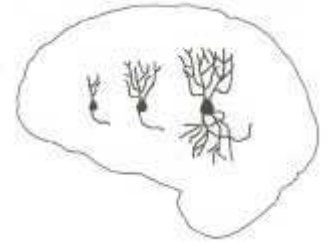


Пластичность



В течение жизни мозг постоянно изменяется. Эту способность мозга называют пластичностью - по аналогии с пластилином, внутренние компоненты которого могут постоянно менять форму. Не мозг в целом, но индивидуальные нейроны могут изменяться по различным причинам - при развитии организма в молодом возрасте, в ответ на травму мозга, при обучении. Существуют различные механизмы пластичности, из которых самым важным является синаптическая пластичность - наука, изучающая, как нейроны изменяют свою способность связываться друг с другом.

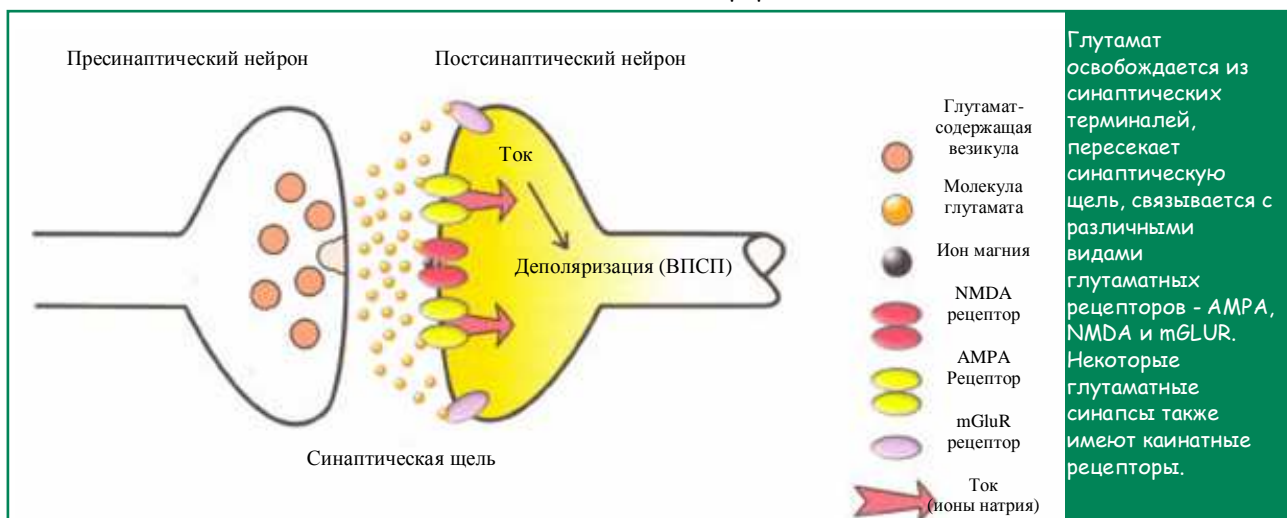
Формирование нашего будущего

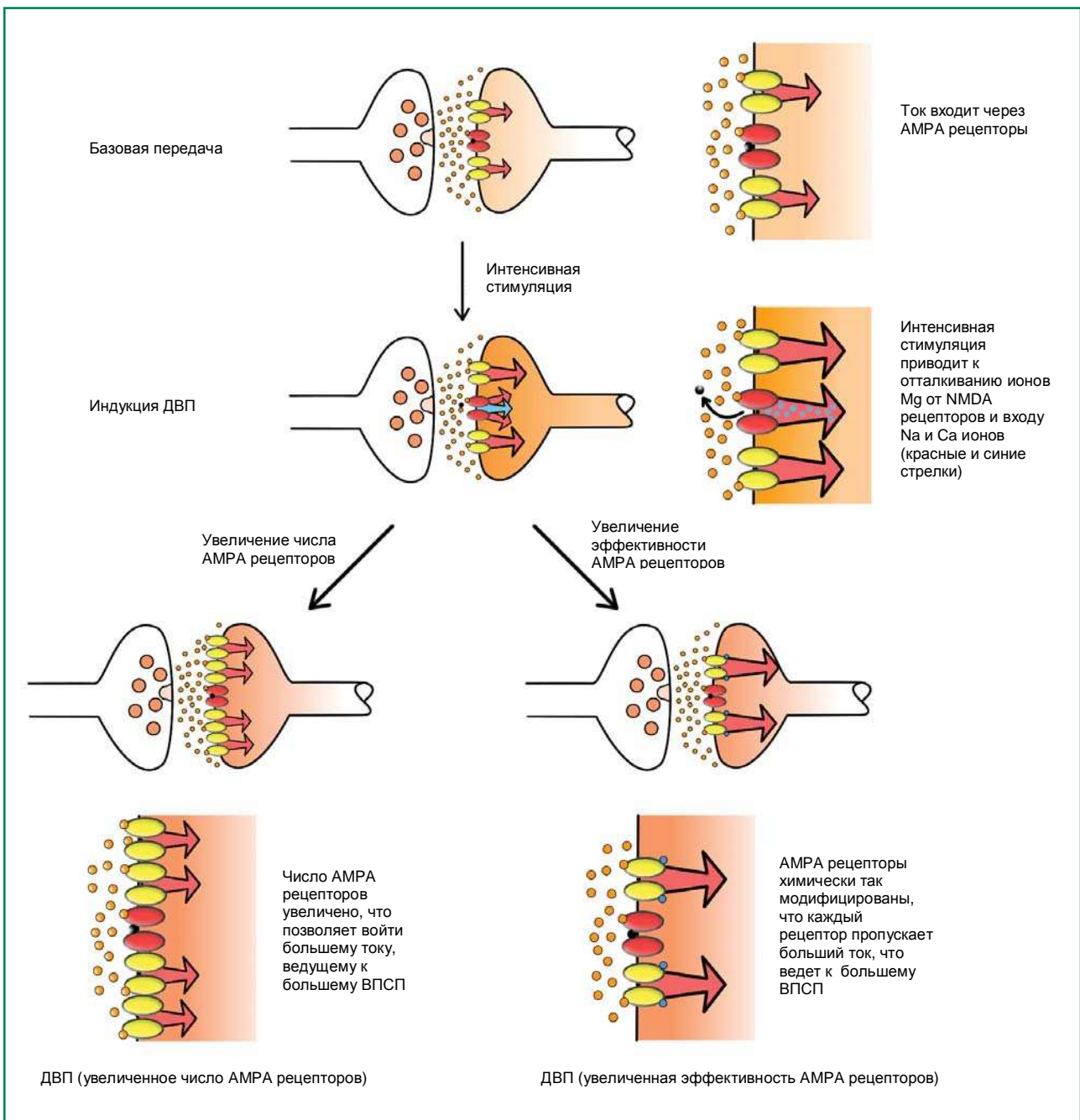
Как мы видели в предыдущей главе, связи между нейронами в начале жизни требуют точной настройки. По мере того, как мы взаимодействуем с окружающей средой, эти синаптические связи начинают изменяться - создаются новые, полезные становятся сильнее, а связи, которые нечасто используются, слабеют или теряются навсегда. Синапсы, которые становятся активными и те, которые активно изменяются, сохраняются, в то время как остальные удаляются. Это своего рода принцип «используй это или потеряешь», по которому формируется будущее мозга. Синаптическая передача включает в себя освобождение химического посредника, который затем активирует определенные белковые молекулы, названные рецепторами. Нормальный электрический ответ на выделение медиатора является мерой синаптической силы. Она может меняться, а это изменение может длиться несколько секунд, несколько минут или даже целую жизнь. Нейробиологи особенно интересуются длительными изменениями синаптической силы, которые могут быть вызваны короткими периодами нейрональной активности, особенно двумя процессами - **долговременной потенциацией (ДВП)**, увеличивающей силу, и **долговременной депрессией (ДВД)**, уменьшающей силу.

