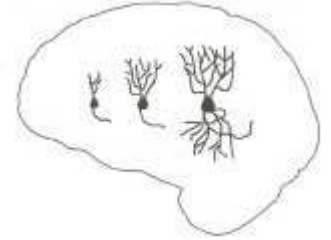


# การเปลี่ยนแปลงได้ (Plasticity)



ตลอดชีวิตของเรา สมองมีการเปลี่ยนแปลงอยู่เสมอ ความสามารถนี้เรียกว่า การเปลี่ยนแปลงได้ - เทียบได้กับหุ่นพลาสติกที่ส่วนประกอบภายในสามารถนำมาขึ้นเป็นรูปทรงใหม่ได้เสมอ ไม่ใช่สมองทั้งหมดจะเปลี่ยนแปลงได้ แต่เป็นเซลล์ประสาทแต่ละเซลล์ที่มีความสามารถปรับเปลี่ยนได้จากเหตุผลต่างๆ กันเช่น - ระหว่างการพัฒนาเมื่อเราอายุยังน้อยอยู่ หรือการตอบสนองต่อการบาดเจ็บของสมอง และระหว่างการเรียนรู้ กลไกการเกิดการเปลี่ยนแปลงได้มีมากมาย ที่สำคัญที่สุดคือการปรับเปลี่ยนที่จุดประสานประสาท(synaptic plasticity) - เป็นการอธิบายทางวิทยาศาสตร์ว่าเซลล์ประสาทปรับเปลี่ยนความสามารถในการติดต่อสื่อสารระหว่างกันได้อย่างไร

## การวางแผนอนาคตของเรา (Moulding our futures)

จากที่เราเห็นในบทที่แล้ว ว่าการเชื่อมต่อระหว่างเซลล์ประสาทในช่วงเยาว์วัย ต้องมีการปรับแต่งที่ละเอียดอ่อน เมื่อเรามีปฏิสัมพันธ์กับสิ่งแวดล้อมรอบๆ ตัวเรา จุดประสานประสาทตรงรอยต่อเริ่มเปลี่ยนไป - คือมีการเกิดจุดใหม่ขึ้นหรือการเชื่อมต่อที่มีประโยชน์จะแข็งแรงขึ้น และการเชื่อมต่อที่ไม่ค่อยได้ใช้ จะอ่อนแอลงหรือถูกทำลายหายไปเลย จุดประสานประสาทที่ทำงานตลอดเวลา และที่มีการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลาจะถูกเก็บไว้ ส่วนที่เหลือจะถูกทำลายไป ลักษณะเช่นนี้คือใช้ก็เก็บไว้ หรือไม่ใช้ก็ทิ้งไป(use it or lose it) นี้เป็นหลักการที่เราใช้วางแผนอนาคตของสมองของเรา

