

KAZIMIERZ ZIELIŃSKI

Zakład Neurofizjologii,  
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN  
Pasteura 3, 02-093 Warszawa  
e-mail: ziel@nencki.gov.pl

## PLASTYCZNOŚĆ UKŁADU NERWOWEGO A KREATYWNOŚĆ — ZŁOTY WIEK BADAŃ OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

Sto lat temu nie istniały jeszcze metody pozwalające na naukowe badanie zachowania się organizmów zwierzęcych i ludzi oraz ich reakcji przystosowawczych. Brak było wyodrębnionej dziedziny wiedzy, w której obecnie wydawane są dziesiątki wyspecjalizowanych czasopism naukowych. Postęp dokonany w upływa-

jącym stuleciu można krótko scharakteryzować następująco: od pobudliwości komórek nerwowych do poznania kreatywnych funkcji układu nerwowego, od neurofizjologii nerwów obwodowych do neurobiologii plastycznych zmian zachodzących w receptorach błon poszczególnych komórek nerwowych.

### SYNAPSA — MIĘDZYKOMÓRKOWY INTEGRATOR POBUDZENIA

Wstępny charakter naszej wiedzy na początku XX w. ilustrują wystąpienia czołowych fizjo-



Zieliński Kazimierz urodzony w 1929 r., dr.hab.,

logów, E. D. Adriana i C. S. Sherringtona, ogłoszone wkrótce po przyznaniu im Nagrody Nobla w 1932 r. (PAWŁOW i współaut. 1945). Adrian badał w jaki sposób informacja o zadzia-

łaniu bodźca na zakończenie czuciowe przekazuje profesor zwyczajny, kierownik Pracowni Obronnych Odruchów Warunkowych Instytutu Nenckiego, członek rzeczywisty PAN. Specjalizował się w biologii rozwoju kręgowców, wczesne prace dotyczyły nierównomierności wzrostu i rozwoju, przemiany gazowej i pokarmowych odruchów warunkowych u kurcząt. Pracował w Instytucie Fizjologii im. Pawłowa w St. Petersburgu (1955–1958), w McMaster University, Kanada (1964–1965), oraz w Syracuse University, USA (1973). Po śmierci prof. J. Konorskiego objął funkcję dyrektora Instytutu Biologii Doświadczalnej im. Marcelego Nenckiego PAN (1973–1991), kierował kilkoma ogólnokrajowymi problemami badawczymi, był wiceprezesem Międzynarodowej Organizacji Badań nad Mózgiem IBRO (1980–1985) oraz przewodniczył Komitetowi Nauk Fizjologicznych PAN (1981–1990). Opracował metody niezależnego badania sygnalizacyjnych i wzbudzających funkcji bodźca warunkowego. Zbadał zależność reakcji hamulcowych od intensywności bodźców warunkowych. Wykrył różnice w mechanizmach fizjologicznych reakcji unikania wykonywanych z krótkimi i z długimi okresami utajenia. Badał rolę kory przedczołowej mózgu w wytwarzaniu, różnicowaniu i przeróbce obronnych

zywana jest w dośrodkowych włóknach nerwowych. Zakończenia czuciowe i włókna nerwowe są zróżnicowanymi częściami komórki nerwowej (neuronu) o wyspecjalizowanych funkcjach. Czynność włókien nerwowych polega na przesyłaniu informacji w postaci impulsów nerwowych mających charakter szybko zmieniających się stanów pobudzenia i spoczynku.

Znana już była istota potencjału czynnościowego polegającego na chwilowym odwróceniu znaku polaryzacji błony komórkowej. W warunkach spoczynkowych istnieje zawsze pewna różnica potencjałów pomiędzy cytoplazmą neuronu a środowiskiem pozakomórkowym. Wnętrze neuronu ma ujemny potencjał, ponieważ ujemne ładunki elektryczne (głównie cząsteczki białkowe) skupiają się w pobliżu wewnętrznej błony neuronu, a dodatnie ładunki elektryczne (jony sodu) — w pobliżu błony zewnętrznej. Pobudzenie neuronu jest związane ze zmianą przepuszczalności błony, w wyniku czego jony sodu wnikają do wnętrza komórki i powodują depolaryzację błony komórkowej. Nie wielkie obniżenie potencjału błonowego (EPSP - postsynaptyczny potencjał pobudzeniowy) stanowi przygotowanie do właściwego potencjału czynnościowego. Znaczna i szybka depolaryzacja oznacza właściwy stan czynnościowy neuronu, który jest elektrofizjologicznym przejawem impulsu nerwowego. Niezależnie od rodzaju bodźca impulsy nerwowe są jednakowe co do wielkości i szybkości ich przebiegu. Częstość powtarzania się impulsów we włóknie nerwowym zależy od natężenia działającego bodźca, grubości włókna i obecności lub braku osłonki mielinowej.

Nie znany był natomiast mechanizm przenoszenia impulsów z jednego neuronu na drugi. Wprawdzie już w 1897 r. C. S. Sherrington wprowadził pojęcie synapsy, złącza między neuronem i drugim neuronem lub inną komórką pobudliwą, jednakże do lat 40. naszego stulecia toczył się zaciekle spór pomiędzy zwolennikami teorii retikularnej, zakładającej ciągłą siećową budowę tkanki nerwowej, oraz teorii neuronalnej przyjmującej, że tkanka nerwowa u kręgowców zbudowana jest z oddzielnych komórek nerwowych znajdujących się jedynie w bezpośrednim kontakcie. Za teorią neuronalną przemawiały badania rozwojowe świadczące o powstawaniu układu nerwowego z poszczególnych neuroblastów. Spór ostatecznie przesądzi-

ły badania neurodegeneracyjne, które wykazały, że po przecięciu nerwu degenerują jedynie presynaptyczne zakończenia nerwów, a nie struktury postsynaptyczne. Jeszcze w 1952 r. przedstawiano synapsę jako pojedynczą błonę (synaptolemma) będącą fuzją błon dwóch przylegających do siebie neuronów.

