

<https://helda.helsinki.fi>

---

Hermosolujen synapsien muovautumismekanismit oppimisen,  
muistin ja aivojen rappeumasairauksien taustalla

Saarikangas, Juha

2018

---

Saarikangas , J & Hotulainen , P 2018 , ' Hermosolujen synapsien muovautumismekanismit oppimisen, muistin ja aivojen rappeumasairauksien taustalla ' , Duodecim , Vuosikerta. 134 , Nro 12 , Sivut 1226-1234 . < <https://www.duodecimlehti.fi/api/pdf/duo14387> >

---

<http://hdl.handle.net/10138/304144>

---

publishedVersion

---

*Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.*

*This is an electronic reprint of the original article.*

*This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.*

*Please cite the original version.*

Juha Saarikangas ja Pirta Hotulainen

# Hermosolujen synapsien muovautumismekanismit oppimisen, muistin ja aivojen rappeumasairauksien taustalla

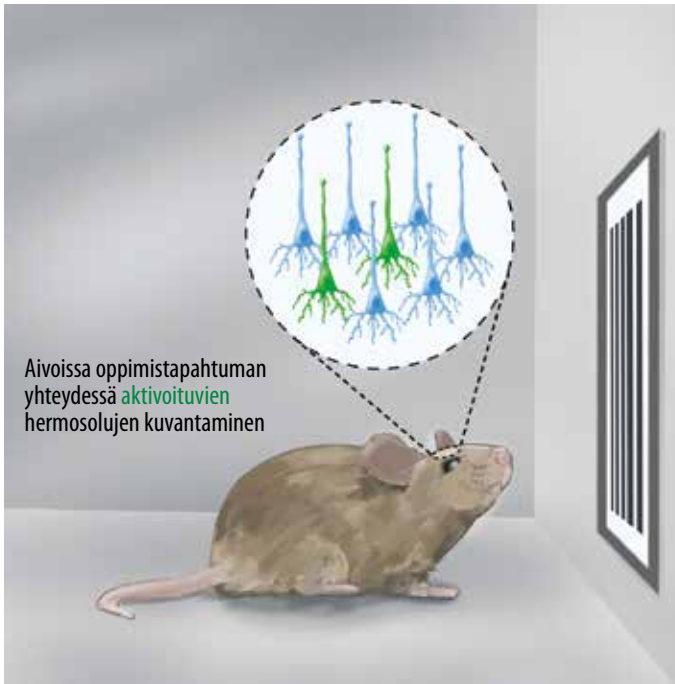
Ihmisyys perustuu pitkälti kykyymme tehdä havaintoja ympäröivästä maailmasta sekä yhdistellä ja säilyttää niitä. Väestön ikääntyessä yhä suurempi osa ihmisistä kärsii muistisairauksista ja niistä johtuvasta identiteetin etenevästä murenemisestä. Oppimisen ja muistamisen neurobiologisen toiminnan selvittäminen on täten yksi tieteen suurimmista haasteista. Tavallisesti oppiminen perustuu hermosolujen välisten yhteyksien, synapsien, toiminnan muutoksiin, mutta oppimiseen ja muistamiseen tarvitaan muutoksia monella eri tasolla, geenien ilmentymisestä hermosoluverkon muutoksiin. Tässä katsauksessa avaamme viimeaikaisia tutkimustuloksia oppimisen ja muistamisen neurobiologiasta ja pohdimme myös, miten häiriöt niiden toiminnassa saattavat liittyä muistisairauksien kehittymiseen ikääntymisen yhteydessä.

**A**lkmaion Krotonlainen tutki 400-luvulla eaa. aivojen ja aistinelinten välisiä yhteyksiä ja päätteli aivojen olevan henkisten toimintojen keskusyksikkö. Kesti kuitenkin vielä kauan, ennen kuin muistin toiminnan paikannus tarkentui. Tähän tarvittiin traaginen yhteensattuma, jossa vaikeasta epilepsiasta kärsivän Henry Molaisonin molemmista aivopuoliskoista poistettiin hippokampus, sitä ympäröivät aivokuorialueet sekä mantelitumake (1). Epileptiset kohtaukset hävisivät, mutta samalla Molaisonilla todettiin anterogradinen amnesia – hän menetti kyvyn oppia uusia asioita. Molaison pystyi kuitenkin pitkälti säilyttämään operaatiota edeltäneet muistot, joten tutkijat päätelivät hippokampuksen ja sen lähellä olevien rakenteiden olevan keskeisiä uusien muistojen synnyttämiseksi ja hiljattain opittujen asioiden muistista palauttamiseksi. Nykytiedon valossa näyttää siltä, että hippokampuksen lisäksi myös aivokuoren hermosolut osallistuvat muistin syntyyn jo prosessin varhaisessa vaiheessa ja että painopiste alussa tärkeemmän hippokampuksen ja myöhemmin muistin säilytyksessä tärkeemmän aivokuoren välillä muuttuu ajan myötä (2). Tämä tiedon jäsentely ja pitkäkes-

toiselle muistille tärkeä hermosolujen kytkennän siirto hippokampuksesta aivokuorelle tapahtuu ainakin osittain unessa (3).

Muisti jaetaan toiminnan perusteella lyhyt- ja pitkäkestoiseen. Pitkäkestoinen muisti voidaan luokitella kolmeen alaluokkaan: tapahtuma-, tieto- ja taitomuistiin (4). Tapahtuma- ja tietomuistit kuuluvat tietoiseen muistiin, kun taas taitomuisti kuuluu ei-tietoiseen muistiin. Vaikka Henry Molaison oli kykenemätön muistamaan operaation jälkeisiä tietoja tai tapahtumia, hän pystyi kuitenkin oppimaan uusia motorisia taitoja. Nykyisin tiedetäänkin, että eri aivorakenteet vastaavat erityyppisten muistojen tallennuksesta (4,5). Myös mnemonistit, supermuistajat, ovat olleet arvokas lähde muistin toiminnan selvittämisessä. Salomon Shereshevsky käytti muistamisen apuna paikannustekniikkaa, jossa muistiin tallennettava tieto visualisoidaan tärkeissä kohdissa vakiintuneen muistireitin varrelle, joka on jälkeenpäin helppo palauttaa mieleen (6). Toiminnallinen magneettikuvaus on osoittanut tähän tekniikkaan liittyvän muistin suorituskyvyn lisääntymisen pohjautuvan laajaan aivojen eri osien väliseen yhteistyöhön (7,8).





