



NEURONALNE MECHANIZMY MOTYWACJI

Jan Rodriguez-Parkitna, Przemysław Cieślak, Kamila Łopata, Magdalena Zygmunt (Kraków)

Motywację można zdefiniować jako stan ukierunkowujący działanie na realizację konkretnych celów, związanych z zaspakajaniem potrzeb lub reakcją na czynniki środowiskowe. Kontrola nad motywacją wymaga ustalenia hierarchii potrzeb oraz oceny efektów potencjalnych działań. Potrzebne do tego są informacje o stanie fizjologicznym organizmu, o otoczeniu i powiązanych z nim doświadczeniach, możliwych w bieżącym kontekście działaniach i przewidywanych konsekwencjach. Źródłem odpowiednich rodzajów informacji są różne obszary mózgu, a za połączenie informacji i nakierowanie motywacji na właściwy (w ocenie mózgu) cel odpowiadają przede wszystkim przyśrodkowe obszary kory przedczołowej i jądra podstawy. Klasycznym przykładem procesu motywacyjnego może być chęć zaspokojenia głodu. W zależności od natężenia głodu możemy zdecydować, by zajrzeć do kuchni, co z kolei może nas zmotywować do wizyty w sklepie, gdzie odczucie głodu znacząco wpłynie na ilość produktów w naszym koszyku i ich koszt. Co ważne, mechanizmy kontrolujące motywację są ewolucyjnie bardzo pierwotne i funkcjonują podobnie u zwierząt. Głodne zwierzę nakierowuje swoją aktywność na zdobycie pokarmu, a intensywność głodu wpływa na jego skłonność do podjęcia ryzyka lub włożenia wysiłku w zdobycie pożywienia. Kluczowym elementem procesów motywacyjnych jest zdolność porównania mniejszych, natychmiastowych nagród, z większymi i odsuniętymi w czasie. Mechanizmy motywacji w jaskrawy sposób odsłaniają się przez choroby związane z zachowaniami kompulsywnymi lub impulsywnymi. Na przykład substancje uzależniające mogą zaburzyć zdolność kontroli zachowania i spowodować nakierowanie całego wysiłku na ich pozyskiwanie i przyjmowanie, pomimo pełnej świadomości negatywnych konsekwencji. Niniejsze opracowanie jest wprowadzeniem do wiedzy dotyczącej neuronalnych mechanizmów kierujących zachowaniem, ilustrowanym przykładami modeli doświadczalnych stosowanych w badaniach nad procesami motywacyjnymi.

Behawioryzm: biologiczne podstawy zachowania

Idea badania mechanizmów kierujących zachowaniem i procesów motywacyjnych u zwierząt oraz

