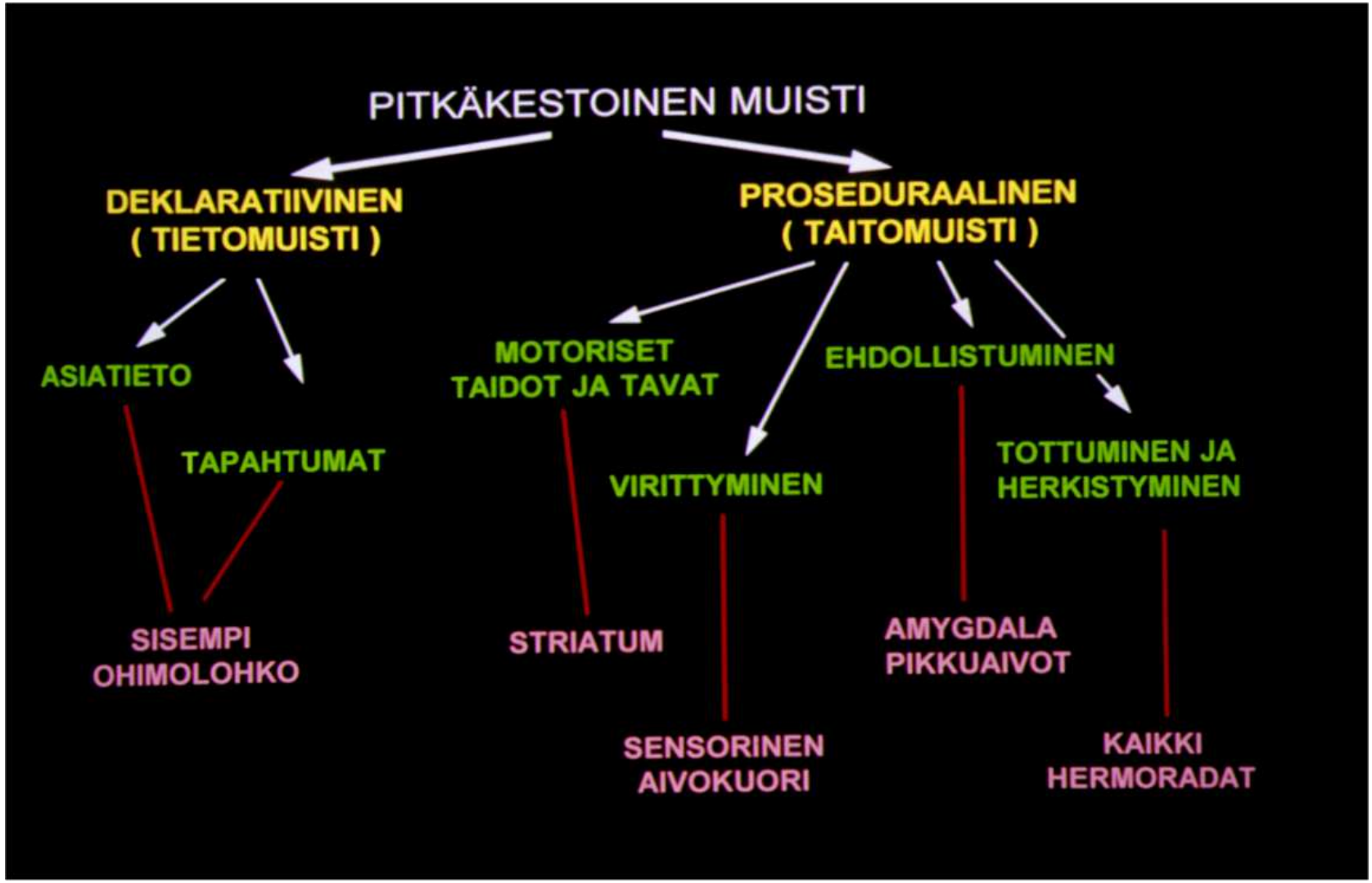
Miten muisti toimii?

Prof. Heikki Tanila
A. I. Virtanen -instituutti
Itä-Suomen yliopisto

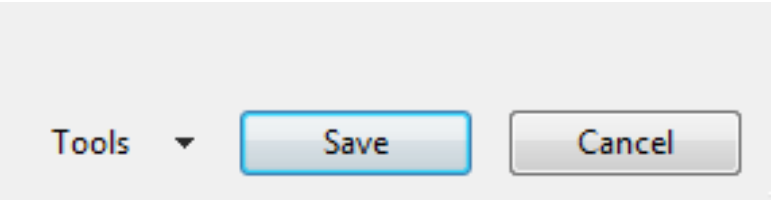
A.I. VIRTANEN
INSTITUTE
FOR MOLECULAR SCIENCES

Muisteja on monta



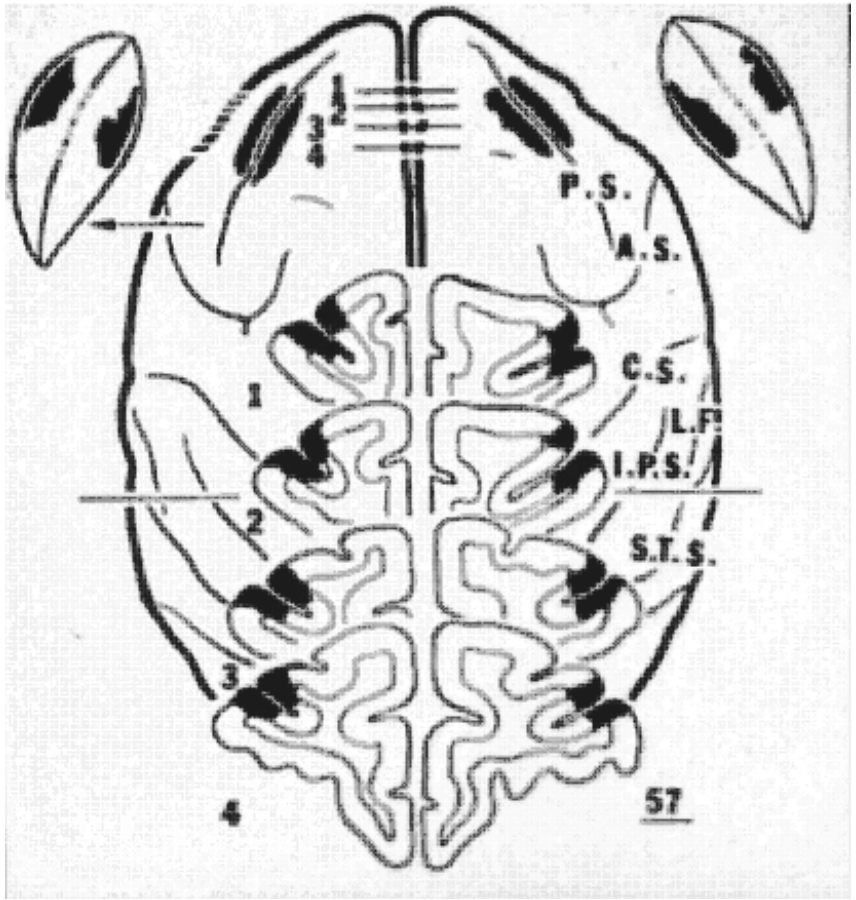
Työmuisti

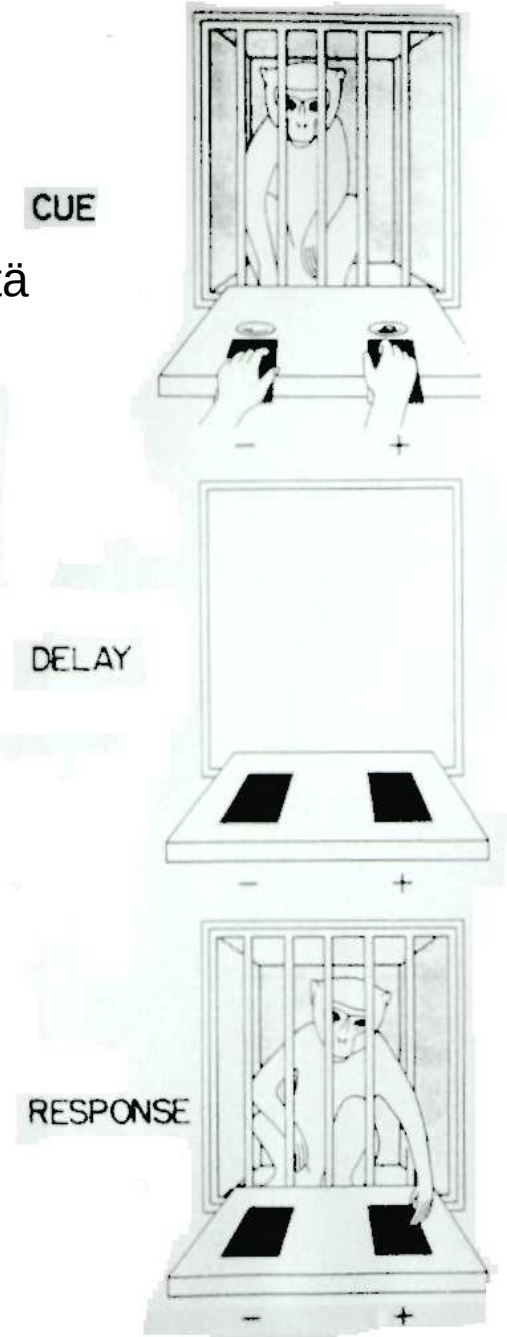
- Toiminnallinen muistijälki.
- Asia on mielessä vain niin kauan kuin sitä tarvitaan, sitten muu asia sen syrjäyttää.
- vrt tietokoneen RAM