Badania nad odruchami rdzeniowymi wykazały, że podstawowe właściwości łuków odruchowych, w szczególności jednokierunkowe przewodzenie pobudzenia, opóźnienie rzędu jednej msec przy przekazywaniu pobudzenia z włókna pre- do włókna postsynaptycznego, przemawiają za słusznością teorii neuronalnej (SHERRINGTON 1947). Tak więc badania funkcjonalne wyprzedziły o pół wieku dane morfologiczne.

Wprowadzenie nowej metody badań z zastosowaniem mikroskopu elektronowego niezmiernie poszerzyło naszą wiedzę o synapsach ośrodkowego układu nerwowego. Włókno presynaptyczne kończy się rozszerzeniem — kolbką synaptyczną, które ściśle przylega do części błony neuronu postsynaptycznego, zwanej błoną postsynaptyczną. Kolbka synaptyczna oddzielona jest od błony postsynaptycznej bardzo wąską (20 nm) szczeliną synaptyczną. Kolbka zawiera kilka mitochondriów i dużą liczbę pęcherzyków synaptycznych o średnicy 30–60 nm. W pęcherzykach zmagazynowane są substancje chemiczne zwane neuroprzekaznikami lub neurotransmiterami. Pęcherzyki synaptyczne mają tendencję do gromadzenia się wzdłuż szczeliny synaptycznej. Już w latach 50. opisano po obu stronach szczeliny synaptycznej strefy o zwiększonej gęstości i grubości błon (ECCLES 1968). Dalsze badania próbowały wyjaśnić sposób powstawania pęcherzyków, kontrolowania ich ruchu w kierunku stref czynnych szczeliny synaptycznej, sposobu w jaki impuls nerwowy doprowadza do uwolnienia zawartości pęcherzyków do szczeliny i wreszcie wyjaśnienie dalszego losu pęcherzyków po wyrzuceniu ich zawartości.

Wykazano, że przekazywanie chemiczne w synapsach jest głównym sposobem komunikowania się w układzie nerwowym. W momencie dotarcia potencjału czynnościowego neuroprzekaznik jest uwalniany do szczeliny synaptycznej i łączy się ze swoistymi receptorami w błonie postsynaptycznej. Wiele różnych związków drobnocząsteczkowych i peptydów może pełnić

---

odruchów warunkowych, a także udział ciała migdałowatego mózgu w wytwarzaniu i transferze instrumentalnych odruchów obronnych. Wykrył mechanizm hamowania opóźniającego reakcji unikania. Wykorzystuje metody statystyki matematycznej dla programowania i analizy wyników doświadczeń behawioralnych. W młodości kolekcjonował nadrzewne gatunki porostów, czego pozostałością jest zamiłowanie do długich wycieczek leśnych.

funkcję neuroprzebieżników. Receptory są integralnymi białkami błony komórkowej, za pośrednictwem których komórka odbiera sygnał chemiczny przekazywany przez molekuly zdolne do specyficznego wiązania się z receptorem (ligandy receptora). Receptory neuroprzebieżników są selektywne i reagują pobudzeniem tylko na określony typ liganda (SKANGIEL-KRAMSKA 1997). W połowie wieku opisano oddziaływanie ligandów z receptorami i zapożyczono z enzymatyki pojęcie powinowactwa ligandu (ang. affinity). Opracowano też klasyfikację leków jako agonistów, antagonistów, częściowych agonistów i częściowych antagonistów, co pozwoliło przewidzieć reakcję biologiczną w zależności od dawek i kombinacji leków.

Receptory neuroprzebieżników dzielą się na jono- i metabotropowe. Receptory jonotropowe są kanałami jonowymi. Przyłączenie neuroprzebieżnika powoduje otwarcie kanału i przepływ jonów w wyniku czego szybko zmienia się potencjał błony postsynaptycznej. Przyłączenie neuroprzebieżnika do receptora metabotropowego powoduje sprzęgnięcie z nim białka G, w następstwie czego zostają zapoczątkowane reakcje biochemiczne, które prowadzą do wytworzenia wtórnych przebieżników i zmiany przewodności kanałów jonowych. Cała skomplikowana wiedza o neurochemii przebieżnictwa synaptycznego jest dorobkiem ostatniego półwiecza.

Receptory neuroprzebieżników mogą znajdować się również w części presynaptycznej regulując uwalnianie neuroprzebieżnika z zakończenia nerwowego. Mogą to być receptory swoiste dla neuroprzebieżnika uwalnianego przez dane zakończenie nerwowe lub też receptory innych przebieżników. Zapewnia to współdziałanie między różnymi układami neurotransmiterów.

Neuroprzebieżniki dzielą się na pobudzające i hamujące, w zależności od efektu na błonę postsynaptyczną (depolaryzacja lub hiperpolaryzacja). Działanie neuroprzebieżnika kończy się po jego enzymatycznym rozłożeniu lub usunięciu ze szczeliny synaptycznej. Jednym z warunków uznania danej substancji za neuroprzebieżnik jest działanie specyficznego mechanizmu usuwającego substancję z miejsca działania. Na przykład, acetylocholina jest rozkładana przez enzym hydrolazę acetylocholiny (AChE), a uwalniana cholina jest wychwytywana przez zakończenie nerwowe i służy ponownie do syntezy acetylocholiny.

Wprowadzenie w ostatniej dekadzie technik biologii molekularnej pozwoliło na udowodnienie istnienia wielu podtypów receptorów, wykrycia ich budowy przestrzennej i określenie,

jakie fragmenty struktur są odpowiedzialne za poszczególne funkcje receptora. Współczesna klasyfikacja receptorów oparta jest o charakterystykę ich wiązania z ligandami i odpowiada rzeczywistej strukturze pierwszorzędowej receptorów.

