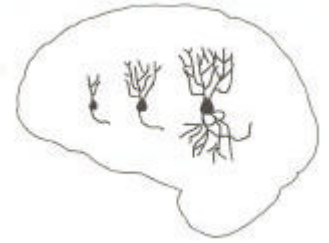


Plastičnost



Tokom cijelog našeg života, naš se mozak mijenja. Ta se sposobnost mozga za promjenu zove plastičnost - analogija sa plastelinom, kojeg se uvijek može oblikovati kako želimo. Ne mijenja se mozak kao cjelina, već pojedini neuroni mogu biti izmijenjeni, zbog različitih razloga, za vrijeme razvitka, poslije ozljede, za vrijeme učenja. Postoji više vrsta plastičnosti, od kojih je najvažnija sinaptička plastičnost (sposobnost promjene načina na koji neuroni međusobno razgovaraju).

Oblikovanje naše budućnosti

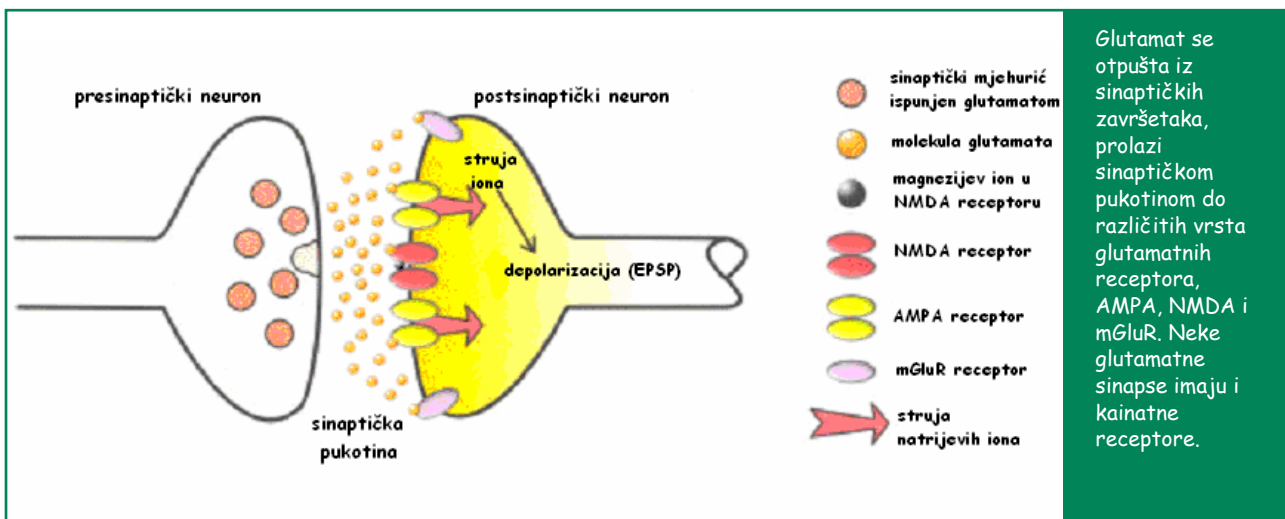
Kao što smo vidjeli u prethodnom poglavlju, veze među neuronima se moraju podesiti za vrijeme ranog života. Kako dolazimo u doticaj sa svijetom, tako se sinaptičke veze mijenjaju. Stvaraju se nove veze, svrsishodne veze potaju jače, a veze koje se rijetko upotrebljavaju postaju slabije ili čak nestaju zauvijek. Sinapse koje su aktivne, i one koje se aktivno mijenjaju se zadržavaju, dok se ostale odbacuju. To je princip **upotrijebi ih ili ih izgubi** (engl. use it or lose it), pomoću kojeg oblikujemo budućnost našeg mozga.

Sinaptički prijenos uključuje otpuštanje neurotransmitera, koji se veže za svoje receptore i aktivira ih. Normalni električni odgovor postsinaptičkog neurona na otpuštanje neurotransmitera je mjera **sinaptičke snage**. Ona je promjenjiva, i može trajati par sekundi, minuta ili čak čitav život. Neuroznanstvenike posebno zanimaju dugotrajne promjene u sinaptičkoj snazi, koje nastaju kao posljedica kratkih razdoblja neuronske aktivnosti. Značajna su dva procesa: **dugotrajna potencijacija** (engl. long-term potentiation, LTP), koja pojačava sinaptičku snagu, i **dugotrajna depresija** (engč. long-term depression, LTD), koja ju smanjuje.

