

Sinaptička plastičnost i stanični mehanizmi učenja i pamćenja

Učenje i pamćenje se temelje na pojavama sinaptičke plastičnosti

Učenje i pamćenje su posebna vrsta općenitije pojave – neuronske i sinaptičke plastičnosti. Neuronu imaju svojstvo plastičnosti, što znači da se mogu promijeniti i strukturno i funkcionalno, a te su promjene često trajne. Plastičnost je normalno obilježje fetalnih neurona tijekom razvoja mozga (**razvojna plastičnost**), no sad nas poglavito zanimaju pojave neuronske i sinaptičke plastičnosti u odraslom mozgu. Plastičnost otkrivamo u vrlo raznolikim pojavama, npr. toleranciji na lijekove, indukciji enzima, izrastanju aksonskih mladica nakon presijecanja živca ili ozljede mozga, ili u pojavama sinaptičke facilitacije i depresije. U odraslom mozgu možemo zapaziti različite oblike **sinaptičke plastičnosti**, što se temelje na različitim molekularnim mehanizmima. Temeljna pretpostavka današnjih neurobioloških istraživanja učenja i pamćenja je da se ti psihološki procesi temelje na posebnim oblicima sinaptičke plastičnosti, što uzrokuju trajne promjene **učinkovitosti sinapsi** (engl. synaptic efficacy). Vjeruje se da tijekom učenja i pamćenja dolazi do trajnih promjena sinaptičkih odnosa između neurona, bilo zbog strukturnih prilagodbi bilo zbog promjene unutarstaničnih biokemijskih procesa što potom promijeni način sinaptičke komunikacije neurona.

Učinkovitost sinapsi može se povećati ili smanjiti zbog promjena u presinaptičkom elementu (depresija, facilitacija, posttetanička potencijacija) ili zbog promjena u postsinaptičkom elementu (promjene osjetljivosti i broja receptora, promjene strukture, veličine i biokemijskog sastava postsinaptičke membrane i pridruženog postsinaptičkog zgusnuća, trajnije promjene biokemijskih procesa u postsinaptičkom neuronu, promjene ekspresije gena u postsinaptičkom neuronu) te, naravno, zbog istodobnih promjena i presinaptičkog i postsinaptičkog elementa.

Modulacija egzocitoze neurotransmitera je temeljno obilježje različitih oblika sinaptičke plastičnosti

Na staničnoj razini, temeljno obilježje raznolikih oblika sinaptičke plastičnosti je modulacija egzocitoze neurotransmitera. "Snaga", tj. amplituda postsinaptičkih potencijala se može mijenjati kao funkcija aktivnosti, tj. uporabe sinapse. Primjerice, nakon kratkotrajnog tetaničkog podraživanja presinaptičkog neurona, amplituda EPSP podraživanja presinaptičkog neurona se povećava, a to se povećanje može zabilježiti i nekoliko minuta (pa čak i nekoliko sati) nakon prestanka podraživanja. Ta pojava je **posttetanička potencijacija (PTP; = posttetanička facilitacija)**. Ta je pojava još 1949. potanko opisana na primjeru monosinaptičkog refleksa mačke (sl. 44-1). Kasnije je pokazano da je riječ o **homosinaptičkoj plastičnosti**, jer je PTP posljedica promjene same te sinapse. Tijekom PTP dolazi do povećanja amplitude EPSP, a ponavljano podraživanje presinaptičkog aksona dovodi do sve veće

egzocitoze neurotransmitera (sl. 44-2). Danas poznajemo i druge vrste sinaptičke plastičnosti – **heterosinaptičku depresiju i heterosinaptičku facilitaciju**. Aktivacija jednog neuronskog puta može dovesti do slabljenja (depresije) ili pojačavanja (facilitacije) sinaptičke aktivnosti nekog drugog neuronskog puta.

Sve vrste kemijskih sinapsi su podložne homo- ili heterosinaptičkoj plastičnosti, a sinaptička plastičnost je po svemu sudeći ključni proces u staničnim mehanizmima učenja i pamćenja. Stoga su bitna ova pitanja: Jesu li određene vrste sinaptičke plastičnosti povezane s određenim vrstama učenja i pamćenja? Mogu li se elementarna obilježja učenja protumačiti svojstvima pojedinačnih neurona, ili su i ona odraz aktivnosti složenih neuronskih krugova?

