



UPPSALA
UNIVERSITET

Minnesprocesser på cellulär nivå

Noora Tirkkonen

Independent Project in Biology
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2008
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Sammandrag

Redan 1890 föreslog man att det finns två olika minnesprocesser: en för korttidsminnet och en för långtidsminnet. På 1960-talet hittade man kanske den viktigaste mekanismen för minnet:

långtidspotentiering (LTP). LTP är en sorts av varaktig förhöjning av den synaptiska transmissionen och inträffar när presynaptiska neuroner skapar en serie av kortvariga aktionspotentialer med hög frekvens. Man mäter LTP som höjning av excitatorisk postsynaptiska potential (EPSP).

En form av LTP har man påvisat i CA1, CA3 (CA står för *cornu ammonis*) och *gyrus dentatus* i hippocampus. Hos LTP kan man urskilja olika typer av potentiering som kan övergå i varandra i en specifik ordning. Några av de mest kända kallar man för korttidspotentiering, tidig

långtidspotentiering och sen långtidspotentiering. LTP i hippocampus är också beroende av två receptor-kanaler: NMDA (N-metyl-D-aspartat) och AMPA (alfa-amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazol). AMPA öppnas när glutamat binder till den och börjar släppa natrium- och kaliumjoner genom kanalen. Det gör att det postsynaptiska membranet depolariseras och att NMDA-kanalen kan öppnas. NMDA kanalen regleras både kemiskt med glutamat och elektriskt. NMDA kanalen släpper in kalcium vilket är viktigt för framkallning av LTP. Det betyder att framkallningen av LTP är beroende på själva kalciumkoncentrationen i den postsynaptiska terminalen. Ca^{2+} -jonerna aktiverar i sin tur signalmolekyler som Ca^{2+} - eller calmodulinberoende proteinkinase II (CaMKII). CaMKII kan sedan aktivera bakåtverkande budbärare. En annan kaskad som LTP är beroende av är när cAMP (cyklisk adenosinmonofosfat) -koncentrationen ökas i cellen och aktiverar proteinkinase A (PKA). PKA kan i sin tur leda till aktivering av CREB (cAMP-responsfaktor-bindande protein). CREB har sagts vara nödvändig för BDNF (nervtillväxtfaktor från hjärnan) -inducerad transkription och bildning av nya dendritiska taggar. Det kan vara att de nya dendritiska taggarna kan växa ut till nya synapser.

Långtidsundertryckning (LTD) är ett inhibitoriskt system i hjärnans synapser. LTD kan vara en mekanism för glömska.

Innehåll

Sammandrag.....	2
Innehåll.....	3
Inledning.....	4
Vad är minnet?.....	5
Korttidsminnet och långtidsminnet	5
Nervsystemet - uppbyggnad.....	5
Hjärnan.....	5
Nervcellernas uppbyggnad.....	6
Nervtransmission.....	7
Aktionspotentialer.....	7
Hur neuroner kommunicerar med varandra?.....	7
Neurotransmittorer.....	7
Minnet i hjärnan.....	8
Det limbiska systemet.....	8
Minnesprocesser på cellulär nivå.....	9
Långtidspotentiering.....	9
Receptorer (AMDA, NMDA).....	12
Långtidspotentiering – egenskaper och mekanismer....	12
Nya synapser?.....	13
Långtidsundertryckning.....	13
Diskussion.....	14
Tack.....	15
Referenser.....	16

Inledning

För att överleva behöver alla djur känna igen relationerna mellan händelserna i sin omgivning. De måste kunna känna skillnad på ätbar och inte ätbar mat. De måste också känna skillnaden mellan ett rovdjur och ett byte. Instinkterna för det kan vara medfödda eller inlärd. Redan 1890 föreslog William James att det finns olika processer för kort- och långtidsminnet. Hans hypotes bekräftades av Muller och Pilzecker 1900 (Kandel m fl 1986). Ett halvt sekel senare hittade man så kallat långtidspotentiering (LTP) hos sjöharar (*Aplysia*) och kaniner (Kandel m fl 1986). Denna upptäckt överensstämde med de gamla hypoteserna och man började en forskning kring minnesprocesserna hos vertebrater som ännu idag är ett stort mysterium. Den del av hjärnan där LTP först påvisades hos vertebrater var hippocampus och på senare tid har man påvisat LTP i lillhjärnan och amygdala. Som exempel kan man ta att när man får en bild genom ögat färdas nervimpulsen först till synbarken i hjärnan. Därifrån färdas informationen till hippocampus där den lagras i flera veckor i vanliga fall innan den färdas tillbaka till hjärnbarken för att lagras som långtidsminne. LTP mäts oftast som höjning av den excitatoriska postsynaptiska potentialen (EPSP) (Boron & Boulpaep 2005). LTP är en sorts förhöjning i synaptisk transmission som varar längre än vanligt (Boron & Boulpaep 2005). Det som har varit mest debatterat är om LTP regleras pre-eller postsynaptiskt. Det som man har kommit fram till är att LTP regleras både pre-och postsynaptiskt. Presynaptiskt regleras LTP genom att den presynaptiska terminalen släpper ut mer neurotransmittor, såsom glutamat. Postsynaptisk reglering sker genom en höjning i kalciumkoncentration och frisläppning av bakåtverkande budbärare från den postsynaptiska terminalen (Boron & Boulpaep 2005).

Det är viktigt att komma ihåg hur nervsystemet ser ut och dess fysiologi. Alla djur har ju någon sorts nervsystem som oftast är uppdelat i två delar hos komplexa evertrebrater och vertebrater. Hos nässeldjur (Cnidaria) liknar nervsystemet ett nät som omfattar hela djuret, och hos sjöstjärnor (Echinodermata) är nervsystemet uppbyggt som en ring med radiala nerver som sträcker ut sig från nervringen i mitten (Campbell & Reece 2005). Ju mer komplexa djur är desto mer komplexa nervsystem har de och desto mer börjar de likna våra egna nervsystem. Därför används t.ex. *Aplysia* och bananflugan *Drosophila* i forskningen. De har mera tillgängliga nerver och gener, vilket gör forskningen lättare (Kandel m fl 1986). Det som då är skillnaden även bland oss människor är att vi förnimmar olika externa stimuli på olika sätt. De vanligaste externa stimuli man tänker på är ljus, ljud, värme, beröring, lukt och smak. Men förhållandena inne i kroppen, som blodtryck och koldioxidhalt i blodet, upptäcks också med hjälp av biologiska detektorer som skickar information vidare till det perifera nervsystemet (PNS). PNS integrerar med det centrala nervsystemet (CNS) som i sin tur skickar informationen vidare till effektorer (muskler och körtlar) via utåtleddande motoriska neuroner (Campbell & Reece 2005). Mitt syfte är att koncentrera på att försöka hitta förklaringen till minnesprocesserna hos en människa. Jag kommer att berätta om LTP i hippocampus där det är mest känt. Jag kommer att gå genom de viktigaste fysiologiska och morfologiska egenskaperna av nervsystemet hos vertebrater men även lite om evertrebrater. Jag kommer att också ta upp några kaskader, viktiga proteiner och andra mekanismer som är viktiga för minnet på cellulär nivå.

