

行政院國家科學委員會專題研究計畫 期中進度報告

大鼠梨狀皮質之動作電位-時間差引導的突觸可塑特性研究

(1/2)

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC92-2320-B-039-017-

執行期間：92年08月01日至93年07月31日

執行單位：中國醫藥大學生理學科

計畫主持人：閔明源

共同主持人：楊琇雯

計畫參與人員：林以文

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，1年後可公開查詢

中 華 民 國 93 年 5 月 31 日

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫 成果報告
 期中進度報告

大鼠梨狀皮質之動作電位-時間差引導的突觸可塑特性研究(1/2)

計畫類別： 個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC 92-2302-B-039-017

執行期間：92年8月1日至93年7月31日

計畫主持人：閔明源

共同主持人：楊琇雯

計畫參與人員：林以文

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)： 精簡報告 完整報告

本成果報告包括以下應繳交之附件：

赴國外出差或研習心得報告一份

赴大陸地區出差或研習心得報告一份

出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份

國際合作研究計畫國外研究報告書一份

處理方式：除產學合作研究計畫、提升產業技術及人才培育研究計畫、列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權， 一年 二年後可公開查詢

執行單位：中國醫藥大學 生理學科

中華民國 93 年 5 月 31 日

中文摘要

本計畫之主要目的在探討大鼠 Piriform 皮質區之 associative fiber-pyramidal cells 突觸之 spike-timing-dependent-plasticity 特性. 3-4 週大鼠在以 halothan 麻醉以後, 予以斷頭, 之後將前腦區域取出並以 vibrotome 切成含 Piriform 皮質區之腦薄片. 我們首先將不銹鋼雙極電極置放於 Ib 層以刺激 associative fiber, 並使用填充以 Cs-gluconate or K-gluconate 電極液之電極, 在 IR-DIC 顯微鏡光學系統指引下, 對 pyramidal cells 作 whole-cell recording. Picrotoxin 始終加入培養液(人工腦脊液)中以阻斷 GABA-A receptors. 我們首先檢視 associative fiber-pyramidal cells 突觸 associative fiber-pyramidal cells 突觸的傳導特性在 50 μ M AP5 加入培養液的條件下引發的 EPSC 其 reverse potential 約為 0 mV, 並且其活性可被 10 μ M DNQX 阻斷, 顯示是由 AMPA receptors 媒介並且其 AMPA receptors 功能可能由 GluR2 subunit 主導. 此外, 在以 10 μ M DNQX 阻斷 AMPA receptors 的條件下, 引發之 slow EPSC 能被 50 μ M AP5 阻斷, 顯示是由 NMDA receptors 媒介. Associative fiber- pyramidal cells 突觸的 LTP 可在突觸前刺激配合以突觸後動作電位放射後, 加以引發, 其引發條件為突觸前刺激-突觸後動作電位間的時間差須小於 20 ms. 另一方面, associative fiber- pyramidal cells 突觸的 LTD 可在突觸後動作電位放射配合以突觸前刺激後加以引發, 其引發條件為突觸後動作電位-突觸前刺激間的時間差須小於 50 ms. 而不論 LTP 或 LTD, 其引發皆為 NMDA receptor dependent. 相關詳細細胞機制正在進一步研究探討中

Abstract

The object of this study is to character spike-timing-dependent-plasticity at synapses of associative fiber on pyramidal cells in rat Piriform cortex. Rat aged 3-4 weeks were used. They were anesthesitized with halothan and decapitated. The forebrains were quickly removed and brain slices comprising piriform cortex were cut using vibratome. A bipolar stainless steel electrode was place in layer I-b to stimulate associative fiber, and patch electrodes either filled with Cs-gluconate or K-gluconate based solution were used to made whole cell recording from pyramidal cells under guidance of IR-DIC microscopy video. Picrotoxin was routinely include in bath medium to block GABA-A receptors. We first examined the nature of synaptic transmission at associative fiber-pyramidal cell synapses. The EPSC evoked in present of 50 μM AP5 in bath medium had reverse potential of approximately 0 mV, and was completely blocked by 10 μM DNQX, suggesting a AMPA mediated activity with its function dominating by GluR2 subunit. In addition, slow EPSP was also evoked when 10 μM DNQX was included in bath medium and Vm was clamped at 50mV, the activity was blocked upon application of 50 μM AP5, suggesting a NMA receptors mediating activity. Long-term potentiation (LTP) of associative fiber-pyramidal synapses was induced following pairing presynaptic stimulation and postsynaptic spiking. The criterion for LTP induction is interval between pre- and postsynaptic activity has been less than 20 ms. On the other hand, Long-term depression was induced following paired postsynaptic spiking and presynaptic stimulation. The criterion for LTD induction is interval between post- and presynaptic activity has been less than 50 ms. Induction of both LTP and LTD are NMDA-receptors. Furthermore detailed cellular mechanisms are under investigation

