

# Neuroplasticita

doc. MUDr. Alojz Rakús

Psychiatrická klinika SZU a FNsP a Ústav neuropsychiatrie SZU, Bratislava

Neuroplasticita je fundamentálny a kriticky dôležitý mechanizmus neuronálneho fungovania, pomocou ktorého mozog prijíma a spracováva informácie, pričom sa sám prispôsobuje a mení, a to v interakcii svojich geneticky daných možností a environmentálnych stimulov. V práci sa prehľadne poukazuje na elementárne mechanizmy neuronálnej plasticity najmä na molekulárnej úrovni a na to, ako sa môžu transformovať do zložitejších mozgových aktivít.

**Kľúčové slová:** neuroplasticita, neuronálna signalizácia, proteínkinázy, expresia génov, elektrický režim činnosti mozgu, molekulárny režim činnosti mozgu, mozgové programy.

## Neuroplasticity

Neuroplasticity is a fundamental and critically important mechanism of neuronal functioning by which the brain receives and processes information while adapting and modifying itself in an interaction of its genetically determined variations and environmental stimuli. The paper presents an overview of elementary mechanisms of neuronal plasticity, particularly at a molecular level, as well as of their possible transformation into more complex brain activity.

**Key words:** neuroplasticity, neuronal signalling, protein kinases, gene expression, electrical level of brain activity, molecular level of brain activity, brain programs.

Neurol. pro praxi 2009; 10(2): 83–85

## Zoznam skratiek

AP – akčný potenciál

BDNF – mozgový neurotrofický faktor (brain derived neurotrophic factor)

c-AMP – cyklický adenosínmonofosfát

DNA – deoxyribonukleová kyselina

LTP – dlhodobá potenciácia (long-term potentiation) synaptickej účinnosti

PSP – postsynaptický potenciál

RNA – ribonukleová kyselina

TF – transkripčné faktory

V ostatných rokoch sa termín neuroplasticita stal v neurovedách a ich klinických aplikáciách takmer módnym. Termín je spätý s novým, hlbším a presnejším pohľadom na štruktúru a fungovanie nervového systému, najmä mozgu.

Pod neuroplasticitou budeme rozumieť súhrn všetkých funkčných a štruktúrnych zmien stavebných jednotiek nervového systému (a ich zoskupení), ku ktorým dochádza v dôsledku rôznych aktivít nervového systému a ktoré sprostredkujú efektívnejšie a/alebo adaptívnejšie zabezpečenie týchto aktivít (Rakús, 1998, porovnaj Morris, 2006, Doidge, 2007).

Procesy neuroplasticity prebiehajú v mnohých diferentných štruktúrach nervového systému: podľa toho sa niekedy hovorí o *neuronálnej plasticite* (mala by sa týkať jednotlivu uvažovaných neurónov, no často sa chápe ako synonymum termínu neuroplasticita), *synaptickej*

*plasticite*, *plasticite mozgu*, *plasticite určitých anatomických oblastí mozgu* (napr. plasticita prefrontálneho kortexu) a podobne.

Donedávna sa vyvinutý (dospelý) mozog považoval za relatívne statický orgán. Novšie výskumy však ukazujú (napr. Higgins a George, 2007), že i dospelý mozog nie je akási fixná štruktúra, ale že sa ustavične mení a formuje (neuroplasticita!). Vďaka tomu je schopný adaptovať sa na environmentálne faktory, ktoré sa nedali anticipovať a konkretizovane zahrnúť do rámca (výlučne) genetického programovania. Rozsah týchto zmien je síce ťažko porovnateľný s tým, čo sa deje počas intrauterinného vývoja (keď u človeka z jediného oplodneného vajíčka vznikne asi 100 miliárd neurónov a asi 100 biliónov spojení medzi nimi), no aj tak – ukazuje sa – z pohľadu celulárnej úrovne naďalej prebiehajú všetky vývojové etapy známe z embryonálneho vývoja mozgu: *neurogenéza* (produkcia, migrácia a vývoj nových buniek – nervových alebo gliálnych – z nediferencovaných kmeňových buniek), *synaptogenéza* (vetvenie axónov a dendritov, vytváranie synaptických spojení), *eliminácia synáps*, tzv. *pruning* („obstrihávanie“ excesívneho vetvenia axónov a dendritov späť s redukciou počtu synaptických spojení) i *apoptóza* (programovaná smrť buniek). No kým počas embryonálneho vývoja sú tieto procesy relatívne nezávislé od interakcií s prostredím a determinuje ich hlavne *genetický táh*, po naro-

dení už zohrávajú interakcie s environmentom významnú rolu (napr. Ridley, 2003).

