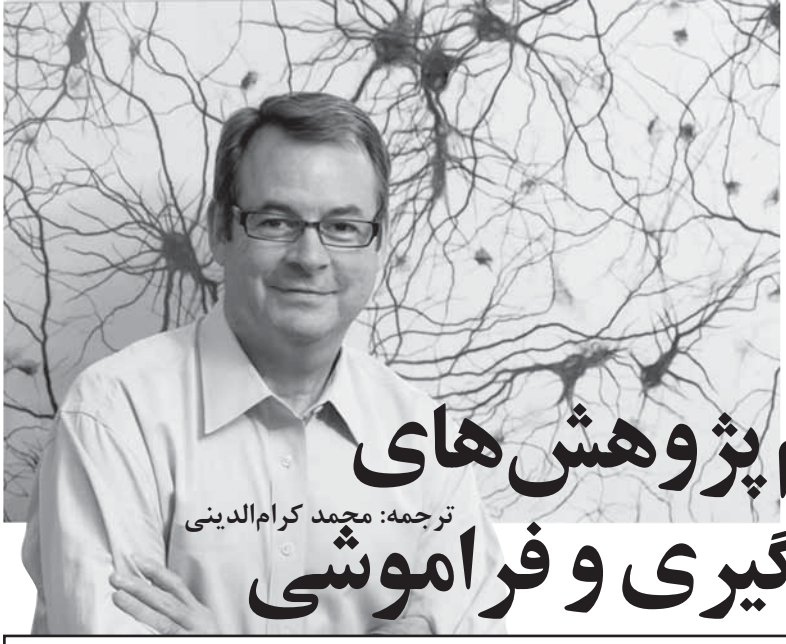


گفت‌وگو

درخط مقدم پژوهش‌های حافظه، یادگیری و فراموشی

ترجمه: محمد کرام‌الدینی

کلیدواژه‌ها: انتقال‌دهنده‌های عصبی، گلوتامات، گابا، یادگیری، حافظه، کینازها، فسفا تازها

اشاره

ریچاردهاگانیر[1] استاد علوم اعصاب در دانشگاه جان‌هاپکینز و نیز پژوهشگر انستیتو پزشکی هوواردهاگز[2] است. او در آزمایشگاه پژوهشی خود می‌کوشد میان کنش‌های مولکولی در حافظهٔ بلندمدت را که باعث نوعی بیش‌فعالی نورون‌ها می‌شوند و به‌نظر می‌رسد زیرساخت یادگیری باشند، بیشتر بشناسد. این گفت‌وگو در واقع مصاحبهٔ او با گروهی از معلمان زیست‌شناسی است که او در آن با زبانی ساده و متناسب با مخاطب خود به پرسش‌های مطرح شده پاسخ داده است.

● شما چه تعریفی از انتقال‌دهندهٔ عصبی دارید؟

انتقال‌دهندهٔ عصبی[3] نوعی مولکول شیمیایی کوچک است که از یک نورون آزاد می‌شود، به نورونی دیگر برخورد می‌کند و با اتصال خود به آن، سیگنالی را از نورون اول به نورون دوم القا می‌کند.

● القای این سیگنال چگونه شروع می‌شود؟

انتقال‌دهندهٔ عصبی نخست به گیرنده‌هایی که روی نورون دوم، یعنی نورون پس‌سیناپسی وجود دارند، متصل می‌شود و سیگنال ایجاد می‌کند.

● انتقال‌دهندهٔ عصبی از جنس چه ماده‌ای است؟

یکی از انتقال‌دهنده‌های عصبی سیناپس‌ها گلوتامات است. گیرنده‌های گلوتامات تحریک و باعث انتقال عصبی می‌شوند. بنابراین، گلوتاماکه از پایانهٔ نورون اول آزاد می‌شود، به گیرنده‌های نورون پس‌سیناپسی متصل می‌شود. این گیرنده‌ها سپس سیگنال را القا می‌کنند و سبب تحریک نورون پس‌سیناپسی می‌شوند.

● آیا انتقال‌دهنده‌های عصبی دیگر یا گیرنده‌های دیگری هم روی نورون‌ها وجود دارند؟

گیرنده‌های گلوتامات فقط به گلوتامات پاسخ می‌دهند. از سوی دیگر، انواع بسیاری از انتقال‌دهنده‌های عصبی موجود است. مثلاً مهم‌ترین انتقال‌دهندهٔ عصبی بازدارنده، مولکولی است به نام «گاما آمینوبوتیریک اسید» یا به اختصار «گابا»[4]. «گابا» نیز مانند گلوتامات گیرنده‌های خاص خود را دارد که به آن‌ها متصل می‌شود و تحریک‌پذیری نورون را کاهش می‌دهد، یعنی در واقع، از تحریک نورون جلوگیری می‌کند.

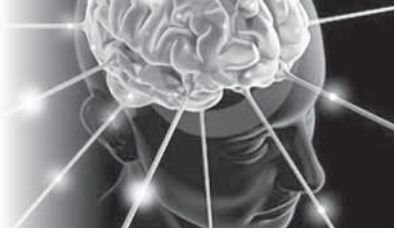
● این تحریک و ایجاد سیگنال چگونه بر عملکرد نورون تأثیر می‌گذارد؟

این اثر با مهار عملکرد پروتئین‌ها روی می‌دهد و فسفریلاسیون پروتئین‌ها یکی از فراگیرترین سازوکارهای تنظیم عملکرد پروتئین‌هاست. در این فرایند، آنزیم‌هایی به نام پروتئین کیناز با استفاده از ATP ساختار پروتئین را تغییر می‌دهند. به این ترتیب که یک فسفات از ATP می‌گیرند و آن را به باقی‌مانده‌های امینواسیدهایی مانند سیرین و تیروزین در پروتئین‌ها می‌افزایند. افزوده شدن گروه فسفات به پروتئین‌ها بار منفی ایجاد می‌کند که بر ساختار پروتئین و در نتیجه بر عملکرد آن‌ها اثر می‌گذارد، یعنی آن‌ها را تنظیم می‌کند.

این فرایند فراگیر است، یعنی روی بسیاری از پروتئین‌ها انجام می‌شود و در عین حال برگشت‌پذیر هم هست. یعنی فسفات برداشتنی است. آنزیم‌هایی وجود دارند به نام پروتئین فسفاتاز که فسفات را از پروتئین‌ها جدا می‌کنند و آن را به حالت قبل بازمی‌گردانند. بنابراین، اگر مثلاً افزودن فسفات یا فسفریلاسیون آنزیم یا کانالی را فعال می‌کند، فسفربرداری یا دفسفریلاسیون عمل عکس آن را انجام می‌دهد، یعنی آنزیم یا کانال را غیرفعال می‌کند.