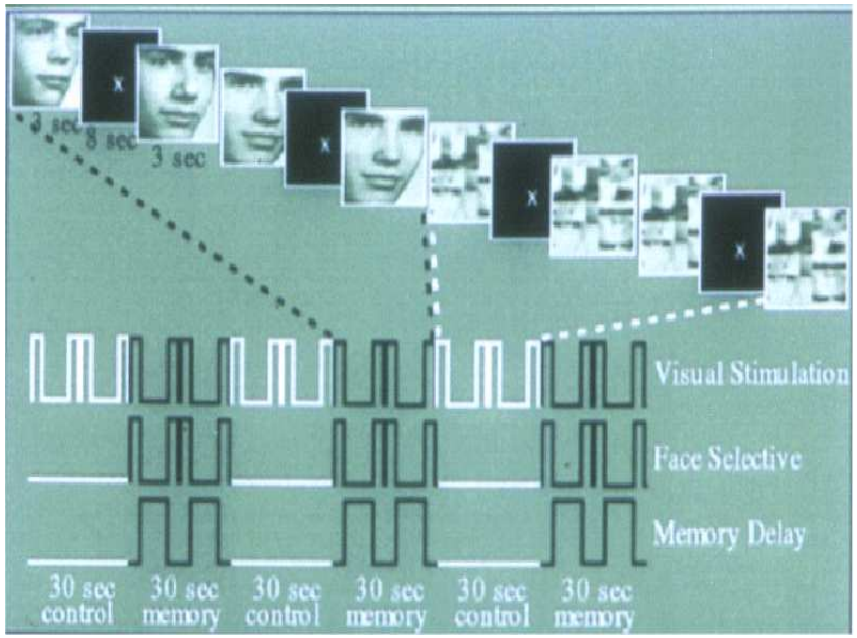
Etuotsalohko ja työmuisti

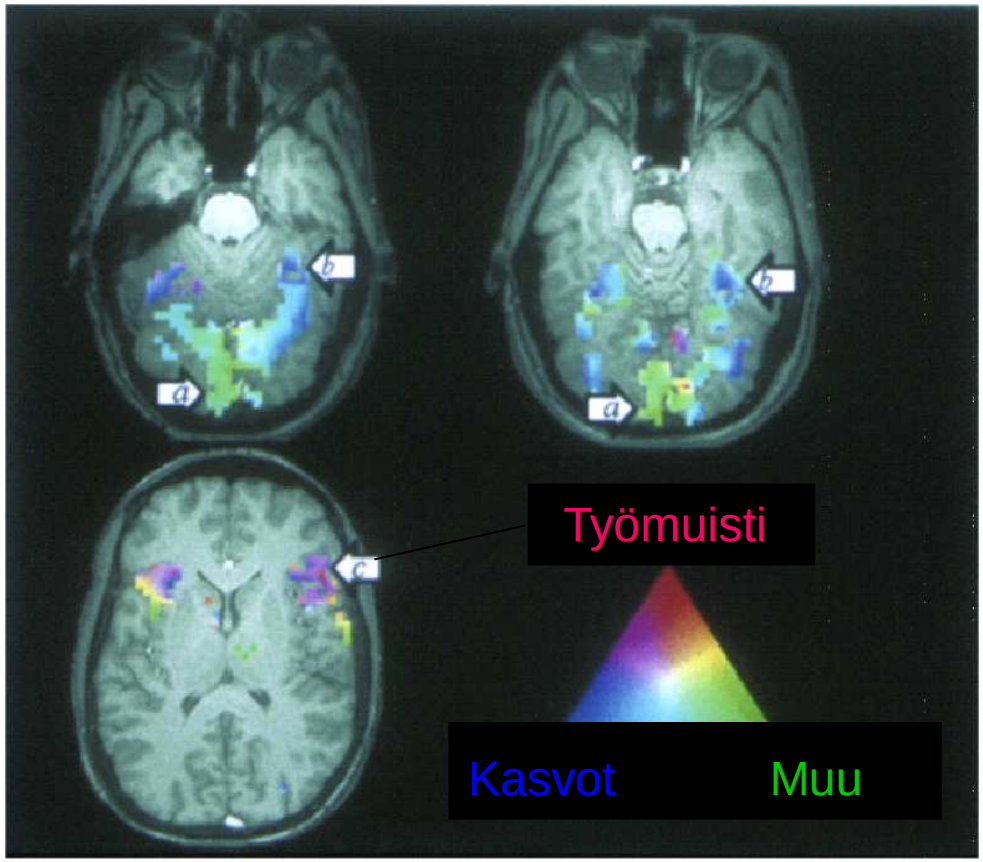
Apinalla hyvin pieni kudosvaurio otsalohkon keskiuurteen alueella vie kyvyn suoriutua viivästetystä valintatehtävästä





Työmuisti ihmisellä

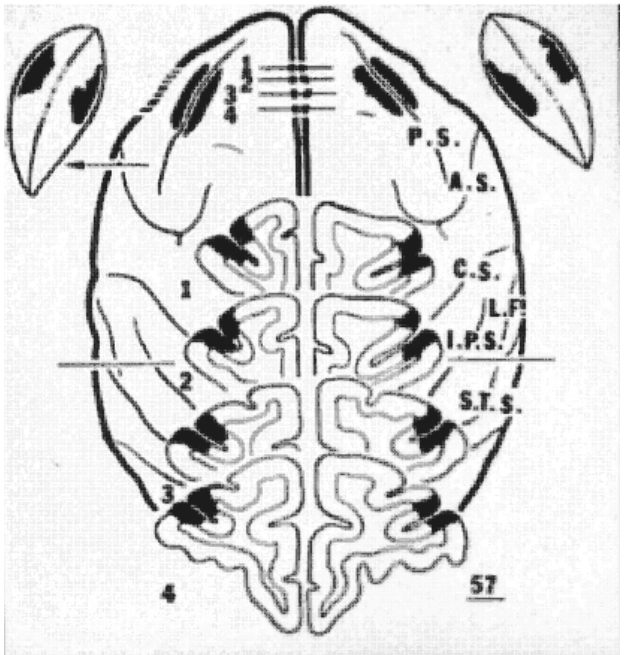


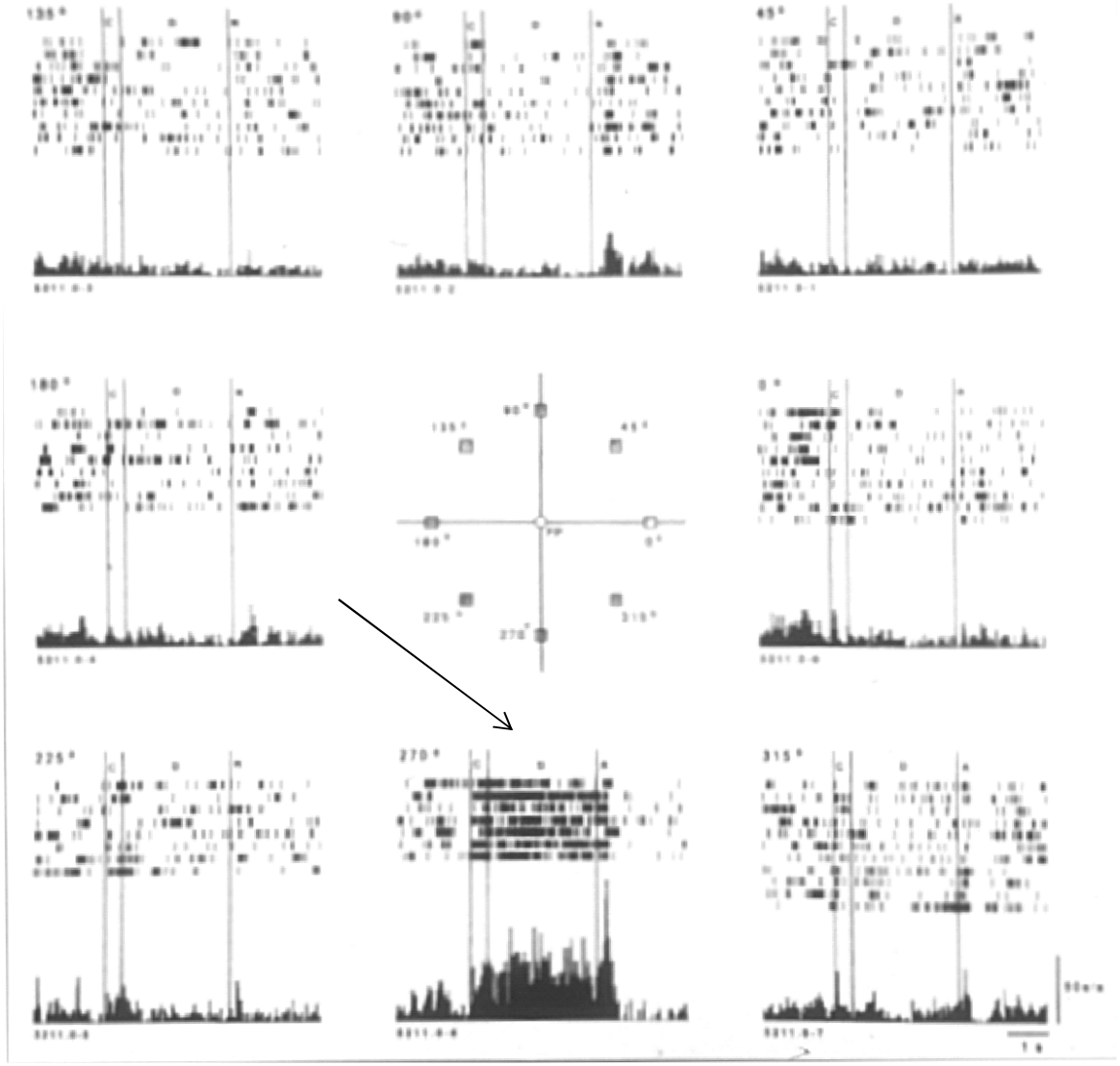


Samat vai eri kasvot ?

Työmuisti solutasolla

Apinan etuotsalohkon tietyt hermosolut jäävät aktiiviseksi niin kauan kuin tietty asia pitää pitää mielessä

