

BORYS WRÓBEL

*VIII Liceum Ogólnokształcące im. Komisji Edukacji Narodowej w Gdańsku,
Kartuska 128, 80-136 Gdańsk
Studenckie Koło Naukowe Biologów Uniwersytetu Gdańskiego,
Sekcja Biologii Molekularnej, Katedra Biologii Molekularnej Uniwersytetu
Gdańskiego,
Kładki 24, 80-822 Gdańsk*

PAMIĘĆ NA POZIOMIE KOMÓRKOWYM I MOLEKULARNYM

WSTĘP

Zagadnienie biochemicznych podstaw pamięci należy do nowej dziedziny wiedzy, leżącej na pograniczu neurofizjologii, biologii molekularnej i psychologii procesów poznawczych. Być może pozwoli ona znaleźć wiele odpowiedzi na pytania od dawna frapujące ludzi, pytania o naturę ludzkiej osobowości, której podstawą jest pamięć (PÖPPEL 1989) — zdolność organizmu do zachowania się w sposób, który został zmodyfikowany uprzednim doświadczeniem (ŻYDOWO 1968).

Wysuwano hipotezę, przez analogię do zapisu informacji genetycznej, że istnieje w komórkach nerwowych jakaś elementarna jednostka pamięci, prawdopodobnie heteropolimer — na przykład białko lub kwas nukleinowy. Istnieje od dawna obserwowany związek między biosyntezą białka w komórkach nerwowych a procesami zapamiętywania (doświadczenia polegające na iniekcji do mózgow zwierząt inhibitorów translacji; FLEXNER i współaut. 1963, AGRANOFF i KLINGER 1964). Jednak to, że ciągła biosynteza i degradacja białka jest niezbędna do prawidłowego funkcjonowania pamięci nie oznacza przecież, że mechanizm zapamiętywania polega na dokonywaniu zapisu w postaci odpowiedniego uszeregowania aminokwasów lub nukleotydów. Trudno sobie przy tym wyobrazić, jak dokładnie miałyby być kodowana i dekodowana tak zapisana informacja.

PAMIĘĆ POWYŻEJ POZIOMU KOMÓRKOWEGO

Powstała więc druga hipoteza, umieszczająca swoistość zapisu pamięciowego na poziomie komórkowym. Uważa się, że do wpisania jednostkowego śladu pamięciowego (engramu) są wytwarzane swoiste sieci określonych komórek układu nerwowego. Takie czynne połączenie istnieje tak długo, jak długo trwa ten ślad.

Pamięć krótkotrwała (świeża, short-term memory) polega na przechowywaniu śladów po działającym bodźcu dzięki krażeniu impulsów przez wieloneuronalne łańcuchy (obejmujące układ siatkowaty, wzgórze, krąg limbiczno-śródmózgowiowy, w szczególności hipokamp, ciało migdałowe i podwzgórze oraz korę mózgową; TRACZYK 1992). Zakłada się, że pamięć krótkotrwała wykorzystuje sieci neuronalne już istniejące w mózgu.

Natomiast pamięć długotrwała (long-term memory) powstaje w wyniku wielokrotnego w krótkim odcinku czasu przejścia przez te same synapsy krażących w wieloneuronalnych łańcuchach impulsów, na skutek czego następuje utowrowanie drogi dla tych impulsów, co zostaje utrwalone w postaci zmian w metabolizmie neuronu (*ibid.*).

Obustronne usunięcie środkowych części płatów skroniowych prowadzi do utraty zdolności przenoszenia świeżych śladów pamięciowych do pamięci długotrwałej (przypadek Henry'ego M., PÖPPEL 1989, MILNER i współaut. 1968, patrz też SUZUKI i współaut. 1993, ALVAREZ-ROYO i współaut. 1992) z wyjątkiem nabywania nowych umiejętności ruchowych. Uważa się więc, że ze strukturami płata skroniowego jest związany jeden z dwóch znanych psychologii rodzajów pamięci — pamięć deklaratywna, świadoma (declarative, explicit memory; DESIMONE 1992), pamięć poszczególnych faktów i zdarzeń. Podczas uczenia się deklaratywnego są wychwytywane podobieństwa z poprzednimi zdarzeniami (*ibid.*). W przypadkach podobnych do Henry'ego M. nie zostaje natomiast uszkodzone uczenie się proceduralne, utajone (non-declarative, implicit learning), inaczej odruchowe, polegające na gromadzeniu związków między kolejnymi bodźcami (*ibid.*). Zjawiska pamięci nie ograniczają się więc tylko do hipokampa, jednak struktury płata skroniowego, gdzie zachodzi konwergencja zarówno bodźców środowiskowych, jak i ich kontekstu behawioralnego, są miejscem szczególnie predestynowanym do zachodzenia procesów związanych z formowaniem się długotrwałej pamięci deklaratywnej, która jest rezultatem działania wielu różnych bodźców (*ibid.*). Można powiedzieć, że struktury te grają rolę bufora przed ostatecznym zmagazynowaniem engramów (*ibid.*). Usunięcie hipokampa nie zaburza przypominania wcześniejszych wydarzeń (PÖPPEL 1989).

Natomiast pamięć proceduralna angażuje prawdopodobnie podkorowe ośrodki czucia i ruchu (DESIMONE 1992). Nawet proste bezkręgowce wykazują zdolność do uczenia się odruchowego, dlatego są dobrym modelem.

PAMIĘĆ ŚREDNIOTRWAŁA NA POZIOMIE KOMÓRKOWYM I MOLEKULARNYM

Istnieją dwa teoretyczne modele komórkowe związane z mechanizmami tworzenia pamięci. Istotnie, siłę połączenia synaptycznego można zmienić na co najmniej dwa sposoby:

a) zmniejszając próg pobudzenia po stronie postsynaptycznej, do czego w hipotetycznym mechanizmie hebbowskim (HEBB 1949) sygnałem jest jednoczesne pobudzenie neuronu pre- i postsynaptycznego (pre-post associative mechanism) lub

b) zwiększając ilość uwalnianego neuroprzekaźnika, do czego według mechanizmu niehebbowskiego (kandelowskiego; KANDEL i TAUC 1963) jest konieczne

jednoczesne pobudzenie neuronu presynaptycznego oraz modulującego, połączonego z neuronem presynaptycznym synapsą aksono-aksonalną (pre-modulatory associative mechanism; KANDEL i HAWKINS 1992).

Badania nad tymi mechanizmami są podstawą hipotezy głoszącej, że wszystkie skomplikowane mechanizmy bardziej złożonych typów uczenia się są tylko modyfikacją lub kombinacją najprostszych mechanizmów.

