

1. Wstęp

Ludzie się różnią. Wyglądem, wzrostem, płcią, siłą fizyczną, charakterem, a także inteligencją. Niektórzy nawet różnią się bardziej niż inni. Z jednej strony mamy osoby, które określilibyśmy jako superinteligentne, wybitne, genialne - choć kryteria orzekające o genialności są raczej trudne do określenia. Z drugiej strony ludzie, którzy są - delikatnie mówiąc - "inteligentni inaczej". Istnieją także ludzie, którzy łączą w sobie obie skrajności. Potrafią wykazywać cechy genialności - na przykład niezwykłą pamięć lub zdolności rachunkowe, przy jednoczesnym niedorozwoju intelektualnym, czasami tak dużym, że uniemożliwia im to samodzielne życie. Dawniej określano takich ludzi jako "idiot savant" - głupi mędracy - obecnie mówi się o syndromie sawanta.

Zdolności intelektualne zależą od mózgu. Nasuwają się więc pytania:

- Czym różni się mózg człowieka wybitnie inteligentnego, od mózgu człowieka o inteligencji przeciętnej?
- Czy te różnice zależą od genów, od czynników działających w czasie rozwoju płodowego, czy też od doświadczenia i edukacji?

Mogłoby się wydawać, że przy tak wielkim zaangażowaniu w badania nad mózgiem, jakie obserwujemy obecnie, nauka będzie znała odpowiedzi na takie pytania. Niestety, jak na razie odpowiedzi nie znamy, choć ich zarysy zaczynają się już kształtować. A o tym, jak trudny jest problem, świadczą dotychczasowe próby znalezienia neurobiologicznego podłoża genialności Alberta Einsteina.

2. Badania mózgu Einsteina

2.1. Einstein i poprzednicy

Albert Einstein zmarł z powodu pęknięcia tętniaka aorty brzusznej 18 kwietnia 1955 r. Miał 76 lat. Ciało zostało skremowane, ale bez mózgu. Dr Thomas S. Harvey, patolog z Princeton Hospital, wyjął mózg Einsteina, zważył, zakonserwował w 10% formalinie, sfotografował pod różnymi kątami, następnie pokroił na bloczki (o wielkości ok. 1 cm³ każdy) i zatopił w celoidynie. W owym czasie była to dość standardowa metoda postępowania z mózgami, choć obecnie raczej nie użyto by celoidyny, jako że to medium utrudnia przeprowadzenie wielu barwień histochemicznych. Harvey spodziewał się, że badanie anatomii i budowy komórkowej mózgu Einsteina powinno rzucić jakieś światło na tajemnicę genialności.

Harvey nie był pierwszym człowiekiem, który wpadł na taki pomysł. Pionierem w tej dziedzinie był fizjolog z Uniwersytetu w Getyndze, Rudolf Wagner. Badał on mózgi szaleńców, zbrodniarzy i uczonych [1]. Wśród nich był jego kolega z uniwersytetu, zmarły w 1855 r. Carl Friedrich Gauss, uważany za jednego z największych matematyków wczeczasów.

Badania nie przyniosły jednak miarodajnych wyników. Pod względem rozmiarów niespełna półtorakilogramowy mózg Gaussa okazał się zupełnie przeciętny. To, co wyróżniało ten mózg to większe pofałdowanie kory mózgowej, największe pośród badanych przez Wagnera okazów. Ale w kolekcji był też mózg innego uczonego, który pod względem pofałdowania niewiele różnił się od mózgu idioty.

Kolejną próbę podjął pod koniec XIX w. szwedzki badacz Gustaf Magnus Retzius [2]. Wśród badanych przez niego przypadków znalazł się między innymi mózg Sonji Kowaleski, pierwszej kobiety która uzyskiwała stanowisko uniwersyteckiego profesora matematyki (na Uniwersytecie w Sztokholmie). Badania Retziusa nie wykazały żadnych istotnych różnic między mózgami należącymi do ludzi wybitnych i przeciętnych.

Te wczesne obserwacje nie wyglądały zbyt zachęcająco. Ale w II połowie XX wieku nauka dysponowała metodami, o jakich dawniejsi anatomowie nie mogli nawet marzyć. Problemem było jednak to, że Harvey nie był neurobiologiem i nie miał właściwie doświadczenia w badaniach mózgu. Próbował zainteresować posiadającym przez siebie mózgiem kilku prominentnych w owym czasie neuroanatomów, ale bez rezultatu. W końcu wyjechał z Princeton w nieznanym kierunku, zabierając ze sobą mózg uczonego.

Oczywiście, takie streszczenie dziejów mózgu Einsteina to wielkie uproszczenie, historia perypetii z mózgiem Einsteina jest znacznie bardziej skomplikowana, została zresztą opisana

szczegółowo w książce Carolyn Abraham [3], ale praktycznie efekt był właśnie taki, dla nauki dr Harvey wraz z mózgiem Einsteina po prostu zniknął.

Sytuacja zmieniła się dopiero w 1978. Wydawca pisma New Jersey Monthly, Michael Aron, przeczytał biografię Einsteina, i z niej dowiedział się, że mózg geniusza nie został skremowany. Ale co się z nim stało? Jeden z reporterów pisma, Steven Levy, otrzymał polecenie znalezienia mózgu uczonego. Zadanie wykonał, znalazł doktora Harveya w Wichita w stanie Kansas, a kawałki mózgu Einsteina w dwóch słojach umieszczonych w skrzynce po jabłeczniku "Costa Cider" [4]. Może się to wydawać zdumiewające, ale dopiero po ukazaniu się artykułu Levy'ego nauka na serio zainteresowała się mózgiem geniusza.

2.2. Komórki glejowe

Pierwsza publikacja na temat mózgu Einsteina ukazała się w 1985 roku [5]. Jej autorami byli badacze z Uniwersytetu Kalifornijskiego w Berkeley, z Marian C. Diamond na czele. Wśród współautorów - dr Thomas Harvey.

Marian C. Diamond zaczęła swoją karierę naukową uczestnicząc w badaniach na skutkach hodowli zwierząt we wzbogaconym środowisku. Pod koniec lat 50-tych Mark R. Rozenzweig rozpoczął badania nad zmianami w mózgu indukowanymi przez proces uczenia się. Założono, że takie ewentualne zmiany będą łatwiejsze do zaobserwowania, jeśli zwierzęta będą hodowane w ciągle zmieniającym się otoczeniu. Standardowo zwierzęta laboratoryjne (myszy, szczury), trzymane są po kilka sztuk w niewielkich klatkach, ze stałym dostępem do wody i znormalizowanego pokarmu. Do tego zazwyczaj stały cykl zmian oświetlenia. W takich warunkach zwierzęta po prostu nie mają się czego uczyć.

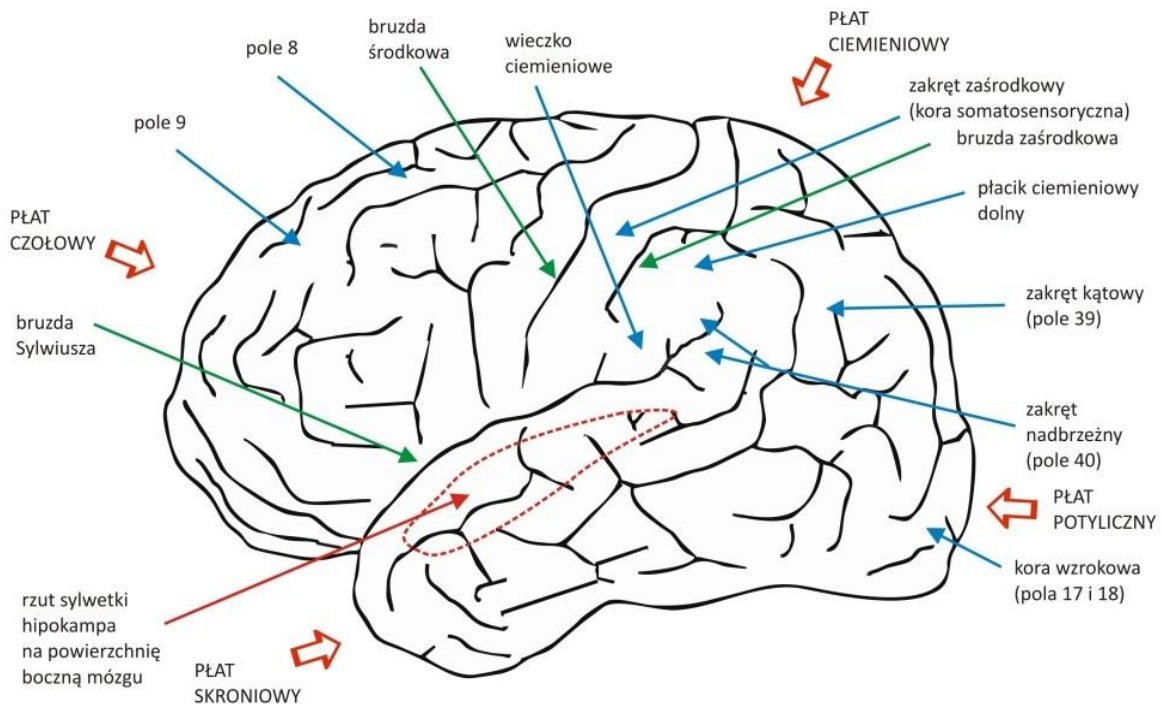
Natomiast hodowla we wzbogaconym środowisku polega na tym, że zwierzęta trzymane są po kilkanaście sztuk w dużych klatkach, w których codziennie zmienia się wyposażenie. Drabinki, piłki, kołowrotki, dobrze sprawdzają się elementy kanalizacyjne, różne rury, kolanka etc. Szczury są ciągle stymulowane nowymi bodźcami, codziennie muszą na nowo poznawać swoje środowisko.

Pomysł hodowania zwierząt we wzbogaconym środowisku to przysłowiowy strzał w dziesiątkę. Do dziś zresztą taka metoda jest często stosowana w badaniach nad pamięcią. Już w pierwszych doświadczeniach udało się zaobserwować, że szczury hodowane we wzbogaconym środowisku miały grubszą korę mózgową, bardziej rozrośnięte neurony, a także więcej komórek glejowych (o kilkanaście procent) w porównaniu do zwierząt rozwijających się w standardowych warunkach [6]. Ta ostatnia obserwacja mogła sugerować, że uczenie się stymuluje namnażanie się komórek glejowych w mózgu.

Odkrycie tego ostatniego faktu to właśnie zasługa pani Diamond, trudno więc się dziwić, że celem podjętych przez nią badań było sprawdzenie, czy przypadkiem mózg Einsteina nie charakteryzuje się zwiększoną liczbą komórek glejowych. W 1983 r. pani Diamond otrzymała przesyłkę, zawierającą cztery fragmenty kory mózgowej Einsteina. Na nakręconym w 2004 r. dla Channel 4 dokumentalnym filmie *"The Riddle of Einstein's Brain"* można zobaczyć panią Diamond z dumą prezentującą słoje po majonezie, w którym przysłane zostały kawałki mózgu.

Z otrzymanych fragmentów wykonano preparaty mikroskopowe i wybarwiono metodą Klüvera-Barrery. To dość prosta technika, pozwalająca na uwidocznienie osłonek mielinowych aksonów oraz kadłubów komórek. Jest to jednak metoda mało doskonała, rozróżnienie neuronów i poszczególnych typów komórek glejowych opiera się na wielkości i intensywności zabarwienia jąder, ale ocena tych cech jest dość subiektywna. Niestety, sposób spreparowania tkanki przez dr Harveya uniemożliwił zastosowanie bardziej finezyjnych metod, takich jak metoda Golgiego, która mogłaby pozwolić na obserwację morfologii całych komórek nerwowych, włącznie z ich drzewkami dendrytycznymi, czy immunocytochemii, która pozwoliłaby na jednoznacznie rozróżnienie typów komórek glejowych. Badane fragmenty pochodziły z pola 9 (płat czołowy) i pola 39 (płat ciemieniowy kory), po obu stronach mózgu (rys.1). Numery odnoszą się do podziału kory na 47 pól, zaproponowanego w 1909 r. przez Korbiniana Brodmanna. W tych obszarach zliczano stosunek liczby komórek glejowych do nerwowych, i następnie porównano uzyskane wyniki do tych uzyskanych

z mózgow kontrolnych. Za grupę kontrolną posłużyły mózgi 11 mężczyzn, w wieku od 47 do 80 lat, którzy zmarli z powodów innych niż neurologiczne.