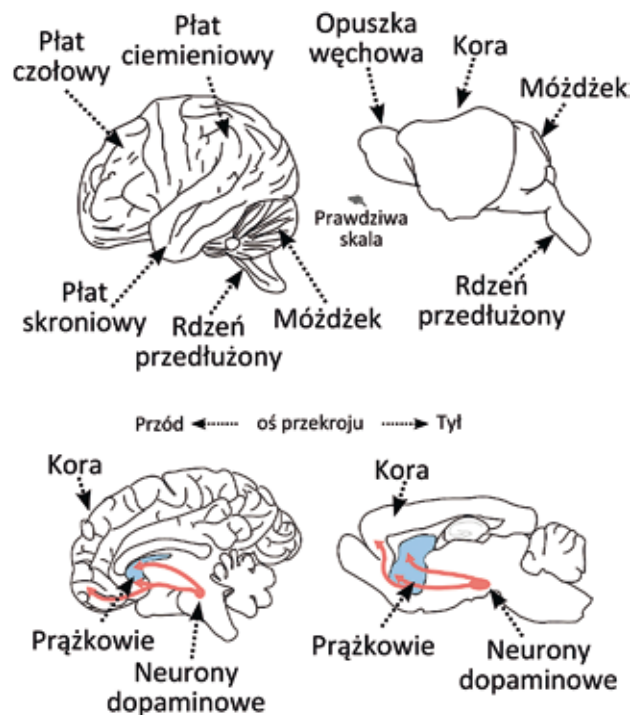
przenoszenie wiedzy z badań nad zwierzętami na ludzi, ma swoje korzenie w psychologii. W wieku XX, w opozycji do tradycyjnej psychologii, powstał nowy kierunek – behawioryzm, który odrzucił popularne wówczas pojęcia, takie jak świadomość czy introspekcja, na rzecz obserwowalnego zachowania, jako jedynej, obiektywnej metody badania. Za początek behawioryzmu przyjmuje się 1913 rok, kiedy to John Watson wygłosił manifest, w którym przedstawił psychologię jako naukę, która powinna zajmować się nie świadomością, a zachowaniem oraz sytuacjami warunkującymi to zachowanie. Watson uważał, że to jak się zachowujemy, kim jesteśmy, jest wynikiem uczenia się, które przybiera postać S-R, czyli bodziec-reakcja (ang. *stimulus-response*), a prawidłowość ta odnosi się zarówno do zwierząt, jak i ludzi. Podstawowy wpływ na rozwój behawioryzmu miały prace Iwana Pawłowa, który jako pierwszy przeprowadził badania nad warunkowaniem, znanym obecnie jako warunkowanie klasyczne, bądź pawłowowskie. W swoim eksperymencie Pawłow wykazał, że reakcja wydzielania śliny u psa, wywołwana przez podanie jedzenia (bodziec bezwarunkowy), może być również wywołana przez neutralny bodziec warunkowy (dzwonek), jeżeli bodziec ten pojawi się odpowiednią ilość razy w towarzystwie bodźca bezwarunkowego. Eksperyment ten jest najbardziej klasycznym przykładem uczenia się na zasadzie bodziec-reakcja. Dalsze badania doprowadziły do zdefiniowania warunkowania instrumentalnego przez Jerzego Konorskiego i Stefana Millera oraz do rozwoju badań nad zachowaniami instrumentalnymi przez Burrhusa Skinera. Główny schemat tych badań można w uproszczeniu podsumować sformułowanym przez Thorndike'a prawem efektu stanowiącym, że reakcja, która spowodowała satysfakcjonujący rezultat, będzie z większym prawdopodobieństwem powtarzana w przyszłości, zaś odwrotna zależność będzie miała miejsce w przypadku reakcji powodujących niezadowolający rezultat. Wiąże się z tym pojęcie „wzmocnienia”, procesu, który prowadzi do powstawania i podtrzymywania reakcji instrumentalnej. Podstawą behawioryzmu jest przyjęcie założenia, że zachowanie jest skutkiem uczenia się na zasadzie warunkowania klasycznego bądź instrumentalnego, a reguła ta odnosi się zarówno do zwierząt, jak i ludzi.

Behawioryzm doprowadził do opracowania zwierzęcych modeli do badań zachowania, które pozwoliły na odkrycie neuronalnych mechanizmów będących podłożem procesów motywacyjnych.

Układ nagrody mózgu

W 1953 roku podczas doświadczeń na szczurach z implantowanymi w różnych obszarach mózgu elektrodami James Olds i Peter Milner zaobserwowali, że szczury chętnie przebywały w tej części klatki, gdzie była aktywowana elektroda domózgowa, umieszczona w okolicy przegrody w brzusznej części mózgu. Kontynuacja tych badań pokazała, że drażnienie elektrodą obszarów mózgu, które zawierają ciała lub zakończenia neuronów dopaminowych, powoduje nabywanie preferencji miejsca („kontekstu”) i wzmocnienie reakcji instrumentalnych. W efekcie wskazano na komórki dopaminowe, znajdujące się w brzusznej śródmózgowiu oraz jądra podstawy mózgu jako obszary, których aktywność jest skojarzona ze wzmocnieniem. Jądrami podstawy określa się zespół podkorowych struktur, w skład których wchodzi prążkowie włącznie z jądrem półleżącym przegrody, gałka biała oraz jądro niskowzgórzowe. Odpowiadają one za przetwarzanie i selekcję informacji docierających z różnych obszarów mózgu, głównie kory mózgowej, hipokampa, ciała migdałowatego i wzgórza oraz za inicjację stosownych programów motorycznych, będących (w ich ocenie) najlepiej dopasowanymi do danej sytuacji. Kluczową rolę w badaniach tego układu odegrał rozwój psychofarmakologii i synteza związków selektywnie działających na receptory dopaminowe. Dzięki nim można było jednoznacznie pokazać, że efekty drażnienia elektrycznego obszarów mózgu związanych ze wzmocnieniem były hamowane przez leki blokujące receptory dopaminowe. Nieoczekiwanym efektem tych badań było jeszcze jedno odkrycie. Mianowicie zaobserwowano, że cechą wszystkich substancji uzależniających jest to, że nasilają one działanie dopaminy w prążkowie i jądrze półleżącym przegrody. Co więcej, prawdopodobnie każda substancja, która powoduje wzrost wydzielania dopaminy, może działać uzależniająco (jakkolwiek zalecana jest ostrożność w przewidywaniu potencjału uzależniającego na tej podstawie). Konsekwencją tych odkryć było nazwanie neuronów dopaminowych brzusznej śródmózgowia, połączonych z jądrem półleżącym przegrody, „układem nagrody mózgu”. Zaś dopaminę określono jako neuroprzekaźnik wzmocnienia, odpowiadający za napęd behawioralny, podstawę motywacji do podjęcia działania.

