6 آلية الاختزان المشبكية للذاكرة الصريحة

تذكَّر للحظة ما تناولته في طعام الغداء آخر مرة ذهبت فيها إلى المطعم وبعد ذلك حاول أن تتذكر ما هو الشراب الذي شربته مع تلك الوجبة. يتطلب هذا الجهد من ذاكرة المطعم استدعاءً واعياً للمعرفة الصريحة. وفي المقابل عندما اندفعت باتجاه الشبكة في لعبة التنس صباح الأحد الماضي وتصديت لضربة قوسية رأسية وجهها خصمك في المباراة، لقد أحدثت سلسلة من الحركات بشكل لاشعوري ومن دون سابق تفكير بناء على معطيات مستودع المعرفة غير الصريحة. لقد رأينا أن الذاكرة الصريحة تعنى بالاستدعاء الشعوري للمعلومات حول الأماكن والأشياء والأشخاص، بينما تعنى الذاكرة غير الصريحة بالمعالجة اللاشعورية للمعلومات حول المهارات والعادات الإدراكية والحركية والمعرفية. يدخل هذان النوعان من الذاكرة ضمن إطار الأجهزة الحسية والحركية المعنية التي عالجت في البداية المعلومات.

إلاَّ أنه في الوقت الذي تعمل فيه عملية تعلم الذاكرة غير الصريحة على تيسير نشاط العصبونات مباشرة في هذه المناطق، تتطلب عملية الاختزان طويلة الأمد للذاكرة الصريحة عقدة إضافية ـ أي جهاز إضافي ـ وإذا أردنا تسميته لقلنا إنه الحصين. والبنى الأخرى الموجودة في الفص الصدغي الأنسي. وإذا سلمنا بوجود هذين الجهازين المختلفين للذاكرة يصبح من

obeikandl.com

المهم أن نسأل: كيف تختلف آليات الاختزان الأساسية عن بعضها البعض؟ هل تحتاج الذاكرة الصريحة إلى جانب حاجتها للاستدعاء الشعوري إلى جهاز متخصص من آليات الاختزان المشبكية والخليوية أيضاً؟

سنعالج هذه الأسئلة في هذا الفصل وفي الفصل الذي يليه.

اختزان الذاكرة الصريحة

كما رأينا في الفصل السابق، تؤثر إصابة الحصين عند البشر على عملية اختزان الذكريات الجديدة. لدراسة أنواع القصور التي تصيب الذاكرة بشكل أعمق وأكثر تركيزاً على آلياتها، يتطلب الأمر التوجه إلى حيوانات التجارب في أفضل الحالات، يود المرء أن يجري دراسة مقارنة على حيوان تجريبي بسيط على أن يكون ما يزال قادراً على إبداء الذاكرة الصريحة. وعلى الرغم من عدم استطاعة الحيوانات التجريبية على التصريح بأي شيء عما تذكروه، هناك وكما رأينا في الفصل الخامس أسباب وجيهة للاقتناع بأن أجهزة الاختزان، مقارنة بأجهزة الذاكرة الصريحة الموجودة عند البشر والقردة، موجودة أيضاً عند الفئران والقوارض الأخرى. تتمتع الفئران والجرذان بالكثير من خصائص الذاكرة الصريحة التي ثبت وجودها عند البشر. وباستطاعتهم أن يتذكروا الفروق بين الأشياء. وعلى وجه التخصيص، تشكل القوارض في الحصين تمثيلاً داخلياً مفصلاً. وهو خارطة معرفية، للمكان. وكما سنرى، تقوم العصبونات الفرادى في الحصين بترميز المكان في أنماط إطلاق السيلان العصبية. ويعتقد أن هذه الأنماط في إطلاق السيلان المتميزة عند عصبونات الحصين تمنح الحيوان المقدرة على تذكر مكان معين. تحتاج القوارض إلى الحصين من أجل الذاكرة المكانية وذاكرة الأشياء ولمهام أخرى تتميز بها الذاكرة الصريحة وليست للمهام التي تعتمد على الذاكرة غير الصريحة. وكما رأينا أيضاً في الفصل السابق أن إصابة الحصين أو أي المكونات الأخرى للفص الصدغي الأنسي بأذى لا يؤثر على الذكريات التي

تم اختزانها منذ وقت طويل. إذ لا يزال المرضى من أمثال المريض إتش. إم. يتمتعون بذاكرة جيدة بالنسبة للأحداث التي حصلت في وقت مبكر من حياتهم. والأمر مشابه بالنسبة للحيوانات التجريبية. وهكذا فإن الحصين ليس إلاّ مركز اختزان مؤقتاً بالنسبة للذاكرة طويلة الأمد ولفترات تراوح من أيام إلى أشهر.

إحدى الطرائق التي ينظر بها إلى دور الحصين والمكونات الأخرى للفص الصدغي الأنسي هي أنها تساعد على تعديل التمثيل الأولي الذي تم إنشاؤه في المناطق اللحائية عندما تمت معالجة المعلومات للمرة الأولى. وبناء على هذه النظرة يؤدي الحصين وظيفة الترابط، فهو يعمل على ربط مراكز الاختزان مع بعضها البعض والتي تشكلت بشكل مستقل في مناطق متعددة من اللحاء. وهكذا تصبح هذه المراكز متصلة مع بعضها البعض. ولذلك نحن بحاجة إلى الجهاز الصدغي الأنسي لمدة طويلة ولكن محدودة من الوقت. يعتقد أن مركز الاختزان النهائي للذاكرة واقع في المناطق المتنوعة للحاء الدماغي والتي تعالج في الأصل معلومات عن الأشخاص والأماكن والأشياء. إن كل ما نعرفه حتى الآن عن آليات الاختزان طويلة الأمد للذاكرة الصريحة يصدر عن الدراسات التي أُجريت على منطقة واحدة من جهاز الفص الصدغي الأنسي ألا وهو الحصين.