Rys.1. Lewa półkula z zaznaczonym położeniem obszarów omawianych w tekście.

We wszystkich badanych obszarach stosunek glju do neuronów był wyższy w mózgu Einsteina niż w mózgach kontrolnych, ale tylko w polu 39 w lewej półkuli różnica była istotna statystycznie. Wynik zgodny z oczekiwaniami, a fakt, że właśnie w polu 39 różnice były najbardziej widoczne stanowił tutaj dodatkowy bonus, ze względu na funkcje tego obszaru. Pole to wchodzi w skład tak zwanej potyliczno-ciemieniowo-skroniowej kory kojarzeniowej. Obszar ten zaangażowany jest w integrację informacji pochodzących z różnych układów czuciowych, ma też związek ze świadomością, pamięcią, uwagą i wyobraźnią. A czego jak czego, ale wyobraźni Einsteinowi na pewno nie brakowało.

O tym, jaki może być związek glju z inteligencją będzie mowa w dalszych rozdziałach artykułu. Zanim jednak do tego przejdziemy, zwróćmy uwagę na zarzuty, jakie stawiano pracy pani Diamond i jej kolegów [7]. A zarzuty były poważne. Po pierwsze, w grupie kontrolnej byli ludzie znacząco młodszy od Einsteina, a wiadomo, że z wiekiem rośnie stosunek liczby komórek gljowych do neuronów, jako że glj nie traci zdolności proliferacyjnej. Nie podano też informacji o przyczynach śmierci, zaznaczając jedynie, że nie były one neurologiczne. Ale nieneurologiczne choroby też mogą wpływać na mózg. Na przykład zaburzenia w pracy układu krwionośnego mogą powodować przejściowe niedokrwienie mózgu i w konsekwencji śmierć komórek nerwowych przy jednoczesnym namnażaniu się różnych rodzajów glju. I wreszcie poważne zarzuty dotyczyły zastosowanej statystyki. Jednym z warunków stosowalności testu t-Studenta, a taki właśnie został zastosowany w omawianej pracy, jest to aby porównywane grupy miały równomierną wariancję. Tymczasem w grupie z Einsteinem, jako jedynym przypadkiem, żadnej wariancji oczywiście nie było.

2.3. Zagęszczenie neuronów

Autorami kolejnej pracy byli Britt Anderson, pracujący wówczas na Uniwersytecie w Birmingham (Alabama), oraz Thomas Harvey [8]. Anderson zajmuje się m. in. poszukiwaniem neurologicznego podłoża inteligencji. W tym przypadku porównywano zagęszczenie neuronów w polu 9 w mózgu Einsteina i w mózgach pięciu innych osób w wieku 63-79 lat. Stwierdzono, że kora

Einsteina w tym rejonie była cieńsza, ale zawierała gęściej upakowane neurony. Autorzy zastanawiają się nad możliwymi konsekwencjami tego faktu i zwracają uwagę, że przy większym zagęszczeniu komórek czas przekazywania informacji między nimi może być krótszy.

2.4. Przebieg bruzdy Sylwiusza i problem wieczka ciemieniowego

Autorami kolejnej publikacji są Sandra Witelson i Debra L. Kigar z McMaster University w Hamilton (Kanada), oraz Thomas Harvey [9]. Sandra Witelson zajmowała się między innymi specjalizacją funkcjonalną półkul mózgowych, a także zróżnicowaniem płciowym mózgu. Szeroką popularność przyniosła jej publikacja, w której stwierdziła, że kobiety mają większe zagęszczenie neuronów w tylnej części płata skroniowego, co może skutkować różnicami w procesach poznawczych i zachowaniu kobiet i mężczyzn [10].

W tym przypadku przedmiotem analizy był przebieg bruzdy Sylwiusza (bruzdy bocznej) w mózgu Einsteina. Ta największa z bruzd mózgu, oddzielająca od przodu i od góry płat skroniowy kory od pozostałych płatów kończy się lub rozwidla za bruzdą zaśrodkową. W efekcie między obydwoma bruzdami powstaje obszar zwany wieczkiem ciemieniowym. Tak to wyglądało w 35 mózgach kontrolnych.

Tymczasem w mózgu Einsteina gałąź wstępująca bruzdy Sylwiusza łączyła się z bruzdą zaśrodkową, w wyniku czego wieczko ciemieniowe nie powstawało. W konsekwencji zakręt nadbrzeżny nie był podzielony przez koniec bruzdy Sylwiusza. Autorzy sugerują, że większa zwartość tego obszaru może powodować lepszą integrację neuronów w funkcjonalną sieć. Zwróćmy uwagę, że podobnie jak wspomniane wcześniej pole 39 również zakręt nadbrzeżny (pole 40) należy do potyliczno-ciemieniowo-skroniowej kory kojarzeniowej.

Według Witelson i wsp. wieczko ciemieniowe było nieobecne po obu stronach mózgu. Autorzy zwracają też uwagę na to, że mózg Einsteina, w przeciwieństwie do mózgow kontrolnych, charakteryzował się bardzo symetryczną budową, zarówno pod względem wielkości, jak i przebiegu bruzd.

Mogłoby się wydawać, że obserwacje odnoszące się do makroskopowej budowy mózgu nie powinny budzić wątpliwości. A jednak wcale tak nie było. Na przykład Albert Galaburda [11], neurobiolog z Harvardu, twierdzi, że na załączonych w publikacji zdjęciach wieczko ciemieniowe po lewej stronie jest wyraźnie widoczne. W odpowiedzi Witelson napisała [12] że interpretacja Galaburdy wynika z pomylenia przez niego bruzdy zaśrodkowej z bruzdą zaśrodkową poprzeczną, trzeciorzędową bruzdą która często pojawia się w obrębie zakrętu zaśrodkowego.

Ostatnio do dyskusji włączył się Dean Falk [13], antropolog z Uniwersytetu Florydy w Tallahassee. Analizując zdjęcia mózgu Einsteina doszedł do wniosku, że Galaburda ma rację co do wieczka ciemieniowego. Przyznaje jednocześnie, że układ bruzd na granicy między płacami ma bardzo unikatowy charakter.

Podstawowym problemem w tej dyskusji jest to, że tak naprawdę przebieg bruzd i zakrętów w mózgu charakteryzuje się dużą zmiennością osobniczą, zwłaszcza, jeśli idzie o drobne szczegóły tego przebiegu. Stąd też pewne wyznaczenie granic obszaru w oparciu o naoczną obserwację jest bardzo problematyczne, zwłaszcza jeśli część pomiarów wykonywana była nie bezpośrednio na mózgu, ale na jego fotografiach. Do pewnego wyznaczenia granic obszarów w mózgu konieczne są badania mikroskopowe, pozwalająca na analizę rozmieszczenia, zagęszczenia i wielkości komórek. Czyli tego, co nazywamy cytoarchitektoniką. A takie badania nie zostały przeprowadzone.

2.5. Asymetria wielkości neuronów w hipokampie

Kolejne podejście do mózgu geniusza to praca Dahlii W. Zaidel z Uniwersytet Kalifornijskiego w Los Angeles - badaczki o uznanym dorobku w dziedzinie specjalizacji funkcjonalnej półkul i roli ciała modelowego. Właściwie nawet nie publikacja, tylko abstrakt konferencyjny [14]. Autorka wykorzystwała zabarwione metodą Nissla preparaty z hipokampa (część ewolucyjnie starej kory mózgowej, podwinętej pod brzeg półkul w płacach skroniowych). Porównywała wielkość neuronów w części hipokampa zwanej Rogiem Ammona i stwierdziła, że w lewym hipokampie neurony były

większe niż po prawej stronie. W mózgach kontrolnych (10 osób w wieku od 22 do 84 lat) nie stwierdzono takiej asymetrii.

2.6. Astrocyty międzywarstwowe

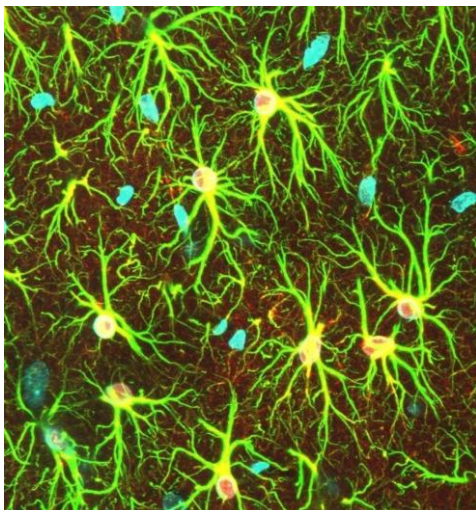
Kolejna publikacja na temat mózgu Einsteina to efekt współpracy dwóch zespołów [15]. Jorge A. Colombo i Herman D. Reisin z Centrum Edukacji Medycznej i Badań Klinicznych w Buenos Aires zasłużyli się badaniami na temat astrocytów międzywarstwowych. Są to specyficzne astrocyty, z kadłubami umieszczonymi przy powierzchni kory, i długimi, nierozgałęzionymi wypustkami sięgającymi w głąb, aż do warstwy 4. Ten rodzaj astrocytów charakterystyczny jest dla naczelnych, szczególnie silnie rozwinięte są w mózgu ludzkim. Współautorami pracy są Jose J. Miguel-Hidalgo i Grażyna Rajkowska z Centrum Medycznego Uniwersytetu Missisipi, autorzy licznych publikacji dotyczących roli komórek glijowych w rozwoju chorób psychicznych, takich jak depresja i schizofrenia. Miguel-Hidalgo i Rajkowska opracowali wcześniej metodę usuwania celloidyny z preparatów, dzięki czemu możliwe stało się przeprowadzenie barwień immunocytochemicznych na skrawkach z mózgu Einsteina. Zastosowano przeciwciała wykrywające obecność GFAP (kwaśne włóknkowe białko glijowe). Białko to występuje tylko w astrocytach, może więc być wykorzystywane jako marker tych komórek glijowych.

W pracy analizowano liczbę, rozmieszczenie i morfologię astrocytów międzywarstwowych w kilku rejonach kory mózgu Einsteina i dopasowanej wiekowo grupy kontrolnej. Analizowano fragmenty kory czołowej (granica pól 8 i 46), kory potylicznej (pole 17/18), oraz kory somatosensorycznej i dolnej kory ciemieniowej. Zaobserwowano dwie różnice. Po pierwsze - w niektórych miejscach rozmieszczenie wypustek było nierównomierne, obserwowano nawet powstawanie pęczków włókien. Po drugie - na zakończeniach wypustek często występowały charakterystyczne, bulwkowate zgrubienia. Obie te cechy można obserwować często w mózgach we wczesnych fazach choroby Alzheimerera - możliwe więc, że autorzy zaobserwowali początki tej choroby u geniusza.

3. Astrocyty

3.1. Historia

Opisane wyżej badania mózgu Einsteina nie doprowadziły do żadnych pewnych konkluzji. Niemniej jednak zwrócić uwagę na możliwe kierunki poszukiwań. Szczególnie pierwsza z publikacji, autorstwa Marion Diamond i jej współpracowników, stała się bardzo popularna. A to dlatego, że pojawiła się właśnie wówczas, gdy badania neurobiologów zaczynały przynosić coraz więcej odkryć sugerujących, że komórki glijowe, a zwłaszcza astrocyty, mogą w procesach przetwarzania informacji odgrywać znacznie większą rolę niż przypuszczano wcześniej. Pomińmy więc problem poprawności metodycznej pracy pani Diamond, i zastanówmy się nad tym, czy i w jaki sposób astrocyty mogą przyczyniać się do tego, co nazywamy inteligencją.



Rys. 2. Astrocyty w polu CA1 szczurzego hipokampa. Barwienie przeciwciałami sprzężonymi z odpowiednimi fluorochromami. Zielone zabarwienie - białko GFAP, czerwone - S100B. Obydwa białka są markerami astrocytów. Na niebiesko zabarwione są przy pomocy DAPI wszystkie jądra komórkowe. Zdjęcie wykonano przy pomocy mikroskopu konfokalnego Zeiss LSM Meta w Zakładzie Cytologii i Histologii Instytutu Zoologii UJ.