MECHANIZM HEBBOWSKI

Zjawiska zachodzące w hipokampie, szczególnie więc uczenie się deklaratywne, opiera się na pre-post associative mechanism — w hipokampie brak synaps aksono-aksonalnych (LYNCH i BAUNDRY 1984). W tej strukturze wykryto zjawisko długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (long-term potentiation, LTP¹; BLISS i LOMO 1973). Bezpośredni związek LTP z pamięcią, z początku tylko hipotetyczny, jest już coraz lepiej udokumentowany (SILVA i współaut. 1992a i b, GRANT i współaut. 1993, ROMAN i współaut. 1993).

Bliss i Lomo stwierdzili, że wywołanie krótkiej serii potencjałów czynnościowych o wysokiej częstotliwości (100–400 Hz przez kilkadziesiąt milisekund) na wejściu aferentnym powoduje wzrost siły połączenia synaptycznego (BROWN i współaut. 1988). LTP powstaje zgodnie z hebbowską zasadą kojarzenia: jest konieczna jednoczesna aktywacja neuronu pre- i postsynaptycznego, żeby powstało wzmocnienie. Stan ten utrzymuje się przez okres nawet do kilku tygodni. Wzmocnienie synaptyczne mierzy się jako wzrost amplitudy EPSP wywołanego pojedynczą stymulacją o małej częstotliwości neuronu presynaptycznego (ibid.).

LTP w żadnym razie nie jest czymś charakterystycznym czy szczególnym dla hipokampa. Zjawiska LTP stwierdzono w różnych rejonach mózgu (ESPOSITO i PULVIRENTI 1992), między innymi w jądrze migdałowatym (SHINDOU i współaut. 1993, GEAN i współaut. 1993) i w neocortex (ARONIADOU i TEYLER 1992, BEAR i KIRKWOOD 1993, KANTER i HABERLY 1993, ROMAN i współaut. 1993). Wiele różnych mechanizmów może brać udział w powstawaniu zjawisk, które łącznie nazywamy LTP (BROWN i współaut. 1988), chociaż wykazują one znaczne podobieństwo; zachodzący w hipokampie LTP zależny od receptorów NMDA jest przypadkiem szczególnym i modelowym.

Receptory NMDA są jednym z rodzajów receptorów dla glutaminianu w synapsach między hipokampalnymi neuronami CA3 a CA1, oprócz L-glutaminianu może się z nimi wiązać *N*-metylo-D-asparaginian (NMDA, stąd nazwa), co nie zachodzi w przypadku receptorów nie-NMDA (wiązących AMPA; KREBS 1992).

¹Stosowane skróty: AMPA, kwas alfa-amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy; CaMKII, zależna od Ca²⁺ i kalmoduliny kinaza białkowa II; cAMP, 3',5'-monofosforan adenozyiny; EPSP, postsynaptyczny potencjał pobudzający (excitatory postsynaptic potential); brama AND, realizująca funkcję koniunkcji; GABA, kwas gamma-aminomasłowy (gamma-aminobutyric acid); *IEG*, geny wczesne (immediate early genes); LTP, długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (long-term potentiation); L-LTP, zależna od syntezy białek faza LTP; mGluR, metabotropowe receptory dla L-glutaminianu; NMDA, *N*-metylo-D-asparaginian; PKA, zależna od cAMP kinaza białkowa A (protein kinase A); PKC, kinaza białkowa C (protein kinase C).

Podczas przekaźnictwa synaptycznego o małej częstotliwości kanał jonowy z receptorem NMDA jest zablokowany przez jon magnezowy. Efekt tej blokady jest zwiększony przez hiperpolaryzacyjne działanie GABA (COLLINGRIDGE i współaut. 1992). W tych warunkach przewodnictwo synaptyczne odbywa się przez kanały nie-NMDA (AMPA).

Kiedy natomiast neuron postsynaptyczny ulegnie depolaryzacji na skutek przekaźnictwa wysokiej częstotliwości (ibid.; KANDEL i O'DELL 1992), blokada Mg^{2+} zostaje usunięta i kanał NMDA otwiera się (KANDEL i O'DELL 1992). Efektem tego jest wpływ jonów wapniowych powodujący uruchomienie kaskady wtórnych przekaźników i powstanie LTP. Kanał NMDA zachowuje się więc jak bramka AND (DAW i współaut. 1993): do jego otwarcia jest konieczna jednoczesna depolaryzacja komórki postsynaptycznej (usunięcie blokady Mg^{2+}) i presynaptycznej (obecność L-glutaminianu).

Odpowiednia do usunięcia jonów magnezowych depolaryzacja jest osiągnięta tylko wtedy, gdy jest aktywna odpowiednia ilość neuronów presynaptycznych (KANDEL i O'DELL 1992). Stąd modulujący wpływ na powstawanie LTP ma aktywność innych receptorów, nie tylko dla glutaminianu (AMPA i mGluR; BASHIR i współaut. 1993, TOCCO i współaut. 1992, SHORS i THOMPSON 1992, KATSUKI i współaut. 1992), ale też na przykład dla GABA (MOTT i LEWIS 1992, KANTER i HABERLY 1993, OLDS i ALKON 1993), acetylocholinu (OLDS i ALKON 1993, KATSUKI i współaut. 1992) i noradrenaliny (ibid.; IZUMI i współaut. 1992).

ZALEŻNE OD AKTYWNOŚCI UŁATWIENIE PRESYNAPTYCZNE W LTP

Chociaż powstanie LTP zależy od wpływu jonów wapniowych przez odblokowane receptory NMDA, później dochodzi do wzrostu uwalniania neurotransmitera z komórki presynaptycznej (KANDEL i O'DELL 1992, LIAO i współaut. 1992), a to wymaga przenoszenia do niej informacji z komórki postsynaptycznej. Innymi słowy, wpływające przez otwarte kanały NMDA jony wapniowe lub aktywowane przez nie przekaźniki wtórne powodują uruchomienie mechanizmów uwalniających wsteczny przekaźnik (retrograde messenger) z neuronu postsynaptycznego (KANDEL i O'DELL 1992).

Kandydat na ten przekaźnik musi być przede wszystkim bardzo łatwo dyfundującym związkiem, gdyż błona postsynaptyczna nie dysponuje mechanizmami uwalniania transmittera podobnymi do mechanizmów występujących w błonie presynaptycznej. Różne związki są brane pod uwagę: kwas arachidonowy (ibid.; O'DELL i współaut. 1991a; LYNCH i VOSS 1991), tlenek azotu (NO; KANDEL i O'DELL 1992, O'DELL i współaut. 1991a, MUSLEH i współaut. 1993, ZHUO i współaut. 1993), tlenek węgla (CO; STEVENS i WANG 1993, ZHUO i współaut. 1993).