Vad är minnet?

Oftast tänker man på oss människor först när man hör ordet minne. Även om minnet har inte gjort oss det mest lyckade arten på biologernas synpunkt, så har den varit kanske den mest viktigaste delen för evolutionen av *Homo sapiens*. Det som man oftast inte vet eller tänker på är att evertebrater använder likadana strategier som vertebrater använder för att lagra information. De är också kapabla att lära sig både på icke-associativa och på associativa sätt (Kandel m fl 1986). Det hittade man hos evertebrater så som bläckfiskar och andra blötdjur, samt hos bin och bananflugor (Kandel m fl 1986).

Korttidsminnet och långtidsminnet

Minnet delas i vanliga fall in i korttidsminne och långtidsminne. Långtidsminnet aktiverar minnesprocessen i hippocampus när man vill komma ihåg t.ex. ett telefonnummer. Därifrån kan man ta minnet till korttidsminnet när man vill komma ihåg eller använda informationen. Långtidsminnet anses vara från dagar till veckor (Kandel m fl 1986). Korttidsminnet i sin tur kan vara bara från minuter till timmar (Kandel m fl 1986).

Hos evertebrater innebär korttidsminnet kovalenta förändringar av redan existerande proteiner (Kandel m fl 1986). Kovalenta förändringar kan vara t.ex. fosforylering, adenylering och metylering (Kandel m fl 1986). Korttidsminnet väljer mellan redan existerande vägar och innebär därför inte att nya vägar bildas. Ändringarna i neuronal funktion är plastiska och inte dynamiska när det gäller korttidsminnet (Kandel m fl 1986). Långtidsminnet hos evertbrater utnyttjar gener och proteiner vilket inte är nödvändiga i korttidsminnet (Kandel m fl 1986). Långtidsminnet involverar genuttryck, proteinsyntes och bildning av nya synaptiska anslutningar (Lynch 2004). Proteinsyntesinhibitorer såsom puromycin och cycloheximid kan påverka långtidsminnet på grund av detta (Kandel m fl 1986). Precis som andra inhibitorer av proteinsyntes kan de blockera minnen som varar länge men lämna korttidsminnet opåverkat (Lynch 2004). Det som kan påverka korttidsminnet i sin tur är till exempel hypotermi och anoxi (Kandel m fl 1986).

Nervsystemet – uppbyggnad

Nervsystemet hos oss och andra komplexa djur kan delas upp i två större omfattande delar: det centrala nervsystemet (CNS) och det perifera nervsystemet (PNS).

Till CNS räknas hjärnan och ryggmärgen. De nerver som i sin tur förenar CNS med andra delar i djurkroppen kallas PNS. PNS kan delas i två delar, det somatiska nervsystemet och det autonoma nervsystemet. Det somatiska nervsystemet transporterar signaler till och från skelettmuskulaturen. Det fungerar också mest som respons till en extern stimuli. Det autonoma nervsystemet reglerar de interna mekanismerna. Det kontrollerar till exempel glatt muskulatur, hjärtmuskulatur, det endokrina systemet och mag-tarm-kanalen (Campbell & Reece 2005). Det centrala nervsystemets delar, hjärnan och ryggmärgen, integrerar och koordinerar signaler i kroppen. Hos evertebrater som har ett centralt nervsystem bildar nerverna antingen ett nätverk eller så finns det en nervknut, en primitiv hjärna, där nerverna utgår ifrån (Hill m fl 2004).

Hjärnan

Hjärnan består av många olika delar som alla har en egen viktig funktion. Som exempel kan man nämna: storhjärnan, mitthjärnan, mellanhjärnan, lillhjärnan och hjärnstammen. Men de minsta delarna har minst lika viktig funktion i hjärnan (Fig.1), till exempel det limbiska systemet som jag kommer att ta upp lite senare (Campbell & Reece 2005). Storhjärnans hjärnbark är den viktigaste för syn, talförmåga och hörsel (Campbell & Reece 2005).

Det finns två slags celler i själva hjärnsubstansen: vanliga nervceller och specialicerade celler, så kallade gliaceller. Ett exempel på gliaceller är så kallade Schwannceller som bildar myelinet runt en del axoner. Nervcellernas dendriter bildar den gråa substansen i hjärnan och axoner bildar den vita substansen. Endast människans hjärna har man uppskattat innehålla 100 miljarder nervceller (neuroner) (Campbell & Reece 2005). Vardera nervcell i sin tur är i kontakt med tusentals andra nervceller (Lawrence 2005).