Tijekom habituacije i senzitivacije mijenja se presinaptička egzocitoza neurotransmitera

Habituacija (navikavanje) je najjednostavniji oblik neasocijacijskog učenja, tijekom kojeg životinja ili čovjek ponavljanjem uči prepoznati i zanemarivati bezopasne i nevažne podražaje iz okoline. Primjerice, puž *Aplysia* ima poseban izbočeni organ za disanje (sifon) u kojem su škrge (sl. 44-3). Čim taj sifon dotaknemo, puž naglo uvuče i sifon i škrge (refleks uvlačenja škrge – sl. 44-3). No, ako sifon stalno iznova dodirujemo, puž se na to sve manje obazire i refleks postupno slabi, pa nakon nekog vremena puž škrge više ne uvlači nakon što dotaknemo sifon. Habituacija tog refleksa se temelji na **homosinaptičkoj depresiji** ekscitacijskih sinapsi između osjetnih neurona i interneurona i motoneurona uključenih u refleks. Do homosinaptičke depresije dolazi zbog toga što se smanji broj oslobođenih kvanta, tj. količina neurotransmitera izlučenog iz presinaptičkog završetka odgovarajućih sinapsi (smanji se učestalost egzocitoze sinaptičkih mjehurića).

Senzitivacija je nešto složeniji oblik neasocijacijskog učenja. Ako pužu prvo bolno podražimo rep ili vrat, a potom dotaknemo sifon, refleks uvlačenja škrge se bitno pojača – nakon početnog bolnog podražaja, puž je preosjetljiv (senzitiviran) i na druge, neškodljive podražaje. Senzitivacija se temelji na promjeni aktivnosti istih onih sinapsi što su uključene u proces habituacije. Dakle, isti neuronski krugovi mogu biti uključeni u različite vrste učenja, no pritom je riječ o različitim vrstama sinaptičke plastičnosti. I u senzitivaciji dolazi do promjene egzocitoze neurotransmitera – no sad je riječ o pojačanoj egzocitozi, tj. o **heterosinaptičkoj facilitaciji**. Bolno podraživanje puževog repa ekscitira skupinu modulacijskih interneurona (sl. 44-4) što pojačavaju egzocitozu neurotransmitera iz presinaptičkog završetka osjetnog neurona (aferentni krak refleksa – sl. 44-4). Zbog toga se pojača aktivnost motoneurona (eferentni krak refleksa). Dotični modulacijski interneuroni sintetiziraju i egzocitozom u presinaptičku akso-aksonsku sinapsu izluče serotonin. Membrana presinaptičkog završetka osjetnog neurona sifona ima metabotropne 5HT-receptore, a vezanje 5HT za te

receptore na sljedeći način promijeni biokemijske procese u presinaptičkom završetku osjetnog neurona: Aktivirani 5HT-receptor potiče stvaranje cAMP, a cAMP aktivira protein kinazu A (PKA). PKA potom fosforilira membranske K^+ kanale i oni se zatvore. Stoga se produlji trajanje akcijskog potencijala, a zbog toga ostanu dulje otvoreni Ca^{2+} kanali N-tipa, pa više Ca^{2+} prodre u presinaptički završetak osjetnog neurona. Izravnim mjerenjima je dokazano da je ta povećana količina Ca^{2+} dovoljna da dovede do pojačane egzocitoze neurotransmitera, pa time i do presinaptičke facilitacije. Zbog toga je produljena i pojačana aktivnost motoneurona, a time je pojačano i refleksno uvlačenje škrga nakon neškodljivog dodirnog podražaja (pojačano u usporedbi s uvlačenjem škrga nakon dodira sifona kojem nije prethodio bolni podražaj repa).

Sličnim pokusima su upoznati stanični mehanizmi drugih oblika sinaptičke plastičnosti, što su specifični za pojedine vrste jednostavnog asocijacijskog učenja. No, za nas je mnogo bitnije upoznavanje stanične podloge sinaptičke plastičnosti u hipokampusu sisavaca, jer je hipokampus ključna struktura za eksplicitno (epizodno i semantičko) pamćenje.

Snažna aktivacija ekscitacijskih sinapsi u hipokampusu uzrokuje pojavu dugoročne potencijacije (LTP)

Glavni neuronski krug hipokampalne formacije je **trisinaptički put**. Aksoni perforantnog puta sinaptički završavaju na zrnatim stanicama girus dentatusa. Aksoni zrnatih stanica kao mahovinasta vlakna odlaze u polje CA3 i tu sinaptički završavaju na piramidnim neuronima. Aksoni tih piramidnih neurona polja CA3 daju Schafferove kolaterale što sinaptički završavaju na piramidnim neuronima polja CA1. Sve tri sinapse su ekscitacijske i njihov je neurotransmiter **glutamat**.

