

ACADEMIA

UCZMY SIĘ

O zmienności mózgu, mechanizmach uczenia się i tajemnicach zapominania, mówi **prof. dr hab. Małgorzata Kossut** z Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN

ACADEMIA: Czy układ nerwowy to sztywna, raz na zawsze ustalona struktura, która zmienia się tylko w wyniku uszkodzenia?

MAŁGORZATA KOSSUT: Tak medycyna myślała przez prawie sto lat, bo nadzwyczajnej wybitności XIX-wieczny neuroanatom Santiago Ramón y Cajal powiedział, że kiedy już w mózgu coś powstało, to się nie zmodyfikuje. Był także przekonany, że jeśli mózg ulegnie uszkodzeniu, to się nie zregeneruje, nie odróźnie, i że w ukształtowanym układzie nerwowym nic nowego powstać nie może, żaden neuron czy synapsa. Okazało się, że to nieprawda. Wiemy, że mózg jest plastyczny, czyli że neurony ulega trwałym przemianom pod wpływem docierających do nich bodźców. Po pierwsze, w dorosłym, a nawet starym mózgu człowieka, w szczególnych miejscach powstają nowe neurony. Po drugie, mózg ma dużą zdolność do samonaprawy: uszkodzony przejawia różne strategie naprawcze. Aksony w mózgu co prawda się nie regenerują, ale dochodzi do bocznicowania: nowe wypustki ze zdrowych aksonów zajmują to miejsce w mózgu, które zostało opuszczone przez wymierające wypustki uszkodzonych neuronów. Neuroplastyczność to całe spektrum zjawisk: od plastyczności rozwojowej do patologicznej, jaka zachodzi w bólu neuropatycznym czy uzależnieniach. Molekularne mechanizmy tych zjawisk wykazują wiele podobieństw. Wobec tego mamy szeroką definicję plastyczności, której elementami są m.in. uczenie się i pamięć. Uczyc się człowiek może prawie do końca życia i pamiętać rzeczy na bieżąco też, jeśli ma szczęście umrzeć bez demencji.

Wiemy także, że uszkodzony mózg może tworzyć sobie nowe strategie działania, które pozwalają na odzyskanie funkcji. Mogą w nim powstawać nowe ko-



PROF. DR HAB. MAŁGORZATA KOSSUT

POD WĄSEM



mórki, które w jakiś sposób w tym pomagają, a mogą też rosnać nowe aksony. Przykładem są pacjenci, z urazami mózgu, którzy przez wiele lat byli w śpiączce i ich mózgi zostały uznane za permanentnie uszkodzone, a jednak się wybudzili. U niektórych z nich zobaczono, jak w zupełnie niesłychany sposób może wyrosnąć nowa droga nerwowa.

Kieruje Pani pracownią neuroplastyczności. Czy całe życie badawcze poświęcała pani temu tematowi?

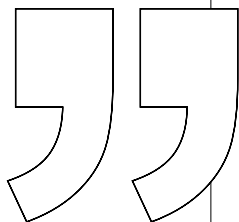
Znakomitą większość. Poszłam na studia biologiczne, żeby zajmować się neurobiologią. Interesowało mnie m.in. uczenie się i pamięć, a zwłaszcza zjawiska neurochemiczne przy zapamiętywaniu. Pierwsze kroki skierowałam do prof. Stelli Niemierko, w której pracowni takie badania były robione. Koniec końców nie dostałam się do niej, pracowałam w zespole prof. Żernickiego, który badał rozwój percepcji wzrokowej i plastyczność układu wzrokowego. A stąd już niedaleko do plastyczności związanej z uczeniem się.

