

시냅스 가소성에 관한 고찰

대구대학교 대학원 재활과학과 물리치료전공

김 석 범

대구대학교 재활과학대학 물리치료학과

김 진 상

Review of Synaptic Plasticity

Kim, Souk-Boum, P.T.

Major in Physical Therapy, Dept. of Rehabilitation Science, Graduate School, Taegu University

Kim, Jin-Sang, D.V.M., Ph.D.

Department of Physical Therapy, College of Rehabilitation Science, Taegu University

<Abstract>

Clinical interest has lately been roused by evidence that comprehension of synaptic plasticity may be based on the theoretical opinion. This paper describes perception of synaptic plasticity. Especially processes of long term potentiation(LTP) and long term depression(LTD) are discussed. Recently, it is assessed to genetical parts from development of molecular biology. Therefore this review also represents aspect of molecular events of synaptic plasticity.

I. 서 론

한 개체가 다양한 생명현상을 나타내기 위해서는 인체를 구성하는 세포가 각각 고유한 기능을 독립적으로 수행하는 동시에 조직, 기관, 또는 개체 수준에서 통합된 기능을 수행함으로써 이루어진다(전용성, 2000). 이러한 통합된 기능 중 일상생활 속에서 느끼고 생각할 수 있도록 할 수 있는 신경신호전달은 현재 의학연구에서 관심의 대상이 되고 있다(Stenmark, 2000).

신호전달(signal transduction)은 신경세포 사이에서 일어나고, 신경세포간 신호전달 과정, 즉 시냅스 전달을 조절하는 분자적 기전의 설명은 신경계의 기능을 이해하

는 필수적인 과정이라 할 수 있다(Engert와 Bonhoeffer, 1999; Greengard 등, 1993). 이러한 시냅스 전달은 통증전달과 억제(Woolf와 Salter, 2000; Pockett, 1995), 신경세포사이의 충분한 신호전달의 변화와 이와 관련된 학습, 기억과 같은 복잡한 뇌기능(Paul, 1993), 신경 가소성(neuronal plasticity)의 세포적 기전 연구(Engert와 Bonhoeffer, 1999) 등과 같은 신경과 관련된 거의 모든 부분과 관련이 있다고 할 수 있다.

시냅스 가소성은 시냅스의 여러기능 중 학습, 기억과 같은 뇌기능, 그리고 신경가소성과 관련이 있다. 시냅스 가소성의 기초를 이해하기 위해서 필요한 것이 첫째, 시

냅스 소포 주기(synaptic vesicle cycle) 중 시냅스 소포 재생(recycling of synaptic vesicle) 과정(Cousin과 Robinson, 1999) 둘째, 장기 기억 강화(long term potentiation; 이하 LTP)와 장기 기억 억제(long term depression; 이하 LTD)라고 할 수 있다. 특히 LTP와 LTD는 현재 통증조절의 모델로도 제시되어지고 있다(Sandkuhler 등, 1997).

그러나 이러한 신경가소성에 있어 기본이 되는 것 중에 하나인 시냅스에 의한 신호전달에 대한 분자생물학적 고찰은 물리치료 분야에서는 미비한 현실이다. 그러므로 여기에서는 시냅스에 대한 해부학적인 고찰, 시냅스 소포 주기, 그리고 LTP와 LTD에 대해서 고찰함으로써 시냅스 가소성에 대한 이해를 돕고자 한다.

II. 본 론

1. 시냅스의 해부학적 고찰

시냅스란 세포와 세포사이의 신경신호를 전달하는 특수화된 부위이다(Bruce 등, 1994). 시냅스는 전기신호가 저항이 낮은 교통신로를 통하여 세포에서 세포로 직접 전달되는 전기적 시냅스(electrical synapse)와, 자극에 의한 신경전달물질의 방출이 신경전도를 유발하는 화학적 시냅스(chemical synapse)로 나눌 수 있다(강호석 등, 1994). 시냅스의 구성은 150-200Å 정도 간격의 연결 간격(synaptic cleft)를 사이에 두고 시냅스전 세포(presynaptic cell)와 시냅스후 세포(postsynaptic cell)로 되어있다(신문균 등, 1997).

2. 시냅스 소포 주기

시냅스 소포 주기는 synaptic vesicle recycling이라고 고도 하는데 이것은 시냅스 가소성의 기초를 이해하는 중요한 역할을 한다(Cousin과 Robinson, 1999).

