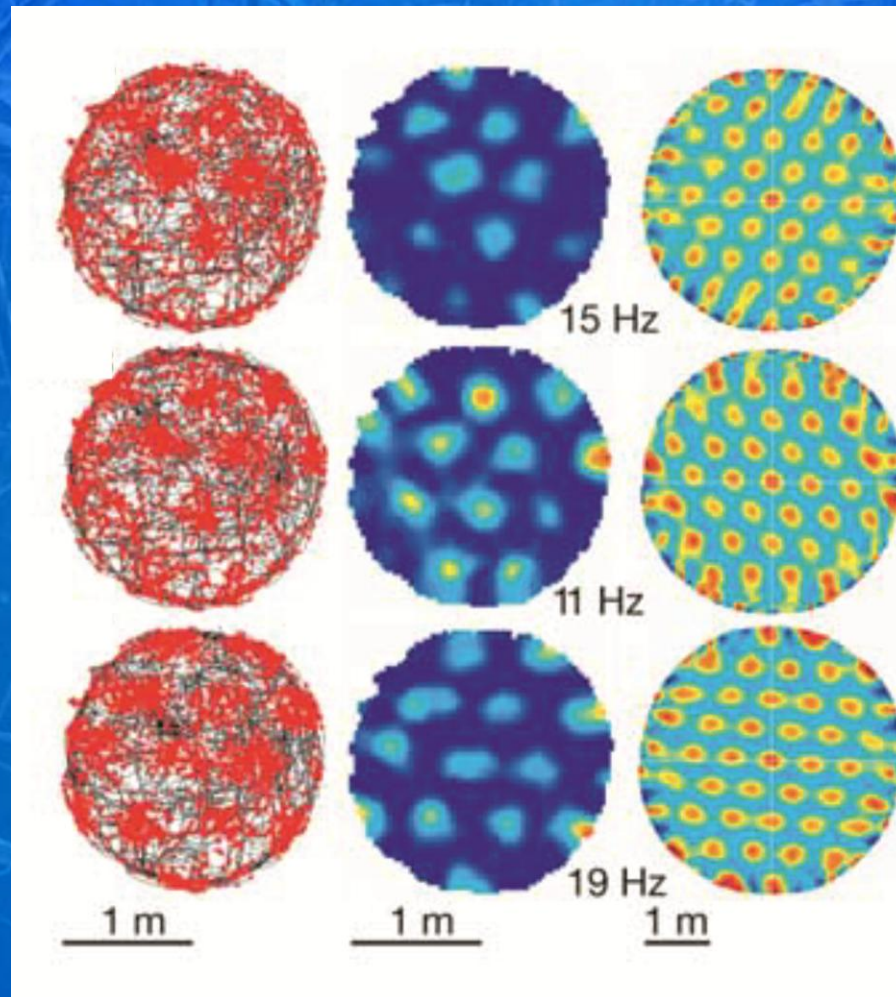


Mřížkové neurony

Cell 1

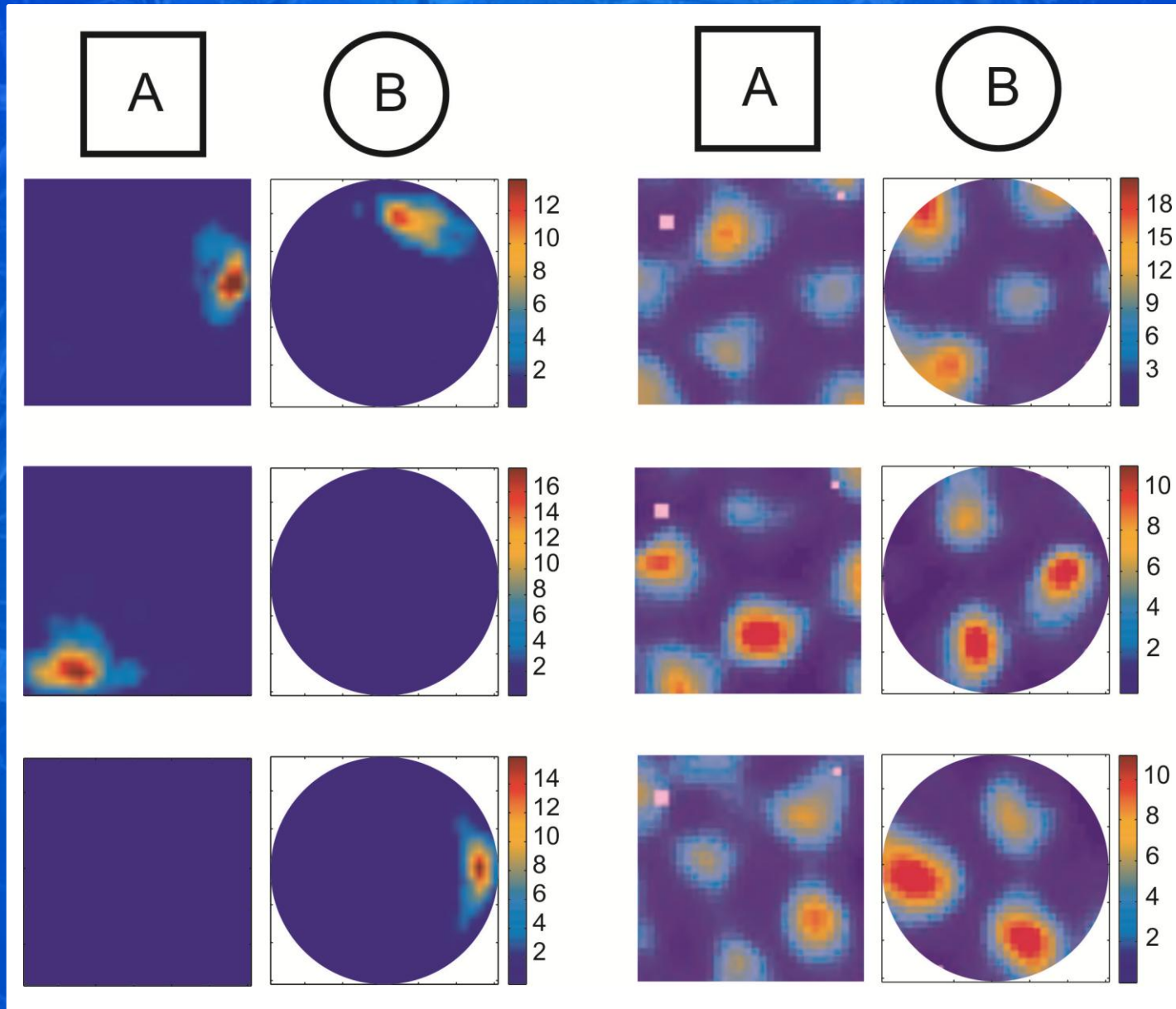
Cell 2

Cell 3

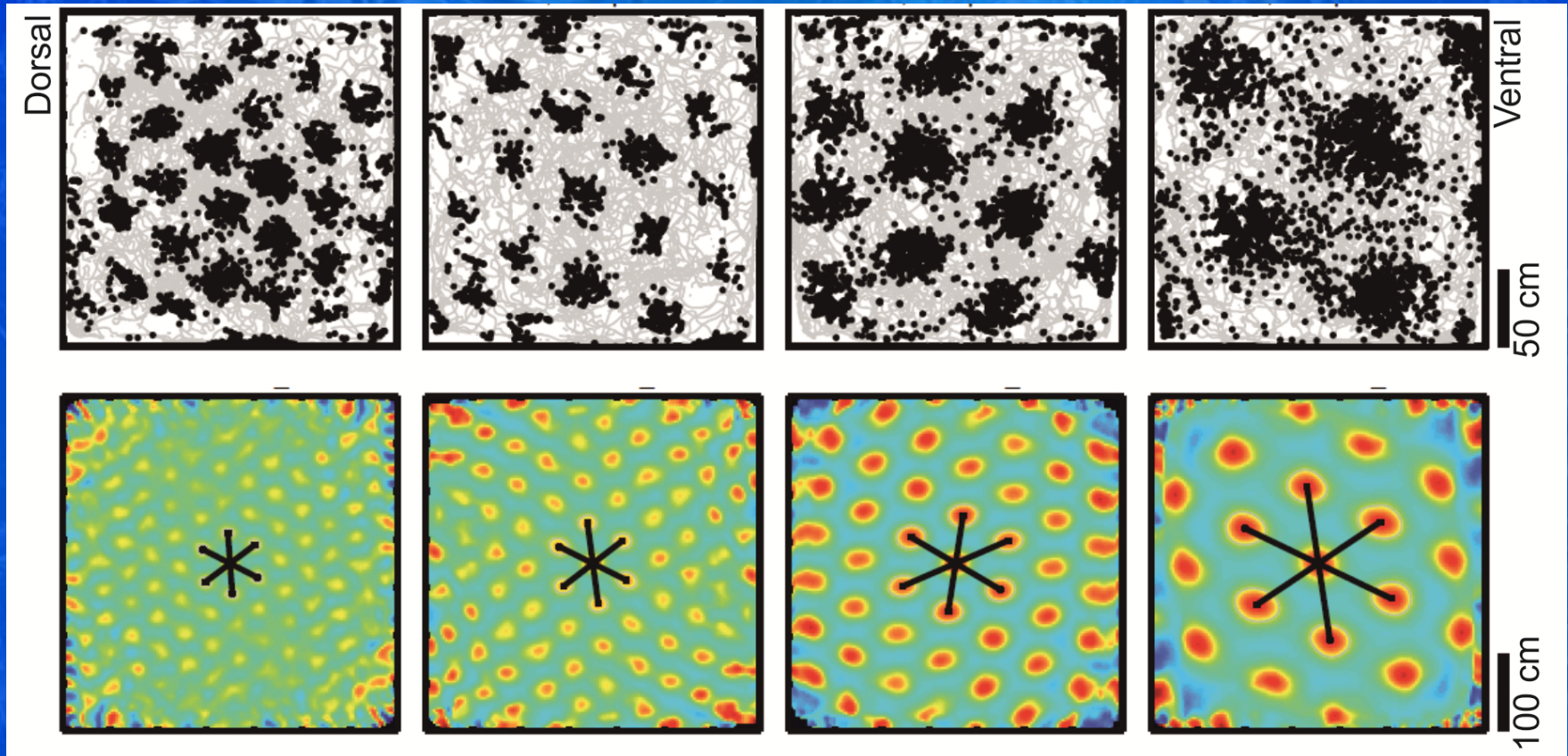


Hafting et al., 2005

Mřížkové neurony - přemapování

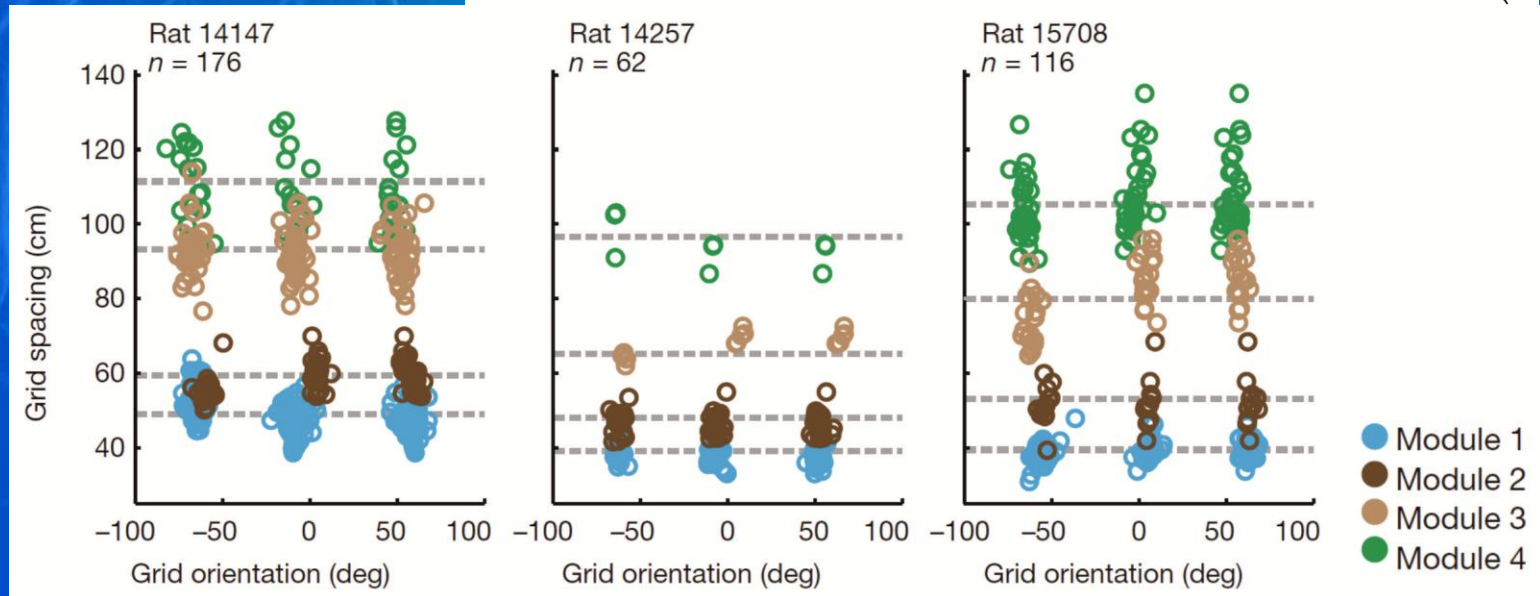
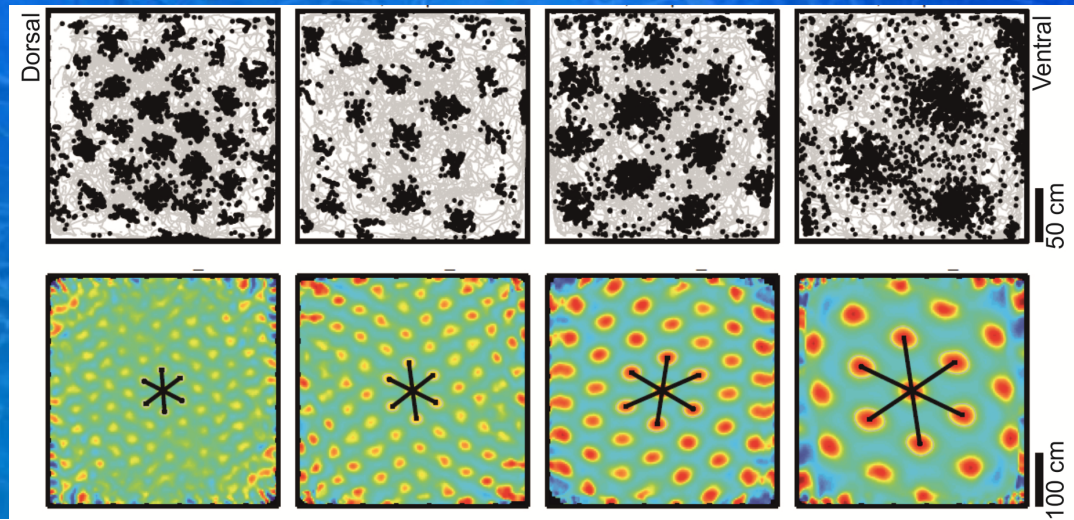


Mřížkové neurony mají rozdílnou prostorovou škálu



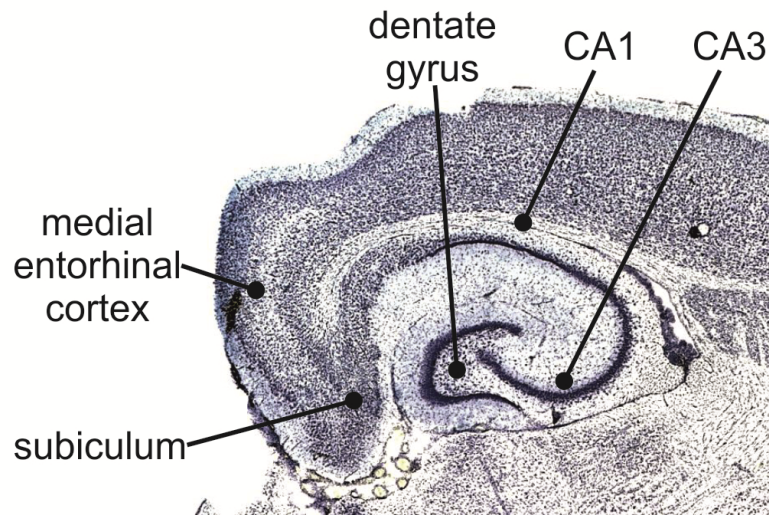
Stensola et al., 2012

Mřížkové neurony – modulární organizace

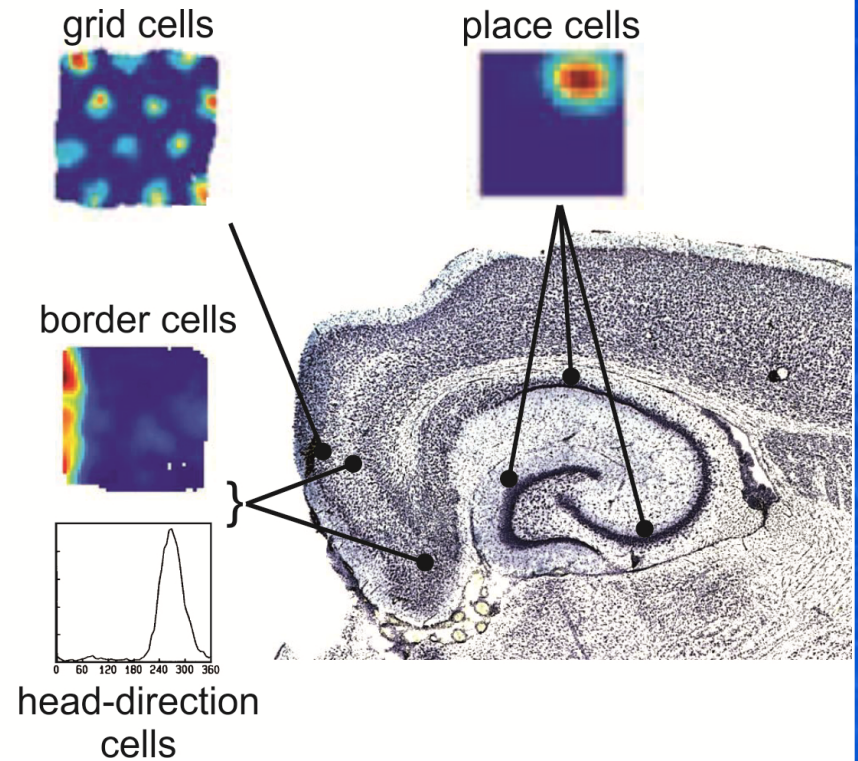


Anatomie navigačného systému

A



B



Mechanismy učení

Hebbova synapse

Dlouhodobá potenciace (LTP)

NMDA receptory a indukce LTP

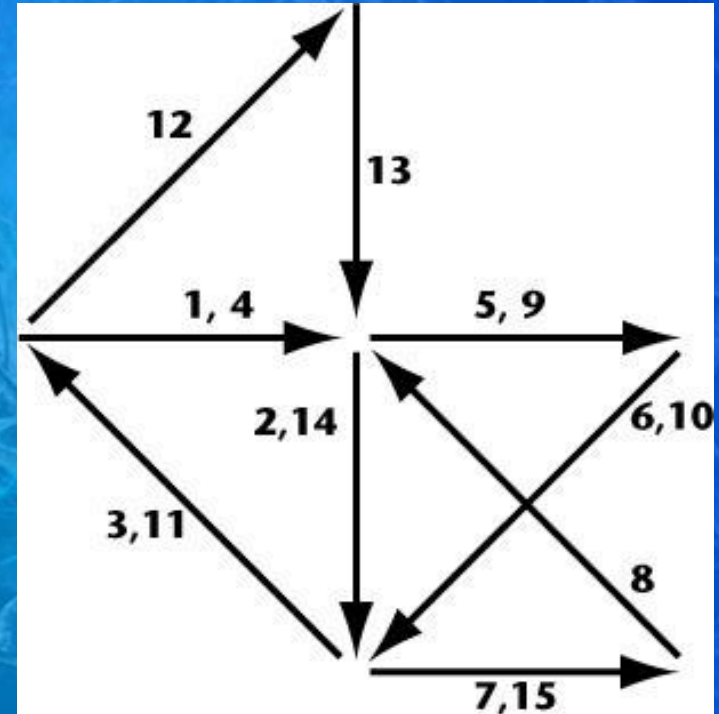
*Proteinkináza M zeta (PKM zeta) a udržování (maintenance)
LTP*

Donald Hebb a neuronové ansámbly (cell assemblies)