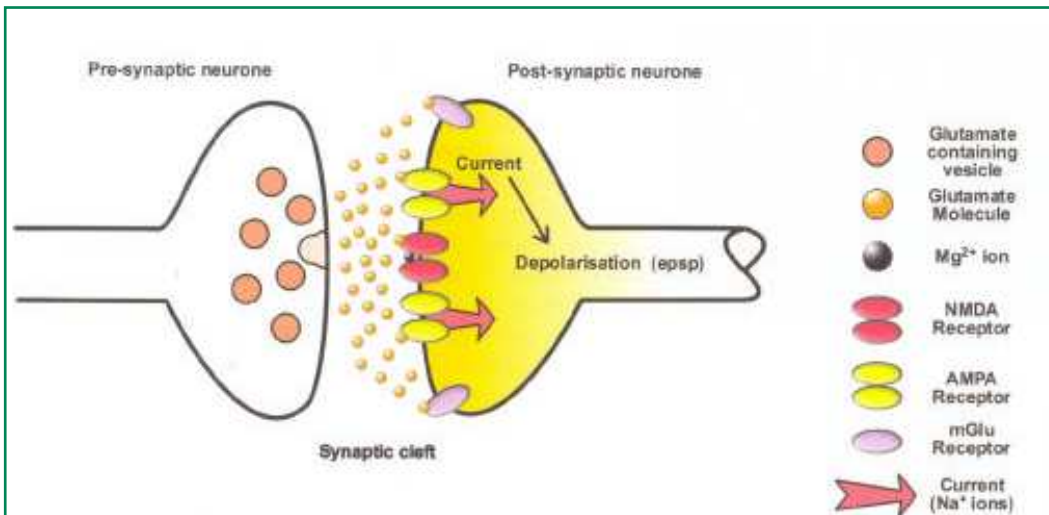
การส่งสัญญาณผ่านจุดประสานประสาท(synaptic transmission) จะมีการหลั่งสารเคมีที่เป็นสารสื่อประสาท(neurotransmitter) ที่ไปกระตุ้นโมเลกุลของโปรตีนบนขั้วเซลล์อย่างจำเพาะเจาะจงที่เรียกว่าตัวรับ(receptors) กระแสไฟฟ้าที่เกิดจากการตอบสนองตามปกติเมื่อมีการหลั่งสารสื่อประสาท เป็นการวัดความแข็งแรงของจุดประสานประสาท(synaptic strength) ซึ่งมีหลากหลาย และการเปลี่ยนแปลงอาจกินเวลาไม่กี่นาที จนถึงนาที หรือแม้แต่ชั่วชีวิต นักประสาทวิทยาศาสตร์ให้ความสนใจเป็นพิเศษกับการเปลี่ยนแปลงความแข็งแรงของจุดประสานประสาทที่เกิดขึ้นอยู่นานๆ จากการทำงานของเซลล์ประสาทในช่วงสั้นๆ โดยเฉพาะใน 2 กระบวนการนี้ที่เรียกว่า ผลกระตุ้นระยะยาว(long-term potentiation(LTP)) ซึ่งเพิ่มความแข็งแรง และ ผลยับยั้งระยะยาว(long-term depression(LTD)) ซึ่งลดความแข็งแรงของจุดประสานประสาท