zym wyzwaniem we wczesnych badaniach uczenia się i pamięci było miejsce, w którym należało szukać wywołanych przez uczenie się zmian neuronów. Rozsądek kazał rozglądać się w korze i w hipokampie, ale to są za duże struktury. Jeżeli badalibyśmy całą korę mózgową, po tym jak szczur nauczył się chodzić w stronę czerwonego światła albo biegać przez labirynt, to konkretna zmiana zachodząca w jakimś obwodzie nerwowym mogłaby się rozmyć. System czucia wibryssami załatwił nam kwestię lokalizacji. Badając ten system metodą autoradiografii, opartą na znaczniku, którego używa się do obrazowania aktywności ludzkiego mózgu za pomocą pozytonowej tomografii emisyjnej, używałam znakowanej radioaktywnym węglem deoksyglukozy, czyli zmodyfikowanej glukozy. W ten sposób mapuje się mózg z większą dokładnością niż w badaniach w skanerach, bo przy autoradiografii preparaty z mózgu kładzie się na kliszy. Można na nich zobaczyć szczegóły, które jeszcze nie są dostępne w PET czy fMRI, w badaniach obrazowych. Wykazałam, że jeżeli na pyszczku szczura zostawić tylko jedną wibryssę, to jej korowa reprezentacja znacznie się powiększa. Musi bowiem zastąpić wszystkie dwadzieścia parę obciętych w wyczuwaniu tego, co się dzieje w środowisku zwierzęcia. Jeśli wyeliminowane są inne wibrysy, ta jedna zaczyna mieć wokół siebie nieaktywną korę mózgową, ale szybko ten teren kolonizuje. To dobitny dowód plastyczności kory mózgowej u dorosłych zwierząt. Na tym układzie do tej pory pracuje moje laboratorium.

Czy za uczenie się w potocznym rozumieniu i to, które jest związane z warunkowaniem, odpowiadają różne części mózgu?

Tak, warunkowanie jest bardzo prostą formą uczenia się i, w klasycznej formie, nie wymaga uczestnictwa skomplikowanych korowych struktur mózgu. Tu wystarczy ciało migdałowate lub mózdzek. Idealną sytuacją jest to, kiedy bodziec warunkowy i bezwarunkowy przez chwilę działają razem, bo mózg ma liczne mechanizmy, które wychwytyują taką koniunkcję bodźców. Jeśli one następują nie równocześnie, ale tuż po sobie, to wymaga już bardziej wyszukanych struktur mózgu, bo jest trudniejsze.

W latach 80. zrobiono klasyfikację pamięci, a co za tym idzie – uczenia się. Oddzielono pamięć deklaratywną od niedeklaratywnej, czyli uświadomioną od nieuświadomioną, zrobiono do tego bardzo porządną neuroanatomie. I wiadomo mniej więcej, które okolice mózgu są bardziej związane z którą formą pamięci, gdzie jest ludzki magazyn pamięci autobiograficznej (pamięci zdarzeń), a gdzie repozytorium pamięci semantycznej (pamięci faktów). Nadzwyczajne badanie obrazowe z użyciem nowych metod analizy sygnału pokazało też, jak się w mózgu układa słownik. Korowa reprezentacja słów jest pogrupowana w różne kategorie – zwierzątka, rośliny, uczucia itp.



Uszkodzony mózg może tworzyć sobie nowe strategie działania, które pozwalają na odzyskanie funkcji

Jak uczy się mózg?

Najciekawszą rzeczą, którą odkryłam będąc na post docu na University of Pennsylvania była plastyczność dorosłej kory mózgowej, czyli to, co wydawało się, że nie istnieje. Nauczyłam się tam pracować na odkrytym kilka lat wcześniej układzie czuciowym, części układu czucia dotyku u myszy i szczurów. Chodzi o wibrysy – długie wąsy na ich pyszczkach. To ważne organy czuciowe, analizie informacji z wibryss poświęcony jest duży obszar mózgu. Każdej wibryssie odpowiada maleńka struktura w czwartej warstwie kory mózgowej, która wygląda jak mała baryłka. Te baryłki są ułożone obok siebie w korze w sposób, który odpowiada położeniu wibryss na pyszczku. Wąsy rosną w pięciu rzędach, a w korze jest pięć rzędów baryłek, stąd wiem, że kiedy poruszę się wibryssą C₃, to w baryłce C₃ powinnam znaleźć odpowiedź. Jeśli wibryssa będzie rejestrowała bodźce ważne dla procesu uczenia się, to wiem, gdzie szukać zmian. Du-

PROF. DR HAB. MAŁGORZATA KOSSUT

I poukładane jak w szufladkach?