前言

中樞神經系統中，突觸傳導的強度與效率可隨著該迴路的使用情況而有有所謂的 use-dependent 的修飾與改變，這種現象已被公認可能是資訊在大腦中儲存以及神經迴路在發育過程或者是受損後修復過程中突觸重組 (synaptic rearrangement) 的細胞機制 (Collingridge and Bliss, 1993)。在很多的大腦區域，突觸傳導的強度與效率可能會在短暫的高頻刺激後而被被長期的增益 (long-term potentiation; LTP)；另一方面，它也可能在一段比較長時間但低頻率的刺激後，產生長期的抑制 (long-term depression; LTD) (Dudek & Bear, 1992)。過去的研究已證實，在許多大腦區域，諸如 hippocampus 的 CA1 突觸、dentate gyrus 的 perforant 突觸、視覺皮質區突觸...等，LTP 與 LTD 的引發均與 glutamate 的 NMDA receptors 有關 (Collingridge & Bliss, 1993; Bear & Malenka, 1994)。在高頻率刺激過程中，由於突觸訊息之 temporal summation 結果造成突觸後細胞膜電位的大量去極化、進而活化大量 NMDA receptors、大量鈣離子內流、終於引發 LTP (Collingridge & Bliss, 1993)。另一方面，在較長時間但低頻率的刺激過程中，突觸訊息少有 temporal summation 的機會，結果突觸後細胞膜電位的些許去極化、進而活化些許 NMDA receptors、較少量鈣離子內流、終於引發 LTD (Bear & Malenka, 1994)。據此，Bienenstock 等學者提出 θ_m (modulation threshold) 的概念 (簡稱為：BMC theory) 來闡述突觸傳導效率調整之機制。根據 BMC theory，當突觸前的訊息能造突觸後細胞的反應總和大於 θ_m 時，則該突觸傳導之效能與強度將被增益，亦既產生 LTP；反之，當突觸前的訊息能造突觸後細胞的反應總和小於 θ_m 但大於 0 時，則該突觸傳導之效能與強度將被抑制，亦既產生 LTD (Bienenstock et al., 1982)。由於 LTP 或 LTD 引發前後均只涉及同一群神經迴路，上述的 LTP、LTD 亦稱為 homosynaptic LTP/LTD。

除了 homosynaptic LTP/LTD 外，LTP/LTD 也可以藉由在一定的時間差內配合以突觸的傳導與突觸後細胞的活化，這種形式的 LTP/LTD 被稱為 associative LTP/LTD。突觸後細胞的活化可以是來自於其他神經輸入對突觸後細胞的興奮或者經由微電極對細胞膜電位的改變。例如，一個比較微弱的神經迴路突觸傳導在一定時間差內配合以另一強的突觸傳入後，既可在弱神經迴路突觸傳導上引發 associative LTP (Harbely et al, 1983; Yang et al 2002)。Associative LTP/LTD 也可以分別以配合較低頻率之突觸前刺激以及大量的 (LTP) 或者小量 (LTD) 突觸後細胞膜之去極化而引發 (Gustafsson et al., 1987; Ngezhayo et al., 2000)。此外最近的研究顯示，Associative LTP/LTD 也可以配合突觸前的刺激與突觸後細胞之動作電位的條件加以引發。假使在引發 (亦即突觸前與突觸後活動的偶合) 的過程中，突觸前的刺激 (既 EPSP 的引發) 領先動作電位的引發，則幾次的連續突觸前與突觸後活動的偶合後，突觸傳導效能將被增強的，也就是說有 LTP 的產生；反之，假使在引發的過程中，動作電位的引發突領先觸前的刺

