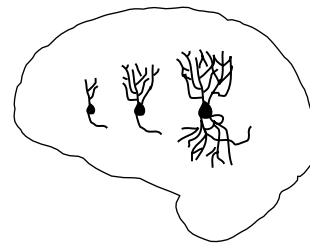


Plastičnost



Možgani se skozi življenje neprestano spreminjajo. Njihovo sposobnost spreminjanja imenujemo plastičnost – ker so podobni kipecem iz plastelina, ki jih lahko neprestano preoblikujemo. Ne gre za spreminjanje možganov kot celote, pač pa za posamezne nevrone, ki se lahko spreminjajo zaradi različnih vzrokov – med razvojem, ko so še mladi, kot odgovor na poškodbo možganov in med učenjem. Obstajajo različni mehanizmi plastičnosti, od katerih je najpomembnejši sinaptična plastičnost – gre za to, kako nevroni spreminjajo svoje sposobnosti komunikacije med sabo.

Oblikovanje prihodnosti

Kot smo spoznali v prejšnjem poglavju, potrebujejo povezave med nevroni uglasitev zgodaj v življenju. Sinaptične povezave se začnejo spreminjati, ko se odzivamo na okolico – ustvarjajo se nove sinapse, uporabne povezave se okrepijo in tiste, ki se jih uporablja redkeje, postanejo šibkejše ali se celo za vedno izgubijo. Sinapse, ki so aktivne, in tiste, ki se aktivno spreminjajo, se ohranijo, ostale pa se obrežejo. Gre za princip **uporabljalj ali izgubi** – z njim oblikujemo prihodnost svojih možganov.

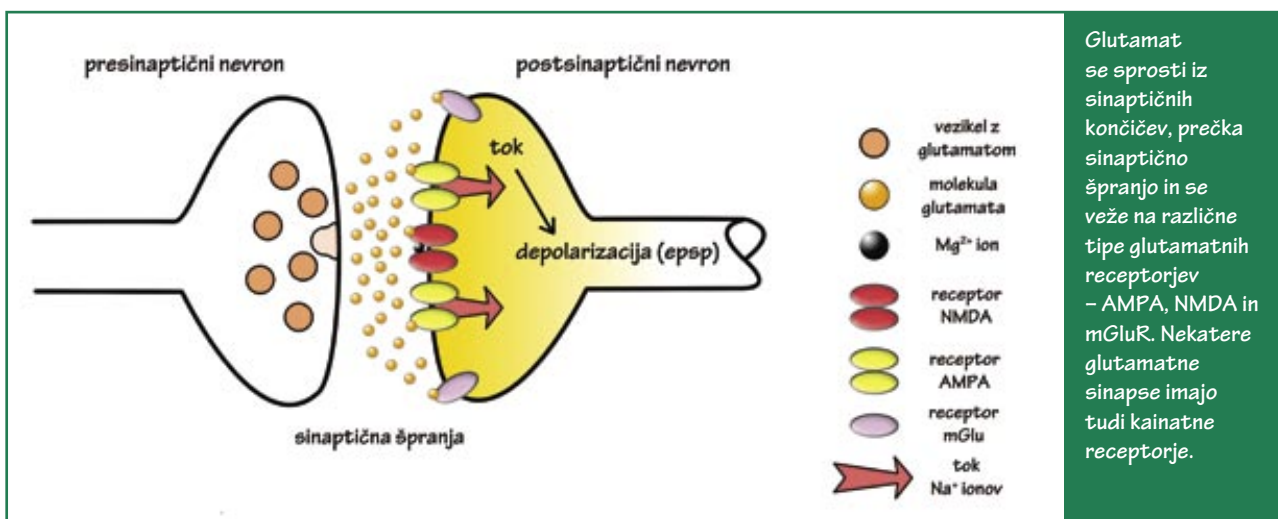
Sinaptični prenos vključuje sproščanje kemičnih neurotransmitorjev, ki nato aktivirajo specifične proteine, imenovane receptorji. Merilo sinaptične moči je normalni električni odziv na sprostitvev neurotransmitorja. **Sinaptična moč** se lahko spreminja; sprememba lahko traja nekaj sekund, nekaj minut ali celo celo življenje. Nevroznanstvenike zanimajo predvsem dolgotrajne spremembe sinaptične moči, ki jih povzročijo kratke periode živčne aktivnosti v dveh procesih, in sicer v **dolgoročni potenciaciji** (LTP, iz angleškega termina long-term potentiation), ki poudari sinaptično moč, in

