

Neurobiologia poznania – próba syntezy osiągnięć nauk przyrodniczych, psychologii i filozofii

Jerzy Mozrzyimas

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Katedra Biofizyki, Samodzielna Pracownia Biofizyki Układu Nerwowego

Uniwersytet Wrocławski, Zakład Fizjologii Molekularnej Zwierząt, Instytut Biologii Eksperymentalnej

Opisanie najważniejszych tez mojego wystąpienia na Jesiennej Szkole „Problemy Dydaktyki Fizyki” postanowiłem przedstawić w dwóch częściach. W pierwszej pragnę podzielić się kilkoma ogólnymi przemyśleniami dotyczącymi nauczania fizyki i jej roli zarówno w postrzeganiu otaczającej nas rzeczywistości, jak i w czysto pragmatycznym stwarzaniu możliwie dobrych szans edukacyjnych dla młodych ludzi. Przemyślenia te prezentuję nie z pozycji profesjonalnego pedagoga czy specjalisty w dziedzinie metodologii nauczania. Moje doświadczenie to wieloletnie nauczanie akademickie przedmiotów spokrewnionych z fizyką (biofizyka i neurofizjologia), które jednak nie służy nauczaniu fizyki jako takiej, lecz jej wykorzystaniu do zgłębiania zagadnień z dziedziny biologii i medycyny. Mniemam, że to dobra okazja, by ocenić, na ile przydatne jest nauczanie fizyki w poszerzaniu horyzontów nie tylko z tego przedmiotu, ale również w dziedzinach często postrzeganych jako od fizyki bardzo odległe. W drugiej części chciałbym przytoczyć kilka przykładów ukazujących aktualne problemy w badaniach procesów kognitywnych (w tym uczenie się i zapamiętywanie) na poziomie neuronów i molekuł. Jednym ze „znaków czasu” współczesnej nauki jest to, że przynajmniej niektóre aspekty naszego poznania coraz lepiej potrafimy opisać nie tylko językiem psychologii, ale również fizyki i chemii. Temu właśnie zagadnieniu poświęcona jest druga część niniejszego opracowania.

Okno na Świat i formacyjny drogowskaz

Konferencja z cyklu „Problemy dydaktyki fizyki”, jak wynika z samej nazwy, dotyczy nauczania konkretnego przedmiotu, którego specyfika wymaga od nauczycieli i pedagogów szczególnego przygotowania, wymiany doświadczeń, opracowania długofalowej strategii nauczania, dialogu z nauczycielami innych kierunków, itd. Dobrze nauczana fizyka może stać się dla ucznia swego rodzaju „oknem”, przez które postrzega on świat, jako piękną kompozycję, poddającą się rozumowemu poznaniu dzięki zastosowaniu (często nieskomplikowanych) praw. Dzieci i młodzież niezwykle często zadają pytanie „dlaczego?”, w bardzo różnych zresztą kwestiach. Ciekawość poznania mechanizmów otaczających nas zjawisk jest prawdopodobnie jednym z najczęstszych i najsilniejszych bodźców do formułowania tego pytania. Zaspokajanie ciekawości dotyczącej zjawisk w otaczającym nas świecie to oczywiście nie jedyny cel nauczania fizyki. Z pew-

nością atut tej wrodzonej ciekawości świata i jego prawidłowości jest trudnym do przecenienia sprzymierzeńcem w procesie nauczania tego przedmiotu i należy go maksymalnie wykorzystać, jednakże oprócz niej, jest jeszcze kilka innych, bardzo ważnych wątków, na dwa z nich (są one jednak integralnie ze sobą związane) chciałem zwrócić uwagę. W ostatnich dziesięcioleciach coraz bardziej uświadamiamy sobie potrzebę syntezy wiedzy, którą rozwijamy w ramach różnych dyscyplin szczegółowych, które (często mylnie) klasyfikujemy jako odrębne dziedziny. Przykładowo, jeszcze kilkadziesiąt lat temu psychologia (w tym psychologia poznania) i biologia komórkowa czy neurofizjologia traktowane były jako osobne dyscypliny nauki. Dzisiaj zadajemy sobie coraz śmielej pytania, jakie są fizjologiczne (w tym komórkowe i molekularne – opisywane językiem fizyki i chemii) mechanizmy uczenia się i zapamiętywania. A zatem niezwykle ważną wartość dodaną do naszej wiedzy na ten podstawowy dla nas temat możemy uzyskać korzystając z osiągnięć tych dwóch, pozornie odrębnych dyscyplin. Nieuchronnie, nauka odpowiadająca na ważne i podstawowe pytania staje się coraz bardziej interdyscyplinarna. Trend ten widać również bardzo wyraźnie na Uniwersytecie Wrocławskim, gdzie już od 20 lat z dużym powodzeniem funkcjonuje Studium Generale stawiające sobie za cel ukazanie uniwersalności i interdyscyplinarności poznania. Co tydzień, przedstawiciel określonej dziedziny wygłasza wykład dla bardzo szerokiego spektrum środowiska akademickiego przybliżając wybrane, ważne osiągnięcia swojej dziedziny. Po wykładzie następuje dyskusja, która pozwala jeszcze bardziej przybliżyć tematykę słuchaczom, nasunąć pomysły do współpracy i często przekonać się, że poszczególne zagadnienia są bliższe naszym zainteresowaniom niż nam się to przedtem wydawało. Przekonujemy się, że głębokie poznanie rzeczywistości nie jest sumą rozłącznych zbiorów szczegółowych faktów, których uczymy się pod różnymi etykietami. Prawdziwe poznanie zawiera w sobie zawsze pierwiastek uniwersalności. Jak te ogólne uwagi mają się do nauczania fizyki? Jak już wspomniałem, ogólnie rozumiana i wrodzona „ciekawość świata” jest nieocenionym sojusznikiem w nauczaniu tego przedmiotu. Jak ją wykorzystać w codziennym nauczaniu szkolnym i jak uświadomić uczniom piękno interdyscyplinarnego poznania – oto jest pytanie. Ważnym aspektem interdyscyplinarności w nauczaniu szkolnym powinno być uświadomienie, że przedmioty poznania w ramach poszczególnych kursów zazębiają się wzajemnie. Te same prawa fizyki, które uczniowie poznają na prostych modelach stosują się do żywych organizmów. Zapamiętywanie przez mózg, choć różni się od zjawisk wykorzystywanych w klasycznych komputerach, jest zjawiskiem coraz lepiej poznawalnym dzięki narzędziom badawczym stosowanym w fizyce, chemii, biologii czy informatyce. Mało co tak motywuje do wysiłku intelektualnego, jak dostrzeżenie celu, który jest tegoż wysiłku godzien. Nie zawsze jednak, szczególnie na etapie przyswajania sobie podstaw, da się skutecznie zafascynować młodego ucznia perspektywą pełniejszego, interdyscyplinarnego poznania tajników otaczającej