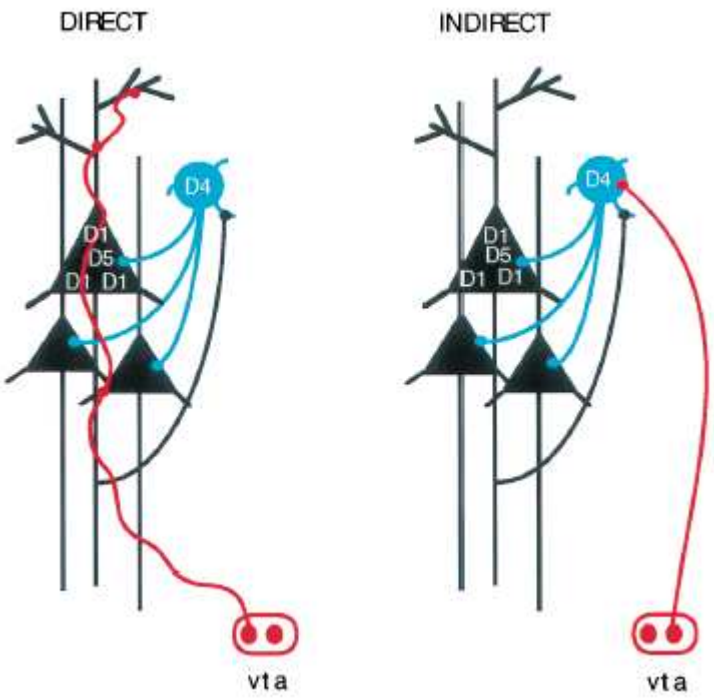


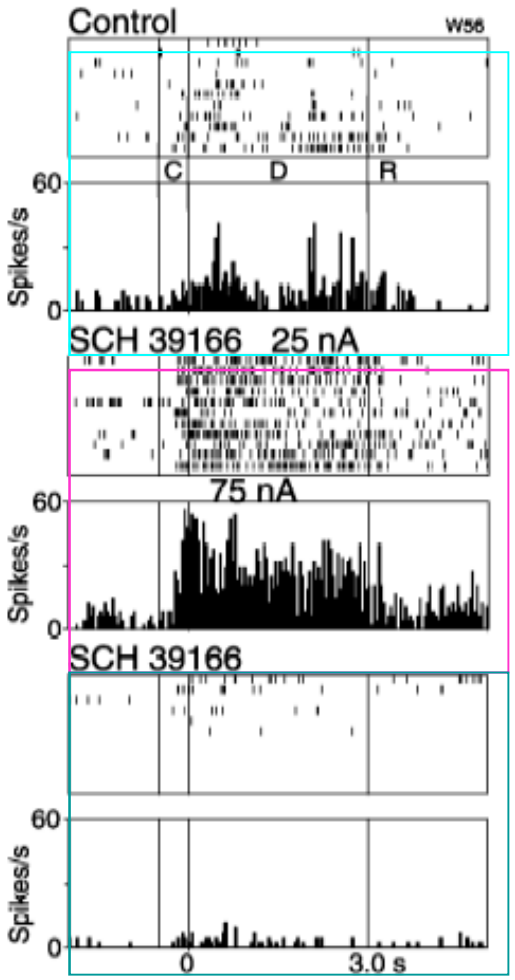


Funahashi et al. J Neurophysiol. 1989

Dopamiini muuntelee viiveen aikaista hermosoluaktiviteettia

Vireystila, stressi säätelee saman hermostopiirin herkkyyttä





Ei lääkettä

D1 agonisti
-pieni annos

D1 agonisti
- iso annos

Wang...Goldman-Rakic Science 2004

Työmuistin ongelmia

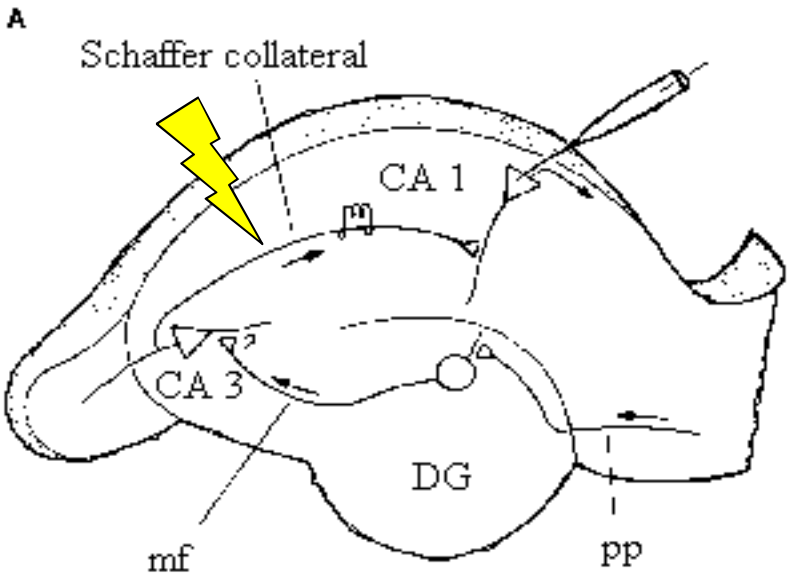
1. Kestää vain kunnes muu asia syrjäyttää mielestä
.
2. Rajallinen kapasiteetti (7 ± 2 asiaa)

Pitkäkestoinen muisti

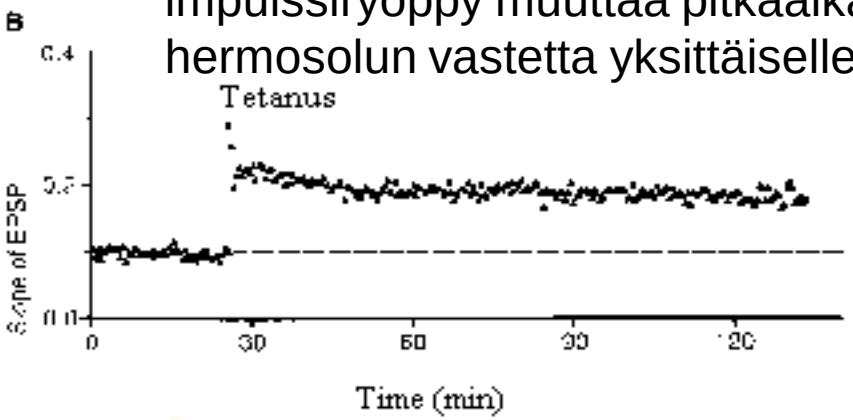
Toiminnallisen muistijäljen on jollain tavalla muututtava rakenteelliseksi, jotta se kestää ajan hampaan ja pään kolhut.

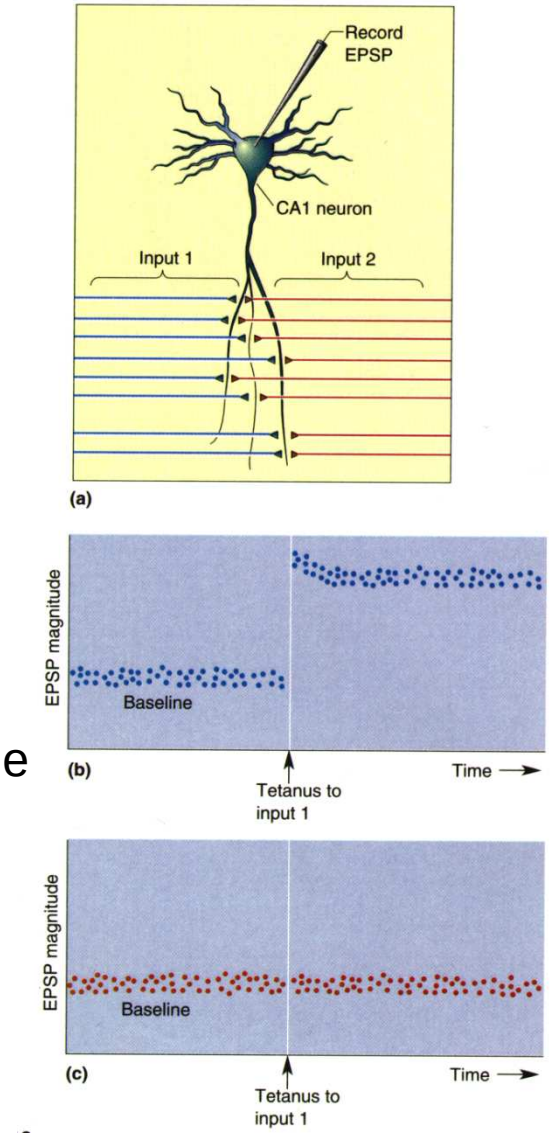
Miten sähköinen aktiopotentiaali solukalvolla voi aiheuttaa rakenteellisen muutoksen?

Kestotehostuminen, LTP

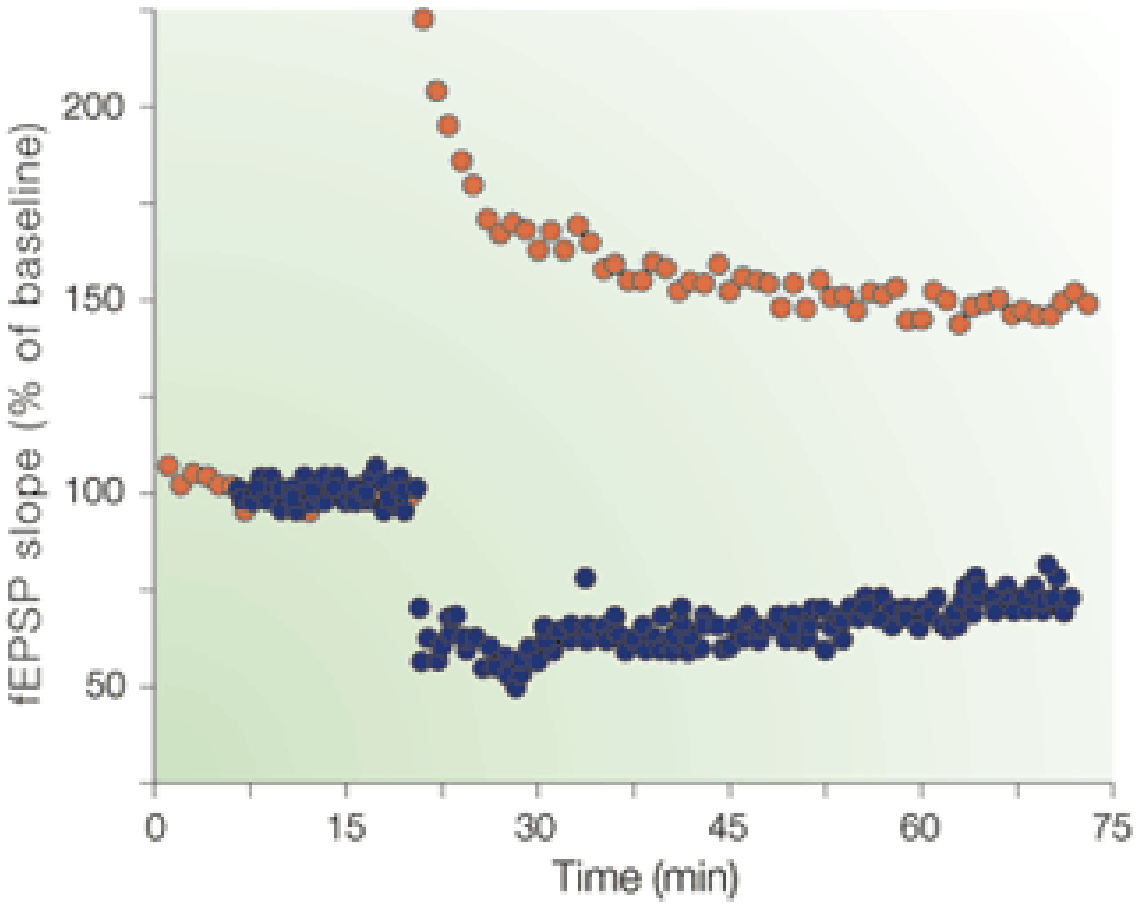


impulssiryöppy muuttaa pitkäaikaisesti hermosolun vastetta yksittäiselle impulssille





