

The cost of remembering: engram competition as a flexible mechanism of forgetting

Livia Autore^{1,2,3}, Michael R. Drew⁴, and Tomás J. Ryan

Trends in Neurosciences (2025), Volume 48, Issue 10

Το κόστος της μνήμης : ο ανταγωνισμός των εγγραμμάτων ως ένας ευέλικτος μηχανισμός λήθης

Ομάδα 4: Βαρσαμογιάννη Βασιλική, Κοτούμπα Ηλιάνα

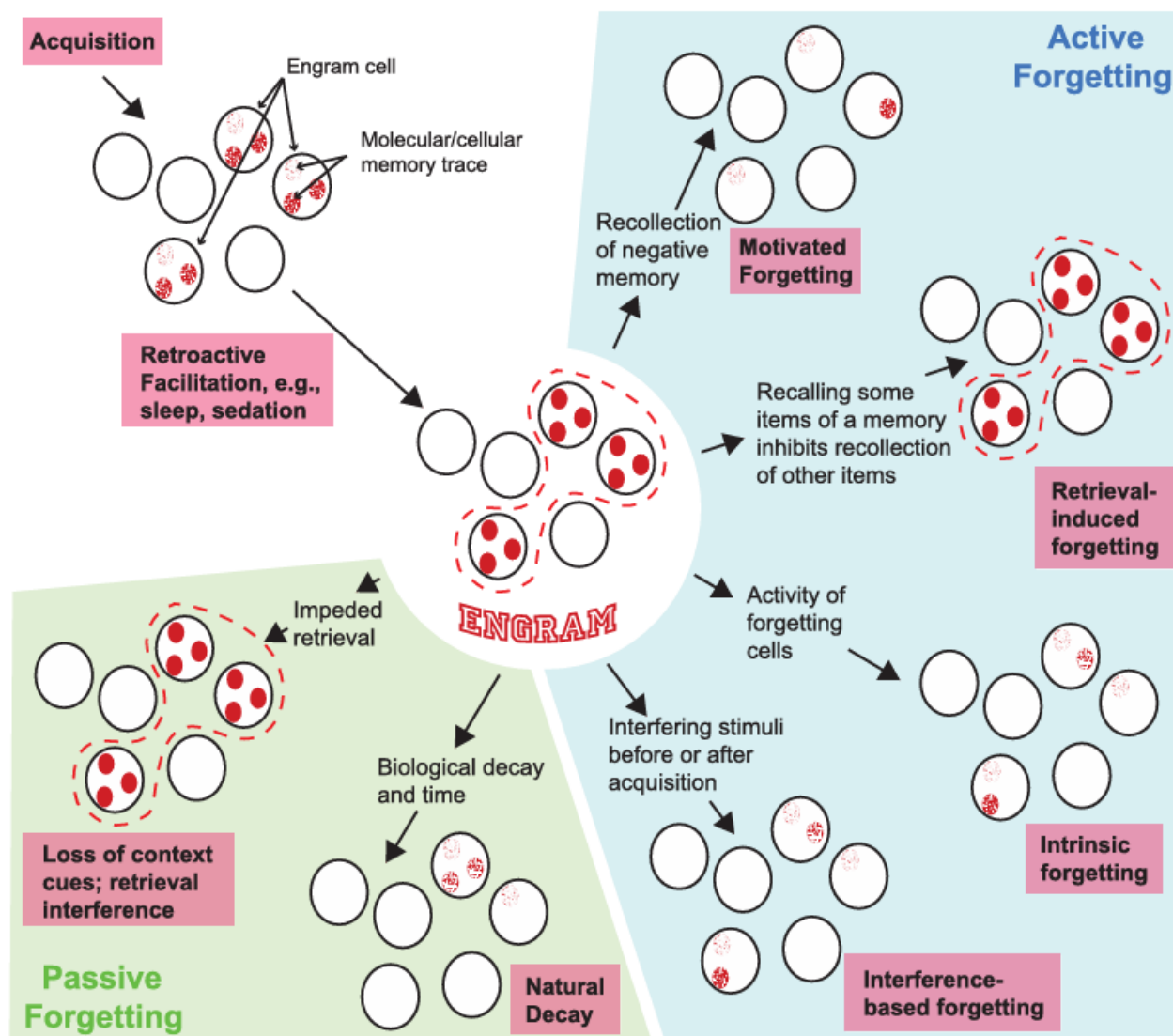
Περίληψη

Η διατήρηση και η χρήση των μακροπρόθεσμων αναμνήσεων είναι κρίσιμες για την προσαρμοστική συμπεριφορά. Ενώ οι σταθερές αναμνήσεις βοηθούν τους οργανισμούς να προβλέπουν αποτελέσματα, αν δεν ενημερώνονται μπορεί να γίνουν επιζήμιες για την προσαρμογή, καθώς δεν θα αντανakλούν τις νέες συνθήκες όταν το περιβάλλον αλλάζει. Συσσωρευμένα στοιχεία υποδεικνύουν πως η λήθη αντανakλά μια τροποποιημένη ενεργοποίηση των κυττάρων των εγγραμμάτων με τις αναμνήσεις να παραμένουν σε μια λανθάνουσα κατάσταση αντί να διαγράφονται. Μια εξήγηση για τη λήθη συγκεκριμένων αναμνήσεων αποτελεί ο ενεργός ανταγωνισμός μεταξύ των εγγραμμάτων για την έκφραση στον εγκέφαλο. Μελέτες συμπεριφοράς δείχνουν ότι διάφορες μορφές λήθης προκύπτουν από αυτόν τον ανταγωνισμό. Σε αυτό το άρθρο συνθέτουμε έρευνα συμπεριφοράς μέσα από το πρίσμα του ανταγωνισμού των εγγραμμάτων, εστιάζοντας στα βιολογικά τους υποστρώματα και στους παράγοντες που τα καθοδηγούν. Προτείνουμε ένα πλαίσιο για να κατανοήσουμε καλύτερα τις διάφορες μορφές της φυσιολογικής λήθης, καθώς και τις συνδεδεμένες με αυτή παθολογικές καταστάσεις.

Η λήθη ως προσαρμοστική διαδικασία βασισμένη σε ανταγωνιζόμενες μνήμες

Η λήθη συνήθως ορίζεται ως η απώλεια της αποκτηθείσας γνώσης και συμπεριφοράς. Εστιάζοντας στην έννοια της απώλειας, η διατύπωση αυτή φέρει αρνητική χροιά υπονοώντας πως μια ικανότητα που είχε κάποτε ένα άτομο έχει πλέον μειωθεί. Ωστόσο, σε ένα περιβάλλον που συνεχώς αλλάζει, μια σταθερή και αμετάβλητη μνήμη θα ήταν δυσπροσαρμοστική για έναν οργανισμό. Για να ανταποκριθεί ο οργανισμός σωστά σε μια συνεχώς μεταβαλλόμενη πραγματικότητα ορισμένες αναμνήσεις μπορεί να χρειαστεί να ενημερωθούν στρατηγικά ή να ξεχαστούν.

Από αυτή την οπτική, η λήθη μπορεί να θεωρηθεί περισσότερο ως ένα ωφέλιμο και προσαρμοστικό χαρακτηριστικό της λειτουργίας του εγκεφάλου, παρά ως ένα σφάλμα. Πράγματι, μελέτες σε ανθρώπους, τρωκτικά και *Drosophila* έχουν δείξει ότι η φυσιολογική λήθη (μη συνδεδεμένη με παθολογικές καταστάσεις) είναι μια ενεργή διαδικασία μέσω της οποίας οι αποκτηθείσες συμπεριφορές μπορούν να ξεχαστούν κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης ολόκληρης της ζωής ή και στην καθημερινή ζωή, όταν πολλαπλά γεγονότα κωδικοποιούνται διαδοχικά.



Εικόνα 1: Το Ενγράμμα, τα Κύτταρα Ενγράμματος, Μοριακά και Κυτταρικά Ίχνη Μνήμης και οι Μορφές Αλήθης από την Πειραματική Ψυχολογία. Η απόκτηση γνώσης οδηγεί στο σχηματισμό μοριακών και κυτταρικών ιχνών μνήμης (κόκκινα ωοειδή) μέσα σε ένα σύνολο νευρώνων (engram cells) που αποθηκεύουν την εκμαθημένη πληροφορία. Ο ύπνος ή η καταστολή μετά την απόκτηση γνώσης, μπορεί να προστατεύσει από παρεμβαλλόμενα ερεθίσματα και έτσι να ενισχύσει τα ιχνη μνήμης (κέντρο σχήματος). Το εγγράμμα της μνήμης φαίνεται ως το σύνολο όλων των μοριακών και κυτταρικών ιχνών μνήμης που σχηματίζονται κατά την απόκτηση μέσα στον πληθυσμό των κυττάρων ενγράμματος (διακεκομμένη κόκκινη

γραμμή) που κωδικοποιούν μια μνήμη. Η κωδικοποίηση της μνήμης μπορεί να οδηγήσει σε ασθενή ή ισχυρά ενγράμματα ανάλογα με τη δύναμη και τη φύση της εκμαθημένης πληροφορίας. Η παθητική λήθη (κάτω αριστερά στο σχήμα) υποτίθεται ότι συμβαίνει μέσω τουλάχιστον τριών διακριτών μηχανισμών: 1) Απώλεια συμφραστικών ενδείξεων με την πάροδο του χρόνου, που καθιστά δύσκολη την ανάκληση. 2) Παρεμβολή κατά την ανάκληση από άλλες παρόμοιες μνήμες που έχουν συσσωρευτεί με την πάροδο του χρόνου. 3) Η «φυσική» αποσύνθεση των ιχνών μνήμης λόγω της γενικής αστάθειας των βιολογικών υλικών και της παρέλευσης του χρόνου. Η απώλεια συμφραστικών ενδείξεων και η παρεμβολή κατά την ανάκληση μπορεί να αφήσουν το ενγράμμα άθικτο, ενώ η φυσική αποσύνθεση θα οδηγήσει σε απώλεια της ακεραιότητάς του. Από την έρευνα στην πειραματική ψυχολογία έχουν προταθεί τουλάχιστον τρεις κύριες μορφές ενεργητικής λήθης (δεξιά στο σχήμα): 1) Η λήθη που βασίζεται σε παρεμβολή υποθέτει ότι άλλες ανταγωνιστικές πληροφορίες ή δραστηριότητες πριν ή μετά το γεγονός εκμάθησης επιταχύνουν την αποσύνθεση των ιχνών μνήμης. 2) Η κινητοποιημένη λήθη συμβαίνει όταν γνωστικοί μηχανισμοί ενεργοποιούνται εθελοντικά για να αδυνατίσουν τα ιχνη μνήμης, συχνά επειδή η μνήμη έχει κάποιο δυσάρεστο περιεχόμενο. 3) Η λήθη που προκαλείται από ανάκληση, που αναφέρεται εδώ για αντίθεση, συμβαίνει όταν η ανάκληση κάποιων πτυχών μιας μνήμης καταστέλλει την ανάκληση άλλων πτυχών της ίδιας μνήμης. Αυτός ο τύπος λήθης μπορεί να διαταράξει την ανάκληση ενός σχετικά άθικτου εγγράμματος μνήμης. [βιβλιογραφία 7]

Καθώς το περιβάλλον αλλάζει και καινούριες γνώσεις αποκτώνται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής, νέες αναμνήσεις κωδικοποιούνται και οι αντιδράσεις σε ερεθίσματα μπορεί να αλλάξουν. Πρόσφατες μελέτες που ερευνούν τη φυσιολογική λήθη στο επίπεδο των εγγραμμάτων μνήμης έχουν ρίξει φως στη νευρολογία του φαινομένου αυτού και έχουν δείξει πως όταν το περιβάλλον μεταβάλλεται, οι φαινομενικά χαμένες αναμνήσεις μπορούν να επανενεργοποιηθούν σε μεταγενέστερα χρονικά σημεία όταν χρειαστεί.

Ως εκ τούτου, η μείωση ή η απώλεια μιας συγκεκριμένης αντίδρασης δεν σημαίνει απαραίτητα απώλεια της υποκείμενης μνήμης. Αντίθετα, μια αλλαγή στη συμπεριφορική αντίδραση μπορεί να αντικατοπτρίζει την έκφραση ενός νεοδημιουργούμενου εγγράμμου μνήμης που μπορεί να ενεργοποιηθεί ως απόκριση σε κάποιο ερέθισμα που έχει προηγουμένως αντιμετωπιστεί. Αυτό το συμπεριφορικό φαινόμενο αναφέρεται ως αποτυχία ανάκτησης. Ωστόσο, στην περίπτωση της φυσιολογικής λήθης ίσως είναι πιο ακριβές να αναφερόμαστε σε αυτό το φαινόμενο ως επιλεκτική έκφραση εγγράμματος.

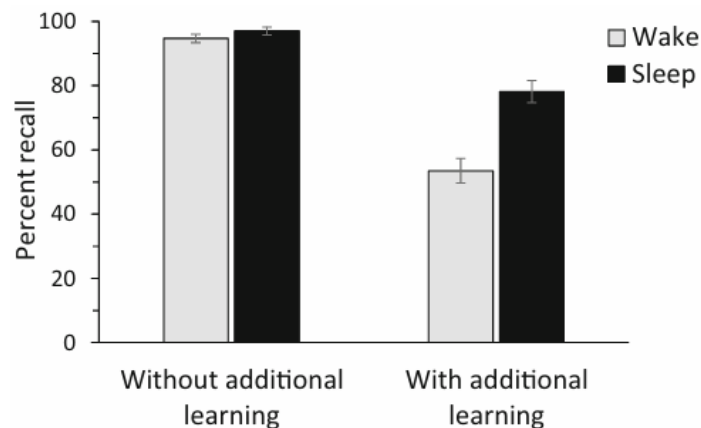
Εδώ, θα παρουσιάσουμε μια οπτική της φυσιολογικής λήθης βασισμένη στον ανταγωνισμό μεταξύ των εγγραμμάτων μνήμης για τη γνωστική και συμπεριφορική έκφραση. Στηριζόμαστε στην έρευνα της συμπεριφοράς και της συστημικής νευροεπιστήμης των εγγραμμάτων μνήμης, δηλαδή τα σύνολα κυττάρων που θεωρούνται φορείς συγκεκριμένων αναμνήσεων. Συγκεκριμένα, εστιάζουμε στο πως οι μεθοδολογίες επισήμανσης εγγραμμάτων έχουν αποδειχθεί χρήσιμες στην κατανόηση των βασικών μηχανισμών τόσο της παθολογικής, όσο και της φυσιολογικής λήθης. Αφιερώνουμε ιδιαίτερη προσοχή σε μελέτες που εστιάζουν σε εγγράμματα μνήμης, όπου η λήθη οφείλεται στη φυσική ροή των γεγονότων και στις αλλαγές του περιβάλλοντος. Προτείνουμε μια μηχανιστική βάση για τον ανταγωνισμό των εγγραμμάτων με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία. Τέλος, προσφέρουμε ένα βασικό πλαίσιο για την εξέταση του ανταγωνισμού των εγγραμμάτων ως μηχανισμό λήθης και προτείνουμε μελλοντικές κατευθύνσεις για έρευνα.

Αιτίες ανταγωνισμού μνήμης

Για να κατανοήσουμε γιατί συμβαίνει ο ανταγωνισμός των εγγραμμάτων, είναι σημαντικό να λάβουμε υπόψη τις ψυχολογικές συνθήκες στις οποίες δύο (ή περισσότερα) εγγράμματα μνήμης ανταγωνίζονται. Η ταυτοποίηση του πότε και γιατί εμφανίζεται αυτό το φαινόμενο θα μπορούσε να επιτρέψει την παρέμβαση σε αυτό, για να αποκαλυφθούν οι υποκείμενοι μηχανισμοί.