● آیا این فرایندها با کار حافظه هم ارتباطی دارند؟

رابطهٔ مستقیمی بین فسفریلاسیون و حافظه مشاهده نشده است؛ اما فسفریلاسیون پروتئین‌ها در بسیاری از سیستم‌ها با حافظه و یادگیری همبستگی‌هایی دارد. فسفریلاسیون برخی پروتئین‌ها باعث افزایش توان انتقال از سیناپس‌ها و ایجاد ارتباط بیشتر بین نورون‌ها می‌شود؛ اما در واقع، این موضوع برای همهٔ پروتئین‌ها مصداق ندارد. برخی دیگر از پروتئین‌ها با فسفربرداری سبب افزایش ارتباط بین نورون‌ها می‌شوند. بنابراین، بستگی به نوع پروتئین دارد.



از سوی دیگر می‌دانیم که پروتئین CREB[5] فعال‌کنندهٔ رونویسی ژن‌هاست و سیستم‌های یادگیری و حافظه به بیان ژن‌های جدید و ترجمهٔ پروتئین‌های جدید نیاز دارند. در این سیستم‌ها یکی از راه‌های تنظیم ژن‌ها از طریق CREB است. بنابراین، فسفریلاسیون پروتئین‌ها CREB را فعال می‌کند و فعال شدن CREB به نوبهٔ خود بیان ژن را افزایش می‌دهد. این ژن‌ها ممکن است برای نگه‌داری حافظه، به ویژه حافظهٔ درازمدت اهمیت داشته باشند.

● آیا می‌توان ادعا کرد که نورون‌ها مرکز عملکرد مغزند؟

اساس کار ارتباط میان نورون‌هاست. در مغز ما تریلیون‌ها نورون وجود دارد. ارتباط بین این نورون‌ها باعث احساس و تفکر، یا به طور خلاصه، هوشیاری می‌شود. ارتباط بین نورون‌ها برای پردازش اطلاعات اهمیت دارد. اما ارتباط‌های سیناپسی بین نورون‌های مغز ما دائماً در حال تغییرند و همین تغییرات، یا آن‌طور که ما می‌گوییم، «نرمش‌پذیری سیناپس‌ها» یا تغییر ارتباط است که سبب یادگیری یا حافظه یا هرگونه پاسخی به محیط می‌شود و اطلاعاتی را که می‌گیریم، پردازش می‌کند.

وقتی گُلی را می‌بویید، اطلاعات بویایی از گُل به بینی شما می‌روند. نورون‌هایی که به قشر بویایی شما می‌روند، آن اطلاعات را از بینی به مغز منتقل می‌کنند. در همان حال، چشم‌های شما گُل را می‌بینند، شبکهٔ چشم شما تحریک می‌شود و به قشر بینایی اطلاع می‌دهد

● هر نورون چند ارتباط سیناپسی برقرار می‌کند؟

گفتم که در مغز ما تریلیون‌ها نورون وجود دارد. هر نورون می‌تواند تا هزار ارتباط مختلف برقرار کند، بنابراین تریلیون‌ها تریلیون ارتباط سیناپسی داریم که دائماً در تغییرند.

● پس نرمش‌پذیری سیناپس‌ها باید اهمیت فوق‌العاده داشته باشد؟

نرمش‌پذیری سیناپس‌ها برای یادگیری مغزی که نرمش‌پذیری داشته باشد یا در تغییر باشد، لازم است. پس برای پردازش اطلاعات و به دست آوردن دانش جدید، نیاز است که ارتباط‌های جدیدی تشکیل شود.

مثلاً، وقتی گُلی را می‌بویید، اطلاعات بویایی از گُل به بینی شما می‌روند. نورون‌هایی که به قشر بویایی شما می‌روند، آن اطلاعات را از بینی به مغز منتقل می‌کنند. در همان حال، چشم‌های شما گُل را می‌بینند، شبکهٔ چشم شما تحریک می‌شود و به قشر بینایی اطلاع می‌دهد.

بنابراین، اطلاعات مختلف به‌طور همزمان به مناطق مختلف مغز می‌رسند. زمان رسیدن در این‌جا بسیار اهمیت پیدا می‌کند. پس اگر شما دارید یک گُل را می‌بینید و در همان حال هم آن را بو می‌کنید، این دو حس و درک با هم وابسته می‌شوند و در واقع مدار جدیدی در مغز شما به‌وجود می‌آورند. بسیار معتقدند «وقتی که نورون‌ها را با هم روشن می‌کنیم، بین آن‌ها یک مدار ایجاد می‌شود». بنابراین روشن شدن همزمان نورون‌های قشر بویایی و قشر بینایی سبب ایجاد مداری بین این دو می‌شود، این مدار در ارتباط‌های سیناپسی تغییر ایجاد می‌کند و شبکه‌ای نورونی که یاد و خاطرهٔ گُل است، در مغز شما شکل می‌گیرد.

● آیا مفهومی که شرح دادید، جدید است؟

نه. این مفهوم نسبتاً قدیمی است. سانتیاگو رامون کاخال[6] یکی از پیشگامان علوم اعصاب و آناتومی اعصاب در سال‌های آخر قرن نوزدهم و سال‌های دههٔ نخست قرن بیستم بسیاری از مفاهیمی را که امروزه در ذهن داریم، پیشنهاد کرده است. او یک نابغهٔ واقعی بود و مفاهیم سیناپس و تغییر ارتباط‌های سیناپسی را ارائه کرد. این مفاهیم نقش مهمی در کارکرد مغز دارند. سپس در سال‌های دههٔ ۱۹۵۰ هِب[7] این اندیشه را مطرح کرد که ما با روشن کردن همزمان نورون‌ها در مغز خود، مدار ایجاد می‌کنیم. یعنی ورودی‌های همزمان به دورن نورون‌ها باعث تقویت سیناپس‌ها می‌شوند، در حالی که ورودی‌های ناهمزمان در واقع باعث تضعیف سیناپس‌ها می‌شوند.

نه، این اندیشه‌ها جدید نیستند، بلکه پیشینهٔ طولانی دارند و مربوط به آغاز و میانهٔ قرن بیستم‌اند.

● آیا همین ارتباط نورون‌ها با یکدیگر است که باعث ایجاد حافظه می‌شود؟

بیشتر دانشمندان علوم اعصاب باور دارند که برای کدگذاری حافظه درون مغز، لازم است شبکه ایجاد شود، شبکه‌ای از جنس نورون که وقتی می‌خواهیم چیزی را به‌خاطر بیاوریم، آن را احضار کنیم. تصور بر این است که وقتی داریم چیزی می‌آموزیم، در واقع در حال ایجاد شبکهٔ جدیدی در بین میلیون‌ها نورون هستیم.

بنابراین، هنگام یادگیری ارتباط‌هایی اختصاصی بین نورون‌های خاصی به‌وجود می‌آید که در عین حال بازدارندهٔ ارتباط بین نورون‌های دیگرند. مسیرهای نورونی بدین ترتیب شکل می‌گیرند.