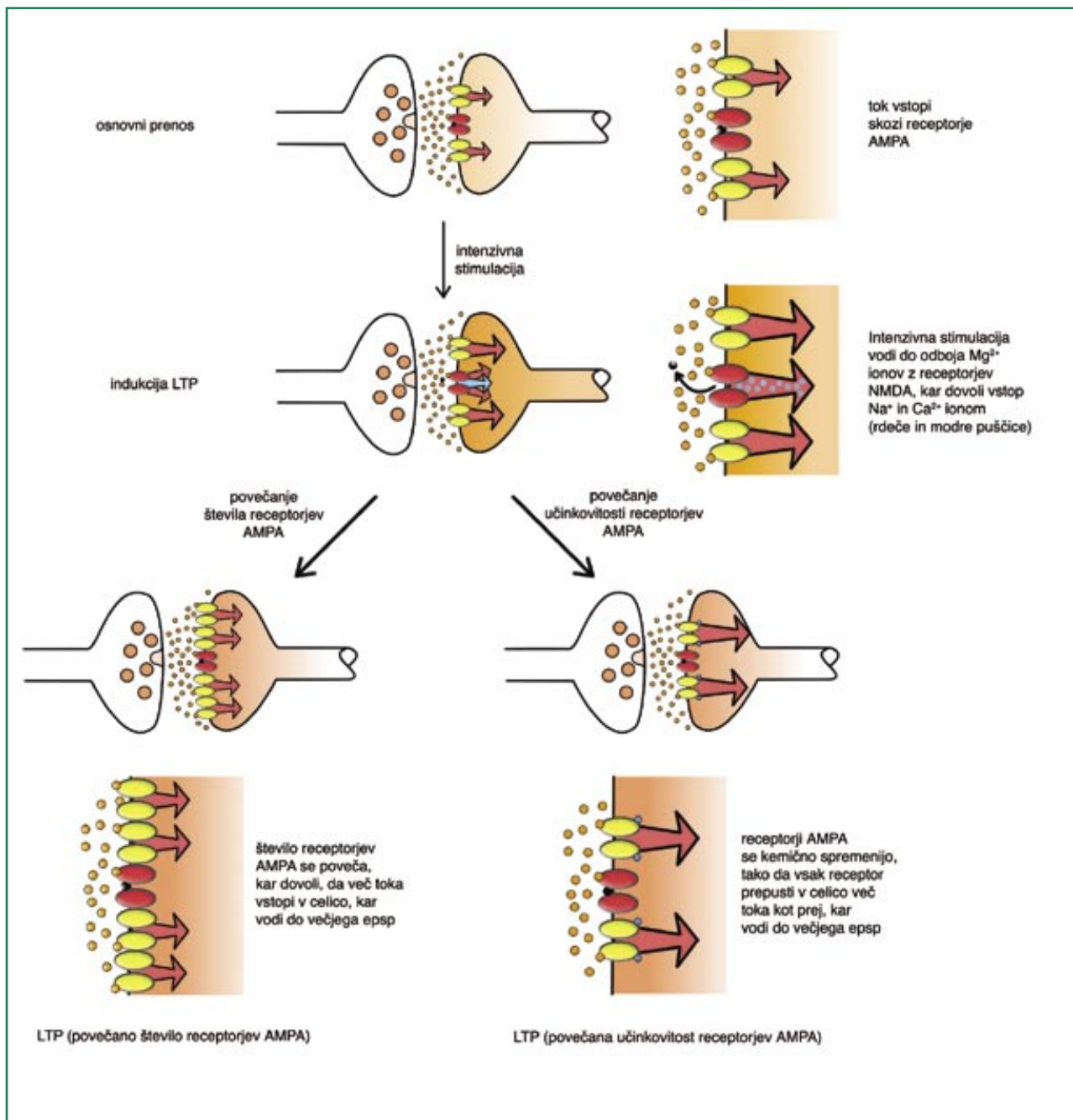
dolgoročnem upadanju (LTD, iz angleškega termina long-term depression), ki jo oslabi.

