

KLAUDIA PSZCZÓLKOWSKA¹, TOMASZ KOWALCZYK²

¹ ORCID ID: 0009-0006-6073-4745

e-mail: klaudia.pszczolkowska@edu.uni.lodz.pl

Katedra Neurobiologii, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska,
Uniwersytet Łódzki, ul. Pomorska 141/143, 90-236 Łódź
Department of Neurobiology, Faculty of Biology and Environmental Protection,
University of Lodz, Pomorska Str. 141/143, 90-236 Łódź, Poland

² ORCID ID: 0000-0003-1375-4250

Neurobiologiczne podstawy powstawania śladów pamięciowych

Neurobiological basis of memory traces formation

https://doi.org/1036921/kos.2024_2978

Abstrakt

Wyniki badań prowadzonych w ostatnich pięćdziesięciu latach pozwoliły scharakteryzować pojęcie engramu, określić struktury mózgowe zaangażowane w jego powstawanie oraz opisać zmiany na poziomie komórkowym, zachodzące podczas tworzenia się engramu. Wraz z postępami w nauce, pojawiło się również wiele pytań, dotyczących molekularnych i komórkowych mechanizmów kodowania, przechowywania i przywoływania informacji z pamięci. Jedną z teorii wyjaśniających proces powstawania engramu wskazuje, że ślad pamięciowy jest tworzony przez grupę neuronów aktywnych podczas uczenia się, które ulegają biochemicznym i fizycznym zmianom, w celu stabilnego przechowywania informacji, które następnie są reaktywowane podczas przywoływania pamięci. W niniejszej pracy dokonano przeglądu aktualnego stanu wiedzy na temat podstaw powstawania trwałego śladu pamięciowego zarówno na poziomie strukturalnym (opisując udział w procesach pamięciowych międzymózgowia, ciała migdałowatego, kory przedczołowej oraz formacji hipokampa) jak i komórkowym (charakteryzując procesy konsolidacji, rekonsolidacji i wygaszania pamięci).

Słowa kluczowe: engram, pamięć deklaracyjna, formacja hipokampa, konsolidacja pamięci

Abstract

The results of research conducted over the last fifty years provided valuable insights into the nature of engrams, including the brain structures involved in their formation and the cellular mechanisms underlying this process. The molecular and cellular mechanisms of memory encoding, storage, and retrieval are still debated despite significant progress in research on memory. One theory suggests that the formation of an engram relies on a group of active neurons during the learning process. Those neurons undergo biochemical and physical changes to stably store information, which can be reactivated during memory recall. Along with that theory, the present review provides the essential conclusions from the current state of knowledge concerning formation of a lasting memory trace, at both the structural level (by outlining the involvement of the diencephalon, amygdala, prefrontal cortex, and hippocampal formation in memory processing) and at the cellular level (by characterizing the processes of memory consolidation, reconsolidation, and extinction).

Keywords: engram, declarative memory, hippocampal formation, memory consolidation

Wykaz stosowanych skrótów:

AMP – adenylozomonofosforan

AMPA – kwas α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy (selektywny agonista jednego z typów receptorów glutaminianergiczných)

BLA – część podstawno-boczna ciała migdałowatego (ang. basolateral amygdala)

CaMKII – kinaza wapniowa II zależna od jonów wapnia

CREB – białko związane z natychmiastową plastycznością wczesnej ekspresji genów (ang. cAMP-response element binding protein)

EC – kora wewnątrzwęchowa (ang. entorhinal cortex)

HPC – formacja hipokampa (ang. hippocampal formation)

LTM – pamięć długotrwała (ang. long term memory)

LTP – długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (ang. long-term potentiation)

NMDA – kwas N-metylo-D-asparaginowy (selektywny agonista jednego z typów receptorów glutaminianergiczných)

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

PC – kora przedczołowa (ang. prefrontal cortex)

STM – pamięć krótkotrwała (ang. short term memory)

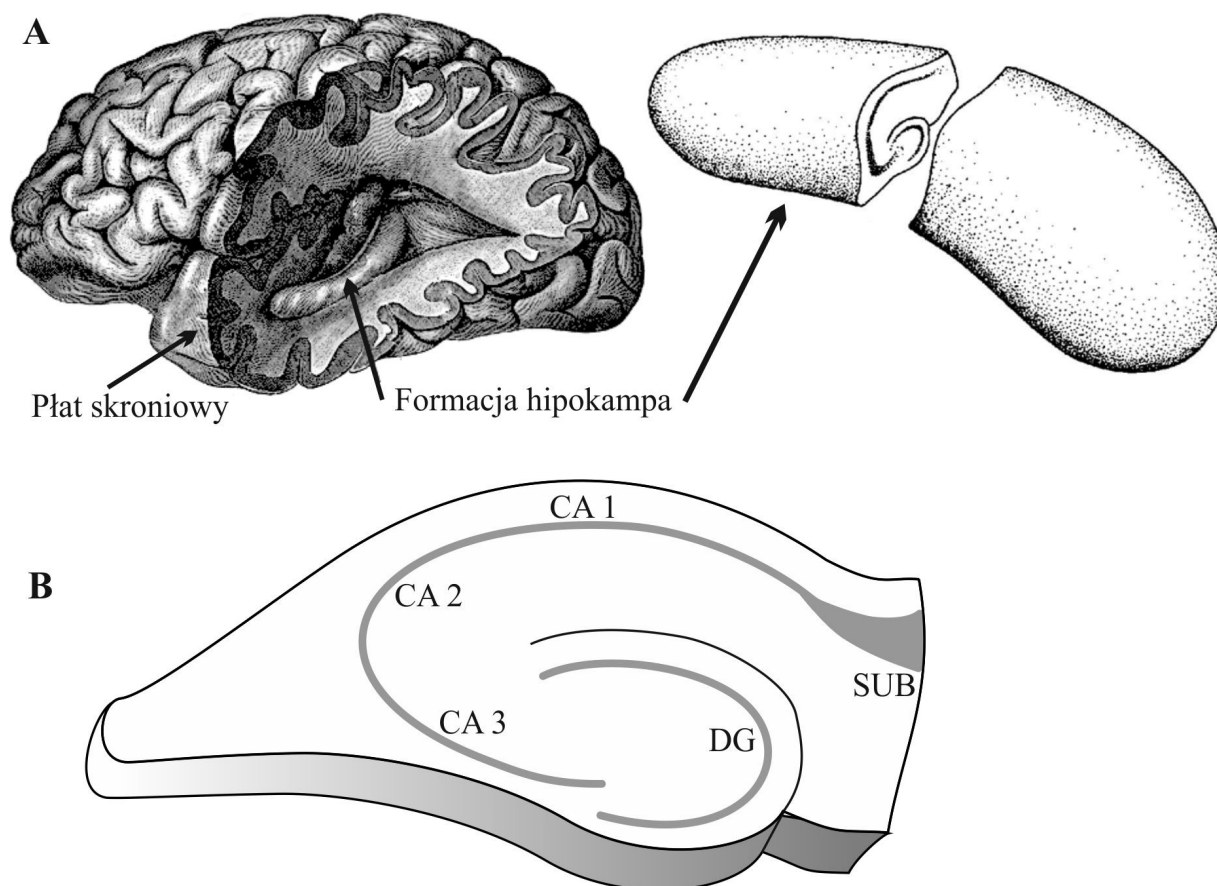
WSTĘP

Pamięć definiuje się jako efekt procesu uczenia się. Jest to zdolność ośrodkowego układu nerwowego (OUN) do przechowywania śladów pamięciowych – engramów (Semon 1904) i wykorzystywania ich w późniejszych okolicznościach oraz planowaniu przyszłych działań (Bisaz i współaut. 2014). Ze względu na rodzaj przechowywanych w magazynach pamięciowych informacji, wyróżnia się pamięć deklaratywną (opisową) oraz proceduralną (pamięć sposobów postępowania). W pamięci deklaratywnej wyróżniono dodatkowo dwa podtypy: epizodyczną i semantyczną (Camina i Güell

2017). W zależności od czasu utrzymywania się śladu pamięciowego w obwodach neuronalnych OUN, pamięć deklaratywną podzielić można na trzy rodzaje: pamięć sensoryczną (ultra-krótką), pamięć krótkotrwałą (świeżą, STM; ang. short term memory), oraz pamięć długotrwałą (odległą, LTM; ang. long term memory) (Squire i współaut. 2015). Informacje w pamięci sensorycznej są przechowywane przez nie więcej niż jedną sekundę, skąd przekazywane są do pamięci świeżej lub ulegają zapomnieniu. STM utrzymuje się od kilku sekund do kilku minut, cechuje ją ograniczona pojemność oraz szybkie osłabianie – niepowtarzane informacje zostają wyparte przez nowe. Część informacji

z pamięci świeżej przekazywana jest, w procesie konsolidacji pamięci, do kolejnego, trwałego magazynu pamięciowego – LTM (Ryc. 1; Bisaz i współaut. 2014). W przeciwieństwie do pamięci sensorycznej i krótkotrwałej, pamięć odległa nie wymaga powtarzania informacji. Jest to utrwalony magazyn pamięci deklaratywnej, w którym zmagazynowane engramy mogą się utrzymywać nawet przez całe życie (Bisaz i współaut. 2014). Jednym z najczęściej badanych przykładów pamięci deklaratywnej jest zdolność do rozpoznawania, zwana też pamięcią rozpoznawczą (ang. recognition memory) – jest to umiejętność określenia, czy bodziec (np. słowo, twarz, obraz, przedmiot lub dźwięk) został wcześniej napotkany (Squire i współaut. 2007).