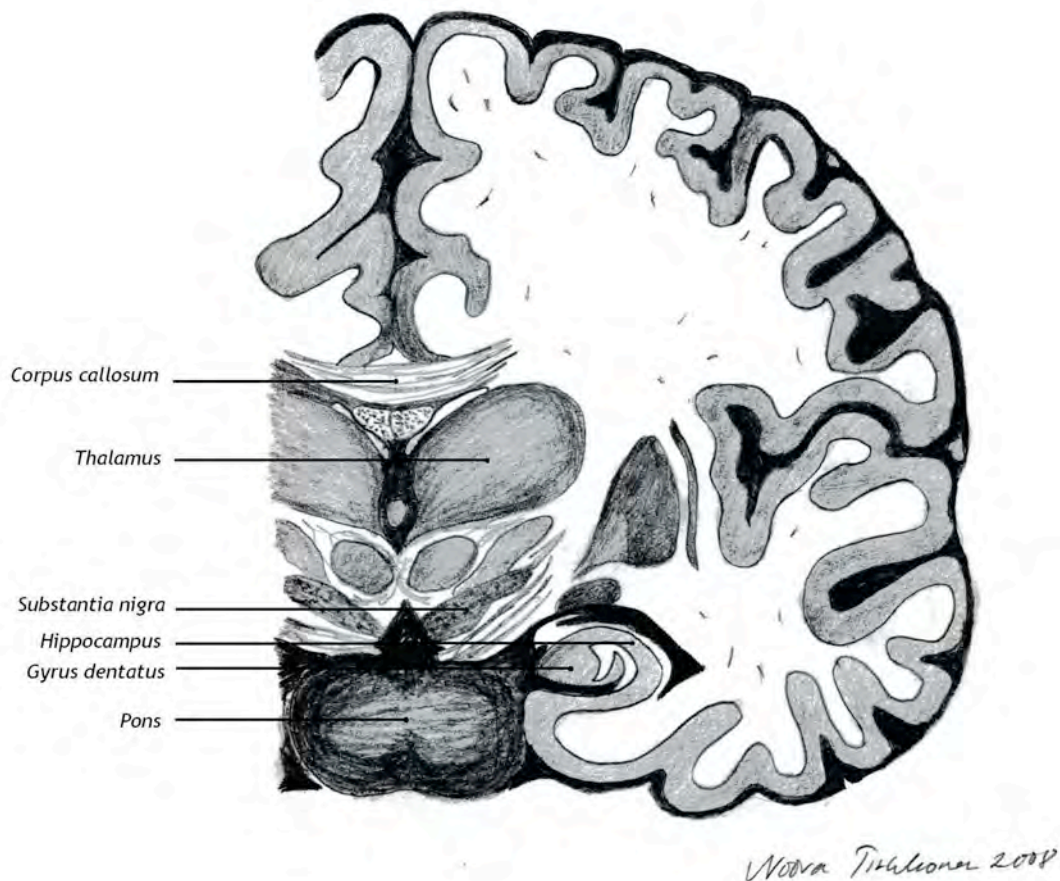


Fig. 1. Delar av hjärnan som är viktiga för minnet. *Corpus callosum* är ett brett band av axoner som binder ihop de två hemisfärerna och överför information från den ena till den andra. Thalamus samlar ihop information på väg till hjärnbarken. *Substantia nigra* innehåller dopaminerga nervceller. Hippocampus är viktig för inläring och minnet och *gyrus dentatus* är en del av det. Pons är också ett brett band av nervceller och binder ihop andra delar i hjärnan (Lawrence 2005).

Nervcellernas uppbyggnad

Nervceller består av en cellkropp, dendriter och en axon. Axonen är oftast den längsta delen av en nervcell och har till uppgift att transportera signaler till en annan nervcell. Dendriter i andra nervceller tar emot signalerna från axonerna. De är grenade och kan därför ta emot signaler från många andra nervceller (Campbell & Reece 2005).

Nervtransmission

Aktionspotentialer

Depolarisering uppkommer när membranpotentialen reduceras, dvs. cellens absoluta membranpotential minskar. Det händer när Na^+ -kanaler öppnas och potentialen närmar sig jämviktpotentialen för Na^+ -joner. Vid hyperpolarisation öppnas K^+ -kanalerna och potentialen närmar sig jämviktpotentialen för K^+ -joner. Det är därför kapaciteten ökar och insidan blir mer negativ (Campbell & Reece 2005).

Hur neuroner kommunicerar med varandra

Neuroner kommunicerar med varandra på olika sätt beroende på vilken funktion de har. I den direkta nervtransmissionen binder neurotransmittorn direkt till jonkanalen, som sedan öppnas. I den indirekta nervtransmissionen binder neurotransmittorn till en receptor som inte är en del av en jonkanal (Campbell & Reece 2005).

Neurotransmittorer

Acetylkolin (ACh) är den vanligaste neurotransmittorn som finns både hos vertebrater och evertebrater. Hos vertebrater kan acetylkolin fungera som inhibitor eller stimulerar beroende på receptorn. Man har även visat att acetylkolin har en viktig roll för inlärningssystemet (Gold 2003). Det som tyder på att ACh är viktigt för inlärning är att när man har sprutat in kolinergiska mediciner¹ i olika minnessystem har det påverkat inlärning och minne kraftigt. Man hade gjort ett djurförsök med råttor och med hjälp av råttornas produktion av ACh i olika delar av hjärnan kunde man förutsäga individuella inlärningshastigheter vid olika arbetsuppgifter och även förutsäga vilken lösning de skulle föredra i en labyrint med två olika lösningar. Många farmakologiska² effekter av inlärning och minne är nära relaterade till frigörandet av ACh i hippocampus, striatum och amygdala (Gold 2003).

Katekolaminer är derivat av tyrosin, som är en aminosyra. Till katekolaminer hör adrenalin och noradrenalin, som också fungerar som hormoner. Andra katekolaminer är t.ex. dopamin och serotonin. Katekolaminer verkar i CNS. Noradrenalin fungerar också i det autonoma nervsystemet, som är en del av PNS. Dopamin och serotonin utsöndras i många delar av hjärnan och påverkar sömn, humör, uppmärksamhet och inlärning (Campbell & Reece 2005).

Det finns fyra aminosyror som man vet fungerar som neurotransmittorer i hjärnan. De heter gamma-aminosmörtsyra (GABA), glycin, glutaminsyra och asparaginsyra. GABA skapar en hämmande postsynaptisk potential (IPSP) genom att höja genomträngligheten för Cl^- i det postsynaptiska membranet. Glutamat i sin tur är den viktigaste neurotransmittorn när det gäller långtidspotentiering (Campbell & Reece 2005). Även neuropeptider såsom endorfiner³ kan fungera som neurotransmittorer (Campbell & Reece 2005). Endorfinerna fungerar också som hormoner och är en exempel på hur det endokrina systemet och nervsystemet överlappar varandra (Campbell & Reece 2005).

Många celler utsöndrar gaser som lokala justerare. Det gör också nervcellerna. De mest vanliga gaserna är kväveoxid (NO) och kolmonoxid (CO). NO har en muskelavslappande effekt (Boron & Boulpaep 2005). CO syntetiseras av hemoxygenas. I hjärnan kan CO kontrollera utsöndring av några hormoner från hypotalamus. I PNS fungerar CO som inhibitor och hyperpolariserar glatt

¹ Substanser som hämmar acetylkolin och fungerar som ACh i en synaps där det finns ACh-receptorer

² Hur ett läkemedel påverkar kroppen och dess funktioner

³ En peptid som produceras i olika delar av hjärnan. Kan hämma narkotiska effekter av morfin när den binder till opiatreceptorer (Lawrence 2005).

muskulatur i tarmen. NO och CO kan inte sparas i cytoplasmatiske vesikler som andra neurotransmittorer kan. Därför syntetiseras de direkt eller diffunderas till grannceller. NO stimulerar membranzymer som producerar en sekundära budbärare som påverkar metabolismen i cellen (Campbell & Reece 2005).