Tak. Wiadomo także, że te kategorie też są plastyczne. Zrobiono np. doświadczenia na małpach, które patrzyły na syntetyczne obrazy na komputerze, gdzie figury zwierząt były stopniowo morfowane, np. z psa na kota. Za wybranie, powiedzmy, psa małpa dostawała nagrodę i w ten sposób uczyła się wyczuwać granicę między psowatością a kotowatością. Kiedy zaś zmieniano paradygmat i dostawała nagrodę za wskazanie kota, to się przeuczała i neurony uprzednio reagujące na widok psa teraz reagowały na kota. Okazało się, że więcej neuronów reagowało na nagradzany bodziec. Istotne jest to, że to były małpy laboratoryjne, które wcześniej nie widziały psa ani kota.

Jaki człowiek ma wpływ na to, czego i jak się uczy?

Proces uczenia jest ściśle związany z procesem uwagi: zapamiętujemy przede wszystkim to, na co zwracamy uwagę. Drugą rzeczą, która wzmacnia uczenie się, są emocje. Ładny przykład przytacza prof. Jerzy Vetulani: krótki film o myciu zębów pamiętamy słabiej niż krótki film o wrywaniu zębów. Łatwiej też zapamiętujemy rzeczy, które możemy skojarzyć z czymś, co już mamy zapamiętane w rozumie – „lubimy piosenki, które już znamy”. Jeśli jest jakiś ślad pamięciowy, który funkcjonuje jako wewnętrzna reprezentacja zewnętrznego zjawiska, i nowa wiedza może się do niego przyłączyć, to wtedy mamy większe szanse na jej zapamiętanie. Ale żeby taki ślad pamięciowy powstał, mózg musi powalczyć. To nie jest znowu takie łatwe, więc każda akcja ułatwiająca bardzo pomaga.

A jak jest z zapominaniem?

Dużo trudniej. Pierwsze badania nad tym procesem prowadził w pierwszej połowie XIX w. niemiecki uczony Hermann von Ebbinghaus. Żeby było totalnie obiektywnie, postanowił się uczyć nonsensownych zestawów sylab, a później obserwował, w jakim tempie je zapomina. Okazało się, że idzie to bardzo szybko: w ciągu paru godzin to, co pamiętał inicjalnie, schodziło do jakichś 30–40%, a następnego dnia stabilizowało się na ok. 25%. Oczywiście lepiej się pamięta to, co ma sens, ale zapamiętanie jest zawodne. Wie to każdy sędzia, kiedy pyta naocznych świadków jakiegoś zdarzenia, co widzieli. Na ogół ich zeznania się różnią w szczegółach, bo one „nie wchodzą nam do głowy”. Nasz organizm jest atakowany tak ogromną liczbą bodźców na sekundę, że tylko maleńki ułamek podlega dociera do struktur mózgu dających świadome rozpoznanie. Nie mamy takiej mocy przerobowej – w układzie sterującym percepcją i świadomością są „wąskie gardła”, przez które przechodzą tylko najsilniejsze bodźce takie jak głośny hałas czy wielkie nieszczęście.

Czyli odrębnego procesu odpowiedzialnego za zapominanie nie ma?

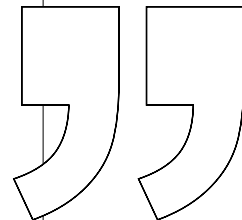
Może i jest, ale my prawie nic o nim nie wiemy. Także w wiedzy psychologicznej zapominanie jest bardzo tajemnicze: może pewne rzeczy znikają z umysłu, a może tylko nie potrafimy ich z niego wydobyć, bo ślad jest zatarty.

Czy zapominanie może być efektem uszkodzeń mózgu w wyniku np. udaru, wylewu?

Brytyjska uczona Elizabeth Warrington opisała pacjenta (znajomego profesora), który nagle uświadomił sobie, że nie rozpoznaje i nie nazywa zwierząt. Okazało się, że mikrowylew uszkodził miejsce kory, w których przechowywana jest wiedza o zwierzętach. Znano pacjentów, których dotknął udar i nie rozpoznawali często używanych narzędzi, własnego mieszkania, ludzkich twarzy.

Ale zapomina się także pod wpływem zanikania synaps na starość, śmierci komórek, osłabienia się połączeń nieużywanych. Wyobrażamy sobie, że ślad pamięciowy to jest obwód wielu neuronów, pomiędzy którymi synapsy są silniej połączone, niż zanim on powstał. Wiemy, jak się to połączenie wytwarza,

Ludzie z wyższym
 wykształceniem
 i z większą aktywnością
 umysłową mają szanse
 na to, że później dostaną
 Alzheimera



ale nie mamy pojęcia, jak się utrzymuje przez lata ani co osłabia łączność pomiędzy ogniwami takiego łańcucha neuronów. Tu jest jeszcze dużo do zrobienia.