Jak wspomniano wcześniej, pamięć jest efektem procesu uczenia się. Uczenie się może być, w najprostszym ujęciu, definiowane jako powstawanie trwałych zmian w zachowaniu, będącymi efektem doświadczenia danego osobnika. Zmiany te są przechowywane w OUN jako ślady pamięciowe. Należy jednak pamiętać, iż engramy, powstające w strukturach układu nerwowego w wyniku procesu uczenia się, nie są niezmiennie (Josselyn i Tonegawa 2020). Wyróżniono dwa podstawowe rodzaje uczenia się: asocjacyjne i nieasocjacyjne. Uczenie asocjacyjne wymaga ekspozycji na dwa różnego rodzaju bodźce, w krótkim odstępie czasu lub w ustalonym porządku. W wyniku określonej sekwencji występowania bodźców, doświadczające ich zwierzęta



Ryc. 1. Schemat lokalizacji i budowy formacji hipokampa. A – lokalizacja formacji hipokampa w płacie skroniowym. B – przekrój poprzeczny przez formację hipokampa. CA1, CA2, CA3 – pola cytoarchitektoniczne hipokampa właściwego; DG (ang. dentate gyrus) – zakręt zębany; SUB (ang. subiculum) – podkładka. Opracowane na podstawie: Grey H., 1918. „Anatomy of the Human Body” oraz Kowalczyk, T., Konopacki, J., 2002. “Depth amplitude and phase profiles of carbachol-induced theta in hippocampal formation slices”; zmodyfikowano.

mogą przewidzieć zależność i wykazywać zachowanie lub zachowania, odpowiednie dla tej zależności. Z kolei uczenie nieasocjacyjne pojawia się w odpowiedzi na tylko jeden rodzaj bodźca (Giovanniello i współaut. 2023).

Neurobiologiczne badania nad pamięcią z ostatniego stulecia prowadzone były w dwóch podstawowych kierunkach. Pierwszy z nich wiązał sposób zachowywania się zwierząt z nabywanymi przez nie śladami pamięciowymi, ich konsolidacją oraz przypominaniem. Procesy te można zlokalizować w określonych obszarach mózgowych. Drugi kierunek badań, związany był z analizą procesów pamięciowych i tworzenia engramów na poziomie komórkowym – dzięki obserwacji zmian aktywności neuronów oraz transmisji synaptycznej związanych z powstawaniem śladów pamięciowych (Poo i współaut. 2016).

STRUKTURY MÓZGOWE ZAANGAŻOWANE W PROCES TWORZENIA ENGRAMU

Ze względu na złożoność OUN trudno jest definitywnie określić, które konkretne obszary OUN zaangażowane są w tworzenie i przechowywanie określonych śladów pamięciowych. Informacji takich mogą dostarczyć, w sposób bezpośredni lub pośredni, obserwacje pacjentów wykazujących zaburzenia procesów pamięciowych oraz badania prowadzone na zwierzęcych modelach doświadczalnych. Wyniki obserwacji klinicznych pacjentów z uszkodzeniami mózgu, których przyczyną były choroby, wypadkowe urazy bądź interwencje chirurgiczne, wskazują, że uszkodzenia przyśrodkowych części płatów skroniowych, struktur międzymózgowia oraz kory mózgowej (w szczególności jej części przedczołowej) mogą powodować upośledzenia odległej pamięci deklaratywnej. Upośledzenia takie określone zostały jako zaburzenia amnestyczne (Bisaz i współaut. 2014). Wykazano, że w zależności od chronologii pamięci dotkniętej amnezją oraz lokalizacji obszaru mózgu objętego uszkodzeniem, zmienia się charakter i stopień nasilenia zaburzeń amnestycznych. Rozległe uszkodzenia mózgowia prowadzą do tzw. amnezji globalnej,

która charakteryzuje się utratą pamięci zdarzeń przeszłych oraz brakiem zdolności do zapamiętywania nowych informacji (Bisaz i współaut. 2014). Przyjmując za kryterium odległość w czasie zdarzeń dotkniętych amnezją, wyróżniono jej kolejne dwa rodzaje: amnezję następczą (anterogradną) i amnezję wsteczną (retrogradną). Amnezja następcza polega na niezdolności uczenia się i zapisywania nowych śladów pamięciowych po zadziałaniu czynnika powodującego uszkodzenie struktur OUN. Amnezja wsteczna objawia się z kolei niezdolnością odtwarzania wcześniej zgromadzonych engramów, czyli brakiem pamięci zdarzeń, które poprzedzały pojawienie się zaburzenia (Smith i współaut. 2013). W literaturze poświęconej neuroanatomicznemu podłożu pamięci, jako struktury mózgu związane z tworzeniem różnych typów śladów pamięciowych opisane są m.in.: międzymózgowie, ciało migdałowe, kora przedczołowa oraz przyśrodkowy obszar płata skroniowego (w tym formacja hipokampa, HPC).

MIĘDZYMÓZGOWIE

Badania kliniczne wielokrotnie wskazywały, że zmiany patologiczne w obrębie międzymózgowia mogą upośledzać pamięć rozpoznawczą (Aggleton i współaut. 2011). Obustronne uszkodzenia tylko jednej z głównych struktur wchodzących w skład międzymózgowia (wzgórza lub podwzgórza), powodują niezbyt ostre zaburzenia pamięci w tzw. teście dobierania według wzoru, podczas gdy łączne uszkodzenie obu z nich prowadzi do poważnego upośledzenia pamięci (Bisaz i współaut. 2014). Co więcej, deficyty pamięci rozpoznawczej, będące następstwem uszkodzeń obszarów międzymózgowia są obserwowane głównie u pacjentów ze zdiagnozowaną amnezją następczą (Carlesimo i współaut. 2011). Ponieważ amnezja następcza jest związana z przyśrodkowym a nie boczny uszkodzeniem międzymózgowia (Van der Werf i współaut. 2000), w niniejszym opracowaniu przedstawiony zostanie udział przyśrodkowych obszarów wzgórza w tworzeniu śladów pamięciowych (Aggleton i współaut. 2011).

Pamięć rozpoznawania bodźców, na które organizm był eksponowany wcześniej, może opierać się na przypominaniu lub wcześniejszej znajomości tych bodźców. Należy zatem określić różnicę między znajomością określonego bodźca a jego rozpoznaniem. Proces rozpoznawania obejmuje weryfikację wcześniej doświadczonego zdarzenia z przywołaniem trwałego śladu pamięciowego, związanego z bodźcem docelowym (pacjent wówczas twierdzi, że „pamięta” dane zdarzenie). Znajomość odnosi się z kolei do poczucia, że bodziec był już wcześniej doświadczony, ale brak jest trwałych śladów pamięciowych tego doświadczenia (pacjent wówczas twierdzi, że „zna” dane zdarzenie czy bodziec) (Yonelinas i współaut. 2010). Wykazano, iż zaangażowanie międzymózgowia w tworzeniu trwałych śladów pamięciowych może być związane z biegnącymi przez sklepienie jego ścisłymi połączeniami z formacją hipokampa. Uszkodzenie tych połączeń jest wystarczające do wywołania amnezji, skutkuje także ograniczoną zdolnością pacjenta do rozpoznawania opartego na znajomości (Aggleton i Brown 1999).