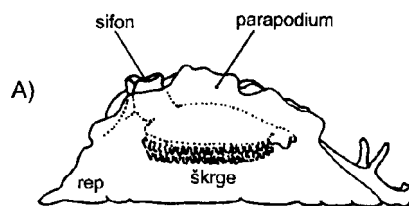
Timothy Bliss i Tjerre Lomo su 1973. pokazali da kratko tetaničko podraživanje perforantnog puta uzrokuje povećanje (potencijaciju) EPSP zrnatih stanica girus dentatusa, te da ta potencijacija može trajati satima, pa čak i danima. Stoga je ta pojava nazvana **dugoročna potencijacija (LTP = long-term potentiation)**. Kasnije je pokazano da se LTP javlja u sva tri dijela trisinaptičkog puta – no, svojstva i mehanizmi LTP u polju CA3 se razlikuju od svojstava i mehanizma LTP u poljima CA1 i GD.

Naime, da bi LTP nastao u GD ili CA1, tetanička stimulacija mora dosegnuti određeni intenzitet (to svojstvo LTP je **kooperativnost**). Štoviše, kad je slabo podraživanje jednog aferentnog puta (što samo po sebi ne može uzrokovati pojavu LTP) vremenski združeno (asocirano) sa snažnim podraživanjem drugog aferentnog puta (što samo po sebi uzrokuje pojavu LTP) dolazi do značajne pojave: LTP se javi i u slabo podraživanom putu (to svojstvo LTP je **asocijativnost**).

Nasuprot tome, pojava LTP u polju CA3 nije asocijativna: kad slabo podražujemo mahovinasta vlakna i istodobno jako podražujemo neki drugi snop aferentnih aksona za polje CA3, neće se pojaviti LTP u sinapsama mahovinastih vlakana. Nadalje, dok je pojava LTP u polju CA1 i DG ograničena samo na tetanički podraženi put (to svojstvo LTP je **specifičnost aferentnog ulaza ili sinaptička specifičnost**), snažno podraživanje mahovinastih vlakana

može uzrokovati pojavu **heterosinaptičkog LTP** u sinapsama drugih aferentnih aksona u polju CA3.

Ukratko, u polju CA3 je riječ o **ne-asocijacijskom LTP**, a u poljima CA1 i GD o **asocijacijskom LTP**. Kako nas baš zanima stanična podloga viših oblika asocijacijskog učenja (eksplicitnog pamćenja i učenja), dalje ćemo razmatrati samo pojavu LTP u polju CA1. U toj pojavi LTP bitnu ulogu imaju glutamat i njegovi receptori, Ca^{2+} i protein kinaze, te jedna neobična molekula plina: **dušični monoksid (NO)** koji u mozgu služi kao posebna vrsta volumnog neurotransmitera, tj. povratnog glasnika (engl. retrograde messenger).



Slika 44-3. A) Crtež puža *Aplysia*; uočite da dorzalni nabrani dio plašta (*parapodium*) okružuje sifon (organ za izbacivanje vode), a u dubini su skrivene škrge. **B)** Nakon što dotaknemo sifon, puž refleksno uvuče u dubinu plašta i sifon i škrge (refleks uvlačenja škrga), a pritom se također nabori parapodija sklope i prekriju sifon i škrge. Pojednostavljeno prema Kandel (1976).

Glutamatni NMDA-receptori imaju važnu ulogu u pojavi LTP

U sinapsi između Schafferovih kolaterala i piramidnih neurona CA1, egzocitozom izlučeni glutamat se veže na ionotropne i metabotropne receptore. No, za pojavu LTP ključna je aktivacija glutamatnih NMDA-receptora:

1. Kroz aktivirane AMPA i kainatne receptore u stanicu prodiru Na^+ i time je depolariziraju (što je već dovoljno za kratkotrajni sinaptički učinak). Ti receptori posreduju većinu brzih učinaka glutamata.
2. Kroz aktivirane NMDA-receptore u neuron osim Na^+ ulaze i Ca^{2+} . Dakle, NMDA-receptor je posebna vrsta ionskog kanala za Ca^{2+} .
3. Ca^{2+} je drugi glasnik što promjene električne ekscitabilnosti membrane pretvara u biokemijske promjene u neuronu. Otvaranje NMDA-receptornih kanala i utjecanje Ca^{2+} u neuron omogućuju nastanak trajnijih sinaptičkih učinaka, kao što je LTP.
4. NMDA-receptor je posebna vrsta kalcijevog kanala po tome što je dvostruko reguliran – i naponom (djelomičnom depolarizacijom stanične membrane) i ligandom (glutamatom). Da bi se NMDA-kanal otvorio, nije dovoljno da se na njega veže glutamat,

nego uz to i stanična membrana mora biti djelomično depolarizirana.