激則突觸傳導效能將被抑制的，也就是說有 LTD 的產生。因此這種類型之 associative LTP/LTD 亦被稱為 Spiking-Timing-Dependent- Plasticity (STDP)。STDP 隨後引起許多的注意與研究，主要它可提供諸如古典條件反射學習與神經迴路中以細胞動作放射動作電位行式為依據之訊息密碼機制提供可能的細胞機制 (Bi & Moo, 2001)。此外，最近的研究，包括神經迴路模擬 (Song and Abbott, 2002; Song et al., 2000) 與實驗數據應證 (Foremke and Dan, 2002)，皆證實 STDP 也提供闡述神經系統在發育或者受傷後修補過程中，神經迴路間突觸重組 (synaptic rearrangement) 的機制。

Piriform cortex 是中樞神經系統中有關嗅覺處理之皮質區域，而嗅覺是 rodent 類動物最重要的感覺訊息來源之一 (Neville & Haberly, 2004)。研究結果亦顯示此區域也可能參與學習記憶有關之嗅覺行為，如 odor discrimination。此外，Piriform cortex 也是皮質區中最容易產生 seizure 之區域。過去有關 Piriform cortex 區之神經迴路特性與 homosynaptic LTP/LTD 都有詳細的研究，然而有此區域是否亦具 STDP 以及詳細機制的研究則仍相當缺乏，本計劃的第一年成果則對這些議題提供有價值之結果。

材料與實驗方法

出生 3-4 周之 S.D. 品系之大鼠予以 halothan 氣體 (5% in pure O₂) 麻醉後，即予以斷頭，將大腦剖出並沿垂直其長軸方向切取 300 μ m 厚之切片。並將含 piriform cortex 部分之腦薄片挑選出備用。所有的切片過程均在冰冷(4°C) 的 ACSF (artificial cerebrospinal fluid; 人工腦脊髓液) 中進行，其含，以 mM 表示，NaCl 119, KCl 2.5, NaHCO₃ 26.2, NaH₂PO₄ 1, MgSO₄ 1.3, CaCl₂ 2.5, glucose 11, 並用 95% O₂ + 5% CO₂ 打氣以維持穩定 pH = 7.4 及含氧。之後將腦薄片於室溫中儲存於穩定灌流 ACS 的 interface chamber 中，1-2 小時。之後腦薄片移到 recording chamber，再以 visualized patch 的方式對 CA1 區的 pyramidal 細胞作 whole cell recording。

在此系列實驗中，100mM 之 picrotoxin 將加入 ACSF 中以阻斷抑制性訊息。雙極 (bipolar)，不銹鋼刺激電極將放置在 Ib 層以刺激 associative fibers；由於過去的報告指出，associative fibers synapses 具有 paired-pulses depression 的特性，因此我們首先將以填充 3M NaCl 之玻璃記錄電極，放置於鄰近刺激電極之 Ib 層記錄 field-EPSP，之後以該 pathway 是否具 paired-pulses depression 的特性來確認刺激電極位置的正確性。之後以填充以下電極液(mM): K-gluconate (115), Hepes (30), EGTA (0.2), NaCl (8), Mg-ATP (2), GTP (0.3), pH=7.2, 295 mOsm 之 patch pipette 作 whole cell recording；在獲得 pyramidal cells 之 whole cell recording 之後，接著由刺激電極給 associative fibers, 0.1 Hz 的基礎刺激；在獲得 5 分鐘左右的 baseline EPSC 後，以 1ms，高刺激強度之 current pulse 在細胞引發單一動作電位 (Action Potential; AP) 並且偶合以突觸前刺激；如此重覆偶合 EPSP-AP (引發 LTP) 或 AP-EPSP (引發 LTD) 60 次，間隔 4.5 秒，之後回覆基礎刺激，並記錄 30 分鐘。我們以 CED micro interface (Cambridge Electronic Design, UK) 及相關軟體 (Signal) 來將訊號數位化並擷取記錄之並儲存於 PC 中供以後分析用。EPSC 的 peak amplitude 經測量後，將 baseline 部分平均並以此平均值為準將有 EPSC 的 peak amplitude 值標準化；LTP/LTD 的計算為 paired 之後的 25-30 分鐘時，EPSC 之 peak amplitude 平均標準化值。相同的實驗也將在含 APV (NMDA receptors antagonist) 之 ACSF 中重覆，以檢視以這種形式引發之 associative LTP/LTD 是否為 NMDA receptors dependent.