Poglejmo si na kratko, kako to deluje

Glutamat je pogosta aminokislina, ki se uporablja po celem telesu kot gradnik beljakovin. Najbrž si jo že srečal kot začimbo, imenovano natrijev glutamat. Glutamat pa je tudi neurotransmitor, ki deluje na najbolj plastične sinapse, tiste z LTP in LTD. Glutamatni receptorji, ki so predvsem na sprejemni strani sinapse, obstajajo v štirih oblikah: tri od njih so ionotropni receptorji, imenovani **AMPA**, **NMDA** in **kainatni receptor**. Četrty je metabotropni, imenovan **mGluR** (metabotropni glutamatni receptor). Čeprav se vsi štirje tipi glutamatnih receptorjev odzovejo na isti neurotransmitor, opravljajo zelo različne funkcije. Ionotropni glutamatni receptorji uporabljajo svoje ionske kanalčke za sprožitvev ekscitatornega postsinaptičnega potenciala (epsp; pogledj 3. poglavje), medtem ko metabotropni glutamatni receptor nadzoruje velikost in značilnosti nevroregulatornih odzivov (več v 3. poglavju, o kemičnih obveščevalcih). Vse oblike glutamatnih receptorjev so pomembne za plastičnost, toda o receptorjih AMPA in NMDA vemo največ in jih pogosto imamo za **spominske molekule**. Večino znanja o njih smo pridobili preko raziskav za razvoj zdravil, ki delujejo na te receptorje in spreminjajo njihovo aktivnost (pogledj besedilo v okvirju na strani 29).

Receptorji AMPA delujejo najhitreje. Ko je glutamat enkrat vezan nanje, hitro odprejo svoje ionske kanalčke in sprožijo začasni epsp. Glutamat je vezan na receptorje AMPA le delček sekunde in ionski kanalčki se zaprejo ter električni potencial se vrne v svoje mirovno stanje takoj, ko se glutamat odstrani z receptorjev in iz sinaptične špranje. To se dogaja, ko nevroni hitro pošiljajo informacijo eden drugemu.





Receptorji NMDA (rdeči) so molekularni stroji za učenje. Transmitter se sprošča tako med osnovno aktivnostjo, kot med sprožitvijo LTP (zgoraj levo). Mesto, kjer vezani Mg^{2+} (majhni črni krogci, desno zgoraj) blokira Ca^{2+} -kanalčke, je v notranjosti celične membrane in se sprosti ob močni depolarizaciji (druga risbica). To se zgodi, ko morajo nevroni spremeniti svojo povezanost z drugimi nevroni. LTP se lahko izraža bodisi v večjem številu receptorjev AMPA (rumeni receptorji, levo spodaj) bodisi kot bolj učinkoviti receptorji AMPA (desno spodaj).

Receptorji NMDA: molekularni stroji za vzpostavljanje plastičnosti

Glutamat se veže tudi na receptorje NMDA postsinaptičnega nevrona. To so ključni molekularni stroji za vzpostavljanje plastičnosti. Če je sinapsa aktivirana počasi (z nizko frekvenco dražljajev), receptorji NMDA igrajo le majhno vlogo ali celo nobene. To pa zato, ker se v takšnih okoliščinah takoj, ko receptorji NMDA odprejo svoje ionske kanalčke, na kanalčke veže kation, prisoten v sinapsi, magnezijev ion (Mg^{2+}). Toda ko sinapse aktivira več pulzov, ki si sledijo zelo hitro, receptorji NMDA takoj zaznajo to vzburjenje. Ta večja sinaptična aktivnost namreč sproži večjo depolarizacijo v postsinaptičnem nevronu, kar z električnim odbojem odžene Mg^{2+} z ionskih kanalčkov NMDA. Receptorji NMDA so tako takoj sposobni sodelovati v sinaptični komunikaciji. To

naredijo na dva načina: prvič, prav tako kot receptorji AMPA prepuščajo Na^+ - in K^+ -ione, kar doprinese k depolarizaciji, in drugič, dovolijo vstop kalcijevemu ionu (Ca^{2+}) v nevron. Z drugimi besedami, receptorji NMDA zaznajo močno sinaptično aktivnost in pošljejo nevronu signal v obliki vdora Ca^{2+} . Ta vdor Ca^{2+} je tudi kratak, ne traja več kot sekundo, medtem ko je glutamat vezan na receptorje NMDA. Toda Ca^{2+} je zelo pomembna molekula, ker sporoča nevronu, kdaj so se aktivirali receptorji NMDA.



Aparat, ki se ga uporablja za merjenje majhnih električnih potencialov, ki se vzpostavljajo v sinapsah.