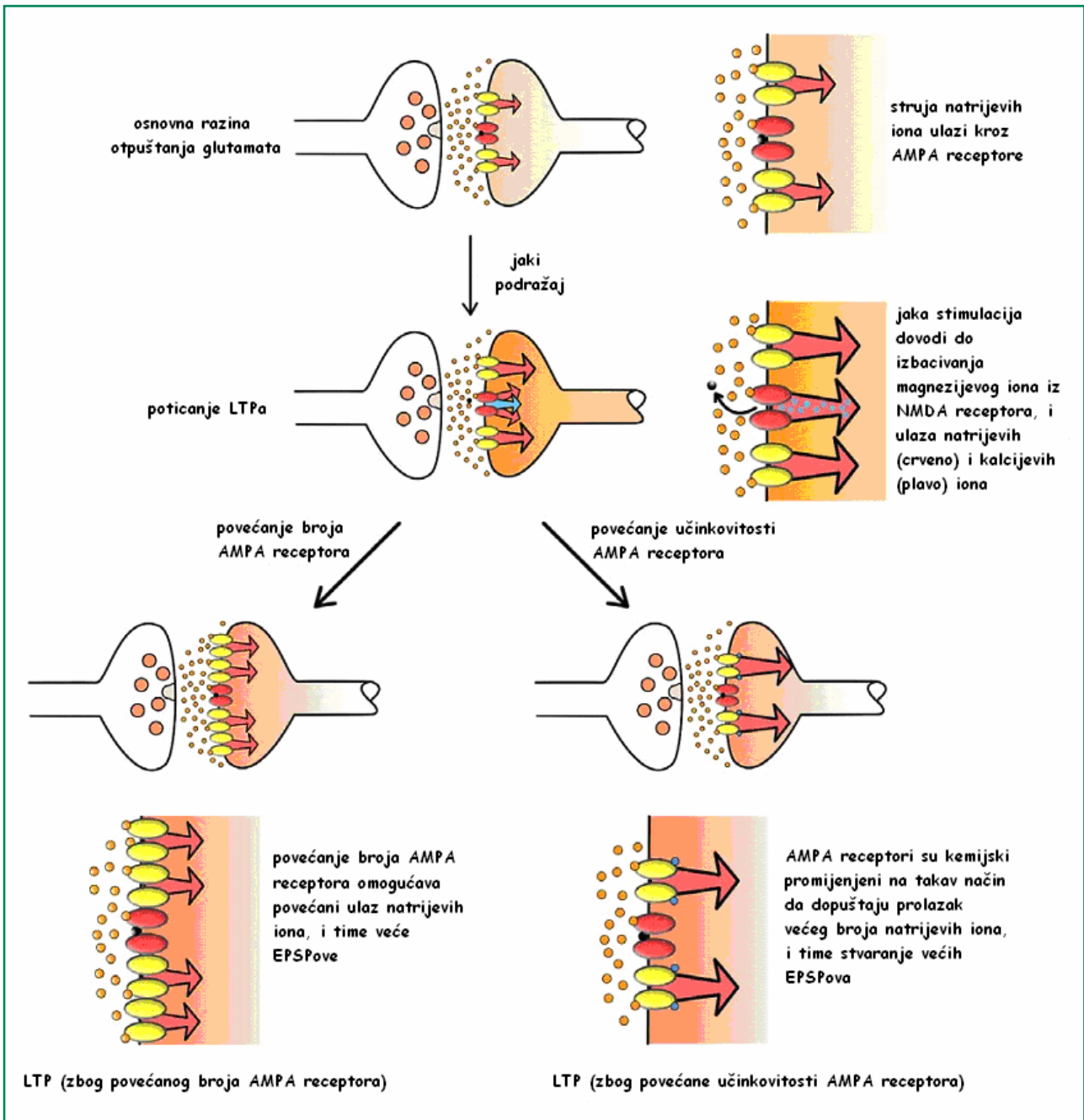
Okus promjene

Glutamat je uobičajena aminokiselina, koja se upotrebljava u čitavom našem tijelu za izgradnju bjelancevina. Možda ste naišli na glutamat kao pojačivač okusa (natrij-glutamat). On je i neurotransmiter naših najplastičnijih sinapsi, onih koji pokazuju sposobnost LTPa i LTDa. Glutamatni receptori, koji se većinom nalaze na postsinaptičkom dijelu sinapse, dolaze u četiri oblika: tri su ionotropni receptori, i dana su im imena AMPA, NMDA i kainatni receptori, a četvrti oblik je metabotropni receptor i zove se mGluR. Iako se na sva četiri receptora veže isti neurotransmiter, oni imaju sasvim različite uloge. Ionotropni receptori koriste svoje ionske kanale za stvaranja EPSPa (vidi 3. poglavlje), dok metabotropni receptor, procesom neuromodulacije, mijenja jačinu i prirodu tog odgovora. Svi su glutamatni receptori važni za plastičnost, ali o AMPA i NMDA receptorima najviše znamo, i često o njima razmišljamo kao o **memorijskim molekulama**. Do većine tog znanja smo došli zbog istraživanja lijekova, koji djeluju na te receptore, mijenjajući tako njihovu aktivnost (vidi str. 29.).

AMPA receptori su najbrži. Kada se glutamat na njih veže, oni brzo otvaraju svoje ionske kanale, te dolazi do stvaranja EPSPova (vidi 3. poglavlje). Glutamat je vezan za AMPA receptore samo djelić sekunde, i kada bude odstranjen iz sinapse, ionski se kanali zatvore i električni se potencijal vrati u stanje mirovanja. To se događa kada neuroni u mozgu brzo razmjenjuju informacije.



Glutamat se otpušta iz sinaptičkih završetaka, prolazi sinaptičkom pukotinom do različitih vrsta glutamatnih receptora, AMPA, NMDA i mGluR. Neke glutamatne sinapse imaju i kainatne receptore.