التعديل الاصطناعي للمشابك العصبية

في سنة 1973 توصل تيم بليس وتيرج لومو اللذان يعملان في مختبر بيير أندرسون في مدينة أوسلو في النرويج، إلى اكتشاف جدير بالاهتمام. فقد حاولا، بعد الاطلاع على نظرية برندا ميلنر عن دور الحصين في الفص الصدغي الأنسي في اختزان الذاكرة، أن يعرفوا ما إذا كانت المشابك العصبية بين العصبونات في الحصين لديها القدرة على تخزين المعلومات. ولمعاينة هذا الاحتمال قاما عمداً بتنفيذ تجربة اصطناعية تماماً. وقاما بتحريض مسار

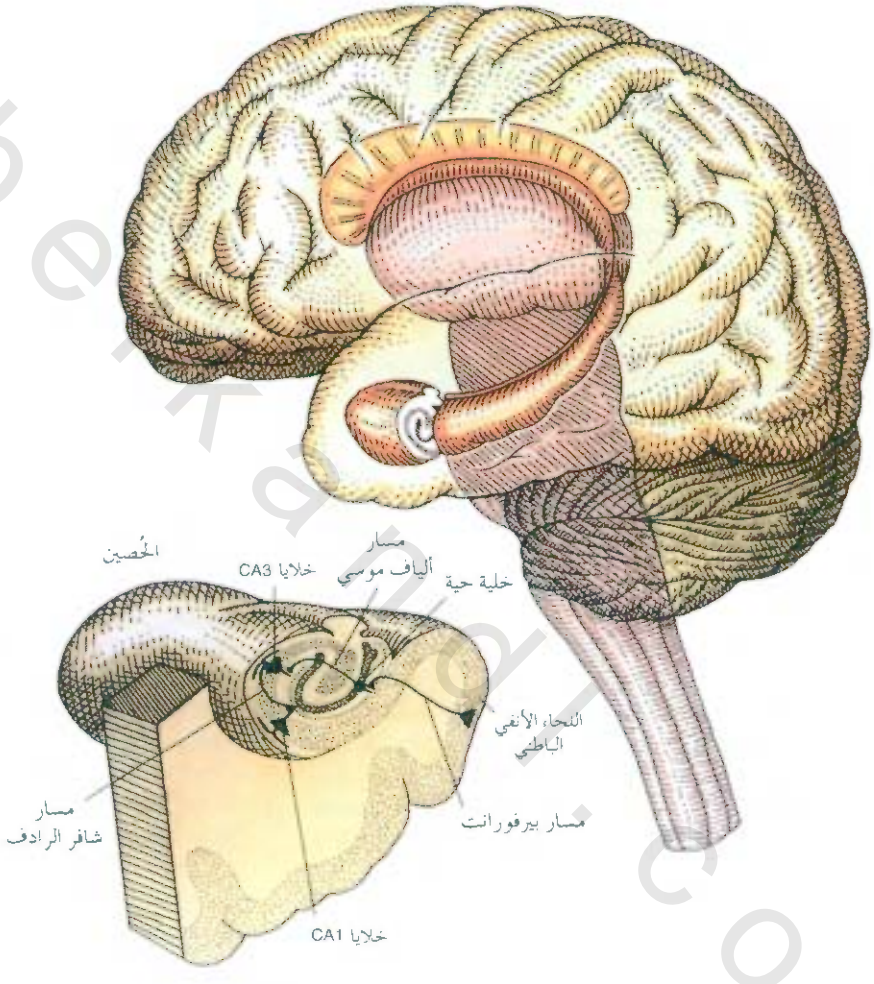
عصبي معين في الحصين عند الجرذ وسأل: هل باستطاعة النشاط العصبي أن يؤثر على قوة المشبك في الحصين؟ لقد وجدا أن فترة نشاط كهربائي عالي التردد قصيرة (تدعى تيتانوس) مطبقة بشكل اصطناعي على مسار الحصين قد أحدثت زيادة في قوة المشبك دامت عدة ساعات عند حيوان مخدور من الممكن إذا تمت إعادتها على حيوان يقظ ومتحرّك بحرية أن تدوم لأيام أو حتى لأسابيع. هذا النوع من التسهيل يدعى الآن تسهيل طويل الأمد، أو في صيغته الأكثر شيوعاً تقوية طويلة الأمد LTP.

تمتلك التقوية طويلة الأمد خصائص تجعلها مناسبة لأن تكون آلية اختزان. تحدث أولاً ضمن كل واحد من المسارات الثلاثة التي من خلالها تمر المعلومات في الحصين.

مسار بيرفورانت، ومسار موسي الليفي، ومسار شافر الرادف

ثانياً: إنها سريعة الاستثارة، إذ يمكن لسلسلة عالية التردد من المثيرات أن تضاعف قوة الاتصال المشبكي. ثالثاً: ولدى استثارتها فإنها تبقى مستقرة لمدة ساعة أو أكثر أو حتى لأيام، كما سنرى في الفصل المقبل بناء على عدد المرات التي يتكرر فيها التيتانوس. وهكذا كما هو الحال بالنسبة لعملية التسهيل طويلة الأمد عند حيوان الابليشا الذي تم تناوله في الفصل الثالث، تمتلك التقوية طويلة الأمد خصائص عملية التذكر ذاتها. فمن الممكن تشكيلها بسرعة عند المشابك المناسبة كما يمكن أن تدوم لوقت طويل.

إن مجرد امتلاك التقوية طويلة الأمد سمات مشتركة مع العملية النموذجية للذاكرة لا يثبت أنها هي الآلية المستخدمة لاختزان الذاكرة في الحياة. وإن كان بالإمكان أن تظهر أنها تلعب دوراً نسبياً حقيقياً في الذاكرة عندئذ تمنح العلماء فرصة كبيرة لدراسة آليات الاختزان للذاكرة الصريحة. وفي الوقت الذي يكون فيه النشاط العصبي الذي يعمل على إحداث الذاكرة الصريحة عصياً على الدراسة في الظروف الطبيعية، يمكن الحصول على

