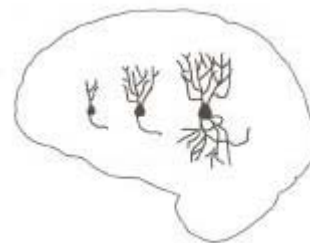


# Πλαστικότητα



Κατά τη διάρκεια της ζωής μας, ο εγκέφαλός μας αλλάζει διαρκώς. Αυτή η ικανότητα του εγκεφάλου για αλλαγή ονομάζεται πλαστικότητα - όπως ένα αντικείμενο από πλαστελίνη, που τα επιμέρους τμήματά του μπορούν διαρκώς να επανασχηματίζονται. Βέβαια δεν αλλάζει ο εγκέφαλος σε σύνολο, αλλά οι μεμονωμένοι νευρώνες τροποποιούνται για διάφορους λόγους - κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης όταν είμαστε μικροί, ως απάντηση σε εγκεφαλική βλάβη αλλά και κατά τη διάρκεια της μάθησης. Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί πλαστικότητας, εκ των οποίων ο πιο σημαντικός είναι η συναπτική πλαστικότητα - η έρευνα που ασχολείται με το πώς οι νευρώνες μεταβάλλουν την ικανότητά τους να επικοινωνούν μεταξύ τους.

## Διαμορφώνοντας το μέλλον μας

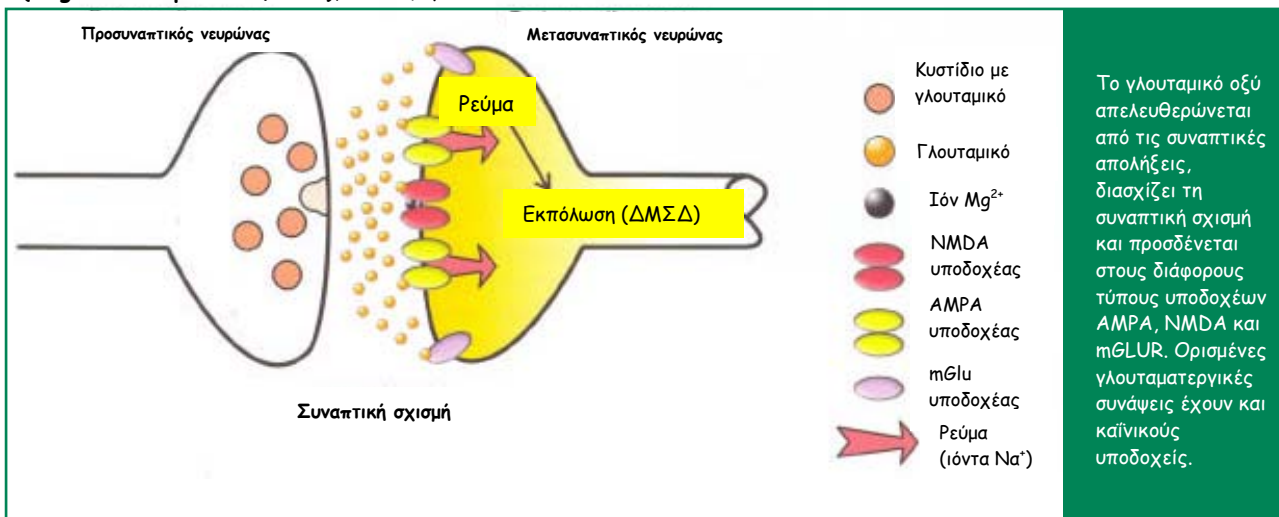
Όπως είδαμε στο τελευταίο κεφάλαιο, οι συνδέσεις των νευρώνων στα πρώτα στάδια της ζωής απαιτούν λεπτό συντονισμό. Όπως αλληλεπιδρούμε με το περιβάλλον μας, αυτές οι συναπτικές συνδέσεις αρχίζουν να μεταβάλλονται. Δημιουργούνται νέες, οι χρήσιμες συνδέσεις ενισχύονται και οι συνδέσεις που σπάνια χρησιμοποιούνται αποδυναμώνονται ή ακόμη και καταργούνται για πάντα. Διατηρούνται οι ενεργές συνάψεις και εκείνες που μεταβάλλονται, ενώ οι υπόλοιπες περικόπτονται. Πρόκειται για ένα παράδειγμα της αρχής «χρησιμοποίησε το ή πέταξέ το» με την οποία διαμορφώνουμε το μέλλον του εγκεφάλου μας.