## รสชาติของการรู้ว่าทั้งหมดทำงานอย่างไร (A flavour of how it all works)

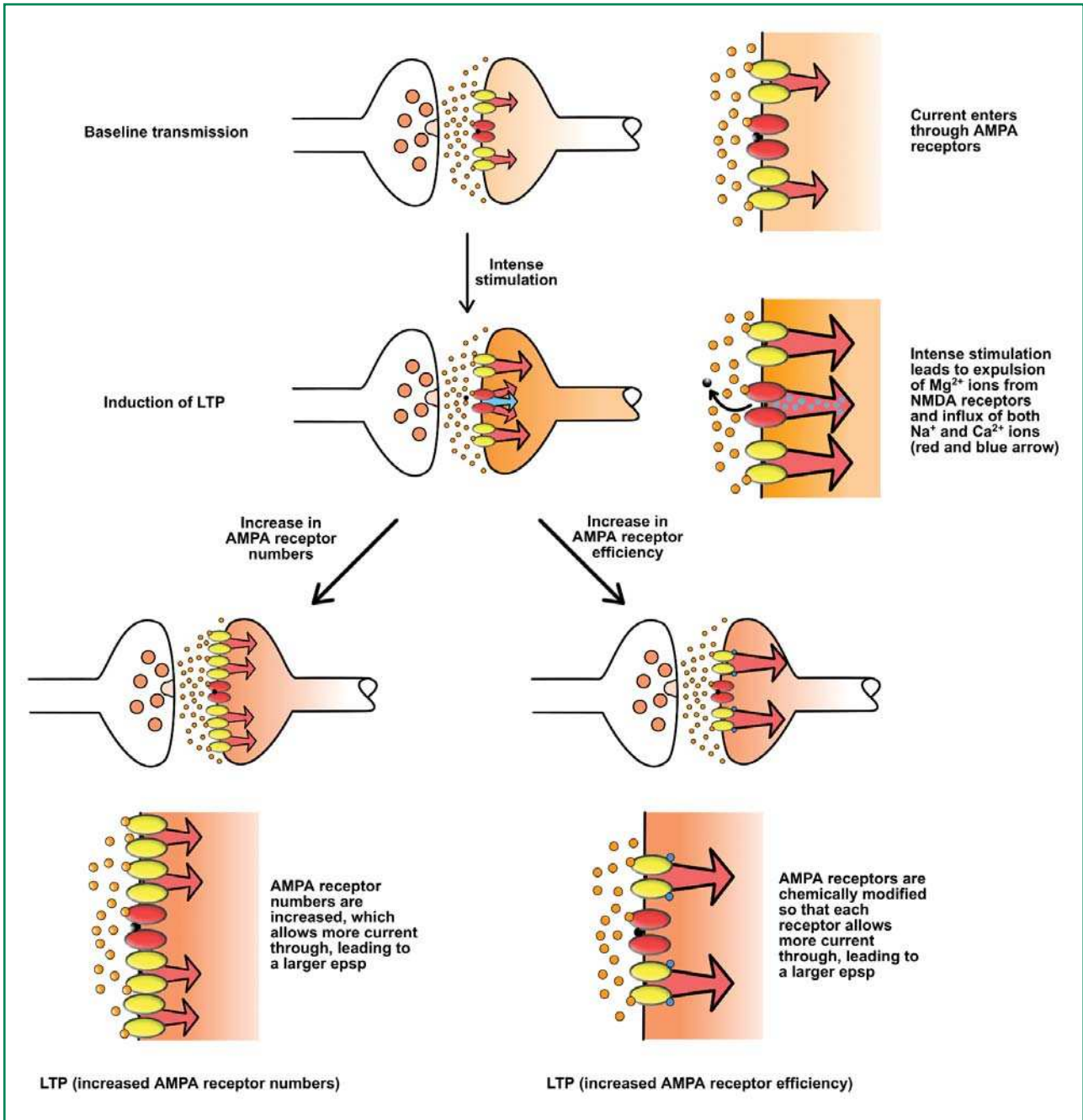
กลูตาเมตเป็นกรดอะมิโนที่พบได้ทั่วไป ร่างกายเราใช้สร้างโปรตีน คุณคงจะเคยได้ยินมาแล้วว่าถูกนำไปใช้เพิ่มรสชาติอาหารที่เรียกว่าผงชูรส (monosodium glutamate) มันเป็นสารสื่อประสาทที่ออกฤทธิ์ที่จุดประสานประสาทส่วนใหญ่ในสมองของเราที่ปรับเปลี่ยนได้ - โดยเฉพาะกลุ่มที่มีผลกระตุ้นระยะยาว และผลยับยั้งระยะยาว ตัวรับกลูตาเมตซึ่งส่วนใหญ่อยู่ที่หลังจุดประสานประสาท มี 4 กลุ่มต่างๆ กัน : โดย 3 กลุ่มเป็นตัวรับที่ทำให้ไอออนเคลื่อนที่ได้ (ionotropic receptors) คือ AMPA, NMDA และ kainate ส่วนชนิดที่ 4 มีผลต่อเมแทบอลิซึม (metabotropic receptors) ของเซลล์มีชื่อว่า mGluR ถึงแม้ว่าตัวรับกลูตาเมตทุกประเภทจะตอบสนองต่อสารสื่อประสาทชนิดเดียวกัน แต่มันทำหน้าที่แตกต่างกัน ตัวรับกลูตาเมตที่ทำให้ไอออนเคลื่อนที่ได้ ซึ่งข้อผ่านไอออนทำให้เกิดความต่างศักย์ไฟฟ้าแบบกระตุ้นที่หลังจุดประสานประสาท [excitatory post-synaptic potential (epsp)] ในขณะที่ตัวรับกลูตาเมตที่ทำให้เมแทบอลิซึมเปลี่ยนจะออกฤทธิ์คล้ายเซลล์ประสาทที่เราเคยอธิบายไว้ในตอนแรกๆ (หน้า 8) คือปรับแต่งขนาดและชนิดของการตอบสนอง ตัวรับทั้งหมดมีความสำคัญสำหรับการปรับเปลี่ยนที่จุดประสานประสาท แต่เรามีความเกี่ยวข้องกับตัวรับ AMPA และ NMDA มากที่สุด และมักจัดตัวรับนี้เป็น โมเลกุลเกี่ยวกับความจำ (memory molecules) ความรู้ส่วนใหญ่ถูกค้นพบเพราะมีการบุกเบิกพัฒนาญาใหม่ๆ ที่ออกฤทธิ์ปรับเปลี่ยนการทำงานของตัวรับเหล่านี้ (ดูรูปในกรอบหน้า 29)