Co dokładnie dzieje się w mózgach ludzi, którzy po udarze kompletnie nikogo nie poznają?

Najkrócej mówiąc, w wyniku udaru czy wylewu pewien obszar mózgu przez jakiś czas jest niedotleniony. A neurony tego nie tolerują. Wylewają się z nich neuroprzekaźniki, ten nadmiar pobudza ich receptory, a to powoduje, że na skutek niewłaściwego przepływu jonów neurony pęcznieją, po czym umierają. I już nie odrastają w wyjściowej ilości. Skutek zależy od tego, które naczynie się zatka albo które naczynie pęknie i jaki obszar zostanie uszkodzony. Jeśli uszkodzenie jest zupełnie dramatyczne – wszystko staje.

Aktywują się dwa programy śmierci – nekrozy, czyli martwicy i apoptozy, czyli zaprogramowanej eliminacji komórek. Staje synteza białek, zanika aktywność

elektryczna neuronów, przez mózg przechodzą fale hamowania, które nazywamy szerzącą się depresją. Czyli wszystko idzie źle. I powstają obrzęki oraz stan zapalny.

Tego dotyczyło drugie moje ciekawe odkrycie. Koncepcja mojego kolegi z Niemiec, profesora Otto Witte, mówiła, że udar otwiera okienko plastyczności dla mózgu, że są jakieś endogenne mechanizmy, które powodują, że wkrótce po udarze mózg się może naprawić albo można mu pomóc się naprawić. Takie myślenie było przełomem w neurologii. Udar traktowano jako chorobę układu krążenia, nie było specjalnych oddziałów udarowych. To, że zaczęły w Polsce powstawać, to wielka zasługa prof. Anny Członkowskiej [wywiad z nią zamieściliśmy w nr 1/2016 – red.]. Neurologrzy młodszego pokolenia w pewnym momencie zaczęli po prostu nalegać, żeby rehabilitacja nie zaczynała się dwa miesiące po udarze tylko następnego dnia. Były pewne kontrowersje co do tego, jak wcześniej zaczynać, bo badania na zwierzętach pokazywały, że bardzo wczesna manipulacja prowadzi do powiększenia się uszkodzonego obszaru podudarowego. Prof. Witte zwrócił się do mnie, bo miałam dobre modele wywoływania plastyczności w układzie wibrysowym, z prośbą, żeby sprawdzić, jak to jest, bo były przesłanki, żeby uważać, że plastyczność jest lepsza po udarze, ale nie było twardych dowodów. Zrobiliśmy razem doświadczenie i okazało się, plastyczność po udarze jest gorsza niż normalnie, a to z powodu podudarowego stanu zapalnego. Jeśli się chce rehabilitację rozpoczynać szybko i trzeba od razu podawać środki przeciwzapalne, bo stan zapalny upośledza potencjał neuroplastyczny mózgu.

Czy jest jeszcze coś, o czym pani myśli: to mi się udało!

Fajne wydaje mi się to, co robimy teraz: badamy różne aspekty plastyczności kory mózgowej myszy wywołane przez uczenie się. Aby ją wywołać, głaszczkę się węży i i podaje bodziec przyjemny lub nieprzyjemny. I w jednym, i w drugim przypadku obszar kory mózgowej, który pobudzenie wibryss aktywuje, robi się mniej więcej o połowę większy – rozrasta się korowa reprezentacja. My patrzymy, jak się zmieniają w niej rozmaite neuroprzekazniki i ich receptory. Ku naszemu zdziwieniu okazało się, że rośnie poziom różnych wskaźników związanych z neurotransmisją hamującą – bardzo ważnym procesem, którego zaburzenia powodują epilepsję, schizofrenię, depresję. Uważało się, a dużo osób myśli tak i teraz, że neurony hamujące, które kontrolują aktywność neuronów pobudzeniowych – 20% wszystkich neuronów – nie są plastyczne. Że mają niezwykle ważną rolę przy precyzyjnej synchronizacji oscylacji korowych albo interwałów czasowych, gdzie jakąś drogą może iść impuls, który one mu ją zamkną, ale same się nie zmieniają. Tymczasem my widzimy, że się zmieniają. Zmienia się poziom neuroprzekaznika, enzymu syntetyzującego i jego mRNA oraz odpowiedź komórkowa widać także więcej synaps hamujących w korze mózgowej.