Kestovaimentuminen, LTD



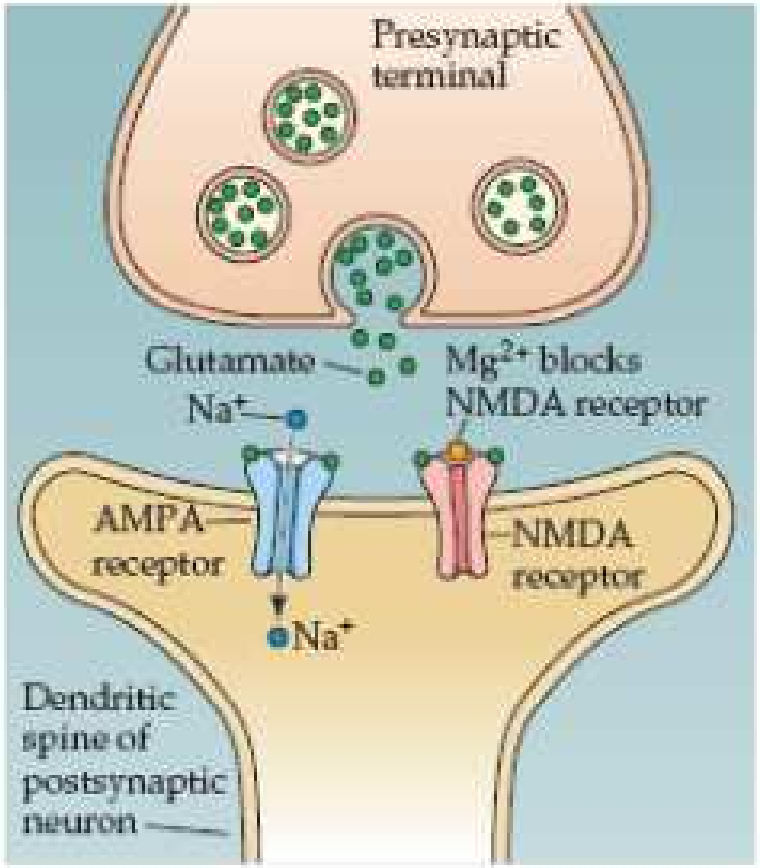
LTP

LTD

Kestovaimentuminen saadaan aikaan vastaavasti toistamalla pitkään ja säännöllisesti yksittäistä impulssia (esim. x1/s 15 min ajan)

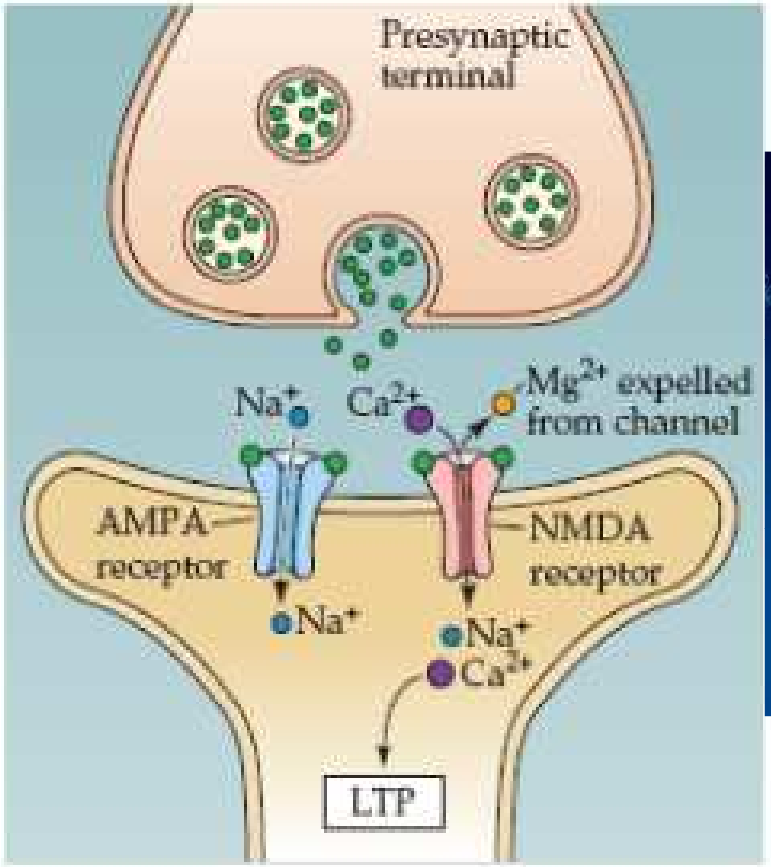
LTP:n käynnistyminen

Lepopotentiaali



Mg2+ ioni salpaa NMDA kanavan

Voimakas kalvojännitteen muutos



Mg2+ salpa avautuu ja Ca2+ pääsee virtaamaan soluun

Kalsium toisiolähettinä

Ca2+ ioni on elimistön tarkimmin säädelty. Solunsisäinen pitoisuus lähtökohtaisesti hyvin pieni.

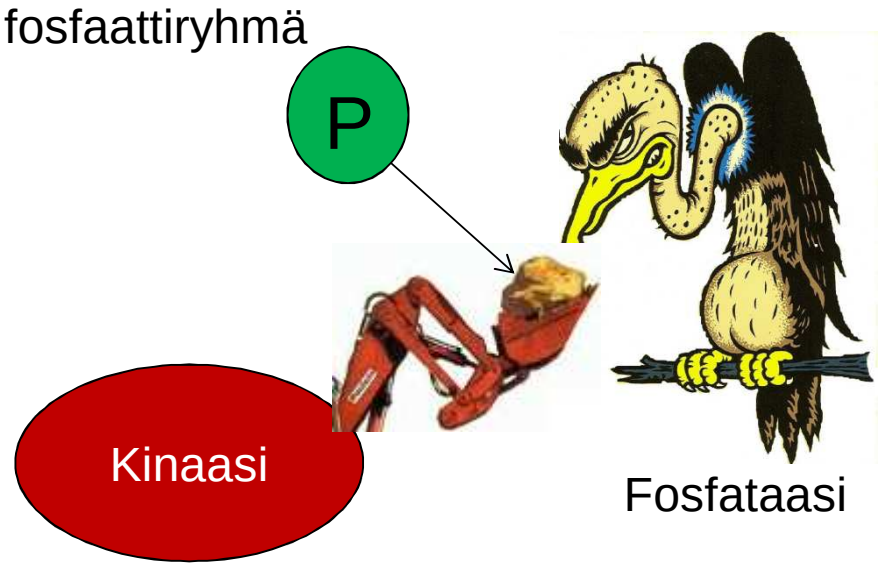
soluväli

10 000

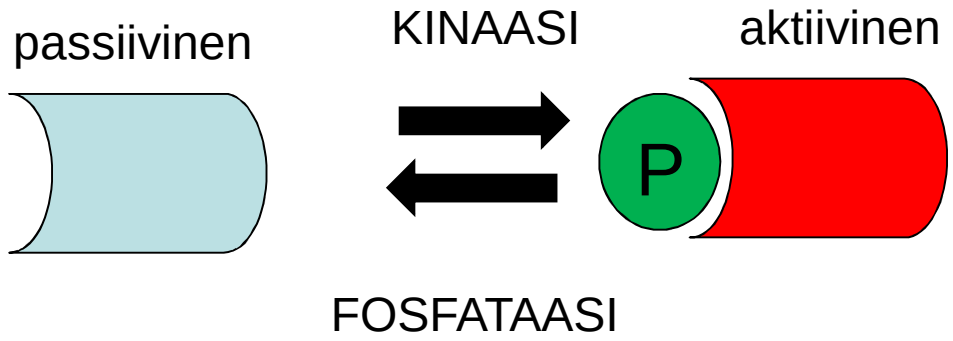
solu

1

Proteiinien säätely

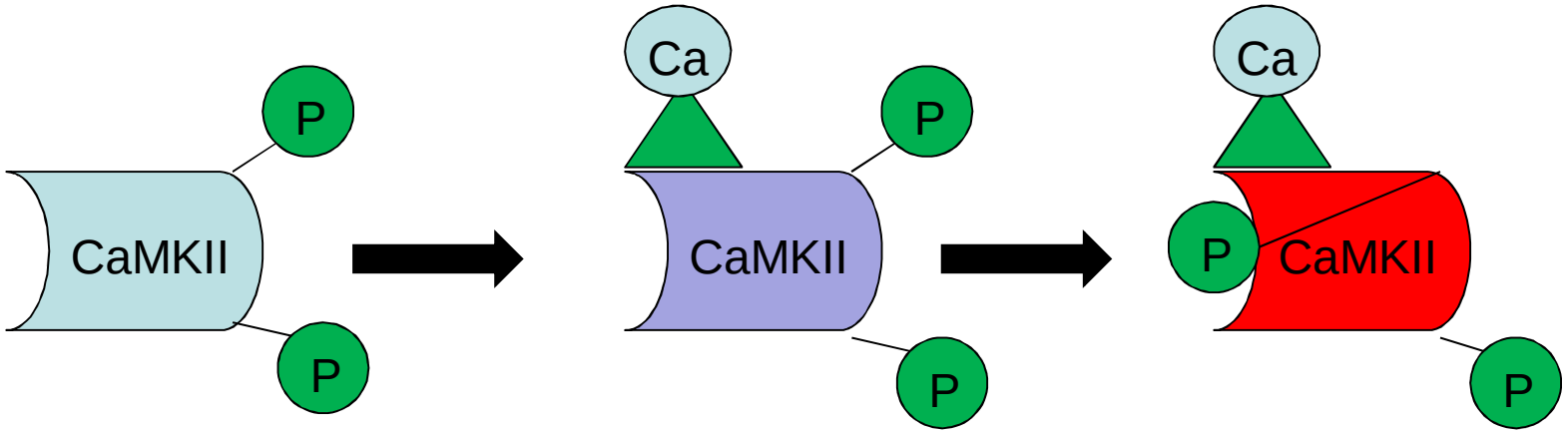


Toiminnalliset proteiinit ovat kaikki säädeltäviä. Tavallinen tapa aktivoida proteiini on liittää siihen fosfaattiryhmä.