시냅스 소포 주기는 거의 1분에 걸쳐 일어나는 과정으로, 대부분의 시간(55초)이 시냅스 소포 재생 과정에서 사용된다(Betz와 Bewick, 1993; Ryan 등, 1993). Sudhof(1995)는 시냅스 소포 주기를 아홉가지 단계로 나누어서 설명하였는데, 첫째 시냅스 소포가 활성부위(active zone)에 접촉하는 Docking, 둘째 Ca^{2+} 의 막융합(membrane fusion)을 촉진시키는데 적합화시키기

위한 성숙 과정인 Priming, 셋째 활동전압동안 Ca^{2+} 전류의 급작스러운 증가에 의한 Fusion/exocytosis 단계가 있다. 이 단계는 두 가지 가설을 가지는데, 하나는 형질막(plasma membrane)과 시냅스 소포가 완전히 융합한 후 신경전달물질을 방출한다는 것이고(Heuser와 Reese, 1973), 다른 하나는 신경전달물질이 소포와 형질막이 완전히 결합하기 전에 방출된다는 것으로, 이 과정을 일과성 소포융합(transient vesicle fusion) 또는 kiss and run이라고 하고(Alvarez 등, 1993; Monck와 Fernandez, 1994), 세포내 Ca^{2+} 의 농도가 증가될 경우 우세하게 나타난다(Als 등, 1999). Kiss and run에서는 단백질성분의 융합 세공(proteinaceous fusion pore)이 신경전달물질의 방출을 일으킬 수 있도록 소포와 형질막 사이에 형성된다고 제안되어져 왔으며, 시냅스 소포가 재생과 재방출(re-released)이 되는 시간을 많이 단축시킬 수 있기 때문에 중추신경원(central neuron)의 기전으로 여겨지고 있다(Maycox 등, 1992). 넷째 clathrin-coated pits에 의한 내면화(internalize) 과정인 Endocytosis, 다섯째 clathrin-coated pit을 제거한 후 산성화하고 시냅스 소포의 재생이 형성되는 Translocation, 여섯째 초기 엔도솜(early endosome)과 결합하는 Endosome fusion, 일곱째 시냅스 소포가 재생되는 과정인 Budding, 여덟째 양성 펌프(proton pump)에 의해서 생성되는 전기화학 경사도에 의한 능동 수송에 의해 이루어지는 Neurotransmitter uptake, 아홉째 확산 또는 세포골격기인성 운반(cytoskeleton-based transport) 과정에 의한 Translocation이다(그림 1).

3. 시냅스 가소성

시냅스 가소성과 관련있는 시냅스 기능(synaptic strength)의 변화는 시냅스전 세포와 후세포에서 나타난다(Weisskopf 등, 1993). 시냅스전 세포에서의 시냅스 가소성은 신경전달물질의 변화로써 특징지워진다. 이것은 활동전압이 일어나는 동안 Ca^{2+} 유입의 변화 또는 신경전달물질을 조절하는 융합 기작(fusion machinery)의 직접적인 영향에 의해서 유발되어질 수 있다(Silva 등, 1992). 초기 시냅스 가소성에서 중요한 역할을 담당하는 것이 단백질 키나아제(protein kinase)인데(Weisskopf 등, 1993), 여러 가지 단백질 키나아제 중에서도 특히 시냅신(synapsins)이 큰 비중