Η συναπτική διαβίβαση προϋποθέτει την απελευθέρωση ενός χημικού νευροδιαβιβαστή που στη συνέχεια ενεργοποιεί συγκεκριμένες πρωτεΐνες, που ονομάζονται υποδοχείς. Η φυσιολογική ηλεκτρική απάντηση στην απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή αποτελεί μέτρηση της **συναπτικής ισχύος**. Αυτή μπορεί να ποικίλλει και η μεταβολή μπορεί να διαρκεί για λίγα δευτερόλεπτα, λίγα λεπτά ή ακόμη για μια ζωή. Οι νευροεπιστήμονες ενδιαφέρονται ιδιαίτερα για τις μακράς διάρκειας μεταβολές στη συναπτική ισχύ, που μπορούν να προκληθούν από σύντομες περιόδους νευρωνικής δραστηριότητας, κυρίως σε δύο διαδικασίες που ονομάζονται **μακροπρόθεσμη ενδυνάμωση (long-term potentiation, LTP)**, η οποία αυξάνει την συναπτική ισχύ, και **μακροπρόθεσμη καταστολή (long-term depression, LTD)**, που την μειώνει.

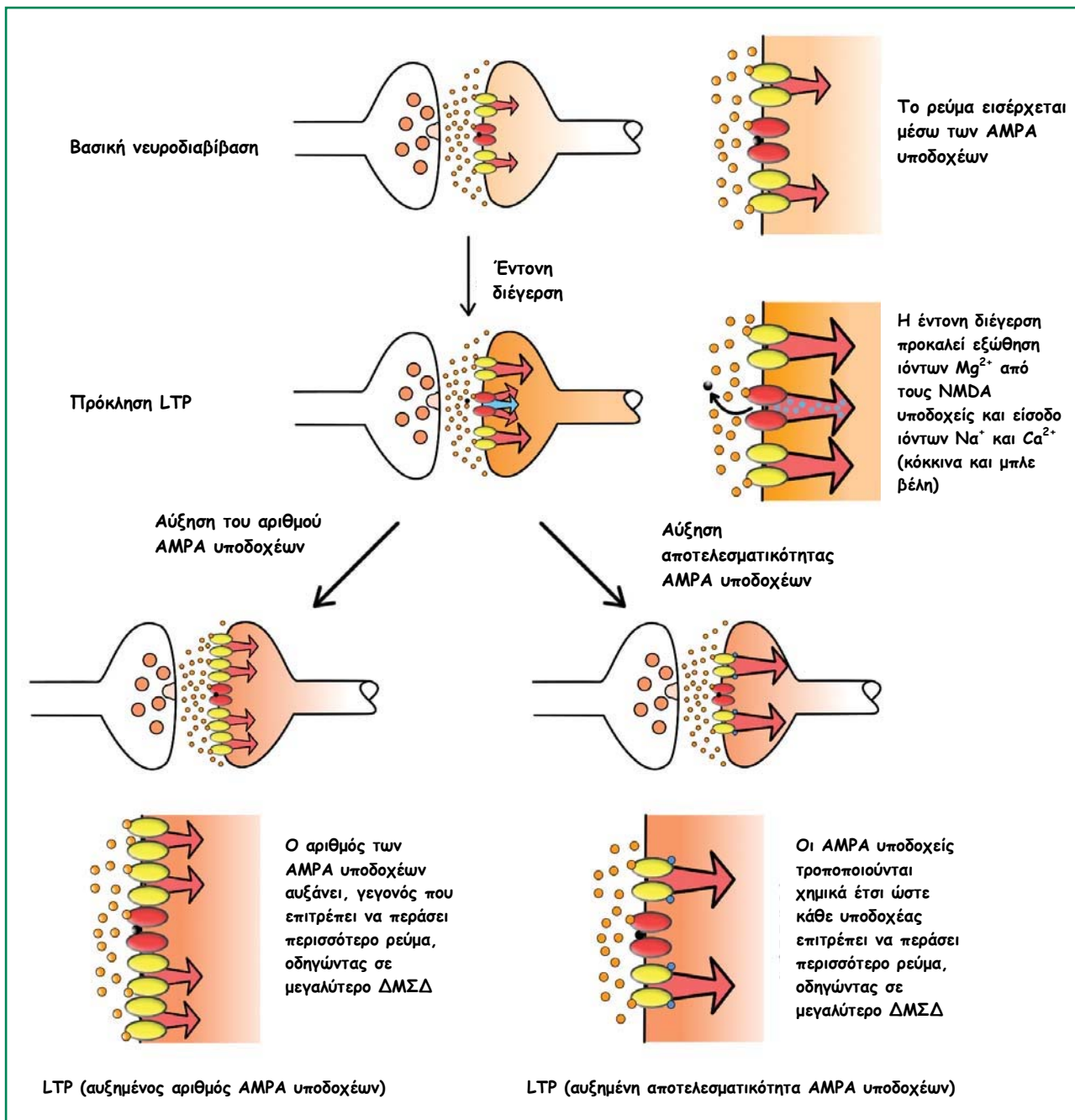
## Μία γεύση για το πώς δουλεύει το σύστημα