Kalsium-kalmoduliinikinaasi II

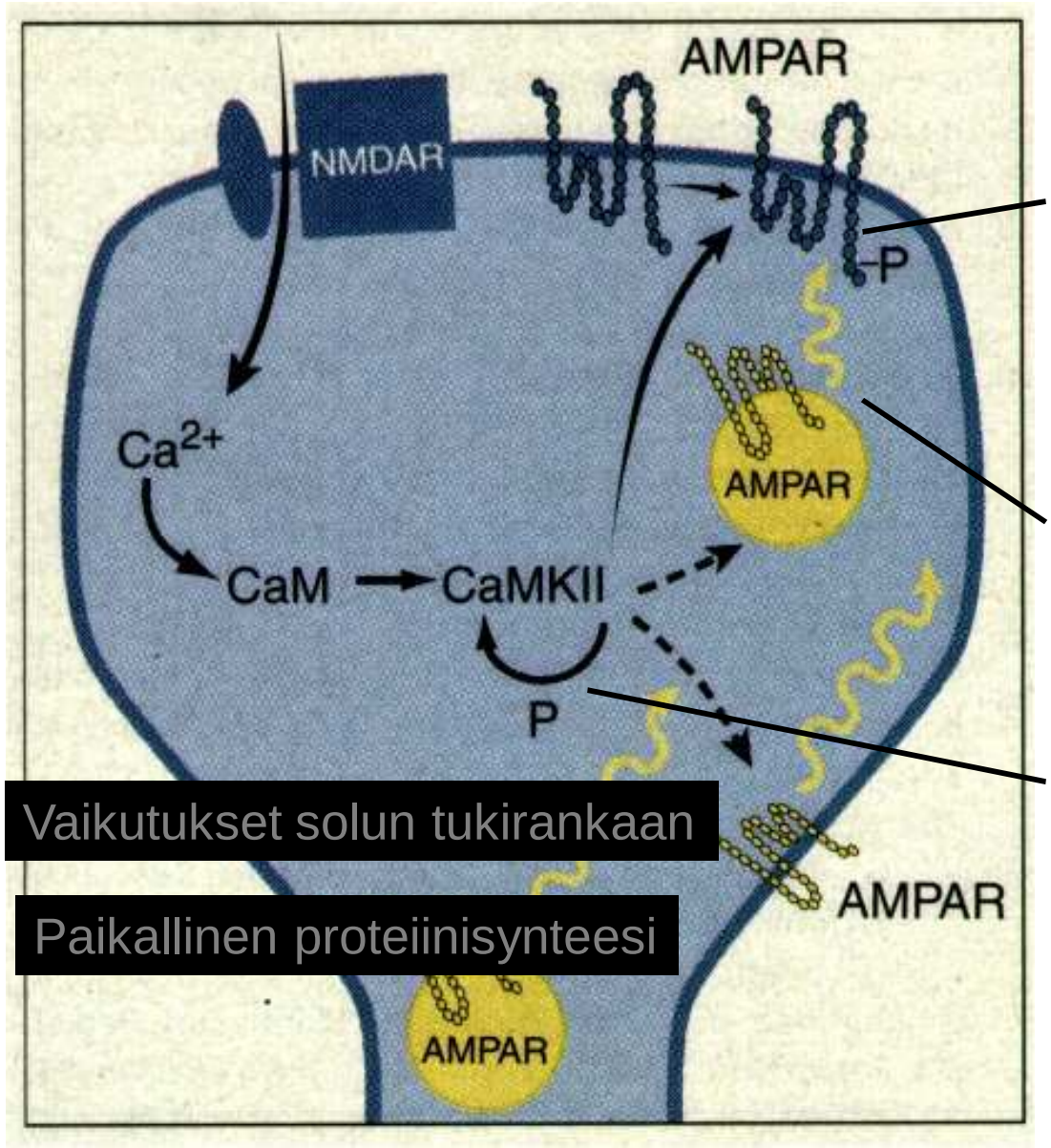
CaMKII:n aktivoi ensin kalsium, sitten se pystyy autofosforyloitumaan



NMDA ionikavana auki
< 1 s

CaMKII aktiivinen
1 – 10 min

Kalsium-kalmoduliinikinaasi II



Vaikutukset solun tukirankaan

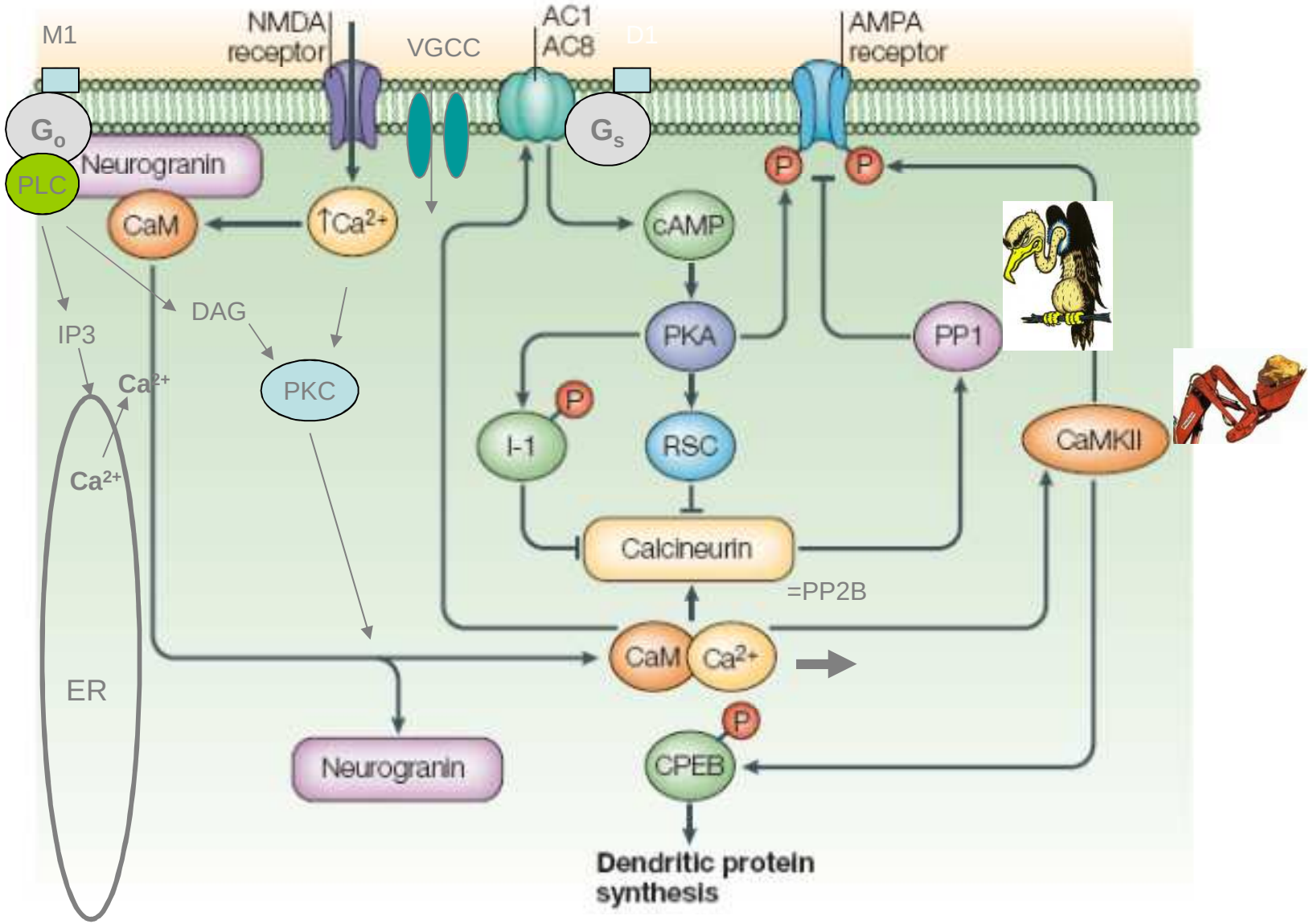
Paikallinen proteiinisynteesi

AMPA-reseptorin fosforylaatio, reseptorikinetiikka muuttuu

AMPA-reseptorin kuljetus solukalvolle

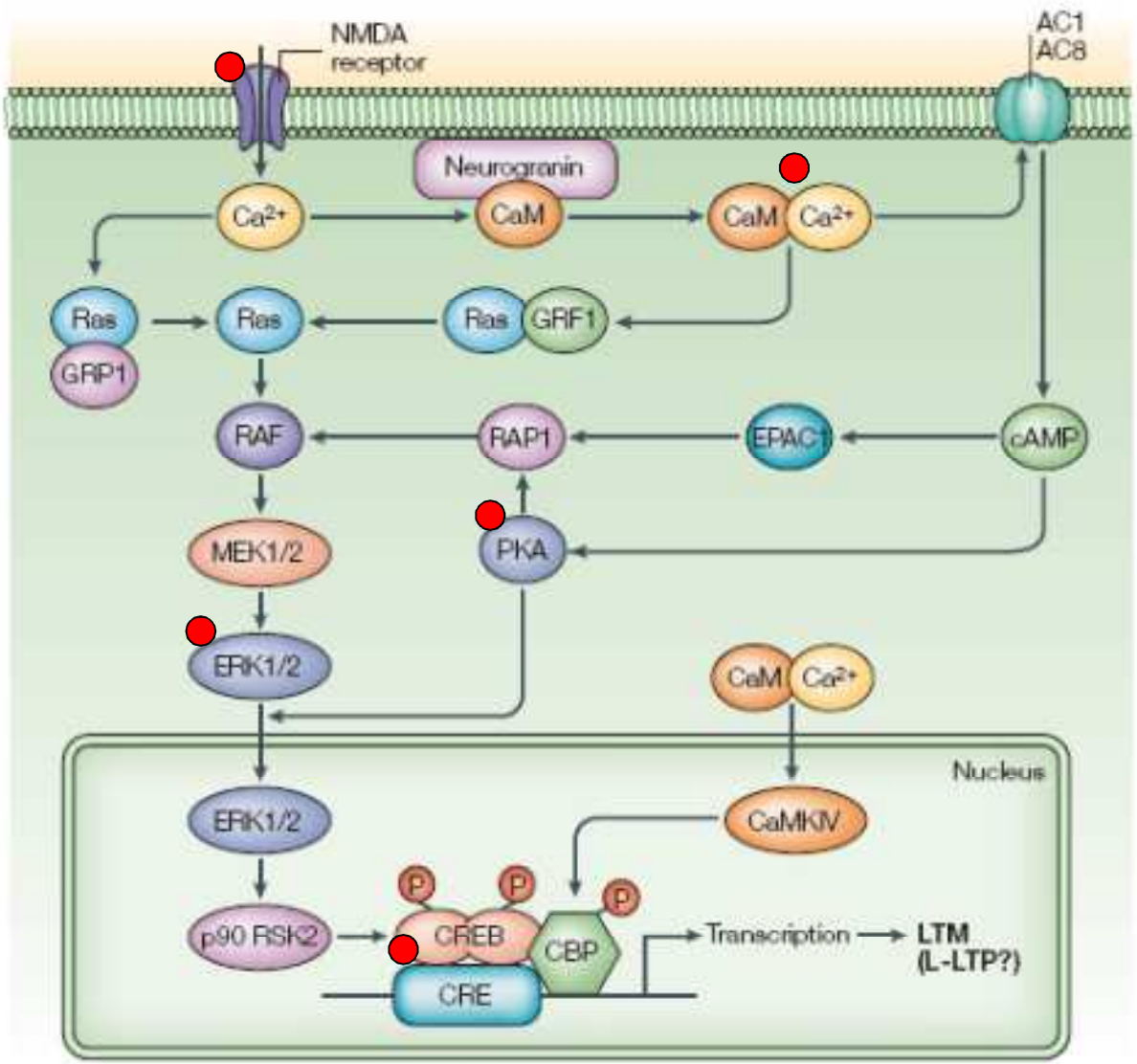
CaMKII:n autofosforylaatio, aktiivisuus riippumatonta Ca2+:n läsnäolosta