Neuronový ansámbl

Skupina neuronů vytvářející neuronový obvod, ve kterém může po krátký čas probíhat reverbuující aktivita.

“constitutes the simplest instance of a representative process (image or idea)”.



Donald Hebb
The Organization of Behavior, 1949

Hebbovo pravidlo učení

Nové neuronové ansámby se vatvářejí na základě zkušeností živočicha.

Hebbovo pravidlo:

Jestliže axon neuronu A může excitovat neuron B a opakovaně nebo vytrvale se podílí na aktivaci neuronu B, nastane nějaká anatomická nebo metabolická změna v jednom nebo obou neuronech, která vede k tomu, že se zvýší účinek buňky A při aktivaci buňky B.

Hebb, 1949

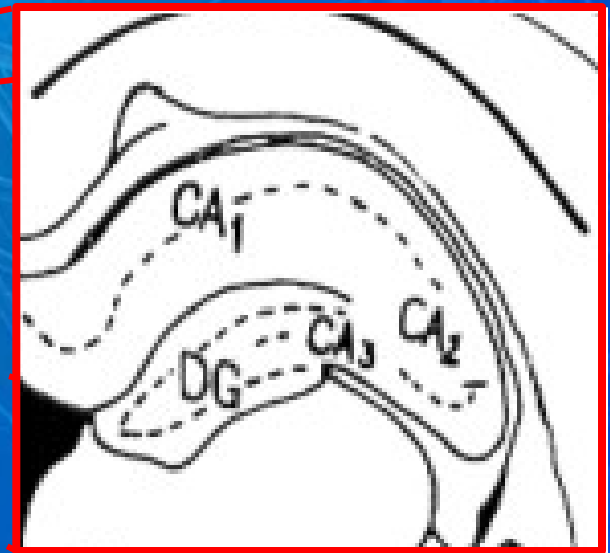
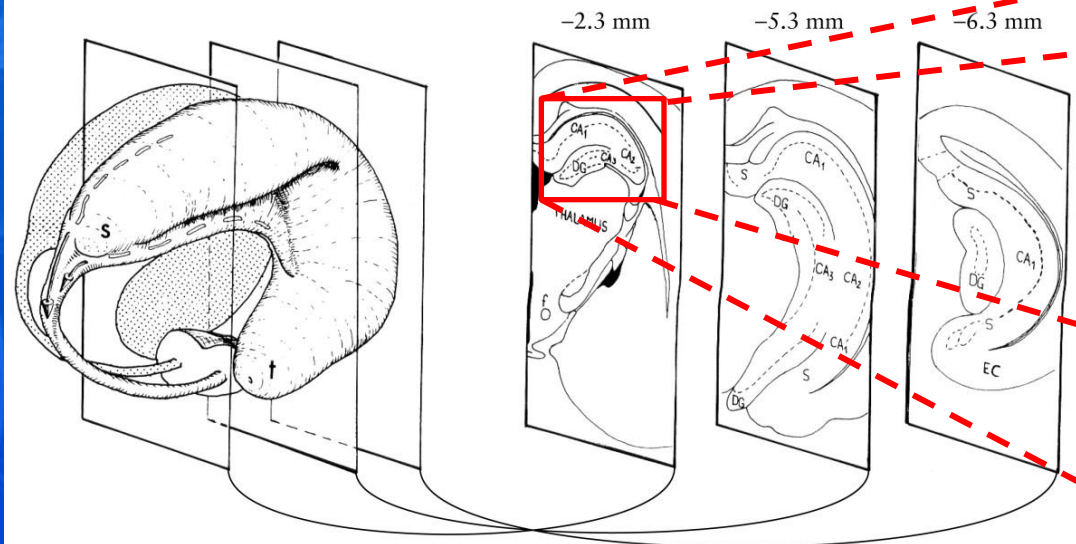
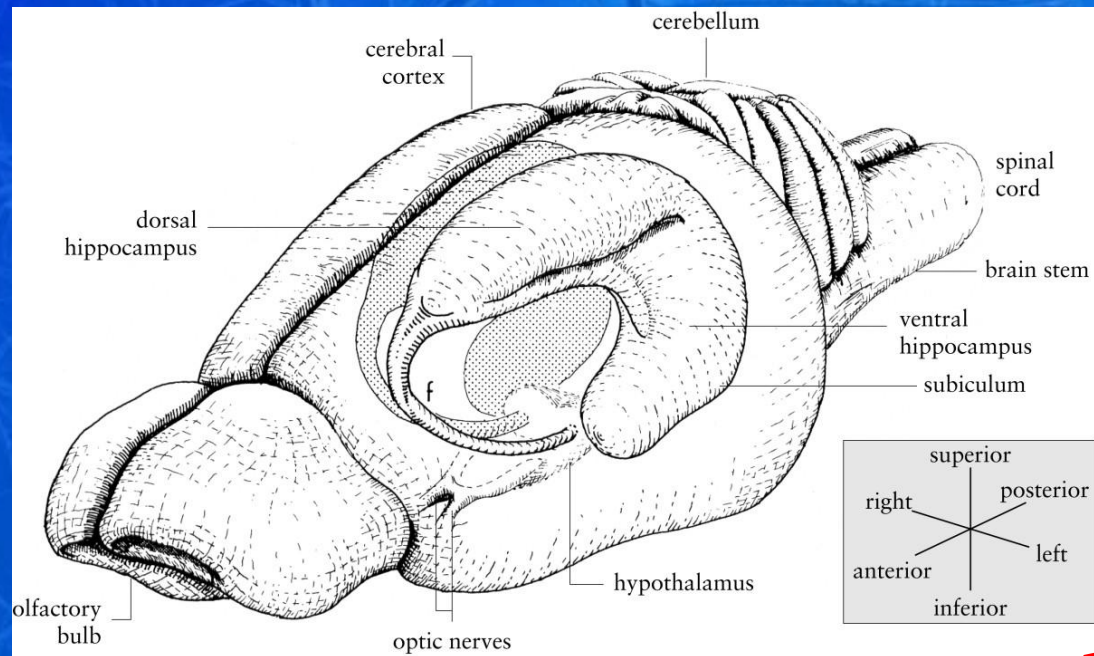
Hebbovo pravidlo učení