Kolejnym przykładem potwierdzającym istnienie ścisłego powiązania struktur międzymózgowia, w tym przypadku wzgórza, z procesami pamięciowymi związanymi m.in. z pamięcią rozpoznawczą, są objawy obserwowane u pacjentów z zespołem Korsakowa. Schorzenie to, diagnozowane najczęściej u pacjentów z zaawansowaną chorobą alkoholową, można określić jako przewlekły zespół neuropsychiatryczny, spowodowany niedoborem witaminy B1 (tiaminy) (Popa i współaut. 2021). Już w latach 70. ubiegłego wieku opisano dwóch uzależnionych od alkoholu pacjentów z zespołem Korsakowa, u których zdiagnozowano bardzo poważne upośledzenie pamięci rozpoznawczej w teście wymuszonego wyboru, przy jednoczesnym nienaruszonym ilorazie inteligencji. Pośmiertne badania histologiczne w obu przypadkach ujawniły poważną utratę neuronów w przyśrodkowym obszarze wzgórza (Mair i współaut. 1979). Bardzo podobny wzór uszkodzeń potwierdzonych pośmiertnie zaobserwowano u kolejnych pacjentów z tym zespołem, którzy wykazywali

znaczne upośledzenie pamięci rozpoznawczej (Mayes i współaut. 1988). Inny pacjent z zespołem Korsakowa, opisany jako P. N., wykazywał umiarkowany deficyt pamięci rozpoznawczej, będący również efektem uszkodzenia przyśrodkowego obszaru wzgórza (Gold i Squire 2006).

Obecny stan badań nie pozwala na ostateczne określenie znaczenia w procesie tworzenia engramu poszczególnych obszarów i jąder wchodzących w skład międzymózgowia. Zastosowanie dokładniejszych metod obrazowania funkcjonalnego mózgu może okazać się pomocne w wykazaniu wzajemnych oddziaływań między obszarami korowymi, limbicznymi i międzymózgowiowymi, zaangażowanymi zarówno bezpośrednio jak i pośrednio w procesy związane z pamięcią rozpoznawczą (Aggleton i współaut. 2011).

CIAŁO MIGDAŁOWATE

Kolejną, ważną dla procesów pamięciowych strukturą, jest ciało migdałowe, które odgrywa istotną rolę w tzw. uczeniu awersyjnym oraz modulowaniu procesów pamięciowych. Istnieje wiele danych eksperymentalnych sugerujących, że neurony ciała migdałowego mogą „uczyć się” odpowiedzi organizmu na bodziec związany z bólem, a efektem takiego „uczenia się” jest wywoływanie przez bodziec bólowy określonej reakcji behawioralnej, będącej wyrazem odczuwania strachu (Bear i współaut. 2007). Udokumentowany przypadek obustronnego uszkodzenia ciała migdałowego w następstwie choroby Urbacga-Wiethego u pacjentki S. M. potwierdza, że to właśnie w ciele migdałowym zachodzi kodowanie informacji związanych ze strachem, w tym zdolność do rozpoznawania strachu u innych osób na podstawie ich wyrazów twarzy. Wykazano, iż inteligencja pacjentki S. M. nie odbiegała od przyjętych norm, pacjentka potrafiła też bezbłędnie rozpoznać kim są osoby z przedstawianych jej fotografii. Jednakże w trakcie prowadzonego eksperymentu, mającego na celu sprawdzenie umiejętności rozpoznawania ludzkich emocji na podstawie ekspresji twarzy, S. M. miała problemy z oceną emocji, które wyrażały osoby prezentowane na

fotografiach. Największe trudności pojawiały się w sytuacjach, gdy miała ona skategoryzować twarze wyrażające strach. Opisane badania wskazują, że uszkodzenie ciała migdałowatego skutkuje zmniejszeniem wyrażania i rozpoznawania strachu u innych osób (Bear i współaut. 2007). Kolejne doświadczenia, przeprowadzone przez Vuilleumiera i Drivera wykazały, że stymulacja ciała migdałowatego, może wywoływać podwyższoną czujność i procesy uwagi, co bezpośrednio przekłada się na zdolności pamięciowe (Vuilleumier i Driver 2007). Co więcej, obserwacje pojedynczych przypadków osób z uszkodzonym ciałem migdałowatym wskazują, że może ono również brać udział we wzmacnianiu pamięci epizodycznej (świadomej pamięć zdarzeń) dla bodźców awersyjnych (Cahill i współaut. 1995; Adolphs i współaut. 1997). Nie ma jednak rozstrzygających danych neuroobrazowych łączących aktywność ciała migdałowatego ze zwiększoną pamięcią epizodyczną dla konkretnych bodźców emocjonalnych u ludzi (Cahill i współaut. 1996).

Kolejną istotną funkcją ciała migdałowatego jest udział w konsolidacji pamięci, czyli w tworzeniu trwałego śladu pamięciowego. Zakres konsolidacji tworzącej się pamięci jest modulowany przez ciało migdałowate, którego czynność jest powiązana z procesami neuronalnymi zachodzącymi podczas tworzenia engramu. Prawdopodobieństwo konsolidacji (wytworzenia trwałego śladu pamięciowego) wzrasta, gdy zdarzenia i fakty, które są ważne dla danego osobnika, powodują większy poziom wzbudzenia układu nerwowego. Wydzielanie hormonów stresu (adrenalina, noradrenalina) przez rdzeń nadnerczy oraz uwalnianie wielu białkowych neuromodulatorów związanych z reakcją stresową w ośrodkowym układzie nerwowym, wywołuje odpowiedź ciała migdałowatego. Wykazano, że usunięcie nadnerczy wpływa negatywnie na proces uczenia się. Z kolei podanie adrenaliny lub noradrenaliny w krótkim czasie po zakończeniu etapu nabywania pamięci, ułatwia przypominanie informacji w obojętnych emocjonalnie testach pamięciowych (Rozen-daal i współaut. 2008). Powyższe dane wskazują na istotny udział ciała migdałowatego

w modulowaniu procesu konsolidacji pamięci, jednak nie jest ono prawdopodobnie krytycznym miejscem dla długotrwałego przechowywania któregośkolwiek z typów pamięci (Roesler i współaut. 2021).

KORA PRZEDCZOŁOWA

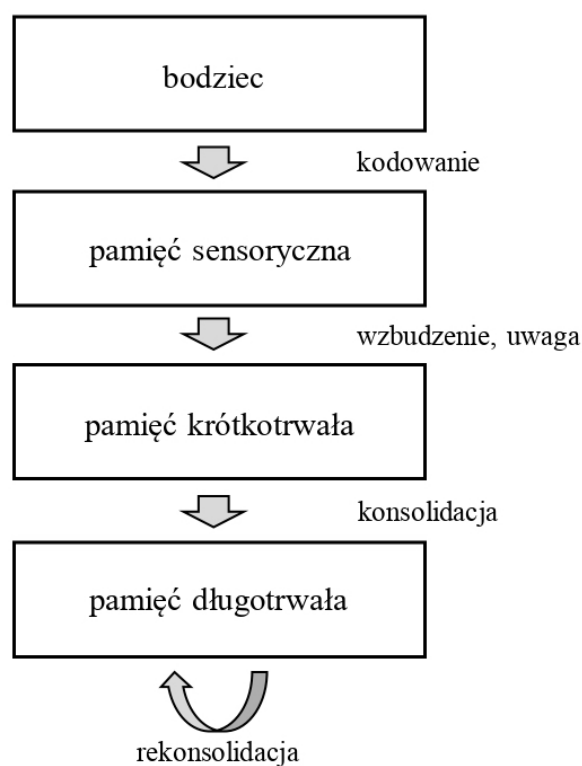
Kolejnym, istotnym dla procesów pamięciowych obszarem mózgu, jest kora przedczołowa (ang. prefrontal cortex, PC) związana z kontrolą procesów przypominania engramów zapisanych wcześniej w innych obszarach mózgu. Kora przedczołowa składa się z kilku funkcjonalnie odrębnych obszarów. Rejonem PC szczególnie zaangażowanym w proces konsolidacji pamięci i przypominania, jest jej część przyśrodkowa (Preston i współaut. 2013). Kora przedczołowa jest również związana z rozwiązywaniem złożonych problemów oraz zachowaniami planowymi, czyli przetwarzaniem tzw. pamięci bezpośredniej (operacyjnej). Pamięć operacyjna może być opisywana jako zdolność do przechowywania przez krótki czas informacji z innych magazynów pamięciowych i przetwarzania ich w celu rozwiązania konkretnego zadania (Nyberg i współaut. 2015). Skutki uszkodzenia kory przedczołowej sugerują, że zarówno u ludzi jak i innych naczelnych, PC jest miejscem przechowywania pamięci bezpośredniej. Ponadto, ściśle połączenia kory przedczołowej z innymi strukturami, których rola w procesach pamięci jest dobrze udokumentowana (podkładka, kora wewnątrzczęchowa, ciało migdałowate, formacja hipokampa) wskazują, że PC może być magazynem pamięci bezpośredniej (Preston i Eichenbaum 2013). Jedną z teorii opisujących funkcjonowanie kory przedczołowej sugeruje, że interakcje kory przedczołowej z formacją hipokampa należy postrzegać, jako „tory kolejowe”, gdzie formacja hipokampa jest odpowiedzialna za „układanie nowych torów”, podczas gdy kora przedczołowa odpowiada za „płynne przestawianie zwrotnicy” między nimi. Formacja hipokampa jest zgodnie z tą metaforą postrzegana jako jednostka uczestnicząca w tworzeniu i przypominaniu określonych śladów pamięciowych, podczas gdy kora przedczołowa

koduje cechy związanych ze sobą śladów pamięciowych, które tworzą „kontekst”, będący zbiorem powiązanych ze sobą doświadczeń, miejsc, lub jednakowym algorytmem dla podejmowania decyzji i rozwiązywania konkretnych problemów (Funahashi 2017).