Każdy neuron ma przynajmniej 1000 synaps, zarówno pobudzeniowych jak i hamulcowych, zlokalizowanych na jego powierzchni. Szczególnie bogate w połączenia synaptyczne są neurony kory mózgowej. Dopiero na początku lat 70. powszechnie uznano neuroprzebieżnikowe funkcje aminokwasów pobudzających, jak również aminokwasów hamujących. Dość powszechnie wyrażany jest pogląd, że każda komórka nerwowa posiada receptory wrażliwe na aminokwasy pobudzające, co świadczyć może o szczególnie istotnej roli fizjologicznej tego systemu neuroprzebieżnikowego. Pobudzające aminokwasy, których głównym przedstawicielem jest kwas glutaminowy, działają jako neuroprzebieżniki przez dwie grupy receptorów: jonotropowych i metabotropowych. Wśród receptorów jonotropowych najbardziej intensywnie badany jest receptor NMDA, a to ze względu na jego unikalną charakterystykę fizjologiczną i zasadniczy udział w podstawowych mechanizmach plastyczności neuronalnej oraz procesach pamięciowych. Receptor NMDA jest kanałem jonowym o wysokiej przepuszczalności dla wapnia, sodu i potasu. Ma on wiele miejsc regulowanych, wśród nich miejsca wiązania glicyny. Warunkiem otwarcia kanału jonowego receptora NMDA jest nie tylko przyłączenie agonisty (glutaminianu), ale również depolaryzacja błony postsynaptycznej, co pozwala na usunięcie jonów magnezu blokujących por kanału. Receptor NMDA jest kompleksem, złożonym z kilku podjednostek. Różnice w ekspresji i składzie podjednostkowym receptora NMDA wydają się w dużej mierze decydować o aktywności połączeń synaptycznych.

Receptory podlegają zmianom regulującym. Przy niedoborze neurotransmitera system receptorowy zaczyna pracować wydajniej, co łączy się zazwyczaj ze zwiększeniem liczby czynnych receptorów. Zjawisko to nazywane jest sensytyzacją. Proces odwrotny zachodzący pod wpływem ekspozycji na nadmiar neuroprzebieżnika (czy naśladowającego go agoniste) lub też skutek jego długotrwałego oddziaływania, nazywany jest desentyzacją. Desentyzacja polega na zmniejszeniu powinowactwa do agonisty, a w przypadku receptorów metabotropowych na spadku odpowiedzi skutek osłabienia tworzenia wtórnego przebieżnika. Przy długotrwałej ekspozycji na agonistę dochodzi do zmniejszenia liczby (gęstości) receptorów lub też zmniej-

szenia ilości białka G a nawet do obniżenia poziomu mRNA kodującego receptor (VETULANI 1997).

Szkoła S. Ch. Sherringtona wykazała, że pobudzenie docierające za pośrednictwem jednego zakończenia nerwowego nie jest zdolne do wywołania potencjału czynnościowego w neuronie postsynaptycznym. W latach 30. naszego stulecia Lorente de Nó sformułował zasady przestrzennej i czasowej sumacji krótkotrwałych pobudzeń docierających za pośrednictwem różnych aksonów do błony neuronu postsynaptycznego. Zaproponował on modele sieci neuronalnych, zgodnie z którymi pobudzenie z jednego neuronu mogłoby docierać do docelowego

neuronu zarówno bezpośrednio, jak też z udziałem dodatkowych neuronów. Dzięki temu do docelowego neuronu docierałaby seria pobudzeń wystarczająca do wywołania potencjału czynnościowego. Inny model zakładał możliwość krażenia pobudzeń w zamkniętych sieciach neuronalnych i długotrwałe utrzymywanie stanu aktywności określonego neuronu. Istotą koncepcji Lorente de Nó była możliwość przedłużenia procesu pobudzenia neuronu docelowego przez krótko działający bodziec. Koncepcja ta była wykorzystywana przez badaczy zainteresowanych procesami uczenia się i powstawania śladów pamięciowych.

#### WARUNKOWANIE JAKO PROCES SYNAPTYCZNY

Podstawową cechą wszystkich komórek nerwowych jest pobudliwość. Stan funkcjonalny komórek nerwowych, poziom ich pobudzenia, zmienia się pod wpływem działających na nie różnego rodzaju bodźców. Odruch jest funkcjonalną jednostką ośrodkowego układu nerwowego umożliwiającą reakcję organizmu na bodziec zewnętrzny lub wewnętrzny. Istotną cechą odruchu jest przekazywanie serii pobudzeń w określonej kolejności od jednej grupy neuronów do następnej. Zgrupowanie neuronów o podobnych właściwościach, wynikających z ich budowy, cech biochemicznych i połączeń anatomicznych, nazywamy ośrodkiem nerwowym. Współdziałanie ośrodków nerwowych jest niezbędne do realizacji wszelkich reakcji organizmu.

Znajomość środowiska oznacza poznanie zależności między poszczególnymi jego elementami. W życiu każdego osobnika powstaje mnóstwo skojarzeń, asocjacji między różnymi doznaniem. Do najbardziej prostych należą asocjacje pomiędzy wrażeniami zmysłowymi dotyczącymi tych samych przedmiotów. Wytwarzają się one dzięki łącznemu pobudzeniu odpowiednich grup neuronów.

Warunkowanie jest szczególną formą uczenia się asocjacyjnego, polegającą na poznawaniu zależności między bodźcami o różnym znaczeniu biologicznym a także między określonymi reakcjami organizmu i możliwością uzyskania lub uniknięcia określonego bodźca. Pozwalają one na wykorzystanie nie w pełni przewidywalnych (to znaczy mogących zmieniać się w tym samym środowisku) zależności między ważnymi biologicznie bodźcami i reakcjami organizmu lub też relacji mających zazwyczaj jednostkowy charakter (ważnych jedynie dla poszczególnych osobników lub pewnej części po-

pulacji danego gatunku). Przystosowawcze reakcje organizmów na tego rodzaju zależności nie mogą być utrwalone genetycznie w procesie ewolucji. Natomiast wytworzone odruchy warunkowe są przechowywane w pamięci długotrwałej i wykorzystywane w życiu osobniczym wielokrotnie (ZIELIŃSKI 1997).