Ο πρώτος παράγοντας που μπορεί να επηρεάσει τον βαθμό ανταγωνισμού μεταξύ δύο εγγραμμάτων μνήμης είναι η χρονική εγγύτητα ανάμεσα στην κωδικοποίηση των δύο εμπειριών. Αυτή η πτυχή της λήθης, καταγράφηκε σε μια πρώιμη θεμελιώδη μελέτη σε ανθρώπους. Κατά τη διάρκεια μιας δοκιμασίας απομνημόνευσης συλλαβών, η διατήρηση στη μνήμη των στοχευμένων συλλαβών μπορούσε να διαταραχθεί από την επακόλουθη κωδικοποίηση νέων πληροφοριών. Αυτό παρείχε την πρώτη επιστημονική περιγραφή της εδραίωσης της μνήμης, δηλαδή του φαινομένου κατά το οποίο μια νεοσχηματισμένη μακροπρόθεσμη μνήμη περνά μέσα από μια βραχυπρόθεσμη περίοδο αστάθειας, κατά την οποία είναι ευαίσθητη σε διαταραχές από ψυχολογικές ή νευροβιολογικές προκλήσεις.

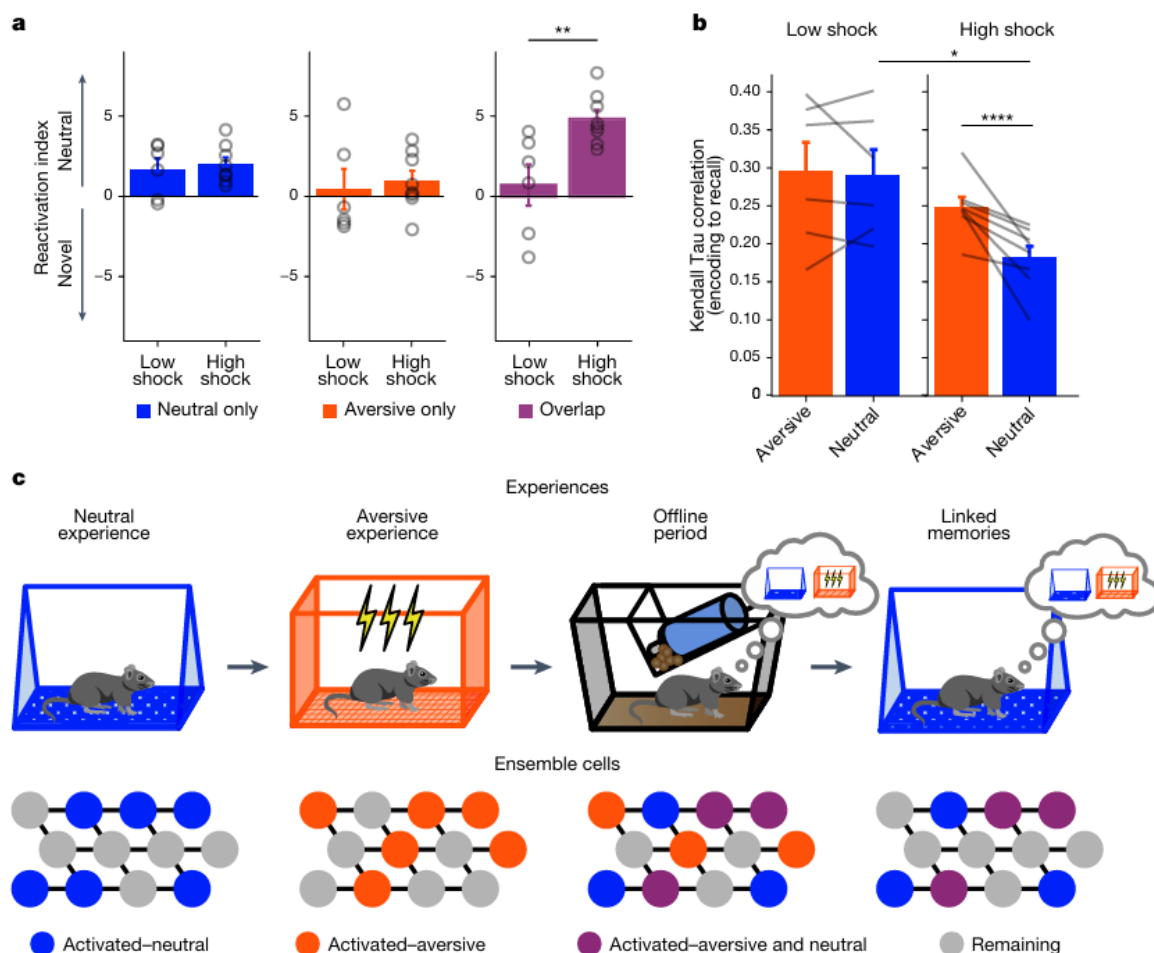
Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι όταν οι συμμετέχοντες κοιμόντουσαν μετά την απομνημόνευση μιας λίστας αντικειμένων, η απόδοσή τους στη μνήμη ήταν καλύτερη από εκείνη όσων παρέμειναν ξύπνιοι κατά το διάστημα διατήρησης της μνήμης. Η φαινομενική προστασία των εγγραμμάτων μνήμης από τη λήθη κατά την διάρκεια των φάσεων ύπνου, οδήγησε στην άποψη πως η λήθη οφείλεται στο γεγονός ότι οι νέες πληροφορίες προκαλούν παρεμβολή και όχι απλώς στη χρονική αποδυνάμωση του εγγράμματος. Η λήθη που προκαλείται από χρονικά ανταγωνιζόμενα συμπεριφορικά ερεθίσματα, είναι πλέον ευρέως γνωστή ως αντίστροφη παρεμβολή. Ωστόσο, στη σύγχρονη νευροεπιστήμη πιστεύεται, ότι η επαναλειτουργία των μοτίβων φυσιολογικής δραστηριότητας που συνδέονται με τη μνήμη κατά τη διάρκεια του ύπνου παίζει ρόλο στην εδραίωση της μνήμης.



***Εικόνα 2: Το ποσοστό μέσης ανάκλησης της μνήμης.** Στη λίστα Α-Β, παρατηρούμε το ποσοστό μέσης ανάκλησης σε σχέση με το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί (ύπνος ή εγρήγορση) και με το αν υπήρξε ή όχι πρόσθετη μάθηση (απούσα έναντι παρούσας). [βιβλιογραφία 2]*

Η ύπαρξη ενός χρονικού παραθύρου μετά την κωδικοποίηση, κατά το οποίο οι μνήμες είναι ευάλωτες σε παρεμβολές από νέες πληροφορίες, έχει επιβεβαιωθεί από πολυάριθμες μελέτες σε **αντικειμένων** τρωκτικά. Οι κοινωνικές και **αντικειμενικές** μνήμες στους ποντικούς φαίνεται να επηρεάζονται από παρεμβαλλόμενα κοινωνικά ερεθίσματα που παρουσιάζονται μεταξύ 5 λεπτών και 15 ωρών μετά την κωδικοποίηση, υποδηλώνοντας την ύπαρξη μιας συνεχιζόμενης διαδικασίας σε αυτό το χρονικό πλαίσιο που είναι κρίσιμη για τη διατήρηση της μνήμης. Όταν τα ερεθίσματα παρουσιάζονται με διαφορά 22 ωρών, δεν εμφανίζεται καμία παρεμβολή και συνεπώς και οι δύο μνήμες μπορούν να ανακληθούν. Μελέτες φοβικής εκπαίδευσης επιβεβαίωσαν αυτή την έννοια, δείχνοντας ότι οι ποντικοί συχνά τείνουν να συγχέουν καταστάσεις όταν δύο συνθήκες περιβάλλοντος κωδικοποιούνται κοντά χρονικά. **Χρειάζεται το πείραμα.....**

Το γεγονός ότι διαφορετικές μνήμες είναι ευάλωτες σε παρεμβολές σε διαφορετικά χρονικά πλαίσια, υποδηλώνει ότι η χρονική εγγύτητα μεταξύ γεγονότων δεν μπορεί να είναι ο μόνος παράγοντας που επηρεάζει τον ανταγωνισμό μεταξύ των μνημών. Οι παράμετροι εκπαίδευσης και τα ποιοτικά χαρακτηριστικά των ερεθισμάτων επηρεάζουν επίσης το πλαίσιο παρεμβολής. Για παράδειγμα, έχει αποδειχθεί ότι η ομοιότητα μεταξύ γεγονότων προάγει τον ανταγωνισμό εγγραμμάτων. Σε ποντίκια, μελέτες κοινωνικής και **αντικειμενικής** αναγνώρισης περιγράφουν τον ανταγωνισμό ως ένα συμβάν μεταξύ δύο μνημών που μοιράζονται την ίδια αισθητηριακή μορφή, το ίδιο συναισθηματικό φορτίο ή τα ίδια χαρακτηριστικά. Επιπλέον, όταν τα ποντίκια εκπαιδεύονται σε έναν ήχο σε ένα συγκεκριμένο περιβάλλον, είναι δυνατή η επαγωγή λήθης του περιβάλλοντος εκπαίδευσης, μέσω έκθεσης σε ένα νέο περιβάλλον αμέσως μετά την εκπαίδευση. Ο συνδυαστικός φόβος από τον ήχο παραμένει άθικτος μετά από αυτή την παρέμβαση, υποδηλώνοντας ότι η παρεμβολή είναι λιγότερο πιθανό να συμβεί μεταξύ ερεθισμάτων διαφορετικής αισθητηριακής μορφής. **Χρειάζονται τα πειράματα...**



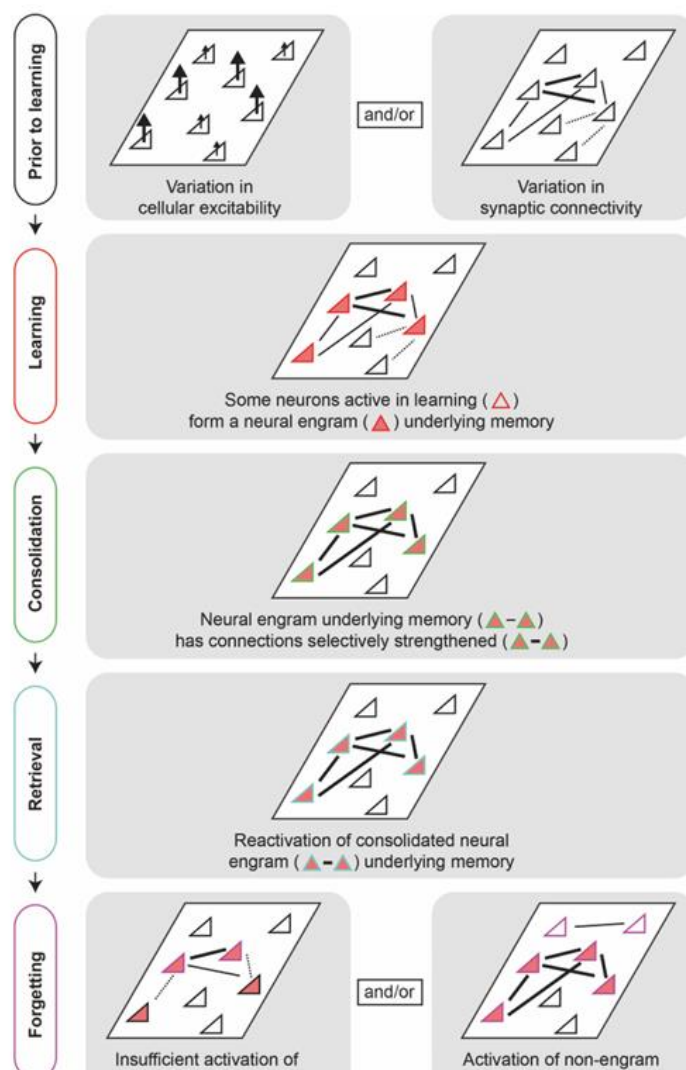
Εικόνα 3: Μια ισχυρή αποτρεπτική εμπειρία οδηγεί σε συλλογική συνεπαναδραστηριοποίηση νευρώνων κατά την ανάκληση ουδέτερου περιβάλλοντος. Α) Συνεπαναδραστηριοποίηση των νευρωνικών συνόλων κατά την ανάκληση σε ουδέτερο σε σύγκριση με νέο περιβάλλον. Ο δείκτης επαναδραστηριοποίησης υπολογίστηκε ως η διαφορά στην επικάλυψη των συνόλων μεταξύ του ουδέτερου και του νέου περιβάλλοντος. Στα αριστερά, δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ της ομάδας χαμηλής και υψηλής ηλεκτροπληξίας στον δείκτη επαναδραστηριοποίησης του ουδέτερου συνόλου. Στο κέντρο, δεν υπήρχε διαφορά στο αποτρεπτικό σύνολο. Στα δεξιά, υπήρχε σημαντική διαφορά στο σύνολο επικάλυψης. Β) Στα ποντίκια που υπέστη υψηλή ηλεκτροπληξία, τα πρότυπα δραστηριότητας του νευρωνικού πληθυσμού στο ουδέτερο περιβάλλον μεταβλήθηκαν σημαντικά από την κωδικοποίηση του ουδέτερου περιβάλλοντος έως την ανάκλησή του. Κατά την ουδέτερη ανάκληση στα ποντίκια υψηλής ηλεκτροπληξίας, τα διανύσματα δραστηριότητας του νευρωνικού πληθυσμού εμφάνισαν μικρότερη συσχέτιση με το μέσο διάνυσμα νευρωνικής δραστηριότητας κατά την ουδέτερη κωδικοποίηση, σε σύγκριση με τη συσχέτιση της δραστηριότητας ανάκλησης στο αποτρεπτικό περιβάλλον με το μέσο διάνυσμα αποτρεπτικής κωδικοποίησης. Οι συσχετίσεις κωδικοποίησης-ανάκλησης στο ουδέτερο περιβάλλον ήταν επίσης χαμηλότερες στα ποντίκια υψηλής σε σύγκριση με χαμηλής ηλεκτροπληξίας. Οι συσχετίσεις κωδικοποίησης-ανάκλησης στο αποτρεπτικό περιβάλλον δεν διέφεραν μεταξύ ποντικών υψηλής και χαμηλής ηλεκτροπληξίας. Στα ποντίκια χαμηλής ηλεκτροπληξίας, οι συσχετίσεις κωδικοποίησης-ανάκλησης μεταξύ ουδέτερου και αποτρεπτικού περιβάλλοντος δεν διέφεραν. $n = 6$ (χαμηλή ένταση ηλεκτροπληξίας) και $n = 8$ (υψηλή ένταση ηλεκτροπληξίας) ποντίκια. Γ) Μεμονωμένες εμπειρίες κωδικοποιούνται από νευρώνες που είναι ιδιαίτερα ενεργοί κατά τη διάρκεια της μάθησης. Κατά την offline

περίοδο μετά από μια ισχυρή αποτρεπτική εμπειρία, δεν επαναδραστηριοποιείται μόνο το αποτρεπτικό νευρωνικό σύνολο για να εδραιωθεί αυτή η μνήμη, αλλά και ένα παλαιότερο ουδέτερο σύνολο μνήμης, συνδέοντας έτσι τις αποτρεπτικές και τις ουδέτερες μνήμες. Κατά την ανάκληση της ουδέτερης μνήμης, το συνδεδεμένο νευρωνικό σύνολο επαναδραστηριοποιείται ώστε να προκαλέσει φόβο στο ουδέτερο περιβάλλον. Οι ράβδοι σφάλματος υποδεικνύουν το τυπικό σφάλμα του μέσου όρου. [βιβλιογραφία 3]

Δεν είναι κατανοητή η λεζάντα -θα επρεπε το πειραμα να ήταν ενσωματωμενο στο κυριως κειμενο

Έχειδειχθεί πως, ο ανταγωνισμός μεταξύ εγγραμμάτων μνήμης συμβαίνει στην περίπτωση της εξαφάνισης της μαθησιακής γνώσης. Η εξαφάνιση συμβαίνει όταν μια εξαρτημένη αντίδραση αδυνατίζει λόγω της παρουσίας του εξαρτημένου ερεθίσματος με ταυτόχρονη απουσία του ανεξάρτητου ερεθίσματος με το οποίο είχε προηγουμένως συσχετιστεί. Η εξαφάνιση πιστεύεται εδώ και καιρό ότι μεσολαβείται από τον σχηματισμό ενός νέου ανασταλτικού εγγράμματος που καταστέλλει ή ανταγωνίζεται το αρχικό έγγραμμα για έκφραση. Αυτή η ερμηνεία εξηγεί το γεγονός ότι η εξαρτημένη αντίδραση συχνά επιστρέφει μετά την εξαφάνιση, όπως έχει δείξει η έρευνα για την αυθόρμητη ανάκαμψη, την επαναφορά και την ανανέωση.