FORMACJA HIPOKAMPA

Jedną z najistotniejszych struktur ośrodkowego układu nerwowego zaangażowaną w mechanizmy powstawania engramów jest formacja hipokampa, w której skład wchodzi: hipokamp właściwy, zakręt zębaty, oraz podkładka (Ryc. 2; Angevine 1975). Istotny udział formacji hipokampa w procesach pamięciowych wykazany został wielokrotnie, w tym podczas badań pacjentów z uszkodzeniami OUN (Roux i współaut. 2021). Najszerzej opisane w literaturze są dwa przypadki pacjentów, u których uszkodzenie płatów skroniowych, w tym HPC, spowodowało poważne zaburzenia zdolności uczenia się i pamięci. U cierpiącego na lekooporną padaczkę pacjenta H.M., w celu ograniczenia napadów epileptycznych, dokonano interwencji chirurgicznej w postaci resekcji ciała migdałowatego, dwóch trzecich przedniej formacji hipokampa oraz kory znajdującej się w sąsiedztwie tych struktur w przyśrodkowej części obu płatów skroniowych. Oprócz wyeliminowania napadów padaczkowych, pacjent H.M. doświadczył w wyniku operacji poważnych komplikacji, w postaci utraty zdolności tworzenia nowych engramów pamięci deklaratywnej – stał się niezdolny do zapamiętywania nowych informacji dotyczących bodźców i zdarzeń. Pacjent zachował jednak zdolność do przechowywania i nabywania nowych umiejętności ruchowych, co świadczyło o nienaruszonej pamięci proceduralnej. Poza amnezją następczą, zaobserwowano u pacjenta H.M. zaburzenia pamięci wstecznej, które polegały na niepamięci faktów i zdarzeń do trzech lat wstecz od chwili zabiegu. Przypadek pacjenta H.M. wykazał, że formacja hipokampa jest prawdopodobnie u ludzi miejscem konsolidacji pamięci epizodycznej. Sama formacja hipokampa nie jest miejscem przechowywania

śladów pamięciowych pamięci deklaratywnej, jest jednak niezbędna do ich powstawania. To właśnie w formacji hipokampa następuje prawdopodobnie wzmocnienie i selekcja pierwotnych informacji docierających do OUN, w wyniku czego mogą one zostać zapisane w pamięci odległej (Zola-Morgan i współaut. 1986). Zaangażowanie formacji hipokampa w prawidłowe funkcjonowanie pamięci zostało potwierdzone w badaniach pacjenta R.B., u którego wystąpiły zaburzenia pamięci powstałe w wyniku epizodu niedokrwienego w okolicy płatów skroniowych. W ciągu pięciu ostatnich lat życia, R.B. wykazywał znaczną amnezję następczą oraz niewielką amnezję wsteczną, nie wykazując przy tym objawów zaburzeń kognitywnych innych od zaburzeń procesów pamięci (Zola-Morgan i współaut. 1986). Badanie pacjenta R.B. potwierdziło wyniki uzyskane u pacjenta H.M., ponieważ przy podobnym uszkodzeniu zaobserwowano podobne ubytki wskazujące na rolę HPC w procesach konsolidacji engramów pamięci deklaratywnej.



Ryc. 2. Schemat przedstawiający etapy konsolidacji pamięci do pamięci długotrwałej. Szczegóły w tekście.

Na istotną rolę HPC w procesach pamięciowych wskazują również badania nad miejscowym przepływem krwi w OUN, prowadzone z użyciem PET (pozytonowa tomografia emisyjna), u osób niewykazujących zaburzeń procesów pamięciowych. Doświadczenia takie prowadzono podczas wykonywania przez uczestników czynności takich jak: czytanie, przypomnienie wcześniej zaprezentowanej listy wyrazów za pomocą ich trzyliterowych rdzeni jako wskazówek, oraz uzupełnianie słów z trzyliterowych ciągów znaków (Squire i współaut. 1992). Największy obszar aktywności w mózgu zaobserwowano w obrębie środkowych części płatów skroniowych (hipokamp właściwy oraz zakręt zębaty) podczas przywoływania przez uczestników konkretnych wyrazów z pamięci (Squire i Zola-Morgan, 1993).

Kolejną istotną funkcją formacji hipokampa ssaków jest konstruowanie i przechowywanie (zapamiętywanie) reprezentacji lokalizacji w środowisku, co pomaga w adaptacyjnej nawigacji w przestrzeni. U ludzi procesy przestrzenne wyewoluowały aby wspierać przestrzenno-czasowy kontekst wspomnień poszczególnych zdarzeń (Bird i Brugess, 2008). Na podstawie wieloletnich badań sformułowano tzw. hipotezę map poznawczych, która zakłada, że formacja hipokampa wraz z otaczającą ją korą są obszarami reprezentującymi przestrzeń i lokalizację zwierzęcia w stosunku do tej przestrzeni. Mapa poznawcza umożliwia zwierzęciu poruszanie się i odnajdywanie drogi w otaczającym je środowisku. Komórki, których aktywność zwiększa się, gdy zwierzę znajduje się w określonym miejscu przestrzeni, nazwane zostały komórkami miejsca (ang. place cells). Neuronami tymi są konkretne komórki piramidowe formacji hipokampa. Pamięć deklaratywna jest podstawą tworzenia mapy poznawczej, a dzięki HPC informacje czuciowe i ruchowe są kojarzone z reprezentacją własnej pozycji w przestrzeni (Park i współaut. 2011).

Poza formacją hipokampa także inne struktury zlokalizowane w obrębie przyśrodkowych części płatów skroniowych odgrywają istotną rolę w formowaniu i przetwarzaniu śladów pamięciowych. Wykazano, iż przyśrodkowa część

płata skroniowego, która obejmuje obwody łączące korę wewnątrzwęchową (ang. entorhinal cortex; EC) z formacją hipokampa, ma kluczowe znaczenie dla długotrwałej pamięci epizodycznej, zarówno u ludzi jak i u zwierząt, a sieci neuronalne w tych strukturach są wyspecjalizowane do uczestniczenia w procesie przetwarzania pamięci. Neurony formacji hipokampa reprezentują wiele cech zdarzenia, takich jak przestrzeń, kontekst i czas, oraz przetwarzają te cechy by zakodować je odrębnie dla każdego zdarzenia. Szlaki nerwowe biegnące do HPC przez środkową część EC zaangażowane są w przetwarzanie i przekazywanie informacji przestrzennych, natomiast droga przez boczną korę wewnątrzwęchową przekazuje informacje dotyczące obiektów i lokalizacji (Sasaki i współaut. 2015).

PROCES TWORZENIA I MODYFIKACJI ENGRAMU

Zdolność układu nerwowego do tworzenia zmian w obrębie połączeń synaptycznych między neuronami, określana powszechnie jako plastyczność, jest konieczna do rozwoju systemów funkcjonalnych w OUN (Purves i współaut. 2004). Sformułowany w latach czterdziestych ubiegłego wieku postulat Donalda Hebba, opisujący współdziałanie sieci neuronalnych w przetwarzaniu informacji zakłada, że połączenia synaptyczne wzmocnione przez skorelowaną aktywność zostaną zachowane lub wytworzą nowe odgałęzienia, natomiast połączenia, które są osłabione przez nieskorelowaną aktywność, przestają mieć wpływ na komórkę postsynaptyczną (Han i współaut. 2022). Zjawiska plastyczności zachodzące w obrębie sieci neuronalnych OUN, można podzielić na kilka faz, składających się na proces, w wyniku którego powstają engramy; są to kolejno: konsolidacja, rekonsolidacja oraz wygaszanie engramów (Han i współaut. 2022). Engram, będąc fizyczną reprezentacją pamięci długotrwałej w OUN, również podlega zmianom wraz z upływem czasu. Między innymi są to zmiany w wydajności transmisji istotnych połączeń synaptycznych w komórkach engramowych oraz/lub reorganizacja tych połączeń (Purves i współaut. 2004).