ما به کشف و درک انواع دستگاه‌های مولکولی تقویت‌کننده یا تضعیف‌کنندهٔ این ارتباط‌ها، علاقه‌مندیم. می‌خواهیم بدانیم چگونه نورون‌ها در نقاط اتصالی که سیناپس نام دارند، در تراز مولکولی با هم ارتباط سیناپسی برقرار و آن را تقویت می‌کنند و به عکس، چگونه سیناپس‌ها تضعیف می‌شوند. بنابراین، در این‌جا با تنظیمی در سویه سر و کار داریم. ما هنگام یادگیری، در مغز خود برخی ارتباط‌های سیناپسی را تقویت و در همان حال ارتباط بین مجموعهٔ خاصی از نورون‌ها را تضعیف می‌کنیم.

● آیا این ارتباط‌ها پایدار می‌مانند؟

این شبکهٔ نورونی که یادگیری را به دنبال دارد، باید پایدار باشد و تا چند دقیقه، چند روز، چند هفته یا حتی چند سال دوام بیاورد. بی‌گمان ما از کودکی خود، از ۲۰، ۳۰، ۴۰، ۵۰ یا ۶۰ سال پیش چیزهایی به یاد می‌آوریم. پس باید سازوکاری پایدار در ایجاد این شبکه‌ها یا ارتباط‌های تقویت‌شدهٔ سیناپسی وجود داشته باشد.

یکی از معماها این است که این ارتباط‌ها چگونه شکل می‌گیرند و چگونه در این مدت پایدار می‌مانند؟ این معماها، معماهایی بزرگ‌اند که به احتمال زیاد تا ۲۰ سال آینده هم حل نخواهند شد. اما اکنون داریم

به برخی سازوکارهای نگهداری این‌گونه ارتباط‌ها که تا چند روز، چند هفته دوام می‌آورند، نزدیک می‌شویم.

● ممکن است چند مورد از کارهایی را که در این زمینه انجام شده، شرح دهید؟

برای بررسی تغییرهای پایدار ارتباط‌های سیناپسی در بلندمدت چند سیستم مدل مورد استفاده قرار گرفته‌اند. بسیاری از پژوهشگران بر منطقه‌ای کوچک از مغز که در حافظه و یادگیری اهمیت بسیار زیاد دارد و هیپوکامپ نامیده می‌شود، متمرکز شده‌اند.

اهمیت فعالیت هیپوکامپ در حافظه و یادگیری در افرادی که به علت‌هایی مانند سکته‌های مغزی یا حوادث آن را از دست داده‌اند، نشان داده شده است. سال‌هاست که این افراد تحت بررسی هستند. آنان اساساً حافظه کوتاه‌مدت ندارند. افرادی که کارکرد هیپوکامپ آنان متوقف شده است، همهٔ چیزها را تا لحظهٔ حادثه به یاد می‌آورند، اما از یادگیری جدید ناتوان‌اند. ما روی هیپوکامپ متمرکز شده‌ایم و می‌کوشیم به ویژگی‌های انتقال‌های سیناپسی ماندگار و بلندمدت بیشتر پی‌ببریم؛ دو پدیده را روی هیپوکامپ بررسی می‌کنیم: یکی تقویت بلندمدت و دیگری تضعیف بلندمدت. هرگاه نورونی را تحریک کنیم و در همان حالت فعالیت نورون دیگری را اندازه بگیریم، در واقع می‌توانیم انتقال سیناپسی را اندازه بگیریم. اگر تحریکی کوتاه ولی با فرکانس بالا به یک نورون وارد کنیم و پس از آن فعالیت نورون دوم را اندازه بگیریم، انتقال سیناپسی را اندازه گرفته‌ایم. این نوع تحریک کوتاه ولی با فرکانس بالا «تقویت بلندمدت» نام دارد؛ چون این تحریک در واقع باعث ارتباط بین نورون‌ها می‌شود، آن‌ها را تقویت می‌کند و می‌تواند روزها یا هفته‌ها در جانور باقی بماند. بنابراین، به همین روش، فقط چند ثانیه تحریک می‌تواند به‌طور کامل سیناپس را به سیناپسی تواناتر تبدیل کند. ما سعی می‌کنیم رویدادهای مولکولی سیناپس‌ها را بیشتر بشناسیم.

می‌دانیم که انتقال سیناپسی طی چند مرحله انجام می‌شود. نخست، پتانسیل عمل وارد پایانهٔ نورون پیش سیناپسی می‌شود و ترشح انتقال‌دهنده‌های عصبی را از پایانهٔ نورون افزایش می‌دهد. سپس انتقال‌دهنده‌های عصبی در فضای سیناپسی منتشر می‌شوند و به گیرنده‌های نورون پس‌سیناپسی می‌رسند. این گیرنده‌ها سیگنال انتقال‌دهندهٔ عصبی را القا می‌کنند و آن را به نورون دوم هدایت می‌کنند.

تقویت این فرایند به چند روش انجام می‌شود، که یکی از آن‌ها افزایش آزاد شدن انتقال‌دهنده‌های عصبی است. اگر کاری کنیم که مقدار بیشتری انتقال‌دهندهٔ عصبی آزاد شود، پاسخ شدیدتری را در نورون پس‌سیناپسی خواهیم داشت.

روش دیگر، دستکاری و تغییر دادن عملکرد گیرنده‌هاست، به‌گونه‌ای که حساسیت گیرنده‌ها به انتقال‌دهندهٔ عصبی افزایش یابد. به این روش نیز مقدار مشخصی از انتقال‌دهنده‌های عصبی پاسخ شدیدتری ایجاد خواهند کرد. امروزه بسیاری از پژوهشگران روی این دو روش کار می‌کنند. اما یک سؤال در این‌جا پیش می‌آید: «کدام فرایند را می‌توان تنظیم کرد: آزاد شدن انتقال‌دهنده‌های عصبی طی تقویت بلندمدت، یا حساسیت گیرنده‌ها؟»

یکی از مواردی که ما در آزمایشگاه روی آن تمرکز کرده‌ایم، گیرنده‌ها هستند چون گیرنده‌ها نقاط تأثیر انتقال‌دهنده‌های عصبی‌اند، انتقال‌دهنده‌های عصبی باید برای هدایت سیگنال به گیرنده‌های خود متصل شوند. بنابراین، اگر بتوانیم چگونگی تنظیم گیرنده‌ها را درک کنیم، چگونگی تنظیم انتقال سپناپسی را درک کرده‌ایم.