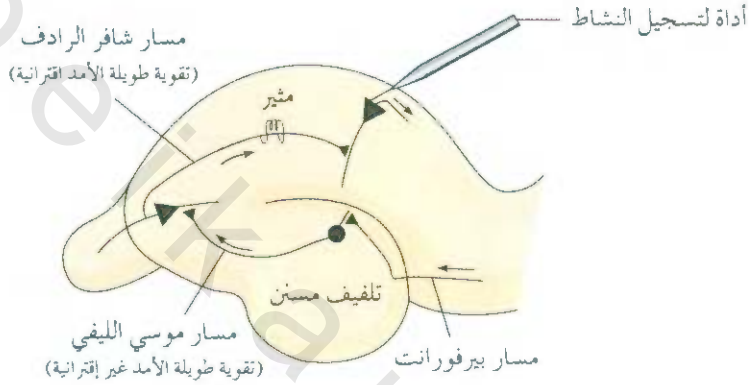


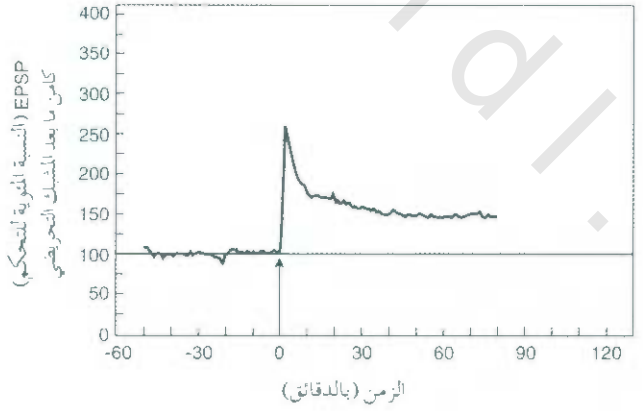
حصين الإنسان عبارة عن بنية صغيرة تساوي تقريباً إبهام الطفل يقع في عمق الجزء الأنسي للفص الصدغي. تمر المعلومات إلى الحصين وعبره عن طريق ثلاثة مسارات عصبية رئيسة مبينة في المقطع الموجود على اليسار وهي: مسار بيرفورانت والذي يسير من اللحاء الأنفي الباطني إلى الخلايا الحبيبية في التلفيف المسنن إلى الخلايا الهرمية في منطقة CA3 في الحصين، ومسار شافر الرادف الذي يسير من منطقة CA3 إلى منطقة CA1.

obeikandl.com

تقوية طويلة الأمد مخبرياً ضمن ظروف خاضعة للتحكم وتحت شروط تمكن بسهولة أكثر الكشف عن الآليات الجزيئية للذاكرة.

وعلى الرغم من إمكانية إحداث تقوية طويلة الأمد في عدة مشابك في





التقوية طويلة الأمد LTP كما هي مسجلة في مسار شافر الرادف من منطقة CA3 إلى منطقة CA1 في الحصين. في الأعلى موقف تجريبي. تم تطبيق سلسلة واحدة من المثيرات الكهربائية على مسار شافر الرادف لمدة ثانية لكل 100 هرتز (أي 100 نبضة في الثانية)، ويسجل لاحب كهربائي دقيق كوامن ما بعد المشبك التحريضية EPSPs الحاصلة بفعل تجمع خلايا منطقة CA1 وفي الأسفل: هذه السلسلة الوحيدة من المثيرات عند السهم التي تم إعطاؤها عند السهم تزيد من قوة الاتصال المشبكي بين عصبونات منطقة CA3 وCA1. كما تم قياسها بواسطة كوامن ما بعد المشبك التحريضية لمدة تزيد عن الساعة.

obeikandl.com

الحصين وفي كثير من مناطق اللحاء الدماغي، إلاّ أن آليات إحداث التقوية طويلة الأمد ليست هي ذاتها في كل مكان.

تبين الدراسات التفصيلية أن هذه الآليات على نوعين رئيسيين: اقترابي وغير اقترابي.

التقوية طويلة الأمد في مسار موسي الليفي

يستقبل التلفيف المسنن معلومات من اللحاء الأنفي الباطني ثم ينقلها إلى الحصين بواسطة الخلايا الحبيبية. ترسل هذه الخلايا محاورها بواسطة حزمة ليفية تدعى مسار موسي الليفي الذي ينتهي عند العصبونات الهرمية لمنطقة CA_3 في الحصين. تحرر ألياف موسي الغلوتامات كناقل عصبي.

تمتلك التقوية طويلة الأمد في ألياف موسي سمات مشتركة مع التسهيل الذي يحدث خلال عملية اكتساب الحساسية في العصبونات الحسية لدى حيوان الإبليشا.

وبشكل مشابه لعملية التسهيل طويلة الأمد التي تساهم في عملية اكتساب الحساسية فإن عملية التقوية طويلة الأمد في ألياف موسي هي غير اقترانية. فهو لا يعتمد على نشاط ما بعد المشبك أو الإشارات الأخرى التي تصل في زمن متقارب بل يعتمد هذا الشكل من التقوية طويلة الأمد فقط على دفقة من النشاط العصبي عالي التردد القصير في عصبونات ما قبل المشبك متدفق الكالسيوم الذي يعقبه. وينشأ تدفق الكالسيوم في عصبون ما قبل المشبك بدوره سلسلة من الخطوات المشابهة. وعلى وجه التحديد يحرض الكالسيوم بحلقة الأدينيل ذات الارتباط بالنموذج الأول من الكالمودولين ـ كالسيوم: يعمل هذا الأنزيم على زيادة مستوى أحادي فسفات الأدينوزين الحلقي cAMP ويحرض أحادي فسفات الأدينوزين بدوره كيناز البروتين المرتبط بأحادي فسفات الأدينوزين مجموعات فوسفاتية إلى البروتينات وبالتالي فهو يحرض بعض البروتينات ويكف نشاط بروتينات أخرى.

عند حيوان الإبليشا يمكن لإطلاق السيروتونين من قبل العصبونات البيئية أن يعدل نشاط العصبون ويؤدي إلى تسهيل طويل الأمد. تتأثر التقوية طويلة الأمد الخاصة بمسار موسي الليفي على نحو مشابه بفعل المعطيات المعدلة، ومع ذلك في حالة التقوية طويلة الأمد يكون الناقل العصبي نوراپينفرين وتحرض هذه المستقبلات العصبية محلقة الأدينيل تماماً كتحريض السيروتونين لمحلقة الأدينيل في الإبليشا.

ومن الموضع الحساس لمسار موسي الليفي في الحصين يمكن أن يتوقع أن إيقاف تحريض التقوية طويلة الأمد في هذا المسار الذي يؤثر على نشاط الخلايا الحبيبية في منطقة CA_3 يمكن أن يعطل تشكل الذاكرة المكانية. ومع ذلك وبشكل يدعو للدهشة فإن المحاولات الأخيرة لاكتشاف دوره في الذاكرة المكانية قد أفادت بأنه يلعب في أحسن الأحوال دوراً ثانوياً.