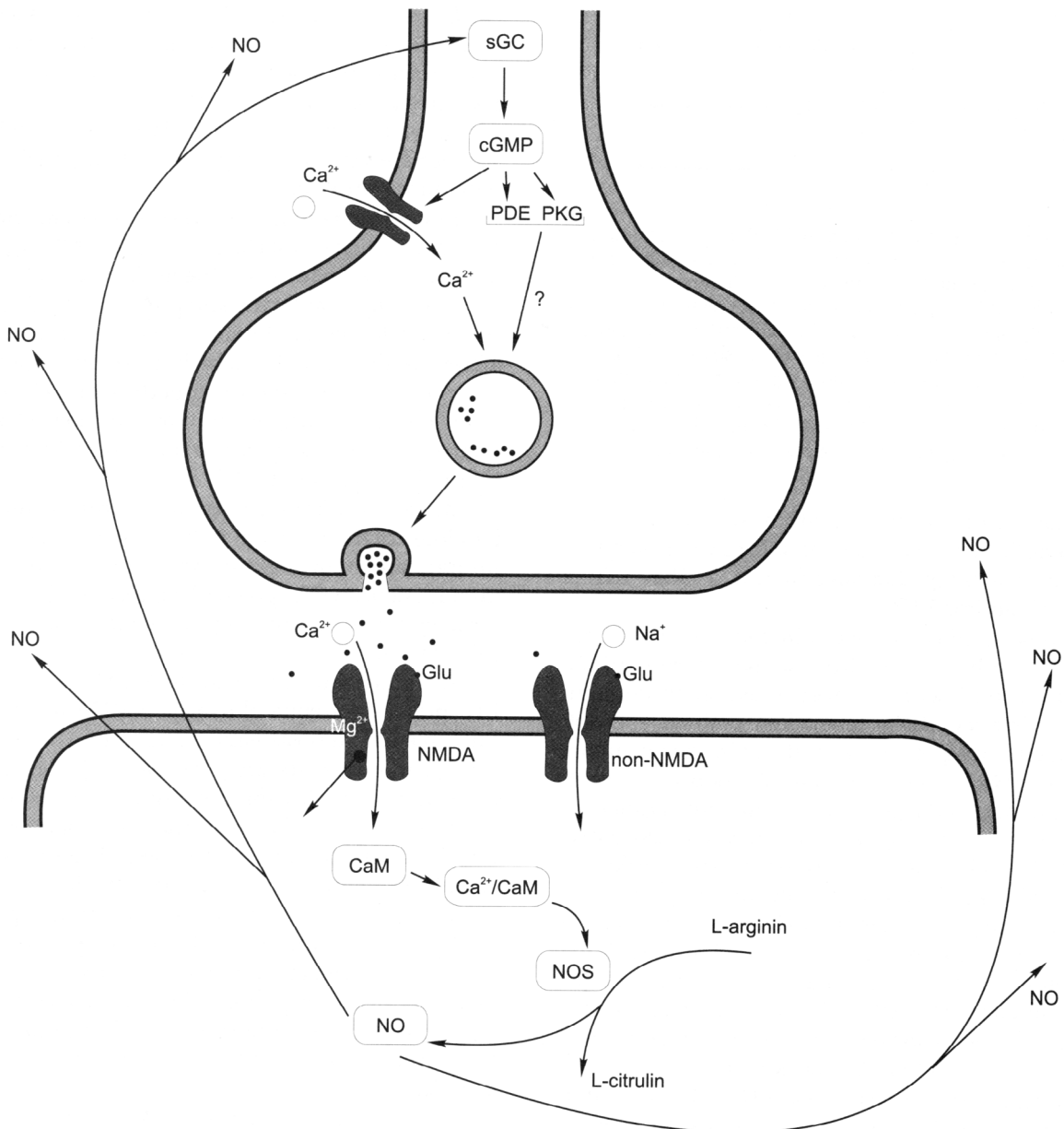
Kako se onda aktiviraju NMDA-kanali? Postsinaptička membrana sadrži i NMDA-receptore i kainatne i AMPA-receptore. Egzocitozom oslobođeni glutamat se veže istodobno za sve vrste svojih ionotropnih receptora na postsinaptičkoj membrani. Kainatni i AMPA-receptori se odmah aktiviraju, a kroz njih u postsinaptički neuron prodiru Na^+ i uzrokuju djelomičnu depolarizaciju stanične membrane. No, zbog čega glutamat također odmah ne aktivira i NMDA-receptore, kad se odmah na njih veže? Zbog toga što je mirujući NMDA-receptor začepljen ionom magnezija. Tek kad se membrana djelomično depolarizira (od -70 mV na -40 mV), Mg^{2+} iskoči iz kanala i Ca^{2+} mogu početi prodirati u postsinaptički neuron – ako je glutamat još uvijek vezan za receptor!