結果

我們首先對 Piriform cortex 區之 associative fiber-pyramidal cell 的突觸傳導特性作探討。在使用以 Cs-gliconate 替換 K-gluconate 並含 QX-314 (細胞內 Na channel blocker) 的電極液，以及在 voltage-clamp 記錄形式並將 Vm clamped 在 -70mV 與以 0.1mM picrotoxin 和 50 μ M 的 AP5 分別阻斷 GABA_A 與 NMDA receptors 的條件下，刺激 associative fiber 可在 pyramidal cell 引發 EPSC (Fig. 1)。EPSC 的 reverse potential 大約為 0 mV；且 EPSC activity 可被 10 μ M 的 DNQX 阻斷，顯示它們是由 AMPA receptors 媒介的。在除了將 Vm clamped 在 50mV 與使用 10 μ M 的 DNQX 阻斷 AMPA receptor 以外，其餘條件皆相似的情形下，刺激 associative fiber 可在 pyramidal cell 引發較 slow 的 synaptic activity，這個 activity 可被 50 μ M 的 AP5 阻斷顯示它們是由 NMDA receptors 媒介的。由以上結果可結論：在 Piriform cortex 區之 associative fiber-pyramidal cell 的突觸，其傳導是經由釋放分泌 glutamate，且 glutamate 可同時作用在 AMPA 與 NMDA receptors。

我們接下來檢視 associative fiber-pyramidal cell 突觸的 STDP 特性。在以 0.1Hz 的刺激速率於 associative fiber-pyramidal cell 突觸引發約 5 分鐘之穩定的 baseline EPSP activity 後，既進行 EPSP-spik 配合的步驟 (每 6 秒一次，共 100 刺)。如圖二所示，在配合的步驟結束後，如配合過程的 EPSP-spik 間的時間差小於 20ms 以內，則通常會有 LTP 的引發，其強度平均為 baseline EPSP activity 的 165 \pm 17% (n=12 細胞)。然而，如 EPSP-spik 間的時間差大於 25ms 以上者，則通常無突觸傳導效能的改變 (LTP=103 \pm 8% ; n=11 細胞)。我們也發現伴隨配合的步驟結束後的突觸傳導效能的改變並非源自於 whole-cell recording 的記錄品質改變的結果，因為我們持續偵測記錄過程中 serial resistance 與 input resistance 兩項參數值；對於記錄過程中此兩項參數值的改變大於原始值之 15% 以上之實驗者，並沒有納入上述結果的分析中。同樣的實驗條件與標準，我們也於含有 50 μ M 的 AP5 的 ACSF 中重覆進行幾次，並以 EPSP-spik 間的時間差為 10-20ms 為配合的步驟。在此實驗條件下，在 8 次符合實驗標準要求的 (既記錄過程中 serial resistance 與 input resistance 的改變不超過原始值之 15% 以上之實驗) 實驗中，現伴隨配合的步驟結束後均無突觸傳導效能的改變 (LTP=101 \pm 11% ; n=8 細胞)，顯示由 EPSP-spik 配合後所引發之 LTP 為 NMDA receptor-dependent。

反之，在以 0.1Hz 的刺激速率於 associative fiber-pyramidal cell 突觸引發約 5 分鐘之穩定的 baseline EPSP activity 後，進行 spik-EPSP 配合的步驟後，如 spik-EPSP 間的時間差小於 50ms 以內，則通常會有 LTD 的引發，其強度平均為 baseline EPSP activity 的 70 \pm 12% (n=12 細胞)。然而，如 spik-EPSP 間的時間差大於 55ms 以內，則通常無突觸傳導效能的改變 (LTP=99 \pm 7% ; n=11 細胞)。同樣地，我們也於含有 50 μ M 的 AP5 的 ACSF 中重覆進行幾次，並以 spik-EPSP 間的

時間差為 15-25ms 為配合的步驟。在此實驗條件下，在 7 次符合實驗標準要求的（既記錄過程中 serial resistance 與 input resistance 的改變不超過原始值之 15% 之實驗）實驗中，現伴隨配合的步驟結束後均無突觸傳導效能的改變（LTP = 102 ± 11 % ; n = 7 細胞），顯示由 EPSP-spik 配合後所引發之 LTD 亦是為 NMDA receptor-dependent。