Ko je Ca^{2+} enkrat v nevronu, se veže na beljakovine, ki se nahajajo zelo blizu sinapse, v kateri so bili aktivirani receptorji NMDA. Mnoge od teh beljakovin so fizično povezane z receptorji NMDA, kar deluje kot molekularni stroj. Nekatere so encimi, ki jih Ca^{2+} aktivira, kar vodi do kemičnih modifikacij drugih beljakovin v sinapsi ali zraven nje. Te kemične spremembe so prve stopnje tvorbe spomina.

Receptorji AMPA: naši molekularni stroji za shranjevanje spominov

Če aktivacija receptorjev NMDA sproži plastične spremembe v povezavi nevronov, kaj izraža spremembo v sinaptični moči? Morda se zgodi, da se sprošča več kemičnega transmittorja. To je možno, toda zagotovo vemo, da ena skupina mehanizmov vključuje receptorje AMPA na postsinaptični strani sinapse. To se zgodi na različne načine. Eden je, da se omogoči receptorjem AMPA učinkovitejše delovanje, kar pomeni, da ob aktivaciji prevajajo v nevron večji tok. Drugi način je, da se omogoči, da se v sinapso vključi več receptorjev AMPA. Oboje vodi do večjega epsp – gre za fenomen LTP. Nasprotna sprememba, zmanjšanje učinkovitosti ali števila receptorjev AMPA, pa se izraža v LTD. Lepota tega mehanizma, ki sproža bodisi LTP bodisi LTD, sta njegovi eleganca in relativna preprostost – vse se lahko zgodi v enem dendritskem trnu in tam spremeni sinaptično moč na precizno lokalizirani ravni. To je snov, iz katere so dejansko lahko narejeni spomini – k temu se bomo vrnili v naslednjem poglavju.

Razgibavanje možganov

Spremembe v delovanju receptorjev AMPA niso celotna zgodba. Ko postajajo spomini trajnejši, se v možganih naredijo strukturne spremembe. Sinapse z več receptorji AMPA, ki se vstavijo v membrano ob proženju LTP, spremenijo svojo obliko in lahko postanejo večje, ali pa lahko iz dendrita zraste nova sinapsa in tako delo ene sinapse opravljata dve. V nasprotju z njimi se lahko sinapse, ki izgubljajo receptorje AMPA kot posledico proženja LTD, zmanjšajo ali odmorejo. Tako se fizična snov naših možganov spreminja v odgovoru na možgansko aktivnost. Možgani imajo radi razgibavanje – mentalno razgibavanje, seveda! Prav tako kot naše mišice postajajo močnejše ob telovadbi, postanejo sinaptične povezave številčnejše in bolj organizirane, če jih dosti uporabljamo.

Um nad spominom

Kako dobro se učimo, je zelo odvisno od našega čustvenega stanja – težimo namreč k temu, da si zapomnimo predvsem vesele, žalostne ali boleče izkušnje. Bolje se učimo tudi, ko smo pozorni! Ta duševna stanja namreč vključujejo sproščanje nevro-modulatorjev, kot so acetilholin (med povečano pozornostjo), dopamin, noradrenalin in steroidni hormoni, kot je kortizol (med novostmi, stresom in tesnobo). Modulatorji vplivajo na nevrone na mnogo načinov, veliko jih učinkuje preko sprememb v delovanju receptorjev NMDA. Drugi delujejo preko aktivacije posebnih genov, ki so značilno povezani z učenjem. Beljakovine, za katere zapis nosijo ti geni, pomagajo stabilizirati LTP in ga podaljšati.

Notranji zdravnik

Sinaptična plastičnost igra še eno pomembno vlogo v naših možganih – lahko pomaga možganom, da si opomorejo od poškodbe. Če se, na primer, nevroni, ki nadzorujejo določene gibe, uničijo, kar se zgodi pri možganski kapi ali ob resni poškodbi glave, ni nujno vse izgubljeno. V večini primerov ne zrastejo novi nevroni. Toda drugi nevroni se prilagodijo in včasih prevzamejo podobne funkcionalne vloge kot so jih imeli izgubljeni nevroni, tako da stkejo novo omrežje, podobno prvotnemu. Gre za proces ponovnega učenja, ki osvetljuje sposobnost možganov, da si opomorejo.

Jeffery Watkins, medicinski kemik, ki je z razvojem zdravil, kot je AP5 (spodaj), ki specifično delujejo na glutamatne receptorje, spremenil raziskave ekscitatornega prenosa v možganih.