NO har visat sig vara ett viktigt element i många olika centrala funktioner såsom inläring, plasticitet i en synaps (Wang m fl 2006). NO har en känd förmåga som gas att förflytta sig väldigt snabbt genom membran vilket garanterar snabb spridning av NO från produktionsplatsen. NO är en väldigt instabil molekyl. Därför kan dess koncentrationsgradient ändras snabbt i olika delar av hjärnan (Wang m fl 2006).

NO har rapporterats för att delta i neurotransmissionen av GABA, acetylkolin, noradrenalin, dopamin och serotonin (Wang m fl 2006). Det betyder att NO i små mängder behövs för att modulera excitatorisk och inhibitorisk neurotransmission (Wang m fl 2006). De finns ett antal molekyler vilka är kopplade till minnesprocessen och kan regleras upp med hjälp av NO (Edwards & Rickard 2006). För LTP har man visat att NO fungerar som bakåtverkande budbärare som agerar direkt till presynaptisk nervcell efter att ha producerats en postsynaptisk nervcell och gör att mer neurotransmittor frisläpps (Arancio m fl 1996).

Minnet i hjärnan

Det viktigaste som händer i minnesprocessen är när kopplingar mellan nervceller ändras, vilket också kallas för minneskonsolidering. Det händer huvudsakligen i mellanhjärnan (diencephalon). De olika minnena har ansetts lokaliserade på olika ställen i hjärnan. Arbetsminnet och rumsminnet är tänkta att höra till hippocampus, deklarativt minne⁴ till temporalloben, proceduralt minne⁵ till cerebellum och striatum, och känslominne till amygdala. Det har också föreslagits att amygdala inte är kritiskt för långtidsminnet, men att det reglerar sammanslagning av minnen i andra regioner i hjärnan (Lynch 2004). Till exempel mottar hippocampus utskott från en del av amygdala som kallas basolateral amygdala (Lynch 2004). Aktivering av basolateral amygdala har visat sig förhöja LTP i *gyrus dentatus* (Lynch 2004). Det som kanske är mest intressant är att den basolaterala kärnan av amygdala har förmågan att förvandla korttidspotentiering till ihållande LTP i *gyrus dentatus* (Lynch 2004).

Det limbiska systemet

Det limbiska systemet har också kallats för känslöhjärnan eftersom det påverkar känslor, t.ex. genom att göra individen stressad, genom det autonoma nervsystemet. Det styr också sexualiteten och är viktigt för minnet och inläring. Det limbiska systemet består av lukthjärnan, talamus, hypotalamus, hippocampus och amygdala (Campbell & Reece 2005).

Hippocampus är en djup struktur i främre hjärnan som är starkt implicerad i spatiell inläring (Hill m fl 2004). Hippocampus har en speciell uppgift i snabb inläring och agerar tillsammans med storhjärnans hjärnbark för att stabilisera framställningen av de inlärdade händelserna (Lynch 2004). Det finns olika delar i hippocampus där t.ex. LTP har påvisats. Den viktigaste och mest utforskade delen heter *gyrus dentatus*. De andra två delarna heter CA1 och CA3 (CA står för *cornu ammonis*) (Fig. 2). Man har påvisat LTP t.ex. i en synaps mellan de axoner som kallas Schaffers parallella axoner i och från CA3s pyramidala nervcellerna, vilka bildar den presynaptiska terminalen i synapsen, och CA1s pyramidala nervceller vilka bildar den postsynaptiska terminalen (Boron & Boulpaep 2005). Man mäter LTP med hjälp av EPSP-amplituden. När EPSP är konstant betyder det

⁴ En del av långtidsminnet som kan användas medvetandet

⁵ En del av minnet som används omedvetandet (Lawrence 2005)

att det inte finns någon LTP mellan nervcellerna och när amplituden höjs så betyder det att det finns LTP i synapsen mellan nervcellerna (Boron & Boulpaep 2005).

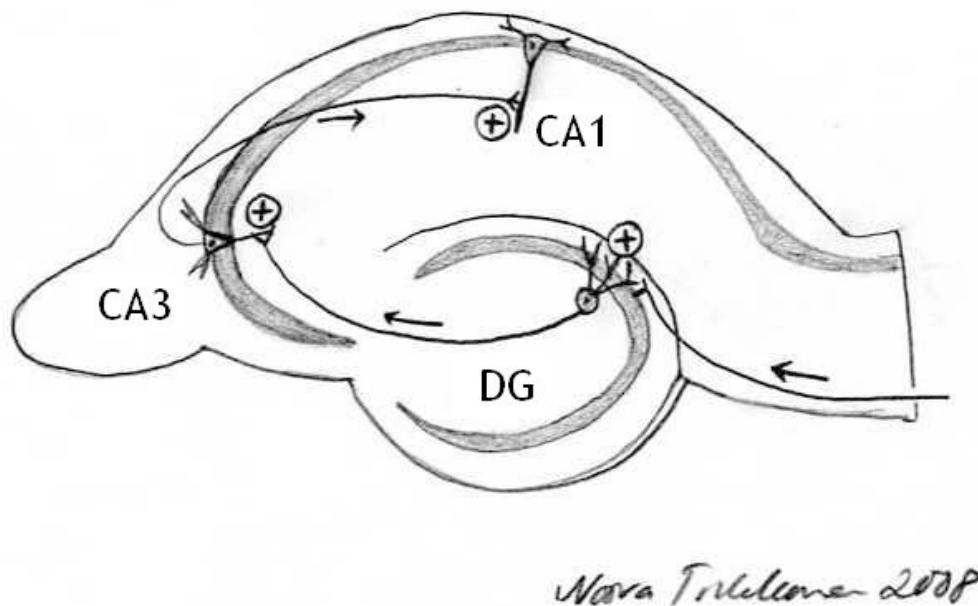


Fig.2 Hippocampus och dess delar. DG=gyrus dentatus CA=cornu ammonis. I figuren kan man också se nervcellerna mellan de olika delarna. Man mäter amplituden av EPSP mellan nervcellerna och om den förhöjs så betyder det att LTP finns i synapsen mellan cellerna.