Stwierdzono na przykład, że zapobiega powstaniu LTP wychwytywanie NO (KANDEL i O'DELL 1992, SCHUMAN i MADISON 1991) i/lub CO (ZHUO i współaut. 1993) względnie zahamowanie ich syntezy w neuronie postsynaptycznym (za pomocą specyficznego inhibitora wrażliwej na Ca^{2+} -kalmodylinę syntetazy NO; KANDEL i O'DELL 1992, O'DELL i współaut. 1991a, SCHUMAN i MADISON 1991, lub oksygenazy hemu 2, enzymu produkującego CO; STEVENS i WANG 1993). Nato-

miast podanie tlenu azotu (co zaobserwowano również dla CO, ZHUO i współaut. 1993) wzmacnia spontaniczne uwalnianie neurotransmitera z neuronu postsynaptycznego, być może na drodze aktywacji transferazy ADP-rybozylowej (KANDEL i HAWKINS 1992) lub cykazy guanylanowej (ibid.; CHABRIER i współaut. 1992). Nie wyklucza się możliwości istnienia kilku rodzajów wstecznych przekaźników (KANDEL i O'DELL 1992).

Jak wynika z doświadczeń *in vitro*, tlenek azotu wywołuje LTP tylko wtedy, gdy działa na neuron presynaptyczny w chwili jego pobudzenia (KANDEL i O'DELL 1992). Sugeruje to, że u podstawy tworzenia długotrwałego wzmocnienia synaptycznego leżą dwa nakładające się mechanizmy — oparty na receptorach NMDA i wiązający się z obniżeniem progu pobudliwości po stronie postsynaptycznej — i drugi, oparty na zależnym od aktywności ułatwieniu presynaptycznym, a więc większym uwalnianiu neurotransmitera po stronie presynaptycznej na skutek działania wstecznego przekaźnika (ibid.).

Istnieje hipoteza, że łatwo dyfundujący NO (lub inny wsteczny przekaźnik) może również docierać do sąsiadujących dróg neuronalnych i indukować LTP, o ile tamte neurony presynaptyczne są właśnie zdepolaryzowane (ibid.). Co więcej, stwierdzono, że bodźce wywołujące LTP w aktywnych włóknach hipokampa wywołują LTD (long-term depression; długotrwałe osłabienie synaptyczne) w sąsiednich włóknach (ibid.). Możliwe, że NO powoduje w nieaktywnych lub asynchronicznie pobudzonych aksonach zmniejszenie uwalniania neurotransmitera, a równocześnie zwiększa to uwalnianie w zakończeniach aksonów pobudzonych synchronicznie z pobudzeniem danej komórki (ibid.; DUDEK i BEAR 1992).

KINAZY BIAŁKOWE BIORĄCE UDZIAŁ W POWSTAWANIU LTP

Stwierdzono (KANDEL i O'DELL 1992), że presynaptyczny komponent LTP powstaje w wyniku napływu Ca^{2+} przez odblokowany kanał jonowy z receptorem NMDA. Wydaje się, że prowadzi to do aktywacji proteiny tyrozynowej (kalpiny, patrz niżej; LYNCH i współaut. 1988, DENNY i współaut. 1990) i przynajmniej trzech różnych kinaz białkowych: CaMKII (MALGAROLI i współaut. 1992, SILVA i współaut. 1992b), PKC (MALENKA i współaut. 1988, BEN-ARI i współaut. 1992, MALGAROLI i współaut. 1992) oraz kinazy tyrozynowej (O'DELL i współaut. 1991b) kodowanej przez gen *fyn* (GRANT i współaut. 1992). Ten etap LTP, średniotrwałe (1–3 godziny) wzmocnienie synaptyczne (FREY i współaut. 1993), nie wymaga syntezy nowych białek (ibid.), w przeciwieństwie do dłużej trwającego L-LTP, do którego wywołania wydaje się konieczna aktywacja PKA (ibid.).

Także w zależnym od aktywności ułatwieniu presynaptycznym, związanym z działaniem wstecznego przekaźnika, wydają się brać udział PKC i CaMKII (MALGAROLI i współaut. 1992; izozym beta PKC bierze udział w presynaptycznym komponencie LTP, gamma PKC działa postsynaptycznie; COLLEY i ROUTTENBERG 1993).

Do substratów fosforylowanych przez wymienione kinazy białkowe należą: receptory dla glutaminianu (PKA i PKC; WANG i współaut. 1993, RAYMOND i współaut. 1993), kanały sodowe (PKA, LACHOWICZ 1987) i potasowe (PKA; ibid.);

CaMKII, MULLER i współaut. 1992; PKC, inaktywację kanałów potasowych może powodować nie sama PKC, a fosforylowane przez nią białko o masie 20 kDa, patrz niżej; OLDS i ALKON 1993). Ewentualne zahamowanie wpływu jonów potasowych mogłoby przedłużać okres depolaryzacji.

Kinaza białkowa A fosforyluje białka, które być może regulują przemieszczanie neuroprzebieżników z pęcherzyków synaptycznych (białko III, LACHOWICZ 1987) czy uwalnianie neurotransmiterów (synapsyna I, *ibid.*). Synapsynę I fosforyluje też CaMKII (*ibid.*; SMITH i współaut. 1993, PARFITT i współaut. 1991, HANSON i SCHULMAN 1992).

Wiadomo też, że substraty PKC odgrywają rolę w magazynowaniu pamięci (białko o masie 20 kDa w dendrytach; OLDS i ALKON 1993, CHAUCHAN i współaut. 1991), przekazywaniu synaptycznym (87 kDa; CHAUCHAN i współaut. 1991) oraz powstawaniu LTP (47 kDa; *ibid.*). Do substratów PKC należy też białko związane z presynaptycznym wzrostem (białko 43; LEAHY i współaut. 1993).

Powstanie średniotrwałego śladu pamięciowego mogłoby się więc opierać na zmianie właściwości białek na skutek działania kinaz białkowych i/lub ich substratów. Rezultatem byłby albo wzrost uwalniania transmittera po stronie presynaptycznej, albo obniżenie progu pobudliwości po stronie postsynaptycznej. Warto zastanowić się, w jaki sposób tak zapisany engram mógłby się utrzymywać w mózgu.

Możliwe, że zachodzi to na skutek uniezależnienia się kinaz od obecności przebieżników drugiego stopnia. W przypadku PKA proces ten polega na dysocjacji połączonych wiązaniami dwusiarczkowymi podjednostek regulatorowych R_I i R_{II} od dwóch podjednostek katalitycznych C po przyłączeniu cAMP. Reasocjacja tetrameru i inaktywacja kinazy jest możliwa po zniszczeniu kompleksu podjednostki R z cAMP na skutek rozłożenia cAMP przez fosfodiesterazę nukleotydową. Autofosforylacja podjednostki R_{II} obniża stopień reasocjacji (LACHOWICZ 1987).