討論與自我評論

由本計劃過去一年的成果我們可結論如下：

1. associative fiber-pyramidal cell 突觸的傳導是以 glutamate 作為 neurotransmitter，並同時作用在 AMPA 與 NMDA receptors.
2. associative fiber-pyramidal cell 突觸亦具有 STDP 的特性；對 LTP 的引發而言，EPSP-spike 間的時間差需小於 20ms 以內；對 LTD 的引發而言，spike-EPSP 間的時間差則需小於 50ms.
3. 不論 LTP 或 LTD，其引發均為 NMDA receptor -dependent。

與之前對 Piriform cortex 區之 associative fiber-pyramidal cell 的突觸傳導特性的研究結果一致(Harbecky, 2003)，本計劃結果顯示，associative fiber-pyramidal cell 突觸傳導亦具 AMPA 與 NMDA receptors 所媒介之雙重部分。此外，本計劃結果亦顯示 AMPA receptors 所媒介部分之 reverse potential 大約為 0 mV，並且 EPSC 的大小與 Vm 間的關係幾乎呈直線關係顯示，此突觸之 AMPA receptors 應含 GluR2 的 subunit.

Makaram 等 (1997) 與 Magee & Johnston (1997)等學者分別於皮質區與海馬回 CA1 區之 pyramidal cells 所做的研究顯示，當樹突上之興奮性突觸在突觸傳導發生時，若同時配合有回溯的動作電位在樹突的傳導，則該興奮性突觸傳導的效能將在重覆幾次的這種「突觸傳導 + 回溯動作電位」的耦合後，被長期的增強而產生所謂的 long-term Potentiation (LTP)；隨後的研究發現，如果耦合的情形是回溯動作電位在突觸傳導之前，則該興奮性突觸傳導的效能將被抑制而產生所謂的 long-term Depression (LTD)。種由重覆的突觸前傳導與突觸後細胞回溯動作電位之耦合所引發之長期突觸傳導效能的改變既稱為「spike-timing dependent plasticity」，簡稱為「STDP」。STDP 隨後吸引許多學者的投入研究，例如在海馬迴之組織培養系統 (Bi and Poo 1998; Debanne et al., 1998)、大鼠桶狀皮質(barrel cortex) 之腦薄片 (Feldman 2001)、大鼠視覺皮質之腦薄片 (Foremke and Dan, 2002) 等。STDP 能否被引發，EPSP 與回溯動作電位間的時間差 (timing) 是個非常重要的因素。對 LTP 的產生而言，由過去對許多區域的突觸研究顯示：時差窗 (timing window) 大約為 20ms；也就是說，在引發的過程中，EPSP 領先回溯動作電位需在 20ms 以內，超出此 (timing window) 範圍，LTP 既無法被引發。而這個數值與本研究對 Piriform cortex 區之 associative fiber-pyramidal cell 的突觸的結果相當一致。對 LTD 的產生而言，過去有些報告認為與 LTP 產生的時差窗相對稱，亦即大約為 20ms，(Bi and Poo, 1998)。然而，亦有許多報告認為 LTD 產生的時差窗遠較 LTP 大，可達 100ms (Feldman, 2000)，本計劃對 associative fiber-pyramidal cell 的突觸的結果為 50 ms。與過去研究相符合的是，本計劃結果顯示 STDP 不論是 LTP 或 LTD 是 N-methyl-D-aspartate (NMDA)

receptor dependent 的。可以預期的是，回溯動作電位可以短暫但有效的去極化樹突之細胞膜，因此若此時有突觸傳導的發生，回溯動作電位就能提供一個可使 NMDA receptor 被活化的條件。因此重覆幾次的「突觸傳導 + 回溯動作電位」偶合後，LTP 既有可能在被興奮使用的突觸上引發，因為 NMDA receptor 被活化是許多突觸可塑 (synaptic plasticity)，包括：LTP 及突觸傳導效能的長期抑制 (long-term depression; LTD)，能否被引發的重要因素(Bliss & Colingridge, 1993; Bear & Malenka 1994)。

由以上對 STDP 的研究得知，回溯動作電位提供一個機制可使突觸後細胞可依其本身的被興奮的狀態而去修飾其與突觸前細胞之突觸傳導強度 (可能是增強或被抑制)。以神經迴路的觀點考慮，STDP 也提供一個機制可使一群彼此相連結的神經細胞，當他們在一定的時間差內同時被興奮，且重覆幾次之後，則細胞間之突觸的訊息傳導將被增強 (也就是有 spike-timing dependent LTP)。這樣的特性符合 Donald Hebb (1949) 對訊息可能在大腦中儲存的細胞機制理論 (Bi & Poo, 2001)。