Το γλουταμικό είναι ένα αμινοξύ, που χρησιμοποιείται από ολόκληρο τον οργανισμό μας για την κατασκευή πρωτεϊνών. Μπορεί να έχετε ακούσει για ένα ενισχυτικό γεύσης που ονομάζεται γλουταμικό νάτριο. Είναι ο νευροδιαβιβαστής που λειτουργεί στις πιο πλαστικές συνάψεις του εγκεφάλου μας - αυτές που εκδηλώνουν LTP και LTD. Οι υποδοχείς γλουταμικού, οι οποίοι βρίσκονται κυρίως στην υποδεκτική πλευρά της σύναψης, είναι τεσσάρων ειδών: τρία είδη ιονοτροπικών υποδοχέων με τα ονόματα **AMPA**, **NMDA** και **καϊνικοί**. Ο τελευταίος τύπος είναι μεταβοτροπικός και λέγεται **mGluR**. Αν και όλα τα είδη των υποδοχέων γλουταμικού απαντούν στον ίδιο νευροδιαβιβαστή, το γλουταμικό, οι λειτουργίες που εκτελούν είναι πολύ διαφορετικές. Οι ιονοτροπικοί υποδοχείς χρησιμοποιούν τα ιοντικά κανάλια τους για τη δημιουργία διεγερτικού μετασυναπτικού δυναμικού (**ΔΜΣΔ**) ενώ οι μεταβοτροπικοί υποδοχείς παρουσιάζουν τη νευροτροποποιητική δράση που περιγράψαμε νωρίτερα (σελ. 8) ρυθμίζοντας το μέγεθος και τη φύση αυτής της απάντησης. Όλοι οι υποδοχείς είναι σημαντικοί για τη συναπτική πλαστικότητα, αλλά γνωρίζουμε περισσότερα για τους **AMPA** και τους **NMDA** υποδοχείς, οι οποίοι θεωρούνται ότι είναι τα **μόρια της μνήμης**. Μεγάλο μέρος αυτής της γνώσης προέκυψε από πρωτοποριακές μελέτες για τη δημιουργία νέων φαρμάκων, που ασκούν τη δράση τους σε αυτούς τους υποδοχείς, μεταβάλλοντας τη δραστηριότητά τους (βλ. κάτω εικόνα σελ. 29).