Rozróżnienia komórek engramowych od komórek niezaangażowanych w procesy tworzenia śladów pamięciowych, dokonał po raz pierwszy Han wraz ze współpracownikami w 2009 roku. Badacze zwiększyli pobudliwość niewielkiej (stanowiącej mniej niż 10%) populacji neuronów u myszy typu dzikiego w bocznej części ciała migdałowatego i zaobserwowali, że neurony te wyładowują dokładnie w czasie tworzenia się śladów pamięciowych, oraz w czasie ich przywoływania. Poddanie wyżej opisanej grupy neuronów ablacji (technice prowadzącej do czasowego lub trwałego zniesienia funkcjonalności określonej grupy komórek), upośledzało późniejsze przywoływanie zapamiętanych wcześniej informacji. Co istotne, upośledzenia takiego nie zaobserwowano po ablacji losowo wybranych grup neuronów. Wskazuje to, że obecność specyficznej grupy neuronów o wysokiej pobudliwości jest niezbędna do sprawnego przywoływania informacji z pamięci odległej (Han i współaut. 2022).

Kolejnym przełomem w badaniach nad naturą engramu było selektywne znakowanie i sztuczne aktywowanie neuronów zakrętu zębatego formacji hipokampa, które były aktywowane podczas procesu uczenia się. Autorzy badania, za pomocą manipulacji genetycznych, wyznakowali i selektywnie utworzyli kanał błonowy reagujący na światło w neuronach zakrętu zębatego. Neurony te były aktywowane podczas kontekstowego warunkowania strachu u transgenicznym myszy. Ekspresja kanału reagującego na światło w neuronach, umożliwiła ich selektywną aktywację, poprzez bodziec światła niebieskiego (stymulacja optogenetyczna). Stymulacja taka wywoływała reakcję strachu, w postaci zastygnięcia w bezruchu, przy braku bodźca warunkowego. Dane uzyskane w przeprowadzonym eksperymencie sugerują, że reaktywacja komórek engramowych jest wystarczająca do odtworzenia pamięci kontekstowej nawet w neutralnym kontekście środowiskowym. Co więcej, wyniki badań z wykorzystaniem technik optogenetycznych wskazują, że konkretne populacje komórek (komórki engramowe) mogą kodować zapamiętane informacje i zdarzenia (Han i współaut. 2022).

KONSOLIDACJA

Konsolidacja odbywa się na dwóch poziomach: komórkowym/synaptycznym oraz na poziomie systemów mózgowych. Konsolidacja synaptyczna (zwana też konsolidacją komórkową lub konsolidacją lokalną), to proces przekształcania zakodowanych informacji w formy długotrwałe, w lokalnych połączeniach synaptycznych struktur mózgowych, w których magazynowana jest pamięć. Główny dogmat konsolidacji synaptycznej stanowi, że polega ona na wywołanej specyficznym bodźcem aktywacji wewnątrzkomórkowych kaskad sygnalizacyjnych, co skutkuje modyfikacjami potranslacyjnymi oraz modulacjami ekspresji genów i syntezy produktów genowych, które w efekcie zmieniają wydajność synaptyczną. Uważa się, że konsolidacja synaptyczna kończy się w ciągu kilku godzin od jej zainicjowania, po czym staje się odporna na szereg czynników, które mogłyby uniemożliwić przekształcenie pamięci w formę długotrwałą. Do takich czynników „amnestycznych” zaliczyć można, między innymi, bodźce rozpraszające czy niektóre środki farmakologiczne (Dudai i współaut. 2015).

W badaniach nad mechanizmami konsolidacji synaptycznej wykorzystano szeroki wachlarz systemów modelowych. Od wczesnych lat siedemdziesiątych, badania te doprowadziły do tak przełomowych odkryć, jak scharakteryzowanie zjawiska długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (ang. long-term potentiation; LTP), czy też poznanie roli CREB (ang. cAMP-response element binding protein), będącego białkiem związanym z natychmiastową plastycznością wczesnej ekspresji genów (Genzel i Wixted, 2017).

Zjawisko LTP oznacza długotrwały wzrost siły synaptycznej, powstający w wyniku stymulacji neuronu presynaptycznego bodźcami o wysokiej częstotliwości (Genzel i Wixted, 2017). Różne rodzaje LTP zaobserwowano w wielu obszarach OUN, w tym w formacji hipokampa, korze mózgowej, ciele migdałowatym i mózdzku. LTP można podzielić na zależne i niezależne od receptora NMDA (typ receptora glutaminianergicznego selektywnie aktywowany

kwasm N-metylo-D-asparaginowym). W kontekście tworzenia engramów, najlepiej zbadanym jest rodzaj LTP zależny od receptora NMDA w synapsach między tzw. kolateralami Schaffera a neuronami piramidowymi obszaru CA1 formacji hipokampa (Minichiello, 2009). Ten rodzaj LTP indukowany jest wówczas, gdy w odpowiedzi na stymulację o wysokiej częstotliwości (tzw. stymulacja tężcowa) kolaterali Schaffera (włókien aferentnych neuronów piramidowych pola CA3) uwalniany jest z neuronu presynaptycznego pobudzający neuroprzekaznik – kwas glutaminowy. Glutaminian wiąże się z postsynaptycznymi receptorami AMPA (jednymi z czterech głównych receptorów kwasu glutaminowego, aktywowanych kwasem α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowym), co powoduje wstępną depolaryzację błony postsynaptycznej. Aby doszło do indukcji zjawiska długotrwałego wzmocnienia synaptycznego, konieczna jest aktywacja kanałów wapniowych sprzężonych z receptorami NMDA. Jednak w warunkach spoczynkowych światło kanału receptora NMDA jest zablokowane przez jon magnezowy (jest to tzw. blokada magnezowa zależna od napięcia). Stymulacja kolaterali Schaffera pojedynczym bodźcem lub bodźcami o niskiej częstotliwości nie znosi blokady magnezowej (depolaryzacja błony postsynaptycznej związana z aktywacją niewielkiej puli receptorów AMPA jest zbyt niska, co ma związek z niewielką ilością glutaminianu uwolnionego w synapsie). Natomiast stymulacja wcześniej wspomnianych kolaterali bodźcami o wysokiej częstotliwości prowadzi do wydzielania dużych ilości glutaminianu (Hartmann i współaut. 2001). Po związaniu się glutaminianu z wieloma receptorami AMPA, neuron postsynaptyczny ulega silnej depolaryzacji, znoszona jest zależna od napięcia blokada magnezowa i aktywowane zostają receptory NMDA. Otwarcie kanałów NMDA powoduje napływ jonów wapniowych do neuronu postsynaptycznego, co wywołuje kaskadę fosforylacji istniejących receptorów AMPA. Proces ten prowadzi do zwiększenia przewodnictwa receptorów już znajdujących się w synapsie i dodatkowo wywołuje wprowadzanie do synapsy dodatkowych

receptorów AMPA. Efektem całości opisanych powyżej procesów jest powstanie w synapsach wczesnego LTP, niezależnego od syntezy białek (Genzel i Wixted, 2017).

Wczesnym LTP określanym jest wzrost siły synaptycznej, który ulega zanikowi w czasie od kilku minut do kilku godzin, w przypadku, gdy nie ustabilizuje się do tzw. późnego LTP. Różnica między wczesnym a późnym LTP polega na zależności tego drugiego od syntezy białek. Późne LTP wymaga uruchomienia procesów transkrypcji genów i produkcji określonych białek w komórce postsynaptycznej. Zjawiska te zachodzą tylko wtedy, gdy stymulacja tężcowa neuronu presynaptycznego jest wystarczająco silna. Aby ostatecznie doprowadzić do syntezy białek i zmian morfologicznych obserwowanych w późnym LTP, potrzebnych jest wiele cząsteczek cytoplazmatycznych i jądrowych. Najważniejszą z nich, jest wspomniany wcześniej czynnik transkrypcyjny CREB, który jest białkiem ulegającym aktywacji w przypadku wystąpienia podwyższonego stężenia cyklicznego AMP bądź jonów wapniowych w komórce. Wszystkie kolejne etapy (uwolnienie glutaminianu, jego związanie się z receptorami AMPA, kaskada fosforylacji istniejących receptorów AMPA, wczesne LTP, synteza białek oraz aktywacja CREB) prowadzą do stabilizacji nowych receptorów AMPA w błonie postsynaptycznej neuronów piramidowych, czego efektem jest ustabilizowanie długotrwałego wzmocnienia synaptycznego do jego formy późnej (Genzel i Wixted 2017). Biorąc pod uwagę fakt, iż zjawisko późnego LTP wiąże się ze strukturalnymi zmianami w obrębie synapsy, można przyjąć założenie, że takie zmiany strukturalne oraz modulacja mechanizmów ekspresji genów, umożliwiają proces powstawania magazynów pamięci, składających się z trwałych śladów pamięciowych czyli engramów (Lisman 2017).