nas rzeczywistości. Aby uczeń dostrzegł potrzebę nauczania-uczenia się fizyki czy innych przedmiotów musi coś na jej temat wiedzieć przynajmniej na tyle, by wyobrazić sobie do czego służy proponowany mu nowy zakres wiedzy i do czego tak naprawdę może się on przydać. Te pierwsze kroki bywają często decydujące, jeśli idzie o nastawienie do nauczania tego przedmiotu. Chyba nie ma prostej metody, jak wprowadzić ucznia w niełatwe zagadnienia fizyki, tak by uznał, że warto ten trud podjąć. Z drugiej jednak strony, nie łudźmy się, że da się tak nauczać fizyki, by uczeń niezmiennie pozostawał w stanie fascynacji. Prędzej czy później muszą pojawić się problemy ze zrozumieniem elektryczności i magnetyzmu, termodynamiki czy praw dynamiki i mechaniki. Stan frustracji ucznia pogłębia się, gdy mimo wkładanego wysiłku na kolejnych sprawdzianach nie widać postępu. Problem urasta do rangi dramatu, gdy uczeń, kosztem dużego wysiłku, pamięciowo stara się opanować materiał, a efekt jest odwrotny do zamierzonego. Od talentu dydaktycznego nauczyciela zależy jak szybko dostrzeże problem i zdoła pomóc uczniowi w rozwiązaniu tych problemów. Niekiedy problemy ze skutecznym pojęciowym nauczaniem fizyki są tak duże, że występuje pokusa, czy nie „odpuścić sobie” nauczania tego przedmiotu w szkole, ograniczając je do profilowanych liceów. Śledząc losy nauczania przedmiotów ścisłych w naszym Kraju, w ostatnich dwóch dziesięcioleciach, odnosiłem wrażenie, że takiej pokusie ulegali nie tylko uczniowie (co można jeszcze zrozumieć), ale również osoby stojące za permanentną reformą nauczania, która na długie lata poważnie ograniczyła powszechność nauczania fizyki i matematyki. Wiele już napisano na temat konsekwencji tych decyzji. Ja również mogłem się o tym przekonać prowadząc przez ostatnie 20 lat zajęcia z biofizyki i od kilku lat z neurobiologii ze studentami na różnych kierunkach. Celem nauczania biofizyki, jak już wspomniałem, nie jest fizyka jako taka, ale wykorzystanie elementarnej fizyki (głównie szkolnej) do pogłębienia wiedzy z fizjologii i podstaw wybranych metod diagnostycznych i terapeutycznych. Neurobiologia, a szczególnie neurofizjologia natomiast musi sięgnąć do opisu fizycznego, by poznać i opisać sygnały elektrochemiczne, bez których nasz mózg nie mógłby funkcjonować. Przy opisie tych zjawisk nie sposób ograniczyć się do jakościowego opisu (posługując się terminami typu: *szybki, szybszy, wykazujący cechy koordynacji, ...*). Finezyjną precyzję sygnałów przekazywanych między neuronami należy opisać językiem, który tę precyzję jest w stanie opisać możliwie wiernie. Czy chcemy czy nie – musimy sięgnąć do praw fizyki i równań matematycznych i wtedy dopiero będziemy mieli szansę poznać mechanizm tych sygnałów, jak również kod, którym artykułowany jest „język” neuronów i sieci neuronalnych, który steruje funkcjami naszego organizmu. W mojej praktyce nauczyciela akademickiego korelacja między coraz bardziej ograniczonym nauczaniem fizyki i matematyki a wynikami nauczania tych przedmiotów była bardzo wyraźnie widoczna. Nierzadko studenci, którzy napotykali na problemy sami dochodzili do wniosku, że to przyzwolenie na „odpuszczenie sobie” nauczania fizyki i mate-

matyki wyrządził ich edukacji bardzo duże szkody. Nie wiedzieli jednak o tym, gdy pozwolono im zrezygnować z tych przedmiotów. Wtedy, gdy pojawiła się możliwość rezygnacji z nauki tych przedmiotów, większość z nich była wręcz zadowolona, szczególnie, że w końcu zdecydowały o tym mądre gremia, które „wiedzą co robią”. Co tam fizyka czy matematyka – ja chcę być biologiem, lekarzem, terapeutą, itd. Wielka szkoda, że zarówno oni, jak i autorzy niekończących się eksperymentów z systemem oświaty stracili z pola widzenia niedającą się przecenić formacyjną rolę tych przedmiotów. O ile uczniów można zrozumieć, to decydentów podejmujących te decyzje – już nie. Choć gorzka refleksja dotycząca opłakanych konsekwencji zaniechań w nauczaniu fizyki i matematyki jest już obecnie dość powszechna, trzeba z tej „lekcji” wyciągnąć wnioski. Nie wystarczy uczenia zachęcać, odwoływać się do ciekawości świata, ukazywać uniwersalność poznania i oczekiwać, że te argumenty muszą przeważać. Myślę, że trzeba przekonywać, że nawet jeśli nie będzie łatwo z nauką tych przedmiotów, nawet jeśli nie wszystko od razu będzie pasjonujące, to jest to konieczna inwestycja we własną przyszłość, którą w wieku kilkunastu lat rzadko kto jest w stanie precyzyjnie zaplanować. Trzeba twardo mówić, że bez nauki fizyki i matematyki wiele możliwości dalszego rozwoju albo okaże się nieosiągalne, albo przynajmniej znacznie trudniejsze. Dobre podstawy z fizyki i matematyki predysponują młodych ludzi do podejmowania najróżniejszych wyzwań. Lista fizyków, którzy odnieśli sukcesy w innych dziedzinach jest bardzo długa. Alan Hodgkin, laureat nagrody Nobla z fizjologii (nagrody uznawanej za jedną z najbardziej zasłużonych), zanim zajął się badaniem mechanizmów generowania sygnałów elektrycznych w neuronach, podczas wojny uczestniczył w budowie systemów radarowych. Jego długoletni współpracownik Andrew Huxley, zanim pochłonęły go badania nad sygnałami nerwowymi, planował być inżynierem. Tych dwóch badaczy, nagrodzonych najwyższym naukowym wyróżnieniem za wyjaśnienie mechanizmu pobudliwości neuronów, konsekwentnie stosowało metody fizyki i matematyki do wyjaśnienia natury impulsów nerwowych. Paradoksalnie, dość złożone równania Hodgkina i Huxley’a [1-2], opisujące pobudliwość neuronów, stały się milowym krokiem w biologii (szczególnie neurofizjologii). Od przeszło 50 lat równania te są używane jako podstawowe narzędzie opisu funkcji elektrycznej neuronów, co jest w biologicznych naukach eksperymentalnych ewenementem. Nie śmiem się oczywiście porównywać do tych Mistrzów, ale z pełnym przekonaniem mogę zaświadczyć, że wszechstronna edukacja z zakresu fizyki zarówno eksperymentalnej, jak i teoretycznej była dla mnie dużym atutem w moich badaniach dotyczących opisu sygnałów w synapsach neuronalnych.