"When an axon of cell A is near enough to excite a cell B and repeatedly or persistently takes part in firing it, some growth process or metabolic change takes place in one or both cells such that A's efficiency, as one of the cells firing B, is increased."

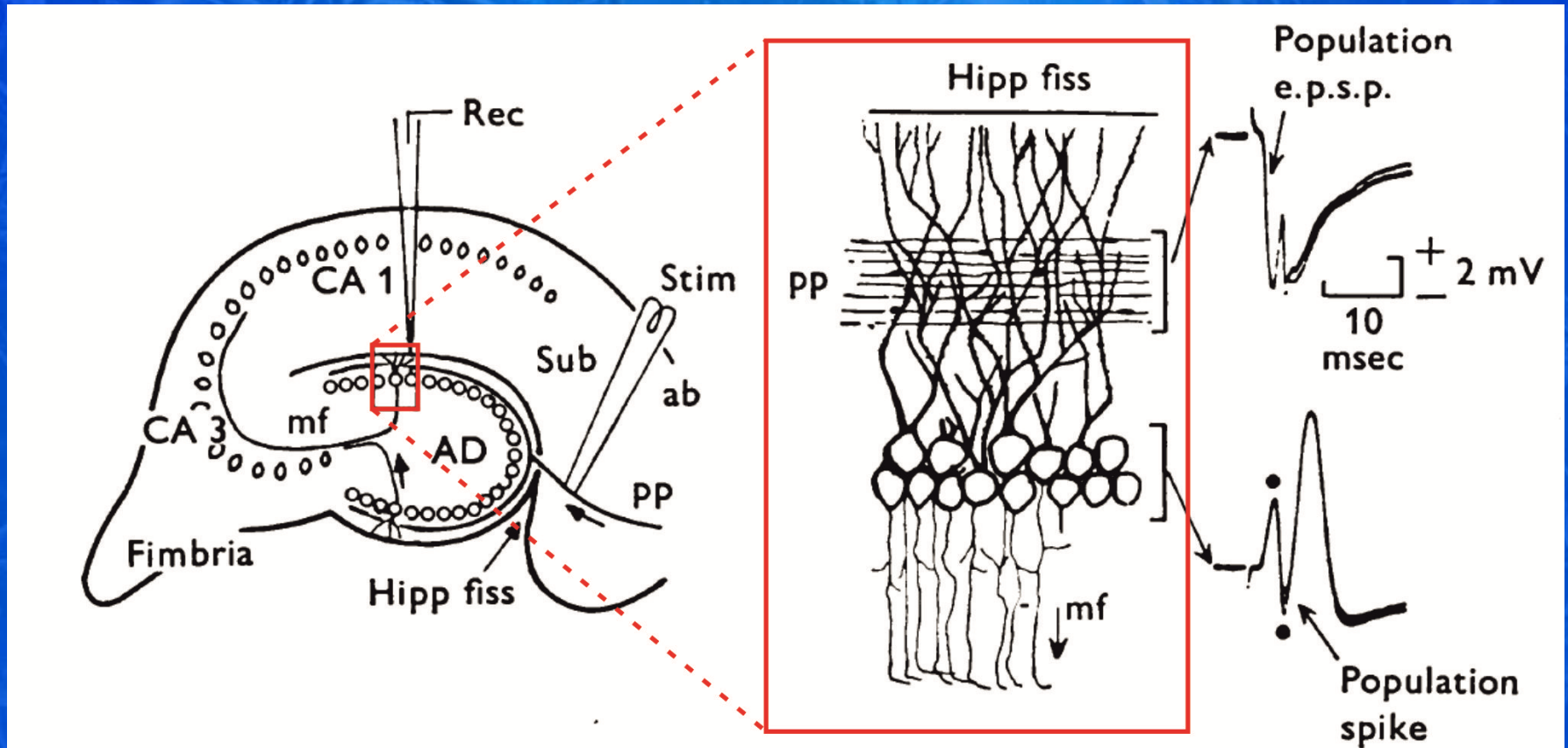
"Neurons that fire together wire together."

Hebb, 1949

Hipokampus potkana

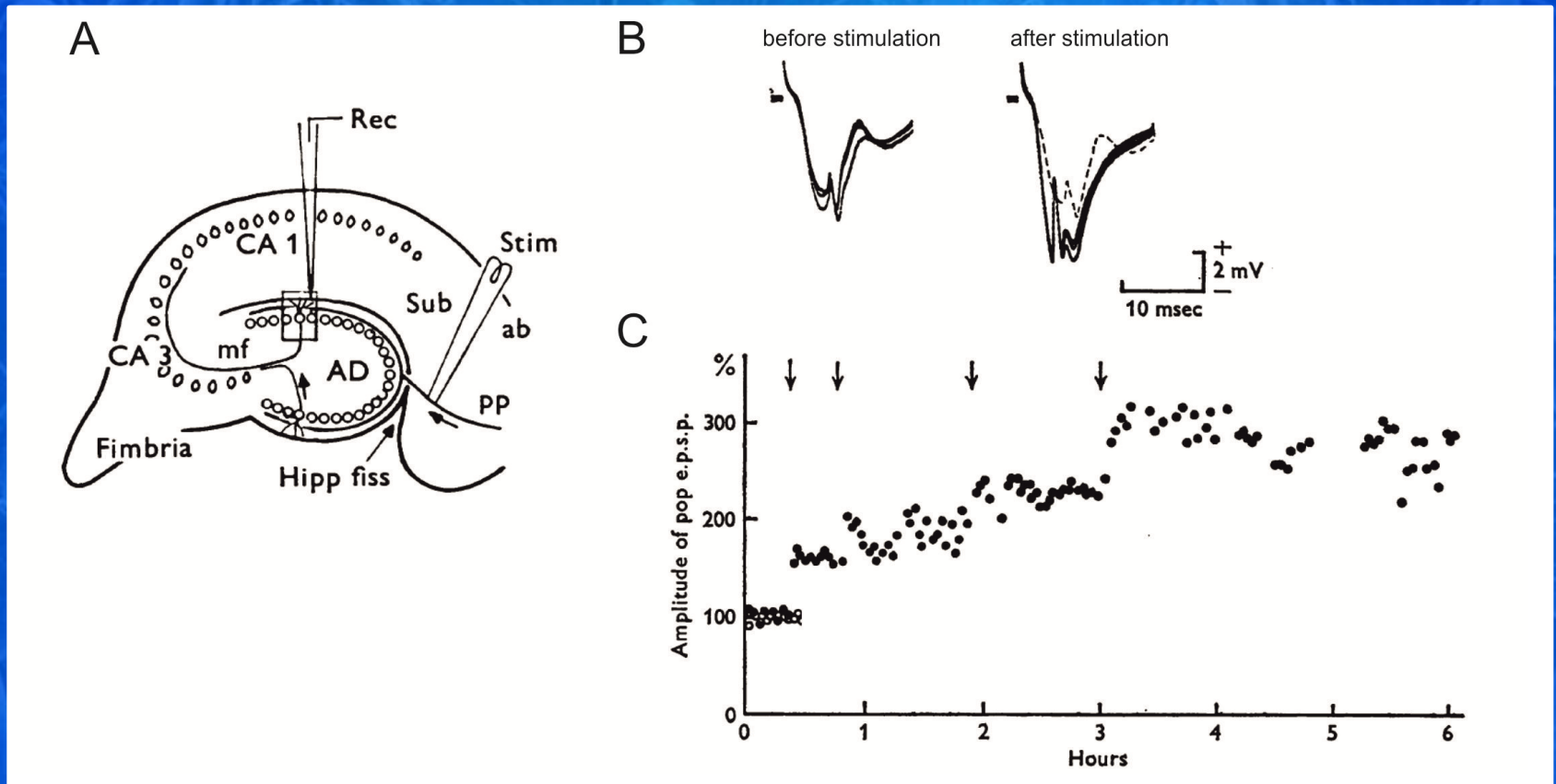


Dlouhodobá potenciace long-term potentiation (LTP)



Bliss and Lømo, 1973

Dlouhodobá potenciace



Bliss and Lømo, 1973

Dlouhodobá potenciace

Mechanismus indukce LTP

- NMDA glutamátový receptor

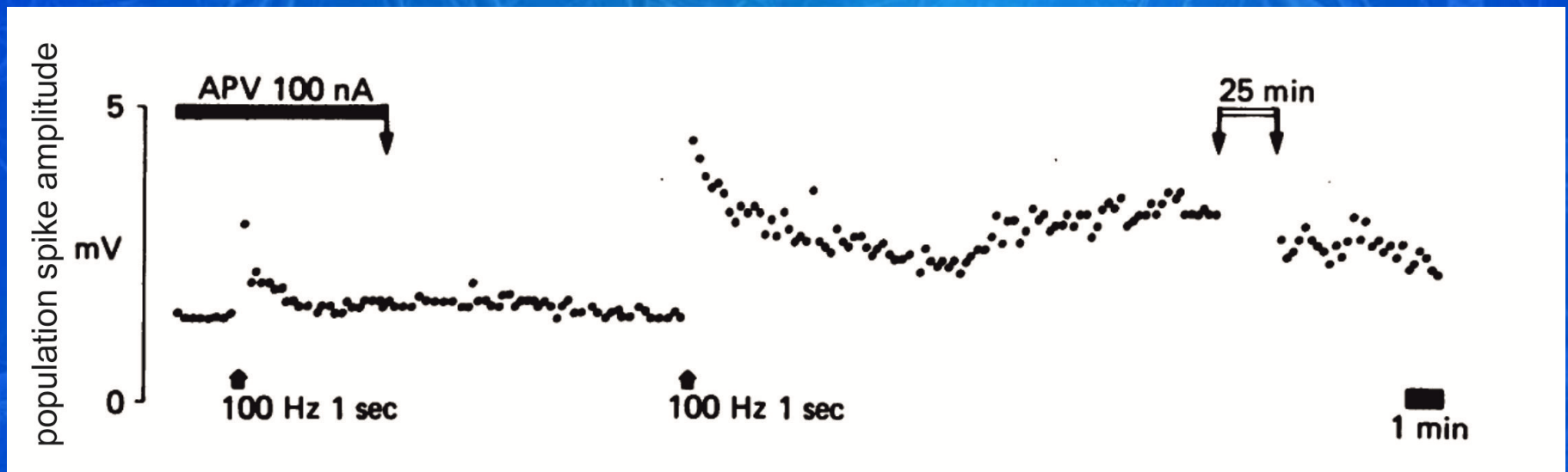
Mechanismus udržování LTP (maintenance)