Kolejnym przełomem w rozumieniu neuronalnych mechanizmów kierujących procesami motywacyjnymi były doświadczenia na naczelnych, zapoczątkowane przez Wolframa Schulza w latach 90-tych ubiegłego wieku. Badacze zauważyli ciekawą zależność między aktywnością neuronów dopaminowych a przyjmowaniem nagrody. Zwierzętom prezentowano bodziec (np. zapalała się lampka) i po kilku sekundach podawano porcję słodkiego soku, czyli postępowano podobnie do schematu doświadczeń Pawłowa.



Ryc. 1. Porównanie ogólnej anatomii mózgu człowieka i myszy (odpowiednio lewa i prawa strona ryciny). Na przekrojach w dolnej części ryciny kolorem czerwonym zaznaczona jest lokalizacja obszaru, w którym znajdują się neurony dopaminowe. Czerwone strzałki pokazują schematycznie ich projekcje do prążkownia i kory. Prążkowie jest oznaczone kolorem jasnoniebieskim. Na przekroju mózgu człowieka zaznaczone jest jedynie jądro ogoniaste (*caudate*). Obok niego znajduje się jądro półleżące przegrody (*nucleus accumbens septi*), które na przekroju przesłania kora.

Początkowo neurony dopaminowe reagowały zwiększoną aktywnością po otrzymaniu nagrody. Jednak po kolejnych powtórzeniach procedury aktywność neuronów zaczęła być wzbudzana przez prezentację bodźca skojarzonego z nagrodą, a nie przez jej otrzymanie. Ta obserwacja jest o tyle ważna, że może tłumaczyć, w jaki sposób dochodzi do warunkowania opisanego przez prawo efektu Thorndike’a. Następnie badacze sprawdzili, co stanie się, gdy pokazany zostanie bodziec dotychczas sygnalizujący nagrodę, ale nie nastąpi po nim podanie nagrody. Jakkolwiek neurony dopaminowe zareagowały zwiększoną aktywnością na bodziec, to jednak gdy po oczekiwanym czasie nagroda nie pojawiała się, ich aktywność znacząco spadała na kilka sekund. Przeciwnie zjawisko

obserwowano, gdy nagroda była większa od spodziewanej. Wtedy, obok aktywności skojarzonej z bodźcem, pojawiała się druga fala aktywności, po większej niż wcześniej nagrodzie. Badania te były podstawą sformułowania teorii błędu przewidywania, kodowanego przez aktywność neuronów dopaminowych. Innymi słowy, aktywność neuronów dopaminowych z brzuszego śródmózgowia może być sygnałem informującym, czy efekt działania jest zgodny z oczekiwaniami, czy też od nich odbiega. Ta teoria w interesujący sposób wyjaśnia mechanizm działania substancji uzależniających. Narkotyki zwiększają ilość dopaminy w jądrze półleżącym przegrody i prążkowi, przez co mogą sztucznie naśladować za każdym razem sygnał wskazujący na lepsze niż oczekiwane wyniki działania. Mogłoby to również tłumaczyć, dlaczego bodźce związane z przyjmowaniem substancji uzależniających są bardzo silnie utrwalane w pamięci. Jakkolwiek opisana teoria błędu przewidywania, kodowanego przez aktywność neuronów dopaminowych, jest najbardziej współcześnie znaczącą koncepcją funkcjonowania układu nagrody, jednak nie wystarcza do wyjaśnienia pełnego znaczenia neuronów dopaminowych brzuszego śródmózgowia i ich roli w bardziej złożonych zachowaniach.