ตัวรับ AMPA ออกฤทธิ์ได้เร็วที่สุด เมื่อกลูตาเมตจับกับตัวรับนี้ มันจะเปิดช่องไอออนอย่างรวดเร็ว ทำให้ได้ความต่างศักย์ไฟฟ้าแบบกระตุ้นที่หลังจุดประสานประสาทแบบชั่วคราว(epsp) ดังได้อธิบายไว้ในบทที่ 3) กลูตาเมตจะจับกับตัวรับ AMPA นานไม่ถึง 1 วินาที และเมื่อมันแยกตัวออกจากตัวรับและถูกกำจัดออกไปจากจุดประสานประสาท ช่องไอออนจะปิด และความต่างศักย์ไฟฟ้าจะกลับคืนมาสู่ค่าขณะพัก ซึ่งเป็นปรากฏการณ์ที่เซลล์ประสาทในสมองส่งข้อมูลให้กันและกันอย่างรวดเร็ว

(ผู้แปล : รศ.ดร.ทวิพร สิทธิธราชา, รศ.ดร.ทพญ.สิริพร จัตรีพิทการ)



กลูตาเมตถูกหลั่งจากปลายประสาทที่จุดประสานประสาท แล้วแพร่ข้ามช่องว่างที่จุดประสานประสาท และจับกับตัวรับกลูตาเมตชนิดต่างๆ - มีAMPA, NMDA และ mGLUR จุดประสานประสาทที่หลังกลูตาเมตบางแห่งก็มีตัวรับสารโคเนท(kainate receptors)ด้วย



ตัวรับ NMDA (สีแดง) เป็นโมเลกุลสำหรับช่วยให้เกิดการเรียนรู้ สารสื่อประสาท ถูกหลั่งทั้งขณะที่มีการทำงานตามปกติ และระหว่างที่มีการเหนี่ยวนำให้เกิดผล กระตุ้นระยะยาว(LTP) (บนซ้าย) ตำแหน่งที่ Mg<sup>2+</sup> (วงกลมเล็กสีดำที่อยู่บนขวา) ยับยั้งช่อง Ca<sup>2+</sup> จะอยู่ด้านในเยื่อเซลล์ และมันจะถูกแทนที่โดยภาวะเป็นบวก มาก ๆ (กรอบล่างถัดไป) จะเกิดเหตุการณ์นี้เมื่อเซลล์ประสาทต้องการเปลี่ยนแปลงการเชื่อมประสานกับเซลล์ประสาทอื่นๆ ผลกระตุ้นระยะยาว(LTP) อาจ แสดงออกในรูปของการมีตัวรับ AMPA จำนวนมากขึ้น (ตัวรับสีเหลืองด้านล่าง ซ้าย) หรืออีกกรณีหนึ่งคือประสิทธิภาพของตัวรับ AMPA ดีขึ้น (ล่างขวา)

(ผู้แปล : รศ.ดร.ทวิพร สิทธิธราชา, รศ.ดร.ทพญ.สิริพร จัตรีทิพากร)