儘管 STDP 有如此的重要性與顯著性，許多相關的重要議題市集需解決的，包括：STDP 是否具有普遍性？現今有關 STDP 的研究大多在培養的海馬迴細胞、及腦博片的研究包括海馬迴 CA1 突觸、Barrel cortex 的突觸、visual cortex 的突觸等區域，因此一個簡單而重要的問題是 STDP 是一個大部分大腦區域都能發生的現象或者指侷限在某些大腦區域？本計劃的成果提供一個訊息既是，在 Piriform cortex 區亦具 STDP，且其特性亦與其他區域突觸相吻合。依此，STDP 是否是一個大部分大腦區域都能發生的現象的問題？其答案似乎是肯定的。由上的討論，我們認為本計劃第一年的成果是合乎我們的預期與成功的。目前我們將進行一些補強實驗，相信完成之後必能使此部份成果於重要的學術期刊發表。再進入第二年計劃後，我們將探討去除感覺訊息來源，亦既破壞嗅球後對 Piriform cortex 區之 associative fiber-pyramidal cell 的突觸的 STDP 影響。

References

Bear, M.F. & Malenka, R.C. (1994) Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Curr. Opin. Neurol.*, 4, 389-399.

Bi G, Poo M-M (1998) Synaptic modification in cultured hippocampal neuron: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J Neurosci* 18: 10464-10472.

Bi, G., Poo, M.-M. (2001) Synaptic Modulation by correlated activity: Hebb's postulate revisited. *Annul. Revi.Neurosci.* 24, 139-166.

Bienenstock, L., Cooper, N.L., Munro, PW (1982) The theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and biocular interaction in visual cortex. *J. Neurosci.*2, 32-48

Bliss TVP, Collingridge GL (1993) Synaptic model of memory: long term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361:31-39.

Debanne D, Gahwiler BH, Thomson SM (1998) Long-term synaptic plasticity between pairs of individual CA3 pyramidal cells in rat hippocampal slice cultures. *J Physiol (Lond)* 507:237-247.

Dudek, S.M. & Bear, M.F. (1992) Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and the effects of NMDA receptor blockade. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89, 4363-4367.

Feldman DE (2000) Timing-based LTP and LTD at vertical inputs to layer II/III pyramidal cells in rat barrel cortex. *Neuron* 27:45-56.

Gustafsson, B., Wigstorm, H., Abraham W.C., Huang, Y.Y. (1987) Long-term potentiation in hippocampus using depolarizing current pulse as the conditioning stimulus to single volley synaptic potential. *J. Neurosci.* 7, 774-780.

Hebb DO (1949) *The organization of behavior*. New York : Wiley & Sons.

Magee JC, Johnston D (1997) A synaptically controlled, associative signal for Hebbian plasticity in hippocampal neurons. *Science* 275:209-13.

Markram, H., Lubke, J., Frotscher, M., and Sakmann, B. (1997) Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science* 275:213-215.

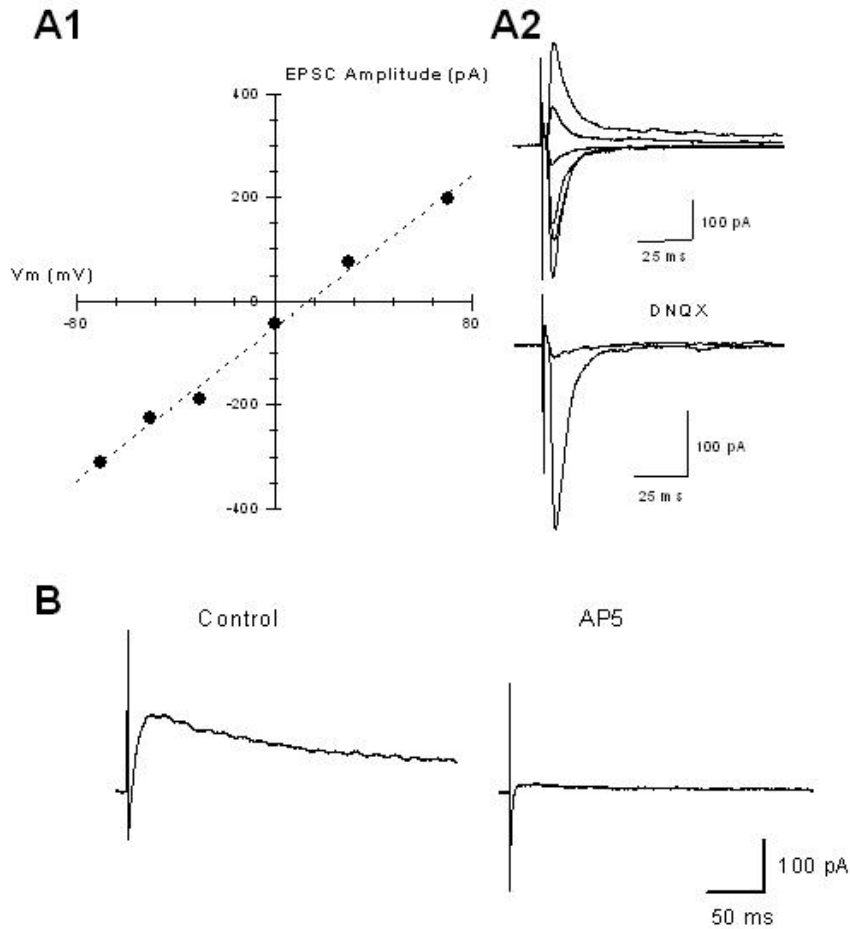
Neville, K., Haberly, L. (2003) Olfactory Cortex. in *"The Synaptic Organization of the Brain"*, ed. Shepherd, GM, Oxford University Press.