W prowadzonych przez Iwana P. Pawłowa (1849–1936) badaniach nad fizjologią trawienia (uhonorowanych w 1904 r. Nagrodą Nobla) określano między innymi zależności między ilością i jakością zjedanego pokarmu a wydzielaniem soków trawiennych. Wyniki pomiarów zależały często od czynników nie mających, według ówczesnych wyobrażeń, związku z fizjologią trawienia. Dotyczyły one warunków, w których zwierzętom podawano pokarm. Stałe okoliczności podawania pokarmu mogły powodować wydzielanie soków trawiennych. Poznanie warunków sprzyjających pojawianiu się tak zwanego „psychicznego wydzielania śliny”, a następnie procedur prowadzących do zanikania wytworzonej reakcji wydzielniczej, oznaczało odkrycie odruchów warunkowych.

Zapoczątkowany przez Pawłowa nowy kierunek badań mózgu przez długi okres rozwijał się w oderwaniu od głównego nurtu badań prowadzonych przez fizjologów na niższych piętrach układu nerwowego, to jest w rdzeniu kręgowym, układzie autonomicznym i nerwach obwodowych. Przed pół wiekiem Jerzy Konorski (1903–1973) dokonał reinterpretacji teorii Pawłowa. Konorski sformułował pogląd, że asocjacje, a w szczególności odruchy warunkowe, tworzą się w wyniku zmian w synaptycznych połączeniach między neuronami (KONORSKI 1948).

Kluczowym ogniwem w rozumowaniu Konorskiego było rozróżnienie dwojakiego rodzaju zmian obserwowanych przy wielokrotnym sto-

sowaniu bodźca. Jedne przejawiają się w kolejnych cyklach pobudzenia i hamowania zanikających w stosunkowo krótkim okresie po wyłączeniu bodźca wywołującego początkowo jedynie reakcję orientacyjną. Natomiast drugi rodzaj zmian, nie dający się sprowadzić do bezpośredniej odpowiedzi na działający bodziec i mający bardziej długotrwały charakter, Konorski nazwał zmianami plastycznymi układu nerwowego. Termin „plastyczność układu nerwowego” wszedł do kanonu współczesnej neurobiologii.

Zgodnie z koncepcją Konorskiego kumulowanie się zmian plastycznych i ich względna trwałość są związane ze zmianami morfologicznymi zachodzącymi w układzie nerwowym. W wyniku przetwarzania informacji neurony podlegają nie tylko funkcjonalnym, ale i strukturalnym zmianom. Odruchy warunkowe wytwarzają się dzięki powstawaniu i zwielokrotnieniu nowych połączeń synaptycznych pomiędzy zakończeniami aksonów jednych neuronów a dendrytami i ciałami innych neuronów. Natomiast zanikanie odruchów warunkowych jest związane z atrofią połączeń synaptycznych (por. KONORSKI 1948 str. 89–90).

Rok później po pojawieniu się przełomowego dzieła Konorskiego ukazała się szeroko cytowana książka DONALDA HEBBA (1949). Punktem wyjścia rozważań były procesy nerwowe towarzyszące percepcji bodźców. Według Hebba po-

wtwarzające się pobudzenie określonego narządu odbiorczego prowadzi stopniowo do utworzenia zespołu neuronów, w którym jeszcze przez pewien czas po zakończeniu działania bodźca utrzymuje się wywołane przez niego pobudzenie. Współdziałanie zespołów komórek (ang. cell assemblies), których aktywność zapewnia utrzymanie śladu pamięciowego bodźca, jest podstawą takich procesów jak uwaga, percepcja, myślenie. Dla utrwalenia tych przejściowych stanów niezbędne są jednak zmiany morfologiczne. Sformułowany przez Hebba postulat głosił, że jeśli akson neuronu presynaptycznego wywoływał podprogowe pobudzenie neuronu postsynaptycznego i wielokrotnie współuczestniczył w wywoływaniu jego ponadprogowego pobudzenia, to w jednym lub też w obu neuronach zachodzą pewne procesy wzrostowe lub zmiany metaboliczne, wskutek których zwiększa się efektywność neuronu presynaptycznego do wywoływania czynności bioelektrycznej neuronu postsynaptycznego. Według Hebba najbardziej prawdopodobną zmianą jest powstawanie kolbek synaptycznych neuronu presynaptycznego na dendrytach drugiego neuronu.

Poglądy Konorskiego i Hebba, opublikowane niemal jednocześnie, cechuje daleko idąca zbieżność zarówno toku rozumowania, jak i ostatecznej konkluzji.

#### BIOLOGIA WARUNKOWANIA

Odruchy badane przez Pawłowa, nazywane obecnie klasycznymi, nabywane są przez poszczególne osobniki dzięki tworzeniu się asocjacji pomiędzy bodźcem niespecyficznym i bodźcem specyficznym dla danej reakcji odruchowej. Warunkiem wytworzenia klasycznego odruchu warunkowego jest zbieżność w czasie bodźca niespecyficznego (zwanego warunkowym) i bodźca specyficznego (bezw warunkowego). Bodziec warunkowy ma znaczenie sygnalizacyjne. Dostarcza on bowiem organizmowi informacji o rychłym pojawieniu się bodźca o istotnym znaczeniu biologicznym, umożliwiając przygotowanie się organizmu do przyjęcia tego bodźca. Reakcje organizmu określone genetycznie ulegają modyfikacji pod wpływem doświadczenia życiowego danego osobnika.

W 1928 r. ukazała się we francuskim czasopiśmie naukowym publikacja Jerzego Konorskiego i Stefana Millera, dwóch studentów Uniwersytetu Warszawskiego, stwierdzająca, że do modyfikacji ruchowych reakcji zwierząt (jak również człowieka) niezbędne jest uzależnienie

otrzymania bodźca bezwarunkowego (na przykład pokarmu) od wykonania określonej reakcji ruchowej lub też aktywnego powstrzymania się od wykonania określonego ruchu. Obecnie ten typ odruchów warunkowych nazywany jest odruchami instrumentalnymi.

W odróżnieniu od klasycznych reakcji warunkowych, reakcja instrumentalna zmienia prawdopodobieństwo pojawienia się bodźca o istotnym dla organizmu znaczeniu. Pojawiła się konieczność rozróżnienia atrakcyjnych i awersyjnych bodźców bezwarunkowych. Bodźce atrakcyjne wywołują reakcje zmierzające do ich osiągnięcia, a ich uzyskanie jest nagrodą dla organizmu. Bodźce awersyjne wywołują reakcje wycofywania się, a zastosowanie ich stanowi karę. Pawłowowski termin „bodziec bezwarunkowy” nie uwzględniał subiektywnej atrakcyjności ważnego biologicznie bodźca i odpowiadał raczej pojęciu „wzmocnienie”, związanemu z procesem zapamiętywania powstającej asocjacji.