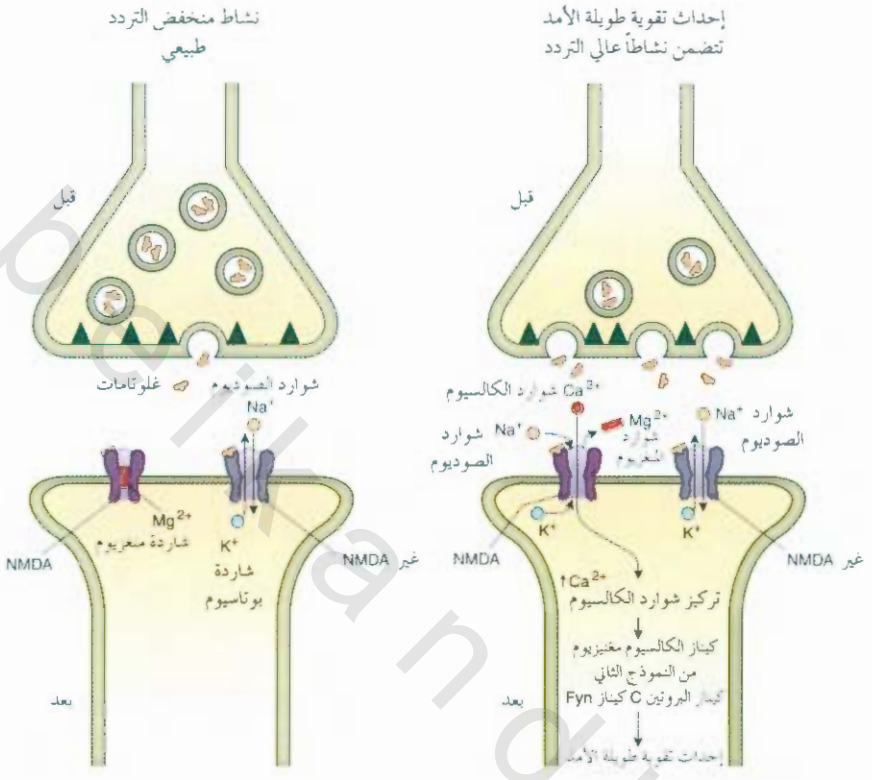
فقد وجد كل من يوجين براندون وستان ماك نايت في جامعة واشنطن بمدينة سياتل وروسيكو بورتشولادز ـ ويان يو هوانغ وكاندل أن الفئران الطافرة ذوات العجز الانتقائي في التقوية طويلة الأمد لمسار موسي الليفي تتعلم مهمات مكانية ومحيطية بشكل طبيعي. وبذلك فإن تعلم المكان والسياق يمكن أن تتدخل فيه دارات الحصين التي تختلف عن الاتصال الموجود في المنطقة CA3 لمسار موسي الليفي. ويبقى ممكناً أن تكون التقوية طويلة الأمد في جهاز موسي الليفي هامة بالنسبة لعملية اختزان أنواع أخرى من الذاكرة الصريحة من مثل المعلومات المتعلقة بالأشياء أو الروائح. وفي المقابل يحتاج التعلم والتذكر نقلاً مشبكياً عادياً في جهاز موسي الليفي ولكنهما لا يحتاجان إلى التقوية طويلة الأمد.

ومع ذلك لا يزال دور الذاكرة في عملية التقوية طويلة الأمد الخاصة بمسار موسي الليفي غير واضح، إلاّ أن هناك ارتباطاً أفضل بين الذاكرة الصريحة والتقوية طويلة الأمد في مسار آخر للحصين هو مسار شافر الرادف.

عملية التقوية طويلة الأمد في مسار شافر الرادف

ترسل الخلايا الهرمية في منطقة CA3 من الحصين محاورها إلى الخلايا في منطقة CA1 مشكلة مسار شافر الرادف تطلق نهايات روادف شافر الغلوتامات كناقل عصبي أيضاً، إلاّ أنه لا تتم استثارة التقوية طويلة الأمد في مسار شافر الرادف ما لم يتم تحريض نموذج NMDA لمستقبل الغلوتامات في خلية ما بعد المشبك. وبذلك فإن هذا الشكل من التقوية طويلة الأمد هو اقتراني، إذ أنه يحتاج إلى نشاط متلازم على مستوى ما قبل المشبك وما بعده. ولفهم آلية التقوية طويلة الأمد على نحو تفصيلي لا بد من فهم كيفية نشوء التقوية طويلة الأمد ومن ثم كيفية المحافظة عليه.

لقد أصبح واضحاً بسرعة، عن طريق جهود كل من جيف واتكنز وغراهام كوللينجريدج في بريستول بريطانيا، أن الناقل المستخدم في مسار شافر الرادف يعمل هنا فقط ليس على نوع واحد من مستقبل الغلوتامات ولكن على نوعين رئيسيين على الأقل من أنواع مستقبل الغلوتامات في الخلية المستقبلة وهما مستقبل NMDA ومستقبل غير NMDA لا تعمل قناة المستقبل NMDA ضمن الظروف الاعتيادية، لأسباب ذكرها فيليب آشر في معهد إكول الطبيعي العالي في باريس ومارك ماير وغيري ويست بروك في المعاهد القومية للصحة. لقد وجدوا أن الفتحة الطبيعية للقناة مسدودة بشوارد المغنزيوم التي يمكن أن تستبدل فقط عندما يتم توليد إشارة قوية على نحو خاص في خلية ما بعد المشبك، وهي إشارة تقلل (أو تزيل استقطاب) كامن الراحة في غشاء ما بعد المشبك بشكل هام. من الممكن الحصول على إشارة إزالة استقطاب قوية عن طريق إطلاق خلايا ما قبل المشبك بتردد عالٍ ويعتقد أن دفقة مشابهة من الإطلاق ذات تردد عالٍ يمكن أن تحدث أيضاً بشكل طبيعي خلال فترة التعلم. يخفض هذا النشاط الشديد كامن الغشاء في خلية ما بعد المشبك على نحو يكفي لطرد سدادة شوارد المغنيزيوم من فتحة مستقبل ، مما يسمح لشوارد الكالسيوم في الجريان إلى خلية ما بعد المشبك عبر قناة مستقبل NMDA.