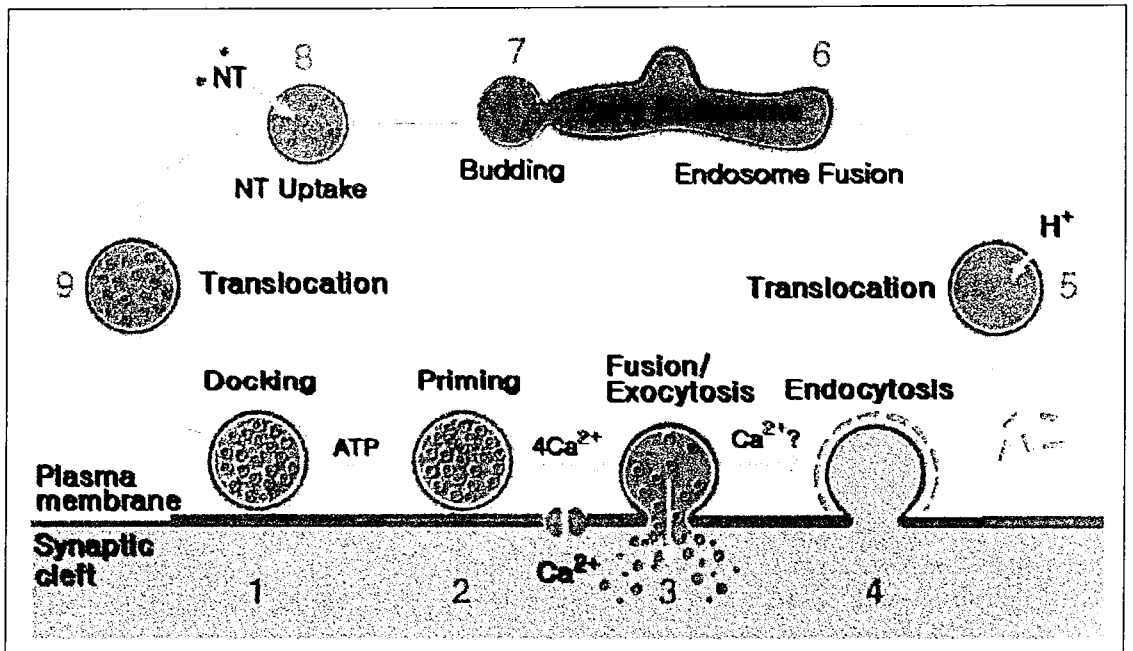


그림 1. 시냅스전 신경말단에서의 시냅스 소포 주기의 9단계(Nature 375, 1995에서 인용)

을 차지한다(Silva 등, 1992).

다음으로 시냅스후 세포에서의 시냅스 가소성은 windup, LTP, LTD 등으로 나눌 수 있는데, windup은 0.5Hz 이상의 자극이 C-섬유(C-fiber)를 자극했을 때, 후각 신경원(dorsal horn neurons)(Mendell, 1996)과 전각(ventral horn)의 거대 운동 신경원(large motor neurons)(Woolf와 Swett, 1984)에서 자극에 대해 일어나는 활동전압의 수가 점차적으로 증가하는 현상으로, LTP와 다른 점은 LTP는 적어도 1시간 이상 지속되는 것에 반해서 windup은 20-60분 동안 지속됨을 의미한다. 그러므로 windup을 단기 기억 강화(short term potentiation)라고도 한다(Pockett, 1995).

1) LTP

LTP는 해마에서 처음으로 연구되기 시작하였는데 (Malenka와 Nicoll, 1999), 이러한 LTP는 시각중추(visual cortex)(Artola와 Singer, 1987), 감각운동중추(sensorimotor cortex)(Bindman 등, 1988), 전전뇌 중추(prefrontal cortex)(Hirsch와 Crepel, 1990), 그리고 척수(spinal cord)를 포함하는 중추신경계의 다른 부분에서도 관찰되었다(Pockett, 1995).

LTP는 시냅스의 일련의 과정 동안 짧은 고빈도 자극(100Hz)에 의해 해마에서 일어나는 시냅스 전달

(synaptic transmission)의 장기간 증가(long-lasting increase), 즉, 시냅스전 세포에서의 EPSP(excitatory postsynaptic potential) 진폭의 증가와 시냅스후 세포의 흥분성(excitability)의 증가로 묘사되어졌다. LTP 기전에 관한 연구는 지난 20여년 동안 계속 되어져 오면서 변화해왔는데(Pockett, 1995), LTP 기전에 대한 가장 간단하고 단순한 기전은 Bliss와 Collingridge(1993)의 광범위한 설명에서 기인하여 설명되어졌고, Pockett(1995)은 이를 <그림 2>와 같이 도식화시켰다.

(1) 시냅스 전달에서의 글루타메이트(Glutamate)

글루타메이트는 인간의 뇌에 작용하는 일차적인 흥분성 아미노산 신경전달물질(excitatory amino acid neurotransmitter)로, 시냅스 가소성, 학습(learning), 그리고 발달(development)에 중요한 역할을 담당한다. 그러나, 연접간격에서 글루타메이트 활동의 균형이 깨어질 경우 이는 신경독소(neurotoxic)로 작용하게 되어 세포사(cell death)를 초래하기도 한다(Maragakis 등, 2001).