## Mozog a psychika

Východiskovým bodom chápania vzťahu medzi mozgom a psychikou je téza, že rozhodujúcim biologickým substrátom psychickej činnosti je prenos a spracovanie informácie v neuronálnych štruktúrach mozgu. V neuronálnych štruktúrach mozgu sa však prenos a spracovanie informácie nerealizuje s jej abstraktným, ideálnym tvarom (v akom sa reprezentuje v psychike subjektu), ale prostredníctvom signálov, t.j. materiálnych nosičov informácie, v ktorých je fyzicky zakódovaná. Vzťah medzi psychickou činnosťou a jej biologickým substrátom sa teda nahliada (v kybernetickom zmysle) ako istá analógia, či špecifikácia vzťahu medzi informáciou a signálom, ktorý ju kóduje (porovnaj v tejto spojitosti napr. rozdiel medzi „obsahom“ literárneho diela a textom knihy, v ktorom je tento obsah fyzicky zakódovaný). Preto sa v ďalšom texte bude pred termínom *prenos a spracovanie informácie* (v neuronálnych štruktúrach mozgu) uprednostňovať termín *signalizácia* (Rakús, 1998).

## Neuronálne signalizačné deje a neuroplasticita

Hoci reprezentácia komplexných mozgových funkcií pokrýva rozsiahlo distribuované neuronálne štruktúry a oblasti mozgu, faktické

fyzikálne a chemické zmeny (signály), prostredníctvom ktorých sa tieto funkcie v konečnom dôsledku realizujú, sú lokalizované v konkrétnych špecifických neurónoch. Kľúčovým miestom, z ktorého sa v istom zmysle odvíjajú neuronálne signalizačné deje, sú predovšetkým chemické interneuronové synapsy.

Neuronálna signalizácia je akýmsi tokom signálov od synapsy (synáps) až ku genómu (Kandel, 1998) a má niekoľko na seba nadväzujúcich a vzájomne sa i spätne ovplyvňujúcich úrovní: transsynaptickú, transmembránovú, transcytoplazmatickú a transnukleárnu; paralelne s nimi prebieha elektrogenéza a prenos nervového vzruchu (Rakús, 1998; Nestler et al., 2001; Davies, Morris et al., 2006).

Pri **transsynaptickej** signalizácii hrá hlavnú úlohu uvoľňovanie neurotransmiterov z presynaptického terminálu do synaptickej štrbiny a ich väzba na receptory postsynaptickej membrány. Po nej nasleduje **transmembránová** signalizácia, ktorá sa – zjednodušene povedané – môže principiálne realizovať dvoma spôsobmi podľa toho, či sú receptormi pre zodpovedajúci neurotransmitter (ako ligand týchto receptorov) tzv. *metabotropné*, t.j. s G-proteínom spriahnuté receptory, alebo sú nimi tzv. *iónotropné receptory*, t.j. ligandom vrátkované iónové kanály. Ak sa aktivujú receptory druhého typu (iónotropné), potom sa otvárajú príslušné iónové kanály a podľa aktuálneho elektrochemického gradientu začnú cez ne prestupovať zodpovedajúce ióny (dochádza k influxu, prípadne k efluxu iónov). To má za následok elektrogenézu a prenos nervového vzruchu. Ak sa aktivujú metabotropné receptory, vedie to k určitej kaskáde vnútrobunkových biochemických dejov: dochádza najprv ku transcytoplazmatickej a následne ku transnukleárnej signalizácii.

**Elektrogenéza a prenos nervového vzruchu** je dej spojený predovšetkým so vznikom postsynaptických potenciálov (PSP), ktoré sa (ako v kábli, teda s útlmom) šíria smerom k sόμε neurónu, pričom dochádza k časovej a priestorovej sumácii všetkých PSP, ktoré prichádzajú z dendritického stromu. Ak výsledný potenciál na membráne sómy neurónu prekročí určitú prahovú hodnotu, začne neurón páliť *akčné potenciály* (AP), ktoré sa propagujú od sómy pozdĺž axónu k jeho presynaptickým zakončeniam (výsledná hodnota PSP na sόμε pritom určuje, akú dĺžku bude mať generovaná séria AP).