Astrocyty stanowią najliczniejszą populację komórek glejowych, stanowią ich około 80%. W mózgu ludzkim jest ich więcej niż komórek nerwowych. Choć nie aż 10-krotnie więcej, jak można przeczytać w niektórych tekstach popularnonaukowych - dokładna analiza wskazuje, że ich liczba najwyżej dwukrotnie przewyższa liczbę neuronów [16]. Oprócz nich mamy jeszcze oligodendrocyty, odpowiedzialne za tworzenie osłonek mielinowych, polidendrocyty, które mogą stawać się prekursorami komórek innych typów, oraz mikroglej - rezydujące w mózgu komórki układu odpornościowego.

Astrocyty zostały odkryte w połowie XIX w. W 1851 r. Heinrich Müller opisał duże komórki, przechodzące przez całą grubość siatkówki. Komórki te nazywane są obecnie, na cześć odkrywcy, glejem Müllera, i uważa się je za rodzaj astrocytów. Typowe astrocyty o gwiaździstej budowie zaobserwował w 10 lat później Otto Deiters [17].

W 1893 r. Mihály von Lenhossek zaproponował nazwę astrocyt dla podkreślenia gwiaździstego kształtu tych komórek. Rzeczywiście, większość astrocytów ma długie, porozgałęziane wypustki (rys. 2), choć istnieją też specjalne kategorie tych komórek o wydłużonym kształcie, jak choćby wspomniane wcześniej astrocyty międzywarstwowe, glej Müllera czy występujący tylko w mózdzku glej Bergmanna.

Pod koniec XIX w sławny włoski anatom Camillo Golgi, laureat Nagrody Nobla z 1906 roku, zaobserwował, że wypustki astrocytów kontaktują się z naczyniami krwionośnymi i wysunął hipotezę, że komórki te odpowiedzialne są za dostarczanie neuronom substancji odżywczych. Zgodnie z tą hipotezą astrocyty miały pełnić usługowe funkcje w stosunku do neuronów.

Alternatywną hipotezę przedstawił w tym samym czasie Carl Ludwig Schleich. Według niej neurony i komórki glejowe miały być równorzędnymi partnerami w mózgu, a zmiany objętości komórek glejowych mogły regulować przepływ informacji między neuronami [17]. Prorocza hipoteza, ale dopiero w ostatnich kilkunastu latach znalazła ona swoje potwierdzenie.

3.2. Astrocyty jako komórki pomocnicze

Aż do lat 90-tych ubiegłego wieku panowało przekonanie, że podstawowe funkcje astrocytów mają związek z różnorodnymi formami wspomagania neuronów. Po pierwsze, na co trafnie zwrócił uwagę Camillo Golgi, wypustki astrocytów otaczają naczynia krwionośne. Astrocyty pobierają z krwi glukozę, przekształcają ją w mleczan, i w tej postaci dostarczają komórkom nerwowym [18]. Mleczan może być wykorzystany jako źródło energii (po włączeniu w cykl kwasów trójkarboksylowych), może być też prekursorem do syntezy glutamianu, podstawowego neuroprzekaźnika wykorzystywanego w komunikacji synaptycznej między komórkami nerwowymi.

Z glutamianem związana jest też kolejna funkcja astrocytów. Ten powszechnie wykorzystywany przez neurony aminokwas może być przyczyną poważnych zagrożeń. Nadmiar glutamianu może bowiem powodować zbyt silne pobudzenie komórki, a konsekwencją tego może być uruchomienie procesów prowadzących do jej śmierci. Jest to tak zwana ekscytotoksyczność, czyli śmierć z nadpobudzenia. Astrocyty pomagają rozwiązać ten problem. Dzięki odpowiednim białkom transportowym w błonie astrocyty mogą wychwytywać glutamian ze środowiska międzykomórkowego. W cytoplazmie tych komórek jest on następnie przekształcany na glutaminę. Wytworzona przez astrocyty glutamina może być przekazywana komórkom nerwowym i ponownie przekształcana w glutamian, który na nowo może być wykorzystywany do komunikacji międzykomórkowej [19].

Kolejna ważna funkcja astrocytów została odkryta przez Richarda Orkanda i jego kolegów ze Szkoły Medycznej Uniwersytetu Harvarda w 1966 roku [20]. Elektryczne przekaźnictwo informacji w systemie nerwowym opiera się zmianach potencjałów błonowych na dendrytach, kadłubie i aksonach komórek nerwowych. Zmiany te wynikają z przepływu jonów przez kanały jonowe w błonach, przede wszystkim jonów sodowych, potasowych i chlorkowych. Gdy kanały jonowe się otwierają (co może nastąpić na przykład po przyłączeniu cząsteczki neuroprzekaźnika do receptora błonowego) to specyficzne dla danego kanału jony przepływają z środowiska pozakomórkowego do wnętrza komórki, albo odwrotnie. Kierunek przepływu jonów zależy od dwóch czynników. Od

gradientu elektrycznego - elektroujemne wewnątrz komórki przyciąga dodatnie kationy sodowe, wapniowe czy potasowe, i od gradientu stężeń - jony przepływają z środowiska o wyższym stężeniu do środowiska o stężeniu niższym. Stężenie jonów potasowych wewnątrz komórki jest wyższe niż poza nią, prąd potasowy jest więc zazwyczaj prądem odkomórkowym. A właściwie prądy potasowe, bo jest ich kilka rodzajów. Prądy potasowe mogą bowiem przepływać przez kanały bezbramkowe, kanały zależne od receptorów i kanały zależne od potencjału. Niezależnie jednak od rodzaju prądu różnica stężeń po obu stronach błony komórkowej jest warunkiem koniecznym aby przepływ jonów zaistniał. Jednak jeśli jony potasowe będą wypływać z komórki to prędzej lub później dojdzie do wyrównania stężeń i prąd zaniknie. I tu właśnie jest rola dla astrocytów. Wychwytyują one jony potasowe z tych miejsc, gdzie ich stężenie wzrasta (czyli tam gdzie jest wysoki poziom aktywności neuronalnej) i transportują w rejony o niskim stężeniu tych jonów. Nazywa się to przestrzennym buforowaniem jonów potasowych [21].

Opisane wyżej zjawiska pokazują, jak ważne dla funkcjonowania neuronów są astrocyty. Marian Diamond zresztą właśnie z tą pomocniczą funkcją astrocytów wiązała swoje obserwacje - intensywnie pracujący mózg powinien mieć większe wymagania metaboliczne, a zwiększona liczba astrocytów miałaby te wymagania zaspokajać. Wkrótce jednak okazało się, że ta pomocnicza rola to tylko niewielka część tego, za co astrocyty w mózgu mogą być odpowiedzialne.

3.3. Fale wapniowe

Pierwsze informacje zmieniające wyobrażenia na temat funkcjonowania astrocytów zaczęły się pojawiać w latach 80-tych. W 1984 r. grupy Helmuta Kettenmanna (Uniwersytet w Heidelbergu) i Harolda Kimelberga (Kolegium Medyczne w Albany w stanie Nowy Jork) wykryły, że podanie glutaminianu do hodowli astrocytów powoduje depolaryzację ich błon komórkowych [22,23]. Obaliło to panujące przez dziesięciolecia przekonanie, że astrocyty to komórki niebudliwie. Przeciwnie, mogą tak samo jak neurony reagować zmianami potencjału błonowego i to na takie same chemiczne przekaźniki. Jak się okazało później, astrocyty, podobnie jak neurony, mają receptory dla glutaminianu (receptory glutamatergiczne) [24].

Najbardziej przełomowe odkrycie miało miejsce w kilka lat później w na Uniwersytecie Yale. Ann Cornell-Bell, Steven Finkbeiner, Mark Cooper i szef grupy, Steven J. Smith odkryli niezwykle zjawisko, nazwane falami wapniowymi [25].

Doświadczenia prowadzone były na astrocytach w hodowli komórkowej. Badacze wykazali, że w odpowiedzi na glutaminian astrocyty reagują podniesieniem stężenia jonów wapniowych w cytoplazmie. Normalnie, tak w astrocytach jak i w komórkach nerwowych, stężenie tych jonów w cytoplazmie jest niskie. Przyłączenie cząsteczki neuroprzekaźnika do receptora błonowego może uruchamiać procesy prowadzące do wzrostu stężenia Ca^{2+} . Albo dostają się one do wnętrza komórki z zewnątrz, przez odpowiednie kanały jonowe, albo też uwalniane są z wewnątrzkomórkowych zbiorników, takich jak siateczka śródplazmatyczna (rys. 3). Jony wapniowe uruchamiają cały szereg procesów wewnątrzkomórkowych, wpływają na cytoszkielet, aktywują wiele enzymów. W zakończeniach aksonów komórek nerwowych jony wapniowe inicjują proces wydzielania neuroprzekaźnika. Pod ich wpływem pęcherzyki z neuroprzekaźnikiem przyłączają się do błony presynaptycznej i uwalniają swoją zawartość do szczeliny synaptycznej.

Reakcja astrocytów na glutaminian była różnaita. Jedne komórki reagowały oscylacyjnymi zmianami stężenia jonów wapniowych, w innych obserwowano stały, utrzymujący się przez pewien czas podwyższony poziom stężenia tych jonów. Ale co najważniejsze, reakcja zapoczątkowana w jednej komórce przenosiła się na sąsiednie komórki w hodowli. Zjawisko to nazwano falą wapniową, i zaczęto spekulować, że astrocyty tworzą sieć komplementarną do sieci nerwowej, w której informacja przekazywana jest od komórki do komórki właśnie za pośrednictwem takich fal.

Opisane doświadczenia sugerowały, że astrocyty mogą reagować na wydzielany w synapsach glutaminian. Kolejny eksperyment przeprowadzony w laboratorium Smitha potwierdził taką możliwość [26]. W tym przypadku użyto nie rozproszonych hodowli komórek, ale wyciętych z mózgu skrawków hipokampa. Takie organotypowe hodowle mają tę przewagę nad hodowlami rozproszonych komórek, że zawierają różnorodne rodzaje komórek, i że zachowane są między nimi

takie relacje, jakie występują w normalnej tkance. Hipokamp jest szczególnie dogodny do takich badań. W tym ośrodku większość połączeń między jego poszczególnymi częściami (zakrętem zębatym, polem CA3, polem CA1, podkłądką i korą śródwęczową) biegnie okrężnie w stosunku do długiej osi tej struktury, można więc pokroić hipokampa na plasterki zachowując względnie nienaruszony system połączeń.

W opisanym eksperymencie wprowadzono elektrodę do zakrętu zębatego, i przy jej pomocy pobudzano znajdujące się tam komórki nerwowe. Aksony tych komórek biegną do pola CA3 i tworzą połączenia synaptyczne ze znajdującymi się tam neuronami. Tam właśnie obserwowano zmiany stężenia jonów wapniowych w komórkach. Zarówno w neuronach, jak i w astrocytach stwierdzono wzrost poziomu Ca^{2+} , w neuronach ten wzrost utrzymywał się na stałym poziomie, natomiast w astrocytach miał charakter oscylacyjny lub nieregularny. Udowodniono w ten sposób, w warunkach zbliżonych do naturalnych, że wydzielanie neuroprzekaźnika przez jeden neuron powoduje nie tylko reakcję innego neuronu, ale również reakcję sąsiadujących z nim komórek glejowych.