Αυτό που φαίνεται να είναι σαφές, είναι ότι ο ανταγωνισμός μνήμης δεν είναι άμεσο αποτέλεσμα μιας μοναδικής αιτίας, αλλά αντίθετα, το αποτέλεσμα πολλαπλών παραγόντων που δρουν ταυτόχρονα για να επιλέξουν ποιες μνήμες πρέπει να είναι διαθέσιμες ή να κατασταλούν σε μια συγκεκριμένη στιγμή. Οι μηχανισμοί ανταγωνισμού έχουν σαφή προσαρμοστική λειτουργία, προάγοντας την έκφραση μνημών κατάλληλων για την εκάστοτε κατάσταση. Μια σειρά παρόμοιων ή προσωρινά σχετιζόμενων εγγραμμάτων είναι πιθανό να είναι διαθέσιμη σε παρόμοιες καταστάσεις, αλλά ένα από αυτά πρέπει να προτεραιοποιηθεί για χρήση σε μια δεδομένη στιγμή.



Η λεζάντα αυτή δεν αρκεί δεν καταλαβαίνουμε τι δείχνει.
μπαίνει (βλ Εικόνα 4)

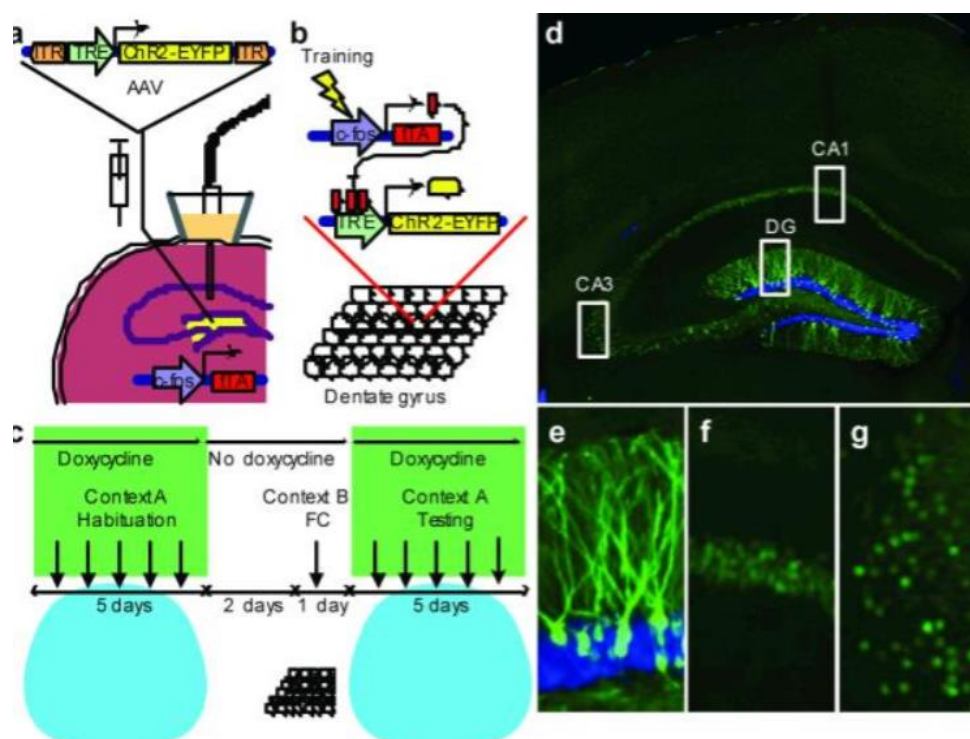
Εικόνα 4: Σχηματικό διάγραμμα της κυτταρικής και συναπτικής οργάνωσης κατά τα στάδια της μνήμης. Η μετατροπή του εγγράμματος απεικονίζεται για κάθε στάδιο της μνήμης. [βιβλιογραφία 1]

Στην καθημερινή ζωή, είμαστε εκτεθειμένοι σε μια συνεχόμενη σειρά γεγονότων που αποτελούνται από ερεθίσματα αντίληψης με διαφορετικό χρόνο, χαρακτηριστικά, αξία και άλλες ιδιότητες. Ο εγκέφαλος χρειάζεται να επιλέξει ποια εγγράμματα πρέπει να ξεχαστούν και ποια να ανακληθούν από στιγμή σε στιγμή. Κάθε γεγονός προηγείται και ακολουθείται από άλλα με μεγαλύτερη ή μικρότερη σημασία, και αυτά τα εγγράμματα ανταγωνίζονται μεταξύ τους κατά τη δημιουργία της μνήμης. Αντιστοίχως, οι μελέτες λήθης που εξετάζουν συγκεκριμένα εγγράμματα μνήμης εστιάζοντας σε ένα μοναδικό γεγονός μάθησης μπορεί να είναι υπερβολικά απλουστευμένες. Συχνά, η επεξεργασία ενός γεγονότος επηρεάζεται από την προηγούμενη, ταυτόχρονη και επακόλουθη κωδικοποίηση άλλων γεγονότων. Συνεπώς, είναι σημαντικό να μελετάται πώς τα γεγονότα μάθησης και ανάκλησης συνδέονται μεταξύ τους, έτσι ώστε να κατανοούνται τα βιολογικά υποστρώματα αυτού του ανταγωνισμού.

Ανταγωνιζόμενα εγγράμματα ως εναλλακτικά σύνολα

Μαρκάρισμα των εγγραμμάτων μνήμης

Την τελευταία δεκαετία, η τεχνολογία επισήμανσης εγγραμμάτων έχει προσφέρει νέες γνώσεις σχετικά με το πώς η λήθη επηρεάζει τα σύνολα νευρώνων. Τα εγγράμματα μνήμης υφίστανται φυσικές αλλαγές που τροποποιούν τη δομή και τη συνδεσιμότητα των κυττάρων κατά τη διάρκεια της μάθησης. Αυτές οι τροποποιήσεις συμβαίνουν σε διάφορα επίπεδα (κυτταρικό, συναπτικό, μοριακό) σε αραιούς νευρωνικούς υποπληθυσμούς που αναφέρονται ως κύτταρα εγγραμμάτων. Επανενεργοποιούμενα από σήματα, αυτά τα σύνολα πυροδοτούν την ανάκληση της μνήμης και παράγουν τις κατάλληλες αντιδράσεις. Οι εξελίξεις στην οπτογενετική, τη χημειογενετική και στον έλεγχο επαγωγίμων άμεσων πρώιμων γονιδίων έχουν επιτρέψει τη μελέτη της λειτουργικότητας των εγγραμμάτων σε κυκλωματικό και μοριακό επίπεδο. Οι μελέτες αποκαλύπτουν ότι, συγκεκριμένα σύνολα νευρώνων αναπαριστούν κωδικοποιημένες εμπειρίες, με την τεχνητή ενεργοποίηση αυτών των συνόλων να προκαλεί ανάκληση μνήμης και την απενεργοποίησή τους να διαταράσσει τη φυσική ανάκτηση.



???????

Εικόνα 5: Βασικά πειραματικά πρωτόκολλα και επιλεκτική επισήμανση των κυττάρων της DG με ChR2-EYFP. Α) Το ποντίκι c-fos-tTA εγχύθηκε με AAV9-TRE-ChR2-EYFP και εμφυτεύτηκε με οπτική ίνα που στοχεύει τη DG. Β) Όταν δεν υπάρχει Dox (ρυθμιστικός παράγοντας γονιδιακής έκφρασης), η εκπαίδευση προκαλεί έκφραση του c-fos-tTA, το οποίο δεσμεύεται στο TRE και οδηγεί στην έκφραση του ChR2-EYFP, επισημαίνοντας έναν υποπληθυσμό ενεργοποιημένων κυττάρων (κίτρινα) στη DG. Γ) Βασικό πειραματικό σχήμα: Τα ποντίκια συνηθίζονται στο περιβάλλον Α με φωτεινή διέγερση ενώ βρίσκονται σε Dox για πέντε ημέρες, στη συνέχεια αφαιρείται το Dox για δύο ημέρες και υποβάλλονται σε εκπαίδευση φόβου σε περιβάλλον

B. Τα ποντίκια επιστρέφονται σε Dox και δοκιμάζονται για πέντε ημέρες στο περιβάλλον A με φωτεινή διέγερση. D) Αντιπροσωπευτική εικόνα που δείχνει την έκφραση του ChR2-EYFP σε ποντίκι που ήταν off Dox για δύο ημέρες και υποβλήθηκε σε εκπαίδευση FC. Κάθε ορθογώνια περιοχή στην εικόνα (d) μεγεθύνεται για να εμφανιστούν η DG (e), η CA1 (f) και η CA3 (g). Το πράσινο σήμα από το ChR2-EYFP στη DG εκτείνεται σε όλα τα κοκκώδη κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των δενδριτών (e), ενώ το πράσινο σήμα που περιορίζεται στους πυρήνες στην CA1 και CA3 οφείλεται στην έκφραση shEGFP από το c-fos-shEGFP κατασκευασμένο στο γενετικό υπόβαθρο του ποντικίου (f, g). Το μπλε δείχνει τον πυρηνικό δείκτη DAPI. Συμπέρασμα: Το πείραμα αποδεικνύει ότι μπορούμε να «σημαδεύσουμε» με ακρίβεια τα κύτταρα που συμμετέχουν σε μια συγκεκριμένη μνήμη π.χ. μνήμη φόβου, κάτι που είναι η βάση για να μελετήσουμε αργότερα πώς αυτά τα κύτταρα συμμετέχουν στην ανάκληση ή την λήθη της μνήμης. [βιβλιογραφία 14]

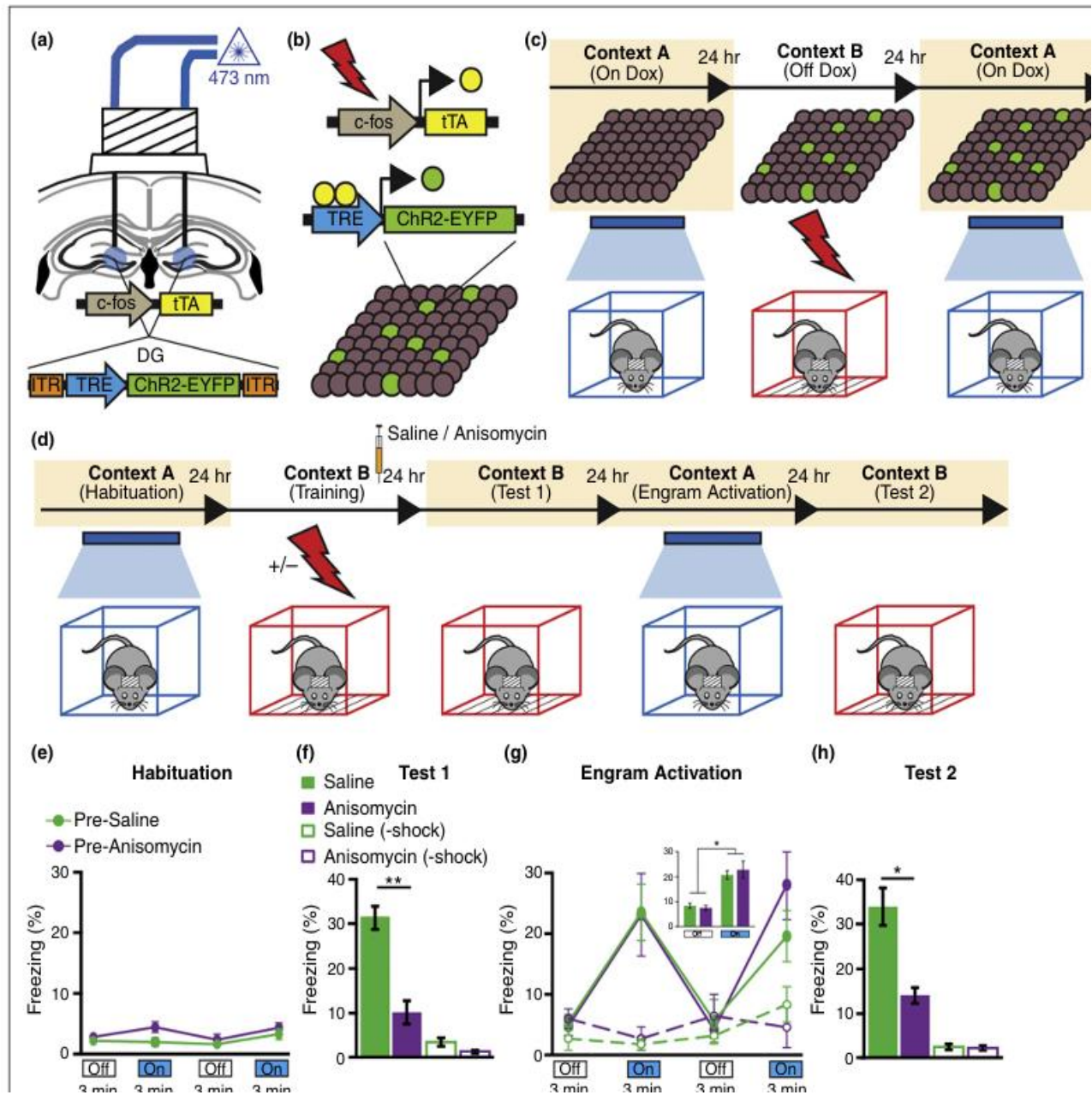
Το ίδιο σχολίο με την Εικόνα 3

Στο πλαίσιο της παθολογικής λήθης, εκτενής βιβλιογραφία έχει δείξει ότι σε πολλές περιπτώσεις δεν ‘έχουν χαθεί όλα’, αλλά αντίθετα, η παρατηρούμενη διαταραγμένη συμπεριφορά προκύπτει από αποτυχία ανάκλησης και όχι από έλλειμμα αποθήκευσης. Σε ποντίκια-μοντέλα αμνησίας, νόσου Αλτσχάιμερ, χρόνιου στρες, εγκεφαλικού τραύματος και στέρησης ύπνου έχουν βρεθεί λειτουργικά κύτταρα εγγραμμάτων. Συλλογικά, αυτές οι μελέτες υποστηρίζουν την ιδέα ότι τα ξεχασμένα εγγράμματα μπορεί να παραμένουν επίμονα και ανθεκτικά, και ότι η λήθη μπορεί να συμβαίνει λόγω μειωμένης προσβασιμότητας των κυττάρων εγγραμμάτων, ίσως εξαιτίας μειωμένης διεγερτικής εισόδου προς αυτά τα κύτταρα.