To ujedno pokazuje zbog čega se LTP ne javi uvijek, nego jedino nakon dovoljno intenzivne i dovoljno učestale aktivnosti presinaptičkih aferentnih aksona: samo ako se

istodobno aktivira dovoljan broj kainatnih i AMPA-receptora (i time dovoljno brzo i dovoljno snažno djelomično depolarizira postsinaptička membrana), otvore se i NMDA-receptorni kanali za prolaz Ca^{2+} dok je glutamat još uvijek vezan za NMDA-receptore.

Dušični monoksid (NO) je nova vrsta signalne molekule, a u mozgu djeluje kao povratni glasnik u procesu volumne transmisije

Nedavno je u središnjem i perifernom živčanom sustavu otkrivena nova vrsta signalne molekule – jednostavni plin **dušični monoksid, NO**. To je signalna molekula i u nizu drugih organa, a ima neobična svojstva. NO je zapravo plin (kao i CO) – mala, električki nenabijena (apolarna) molekula s jednim nesparenim elektronom. Zbog toga što je vrlo malen i apolaran, NO brzo i slobodno difundira kroz stanične membrane. Zbog toga što ima nespareni elektron, NO je vrlo reaktivan (radikal), s poluvijekom od 2-30



Slika 44-5. Mehanizmi sinteze NO u postsinaptičkom neuronu i uloga povratnog glasnika (aktivacija sGC u presinaptičkim aksonima).

sekundi (u živom tkivu obično 4-6 sekundi!) i čim prenese signal spontano se raspada (nastaju nitriti). Očito, NO se ne može uskladištiti u sinaptičke mjehuriće, niti oslobađati egzocitozom poput ostalih neurotransmitera, niti se vezati za postsinaptičke receptore. Pa ipak, NO je signalna molekula i pitanje je: Kako NO i pod kojim okolnostima nastaje u neuronima? Postoje li neki specifični NO-receptori?

Kad se glutamat veže na NMDA-receptore, kroz njih u neuron prodiru Ca^{2+} koji se vežu na kalmodulin (CaM) i nastaje aktivni kompleks Ca^{2+}/CaM . Taj kompleks potom aktivira posebni enzim - **sintetazu dušičnog monoksida, tj. NO-sintetazu (NOS)**. Taj enzim pretvara L-arginin u L-citrulin i pritom se oslobađaju stehiometrijske količine NO. NO brzo difundira iz stanice i veže se na hem-skupinu **solubilne gvanilil ciklaze (sGC)**, a sGC je smještena uglavnom u presinaptičkim završecima aksona i služi kao **receptor za NO**. Ta sGC je heterodimer što sadrži hem. Kad se NO veže za Fe^{2+} u porfirinskom prstenu hem skupine, Fe^{2+} iskoči iz ravnine porfirinskog prstena, promijeni se konformacija cijele molekule i enzim se aktivira. Aktivirana sGC stvara cGMP, a taj potom djeluje na ionske kanale, mijenja aktivnost fosfodiesteraza ili aktivira protein kinazu G (PKG). Glavni učinak aktivacije sGC u presinaptičkim aksonima je poticanje pojačane egzocitoze glutamata i time facilitacija sinaptičkog prijenosa (sl. 44-1, 44-2).