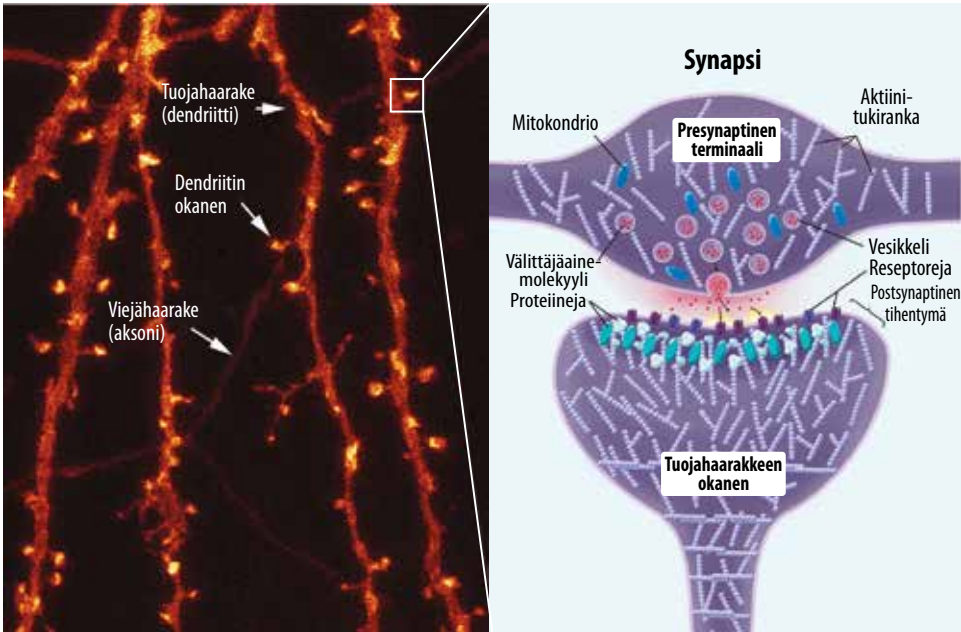
**KUVA 1.** Nykyaikaisilla kuvaustekniikoilla voidaan kuvata jyr-sijän hermosoluja oppimisen aikana. Oppimistehtävää suorittavien koe-eläinten hermosoluja voidaan kuvata kaksifotonimikroskoopin avulla. Kuvauksen aikana jyr-sijöille voidaan esittää erilaisia kuvia tai videoita ja muuttuvien kuvien aiheuttamat hermosoluvasteet voidaan todentaa solujen ilmentämien kalsiumindikaattoreiden avulla (kuvassa aktiiviset solut loistavat vihreinä).

Vaikka supermuistajista voisi päätellä, että muistot ovat pysyviä ja tarkkoja kuvauksia tapahtumista, pitkäkestoinen muisti on kuitenkin varsin epäluotettava. Esimerkiksi muistajan kokemukset, oppimisympäristö, motivaatio, oppimisen aikana koettu stressi ja tunnetila voivat vaikuttaa muiston objektiivisuuteen (9). On myös ilmeistä, että opittu asia ei siirry täysin samanlaisena eteenpäin vaan muokkautuu siirrossa pitkäkestoiseen säilytykseen. Mieleen palauttaminen voi vahvistaa opitun asian tallentamista, mutta samalla se myös osaltaan muokkaa opittua asiaa (10). Toisin kuin usein kuvittelemme, muisto ei siis ole erehtymätön kuvaus todellisuudesta, vaan mielemme prosessoima käsitys tapahtumista.

### Nyky menetelmät mahdollistavat oppimisen aiheuttamien solutason muutosten kuvantamisen

Oppiminen johtaa toiminnallisiin ja rakenteellisiin muutoksiin aivoissa. Nykytekniikka mahdollistaa näiden muutosten kuvantamisen solutasolla myös hereillä olevien koe-eläinten aivoissa (KUVA 1). Oppimisen yhteydessä tapah-

tuvaa hermosolujen aktivoitumista tutkittaessa kuvataan yleisimmin koko solun kalsiumionin konsentraation muutoksia. Kuvantamisessa voidaan käyttää hyväksi myös proteiineja, joita ilmentetään vasta, kun hermosolu aktivoituu (11,12). Yhdistämällä näitä proteiineja koodaavien geenien promoottorit (ilmentymistä säätelevä geenialue) geeneihin, jotka tuottavat fluoresoivia proteiineja, voidaan hermosolun aktivaatio todentaa fluoresenssin avulla. Näitä tekniikoita käyttäen on havaittu, että vain tietty joukko hermosoluja aktivoituu tietyn oppimistapahtuman seurauksena (11). Kun oppimisen seurauksena syntynyttä muistijälkeä ”luetaan”, nämä samat hermosolut aktivoituvat uudelleen (11). Kyseiset promoottorit voidaan myös liittää geeneihin, joiden tuottamien proteiinien avulla hermosolu saadaan keinotekoisesti aktivoitua uudelleen (11). Tämä tekniikka mahdollistaa virheellisen muiston mieleen palauttamisen tai tietyn muistijäljen vahvistamisen (11). Saman tekniikan eri variaatiota käyttäen voidaan hajottaa oppimisen yhteydessä syntyneet hermosolujen väliset toiminnalliset liitokset, synapsit, ja tämän seurauksena hävittää myös oppimisessa luotu muisto (ks. synapsikappale)



**KUVA 2.** Eksitatoristen hermosolujen synapsit sijaitsevat tuojahaarakkeiden okasissa. Vasemmalla solumaljalla kasvatettu rotan hippokampaalinen hermosolu, joka ilmentää vihreän fluoresoivan proteiinin (GFP) aktiinia. Oikealla kaavakuva synapsista.