دور مستقبل NMDA في توليد تقوية طويلة الأمد من اليسار: خلال عملية النقل المشبكي الطبيعي، حينما ينشط عصبون ما قبل المشبك بتردد منخفض تبقى أقنية NMDA مسدودة بشوارد المغنزيوم. بينما لا يزال باستطاعة شوارد الصوديوم والبوتاسيوم أن تدخل عبر أقنية غير NMDA لتتدخل في عملية النقل المشبكي العادي. من اليمين يتم توليد التقوية طويلة الأمد حينما ينشط عصبون ما قبل المشبك بتردد عالٍ (تيتانوس) ويزيل استقطاب غشاء خلية ما بعد المشبك بفعالية حتى تفتح قناة مستقبل NMDA وتسمح للكالسيوم بالدخول إلى الخلية.

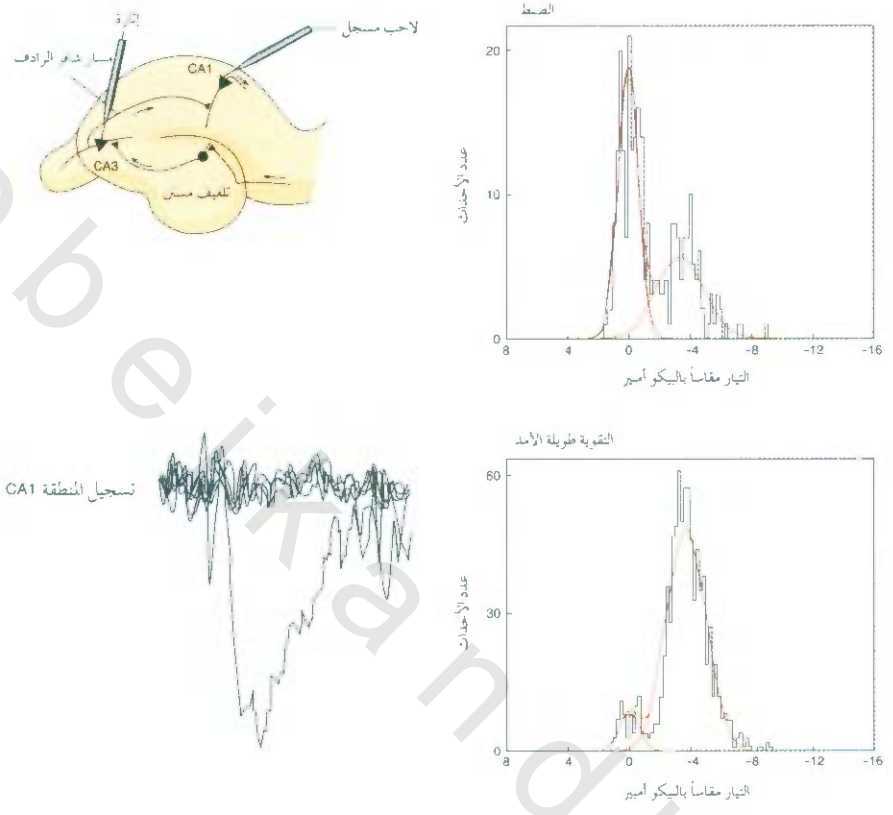
وفي سلسلة من التجارب الناجحة وضع ويغستروم وبنجت غوستافسون في غوتيبورغ في السويد هذه الاكتشافات المتعلقة بخصائص مستقبل NMDA في إطار التقوية طويلة الأمد.

ولقد وجدا أن التقوية طويلة الأمد تتطلب ليس فقط إطلاق عصبون ما

قبل المشبك بل أن يطلق العصبون على نحو متكرر حتى يزيل استقطاب عصبونات ما بعد المشبك ويزيل سدادة شوارد المغنيزيوم من فتحة قناة مستقبل NMDA. عندئذ فقط، كما يفترضان، سوف تدخل شوارد الكالسيوم بشكل كافٍ عبر أقنية مستقبل NMDA وبالتالي ابتداء سلسلة من الخطوات تؤدي إلى تجسيد دائم للنقل المشبكي. يعتبر هذا الاكتشاف مثيراً لأنه يقدم أول دليل مباشر على اقتراح هب المقدم عام 1949، الذي جاء فيه أنه «حينما يستثير محور الخلية A الخلية B ويشارك بشكل متكرر أو مستمر في تحريضها، يحصل شيء من عملية النمو أو التغير الاستقلابي في إحدى أو كلتا الخليتين إلى درجة ازدياد فعالية الخلية A كواحدة من الخلايا التي تحرض الخلية B».

تدعى المشابك التي تبدي هذه الخاصة الآن بمشابك هب. وبعد زمن قصير من ذكر هذه الخطوات، قدم غاري لينش في جامعة كاليفورنيا في مدينة إيرفاين وروجر نيكول في جامعة كاليفورنيا في مدينة سان فرنسيسكو، الدليل المباشر على أن تدفق شوارد الكالسيوم Ca^2 عبر مستقبل NMDA هو الإشارة الابتدائية الحاسمة لإحداث التقوية طويلة الأمد.

يحرض الكالسيوم الواصل ثلاثة أنواع على الأقل من كيناز البروتين في خلية ما بعد المشبك وهي النموذج الثاني من كيناز البروتين المعتمد على الكالمودولين والكالسيوم ويدعى كيناز CAM11، وكيناز البروتين C، وكيناز تيروزين fyn. وعلى الرغم من اختلاف هذه الأنواع من الكيناز عن كيناز البروتين المعتمد على cAMP الذي تعرفنا عليه في الفصل الثالث فإنها تخدم وظيفة مشابهة. فهي تقوم بوظيفة الفسفرة، أي تزود بمجموعات الفسفات إلى البروتينات المستهدفة وبذلك فهي تحرض على النشاط بعضاً من هذه البروتينات بينما توقف عمل البعض الآخر. وعلى سبيل المثال، وجد توم سودرلينغ في معهد فولبوم في ولاية أوريغون أن كيناز CAMII يفسر مستقبل non-NMDA في خلية ما بعد المشبك: مما يرفع من قدرة هذه المستقبلات على الاستماتة إلى الغلوتامات المحررة من قبل عصبون ما قبل المشبك.