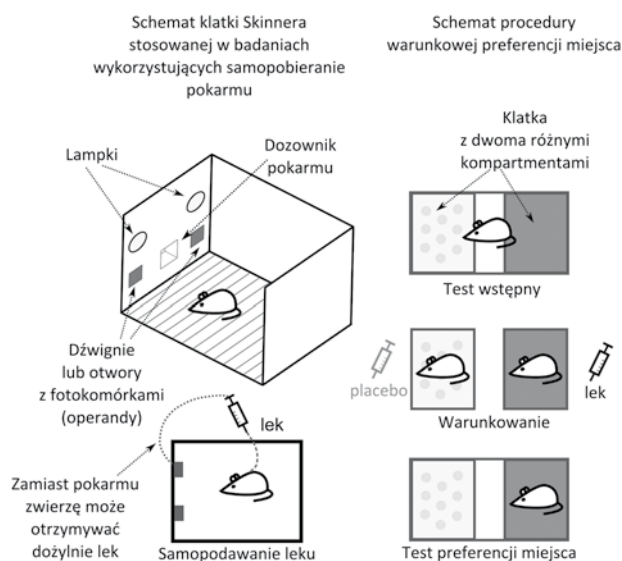
Metodyka badań nad mechanizmem motywacji w modelach zwierzęcych

Znakomita większość informacji na temat tego, jakie ośrodki w mózgu oraz które neuroprzekaźniki sprawują kontrolę nad motywacją, pochodzi z obserwacji zachowań zwierząt laboratoryjnych. Najczęściej wykorzystywanymi zwierzętami w badaniach nad procesami motywacji są gryzonie: myszy oraz szczury. Klasycznym modelem badającym motywację do pozyskania nagrody jest instrumentalne samopodawanie jedzenia w klatce Skinnera. Typowa klatka Skinnera jest dość zwyczajnie wyglądającym pudełkiem, w którym zainstalowana jest jedna lub więcej dźwigni. Naciśnięcie dźwigni przez zwierzę może uruchamiać mechanizm dostarczający porcję pożywienia do podajnika w ścianie klatki. Dodatkowo klatka zwykle posiada lampki znajdujące się nad dźwigniami oraz głośnik. W powszechnie stosowanej podstawowej procedurze głodne zwierzę uczy się wykonywania reakcji instrumentalnej (np. naciśnięcia na dźwignię), której konsekwencją jest uzyskanie porcji jedzenia. Każdorazowe naciśnięcie dźwigni i wydanie porcji pokarmu rejestrowane jest przez połączony z klatką komputer, co pozwala na analizę zachowania.

Co wspólnego ma uczenie zwierzęcia naciskania na dźwignię z motywacją? Po pierwsze, podobnie jak miało to miejsca w przypadku implantacji elektrod, leki blokujące receptory dopaminowe w mózgu znacząco obniżają ilość reakcji instrumentalnych wykonywanych w celu otrzymania porcji pokarmu. Podobny efekt obserwowano u zwierząt z lezją (uszkodzeniem) obszaru brzusznej nakrywki (miejsca w mózgu, gdzie znajdują się ciała komórek dopaminowych), a także jądra półleżącego przegrody i struktur prążkowie (obszarów, gdzie znajdują się zakończenia neuronów dopaminowych, wydzielające dopaminę). Tak więc za wykonywanie odpowiedzi instrumentalnej odpowiadają jądra podstawy i układ dopaminowy. Po drugie, nagrodę, jaką jest pożywienie, można zastąpić inną. Zwierzęta szybko uczą się wykonywania reakcji instrumentalnych, jeśli nagrodą są substancje uzależniające, co jest chętnie stosowanym modelem w badaniach nad mechanizmem nałogów. W końcu, co najważniejsze, w doświadczeniach można manipulować kryterium wzmocnienia, jakie ma wykonać zwierzę w celu otrzymania nagrody. Na przykład można zaprogramować klatkę w ten sposób, aby za każdym razem potrzebna była coraz większa ilość naciśnień, potrzebnych dla uzyskania dawki substancji uzależniającej. Następnie obserwuje się, ile odpowiedzi instrumentalnych zwierzę wykona. Model ten wykorzystuje się do zmierzenia „motywacji” zwierzęcia do otrzymania nagrody. W ten sposób można pokazać, że motywacja do przyjmowania narkotyków zwiększa się po dłuższym czasie ich przyjmowania oraz że niektóre leki mogą tę motywację zmniejszać.