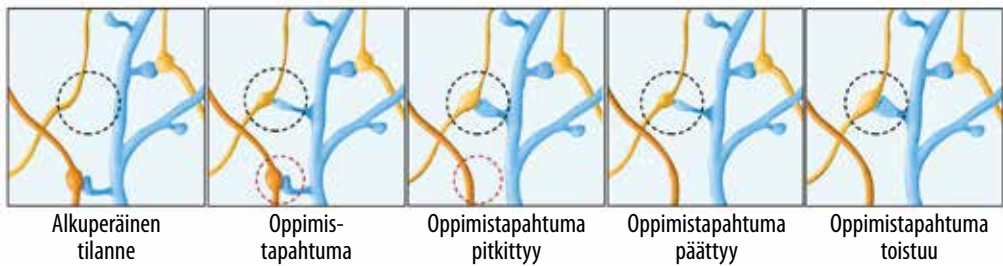
(12). Nämä uudet molekyylibiologiset työkalut mahdollistavat siis tutkimuksen, jolla voidaan selvittää, miten oppiminen aktivoi eri hermosolujoukkoja ja mitä tapahtuu, jos erityyppisiä hermosoluja häiritään oppimisen aikana.

Uusien mikroskooppisten kuvantamistekniikoiden avulla on pystytty jatkamaan Hubelin ja Wieselin viitoittamaa kartoitustyötä siitä, miten hermosolut reagoivat visuaalisiin ärsykkeisiin (13). Esimerkiksi Hoferin ryhmä on ehdollistamiskokeiden avulla pystynyt kuvantamaan, kuinka yksittäiset hiirten näköaivokuoren hermosolut kykenevät muuttamaan vastettaan. Kun hiiriä palkittiin niiden nähdessä pystysuoria viivoja, näköaivokuoren hermosolut paransivat selektiivisyyttään pystysuoria viivoja kohtaan. Solut, jotka jo ennen palkitsemista reagoivat vahvemmin pystysuoriin viivoihin, vahvistivat vastettaan entisestään. Vastaavasti solut, jotka alun perin antoivat heikoimman vasteen pystysuoriin viivoihin, heikensivät vastettaan (14) (KUVA 1). Arkinen esimerkki tämän kaltaisesta prosessista voisi olla sienestys; suppilovahveroita on alkuun vaikea havaita sammalikosta, mutta ensimmäisten sienten löydyttyä uusien löytäminen usein helpottuu

näköaivokuoren hermosolujen terävöittäessä toimintaansa. Samanlainen valikoivuus on pystytty todentamaan myös oppimiselle ja muistamiselle tärkeiden hermosolujen välisten toiminnallisten liitosten, synapsien, tasolla.

### Synapsit ovat oppimisen ja muistamisen perusyksiköitä

Oppiminen muuttaa synapsien tehokkuutta. Synapsien tehokkuuden säätelyn lisäksi opittaessa sekä syntyy uusia synapseja että poistetaan jo olemassa olevia. Jotta oppimista seuranneet muutokset saadaan pysyviksi ja johtamaan muiston syntyyn, synapsien tulee vahvistua (15). Suurin osa eksitatorisista synapseista toimii tuojahaarakkeiden ulokkeissa, okasissa (dendritic spine) (KUVA 2), joita voi olla yhdessä hermosolussa tuhansia. Muutokset okasissa ovat selkein oppimiseen liittyvä soluanatominen muutos. Tuojahaarakkeiden okaset muuttuvat jatkuvasti, sillä uusia okasia syntyy ja vanhoja häviää joka päivä (16). Okasten koko korreloi okasessa sijaitsevan synapsin tehokkuuteen (17). Oppimisessa syntyvillä okasilla on tyypillisesti aluksi pieni pää, ja ne



**KUVA 3.** Tuojahaarakkeiden okaset ja niissä sijaitsevat synapsit muuttuvat oppimisen aikana. Opittaessa hermosoluihin muodostuu uusia okasia (synapseja). Aluksi uusi okanen on ohut ja siinä sijaitseva synapsi on pieni ja heikko (oppimistapahtuma). Kun samaa asiaa harjoitellaan toistuvasti, uusi okanen kasvaa ja synapsi suurenee ja vahvistuu. Samalla vanhoja, vähemmän käytettyjä okasia poistetaan (oppimistapahtuma pitkittyy). Jos harjoitus lopetetaan, okanen kutistuu ja se voidaan myös poistaa. Okanen kuitenkin säilyy, jos aiempaa harjoitusta on takana riittävästi (oppimistapahtuma päättyy). Tällöin jo kerran opittu asia tai taito on helpompi opetella uudelleen vahvistamalla jo luotu mutta käyttämätön synapsi (oppimistapahtuma toistuu) (15).