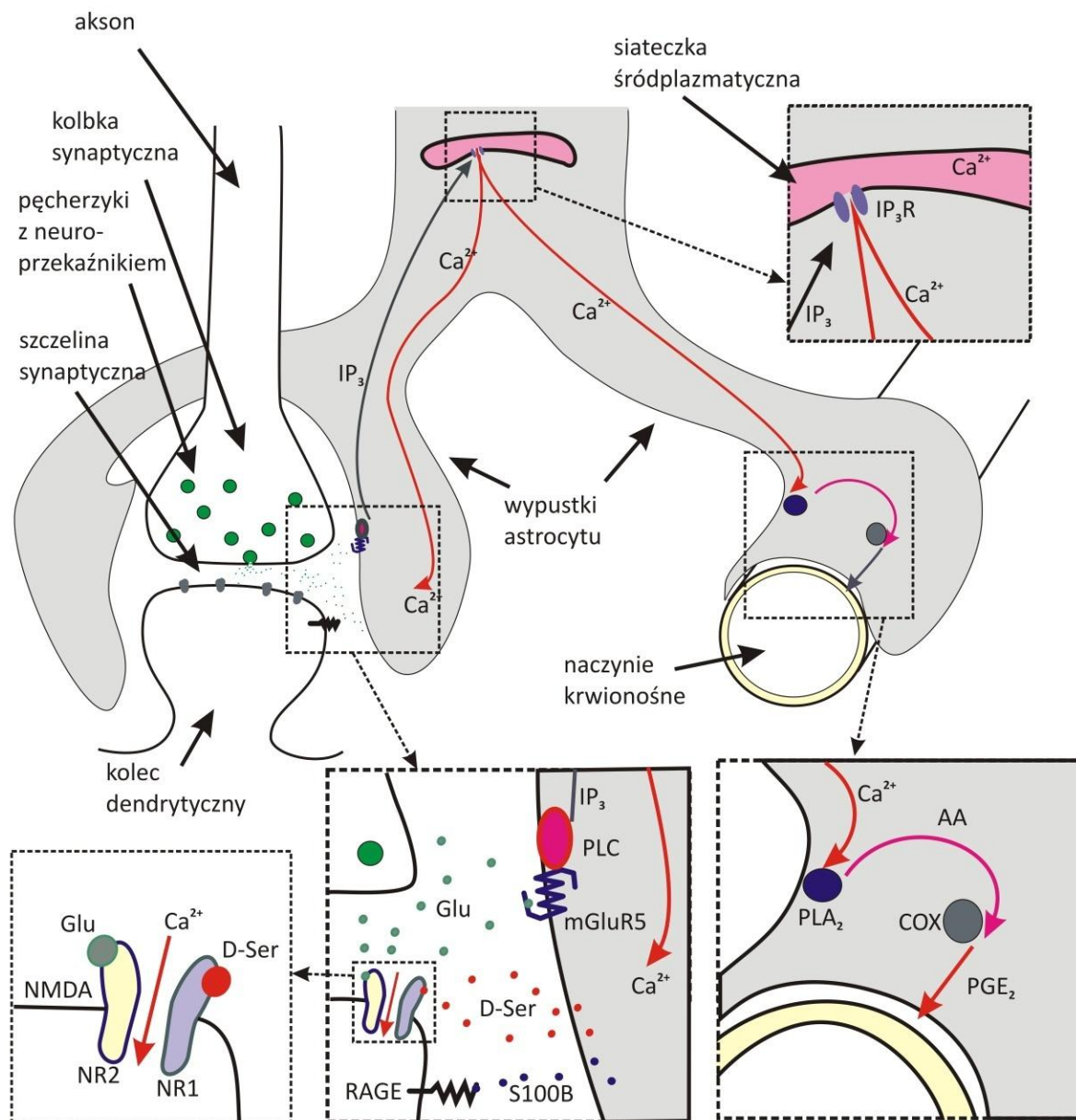
Lata 90-te to okres gwałtownego wzrostu zainteresowania astrocytami. Okazało się, że te komórki glejowe posiadają receptory dla praktycznie wszystkich neuroprzekaźników wydzielanych przez neurony [24]. Astrocyty reagują na neuroprzekaźniki wzrostem stężenia jonów wapniowych, przy czym reakcja ta może być różna w zależności od receptora, stopnia aktywności neuronalnej i wielu innych czynników [27]. Co więcej, okazało się że około 60% synaps jest otoczonych wypustkami astrocytów [28], a odległość między błoną astrocytu i neuronu może być nawet mniejsza, niż szerokość szczeliny synaptycznej. Te obserwacje doprowadziły do stworzenia koncepcji synapsy trójdzielnej (trójskładnikowej, rys. 3). W tej koncepcji do klasycznej synapsy, czyli elementu pre - i postsynaptycznego doszedł trzeci składnik - zakończenie wypustki astrocytu. Taka synapsa to nie tylko miejsce kontaktu między dwoma neuronami, ale także miejsce, w którym informacja z sieci neuronalnej przekazywana jest do astrocytów [29]. A także od astrocytów do neuronów, bo i astrocyty wydzielają substancje, wpływające na transmisję synaptyczną (gliotransmitery). O niektórych gliotransmiterach będzie mowa w dalszej części artykułu. Trójdzielna synapsa to w istocie miejsce swoistego dialogu między neuronami i astrocytami.

4. Astrocyty i sprzężenie nerwowo-naczyniowe

Nie ma tu miejsca na omówienie nawet w zarysie wszystkich osiągnięć gwałtownie rozwijających się badań nad komórkami glejowymi. Nie jest to zresztą celem artykułu, to nad czym musimy się skupić to znalezienie odpowiedzi na pytanie, czy astrocyty mogą mieć jakikolwiek związek z inteligencją.

Jedna z możliwości wiąże się z dostarczaniem neuronom substancji odżywczych. Nie jest to jednak proces stały ale zmienia się w zależności od lokalnego zapotrzebowania neuronów. W tych rejonach, gdzie neurony w danym momencie intensywniej pracują zwiększa się przepływ krwi w naczyniach krwionośnych. Zjawisko to nazywamy sprzężeniem nerwowo-naczyniowym (hiperemią). A właśnie astrocyty w tym sprzężeniu odgrywają kluczową rolę [30]. Zwiększona aktywność neuronalna to większe wydzielanie neuroprzekaźników w synapsie. Działają one także na astrocytarne receptory błonowe, co powoduje wzrost stężenia jonów wapniowych. Jony te uaktywniają szereg enzymów, między innymi takich, które odpowiedzialne są za wytwarzanie prostaglandyn. Te z kolei wpływają na mięśniówkę naczyń krwionośnych. Dzięki temu aktywniej pracujące ośrodki w mózgu otrzymują odpowiednio zwiększony dopływ potrzebnych substancji z krwi. Można spekulować, że dla osób intensywnie korzystających ze swoich mózgów odpowiednio sprawne sprzężenie nerwowo-naczyniowe jest bardzo istotnym czynnikiem.

Dodatkowa korzyść wynika z tego także dla neurobiologów. Wprowadzenie do badań nowoczesnych metod obrazowania, takich jak pozytronowa tomografia komputerowa (PET - positron emission tomography) czy funkcjonalne obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego (fMRI - functional magnetic resonance imaging) przyczyniło się do znaczącego postępu w naukach o mózgu. Podstawą tych metod jest wykrywanie lokalnych zmian w dynamice przepływu krwi w tkance nerwowej. A w regulacji tych zmian uczestniczą właśnie astrocyty.



Rys. 3. Synapsa trójdzielna i sprzężenie nerwowo-naczyniowe. Na schemacie zaznaczono tylko najważniejsze, omówione w tekście, interakcje między astrocytami, neuronami i naczyniami krwionośnymi. Wydzielany w synapsie glutaminian (Glu) może przyłączać się do receptorów glutamatergicznych mGluR5. Receptory te są sprzężone z fosfolipazą C (PLC), która rozkłada fosfolipidy błonowe uwalniając z nich trójfosforan inozytolu (IP₃). Ten wewnątrzkomórkowy przekaźnik przyłącza się do swoich receptorów (IP₃R) w siateczce śródplazmatycznej, co prowadzi do uwolnienia z niej jonów wapniowych (Ca²⁺). Jony wapniowe mogą uaktywniać fosfolipazę A₂ (PLA₂), która uwalnia kwas arachidonowy (AA) z błon. Kwas ten może być następnie przekształcany przez cyklooksygenazy (COX) na prostaglandynę E₂ (PGE₂), która działa rozszerzająco na naczynia krwionośne. Jony wapniowe mogą też przyczyniać się do wydzielania białka S100B (przyłączającego się do receptorów RAGE), oraz d-seryny (D-Ser), przyłączającej się do podjednostki NR1 w receptorach NMDA.

5. Astrocyty i przetwarzanie informacji

5.1. Komórkowe i molekularne podstawy pamięci

Nie da się zrozumieć ewentualnego wpływu astrocytów na zdolności intelektualne człowieka bez prowadzenia badań eksperymentalnych na zwierzętach. Z tym, że nie mamy metody mierzenia IQ u myszy czy szczurów, a tym bardziej ich kreatywności czy genialności. Mamy za to od lat dobrze opracowane metody testowania uczenia się i pamięci u zwierząt. A choć pamięć i inteligencja to zdecydowanie nie jest to samo, o czym świadczą opisane dalej przypadki sawantów, to jednak ocena szybkości uczenia się i trwałości pamięci jest jakąś miarą sprawności umysłowej.

Już pod koniec XIX wieku pojawiły się pierwsze teorie wiążące pamięć z plastycznością sieci nerwowej [31]. Hiszpański lekarz i anatom, Santiago Ramon y Cajal (który w 1906 otrzymał razem z Golgim Nagrodę Nobla), wysunął hipotezę wiążącą pamięć z tworzeniem nowych połączeń między neuronami, wywołanym przez proces uczenia się. W tym samym czasie włoski psychiatra, Eugenio Tanzi zasugerował, że uczenie się polega na zmianach efektywności istniejących połączeń. W pierwszym przypadku możemy mówić o plastyczności strukturalnej, w drugim o funkcjonalnej. Obydwaj uczeni mieli rację, ale na potwierdzenie ich hipotez trzeba było czekać kilkadziesiąt lat.

Hipoteza plastyczności strukturalnej została potwierdzona przy pomocy zwierząt hodowanych przez kilka tygodni we wzbogaconym środowisku. Jednym ze efektów takiej hodowli było zwiększenie liczby połączeń synaptycznych między neuronami [32], co można było zaobserwować przy pomocy mikroskopu elektronowego. Jako przykład plastyczności funkcjonalnej może służyć odkryte na początku lat 70-tych zjawisko zwane długotrwałym wzmocnieniem synaptycznym (LTP - long-term potentiation). Eksperymenty, które na Uniwersytecie w Oslo przeprowadzali Terje Lomo i Tim Bliss [33] polegały na elektrycznej stymulacji jednego ze szlaków neuronalnych w hipokampie (tzw. drogi perforującej) i rejestracji wywołanych w ten sposób potencjałów postsynaptycznych w zakręcie zębatym. Najpierw zastosowano stymulację impulsami o niskiej częstotliwości, potem zastosowano tzw. bodziec tężcowy (krótką serię impulsów o częstotliwości 100-200 Hz) i następnie ponownie powrócono do stymulacji bodźcami o niskiej częstotliwości. Okazało się, że bodziec tężcowy spowodował jakieś zmiany w neuronach, tak że w odpowiedzi na bodźce o niskiej częstotliwości komórki reagowały znacznie silniej, niż w pierwszej fazie doświadczenia. Takie wzmocnienie mogło utrzymywać się przez godziny, dni, a nawet tygodnie. W następnych latach okazało się, że wzmocnienie synaptyczne może być wywołane także w innych częściach mózgu, i że oprócz wzmocnienia można także obserwować osłabienie, czyli depresję synaptyczną.

Neurobiolodzy są zgodni, że takie strukturalne i funkcjonalne zmiany są podstawą uczenia się. Żeby powiązać to z interesującym nas problemem trzeba wykazać, że astrocyty w tych procesach plastycznych odgrywają istotną rolę.

5.2. Białko S100B i pamięć

Jednym ze sposobów, w jaki astrocyty mogą wpływać na plastyczność sieci neuronalnej jest wydzielanie przez nie różnych substancji działających modulująco na komórki nerwowe (gliotransmiterów). Astrocyty mogą wydzielać takie same substancje jak neurony, na przykład glutaminian czy ATP, jak i substancje które wydają się specyficzne dla astrocytów, takie jak białko S100B lub d-seryna.

Białko S100B zostało wykryte w połowie lat 60-tych [34]. Początkowo wydawało się, że jest ono specyficzne dla neuronów, szybko okazało się jednak, że białko to występuje przede wszystkim w astrocytach. Jednym z pierwszych badaczy S100B był Holger Hyden z Göteborga, pionier badań nad biochemicznym podłożem pamięci. Hyden wraz ze współpracownikami wykazał, że uczenie się powoduje wzrost syntezy tego białka w mózgu, natomiast dokomorowa iniekcja przeciwciał przeciwko białku S100B powoduje amnezję, czyli utratę pamięci [35].