Natomiast aktywacja kinazy białkowej C przez Ca²⁺ i diacyloglicerol (wytwarzany przez fosfolipazę) powoduje jej przemieszczenie się z cytozolu do błony komórkowej. To przemieszczenie, jak się wydaje, następuje podczas tworzenia śladów pamięciowych (OLDS i ALKON 1991); aktywność enzymu nie zależy wówczas od obecności wtórnych przebieżników (BURGOYNE 1989).

W przypadku CaMKII dodatkowo zachodzi zjawisko regenerującej się kaskady molekularnej (CRICK 1984) pozwalające zachować aktywność enzymu mimo obrotu metabolicznego białek. Gdy wszystkie miejsca fosforylacji tego enzymu są zdefosforylowane, CaMKII jest nieaktywna. Wzrost stężenia Ca²⁺ powoduje jej autofosforylację. Przypuszczalnie wystarczy fosforylacja jednego monomeru z prawdopodobnie dwunastu (SCHULMAN i LOU 1989), by nastąpiła autofosforylacja wszystkich pozostałych i uniezależnienie aktywności enzymu od obecności aktywatorów. Gdy teraz nastąpi degradacja jednego z monomerów, nowe podjednostki zostaną od razu ufosforylowane i aktywność drugiej kinazy nie ulegnie zmianie (*ibid.*; HANSON i SCHULMAN 1992).

Warto zauważyć, że oprócz właściwości białek błonowych po pewnym okresie od aktywacji PKC zmianie ulega mechanizm transportu neuronalnego. Próbuje się to tłumaczyć działaniem jakiegoś układu sygnalizacyjnego pobudzanego przez proteolityczną degradację PKC względnie defosforylację kanałów potaso-

wych lub innych substratów tej kinazy. Rezultatem jest transport nowych cząsteczek PKC i jednego z jej substratów (białka o masie 20 kDa) do zakończeń postsynaptycznych (OLDS i ALKON, 1993).

Oprócz tego wykryto wysoce specyficzne oddziaływanie podjednostki R_{II} PKA i białka MAP-2 (microtubule associated protein 2; LACHOWICZ 1987). Fosforylacja MAP-2 przez PKA zmniejsza współdziałanie mikrotubul z aktyną i neurofilamentami (ibid.).

UDZIAŁ KALPAINY W TWORZENIU ENGRAMÓW W KRESOMÓZGOWIU

Jak wykazano, na skutek wpływu jonów wapniowych do komórki podczas powstawania LTP zostaje zwiększony stopień wiązania glutaminianu, prawdopodobnie na skutek zwiększenia ilości receptorów dla tego przekaźnika (LYNCH i BAUNDRY 1984). Okres półtrwania tego zjawiska jest rzędu 3–6 dni (ibid.). Według LYNCHA i BAUNDRY'EGO (1984) może w tym procesie odgrywać rolę związana z błonami zależna od Ca^{2+} neuronalna proteinaza tiolowa (kalpaina). Do jej substratów mogłyby należeć białka związane z mikrotubulami (microtubule associated proteins, MAP's) oraz dimer fodryny (ibid.). Funkcja tej ostatniej wydaje się polegać na wiązaniu białek transmembranowych do mikrofilamentów aktynowych (ibid.), stąd jej proteoliza mogłaby grać rolę w zmianie kształtu zakończeń postsynaptycznych oraz w modyfikacji rozmieszczenia receptorów dla glutaminianu w błonie postsynaptycznej na skutek ekspozycji zaokludowanych wcześniej receptorów, względnie powstania nowych miejsc dla ich wstawiania (ibid.). Należy zwrócić uwagę, że ze względu na nieodwracalność rozbitcia wiązań peptydowych zmiany te są szczególnie trwałe i do ich utrzymania nie jest konieczna dalsza aktywność enzymu.

Wyniki badań sugerują, że kalpaina wpływa na wzrost wiązania glutaminianu jedynie w kresomózgowiu (ibid.), co mogłoby wskazywać na specyficzność tego mechanizmu w procesach tworzenia pamięci deklaratywnej.

Ponadto stwierdzono, że wykryta podczas tworzenia LTP *in vitro* niezależna od Ca^{2+} aktywność kinazy białkowej powstaje w wyniku proteolizy beta PKC przez kalpainę (SUZUKI i współaut. 1992).

ZMIANY W EKSPRESJI GENÓW JAKO PODSTAWA PAMIĘCI DŁUGOTRWAŁEJ

Jak wynika z powyższych rozważań, w wyniku uruchomienia kaskad molekularnych w neuronie podczas zjawisk związanych z tworzeniem pamięci dochodzi prawdopodobnie do zmiany właściwości białek błonowych, a także zmian strukturalnych: reorganizacji cytoszkieletu, modyfikacji rozmieszczenia kanałów jonowych i zmian w transporcie komórkowym (OLDS i ALKON 1993, FROEINER 1993, OTANI i BEN-ARI 1993).

Wysunięto hipotezę (KANDEL i O'DELL 1992), że uruchamiany podczas powstawania LTP wsteczny przekaźnik wpływa również na tworzenie nowych synaps (zmiany anatomiczne). Proponuje się, że osłabienie nieaktywnych połączeń może prowadzić do ich regresji, natomiast wzmocnienie aktywnych — do

ich stabilizacji oraz do wytwarzania całkowicie nowych połączeń synaptycznych przez aktywne aksony (*ibid.*). Do tak znacznych zmian w metabolizmie neuronu, oprócz modyfikacji w obróbce posttranslacyjnej białek komórkowych, która obejmuje fosforylację, proteolizę (patrz wyżej) czy zmiany w glikozylacji (które zachodzą podczas L-LTP; ANGENSTEIN i współaut. 1992), wydają się konieczne zmiany w syntezie nowych białek. Synteza ta jest niezbędna do powstania L-LTP (p. wyżej; FREY i współaut. 1993, FAZELI i współaut. 1993).

I tak, PKC oraz kinaza białkowa zależna od cAMP fosforyluje białko S6, uczestniczące w wiązaniu mRNA do podjednostki 40S rybosomu i uważane za jej główny składnik (LACHOWICZ 1987). Wyniki doświadczeń sugerują, że niektóre neuroprzekaźniki i inne czynniki podnoszące aktywność cykazy adenylanowej lub obniżające aktywność fosfodiestrazy mogą wywoływać wpływ na funkcje i rozwój obszarów mózgowych właśnie poprzez zmiany w procesie fosforylacji białka rybosomalnego (*ibid.*). PKC fosforyluje również eukariotyczny czynnik inicjacyjny (eIF-2, *ibid.*).