Οι **AMPA** υποδοχείς ενεργοποιούνται ταχύτερα. Από τη στιγμή που το γλουταμικό θα δεσμευτεί σε αυτούς τους υποδοχείς, ανοίγουν γρήγορα τα ιοντικά κανάλια τους για να παραχθεί ένα πρόσκαιρο διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό (τα **ΔΜΣΔ** περιγράφονται στο Κεφάλαιο 3). Το γλουταμικό δεσμεύεται στους **AMPA** υποδοχείς μόνο για ένα κλάσμα του δευτερολέπτου και από τη στιγμή που θα απομακρυνθεί από τη σύναψη, τα ιοντικά κανάλια κλείνουν και το ηλεκτρικό δυναμικό επιστρέφει στην κατάσταση ηρεμίας. Η διαδικασία αυτή παρατηρείται όταν οι νευρώνες στον εγκέφαλο στέλνουν γρήγορα πληροφορίες ο ένας στον άλλο.



Το γλουταμικό οξύ απελευθερώνεται από τις συναπτικές απολήξεις, διασχίζει τη συναπτική σχισμή και προσδένεται στους διάφορους τύπους υποδοχέων AMPA, NMDA και mGluR. Ορισμένες γλουταματεργικές συνάψεις έχουν και καϊνικούς υποδοχείς.



Οι NMDA υποδοχείς (κόκκινο) αποτελούν το μοριακό μηχανισμό της μάθησης. Ο νευροδιαβιβαστής απελευθερώνεται τόσο κατά την βασική δραστηριότητα του νευρώνα, όσο και κατά την επαγωγή LTP (πάνω αριστερά). Η θέση όπου το  $Mg^{2+}$  (μικροί μαύροι κύκλοι, πάνω δεξιά) δεσμεύει το κανάλι  $Ca^{2+}$ , βρίσκεται μέσα στην κυτταρική μεμβράνη και εκτοπίζεται από έντονη εκπόλωση (επόμενο διάγραμμα κάτω). Αυτό συμβαίνει όταν οι νευρώνες χρειάζεται να αλλάξουν τη συνδεσμολογία τους με άλλους νευρώνες. Η LTP μπορεί να εκφραστεί είτε ως αύξηση του αριθμού των AMPA υποδοχέων (κίτρινοι υποδοχείς, κάτω αριστερά) είτε ως αύξηση της αποτελεσματικότητας των AMPA υποδοχέων (κάτω δεξιά).

### NMDA υποδοχείς: μοριακές μηχανές πρόκλησης πλαστικότητας.

Το γλουταμικό δεσμεύεται επίσης σε NMDA υποδοχείς, στον μετασυναπτικό νευρώνα. Πρόκειται για εξαιρετικής σημασίας μοριακούς μηχανισμούς που προκαλούν τη συναπτική πλαστικότητα. Αν η σύναψη ενεργοποιηθεί σχετικά αργά, οι NMDA υποδοχείς διαδραματίζουν μικρό ή κανένα ρόλο. Αυτό συμβαίνει επειδή μόλις οι NMDA υποδοχείς ανοίξουν τα ιοντικά κανάλια τους, έρχεται ένα άλλο ιόν, το μαγνήσιο ( $Mg^{2+}$ ) που βρίσκεται στη σύναψη και τα δεσμεύει (φράζει). Όταν όμως οι συνάψεις ενεργοποιούνται πολύ γρήγορα από διάφορες ώσεις που φθάνουν στον νευρώνα, οι NMDA υποδοχείς αντιλαμβάνονται αμέσως αυτή τη διέγερση. Αυτή η αυξημένη συναπτική δραστηριότητα προκαλεί μεγάλη εκπόλωση του μετασυναπτικού νευρώνα και έτσι διασκορπίζεται το  $Mg^{2+}$  από το ιοντικό κανάλι του NMDA υποδοχέα μέσω μιας διαδικασίας ηλεκτρικής απώθησης. Στη συνέχεια οι NMDA υποδοχείς είναι αμέσως σε θέση να πάρουν μέρος στη συναπτική επικοινωνία. Αυτό το επιτυγχάνουν με δύο τρόπους:

πρώτον, ακριβώς όπως και οι AMPA υποδοχείς, επιτρέπουν τη διέλευση ιόντων  $\text{Na}^+$  και  $\text{K}^+$  που ενισχύουν την εκπόλωση και δεύτερον, επιτρέπουν στο ασβέστιο ( $\text{Ca}^{2+}$ ) να εισέλθει στο νευρώνα. Με άλλα λόγια, οι NMDA υποδοχείς αντιλαμβάνονται την έντονη νευρωνική δραστηριότητα και στέλνουν σήμα στο νευρώνα με τη μορφή κύματος  $\text{Ca}^{2+}$ . Αυτό το κύμα  $\text{Ca}^{2+}$  είναι σύντομο, διαρκεί λιγότερο από ένα δευτερόλεπτο και για όσο το γλουταμικό προσδένεται στους NMDA υποδοχείς. Το  $\text{Ca}^{2+}$  είναι ένα ιδιαίτερα σημαντικό μόριο αφού ενημερώνει και το νευρώνα για την ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων.