시냅스전 신경말단(Presynaptic nerve terminal)에 활동전압이 발생하면 신경전달물질인 글루타메이트가 유리된다. 글루타메이트는 세 종류의 시냅스후 수용체

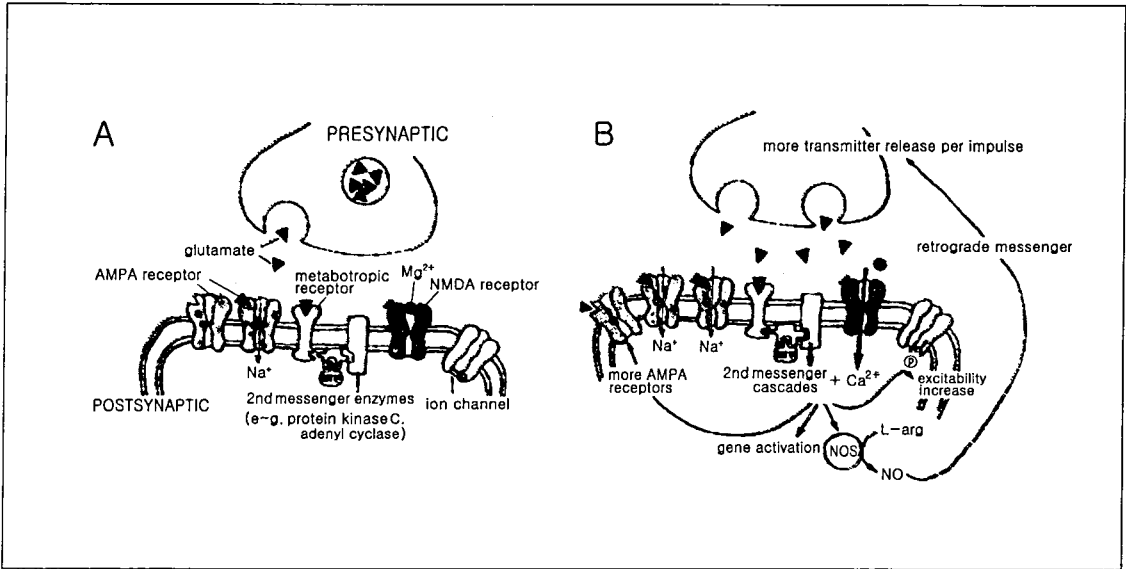


그림 2. Long-term potentiation의 기전 A. Glutamate in synaptic transmission. B. Induction of LTP(Anesthesia & Analgesia 80(1), 1995에서 수정)

(postsynaptic receptor)와 결합하는데, 이 세 종류의 수용체(receptors)는 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid(AMPA) 수용체, 대사영양성 수용체(metabotropic receptor), 그리고 N-methyl-D-aspartic acid(NMDA) 수용체이다(Greenamyre, 2001). AMPA 수용체와 결합한 글루타메이트는 Na^+ 와 K^+ 이온을 통과시키는 통로(channel)를 열리게 한다. Na^+ 이온은 세포내로, K^+ 이온은 세포밖으로 이동시킴으로써 양성 전하(positive charge)가 유입되고, 결과적으로 시냅스 후세포에 일과성 탈분극(transient depolarization)(EPSP)을 일으킨다(Pockett, 1995). 대사영양성 수용체와 결합한 글루타메이트는 구아노신 삼인산(guanosine triphosphate: GTP)을 세포막내에 있는 G-단백(G-proteins)과 결합시킴으로써 단백질 키나아제 C(protein kinase C)와 아데닐 시클라제(adenyl cyclase)와 같은 이차전령 효소(second messenger enzymes)를 활성화시킨다(Bliss와 Collingridge 1993). NMDA 수용체와 결합한 글루타메이트는 Na^+ , K^+ , Ca^{2+} 이온을 통과시키는 통로를 열게 하지만, 세포외액에 존재하는 Mg^{2+} 이온에 의해 차단되므로, 실제적인 이온 이동은 없다(Bashir 등, 1993).