Minnesprocesser på cellulär nivå

För att forska om minnesprocesser har man mest använt ett blötdjur, *Aplysia*, dvs. havssnigel och bananflugan *Drosophila*. Det har inte varit på grund av att de är intelligenta, utan på grund av tillgängligheten hos deras nerver och gener. De kunde även etablera långtidsminne genom sensibilisering och habituering (Kandel m fl 1986). Habituering innebär upprepad stimulering som så småningom inte längre uppmärksammas. *Aplysia* har bara ungefär 20 000 centrala nervceller, vilket också gör att det är lättare att utreda aspekter av klassisk betingning (Kandel & Hawkins 1992). Sensibilisering är en form av icke-associativ inlärning där djuret lär sig att stärka sina defensiva reflexer genom att reagera på en neutral stimuli efter en hotfull stimuli. Sensibilisering kan leda till både kort- och långtidsminne både hos evertebrater och vertebrater (Kandel m fl 1986).

Långtidspotentiering

Man har påstått att synapser är den fysiska platsen för förvaring av många former av minneslagringar i hjärnan (Boron & Boulpaep 2005). Den synaptiska styrkan, som är medelvärdet av amplituden för den postsynaptiska responsen, beror sannolikt på synapsens föregående aktivitet. Synapsens känslighet för den föregående aktiviteten kan leda till en långtidsförändring av dess effektivitet, vilket är det som behövs för att lagra minnen i en nervkrets.

Den mest kända effektivitetsökningen i en excitatorisk synaps hos vertebrater kallas långtidspotentiering (LTP). För att orsaka en LTP krävs det att två nervceller aktiveras samtidigt (Nilsson & Wigström 1995). LTP beskrevs första gången redan på 1960-talet av Terje Lomo (Nilsson & Wigström 1995). Sedan dess har många försökt att förstå hur det fungerar. Idag har man kommit fram till att LTP har både pre-och postsynaptiska egenskaper (Lynch 2004). LTP har än så länge påvisat i hippocampus och hjärnbarken men det finns några som är säkra på att LTP finns överallt i hjärnan. Långtidspotentiering inträffar ju fler aktiverade synapser som finns (Nilsson & Wigström 1995). Synapser som genomgår en sådan omväxling i långtidsförändring som följd av aktivering av pre-och postsynaptiska ändrar kallas *Hebbianska synapser* (Hill m fl 2004). De

synapser som genomgår en LTP i CA1-regionen av hippocampus är då Hebbianska (Hill m fl 2004). CA1-regionen är den del av hippocampus där ändarna av CA3-delens axoner slutar (Boron & Boulpaep 2005).

Redan 1982 visste man att glutamat fungerade som transmittor och att Ca^{2+} på något sätt var involverat (Bliss & Dolphin 1982). Det behövs en viss mängd kalciumjoner för att framkalla en LTP i den postsynaptiska ändan av en synaps. Den presynaptiska ändan frisläpper mer neurotransmittor när en ny aktionspotential kommer (Boron & Boulpaep 2005). LTP kontrolleras på så sätt både pre- och postsynaptiskt (Nilsson & Wigström 1995).

När det gäller korttidspotentiering så behövs det bara presynaptisk regleringen genom den presynaptiska kalciumkoncentrationen. Först en upprepande stimulus leder till kraftig förhöjning i den presynaptiska kalciumkoncentrationen. Det tar relativt länge för kalciumkoncentrationen att gå ner i den presynaptiska terminalen, och de aktionspotentialerna som kommer sedan höjer koncentrationen ännu mer och gör att mer neurotransmittor frisläpps (Boron & Boulpaep 2005). I synaptisk habituering frisläpps mindre neurotransmittor per en aktionspotential som kommer. Det leder till att korttidförhöjning av den synaptiska styrkan beror på presynaptiska modifikationer, t.ex. i habituering (eftersom neurotransmittorn släpps från den presynaptiska terminalen). Habituering är en långsam minskning i synaptiska styrkan (Boron & Boulpaep 2005).

Men till skillnad från korttidförhöjning av synaptisk styrka så är kalciumkoncentrationen i den postsynaptiska terminalen mer avgörande i långtidförhöjning (Boron & Boulpaep 2005). Kalciumjonerna, så kallade sekundära budbärare, aktiverar signalmolekyler som Ca^{2+} -eller calmodulinberoende kinas och kinas⁶ C (i många fall Ca^{2+} -eller calmodulinberoende proteinkinase II, CaMKII) (Hill, Wyse & Anderson 2004). CaMKII aktiveras när Ca^{2+} -jonerna strömmar in genom NMDA (N-metyl-D-aspartat)-receptorn (Langemann m fl 2008). Så kallade bakåtverkande faktorer sprider sig till den presynaptiska delen och gör att mer neurotransmittor, det vill säga i det här fallet glutamat, frisläpps. Många studier tyder på att kväveoxid (NO) skulle fungera som bakåtverkande budbärare (Boron & Boulpaep 2005). Som en hypotes föreslås att postsynaptiska kinaser skulle aktivera ett enzym som katalyserar NO-syntes från arginin. NO kunde sedan aktivera guanylylcyklas i den presynaptiska terminalen för att släppa fri mera neurotransmittorer (Hill m fl 2004) (Fig.3).

⁶ En kinas är ett enzym som kan överföra en fosfatgrupp från en trifosfatnukleotid (ATP) till en protein