Συσκευή για την καταγραφή των μικροσκοπικών ηλεκτρικών τάσεων που παρατηρούνται στις συνάψεις.

Όταν εισέλθει το  $\text{Ca}^{2+}$  στο νευρώνα, δεσμεύεται σε πρωτεΐνες πάρα πολύ κοντά στις συνάψεις όπου ενεργοποιούνται οι NMDA υποδοχείς. Πολλές από αυτές τις πρωτεΐνες είναι συνδεδεμένες με τους NMDA υποδοχείς δημιουργώντας μια μοριακή μηχανή. Κάποιες πρωτεΐνες είναι ένζυμα που ενεργοποιούνται από το  $\text{Ca}^{2+}$  οδηγώντας σε χημικές μεταβολές άλλων πρωτεϊνών μέσα ή κοντά στη σύναψη. Αυτές οι χημικές τροποποιήσεις αποτελούν τα πρώτα στάδια της διαμόρφωσης των αναμνήσεων.

## Υποδοχείς AMPA: οι μοριακές μηχανές μας για την αποθήκευση των αναμνήσεων.

Αν η ενεργοποίηση των NMDA υποδοχέων προκαλεί συναπτικές αλλαγές στη συνδεσμολογία των νευρώνων, τι είναι αυτό που εκφράζει την αλλαγή στην συναπτική ισχύ; Μπορεί να σχετίζεται με αυξημένη απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή. Αυτή είναι μία πιθανή εξήγηση, αλλά γνωρίζουμε επίσης ότι μία σειρά μηχανισμών εμπλέκει και τους AMPA υποδοχείς στη μετασυναπτική πλευρά της σύναψης. Υπάρχουν διάφοροι τρόποι για να γίνει αυτό. Ένας τρόπος ίσως θα ήταν η διευκόλυνση των AMPA υποδοχέων να εργασθούν πιο αποτελεσματικά, όπως για παράδειγμα όταν αυξάνεται η ποσότητα του ρεύματος που διαπερνά το νευρώνα κατά την ενεργοποίηση. Ένας δεύτερος τρόπος θα ήταν να εισέλθουν στη σύναψη περισσότεροι AMPA υποδοχείς. Και στις δύο περιπτώσεις το αποτέλεσμα θα είναι μεγαλύτερο ΔΜΣΔ - το φαινόμενο της LTP. Η προς την αντίθετη κατεύθυνση μεταβολή, δηλαδή η μείωση της αποτελεσματικότητας ή του αριθμού των AMPA υποδοχέων, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την LTD. Η ομορφιά αυτού του μηχανισμού για την πρόκληση LTP ή LTD συνίσταται στην κομψότητα αλλά και στην απλότητά του. Όλα μπορούν να συμβούν σε μία και μόνο δενδριτική άκανθα και έτσι να αλλάξει η συναπτική ισχύς σε ολόκληρη την τριγύρω περιοχή. Είναι το υλικό από το οποίο μπορεί να είναι φτιαγμένες στην πραγματικότητα οι αναμνήσεις μας- ένα θέμα στο οποίο θα επιστρέψουμε στο επόμενο κεφάλαιο.