Ngezahayo, A., Schachner, M., Artola, A (2000) Synaptic activity modulate the induction of bi-directional synaptic changes in adult mouse hippocampus. *J. Neurosci.* 20, 2451-2458.

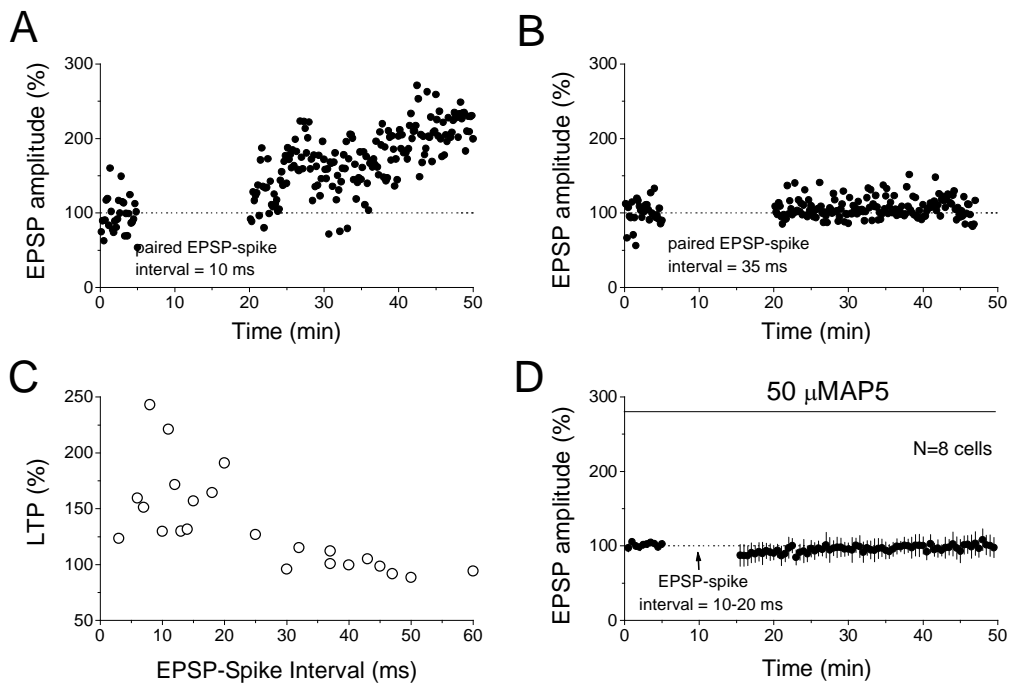
Song S, Abbott FL (2001) Cortical development and remapping through spike-timing-dependent synaptic plasticity. *Neuron* 32:339-350.

Song S, Kenneth DM, Abbott LF (2000) Competitive Hebbian learning through spike-timing-dependent synaptic plasticity. *Nature Neurosci.* 3:919-926.