Toisiolähettien aktivaatiokisa



Xia & Storm Nat Rev Neurosci 2005

Kinaasien aktivaatioketju vie viestin tumaan

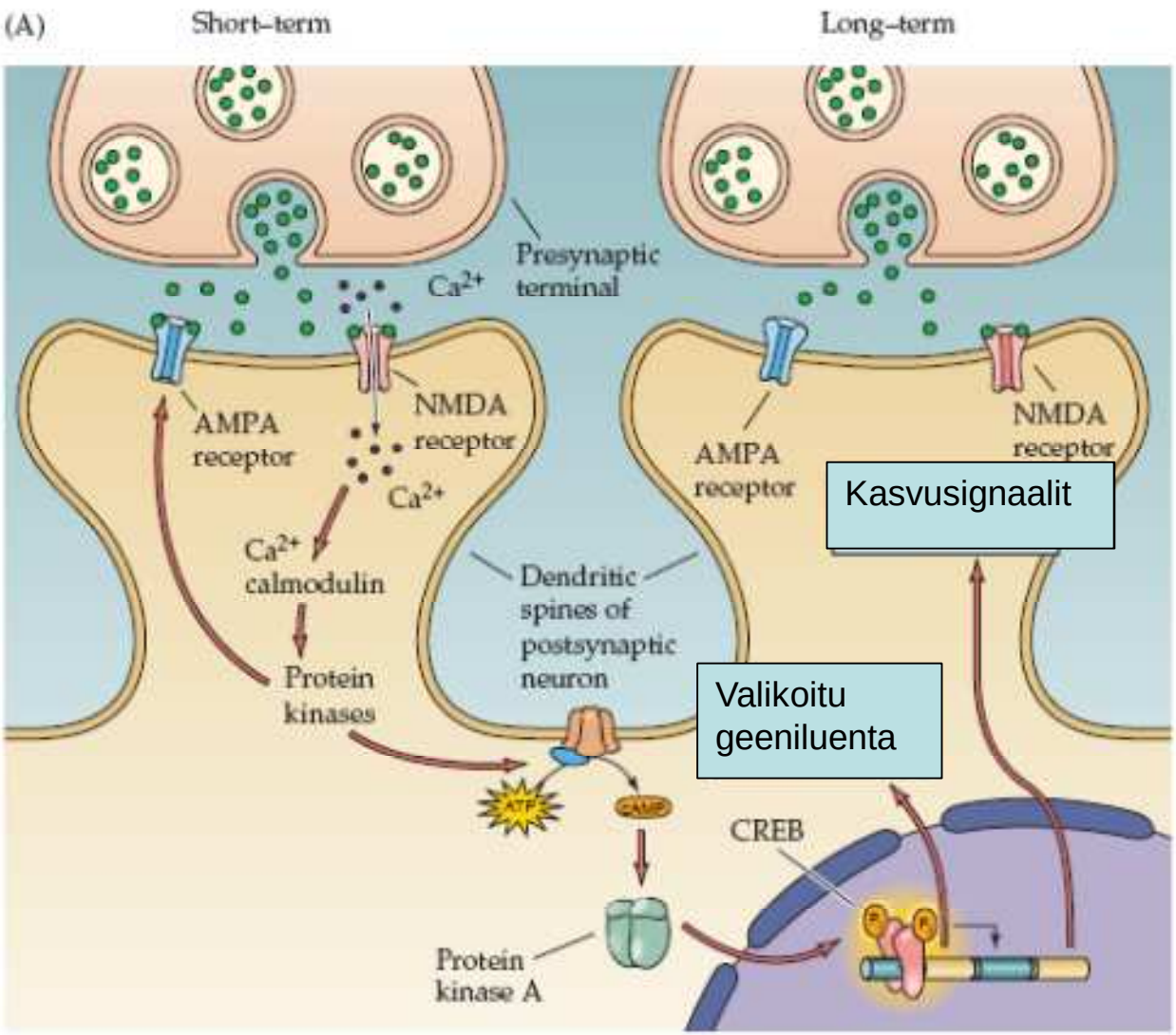


SOLULIMA

TUMA
geenien luenta

Xia & Storm Nat Rev Neurosci 2005

Reseptoriaktivaatiosta kasvusignaaliksi

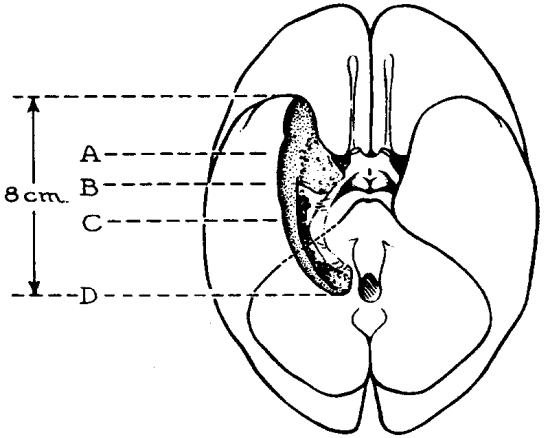


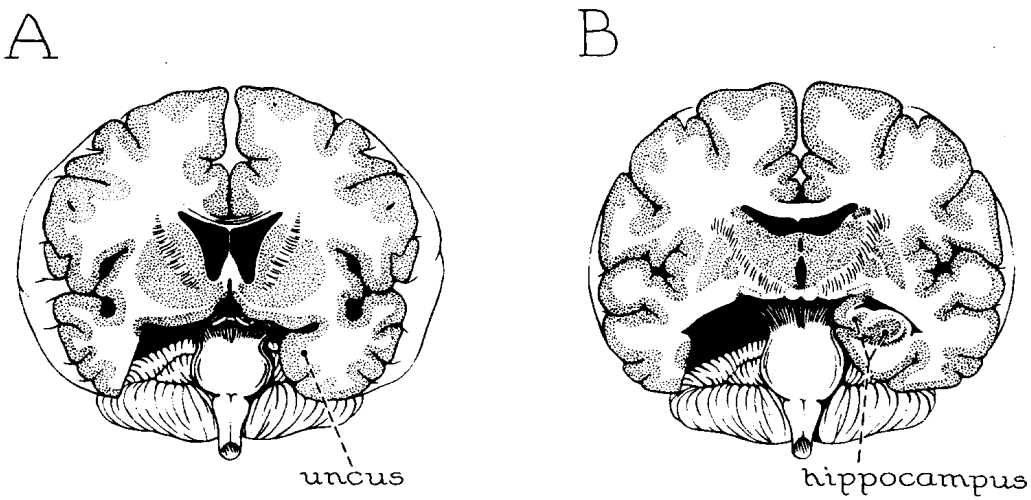
Sisemmän ohimolohkon erityismerkitys tietomuistin tallennuksessa

HM

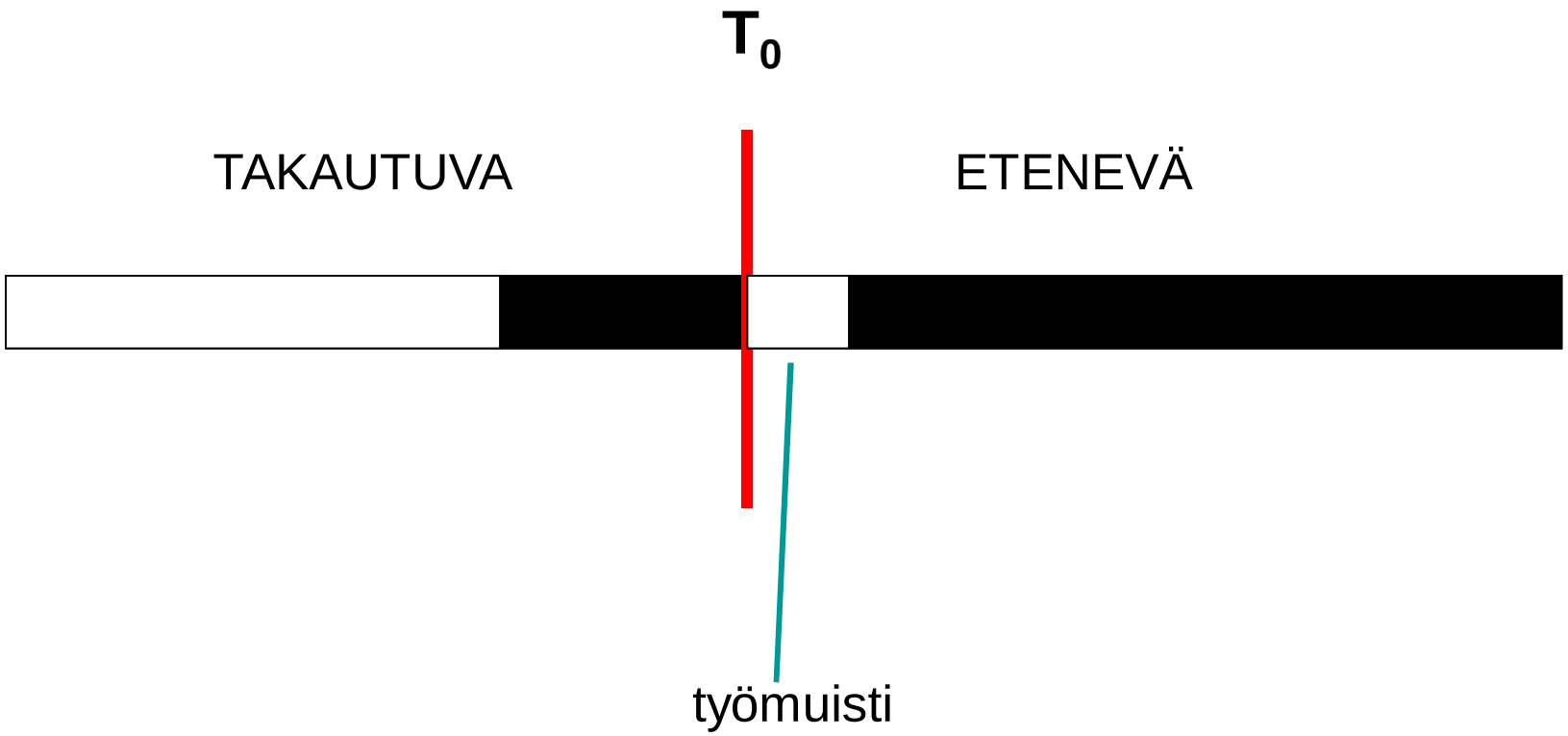
Molemmin-
puoleinen
sisemmän
ohimohkon
poisto
vaikean
epilepsian
vuoksi

Täydellinen
muistimenetys





Amnesian aikajana



Työmuisti ja vanhat muistot tyypillisesti vahingoittumattomat, mutta uusia pysyviä muistikuvia ei synny ja jotkut viimeaikaisest tapahtumat pyyhkiytyvät pois mielestä.