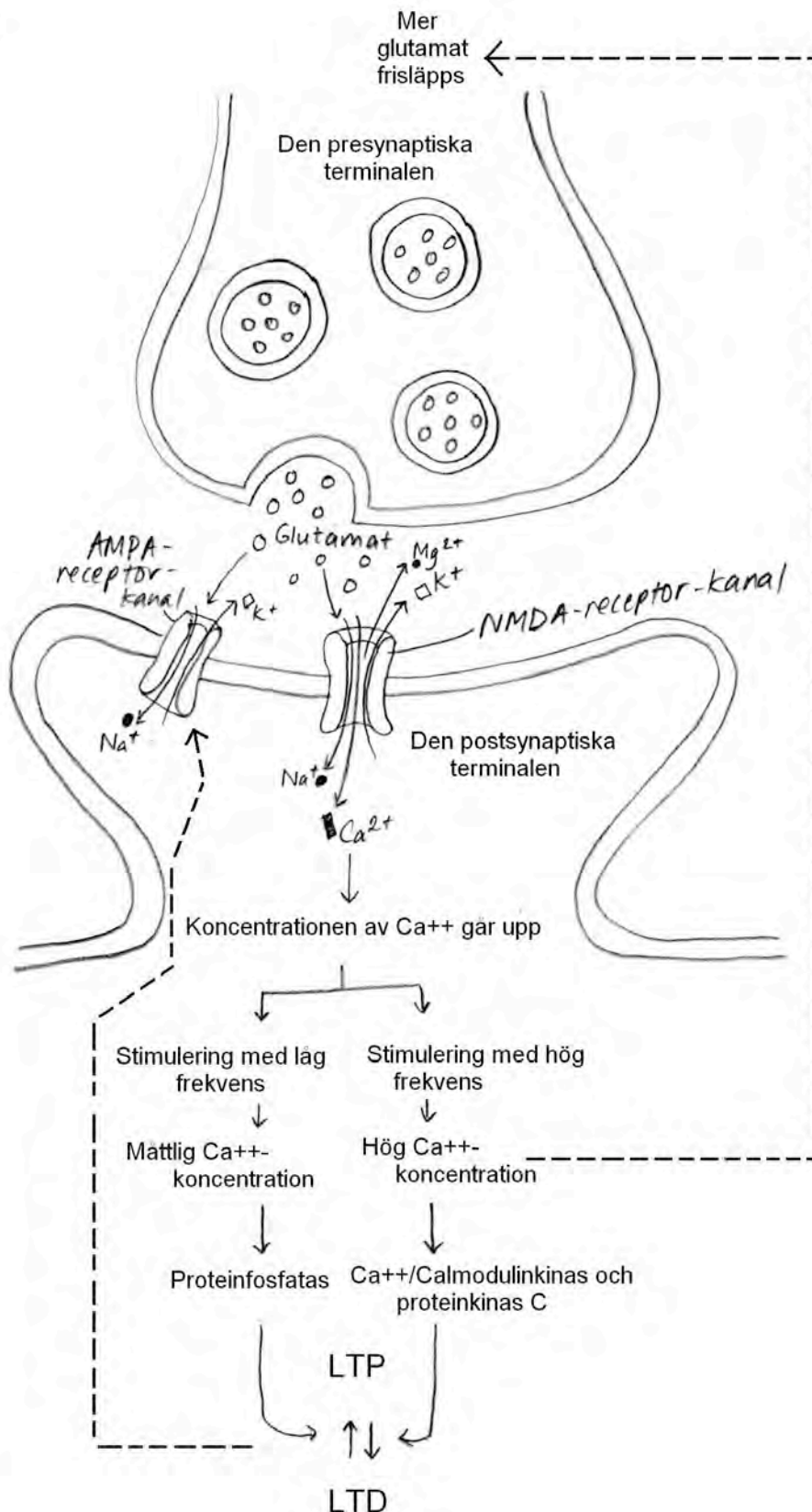


Fig.3. Ca^{2+} -reglering av LTP och LTD. Glutamatet frisläpps från den presynaptiska terminalen och aktiverar AMPA-och NMDA-receptorkanaler. NMDA-kanalen släpper in kalciumjoner. Om det blir LTP eller LTD beror på till hur högt kalciumkoncentrationen stiger. Hög koncentration aktiverar kinaser och fosforylering av proteiner som orsakar LTP. Den postsynaptiska terminalen kan stimulera den presynaptiska terminalen och AMPA-kanalen. En måttlig ökning av kalciumkoncentration aktiverar proteinfosfatas som defosforylerar proteiner och orsakar LTD (Boron & Boulpaep 2005).

Receptorer (AMPA, NMDA)

NMDA (N-metyl-D-aspartat) -receptorernas betydelse för LTP i CA1-regionen av hippocampus demonstrerades 1987 av Collingridge och Bliss (Collingridge & Bliss 1987). AMPA- (alfa-amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazol) och NMDA-kanalerna är båda involverade i alstringen av LTP på postsynaptiska nervcellers dendritutskott. NMDA-kanalen släpper genom både kalciumjoner och natriumjoner och AMPA-kanalen släpper bara igenom natriumjoner. AMPA- och NMDA-kanalerna regleras av glutamat som är en signalsubstans från presynaptiska ändan. Men NMDA-kanalen behöver en elektrisk spänning för att kunna släppa in kalciumjoner för att den är igenproppad av en magnesiumjon i normala fall. Detta kallas för dubbelreglering (Nilsson & Wigström 1995). AMPA-receptorerna producerar snabba excitatoriska postsynaptiska potentialer (EPSP), det vill säga de depolariserar membranet (Hill m fl 2004). Till skillnad från AMPA-receptorn så producerar NMDA-receptorn också EPSP, men NMDA-receptorkanalen öppnas bara när den postsynaptiska delen redan är depolariserad (Hill m fl 2004).

Långtidspotentiering – egenskaper och mekanismer

Långtidspotentiering har olika kännetecken. Den första är att bara de synapser som är aktiverade kommer att bli potentierade och de synapser som är inaktiva förblir opotentierade (Boron & Boulpaep 2005). Det andra kännetecknet kan vara att induktion av LTP kräver aktivitet från den presynaptiska terminalen och depolarisering av det postsynaptiska membranet (Boron & Boulpaep 2005). LTP består också av olika faser som involverar olika mekanismer och molekyler i CA1 (Lynch 2004). Dessa molekyler kan vara proteinreceptorer, enzymer och signalmolekyler. En fas kan kallas initial LTP eller korttidspotentiering. Den varar bara ungefär 30-45 minuter enligt Sweatt (1999). Det finns en annan fas som kallas tidig långtidspotentiering (E-LTP) och en fas som kallas sen långtidspotentiering (L-LTP). En ändring från E-LTP till L-LTP kräver genuttryck och proteinsyntes enligt Lynch (2004). Alla faser i sin tur involverar tre händelser: induktion, försörjning och uttryck (Sweatt 1999). Induktion är den process som sätter igång fasen. Försörjning innebär den biokemiska ändringen som är svar på induktionen. Uttryck innebär de långvariga förändringarna efter försörjningen (Sweatt 1999). Den så kallade E-LTP:n varar bara 2-3 timmar (Lynch 2004). Den är också oberoende av proteinsyntes (Lynch 2004). Några studier har visat att proteinkinase A (PKA) kan vara inblandad i E-LTP (Lynch 2004). L-LTP kan vara flera timmar *in vitro* och veckor *in vivo* (Lynch 2004). Den kräver dock syntes av nya proteiner (Lynch 2004). E-LTP kan konverteras till L-LTP i *gyrus dentatus* (Bergado m fl 2007).