Faktycznie zatem, nauka fizyki i matematyki daje szansę na szerokie otwarcie „okna na świat”, z którego rzeczywistość może być obserwowana ze szczególnie ciekawej perspektywy – perspektywy uniwersalności. Jednocześnie, nawet jeśli nie uświadamiać sobie tych (nieco filozoficznych) aspektów edukacji

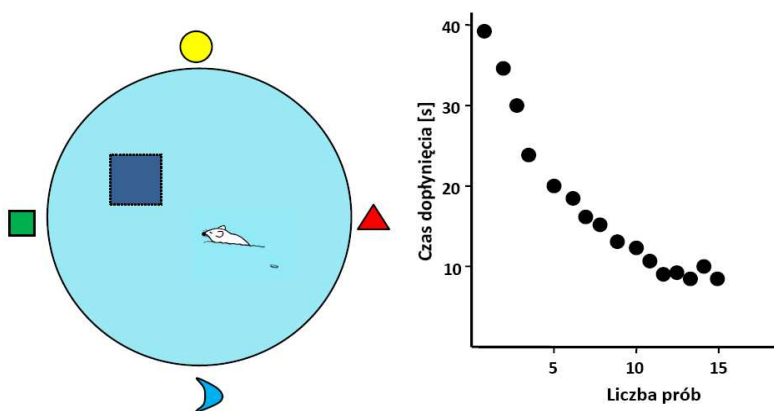
i poznania, to należy uczniów po prostu przekonywać, że warto się sumiennie uczyć tych przedmiotów dlatego, że daje to zdecydowanie lepsze szanse dalszego rozwoju w przyszłości. O ile uświadamianie uczniom tego pierwszego aspektu porównałbym do hodowania egzotycznego kwiatu – trzeba naprawdę stworzyć szczególnie korzystne warunki, by rozkwitł w całej okazałości – o tyle ten drugi, chyba najlepiej konsekwentnie wcielać w życie, nie szczędząc nawet życzliwej stanowczości.

Korelacje pomiędzy behawiorem (uczeniem się) a funkcją neuronów

Spośród pytań jakie stawia współczesna nauka nie ma chyba bardziej pasjonujących od tych, które dotyczą mechanizmów funkcjonowania umysłu. W ostatnich dziesięcioleciach dokonał się w tej tematyce ważny jakościowy przełom, albowiem coraz śmielej pytamy się o mechanizmy procesów myślowych tak, jak rozważa się problemy w badaniach nad mechanizmami zjawisk fizycznych. Jak wspomniałem już, nauki kognitywne (o mechanizmach poznania) nie są już wyłączną domeną psychologii, ale również – i to w coraz większym stopniu – badań eksperymentalnych z wykorzystaniem bogatego arsenału metod stosowanych w fizyce, chemii, biologii, informatyce, itd. W tej części opracowania chciałbym w możliwie najprostszy sposób przytoczyć Czytelnikom kilka klasycznych przykładów pokazujących jak współcześni neurobiolodzy (i cała rzesza ich współpracowników, włącznie z fizykami) badają procesy uczenia się i zapamiętywania, dokonując zarówno obserwacji zachowań (klasyczna psychologia), jak i przeprowadzając zaawansowane pomiary na poziomie sieci neuronalnych, pojedynczych neuronów i molekuł. Procesy uczenia się i zapamiętywania coraz bardziej stają się dla badaczy widoczne jako zmiany funkcji i struktury neuronów i jako takie stają się coraz bardziej „uchwytnie” dla współczesnych badaczy.

Jak można „zmierzyć” fakt przyswojenia sobie określonego zadania? Przełomu dokonał tutaj Iwan Pawłow, przeprowadzając doświadczenia behawioralne w paradygmacie warunkowania klasycznego (kojarzenia bodźców warunkowych i bezwarunkowych, na przykładzie klasycznego doświadczenia z „psem Pawłowa”). Obserwując powtarzalność zachowań w określonych warunkach (w obecności określonych bodźców) oraz stosując prostą analizę statystyczną, w bardzo przekonujący sposób można stwierdzić, czy faktycznie proces uczenia się zakończył się sukcesem, czy nie. Przyjrzyjmy się prostemu doświadczeniu, które polega na tym, że zwierzę doświadczalne uczy się znajdować określone miejsce w danym kontekście przestrzennym. Na ryc. 1 przedstawiony jest układ zwany labiryntem wodnym Morrisa (ang. Morris water maze, [3]), w którym takich obserwacji można z powodzeniem dokonywać. Główną częścią tego urządzenia jest duże naczynie (basen) wypełnione nieprzeźroczystą wodą tak, że zwierzę nie widzi przedmiotów pod jej powierzchnią, a jej głębokość jest na tyle duża, że zwierzę nie dosięga do dna i utrzymuje się na powierzchni, pływając. Tylko w

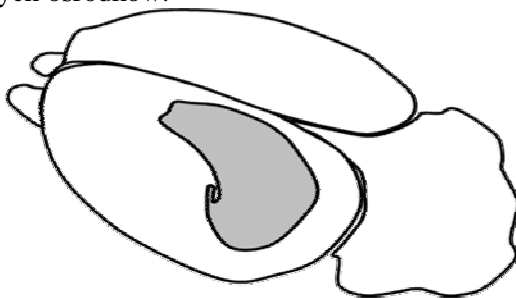
jednym miejscu jest umieszczona niewielka platforma pod powierzchnią wody, na której zwierzę (jeśli ją znajdzie) może odpocząć. W otoczeniu naczynia z wodą umieszczone są tzw. wskazówki przestrzenne o różnych kształtach, które pływające zwierzę widzi i które służą do orientacji w przestrzeni. Przy pierwszej próbie zwierzę pływa w losowych kierunkach, aż w końcu znajdzie platformę. Przy kolejnych próbach czas znajdowania platformy skraca się, gdyż zwierzę zapamiętuje lokalizację platformy względem wskazówek przestrzennych wokół labiryntu wodnego. Na ryc. 1 (po prawej stronie) przedstawiona jest zależność czasu znajdowania platformy w zależności od liczby wykonanych prób. Jak widać, w kolejnych próbach czas jej odnajdywania skraca się przy czym po około 10 próbach czas ten osiąga wartość około 10 sekund. Po wielokrotnym wykonaniu tego zadania można uznać, że zwierzę po włożeniu go do labiryntu wie, gdzie jest platforma i zmierza do niej najkrótszą drogą i czas ten jest po prostu czasem niezbędnym do pokonania dystansu do platformy najkrótszą drogą. Doświadczenie to jest jednym z wielu klasycznych przykładów jak w prostym teście behawioralnym możemy nie tylko przekonująco zilustrować proces uczenia się, ale również opisać ilościowo jego postęp w funkcji liczby wykonanych prób i czasu.