REKONSOLIDACJA

Rekonsolidacja pamięci to proces, w którym ponownie aktywowana pamięć długotrwała staje się tymczasowo wrażliwa na działanie środków amnestycznych, wpływających hamująco

na proces konsolidacji. Po raz pierwszy proces rekonsolidacji został opisany ponad 50 lat temu i wydawał się być niezgodny z powszechnie uznanym paradygmatem, zakładającym, że konsolidacja zachodzi tylko raz dla każdej informacji magazynowanej w pamięci długotrwałej. Badania nad rekonsolidacją zostały wznowione dopiero ponad dekadę temu, gdy wykazano, że zjawisko rekonsolidacji zachodzić może w ściśle określonym protokole behawioralnym (warunkowaniu lęku słuchowego u szczura), w którym aktywowany jest ściśle zidentyfikowany obwód neuronalny zlokalizowany w podstawno-bocznej części ciała migdałowatego. Od tego czasu proces rekonsolidacji engramów zaobserwowano w wielu badaniach obejmujących różne gatunki zwierząt, zadania behawioralne i użyte środki amnestyczne. Opisano również komórkowe i molekularne podstawy tego zjawiska (Nader 2015).

Hipoteza rekonsolidacji, zaproponowana przez Nadera i współpracowników w 2000 roku zakłada, że zawsze, gdy pamięć jest reaktywowana, musi przejść ponowny proces konsolidacji, aby mogła zostać zachowana w magazynach pamięci. Jak wspomniano powyżej, koncepcja ta jest niezgodna z klasycznym poglądem, zakładającym, że pamięć podlega procesowi konsolidacji tylko raz, z czasem stając się stabilniejsza. W celu rozstrzygnięcia kontrowersji przeprowadzono szeroki cykl badań, mających na celu określenie podstaw molekularnych procesów konsolidacji i rekonsolidacji. W części doświadczeń tego cyklu analizowano wpływ inhibitorów syntezy białek na reaktywację pamięci, w innych skupiano się na inaktywacji poszczególnych szlaków molekularnych lub zaburzaniu ekspresji pojedynczych genów (Alberini 2005). Wyniki przeprowadzonych doświadczeń wykazały, że rekonsolidacja reaktywowanej pamięci i konsolidacja w początkowym uczeniu się, charakteryzują się odmiennymi cechami oraz że angażują odmiennie obszary mózgu i obwody neuronalne. Przypuszcza się, że konsolidacja wymaga kilku obszarów, które nie są niezbędne do rekonsolidacji (np. formacja hipokampa), podczas gdy rekonsolidacja może angażować głównie układy odpowiadające

za modulację engramów (w skład których wchodzi m.in. ciało migdałowate).

Zgodnie z najnowszymi badaniami, rekonsolidacja jest przejściowo zmienionym stanem engramu obserwowanym po reaktywacji pamięci. Ten zmieniony stan charakteryzuje się zwiększoną wrażliwością na środki amnestyczne, takie jak inhibitory syntezy makromolekularnej. Związki te wpływają na syntezę białek w obszarze podstawno-bocznym ciała migdałowatego. Jednym ze związków zaliczających się do inhibitorów syntezy białek jest anizomycyna. Jest to rybotoksyna, która wiąże się z podjednostką z podjednostką rybosomu, ulegającemu aktywnej translacji co powoduje zahamowanie tworzenia wiązań peptydowych, a tym samym elongację produktu translacji (Rudy i współaut. 2015). W jednym z badań reaktywano wspomnienie strachu wywołane bodźcem słuchowym, a następnie wstrzyknięto anizomycynę do obszaru podstawno-bocznego ciała migdałowatego. Przeprowadzone później kolejne testy, z zastosowaniem bodźca warunkującego reakcję strachu wykazało, że anizomycyna powodowała amnezję reaktywowanego wspomnienia kodującego reakcję strachu (Rudy i współaut. 2015).

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż konsolidacja i rekonsolidacja różnią się dynamiką czasową. Pierwotna konsolidacja zawsze wywołuje fazę labilności (okres, w którym pamięć jest podatna na modulacje), podczas której pamięć może zostać zaburzona, natomiast rekonsolidacja nie zawsze skutkuje labilnością pamięci. Im silniejszy i starszy jest engram, tym jest mniej labilny, z kolei im intensywniejsza jest reaktywacja engramu, tym bardziej jest on narażony na destabilizację (Alberini 2005). Przypuszcza się, że zarówno konsolidacja jak i rekonsolidacja, wykorzystują podobne mechanizmy molekularne, zaangażowane w powstawanie długotrwałej plastyczności synaptycznej. Wyniki badań nad labilnością reaktywowanej pamięci wskazują, że reaktywacja engramu jest przypuszczalnie integralnym aspektem pojedynczego, przedłużonego procesu konsolidacji. Możliwe jest zatem, że zjawisko określane obecnie mianem rekonsolidacji, jest jedynie odroczone fazą procesu konsolidacji (Alberini 2005).

Podsumowując, należy stwierdzić, że rekon-solidacja nie jest równoznaczna z „rozpadaniem się” przywoływanego śladu pamięciowego i koniecznością jego ponownego konstruowania. Zakłada się, że rekon-solidacja może wzmocnić, osłabić lub w inny sposób zmodyfikować nabyty wcześniej element pamięci i jego skojarzenia, lub może także nie mieć żadnego długotrwałego wpływu na pamięć. Amnezja po-reaktywacyjna, obserwowana w wyniku zastosowania środków amnestycznych, jest jedynie manipulacją laboratoryjną, która umożliwia wykrycie procesu konsolidacji (Dudai 2006). Natura modyfikacji, które z czasem stabilizują pamięć, pozostaje nadal niejasna. Możliwym wyjaśnieniem jest to, że przywoływanie wspomnień stopniowo zmienia anatomiczną strukturę i lokalizację engramu (Alberini 2005).

WYGASZANIE

Zjawisko wygaszania jest przedmiotem badań eksperymentalnych od prawie stu lat. Pierwsze takie badania nad warunkowanymi reakcjami wydzielania śliny u psów prowadził Pawłow już w roku 1927. Pawłow zaobserwował, że wygaszona reakcja na bodziec warunkowy spontanicznie powraca po ponownym zastosowaniu bodźca, co sugerowało, że wygaszanie nie usuwa pamięci warunkowej, ale jest formą hamowania tej reakcji. Od tego czasu w kolejnych badaniach wykazano, że wygaszone reakcje mogą powrócić po zastosowaniu innego rodzaju manipulacji, takich jak zmiana kontekstu lub ekspozycja na bodziec bezwarunkowy (Quirk i Mueller 2008).

Wczesne badania nad neuronalnymi mechanizmami wygaszania skupiały się na formacji hipokampa, zgodnie z popularną w latach sześćdziesiątych XX wieku hipotezą hamowania behawioralnego HPC. Teoria ta zakładała, że formacja hipokampa ssaków, w powiązaniu z obszarem śródmózgowia i międzymózgowowymi systemami pobudzenia, odgrywa istotną rolę w sytuacjach behawioralnych, w których obserwowane jest pawłowskie hamowanie wewnętrzne (jak np. habituacja do nowych warunków i/lub bodźców). Pawłow twierdził,