● آیا منظورتان گیرنده‌های گلوتامات است؟

بله، ما روی گیرنده‌های گلوتامات متمرکز شده‌ایم. تقویت بلندمدت در سیناپس‌های تحریکی بسیار خوب بررسی شده است. نمی‌خواهم بگویم که این عمل در سیناپس‌های بازدارنده روی نمی‌دهد، بلکه می‌خواهم بگویم نرمش‌پذیری سیناپس‌های تحریکی از دیگر سیناپس‌ها بیشتر است؛ بسیار خوب تنظیم می‌شوند و البته گیرنده‌های گلوتامات پاسخ را در سیناپس‌های تحریکی میانجی‌گری می‌کند. به این علت روی آن‌ها متمرکز شده‌ایم.

چیزی که از اول مورد توجه ما بوده است، سازوکار تنظیم عملکرد گیرنده‌هاست و مثلاً چگونه هر یک از این گیرنده‌ها تنظیم می‌شوند؛ چگونه می‌توان گیرنده‌ها را به‌گونه‌ای تنظیم کرد که به انتقال‌دهنده‌های عصبی حساسیت بیشتر نشان دهند. ولی راه دیگر بررسی عملکرد گیرنده‌ها چگونگی عملکرد گیرنده‌ها در سلول است. خوب می‌دانیم که بسیاری از گیرنده‌ها در سیناپس‌ها متمرکزند و بنابراین، تمرکز آن‌ها در پایانه‌های عصبی‌ای که گلوتامات آزاد می‌کنند، بسیار زیاد است.

آن‌چه اکنون می‌دانیم، آن است که افزایش یا کاهش تعداد گیرنده‌ها در سیناپس‌ها که ظرف چند دقیقه روی می‌دهد، فرایندی بسیار پویاست. بی‌گمان اگر تعدادگیرنده‌های یک سیناپس افزایش یابد، کارایی انتقال سیگنال هم افزایش می‌یابد. بدین ترتیب می‌توان ارتباط‌های سیناپسی را تغییر داد. هم‌چنین با تنظیم تعداد پیوندهای سیناپسی می‌توان انتقال سیناپسی را کاهش یا افزایش داد.

می‌خواهیم بدانیم چگونه نورون‌ها در نقاط اتصالی که سیناپس نام دارند، در تراز مولکولی با هم ارتباط سیناپسی برقرار و آن را تقویت می‌کنند و به عکس، چگونه سیناپس‌ها تضعیف می‌شوند

● آیا تغییراتی شیمیایی تغییردهنده هم درگیرنده‌ها روی می‌دهند؟

برای تنظیم عملکرد گیرنده‌ها چند ساز و کار وجود دارد. یکی از آن‌ها فسفریلاسیون پروتئین‌هاست که قبلاً درباره‌اش صحبت کردم. خود گیرنده‌های گلوتامات فسفریله می‌شوند و فسفریلاسیون گیرنده‌ها بر عملکرد آن‌ها اثر می‌گذارد. مثلاً، فسفریلاسیون ممکن است فعالیت آن‌ها را تقویت کند و

بنابراین، وقتی که گیرنده فسفریله شد، بهتر به گلوتامات واکنش نشان می‌دهد و بنابراین، پاسخ بزرگ‌تری در سیناپس به وجود می‌آید. فسفریلاسیون فعالیت گیرنده‌ها را در سیناپس‌ها تنظیم می‌کند. فسفریله کردن این گیرنده در بسیاری موارد پایداری گیرنده را در سیناپس افزایش می‌دهد. در این صورت تعداد بیشتری گیرنده در سیناپس داریم. بنابراین، دو روش برای تنظیم هر سیناپس وجود دارد. اما اکنون نسبت به تشکیل فیزیکی سیناپس‌های جدیدی که با ساختارهای جدید در سیناپس‌ها به‌جود می‌آیند، علاقهٔ فراوانی وجود دارد. سیناپس‌های تحریکی ساختاری یگانه دارند، برآمدگی‌هایی کوچک دارند که از نورون بیرون زده‌اند و «خار سیناپسی» نامیده می‌شوند. این برآمدگی‌های کوچک بسیار پویا هستند. می‌توانند در اطراف جابه‌جا شوند؛ از دندریت‌ها بیرون بزنند یا منقبض شوند و به درون آن‌ها فرو روند. افراد بسیاری در حال بررسی این خارهای دندریتی‌اند تا درک کنند که این خارهای دندریتی چگونه به‌وجود می‌آیند و چگونه تنظیم می‌شوند.

مثلاً، اکنون علاقهٔ زیادی به این وجود دارد که چگونه طی القای تقویت بلندمدت خارهای جدیدی سر بیرون می‌آورند و سیناپس‌های جدیدی تشکیل می‌شود. به این روش که جوانه زدن خارها می‌نامیم‌اش، نه فقط سیناپس‌های موجود را با تغییر تعداد گیرنده‌ها یا تغییر عمل تغییر می‌دهیم، بلکه از لحاظ فیزیکی نیز سیناپس‌های جدیدی خواهیم داشت.

● یا این باعث تغییرات ساختاری پروتئین‌ها هم می‌شود؟

به این نتیجه رسیده‌ایم که گیرنده‌های گلوتامات طی تقویت بلندمدت فسفریله می‌شوند و این فسفریلاسیون فعالیت آن‌ها را تنظیم می‌کند. احتمالاً افزایش مولکول‌های فسفات به نحوی بر ساختار یا پیکربندی گیرنده‌ها اثر می‌گذارد و باعث تغییر خصوصیات فیزیکی آن می‌شود.

این گیرنده‌ها در واقع کانال‌هایی یونی هستند؛ وقتی به گلوتامات متصل می‌شوند، مجرا یا کانال آن‌ها در عرض غشا باز می‌شود و یون‌ها از آن عبور می‌کنند. اکنون دریافته‌ایم که وقتی گیرنده‌ها فسفریله می‌شوند، تعداد یون‌هایی که در هر ثانیه از آن عبور می‌کنند، افزایش می‌یابد و بنابراین، پاسخ بزرگ‌تری ایجاد می‌شود. به این نتیجه رسیده‌ایم که فسفریلاسیون باعث تغییر ساختار و پیکربندی گیرنده‌ها می‌شود.

● آیا این تغییر ساختار بر فعالیت کانال‌های یونی اثر می‌گذارد؟

بله؛ وقتی که گیرنده‌ای فسفریله می‌شود، تعداد یون‌هایی که در هر ثانیه از کانال آن گذر می‌کنند، افزایش می‌یابد.

بنابراین، تعداد بیشتری انتقال‌دهندهٔ عصبی به گیرنده متصل می‌شوند و در واقع جریان بیشتری از یون‌ها از غشا گذر می‌کنند.