Ryc. 1 Labirynt wodny Morrisa. Przy pierwszej próbie gryzoń włożony do basenu losowo poszukuje miejsca odpoczynku i znajduje je po określonym czasie na platformie (ciemnoniebieski kwadrat). Wokół basenu ustawione są przedmioty o różnych kształtach, które służą jako wskazówki przestrzenne. Przy kolejnych próbach znalezienie platformy zajmuje zwierzęciu coraz mniej czasu (postępuje proces uczenia się przestrzennego), co przedstawia wykres po prawej stronie ryciny.

Iwan Pawłow w drugiej połowie XIX wieku zainicjował prawdziwy „boom” tego typu doświadczeń behawioralnych, dając początek bardzo popularnemu kierunkowi badań psychologicznych zwanym behawioryzmem. Nagle okazało się, że procesy mentalne są poznawalne i nawet, przynajmniej w jakiejś

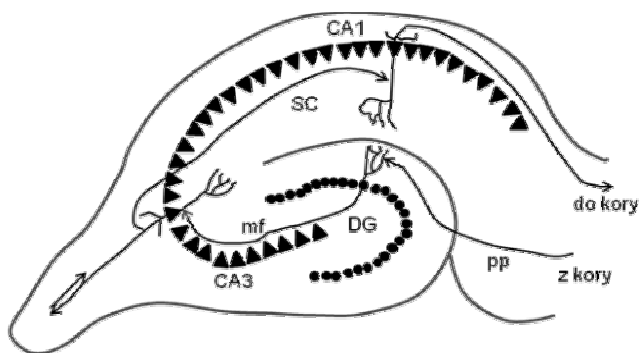
mierze, mierzalne. Współczesnym badaczom zajmującym się mechanizmami funkcjonowania umysłu taki opis procesów kognitywnych już jednak nie wystarczy. Podstawowe pytanie jakie stawiamy to, w jaki sposób obserwowany behawioralnie proces uczenia się jest kodowany, a następnie wykorzystywany przez mózg [4]. Okazuje się, że uczenie się zadań związanych z lokalizacją przestrzenną (tak jak np. w labiryncie wodnym Morrisa) ma miejsce w strukturze mózgowej zwanej hipokampem (Ryc. 2). Hipokamp jest strukturą wchodzącą w skład tzw. układu limbicznego i przylega do skroniowych płatów kory mózgowej. Oprócz pamięci przestrzennej, hipokamp spełnia kluczową rolę w formowaniu tzw. pamięci bliskiej, która następnie jest transferowana do innych obszarów mózgu (głównie kory mózgowej). Większość rzeczy, których się świadomie uczymy (tzw. wiedza deklaratywna) na wczesnych etapach zapamiętywania, wymaga aktywności hipokampa i jest przechowywana w tej właśnie strukturze. Przekonywujących dowodów na to dostarczyły przypadki neurologiczne, w których struktury te zostały albo uszkodzone (np. w wyniku urazów), albo usunięte chirurgicznie (np. w celu zażegnania krzysów padaczkowych). Okazało się, że obustronne usunięcie hipokampa niemal pozbawia pacjentów zdolności do przyswajania sobie nowych informacji (amnezja następcza). Pacjenci tacy, po utracie formacji hipokampalnej, nie są w stanie zapamiętać, co robili i gdzie byli, nawet przed kilkoma minutami. Nawet jeśli daną osobę (np. swojego opiekuna) widzą codziennie przez wiele lat, za każdym razem będzie to dla nich ktoś nowy. Dlatego hipokamp jest strukturą mózgową bardzo często badaną w kontekście mechanizmów pamięci. Bez hipokampa nie można przyswoić sobie żadnej nowej wiedzy deklaratywnej, choć to, co zostało zapamiętane przed uszkodzeniem tej struktury, pozostaje zapamiętane dzięki transferowi tej pamięci do innych ośrodków.



Ryc. 2 Lokalizacja hipokampa w mózgu (struktura zaznaczona kolorem szarym – w mózgu znajdująca się pod korą mózgową). Drugi hipokamp jest zlokalizowany symetrycznie w drugiej półkuli.

Uszkodzenie hipokampa skutkuje również niemożnością lub osłabieniem zdolności do przyswojenia sobie przez zwierzę doświadczone zadania znajdowania platformy podwodnej w labiryncie wodnym Morrisa. Odkrycie tej specy-

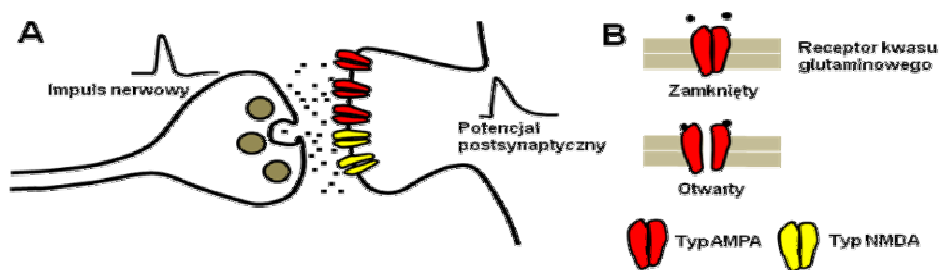
ficznej i nadszpiewanie „wyspecjalizowanej” funkcji hipokampa oczywiście nie wyczerpuje postawionego problemu dotyczącego mechanizmu uczenia się i zapamiętywania. Wiemy jak działają masowo stosowane nośniki pamięci, ale jak „zapamiętuje” mózg i co tak naprawdę dzieje się w jego strukturach jest problemem, nad którym pracuje wiele zespołów badawczych na całym świecie. Kolejnym zatem krokiem powinno być wskazanie mechanizmów, które zachodzą w sieciach neuronalnych, w neuronach na poziomie komórkowym, w ich połączeniach (synapsach), jak również na poziomie molekuł. Choć istnieją oczywiste podobieństwa między współczesnymi nośnikami pamięci a mózgiem, to im więcej wiemy o funkcjonowaniu mózgu, tym większe dostrzegamy różnice. Przyjrzyjmy się strukturze najbardziej podstawowych połączeń sieci neuronalnych w hipokampie (Ryc. 3).



Ryc. 3 Schemat połączeń neuronalnych w hipokampie. Czarne okręgi – komórki ziarniste e zakręcie zębate (DG, Dentate Gyrus). Czarne trójkąty – komórki piramidowe w stratum pyramidale. SC – kolaterale Schaffera. CA1, CA3 – obszary hipokampa, mf – włókna mszyste (mossy fibers), pp – ścieżka przeszywająca (perforant pathway).