że powtarzające się prezentacje bodźca warunkowego inicjują w mózgu rozwój hamowania w komórkach korowych reagujących na ten bodziec warunkowy (Kimble 1968). W ciągu ostatnich dziesięciu lat wznowiono badania nad mechanizmami neuronalnymi wygaszania. Najnowsze z nich sugerują, że wygaszanie, podobnie jak samo warunkowanie, jest rozproszone w sieciach neuronalnych struktur mózgowych. Plastyczność związana z wygaszaniem w każdej ze struktur mózgowych, może pełnić różną rolę. Przykładowo, plastyczność w jądrze migdałowatym może służyć do hamowania ekspresji lęku, podczas gdy plastyczność w korze przedczołowej prawdopodobnie umożliwia kontekstualną modulację tego hamowania. Prawdopodobnym jest również, że odpowiedź na bodziec warunkowy może być hamowana w różnych miejscach w całym szlaku przetwarzania sensorycznego, co sugerują wyniki badań nad mapowaniem metabolicznym (Quirk i Mueller 2008). Udział danej struktury lub procesu molekularnego w wygaszaniu jest prawdopodobnie uzależniony od konkretnej fazy wygaszania, w którą zwierzę jest zaangażowane. Podobnie jak w przypadku uczenia się, wygaszanie przebiega w trzech fazach: nabywania, konsolidacji i odzyskiwania. Faza nabywania to początkowa faza wygaszania, która ma miejsce, gdy reakcje warunkowe zanikają. Następnie rozpoczyna się trwająca kilka godzin faza konsolidacji, podczas której procesy fizjologiczne i molekularne stabilizują wygaszaną pamięć długotrwałą. Po zakończeniu konsolidacji, prezentacja bodźca warunkującego reakcję strachu, zakodowaną w wygaszonym engramie, wyzwała ponowne wznowienie wygaszania, o czym świadczy niski poziom reakcji organizmu na bodziec warunkujący strach. Wznowienie procesu wygaszania może być spowodowane zjawiskami takimi jak ponowna ekspozycja na bodziec lub przypomnienie, a także procesami patologicznymi, które uniemożliwiają konsolidację lub wznowienie procesu wygaszania (Quirk i Mueller 2008). Procesy nabywania, konsolidacji i odzyskiwania wygaszania, wymagają współdziałania kilku kluczowych struktur, w tym ciała migdałowatego, kory przedczołowej i formacji hipokampa.

Wyniki badań przeprowadzonych na małpach wykazały, że uszkodzenie części podstawno-bocznej ciała migdałowatego (ang. basolateral amygdala; BLA) upośledza wygaszanie warunkowych reakcji organizmu na nagrody w postaci pożywienia. Wyniki te sugerują, że BLA jest niezbędne do wystąpienia procesu wygaszania w zadaniach związanych z głodem. Podobne wnioski płyną z badań nad wygaszaniem innych reakcji apetytywnych (obserwowalnych w postaci wydzielania śliny), co sugeruje istnienie ogólnego układu odpowiedzialnego za wygaszanie. Szczególne znaczenie ma określenie mechanizmów regulujących konsolidację wygaszania i odzyskiwanie (Quirk i Mueller 2008).

Wyniki badań prowadzonych przez Sotres-Bayon i współpracowników sugerują, że na poziomie synaptycznym, aktywacja receptorów NMDA jest konieczna dla początkowej fazy wygaszania (2007). Również prądy wapniowe, działające poprzez kinazę wapniową II zależną od jonów wapnia (w skrócie CaMKII), uważa się za pełniące kluczową rolę w wygaszaniu przez indukowanie wbudowywania receptorów w błony postsynaptyczne, oraz innych zmian na poziomie wewnętrznych struktur komórkowych, mogących wspomagać tworzenie się engramów. Nie jest jednak do końca potwierdzone, czy inhibitory CaMKII zapobiegają wygaszaniu (Quirk i Mueller 2008).

W celu wyjaśnienia mechanizmów wygaszania engramów strachu zaproponowano dwie hipotezy: nowego uczenia się i nieuczenia się. Hipoteza nowego uczenia się definiuje wygaszanie jako generowanie nowych engramów, które kojarzą uwarunkowany bodziec z bezpiecznym środowiskiem i hamują poprzednio powstałe engramy kodujące strach. Hipoteza nieuczenia się sugeruje depotencjację wzmocnionych synaps, które, jak się zakłada, kodują wspomnienia strachu. Han i współpracownicy twierdzą, że wygaszaniu engramów kodujących strach towarzyszy zarówno osłabienie istniejących engramów strachu („nieuczenie się”), jak i zmniejszenie skuteczności istniejących śladów przez nowopowstałe engramy kodujące nieawersyjne informacje („nowe uczenie się”). Zaprezentowane hipotezy wyjaśniające czym jest wygasza-

nie, nie wykluczają się wzajemnie, natomiast potrzeba więcej badań w celu poznania dokładnych mechanizmów zaangażowanych w proces wygaszania engramów (Han i współaut. 2021).

PODSUMOWANIE

Aby zrozumieć złożony, wielopoziomowy system jakim jest mózg, konieczne jest powiązanie przyczynowo-skutkowe procesów i zjawisk, zachodzących na niższym poziomie złożoności z procesami i zjawiskami na poziomach wyższych. Proces tworzenia się engramu oraz charakterystyka jego budowy (komórkowej i/lub strukturalnej) stanowiły przez lata wyzwanie dla badaczy. Tradycyjnie badania mające na celu poznanie korelacji przyczynowo-skutkowych na niższych i wyższych poziomach złożoności struktur mózgowych, przeprowadza się stosując m.in. interwencje chirurgiczne (takie jak np. uszkodzenia tkanek, obwodów systemowych) lub farmakologiczne. W wielu omówionych w niniejszej pracy badaniach wykorzystywano najnowocześniejsze techniki interwencji i ich kombinacje, w tym techniki czasowo indukowalne, ukierunkowane transgenicznie i optogenetyczne, które pozwoliły na identyfikację mechanizmów powstawania engramów (Josselyn i Tonegawa 2020). Wyniki dotychczasowych badań można podsumować tezą, iż proces uczenia się aktywuje grupy neuronów i wywołuje w nich szereg zmian fizycznych, które prowadzą do tworzenia śladu pamięciowego. Podczas uczenia się, komórki engramu wykazują plastyczność siły połączeń synaptycznych, ulegających wzmocnieniu. W wyniku tego dochodzi do przemieszczenia się specyficznych białek adhezyjnych, kanały jonowe są wbudowywane w błonę postsynaptyczną oraz uruchamiane są mechanizmy epigenetyczne. Nieliczna populacja neuronów, a w niej tylko podzbiór synaps, wykazuje te zmiany i może zostać „sklasyfikowana” jako engram. Podczas transformacji pamięci krótkotrwałej w długotrwałą czyli konsolidacji, dochodzi do indukcji niejednorodnej ekspresji genów. Długotrwałe przechowywanie informacji pamięciowych nadal pozostaje zagadką. Niektóre teorie sugerują,

że przechowywanie informacji w pamięci jest możliwe dzięki specyficznym schematom połączeń między neuronami. Połączenia te podlegają modulacjom dzięki takim procesom, jak znoszenie synaps i ich wyciszenie. Inne teorie sugerują, że długotrwałe przechowywanie informacji pamięciowych możliwe jest dzięki różnym mechanizmom molekularnym wewnątrz komórek nerwowych. Mechanizmy plastyczności odgrywają kluczową rolę w przechowywaniu informacji w komórkach engramowych, ale przypuszcza się, że są one niewystarczające, by wyjaśnić pełen zakres złożoności engramów (Ortega-de San Luis i Ryan, 2022).

Mimo znaczących postępów w badaniach nad poszczególnymi etapami powstawania engramu, nadal pozostaje wiele niewiadomych. Jakie są istotne zmiany biochemiczne lub cechy komórek engramowych, które odpowiadają za specyficzność kodowanej informacji? W jaki sposób mechanizmy molekularne w systemach pamięciowych, umożliwiające natychmiastowe i szybkie uczenie się, pozwalają także na przechowywanie zakodowanych w engramach informacji przez długi czas? W jaki sposób komórki engramowe, składające się na systemy pamięciowe, są zdolne do „uczenia się” nowych informacji, wymagających modyfikacji synaps, przy jednoczesnym zachowaniu wiarygodnego zapisu wcześniejszych wspomnień? Po ponad pięćdziesięciu latach badań, dokładne poznanie molekularnych podstaw funkcjonowania pamięci stanowi w dalszym ciągu wyzwanie. Kompleksowe neurobiologiczne ujęcie pamięci wymaga oddzielenia różnych aspektów i etapów utrwalania i odtwarzania informacji, a także mechanizmów wspomagających (np. służących do konstruowania lub przywoływania informacji zakodowanych w engramach) od biologicznych podstaw samego przechowywania informacji w magazynach pamięci. Przyszłe badania pozwolą ustalić, które cechy ostatecznie zależą od mechanizmów molekularnych oraz czy te mechanizmy działają wewnątrz neuronów czy też pomiędzy nimi (Ortega-de San Luis i Ryan, 2022).