Παρακολούθηση και χειρισμός ανταγωνιζόμενων εγγραμμάτων

Πρόσφατα, οι μεθοδολογίες μελέτης εγγραμμάτων έχουν εφαρμοστεί σε μορφές φυσιολογικής λήθης. Μια μελέτη διερεύνησε τις περιβαλλοντικές συνθήκες υπό τις οποίες μια μνήμη μπορεί να διατηρηθεί, να ανακληθεί ή να ξεχαστεί. Παρατηρήθηκε ότι η μνήμη που σχετίζεται με την αναγνώριση ή απομνημόνευση αντικειμένων σε ποντίκια φθίνει μετά από 2 εβδομάδες, με τον βαθμό επανενεργοποίησης των εγγραμμάτων να συσχετίζεται με τον ρυθμό λήθης. Παρόλο που η αρχική μνήμη δεν μπορούσε να ανακληθεί φυσιολογικά, μπορούσε να ανακληθεί μέσω οπτογενετικής διέγερσης, υποδηλώνοντας ότι ακόμη και μετά από 2 εβδομάδες ένα έγγραμμα παραμένει άθικτο στον εγκέφαλο. Επιπλέον, η χρήση ενός εμπλουτισμένου περιβάλλοντος που περιέχει αντικείμενα παρόμοιας μορφής με αυτά που χρησιμοποιήθηκαν στο παράδειγμα μνήμης αντικειμένων επέτρεψε την αύξηση της προσβασιμότητας των εγγραμμάτων και την επέκταση της ανάκλησης μνήμης έως και 3 εβδομάδες μετά την εκπαίδευση. Για να ελεγχθεί εάν η λήθη καθοδηγείται από μια διαδικασία που προσαρμόζει την προσβασιμότητα ενός εγγράμματος με βάση αντιληπτικά και περιβαλλοντικά ερεθίσματα, τα ποντίκια επανεισήχθησαν στο ίδιο περιβάλλον εκπαίδευσης επανειλημμένα χωρίς την παρουσία αντικειμένων. Σε αυτή την περίπτωση, η λήθη της αρχικής μνήμης επιταχύνθηκε, υποδηλώνοντας ότι η έκθεση στο άδειο περιβάλλον ενημέρωσε την αρχική μνήμη, υποδεικνύοντας ότι τα αντικείμενα δεν ήταν πλέον σημαντικά. Προκαλεί ενδιαφέρον το γεγονός ότι, η αναστολή του αρχικού συνόλου εγγραμμάτων κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας ενημέρωσης απέτρεψε αυτή την επιτάχυνση της λήθης. Αυτά τα ευρήματα τονίζουν τη δραστηριοποιημένη, εμπειρικά εξαρτώμενη φύση της λήθης, η οποία επιτρέπει στα ζώα να έχουν ως προτεραιότητα τις σημαντικές πληροφορίες, ενώ

ενημερώνουν τις προηγούμενες κωδικοποιημένες μνήμες έτσι ώστε, να προσαρμοστούν στο μεταβαλλόμενο περιβάλλον.

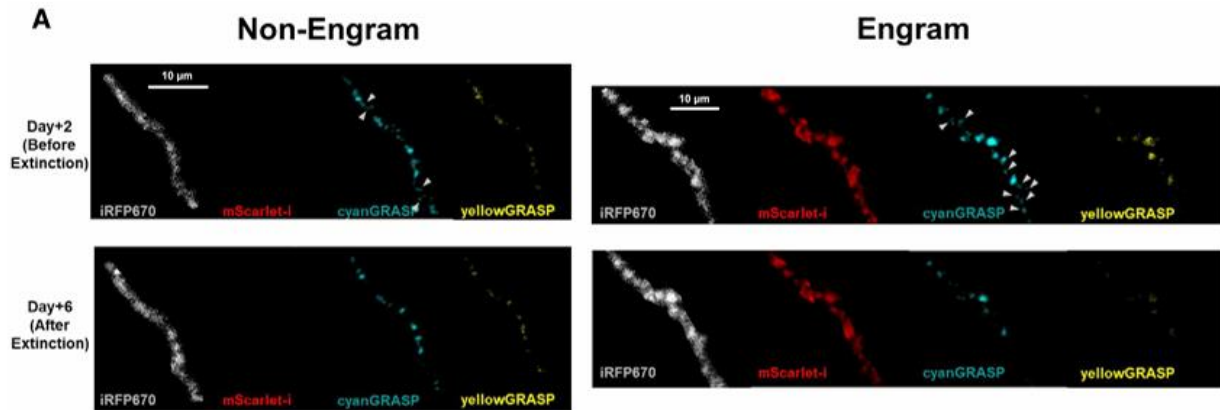


Εικόνα 5: Επισήμανση Εγγράμματος και Ανάκληση Μνήμης σε Οπισθοδρομική Αμνησία (Α) Βασική σύνθεση του συστήματος επισήμανσης εγγράμματος. Ιός που εκφράζει TRE-ChR2 και οπτικές ίνες τοποθετούνται στη δοντωτή έλικα (dentate gyrus, DG) σε c-Fos-tTA μεταγονιδιακά ποντίκια. (Β) Ελλείπει DOX, οι νευρώνες της DG που είναι ενεργοί κατά τον σχηματισμό μίας μνήμης επισημαίνονται με ChR2. (C) Βασικό πειραματικό πρωτόκολλο για την επισήμανση και ενεργοποίηση των κυττάρων εγγράμματος. Τα ζώα συνηθίζονται στο Πλαίσιο Α με φωτεινή διέγερση ενώ βρίσκονται σε DOX, εκπαιδεύονται με contextual fear conditioning στο Πλαίσιο Β ενώ είναι εκτός DOX, και ελέγχονται ξανά στο Πλαίσιο Α με φωτεινή διέγερση

Πρέπει
στο
κυρίως
κειμενο
να
επισημαί
νεται η
Εικόνα,
βλ
Εικόνα 5

ενώ είναι σε DOX. (D) Πειραματικό πρωτόκολλο για πρόκληση αμνησίας μέσω διακοπής της εδραίωσης μνήμης. Μετά την εκπαίδευση, τα ποντίκια λαμβάνουν ενδοεγκεφαλικά ένεση saline ή anisomycin. (E) Συνηθισμένη έκθεση στο Πλαίσιο A με περιόδους Light-Off και Light-On. Η μπλε φωτεινή διέγερση της DG δεν προκάλεσε συμπεριφορά παγώματος (freezing) σε ανεξάρτητα, μη επισημασμένα ποντίκια. (F) Ανάκληση μνήμης στο Πλαίσιο B μία μέρα μετά την εκπαίδευση (Test 1). Η ομάδα με anisomycin παρουσίασε μειωμένη ανάκληση μνήμης σε σύγκριση με την ομάδα με saline, όπως μετρήθηκε από τη συμπεριφορά παγώματος στο Πλαίσιο B. Οι ομάδες που δεν έλαβαν ηλεκτροσόκ δεν εμφάνισαν πάγωμα κατά την επανέκθεση στο Πλαίσιο B. (G) Ανάκληση μνήμης στο Πλαίσιο A δύο μέρες μετά την εκπαίδευση (Engram Activation) με περιόδους Light-Off και Light-On. Τα επίπεδα παγώματος στις δύο περιόδους μέσης τιμής δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων. (H) Ανάκληση μνήμης στο Πλαίσιο B τρεις μέρες μετά την εκπαίδευση (Test 2). Η ομάδα με anisomycin εμφάνισε σημαντικά λιγότερο πάγωμα σε σύγκριση με την ομάδα με saline. [βιβλιογραφία 4]

Το πώς το περιβάλλον ρυθμίζει την προσβασιμότητα των εγγραμμάτων παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστο, αλλά συμπληρωματικές έρευνες ρίχνουν φως στις πιθανές διαδικασίες που βρίσκονται πίσω από τη φυσιολογική λήθη. Σε μια άλλη μελέτη, έγινε επαγωγή της λήθης μέσω οπισθοδραστικής παρεμβολής σε ένα παράδειγμα μνήμης αντικειμένου-περιβάλλοντος. Η ενεργοποίηση ενός αρχικού εγγράμματος που σχηματίστηκε κατά την πρώτη εμπειρία μάθησης συγκρίθηκε με την ενεργοποίηση ενός δεύτερου εγγράμματος που κωδικοποιήθηκε όταν τα ποντίκια εκτέθηκαν σε ένα παρεμβαλλόμενο ερέθισμα. Μετά την παρεμβολή, τα ποντίκια ξέχασαν αυτό που είχαν μάθει σε συμπεριφορικό επίπεδο και το φαινομενικά χαμένο έγγραμμα μείωσε το επίπεδο ενεργοποίησής του, ενώ σχηματίστηκε ένα άλλο έγγραμμα για το παρεμβαλλόμενο ερέθισμα, το οποίο επανενεργοποιήθηκε κατά τη φάση δοκιμής. Ωστόσο, το αρχικό έγγραμμα μνήμης μπορούσε να ανακτηθεί τεχνητά μέσω οπτογενετικής διέγερσης ή να ανακληθεί με σύντομη επανέκθεση στο αρχικό ερέθισμα. Η χαμηλής έντασης υπενθύμιση επανέφερε την φυσική πρόσβαση στο αρχικό έγγραμμα αντί να σχηματίζει ένα νέο. Επιπλέον, η αναστολή του αρχικού συνόλου εγγραμμάτων κατά την παρεμβολή απέτρεψε τη λήθη. Αυτό υποδηλώνει ότι η λήθη είναι μια ενεργή διαδικασία, η οποία μεσολαβείται από διαρκή εγγράμματα για τα οποία ο εγκέφαλος αποφασίζει την προτεραιότητα έκφρασης. Το «νικητήριο» έγγραμμα για ένα συγκεκριμένο αντιληπτικό ερέθισμα αποφασίζεται από τον ίδιο τον εγκέφαλο με βάση τις συσσωρευμένες εμπειρίες του.



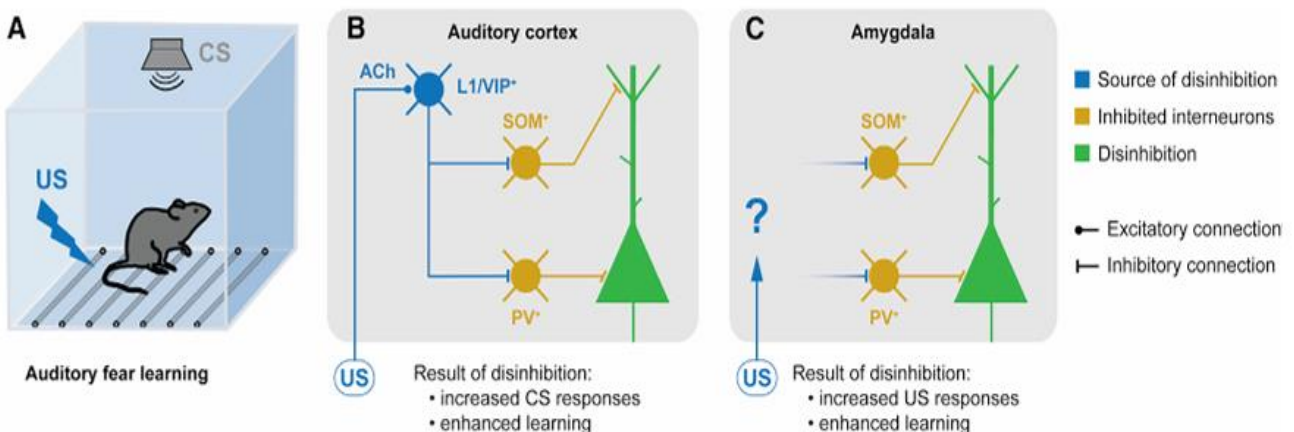
Εικόνα 6: Η εξαφάνιση του φόβου καταργεί τόσο τις υπάρχουσες όσο και τις νέες συνάψεις εγγράμματος-εγγράμματος (A) Αντιπροσωπευτική εικόνα δενδριτών εγγράμματος και μη εγγράμματος μετά την εκπαίδευση εξαφάνισης φόβου. Τα βέλη δείχνουν σήματα διπλής eGRASP που εξαφανίστηκαν μετά την εξαφάνιση φόβου. [βιβλιογραφία 5] Δεν είναι κατανοητή η λεζάντα

Επιπλέον, νέες έρευνες για τα εγγράμματα σε ποντίκια, έχουν παράσχει περαιτέρω υποστήριξη για αυτές τις ιδέες. Για να μελετηθεί η βάση της εξαφάνισης της μαθησιακής γνώσης, χρησιμοποιήθηκε επισήμανση εξαρτώμενη από τη δραστηριότητα για να επισημανθούν οι νευρώνες που ήταν ενεργοί είτε κατά τη διάρκεια σχηματισμού μνήμης φόβου για ένα πλαίσιο, είτε κατά τη διάρκεια εξαφάνισης αυτής της μνήμης στον εγκέφαλο, στην οδοντωτή έλικα του ιππόκαμπου. Η εκπαίδευση εξαφάνισης κατέστειλε την επανενεργοποίηση των νευρώνων που ήταν ενεργοί κατά την απόκτηση φόβου (το υποτιθέμενο έγγραμμά φόβου) και ενεργοποίησε ένα διακριτό σύνολο νευρώνων (ένα υποτιθέμενο έγγραμμά εξαφάνισης). Ωστόσο, όταν ο φόβος επανεμφανίστηκε αυθόρμητα αρκετές εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της εξαφάνισης, το έγγραμμά φόβου επανενεργοποιήθηκε και το έγγραμμά εξαφάνισης καταστάληκε. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι ο ιππόκαμπος δημιουργεί σχετικά διακριτά εγγράμματα για μνήμες φόβου και εξαφάνισης σε σχέση με το πλαίσιο. Όταν τα ποντίκια υποβάλλονται σε εξαφάνιση της μαθησιακής γνώσης, η μνήμη εξαφάνισης καταστέλλει το έγγραμμά φόβου, οδηγώντας σε μείωση της αντίδρασης φόβου. Αντίθετα, όταν το έγγραμμά φόβου είναι πιο ενεργό, μπορεί να επισκιάσει το έγγραμμά εξαφάνισης, οδηγώντας σε υποτροπή του φόβου.



Εικόνα 7: Σχηματική απεικόνιση της δυναμικής των εγγραμμάτων κατά τη μάθηση φόβου, την εξαφάνιση και την υποτροπή. Οι ενεργοποιημένοι νευρώνες ή σύνολα νευρώνων (μπλε) κατά τον σχηματισμό της μνήμης φόβου ορίζονται ως έγγραμμα, το οποίο παρουσιάζει ενισχυμένες συνδέσεις (παχύγραμμη γραμμή) μεταξύ τους. Όταν ο φόβος μειώνεται μέσω της εξαφάνισης, προκαλείται εξασθένηση του αρχικού ίχνους μνήμης φόβου (μηχανισμός εξαφάνισης της μάθησης), που υποδηλώνεται από ένα ασταθές έγγραμμα (ανοιχτό μπλε) και τις συνδέσεις του (διακεκομμένη γραμμή). Επιπλέον, ένας διακριτός πληθυσμός νευρώνων που ενεργοποιείται κατά την εξαφάνιση επισημαίνεται ως έγγραμμα εξαφάνισης (κίτρινο), το οποίο συνδέεται με το κύκλωμα του εγγράμματος φόβου αναστέλλοντας το αρχικό έγγραμμα φόβου και τις συναπτικές του συνδέσεις. Όταν συμβαίνει υποτροπή λόγω εξωτερικών παραγόντων, αρκεί η επανενεργοποίηση του εγγράμματος φόβου, συνοδευόμενη από μειωμένη δραστηριότητα του εγγράμματος εξαφάνισης (ανοιχτό κίτρινο). [βιβλιογραφία 6]

Ομοίως, έχει παρατηρηθεί ανταγωνισμός μεταξύ των συνόλων των εγγραμμάτων μνήμης που σχετίζονται με φόβο και εξαφάνιση στο πλάγιο-βασικό τμήμα της αμυγδαλής του εγκεφάλου (BLA). Μέσω ανάλυσης απεικόνισης ασβεστίου σε ποντίκια, δείχθηκε ότι το έγγραμμα φόβου δεν είναι ενεργό μόνο κατά τη μάθηση του φόβου και ότι η ενεργοποίησή του καταστέλλεται κατά τη διάρκεια των συνεδριών εξαφάνισης, αλλά ότι ενεργοποιείται επίσης όταν η μνήμη φόβου επανεμφανίζεται.