Obieg informacji przekazywany na drodze impulsów nerwowych (sygnał elektryczny w ramach jednej komórki nerwowej) i przekaźnictwa synaptycznego (przekaz sygnału elektrochemicznego między neuronami) jest następujący: (i) z kory mózgowej (tzw. kory śródwęchowej) sygnały przekazywane są do tzw. komórek ziarnistych (czarne kółka na ryc. 3) w zakręcie zębate (DG, Dentate Gyrus), (ii) z zakrętu zębatego za pośrednictwem tzw. włókien mszystych (mf, mossy fibers) do tzw. komórek piramidowych (czarne trójkąty) znajdujących się w tzw. warstwie promienistej (stratum pyramidale, rząd czarnych trójkątów na ryc. 3) w obszarze CA3, (iii) z komórek piramidowych regionu CA3 do komórek piramidowych obszaru CA1 za pośrednictwem tzw. kolaterali Schaffera (SC) i ostatecznie sygnał z obszaru CA1 jest transmitowany ponownie do kory mózgowej (śródwęchowej). Przyjrzyjmy się jeszcze bardziej „z bliska” połączeniom pomiędzy poszczególnymi neuronami na przykładzie projekcji kolaterali

Schaffera z obszaru CA3 do komórki piramidowej w obszarze CA1. Miejscem przekazu sygnału z jednego neuronu do drugiego (w tym przypadku z neuronu piramidowego z CA3 do neuronu piramidowego z CA1) jest synapsa (Ryc. 4 A). Przyjmijmy konwencję, że sygnał przekazywany jest od „neuronu-nadawcy” (w obszarze CA3) do „neuronu-odbiorcy” (w obszarze CA1). Elektryczny impuls nerwowy (tzw. potencjał czynnościowy) biegnący wzdłuż wypustki zwanej aksonem dociera do synapsy lecz nie może być przekazany w sposób bezpośredni do „neuronu-odbiorcy”, gdyż synapsa, jak to widać na ryc. 4A, jest układem elektrycznym rozwartym. Potrzebny jest zatem czynnik pośredniczący przekazowi sygnału z jednego neuronu do drugiego. Docierający do synapsy impuls nerwowy ze strony „neuronu-nadawcy” powoduje wydzielenie czynnika chemicznego zwanego neuroprzebieżnikiem (np. glutaminian) do tzw. przerwy synaptycznej (ryc. 4A).



Ryc. 4 A – Struktura i funkcja synapsy chemicznej. Impuls nerwowy dociera do synapsy, wydzielony zostaje neuroprzebieżnik, który aktywuje receptory postsynaptyczne i generuje potencjał postsynaptyczny. Błona postsynaptyczna zawiera receptory kwasu glutaminowego. B - receptory te zawierają por wodny, który ulega otwarciu po przyłączeniu cząsteczek neuroprzebieżnika. Występują dwa główne typy receptorów kwasu glutaminowego (AMPA – czerwony) i NMDA (żółty).

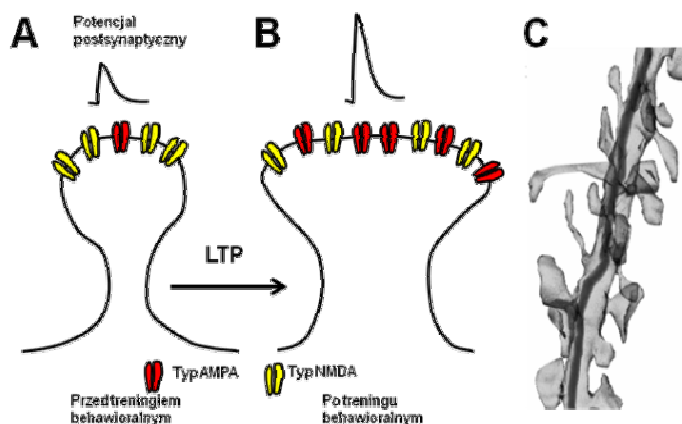
Neuroprzebieżnik przedostaje się na zasadzie procesu dyfuzji przez tę przerwę i pojawia się w pobliżu błony „neuronu-odbiorcy”, gdzie znajdują się białka zwane receptorami glutaminianu. Jak to wyjaśniono na ryc. 4B receptory te są białkami przechodzącymi „na wylot” przez błonę komórkową (tzw. białka transmembranowe), które po związaniu cząsteczek neuroprzebieżnika zmieniają swoją strukturę (konformację) tak, że zawarty w strukturze tych białek por wodny ulega otwarciu (Ryc. 4B) i może przewodzić jony i tym samym generuje sygnał elektryczny (tzw. potencjał postsynaptyczny) na błonie „neuronu-odbiorcy”. W ten sposób następuje przekaz informacji za pośrednictwem tzw. synapsy chemicznej.

Przebieżnictwo za pośrednictwem synaps chemicznych jest najpowszechniejszą formą szybkiego przekazu informacji między neuronami w mózgu. Zwróćmy uwagę, że taki „design” synapsy doskonale nadaje się do transmisji szybkiego i dobrze zlokalizowanego sygnału. Sygnał synaptyczny następuje „tu

i teraz”, co w praktyce oznacza, że trwa krótko i wywołuje skutek funkcjonalny w konkretnym miejscu. Synapsa to zatem mocno wyspecjalizowany, elementarny łącznik między neuronami. Nawet wśród osób nie posiadających systematycznego wykształcenia biologicznego już chyba mało kto nie wie, co to takiego synapsa, i że bez nich większość neuronów nie mogłaby się między sobą komunikować. Pomimo przypisywania jej roli elementarnego ogniwa w przekazie informacji w sieciach neuronalnych, synapsy są strukturalnie bardzo złożone i, co ważne, niewyobrażalnie liczne. Jeden neuron tworzy średnio od kilkuset do kilku tysięcy połączeń synaptycznych, jednak niektóre komórki nerwowe mogą ich tworzyć nawet setki tysięcy. Zważywszy, że mózg dorosłego człowieka zawiera ok. 100 miliardów neuronów, liczba połączeń synaptycznych między nimi jest po prostu gigantyczna. Synapsy są mocno wyspecjalizowane, w mózgu występuje bardzo wiele typów synaps, ale najogólniej możemy podzielić je na pobudzające (zwiększają wartość napięcia błonowego) i hamujące (odwrotna funkcja). Dla synaps pobudzających neuroprzekaźnikiem jest glutaminian, zaś dla hamujących najczęściej jest to kwas gamma-aminomasłowy (GABA). W dalszej części skoncentrujemy naszą uwagę na synapsach pobudzających. Część postsynaptyczna tych synaps (tj. należąca do „neuronu-odbiorcy”), na której znajdują się receptory glutaminianu ma najczęściej kształt charakterystycznej wypustki, zwanej kolcem dendrytycznym (e.g. ryc. 4 A). W kolcu dendrytycznym znajdują się dwa różne typy receptorów glutaminianu, które wykazują diametralnie różne właściwości. Receptor glutaminianu typu AMPA charakteryzuje się bardzo szybką kinetyką odpowiedzi na neuroprzekaźnik, ale jego czas działania jest krótki, natomiast receptory NMDA wolniej reagują na bodziec chemiczny, ale jeśli ulegną aktywacji, to ich działanie jest bardziej długotrwałe. Bardzo ważną cechą synaps pobudzających jest to, iż do efektywnego ich funkcjonowania, określona synapsa powinna zwierać receptory typu AMPA i NMDA. W sytuacji, gdyby synapsa zawierała tylko receptory typu NMDA, potencjał postsynaptyczny (przekaz sygnału do neuronu-odbiorcy) nie mógłby być wygenerowany.