Może się wydawać zaskakujące, ale mimo iż białko S100B znane jest od kilkadziesiąt lat, to nadal nasza wiedza na jego temat jest zdecydowanie niewystarczająca. Wynika to z różnorodności funkcji tego białka. Wiemy, że S100B należy do białek wiążących wapń, że może regulować

organizację cytoszkieletu komórkowego, że może być wydzielane na zewnątrz i może działać jako czynnik wzrostowy przynajmniej dla niektórych typów neuronów [36]. Wydaje się, że efekty działania S100B zależą od dawki. Nadmiar S100B może być szkodliwy dla tkanki nerwowej. Podejrzuje się, że dystroficzne neuryty, charakterystyczne dla choroby Alzheimera są właśnie efektem nadmiernego wydzielania S100B przez astrocyty [37]. Być może wysoki poziom S100B ma związek z niskim poziomem inteligencji obserwowanym u ludzi z zespołem Downa. U takich pacjentów obserwuje się podwyższony poziom S100B w surowicy [38]. Fakt ten nie jest zaskakujący, przyczyną zespołu Downa jest trisomia chromosomu 21 (czyli obecność dodatkowej kopii chromosomu w komórkach), a gen dla S100B właśnie na tym chromosomie jest zlokalizowany.

O roli S100B w różnych stanach patologicznych wiemy stosunkowo dużo. To jednak, co dla nas jest najbardziej interesujące, to znalezienie odpowiedzi na pytanie, czy w całości normalnych warunkach S100B jest wydzielane przez astrocyty i czy bierze udział w regulacji przepływu informacji w sieci nerwowej. Wydaje się, że tak. Najpierw w doświadczeniach na hodowlach komórkowych wykazano, że wydzielanie tego białka może być wywołane przez pobudzenie receptorów glutamatergicznych lub purynergicznymi przez odpowiednie neuroprzekaźniki (odpowiednio glutaminian i adenozyne) [39]. O tym, że również w normalnym mózgu może działać podobny mechanizm świadczą niedawno opublikowane wyniki badań grupy neurobiologów japońskich [40]. Badali oni tak zwane fale gamma w polu CA1 hipokampa myszy. Są to oscylacje o częstotliwości 30-100 Hz, związane z procesami poznawczymi, pamięcią, a u człowieka nawet ze świadomością. Można je eksperymentalnie wywołać przez podanie kwasu kainowego (związku pobudzającego receptory glutamatergiczne). Badacze porównywali wielkość fal gamma u myszy normalnych, myszy które miały znokautowany gen dla białka S100B lub takich które miały znokautowany gen dla białka RAGE (błonowy receptor dla S100B). U znokautowanych myszy fale gamma wywołane przez kwas kainowy były słabsze niż u myszy kontrolnych. Podobnie działały iniekcje przeciwciał blokujących receptory RAGE u normalnych myszy. Natomiast podanie S100B myszom ze znokautowanym genem dla tego białka przywracało normalny poziom fal gamma. Obserwacje te wskazują wyraźnie na to, że znane od dawna, aczkolwiek nieco zaniedbywane białko, jest gliotransmiterem wpływającym na przetwarzanie informacji w sieci nerwowej.

5.3. D-seryna i pamięć

Jednym z potencjalnych gliotransmiterów produkowanych przez astrocyty jest d-seryna. Rzecz dość niezwykła, bo jest to aminokwas prawoskrętny. Jak wiadomo, aminokwasy wchodzące w skład białek czy wykorzystywane w komunikacji międzykomórkowej to aminokwasy lewoskrętne. Z niewyjaśnionych jeszcze przyczyn ewolucja życia na Ziemi właśnie lewoskrętne aminokwasy wybrała jako materiał do tworzenia organizmów żywych. Tymczasem właśnie astrocyty mają enzym, racemazę serynową, która przekształca normalną l-serynę w jej prawoskrętny odpowiednik [41].

D-seryna wydaje się mieć istotny związek z jednym z rodzajów LTP. Plastyczność synaptyczna w różnych typach synaps i różnych częściach mózgu opiera się na rozmaitych mechanizmach. Jeden z najlepiej poznanych ma związek z glutamatergicznymi receptorami NMDA.

Żeby zrozumieć rolę d-seryny trzeba cofnąć się w czasie, do połowy ubiegłego stulecia. Kanadyjski badacz, Donald Hebb [42], zaproponował wówczas teorię wyjaśniającą mechanizm powstawania odruchów warunkowych, czyli procesu będącego podstawą uczenia się. Kluczową rolę w tej teorii odgrywały synapsy, które zwiększały swoją efektywność wówczas, gdy dochodziło do koincydencji aktywności dwóch szlaków neuronalnych. Takie synapsy nazwano później synapsami Hebba.

Teoria Hebba bardzo łatwo dała się zastosować do teorii sztucznych, uczących się sieci neuronalnych, ostatecznie jest to teoria matematyczna i można do niej wprowadzić wszystko to, co jest potrzebne. Natomiast dla biologów problemem było wyjaśnienie, jaki mechanizm w synapsie mógłby być detektorem jednoczesności. Trzeba było czekać aż do lat 80-tych, kiedy to Graham L. Collingridge z Uniwersytetu Kolumbii Brytyjskiej w Vancouver wraz ze współpracownikami odkrył receptory NMDA [43]. Te receptory mają unikatowe właściwości. Są to receptory jonotropowe, czyli takie, które zawierają kanał jonowy. We wszystkich wcześniej poznanych receptorach jonotropowych

wystarcza przyłączenie się odpowiedniego liganda (w tym przypadku glutaminianu) aby kanał się otworzył i odpowiednie jony przepływały z środowiska pozakomórkowego do komórki lub odwrotnie, w zależności od rodzaju kanału. Tymczasem w przypadku receptorów NMDA samo przyłączenie glutaminianu nie wystarczało, kanał pozostawał zablokowany przez jon magnezu. Aby receptor zaczął działać musiały jednocześnie zajść dwa zjawiska: przyłączenie glutaminianu do receptora oraz depolaryzacja błony, w której receptor się znajduje. Ta depolaryzacja mogła być na przykład wynikiem aktywności innych synaps, pobudzanych przez inne szlaki nerwowe. Receptor NMDA spełniał więc wymagania teorii Hebba - mógł funkcjonować jako detektor jednoczesności.

Ze zrozumiałych względów receptor, który mógł odgrywać tak istotną rolę w plastyczności synaptycznej, stał się przedmiotem intensywnych badań. Okazało się przy tej okazji, że mechanizm jego działania jest jeszcze bardziej skomplikowany, niż początkowo sądzono. Jak wszystkie receptory jonotropowe NMDA zbudowany jest z kilku białek, tworzących wspólnie kanał jonowy. Podjednostki NR2 to białka, do których może przyłączyć się cząsteczka glutaminianu. Ale receptor NMDA ma jeszcze podjednostkę NR1, a w niej tak zwane miejsce glicynowe, do którego powinna przyłączyć się cząsteczka d-seryny, aby cały układ mógł funkcjonować. A d-seryna jest produkowana właśnie przez astrocyty. Czy astrocyty trzymają klucz do receptorów NMDA? - pytał po odkryciu miejsca glicynowego Stuart Cull-Candy [44]. Badania prowadzone w ostatnich latach zdają się wyraźnie sugerować odpowiedź: tak.

Eleganckich dowodów dostarczyły ostatnio wyniki badań zespołu badaczy z uniwersytetów w Londynie i Bordeaux [45]. Wykazali oni, że zablokowanie jonów Ca^{2+} w pojedynczym astrocycie uniemożliwia powstanie LTP w synapsach otoczonych przez jego wypustki. Efekt ten można było cofnąć przez podanie d-seryny. Te obserwacje sugerują następujący scenariusz - wydzielony do szczeliny synaptycznej neuroprzekaznik działa zarówno na receptory błonowe w neuronach, jak i astrocytach. Efektem jest podniesienie poziomu Ca^{2+} w cytoplazmie astrocytów i zależne od tych jonów wydzielanie d-seryny. Ta przyłącza się do miejsca glicynowego w neuronalnych receptorach NMDA, co umożliwia ich działanie. Jony wapniowe, wpływające do wnętrza komórki nerwowej przez kanał w receptorze NMDA indukują odpowiednie zmiany plastyczne. Ma to związek z aktywacją różnych enzymów, ze zmianami w cytoszkieletcie, i ze zmianami w ekspresji genów w komórce nerwowej. Z naszego punktu widzenia istotne jest to, że właśnie astrocytarna d-seryna wydaje się być czynnikiem koniecznym, aby te procesy w ogóle się rozpoczęły.

5.4. Astrocyty i synaptogeneza

Badania w których wykorzystano hodowlę zwierząt we wzbogaconym środowisku potwierdziły, że podczas uczenia się zwiększa się liczba połączeń synaptycznych. Kolejny krok w badaniach nad taką synaptogenezą to wyjaśnienie molekularnych i komórkowych mechanizmów, odpowiedzialnych za powstawanie nowych synaps. W 1997 r. Frank W. Pfrieger i Barbara Barres (Uniwersytet Stanforda) wykazali, że obecność astrocytów w hodowli jest konieczna, aby komórki nerwowe mogły tworzyć nowe synapsy [46]. W kilka lat później, po przeniesieniu się do własnej pracowni na Uniwersytecie w Strasburgu Frank Pfrieger wraz z współpracownikami [47] wykazał, że jedną z substancji wydzielanych przez astrocyty i wykorzystywaną przez neurony przy budowie synaps jest cholesterol. Trzeba tu zaznaczyć, że mimo złej prasy cholesterol jest absolutnie niezbędny do życia. Jest między innymi prekursorem do syntezy witaminy D i hormonów sterydowych, a także ważnym składnikiem tak zwanych raftów (albo tratw) lipidowych. Są to bogate w cholesterol fragmenty błon komórkowych, odgrywające ważną rolę w przekazywaniu sygnałów ze środowiska zewnątrzkomórkowego do wnętrza komórki. Bez cholesterolu synapsy ulegają stopniowej degeneracji [48]. Wydaje się, że dojrzałe neurony nie są zdolne do samodzielnej syntezy cholesterolu, są więc całkowicie zależne od dostaw tego steroidu z astrocytów [49].

Cholesterol nie jest jedyną substancją wpływającą na synaptogenezę. Badania ostatnich lat wykazały, że astrocyty wydzielają cały szereg czynników, głównie białkowych, mających różnorodny wpływ na powstawanie, dojrzewanie czy zmiany właściwości synaps, a nawet na ich eliminację, bo i taki rodzaj zmian plastycznych jest obserwowany w mózgu [50,51].

5.5. Astrocyty i neurogeneza

Przez dziesiątki lat panowało przekonanie, że w dojrzałych mózgach ssaków nie powstają nowe komórki nerwowe. Proces neurogenezy miał być ograniczony tylko do wczesnych etapów życia płodowego. W 1998 roku ukazała się publikacja autorstwa grupy badaczy z kalifornijskiego Instytutu Salka, która stała się jedną z największych sensacji naukowych ostatnich lat [52]. W eksperymencie wykorzystano pięciu pacjentów z zaawansowanym rakiem krtani. Chorzy otrzymywali zastrzyki z bromodeoksyurydyną (BrdU). Związek ten wbudowuje się do DNA dzielących się komórek, a jego obecność można wykryć przy pomocy odpowiedniego barwienia immunocytochemicznego. W tym przypadku iniekcje BrdU miały na celu badanie dynamiki rozwoju komórek nowotworowych.

Po śmierci pacjentów ich mózgi zostały wykorzystane do badań. Przeprowadzono podwójne barwienie immunocytochemiczne, na BrdU i na NeuN. Ta druga substancja to białko występujące tylko w komórkach nerwowych. Okazało się, że w hipokampie zmarłych znajdowały się podwójnie zabarwione komórki, mające jednocześnie BrdU i NeuN. Czyli były to nowopowstałe komórki nerwowe! Musiały pojawić się w ostatnim okresie życia pacjentów, wtedy kiedy dostawali zastrzyki z BrdU.