● دفسفریلاسیون چه اثرهایی دارد؟

تقویت بلندمدت یکی از فرایندهای افزایش‌دهندهٔ ارتباط میان نورون‌هاست، اما فرایند دیگری هم وجود دارد که مخالف آن است و «تضعیف بلندمدت» نامیده می‌شود و تضعیف بلندمدت ارتباط بین نورون‌ها کاهش می‌یابد و این اصولاً در مقیاس مولکولی در جهت مخالف تقویت بلندمدت است. بنابراین، به‌جای داشتن کیناز که گیرنده‌ها را فسفریله می‌کند، پروتئین فسفاتازها را داریم که گیرنده را دفسفریله می‌کند.

گفتم که فسفریلاسیون گیرنده باعث تقویت فعالیت آن می‌شود، اما طی تضعیف بلندمدت باقی‌مانده‌های فسفریله شدهٔ روی گیرنده‌ها دفسفریله می‌شوند و عکس این فرایند روی می‌دهد که در واقع بازدارندهٔ فعالیت گیرنده‌هاست.

● و این چه اثری بر حافظه می‌گذارد؟

در ساده‌ترین سطح می‌توان تضعیف بلندمدت را فراموشی نامید، چون در واقع طی آن ارتباط نورون‌ها قطع می‌شود. اما من تصور می‌کنم که این پندار بیش از حد ساده‌انگارانه است. برای حک و نقش کردن مدارهای نورونی هم به تقویت سیناپس‌ها نیاز داریم و هم به تضعیف آن‌ها. این هر دو، نقش مثبتی در تعیین مسیری نورونی که حافظه را رمز می‌کند، دارند. ولی البته اگر بخواهید آن حافظه یا آن مدار نورونی را پاک کنید، باید اتصال آن نورون‌ها را قطع کنید و بنابراین، به این روش می‌توانید تضعیف بلندمدت و دفسفریلاسیون گیرنده‌ها را «فراموشی» بنامیم.

● اجازه دهید بازگردیم به کینازها و فسفاتازها...

پروتئین کینازها آنزیم‌هایی‌اند که در همه جای همه نوع سلول یافت می‌شوند. اما در نورون‌ها فعالیت بسیار زیادی دارند. این آنزیم‌ها که هم از انرژی ATP استفاده می‌کنند و هم ATP را به عنوان پیش‌ماده قرار می‌دهند، از ATP یک مولکول فسفات جدا می‌کنند و آن را به پروتئینی می‌افزایند. در مورد گیرنده‌ها، این کینازها مولکول‌های فسفات را به گیرنده متصل می‌کنند و ساختار و عملکرد آن را تغییر می‌دهند.

پروتئین فسفاتازها هم آنزیم‌هایی هستند که در همه جای همه نوع سلول یافت می‌شوند؛ در بسیاری از انواع سلول‌ها حضور دارند، اما در نورون‌های مغز فعالیت بسیار دارند. این آنزیم‌ها به جدا کردن فسفات از پروتئین‌ها کمک می‌کند. بنابراین، وقتی کینازها پروتئینی را فسفریله می‌کنند، فسفاتازها عکس این فرایند را انجام می‌دهند و از طریق واکنشی هیدرولیتیک فسفات را جدا می‌کنند و پروتئین را به حالت اول بازمی‌گردانند.

فسفریلاسیون پروتئین‌ها به توازن بین فعالیت کینازها و فسفاتازها بستگی دارد. هر

یکی از مواردی که ما در آزمایشگاه روی آن تمرکز کرده‌ایم، گیرنده‌ها هستند چون گیرنده‌ها نقاط تأثیر انتقال‌دهنده‌های عصبی‌اند، انتقال‌دهنده‌های عصبی باید برای هدایت سیگنال به گیرنده‌های خود متصل شوند. بنابراین، اگر بتوانیم چگونگی تنظیم گیرنده‌ها را درک کنیم، چگونگی تنظیم انتقال سیناپسی را درک کرده‌ایم

کدام فعال‌تر باشد، واکنش را به سود خود تغییر می‌دهد. یعنی اگر فعالیت کینازها بیشتر باشد، پروتئین‌های فسفریله شده بیشترند و به عکس. اگر فسفاتازها فعال‌تر باشد، تعداد پروتئین‌های دفسفریله شده و فسفریله نشده بیشتر خواهد بود.

● کانال‌های کلسیم چه وظیفه‌ای دارند؟

کلسیم در فرایند تقویت بلندمدت نقش تنظیم‌کننده دارد. ورود کلسیم به نورون سیناپسی آغازگر القای سیگنال است که در نهایت تقویت سیناپس را در پی دارد. این مسیر القای سیگنال که کلسیم آغاز می‌کند، در ۲۰ سال اخیر مورد مطالعه قرار گرفته است و لذا اکنون دربارهٔ آن زیاد می‌دانیم. می‌دانیم که کلسیم چگونه این نقش را در القای تقویت بلندمدت ایفا می‌کند. یکی از اولین نقش‌های آن فعال کردن نوعی پروتئین کیناز به نام «کینار۲ وابسته به کلسیم کالمودولین» یا «CaMKII» است. بنابراین، کلسیم بدین ترتیب باعث فعال کردن کینازهایی می‌شود که گیرنده‌ها را فسفریله و فعالیت آن‌ها را تقویت می‌کنند.

● چگونه می‌توان سازوکار مولکولی تقویت بلندمدت را به یادگیری و حافظه در دنیای واقعی مرتبط کرد؟

این که تقویت بلندمدت در یادگیری و حافظه درگیر است، سؤال بسیار بزرگی است. ما در واقع در حال بررسی ساز و کار اساسی سلولی مغز هستیم. این سازوکار بسیار پر جذبه است، اما ارتباط دادن مستقیم آن به یادگیری و حافظه بسیار دشوار است. پژوهشگران خواهند توانست همبستگی یادگیری و حافظه را با تقویت بلندمدت مرتبط کنند.

روشی که بسیاری از ما به‌کار گرفته‌ایم، کوشش برای تقسیم تقویت بلندمدت در تراز مولکولی، تغییر دادن این سیستم مولکولی و سپس مطرح کردن این پرسش است: «آیا این تغییر در یادگیری و حافظه مؤثر است»؟ البته راهی که ما رفته‌ایم اکنون در ژنتیک موش مورد استفاده است. می‌توانیم رفتار موش و یادگیری آن را بررسی کنیم و از مزایای زیست‌شناسی مولکولی بهره‌مند شویم. می‌توانیم از نظر ژنی موش‌ها را طوری تغییر دهیم تا چیزی را که «موش طراحی شده» می‌نامیم، به دست آوریم و در بعضی از ژن‌های آن که تصور می‌کنیم در این مسیر دخالت دارند، جهش ایجاد کنیم. یکی از روش‌های قدیمی بررسی این موضوع، خارج کردن ژن CaMKII است که درباره‌اش صحبت کردیم. می‌دانیم که این کیناز برای تقویت بلندمدت لازم است و بنابراین هدف ما پاک کردن آن در موش و تولید موشی که CaMKII ندارد و سپس به دست آوردن پاسخ به این پرسش بود: «آیا آن جانور هنوز تقویت بلندمدت هم دارد»؟ معلوم شده است که چنین موشی تقویت بلندمدت ندارد.