Staraliśmy się zidentyfikować, jaki rodzaj interneuronów bierze w tym udział i udało nam się to udowodnić. Nie warto tu wchodzić w szczegóły, ale interneurony występują w wielu smakach. Są takie, które duszą komórkę za gardło lub za głowę, takie, które hamują wejście do komórki lub wyjście z niej. Znaleźliśmy i takie, które są specyficznie zmodyfikowane w toku uczenia się. Mamy już pewną hipotezę, jak taki ob-

Prof. dr hab. Małgorzata Kossut

- Magisterium: 1973
- Doktorat: 1976
- Habilitacja: 1988
- Profesura: 1994

Neurobiolog. Otrzymała staże podoktorskie na University of Pennsylvania w Filadelfii i w Oksfordzie. Była stypendystką Alfred P. Sloane Foundation, Fulbright Foundation, Mc Donnell Foundation for Cognitive Neuroscience i Howard Hughes Medical Institute. Od 1989 r. jest kierownikiem Pracowni Plastyczności Kory Mózgowej w Instytucie im. Nenckiego. Jej badania dotyczą komórkowych i molekularnych mechanizmów uczenia się i pamięci. Wprowadziła do polskiej neurobiologii metody autoradiograficznego mapowania aktywności funkcjonalnej mózgu i analizy obrazu. W 1991 r. była inicjatorką stworzenia Polskiego Towarzystwa Badań Układu Nerwowego. Zasiada w zarządzie Europejskiego Stowarzyszenia na rzecz Krzewienia Wiedzy o Mózgu DANA. Jest członkiem Polskiej Akademii Umiejętności i Polskiej Akademii Nauk (od 1 grudnia 2016 r. rzeczywistym).

W IBD PAN kieruje Pracownią Neuroplastyczności. Badania jej zespołu koncentrują się wokół wizualizacji neuronalnych mechanizmów procesów uczenia się oraz plastyczności po udarze w dorosłym i starzejącym się mózgu. Stworzone w tym laboratorium techniki wywoływania modelowych zmian plastycznych służą określeniu wpływu modyfikacji genetycznych i chorób na funkcjonowanie kory mózgowej.



PROF. DR HAB. MAŁGORZATA KOSSUT

wód działa. Za pomocą nowej metody – chemogenetyki, w której można wyłączyć albo włączyć dowolny układ neuronalny – chcemy wyłączyć te neurony na czas uczenia się. Dzięki temu dowiemy się, czy one są kluczowym elementem plastyczności wywołanej przez uczenie. Nad tym teraz pracujemy.

Czy można wytłumaczyć laikowi jak to się bada?

Chemogenetyka polega na tym, że do wybranego rodzaju komórek w mózgu wprowadza się sztucznie uzyskane receptory pobudzeniowe albo hamujące, których nigdy by tam nie było. Potem podaje się syntetyczny aktywator tych receptorów – można ją wstrzyknąć albo zwierzę może ja wypić z wodą. Istotne jest to, że wstawiamy te receptory tam, gdzie chcemy, w wybrany rodzaj neuronu. I to jest urok biotechnologii. Umiemy już trafić w malutki wybrany kawałek mózgu. Możemy go pobudzić, możemy zahamować i patrzeć, jak to wpływa na badany proces.

A robią też państwo doświadczenia na ludziach?

Ponieważ możemy w instytucie robić badania rezonansowe, pokazaliśmy też ogromną plastyczność mózgu dorosłego człowieka. Normalnie widzący ludzie uczyli się czytać alfabetem Braille’a. Poradzili sobie, może nie doskonale, ale zupełnie skutecznie: na dotykaniem jednym palcem liter Braille’a zaczęły odpowiadać obszary asocjacyjnej kory wzrokowej i obszary związane z językiem. U ludzi niewidomych są bardzo znaczne przepiękowania mózgu – nieużywana kora wzrokowa reaguje i na bodźce słuchowe, i na bodźce dotykowe. W przypadku widzących okazało się, że dotykowe uczenie się czytania szybko przepiękuje mózg i bodźce odczuwane dotykiem, ale interpretowane jako litery pobudzają miejsce, które się nazywa Visual Word Form Area – miejsce w mózgu reagujące na kształt liter.