Poznawszy nieco strukturę połączeń poszczególnych neuronów w hipokampie oraz podstawy funkcjonowania synaps pobudzających, spróbujmy teraz odpowiedzieć na pytanie, jaki wpływ na funkcjonowanie sieci neuronalnej w hipokampie ma proces uczenia się zadań, o których wiadomo, że wymagają zaangażowania tej struktury (np. zadania znajdowania platformy w labiryncie wodnym Morrisa). Zanim zasygnalizuję odpowiedź na to pytanie, zwróćmy jeszcze uwagę na pewną niezwykle ważną właściwość synaps. Otóż, już przeszło 40 lat temu okazało się, że w warunkach *in vitro*, intensywne pobudzenie prądem elektrycznym tzw. kolaterali Schaffera (SC, ryc. 3) prowadzi do wzmocnienia sygnałów synaptycznych synaps pobudzających między SC i komórkami piramidowymi w obszarze CA1 i wzmocnienie to (w zależności od intensywności bodźca) utrzymywało się w czasie. Przy odpowiednio silnej stymulacji, wzmocnienie synaptyczne utrzymywało się przez wiele godzin, a nawet dni. Zjawisko to na-

zwano długotrwałym wzmocnieniem synaptycznym (LTP, long term potentiation, ryc. 5 A, B).

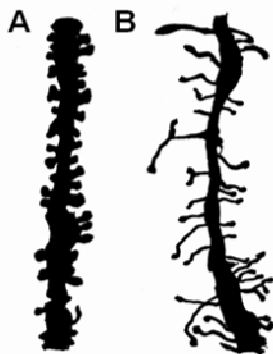


Ryc. 5 Wymuszona stymulacją prądem elektrycznym aktywność synaptyczna w obszarze CA1 hipokampa prowadzi do wzrostu amplitudy potencjału synaptycznego w tej samej synapsie (porównaj przebiegi w A i B ponad schematami kolców dendrytycznych). Zjawisko wzmocnienia synaptycznego może utrzymywać się przez wiele godzin i nosi nazwę długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (Long Term Potentiation, LTP). Na ryc. A i B przedstawione są schematycznie kolce dendrytyczne (część postsynaptyczna synapsy), które w wyniku indukcji zjawiska LTP ulegają powiększeniu, czemu towarzyszy wzbogacenie puli receptorów postsynaptycznych przez dodatkowe receptory kwasu glutaminowego typu AMPA. C – Przykład dendrytu z kolcami dendrytycznymi, zrekonstruowany przy zastosowaniu techniki mikroskopii elektronowej.

Niemal od razu dopatrzono się w tym zjawisku cech swego rodzaju śladu pamięciowego, który zaistniał jako konsekwencja epizodu intensywnej aktywności danej synapsy. Obserwacja nasunęła zatem przypuszczenie, że zjawisko to może stanowić substrat mechanizmów pamięciowych (na poziomie pojedynczych synaps i komórek nerwowych) u uczących się zwierząt lub ludzi. Choć takie skojarzenie może wydawać się dość oczywiste, to jednak przez kilka dziesięcioleci pozostawało ono jedynie prawdopodobną hipotezą. Problem polega przede wszystkim na tym, że mechanizm molekularny wzmocnienia synaptycznego jest bardzo złożony. Zmienia się bardzo wiele rzeczy: struktura synaps, powstają nowe białka, uaktywniają się różne enzymy, itd. Ponadto, w opisanym wyżej klasycznym doświadczeniu, zjawisko LTP wywoływano, wymuszając zmianę aktywności neuronalnej zewnętrznymi elektrodami generującymi intensywne bodźce elektryczne, a nie poprzez fizjologiczne sygnały neuronalne towarzyszące procesowi uczenia się. To, że wiele można w mózgu zmienić, poddając go dość intensywnej stymulacji wiadomo już było od dawna. Brakowało dowodu, że rzeczywiście procesy uczenia się są skorelowane z indukcją plastyczności