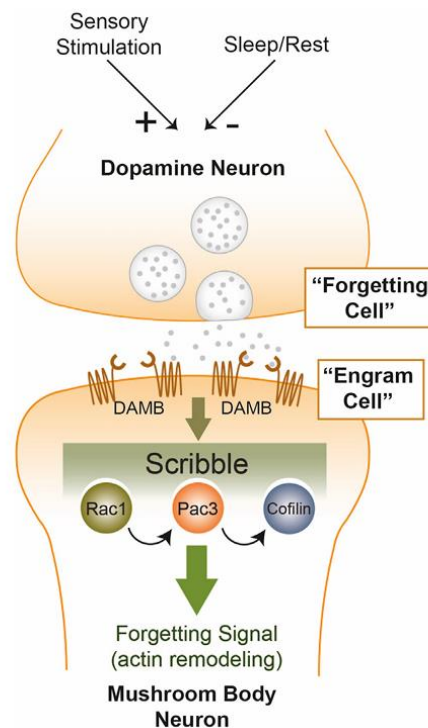


Εικόνα 8: Απελευθέρωση Αναστολής που Προκαλείται από Ανεκπαιδευμένα (ανεξάρτητα) Ερεθίσματα

A) Τα ανεξάρτητα ερεθίσματα που οδηγούν στην εκμάθηση φόβου, προκαλούν απελευθέρωση αναστολής στους προσαγωγικούς νευρώνες, αυξάνουν τη δραστηριότητα που προκαλείται από το ερέθισμα και ενισχύουν την συνδυαστική μάθηση τόσο στον ακουστικό φλοιό όσο και στην αμυγδαλή. **B)** Το ανεξάρτητο ερέθισμα ενεργοποιεί χολινεργικούς νευρώνες στον βασικό πρόσθιο εγκέφαλο, προκαλώντας απελευθέρωση ακετυλοχολίνης (ACh). Στον ακουστικό φλοιό, η ACh ενεργοποιεί ταχύως ανασταλτικούς μεσονευρώνες στη στρώση I (L1) και πιθανόν επίσης VIP-εκφράζοντες μεσονευρώνες σε βαθύτερες φλοιώδεις στρώσεις. Η στρώση I και οι VIP-μεσονευρώνες με τη σειρά τους παρέχουν φασική αναστολή (phasic inhibition) στους κύριους στόχους τους, δηλαδή στους PV- και SOM-εκφράζοντες μεσονευρώνες, προκαλώντας απελευθέρωση αναστολής σε ολόκληρη τη σωματοδενδριτική περιοχή των προσαγωγικών νευρώνων. Η ενεργοποίηση αυτού του μικροκυκλώματος από το ανεξάρτητο ερέθισμα αυξάνει τις απαντήσεις των προσαγωγικών νευρώνων σε ταυτόχρονα παρουσιαζόμενα ακουστικά ερεθίσματα και ενισχύει τη συνδυαστική μάθηση. **C)** Παρόμοιος

μηχανισμός μεσολαβεί στην εκμάθηση φόβου στο πλαγιο-βασικό τμήμα της αμυγδαλής. Τόσο οι PV- όσο και οι SOM-εκφράζοντες μεσονευρώνες, αναστέλλονται έντονα κατά τη διάρκεια του ανεξάρτητου ερεθίσματος. Όπως και στον ακουστικό φλοιό, αυτό οδηγεί σε φασική απελευθέρωση αναστολής σε ολόκληρη τη σωματοδενδριτική περιοχή των προσαγωγικών κυττάρων στην αμυγδαλή, προκαλεί αύξηση της δραστηριότητας που προκαλείται από το ανεξάρτητο ερέθισμα και ενισχύει τη συνδυαστική μάθηση. Η πηγή της απελευθέρωσης αναστολής στην αμυγδαλή δεν έχει ταυτοποιηθεί, αλλά, με αναλογία στον ακουστικό φλοιό, οι VIP-εκφράζοντες μεσονευρώνες αποτελούν πιθανό υποψήφιο. [βιβλιογραφία 10]

Επιπλέον, έχειδειχθεί ότι τα εγγράμματα εξαφάνισης σχηματίζονται στο πλαγιο-βασικό τμήμα της αμυγδαλής (BLA) προκειμένου να καταστείλουν την έκφραση των εγγραμμάτων φόβου που σχηματίστηκαν προηγουμένως στην ίδια εγκεφαλική δομή. Τα εγγράμματα εξαφάνισης στο τμήμα αυτό, επικαλύπτονται με σύνολα νευρώνων που έχουν εκ φύσεως θετική αξία και σχηματίζονται από ντοπαμινεργικές εισόδους από την κοιλιακή καλυπτική περιοχή (VTA), οι οποίες είναι ξεχωριστές από εκείνες που συμβάλλουν στον αρχικό σχηματισμό του εγγράμματος φόβου.



Drosophila

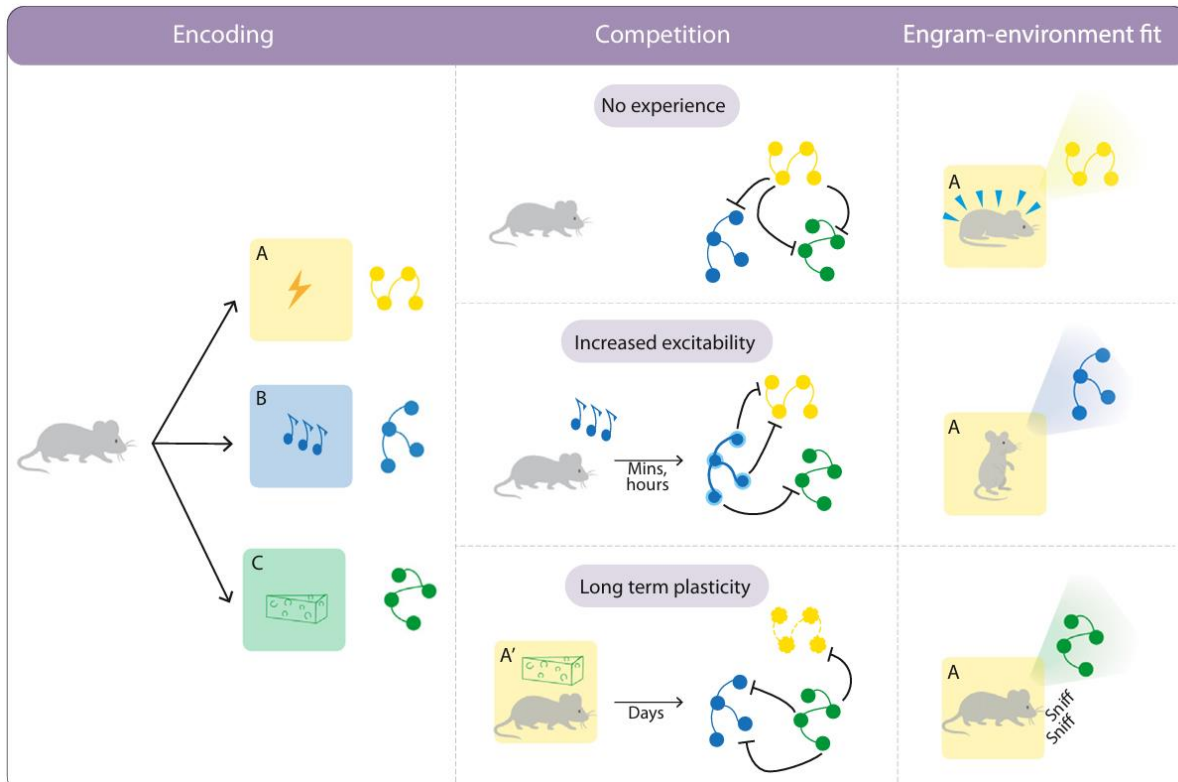
Εικόνα 9: Ο σηματοδοτικός άξονας Ντοπαμινεργικού Νευρώνα / Rac1 / Cofilin για την Ενεργή Λήθη. Ένα υποσύνολο ντοπαμινεργικών νευρώνων που νευρώνουν τους νευρώνες του **μανιταροειδούς σώματος** προάγουν τη λήθη. Παρόλο που αυτοί οι νευρώνες παρουσιάζουν χρόνια (συνεχή) δραστηριότητα, ρυθμίζονται από εξωτερικούς και εσωτερικούς παράγοντες, με την αυξημένη αισθητηριακή διέγερση να αυξάνει τη δραστηριότητά τους και τον ύπνο/την ανάπαυση να τη μειώνει. Το σήμα από τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες λαμβάνεται από τον υποδοχέα DAMB που εκφράζεται στους νευρώνες του

μανιταροειδούς σώματος. Αυτό το σήμα μεταδίδεται μέσω ενός σηματοδοτικού συμπλέγματος το οποίο οργανώνεται από την πρωτεΐνη Scribble και περιλαμβάνει τις Rac1, Pac3 και Cofilin. Η Cofilin ρυθμίζει την αναδιαμόρφωση του κυτταροσκελετού της ακτίνης ώστε να μεσολαβήσει την ενεργή λήθη. Όπως αποτυπώνεται σχηματικά στο Σχήμα 1, οι νευρώνες του μανιταροειδούς σώματος σε αυτή την περίπτωση αποτελούν «κύτταρα εγγράμματος». Οι νευρώνες που προάγουν τη λήθη (οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες) μέσα στα κύτταρα του εγγράμματος ονομάζονται επομένως «κύτταρα λήθης». [βιβλιογραφία 7]

Η οπτογενετική αναστολή των εγγραμμάτων εξαφάνισης της BLA σε ένα περιβάλλον εκπαίδευσης φόβου έχει ως αποτέλεσμα την επανέκφραση της εξαρτημένης αντίδρασης φόβου, δείχνοντας ότι τα ανταγωνιζόμενα εγγράμματα της BLA αποτελούν τη βάση της εξαφάνισης του φόβου. Είναι λογικό να υποθέσουμε ότι, η φυσιολογική λήθη μνημών συγκεκριμένων γεγονότων και σύνθετων επεισοδιακών αναμνήσεων μπορεί επίσης να μεσολαβείται εν μέρει από αμοιβαία ανταγωνιστικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ διαφορετικών συνόλων εγγραμμάτων.

Στη νευροεπιστήμη και την πειραματική ψυχολογία, η εξαφάνιση του φόβου θεωρείται μορφή μάθησης, αλλά μερικές φορές περιγραφικά αναφέρεται ως μορφή λήθης. Προτείνουμε ότι, παραδόξως, ορισμένες μορφές λήθης θα έπρεπε να θεωρούνται περισσότερο ως μορφές εξαφάνισης μαθησιακής γνώσης, επειδή η λήθη μπορεί να συμβεί όταν πολλαπλές μνήμες κωδικοποιούνται διαδοχικά και έπειτα, μια συγκεκριμένη μνήμη ανακαλείται επιλεκτικά με βάση τον κανόνα «ο νικητής τα παίρνει όλα».

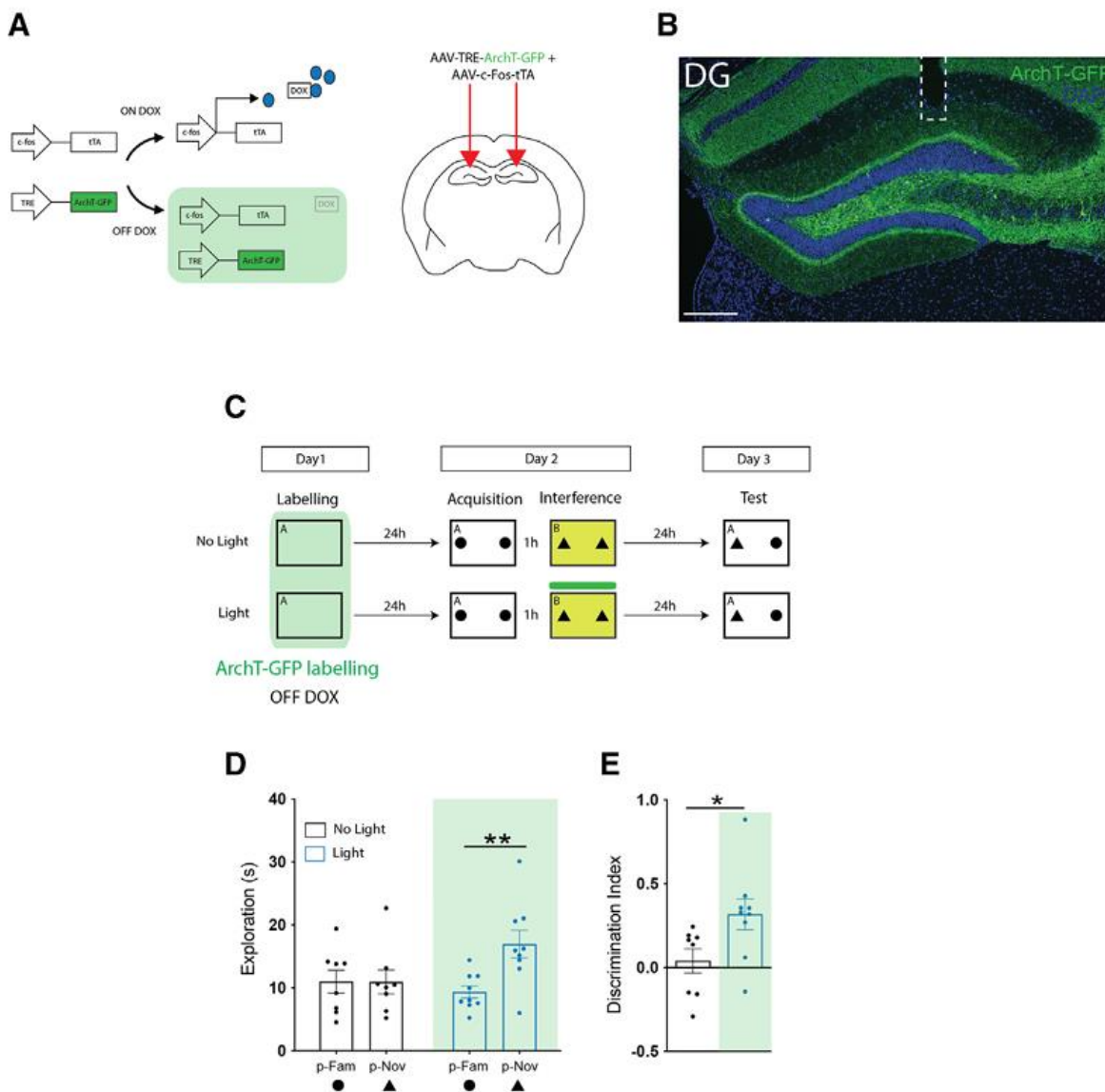
Από αυτή την οπτική, η λήθη δεν θα πρέπει να θεωρείται αποτυχία στην ανάκληση μιας συγκεκριμένης εμπειρίας, αλλά μάλλον ως η επιτυχημένη ανάκληση μιας εναλλακτικής. Σε ορισμένες από τις πρώιμες μελέτες για τα εγγράμματα, η λήθη περιγραφόταν ως η αποτυχημένη επανενεργοποίηση του αρχικά κωδικοποιημένου εγγράμματος, ενώ από αυτή τη νεότερη οπτική θα μπορούσε να θεωρηθεί ως η σωστή επανενεργοποίηση όλων των άλλων συνόλων εγγραμμάτων που έχουν κωδικοποιηθεί ως απόκριση στις αλλαγές του περιβάλλοντος.