**Transcytoplazmatická signalizácia.** V prípade, že sa pri transmembránovej signalizácii aktivujú metabotropné receptory, aktivujú sa vzápätí s nimi spriahnuté G-proteíny, ktoré ná-

sledne aktivujú efektorové bielkoviny (efektory) receptorového komplexu bielkovín (t.j. komplexu receptor – G-proteín – efektor). Takýmito efektormi sú zvyčajne určité enzýmy, napr. adenylátcykláza, fosfolipáza C a niektoré ďalšie. Ich aktivácia „odštartuje“ činnosť zodpovedajúcich systémov *druhých poslov*, napr. systému cyklického adenosínmonofosfátu (c-AMP), fosfoinozitolového systému, prípadne iných alebo ďalších systémov. Samotné druhé posly potom (okrem iného) aktivujú obzvlášť dôležité bunkové enzýmy: proteínkinázy.

**Proteínkinázy** sú enzýmy, ktoré katalyzujú fosforyláciu, t.j. naviazanie fosfátu ( $\text{PO}_4^{3-}$ ) z ATP na určité aminokyseliny (presnejšie na tzv. aminokyselinové rezíduá) bielkovín, čím spravidla tieto bielkoviny aktivujú. Aktivované proteínkinázy fosforylujú, a tým aktivujú celý rad *efektorových bielkovín neurónu*, či už metabolických (enzýmy), alebo štruktúrnych (napr. bielkoviny cytoskeletu).

Spomedzi značného počtu rôznych proteínkináz sa v ostatnom čase rozlišujú dva dôležité typy: tie, ktoré katalyzujú fosforyláciu na serínovom a/alebo treonínovom aminokyselinovom rezidu (serín/treonín-kinázy), a tie, čo katalyzujú fosforyláciu bielkoviny na tyrozínovom aminokyselinovom rezidu (tyrozínkinázy). Kým serín/treonín-kinázy sa spravidla aktivujú účinkom druhých poslov, druhý typ sa aktivuje najmä v dôsledku pôsobenia *cytokínov*, bielkovín s významným parakrinným a autokrinným efektom, ktoré sa v súčasnosti intenzívne študujú. Medzi cytokíny sa rátajú napr. interleukíny, ale aj *nervové, rastové a diferenciálne faktory*, ako je napr. *BDNF* (brain derived neurotrophic factor, mozgový neurotrofický faktor) a iné. Cytokíny majú v bunkových membránach špecifické receptory (v neuronálnych membránach ponajviac mimosynapticky), ktoré sú buď spriahnuté či inak asociované s tyrozínkinázami, alebo sú priamou súčasťou molekuly tyrozínkinázy (*tyrozínkinázové receptory*).

**Transnukleárna signalizácia.** Medzi bielkovinami aktivujúcimi sa fosforyláciou hrajú osobitne významnú rolu tzv. *transkripčné faktory* (TF). TF sa špecificky viažu na určitú sekvenciu nukleotidov v regulačnej oblasti génov a – ak sú aktivované – „odštartujú“ v bunkovom jadre zodpovedajúcu *expresiu génov*. Nedochádza pritom len ku *štandardnej* expresii génov, ktorou sa zabezpečuje bežná, rovnovážna obnova bielkovinového materiálu bunky, ale aj (schematicky povedané) ku *nadštandardnej*, *podštandardnej*, ba dokonca *neštandardnej* expresii.

Pod *nadštandardnou* expresiou génov sa tu rozumie zvýšená (napr. frekventnejšia) expresia

tých génov, ktoré patria k bežne (štandardne) sa exprimujúcim genóm v danom neuróne alebo neurónoch; opačný prípad (znížená expresia týchto génov) predstavuje *podštandardnú* expresiu. Pod *neštandardnou* expresiou génov sa rozumie expresia takých génov, ktoré sa v danom neuróne alebo neurónoch bežne (štandardne) neexprimujú: môže ísť o gény, ktorých expresia je napr. spätá so včasnejšími štádiami diferenciácie nervového systému, alebo aj o gény, ktoré sú „abnormné“ či „patologické“ a kódujú informáciu, ktorá, ak sa exprimujú, môže v konečnom dôsledku viesť k manifestácii mozgovej a/alebo psychickej patológie (avšak aj iné typy neštandardnej, ba i fenomény nadštandardnej či podštandardnej expresie génov môžu viesť k manifestácii takejto patológie).

Iniciálnou fázou expresie génov je proces *transkripcie* kódujúcej oblasti príslušných génov (prepis genetickej informácie z DNA do RNA); ďalšími fázami sú potom *posttranskripčné úpravy* vytvorenej RNA (napr. zostrih), *translácia* (preklad genetickej informácie z jazyka nukleových kyselín do jazyka bielkovín spätý s proteosyntézou) a napokon *posttranslačné úpravy* bielkovinových (polypeptidových) produktov expresie génov.