Klatka Skinnera umożliwiła również badanie zachowań o charakterze kompulsywnym i impulsywnym. W przypadku tych pierwszych, zwierzę wyćwiczone w samopodawaniu jedzenia może zostać nakarmione do syta tuż przed rozpoczęciem sesji treningowej. Czynność ta służy dewaluacji nagrody, czyli obniżeniu motywacji do jej pozyskania. Zwykle w takiej sytuacji najedzone zwierzęta zaprzestają wykonywania reakcji instrumentalnej, ponieważ stan głodu został zaspokojony. Zdarza się jednak, że zwierzę nadal wykonuje dużą ilość naciśnień na dźwignię, pomimo braku motywacji do pozyskania pokarmu. Dzieje się tak, ponieważ reakcja naciskania na dźwignię została silnie utrwalona i przekształciła się w kompulsywny nawyk. Uważa się, że u podłoża zachowań kompulsywnych leżą zmiany plastyczne w obszarze jąder podstawy, które prowadzą do przekształcania się zachowań ukierunkowanych na cel w zachowania o charakterze nawykowym. Z kolei w przypadku zachowań impulsywnych bada się

najczęściej zdolność zwierzęcia do powstrzymania się od wykonania reakcji instrumentalnej (w celu otrzymania nagrody) lub zdolność do odroczenia wykonania reakcji (w celu otrzymania większej nagrody). W pierwszym przypadku zwierzę musi nauczyć się odróżniać moment, w którym należy powstrzymać się od wykonania reakcji instrumentalnej, aby uzyskać nagrodę. Moment ten sygnalizowany jest przez pojawienie się tak zwanego sygnału „stop” (np. bodźca dźwiękowego). W drugim przypadku zwierzę uczy się, że powstrzymując się od wykonania reakcji przez pewien czas może otrzymać dużo większą nagrodę. Taką większą nagrodą może być uzyskanie dłuższego dostępu do podajnika z jedzeniem lub do słodkiego napoju (duża nagroda), zamiast dostępu do wody (mała nagroda). Badania farmakologiczne wykazały, że zachowania impulsywne modulowane są przez leki nasilające transmisję noradrenergiczną i serotonergiczną. Wydaje się, że noradrenalina, działając na przedczołowe obszary kory mózgu, poprawia zdolność do różnicowania sygnałów „stop”, z kolei serotonina wywiera wpływ na zdolność do kontroli nad wyborem dużej, odroczonej nagrody, w porównaniu z małą, natychmiastową nagrodą.



Ryc. 2. Metodyka doświadczeń behawioralnych wykorzystywanych w badaniach nad układem nagrody mózgu. Przez „lek” należy rozumieć dowolną badaną substancję.

Innym modelem wykorzystywanym w badaniach nad motywacją (głównie w kontekście uzależnień lekowych), który pozwala mierzyć nagradzające właściwości różnych substancji oraz motywację do ich poszukiwania, jest model warunkowej preferencji miejsca. Aparat do pomiaru warunkowej preferencji miejsca składa się z dwóch kompartamentów, różniących się fakturą i kolorem ścian oraz podłóg. W modelu