Εικόνα 10: Μηχανισμοί ανταγωνισμού εγγραμμάτων. Σχηματική απεικόνιση πιθανών σεναρίων κατά τον ανταγωνισμό εγγραμμάτων. Αριστερή στήλη («Κωδικοποίηση»): τρεις διαφορετικές εμπειρίες σε τρία διαφορετικά πλαίσια (A, B και C) οδηγούν στο σχηματισμό τριών ξεχωριστών εγγραμμάτων μνήμης αποτελούμενων από διακριτά νευρωνικά σύνολα (κίτρινο, μπλε και πράσινο, αντίστοιχα). Κατά τη μετέπειτα έκθεση στο πλαίσιο A, εκφράζεται μόνο ένα έγγραμμα, ανάλογα με τη συμβατότητα με το πλαίσιο και την ιστορία των τριών σχετικών εγγραμμάτων. Κεντρική στήλη: στο πάνω πάνελ, δεν ακολουθεί καμία εμπειρία μετά τη φάση κωδικοποίησης, προωθώντας την καταστολή των ανταγωνιζόμενων εγγραμμάτων μέσω πλαγίας αναστολής. Στο μεσαίο πάνελ, η έκθεση σε μια ένδειξη που σχετίζεται με το πλαίσιο B αυξάνει προσωρινά την ενδογενή κυτταρική διεγερσιμότητα του συνόλου B, προκαλώντας πλεονέκτημα στον ανταγωνισμό υπέρ αυτού. Στο κάτω πάνελ, η αρχική μνήμη A ενημερώνεται μέσω μακροπρόθεσμης πλαστικότητας που προκαλείται από μια νέα σχετική εμπειρία (A', που μοιράζεται χαρακτηριστικά με το πλαίσιο C), οδηγώντας στη δημιουργία ενός νέου σχετικού εγγράμματος και στην αναστολή του αρχικού εγγράμματος A. Δεξί πάνελ: έκφραση εγγράμματος ως αποτέλεσμα του ανταγωνισμού εγγραμμάτων στα τρία σεσάρια. [Εικόνα από το άρθρο]

Παρόλο που οι ερευνητές συνεχίζουν να συζητούν για τον ορισμό του εγγράμματος, δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η μεθοδολογία των εγγραμμάτων έχει βοηθήσει να αποκαλυφθεί το πώς οι μνήμες αναπαριστώνται από νευρωνικά σύνολα και το πώς αυτά τα σύνολα αλληλεπιδρούν για να προκαλέσουν ή να καταστείλουν την έκφραση της μνήμης. Στο μέλλον, η μελέτη ανταγωνιστικών εγγραμμάτων θα ωφεληθεί από τη χρήση τεχνικών που επιτρέπουν την οπτικοποίηση και τη μακροχρόνια παρακολούθηση πολλαπλών συνόλων ταυτόχρονα. Για παράδειγμα, η επισήμανση δύο διακριτών εγγραμμάτων μπορεί να επιτευχθεί με τον συνδυασμό δύο εξαρτώμενων από τη

δραστηριότητα στρατηγικών (π.χ. χρησιμοποιώντας ένα σύστημα TRAP2 επαγόμενο από ταμοξιφένη για την επισήμανση του πρώτου εγγράμματος και ένα σύστημα TetTag ελεγχόμενο από δοξυκυκλίνη για την επισήμανση του ανταγωνιστικού). Η ζωντανή απεικόνιση διπλού καναλιού, για παράδειγμα, θα μπορούσε επίσης να ρίξει φως στο πώς διαφορετικοί νευρωνικοί πληθυσμοί συντονίζονται και λειτουργούν μαζί. Αυτές οι προσεγγίσεις θα επέτρεπαν την ανεξάρτητη χειραγώγηση και παρακολούθηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ διαφορετικών συνόλων εγγραμμάτων κατά την έκφραση της μνήμης και τη λήθη.



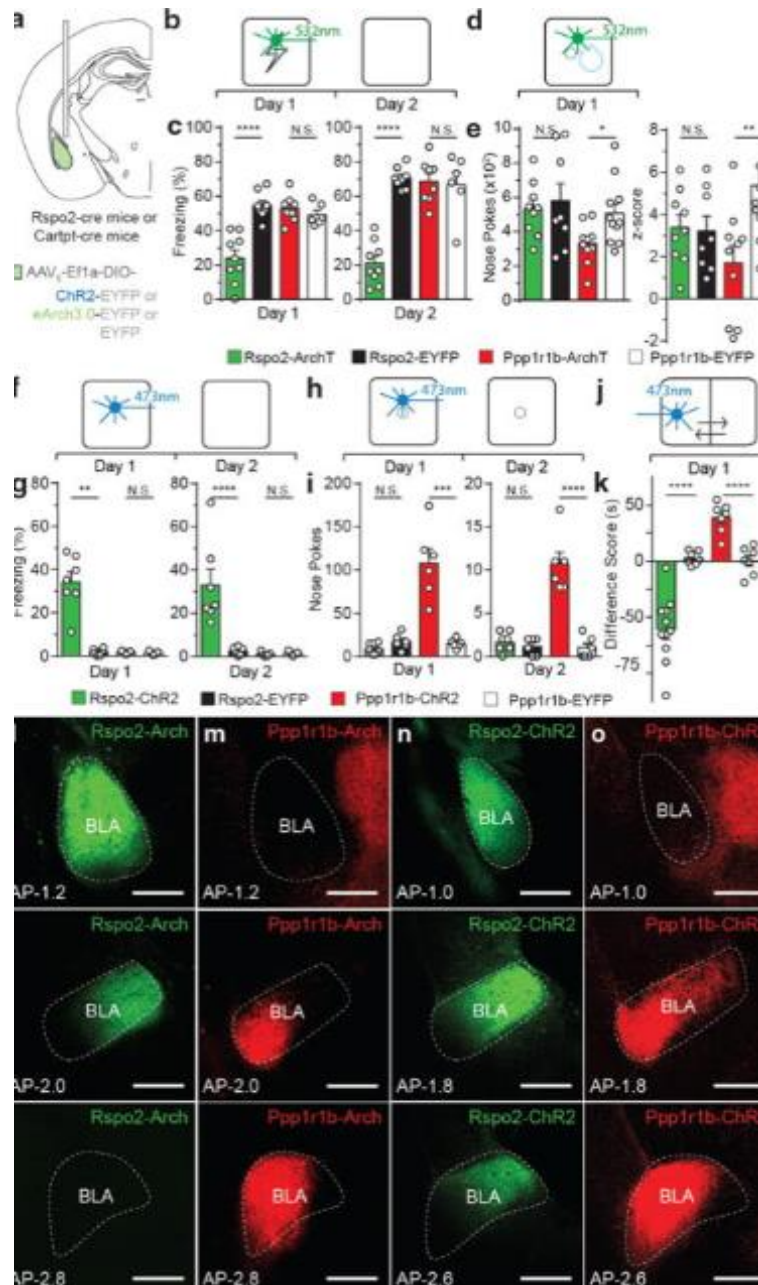
Εικόνα 11: Η οπτογενετική αναστολή ενός συγκεκριμένου εγγράμματος κατά την παρέμβαση εμποδίζει τη λήθη (A) Στρατηγική επισήμανσης εγγράμματος εξαρτώμενη από δοξυκυκλίνη (αριστερά). Σχηματικό διάγραμμα που δείχνει τη στεφανιαία τομή ενός πλακιδίου εγκεφάλου. Τα δύο βέλη δείχνουν το σημείο της

ιογενούς έγχυσης στο DG (οδοντωτή έλικα ιπποκάμπου). (B) Αντιπροσωπευτική εικόνα στεφανιαίας τομής του DG με επισήμανση ArchT-GFP (πράσινο) και DAPI (μπλε). Το λευκό διακεκομμένο τετράγωνο υποδεικνύει τη θέση της εμφύτευσης. Κλίμακα: 250 μm . (C) Συμπεριφορικό πρωτόκολλο. Την ημέρα 1, τα ποντίκια τοποθετούνται στο περιβάλλον A για επισήμανση του εγγραμματος. 24 ώρες αργότερα, υποβάλλονται σε εκμάθηση και δέχονται οπτογενετική αναστολή του συγκεκριμένου εγγραμματος μνήμης κατά την παρέμβαση. Την ημέρα 3, πραγματοποιείται το τεστ στο περιβάλλον A. Η κίτρινη γραμμή υποδεικνύει τη συνεδρία οπτογενετικής αναστολής. D) Ανάκληση μνήμης την ημέρα 3. Χρόνος που δαπανήθηκε εξερευνώντας τα αντικείμενα *p-Fam* και *p-Nov* από τα ποντίκια της ομάδας ελέγχου χωρίς φως ($N = 8$) και την ομάδα με φως ($N = 9$). (E) Δείκτης μνήμης για τις δύο πειραματικές ομάδες. Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσο $\pm$ SEM. [βιβλιογραφία 8]

Η βιολογία των ανταγωνιζόμενων εγγραμμάτων

Πώς επιλέγονται τα σύνολα νευρώνων ώστε να γίνουν ανταγωνιστικά σύνολα; Γιατί κάποια εγγράμματα καταστέλλονται ενώ άλλα ανακαλούνται; Ποιοι βιολογικοί μηχανισμοί μεσολαβούν στη μετάβαση από την έκφραση ενός εγγραμματος στην έκφραση ενός άλλου; Αυτά τα ερωτήματα παραμένουν σε μεγάλο βαθμό άλυτα, αλλά η βιβλιογραφία σχετικά με την απόσβεση της μνήμης και τον αντικαταστασιακό επαναπροσδιορισμό παρέχει εύγλωττες ενδείξεις.

Οι καθοριστικοί παράγοντες που επηρεάζουν τον ανταγωνισμό μεταξύ συνόλων εγγραμμάτων μπορεί να είναι εγγενώς ενσωματωμένοι στους ίδιους τους νευρώνες. Για παράδειγμα, στην αμυγδαλή διακριτοί πληθυσμοί νευρώνων που κωδικοποιούν θετική ή αρνητική συναισθηματική αξία είναι γενετικά διαφορετικοί πριν από την εκπαίδευση για την κωδικοποίηση συγκεκριμένων εμπειριών σε ποντίκια. Συγκεκριμένα, τα εγγράμματα φόβου κατανέμονται κατά προτίμηση σε νευρώνες αρνητικής αξίας *Rspo2*⁺, ενώ τα εγγράμματα εξάλειψης του φόβου που κωδικοποιούνται στη συνέχεια κατανέμονται σε νευρώνες θετικής αξίας *Prrplrlb*⁺. Πειράματα οπτογενετικής χειραγώγησης έχουν δείξει ότι, αυτά τα νευρωνικά σύνολα είναι αμοιβαία ανταγωνιστικά μεταξύ τους, καθώς η ενεργοποίηση του ενός συνόλου εγγραμμάτων αναστέλλει το εναλλακτικό σύνολο και την αντίστοιχη συμπεριφορική του έκφραση. Η συνύπαρξη στην ίδια περιοχή του εγκεφάλου (στην BLA) προδιαγεγραμμένων και αμοιβαία αποκλειόμενων πληθυσμών νευρώνων που κωδικοποιούν εμπειρίες με αντίθετη συναισθηματική αξία, επιβεβαιώνεται από πρόσφατη μελέτη, όπου μεγάλος αριθμός νευρώνων καταγράφηκε και χειραγωγήθηκε μέσω ολογραφικής διέγερσης. Τα ανασταλτικά σύνολα που σχετίζονται με ελκυστικά και αποτρεπτικά ερεθίσματα εμφάνισαν αντίθετα πρότυπα ενεργοποίησης, τα οποία παρέμειναν σταθερά για πολλές ημέρες. Δεδομένου ότι η έρευνα έχει δείξει πως πληθυσμοί νευρώνων που κωδικοποιούν αντίθετη συναισθηματική αξία υπάρχουν και είναι διαχωρισμένοι και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου, όπως για παράδειγμα στον μέσο προμετωπιαίο φλοιό (mPFC), είναι πιθανό ανταγωνιστικά εγγράμματα για την ίδια μνήμη να αποθηκεύονται σε πολλαπλές εγκεφαλικές περιοχές.

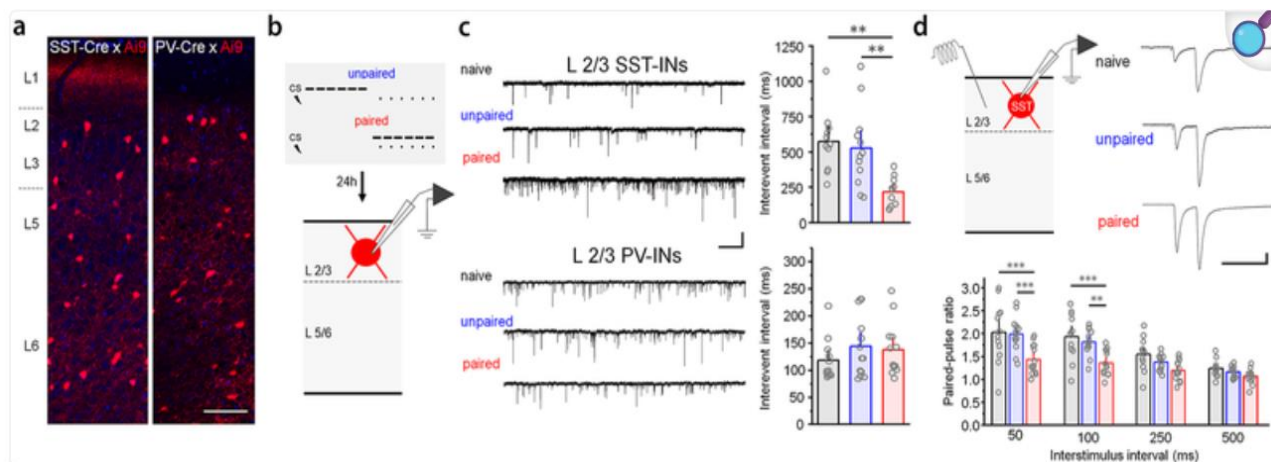


Εικόνα 12: Οι *Rspo2*⁺ και *Ppp1r1b*⁺ νευρώνες της BLA συμμετέχουν σε συμπεριφορές ειδικές ως προς τη συναισθηματική αξία. Α) Οπτογενετική στόχευση των *Rspo2*⁺ και *Ppp1r1b*⁺ νευρώνων της BLA. Σχεδιάγραμμα και αποτελέσματα για τα ποντίκια *Rspo2*-Arch και *Ppp1r1b*-Arch (Arch: οπτογενετικός αναστολέας νευρώνων) σε συνθήκες φόβου (B, C) και ανταμοιβής (D, E). C. Τα ποντίκια *Rspo2*-Arch εμφάνισαν μειωμένο “freezing” την Ημέρα 1 και 2 σε σύγκριση με μάρτυρες eYFP (δηλαδή μειωμένο φόβο). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά μεταξύ *Ppp1r1b*-Arch και *Ppp1r1b*-eYFP. E) Τα ποντίκια *Ppp1r1b*-Arch εμφάνισαν μειωμένο συνολικό αριθμό “nose pokes” (για να πάρουν την ανταμοιβή) και μειωμένη συσχέτιση ερεθίσματος-ανταμοιβής (z-score) σε σύγκριση με μάρτυρες eYFP. Δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ *Rspo2*-Arch και *Rspo2*-eYFP. Σχεδιάγραμμα και αποτελέσματα για τα ποντίκια *Rspo2*-ChR2 και *Ppp1r1b*-ChR2 (ChR2:

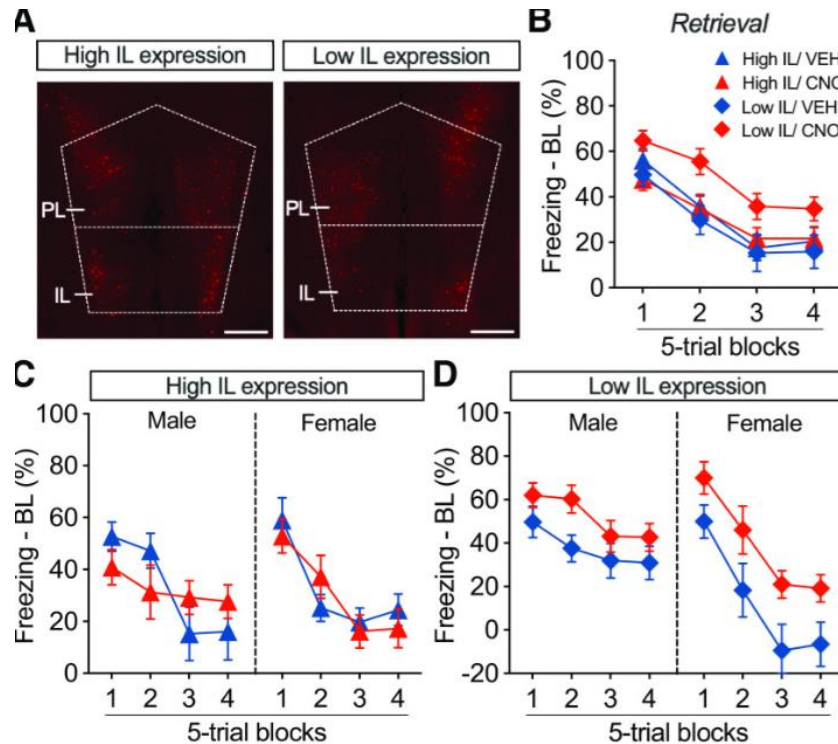
οπτογενετικός ενεργοποιητής νευρώνων) σε οπτογενετικό τεστ *freezing* (F, G), τεστ οπτογενετικής αυτοδιέγερσης (H, I) και τεστ οπτογενετικής προτίμησης θέσης (J, K). G) Τα ποντίκια *Rspo2-ChR2* ($n = 7$) εμφάνισαν υψηλότερα επίπεδα *freezing* την Ημέρα 1 και 2 συγκριτικά με *eYFP* μάρτυρες ($n = 6$). Δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ *Ppp1r1b-ChR2* ($n = 5$) και *Ppp1r1b-eYFP* ($n = 5$). I) Τα ποντίκια *Ppp1r1b-ChR2* ($n = 6$) παρουσίασαν περισσότερα *nose pokes* την Ημέρα 1 και 2 σε σύγκριση με μάρτυρες *eYFP* ($n = 6$). Δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ *Rspo2-ChR2* ($n = 8$) και *Rspo2-eYFP* ($n = 6$). K. Τα ποντίκια *Rspo2-ChR2* ($n = 11$) έδειξαν μεγαλύτερη προτίμηση στη φωτεινή διέγερση σε σύγκριση με *eYFP* μάρτυρες ($n = 8$), ενώ τα *Ppp1r1b-ChR2* ($n = 7$) επίσης έδειξαν μεγαλύτερη προτίμηση σε σχέση με τους αντίστοιχους *eYFP* μάρτυρες ($n = 7$). Σημαντικότητα από μη συζευγμένο *t-test* μεταξύ των πειραματικών ομάδων και των αντίστοιχων *eYFP* μαρτύρων: $*P < 0.05$, $*P < 0.01$, $*P < 0.001$, $*P < 0.00001$, μη σημαντικό (N.S). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσος όρος $\pm$ s.e.m. L-O) Έκφραση του *eArch-EYFP* στα ποντίκια *Rspo2-Arch* (L) και *Ppp1r1b-Arch* (M). Έκφραση του *ChR2-EYFP* στα ποντίκια *Rspo2-ChR2* (N) και *Ppp1r1b-ChR2* (O). Ισχυρές ίνες *Ppp1r1b+* εντοπίζονται στην κεντρική αμυγδαλή (M, O). Κλίμακα: 300 μ m (L–O). Το χρωματικό σχήμα αντιστοιχεί στο διαγονιδιακά τροποποιημένο ζώο που έχει μολυνθεί με τον αντίστοιχο ιό: *Rspo2-Cre* (πράσινο) και *Cartpt-Cre* (κόκκινο). Συμπέρασμα πειράματος: 1) σε πειράματα φόβου όταν αναστέλλουν τους *Rspo2+* νευρώνες τα ποντίκια παγώνουν λιγότερο, άρα μειωμένος φόβος, ενώ όταν τους ενεργοποιούν τα ποντίκια παγώνουν περισσότερο. Άρα οι *Rspo2+* είναι απαραίτητοι για τον φόβο. 2) όταν αναστέλλουν τους *Ppp1r1b+* τα ποντίκια κάνουν λιγότερα “*nose pokes*”, ενώ όταν τους ενεργοποιούν κάνουν περισσότερα. Άρα οι *Ppp1r1b+* είναι απαραίτητοι για συμπεριφορές ανταμοιβής. [βιβλιογραφία 11]

Ο μηχανισμός με τον οποίο ένα ανταγωνιστικό σύνολο νευρώνων επιλέγεται για έκφραση σε σχέση με τα άλλα παραμένει ερώτημα. Μία πιθανότητα είναι ότι η επιλογή των ανταγωνιστικών εγγραμμάτων στην ίδια περιοχή του εγκεφάλου ρυθμίζεται, τουλάχιστον εν μέρει, από τοπικούς ανασταλτικούς ενδιάμεσους νευρώνες, όπως δείχνουν αρκετές μελέτες σε ποντίκια. Για παράδειγμα, στον μέσο προμετωπιαίο φλοιό (mPFC), οι ενδιάμεσοι νευρώνες που εκφράζουν σωματοστατίνη (SST+) και παραβαλουμίνη (PV+) έχουν δείξει ότι αποτελούν μέρος του εγγράμματος και συμβάλλουν στη μετάβαση μεταξύ έκφρασης φόβου και εξάλειψης του φόβου. Μια άλλη μελέτη έδειξε ότι οι SST+ νευρώνες στον κοιλιακό μέρος του ιππόκαμπου καταστέλλουν το έγγραμμα φόβου κατά την εξάλειψη. Ανασταλτικοί νευρώνες PKCdelta που υπάρχουν στα μικροκυκλώματα του κεντρικού πυρήνα της αμυγδαλής, έχει βρεθεί ότι είναι υπεύθυνοι για τη μετάβαση από τη μνήμη φόβου στη μνήμη εξαφάνισης αυτού. Παρομοίως, η οδοντωτή έλικα διαθέτει ισχυρά μικροκυκλώματα πλάγιας αναστολής, τα οποία επιτρέπουν την ταχεία αναστολή ενός πληθυσμού νευρικών κυττάρων από έναν άλλον, κάτι που είναι απαραίτητο για τον διαχωρισμό τους. Μια άλλη πιθανότητα είναι ότι ένα ανταγωνιστικό έγγραμμα επανενεργοποιείται προτεραιακά σε σχέση με ένα άλλο λόγω διαφορών στην κυτταρική διεγερσιμότητα. Έχειδειχθεί ότι όσο υψηλότερη είναι η διεγερσιμότητα ενός εγγράμματος, τόσο μεγαλύτερες είναι οι πιθανότητες να επανενεργοποιηθεί και να ανακληθεί. Ωστόσο, έχει αποδειχθεί ότι η πλαστικότητα της διεγερσιμότητας των εγγραμμάτων διαρκεί μόνο για μερικές ώρες και επομένως μπορεί να εξηγήσει τις αλλαγές στην προτεραιοποίηση των εγγραμμάτων μόνο

βραχυπρόθεσμα. Παρ' όλα αυτά, διακυμάνσεις στη διεγερσιμότητα των κυττάρων των εγγραμμάτων ή πιο τοπική συναπτική πλαστικότητα, θα μπορούσαν να εξηγήσουν μακροπρόθεσμες αλλαγές στην έκφραση των εγγραμμάτων.



Εικόνα 13: Ενδυνάμωση της συναπτικής μετάδοσης στους SST ενδιάμεσους νευρώνες (SST-INs) του προμετωπιαίου φλοιού μετά από εκμάθηση φόβου. Α) Οι SST-INs και PV-INs στον προλιμβικό φλοιό (PL) ταυτοποιήθηκαν μέσω της έκφρασης *tdTomato* σε ποντίκια *SST-IRES-Cre/Ai9* ή *PV-IRES-Cre/Ai9*. Κλίμακα = 200 μ m. Β) Τα ζώα είτε παρέμειναν απλώς στο κλουβί (naive), είτε εκπαιδεύτηκαν με συνεζευγμένες (paired) ή μη συνεζευγμένες (unpaired) παρουσιάσεις του CS (2 kHz, 80 dB, 20 s) και του US (1 mA, 2 s). Μετά από 24 ώρες πραγματοποιήθηκαν καταγραφές ολόκληρων των κυττάρων σε οξείες τομές εγκεφάλου. Γ) Οι καταγραφές sEPSCs (μικρές διεγερτικές ρεύσεις) έγιναν από SST-INs του στρώματος 2/3 (πάνω) και PV-INs (κάτω). Παρουσιάζονται παραδείγματα ακατέργαστων σημάτων και οι μέσοι χρόνοι μεταξύ γεγονότων για τις πειραματικές και τις ομάδες ελέγχου. 1) SST-INs: $F_{2,31} = 9.03$, $p = 8.11 \times 10^{-4}$, 1-way ANOVA naive: 11 κύτταρα (7 τομές από 3 ποντίκια), unpaired: 12 κύτταρα (9 τομές από 3 ποντίκια), paired: 11 κύτταρα (12 τομές από 4 ποντίκια). 2) PV-INs: $F_{2,45} = 0.52$, $p = 0.60$, 1-way ANOVA naive: 13 κύτταρα, unpaired: 13 κύτταρα, paired: 13 κύτταρα. Κλίμακα = 20 pA $\times$ 1 s. Δ) Καταγραφές EPSCs σε SST-INs του στρώματος 2/3 κατά τη διάρκεια διπλής διέγερσης. Λόγος διπλών (ζευγών) παλμών: $F_{6,66} = 3.46$, $p = 0.0049$, αλληλεπίδραση μεταξύ λόγου και εκπαίδευσης, 2-way repeated measures ANOVA. naive: $n = 13$ κύτταρα, unpaired: $n = 13$ κύτταρα, paired: $n = 13$ κύτταρα. Κλίμακα = 100 pA $\times$ 100 ms. $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ (Tukey post-hoc). Τα διαγράμματα παρουσιάζουν μέση τιμή $\pm$ S.E. Συμπεράσματα: Οι SST-INs δέχονται περισσότερη και ισχυρότερη διέγερση μετά από την εκμάθηση φόβου, ενώ οι PV-INs δεν δείχνουν καμία αλλαγή. Άρα, οι SST-INs συμμετέχουν ενεργά στη δημιουργία του εγγραμματος φόβου στον mPFC, ενώ οι PV δεν συμμετέχουν. [βιβλιογραφία 12]



Εικόνα 14: Η επίδραση της χημογενετικής αναστολής των PV νευρώνων του mPFC στην εξάλειψη του φόβου εξαρτάται από το φύλο και τη θέση της έκφρασης του hM4Di. A) Αντιπροσωπευτικές εγκάρσιες τομές του mPFC που δείχνουν παραδείγματα ζώων με υψηλή ή χαμηλή έκφραση του hM4Di-mCherry (αναστολέας PV) στον IL (περιοχή του mPFC). Μέτρο κλίμακας: 500 μm. B) Ποσοστό freezing (κανονικοποιημένο: μέση $\pm$ SEM) κατά τη διάρκεια των πρώιμων μπλοκ ανάκλησης, διαχωρισμένο ανά υψηλή ή χαμηλή έκφραση στον IL. C) Ποσοστό freezing κατά την πρώιμη ανάκληση σε αρσενικούς και θηλυκούς με υψηλή IL έκφραση. Οι αρσενικοί που έλαβαν CNO (ειδικός ανταγωνιστής του hM4Di), αλλά όχι οι θηλυκοί, με υψηλή IL hM4Di έκφραση έδειξαν μια αρχική μικρή μείωση του freezing σε σχέση με τα vehicle controls. D) Ποσοστό freezing κατά την πρώιμη ανάκληση σε αρσενικούς και θηλυκούς με χαμηλή IL έκφραση. Οι αρσενικοί και θηλυκοί που έλαβαν CNO με χαμηλή IL έκφραση έδειξαν υψηλότερα επίπεδα freezing σε σχέση με τα vehicle controls. Συμπέρασμα: Οι PV νευρώνες στον IL τμήμα του mPFC είναι σημαντικοί για την εξάλειψη φόβου, και η λειτουργία τους εξαρτάται από το φύλο και την τοποθεσία και ένταση της έκφρασής τους. [βιβλιογραφία 13]

Αξίζει να σημειωθεί ότι, ο συναπτικός ανταγωνισμός που προκαλείται από νευρώνες που γεννιούνται στην ενήλικη ζωή στην οδοντωτή έλικα μπορεί να αντιπροσωπεύει έναν επιπλέον μηχανισμό που συμβάλλει στον ανταγωνισμό εγγραμμάτων. Μελέτες έχουν δείξει ότι η ενσωμάτωση νέων νευρώνων μπορεί να αποσταθεροποιήσει ή να υπερισχύσει τις υπάρχουσες συναπτικές συνδέσεις στην οδοντωτή έλικα και στον CA3, ενδεχομένως αποδυναμώνοντας παλαιότερα ίχνη μνήμης και προάγοντας τη λήθη. Αν και η νευρογένεση από μόνη της δεν εξηγεί τη λήθη κατά τη διάρκεια της ζωής, μπορεί να λειτουργεί σε συνδυασμό με τη δυναμική του ανταγωνισμού εγγραμμάτων για να αναδιαμορφώσει την προσβασιμότητα της μνήμης. Είναι πιθανό όλοι αυτοί οι μηχανισμοί να μην είναι αμοιβαία αποκλειόμενοι και να λειτουργούν σε

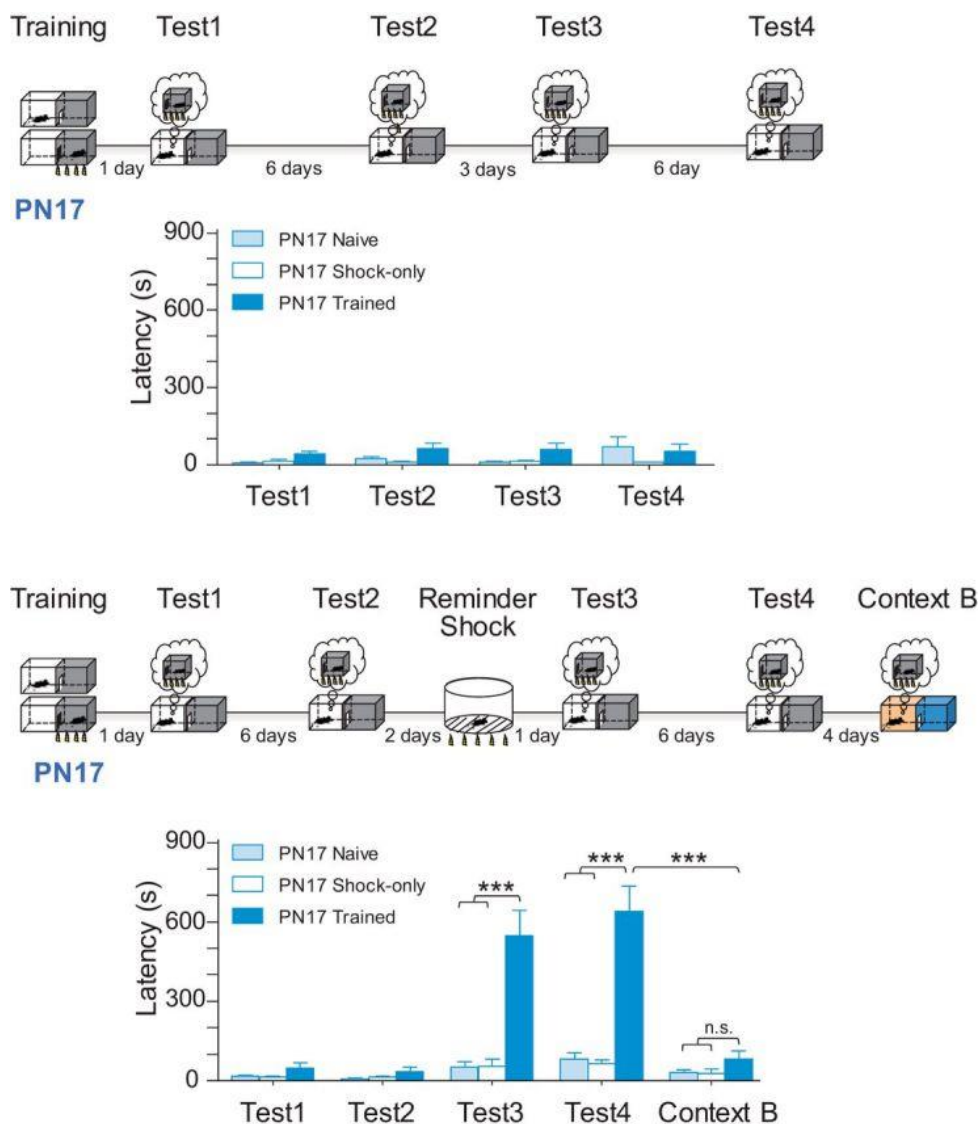
αρμονία, παίζοντας διαφορετικούς ρόλους σε διαφορετικές συνθήκες και καταστάσεις όπου εμφανίζεται λήθη.