دوم، بررسی توانایی یادگیری و حافظه در این جانوران اهمیت دارد. معلوم شده است که این موش‌ها حافظه و توانایی یادگیری بسیار ضعیفی دارند.

ما اکنون در حال بررسی دقیق‌تر این موش‌ها هستیم و جهش‌های دقیق‌تری روی آن‌ها ایجاد می‌کنیم. مثلاً، در یکی از پژوهش‌های اخیر در ژن گیرندهٔ گلوتامات جهش ایجاد کرده‌ایم، به‌طوری که دیگر نتواند در محل‌هایی که معمولاً طی تقویت بلندمدت فسفریله می‌شوند، فسفریله شود.

بدین ترتیب موشی ساخته‌ایم که کاملاً عادی است، ژن‌های عادی برای گیرنده‌ها دارد، اما این ژن گیرنده در این جایگاه دیگر نمی‌تواند فسفریله شود. اکنون ما در حال بررسی رفتار آن‌ها هستیم و معلوم شده است که این موش‌ها به‌خوبی یاد می‌گیرند، اما با سرعت فراموش می‌کنند. اگر آن‌ها را طوری تربیت کنیم تا کاری خاص انجام دهند، تا دو تا چهار ساعت به یاد می‌آورند، اما پس از حدود هشت ساعت شروع می‌کنند به فراموش کردن آن کار. جانوران جهش نیافته می‌توانند تا چند روز کار خود را انجام دهند.

بنابراین، در اینجا هم معلوم می‌شود که فسفریلاسیون برای تقویت بلندمدت بسیار لازم است و دریافته‌ایم که جهش این جایگاه‌های فسفریلاسیون از تقویت بلندمدت در این موش‌های جهش یافته جلوگیری می‌کند. اما بر رفتار، یادگیری و حافظه هم تأثیر می‌گذارد. یکی از روش‌های درک چگونگی تنظیم‌گیرنده‌ها، بررسی چگونگی فسفریله شدن گیرنده‌هاست. اما همان‌طور که قبلاً گفتیم، ما می‌دانستیم که می‌توان تعداد گیرنده‌های موجود در سیناپس‌ها را تغییر داد. قابل توجه است که این گیرنده‌ها در درست در منطقهٔ خاصی از نورون متمرکز شده‌اند و پرسش این است که: «این گیرنده از کجا می‌داند که باید کجا برود و وقتی که به مقصد می‌رسد، چه چیزی آن را در نقطهٔ ارتباط ثابت نگه می‌دارد»؟

ما سعی کرده‌ایم دیگر تولیدات ژنی را هم شناسایی کنیم؛ پروتئین‌های دیگری که به‌طور فیزیکی به گیرنده‌ها متصل می‌شوند یا با آن‌ها میانکنش دارند. این مولکول‌ها ممکن است مثلاً راهنمایی پروتئین‌های ساختاری در خارج از جسم سلولی، یعنی در جایی که ساخته و بار دیگر فعال می‌شوند، نقش مهم داشته باشند. آن‌ها وقتی که به سیناپس می‌رسند، به گیرنده متصل می‌شوند و به ثابت ماندن سیناپس کمک می‌کنند.

بنابراین، ما برای شناسایی پروتئین‌هایی که به گیرنده‌ها متصل می‌شوند، تلاش‌هایی کرده‌ایم. چند نوع پروتئین را که به‌طور اختصاصی به گیرنده‌ها متصل می‌شوند، استخراج کرده‌ایم که یکی از آن‌ها «پروتئین میانکش‌کنندهٔ گلوتامات» یا GRIP[8] است. اکنون فکر می‌کنیم که این پروتئین باعث افزایش صدور گیرنده‌ها به درون دندریت و سیناپس می‌شود و بنابراین، GRIP نقشی مثبت دارد و در واقع تزریق گیرنده‌ها را به درون سیناپس افزایش می‌دهد و موجب افزایش یا تقویت انتقال سیناپسی می‌شود.

سیناپس‌های تحریکی ساختاری یگانه دارند، برآمدگی‌هایی کوچک دارند که از نورون بیرون زده‌اند و «خار سیناپسی» نامیده می‌شوند. این برآمدگی‌های کوچک بسیار پویا هستند. می‌توانند در اطراف جابه‌جا شوند؛ از دندریت‌ها بیرون بزنند یا منقبض شوند و به درون آن‌ها فرو روند

پروتئین‌های دیگری را هم یافته‌ایم که بر خلاف GRIP عمل می‌کنند، مثلاً نوعی پروتئین به نام PICK1 که قبلاً شناسایی شده است، و فکر می‌کنیم که اثر معکوس دارد. این پروتئین در واقع برداشتن گیرنده‌ها را از سیناپس‌ها افزایش می‌دهد. بنابراین، فکر می‌کنیم که پروتئین PICK1 وقتی که به گیرنده متصل می‌شود، به برداشته شدن آن گیرنده از آن سیناپس کمک می‌کند. بنابراین، نقش منفی PICK1 کاهش تعداد گیرنده‌ها در سیناپس‌ها و کاهش کارایی انتقال سیناپسی است.

● چه لزومی دارد که گیرنده‌ها برداشته شوند؟

یکی از اثرهای تقویت بلندمدت افزودن گیرنده‌ها به سیناپس‌ها، افزایش انتقال است. فکر می‌کنیم که طی تضعیف بلندمدت باید خلاف این روی بدهد، یعنی کاهش گیرنده و کاهش انتقال سیناپسی.

ما فکر می‌کنیم که PICK1 نقشی فعال در تضعیف بلندمدت دارد و طی آن به گیرنده‌ها متصل می‌شود، آن‌ها را به درون سلول باز می‌گرداند و بنابراین، تعداد گیرنده‌ها را در محل سیناپس کاهش می‌دهد.

● آیا می‌توان دهۀ ۱۹۹۰ را دهۀ مغز نامید؟

من فکر می‌کنم که دهۀ ۱۹۹۰ در واقع دهۀ علوم اعصاب بود، اما تصور من بر این است که در آن زمان فقط نوک قلۀ یک کوه یخ آشکار شد. ما راه درازی را به‌ویژه برای تحلیل مولکولی عمل سیناپس‌ها پیموده‌ایم. اما من واقعاً فکر می‌کنم که هنوز در آغاز راه جدیدی برای درک کارکرد مغز هستیم. منظورم این است که مغز اندامی بسیار پیچیده است و اگرچه اندکی از طرز کار سیناپس‌ها آگاه هستیم، دربارۀ فرایندهای پیچیده‌تر دیگر مغز بسیار کم می‌دانیم و من فکر می‌کنم که باید قرن بیستم را قرن مغز بدانیم، ما در این قرن توانستیم در علوم اعصاب، درک عملکردهای پیچیده‌تر مغز به پیش برویم و کار را در زمینه‌هایی که «تراز سیستمی» می‌نامیم و نیز در زمینه‌ای مانند هوشیاری، شروع کنیم. هدف نهایی علوم اعصاب درک هوشیاری است و باید دید که در یکصدسال آینده چه روی خواهد داد.