- Proteinkináza M zeta



Indukce dlouhodobé potenciace
a
NMDA glutamátový receptor

NMDA glutamátový receptor je nevyhnutelný pro navození LTP v hipokampu

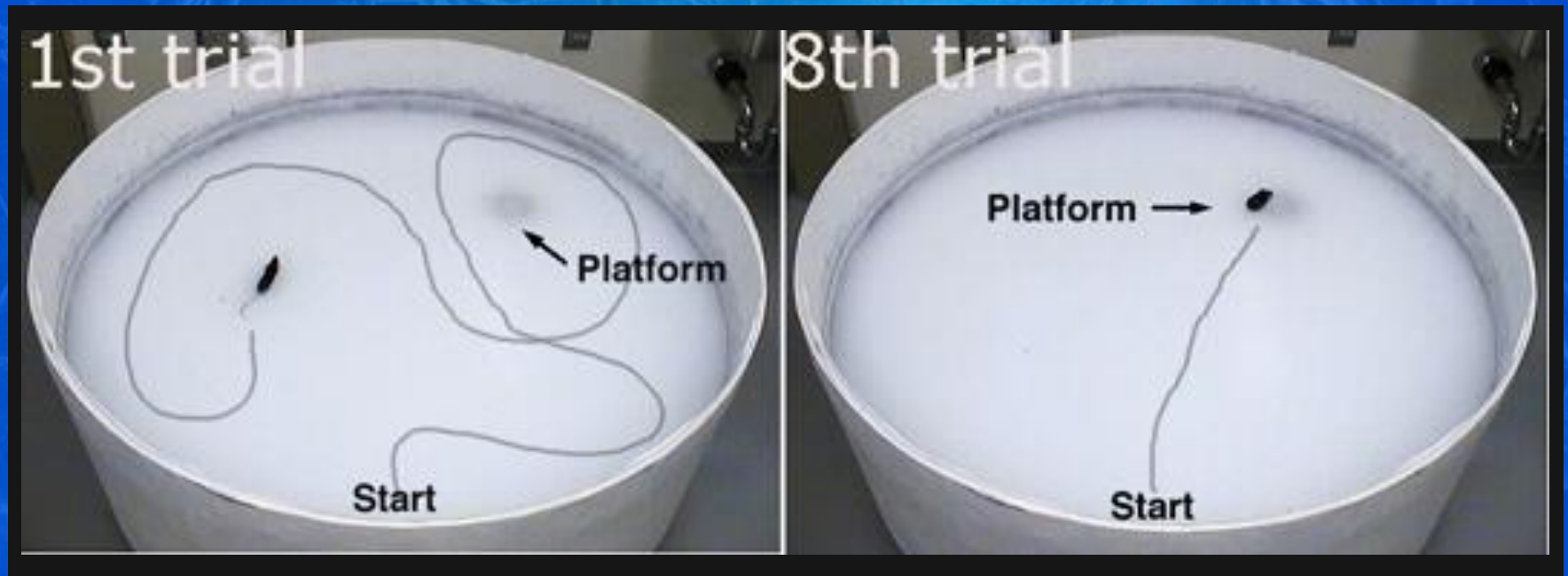


(APV – DL-2-amino-5-phosphonovalerate)

Collingridge et al., 1983

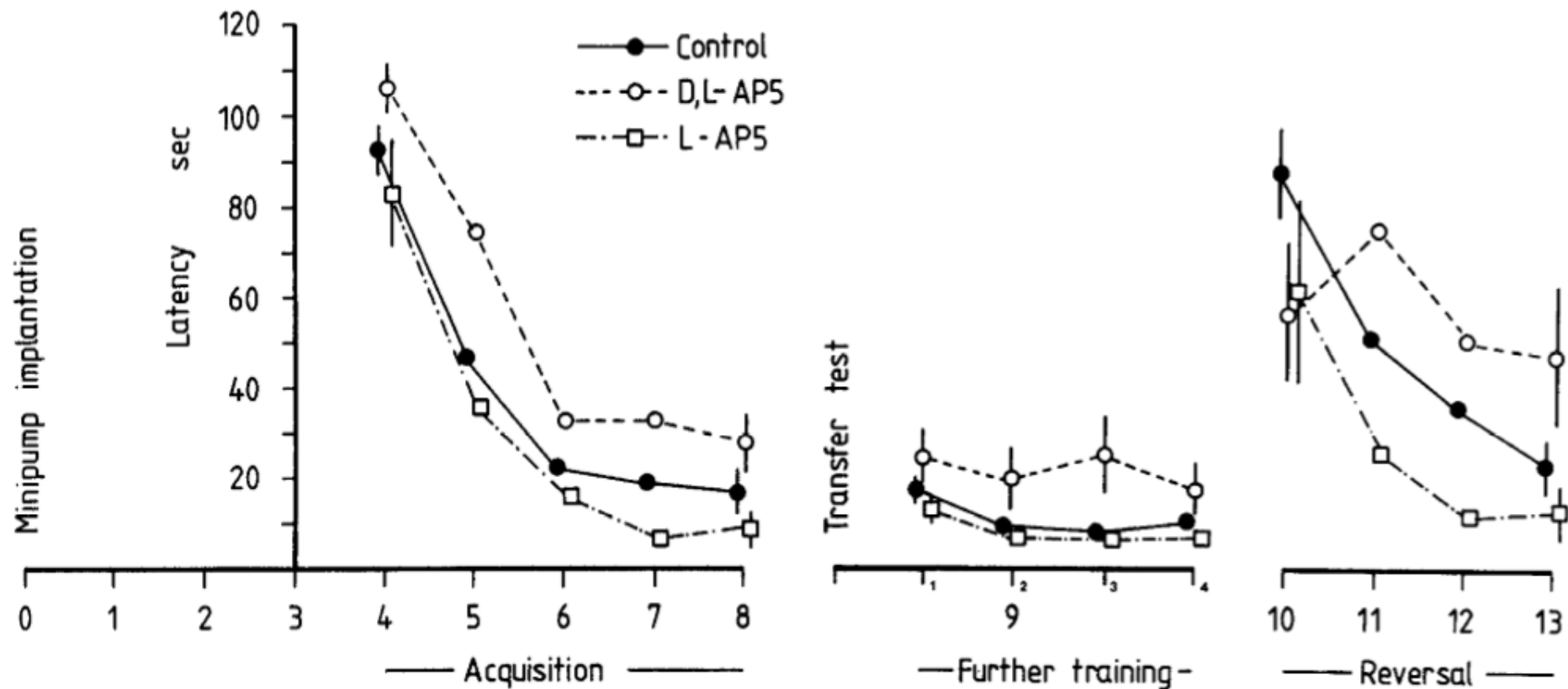
Morrisovo vodní bludiště

Morris water maze



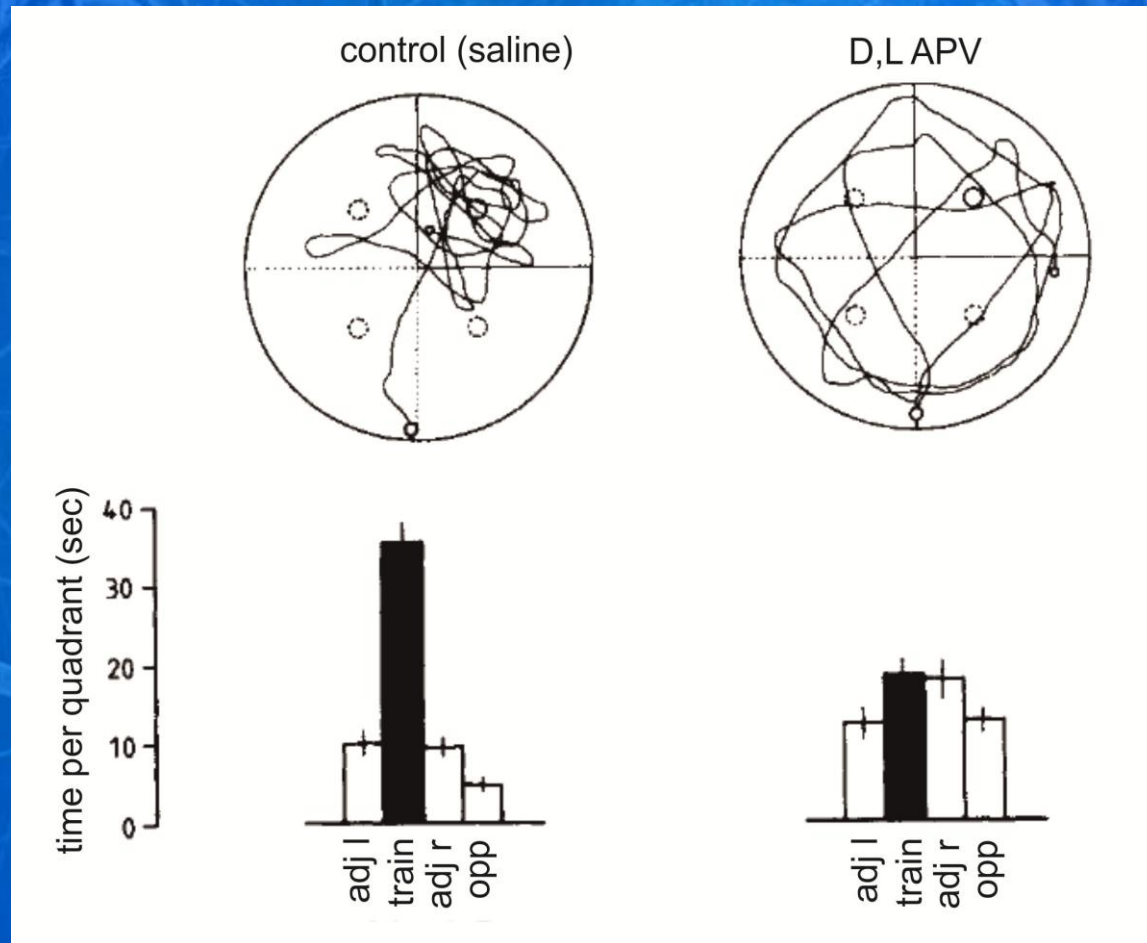
Morris, 1981

NMDA glutamátový receptor je nevyhnutelný pro prostorové učení v morrisově vodním bludišti