tym wykorzystywany jest mechanizm podobny do pawłowowskiego warunkowania klasycznego. W trakcie tak zwanego treningu zwierzę otrzymuje zastrzyk z badaną substancją, a następnie umieszczane jest w jednym z kompartamentów w celu wytworzenia asocjacji między efektami wywołanymi przez lek, a otoczeniem kompartamentu. W drugim z kompartamentów zwierzę umieszczane jest po otrzymaniu zastrzyku z substancją obojętną, najczęściej solą fizjologiczną. Po kilku dniach takiego treningu wykonywany jest test, w trakcie którego zwierzę może swobodnie eksplorować aparat. Podczas testu mierzony jest czas spędzony w każdym z kompartamentów. Jeżeli zwierzę spędza więcej czasu w części aparatu skojarzonej z działaniem leku niż w części skojarzonej z solą fizjologiczną, oznacza to, że badana substancja ma właściwości nagradzające i wyzwala stan motywacji do jej poszukiwania. Na dalszym etapie eksperymentu można mierzyć jak długo motywacja ta się utrzymuje, tzn. jak długo zwierzę będzie eksplorowało część aparatu skojarzoną z nagrodą, pomimo tego, że już jej nie otrzymuje. Ta część doświadczenia nazywana jest wygaszaniem. Substancje takie jak kokaina czy opiaty wywołują odporny na wygaszenie stan motywacyjny, który może utrzymywać się od kilku dni do kilku tygodni. Ponadto po wygaszeniu wspomnianej reakcji, podając zwierzęciu niską dawkę badanego leku, można zaobserwować błyskawiczne odnowienie warunkowej preferencji miejsca, tj. nawrót do jego poszukiwania. Opisane tutaj modele zwierzęce oraz metody neuroanatomiczne i farmakologiczne pozwoliły na wyodrębnienie kluczowych mózgowych ośrodków oraz dróg neuroprzekaźnikowych kontrolujących różne aspekty zachowań motywacyjnych.

Zastosowanie modyfikacji genetycznych do wskazywania neuronalnych mechanizmów motywacji

Szczególną rolę w badaniach nad neuronalnymi mechanizmami, będącymi podłożem zachowania, odgrywają myszy laboratoryjne (nie umniejszając znaczenia badań na innych gryzoniach i naczelnych). Powodem jest opracowana w latach 80. ubiegłego wieku metodyka wprowadzenia modyfikacji w genomie myszy. Do niedawna myszy były jedynym ssakiem, u którego możliwym było zmodyfikowanie lub usunięcie poszczególnych genów. Stąd też większość doniesień, w których wskazywana jest rola wybranego genu w działaniu pamięci lub kontroli zachowania, oparta jest na badaniach przeprowadzonych właśnie na myszach. Zasadniczą wadą badań na myszach są uzasadnione wątpliwości co do podobieństwa między

mechanizmami kierującymi zachowaniem gryzoni i ludzi. Różnice anatomiczne, o ile można sobie pozwolić na takie określenie, są łatwo zauważalne. Oprócz różnicy w wielkości mózgu wiele z obszarów ludzkiej kory mózgowej nie ma ewolucyjnego odpowiednika u myszy (ani żadnych innych zwierząt, poza niektórymi naczelnymi). Jest jednak jedna zasadnicza cecha badań z wykorzystaniem technik modyfikacji genetycznych, które zadecydowała o ich gwałtownym rozwoju. Mianowicie pozwalają one na ustalenie asocjacji (czyli wzajemnej zależności) między funkcją genu a danym fenotypem (zachowaniem, zmianą fizjologiczną lub anatomiczną). Większość pozostałych metod pozwala jedynie na wskazanie korelacji, czyli współwystępowania dwóch zjawisk, bez pewności co do wzajemnej zależności.

Jakkolwiek określenie „myszy mutanty” może przywołać barwne skojarzenia, z reguły modyfikacje genetyczne polegają na uszkodzeniu genu w taki sposób, aby nie mogło z niego powstać poprawnie działające białko. Można to porównać do występujących czasem naturalnie uszkodzeń genów, na przykład uszkodzenia genu tyrozynazy, które uniemożliwia syntezę melaniny i powoduje zanik pigmentacji ciała (co jednoznacznie potwierdza rolę tyrozynazy w syntezie melaniny i pokazuje znaczenie melaniny dla naszej skóry i oczu). Do wprowadzania modyfikacji genetycznych używa się specjalnego typu komórek – mysich zarodkowych komórek macierzystych ES (ang. „Embryonic stem”). Komórki ES są totipotencjalne, co oznacza, że mogą dać początek każdemu typowi zróżnicowanych komórek. Genetycznie zmienioną komórkę ES wprowadza się do zarodka myszy, rozwijającego się w chimerę, czyli organizm będący mieszaniną komórek mutantów (pochodzących od zmienionych genetycznie komórek ES) i komórek niezmutowanych (pochodzących od wszystkich innych komórek zarodka). By osiągnąć cel, myszy chimery krzyżuje się ze sobą – część osobników potomnych powstanie z fuzji dwóch zmienionych genetycznie gamet. Podobnie jak w przypadku naturalnie występujących uszkodzeń genów, sztucznie wprowadzone mutacje mogą mieć złożone konsekwencje. Usunięcie genu hydroksylazy tyrozyny, enzymu potrzebnego do syntezy dopaminy, powoduje ogólne zahamowanie aktywności i upośledzenie ruchowe. Zgodnie z tym, czego można byłoby oczekiwać, zwierzęta bez dopaminy nie poszukują pożywienia, co bez interwencji eksperymentatora może być śmiertelne w skutkach. Doświadczenia na zwierzętach pozbawionych dopaminy były ważnym wkładem w pokazanie jej roli w procesach motywacyjnych.