وفقاً لأحد الآراء، من الممكن أن تعتمد التقوية طويلة الأمد في المنطقة CA1 من الحصين ليس على إدخال مستقبلات NMPA الجديدة في منطقة ما بعد المشبك وإنما تعتمد أيضاً على إطلاق المزيد من النواقل العصبية في منطقة ما قبل المشبك. وباستخدام الوصفة التجريبية المبينة في أعلى اليسار سجل الباحثون التيار (المقاس بوحدة البيكو أمبير أو PA) المثار في خلية واحدة في منطقة CA1 استجابة لإثارة عصبون ما قبل المشبك الوحيد في منطقة CA3. وفي حالة الضبط، كان هناك إخفاق في النقل في معظم الحالات وقليل من الاستجابات الناجحة نسبياً: كما هو مبين بالمنحنى المرتفع المتمركز حول نقطة الصفر والمنحنى المنخفض حوالى 4 بيكو أمبير. وتمثل كل استجابة للتيار الداخل بشدة ـ 4 بيكو أمبير إطلاقاً لكم واحد من الناقل. (إن أمثلة الإخفاق والاستجابة الوحيدة المتجهة نحو الداخل مبينة في الجانب الأسفل من اليسار). وبعد أن تم تحريض التقوية طويلة الأمد انخفضت نسبة الإخفاق بينما ارتفعت نسبة النجاح، وهذا بيان على أن خلية ما قبل المشبك أضحت الآن أكثر فعالية في إطلاق كمات النواقل.

تضاف إلى ذلك ما تفيد به أعمال روبيرتو مالیناو في كولدسبرنغ هاربر وأعمال نيكول وروبرت مالكينا بتأثير فعل كيناز CAMII أيضاً على تموضع مستقبلات AMPA وتؤدي إلى نقل وإدخال مستقبلات AMPA الجديدة في غشاء المشبك لخلية ما بعد المشبك. ومن الممكن في الحالة المتطرفة أن لا يحتوي بعض المشابك على أية مستقبلات AMPA وأن تحتوي على مستقبلات NMDA فقط في غشاء ما بعد المشبك وبما أن مستقبل NMDA لا يشارك في النقل المشبكي الاعتيادي تكون هذه المشابك ساكنة وغير فعالة قبيل عملية التقوية طويلة الأمد. ومع دخول مستقبلات AMPA جديدة إلى غشاء ما بعد المشبك مع حدوث التقوية طويلة الأمد تصبح هذه المشابك فعالة خلال عملية النقل المشبكي الاعتيادي. هنالك سبب أيضاً للاعتقاد بأن عملية التقوية طويلة الأمد تؤدي إلى رفع مستوى النشاط في عصبون ما قبل المشبك. يرتكز هذا التصور على الاكتشاف المدهش الذي توصل إليه كل من بليس وتشارلز ستيفنس في معهد سولك وريتشارد تسيمن في ستانفورد، وستيفن سيغلبوم في كولومبيا الذي مفاده أن هناك زيادة في إطلاق أو تحرير الناقل من نهايات ما قبل مشبك تتبع توليد ما قبل مشبكي لعملية التقوية طويلة الأمد.

على سبيل المثال، في تجارب مستقلة اكتشف ستيفنس وزملاؤه وكذلك سيغلبوم وڤادم بولشاكوف أنه تحت الظروف الطبيعية يجري عصبون وحيد من منطقة CA3 اتصالاً مشبكياً وحيداً فقط مع أي عصبون من منطقة CA1.

يمتلك هذا الاتصال المشبكي الوحيد على منطقة نشاطاً وحيداً والتي يتم فيها إطلاق حويصلة واحدة (تحتوي على 5000 جزيء من الغلوتامات المضادة) وفقاً لمبدأ كل شيء أو لا شيء.

قبل حدوث عملية التقوية طويلة الأمد تكون كل واحدة من هذه الاتصالات المشبكية في حالة خمول تام. إذ أن معظم كوامن الفعل في عصبون ما قبل المشبك لا تنجح في إطلاق حتى هذه الحويصلة الوحيدة. ولذلك فهي لا تولد أي كامن مشبكي في خلية ما بعد المشبك. وفي

المقابل، بعد إحداث عملية التقوية طويلة الأمد تنجح معظم كوامن الفعل في التسبب في إطلاق حويصلة وحيدة وفي توليد كامن مشبكي. وبذلك تزود عملية التقوية طويلة الأمد بياناً فعالاً عن الكيفية التي يمكن للمشبك أن يتقوى بفعل النشاط. إن التفسير الأكثر وضوحاً لهذه النتيجة هو أنه في أحد الجوانب على الأقل تنجم عملية التقوية طويلة الأمد في مراحلها المبكرة عن زيادة في احتمال إطلاق حويصلة الناقل. وبما أن عملية إحداث التقوية طويلة الأمد تتطلب حدثاً على مستوى ما بعد المشبك (تحريض النشاط عند مستقبلات NMDA وتدفق شوارد الكالسيوم) وبما أن المحافظة على عملية التقوية طويلة الأمد تبدو أنها تنطوي ليس فقط على إدخال مستقبلات AMPA جديدة إلى خلية ما بعد المشبك ولكن صوتاً على مستوى ما قبل المشبك أيضاً (وهو الزيادة في احتمال إطلاق الناقل)، يبدو واضحاً وجوب إرسال الرسالة التراجعية من عصبون ما بعد المشبك إلى عصبون ما قبل المشبك.