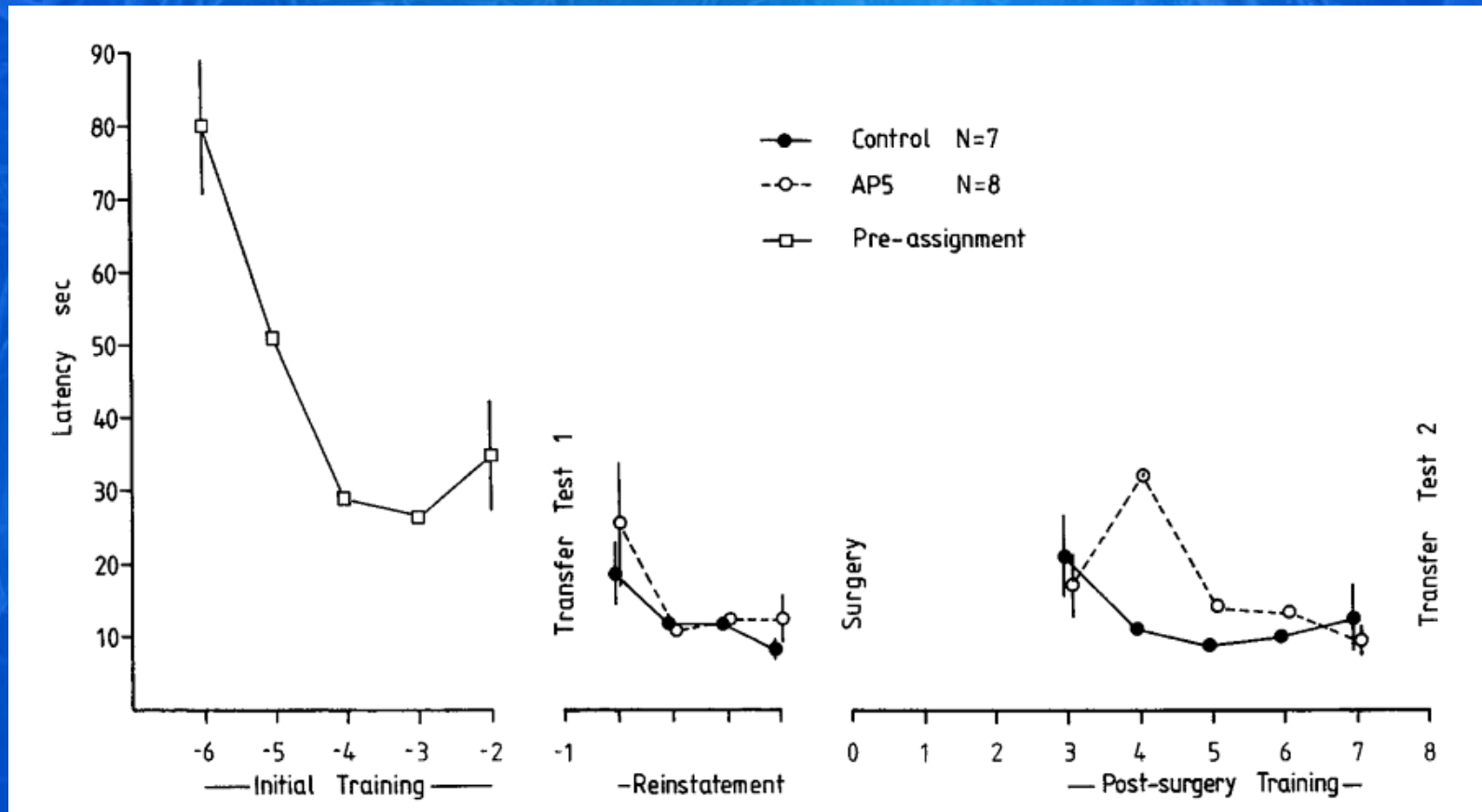
Morris, 1989

NMDA glutamátový receptor je nevyhnutelný pro prostorové učení v morrisově vodním bludišti



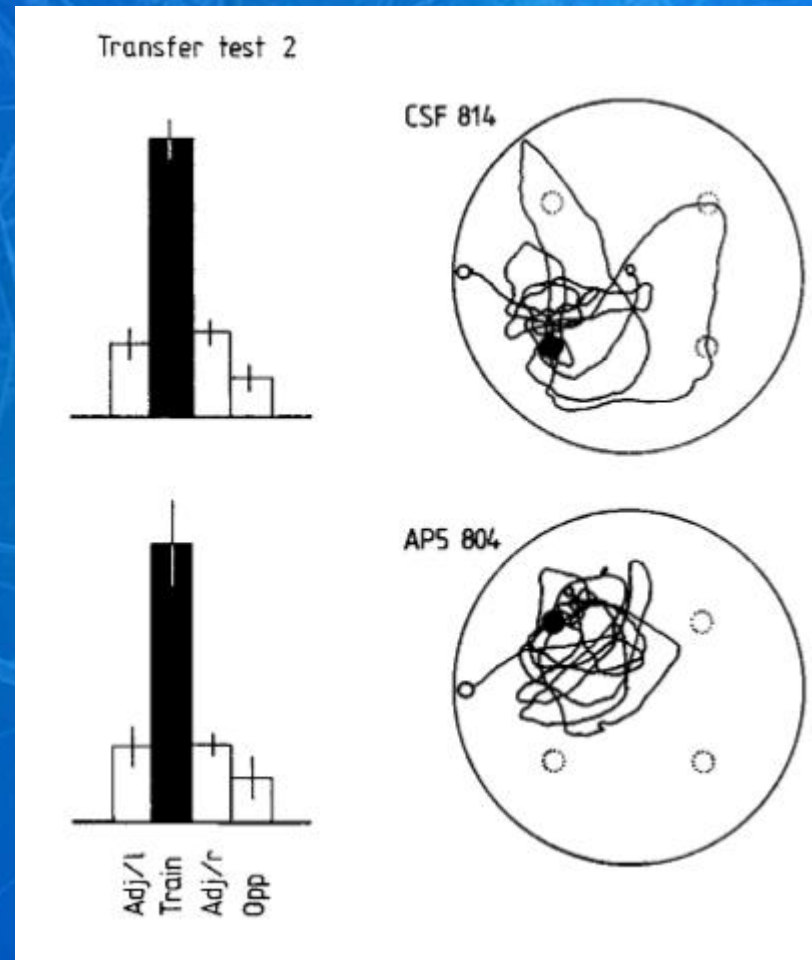
Morris, 1989

NMDA glutamátový receptor není nevyhnutelný pro vybavení prostorové paměti v morrisově vodním bludišti

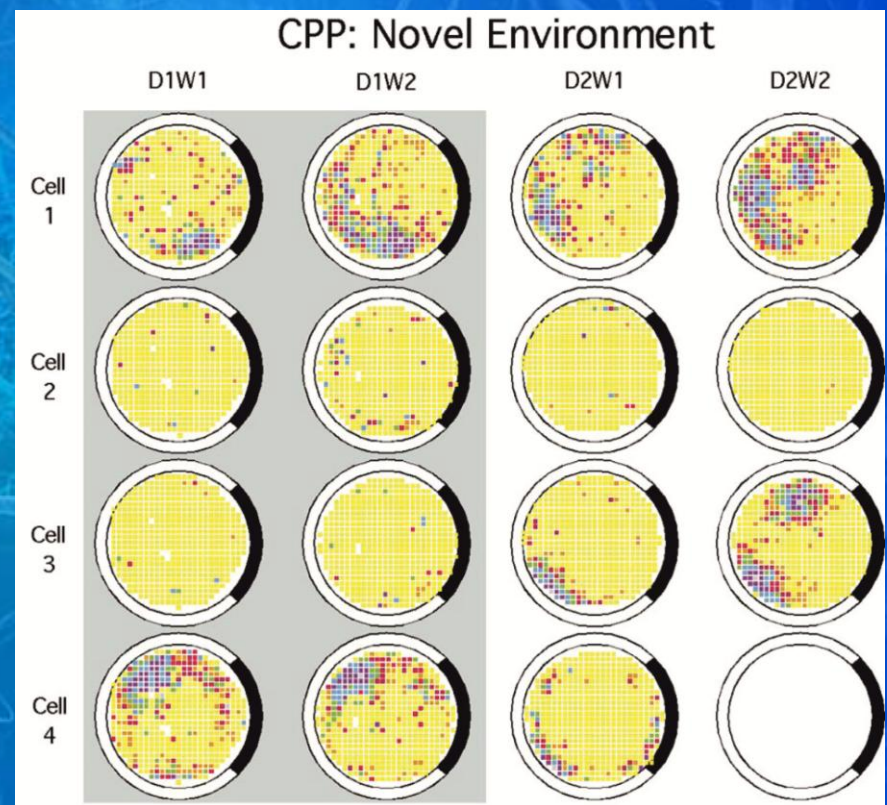
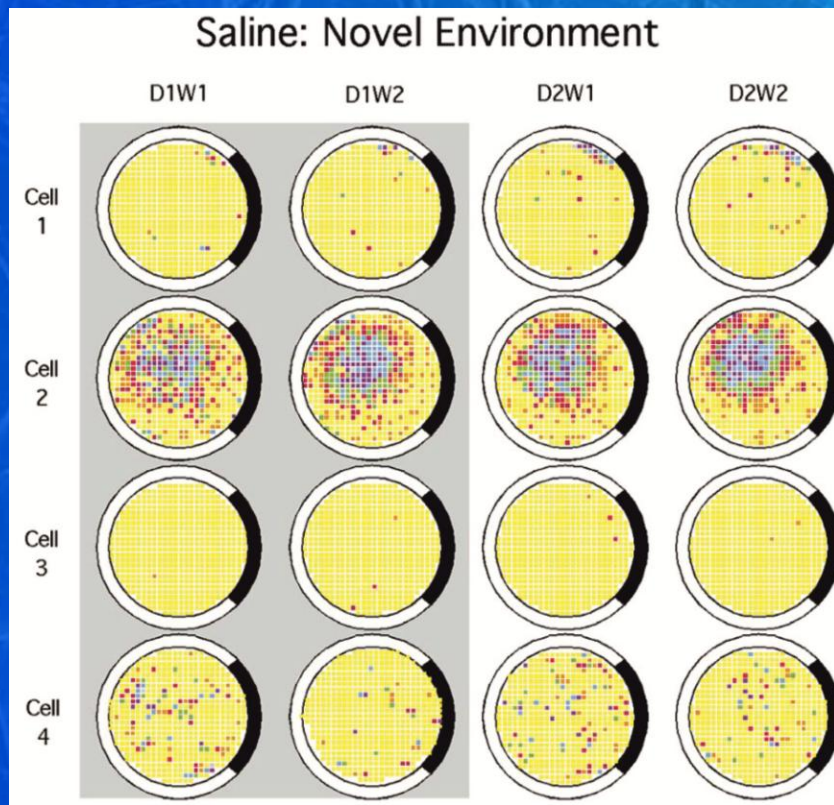


Morris, 1989

NMDA glutamátový receptor není nevyhnutelný pro vybavení prostorové paměti v morrisově vodním bludišti

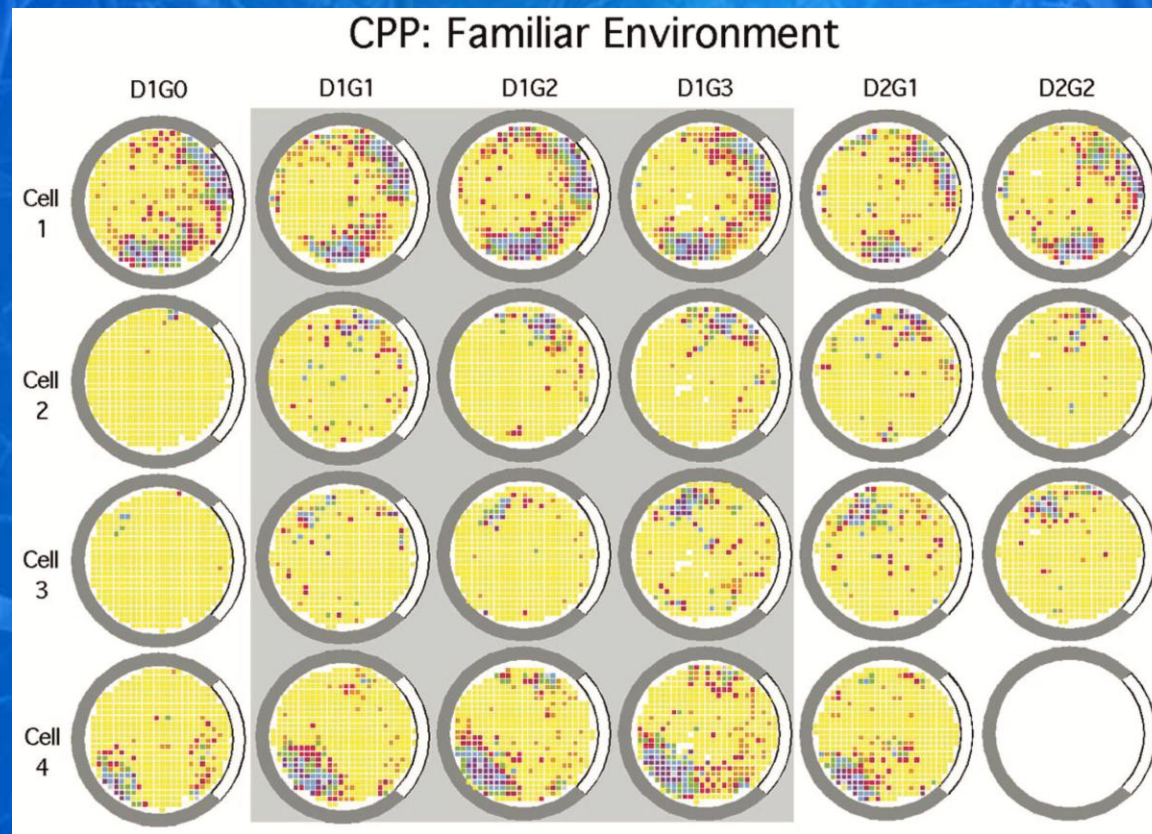


NMDA glutamátový receptor je nevyhnutelný pro vytvoření stabilní prostorové reprezentace v hipokampu