Niektóre geny mają na tyle kluczowe funkcje dla funkcjonowania komórek lub rozwoju organizmu, że ich usunięcie jest letalne. W wielu innych przypadkach brak genu zaburza istotnie rozwój i powoduje upośledzenie (jak na przykład zostało to opisane powyżej). W takich sytuacjach jest niemożliwym lub niepewnym wnioskowanie o roli genu w danym fenotypie. Dlatego opracowane zostały metody, które pozwalają na modyfikację genu jedynie w wybranych rodzajach komórek, które dodatkowo mogą być nawet wywoływane dopiero u dorosłego zwierzęcia. Dobrym przykładem tego jest wytworzenie myszy z selektywnymi mutacjami receptorów dla glutamianu na komórkach dopaminowych. Glutaminian jest neuroprzekaźnikiem, który obok dopaminy odgrywa kluczową rolę w regulacji funkcji układu nagrody. Ze względu na kluczowe znaczenie receptorów dla glutamianu w całym ośrodkowym układzie nerwowym, globalna mutacja, której skutkiem jest całkowite usunięcie receptorów NMDA, powoduje śmierć na wczesnym etapie rozwoju myszy. Dlatego w badaniach nad układem nagrody stosuje się modele myszy transgeniczných, w których receptor NMDA (najczęściej jedna z jego podjednostek – NR1) jest usuwany tylko na komórkach dopaminergiczných z uwagi na to, iż dopamina jest najważniejszym neuroprzekaźnikiem w tym układzie. Można to osiągnąć poprzez krzyżowanie dwóch szczepów zmodyfikowanych genetycznie myszy. W pierwszym szczepie wprowadzona zostaje modyfikacja, polegająca na dodaniu sekwencji loxP w regionach intronowych genu kodującego NR1 tak, aby obejmowały one fragment kluczowy dla funkcji genu. Drugi ze szczepów niesie w sobie sekwencję specjalnego enzymu Cre-ERT2 pod kontrolą promotora (jednego z elementów regulatorowych genu) sprawiającego, iż enzym ten jest aktywny jedynie w komórkach dopaminergiczných po podaniu myszy dootrzewnowo tamoksifenu, syntetycznego sterydu stosowanego w leczeniu niektórych nowotworów. W efekcie wstrzyknięcie tamoksifenu powoduje delecję receptora NMDA tylko w konkretnym typie komórek u dorosłych myszy. Posługując się tą metodyką, można było pokazać, że zależna od receptorów NMDA plastyczność neuronów dopaminowych konieczna jest dla utrwalenia zachowań skojarzonych z nagrodą lub podawaniem substancji uzależniających. Zwierzęta z selektywnie usuniętymi receptorami NMDA na komórkach dopaminowych normalnie nabywały preferencję do kontekstu skojarzonego z otrzymaniem kokainy w modelu warunkowej preferencji miejsca. Jednak o ile u normalnych zwierząt pamięć kontekstu skojarzonego z kokainą jest wyjątkowo trwała i możliwa do

przywołania nawet po „wygaszeniu” (kojarzeniu kontekstu z podaniami placebo), o tyle u zwierząt z mutacją była ona nietrwała i nawrót preferencji kontekstu nie następował.