Kaksi tapaa oppia

Sanalistan muisteleminen

- leija
- kauppa
- puhtaus
- manteli
- huurre
- rasia
- aukio
- terva

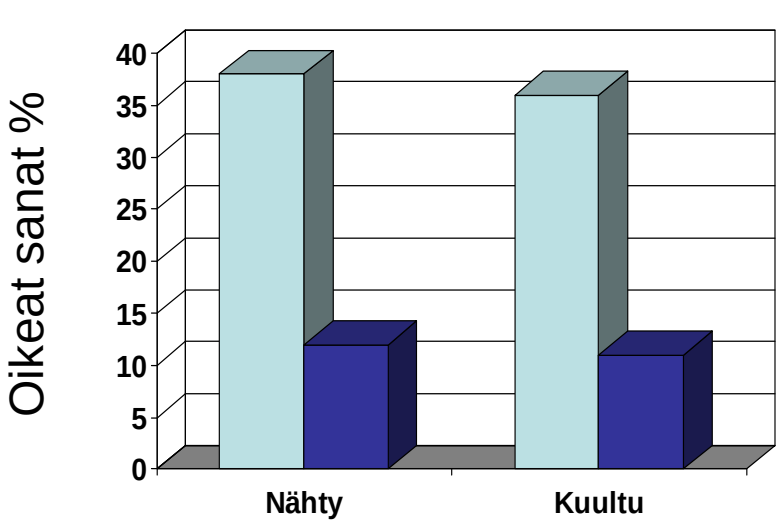
Sanarungon täydentäminen ensimmäisenä mieleen tulevalla sanalla

- lei…
- kau…
- puh…
- man…
- huu…
- ras…
- au…
- ter…

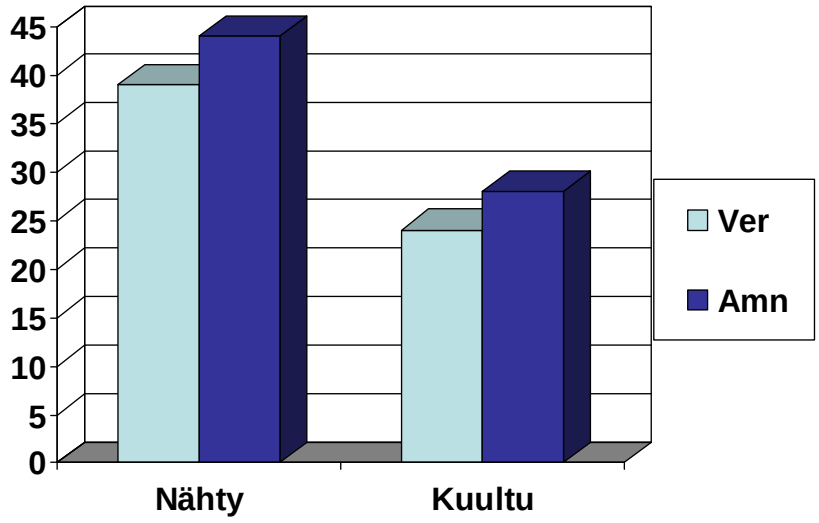
Kaksi tapaa oppia

Amnesiapotilailla aktiivinen mieleen palauttaminen on heikkoa, mutta sanarungon täydentäminen normaalia. Taustalla siis eri muistijärjestelmät.