Powstające w neuronie wtórne przekaźniki — podobnie jak ma to miejsce, na przykład przy aktywacji komórek w spoczynku do wejścia w cykl komórkowy — mogą przekazywać informację do jądra i powodować tam zmiany w ekspresji genów poprzez fosforylację białek histonowych (PKC i PKA; *ibid.*), czy bardziej specyficznie — przez aktywację czynników transkrypcyjnych lub wzmożoną ekspresję genów je kodujących (KACZMAREK 1993a, SCHUMAN i LOU 1989, KANDEL i O'DELL 1992).

Stwierdzono, że PKA (PEUNOVA i ENIKOLOPOV 1993) i przypuszczalnie CaMKII (HANSON i SCHULMAN 1992) aktywują przez fosforylację czynnik transkrypcyjny CREB (CAMP responsive elements binding). Wykazano też, że procesom uczenia się (w tym oddziaływaniu glutaminianu podczas LTP; KACZMAREK 1993a) towarzyszy zwiększona synteza czynnika transkrypcyjnego zif/268 (NIKOLAEV i współaut. 1992a, ABRAHAM i współaut. 1991), a także białek z grupy Fos (BIALY i współaut. 1992, NIKOLAEV i współaut. 1991 1992a i b, KACZMAREK 1992 i 1993a i b) i Jun (DEMMEER i współaut. 1993), które oddziałują ze sobą, tworząc dimery o aktywności czynnika transkrypcyjnego AP-1 (activatory protein 1, KACZMAREK 1993a). Nie są znane geny efektorowe, których transkrypcję regulują te czynniki transkrypcyjne podczas tworzenia długotrwałego śladu pamięciowego. Możliwe, że należą do nich membranowe glikoproteiny, które mogłyby zmieniać właściwości błon synaptycznych (*ibid.*).

Wysunięto hipotezę (KACZMAREK 1993a i b), że pobudzenie w neuronach różnych systemów przekaźnictwa wewnątrzkomórkowego na skutek działania różnych neuroprzekaźników mogłoby prowadzić do aktywacji różnych czynników transkrypcyjnych, jednak tylko obecność całego ich zestawu zapewniałaby wydatną ekspresję białek, które mogłyby wpływać na wzrost przekaźnictwa synaptycznego (*ibid.*), czy nawet powstawanie nowych połączeń. Innymi słowy, aby mogły zajść energochłonne zmiany w neuronie musiałyby według tego modelu dojść do w miarę jednoczesnego wielokrotnego pobudzenia danej komórki (*ibid.*) przez różnego rodzaju bodźce. Warto zauważyć, że taka konwergencja zachodzi w hipokampie podczas uczenia się deklaratywnego.

Czynniki transkrypcyjne są kodowane przez geny należące do klasy genów wczesnych (*immediate-early genes*, IEG), wykazujących gwałtowny, przemijają-

cy i niezależny od syntezy białek wzrost ekspresji na skutek działania takich sygnałów, jak czynniki wzrostowe czy neuroprzekaźniki (ABRAHAM i współaut. 1991). Oprócz czynników transkrypcyjnych do białek kodowanych przez IEG należy, na przykład tkankowy aktywator plazminogenu (tissue plasminogen activator, tPA), którego wzmożoną syntezę zaobserwowano podczas tworzenia LTP (QIAN i współaut. 1993). Jako że tPA odgrywa rolę w różnicowaniu morfologicznym, może to mieć związek ze zmianami strukturalnym i związanymi z zależną od aktywności plastycznością synaptyczną (ibid.).

Nie stwierdzono wprawdzie podczas tworzenia LTP wzrostu syntezy neuronalnego czynnika wzrostu (neuronal growth factor, NGF; PATERSON i współaut. 1992), ale w tych warunkach wzrasta w hipokampie poziom neurotrofin (NT-3) i BDNF (brain derived neurotrophic factor; czynnik neurotroficzny pochodzenia mózgowego; ibid.), wywołujących przypuszczalnie podobny do NGF efekt: wzrost wydzielania neuroprzekaźników, zmianę właściwości kanałów sodowych i powstawanie nowych odgałęzień aksonów (ibid.).

UWAGI KOŃCOWE

Tworzenie się bardzo długotrwałego śladu pamięciowego — śladu, który trwa aż do śmierci, zaangażowanych neuronów — ma, jak się przypuszcza, wiele wspólnego z mechanizmami innych długotrwałych zmian w funkcjonowaniu komórek, związanych z cyklem komórkowym czy różnicowaniem (KANDEL i O'DELL 1992, KACZMAREK 1993a). Tak więc, badania nad biochemicznymi podstawami pamięci leżą w centrum zainteresowania biologii molekularnej człowieka.

Badania te pozwolą być może zrozumieć przyczyny utraty pamięci na skutek dysfunkcji neurologicznej (HARISSON i ALGER 1993 stwierdzili, że przepłukiwanie skrawków hipokampa roztworem o wysokim stężeniu K^+ i glutaminianu powoduje cofnięcie się LTP) czy redukcji zdolności poznawczych na skutek ekspozycji na niskie stężenia Pb^{2+} (który blokuje kompletnie powstawanie LTP przy stężeniu 10mM, wykluczono działanie na receptory NMDA; HORI i współaut. 1993). Ujemnie na pamięć może też wpływać kokaina w wysokich stężeniach, obniżając fosforylację synapsyny I przez CaMKII (SMITH i współaut. 1993). W wysokich stężeniach białko beta amyloidu jest inhibitorem PKC, co może być źródłem zmniejszenia zdolności do zapamiętywania w chorobie Alzheimera (CHAUHAN i współaut. 1991). U pacjentów z tym schorzeniem radykalnie spada też wydzielanie NO (REBECK i współaut. 1993).

Dzięki użyciu modeli komórkowych, do których należy LTP, uda się być może otrzymać związek polepszający zdolności poznawcze, dzięki stwierdzeniu, że polepsza zdolność do tworzenia LTP, tak jak zastosowana przez MILLERA i współpracowników (1992) pochodna 1,2,3-triazolu (MDL 26,479). Takie właściwości wykazują też niektóre steroidy, prawdopodobnie wpływając na transkrypcję IEG (FLOOD i współaut. 1992).

Możliwe, że procesy tworzenia pamięci są podobne do procesów uzależniania się od alkoholu (który działa na receptory NMDA i receptory A dla GABA;

TERENIUS 1991) i narkotyków (ibid.). Dokładne ich poznanie może pomóc w leczeniu tych chorób.