Neurogeneza w dojrzałych mózgach stała się w ostatniej dekadzie jednym z najintensywniej badanych zagadnień neurobiologicznych. Także ze względów praktycznych. Przy udarach mózgu czy przy chorobach neurodegeneracyjnych, takich jak choroba Parkinsona czy Alzheimerera umierają komórki nerwowe. Odkrycie, że w dojrzałym mózgu mogą powstawać nowe neurony i że mogą się one wbudowywać w istniejącą sieć nerwową stworzyło nadzieję na zupełnie nowe rodzaje terapii. Ta neurogeneza ma też związek z uczeniem się. Jednym z dwóch rejonów, gdzie nowe komórki nerwowe powstają z dużą intensywnością, jest zakręt zębaty hipokampa. A jest to ośrodek odgrywający kluczową rolę w procesach pamięciowych. Wykazano, że indukcja LTP wzmacnia wytwarzanie nowych neuronów w hipokampie [53], natomiast farmakologiczne zablokowanie neurogenezy powoduje pogorszenie pamięci u doświadczalnych szczurów [54].

Związek astrocytów z neurogenezą jest całkiem wyraźny. Kiedy stwierdzono, że w niektórych częściach mózgu mogą powstawać nowe komórki nerwowe, to oczywiście pojawiło się pytanie, z czego one powstają. Przypuszczenie, że mogą one powstawać z całkowicie rozwiniętych, dojrzałych neuronów od początku wydawało się nieprawdopodobne. Okazało się, że prekursorami nowych neuronów są komórki, które można uznać za subpopulację astrocytów [55].

Astrocyty wydzielają także czynniki troficzne, które stymulują powstawanie i wspomagają rozwój nowych neuronów. Grupa badaczy z Instytutu Salka porównywała wpływ astrocytów z hipokampa i astrocytów z rdzenia kręgowego na neurogenezę w mieszanych hodowlach komórkowych. O ile astrocyty z hipokampa wyraźnie stymulowały dojrzewanie nowych neuronów, to te z rdzenia wydawały się nie mieć większego wpływu [56]. Zapewne, ma to związek z tym, że astrocyty w hipokampie wydzielają inne czynniki niż astrocyty w innych częściach mózgu, ale natura tych różnic wymaga jeszcze dalszych badań.

5.6. Astrocyty i przestrzeń międzykomórkowa

Jest jeszcze jeden mechanizm, przy pomocy którego astrocyty mogą wpływać na transmisję synaptyczną, nie wydzielając przy tym żadnych czynników. Przypomnijmy hipotezę Schleicha, że astrocyty wpływają na przepływ informacji w sieci neuronalnej zmieniając swoją objętość. Niemal równocześnie z odkryciem fal wapniowych, w laboratorium Stevena Smitha dokonano jeszcze innego odkrycia. Okazało się, że hodowlane astrocyty pod wpływem glutaminianu tworzą wypustki - filopodia [57]. Takie same, jak te które występują na stożkach wzrostu rozwijających się aksonów. Glutaminian działa więc na astrocyty jak czynnik wzrostowy. Ponieważ aminokwas ten wydzielany jest przez synapsy, to taki mechanizm mógłby powodować, że wypustki astrocytów będą się zbliżać do aktywnych synaps. Taką reakcję Dale Antaninitius nazwał infotropizmem [58]. Wiele lat później, już nie w hodowli komórkowej, ale na świeżo wyizolowanych skrawkach z mózgu udało się wykazać, że delikatne wypustki astrocytów są cały czas w ruchu, zbliżając się bądź oddalając od synaps [59].

Znaczenie tych obserwacji wyjaśnia Steven Smith [60], odwołując się do odkryć jeszcze z połowy lat 60-tych, kiedy to wykryto zależność między egzocytozą (czyli uwalnianiem

neuroprzekazników do szczeliny synaptycznej) a pozakomórkowym stężeniem jonów wapnia. Okazało się, że ilość uwalnianego neuroprzekaznika jest proporcjonalna do stężenia jonów wapniowych podniesionego do czwartej potęgi. W ten sposób nawet niewielkie zmiany tego stężenia mogą mieć bardzo silny wpływ na neurotransmisję.

Zbliżając się lub oddalając od synapsy wypustki astrocytów zwiększają lub zmniejszają objętość przestrzeni wokólsynaptycznej, a przez to stężenie jonów w tej przestrzeni. Astrocyty przez samą ruchliwość swoich wypustek mogą wpływać na komunikację między neuronami. Zbliżając się do synaps w intensywnie uczącym się mózgu wypustki astrocytów mogą zwiększać dynamikę przepływu informacji między neuronami. Istnienie takiego mechanizmu potwierdzają obserwacje mózgow szczerów hodowanych we wzbogaconym środowisku. Theresa Jones i William T. Greenough z Uniwersytetu w Urbanie (Illinois) wykazali przy pomocy mikroskopu elektronowego, że w mózгах takich szczerów wypustki astrocytów ściślej przylegają do synaps, niż u zwierząt hodowanych w standardowych klatkach [61].

5.7. Astrocyty i patologia

Mogłoby się więc wydawać, że odkrycia pani Diamond znalazły mocne uzasadnienie w późniejszych badaniach wskazujących na aktywny udział komórek glejowych w procesach przetwarzania informacji. Zresztą autorzy wielu tekstów popularnonaukowych dotyczących astrocytów właśnie od omówienia badań mózgu Einsteina zaczynają swoje teksty [62]. Ale sprawa nie jest taka oczywista, przypomnijmy, że z pracy pani Diamond wynika jedynie, że w mózgu geniusza astrocytów było więcej w stosunku do neuronów niż w mózгах kontrolnych. Ale więcej to nie zawsze znaczy lepiej. W przeciwieństwie do neuronów, które w dojrzałych mózгах praktycznie się nie dzielą (z wyjątkiem dwóch specjalnych rejonów, wspomnianego wyżej zakrętu zębatego hipokampa oraz przykomorowej warstwy rozrodczej, gdzie powstają neurony wędrujące później do opuszki węchowej), to komórki glejowe zachowują zdolność podziałową przez całe życie. Ich liczba wzrasta powoli i systematycznie w miarę starzenia się mózgu - choć są tutaj bardzo duże różnice indywidualne. A co więcej, gdy dochodzi do jakichś sytuacji patologicznych - urazów, infekcji, stanów zapalnych, to komórki glejowe zaczynają się intensywnie namnażać [63]. Taka glejoza pełni różne funkcje, ale z całą pewnością nie zwiększa zdolności intelektualnej mózgu [64]. Wprost przeciwnie, silna glejoza towarzyszy na przykład chorobie Alzheimera, której objawem jest przecież narastające otępienie człowieka. Możliwe więc, że to co zaobserwowała p. Diamond to po prostu efekt starzenia się mózgu uczonego. Ostatecznie Einstein zmarł mając 76 lat, a więc miał pełne prawo posiadać w mózgu jakieś ogniska patologii.

5.8. Nowe metody i kierunki badań

Zainteresowanie wywołane odkryciem fal wapniowych i możliwością aktywnego udziału astrocytów w przetwarzaniu informacji zaowocowało ogromną liczbą publikacji i zasadniczą zmianą naszych wyobrażeń na temat funkcjonowania komórek glejowych. Astrocyty to już nie tylko bierne komórki pomocnicze, zaopatrujące neurony w substancje odżywcze i regulujące stężenie jonów i innych substancji w środowisku pozakomórkowym. Przeciwnie, wydają się być aktywnymi partnerami neuronów, kontrolującymi albo przynajmniej wpływającymi na rozrost dendrytów komórek nerwowych, synaptogenezę, czy neurogenezę [65]. Ale mimo tak wielkiej liczby publikacji jesteśmy dopiero na początku drogi. Większa część omawianych obserwacji pochodzi z badań przeprowadzonych na hodowli komórkowej albo organotypowej. A to co obserwuje się w hodowli niekoniecznie musi mieć odzwierciedlenie w żywych mózгах. Dopiero od niedawna pojawiły się metody pozwalające na obserwacje komórek glejowych w żywych, nieuszkodzonych w żaden sposób mózгах. Narzędziem, który na to pozwala, jest mikroskop dwufotonowy. Przy jego pomocy można obserwować to co dzieje się w tkance nerwowej przez pocienioną kość lub szybkę zamocowaną w kościach czaszki. Jedną z pierwszych prac w której wykorzystano mikroskop dwufotonowy do badania komórek glejowych w nieuszkodzonym mózgu opublikowana została w 2008 roku. Mriganka Sur i jego współpracownicy z MIT wykazali, że astrocyty w korze wzrokowej wykazują podobną wrażliwość na określone bodźce wzrokowe jak sąsiadujące z nimi komórki nerwowe [66]. Wielkie

nadzieje wiąże się też ze zwierzętami transgenicznymi, u których będzie można w kontrolowany sposób włączać lub wyłączać określone geny w astrocytach, i obserwować wpływ takich działań na funkcjonowanie mózgu [67].

Wreszcie, badania nad wpływem gleju na inteligencję nie ograniczą się zapewne do astrocytów. Wprawdzie jest to najliczniejsza kategoria komórek, i najbardziej związana z plastycznością sieci nerwowej, to nie można wykluczać i tego, że inne rodzaje komórek glejowych, oligodendrocyty i polidendrocyty, mogą mieć z tym jakiś związek. Oligodendrocyty odpowiedzialne są za tworzenie osłonek mielinowych wokół aksonów (mielinizację aksonów). Jest to najbardziej długotrwały proces rozwojowy. U człowieka ciągnie się przez dziesiątki lat. Tak jak synaptogeneza czy neurogeneza, także dynamika mielinizacji może podlegać zmianom plastycznym. Poziom mielinizacji ma wpływ na szybkość przepływu informacji w drogach nerwowych, a to z kolei może mieć związek z inteligencją. Obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego pozwala na uwidocznienie indywidualnych różnic w organizacji substancji białej w mózgu (czyli tej która składa się głównie z oligodendrocytów i zmielinizowanych aksonów), i te różnice wydają się być skorelowane z IQ, pamięcią operacyjną i zdolnościami muzycznymi [68]. Przypomnijmy tu zresztą, że w badaniach pani Diamond różnice dotyczyły komórek neuroglejowych łącznie, a nie samych astrocytów.

6. Anomalie anatomiczne

Odkrycia Sandry Witelson [9], Britta Andersona [8] czy Dahlii Zaidel [14] sugerują istnienie pewnych odmienności anatomicznych w mózgu Einsteina. Odmienny przebieg bruzdy Sylwiusza to cecha, która musiała powstać w czasie rozwoju płodowego, jako że w tym okresie kształtuje się podstawowy układ bruzd i zakrętów w korze mózgowej. Natomiast zmniejszenie grubości kory czy asymetria wielkości neuronów w lewym i prawym hipokampie to cechy, które mogły być wrodzone, mogły ukształtować się w czasie życia płodowego, jak i być wynikiem starzenia się mózgu.

Anomalie w przebiegu bruzd obserwowano niekiedy w mózgach ludzi z autyzmem [68]. Albert Einstein nie cierpiał na typowy autyzm, ale "zdiagnozowano" u niego (a przy okazji u Newtona i kilku innych wybitnych uczonych) zespół Aspergera [70]. Cudzystów jest pewnym wyrazem sceptycyzmu w stosunku do takiej pośmiertnej diagnozy, robionej na podstawie danych biograficznych, ale cóż, za życia Einsteina postawienie takiego rozpoznania nie było możliwe. Wprawdzie Hans Asperger opisał zespół nazwany jego imieniem już w 1944 r., ale dopiero w latach 80-tych przypomniano sobie o tym opisie i zaczęto go diagnozować u dzieci. Załóżmy jednak, że to przypisanie Einsteinowi cech zespołu Aspergera jest słuszne. Przy takim założeniu badania mózgow innych ludzi z podobnym zespołem może rzucić jakieś światło na tajemnicę geniuszu wielkiego uczonego. Ostatecznie ludzi z zespołem Aspergera mamy nieporównanie więcej, niż jednego Alberta Einsteina, jest więc szansa nie tylko na obserwacje jednostkowe, ale też na badania poparte wiarygodną analizą statystyczną.