Kentros et al., 1998

NMDA glutamátový receptor je nevyhnutelný pro vytvoření stabilní prostorové reprezentace v hipokampu

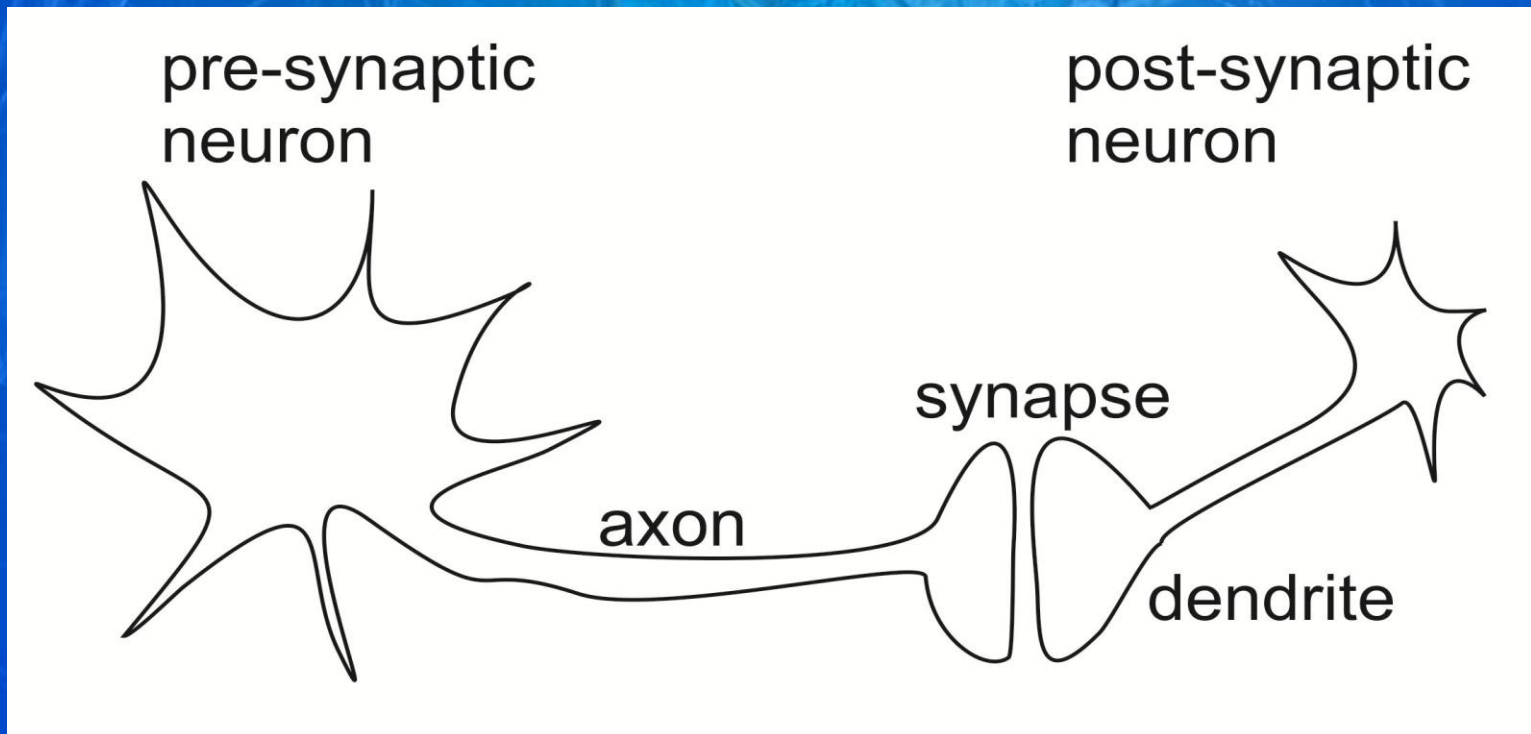


Kentros et al., 1998

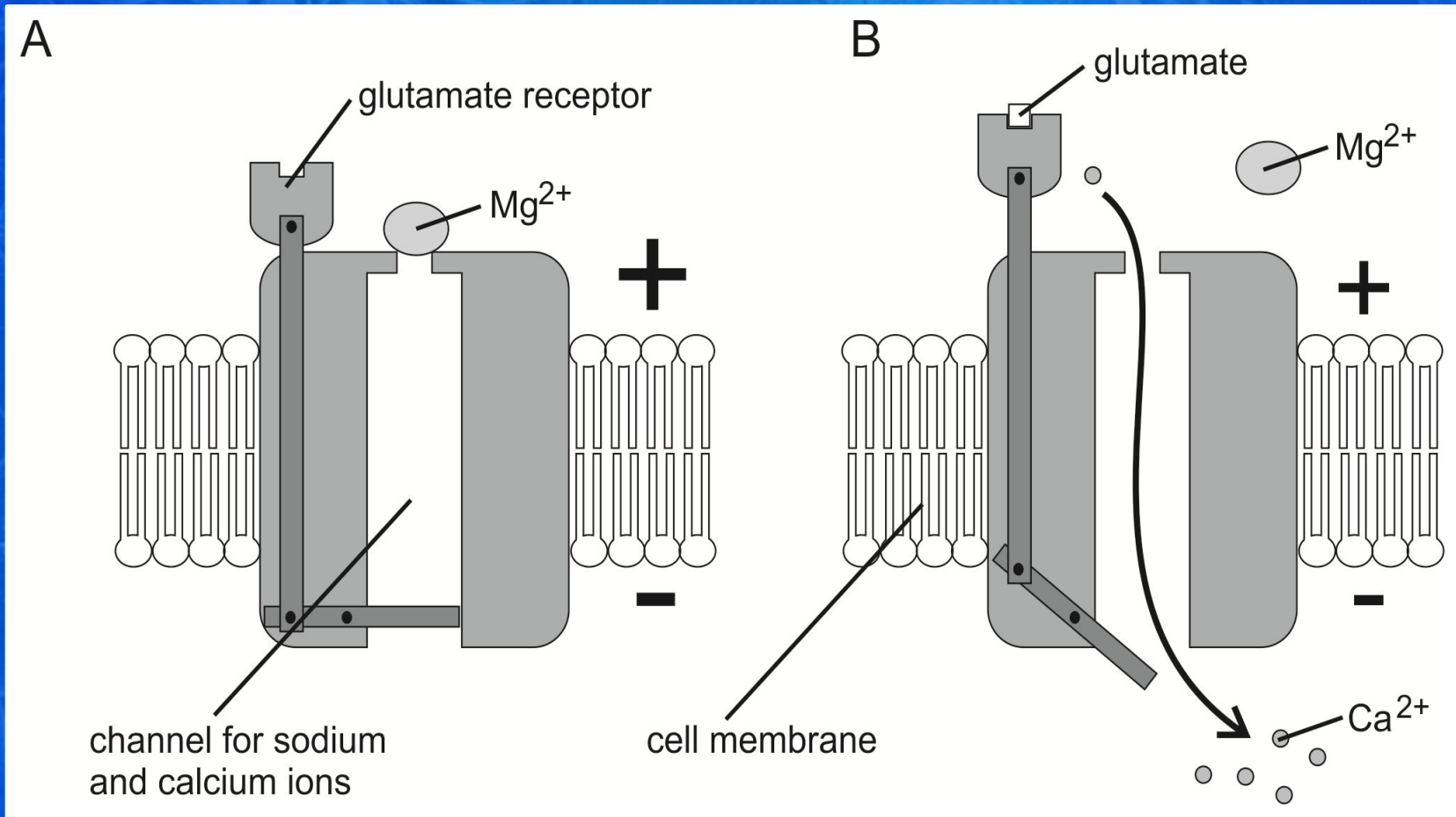
Detekce koincidence v aktivitě dvou neuronů

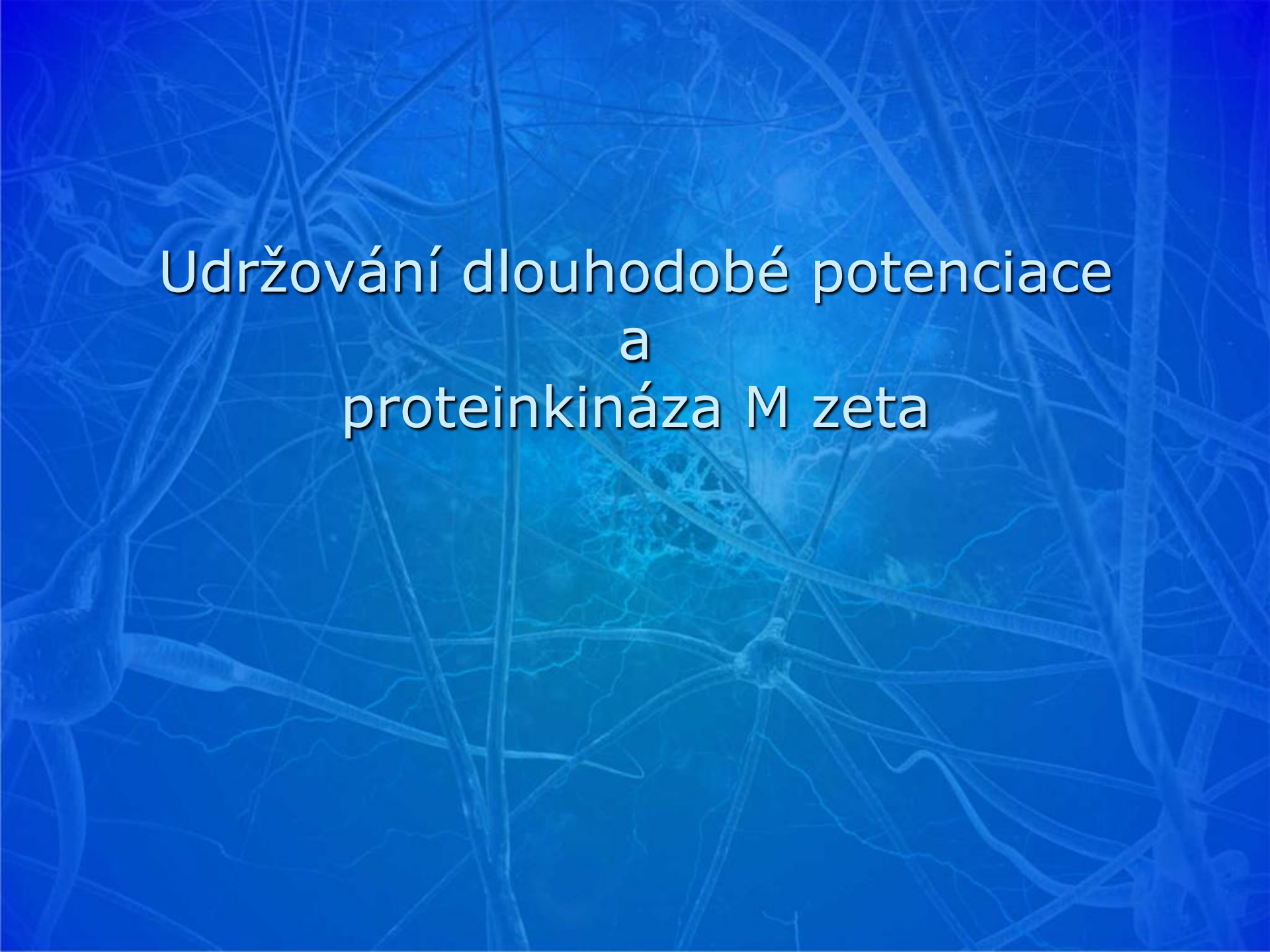
Hebbovo pravidlo: Posílení synaptického spojení mezi neurony, které jsou spolu aktivní.

Klasické podmiňování (Pavlov) Vznik asociace mezirepresentací podmíněného (zvonek) a nepodmíněného (potrava) stimulu.