(2) LTP의 유도

가장 일반적인 LTP의 형태는 전시냅스의 고빈도 자극에 의한 갑작스러운 자극이 시냅스 후말단

(presynaptic terminals)으로부터 신경전달물질인 글루타메이트가 갑자기 유리되기 시작한다. 유리된 글루타메이트는 시냅스 후세포에 있는 글루타메이트 수용체인 AMPA 수용체를 활성화시키고, 그로인해 양이온 통로(cation channel)가 열리면서 Na^+ 와 K^+ 를 각각 세포안과 밖으로 이동시킴으로써, 결과적으로 시냅스 후세포에 EPSP를 발생시키면서 탈분극된다(Johnston 등, 1992). 만약에 탈분극이 충분히 클 경우, 안정막전위에서의 마그네슘 의존성 차단(Mg^{2+} -dependent block)을 떨어져 나가게 함으로써 NMDA 수용체를 불활성화시킨다. 글루타메이트와 결합한 NMDA 수용체는 Na^+ , K^+ , Ca^{2+} 이온통로(ion channel)를 열리게 함으로써, Ca^{2+} 이온이 시냅스 후세포로 유입된다. 시냅스전 신경말단에서의 활동전압의 갑작스러운 증가(burst)는 정상 상태보다 더 많은 양의 글루타메이트를 방출한다. 더 많은 AMPA 수용체가 활성화되고 결과적으로 더 큰 시냅스 후 탈분극(postsynaptic depolarization)이 일어나 NMDA 수용체 관련성 통로(NMDA receptor-associated channels)에서 Mg^{2+} 을 제거시킨다. Ca^{2+} 이온은 이 통로를 통해 이동한다(Pockett, 1995). Ca^{2+} 과 이차전령 효소와의 상호작용은 AMPA 수용체를 활성화시키고(많은 양의 글루타메이트가 유입됨으로써 더 큰 EPSP를 유발시킴)(Bashir 등, 1993), 막에 존재하

는 다양한 이온 통로를 인산화시키고, 역행성 전령(retrograde messenger)인 아라크 산(arachidonic acid)과 일산화 질소(nitric oxide: 이하 NO)를 분비한다(Bliss와 Collingridge, 1993). 역행성 전령(retrograde messenger)는 활동전압(action potential)에 대해 더 많은 글루타메이트의 분비를 일으킨다. Postsynaptic calcium surge는 또한 시냅스 후세포의 핵내의 유전자를 활성화시키고, 수상돌기의 성장을 일으킨다(Pockett 등, 1993).

2) LTD

LTD는 이름에서 알 수 있듯이 시냅스 전달의 지속적인 감소를 뜻하며, 이 현상 또한 고빈도 자극에 의해서 나타날 수 있다(Pockett, 1995). 그러나 LTP와는 달리 고빈도와 저빈도 자극 모두가 LTD를 일으킬 수 있다(Madison 등, 1991). LTD는 LTP와 마찬가지로 중추신경계(CNS)의 여러부위 즉, 시각중추(Artola와 Singer, 1987), 감각운동중추(Bindman 등, 1988), 전전뇌중추(Hirsch와 Crepel, 1990) 그리고 척수를 포함하는 중추신경계에서 관찰되었다(Pockett, 1995). LTD와 LTP의 큰 차이점은 LTD를 유도하는 Ca^{2+} 농도가 LTP에서보다 작다는 것이다(Artola와 Singer, 1993).

척수에서 LTP에 의해 유발된 만성통증의 치료시 적절한 말초신경의 자극에 의한 LTD는 이 만성통증을 감소시킨다. 현재 임상영역에서의 TENS에 의한 통증감소가 이와 관련있다고 보고되고 있다(Pockett, 1995).

3) NO

NO는 여러 가지의 세포간 신호 전달에 관여하는 물질이다(고재영, 1997).

NO는 심혈관계에서는 혈관 내피세포(vascular endothelium)에 작용하여 혈관확장성 긴장(vasodilator tone)을 조절함으로써 혈압을 조절하는 역할을 하고, 중추신경계에서는 기억의 형성을 포함하는 몇가지 기능에 토대를 제공하는 신경전달물질로써 작용하고, 말초신경계에서는 신경 네트워크에 넓게 분포되어 소화기계, 호흡기계, 그리고 비뇨생식기계의 기능을 조절하는 역할을 담당한다(Moncada와 Higgs, 1993).

이 중 신경계통에서의 역할을 다시한번 살펴보면, 신경계통에서는 신경전달물질, 신경조절물질 또는 2차 전령분자물질로 작용하는 것으로 알려져 있다(Bredt와

Snyder, 1992). 특히 중추신경계통에서는 기억과 학습 그리고 시냅스 가소성을 촉진시키는 역할을 한다(Moncada와 Higgs, 1993; Barcellos 등, 2000; Holscher, 1997).