Zespół Aspergera należy do tzw. spektrum zaburzeń autystycznych (ASD - autism spectrum disorders). Można przyjąć, że jest łagodniejszą formą autyzmu, i że ma takie same przyczyny. Zespół Aspergera występuje częściej niż zwykły autyzm, ale jest znacznie trudniejszy do rozpoznania ze względu na łagodniejsze objawy. Pacjenci ze spektrum autystycznym mają przede wszystkim problemy z komunikacją z innymi ludźmi, zarówno werbalną jak i niewerbalną, mają trudności z dostrzeganiem uczuć i pragnień innych osób, nie potrafią też prawidłowo wyrażać swoich emocji. W przeciwieństwie do typowego autyzmu dzieci z zespołem Aspergera nie mają problemu z uczeniem się języka. Ludzie z zespołem Aspergera często mają bardzo dobrą pamięć i wąskie zainteresowania, którym poświęcają się z ogromną pasją.

Ludzie z cechami autystycznymi mogą odznaczać się wyjątkowymi zdolnościami umysłowymi. Niekiedy wprost niewiarygodnymi. Weźmy na przykład pod uwagę Kima Peeka [71]. Zmarły w 2009 r. amerykański sawant, obdarzony fenomenalną pamięcią, znał na pamięć 12 tysięcy książek, czytał po dwie strony na raz, jedną lewym drugą prawym okiem i zapamiętywał wszystko po jednorazowym przeczytaniu. Był też tak zwanym kalendarzowym kalkulatorem - w ciągu paru sekund potrafił obliczyć jaki dzień tygodnia przypadnie na dowolną podaną datę - umiejętność bardzo częsta wśród sawantów. Miał też absolutną pamięć muzyczną. A jednak był przykładem tego co John Langton

Down (ten od zespołu Downa) nazwał "*idiot savant*". Termin obecnie został skrócony do drugiego członu, istnieją bowiem osoby z cechami sawantyzmu i normalną albo nawet ponadprzeciętną inteligencją. W przypadku Kima Peeka jednak inteligencja była na bardzo niskim poziomie (IQ = 87).

Peek miał też liczne anomalie w budowie mózgu, zdjęcia MRI wskazują na poważny niedorozwój mózdzku i brak spoidła wielkiego (struktury zbudowanej z aksonów biegnących między półkulami mózgu i odpowiedzialnej za koordynację ich pracy). Ale mózg Kima Peeka to przypadek skrajny, ze względu na rozmiar anomalii. Zwykle różnice między mózgami ludzi z autyzmem lub zespołem Aspergera a ludźmi bez ASD są znacznie trudniejsze do zaobserwowania.

Badania nad ludźmi z zespołem Aspergera mogą być drogą, która rzuci jakieś światło na tajemnicę geniuszu Einsteina. Nie jest to jednak sprawa prosta - jak na razie nie udało się znaleźć jednoznacznych anatomicznych korelatów tego zespołu. Są dane wskazujące na powiększenie mózgu, zwłaszcza w rejonie płatów czołowych, szczególnie w dzieciństwie. Potem te różnice ulegają redukcji. Są też publikacje wskazujące na anomalie w pniu mózgu, a także na zmiany w budowie kolumn korowych. Na ten ostatni aspekt zwraca uwagę Manuel F. Casanova z Uniwersytetu w Luisville, który od lat poszukuje neuroanatomicznych korelatów autyzmu [72]. Obserwując preparaty z kory mózgowej można niekiedy zauważyć, że komórki nerwowe nie są rozmieszczone równomiernie, ale mają tendencję do tworzenia pionowych skupisk, przypominających kolumny. Niektórzy uważają, że takie minikolumny korowe są podstawową jednostką funkcjonalną w korze, dla innych są one tylko pozostałością po rozwoju embrionalnym [73]. W czasie rozwoju półkul mózgowych niedojrzałe neurony powstają w przykomorowej warstwie rozrodczej i następnie migrują w stronę brzegu półkuli po wypustkach gleju radialnego. Być może komórki skupione w jednej kolumnie to te które migrowały po tej samej wypustce glejowej. Badając mózgi ludzi z autyzmem Casanova wraz ze współpracownikami zauważył, że minikolumny są liczniejsze, ale mniejsze i mniej zwarte niż te w mózgach kontrolnych [74]. Co ciekawe, w parę lat później Casanova znalazł podobne anomalie w mózgach trzech zawodowych uczonych [75]. Interesujące byłoby zbadanie, czy podobne zmiany w budowie kolumnowej występują w mózgu Einsteina. Tego nie wiemy. Wprawdzie Britt Anderson badał zagęszczenie komórek, ale nie brał pod uwagę nierównomierności w ich rozmieszczeniu, a to byłoby niezbędne do określenia, czy w korze Einsteina kolumny były inne niż w przeciętnych mózgach.

Trzeba jednak zaznaczyć, że może to być całkiem ślepa droga. Ostatecznie argumenty na rzecz występowania zespołu Aspergera u Einsteina są dość naciągane. Niezwykłe zdolności występują u ludzi z ASD częściej, niż w normalnej populacji, ale nie każdy człowiek z zespołem Aspergera jest sawantem. I nie każdy sawant wykazuje cechy zespołu Aspergera, bez trudu można znaleźć dziesiątki przykładów ludzi wybitnych, którzy ani ASD, ani żadnych innych tego typu zaburzeń nie wykazują.

Na zakończenie tej części trzeba zaznaczyć, że istnieją pewne związki między autyzmem a glejem. S. Hossein Fatemi wraz ze współpracownikami z Uniwersytetu w Minneapolis [76] badali mózgi ludzi z autyzmem pod kątem obecności markerów astrocytarnych: akwaporyny 4 i koneksyny 43. Obydwa białka występują tylko w astrocytach. Akwaporyny to białka odpowiedzialne za transport wody do komórek, natomiast koneksyny tworzą połączenia szczelinowe między komórkami. Właśnie dzięki takim połączeniom możliwe jest przechodzenie fali wapniowej z jednej komórki do drugiej w sieci astrocytarnej. Autorzy stwierdzili znaczące podniesienie poziomu koneksyny 43 w polu 9 (ten sam obszar, który był badany przez Britta Andersona). Natomiast poziom akwaporyny 4 był znacząco obniżony w mózdzku.

7. Perspektywy

Przez wiele lat badania nad plastycznością mózgu ograniczone były do mózgow zwierzęcych. Dzięki takim metodom jak MRI możliwe stało się także badanie plastyczności w mózgu ludzkim. Prosty eksperyment, będący w jakimś stopniu analogią do hodowli zwierząt we wzbogaconym środowisku, przeprowadziła grupa badaczy z Uniwersytetu w Regensburgu [77]. W doświadczeniu wzięli udział ochotnicy. Część służyła jako grupa kontrolna, a druga część uczyła się żonglować trzema elementami. Przez osiągnięcie sprawności rozumiano sytuację w której uczestnik potrafił żonglować co najmniej przez 60 sekund. Przy pomocy MRI mierzono wielkość obszaru hMT/V5 - to część kory wzrokowej zaangażowana w orientację przestrzenną. A niewątpliwie orientacja przestrzenna,

zdolność przewidywania położenia poruszających się obiektów to cechy odgrywające przy żonglowaniu istotną rolę. Wykonywano pomiar przed treningiem, pomiar po osiągnięciu sprawności, i trzy miesiące po zakończeniu treningu. Okazało się, że po osiągnięciu pożądanej sprawności wielkość badanego obszaru wzrastała o kilka procent. Po trzech miesiącach bez trenowania wielkość hMT/V5 malała, ale nadal była większa niż początkowo. Na razie nie można określić co było przyczyną takiego wzrostu, rozrost neuronów, zwiększenie liczby komórek glejowych, rozrost sieci naczyniowej? Obecne metody obrazowania nie pozwalają na uzyskanie aż tak dużej rozdzielczości. Ale zapewne z czasem to się zmieni, ostatecznie kto mógł kilkanaście lat temu przewidywać wynalezienie mikroskopu dwufotonowego, pozwalającego na obserwację subkomórkowych elementów w żywym mózgu?

Nadzieje można też wiązać z coraz lepszym poznaniem ludzkiego genomu. Inteligencja ma niewątpliwie w bardzo dużym stopniu podłoże dziedziczne. Znamy cały szereg genów, które mogą wpływać na rozwój mózgu, i tym samym na jego późniejszą pracę - ale jak na razie nie można określić prostej zależności między genami, mózgiem, czynnikami środowiskowymi i wynikającymi z tego wszystkiego różnicami w sprawności działania różnych mózgów [78]. Jednym z takich genów jest gen dla neureguliny-1. W jednym z miejsc sekwencji promotorowej tego genu występuje polimorfizm pojedynczego nukleotydu (SNP - single nucleotide polymorphism). W jednym wariacie genu w określonym miejscu występuje cytozyna (C), w drugim wariacie tymina (T). Ludzie którzy po obojgu rodzicach odziedziczyli wariant z tyminą (T/T) mają zwiększone ryzyko wystąpienia psychozy, gorszą pamięć operacyjną i problemy w relacjach interpersonalnych. Szabolcs Keri [79] z Uniwersytetu Semmelweisa w Budapeszcie wykazał jednak, że w testach na kreatywność ludzie z T/T osiągają znacznie lepsze wyniki, niż posiadacze C/T lub C/C. Neureguliny to czynniki wzrostowe, odpowiedzialne za cały szereg procesów w rozwijającym się mózgu. W tym także na rozwój komórek glejowych i ich interakcje z neuronami [80,81]. W ten sposób znowu wróciliśmy do komórek glejowych. Jednak czy komuś się to podoba, czy nie - są to najliczniejsze komórki w naszym mózgu.

Zbigniew Soltys

Zakład Neuroanatomii, Instytut Zoologii UJ

Ingardena 6, 30-060 Kraków

http://www.binoz.uj.edu.pl/iz/zn/Neuroanatomy_pliki/pers/soltys.html

Literatura:

- [1] Hagner M. (2003). Skulls, brains, and memorial culture: on cerebral biographies of scientists in the nineteenth century. *Sci Context* 16, 195-218.
- [2] Bentivoglio M. (1998). Cortical structure and mental skills: Oskar Vogt and the legacy of Lenin's brain. *Brain Res Bull* 47, 291-6.
- [3] Abraham C. (2006) *Niezwykłe dzieje mózgu Einsteina*, Muza. Warszawa.
- [4] Levy S. (1978). I Found Einstein's Brain. *New Jersey Monthly*, August.
- [5] Diamond M.C., Scheibel A.B., Murphy G.M., Jr., Harvey, T. (1985). On the brain of a scientist: Albert Einstein. *Exp Neurol* 88, 198-204.
- [6] Diamond M.C., Law F., Rhodes H., Lindner B., Rosenzweig M.R., Krech D., Bennett, E.L. (1966). Increases in cortical depth and glia numbers in rats subjected to enriched environment. *J Comp Neurol* 128, 117-26.
- [7] Hines T. (1998). Further on Einstein's brain. *Exp Neurol* 150, 343-4.
- [8] Anderson B., Harvey, T. (1996). Alterations in cortical thickness and neuronal density in the frontal cortex of Albert Einstein. *Neurosci Lett* 210, 161-4.
- [9] Witelson S.F., Kigar D.L., Harvey, T. (1999). The exceptional brain of Albert Einstein. *Lancet* 353, 2149-53.