Należy jednak zaznaczyć, że jakkolwiek manipulacje genetyczne stanowią potężne narzędzie do badania związku pomiędzy genotypem a specyficznym wzorcem zachowań, każde podejście niesie za sobą pewne ograniczenia. Wyciąganie wniosków w oparciu o badania behawioralne na myszach z mutacjami genów powinno być ostrożne. Za każdym razem konieczna jest dokładna analiza użytego modelu, świadomość jego słabości i wykonywanie właściwych kontroli. Pojawiające się w prasie popularnej doniesienia dosyć często zawierają skrajne interpretacje obserwowanych zachowań.

Konkluzja

W niniejszym opracowaniu przedstawiona została w skrócie historia badań nad mechanizmami kierującymi zachowaniem oraz przykłady badań prowadzonych w modelach zwierzęcych. Opierając się na

wynikach badań na zwierzętach można podsumować, że mechanizmy kierujące zachowaniem wciąż są jedynie częściowo poznane. Trwające próby identyfikacji czynników kierujących procesami motywacyjnymi prowadzą nie tyle do powstawania modeli skutecznie przewidujących zachowania, co do identyfikacji mechanizmów powodujących ich różnorodność. Czy zrozumienie neuronalnych mechanizmów kierujących zachowaniem będzie mieć równie istotny wpływ społeczny, jak stworzenie podstaw psychoanalizy i rozwój behawioryzmu? Trudno przewidzieć czy tak się stanie, badania pokazują, że mechanizmy neuronalne, będące podstawą procesów motywacyjnych, są złożone i czasem niejednoznaczne. Można jednak oczekiwać, że postęp badań znacznie poprawi diagnostykę i leczenie psychopatologii związanych z impulsywnością lub kompulsywnością, czyli uzależnień i zaburzeń w przyjmowanie pokarmu, ale też wszelkich innych psychopatologii wiążących się z niekontrolowaną impulsywnością. Postęp może polegać na wyeliminowaniu efektów ubocznych farmakoterapii i zwiększeniu prawdopodobieństwa jej skuteczności u każdego leczonego.

Dr hab. Jan Rodriguez Parkitna, Pracownia Modeli Transgenicznych, Zakład Neurofarmakologii Molekularnej, Instytut Farmakologii PAN. E-mail: Jan.Rodriguez@if-pan.krakow.pl.

NEUROGENEZA W DOROSŁYM MÓZGU

Aneta Latacz (Kraków)

Nowe komórki w mózgu tworzą się przez całe życie!

Jeszcze niedawno powszechnie panował pogląd, że powstawanie nowych komórek nerwowych nie zachodzi u osób dorosłych. Obecnie wiemy już jednak, że mózg posiada nerwowe komórki macierzyste, z których mogą powstawać nowe, dojrzałe neurony i komórki glejowe.

„Gdy rozwój został zakończony, źródło wzrostu i regeneracji aksonów i dendrytów wyszło nieodwracalnie. W dorosłym układzie nerwowym ścieżki nerwowe są ustalone, zakończone i niezmiennie. Wszystko może zginąć, nic nie może się zregenerować. Zadaniem nauki w przyszłości będzie zmienić, o ile to możliwe, ten nieprzyjazny wyrok”.

Powyższe stwierdzenie Santiago Ramón y Cajal, wybitny hiszpański neuroanatom, histolog i prekursor

neurobiologii zawarł w swojej pracy z 1913 roku. Od czasu tych pionierskich badań, przez ponad 100 lat w neurobiologii panował pogląd, że mózg dorosłego człowieka pozostaje niezmienny. Nie bez powodu lata 90 ubiegłego wieku nazywane są dekadą mózgu. Odkrycie nowopowstających neuronów w mózgu dorosłego człowieka było przełomem w neurobiologii. Wprowadzenie nowych metod wykrywania dzielących się komórek i rozwój technik biologii molekularnej dał nam niepodważalne argumenty na to, że procesy neurogenezy w dorosłym mózgu rzeczywiście zachodzą.

Termin neurogeneza (ang. *neurogenesis*) oznacza dosłownie „narodziny neuronów”. Definiuje się go jako proces powstawania nowych komórek nerwowych, który obejmuje neurogenezę wieku prenatalnego (wieku embrionalnego) i postnatalnego (wieku dorosłego). Neurogeneza wieku dorosłego, o której mowa w tym artykule jest procesem powstawania,