NO는 일산화 질소 생성효소(nitric oxide synthase : 이하 NOS)에 의해서 아미노산 L-아르기닌(amino acid L-arginine)에서 생성되는데(Moncada와 Higgs 1993, Lehninger 등, 1993), NOS는 특성에 따라 구성효소(constitutive NOS)와 유도효소(inducible NOS)로 나누어지며, 다시 구성효소에는 eNOS(endothelial NOS)와 nNOS(neuronal NOS)가 있다(문창택, 1999).

시냅스전 신경말단에서 분비된 글루타메이트는 high frequency synaptic transmission 상태에서, NMDA 수용체를 자극하여 세포내 칼슘농도를 증가시키는데, 이는 구성효소를 자극하여 NO를 생성한다(Moncada와 Higgs, 1993). 이렇게 생성된 NO 중 일부는 역행성 전령으로 작용하여 시냅스전 신경원으로 가게되고(Christian Holscher, 1997), 그곳에서 글루타메이트의 분비를 자극한다. 이렇게 증가된 글루타메이트는 시냅스후 글루타메이트 수용체의 활동을 더욱 자극하게 되면서 LTP의 중요한 부분을 담당하게 된다(Moncada와 Higgs, 1993).

Ⅲ. 결 론

시냅스는 신경신호전달이 이루어지는 부분으로 시냅스 가소성은 신경가소성의 중요한 부분을 차지한다. 최근에는 유전자 기술의 발달로 이러한 시냅스 가소성에 관한 새로운 접근들이 많이 이루어지고 있다. 이러한 시냅스 가소성에 대한 이해를 토대로 할 경우 물리치료적 접근이 신경가소성에 미치는 영향에 대한 이해에 많은 도움이 될 것으로 사료된다.

< 참고 문헌 >

- 강호석 등 : 조직학, 2판, 고문사, 211-221, 1994
 고재영 : 뇌 허혈시의 중추 신경 세포 손상의 기전들, 대한신경과학회지, 15(2), 1-16, 1997.
 문창택 : 뇌혈관 경축의 발병 기전, Journal of Korean

- Neurosurgery Society, 28, 1208-1214, 1999.
- 신문균 등 : 인체해부학 2판, 현문사, 310-328, 1997.
- 전용성 : Heterotrimeric G 단백질 신호전달계, Trends in Medical Research, 2, 95-101, 2000.
- Als E, Tabares L, Plyato J et al. : High calcium concentrations shift the mode of exocytosis to the kiss-and-run mechanism, Nature Cell Biology, 1, 40-44, 1999.
- Alvarez DTG, Fernandez-Chacon R, Fernandez JM. : Release of secretory products during transient vesicle fusion, Nature(London), 363(6429), 554-558, 1993.
- Artola A, Singer W : Long-term depression of excitatory synaptic transmission and its relationship to long-term potentiation, TINS, 16, 480-487, 1993.
- Artola A, Singer W : Long-term potentiation and NMDA receptors in rat visual cortex, Nature, 330, 649-52, 1987.
- Barcellos CK, Bradley PM, Burns BD et al. : Effects of nitric oxide release in an area of the chick forebrain which is essential for early learning, Developmental Brain Research, 121, 70-87, 2000.
- Bashir ZI, Bortolotto ZA, Davies CH et al. : Induction of LTP in the hippocampus needs synaptic activation of glutamate metabotropic receptors, Nature, 363, 347-350, 1993.
- Betz WJ, Bewick GS : Optical analysis of synaptic vesicle recycling at the frog neuromuscular junction, Science, 255, 200-203, 1992.
- Bindman LJ, Murphy KPSJ, Pockett S : Postsynaptic control of the induction of long term changes in efficacy of transmission at neocortical synapses in slices of rat brain, J Neurophysiology, 60, 1053-65, 1988.
- Bliss TVP, Collingridge GL : A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus, Nature, 361, 31-9, 1993.
- Bredt DS, Snyder SH : Nitric oxide, a novel neuronal messenger, Neuron, 8, 3-11, 1992.
- Bruce A, Dennis B, Julian L, et al. : Molecular Biology of The Cell, 3rd ed, Garland Publishing, 536-547, 1994.
- Cousin, MA, Robinson, PJ : Mechanisms of Synaptic Vesicle Recycling Illuminated by Fluorescent Dyes, Journal of Neurochemistry, 73(6), 22-27, 1999.
- Engert F, Bonhoeffer T : Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity, Nature, 399(6731), 66-70, 1999.
- Greenamyre JT : Glutamatergic Influences on the Basal Ganglia, Clinical Neuropharmacology, 24(2), 65-70, 2001.
- Greengard P, Valtorta F, Czernik AJ et al. : Synaptic Vesicle Phosphoproteins and Regulation of Synaptic Function, Science, 259(5096), 780-785, 1993.
- Heuser JE, Reese TS. : Evidence for recycling of synaptic vesicle membrane during transmitter release at the frog neuromuscular junction, Journal of Cell Biology, 57(2), 315-44, 1973.
- Hirsch JC, Crepel F : Use-dependent changes in synaptic efficacy in rat prefrontal neurons in vitro, J Physiol(London), 427, 31-49, 1990.
- Holscher C : Nitric Oxide, the enigmatic neuronal messenger: its role in synaptic plasticity, Trends Neuroscience, 20, 298-303, 1997.
- Johnston D, Williams S, Jaffe D et al. : NMDA-receptor-independent long-term potentiation, Annu Rev Physiol, 54, 489-505, 1992
- Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM : Principles of Biochemistry 2nd ed, Worth Publishers, 819, 1993.
- Madison DV, Malenka RC, Nicoll RA : Mechanisms underlying long-term potentiation of synaptic transmission, Annu Rev Neurosci, 14, 379-397, 1991.
- Malenka RC, Nicoll RA : Long-Term Potentiation-A Decade of Progress, Science, 285(5435), 1870-1874, 1999.
- Maragakis NJ, Rothstein JD : Glutamate Transporters in Neurologic Disease, Archives