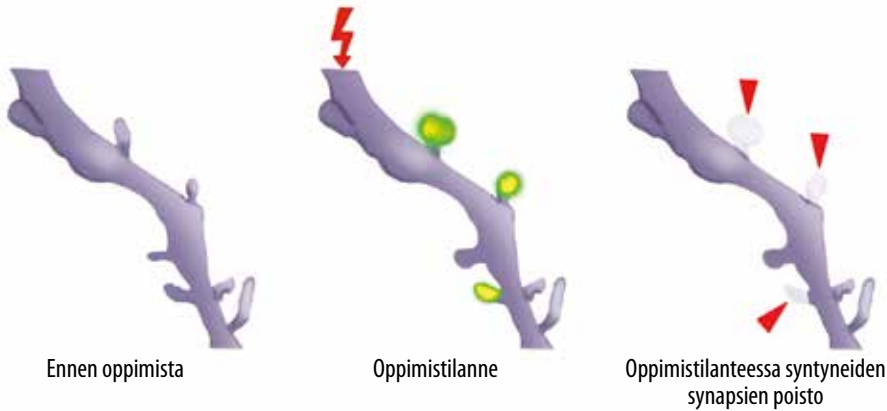
muodostavat verraten tehottoman synapsin. Kun opittavaa asiaa toistetaan eri tavoin, okasten pää kasvaa ja synapsit vahvistuvat (KUVA 3) (15,17). Myös tarpeettomien okasten säädely poisto on tärkeää, ja esimerkiksi autismikirjon häiriöstä kärsivillä nuorilla on todettu normaalia enemmän okasia (18).

Seeprapeipon oppimista tutkimalla on huomattu, että okasten muodostumisen ja poistamisen nopeus korreloi lintujen oppimiskykyyn. Poikasina nämä linnut harjoittelevat laulamista matkimalla vanhempaa lintua. Laulun harjoittelun alkaessa okaset muodostuvat ja poistuvat nopeasti. Kun laulun sävel alkaa muodostua oikeaksi, okasten muutosnopeus hidastuu – ikään kuin okaset olisivat harjoittelun seurauksena löytäneet paikkansa (19). Hiirillä tehdyt kuvantamiskokeet ovat osoittaneet, että hiirten oppiessa uutta motorista taitoa muodostuu uusia okasia. Oppimisen aikana syntyneiden okasten määrä korreloi siihen, miten hyvin hiiret oppivat uuden liikkeen, ja niiden pysyvyys taas korreloi siihen, miten uusi motorinen taito säilyy (20,21). Edellä mainittujen aivojen kuvantamistekniikoiden avulla on ollut mahdollista myös kokeellisesti poistaa yksittäiset synapsit tai okaset, jotka ovat juuri muodostuneet ja vahvistuneet oppimisen aikana (11,12). Nämä kokeet ovat osoittaneet, että juuri muodostunut muistijälki voidaan tuhota poistamalla oppimisen seurauksena muodostuneet yksittäiset okaset (KUVA 4) (12). Nämä tulokset

vahvistavat entisestään näyttöä siitä, että juuri okaset ovat muistin rakenteellisia yksiköitä, jotka muuttuvat oppimisen seurauksena.

### Miten synapsien vahvistumista ja heikentymistä säädellään molekyylitasolla?

Jotta opitut asiat voidaan muistaa, on oppimisen yhteydessä syntyneiden synapsien vahvistuttava. Saapuessaan kemiallisen synapsin presynaptiseen päätteeseen aistiärsyksen synnyttämä viejahaarakkeen aktiopotentiaali johtaa jänniteriippuvaisten kalsiumkanavien aukeamiseen. Tämän seurauksena synapsirakkulat fuusioituvat solukalvon kanssa ja vapauttavat sisältämänsä hermovälittäjäaineet synaptiseen rakoon (KUVA 2). Välittäjäaineet sitoutuvat postsynaptisen solun okasen pinnalla oleviin reseptoreihin, minkä seurauksena ionikanavat aukeavat (KUVA 2). Eksitatorisissa synapseissa reseptorikanavat päästävät solun sisään muun muassa kalsiumioneja. Riittävä synapsin eksitaatio muuttaa synapsin rakennetta ja johtaa sen kesto vahvistumiseen (long-term potentiation, LTP) (22). Kestovahvistuminen on tärkeää oppimiselle ja muistille, ja esimerkiksi LTP:n salpaaminen kemiallisesti estää muistijäljen synnyn (23). Vastaavasti päinvastainen ilmiö, kesto vaimentuminen (long-term depression, LTD), muuntaa pitkäaikaisesti solun kalvo jännite vastetta solun aktivaatiota



**KUVA 4.** Molekyylibiologian menetelmiä voidaan käyttää aktivoituneiden hermosolujen tai synapsien merkitsemiseen ja tiettyjen synapsien vahvistamiseen tai tuhoamiseen. Kuvan esimerkissä aktivoituneet oksat merkitään ensin vihreällä fluoresenssilla ja sen jälkeen, toista tekniikkaa käyttäen, tuhoataan valikoidusti aktivoituneet synapsit. Aktivoituneiden synapsien tuhoaminen johtaa juuri opitun taidon häviämiseen.

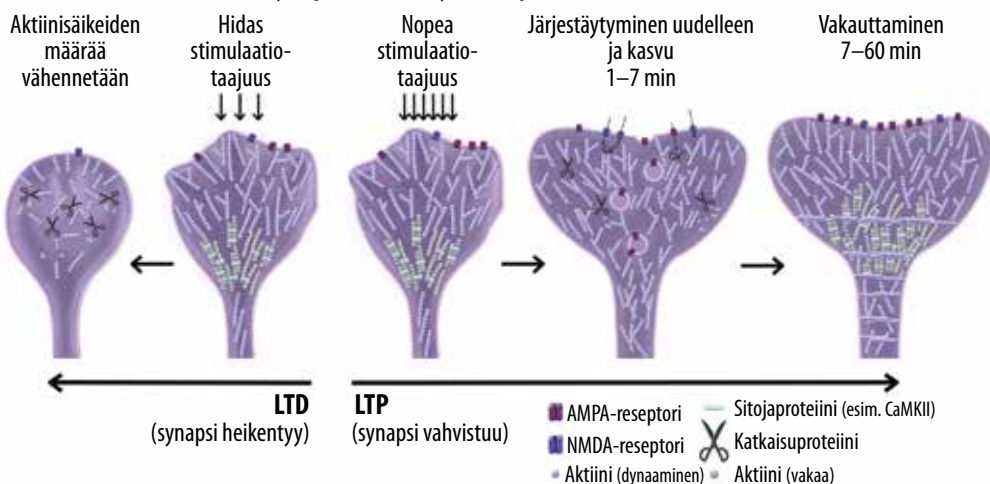
vaimentavaan suuntaan ja heikentää yksittäisiä synapseja.