### ตัวรับNMDA: ตัวจักรสำคัญระดับโมเลกุล สำหรับกระตุ้นการเปลี่ยนแปลง

(NMDA receptors: molecular machines for triggering plasticity)

กลูตาเมตยังสามารถจับกับตัวรับNMDA ที่อยู่ในเซลล์ประสาทหลังจุดประสาน ประสาทได้ด้วย ซึ่งเป็นตัวจักรระดับโมเลกุลที่สำคัญมาก ที่กระตุ้นการเปลี่ยนแปลงจุดประสานประสาท ถ้าจุดประสานประสาทถูกกระตุ้นค่อนข้างช้า ตัวรับ NMDAจะมีบทบาทน้อยหรือไม่มีเลย ทั้งนี้เพราะทันทีที่ตัวรับNMDA เปิดช่อง ไอออนของตน ช่องเหล่านี้ก็จะถูกอุดโดยไอออนอื่นที่อยู่ในจุดประสาน ประสาทนี้ - เซนแมกนีเซียม (Mg<sup>2+</sup>)เป็นต้น แต่ถ้าจุดประสานประสาทถูกกระตุ้นถี่ๆ อย่างรวดเร็วด้วยสัญญาณชุดหนึ่งซึ่งส่งมายังเซลล์ประสาท ตัวรับNMDA จะรับรู้การกระตุ้นได้ทันที การกระตุ้นที่จุดประสานประสาทแรงๆ จะทำให้ใน เซลล์ประสาทหลังจุดประสานประสาทเกิดความต่างศักย์ไฟฟ้าเป็นบวกมาก และผลMg<sup>2+</sup> ใจากช่องไอออนในNMDA โดยกระบวนการผลึกกันของประจุ ไฟฟ้าที่เหมือนกันตัวรับNMDA ก็จะสามารถมีส่วนร่วมในกระบวนการติดต่อดังกล่าว

ผ่านจุดประสานประสาทอย่างรวดเร็ว ซึ่งเกิดขึ้นได้ 2 วิธี : คือหนึ่งเหมือนกับที่เกิดกับตัวรับ AMPA คือยอมให้  $Na^+$  และ  $K^+$  ผ่าน ทำให้ในเซลล์เป็นบวกมากขึ้น; และ สองมันยอมให้แคลเซียมไอออน ( $Ca^{2+}$ ) เคลื่อนเข้าสู่เซลล์ประสาทได้ หรือพูดอีกอย่างหนึ่งคือตัวรับ NMDA รับรู้การทำงานของเซลล์ประสาท และส่งสัญญาณไปยังเซลล์ประสาทในรูปของ  $Ca^{2+}$  เคลื่อนเข้าสู่เซลล์อย่างรวดเร็ว โดยที่  $Ca^{2+}$  จะเข้าสู่เซลล์อยู่ช่วงสั้นๆ กินเวลาไม่มาก กว่า 1 วินาที ในขณะที่กลูตาเมตยังจับกับตัวรับ NMDA อยู่ อย่างไรก็ตาม  $Ca^{2+}$  เป็นโมเลกุลที่สำคัญเพราะมันยังส่งสัญญาณให้เซลล์ประสาทด้วย เมื่อตัวรับ NMDA ถูกกระตุ้น



อุปกรณ์ใช้สำหรับวัดความต่างศักย์ไฟฟ้าค่าต่ำๆ ที่เกิดขึ้นที่จุดประสานประสาท

เมื่อเข้าสู่ภายในเซลล์ประสาท  $Ca^{2+}$  จะจับกับโปรตีนที่อยู่ใกล้กับจุดประสานประสาทมาก ซึ่งเป็นที่ที่ ตัวรับ NMDA ถูกกระตุ้น โปรตีนเหล่านี้จำนวนมากติดอยู่กับตัวรับ NMDA ที่ภายในเป็นโมเลกุลที่สำคัญในการก่อให้เกิดการตอบสนองบางชนิด ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ที่ถูกกระตุ้นได้โดย  $Ca^{2+}$  แล้วนำไปสู่การปรับแต่งปฏิกิริยาเคมีของโปรตีนอื่นที่อยู่ภายใน หรืออยู่ใกล้จุดประสานประสาท การปรับแต่งปฏิกิริยาเคมีเหล่านี้เป็นขั้นตอนแรกของการเกิดความจำ