- Neurology, 58(3), 365-370, 2001.
- Maycox PR, Link E, Reetz A, Morris SA, Jahn R : Clathrin-coated vesicles in nervous tissue are involved primarily in synaptic vesicle recycling, *Journal of Cell Biology*, 118(6), 1379-88, 1992.
- Mendell LM : Physiological properties of unmyelinated fibre projections to the spinal cord, *Exp Neurol*, 16, 316-22, 1996.
- Moncada S, Higgs A : Mechanisms of Disease: The L-Arginine-Nitric Oxide Pathway, *The New England Journal of Medicine*, 329(27), 2002-2012, 1993.
- Monck JR; Fernandez JM.: The exocytotic fusion pore and neurotransmitter release, *Neuron*, 12(4), 707-16, 1994.
- Paul G, Flvia V, Andrew JC et al. : Synaptic Vesicle Phosphoproteins and Regulation of Synaptic Function, *Science*, 259(5096), 780-785, 1993
- Pockett S : Long-term potentiation and depression in the intermediate grey region of rat spinal cord in vitro, *Neuroscience*, 1995.
- Pockett S : Spinal Cord Synaptic Plasticity and Chronic Pain, *Anesthesia & Analgesia*, 80(1), 173-179, 1995
- Pockett S, Slack JR, Peacock S : Cyclic AMP an long-term potentiation in the CA1 region of rat hippocampus, *Neuroscience*, 52, 229-236, 1993.
- Ryan TA, Reuter H, Wendland B, et al : The kinetics of synaptic vesicle recycling measured at single presynaptic boutons, *Neuron*, 11, 713-724, 1993.
- Sandkuhler J, Chen JG, Cheng G et al. : Low-frequency stimulation of afferent A δ fibers induces long-term depression at primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurons in the rat, *J Neurosci*, 17, 6483-6491, 1997.
- Silva AJ, Stevens CF, Tonegawa S et al. : Deficient hippocampal long-term potentiation in alpha-calcium-calmodulin kinase II mutant mice, *Science*, 257(5067), 201-2066, 1992.
- Stenmark H : Membrane traffic: Cycling lipids, *Current Biology*, 10(2), R57-R59, 2000.
- Sudhof TC : The Synaptic vesicle cycle: a cascade of protein-protein interactions, *Nature*, 375(6533), 645-653, 1995.
- Weisskopf MG, Zalutsky RA, Nicoll RA : The opioid peptide dynorphin mediates heterosynaptic depression of hippocampal mossy fibre synapses and modulates long-term potentiation, *Nature*, 362(6419), 423-7, 1993.
- Woolf CJ, Salter MW : Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain, *Science*, 288(5472), 1765-1768, 2000.
- Woolf CJ, Swett JE : The cutaneous contribution of the hamstring flexion reflex in the rat, an electrophysiological and anatomical study, *Brain Research*, 303, 299-312, 1984.