Kuinka sitten LTP ja LTD vaikuttavat synapsin toimintaan molekyylitasolla saadakseen aikaan synapsin rakenteelliset ja toiminnalliset muutokset? Tiedetään, että LTP:n aikaansaamiin pitkäkestoisiin muutoksiin tarvitaan sekä geenien ilmentymisen säätelyä uudelleen että muutoksia aktivoituneen synapsin proteiinien synteesissä. LTP:n yhteydessä okanen tyypillisesti suurenee ja sen rakenteita vahvistetaan. Synapsin solukalvolle tuodaan lisää etenkin AMPA-glutamaattireseptoreita, jotka ovat tehokkaampia kuin ”lepäävissä” tai kehittyvissä synapseissa olevat NMDA-glutamaattireseptorit (KUVA 5). Toinen merkittävä muutos on okasen kasvu ja stabilointi, joista vastaa pitkälti okasen aktiinitukiranka. LTP:ssä aktiinisäikeet järjestellään ensin uudelleen ja okasen kokoa kasvatetaan synnyttämällä uusia aktiinisäikeitä. Myöhemmin uudelleen järjestetyn aktiinitukirangan säikeet vakautetaan esimerkiksi niputtamalla niitä yhteen paksummiksi kimpuiksi (24) (KUVA 5). Vastavuoroisesti LTD:ssä okasen aktiinitukirankaa heikennetään niin, että okanen ja synapsi pienenevät ja koko okanen synapseineen voidaan poistaa kokonaan (24). Eräs keskeinen aktiinitukirangan säätelijä LTP:n ja muistin toiminnan kannalta on CaMKII-kinasi. LTP:n induktio saa CaMKII:n irrottamaan

otteensa aktiinitukirangasta, jolloin okasen aktiinitukiranka saadaan organisoitua uudelleen. Kun muutokset ovat valmiit, CaMKII sitoutuu takaisin aktiinisäikeisiin ja vakauttaa muutokset (24).

CaMKII:n lisäksi toinen tärkeä muistimolekyyli on lähetti-RNA:ta sitova CPEB-proteiini. Tämä RNA-molekyyliä sitova proteiini muuttaa rakennettaan synapsien aktivoinnin seurauksena. Kyseinen laskostumismuutos vaihtaa CPEB-proteiinin toiminnan estävästä aktivoivaksi vapauttamalla CPEB:hen sitoutuneet lähetti-RNA:t translaatioon (KUVA 6). Nämä lähetti-RNA:t koodaavat keskeisiä LTP:tä vahvistavia proteiineja, kuten aktiinitukirangan säätelijöitä ja AMPA-reseptoreita (25). Kyseinen mekanismi näyttäisi olevan tärkeää muistojen säilytykselle, sillä oppimiskokeissa CPEB3-poistogeeniset hiiret, toisin kuin verrokkiryhmän hiiret, eivät kyenneet enää muistamaan oppimiaan asioita (26). Yllättävintä näissä löydöksissä oli se, että muistamiseen liittyvä CPEB3:n laskostumismuutos muutti CPEB3:n aggregoituvaksi prioniksi (KUVA 6). Vastaavan prionimaisen mekanismin on osoitettu olevan tarpeellinen myös erilaisten muistijälkien synnylle hiivasoluissa, nilviäisissä sekä banaani-kärpäsissä, joten kyseessä näyttää olevan evoluution suosima mekanismi biologisen informaation säilytykseen (25).