### ตัวรับ AMPA: ตัวจักรระดับโมเลกุลที่เราใช้เก็บความจำ (AMPA receptors: our molecular machines for storing memories.)

ถ้าการกระตุ้นตัวรับ NMDA ก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในการเชื่อมต่อของเซลล์ประสาทต่างๆ แล้ว อะไรจะเป็นสิ่งซึ่งเกิดการเปลี่ยนแปลงความแรงของจุดประสานประสาท มันอาจจะเป็นการหลั่งสารเคมีที่เป็นสารสื่อประสาทมากขึ้น มันอาจจะเป็นไปได้ แต่เราค่อนข้างแน่ใจว่ากลไกอย่างหนึ่งน่าจะเกี่ยวข้องกับตัวรับ AMPA ที่อยู่หลังจุดประสานประสาท ซึ่งมีหลายวิธี วิธีหนึ่งคือการที่ตัวรับ AMPA จะทำงานมีประสิทธิภาพมากขึ้น เช่นเมื่อถูกกระตุ้นจะส่งกระแสไฟฟ้าไปยังเซลล์ประสาทมากขึ้น วิธีที่สองอาจทำให้จำนวนตัวรับ AMPA ในจุดประสานประสาทมีมากขึ้น ทั้งสองกรณีจะทำให้เกิดกระแสประสาทกระตุ้น (epsp) สูงขึ้น - คือเป็นปรากฏการณ์เกิดผลกระตุ้นระยะยาว [long-term potentiation (LTP)] การเปลี่ยนแปลงที่ตรงกันข้ามคือตัวรับ AMPA มีประสิทธิภาพ และมีจำนวนลดลง จะเป็นผลให้เกิดผลยับยั้งระยะยาว [long-term depression (LTD)] ข้อดีของกลไกนี้ทำให้เกิด LTP หรือ LTD คือ มีทั้งความซับซ้อนแต่ก็ยังคงค่อนข้างง่าย - คือทั้งหมดสามารถเกิดขึ้นภายในปุ่มบนเดนไดรต์ (dendritic spine) ปุ่มเดียว ดังนั้นจึงเปลี่ยนความแรงที่จุดประสานประสาทได้เฉพาะเจาะจงที่ มันอาจเป็นส่วนที่ทำให้เกิดความทรงจำ - ซึ่งเป็นประเด็นที่เราจะกลับมาพูดถึงอีกในบทถัดไป  
(ผู้แปล : รศ.ดร.ทวิพร สิทธิธราชา, รศ.ดร.ทพญ.สิริพร จัตราพิทากร)

### การฝึกสมอง (Exercising the brain)

การเปลี่ยนแปลงหน้าที่ของตัวรับ AMPA ไม่ใช่เรื่องทั้งหมดมีเพียงเท่านี้ เมื่อความจำเริ่มเป็นความจำที่ถาวรขึ้น จะมีการปรับเปลี่ยนโครงสร้างเกิดขึ้นในสมอง จุดประสานประสาทที่มีตัวรับ AMPA เพิ่มขึ้นเมื่อเกิดผลกระตุ้นระยะยาว (LTP) ก็จะมีการเปลี่ยนรูปร่างและอาจมีขนาดใหญ่ขึ้นหรือมีจุดประสานประสาทใหม่เกิดขึ้น ที่อาจงอกออกมาจากเดนไดรต์ ทำหน้าที่ที่เคยเป็นของจุดประสานประสาทหนึ่งแห่ง กลายเป็นงานที่เกิดขึ้นที่จุดประสานประสาทสองแห่ง ในทางกลับกัน ที่จุดประสานประสาทที่สูญเสียตัวรับ AMPA หลังการเกิดผลยับยั้งระยะยาว (LTD) อาจเหี่ยวและตายไป เนื้อสมองของเราจะปรับเปลี่ยนตามการทำงานของสมอง สมองชอบให้มีการฝึกฝน - ซึ่งคือการฝึกสติปัญญาแน่นอน ! เช่นเดียวกับการที่กล้ามเนื้อของเราจะแข็งแรงขึ้นเมื่อเราหมั่นออกกำลังกาย ดังนั้นปัจจุบันเชื่อว่าการเชื่อมต่อที่จุดประสานประสาทจะมีจำนวนมากขึ้น และมีการจัดระบบดีขึ้นเมื่อเราใช้งานมันมากๆ