Štúdium molekulárnych mechanizmov, ktoré zabezpečujú spomínaný tok signálov od synapsy až ku genómu (vrátane tých, ktoré zabezpečujú expresiu génov a jej reguláciu), predstavujú v súčasnosti azda najperspektívnejšiu oblasť (Kandel, 2000) pre pochopenie mechanizmov neuronálnej plasticity (a plasticity mozgu vôbec). Uvedomme si totiž, že inicializáciu nadštandardnej, podštandardnej i neštandardnej expresie génov sprostredkúva vstupná stimulácia neurónov a dochádza k nej najmä vtedy, keď ide o intenzívnejšiu, dlhodobejšiu, frekvenčnejšiu alebo viacpočetne opakovanú stimuláciu, prípadne o špecifický vzorec stimulácie (pri podštandardnej expresii má vstupná stimulácia viac-menej opačné charakteristiky). Zdrojom takejto stimulácie sú rozmanité fyziologické a patofyziologické procesy v mozgu, senzorické a iné „zážitkové“ fenomény, ale i také arteficiálne vplyvy, ako je užívanie drog, psychofarmák a iné.

Charakter expresie génov vedie k zmene v produkcii náhradných alebo „nových“ bielkovín, ktoré facilitujú trvanie a intenzitu modulácie neuronálnej odpovede, no substrátovo zabezpečujú aj morfológickú prestavbu neurónu, jeho rast, prípadnú diferenciáciu a pod. (ako aj riadenie týchto dejov): ide napr. o morfológickú prestavbu a rast synáps (väčšinou spojenú so zmenou ich *účinnosti*), „košatenie“ dendritického

stromu, vytváranie nových synaptických spojení atď. Keďže tieto (morfológické) zmeny sú dôsledkom predchádzajúcej stimulácie neurónu, dajú sa považovať za *mechanizmus (dlhodobej) neuronálnej pamäti*, ktorý je elementárnym nástrojom *plasticity mozgu*.

Poznámka: Menej dlhodobého menia (modulujú) neuronálnu pamäť už procesy transcytoplazmatickej signalizácie, najmä tie, čo sú zviazané s aktivitou proteínkináz. Tá vedie k aktivácii prítomných efektorových bielkovín neurónu (spomeňme na ilustráciu napr. touto cestou zabezpečovanú reguláciu funkcie/aktivity membránových receptorov, transportérov, iónových kanálov, iónových púmp, enzýmov zúčastňujúcich sa na metabolizme neurotransmiterov, transkripčných faktorov atď.). Avšak trvanie tejto odozvy je principiálne limitované počtom života prítomných zabezpečujúcich bielkovín, ktorý v mnohých prípadoch nie je viac ako 12 hodín.

## Dva paralelné režimy činnosti mozgu a ich vzťah k neuroplasticite

Spomedzi rôznych biologických efektov činnosti neurónov (inicializovaných procesmi transsynaptickej signalizácie) sa tradične najväčšia pozornosť venovala elektroge- néze a prenosu nervového vzruchu. V duchu takéhoto prístupu sa predstava (ľudského) mozgu konceptualizovala do podoby akéhosi veľmi zložitého digitálneho počítača. V ostatných desaťročiach sa však takáto konceptualizácia ukázala príliš zjednodušenou. Súvisí to najmä s tým, že procesy transsynaptickej signalizácie indukujú ďalšie, oveľa rôznorodejšie a komplexnejšie efekty vnútrobunkových biochemických dejov a reprezentuje ich nadväznosť procesov transmembránovej, transcytoplazmatickej a transnukleárnej signalizácie. Táto nadväznosť predstavuje vlastne onen *špecifický tok signálov od synáps ku genómu*, ktorý prebieha podstatne pomalšie než elektroge- néza a prenos nervového vzruchu – avšak s dlhodobejšími následkami. V dôsledku toho je potrebné si uvedomiť (Rakús, 1998; Doidge, 2007), že *mozog pracuje v dvoch paralelných režimoch činnosti*:

1. **elektrickom (elektrická aktivita mozgu):** jeho základom je elektroge- néza a prenos vzruchu v neurónoch
2. **molekulárnom (intracelulárna signalizačná biochemická aktivita v neurónoch):** jeho základom sú vnútrobunkové biochemické deje, ktorých kaskáda sa realizuje v nadväznosti a spätnej prepojenosti procesov transsynaptickej, transmembránovej, transcytoplazmatickej a transnukleárnej signalizácie.