Analiza różnych form reakcji instrumentalnych świadczy, że zbieżność w czasie działania

bodźca warunkowego i bodźca wywołującego reakcję bezwarunkową jest uzależniona od zachowania się organizmu. Osiągany skutek, a nie zasada styczności bodźców, jest odpowiedzialna za wytwarzanie reakcji instrumentalnych. Podobnie też wytwarzanie klasycznych odruchów warunkowych nie może być sprawowane jedynie do powstawania asocjacji pomiędzy dwoma bodźcami. Ponieważ bodziec warunkowy spełnia rolę sygnału umożliwiającego przygotowanie się do przyjęcia bodźca bezwarunkowego, to zwierzę (lub człowiek) dokonuje wyboru między różnymi bodźcami na korzyść tych, które najlepiej sygnalizują pojawienie się bodźca bezwarunkowego.

W latach 60. naszego stulecia wykazano, że jeśli jednocześnie działają dwa bodźce o potencjalnie podobnych właściwościach, to jeden z nich, bardziej wyrazisty (ang. salient), zostaje bodźcem warunkowym, natomiast znaczenie drugiego bodźca ulega zmniejszeniu (KAMIN 1969). Specjalne testy wykazały, że każdy element bodźca kompleksowego, złożonego z dwóch jednocześnie działających elementów, był zauważany przez zwierzę, a mimo to bodziec mniej wyrazisty został przytłumiony, zacieniony, przez bodziec dominujący. Wykazano również, że bodziec obojętny, podawany jednocześnie z bodźcem warunkowym, może się przekształcić w bodziec warunkowy jedynie wówczas, gdy wytwarzana reakcja warunkowa w dalszym ciągu podlega doskonaleniu i zwiększa swoją siłę. Jeśli wielkość reakcji warunkowej wywoływanej przez bodziec odpowiada sile bodźca bezwarunkowego, jest z nim współmierna, to wprowadzenie bodźca kompleksowego nie zmieni wielkości reakcji warunkowej i nowy element nie stanie się bodźcem warunkowym.

Istnieje określony mechanizm selekcji określający, czy aktualna sytuacja bodźcowa w wystarczającym stopniu informuje organizm o bodźcu bezwarunkowym. Jeśli nowy bodziec nie dostarcza dodatkowej informacji, to zauważany jest on tylko w pierwszej próbie (świadczy o tym zmiana wielkości reakcji warunkowej spowodowana reakcją orientacyjną), a następnie jest pomijany jako zbyt cenny. Jeśli nowy element dostarcza dodatkowej informacji o bodźcu bezwarunkowym, to efekt dodanego bodźca utrzymuje się w kolejnych zastosowaniach i element taki przekształca się w bodziec warunkowy. Pojawienie się nieoczekiwanego lub też niedostatecznie sygnalizowanego bodźca bezwarunkowego wywołuje poszukiwawczą reakcję organizmu. Tylko w wyniku analizy śladów pamięciowych, pozostawionych przez bodźce poprzedzające bodziec bezwarunkowy, może się wytworzyć asocjacja pomiędzy

bodźcem warunkowym a bodźcem bezwarunkowym.

Działanie nieoczekiwanego lub nie w pełni przewidywanego bodźca o istotnym dla organizmu znaczeniu powoduje aktywację śladów pamięciowych poprzedzającej go sytuacji bodźcowej. Dzięki temu może się wytworzyć asocjacja pomiędzy bardzo świeżym śladem pamięciowym bodźca bezwarunkowego a śladem pamięciowym jednego z poprzedzających go bodźców obojętnych. Zarówno bliskość czasowa, jak i wyrazistość bodźca poprzedzającego są czynnikami sprzyjającymi powstawaniu takiej asocjacji. Asocjacje powstają nie tylko w wyniku zbieżności procesów nerwowych towarzyszących aktualnie działającym bodźcom, ale także pomiędzy wewnętrznymi reprezentacjami bodźców, zakodowanymi w układzie nerwowym i przywoływanymi z pamięci. Krótkotrwała pamięć sytuacji bodźcowej ma doniosłe znaczenie dla uczenia się, dla formowania długotrwałej pamięci nowych asocjacji.

Przebieg procesu warunkowania w znacznym stopniu zależy od wykorzystania zakodowanych genetycznie połączeń pomiędzy ośrodkami nerwowymi. W całej serii badań przeprowadzonych na psach wykazano, że warunkowanie przebiega znacznie szybciej, jeśli przestrzenna lokalizacja bodźców i wymaganych reakcji warunkowych była zgodna z organizacją stosunkowo niskich pięter ośrodkowego układu nerwowego (KONORSKI 1969).

Uzyskano również wiele danych doświadczalnych świadczących o zależności efektywności warunkowania od modalności stosowanych bodźców. Różnice te wiąże się z etologicznym znaczeniem określonych bodźców w naturalnym środowisku zwierzęcia. Asocjacje pomiędzy bodźcami smakowymi i zapachowymi a zaburzeniami funkcjonowania układu pokarmowego wytwarzają się bardzo łatwo, podczas gdy bodźce wzrokowe lub słuchowe z trudnością stają się sygnałami takich samych zaburzeń. Natomiast bodźce słuchowe i wzrokowe znacznie łatwiej niż smakowe lub zapachowe stają się sygnałami bodźca bólowego działającego na kończyny zwierzęcia. Również i w tym przypadku postuluje się istnienie specjalnych połączeń neuronalnych jako podłoża szybkiego powstawania asocjacji.