● فکر می‌کنید چه فنون جدیدی اثرهای بزرگی را در این زمینه در پی خواهند داشت؟

مغز با سیکنال‌های الکتریکی کار می‌کند. بنابراین، برای اندازه‌گیری عملکرد نورون‌ها باید فعالیت الکتریکی آن‌ها را اندازه بگیریم. روش نسبتاً جدیدی وجود دارد که آن را «پَچ کلامپینگ[9]» می‌نامیم. در این روش الکترودی از میان پیپتی شیشه‌ای را به غشای سلول متصل می‌کنیم تا میزان الکتریسته‌ای را که از درون به بیرون سلول به جریان می‌افتد، اندازه بگیریم. با این روش می‌توانیم انتقال سیناپسی را بین نورون‌ها ثبت کنیم و اندازه بگیریم. مثلاً، وقتی که انتقال سیناپسی روی می‌دهد، می‌توانید تغییرات کوچک پتانسیل غشا را در طول نورون اندازه بگیریم.

● درون پیپت پچ کلامپ چه ماده‌ای وجود دارد؟

وقتی از روش پچ کلامپ استفاده می‌کنیم، در واقع نورون‌ها یا برشی از مغز را زیر میکروسکوپ قرار می‌دهیم و آن را مشاهده و با حرکت داد این پیپت شیشه‌ای یا الکترود با ابزارهای بسیار ریز در حد میکرو آن را دستکاری می‌کنیم. درون پیپت محلولی بسیار شبیه محلول درون سلولی وجود دارد و نوع یون‌ها و غلظت آن‌ها مانند مایع درون سلولی است. سپس با میکرومانیپولاتور الکترود شیشه‌ای را در سطح سلول لمس می‌کنیم. سپس مکشی به درون الکترود ایجاد می‌کنیم تا سوراخی در سلول ایجاد کنیم. این کار سبب اتصال محلول درون پیپت و الکترود و محلول درون سلول می‌شود. بدین ترتیب می‌توانیم جریان الکتریکی درون سلول را ثبت می‌کنیم.

● چه تکنیک‌های مهم دیگری برای این کار سراغ دارید؟

در دهه‌های اخیر تکنیک‌های تصویرسازی پیشرفت‌های زیادی کرده‌اند. یکی از بهترین روش‌هایی که امروزه کاربرد دارند، تکنیک تصویربرداری از سلول زنده» یا «تصویربرداری با دور آهسته» است. به این طریق می‌توانیم گیرنده‌های درون سلول را به صورت مجازی ببینیم. برای این کار معمولاً از عروس دریایی استفاده می‌کنیم که پروتئین‌های آن فلوئورسان‌اند، یعنی نور تولید می‌کنند. این پروتئین‌ها را به گیرنده‌ها متصل می‌کنیم و سپس گیرندۀ تغییر یافته را در نورون فعال می‌کنیم. نورون از این گیرنده‌ها به صورت طبیعی استفاده می‌کند، اما اکنون این گیرنده به رنگ سبز درآمده است. بدین وسیله می‌توان گیرنده را همان‌طور که در سلول ساخته و به درون دندریت ارسال می‌شود و جزئی از سیناپس می‌شود، مشاهده کرد.

این‌طور می‌توانیم در واقع حرکت گیرنده را از سلول به سیناپس در به‌طور زنده تماشا کنیم و همان‌طور که گفتم، گیرنده‌ها ممکن است مورد آندوسیتوز قرار گیرند و می‌توانیم خروج گیرنده‌ها را از سیناپس‌ها و بازگشت آن‌ها را به درون سلول تماشا کنیم. این‌گونه پویایی گیرنده‌ها را در نورون‌ها خواهیم دید. مدت‌ها بود که تصور می‌کردیم گیرنده‌ها ایستا هستند و فقط به مدت چند روز دوام می‌یابند؛ اما اکنون می‌دانیم که دائماً درحال حرکت‌اند. مرتب در چرخه‌ای یک دقیقه‌ای از سیناپس خارج و به آن وارد می‌شوند.

● چگونه می‌توان این را در برش مغز مشاهده کرد؟

برای این کار از دو نوع ماده استفاده می‌کنیم، یکی برش‌های مغز و دیگری محیط کشت نورون‌های مغزی. برای بررسی واقعی ویژگی‌های این شبکه در مغز اتصال‌های طبیعی درون مغز از برش‌های مغزی استفاده می‌کنیم. بنابراین، برشی از مغز تهیه می‌کنیم و همۀ ارتباط‌های عادی بین نورون‌های آن

فسفریلاسیون پروتئین‌ها به توازن بین فعالیت کینازها و فسفاتازها بستگی دارد. هر کدام فعال‌تر باشد، واکنش را به سود خود تغییر می‌دهد. یعنی اگر فعالیت کینازها بیشتر باشد، پروتئین‌ها فسفریله شده بیشترند و به عکس. اگر فسفاتازها فعال‌تر باشد، تعداد پروتئین‌های دفسفریله شده و فسفریله نشده بیشتر خواهد بود

را نگه می‌داریم و می‌توانیم فعالیت‌های این شبکه را در این برش ثبت کنیم.

اگر بـه علتی می‌خواهیـم نورونی را به تنهایی بررسـی کنیم، مغـز را برمی‌داریم، سـلول‌های آن را جدا می‌کنیم و در شرایط ارتبـاط کـم در دیش کشـت می‌دهیم. در این حالت بسـیار آسـان می‌تـوان از آن‌ها تصویربرداری و حاصل را مشاهده کرد؛ چون جدا از سلول‌های دیگرند.

بـه عکـس، بـرای بررسـی تقویـت و تضعیف بلندمدت در برش‌هـا از برش‌هایی استفاده می‌کنیم که ارتباط‌های طبیعی بین نورون‌های آن را نگه داشته‌ایم.