### จิตใจอยู่เหนือความจำ (Mind over memory)

สภาพจิตใจของเรามีผลต่อการเรียนรู้ได้ดีของเรา - เรามักจะจำเหตุการณ์ที่เกี่ยวข้องกับประสบการณ์เรื่องความสุข ความเศร้า หรือความเจ็บปวดได้ เรายังเรียนได้ดีเมื่อเราให้ความสนใจในเรื่องนั้นๆ สภาพจิตใจเกี่ยวข้องกับการหลั่งสารปรับแต่งเซลล์ประสาท เช่น อะเซทิลโคลีน (acetylcholine) (หลังขณะกำลังมีความสนใจมาก) โดพามีน (dopamine) นอร์แอดรีนาลีน (noradrenaline) และ สเตอรอยด์คอร์ติซอล (cortisol) (หลังขณะกำลังมีความตื่นเต้น เครียดและกระวนกระวาย) สารปรับแต่งมีฤทธิ์มากมายต่อเซลล์ประสาท มีหลายชนิดที่ออกฤทธิ์โดยทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงหน้าที่ของตัวรับ NMDA บางชนิดออกฤทธิ์รวมไปถึงการกระตุ้นยีนส์พิเศษที่เกี่ยวข้องเฉพาะกับการเรียนรู้ โปรตีนที่มันสร้างขึ้นช่วยให้เกิดผลกระตุ้นระยะยาว (LTP) ได้มั่นคงและนาน

### เป็นหมอรักรักษาตัวเอง (The doctor within)

การเปลี่ยนแปลงที่จุดประสานประสาท ทำหน้าที่สำคัญมากอีกอย่างหนึ่งในสมองของเรา - คือสามารถทำให้สมองฟื้นจากการบาดเจ็บได้ ตัวอย่างเช่นถ้าเซลล์ประสาทที่ควบคุมการเคลื่อนไหวแบบหนึ่งถูกทำลายไป เหมือนที่พบในคนไข้อัมพาต หรือผู้ที่ได้รับการบาดเจ็บสาหัสที่สมอง ก็ไม่จำเป็นต้องสูญเสียการเคลื่อนไหวทุกอย่าง ภายใต้สถานการณ์ดังกล่าว ส่วนใหญ่เซลล์ประสาทนั้นจะไม่งอกกลับคืน แต่เซลล์ประสาทอื่นจะเกิดการปรับตัว และบางครั้งสามารถมีบทบาทหน้าที่คล้ายๆ กัน เซลล์ประสาทที่ถูกทำลายไปได้ คือมีการเกิดเครือข่ายอีกอันหนึ่งคล้ายๆ กัน มันเป็นกระบวนการของการเรียนรู้ใหม่ ว่าสมองมีความสามารถเด่นเรื่องการซ่อมแซมตัวเองได้ในบางกรณี

Jeffery Watkins

นักเคมีด้านการแพทย์ ผู้พัฒนาการศึกษาเรื่องการส่งต่อสัญญาณกระตุ้นในสมอง โดยคิดค้นยา กลุ่ม AP5 (ล่าง) ซึ่งออกฤทธิ์ที่ตัวรับกลูตาเมต (glutamate receptors) ที่เฉพาะเจาะจงชนิดหนึ่ง