BIBLIOGRAFIA

- Adolphs R., Cahill L., Schul R., Babinsky R., 1997. *Impaired declarative memory for emotional material following bilateral amygdala damage in humans*. Learn Mem. 4(3), 291–300. <https://doi.org/10.1101/lm.4.3.291>
- Aggleton J. P., Brown M. W., 1999. *Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis*. Behav Brain Sci. 22(3), 425–489.
- Aggleton J. P., Dumont J. R., Warburton E. C., 2011. *Unraveling the contributions of the diencephalon to recognition memory: a review*. Learn Mem. 18(6), 384–400. <https://doi.org/10.1101/lm.1884611>
- Alberini C. M., 2005. *Mechanisms of memory stabilization: are consolidation and reconsolidation similar or distinct processes?* Trends Neurosci. 28(1), 51–56. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.11.001>
- Bear M.F., Connors B.W., Paradiso M.A., 2007. *Neuroscience: Exploring the brain*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA.
- Bird C. M., Burgess N., 2008. *The hippocampus and memory: insights from spatial processing*. Nat Rev Neurosci. 9(3), 182–194. <https://doi.org/10.1038/nrn2335>
- Bisaz R., Travaglia A., Alberini, C. M., 2014. *The neurobiological bases of memory formation: from physiological conditions to psychopathology*. Psychopathology. 47(6). <https://doi.org/10.1159/000363702>
- Cahill L., Babinsky R., Markowitsch H. J., McGaugh, J. L., 1995. *The amygdala and emotional memory*. Nature. 377(6547), 295–296. <https://doi.org/10.1038/377295a0>
- Cahill L., Haier R. J., Fallon J., Alkire M. T., Tang C. i współaut., 1996. *Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information*. Proc Natl Acad Sci U S A. 93(15), 8016–8021. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.15.8016>
- Camina E., Güell F., 2017. *The Neuroanatomical, Neurophysiological and Psychological Basis of Memory: Current Models and Their Origins*. Front Pharmacol. 8, 438. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00438>

- Dudai Y., 2006. *Reconsolidation: the advantage of being refocused*. *Cur Opin Neurobiol.* 16(2), 174–178. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.03.010>
- Dudai Y., Karni A., Born, J., 2015. *The Consolidation and Transformation of Memory*. *Neuron.* 88(1), 20–32. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.004>
- Carlesimo G. A., Lombardi M. G., Caltagirone C., 2011. *Vascular thalamic amnesia: a reappraisal*. *Neuropsychologia.* 49(5), 777–789. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2011.01.026>
- Funahashi S., 2017. *Working Memory in the Prefrontal Cortex*. *Brain Sci.* 7(5), 49. <https://doi.org/10.3390/brainsci7050049>
- Genzel L., Wixted J.T., 2017. *Cognitive Neuroscience of Memory Consolidation*. Springer Nature, Cham, Switzerland.
- Giovanniello J., Bravo-Rivera C., Rosenkranz A., Matthew Lattal, K., 2023. *Stress, associative learning, and decision-making*. *Neurobiol Learn Mem.* 204, 107812. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2023.107812>
- Gold J. J., Squire L. R., 2006. *The anatomy of amnesia: neurohistological analysis of three new cases*. *Learn Mem.* 13(6), 699–710. <https://doi.org/10.1101/lm.357406>
- Han D. H., Park P., Choi D. I., Bliss T. V. P., Kaang, B. K., 2022. *The essence of the engram: Cellular or synaptic?* *Semin Cell Dev Biol.* 125, 122–135. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2021.05.033>
- Hartmann M., Heumann R., Lessmann V., 2001. *Synaptic secretion of BDNF after high-frequency stimulation of glutamatergic synapses*. *EMBO J.* 20(21), 5887–5897. <https://doi.org/10.1093/emboj/20.21.5887>
- Gray H., 1918. *Anatomy of the Human Body*. Lea & Febiger, Harvard University, USA.
- Josselyn S. A., Tonegawa S., 2020. *Memory engrams: Recalling the past and imagining the future*. *Science.* 367(6473), eaaw4325. <https://doi.org/10.1126/science.aaw4325>
- Kimble D. P., 1968. *Hippocampus and internal inhibition*. *Psychol Bull.* 70(5), 285–295. <https://doi.org/10.1037/h0026470>
- Kowalczyk, T., Konopacki, J. (2002). *Depth amplitude and phase profiles of carbachol-induced theta in hippocampal formation slices*. *Brain Res Bull.* 58(6), 569–574. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(02\)00827-4](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(02)00827-4)
- Mair W. G., Warrington E. K., Weiskrantz L., 1979. *Memory disorder in Korsakoff's psychosis: a neuropathological and neuropsychological investigation of two cases*. *Brain.* 102(4), 749–783. <https://doi.org/10.1093/brain/102.4.749>
- Mayes A. R., Meudell P. R., Mann D., Pickering A., 1988. *Location of lesions in Korsakoff's syndrome: neuropsychological and neuropathological data on two patients*. *Cortex.* 24(3), 367–388. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(88\)80001-7](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(88)80001-7)
- Nyberg L., Eriksson J., 2015. *Working Memory: Maintenance, Updating, and the Realization of Intentions*. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 8(2), a021816. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021816>
- Ortega-de San Luis C., Ryan T. J., 2022. *Understanding the physical basis of memory: Molecular mechanisms of the engram*. *J Biol Chem.* 298(5), 101866. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101866>
- Park E., Dvorak D., Fenton A. A., 2011. *Ensemble place codes in hippocampus: CA1, CA3, and dentate gyrus place cells have multiple place fields in large environments*. *PloS one.* 6(7), e22349. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022349>
- Poo M. M., Pignatelli M., Ryan T. J., Tonegawa S., Bonhoeffer T. i współaut., 2016. *What is memory? The present state of the engram*. *BMC Biol.* 14, 40. <https://doi.org/10.1186/s12915-016-0261-6>
- Popa I., Rădulescu I., Drăgoi A. M., Trifu S., Cristea M. B., 2021. *Korsakoff syndrome: An overlook (Review)*. *Exp Ther Med.* 22(4), 1132. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10566>
- Preston A. R., Eichenbaum H., 2013. *Interplay of hippocampus and prefrontal cortex in memory*. *Curr Biol.* 23(17), 764–773. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.05.041>

- Quirk G. J., Mueller D., 2008. *Neural mechanisms of extinction learning and retrieval. Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology.* 33(1), 56–72. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301555>
- Roesler R., Parent M. B., LaLumiere R. T., McIntyre C. K., 2021. *Amygdala-hippocampal interactions in synaptic plasticity and memory formation.* *Neurobiol Learn Mem.* 184, 107490. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2021.107490>
- Roozendaal B., Barsegyan A., Lee S., 2008. *Adrenal stress hormones, amygdala activation, and memory for emotionally arousing experiences.* *Prog Brain Res.* 167, 79–97. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)67006-X](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)67006-X)
- Roux C. M., Leger M., Freret T., 2021. *Memory Disorders Related to Hippocampal Function: The Interest of 5-HT4Rs Targeting.* *Int J Mol Sci.* 22(21), 12082. <https://doi.org/10.3390/ijms222112082>
- Semon R. 1904. *Die Mneme als erhaltendes Prinzip im Wechsel des organischen Geschehens.* Leipzig, Engelmann, Germany.
- Smith C. N., Frascino J. C., Hopkins R. O., Squire L. R., 2013. *The nature of anterograde and retrograde memory impairment after damage to the medial temporal lobe.* *Neuropsychologia.* 51(13), 2709–2714. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.09.015>
- Sotres-Bayon, F., Bush, D. E., & LeDoux, J. E., 2007. *Acquisition of fear extinction requires activation of NR2B-containing NMDA receptors in the lateral amygdala.* *Neuropsychopharmacology.* 32(9), 1929–1940. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301316>
- Squire L. R., Zola-Morgan J. T., Clark R. E., 2007. *Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective.* *Nat Rev Neurosci.* 8(11), 872–883. <https://doi.org/10.1038/nrn2154>
- Squire L. R., Zola-Morgan J. T., 2015. *Conscious and unconscious memory systems.* *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 7(3), a021667. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021667>
- Van der Werf Y. D., Witter M. P., Uylings H. B., Jolles J., 2000. *Neuropsychology of infarctions in the thalamus: a review.* *Neuropsychologia.* 38(5), 613–627. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(99\)00104-9](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(99)00104-9)
- Vuilleumier P., Driver J., 2007. *Modulation of visual processing by attention and emotion: windows on causal interactions between human brain regions.* *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 362(1481), 837–855. <https://doi.org/10.1098/rstb.2007.2092>
- Yonelinas A. P., Aly M., Wang W. C., Koen J. D., 2010. *Recollection and familiarity: examining controversial assumptions and new directions.* *Hippocampus.* 20(11), 1178–1194. <https://doi.org/10.1002/hipo.20864>
- Zola-Morgan S., Squire L. R., Amaral D. G., 1986. *Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus.* *J Neurosci.* 6(10), 2950–2967. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.06-10-02950.1986>