Особенности работы

Глутамат - распространенная аминокислота, используемая во всем теле для строительства белков. Вы можете встретить ее под названием глутамат натрия. Это - медиатор, который функционирует в большинстве пластичных синапсов мозга - тех, которые проявляют ДВП и ДВД. Глутаматные рецепторы, которые находятся главным образом на воспринимающей стороне синапса, делятся на четыре вида, три из которых ионотропные - **AMPA**, **NMDA** и **каинатные**. Четвертый тип - метаботропные рецепторы (**mGluR**). Хотя все типы глутаматных рецепторов отвечают на один и тот же медиатор, они выполняют совсем разные функции. Ионотропные глутаматные рецепторы используют свои ионные каналы для генерации возбуждающего постсинаптического потенциала (ВПСП), в то время как метаботропные глутаматные рецепторы, подобно нейромодулирующим влияниям, описанным ранее (стр.8), изменяют размер и природу этого ответа. Все типы важны для синаптической пластичности, однако наиболее изучены **AMPA** и **NMDA** рецепторы, часто называемые **молекулами памяти**. Большая часть этих знаний появилась благодаря пионерской работе по созданию новых лекарств, действующих на эти рецепторы и изменяющих их активность (смотрите Блок на стр. 29)

Рецепторы **AMPA** являются самыми быстрыми в действии. Как только глутамат связывается с этими рецепторами, они быстро открывают свои ионные каналы, чтобы произвести кратковременный возбуждающий постсинаптический потенциал (ВПСП, описанный в Главе 3). Глутамат связывается с **AMPA** рецепторами на доли секунды и, когда он отсоединяется и удаляется из синапса, ионные каналы закрываются, и электрический потенциал возвращается на уровень покоя. Все это происходит, когда нейроны в мозге быстро посылают друг другу информацию.





NMDA рецепторы (красные) являются молекулярной машиной обучения. Медиатор выделяется во время базовой активности и при индукции ДВП (сверху слева). Места, в которых Mg^{2+} (маленькие черные кружки, сверху справа) блокирует Ca^{2+} каналы, находятся внутри клеточной мембраны и смещаются при сильной деполяризации (следующая диаграмма вниз). Это случается, когда нейронам необходимо изменить их связь с другими нейронами. ДВП может экспрессироваться путем увеличения числа AMPA рецепторов (желтые рецепторы, снизу слева) или повышения их эффективности (снизу справа).

NMDA рецепторы: молекулярные машины для запуска пластичности.

Глутамат также связывается с NMDA рецепторами на постсинаптическом нейроне. Это ключевые молекулярные машины, которые запускают синаптическую пластичность. Если синапс активируется достаточно медленно, NMDA рецепторы играют малую роль, или вообще не играют. Это связано с тем, что как только NMDA рецепторы открывают свои каналы, они затыкаются другим ионом, присутствующим в синапсе - магнием (Mg^{2+}). Но, когда синапсы активируются очень быстро несколькими импульсами в нескольких входах нейрона, NMDA рецепторы мгновенно чувствуют возбуждение. Эта увеличенная синаптическая активность вызывает сильную деполяризацию постсинаптического нейрона, что удаляет Mg^{2+} с ионного канала NMDA путем электрического отталкивания. Далее NMDA рецепторы немедленно готовы принимать участие в

Это происходит посредством образования ионов Na^+ и K^+ , которые усиливают деполяризацию (также, как и рецепторы AMPA); или же позволяют ионам Ca^{2+} проникнуть в нейрон. Другими словами, рецепторы NMDA чувствуют нейрональную активность и посылают сигналы нейронам в форме Ca^{2+} волны, причем последняя по длительности очень короткая, не больше секунды, пока глутамат не свяжется с. Тем не менее, Ca^{2+} является решающей молекулой, так как она же и является сигналом для нейрона при активации NMDA рецепторов.