Presynaptisk facilitering (PF) är en del av sensibilisering. Mekanismen bakom PF är enligt Kandel m fl (1986) att neurotransmittorer frigörs från faciliterande neuroner för att aktivera adenylatcyklase i membranet vid en presynaptisk terminal. Detta ökar i sin tur halten cAMP (cyklisk adenosinmonofosfat) i cellen. Efter det aktiveras cAMP-proteinkinase som fosforylerar ett K⁺-kanalprotein. Fosforylering reducerar potentialen, vilken i vanliga fall repolariserar en aktionspotential. Reduktionen förlänger aktionspotentialen och tillåter Ca²⁺ att strömma in i terminalerna. Till slut är det möjligt att med hjälp av proteinfosforylering och Ca²⁺ att frigöra mer neurotransmittorer. Abraham m fl har visat att LTP kan hållas stabilt i många månader, till och med ett år i *gyrus dentatus* (Abraham, 2002)

Som man har visat är LTP beroende av en kaskad som stimuleras av ökad cAMP-koncentration i cellen, vilken i sin tur aktiverar proteinkinase A (PKA) (Lynch 2004). Både LTP i hippocampus och aktivering av PKA kan leda till aktivering av CREB (cAMP-responsfaktor-bindande protein) (Lynch 2004). Ett annat protein som kan binda CREB till LTP är CaMKIV (Ca²⁺-eller calmodulinberoende proteinkinase IV), som modulerar genuttryck reglerat av CREB (Lynch 2004). CREB är i så fall en viktig transkriptionsfaktor i bildandet av minnen (Lynch 2004). Men kanske den mest intressanta och viktigaste poängen är att aktivering av CREB är ett nödvändigt steg i en kaskad som leder till bildning av nya dendritiska taggar (Lynch 2004). CREB har också visat sig

vara viktig för BDNF-inducerad transkription (nervtillväxtfaktor från hjärnan) (Lynch 2004). BDNF är en molekyl som hjälper till att upprätthålla den synaptiska infrastrukturen (Sweatt 1999). Enligt Inagaki m fl så fungerar BDNF som bakåtverkande budbärare för LTP i inhibitoriska synapser (Inagaki m fl 2008).

Nya synapser?

Andersen och Figenschou Soleng (Andersen & Figenschou Soleng 1998) har visat att en LTP-process kan stimulera utväxten av taggar på ett dendritiskt segment i CA1. Hos råttor som hade tvingats till spatial inlärning var dessa taggars antal mycket högre än hos råttor som hade varit isolerade i 18 dagar (Andersen & Figenschou Soleng 1998). Forskarnas slutsats var att en fullt utvecklad hjärna har en större kapacitet för att bilda nya synapser (dvs. att axon- och dendritändarna växer mot varandra och bildar en synaps) än man har trott tidigare. Det kan vara möjligt att taggarna växer ut till nya synapser (Andersen & Figenschou Soleng 1998).

Långtidsundertryckning

Om det finns en mekanism för inlärning finns det då också en mekanism eller ett substrat för glömska? Det finns en mekanism som man också har påvisat i lillhjärnan och hippocampus, som heter kallas långtidsundertryckning (LTD). LTD är en mekanism som minskar synaptisk styrka (Boron & Boulpaep 2005). LTD medför en förlängd inhibition av en synaptisk transmission (Siegelbaum & Kandel, 1991). Långtidsundertryckningen kan förekomma i samma synapser där LTP förekommer (Boron & Boulpaep 2005). Om stimulansens frekvens är för låg blir resultatet LTD istället för LTP (Boron & Boulpaep 2005). LTD beror, liksom LTP, på NMDA-kanaler och förhöjning av postsynaptiska kalciumkoncentrationen (Boron & Boulpaep 2005).

Om det bara finns en måttlig koncentration av kalcium aktiverar ett proteinfosfat som defosforilerar proteiner och orsakar LTD (Boron & Boulpaep 2005).

Diskussion

Det finns fortfarande många obesvarade frågor och många aspekter som många forskare är oeniga om. De frågor som jag tycker är mest intressanta är om korttidsminnet är en tidig fas av långtidsminnet eller om det finns två helt olika processer. Och om det finns två helt olika processer, hur är de relaterade? Det är ganska klart att det finns två olika processer för korttidsminnet och långtidsminnet. Där korttidsminnet behöver inga nya proteiner för att fungera till skillnad till långtidsminnet som behöver proteinsyntes. När börjar man producera nya proteiner och vad är då den som stimulerar detta? Men när bestäms övergången, om det finns en sådan, från korttidsminnet till långtidsminnet? Enligt några så kallas den initiala fasen av LTP för korttidsminnet (Sweatt 1999). Övergången betyder i så fall att den initiala fasen av LTP ändras till E-LTP och sedan till L-LTP och nya proteiner syntetiseras. Är det så att när man tänker på ett telefonnummer tillräckligt länge så börjar glutamat släppas in i synapser så att det till slut leder till LTP? Jag tror att den bestämmande punkten är om NMDA-receptoren får tillräcklig stimulus för att släppa magnesiumjonen. Å andra sidan kan man tänka att ju mer glutamat desto mer stimulus till NMDA-receptoren. Den kan också bero på kalciumkoncentration som ändras i den postsynaptiska cellen när NMDA-kanalerna börjar fungera efter att membranet har depolariserats av AMPA-kanalerna. (Boron & Boulpaep 2005). Det betyder att långtidsprocess kunde uppstå från repetitionen av transmittorsfrisläppning vid korttidsprocess. Är det cAMP kaskader som leder till ändringar som inducerar långtidsminnet? Eller är det någon annan kaskad? Olika kaskader har olika betydelsen för LTP. Aktivering av dopaminreceptorer kan kanske stimulera LTP genom cAMP/PKA signalkaskad.

En viktig aspekt är bakåtriktade budbärare. NO har länge diskuterats att vara en dylik på grund av gasens förmåga att diffundera genom cellmembraner och därför bära sitt budskap snabbt från det postsynaptiska membranet till det presynaptiska (Campbell & Reece 2005) (Wang m fl 2006). BDNF har också föreslagits ha en likadan funktion, men det har inte gått ihop med observationen att BDNF frisläpps redan från den presynaptiska terminalen (Inagaki m fl 2008). De nya kandidaterna för bakåtriktade budbärare är de så kallade cellbindnings-molekylerna enligt Malenka och Bear (2004). Men om det finns bakåtriktade budbärare hur fungerar de? Fungerar de kortvarigt så att de bara sätter igång frisläppandet av transmittor eller behövs deras kontinuerligt närvaro för att släppa fri neurotransmittor? CREB har påvisats även för att vara viktig för bildandet av BDNF som jag skrev tidigare (Lynch 2004). CREBs bildning är också ett viktigt steg i en kaskad som leder till bildandet av nya dendritiska taggar (Lynch 2004).