Drugim riječima, NO nastaje u aktiviranom postsinaptičkom elementu, a potom difundira i djeluje na receptor u presinaptičkom elementu. NO djeluje kao **povratni glasnik**. Štoviše, NO slobodno difundira, pa može djelovati na sve okolne elemente u kuglici tkiva određene veličine. Ta je kuglica malena (promjera 50-100 nm) jer se NO vrlo brzo raspada. Stoga je taj neobični način signalizacije nazvan **volumna transmisija**. Međutim, djelovanje NO u takvoj kuglici tkiva ipak je specifično. Naime, NO djeluje samo na neke presinaptičke elemente u toj kuglici, a uz to djeluje vrlo kratko, zbog sljedećih razloga: samo neki tkivni elementi sadrže sGC, a čini se da NO može aktivirati sGC samo u onim presinaptičkim završecima što su u času stvaranja i difuzije NO već bili aktivni. Dakle, NO slobodno difundira iz postsinaptičkog neurona i djeluje kao povratni glasnik što već aktivne presinaptičke aksone potiče na daljnju aktivnost. Taj jednostavni i precizni biokemijski mehanizam (sl. 44-5) temeljito mijenja dosadašnja shvaćanja o načinima i vrstama kemijske signalizacije između neurona.

Pojava LTP u CA1 polju hipokampusa je vjerojatna stanična podloga asocijacijskog učenja

Kako se vjeruje da je hipokampus ključna moždana struktura za konsolidaciju eksplicitnog pamćenja (tj. trajno upamćivanje podataka iz područja eksplicitnog učenja i pamćenja), pojava asocijacijskog LTP u polju CA1 je privukla golemu pozornost i danas se općenito vjeruje da je to važan stanični mehanizam takve vrste učenja i pamćenja. U danas uobičajenom pokusnom modelu (organotipna in vitro kultura kriške hipokampusa), pojavu LTP u polju CA1 se izaziva ovako: stimulacijskom mikroelektrodom tijekom jedne sekunde snažno električki (podražaj oko 100 Hz i dovoljnog intenziteta!) podražujemo Schafferove kolaterale. To je tetanički podražaj, a postupak je tetanizacija. Drugim (izvan- ili unutarstaničnim) mikroelektrodama snimamo

aktivnost postsinaptičkih piramidnih neurona CA1. Odmah nakon tetaničkog podražaja, amplituda EPSP piramidnih neurona se poveća oko 5 puta, a potom se tijekom nekoliko sljedećih minuta smanji na razinu samo 1,5 do 2 puta veću od početne. To je posttetanička potencijacija, rana i kratkotrajna faza pojačavanja sinaptičkog prijenosa. No, pod određenim okolnostima tetaničko podraživanje Schafferovih kolaterala dovodi do produljenog učinka – **pojave LTP**. Pritom je bitno upoznati specifične uloge presinaptičkog i postsinaptičkog elementa ne samo u pobuđivanju (**indukciji**) nego i u održavanju (**ekspresiji**) LTP. Posebice je bitno doznati postoji li neki posebni i za pojavu LTP nužni vremenski odnos između aktivnosti presinaptičkog i postsinaptičkog elementa.

Za pojavu trajnijih promjena učinkovitosti sinapsi, npr. LTP, prijeko je potrebna istodobna aktivnost presinaptičkog i postsinaptičkog neurona

Kanadski psiholog Donald Hebb je 1949. objavio vrlo utjecajnu knjigu o organizaciji ponašanja (*The Organization of Behavior*) i u njoj iznio teoriju da je biološki temelj procesa psihološke asocijacije istodobna nazočnost akcijskih potencijala u presinaptičkim i postsinaptičkim neuronima određenog neuronskog puta. To **Hebbovo pravilo (pravilo pre-post koincidencije)** u slobodnom prijevodu s engleskog glasi ovako:

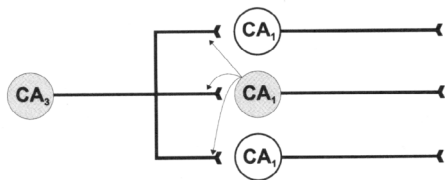
“Kad akson (presinaptičkog) neurona A trajno i ponavljano sudjeluje u eksitiranju (postsinaptičkog) neurona B, u jednom ili u oba neurona javi se neki proces rasta ili metabolička promjena, pa zbog toga presinaptički neuron A ubuduće učinkovitije pobuđuje aktivnost postsinaptičkog neurona B”.