Аппарат для мониторинга крошечных электрических напряжений, регистрируемых в синапсах.

Однажды проникнув в нейрон, Ca^{2+} связывается с белками, находящимися в крайней близости к синапсам, где и происходит активация NMDA рецепторов. Многие из этих белков физически связаны с NMDA рецепторами, в чем и состоит молекулярный механизм. Некоторые из них являются ферментами, и при активации с Ca^{2+} приводят к химическим модификациям других белков поблизости от синапса. Именно эти химические реакции и являются начальными стадиями формирования памяти.

AMPA рецепторы: наши молекулярные механизмы сохранения памяти

Если активация рецепторов NMDA приводит к пластическим изменениям межнейрональных связей, то что же определяет изменения в силе? Возможно, это происходит в результате выброса большого количества трансмиттера, однако мы еще не уверены что в этот механизм вовлечены AMPA рецепторы на пост-синаптической мембране. Существуют различные пути осуществления этого. Так, например, можно способствовать эффективной активации AMPA рецепторов посредством большего тока, или же увеличить количество самих AMPA рецепторов в синапсе. В обоих случаях это приводит к большему $\text{e}_{\text{sp}} - \text{LTP}$ феномену. Противоположные изменения - снижение количества AMPA рецепторов - приводят к LTD. Красота этого механизма - индукция LTD или LTP - заключается в относительной простоте: все может произойти на одном дендритном отрезке, и привести к изменению синаптической силы. На этом и может быть основана память - мы вернемся к этому в следующей главе.

Упражнения для мозга

Изменения в работе рецепторов AMPA еще не составляют полную картину. Как только воспоминания становятся перманентными, происходят структурные изменения и в ткани мозга. Так, с индукцией LTP изменяется форма синапсов с AMPA рецепторами, или же увеличивается количество синапсов и вместо одного работу осуществляют уже двое. И наоборот, синапсы с потерей AMPA рецепторов после индукции LTD, могут даже погибнуть. Даже физические характеристики нашего мозга изменяются в ответ на мозговую деятельность. Мозг любит упражнения - безусловно, умственные упражнения! Точно также, как укрепляются наши мышцы в ответ на физические упражнения, также и синаптические связи головного мозга увеличиваются в количестве и качестве организации при большем использовании.

Размышления о памяти

Наше эмоциональное состояние значительно определяет характер воспоминаний - так, мы всегда лучше запоминаем события, связанные со счастливыми, грустными или болезненными ассоциациями. Кроме того, мы лучше запоминаем, если придаем должное внимание! Такие состояния памяти вовлекают выпуск таких нейротрансмиттеров, как ацетилхолин (при повышенной внимательности), допамин, кортизол (при стрессе и беспокойстве). Модуляторы обладают множественным действием на нейроны, некоторые из которых действуют через изменения в функционировании NMDA рецепторов. К другим действиям относится активация генов, особенно ассоциированных с обучением и памятью; протеины, помогающие стабилизировать и дольше сохранять LTP.

Доктор внутри нас

Синаптическая пластичность играет очень важную роль в нашем мозге - помогает восстановиться мозгу после травмы. Так, например, если нейроны, контролирующие функцию движения, поражаются в результате травмы или инсульта, то вовсе необязательно, что произойдет потеря функции. Конечно, эти нейроны не вырастут снова, однако их функция может быть перенята другими нейронами, с формированием аналогичных нейрональных сетей. В этом и заключается процесс переобучения и подчеркивается способность мозга самостоятельно восстанавливаться.

Джеффри Уоткинс, фармацевт, который трансформировал учение о возбуждающей передаче в головном мозге посредством препаратов типа AP5 (ниже), которые взаимодействуют со специфическими глутаматовыми рецепторами