● مهم‌ترین پرسـش‌هایی که به شـما انگیزه می‌دهند، کدام‌اند؟

یکـی از مهم‌تریـن پرسـش‌هایی کـه هنـوز بی‌پاسـخ مانده‌اند، چگونگـی انتقال مولکول‌ها در سیناپس‌هاست که برای درک تغییرات بلندمدت لازم است. برخی از اصول اساسـی چگونگی تغییر انتقال سیناپسـی، انعطاف‌پذیری آن، چگونگی تغییر سـاختار گیرنده‌هـا و آزاد شـدن انتقال‌دهنده‌هـای عصبـی برای تقویـت سـیناپس‌اند. اما این تقویت چگونه روزها، هفته‌ها یا سال‌ها باقی می‌مانـد؟ می‌دانیم که ایـن گیرنده‌ها، خود پروتئین‌هایی‌انـد که تغییـر یافته‌اند و فقط چنـد روز پایدار می‌ماننـد. بنابراین در واقع مرتب روگشـت انجام می‌دهند یا بازسـازی می‌شـوند؛ یعنـی تحلیل می‌رونـد، تجزیه می‌شـوند و گیرنده‌های جدیدی جای آن‌ها را می‌گیرد. اما به‌گونه‌ای آن سـیناپس هنوز قوی اسـت و بـا آن‌کـه آن گیرنـده کاملاً جایگزین شـده است، سیناپس هنوز تقویت شده است. بنابراین، ممکن است نوعی فرایند خودجاودانگی دست در کار باشد.

بنابراین، یکی از مهم‌ترین پرسش‌ها این اسـت: چگونه با وجود آن‌کـه این گیرنده‌ها جایگزین می‌شوند، در مدتی چنین طولانی تقویت شده باقی می‌مانند؟

● دوست دارید معلمان چه چیزهایی را بیشتر بدانند؟

هرچـه بیشـتر دربـارهٔ چگونگـی کار سیناپس و چگونگی تغییر آن بیشتر بدانیم، به طرز کار مغز بیشتر پی می‌بریم. البته این به فرایندهای مغزی بسـیاری، از جملـه بیماری‌ها ارتباط دارد. بسـیاری از بیماری‌های عصبی به علت تجزیهٔ این سیستم‌ها به وجود می‌آیند و واضح اسـت که گیرنده‌های گلوتامات در بسیاری بیماری‌هـا دخیل‌انـد. سـکتهٔ مغزی یکی از مثال‌های قدیمی اسـت. در این عارضه گیرنده‌های گلوتامات در آسـیب‌های عصبی مغـزی مانند صرع و بیماری‌هـای مختلف دیگـر، مانند بیماری لوگرینـگ[10] و بیمـاری ALS نقش کلیدی دارند. گیرنده‌های گلوتامات نقش مهمی در این بیماری‌ها دارند. بنابراین، تصور می‌کنم که اگر چگونگی تنظیم گیرنده‌ها را بفهمیم، دیـدگاه بهتـری از این بیماری‌هـا خواهیم داشت.

بی‌گمان حافظـه یکی از مسـائل همهٔ ماست، مخصوصاً وقتی پـا به سـن می‌گذاریم. بنابراین، اگر به چگونگی حافظه و آموختن در تراز مولکولی پی ببریم، خواهیم توانست در آن‌ها دخالت کنیم. امیدوارم در طول زندگی من راه مداخله در آن‌ها هموار شـود و چیزی که ارتقای شناخت می‌نامیم، یعنی ارتقای حافظه و برای من البته ارتقای ارتباط سیناپسی مغز است، گسترش یابد.

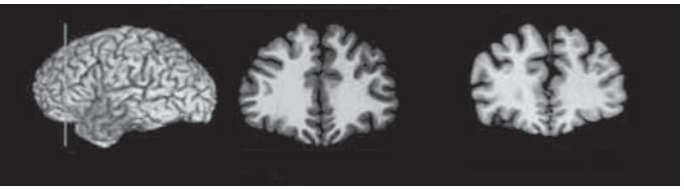
● چه ملاحظات اخلاقی‌ای در این موارد وجود دارد؟

در همـهٔ ایـن بررسـی‌ها از مدل‌های جانوری استفاده می‌شود و این موضوع کلید فهم عملکرد مغز اسـت. اگر می‌توانستیم از باکتری‌هـا یا مخمرها اسـتفاده کنیم، بهتر می‌بود. چون آسان‌تر می‌توان روی آن‌ها کار کرد. شکی نیسـت که مخمرها و باکتری‌ها دستگاه عصبی ندارند و بنابراین، برای بررسی عملکرد مغز به جانـوران احتیاج داریم. من تصـور می‌کنم که این نـوع مطالعات نقش مهمی در گسترش درمان بسیاری از بیماران عصبـی دارد و بـدون کار روی جانوران، این پژوهش‌ها تعطیل می‌شوند.

● آیـا راه دیگـری برای ایـن کار وجود ندارد؟

موشی سـاخته‌ایم که کاملاً عادی اسـت، ژن‌های عادی بـرای گیرنده‌ها دارد، اما ایـن ژن گیرنده در این جایگاه دیگر نمی‌تواند فسفریله شود. اکنون ما در حال بررسی رفتار آن‌ها هستیم و معلوم شـده است که این موش‌ها به‌خوبی یاد می‌گیرند، اما با سرعت فراموش می‌کنند

یکی از دشـواری‌ها، کار با بافت عصبی و عموماً نورون‌هاست. تهیهٔ لاین‌های سلولی مشکل اسـت و بنابراین، این مانع بزرگی بر سر راه ماست و مجبوریم بافت‌های جانوری را به‌طور مستقیم به کار بگیریم. دوست داریم بتوانیم لاین‌های سلولی‌ای را داشته باشیم تا بتوانیم از آن‌ها اسـتفاده کنیـم. اما تا حالا معمولاً در بررسـی کمپلمان‌های «طبیعی» مولکولی که در نورون‌ها بیان می‌شوند، چنین نبوده است؛ اگر چه اغلب از لاین‌های سلولی



برای بررسی کانال‌های مولکولی خاص، مثلاً در موارد استخراج شده، استفاده می‌کنیم.

پی‌نوشت

1. Richard Huganir, PhD.
2. Howard Huges Medical Institute
3. neurotransmitter
4. GABA
5. cAMP Response Element-Binding

CREB عامل رونویسـی سلول اسـت که به برخی از توالی‌های DNA به نام CRE (عناصر پاسخ cAMP) متصل می‌شـود و باعث افزایش یا کاهش رونویسـی ژن‌های فرودسـت می‌شـود. از ژن‌هایی که رونویسی آن به‌وسـیلهٔ CREB تنظیـم می‌شـود. ژن c-fos، ژن نوروتروفیـن BDNF (عامـل نوروتروفیک مغز)، تیروزین هیدروکسیلاز و بسیاری از نوروپپتیدها (مانند سوماتوستاتین، انکفالین، VGF و هورمون آزادکنندهٔ کورتیکوتروپین‌هستند-م.

6. Santiago Ramo'n y Cajal
7. D.O.Hebb
8. glutamate receptor interacting protein
9. patch clamping
10. Lou Gehrig's Disease

منبع

http://www.learner.org/courses/biology/units/neuro/experts/huganir.html