Ανταγωνιστικά εγγράμματα ως μοντέλο για την εξήγηση της φυσιολογικής και παθολογικής λήθης

Βασιζόμενοι στις έννοιες που συζητήθηκαν στις προηγούμενες ενότητες, προτείναμε μια εξήγηση της λήθης που βασίζεται στον ανταγωνισμό πολλαπλών διακριτών νευρωνικών συνόλων, όπου τα κύτταρα εγγραμμάτων που κωδικοποιούν μια ξεχασμένη μνήμη ενεργοποιούνται ώστε να γίνουν προσβάσιμα σε μεγαλύτερο ή μικρότερο βαθμό, ανάλογα με τις περιβαλλοντικές συνθήκες.

Προτείνουμε ότι, η «φυσική εξασθένιση» της μνήμης αποτελεί συνέπεια του ανταγωνισμού μεταξύ εγγραμμάτων. Υποθέτουμε ότι, με την πάροδο του χρόνου, οι μνήμες συσσωρεύονται στον εγκέφαλο, αυξάνοντας τον ανταγωνισμό των εγγραμμάτων κατά την ανάκληση και μειώνοντας, κατά μέσο όρο, την πιθανότητα ανάκτησης οποιουδήποτε μεμονωμένου εγγράφματος. Η εξέταση και η ανάπτυξη αυτής της προοπτικής θα απαιτήσει πειραματικές προσεγγίσεις που είναι πιο οικολογικά έγκυρες, καθώς και διερεύνηση άλλων μορφών λήθης. Στις μελέτες παρεμβολής μνήμης, τα αρχικά ίχνη και οι παρεμβαλλόμενες μνήμες είναι συχνά παρόμοια και σχεδιασμένα ώστε να κωδικοποιούνται σε χρονική εγγύτητα, γεγονός που καθιστά δυνατό να αποδειχθεί ότι συγκεκριμένα ερεθίσματα ανταγωνίζονται μεταξύ τους. Υπό πιο φυσιολογικές συνθήκες, είναι δυσκολότερο να αποδειχθεί αυτός ο ανταγωνισμός μεταξύ συγκεκριμένων ερεθισμάτων λόγω της συνεχούς ροής γεγονότων και ερεθισμάτων στα οποία εκτίθενται οι οργανισμοί. Αν και ορισμένες μελέτες έχουν προσπαθήσει να αναπαραγάγουν τέτοιες σύνθετες συμπεριφορικές συνθήκες σε ελεγχόμενο πειραματικό περιβάλλον, η συνάφεια του ανταγωνισμού εγγραμμάτων ως πιθανός μηχανισμός παρεμβολής δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί.

Φυσικός άλλος τύπος λήθης που μπορεί να εξηγηθεί μέσα από τον φακό του ανταγωνισμού των εγγραμμάτων είναι η βρεφική αμνησία, η οποία αποτελεί μια έμφυτη και ιδιαίτερα διαδεδομένη μορφή λήθης και αναφέρεται στην απώλεια αναμνήσεων που σχηματίζονται στα πρώιμα στάδια της ανάπτυξης σε ανώριμα-γεννώμενα θηλαστικά. Μελέτες εγγραμμάτων έχουν δείξει ότι, στα ποντίκια η βρεφική αμνησία οφείλεται σε έλλειμμα ανάκλησης, και ότι τα εγγράμματα που σχηματίζονται στη βρεφική ηλικία μπορούν στην πραγματικότητα να επιβιώσουν μέσα από πολλαπλές μνήμες και σε μεγάλο χρονικό διάστημα. Ωστόσο, μένει να αποδειχθεί εάν αυτή η μορφή λήθης οφείλεται στον σχηματισμό νέων ανταγωνιστικών εγγραμμάτων ιχνών που δημιουργούνται κατά την ανάπτυξη.



Εικόνα 15: Οι λανθάνουσες βρεφικές μνήμες μπορούν να επανενεργοποιηθούν αργότερα στη ζωή μετά από υπενθυμίσεις. Το πειραματικό πρωτόκολλο εμφανίζεται πάνω από κάθε διάγραμμα. Η διατήρηση της μνήμης εκφράζεται ως μέσος λανθάνων χρόνος $\pm$ SEM. Πάνω: Τα ποντίκια που εκπαιδεύτηκαν στην ημέρα 17 μετά τη γέννησή τους (PN17), έλαβαν επαναλαμβανόμενες συμφραστικές υπενθυμίσεις (Test), δηλαδή επανεκτέθηκαν στο περιβάλλον μέσα στο οποίο είχε λάβει χώρα η αρχική εμπειρία. Το πρωτόκολλο αυτό δεν προκάλεσε σημαντική αποφυγή πέρα από αυτήν που είχε επιτευχθεί κατά την αρχική εκμάθηση. Συνεπώς, δεν επανενεργοποίησε τη λανθάνουσα βρεφική μνήμη. Κάτω: Τα ποντίκια που εκπαιδεύτηκαν στο PN17 έλαβαν ένα ηλεκτροσόκ σε διαφορετικό περιβάλλον (reminder shock) δύο μέρες μετά τη συμφραστική υπενθύμιση (Test 2). Το πρωτόκολλο αυτό προκάλεσε την επανενεργοποίηση μιας ισχυρής και μακροχρόνιας μνήμης αποφυγής. Όταν τα ζώα δοκιμάστικαν σε διαφορετικό περιβάλλον (context B), δεν έδειξε αποφυγή, δείχνοντας ότι η επανενεργοποιημένη μνήμη ήταν ειδική για το εκπαιδευτικό περιβάλλον και όχι αποτέλεσμα γενίκευσης συμφραστικού πλαισίου. Σημαντικό είναι ότι, συγγενικά άτομα της ίδιας γέννας που είτε αφέθηκαν ανενόχλητα στο κλουβί τους, είτε τοποθετήθηκαν σε σχάρα και έλαβαν αμέσως ηλεκτροσόκ (reminder shock), ποτέ δεν έδειξαν

σημαντική αποφυγή πέρα από αυτή της αρχικής εκμάθησης, αποκλείοντας έτσι την πιθανότητα ότι η επανενεργοποίηση μετά το reminder shock ήταν αποτέλεσμα μη ειδικών αντιδράσεων. [βιβλιογραφία 9]

Μελέτες σε ανθρώπους σχετικά με την ενεργή λήθη έχουν διερευνήσει την υποκινούμενη λήθη και τη λήθη που προκαλείται από την ανάκληση, οι οποίες μπορούν να ερμηνευθούν ως αποτελέσματα ανταγωνισμού μεταξύ εγγραμμάτων. Στην υποκινούμενη λήθη, τα άτομα ανακαλούν συνειδητά μια μνήμη και επιλέγουν να την καταστείλουν εκούσια, συχνά χρησιμοποιώντας στρατηγικές όπως η υποκατάσταση σκέψης, όπου το άτομο επικεντρώνεται σε εναλλακτικά ερεθίσματα για να ανακαλέσει διαφορετικές μνήμες και να αναστείλει την ανεπιθύμητη. Από την οπτική των εγγραμμάτων ιχνών, η ενεργοποίηση ενός ανεπιθύμητου εγγράμματος μπορεί να συμβεί αρχικά, αλλά η εκούσια ενεργοποίηση ενός άλλου εγγράμματος παρεμβαίνει στην ανάκτησή του, οδηγώντας στην έκφραση διαφορετικής συμπεριφοράς και συνεπώς στη λήθη. Αυτή η παρέμβαση αποτρέπει επαρκή επανενεργοποίηση ή ενίσχυση της αρχικής μνήμης.

Η λήθη μέσω ανταγωνιστικών εγγραμμάτων θα μπορούσε επίσης να εξηγηθεί από την αντιπροσωπευτική μετατόπιση. Σύμφωνα με αυτή, η έκφραση διαφόρων εγγραμμάτων μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου, έτσι ώστε μια δεδομένη συμπεριφορική απόκριση να καθίσταται δυνατή από διαφορετικά νευρωνικά σύνολα σε διαφορετικές χρονικές στιγμές, τα οποία ανταγωνίζονται μεταξύ τους για να εκφραστούν.

Ενδιαφέρον είναι ότι ορισμένες παθολογικές μορφές λήθης φαίνεται να προκαλούνται από τον ανταγωνισμό εγγραμμάτων. Μια μελέτη σε μοντέλο ποντικού για τη νόσο Alzheimer έδειξε ότι η επιδείνωση των μνημών που εξαρτώνται από τον ιππόκαμπο συμβαίνει λόγω της ενεργοποίησης ενός νέου συνόλου νευρώνων. Αυτά τα κύτταρα επιστρατεύονται όταν τα ποντίκια αποτυγχάνουν να ανακαλέσουν την αρχική μνήμη, με αποτέλεσμα να σχηματίζεται ένα νέο έγγραμμα για την ίδια μνήμη που ανταγωνίζεται το αρχικό για έκφραση, προκαλώντας παθολογική λήθη. Είναι δελεαστικό να υποθέσουμε ότι, η παθολογική λήθη που παρατηρείται σε καταστάσεις όπως η νόσος Alzheimer και άλλες μορφές αμνησίας μπορεί να προκύπτει από την ανώμαλη ενεργοποίηση φυσικών διαδικασιών λήθης, παρόμοιων με αυτές που εμφανίζονται σε περιπτώσεις παρέμβασης.

Συμπεράσματα

Ο ανταγωνισμός εγγραμμάτων αναδεικνύεται ως ένα ισχυρό μοντέλο για την κατανόηση της δυναμικής της μνήμης και της λήθης σε πραγματικά σενάρια. Η συνεχής ροή ερεθισμάτων στις

καθημερινές εμπειρίες απαιτεί μια διαδικασία επιλογής, η οποία πιθανώς καθοδηγείται από τον ανταγωνισμό μεταξύ των μνημών. Ένα μοντέλο ανταγωνιζόμενων εγγραμμάτων που εξηγεί τη λήθη εφαρμόζεται σε διάφορες μορφές μη παθολογικής λήθης, προσφέροντας μια πιο ρεαλιστική εξήγηση της λήθης στην καθημερινή ζωή και της φθοράς της μνήμης. Η βιβλιογραφία που παρατίθεται σε αυτή την ανασκόπηση τονίζει τη δραστική φύση του ανταγωνισμού εγγραμμάτων ως της διαδικασίας που επιτρέπει την επιλογή των κατάλληλων μνημών για έκφραση. Επιπλέον, τρέχουσες έρευνες υποδηλώνουν ότι αυτή η διαδικασία καθοδηγείται από περίπλοκους μηχανισμούς που σταδιακά αποκαλύπτονται.

Σημαντικό είναι ότι, η θεώρηση του ανταγωνισμού εγγραμμάτων ως μηχανισμός φυσικής λήθης ανοίγει ενδιαφέρουσες ερωτήσεις σχετικά με τον πιθανό του ρόλο στην παθολογική λήθη. Θα μπορούσαν οι δυσλειτουργίες στη διαδικασία ανταγωνισμού να αποτελούν τη βάση ορισμένων τύπων παθολογικής απώλειας μνήμης; Απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση για να απαντηθεί αυτή η ερώτηση και να κατανοηθεί ο ρόλος των ανταγωνιζόμενων εγγραμμάτων τόσο στη φυσιολογική γνωστική λειτουργία όσο και στις νευρολογικές διαταραχές.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

- 1: Axel Guskjolen, Mark S. Cembrowski Engram neurons: Encoding, consolidation, retrieval, and forgetting of memory Mol Psychiatry 2023 Aug;28(8):3207-3219 [Engram neurons: Encoding, consolidation, retrieval, and forgetting of memory - PubMed](#)
- 2: Magdalena Abel, Anna T. Nickl, Anna Reßle, Carmen Unger, Karl-Heinz T. Bäuml The role of sleep for memory consolidation: does sleep protect memories from retroactive interference? Volume 30, 23 June 2023 Psychon Bull Rev [The role of sleep for memory consolidation: does sleep protect memories from retroactive interference? | Psychonomic Bulletin & Review](#)
- 3: Yosif Zaki, Zachary T. Pennington, Denisse Morales-Rodriguez, Madeline E. Bacon, BumJin Ko, Taylor R. Francisco, Alexa R. LaBanca, Patlapa Sompolpong, Zhe Dong, Sophia Lamsifer, Hung-Tu Chen, Simón Carrillo Segura, Zoé Christenson Wick, Alcino J. Silva, Kanaka Rajan, Matthijs van der Meer, André Fenton, Tristan Shuman, Denise J. Cai Offline ensemble co-reactivation links memories across days Nature volume 637 06 November 2024 [Offline ensemble co-reactivation links memories across days - PubMed](#)
- 4: Susumu T. , Michele P., Dheeraj S R., Tomás J R. Memory engram storage and retrieval Current opinion in Neurobiology Volume 35, December 2015 [Memory engram storage and retrieval - ScienceDirect](#)
- 5: Chaery Lee, Byung Hun Lee, Hyunsu Jung, Chiwoo Lee, Yongmin Sung, Hyopil Kim, Jooyoung Kim, Jae Yoon Shim, Ji-il Kim, Dong Il Choi, Hye Yoon Park, Bong-Kiun Kaang Hippocampal engram networks for fear memory recruit new synapses and modify pre-existing synapses in vivo Volume 33, Issue 3, Curr Biol, 6 February 2023 [Hippocampal engram networks for fear memory recruit new synapses and modify pre-existing synapses in vivo - PubMed](#)
- 6: Hoonwon Lee, Bong-Kiun Kaang How engram mediates learning, extinction and relapse Volume 81, Current opinion in Neu. August 2023 [How engram mediates learning, extinction, and relapse - ScienceDirect](#)
- 7: Ronald L. Davis, Yi Zhong The Biology of Forgetting—A Perspective Volume 95, Issue 3, Neuron 2 August 2017 [The Biology of Forgetting-A Perspective - PubMed](#)

- 8: Livia Autore, James D. O’Leary, Clara Ortega-de San Luis, Tomás J. Ryan Adaptive expression of engrams by retroactive interference Volume 42, Issue 8, Cell Reports 29 August 2023 [Adaptive expression of engrams by retroactive interference - ScienceDirect](#)
- 9: Cristina M Alberini, Alessio Travaglia, Infantile Amnesia: A Critical Period of Learning to Learn and Remember J Neurosci. 2017 Jun [Infantile Amnesia: A Critical Period of Learning to Learn and Remember - PMC](#)
- 10: Johannes J. Letzkus, Steffen B.E. Wolff, Andreas Lüthi, Disinhibition, a Circuit Mechanism for Associative Learning and Memory Volume 88, Issue 2, 21 October 2015 [Disinhibition, a Circuit Mechanism for Associative Learning and Memory - ScienceDirect](#)
- 11: Joshua Kim, Michele Pignatelli, Sangyu Xu, Shigeyoshi Itohara, Susumu Tonegawa, Antagonistic negative and positive neurons of the basolateral amygdala, Nat Neurosci, 2016 Oct 17;19(12) [Antagonistic negative and positive neurons of the basolateral amygdala - PMC](#)
- 12: Kirstie A Cummings, Roger L Clem, Prefrontal somatostatin interneurons encode fear memory, Nat Neurosci. 2019 Dec 16;23(1) [Prefrontal somatostatin interneurons encode fear memory - PMC](#)
- 13: Annalise N Binette, Jianfeng Liu, Hugo Bayer, Kennedy L Crayton, Laila Melissari, Samantha O Sweck, Stephen Maren, Parvalbumin-Positive Interneurons in the Medial Prefrontal Cortex Regulate Stress-Induced Fear Extinction Impairments in Male and Female Rats J Neurosci. 2023 May 31;43(22) [Parvalbumin-Positive Interneurons in the Medial Prefrontal Cortex Regulate Stress-Induced Fear Extinction Impairments in Male and Female Rats - PMC](#)
- 14: Xu Liu, Steve Ramirez, Petti T Pang, Corey B Puryear, Arvind Govindarajan, Karl Deisseroth, Susumu Tonegawa, Optogenetic stimulation of a hippocampal engram activates fear memory recall Nature. 2012 Mar 22;484(7394) [Optogenetic stimulation of a hippocampal engram activates fear memory recall - PMC](#)

Προσοχη στην παρουσίαση,
διαλέξετε 3-4
πειραματα και βγάλετε το κεντρικο
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ.
Το κειμενο σας ειναι δυσκολονόητο
και τα πειραματα επρεπε να ειναι
ενσωματωμενα στο κυριως κειμενο
Πολύ δουλεια κανατε

