

Procesy starzenia się mózgu a pamięć

# Umykająca pamięć



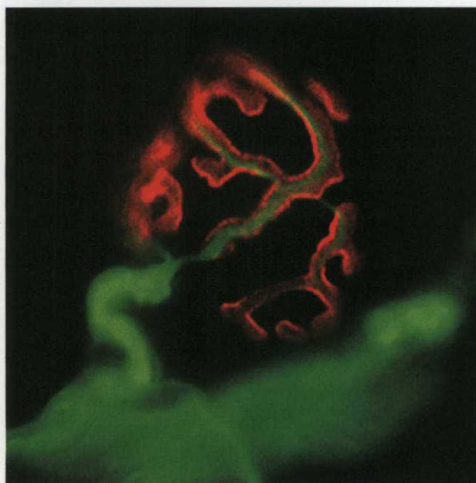
**JOANNA B. STROSZNAJDER**  
Zakład Komórkowej Transdukcji Sygnału  
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej  
im. M. Mossakowskiego, Warszawa  
Polska Akademia Nauk  
joannas@cmdik.pan.pl

**Prof. Joanna B. Strosznajder** od wielu lat prowadzi badania nad metabolizmem mózgu. Kieruje zespołem badawczym w IMDiK PAN. W roku 2007 za swoje prace została uhonorowana Medalem im J. Śniadeckiego

**Wbrew temu, co do niedawna sądzono, proces fizjologicznego starzenia się mózgu nie prowadzi do obumierania neuronów. Pojawiające się w późnym wieku problemy z pamięcią są spowodowane przede wszystkim zaburzeniami w przekazywaniu informacji między komórkami nerwowymi i degeneracją połączeń synaptycznych**

Ostatnie lata to okres intensywnych badań nad procesami starzenia mózgu, mechanizmami uczenia się i pamięci. Wraz ze wzrostem średniej długości naszego życia schorzenia neurodegradacyjne, jak choroby Alzheimera i Parkinsona, stały się istotnym wyzwaniem dla badaczy. Poznanie genomu człowieka i mechanizmów regulujących funkcje genów zrodziło nadzieję na lepsze poznanie przyczyn tych schorzeń i na udoskonalenie terapii. Jednak nadal nie jesteśmy w stanie udzielić prostej odpowiedzi na pytanie: dlaczego się starzejemy?

Receptory acetylocholinu na synapsie nerwowo-mięśniowej. Receptory wybarwione są na czerwono-pomarańczowy kolor. Komórki nerwowe są zabarwione na zielono (dzięki uprzejmości Invitrogen/Molecular Probes, [www.probes.invitrogen.com](http://www.probes.invitrogen.com))



Simon Parsons, University of Leeds, UK

Formułowane przez lata teorie można podzielić na dwie grupy: teorie ewolucyjne, które starają się wyjaśnić genezę procesu starzenia, oraz teorie molekularne. Współczesna ewolucyjna teoria Kirkwooda (1997) określa udział trzech kategorii genów regulujących procesy utrzymania i naprawy, wykazujących antagonistyczną plejotropię i genów niepodlegających selekcji. Teoria ta pogodziła zwolenników hipotez genetycznej i stochastycznej (zależnej od czasu), zakładając, że na procesy starzenia i długowieczność wpływają zarówno geny, jak i środowisko. Renesans przeżywa teoria akumulacji mutacji somatycznych i teoria wolnorodnikowa uwzględniająca rolę tlenu azotu (NO).

## Tyle samo neuronów

W ostatnim dziesięcioleciu przedmiotem naszych badań były zmiany ekspresji genów dla enzymów biorących udział w przemianach tlenu azotu (NO) i zależnych od NO procesów przekazywania. Wyniki wykazały, że uwalniane w procesie starzenia wolne rodniki powodują uszkodzenie nici DNA i aktywację kluczowego enzymu naprawy DNA, polimerazy PARP-1. Wzrost aktywności tego enzymu w starczym mózgu może wskazywać na jego zaangażowanie w proces naprawy DNA. Powszechnie uważa się, że starzenie mózgu wyraża się zaburzeniami pamięci, emocji i zachowań społecznych. Za istotny odsetek tych zmian odpowiedzialne są liczne schorzenia infekcyjne, sercowo-naczyniowe, immunologiczne.