- [10] Witelson S.F., Glezer I.I., Kigar D.L. (1995). Women have greater density of neurons in posterior temporal cortex. *J Neurosci* 15, 3418-28.
- [11] Galaburda A.M. (1999). Albert Einstein's brain. *Lancet* 354, 1821.
- [12] Witelson S.F., Kigar D.L., Harvey T. (1999). Author's reply. *Lancet* 354, 1822.
- [13] Falk D. (2009). New information about Albert Einstein's brain. *Front Evol Neurosci* 1, article nr 3.
- [14] Zaidel D.W. (2001) Neuron soma size in the left and right hippocampus of a genius. Society for Neuroscience Annual Meeting Abstracts, San Diego.
- [15] Colombo J.A., Reisin H.D., Miguel-Hidalgo J.J., Rajkowska G. (2006). Cerebral cortex astroglia and the brain of a genius: a propos of A. Einstein's. *Brain Res Rev* 52, 257-63.
- [16] Hilgetag C.C., Barbas H. (2009). Are there ten times more glia than neurons in the brain? *Brain Struct Funct* 213, 365-6.
- [17] Verkhratsky A., Butt A. (2007) *Glial Neurobiology*, John Wiley & Sons Ltd. Chichester.
- [18] Pellerin L. (2005). How astrocytes feed hungry neurons. *Mol Neurobiol* 32, 59-72.
- [19] Hertz L. (1979). Functional interactions between neurons and astrocytes I. Turnover and metabolism of putative amino acid transmitters. *Prog Neurobiol* 13, 277-323.
- [20] Orkand R.K., Nicholls J.G., Kuffler S.W. (1966). Effect of nerve impulses on the membrane potential of glial cells in the central nervous system of amphibia. *J Neurophysiol* 29, 788-806.
- [21] Kofuji P., Newman E.A. (2004). Potassium buffering in the central nervous system. *Neuroscience* 129, 1045-56.
- [22] Bowman C.L., Kimelberg H.K. (1984). Excitatory amino acids directly depolarize rat brain astrocytes in primary culture. *Nature* 311, 656-9.
- [23] Kettenmann H., Backus K.H., Schachner, M. (1984). Aspartate, glutamate and gamma-aminobutyric acid depolarize cultured astrocytes. *Neurosci Lett* 52, 25-9.
- [24] Verkhratsky A. (2009) Neurotransmitter receptors in astrocytes. w: *Astrocytes in (Patho)Physiology of the Nervous System* (Papura, V. and Haydon, P.G., red), str. 50-67. Springer, New York.
- [25] Cornell-Bell A.H., Finkbeiner S.M., Cooper M.S., Smith, S.J. (1990). Glutamate induces calcium waves in cultured astrocytes: long-range glial signaling. *Science* 247, 470-3.
- [26] Dani J.W., Chernjavsky A., Smith, S.J. (1992). Neuronal activity triggers calcium waves in hippocampal astrocyte networks. *Neuron* 8, 429-40.
- [27] Cooper M.S. (1995). Intercellular signaling in neuronal-glia networks. *Biosystems* 34, 65-85.
- [28] Ventura R., Harris K.M. (1999). Three-dimensional relationships between hippocampal synapses and astrocytes. *J Neurosci* 19, 6897-906.
- [29] Araque A., Papura V., Sanzgiri R.P., Haydon P.G. (1999). Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. *Trends Neurosci* 22, 208-15.
- [30] Zonta M., Angulo M.C., Gobbo S., Rosengarten B., Hossmann K.A., Pozzan T., Carmignoto G. (2003). Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nat Neurosci* 6, 43-50.
- [31] Berlucchi G., Buchtel H.A. (2009). Neuronal plasticity: historical roots and evolution of meaning. *Exp Brain Res* 192, 307-19.
- [32] Greenough W.T., Hwang H.M., Gorman C. (1985). Evidence for active synapse formation or altered postsynaptic metabolism in visual cortex of rats reared in complex environments. *Proc Natl Acad Sci U S A* 82, 4549-52.
- [33] Bliss T.V., Lomo T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 232, 331-56.
- [34] Moore B.W., McGregor D. (1965). Chromatographic and electrophoretic fractionation of soluble proteins of brain and liver. *J Biol Chem* 240, 1647-53.
- [35] Hyden H., Lange P.W. (1970). Correlation of the S100 brain protein with behavior. *Exp Cell Res* 62, 125-32.

- [36] Kiełbiński M., Sołtys Z. (2009). S100B protein, astrocytes and memory. *Adv Cell Biology* 1, <http://versita.metapress.com/content/613g50555567l6w5/>.
- [37] Mrak R.E., Sheng J.G., Griffin W.S. (1996). Correlation of astrocytic S100 beta expression with dystrophic neurites in amyloid plaques of Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 55, 273-9.
- [38] Netto C.B., Portela L.V., Ferreira C.T., Kieling C., Matte U., Felix T., da Silveira T.R., Souza D.O., Goncalves C.A., Giugliani R. (2005). Ontogenetic changes in serum S100B in Down syndrome patients. *Clin Biochem* 38, 433-5.
- [39] Ciccarelli R., Di Iorio P., Bruno V., Battaglia G., D'Alimonte I., D'Onofrio M., Nicoletti F., Caciagli F. (1999). Activation of A(1) adenosine or mGlu3 metabotropic glutamate receptors enhances the release of nerve growth factor and S-100beta protein from cultured astrocytes. *Glia* 27, 275-81.
- [40] Sakatani S., Seto-Ohshima A., Shinohara Y., Yamamoto Y., Yamamoto H., Itohara S., Hirase H. (2008). Neural-activity-dependent release of S100B from astrocytes enhances kainate-induced gamma oscillations in vivo. *J Neurosci* 28, 10928-36.
- [41] Wolosker H., Blackshaw S., Snyder S.H. (1999). Serine racemase: a glial enzyme synthesizing D-serine to regulate glutamate-N-methyl-D-aspartate neurotransmission. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96, 13409-14.
- [42] Hebb D.O. (1949) *The Organization of Behavior. A Neurophysiological Theory*, Wiley and Sons. New York.
- [43] Collingridge G.L., Kehl S.J., McLennan H. (1983). Excitatory amino acids in synaptic transmission in the Schaffer collateral-commissural pathway of the rat hippocampus. *J Physiol* 334, 33-46.
- [44] Cull-Candy S. (1995). NMDA receptors: do glia hold the key? *Curr Biol* 5, 841-3.
- [45] Henneberger C., Papouin T., Oliet S.H., Rusakov, D.A. (2010). Long-term potentiation depends on release of D-serine from astrocytes. *Nature* 463, 232-6.
- [46] Pfrieger F.W., Barres B.A. (1997). Synaptic efficacy enhanced by glial cells in vitro. *Science* 277, 1684-7.
- [47] Mauch D.H., Nägler K., Schumacher S., Göritz C., Müller E.C., Otto A., Pfrieger F.W. (2001). CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol. *Science* 294, 1354-7.
- [48] Hering H., Lin C.C., Sheng, M. (2003). Lipid rafts in the maintenance of synapses, dendritic spines, and surface AMPA receptor stability. *J Neurosci* 23, 3262-71.
- [49] Pfrieger F.W. (2003). Cholesterol homeostasis and function in neurons of the central nervous system. *Cell Mol Life Sci* 60, 1158-71.
- [50] Pfrieger F.W. (2010). Role of glial cells in the formation and maintenance of synapses. *Brain Res Rev* 63, 39-46.
- [51] Ślęzak M., Pfrieger F.W. (2003). New roles for astrocytes: regulation of CNS synaptogenesis. *Trends Neurosci* 26, 531-5.
- [52] Eriksson P.S., Perfilieva E., Bjork-Eriksson T., Alborn A.M., Nordborg C., Peterson D.A., Gage, F.H. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 4, 1313-7.
- [53] Bruel-Jungerman E., Davis S., Rampon C., Laroche S. (2006). Long-term potentiation enhances neurogenesis in the adult dentate gyrus. *J Neurosci* 26, 5888-93.
- [54] Bruel-Jungerman E., Laroche S., Rampon, C. (2005). New neurons in the dentate gyrus are involved in the expression of enhanced long-term memory following environmental enrichment. *Eur J Neurosci* 21, 513-21.
- [55] Seri B., Garcia-Verdugo J.M., McEwen B.S., Alvarez-Buylla A. (2001). Astrocytes give rise to new neurons in the adult mammalian hippocampus. *J Neurosci* 21, 7153-60.
- [56] Song H., Stevens C.F., Gage F.H. (2002). Astroglia induce neurogenesis from adult neural stem cells. *Nature* 417, 39-44.
- [57] Cornell-Bell A.H., Thomas P.G., Smith S.J. (1990). The excitatory neurotransmitter glutamate causes filopodia formation in cultured hippocampal astrocytes. *Glia* 3, 322-34.

- [58] Antanitus D. (1998). A theory of cortical neuron-astrocyte interaction. *Neuroscientist* 4, 154-159.
- [59] Hirrlinger J., Hulsman S., Kirchhoff F. (2004). Astroglial processes show spontaneous motility at active synaptic terminals in situ. *Eur J Neurosci* 20, 2235-9.
- [60] Smith S.J. (1992). Do astrocytes process neural information? *Prog Brain Res* 94, 119-36.
- [61] Jones T.A., Greenough W.T. (1996). Ultrastructural evidence for increased contact between astrocytes and synapses in rats reared in a complex environment. *Neurobiol Learn Mem* 65, 48-56.
- [62] Fields R.D. (2004). The other half of the brain. *Sci Am* 290, 54-61.
- [63] Janeczko K. (1989). Spatiotemporal patterns of the astroglial proliferation in rat brain injured at the postmitotic stage of postnatal development: a combined immunocytochemical and autoradiographic study. *Brain Res* 485, 236-243
- [64] Kashon M.L., Ross G.W., O'Callaghan J.P., Miller D.B., Petrovitch H., Burchfiel C.M., Sharp D.S., Markesbery W.R., Davis D.G., Hardman J., Nelson J., White L.R. (2004). Associations of cortical astrogliosis with cognitive performance and dementia status. *J Alzheimers Dis* 6, 595-604; discussion 673-81.
- [65] Ślęzak M., Pfrieger F.W., Sołtys Z. (2006). Synaptic plasticity, astrocytes and morphological homeostasis. *J Physiol (Paris)* 99, 84-91.
- [66] Schummers J., Yu H., Sur, M. (2008). Tuned responses of astrocytes and their influence on hemodynamic signals in the visual cortex. *Science* 320, 1638-43.
- [67] Ślęzak M., Göritz C., Niemiec A., Frisen J., Chambon P., Metzger D., Pfrieger F.W. (2007). Transgenic mice for conditional gene manipulation in astroglial cells. *Glia* 55, 1565-76.
- [68] Fields R.D. (2008). White matter in learning, cognition and psychiatric disorders. *Trends Neurosci* 31, 361-70.
- [69] Levitt J.G., Blanton R.E., Smalley S., Thompson P.M., Guthrie D., McCracken J.T., Sadoun T., Heinichen L., Toga A.W. (2003). Cortical sulcal maps in autism. *Cereb Cortex* 13, 728-35.
- [70] James I. (2003). Singular scientists. *J R Soc Med* 96, 36-9.
- [71] Treffert D.A., Christensen D.D. (2005). Inside the mind of a savant. *Sci Am* 293, 108-13.
- [72] Casanova M.F. (2007). The neuropathology of autism. *Brain Pathol* 17, 422-33.
- [73] Purves D., Riddle D.R., LaMantia A.S. (1992). Iterated patterns of brain circuitry (or how the cortex gets its spots). *Trends Neurosci* 15, 362-8.
- [74] Casanova M.F., Buxhoeveden D.P., Switala A.E., Roy E. (2002). Minicolumnar pathology in autism. *Neurology* 58, 428-32.
- [75] Casanova M.F., Switala A.E., Trippe J., Fitzgerald M. (2007). Comparative minicolumnar morphometry of three distinguished scientists. *Autism* 11, 557-69.
- [76] Fatemi S.H., Folsom T.D., Reutiman T.J., Lee S. (2008). Expression of astrocytic markers aquaporin 4 and connexin 43 is altered in brains of subjects with autism. *Synapse* 62, 501-7.
- [77] Draganski B., Gaser C., Busch V., Schuierer G., Bogdahn U., May, A. (2004). Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature* 427, 311-2.
- [78] Deary I.J., Penke L., Johnson W. (2010). The neuroscience of human intelligence differences. *Nat Rev Neurosci* 11, 201-11.
- [79] Keri S. (2009). Genes for psychosis and creativity: a promoter polymorphism of the neuregulin 1 gene is related to creativity in people with high intellectual achievement. *Psychol Sci* 20, 1070-3.
- [80] Mei L., Xiong W.C. (2008). Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 9, 437-52.
- [81] Schmid R.S., McGrath B., Berechid B.E., Boyles B., Marchionni M., Sestan N., Anton, E.S. (2003). Neuregulin 1-erbB2 signaling is required for the establishment of radial glia and their transformation into astrocytes in cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100, 4251-6.