Należy jednak zaznaczyć, że większość wyników doświadczalnych wskazujących na udział określonych procesów w powstawaniu engramów jest uzyskiwanych w eksperymentach wykonywanych na bardzo prostych układach modelowych, stąd omówione powyżej mechanizmy są w przeważającej części hipotetyczne. Trzeba więc być szczególnie ostrożnym w wyciąganiu w tym zakresie daleko idących wniosków. Ludzki mózg to przecież jeden z najbardziej złożonych układów w przyrodzie.

Dziękuję Pani Magister Danucie Gil, Panu Doktorowi Ireneuszowi Florczykowi, Panu Docentowi Doktorowi Habilitowanemu Leszkowi Kaczmarkowi, Doktorom Bogdanowi Lange i Grzegorzowi Węgrzynowi oraz Docentowi Doktorowi Habilitowanemu Andrzejowi Wiśniewskiemu za życzliwość i cierpliwość.

MEMORY AT CELLULAR AND MOLECULAR LEVEL

Summary

Several cellular models of neuronal plasticity are presented and hypothetical pre- and postsynaptic molecular mechanisms of one of them, the widely studied hippocampal long-term potentiation (LTP), are reviewed in detail. LTP seems to act as an AND gate: to be induced, it requires activation of NMDA receptors by synaptically released L-glutamate, concomitant with postsynaptic depolarization. The rise in $[Ca^{2+}]$ in dendritic spine triggers activation of two serine-tyrosine kinases (CaMKII and PKC), a tyrosine kinase and a thiol proteinase (calpain). The maintenance of LTP seems also to involve a transfer of information to the presynaptic terminal by a retrograde messenger.

The induction of the mechanisms discussed apparently causes changes in gene expression at the level of posttranslational modifications (phosphorylation, proteolysis, glycosylation), translation and transcription, and could eventually lead in alterations to properties of synaptic membranes and vesicles, rearrangements of the cytoskeleton, changes in neuronal transport and even to development of new synapses.

Other phenomena similar to hippocampal LTP are thought to be common in the brain and to be responsible for formation of both explicit and implicit memory.

LITERATURA

- ABRAHAM W. C., DRAGUNOW M., TATE W. P., 1991. *The role of immediate early genes in the stabilization of long-term potentiation*. Mol. Neurobiol. 5, 297-314.
- AGRANOFF B. W., KLINGER W., 1964. *Puromycin effect on memory fixation in goldfish*. Science 146, 952-954.
- ALVAREZ-ROYO P., ZOLA-MORGAN S., SQUIRE L. R., 1992. *Impairment of long-term memory and sparing of short-term memory in monkeys with medial temporal lobe lesions: a response to Ringo*. Behav. Brain Res. 52, 1-5.
- ANGENSTEIN F., MATTHIES H., STAECK S., REYMANN K. G., STAAK S., 1992. *The maintenance of hippocampal long-term potentiation is paralleled by a dopamine-dependent increase in glycoprotein fucosylation*. Neurochem. Int. 21, 403-408.
- ARONIADOU V. A., TEYLER T. J., 1992. *Induction of NMDA receptor-independent long-term potentiation (LTP) in visual cortex of adult rats*. Brain Res. 584, 169-73.

- BASHIR Z. I., BORTOLOTTO Z. A., DAVIES C. H., BERRETTA N., IRVING A. J., SEAL A. J., HENLEY J. M., JANE D. E., WATKINS J. C., COLLINGRIDGE G. L., 1993. *Induction of LTP in the hippocampus needs synaptic activation of glutamate metabotropic receptors*. Nature 363, 347-50.
- BEAR M. F., KIRKWOOD A., 1993. *Neocortical long-term potentiation*. Curr. Opin. Neurobiol. 3, 197-202.
- BEN-ARI Y., ANIKSZTEJN L., BREGESTOVSKI P., 1992 Sep. *Protein kinase C modulation of NMDA currents: an important link for LTP induction*. Trends Neurosci. 15, 333-339.
- BIALY M., NIKOLAEV E., BECK J., KACZMAREK L., 1992. *Delayed c-fos expression in sensory cortex following sexual learning in male rats*. Brain Res. Mol. Brain Res. 14, 352-356.
- BLISS T. V. P., LOMO T. J., 1973. *Long lasting-potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path*. J. Physiol. (London) 232, 331-358.
- BROWN T. H., CHAPMAN P. F., KAIRISS E. W., KEENAN C. L., 1988. *Long-term synaptic potentiation*. Science 242, 724-728.
- BURGOYNE R. D., 1989. *A role for membrane inserted protein kinase C in celllural memory?* TIBS 14, 87-89.
- CHABRIER P. E., DEMERLE-PALLARDY C., BRAQUET P., 1992. *Potential physiological and pathophysiological roles of nitric oxide in the brain*. Patol. Fiziol. Eksp. Ter. 4, 31-33.
- CHAUHAN A., CHAUHAN V. P., BROCKERHOFF H., WISNIEWSKI H. M., 1991. *Action of amyloid beta-protein on protein kinase C activity*. Life Sci. 49, 1555-1562.
- COLLEY P. A., ROUTTENBERG A., 1993. *Long-term potentiation as synaptic dialogue*. Brain Res. Brain Res. Rev. 18, 115-122.
- COLLINGRIDGE G. L., RANDALL A. D., DAVIES C. H., ALFORD S., 1992. *The synaptic activation of NMDA receptors and Ca²⁺ signalling in neurons*. Ciba Found Symp. 164, 162-171.
- CRICK F., 1984. *Memory and molecular turnover*. Nature 312, 101.
- DAW N. W., STEIN P. S., FOX K., 1993. *The role of NMDA receptors in information processing*. Annu. Rev. Neurosci. 16, 207-222.
- DEMMEYER J., DRAGUNOW M., LAWLOR P. A., MASON S. E., LEAH J. D., ABRAHAM W. C., TATE W. P., 1993. *Differential expression of immediate early genes after hippocampal long-term potentiation in awake rats*. Brain Res. Mol. Brain Res. 17, 279-286.
- DENNY J.B., POLAN-CURTAIN J., GHUMAN A., WAYNER M.J., ARMSTRONG D.L., 1990. *Calpain inhibitors block long-term potentiation*. Brain Res. 534, 317-320
- DESIMONE R., 1992. *The physiology of memory: recordings of things past*. Science 258, 245-246.
- DUDEK S. M., BEAR M. F., 1992. *Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89, 4363-4367.
- ESPOSITO E., PULVIRENTI L., 1992. *Physiological significance of long-term potentiation*. Funct. Neurol. 7, 243-247.
- FAZELI M. S., CORBET J., DUNN M. J., DOLPHIN A. C., BLISS T. V., 1993. *Changes in protein synthesis accompanying long-term potentiation in the dentate gyrus in vivo*. J. Neurosci. 13, 1346-1353.
- FLEXNER J. B., FLEXNER L. B., STELLAR E., 1963. *Memory in mice affected by Intraneural Puromycin*. Science 141, 57-59.
- FLOOD J. F., MORLEY J. E., ROBERTS E., 1992. *Memory-enhancing effects in male mice of pregnenolone and steroids metabolically derived from it*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89, 1567-1571.
- FREY U., HUANG Y. Y., KANDEL E. R., 1993. *Effects of cAMP simulate a late stage of LTP in hippocampal CA1 neurons*. Science 260, 1661-1664.
- FROEHNER S. C., 1993. *Regulation of ion channel distribution at synapses*. Annu. Rev. Neurosci. 16, 347-348.
- GEAN P. W., CHANG F. C., HUNG C. R., 1993. *Use-dependent modification of a slow NMDA receptor-mediated synaptic potential in rat amygdalar slices*. J. Neurosci. Res. 34, 635-341.
- GRANT S. G. N., O'DELL T. J., KARL K. A., STEIN P. L., SORIANO P., KANDEL E. R., 1992. *Impaired Long-term Potentiation Spatial Learning and Hippocampal Development in fyn Mutant Mice*. Science 258, 1903-1910.
- HANSON P. I., SCHULMAN H., 1992. *Neuronal Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinases*. Annu. Rev. Biochem. 61, 559-601.
- HARRISON C. M., ALGER B. E., 1993. *Perfusion with high potassium plus glutamate can cause LTP erasure or persistent loss of neuronal responsiveness in the CA1 region of the hippocampal slice*. Brain Res. 602, 175-179.
- HEBB D. O., 1949. *The organization and behavior*. Wiley New York str. 62 (cyt. za BROWN i współaut. 1988).