Niezależnie od zamierzonego przez eksperymentatora treningu określonej odmiany odruchu warunkowego, w efekcie zawsze mamy do czynienia z aktami behawioralnymi złożonymi z wielu elementów. W wyuczonym akcie behawioralnym uczestniczą nie tylko różne odmiany odruchów warunkowych, ale również wrodzone formy zachowania oraz zmiany powstałe w wy-

niku uczenia się nieasocjacyjnego (na przykład habituacji). Wszystkie te elementy zostają stopniowo wkomponowane w całościowy akt behawioralny w celu uzyskania pożądanego efektu przy minimalnym wydatkowaniu energii. Oznacza to wielokrotną w trakcie treningu, przebudowę struktury aktu behawioralnego. Zmiany takie nie mogą spowodować nawet chwilowego zmniejszenia przystosowawczego znaczenia wykonywanego aktu behawioralnego.

Zmiany plastyczne w procesie uczenia się umożliwiają występowanie adaptacyjnych zmian struktury aktu behawioralnego i wybór optymalnej strategii zachowania. W ostatniej dekadzie uzyskano szereg danych świadczących, że nie tylko w rozwoju, ale i u dojrzałych osobników, zachodzą zmiany wielkości korowej reprezentacji, w szczególności w wyniku częstego używania wybranego zespołu receptorów czuciowych lub w rezultacie wywoływania określonego ruchu. Co więcej wykazano, że dokładna lokalizacja zmian plastycznych w poszczególnych warstwach kory mózgowej zależy od charakteru bodźców czuciowych, od rodzaju stosowanego wzmocnienia i wymogów testu behawioralnego. Udowodniono znaczenie poszczególnych neuroprzebieżników w przebud-

wie reprezentacji korowej w procesach uczenia się. Przypuszcza się, że bodźce czuciowe uzyskujące w trakcie treningu znaczenie sygnalizacyjne, stają się dzięki temu łatwiej zauważalne, wywołują bardziej intensywne sygnały wyróżniający się na tle pozostałej bioaktywności mózgu (KOSSUT 2000).

Złożony charakter reakcji warunkowych ujawnia się najpełniej przy zmianie warunków treningu, wskutek czego dotychczasowa reakcja przestaje spełniać swą przystosowawczą funkcję. Najprostszym przykładem zmiany reakcji warunkowej jest jej wygaszanie. Klasyczny pobudzeniowy bodziec warunkowy po zaprzestaniu jego kojarzenia z bodźcem bezwarunkowym po pewnym czasie przestaje wywoływać reakcję warunkową. Wygaszony bodziec warunkowy nie staje się jednak ponownie bodźcem obojętnym. Jeśli jednocześnie z niewzmacnianym bodźcem warunkowym podać jakiś nowy bodziec wywołujący reakcję orientacyjną, to znów pojawi się wytworzona uprzednio reakcja warunkowa, chociaż o mniejszej intensywności. Tak więc na pewnym etapie wygaszania reakcji warunkowej istnieją obok siebie dwie asocjacje: stara — podlegająca osłabieniu i nowa — wytwarzana.

#### NEUROBIOLOGIA MOLEKULARNA

Istotnym dorobkiem XX w. jest stwierdzenie, że trwałe zmiany układu nerwowego, a w szczególności powstawanie długotrwałego śladu pamięciowego, wymagają czynnościowych i morfologicznych zmian synaps i modyfikacji połączeń między neuronami. Już na początku lat 60. wykazano niezbędność udziału biosyntezy białek i RNA w procesach plastyczności układu nerwowego. Jednakże dopiero postęp w zastosowaniach biologii molekularnej w ostatniej dekadzie pozwolił na podjęcie prób identyfikacji konkretnych mechanizmów molekularnych tych procesów.

Uczenie się jest procesem integracji różnego rodzaju informacji, zarówno zakodowanych genetycznie jak i docierających aktualnie do zwierzęcia i modyfikowanych przez stan jego uwagi, motywacji i emocji. Informacje te są przekazywane komórkom nerwowym za pośrednictwem takich cząsteczek, jak neuroprzebieżniki, neuropeptydy, neurotrofiny, działających poprzez receptory błonowe, oraz całą gamę związków lipidowych (np. sterydów) posiłkujących się zwłaszcza receptorami wewnątrzkomórkowymi. Ważnym ogniwem tych procesów jest aktywacja wybranych układów wtórnych przebieżników informacji i zależnych od nich kinaz. Powstaje

pytanie, czy mechanizmy regulacji ekspresji genów mogą również stanowić podłoże procesów integracji informacji w zjawiskach plastycznych ośrodkowego układu nerwowego. Podstawą odpowiedzi na to pytanie jest identyfikacja zmian molekularnych zachodzących w komórkach nerwowych w wyniku uczenia się. Takie postawienie zagadnienia nie ogranicza roli mechanizmów błonowych w integracji informacji, a raczej wskazuje na wielopoziomowy charakter tych procesów.

Trzeba tutaj zwrócić uwagę na olbrzymi potencjał integracji informacji kryjący się w mechanizmach regulacji ekspresji genów. Regulacja czynności praktycznie każdego znanego nam genu opiera się o interakcje co najmniej kilku czynników transkrypcyjnych. Co więcej, czynniki transkrypcyjne często działają jako dimery lub oligomery, składające się z białek, z których każde podlega również złożonym procesom regulacyjnym. Na przykład czynnik transkrypcyjny AP-1 jest dimerem o różnym możliwym (i realnie występującym w mózgu) składzie białek Fos i Jun. Białka te mogą być modyfikowane potranslacyjnie, na przykład poprzez fosforylację. Pobudzenie ekspresji genów kodujących poszczególne elementy AP-1 także podlega

złożonej kontroli poprzez odpowiednie kinazy aktywowane w rezultacie stymulacji wybranych receptorów błonowych.