## Synapsin heikentyminen ja vahvistuminen

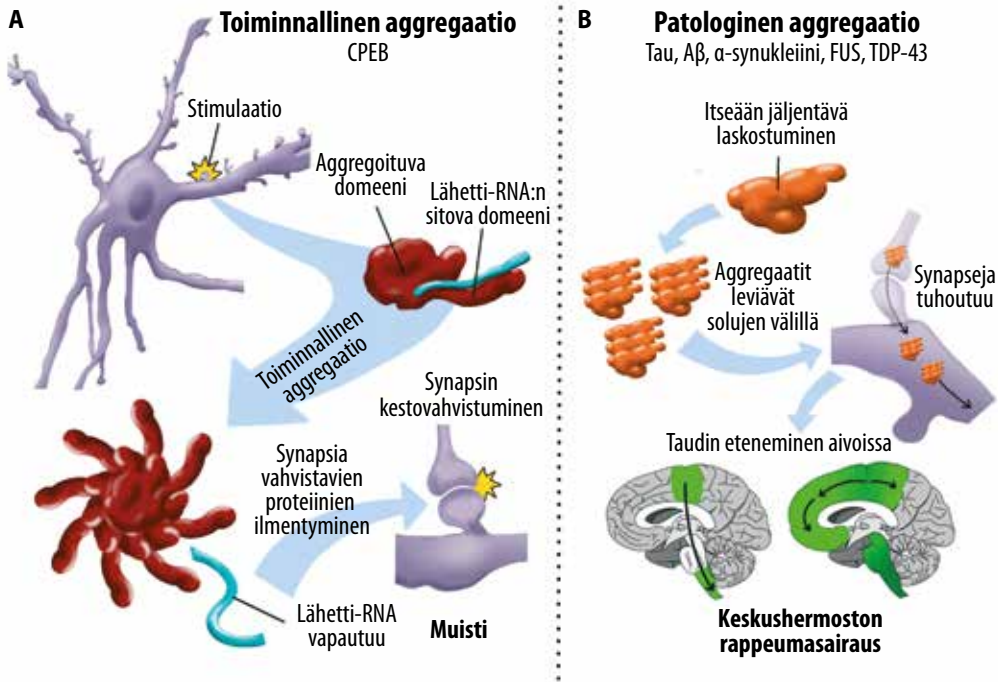


**KUVA 5.** Tuojahaarakkeiden okasten aktiinitukirangan rakenteiden muutokset synapsien vaimentumisessa (LTD) ja vahvistumisessa (LTP). Kuvassa keskellä ”lepäävät” okaset, joita stimuloidaan joko hitaalla tai nopealla taajuudella, mikä johtaa joko synapsin kestoheikentymiseen (LTD) tai kesto vahvistumiseen (LTP). LTD:ssä (vasemmalla) aktiinifilamentit puretaan ja okanen kutistuu. Myös LTP:ssä (oikealla) aktiinisäikeet ensin puretaan ja järjestetään uudelleen. Erona LTD:hen on se, että LTP:ssä aktiinisäikeitä ei vain pureta, vaan tehdään myös uusia säikeitä. Uusien säikeiden muodostumisen ansiosta okasen koko kasvaa. Lopuksi aktiinisäikeet vakautetaan niputtamalla ne yhteen. Aktiinisäikeiden uudelleen järjestelyn aikana synapsiin lisätään uusia reseptoreita, mikä vahvistaa synapsia.

## Miksi muistot häviävät ikääntymisen seurauksena?

Muistiliiton arvion mukaan Suomessa on liki satatuhatta keskivaikasta tai vaikeasta muistisairaudesta kärsivää henkilöä (muistiliitto.fi). Keskeisiä yhdistäviä piirteitä dementiaa aiheuttavissa keskushermoston rappeumataudeissa, kuten Creutzfeldt–Jakobin, Alzheimerin ja Parkinsonin taudeissa, sekä otsa- ja ohimolohkorappeumassa ovat eri proteiinien laskostumishäiriöt, niistä seuraava proteiinien saostuminen ja näiden aggregaattien prionimainen leviäminen keskushermostossa (27,28). Proteiiniaggregaattien soluista toiseen tapahtuva leviäminen on erityisen haitallista, sillä se voi johtaa hermosolujen okaskatoon ja muistin etenevään heikkenemiseen (KUVA 6) (27,28). Varsinaisissa prionitaudeissa PrP-proteiinin useimmiten spontaanisti syntyvä virheellinen laskostusmuutos itseään kopioivaksi aggregoituvaksi muodoksi aiheuttaa muun muassa Creutzfeldt–Jakobin taudin, naurutaudin (kuru) sekä hullun lehmän taudin (29). Poikkeuksellista

prionitaudeissa onkin, että kyseinen laskostusmuutos on ainakin jossain määrin infektio-kykyinen. Lisäksi prionilaskokset ovat varsin vastustuskykyisiä sterilointimenetelmiä kohtaan, minkä seurauksena esimerkiksi Creutzfeldt–Jakobin tauti voi levitä epäpuhtaista kirurgisista välineistä. Viime aikoina prionit ovat olleet ajankohtaisia Pohjoismaissa, sillä Norjan tunturipeuroissa on havaittu hirvieläinten näivetyksautia, ja pelkona on sen leviäminen poroihin tai muihin ihmisen ravinnoksi mahdollisesti päätyviin hirvieläimiin. Lisäksi tiedemaailmaa kohautti hiljattain julkaistu artikkeli, jossa esitettiin, että myös tiettyä Alzheimerin taudin varianttia aiheuttava beeta-amyloidin laskostusmuutos on mahdollisesti siirtynyt Alzheimerin tautia tai sen esiastetta sairastavasta ihmisestä toiseen, ilmeisesti aivolisäkkeestä valmistetun kasvuhormonivalmisteen kautta (30). On liian varhaista arvioida, kuinka kauaskantoisia seurauksia tällä havainnolla on, mutta eläimillä tehdyt kokeet tukevat teoriaa, jonka mukaan dominantit proteiinien laskostusmuutokset voivat mahdollisesti levitä yksilöistä



**KUVA 6. Proteiiniaggregaatio – muistin jin ja jang?** A) Hiessä oppimisen yhteydessä tapahtuva transiitti hippokampuksen eksitatorisen hermopäätteen aktivoituminen johtaa lähti-RNA:ta sitovan CPEB3-proteiinin toiminnalliseen laskostumismuutokseen. Laskostumismuutoksen seurauksena proteiinin prionimainen domeeni alkaa jäljentää itseään ja muodostaa proteiiniaggregaatin. CPEB3:een sitoutuneet, synapsien vahvistumista auttavat lähti-RNA:t vapautuvat laskostumismuutoksen seurauksena translaatioon. Tämä selittää, kuinka itseään ylläpitävä laskostumismuutos pitää yllä synapsin rakennetta, tukee LTP:tä ja muodostaa muistijäljen. B) Useissa eri keskushermoston rappeumasairauksissa prionin kaltaisesti keskushermostossa leviävät väärin laskostuneet proteiiniaggregaatit aiheuttavat synapsikatoa ja dementiaa.

FUS = fused in sarcoma, TDP-43 = transactive response DNA binding protein 43

toiseen esimerkiksi kudossiirron yhteydessä. Näistä syistä prionimaisten laskostumismuutosten mahdollisia leviämistapoja on syytä kartoittaa tarkasti (28,31).