- HORI N., BUSSELBERG D., MATTHEWS M. R., PARSONS P. J., CARPENTER D. O. 1993. *Lead blocks LTP by an action not at NMDA receptors*. *Exp. Neurol.* 119, 192–197.
- IZUMI Y., CLIFFORD D. B., ZORUMSKI C. F., 1992. *Norepinephrine reverses N-methyl-D-aspartate-mediated inhibition of long-term potentiation in rat hippocampal slices*. *Neurosci. Lett.* 142, 163–166.
- KACZMAREK L., 1992. *Expression of c-fos and other genes encoding transcription factors in long-term potentiation*. *Behav. Neural. Biol.* 57, 263–266.
- KACZMAREK L., 1993a. *Glutamate receptor-driven gene expression in learning*. *Acta Neurobiol. Exp.* 53, 187–196.
- KACZMAREK L., 1993b. *Molecular biology of vertebrate learning: is c-fos a new beginning?* *J. Neurosci. Res.* 34, 377–381.
- KANDEL E. R., HAWKINS R. D., 1992 Sep. *The biological basis of learning and individuality*. *Sci. Am.* 267, 78–89.
- KANDEL E. R., O'DELL T. J., 1992. *Are Adult Learning Mechanisms Also Used for Development?* *Science* 258, 242–245.
- KANDEL E. R., TAUC L., 1963. *J. Physiol (Paris)* 55, 271–283 (cyt. za KANDEL i HAWKINS 1992).
- KANTER E. D., HABERLY L. B., 1993. *Associative long-term potentiation in piriform cortex slices requires GABAA blockade*. *J. Neurosci.* 13, 2477–2482.
- KATSUKI H., SAITO H., SATOH M., 1992. *The involvement of muscarinic beta-adrenergic and metabotropic glutamate receptors in long-term potentiation in the fimbria-CA3 pathway of the hippocampus*. *Neurosci. Lett.* 142, 249–252.
- KREBS M. O., 1992. *Acides amines excitateurs une nouvelle classe de neurotransmetteurs*. *Pharmacologie et propriétés fonctionnelles*. *Encephale* 18, 271–279.
- LACHOWICZ L., 1987. *Kinazy biakowe mzgowie aktywowane przez cAMP*. *Post. Bioch.* 33, 277–294.
- LEAHY J. C., LUO Y., KENT C. S., MEIRI K. F., VALLANO M. L., 1993. *Demonstration of presynaptic protein kinase C activation following long-term potentiation in rat hippocampal slices*. *Neuroscience* 52, 563–574.
- LIAO D., JONES A., MALINOW R., 1992. *Direct measurement of quantal changes underlying long-term potentiation in CA1 hippocampus*. *Neuron* 9, 1089–1097.
- LYNCH G., BAUDRY M., 1984. *The biochemistry of memory: a new and specific hypothesis*. *Science* 224, 1057–1063.
- LYNCH G., MULLER D., SEUBERT P., LARSON J., 1988. *Long-term potentiation: persisting problems and recent results*. *Brain Res. Bull.* 21, 363–372.
- LYNCH M. A., VOSS K. L., 1991. *Presynaptic changes in long-term potentiation: elevated synaptosomal calcium concentration and basal phosphoinositide turnover in dentate gyrus*. *J. Neurochem.* 56, 113–118.
- MALENKA R. C., KAUER J. A., PERKEL D. J., MAUK M. D., KELLY P. T., NICOLL R. A., WAXHAM M. N., 1989. *An essential role for postsynaptic calmodulin and protein kinase in long-term potentiation*. *Nature* 340, 554–556.
- MALGAROLI A., MALINOW R., SCHULMAN H., TSIEN R. W., 1992. *Persistent signalling and changes in presynaptic function in long-term potentiation*. *Ciba Found Symp.* 164, 176–191.
- MILLER J. A., DUDLEY M. W., KEHNE J. H., SORENSEN S. M., KANE J. M., 1992. *MDL 26, 479: a potential cognition enhancer with benzodiazepine inverse agonist-like properties*. *Br. J. Pharmacol.* 107, 78–86.
- MILNER B., CORKIN S., TEUBER H. L., 1968. *Further analysis of the hippocampal amnesia syndrome: 14-year followup study of H. M.* *Neuropsychologia* 6, 215–222.
- MOTT D. D., LEWIS D. V., 1992. *GABAB receptors mediate disinhibition and facilitate long-term potentiation in the dentate gyrus*. *Epilepsy. Res. Suppl.* 7, 119–134.
- MULLER W., PETROZZINO J. J., GRIFFITH L. C., DANHO W., CONNOR J. A., 1992. *Specific involvement of Ca²⁺-calmodulin kinase II in cholinergic modulation of neuronal responsiveness*. *J. Neurophysiol.* 68, 2264–2269.
- MUSLEH W. Y., SHAHI K., BAUDRY M., 1993. *Further studies concerning the role of nitric oxide in LTP induction and maintenance*. *Synapse* 13, 370–375.
- NIKOLAEV E., TISCHMEYER W., KRUG M., MATTHIES H., KACZMAREK L., 1991. *c-fos Protooncogene expression in rat hippocampus and entorhinal cortex following tetanic stimulation of the perforant path*. *Brain Res.* 560, 346–349.
- NIKOLAEV E., KAMINSKA B., TISCHMEYER W., MATTHIES H., KACZMAREK L., 1992a. *Induction of expression of genes encoding transcription factors in the rat brain elicited by behavioral training*. *Brain Res. Bull.* 28, 479–484.