Z wiekiem postępuje proces degeneracji neuronów, który w przebiegu fizjologicznego starzenia się mózgu nie prowadzi do znaczącej utraty neuronów i istotnych zaburzeń pamięci. Duże neurony piramidowe degenerują i zasilają pulę małych neuronów. Ich całkowita ilość pozostaje niezmienną. W mechanizmach uczenia się i pamięci biorą udział receptory (przekazniki informacji) cholinergiczne i glutaminianergiczne. Nasze badania wykazały zmiany w syntezie tych przekazników w czasie starzenia



East News/ICONS



**Dziadek i wnuk  
rozgrywają partię szachów.  
Czyja pamięć okaże się  
bardziej zawodna?  
Naukowcy dowodzą,  
że sam proces starzenia  
nie prowadzi do istotnych  
zaburzeń pamięci**

się mózgu. To oznacza, że z wiekiem upośledzenie pamięci (w przeciwieństwie do choroby Alzheimera) spowodowane jest zaburzeniami procesów przekazywania informacji w zakończeniach nerwowych, a nie obumieraniem neuronów.

### Plastyczny mózg

Okolo 100 miliardów neuronów tworzy wysoko wyspecjalizowane sieci, które informacje nie tylko przekazują, lecz także integrują, przetwarzają i magazynują. Zjawiska te umożliwiają regulację wszystkich podstawowych funkcji mózgu: warunkują uczenie, pamięć, emocje, osobowość. Funkcje neuronów wspomagają komórki glijowe i prawidłowy stan krążenia mózgowego.

W czasie całego naszego życia w mózgu dochodzi do reorganizacji licznych szlaków neuronalnych w zależności od rodzaju i intensywności napływających bodźców. Zdobywamy nowe doświadczenia, zdolności, uczymy się i staramy się zapamiętać nowe informacje, a procesy te wywołują w mózgu zmiany funkcjonalne. Zdolność mózgu do zmian w procesie uczenia to neuroplastyczność.

Możliwości plastyczne mózgu są dziś dokładnie badane. Wiemy, że plastyczność jest zależna od wieku. Podczas rozwoju dochodzi do znacznego zwiększenia ilości połączeń synaptycznych. W korze mózgu noworodka informacje są przekazywane i odbierane przez około 2500 synaps przypadających na jeden

neuron, a już u 2-3-latków stwierdza się około 15 000 synaps. Ich liczba podwaja się u osobników dorosłych. Starzenie prowadzi do zmian zakończeń nerwowych. W procesie starzenia się mózgu zmniejsza się ilość połączeń synaptycznych. Ulegają one znacznej degeneracji.

Procesy plastyczności umożliwiają adaptację mózgu do środowiska w czasie całego życia. Sprzyjają rozwojowi albo obumieraniu połączeń. Zmienione synapsy są eliminowane, natomiast aktywne połączenia są utrzymywane i wzmacniane. To one warunkują prawidłową funkcję neuronów.