On paradoksaalista, että prionimaiset proteiinin saostumismekanismi ovat keskeisiä paitsi solutason muistijälkien synnystä, myös niiden tuhoutumisessa (KUVA 6). Voisivatko prionimaisesti leviävät hermoston rappeumasairaudet, jotka aiheuttavat yleisesti synapsikatoa ja dementiaa, liittyä jotenkin toiminnallisiin CPEB3:n kaltaisiin aggregoitumismekanismiin, jotka ovat tärkeitä synapsien vahvistumiselle ja muistille? Ihmisgenomi koodaa yli kahtasataa proteiinia, joilla on ennustettu olevan CPEB3:n kaltainen aggregoitumisdomeeni. Monilla aggregoitumisdomeeneilla on hiljattain havaittu olevan tärkeä biokemiallinen säätelyrooli. Ne mahdollistavat liukoisten

proteiinien siirtymiset aggregaattien tapaisiin kasaumiin, mikä mahdollistaa nopeat muutokset niiden biokemiallisessa aktiivisuudessa (32,33). Toisin kuin patologisessa aggregaatiossa, nämä siirtymät ovat tarkkaan säädelyä sekä usein käänteisiä, ja ne auttavat solun ja organismin sopeutumista ympäristöönsä (32,33). Esimerkkejä tällä tavalla toimivista proteiineista ovat CPEB:n lisäksi muun muassa RNA:ta sitovat proteiinit TDP-43, FUS ja hnRNPA1. Näiden proteiinien aggregaatiidomeeneista on kuitenkin löydetty myös amyotrofista lateraaliskleroosia ja otsa- ja ohimolohkorappeumaa aiheuttavia mutaatioita (34). Lisäksi epänormaalit TDP-43-aggregaatit ovat tyypillisiä sekundaarilöydöksiä Alzheimerin ja Parkinsonin tautien patologioissa (27). On siis mahdollista, että rappeumasairauksissa leviävä korruptoitunut proteiinin konformaatio häiritsee toiminnal-



listen aggregaatioproteiinien, kuten TDP-43:n toimintaa ja että näissä proteiineissa olevat toiminnalliset aggregaatiodomienit altistavat laskostumishäiriöille. Koska ikä on suurin riskitekijä dementiaa aiheuttavissa keskushermoston rappeumasairauksissa, on tarpeen tutkia, tapahtuuko ikääntymisen yhteydessä sellaisia solufysiologisia muutoksia, jotka altistavat proteiineja, joissa on aggregaatiodomienit, epänormaaleille laskostumishäiriöille. Ensimmäinen suora yhteys ikääntymisen ja muistin välillä osoitettiin hiljattain leivinihiivasoluissa, joissa CPEB:n kaltaisen muistiproteiinin Whi3:n huomattiin aggregoituvan epänormaalisti ikääntymisen yhteydessä. Kun proteiinin aggregoitumista välittävä domeeni poistettiin, solut elivät pidempään, mutta menettivät samalla kyvyn muistaa epäonnistuneita pariutumisyhteyksiä (35). Kenties ympäristöön sopeutumista auttavat aggregoitumisdomeenit ovatkin vaarallisia nimenomaan ikääntyville yksilöille – evoluutiohan ei ole suosinut pitkää ikää vaan jälkeläisiä tuottavia muuttuvaan ympäristöön sopeutuvia yksilöitä.

## Lopuksi

Yksinkertaistettuna oppimisen neurobiologia perustuu muutoksiin hermosolujen välisessä kommunikaatiossa. Tätä kommunikaatiota välittävät synapsit muuttavat määrää, kokoa, rakennetta ja tehoa oppimisen ja muistamisen yhteydessä. Opittavan asian toisto ja mieleen palautus hiovat ja vahvistavat oppimisessa aktivoituvia hermosoluyhteyksiä. Muistojen vahvistaminen tapahtuu luultavasti paitsi muistipolun yksittäisten synapsien vahvistumisena, myös uusien assosioivien synapsien muodostumisena. Nämä kiinnittävät uudet opitut asiat vanhaan muistoon liittyvään hermosoluverkostoon ja auttavat tiedoissa ja taidoissa har-

## Ydinasiat

- ▶ Oppimisen seurauksena aktivoituvien hermosolujen välille muodostuvien uusien synaptisten yhteyksien vahvistuminen on tärkeää muistin synnylle.
- ▶ Muutokset hermosolujen aktivoitumiskäyttäytymisessä vahvistetaan muuttamalla geenien säätelyä tumassa ja proteiinien ilmentymistä aktivoituvissa synapseissa.
- ▶ Synapsien vahvistuminen välittyy signaalintiproteiinien aiheuttamina muutoksina muun muassa solutukirangan ja synaptisten reseptoreiden säätelyssä.
- ▶ Prionimainen proteiinien aggregoitumismekanismi on tärkeä muistin synnylle.
- ▶ Prionien ja niiden kaltaisten proteiinien patologinen aggregoituminen aiheuttaa kuitenkin ikääntymiseen liittyviä hermoston rappeumasairauksia ja dementiaa.

jaantumista. Paljon käytettyjen taitojen muistijälkiä vahvistetaan jatkuvasti, ja laaja muistipolkuverkosto helpottaa uusien assosioituvien muistojen lisäämistä vanhojen muistipolkujen jatkeeksi. Kaikesta viimeaikaisesta edistyksestä huolimatta ymmärryksemme aivojen kokonaisvaltaisesta toiminnasta on vielä hyvin puutteellinen, joten työskätkää tämän kaikista monimutkaisimman biologisen elimen toiminnan selvittämisen parissa riittää vielä vuosikymmeniksi. ■

\* \* \*

Kiitämme Pinja Kettusta (SciArt) artikkelin kuvituksesta sekä Irma Hilpelää, Eeva Hämäläistä ja Vesa Olkkosta käsikirjoituksen kommentoinnista.