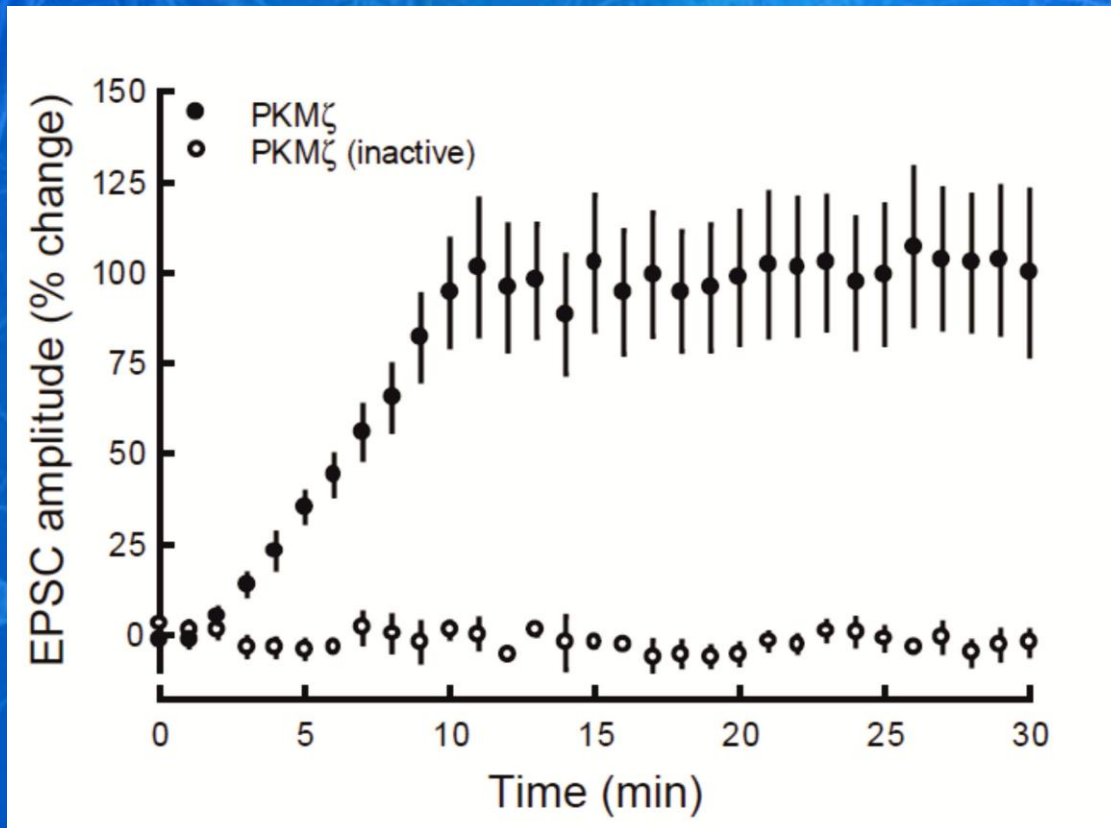
NMDA glutamátový receptor jako detektor koincidence





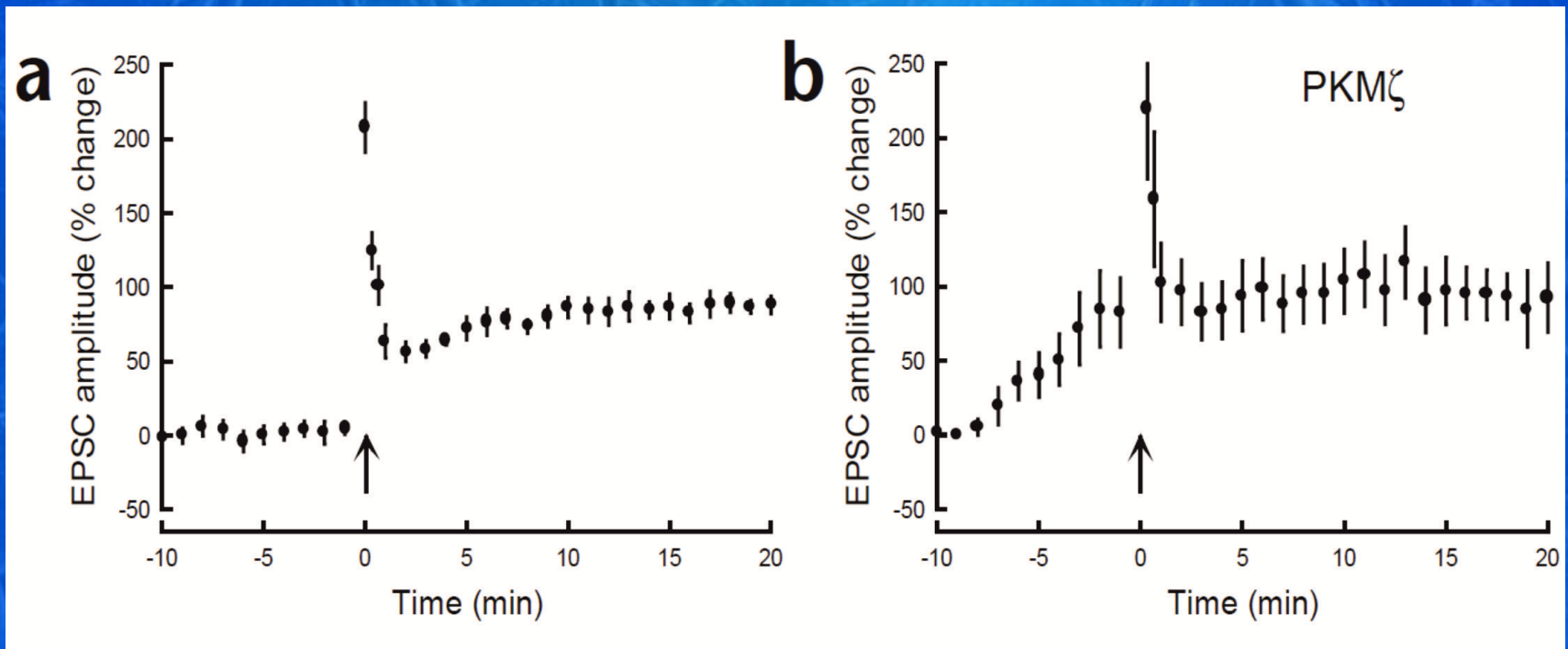
Udržování dlouhodobé potenciace
a
proteinkináza M zeta

PKMzeta navozuje LTP

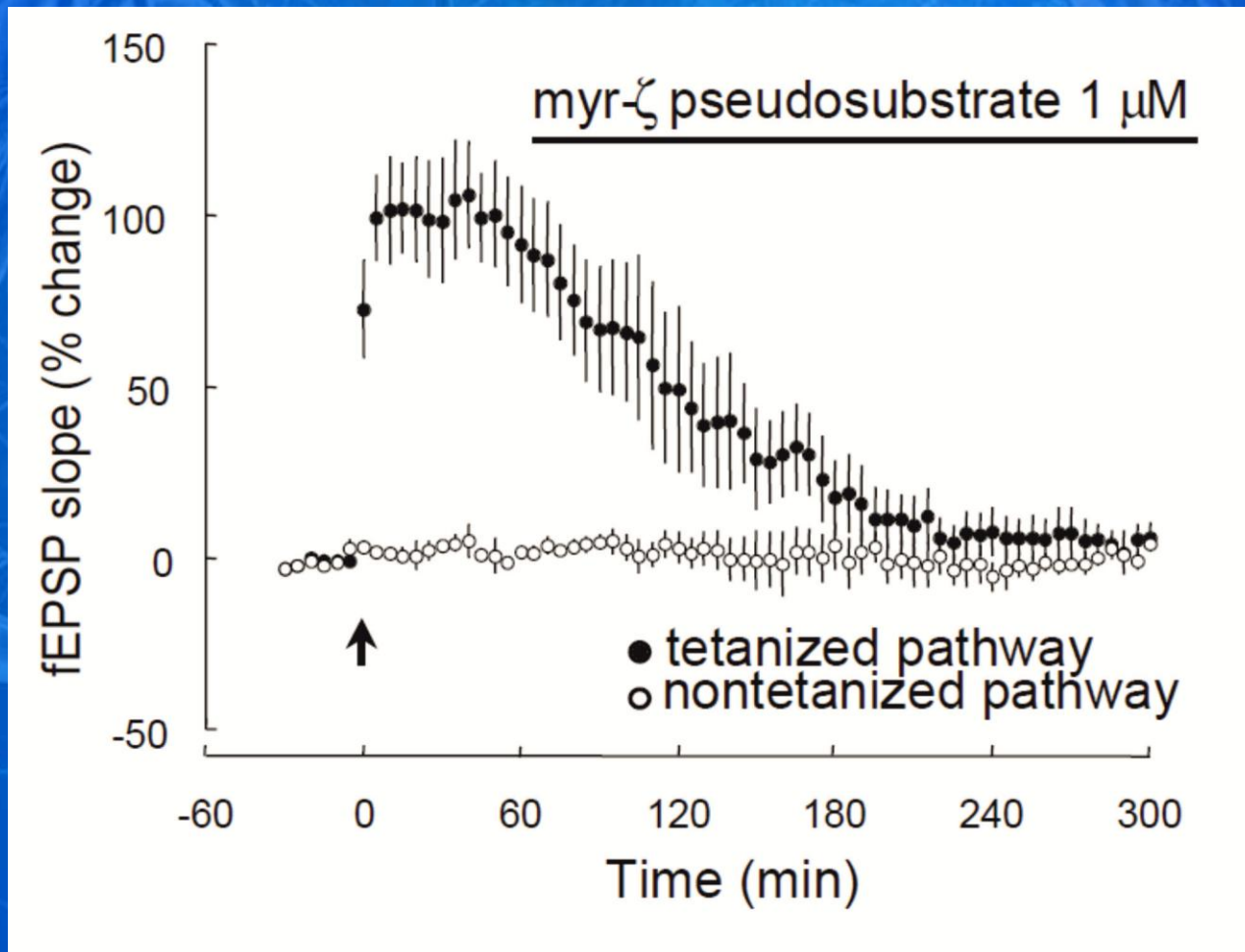


Ling et al., 2002

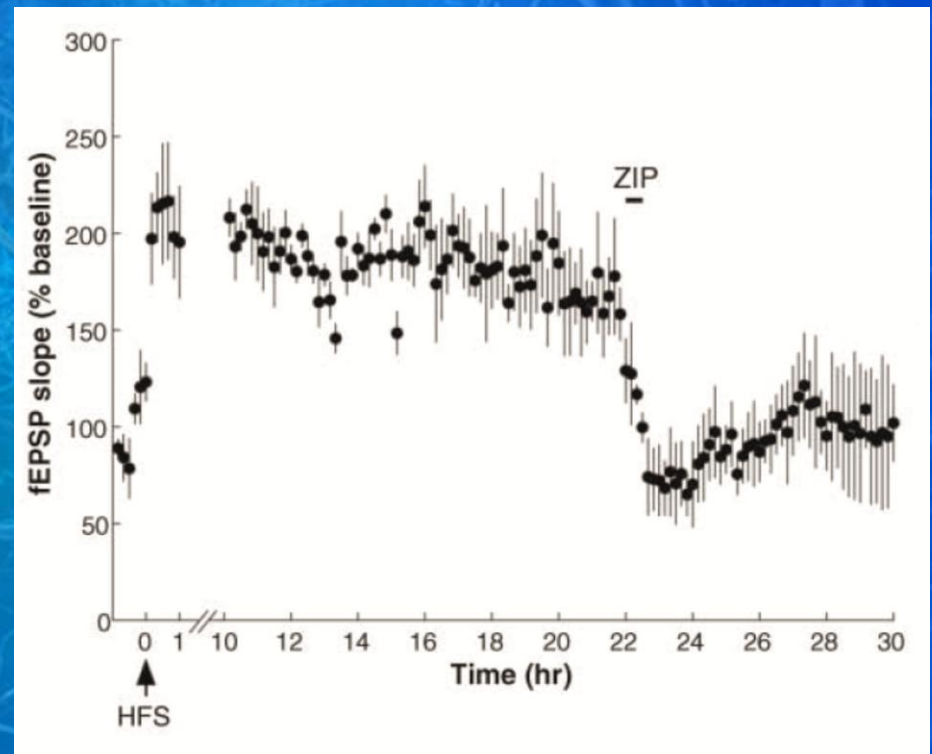
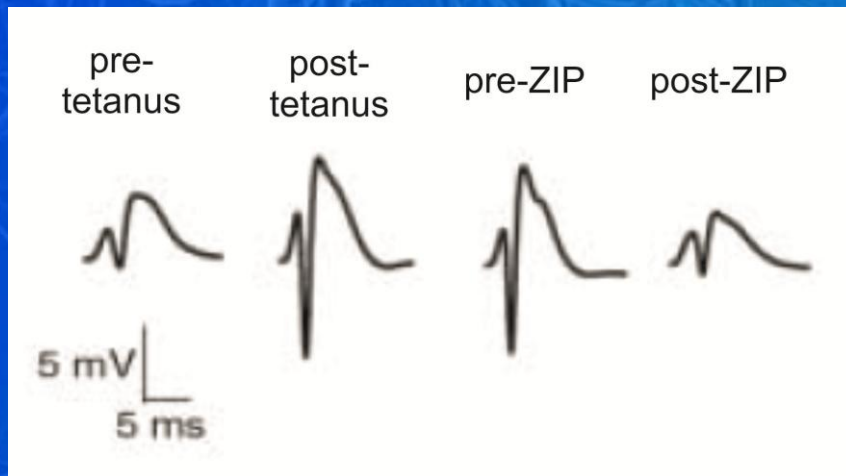
Potenciace pomocí PKMzeta znemožňuje navození LTP tetanickou stimulací