NMDA receptori (crveno) su molekularni strojevi za učenje. Neurotransmitter se otpušta i za vrijeme osnovne aktivnosti, i za vrijeme LTPa. Mjesto na kojem magnezijev ion (mali crni krug) blokira kalcijev kanal, se nalazi u staničnoj membrani (gornja desna slika), a biva izbačen jakom depolarizacijom (desna slika u drugom redu). To se događa kada neuroni moraju promijeniti svoju povezanost s drugim neuronima. Do LTPa potom dolazi ili zbog povećanja broja AMPA receptora (žuti receptori, donja lijeva slika) ili zbog povećanja njihove učinkovitosti (donja desna slika).

NMDA receptori: molekularni strojevi za poticanje plastičnosti

Glutamat se veže i za NMDA receptore na postsinaptičkom neuronu. Oni su ključni molekularni strojevi koji potiču plastičnost. Ako se sinapsa aktivira polako, NMDA receptori igraju malu, ili nikakvu ulogu u depolarizaciji. To se događa zato što, čim NMDA receptori otvore svoje ionske kanale, oni budu začepljeni još jednim ionom, koji se nalazi u sinapsi, magnezijevim ionom (Mg^{2+}). Ali, kada su sinapse aktivirane s nekoliko impulsa u vrlo kratkom vremenu, NMDA receptori osjete to uzbuđenje. Povećana sinaptička aktivnost dovodi do jake depolarizacije postsinaptičkog neurona, što dovodi do izbacivanja magnezijevog iona iz ionskog kanala NMDA receptora, procesom električnog odbijanja. NMDA receptori postanu istog trena sposobni sudjelovati u

sinaptičkoj komunikaciji. To rade na dva načina: prvo, sukladno AMPA receptorima, provode natrijeve (Na^+) i kalijeve (K^+) ione, te doprinose depolarizaciji, drugo, omogućuju ulazak kalcijevih (Ca^{2+}) iona. Drugim riječima, NMDA receptori osjećaju jaku neuronsku aktivnost, i šalju znak neuronu, preko vala kalcijevih iona koji ulazi u stanicu. Nagli ulazak kalcijevih iona je kratkotrajan i traje manje od jedne sekunde, koliko je glutamat vezan za NMDA receptor. No, kalcijev ion je ključan, zato što obavještava neuron kada mu je NMDA receptor aktivan.



Aparatura koja se koristi za praćenje malih električnih napona, koji se javljaju u sinapsi.