Propozycja teoretyczna zakładająca udział ekspresji genów w tworzeniu długotrwałych śladów pamięciowych (KACZMAREK 1993) została ostatnio podjęta przez międzyzakładowy zespół badawczy w Instytucie Biologii Doświadczalnej im. Nenckiego w Warszawie. Wybrano test behawioralny wymagający udziału szeregu rozmaitych form obronnego zachowania — wytworzenie dwukierunkowej reakcji unikania. Wrodzona reakcja ucieczki szczura z elektryzowanej części podłogi podlega modyfikacji w wyniku wytworzenia klasycznej reakcji strachu i, następnie, ukształtowania się instrumentalnej reakcji unikania. Reakcja unikania pozwala początkowo ograniczyć, a zatem wyeliminować sytuację konfliktową wynikającą z konieczności przebiegania do przeciwległej części klatki, w której szczur również był uprzednio poddawany działaniu prądu. Badano ciało migdałowe, a więc strukturę mózgu, która uczestniczy w modulacji różnego rodzaju stanów emocyjnych, w szczególności lęku i innych reakcji obronnych. Ta kluczowa w układzie limbicznym struktura odznacza się wielorakimi połączeniami anatomicznymi zarówno z wyższymi, jak i niższymi strukturami mózgu, skomplikowanymi wzajemnymi powiązaniem pomiędzy poszczególnymi jądrami oraz bogactwem reprezentowanych w niej systemów neuroprzebieżnikowych. Zakładano możliwość określenia udziału wybranych części ciała migdałowego w nabywaniu różnych elementów złożonego zachowania się obronnego. Wskaźnikiem zaangażowania poszczególnych jąder ciała migdałowego w elementach zachowania się było mapowanie ekspresji białka c-Fos ujawnianej metodami immunocytochemicznymi (SAVONENKO i współaut. 1999).

Wykryto, że po jednodniowym treningu reakcji dwustronnego unikania obserwuje się maksymalną ekspresję białka c-Fos w ciele migdałowatym, a następane dni treningu obniżają poziom ekspresji tego białka do wielkości wyjściowych. Świadczy to o związku reakcji immunocytochemicznej, będącej wskaźnikiem poziomu aktywności neuronalnej, z okresem najszybszego uczenia się reakcji unikania. Poziom ekspresji białka c-Fos w żadnej części ciała migdałowego nie był skorelowany ani z długością oddziaływania prądu elektrycznego, ani też z efektywnością jego unikania. W oddzielnych

jądrach ciała migdałowego wystąpiła natomiast statystycznie istotna korelacja ekspresji białka c-Fos z dwiema formami zachowania się emocyjnego obserwowanego w przerwach między próbami, a mianowicie z reakcjami czyszczenia ciała (ang. grooming) oraz z przebieganiem z jednej części klatki do drugiej w nieobecności bodźca warunkowego lub prądu. Poziom ekspresji c-Fos w jądrze korowym ciała migdałowego był ujemnie skorelowany z częstotliwością występowania i czasem poświęconym reakcjom czyszczenia ciała. Natomiast poziomy ekspresji c-Fos w jądrach: przyśrodkowym, bocznym i podstawnobocznym ciała migdałowego, był dodatnio skorelowany z ilością reakcji przechodzenia w przerwach między próbami z jednej części aparatu do drugiej.

Obie te reakcje emocyjne nasilają się stopniowo w trakcie treningu, ale występują w różnych okresach przerwy między próbami. Reakcję czyszczenia ciała obserwuje się bezpośrednio po wykonaniu reakcji ucieczki lub reakcji unikania i jest ona objawem krótkotrwałego uspokojenia się zwierzęcia. Natomiast reakcje przebiegania, pojawiające się podczas braku bodźca warunkowego lub prądu w okresach poprzedzających początek kolejnej próby, są objawem narastającego lęku.

Omówione doświadczenie potwierdza różnicowanie funkcjonalne ciała migdałowego oraz sugeruje istnienie specyficznych związków pomiędzy oddzielnymi jego jądrami a poszczególnymi reakcjami behawioralnymi. Co więcej, wynik tego doświadczenia stanowi potwierdzenie bardziej ogólnej tezy rozwijanej w poprzedniej części niniejszego eseju, świadczy mianowicie o współistnieniu różnych elementów nabytego zachowania się w trakcie wytwarzania określonego behawioralnego aktu. W przypadku treningu instrumentalnej reakcji unikania uwaga eksperymentatorów skierowana była na analizę zachowania się zwierzęcia w odpowiedzi na bodziec warunkowy lub zastosowanie prądu. Okazało się jednak, że zmiany aktywności neuronalnej, której wskaźnikiem jest ekspresja c-Fos w poszczególnych jądrach, związane są z określonymi zmianami zachowania się emocjonalnego w przerwach między próbami. Sugeruje to udział ciała migdałowego mózgu w modulacji reakcji emocjonalnych związanych z percepcją upływu czasu, z fluktuacją stanów uspokojenia i pobudzenia, z antycypacją kolejnego okresu zagrożenia.



## PERSPEKTYWY I PODSUMOWANIE

W związku z upływającym stuleciem szereg czasopism naukowych opublikowało specjalne numery poświęcone podsumowaniu dorobku światowej neurobiologii (DUNNETT 1999, ALBRIGHT i współaut. 2000). Lektura tych opracowań wywołuje wiele refleksji. Dominującym uczuciem jest podziw dla ogromnego postępu wiedzy, który dokonał się na naszych oczach. Kiedy przed przystąpieniem do pisania niniejszego eseju kolejny raz czytałem teksty napisane przez Pawłowa, Sheringtona i Adriana — fizjologów, laureatów Nagrody Nobla, miałem poczucie pewnego niedosytu. Wydaje się, że pomijali oni wiele istotnych myśli dotyczących zjawisk i procesów już niewątpliwie przeczuwanych, ale niemożliwych jeszcze do udowodnienia. Podobnych wrażeń każdy z nas może doświadczyć jeśli sięgnie do podręczników, z których korzystał na studiach.