**JUHA SAARIKANGAS, FT, dosentti, apulaisprofessori**  
Helsinki Institute of Life Science (HiLIFE) ja bio- ja ympäristötieteellinen tiedekunta, Helsingin yliopisto

**PIRTA HOTULAINEN, PhD, dosentti, ryhmänjohtaja**  
Lääketieteellinen tutkimuslaitos Minerva

### SIDONNAISUUDET

**Juha Saarikangas:** Apuraha (SunRegen Healthcare AG, Sveitsi)  
**Pirta Hotulainen:** Ei sidonnaisuuksia

**KIRJALLISUUTTA**

1. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20:11–21.
2. Kitamura T, Ogawa SK, Roy DS, ym. Engrams and circuits crucial for systems consolidation of a memory. *Science* 2017; 356:73–8.
3. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev* 2013;93:681–766.
4. Kalska H. Kun muisti pettää, mikä muisteista pettää? *Duodecim* 2006;122:113–20.
5. Tanila H. Miten muisti toimii? *Suom Lääkäril* 2015;451–7.
6. Luria AR. The mind of a mnemonist: a little book about a vast memory. Harvard University Press 1987.
7. Maguire EA, Valentine ER, Wilding JM, ym. Routes to remembering: the brains behind superior memory. *Nat Neurosci* 2003;6:90–5.
8. Dresler M, Shiner WR, Konrad BN, ym. Mnemonic training reshapes brain networks to support superior memory. *Neuron* 2017; 93:1227–35.
9. Korte M. Wir sind Gedächtnis. Wie unsere Erinnerungen bestimmen, wer wir sind. Deutsche Verlags-Anstalt 2017.
10. Friedlander MJ, Andrews L, Armstrong EG, ym. What can medical education learn from the neurobiology of learning? *Acad Med* 2011;86:415–20.
11. Liu X, Ramirez S, Pang PT, ym. Optogenetic stimulation of a hippocampal engram activates fear memory recall. *Nature* 2012; 484:381–5.
12. Hayashi-Takagi A, Yagishita S, Nakamura M, ym. Labelling and optical erasure of synaptic memory traces in the motor cortex. *Nature* 2015;525: 333–8.
13. Hubel DH, Wiesel TN. Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. *J Physiol* 1959;148:574–91.
14. Roth MM, Dahmen JC, Muir DR, ym. Thalamic nuclei convey diverse contextual information to layer 1 of visual cortex. *Nat Neurosci* 2016;19: 299–307.
15. Hofer SB, Bonhoeffer T. Dendritic spines: the stuff that memories are made of? *Curr Biol* 2010;20: R157–9.
16. Holtmaat A, De Paola V, Wilbrecht L, ym. Imaging of experience-dependent structural plasticity in the mouse neocortex in vivo. *Behav Brain Res* 2008;192:20–5.
17. Matsuzaki M, Honkura N, Ellis-Davies GC, ym. Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature* 2004;429:761–6.
18. Tang G, Gudsruk K, Kuo SH, ym. Loss of mTOR-dependent macroautophagy causes autistic-like synaptic pruning deficits. *Neuron* 2014; 83:1131–43.
19. Roberts TF, Tschida KA, Klein ME, ym. Rapid spine stabilization and synaptic enhancement at the onset of behavioural learning. *Nature* 2010; 463:948–52.
20. Xu T, Yu X, Perlik AJ, ym. Rapid formation and selective stabilization of synapses for enduring motor memories. *Nature* 2009; 462:915–9.
21. Yang G, Pan F, Gan WB. Stably maintained dendritic spines are associated with life-long memories. *Nature* 2009;462:920–4.
22. Mayford M, Siegelbaum SA, Kandel ER. Synapses and memory storage. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012. DOI: 10.1101/cshperspect.a005751.
23. Morris RG, Anderson E, Lynch GS, ym. Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an N-methyl-D-aspartate receptor antagonist, AP5. *Nature* 1986;319:774–6.
24. Hlushchenko I, Koskinen M, Hotulainen P. Dendritic spine actin dynamics in neuronal maturation and synaptic plasticity. *Cytoskeleton (Hoboken)* 2016;73:435–41.
25. Rayman JB, Kandel ER. Functional prions in the brain. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2017. DOI: 10.1101/cshperspect.a033597.
26. Fioriti L, Myers C, Huang YY, ym. The persistence of hippocampal-based memory requires protein synthesis mediated by the prion-like protein CPEB3. *Neuron* 2015;86:1433–48.
27. Hock EM, Polymenidou M. Prion-like propagation as a pathogenic principle in frontotemporal dementia. *J Neurochem* 2016;138(Suppl 1): 163–83.
28. Jucker M, Walker LC. Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature* 2013; 501:45–51.
29. Aguzzi A. Prion diseases of humans and farm animals: epidemiology, genetics, and pathogenesis. *J Neurochem* 2006; 97:1726–39.
30. Jaunmuktane Z, Mead S, Ellis M, ym. Evidence for human transmission of amyloid-beta pathology and cerebral amyloid angiopathy. *Nature* 2015;525:247–50.
31. Collinge J. Mammalian prions and their wider relevance in neurodegenerative diseases. *Nature* 2016;539:217–26.
32. Banani SF, Lee HO, Hyman AA, ym. Biomolecular condensates: organizers of cellular biochemistry. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2017;18:285–98.
33. Saarikangas J, Barral Y. Protein aggregation as a mechanism of adaptive cellular responses. *Curr Genet* 2016;62:711–24.
34. Taylor JP, Brown RH Jr, Cleveland DW. Decoding ALS: from genes to mechanism. *Nature* 2016;539:197–206.
35. Schlissel G, Krzyzanowski MK, Caudron F, ym. Aggregation of the Whi3 protein, not loss of heterochromatin, causes sterility in old yeast cells. *Science* 2017;355:1184–7.

**SUMMARY**

**Synaptic mechanisms of learning and memory and their connection to neurodegenerative diseases**

We are all born ignorant with limited skills. Nonetheless, over time the most sophisticated organ in our body, the brain, allows us to overcome these unfavorable circumstances. It enables acquiring new knowledge, connecting pieces of information together and storing them over long periods of time. With these remarkable abilities, the brain shapes our individuality. In this review, we discuss the neurobiological basis of learning and memory. We focus on recent technological advances that have allowed the dissection of molecular pathways that regulate cognitive processes. We will also discuss emerging connections that might link memory to aging and neurodegenerative diseases.