Kada uđe u neuron, Ca^{2+} ion se veže za bjelančevinu u blizini sinapse, aktivirane NMDA receptorom. Mnoge od tih bjelančevina su fizički povezane s NMDA receptorom, tvoreći tako molekularni stroj. Neke od tih bjelančevina su enzimi, koje aktiviraju Ca^{2+} ioni, što dovodi do kemijskih promjena drugih bjelančevina unutar ili u blizini sinapse. Ove su kemijske promjene prvi stupanj u stvaranju sjećanja.

AMPA receptori: naši molekularni strojevi za pohranjivanje sjećanja

Ako aktivacija NMDA receptora potiče plastične promjene u povezanosti neurona, kako se očituje promjena u snazi? Može biti da se izlučuje više neurotransmitera. To se može dogoditi, ali smo sigurni da postoji još jedan mehanizam, koji uključuje AMPA receptore na postsinaptičkom dijelu sinapse. Postoji više načina kako se to postiže. Jedan način može biti povećanje učinkovitosti AMPA receptora, da propuštaju veću struju iona u neuron kada su aktivirani. Drugi način bi bio ugrađivanje većeg broja AMPA receptora u sinapsu. U oba slučaja dolazi do većeg EPSPa, odnosno pojave LTPa. Nasuprot tome, smanjenje broja ili učinkovitosti AMPA receptora može za posljedicu imati LTD. Ljepota mehanizma poticanja LTPa ili LTDa leži u njegovoj eleganciji i relativnoj jednostavnosti. Može se dogoditi unutar jednog dendritičkog trna, tako mijenjajući sinaptičku snagu na vrlo ograničenom području. Od toga bi se mogla satojati sjećanja, na što ćemo se vratiti u sljedećem poglavlju.

Vježbe za mozak

Promjena u funkcioniranju AMPA receptora nije cijela priča. Kako sjećanja postaju trajnija, dolazi do promjena u strukturi unutar mozga. Sinapse u koje je umešteno više AMPA receptora nakon LTPa, mijenjaju svoj oblik i mogu narasti, ili se nove sinapse mogu stvoriti na dendritu, tako da dvije sinapse mogu obavljati posao jedne. Nasuprot tome, sinapse koje gube svoje AMPA receptore nakon LTDa, se mogu smežurati i umrijeti. Mozak se mijenja zbog vlastite aktivnosti. Mozgovi vole vježbanje - mentalno vježbanje, naravno! Baš kao što naši mišići rastu kada vježbamo, čini se da i naše sinaptičke veze postaju brojnije i organiziranije, kada ih često koristimo.

Svijest prije pamćenja

Kako dobro ćemo naučiti nešto, ovisi o našem emocionalnom stanju. Obično bolje pamtimmo događaje koji su povezani s posebno veselim, tužnim ili bolnim iskustvima. Također, bolje učimo kada obraćamo pozornost! Ta stanja svijesti su povezana s otpuštanjem neuromodulatora, kao što je acetilkolin (za vrijeme povećane pažnje), dopamin, noradrenalin i steroidni hormoni, kao što je kortizol (u novim situacijama, stresu i tjeskobi). Neuromodulatori imaju višestruki utjecaj na neurone, od kojih nekoliko djeluje preko promjena u funkcioniranju NMDA receptora. Ostali djeluju preko aktivacije određenih gena, povezanih s učenjem. Bjelančevine koje se stvaraju pomoću tih gena, pomažu u stabilizaciji LTPa i produljuju njegovo trajanje.

Liječnik u nama

Sinaptička plastičnost igra još jednu ključnu ulogu u našem mozgu. Pomaže mu da se oporavi nakon ozljede i oštećenja. Na primjer, ako su neuroni, koji nadziru određene pokrete, oštećeni (nakon moždanog udara ili ozljede mozga), ti pokreti nisu nužno nepovratno izgubljeni. U većini slučajeva, ne izrastu novi neuroni, već se preostali neuroni prilagode, i mogu preuzeti slične funkcionalne uloge, koje su imali izgubljeni neuroni, i stvoriti nove mreže, slične izgubljenima. To je proces ponovnog učenja, i naglašava određene mogućnosti mozga za oporavkom.

Jeffery Watkins,
medicinski kemičar, koji je promijenio
istraživanje ekscitacijskih
neurotransmitera u mozgu, tako što
je razvio lijekove, poput AP5 (slika
ispod), koji djeluju na određene
glutamatne receptore.