Oszałamiającemu wzrostowi zakresu naszej wiedzy towarzyszyły zasadnicze zmiany w formach uprawiania nauki i jej strukturach organizacyjnych. Truizmem jest twierdzenie, że obecnie działa więcej uczonych niż w sumie żyło ich w przeszłości. Zdobywanie wiedzy stało się ważną formą działalności społecznej o bezpośrednim znaczeniu ekonomicznym i politycznym. Wpływ na rozwój nauki światowej w coraz większym stopniu zależy nie od indywidualnych osiągnięć poszczególnych uczonych, a od ich umiejscowienia w strukturze nauki światowej. Przytoczone artykuły poświęcone postępowi neurobiologii w upływającym stuleciu stanowią wymowną ilustrację powyższej tezy. W rocznikowym numerze „Cell” nie wymienione są nazwiska Pawłowa i Lubińskiej, a w jubileuszowym numerze „Brain Research Bulletin” brak nazwiska Konorskiego — uczonych, których wkład w rozwój neurobiologii w XX w. jest niezaprzeczalny. Eleganckie doświadczenia Liliany Lubińskiej, przeprowadzone na przełomie lat 50. i 60., pozwoliły wykryć dwukierunkowy transport aksoplazmy i ostatecznie obaliły statyczną teorię o wzrostowym charakterze ruchu aksoplazmy (LUBIŃSKA 1964). Mechanizm wykryty przez Lubińską stanowi podstawę dla współczesnych technik znakowania połączeń nerwowych.

Uwarunkowania geopolityczne są czynnikiem sprzyjającym praktyce pomijania wkładu wielu wybitnych uczonych. Jednym z bardziej poszkodowanych był Jerzy Konorski, którego rozwój naukowy został zahamowany przez wybuch II wojny światowej, a zimna wojna ograniczyła światową percepcję jego osiągnięć naukowych. Wkład wielu innych wybitnych uczonych działających w krajach europejskich również nie jest eksponowany w wystarczającym stopniu.

Kolejne refleksje dotyczą oczekiwań związanych z następnym stuleciem. Autorzy jubileuszowych opracowań zgodnie stwierdzają, że wyzwaniem dla neurobiologii następnego wieku jest problematyka świadomości. Wskutek narastania dysonansu między fazami życia jednostki uwarunkowanymi czynnikami cywilizacyjnymi i kulturowymi a etapami zdeterminowanymi biologicznie, ważnym zadaniem neurobiologii jest wydłużenie okresu, w którym możliwe jest pełne wykorzystanie kreatywnych funkcji ośrodkowego układu nerwowego. Transformacja różnych przejawów życia społecznego wymaga umiejętności przyswajania sobie nowych wzorców zachowań. Nawet podstawowe funkcje organizmu, realizowane za pośrednictwem określonych genetycznie połączeń nerwowych, podlegają modyfikacjom w trakcie rozwoju osobniczego. Nasze przyzwyczajenia - to efekt wielu reakcji warunkowych wytworzonych w konkretnych warunkach życia. Unikatowy dla każdego osobnika splot reakcji genetycznie określonych oraz uwarunkowanych w życiu osobniczym stanowi podstawę naszej osobowości.

Mam wrażenie, że odkrycie molekularnych podstaw chorób upośledzających emocjonalne i pamięciowe komponenty ludzkiej psychiki (w odróżnieniu od intensywnie obecnie badanych chorób neurodegeneracyjnych), stanowić będzie przełom nie tylko w rozwoju nauki, ale i w świadomości społecznej na miarę tego, który przeżyła ludzkość w wyniku odkrycia przez Karola Darwina praw ewolucji.

## LITERATURA

ALBRIGHT T. D., JESSELL T. M., KANDEL E. R., POSNER M. I., 2000. *Neural Science: A century of progress and the mysteries that remain*. Cell 100, 1-55.

ECCLES J. C., 1968. *Fizjologia synaps nerwowych* (przeł. W. Kozak). PZWL. Warszawa.

- DUNNETT S. B., 1999. „Highlights of Twentieth Century Neuroscience” *Brain Research Bulletin special last issue for 1999*. Brain Res. Bull. 50, 301.
- HEBB D. O., 1949. *The organization of behavior. A neurophysiological theory*. J. Wiley and Sons. New York.
- KACZMAREK L., 1993. *Molecular biology of vertebrate learning: Is c-fos a new beginning?* Journal of Neuroscience Res. 34, 377-381.
- KAMIN L. J., 1969. *Predictability, surprise, attention, and conditioning*. [W:] *Punishment: A symposium*, B. CAMPBELL B. CHURCH R. (red.), Appleton-Century-Crofts, str. 279-296.
- KONORSKI J., 1948. *Conditioned reflexes and neuron organization*. Cambridge Univ. Press. Cambridge.
- KONORSKI J., 1969. *Integracyjna działalność mózgu*. PWN. Warszawa.
- KOSSUT M., 2000. *Neuroplastyczność*. Psychologia-Etologia-Genetyka 1, 9-26.
- LUBIŃSKA L., 1964. *Axoplasmic streaming in regenerating and in normal nerve fibers*. [W:] *Mechanisms of Neural Regeneration*. M. SINGER, J.P. SCHADE (red.), Progress in Brain Research, t. 13. Elsevier, Amsterdam, str. 1-71.
- PAWŁOW I. P., SHERRINGTON, Ch.S., ADRIAN E.D., 1945. *Mózg i jego mechanizm* (przeł. J. Konorski, S. Miller) Wyd. II. Czytelnik, Wrocław.
- SAVONENKO, A., FILIPKOWSKI R. K., WERKA T., ZIELIŃSKI K., KACZMAREK L., 1999. *Defensive conditioning-related functional heterogeneity among nuclei of the rat amygdala revealed by c-Fos mapping*. Neuroscience. 94, 723-733.
- SHERRINGTON S. Ch., 1947. *The integrative action of the nervous system*. Cambridge Univ. Press. Cambridge.
- SKANGIEL-KRAMSKA J., 1997. *Neuroprzekazniki i ich receptory*. [W:] *Mózg a zachowanie*. T. GÓRSKA, A. GRABOWSKA, J. ZAGRODZKA (red.). PWN. Warszawa.
- VETULANI J., 1997. *Receptor adrenergiczny i jego podtypy: budowa i funkcja*. [W:] *Mózg*. M. MOSSAKOWSKI, M. KOWALCZYK (red.). Libramed. Warszawa.
- ZIELIŃSKI K., 1977. *Procesy warunkowania*. [W:] *Mózg a zachowanie*. T. GÓRSKA, A. GRABOWSKA, J. ZAGRODZKA (red.). PWN. Warszawa.