Dakle, do promjene učinkovitosti (jačanja) sinapse između A i B (tzv. **Hebbovska sinapsa**), dolazi samo kad postsinaptički neuron B počne odašiljati akcijske potencijale dok akcijski potencijali presinaptičkog neurona A još uvijek traju (sl. 44-10). Štoviše, pod tim okolnostima promjena biokemijskih procesa u jednom aktiviranom postsinaptičkom neuronu nekako može povećati “snagu” i susjednih istodobno aktivnih sinapsi, tj. sinapsi što ih uspostavljaju aksonski ogranci aktivnog presinaptičkog neurona. Očito se u toj teoriji skriva ideja o postojanju nekog povratnog glasnika, koji iz postsinaptičkog neurona odlazi do presinaptičkog završetka i nekako ga potakne na daljnju aktivnost, a pritom ne djeluje na okolne presinaptičke aksone što u tom času nisu aktivni – točnije, čija aktivnost nije u fazi s aktivnošću postsinaptičkog neurona. Stoga se odavno traga za takvim povratnim glasnikom, a dosad najuvjerljiviji kandidat je NO.

Pre-post koincidencija je ključna za pojavu LTP u CA1 polju hipokampusa

Pojava LTP u CA1 polju ima asocijacijska svojstva karakteristična za Hebbovske sinapse: LTP se javlja tek ako su presinaptičke Schafferove kolaterale i postsinaptički piramidni neuroni CA1 polja istodobno aktivni. Pritom, naravno, tetanički podražaj mora biti dovoljno učestao. No, još je bitnije da taj podražaj mora biti dovoljno snažan da bi dosegnuo prag indukcije LTP – to svojstvo je **kooperativnost** zbog toga što je potrebno istodobno aktivirati određen broj presinaptičkih aksona (nije dovoljno snažno podražati tek jednu Schafferovu kolateralu).

No, svaki neuron prima raznolika aferentna vlakna i ima tisuće sinapsi. Stoga je bitno svojstvo LTP da se javlja samo u onim sinapsama što su u tom času dovoljno snažno podražene (tetanizirane) – LTP se ne javlja čak niti na susjednim sinapsama na istom postsinaptičkom neuronu ako su one u tom času neaktivne (misli se, naravno, na sinapse što ih uspostavljaju druge vrste aferentnih aksona, a ne podražene Schafferove kolaterale). To važno svojstvo LTP je **sinaptička specifičnost**, a takav LTP je **homosinaptički LTP**.



Slika 44-6. Asocijacijski (Hebbovski) LTP u CA1 polju hipokampusa. Istodobna nazočnost akcijskih potencijala u presinaptičkom aksonu (Schafferove kolaterale piramidnih neurona polja CA3) i u postsinaptičkom (CA1) piramidnom neuronu uzrokuje potencijaciju EPSP u aktiviranim sinapsama. Tu pojavu omogućuje povratni glasnik što se oslobađa iz postsinaptičkog neurona i facilitira egzocitozu glutamata iz ogranka presinaptičkog aksona – stoga se potencijacija može javiti i na susjednim, također aktivnim sinapsama (što ih uspostavljaju ogranci aktivnog presinaptičkog aksona).

To ne znači da se pod određenim okolnostima ne može asociirati aktivnost dva različita skupa aferentnih aksona. Primjerice, ako jedan aferentni put podražimo *slabim* tetaničkim podražajem, dok istodobno drugi aferentni put *snažno* tetaniziramo, LTP se može javiti u sinapsama obje skupine aferentnih aksona. To je **heterosinaptički LTP**, a to važno svojstvo LTP je **asocijativnost**. No, takav asocijacijski LTP se javlja jedino kad je aktivnost oba aferentna puta vremenski tijesno usklađena. Asocijacijski LTP se neće javiti kad je razmak između podraživanja prvog i drugog skupa aferentnih aksona veći od 100 msec! I one slabije podražene sinapse u tom slučaju su još uvijek aktivne – LTP se ne može javiti u neaktivnim sinapsama. Dakle, LTP se od PTP razlikuje po tome što za LTP nije dovoljno visokofrekventno podraživanje aferentnih aksona (kao u PTP), nego su za pojavu asocijacijskog LTP u CA1 potrebne i kooperativnost i asocijativnost. Štoviše, LTP je specifičan za sinapse aktivirane dotičnim podražajem. Primjerice, LTP uzrokovan aktivacijom sinapsi na apikalnom dendritu piramidnog neurona neće utjecati na aktivnost udaljenih sinapsi na bazilarnim dendritima istog neurona, no može utjecati na slabije aktivne susjedne sinapse na apikalnom dendritu.