synaptycznej. Jedną z pierwszych prac, która w sposób przekonujący wykazała rzeczywisty związek pomiędzy procesem uczenia się i zjawiskiem LTP, była publikacja grupy Marka Bear [5]. W pracy tej wykazano, że w innym zadaniu niż omawiany powyżej labirynt wodny Morrisa, w tzw. awersyjnym unikaniu (zadanie wymagające aktywności hipokampa), procesowi uczenia się (obserwowanemu behawioralnie) rzeczywiście towarzyszy indukcja zjawiska LTP w obszarze CA1 hipokampa. Wynik ten stanowi zatem niezwykle ważny „pomost” pomiędzy bardzo bogatą wiedzą na temat mechanizmów uczenia się i zapamiętywania w doświadczeniach behawioralnych, a równie bogatą wiedzą na temat mechanizmów komórkowych i molekularnych towarzyszących zmianom właściwości synaps w odpowiedzi na różne paradygmaty aktywności neuronalnej. Zmiany właściwości synaps pod wpływem aktywności neuronalnej zwykło się określać mianem plastyczności synaptycznej. Pojęcie to zrobiło zawrotną karierę, gdyż uświadomiono sobie, że fundamentalne cechy naszego umysłu – takie jak uczenie się i zapamiętywanie – są ściśle związane ze zdolnością synaps do szybkich i często głębokich zmian w ich funkcjonowaniu. Co więcej, badając układy neuronalne, w których indukowano zjawiska plastyczności synaptycznej, okazało się, że oprócz wzmocnienia transmisji synaptycznej następują również zmiany w strukturze (zmiany morfologiczne) neuronów. Jak to poglądowo pokazuje ryc. 5 A i B, indukcja długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (LTP) wiąże się ze powiększeniem kolców dendrytycznych. Kolec dendrytyczny najczęściej nie zmienia swojej długości, ale istotnemu poszerzeniu ulega „głowa” kolca dendrytycznego, jak również „szyjka” łącząca kolec ze strukturą dendrytu, co poprawia jego elektryczny kontakt z resztą neuronu. Co niezwykle istotne, procesowi zmiany geometrii kolca dendrytycznego towarzyszy zwiększenie puli receptorów typu AMPA, co może mieć bardzo ważne konsekwencje funkcjonalne. Często się zdarza, że synapsy glutaminianergiczne posiadają tylko receptory NMDA i wtedy, jak już wspominałem, nie są w stanie wygenerować sygnału synaptycznego. „Wmontowanie” do takiej synapsy receptorów typu AMPA sprawia, że – w wyniku zjawisk plastyczności – staje się ona synapsą aktywną. Plastyczność synaptyczna to zatem nie tylko wzmocnienie synapsy, ale niekiedy jej „włączenie”. Należy zauważyć, że kolce dendrytyczne są zatem tymi elementami strukturalnymi neuronów, w których pojawiają się najwcześniej zjawiska plastyczności i w związku z tym właśnie w tych strukturach pojawiają się pierwsze ślady pamięciowe. Procesy uczenia się wpływają nie tylko na funkcję i strukturę istniejących kolców dendrytycznych, ale stymulują tworzenie nowych połączeń synaptycznych lub powodują usuwanie części z nich. Choć procesy zmiany liczby kolców dendrytycznych są najintensywniejsze we wczesnych etapach rozwoju, mają miejsce również w dojrzałych mózgowach, a nawet u osobników zaawansowanych wiekowo. Kolce dendrytyczne mogą również przemieszczać się wzdłuż dendrytów, co dodaje jeszcze dodatkowy „stopień swobody” plastyczności synaptycznej. Obecnie wiemy, że sieci neuronalne

i neurony wykazują niezwykle dużą plastyczność w porównaniu do innych struktur czy komórek w naszym organizmie. Warto sobie uświadomić, że w ramach neuronów to kolce dendrytyczne (czyli elementy postsynaptyczne synaps) są najbardziej plastyczne zarówno funkcjonalnie, jak i strukturalnie. Gdy uczymy się, poznajemy nowe osoby, dokonujemy spostrzeżeń, to właśnie synapsy ulegają najdalej idącym zmianom i dzięki nim dokonują się, przynajmniej niektóre etapy formowania naszej pamięci. Aby posłużyć się przykładem ukazującym jak duża może być plastyczność kolców dendrytycznych przytoczę znany przykład porównania tych struktur w dwóch różnych sytuacjach. Rycina 6 przedstawia graficzną reprezentację struktury dendrytów neuronów u dziecka prawidłowo rozwijającego się (A) i cierpiącego z tytułu niedorozwoju umysłowego (B). Najbardziej widoczna różnica dotyczy kolców dendrytycznych. U dzieci z niedorozwojem umysłowym, charakterystyczne jest to, że kolce te mają najczęściej kształt podłużnych wypustek (tzw. filopodiów), który normalnie charakteryzuje neurony, w których synapsy znajdują się dopiero we wstępnych fazach tworzenia (synaptogenezy). Co ciekawe, nadmierna liczba kolców dendrytycznych o kształcie filopodialnym, którą obserwuje się u dzieci z niedorozwojem umysłowym, występuje także przy wielu zasadniczo różniących się od siebie chorobach, takich jak np. zespół Downa czy fenyloketonuria. Obserwacja ta potwierdza, że synapsy, a w szczególności kolce dendrytyczne, są bardzo newralgicznym elementem funkcjonowania sieci neuronalnej w mózgu.



Ryc. 6 Graficzna reprezentacja zmian morfologii dendrytów z neuronów od dzieci normalnie rozwijających się (A) i u dzieci z niedorozwojem umysłowym (B). Najbardziej uderzająca różnica dotyczy kształtu (morfologii) kolców dendrytycznych, które u pacjentów z niedorozwojem umysłowym mają nieproporcjonalnie dużo kolców kształcie tzw. filopodiów (taki kształt mają synapsy w bardzo wczesnym etapie ich tworzenia).

Przytoczone wyżej przykłady pokazują, że zaczynamy coraz lepiej rozumieć (choć ciągle jesteśmy bardzo odlegli od pełnego zrozumienia) przynajmniej niektóre mechanizmy uczenia się i zapamiętywania. Procesy mentalne za-

tem stały się obiektem badań eksperymentalnych, podobnie jak fizjologia czy zjawiska fizyczne. Zrozumienie, że w procesach tworzenia śladów pamięciowych modyfikacja synaps stanowi niezwykle ważny etap jest niewątpliwie wielkim krokiem naprzód w badaniu funkcji mózgu. Zmiany w synapsach „koduujące” nasze zapamiętywanie są jednak niezwykle złożone. Co więcej, nie są zerojedynkowe, jak to ma miejsce w pamięci komputerowej. Synapsy mogą zmieniać się w różnym stopniu i to na wiele różnych sposobów. Co więcej, niektóre zmiany są nieodwracalne, co jest zrozumiałe w sytuacji, gdy stwierdzono, że zmiany plastyczne synaps dotyczą ich struktury. O ilu rzeczach chcielibyśmy zapomnieć, ale się nie da, właśnie dlatego, że zmiana struktury synapsy, to coś jakościowo innego, niż zmiana stanu tranzystora na płycie pamięci. Warto też sobie uświadomić, że nawet jeśli nie nastąpi uaktywnienie bodźców prowadzących do wywołania plastyczności, to określona synapsa nie musi pozostawać niezmienna w czasie. Stan synaps zależy od wielu czynników, takich jak: metabolizm, poziom stresu, obecność czynników modulujących, np. serotoniny, dopaminy, itd. Należy też pamiętać, że utożsamianie procesów kognitywnych ze zmianami właściwości pojedynczych synaps lub określonej zbiorowości synaps jest sporym uproszczeniem. W czasie indukcji śladów pamięciowych oczywiście dużo się dzieje w samych synapsach, ale pamięć to nie jest prosta suma tych zmian na poszczególnych synapsach (jak np. zapis pamięci na dysku mierzony w kB). Coraz bardziej uświadamiamy sobie, że tak naprawdę chodzi o rekonfigurowanie połączeń w sieci neuronalnej. Zgodnie z zasadą Hebba (w uproszczonej postaci) neurony, które razem są aktywne, tworzą (i zmieniają) między sobą połączenia (neurons which fire together, wire together). To aktywność neuronów i aktywność sieci neuronalnej jest czynnikiem współtworzącym daną sieć. Dlatego też o kondycji kognitywnej mózgu tak bardzo decyduje jego aktywność. Zapamiętują zatem sieci neuronalne, a nie pojedyncze synapsy, choć mają one w tym oczywiście swój udział, ale muszą „grać zespołowo”. Pojedyncze synapsy niewiele znaczą. Warto w tym kontekście wspomnieć, że – paradoksalnie – liczba synaps w czasie dojrzewania mózgu nie zwiększa się, lecz maleje. Liczy się bardziej jakość połączeń, ich strategiczne położenie w sieci niż ich ilość. To też odróżnia sieci neuronalne od pamięci na twardym dysku. W pewnym sensie, po niezwykle dynamicznym wzroście liczby połączeń synaptycznych we wczesnych etapach rozwoju mózgu, układ ten stosuje swego rodzaju „brzytwę Okhama”, która eliminując połączenia zbędne, zachowuje te, które są istotne z punktu widzenia funkcjonowania mózgu. Badania nad połączeniami neuronalnymi rzeczywiście pokazują, że w tym procesie optymalizacji połączeń neuronalnych w okresie dojrzewania bardzo dobrze potwierdza się wspomniana zasada Hebba i to w dwie strony. Te neurony, które komunikują się między sobą rozwijają połączenia synaptyczne, zaś te, między którymi komunikacja zanika – te połączenia redukują. Jak już wspomniałem, pomimo generalnej tendencji w kierunku selekcji najważniejszych połączeń synaptycznych w okresie dojrze-