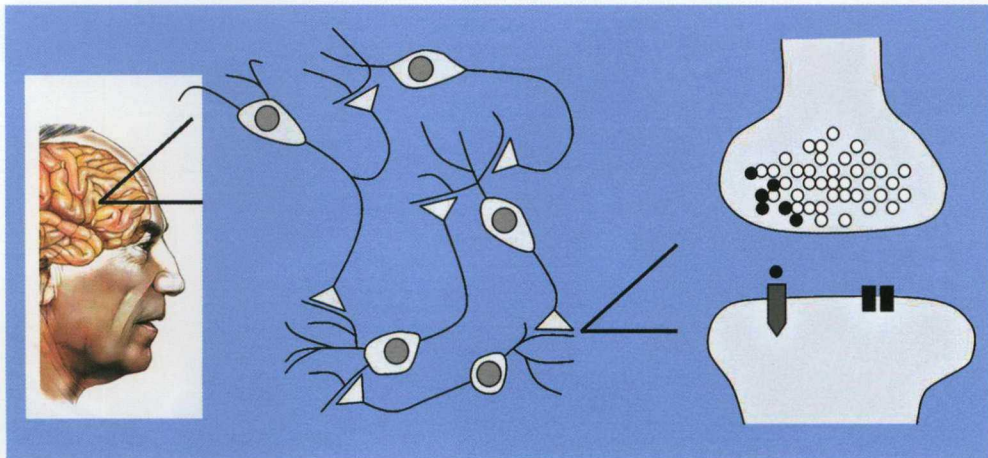
### Pamięć długotrwała

Nowo zdobyte informacje są początkowo magazynowane w formie pamięci krótkotrwałej, która zależy od zjawisk elektrycznych i chemicznych. To przede wszystkim ta pamięć jest upośledzona w procesie starzenia. Po pewnym czasie informacje są magazynowane w formie pamięci długotrwałej, która jest wynikiem zmian anatomicznych i biochemicznych. Istotną rolę w procesach uczenia się i pamięci długotrwałej odgrywają dwa znane, zwrotne przekaźniki informacji: NO i kwas arachidonowy (KA). Są one odpowiedzialne za przekazywanie informacji z części postsynaptycznej zakończeń nerwowych do części presynaptycznej. Te zjawiska przekazywania informacji z jednej części komórki do innej są od lat obiektem zainteresowań naszego zespołu.



## Procesy starzenia się mózgu a pamięć

Schemat przekazywania informacji między zakończeniami komórek nerwowych w mózgu człowieka



Joanna B. Strosznajder

Proces starzenia w różnym stopniu wpływa na poszczególne szlaki przekazywania informacji. W wybiórczy sposób modyfikuje receptory, poziom neuroprzekaźników i układy efektorowe postreceptorowe.

### Nieubłagany proces

Starzenie powoduje różne rodzaje zmian wpływających na neuroprzekaźnictwo, które są szczegółowo badane przez nasz zespół. Jeden z nich dotyczy poziomu receptorów na błonach komórkowych. Pod wpływem starzenia w hipokampie, korze mózgowej i móżdżku zmniejsza się gęstość i wrażliwość wielu receptorów, w tym wspomnianych wcześniej układów cholinergicznego i glutaminianergicznego. Obniża się poziom receptorów jonotropowych NMDA i AMPA, a także receptorów muskarynowych i nikotynowych. Acetylocholina, ważny neuroprzekaźnik, wiąże się o wiele słabiej do receptorów. Zaburza się również funkcja receptorów GABA.

Inny rodzaj zmian dotyczy procesów biochemicznych. Poprzez zmiany funkcji niektórych czynników transkrypcyjnych dochodzi do zaburzeń ekspresji genów w jądrze komórkowym i fenotypu komórek. Syntezowane są nowe białka, nowe receptory i neuroprzekaźniki. Starzenie wpływa na poziom neuroprzekaźników i przekaźników informacji I i II rzędu, takich jak KA i NO. Procesy te można modyfikować, stosując np. specyficzne inhibitory enzymów biorących udział w przemianach KA czy NO i zależnego od niego cyklicznego nukleotydu cGMP. Podanie takich specyficznych inhibitorów zwierzętom znacznie poprawia pamięć zarówno osobników dorosłych, jak i starych.

Warto pamiętać, że w przypadku prawidłowo przebiegającego fizjologicznego procesu starzenia wspomniane tutaj liczne zmiany w układach neuroprzekaźnikowych jedynie w niewielkim stopniu wpływają na zaburzenia pamięci. Niemniej tylko nielicznym udaje się dożyć późnej starości w zdrowiu, bez żadnych zaburzeń funkcji mózgu, zachowując pełną sprawność intelektualną.

### Zdrowo żyć!

Bardzo ważny jest zdrowy, aktywny intelektualnie i fizycznie tryb życia. Oczywiście czynniki genetyczne mają bardzo istotny wpływ na przebieg procesu starzenia, zwiększając lub zmniejszając ryzyko zachorowania na schorzenia neurodegeneracyjne, takie jak choroby Alzheimera i Parkinsona oraz inne zespoły otępienne. Dzięki odkryciom laureatów Nagrody Nobla 2006 i 2007 poznano fundamentalny mechanizm kontroli przepływu informacji genetycznej i opracowano technikę pozwalającą precyzyjnie manipulować genomem. Dziś można określić udział konkretnych genów w procesie starzenia i chorób neurodegeneracyjnych. Odkrycia naukowe mogą mieć duże zastosowanie w leczeniu tych chorób. ■

### Chcesz wiedzieć więcej?

- Kirkwood T.B., Kowald A. (1997). Network theory of aging. *Exp Gerontol.*, 32 (4-5), 395-9.
- Terry R.D., Katzman R. (2001). Life span and synapses: will there be a primary senile dementia? *Neurobiol Aging.*, 22 (3), 347-8.
- Strosznajder J.B., Mossakowski M.J. (Red.). (2001). *Mózg a starzenie*. Warszawa: Upowszechnianie Nauki-Oświata.