Det måste finnas många olika gener som påverkar inläring och minnet. Det måste vara orsaken till att olika människor lär sig på olika sätt och med olika hastigheter. Hur ändras kvaliteten av minnet och inläring under en lång tid? Informationen som kommer inte att behövas, lagras inte eller orsakar LTD och tappas bort direkt. Vad är det i cellulär nivå som gör att vi lär oss med olika hastigheter? Finns det något sätt att påverka inläring positivt? Jag tror att man måste i så fall koncentrera sig på den synaptiska styrkan och hur länge synapser håller sig aktiverade. Vad är det som bestämmer synaptiska styrkan? I långtidspotentiering är det kalciumkoncentrationen i den postsynaptiska terminalen som gör att synaptiska styrkan förhöjs. Därför vore det bra att hitta ett sätt att förhöja kalciumkoncentrationen i synapsen för att förbättra minnet. Men hur gör man det, återstår frågan. Det kan vara möjligt att dendritiska taggar, som kan växa ut under LTP-process, kan växa ut till nya synapser (Andersen & Figschou Soleng 1998). Är det svårare att växa nya synapser när man är äldre? Hur vet taggarna att vilket håll ska dom växa för att bilda en synaps? Det kanske finns en signalmekanism som visar vägen.

Efter att man har visat att det finns en hämmande mekanism för minnet, så kallad LTD, blir det intressant att se hur den fungerar. Är LTD mekanismen för glömska eller bara en inhibitor så att man inte kommer att minnas oviktig information såsom bakgrundsljud efter ett tag, vilket händer i habituering? LTPs och LTDs mekanismer och hur de bidrar till olika hjärnfunktioner kommer man troligen att utforska mer i den nära framtiden. Då kommer man troligtvis att få mycket mer information om många olika sjukdomar, från psykiska sjukdomar till Alzheimers sjukdom. Det är viktigt att komma ihåg att det finns olika typer av LTP och LTD i hjärnan och andra synapser (Boron & Boulpaep 2005). Många olika behov och mekanismer används för att förstärka och försvaga synapser i hjärnan. Händer LTP och LTD bara i excitatoriska synapser? Det skulle vara intressanta att veta om de mekanismerna som man har påvisat i hjärnbarken finns också i hippocampus. Eller om man kunde applicera kunskapen om hjärnbarken till hippocampus. Alla de små förändringarna omfattar bara en liten del av det större som händer. Som JD Sweatt (1999) säger i sin artikel, är det som att lägga ett pussel. Man hittar först kantbitarna och jobbar fram till mitten genom att känna igen olika färger och former som kan höra ihop. Bara efter att man har gjort det kan man se hela bilden.

Tack

Jag skulle vilja tacka min handledare Karin Carlson och mina kursvänner Anna Knöppel och Frida Johnson för goda råd. Det har verkligen varit oersätligt och uppskattat. Jag skulle också vilja tacka Olof Tottmar för idén till uppsatsen.

Referenser

- Abraham WC, Logan B Greenwood JM Dragunow M , 2002, Induction and experience-dependent consolidation of stable long-term potentiation lasting months in the hippocampus, *Journal of Neuroscience*, 22, 9626-9634.
- Andersen P & Figenschou Soleng A, 1998. Long-term potentiation and spatial training are both associated with the generation of new excitatory synapses. *Brain Research Reviews* 26: 353-359.
- Arancio O, Kiebler M, Lee CJ, Lev-Ram V, Tsien RY, Kandel ER, Hawkins RD, 1996. Nitric Oxide Acts Directly in the Presynaptic Neuron to Produce Long-Term Potentiation in Cultured Hippocampal Neurons. *Cell*, 87: 1025-1035.
- Bliss TVP & Dolphin AC, 1982. What is the mechanism of long-term potentiation in the hippocampus? *Trends in Neurosciences* 5: 289-290.
- Bergado JA m fl , 2007. Cholinergic afferents to the locus coeruleus and noradrenergic afferents to the medial septum mediate LTP-reinforcement in the dentate gyrus by stimulation of the amygdala. *Neurobiology of Learning and Memory* 88: 331-341.
- Boron WF & Boulpaep EL, 2005. *Medical Physiology: a cellular and molecular approach*. Elsevier Inc. Pennsylvania, Philadelphia.
- Campbell N A & Reece J B, 2005. *Biology*. 7:e uppl. Pearson Education, Inc. San Francisco, California.
- Collingridge GL & Bliss TVP, 1987. NMDA receptors – their role in long-term potentiation. *Trends in Neurosciences* 10: 288-293.
- Edwards TM & Rickard NS, 2006. New perspectives on the mechanisms through which nitric oxide may affect learning and memory processes. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 31: 413-425.
- Gold PE, 2003. Acetylcholine modulation of neural systems involved in learning and memory. *Neurobiology of Learning and Memory* 80: 194-210.
- Hill RW, Wyse GA & Anderson M, 2004. *Animal Physiology*. 1:a uppl. Sinauer Associates. Sunderland, Massachusetts.
- Inagaki T m fl, 2008. Brain-derived neurotrophic factor-mediated retrograde signalling required for the induction of long-term potentiation at inhibitory synapses of visual cortical pyramidal neurons. *Neuroscience Research* 61: 192-200.
- Kandel ER, Klein M, Castellucci VF, Schacher S, Goelet P, 1986. Some Principles Emerging from the Study of Short- and Long-Term Memory. *Neuroscience Research* 3: 489-520.
- Kandel ER & Hawkins RD, 1992. *The Biological Basis of Learning and Individuality*. Scientific American, 53-60.
- Langemann D, Pellerin L & Peters A, 2008. Making sense of AMPA receptor trafficking by modeling molecular mechanisms of synaptic plasticity. *Brain Research* 1207: 60-72.

Lawrence E, 2005. Henderson's dictionary of biology. 13:e uppl. Pearson Education, Inc. Essex, England.

Lynch MA, 2004. Long-Term Potentiation and Memory. *Physiol Rev* 84: 87-136.

Malenka RC & Bear MF, 2004. LTP and LTD: An Embarrassment of Riches. *Neuron* 44: 5-21.

Nilsson L-G & Wigström H, 1995. En bok om hjärnan: Widén L (red.), *Minnet*, s.161-187. Tiden/Rabén Prisma, Stiftelsen Hjärnfonden. Finland.

Siegelbaum SA & Kandel ER, 1991. Learning-related synaptic plasticity: LTP and LTD. *Current Opinion in Neurobiology* 1: 113-120.

Sweatt JD, 1999. Toward a Molecular Explanation for Long-Term Potentiation. *Learning & Memory* 6: 399-416.

Wang S, Paton JFR & Kasparov S, 2006. The challenge of real-time measurements of nitric oxide release in the brain. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 126-127: 59-67.