*Procesy elektroge- nézy a prenosu nervového vzruchu* prebiehajú veľmi rýchlo (rádovo milisekundy). Ich úlohou je preto zabezpečovať *rýchle („reflexné“) aktivity mozgu*. Tieto aktivity sa však nevykonávajú ľubovoľne, ale sú organizované pomocou určitých *preexistujúcich mozgových programov*. Podoba týchto programov je v konkrétnej chvíli determinovaná jednak geneticky (genetickým ťahom), jednak modifikáciami na základe dovtedajších interakcií s environmentálnymi faktormi počas života individua, teda s jeho skúsenosťou (presnejšie so „skúsenosťou“ jeho mozgu). *Modifikácie mozgových programov* sa však v rozhodujúcej miere nedejú v dôsledku elektrickej aktivity mozgu, ale sprostredkúvajú ich (oveľa pomalšie) *procesy vnútrobunkových biochemických signalizácií*. Hoci odlišným tempom, obidva typy zmienených procesov prebiehajú paralelne a v súčinnosti: molekulárny režim činnosti mozgu na základe vstupnej stimulácie „hardvérovo“ zabezpečuje aktuálne zmeny konfigurácie preexistujúcich mozgových programov, ktoré potom (na základe následnej vstupnej stimulácie) „pozmene- ným spôsobom“ riadia a organizujú elektrickú aktivitu mozgu.

Jedným z najpreskúmanejších a najvýznamnejších mechanizmov modifikácie mozgových programov je zmena *účinnosti synáps*, najmä fenomenom známy ako *LTP* (long-term potentiation, dlhodobá potenciácia synaptickej účinnosti).

(Pod účinnosťou synapsy sa vo všeobecnosti rozumie miera príspevku, ktorým sa pri elektroge- néze a prenose nervového vzruchu aktivovaná synapsa zúčastňuje na hodnote výsledného PSP nameraného na membráne sômy neurónu.)

*Zmeny účinnosti synáps* majú mimoriadny význam nielen na úrovni jednotlivých neurónov, ale i v kontexte globálnejších elektrických mozgových signalizačných dejov. Ukazuje sa totiž, že už v tzv. lokálnych neurónových obvodoch (ako elementárných moduloch rozličných funkčných systémov mozgu) predstavuje aktuálna distribúcia účinností jednotlivých synáps charakteristiku, ktorá – z hľadiska prenosu a spracovania elektrických signálov – významne determinuje *pamäťový stav („mozgový podprogram“)* príslušného obvodu. Zmeny v účinnosti synáps daného obvodu majú za následok zmeny jeho pamäťového stavu (programu), a tým aj zmeny ním zabezpečovaných informačných procesov (podrobnejšie Stein, Ludik et al., 1998; Kandel et al., 2000; Squire et al., 2008).

## Literatúra

1. Davies RW, Morris BJ (eds). *Molecular biology of the neuron* (2nd ed.). New York: Oxford University Press 2006: 480 s.
2. Doidge N. *The brain that changes itself*. New York: Penguin Books 2007: 427 s.
3. Higgins ES, George MS. *The neuroscience of clinical psychiatry*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2007: 75–89 s.
4. Kandel ER. A new intellectual framework for psychiatry. *Am J Psychiatry* 1998; 155/4: 457–469.
5. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science* 2000; 294/5544: 1030–1038.
6. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM (eds). *Principles of neural science* (4th ed.). New York: McGraw-Hill 2000: 1414 s.
7. Morris BJ. Neuronal plasticity. In: Davies RW, Morris BJ (eds), *Molecular biology of the neuron* (2nd ed.). New York: Oxford University Press 2006: 357–386 s.
8. Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC (eds). *Molecular neuropharmacology. A foundation for clinical neuroscience*. New York: McGraw-Hill 2001: 539 s.
9. Rakús A. Neurobiologické základy psychiatrie. In: Kafka J a kol. *Psychiatria (učebnica pre lekárske fakulty)*. Martin: Osveta 1998: 26–38 s.
10. Ridley M. *Nature via nurture: genes, experience, & what makes us human*. New York: HarperCollins 2003: 326 s.
11. Squire LR, Berg D, Bloom FE, Lac S du, Ghosh A, Spitzer NC (eds). *Fundamental neuroscience* (3rd ed.). Amsterdam – Boston: Elsevier – Academic Press 2008: 1256 s.
12. Stein DJ, Ludik J (eds). *Neural Networks and psychopathology*. Cambridge: Cambridge University Press 1998: 371 s.

**doc. MUDr. Alojz Rakús**

*Psychiatrická klinika SZU a FNŠP  
Ružinovská 6, 826 06 Bratislava  
alojz.rakus@gmail.com*