- NIKOLAEV E., WERKA T., KACZMAREK L., 1992b. *c-fos* Protooncogene expression in rat brain after long-term training of two-way active avoidance reaction. *Behav. Brain Res.* 48, 91–94.
- O'DELL T. J., HAWKINS R. D., KANDEL E. R., ARANCIO O., 1991a. Tests of the roles of two diffusible substances in long-term potentiation: evidence for nitric oxide as a possible early retrograde messenger. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88, 11285–11289.
- O'DELL T. J., KANDEL E. R., GRANT S. G. N., 1991b. Long-term potentiation in the hippocampus is blocked by tyrosine kinase inhibitors. *Nature* 353, 558–560.
- OLDS J. L., ALKON D. L., 1991. A role for protein kinase C in associative learning. *New Biol.* 3, 27–35.
- OLDS J. L., ALKON D. L., 1993. Protein kinase C: a nexus in the biochemical events that underline associative learning. *Acta Neurobiol. Exp.* 53, 199–207.
- OTANI S., BEN-ARI Y., 1993. Biochemical correlates of long-term potentiation in hippocampal synapses. *Int. Rev. Neurobiol.* 35, 1–41.
- PARFITT K. D., HOFFER B. J., BROWNING M. D., 1991. Norepinephrine and isoproterenol increase the phosphorylation of synapsin I and synapsin II in dentate slices of young but not aged Fisher 344 rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 88, 2361–2365.
- PATERSON S. L., GROVER L. M., SCHWARTZKROIN P. A., BOTHWELL M., 1992. Neurotrophin expression in rat hippocampal slices: a stimulus paradigm inducing LTP in CA1 evokes increases in BDNF and NT-3 mRNAs. *Neuron* 9, 1081–1088.
- PEUNOVA N., ENIKOLOPOV G., 1993. Amplification of calcium-induced gene transcription by nitric oxide in neuronal cells. *Nature* 364, 450–453.
- PÖPPEL E., (1989) *Granice świadomości*. PIW Warszawa str. 97–106 (przek. z niem.).
- QIAN Z., GILBERT M. E., COLICOS M. A., KANDEL E. R., KUHL D., 1993. Tissue-plasminogen activator is induced as an immediate-early gene during seizure kindling and long-term potentiation. *Nature* 361, 453–457.
- RAYMOND L. A., BLACKSTONE C. D., HUGANIR R. L., 1993. Phosphorylation and modulation of recombinant GluR6 glutamate receptors by cAMP-dependent protein kinase. *Nature* 361, 637–641.
- REBECK G. W., MARZLOFF K., HYMAN B. T., 1993. The pattern of NADPH-iodophorase staining a marker of nitric oxide synthase activity is altered in the perforant pathway terminal zone in Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 152, 165–168.
- ROMAN F. S., CHAILLAN F. A., SOUMIREU-MOURAT B., 1993. Long-term potentiation in rat piriform cortex following discrimination learning. *Brain Res.* 601, 265–272.
- SCHULMAN H., LOU L. L., 1989. Multifunctional Ca^{2+} /calmodulin-dependent protein kinase: domain structure and regulation. *TIBS* 14, 62–66.
- SCHUMAN E. M., MADISON D. V., 1991. A requirement for the intercellular messenger nitric oxide in long-term potentiation. *Science* 254, 1503–1506.
- SHINDOU T., WATANABE S., YAMAMOTO K., NAKANISHI H., 1993. NMDA receptor-dependent formation of long-term potentiation in the rat medial amygdala neuron in an *in vitro* slice preparation. *Brain Res. Bull.* 31, 667–672.
- SHORS T. J., THOMPSON R. F., 1992. Acute stress impairs (or induces) synaptic long-term potentiation (LTP) but does not affect paired-pulse facilitation in the stratum radiatum of rat hippocampus. *Synapse* 11, 262–265.
- SILVA A. J., PAYLOR R., WEHNER J. M., TONEGAWA S., 1992a. Impaired spatial learning in α -calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science* 257, 206–211.
- SILVA A. J., STEVENS C. F., TONEGAWA S., WANG Y., 1992b. Deficient hippocampal long-term potentiation in α -calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science* 257, 201–205.
- SMITH D. A., BROWNING M., DUNWIDDIE T. V., 1993. Cocaine inhibits hippocampal long-term potentiation. *Brain Res.* 608, 259–265.
- STEVENS C. F., WANG Y., 1993. Reversal of long-term potentiation by inhibitors of haem oxygenase. *Nature* 364, 147–149.
- SUZUKI T., OKUMURA-NOJI K., OGURA A., TANAKA R., NAKAMURA K., KUDO Y., 1992. Calpain may produce a Ca^{2+} independent form of kinase C in long-term potentiation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 189, 1515–1520.
- SUZUKI W. A., ZOLA-MORGAN S., SQUIRE L. R., AMARAL D. G., 1993. Lesions of the perirhinal and parahippocampal cortices in the monkey produce long-lasting memory impairment in the visual and tactual modalities. *J. Neurosci.* 13, 2430–2451.
- TERENIUS L., 1991. Molekylar neurobiologisk forskning i kampen mot missbruk. *Lakartidningen* 88, 2526–2530.
- TOCCO G., MAREN S., SHORS T. J., BAUDRY M., THOMPSON R. F., 1992. Long-term potentiation is associated with increased [3H]AMPA binding in rat hippocampus. *Brain Res.* 573, 228–234.

- TRACZYK Z., 1992. *Fizjologia czowieka w zarysie*. PZWL Warszawa str. 169-170.
- WANG L. Y., TAVERNA F. A., HUANG X. P., MACDONALD J. F., HAMPSON D. R., 1993. *Phosphorylation and modulation of a kainate receptor (GluR6) by cAMP-dependent protein kinase*. *Science* 259, 1173-1175.
- ZHUO M., SMALL S. A., KANDEL E. R., HAWKINS R. D., 1993. *Nitric oxide and carbon monoxide produce activity-dependent long-term synaptic enhancement in hippocampus*. *Science* 260, 1946-1950.
- ŻYDOWO M., 1968. *Poglądy na biochemiczną istotę pamięci i uczenia się*. *Psychiat. Pol.* 2, 449-456.