نموذج جديد في اتصال الخلية العصبية

بما أن إحداث التقوية طويلة الأمد يتطلب صوتاً على مستوى ما بعد المشبك (هو تحريض نشاط مستقبلات NMDA وتدفق شوارد الكالسيوم) وأن المحافظة على التقوية طويلة الأمد تتضمن جزئياً على الأقل صوتاً على مستوى ما قبل المشبك (هو الزيادة في احتمال تحرير الناقل العصبي). يبدو جلياً وجوب توجيه الرسالة من عصبون ما بعد المشبك إلى عصبون ما قبل المشبك. هذه فكرة متطرفة تماماً. إذ منذ أن افترض رامون واي كاجال أولاً مبدأ الاستقطاب الديناميكي عند تحول القرن أثبتت دراسة كل مشبك كيميائي أنه أحادي الاتجاه. تجري المعلومات من خلية ما قبل المشبك إلى خلية ما بعد المشبك فقط. ومع ذلك من الممكن أن تتطلب عملية التقوية طويلة الأمد في مسار شافر الرادف آلية إضافية من النوع الذي يعكس مبدأ جديداً لاتصالات الخلية العصبية. وكاستجابة لمسارات الرسول الثاني المحرضة بفعل تدفق الكالسيوم، يمكن لخلية ما بعد المشبك أن تطلق إشارة تنتشر

خلفاً نحو نهايات ما قبل المشبك حيث تعمل على زيادة احتمال حث كامن الفعل على إطلاق الناقل.

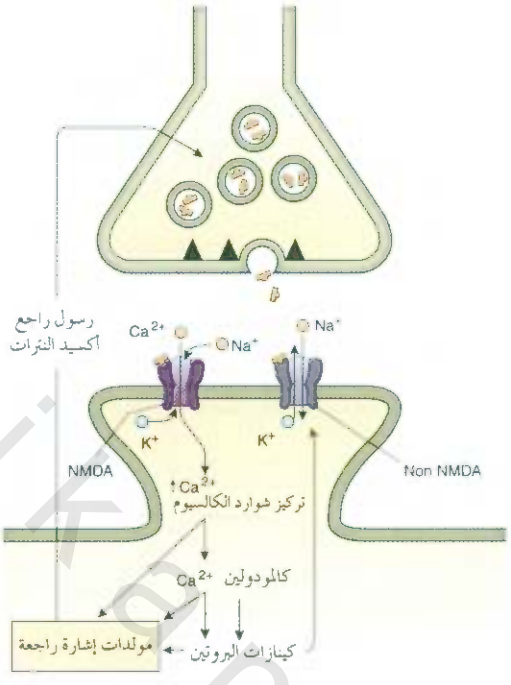
ما الذي يمكن أن تكون عليه طبيعة هذه الإشارة الراجعة؟ وكيف تعمل؟

تفتقد محاور ما بعد المشبك إلى آلية الإطلاق المتوفرة في نهايات ما قبل المشبك. إذ ليس هناك حويصلات مشبكية أو مناطق نشاط. وعليه فإنه من المرغوب فيه التفكير بأنه من المحتمل أن يكون الرسول الراجع عبارة عن مادة يتم تركيبها عند الحاجة أكثر من كونها مختزنة في الحويصلات، وبمجرد أن يتم تركيبها تنتشر بسرعة خارج خلية ما بعد المشبك عبر الشق المشبكي وتنتقل إلى نهاية ما قبل المشبك.

يتوفر الآن دليل من أبحاث دان ماديسون وإيرين شومان في معهد كاليفورنيا للتكنولوجيا ومن أبحاث روبرت هوكنز وأوتافيو أرانسيو وكاندل وزملائهم على أنه من الممكن أن يكون هناك عدة رسل راجعين تعمل بهذه الطريقة. ومن هذه الرسل ما بدا على أنه الدليل الأقوى وهو أوكسيد النترات NO.

يعتبر أوكسيد النترات مثالاً مثيراً للإعجاب على الصنف الجديد من الرسل وهو عبارة عن غاز ينتج عن حمض أميني ل ـ أرغينين بفعل أنزيم مركب أوكسيد النترات. وباستطاعة أوكسيد النترات أن ينتشر في بضع أقطار خليوية فقط. وبذلك فهي على الرغم من أنها تتحرك بحرية إلاّ أن قوى نشاطها محدود. وجد هوكنز وأرانسيو وكاندل أنه حينما يتم إطلاق أوكسيد النترات من خلية ما بعد المشبك فإنه يزيد من إطلاق الناقل. إذاً، وفقط إذا وصل في وقت يتزامن فيه النشاط داخل عصبون ما قبل المشبك. وبهذا الاعتبار فإنه يشبه تسهيل ما قبل المشبك المعتمد على النشاط والذي يساهم في الإشراط التقليدي لدى حيوان الإبليشا. يبدو نشاط ما قبل المشبك أنه حاسم بالنسبة لقدرة أوكسيد النترات على المحافظة على التقوية طويلة الأمد.

ماذا يمكن أن تكون ميزة الجمع بين آليتين خليويتين اقترانيتين لإحداث التقوية طويلة الأمد وهي آلية تحريض النشاط عند مستقبلات NMDA ما بعد



هناك رأي يقول إن التقوية طويلة الأمد تعمل من خلال نموذج جديد من اتصالات الخلية العصبية، ووفقاً لهذا الرأي حيثما يتم فتح قنوات NMDA في خلية ما بعد المشبك في وقت حدوث التقوية طويلة الأمد، يعتقد أن التدفق الناتج لشوارد الكالسيوم والتحريض الناتج لكيناز CAMII وكينازات البروتين الأخرى تغير خلية ما بعد المشبك فحسب عن طريق العمل على مستقبلات AMPA ولكن ترسل واحداً أو أكثر من الرسل الراجعة باتجاه الخلف إلى خلية ما قبل المشبك لتأمرها بإطلاق المزيد من الناقل العصبي. يعتقد أن أحد الرسل الراجعة هو أوكسيد النترات.