To bardzo ciekawe miejsce, bo czytanie jest procesem w rozwoju człowieka nowym, więc trudno podejrzewać, że to ewolucja stworzyła taką strukturę.

Mózgi ludzi starszych to kolejny temat, który intryguje panią badawczo.

Tym zajmuje się przede wszystkim moja młoda współpracownica Monika Liguz-Lęcznar. Generalnie to smutny problem – życie się wydłuża, ale niekoniecznie się polepsza. Jest taki termin „zdrowa starość”. To jest zawracanie głowy, bo dotyczy zaledwie 5-10% ludzi, dla reszty ten etap życia jest okrutny, niezdrowy, upokarzający i przygnębiający. Staramy się zobaczyć, jakie elementy funkcjonowania synapsy są w procesie starzenia się zaburzone i znowu robimy to na układzie wibrysy – baryłki, bo zobaczyłyśmy, że w naszych modelach doświadczalnych starzenie się niejednakowa zakłóca plastyczność mózgu. Badaliśmy to u myszy młodych, średnich i starych. Okazało się, że już u myszy w średnim wieku plastyczność wywołana przez uczenie się jest znacznie osłabiona. Wydaje nam się, że dlatego, iż układ

transmisji hamujący działa mniej sprawnie i potrzebuje dłuższego pobudzenia, żeby pomóc przeorganizować korę mózgową tak, by reprezentacja tego ważnego dla zwierzęcia węża w korze zrobiła się większa.

Może w pewnym momencie znajdzie się jakiś środek, który usprawni funkcjonowanie ludzi starszych?

Też mam taką nadzieję. Miło by było zachować na starość sprawność pana prof. Bartoszewskiego, ale większości ludziom nie jest to dane. Nie tylko mózg im się psuje, cała reszta organizmu również, bardzo szybko przecież przychodzi upośledzenia ruchu, wzroku, słuchu itd. Dlatego podeksycytowaliśmy się pokazanym kilka lat temu doświadczeniem z młodą krwią. Łączy się naczyniowo mysz młodą ze starą (parabioza) i ta stara młodszeje. Oczywiście szybko zaczęto robić transfuzje młodej krwi starym myszom. Są też doświadczenia na ludziach, natychmiast założono firmę, bo to jest procedura medyczna, którą każdy lekarz może zrobić bez proszenia o zgodę komisji etycznej.

Czyli zalecenia typu: rozwiąż krzyżówki, żeby trenować mózg, są wątpliwe?

Z badań epidemiologicznych wiemy, że ludzie z wyższym wykształceniem i z większą aktywnością umysłową mają szansę na to, że później dostaną Alzheimera. I trzymajmy się tego. Ale czy aktywność umysłowa, kiedy już jesteśmy starzy, może pomóc? Nie wiemy. Jedno jest pewne: ruch rozpoczęty nawet w starszym wieku polepsza ukrwienie mózgu. I ma też magiczne działanie: wpływa na wydzielanie się czynników troficznych, które powodują powstawanie nowych neuronów w hipokampie. Była jeszcze hipoteza, że wytwarzające się w mięśniach biegaczy substancje przenikają przez barierę krew-mózg i wpływają pozytywnie na zdolności poznawcze. Ale nie wiem, czy została potwierdzona.

Mam wrażenie, że bieganie czy szybki spacer jednak coś dają.

Wiadomo, że szybki chód dla ludzi jest dobry. Prof. Maria Barcikowska z Instytutu Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN stwierdziła, że takie rytmiczne bujanie ciałem powoduje, że pulsujące naczynia krwionośne naciskają na hipokamp, co miałyby powodować, że neurony, które powstają w hipokampie aż do starości, mogłyby powstawać bardziej licznie.

Czy jest jeszcze coś, co poza pracą pani lubi robić?

Uwielbiam czytać. Dlatego najbardziej dbam o oczy. Najchętniej czytam powieści i periodyki, te, które inteligent sobie kupuje. Ale kocham też czytać z Kindle’a.

PROF. DR HAB. MAŁGORZATA KOSSUT
 ROZMAWIAŁA ANNA ZAWADZKA
 ZDJĘCIA JAKUB OSTAŁOWSKI