Za indukciju LTP su ključna zbivanja u postsinaptičkom neuronu, a za ekspresiju LTP su posebno važna zbivanja u presinaptičkom aksonu

Slijed zbivanja što dovode do indukcije LTP u postsinaptičkom neuronu je prilično detaljno upoznat. Indukcija LTP ovisi o depolarizaciji postsinaptičke membrane, otvaranju NMDA-receptornih kanala, utjecanju Ca^{2+} u postsinaptički neuron i posljedičnoj aktivaciji niza biokemijskih procesa, a posebice aktivaciji CaM-KII i PKC te NOS. Bengt Gustafsson i Holger Wigström su iznijeli sljedeće dokaze o postsinaptičkoj indukciji LTP u CA1 polju hipokampusa:

1. Kad primjenom pikrotoksina blokiramo procese postsinaptičke inhibicije, tj. sinapse GABAergičkih interneurona, dođe do snažne facilitacije LTP.
2. Kad tijekom tetaničkog podraživanja Schafferovih kolaterala istodobno aktiviramo inhibicijske aferentne aksona, LTP oslabi ili izostane.
3. Kad tijekom tetaničkog podraživanja Schafferovih kolaterala drugom unutarstaničnom elektrodom istodobno hiperpolariziramo piramidni neuron CA1, LTP neće nastati.
4. Kad Schafferove kolaterale podražujemo slabim intenzitetom i nižom frekvencijom, a istodobno unutarstaničnom elektrodom depolariziramo piramidni neuron CA1, LTP ipak nastane iako je samo podraživanje aferentnih aksona preslabo da ga izazove.

Također je pokazano da je za indukciju LTP prijeko potrebna aktivacija NMDA-receptora i utjecanje Ca^{2+} u postsinaptički neuron:

1. Kad u izvanstaničnu tekućinu dodamo spojeve što moćno vežu Ca^{2+} (npr. EGTA), Ca^{2+} ne mogu utjecati u neuron čak ni kad su NMDA-receptori aktivirani, a LTP se neće pojaviti.
2. Kad unutarstaničnom mikropipetom u postsinaptički neuron ubacimo Ca^{2+} , javi se rana faza LTP.
3. Kad specifičnim inhibitorom (APV = AP5) blokiramo NMDA-receptore, blokirana je i pojava LTP. To pokazuje da je za pojavu LTP ključno utjecanje Ca^{2+} kroz NMDA-receptore (a ne kroz naponske Ca^{2+} kanale).

No, dok su za indukciju LTP očito presudna biokemijska zbivanja u postsinaptičkom neuronu, za ekspresiju LTP je iznimno važna pojačana aktivnost presinaptičkog aksona. Barem dio “jačanja” sinapse što se opaža nakon indukcije LTP je uzrokovan pojačanom egzocitozom neurotransmitera iz presinaptičkog završetka aferentnih aksona, do koje dolazi djelovanjem povratnog glasnika NO. U prilog shvaćanju da je baš NO ključni povratni glasnik govore sljedeći nalazi:

1. Kad kompetitivne inhibitore NOS primijenimo istodobno dok tetanički podražujemo Schafferove kolaterale, neće se pojaviti LTP. No, taj učinak inhibitora se može poništiti ako istodobno također dodajemo veće količine L-arginina (preteče za sintezu NO) što se uspješno natječe s inhibitorima za katalitičko vezno mjesto NOS.
2. Kad tijekom tetaničkog podraživanja u izvanstaničnu tekućinu dodamo hemoglobin (taj na sebe moćno veže NO, kao i CO), neće se pojaviti LTP. Methemoglobin mnogo slabije veže NO i ne dovodi do opisane posljedice. Stoga je očigledno da hemoglobin na sebe veže povratni glasnik NO i time spriječi njegovo djelovanje na presinaptički akson.
3. Ako u izvanstaničnu tekućinu dodamo donore NO (npr. natrijev nitroprusid, hidroksilamin) tijekom tetaničkog podraživanja, sinaptički prijenos se pojača.
4. Tetaničko podraživanje presinaptičkih aksona uzrokuje bitno povećanje koncentracije cGMP u njima (sGC je receptor za NO, a sintetizira cGMP), a taj učinak blokiramo istodobnim davanjem inhibitora NOS.
5. Najnovija imunocitokemijska istraživanja napokon su i izravno dokazala da piramidni neuroni CA1 polja hipokampusa zbilja sadrže NOS i proizvode NO.