wania, liczba kolców dendrytycznych może się lokalnie zmieniać w zależności od aktywności mózgu. Znany jest fakt, że zwierzęta laboratoryjne (myszy, szczury), kiedy trzymane są w zubożonym środowisku (ciasna klatka) w okresie dojrzałości wykazują mniejszą liczbę kolców dendrytycznych i połączeń synaptycznych niż zwierzęta hodowane w warunkach, w których ich środowisko zostało wzbogacone np. o różnego rodzaju labirynty, zabawki, kołowrotki, przesterenne wskazówki, itd. Liczba synaps, jak również kształt (morfologia) dendrytów silnie zmienia się w stanach depresyjnych i pod wpływem nadmiaru stresu. Generalnie, w tych sytuacjach patologicznych liczba synaps się zmniejsza i tzw. drzewo dendrytyczne ulega istotnemu zmniejszeniu. Nic dziwnego zatem, że funkcje kognitywne w tych stanach chorobowych są często istotnie upośledzone. Funkcje synaps i neuronów są silnie zmieniane przez tzw. neuroprzekaźniki modulujące, jak: serotonina, acetylocholina, dopamina czy noradrenalina. Wystarczy by do omawianej wyżej formacji hipokampalnej nie była dostarczana acetylocholina (z tzw. jądra przegrody) i funkcje kognitywne zależne od tej formacji zostają zaburzone. Wszystkie przytoczone wyżej fakty przemawiają zatem za tym, że procesy uczenia się i zapamiętywania w mózgu nie są prostą funkcją zależną wyłącznie od liczby zaangażowanych w ten proces synaps. Zapis pamięciowy to subtelna, można powiedzieć wręcz wyrafinowana, zmiana funkcji sieci neuronalnej, w której poszczególne synapsy ulegają modyfikacji, ale tzw. engram (śląd pamięciowy w mózgu) powstaje przy zaangażowaniu w specyficzny sposób wielu neuronów, a nawet wielu lokalnych sieci neuronalnych. Nic zatem dziwnego, że badając metodami obrazowania (np. fMRI, funkcjonalnego rezonansu jądrowego) *in vivo* mózgi pacjentów, okazuje się, że przypomnianie sobie nawet zdawałoby się prostych faktów, czy wypowiedzianie pojedynczych słów może angażować wiele struktur mózgowych. Warto zauważyć pewną (dość daleką) analogię z omawianym w pierwszej części tego artykułu interdyscyplinarnym poznawaniem rzeczywistości, kiedy to stwierdziłem, że „poznawanie rzeczywistości nie jest sumą rozłącznych zbiorów szczegółowych faktów”. Podobnie rzecz się ma z zapisem naszych śladów pamięciowych, które nie są prostą sumą zmienionych synaps, lecz subtelną modyfikacją sieci neuronalnych, a „algorytmy”, wedle których te modyfikacje zachodzą pozostają w większości przypadków nieznanymi.

W opracowaniu tym celowo dotknąłem dwóch ciągle odległych od siebie zagadnień – problemów nauczania wybranych przedmiotów w szkołach (z uwzględnieniem roli nauczania w kształtowaniu umysłów młodych ludzi) oraz poznawania mechanizmów funkcjonowania umysłu. Starłem się pokazać, iż na naszych oczach dokonuje się przełom polegający na tym, że zaczynamy z coraz większym powodzeniem badać funkcje kognitywne mózgu, tak jak wszystkie inne procesy fizjologiczne czy fizyczne. W przypadku takich badań, nieuchronnie nasuwa się pytanie o granice poznania. Czy zrozumiemy mechanizmy molekularne funkcjonowania naszego umysłu? Na tym etapie trudno to rozstrzygnąć i jest wy-

soce prawdopodobnie, że pytanie: *Czy ludzki mózg zdoła zrozumieć samego siebie?* – pozostanie jeszcze długo pytaniem filozoficznym. Tym niemniej, poznawanie fizjologicznych mechanizmów funkcjonowania mózgow ma już teraz cały szereg ważnych implikacji. Nie tylko zaspokajamy coraz bardziej naszą ciekawość, ale coraz lepiej rozumiemy na przykład patomechanizmy chorób. W starzejących się społeczeństwach choroby mózgu (tzw. choroby neurodegeneracyjne, z chorobą Alzheimera na czele) są prawdziwą plagą, która dotyka coraz większą część społeczeństwa. Na część z nich można znaleźć już terapię, przynajmniej częściowo przywracającą pacjentom sprawność zarówno intelektualną, jak i motoryczną (np. choroba Parkinsona). Coraz lepiej rozumiemy również mechanizmy zaburzeń kognitywnych (np. ADHD, dysleksja) i choć droga do wdrożenia skutecznych terapii jest jeszcze daleka, nie ulega wątpliwości, że bez poznania mechanizmów funkcjonowania mózgu byłaby ona jeszcze dłuższa.

Literatura

- [1] Hodgkin AL, Huxley AF (1952) A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol.* 117:500-44.
- [2] Hodgkin AL, Huxley AF (1952) The components of membrane conductance in the giant axon of *Loligo*. *J Physiol.* 116:473-96.
- [3] Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, Siegelbaum SA, Hudspeth AJ (2013) *Principles of neural science* 5th edition, McGraw Hill Medical.
- [4] Sweatt JD (2003) *Mechanisms of memory*. Academic Press, Elsevier.
- [5] Whitlock JR, Heynen AJ, Shuler MG, Bear MF. (2006) Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science* 313:1093-1117.