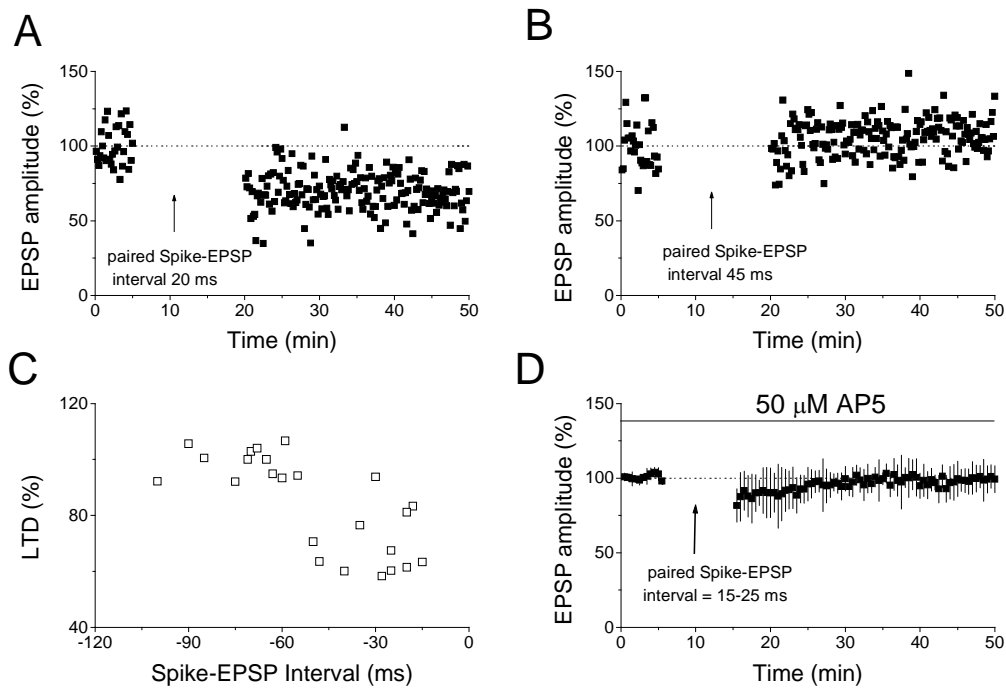
H.-W. Yang, Y.-W. Lin, C.-D. Yen and M.-Y. Min (2002b) Activation of β -adrenergic receptors enhances timing based long-term potentiation (LTP) at CA1 synapses. *J Physiol (Lond)* 543P. 30P



圖一 A. associative fiber-pyramidal cell 突觸的傳導特性。Recording 是在含 0.1 mM 之 picrotoxin 與 50 μ M AP5 之 ACSF 中進行，並在 Voltage-clamp mode 與使用 Cs-glucuronate 為電極液。A1. EPSC amplitude 與 V_m 之關係圖，Note: reverse potential 為主 0 mV。A2, 上: 固定於不同 V_m 引發之 EPSC; 下: 該 EPSC 可被 10 μ M 之 DNQX 阻斷(V_m=-70mV)。B. 另一細胞在含 0.1 mM 之 picrotoxin 與 10 μ M DNQX 之 ACSF 中進行，可見刺激 associative fiber 引發之 Slow EPSC 可被 50 μ M 之 AP5 阻斷(V_m=50mV)。



圖二, STDP-LTP A, LTP 於 EPSP-spike (時間差 10ms) 配合後可能被引發. B, EPSP-spike 時間差=35ms 的配合形式無法引發 LTP. C, 本系列時驗所有符合記錄標準實驗之“配合形式時間差值”(X-軸)與所引發 LTP 大小(Y-軸)關係. Note: 配合形式時間差值>25ms 時, 無 LTP. D, 綜合 8 個符合標準實驗結果顯示: 在阻斷 NMDA receptor 功夫情形下, 既使配合形式時間差值<20ms, 亦無 LTP 被引發.



圖三, STDP-LTD A, LTD 於 spike-EPSP (時間差 20ms) 配合後可能被引發. B, EPSP-spike 時間差=45ms 的配合形式無法引發 LTP. C, 本系列時驗所有符合記錄標準實驗之“配合形式時間差值”(X-軸)與所引發 LTP 大小(Y-軸)關係. Note: 配合形式時間差值>50ms 時, 無 LTP. D, 綜合 7 個符合標準實驗結果顯示: 在阻斷 NMDA receptor 功夫情形下, 既使配合形式時間差值<25ms, 亦無 LTD 被引發.