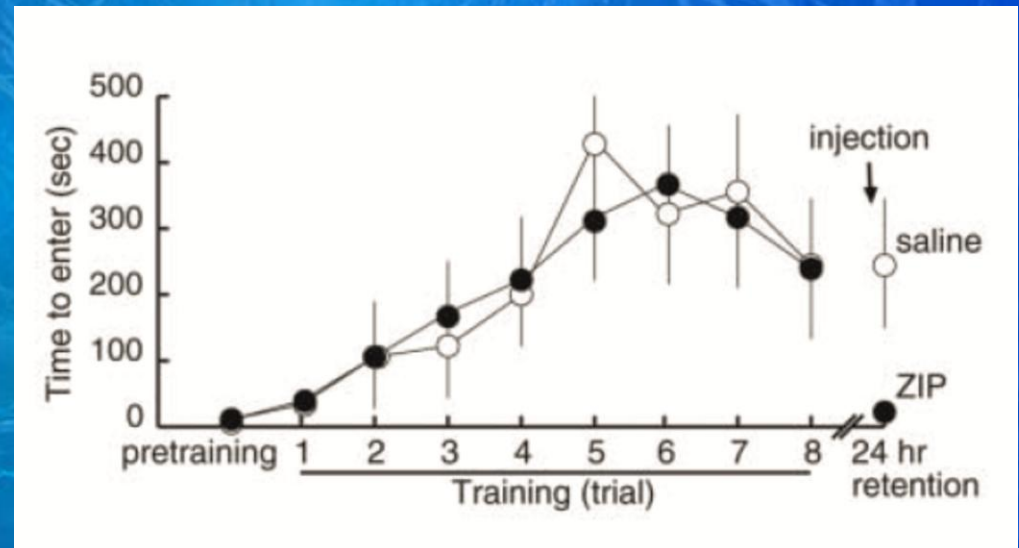
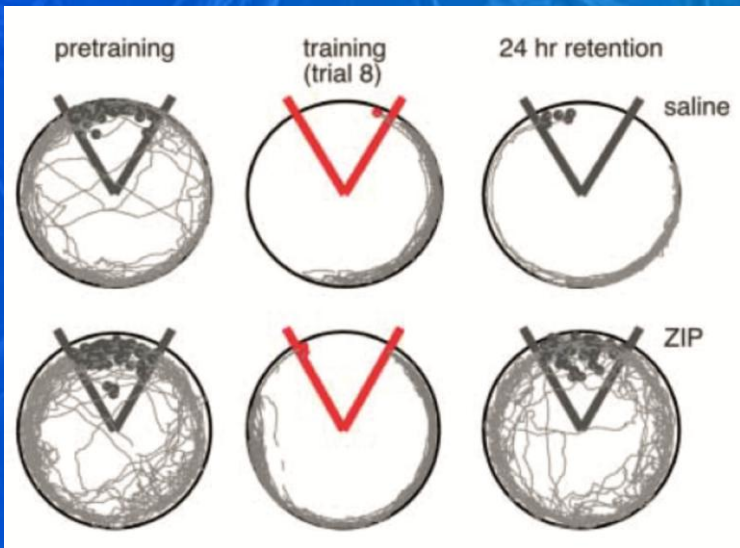
Blokování PKMzeta zvrátí LTP



Blokování PKMzeta zvrátí LTP 22 hodin po indukci.



Blokování PKMzeta vymaže prostorovou paměť 22 hodin po učení.



Role PKMzeta u různých typů učení

Typy paměti narušené inhibicí PKMzeta:

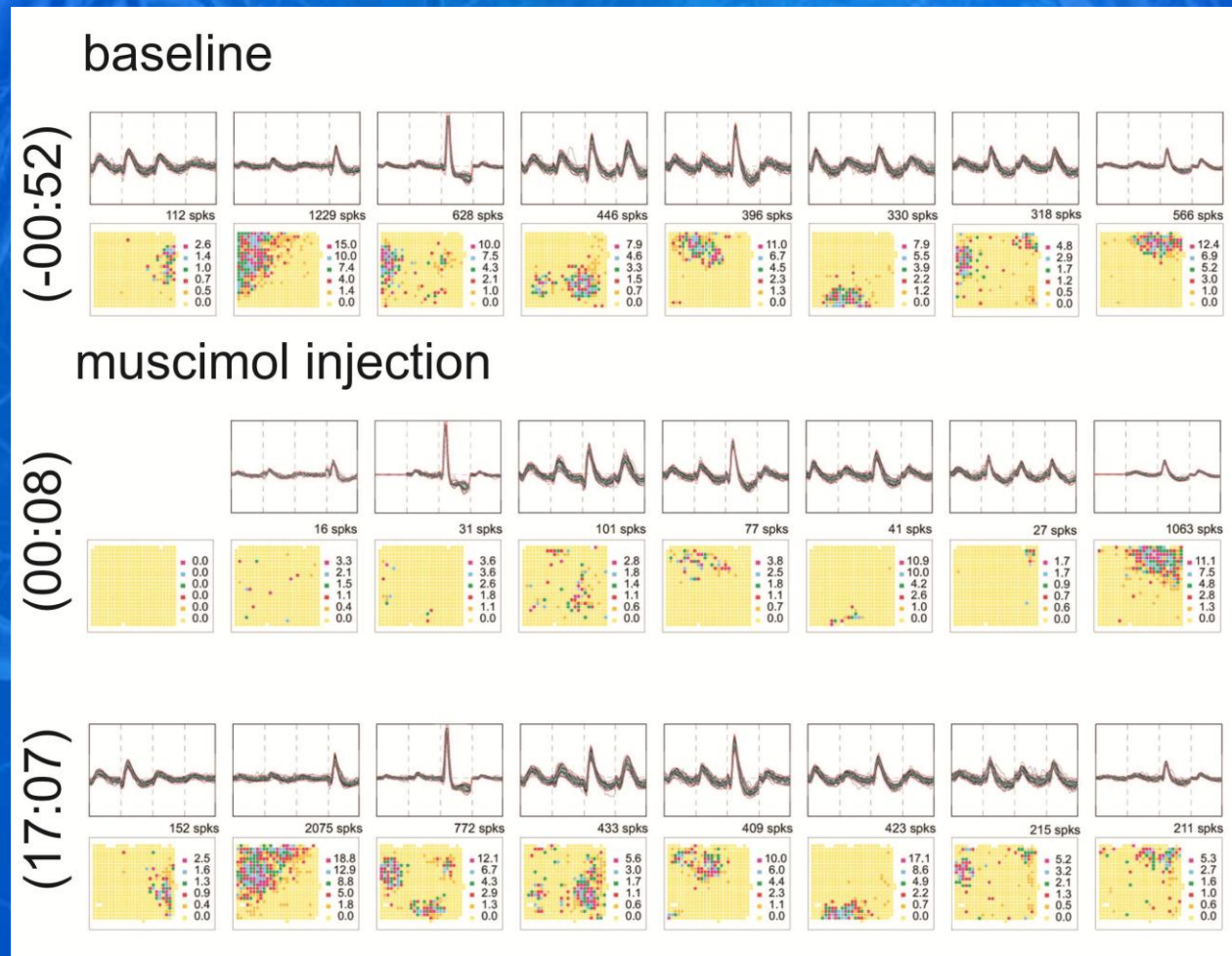
Prostorová paměť v hipokampu

Averzivní paměť v amygdale

Apetitivní paměť v nucleus accumbens

Až tři měsíce staré vzpomínky mohou být vymazány inhibitorem PKMzeta.

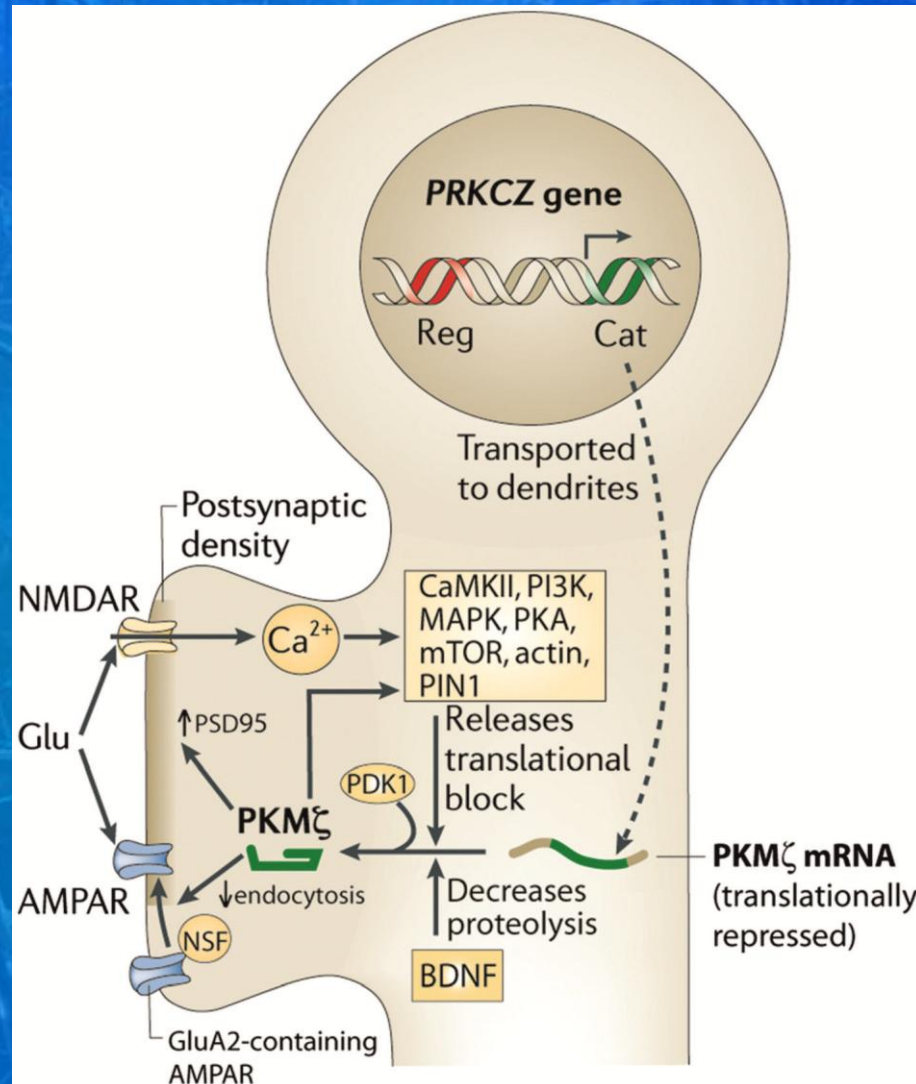
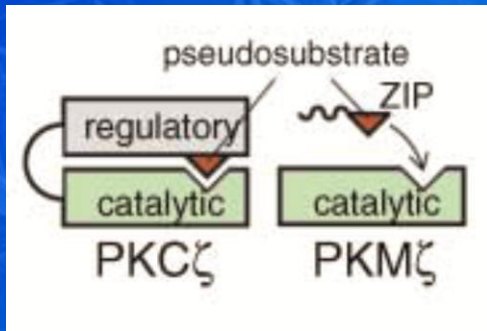
Inhibice PKMzeta narušuje prostorovou aktivitu hipolampových neuronů místa.



Inhibice PKMzeta narušuje prostorovou aktivitu hipolampových neuronů místa.



PKMzeta – signální dráha





Děkuji za pozornost