Mieleen palauttaminen

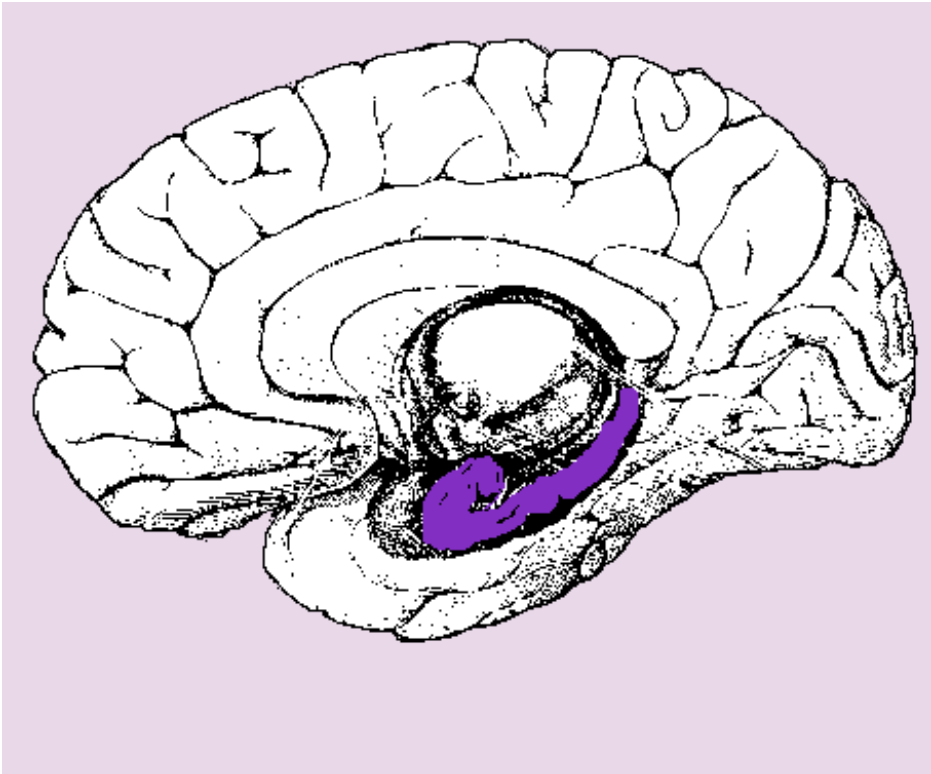


Täydentäminen

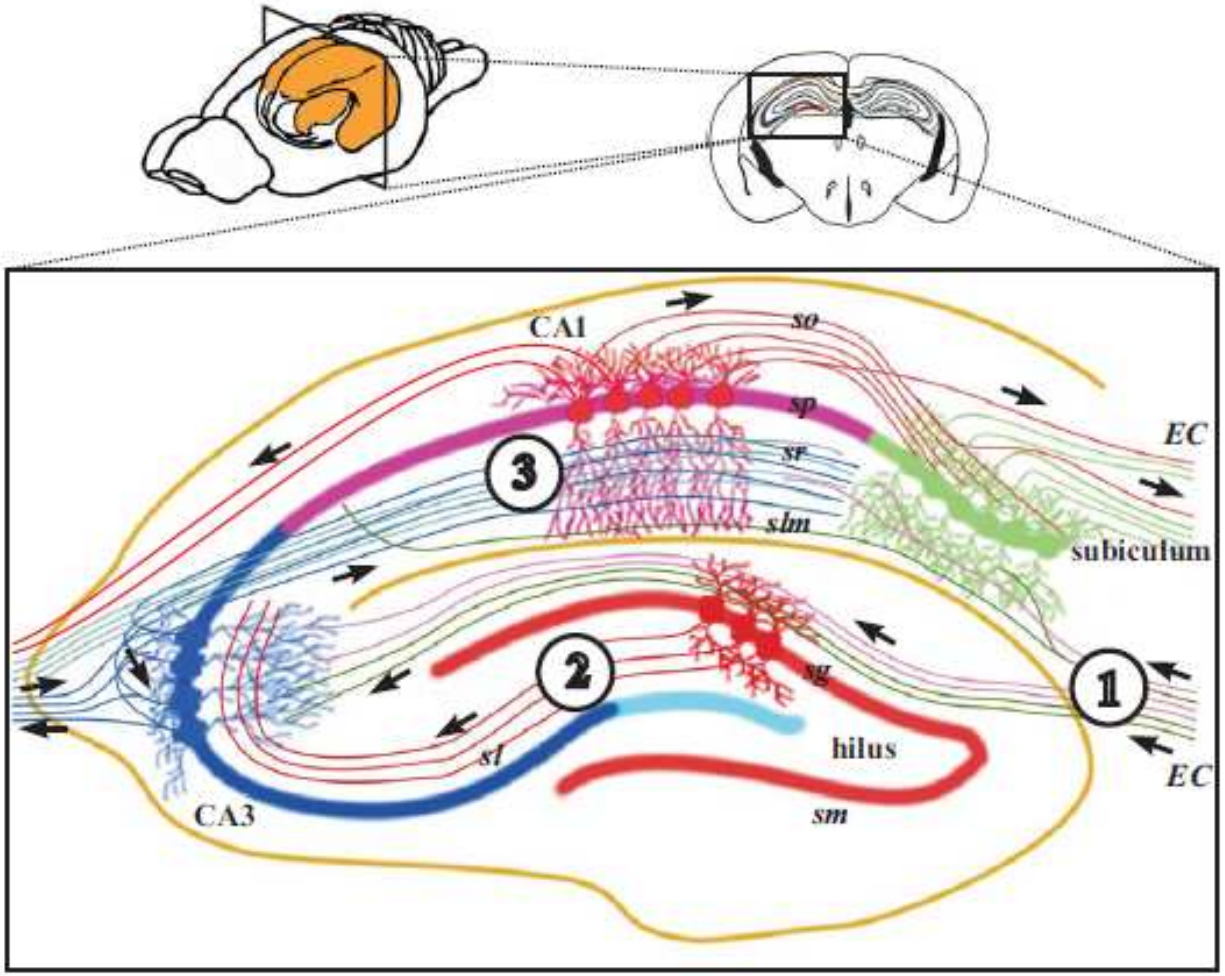


Graf et al. 1985

Hippokampus

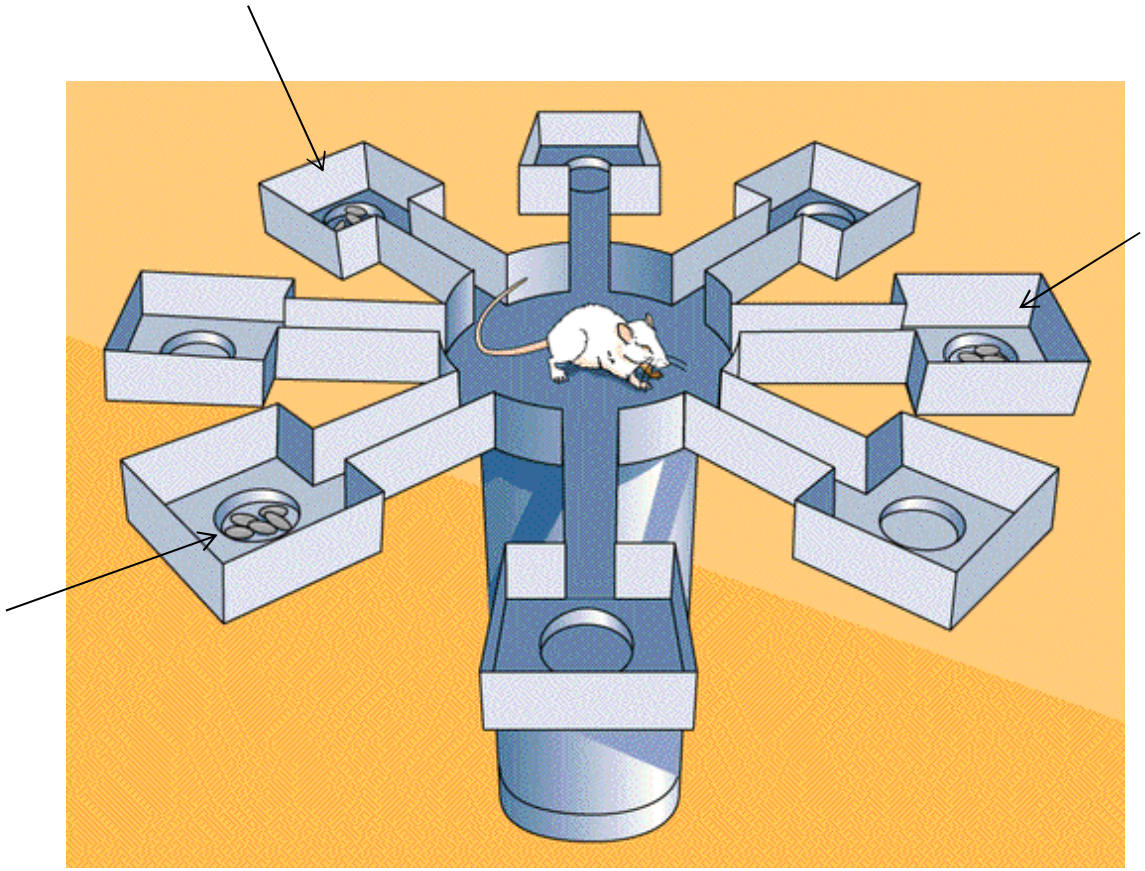


Hippokampuksen hermopiirit



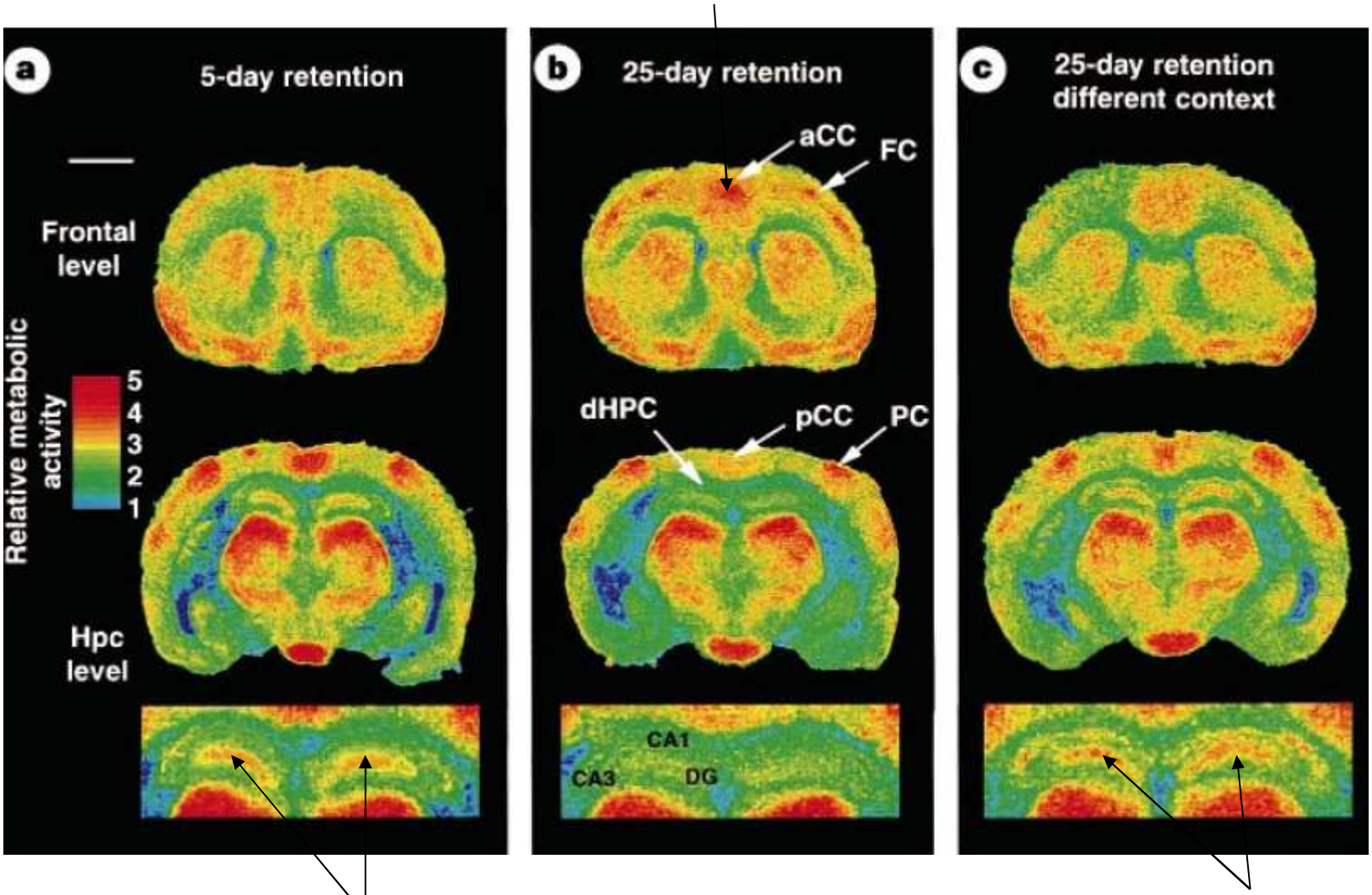
Hippokampuksessa tieto käy läpi ylimääräisen silmukan. Rakenne mahdollistaa havaitun vertaamisen äskeen havaittuun.

8-sakarainen sokkelotehtävä



Hiiri opetetaan sokkelotehtävään, jossa ruokapalkkio on päivästä toiseen samoissa sakaroissa (3/8).

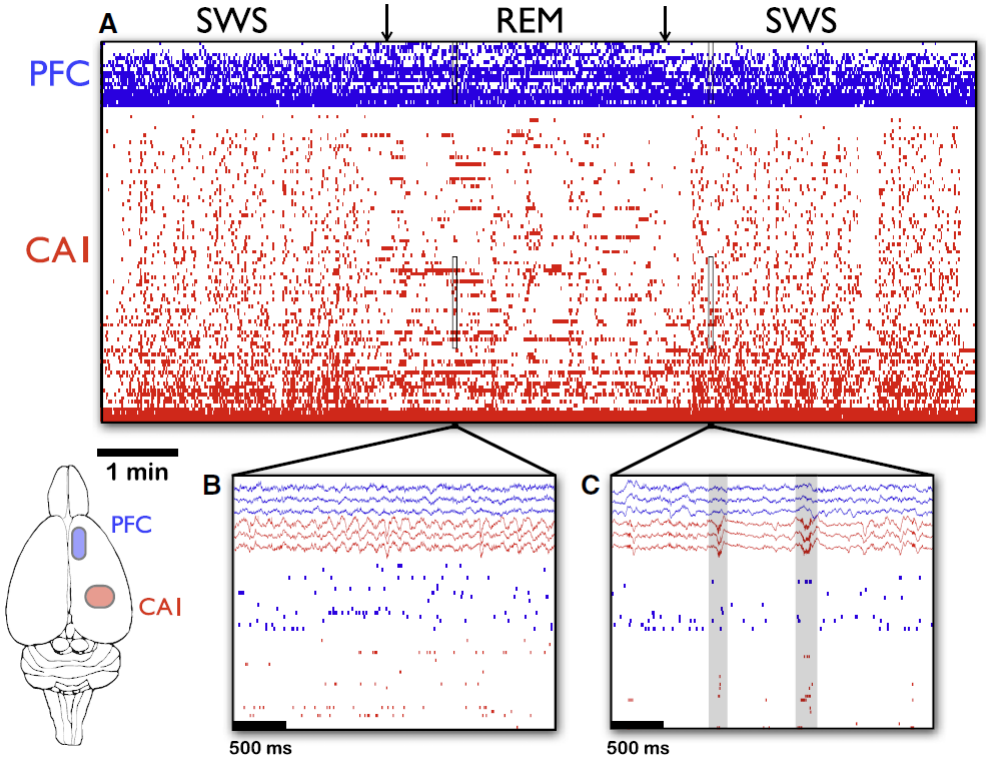
Tietomuistin siirtyminen aivokuorelle

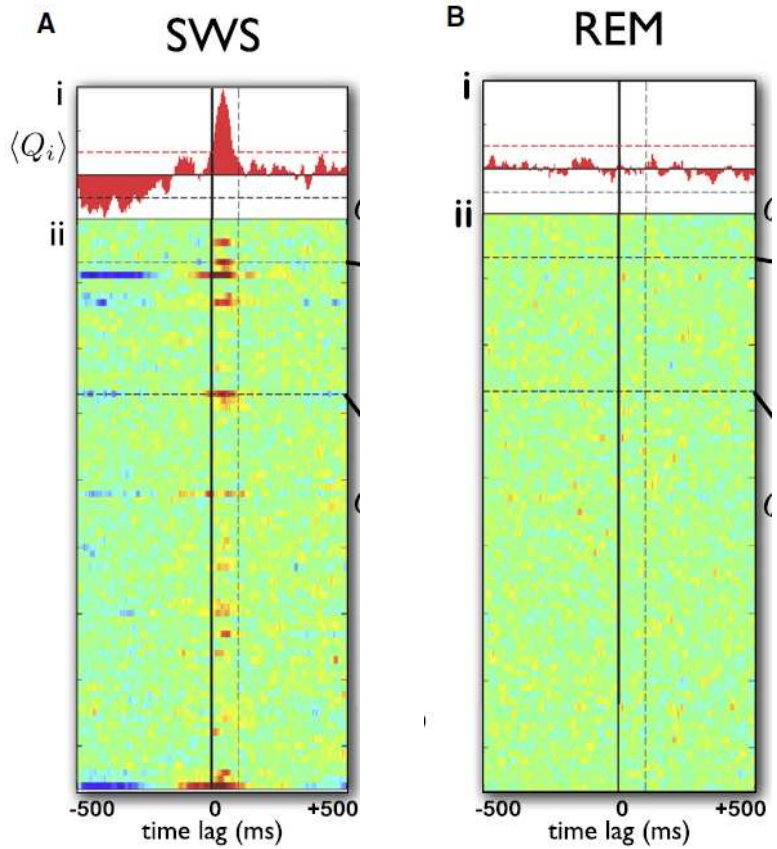


Hippokampus on aktiivinen 5. oppimispäivänä, ei enää 25. oppimispäivänä

Bontempi et al. Nature 1999

Muistijäljen siirtyminen hippokampukselta aivokuorelle hidasaaltounen aikana





Wierzynski et al. Neuron 2009

CA1 ja PFC hermosolun purkautuvat samanaikaisesti hetkittäin hidasaaltounen (SWS) aikana