## Εξάσκηση του εγκεφάλου

Οι αλλαγές στη λειτουργία των AMPA υποδοχέων δεν είναι η μόνη διαδικασία που παρατηρείται. Καθώς οι αναμνήσεις μονιμοποιούνται, στον εγκέφαλο συμβαίνουν δομικές αλλαγές. Οι συνάψεις που τώρα έχουν περισσότερους ενσωματωμένους AMPA υποδοχείς λόγω της εκδήλωσης LTP, αλλάζουν το σχήμα τους, μπορεί να αυξήσουν το μέγεθός τους, ή μπορεί ακόμα να ξεπηδήσουν νέες συνάψεις από το δενδρίτη, οπότε η εργασία που εκτελούσε μία σύναψη τώρα εκτελείται από δύο. Αντίθετα, οι συνάψεις που χάνουν AMPA υποδοχείς μετά από την εκδήλωση LTD μπορεί να αποδυναμωθούν και να «πεθάνουν». Η φυσική ουσία του εγκεφάλου μας αλλάζει απαντώντας στην εγκεφαλική ενεργοποίηση. Στον εγκέφαλο αρέσει η άσκηση - η νοητική άσκηση ασφαλώς! Ακριβώς όπως οι μυς μας ενδυναμώνονται όταν κάνουμε σωματική άσκηση, έτσι φαίνεται ότι οι συναπτικές συνδέσεις μας αυξάνουν σε αριθμό και οργανώνονται καλύτερα, όταν τις χρησιμοποιούμε πολύ.

## Νους (Νόηση-mind) έναντι μνήμης

Το πόσο καλά μαθαίνουμε επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από τη συναισθηματική κατάσταση μας - τείνουμε να θυμόμαστε γεγονότα που συνδέονται με ιδιαίτερα χαρούμενες, θλιβερές ή επώδυνες εμπειρίες. Επίσης μαθαίνουμε καλύτερα όταν είμαστε προσεκτικοί! Αυτές οι νοητικές καταστάσεις περιλαμβάνουν την απελευθέρωση νευροτροποποιητών, όπως η ακετυλοχολίνη (όταν όλη η προσοχή μας είναι στραμμένη σε κάτι), η ντοπαμίνη, η νοραδρεναλίνη και οι στεροειδείς ορμόνες όπως η κορτιζόλη (όταν αντιμετωπίζουμε κάτι καινούργιο ή είμαστε σε ένταση ή αγχωμένοι). Οι τροποποιητές ασκούν πολλαπλές δράσεις στους νευρώνες, μερικές από τις οποίες ασκούνται μέσω μεταβολών στη λειτουργία των NMDA υποδοχέων. Άλλες δράσεις περιλαμβάνουν την ενεργοποίηση ειδικών γονιδίων που σχετίζονται με τη μάθηση. Οι πρωτεΐνες που παράγουν τα συγκεκριμένα γονίδια, βοηθούν να σταθεροποιηθεί και να διαρκέσει περισσότερο η LTP.

## Ο εσωτερικός γιατρός

Η συναπτική πλαστικότητα συνδέεται και με μία άλλη, ζωτικής σημασίας, λειτουργία στον εγκέφαλο - τον βοηθά να αναρρώσει μετά από τραυματισμό. Για παράδειγμα, αν καταστραφούν οι νευρώνες που ελέγχουν συγκεκριμένες κινήσεις, όπως συμβαίνει σε ένα εγκεφαλικό επεισόδιο ή σοβαρό τραυματισμό της κεφαλής, δε χάνονται όλα απαραίτητως. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι ίδιοι οι νευρώνες δεν ξαναμεγαλώνουν, αλλά κάποιιο άλλοι νευρώνες προσαρμόζονται και αναλαμβάνουν παρόμοιο λειτουργικό ρόλο με τους απωλεσθέντες νευρώνες, σχηματίζοντας ένα άλλο παρόμοιο δίκτυο. Πρόκειται για μία διαδικασία στην οποία οι νέοι νευρώνες ξαναμαθαίνουν. Το γεγονός αυτό αναδεικνύει συγκεκριμένες αναρρωτικές ιδιότητες του εγκεφάλου.

Ο Jeffery Watkins ένας φαρμακοχημικός που άλλαξε ριζικά το χαρακτήρα της μελέτης της διεγερτικής διαβίβασης στον εγκέφαλο, συνέθεσε φαρμακευτικά μόρια όπως το AP5 (κάτω) που ασκούν τη δράση τους σε συγκεκριμένους υποδοχείς γλουταμικού.