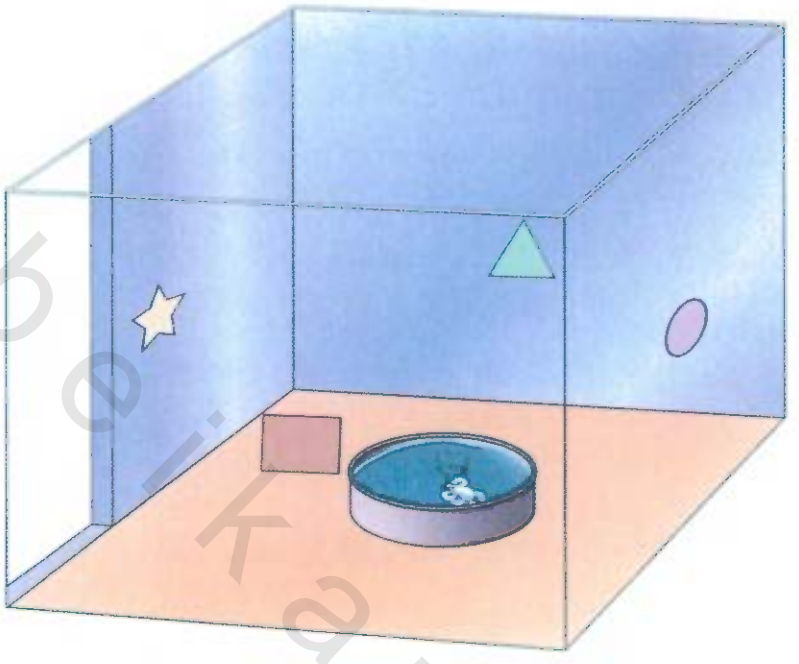
المشبك وآلية تقوية التسهيل في ما قبل المشبك المعتمد على النشاط؟ إذا تم إحداث تسهيل ما قبل المشبك عن طريق مادة قابلة للانتشار، فإن باستطاعة هذه المادة من الناحية النظرية أن تجد طريقها إلى المسارات المجاورة بالإضافة إلى المسار الذي تمت إثارته. وفي الحقيقة أظهرت الدراسات التي أجراها توبياز بونهوفر وزملاؤه في معهد ماكس بلانك لبحوث الدماغ في فرانكفورت أن التقوية طويلة الأمد التي يتم إنشاؤها في خلية ما بعد المشبك

تنتشر إلى خلايا ما بعد المشبك المجاورة. هذا التحسن في نشاط واحدة أو اثنتين من الخلايا المجاورة يمكن أن يكون له ميزة تضخيم آثار عملية التقوية طويلة الأمد. ووفقاً لهذه النظرة فإن وحدة التقوية طويلة الأمد ليست مشبكاً واحداً ولكن مجموعة صغيرة من المشابك المجاورة. وبما أن الرسول الراجع يعمل فقط على نهايات ما قبل المشبك النشيطة فإن عمل الإشارة الراجعة ليس مشوشاً. ليس من الضروري أن يحصل كل مشبك في الجوار على التقوية بل فقط تلك المشابك التي تكون في حالة نشاط في تلك اللحظة.

التقوية طويلة الأمد والذاكرة الصريحة

التقوية طويلة الأمد، كما عاينّاها حتى الآن، هي ظاهرة مخبرية، يتم إحداثها بأسلوب اصطناعي تماماً. وبذلك لا نستطيع أن نفترض أن تعكس بالضرورة ما يحدث خلال عملية اختزان الذاكرة الحقيقية. وبناء على ذلك نحن بحاجة إلى طرح سؤالين إضافيين وهما: هل تستخدم عملية اختزان الذاكرة آلية التقوية طويلة الأمد؟ وإذا كان الأمر كذلك ما هو الدور الدقيق الذي تلعبه آلية التقوية طويلة الأمد؟ سنتناول هنا السؤال الأول وفي القسم التالي سنتناول السؤال الثاني. إذا كانت عملية التقوية طويلة الأمد آلية تخدم عملية اختزان الذاكرة في الحصين، فإن إصابة هذه الآلية بالخلل ستتدخل في عمل الذاكرة الصريحة عند الجرذ كما هو الحال عند البشر، فتدخل آفات الحصين في تكوين ذكريات مكانية جديدة، أي ذاكرة الأماكن التي هي شكل من أشكال الذاكرة الصريحة. وبذلك يستطيع المرء أن يسأل: هل آلية التقوية طويلة الأمد ضرورية لاختزان الذكريات المكانية؟ وهل باستطاعة المرء أن يعطل آلية التقوية طويلة الأمد ومع ذلك تبقى عملية اختزان الذكريات المكانية؟

تولى أمر العناية بالاختبار الأول لهذا السؤال ريتشارد موريس وزملاؤه



يتطلب اختبار متاهة موريس فأراً يختار طريقه إلى منصة مخبأة ومغمورة بسائل عكر، كما رأينا في الصفحة 155 يستطيع فأر طبيعي أن يتذكر موقع المنصة عن طريق استخدام مؤشرات على جدران الغرفة التي يقع فيها الوعاء.

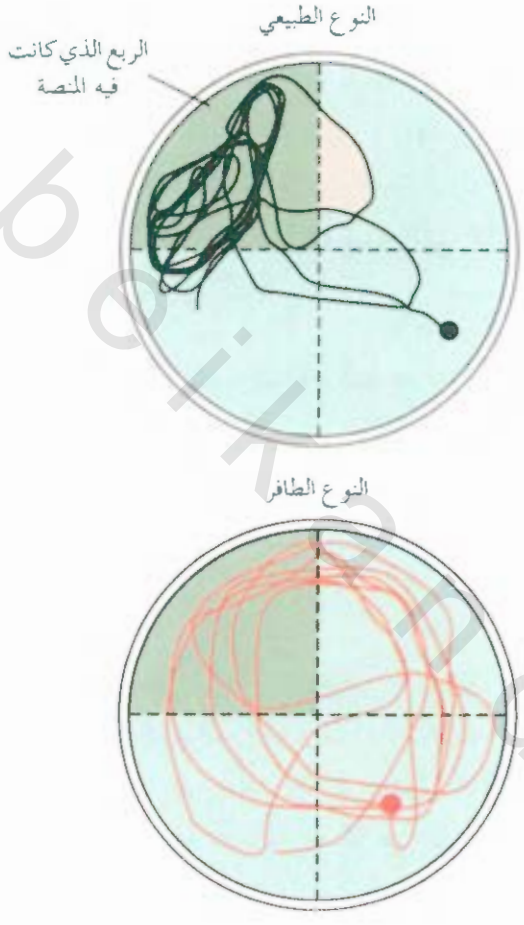
في جامعة أدنبره في سكوتلاندا. وكما رأينا في الفصل الخامس أنشأ موريس اختباراً للذاكرة المكانية يتطلب من جرذ أو فأر السباحة في حوض دائري لكي يجد منصة مغمورة ومخبأة في سائل عكر، ثم إطلاق الحيوان من موقع عشوائي على محيط الحوض. وفي المحاولة الأولى تمكن الجرذ في النهاية من إيجاد المنصة بطريق الصدفة. ولكي يتذكر الحيوان مكان المنصة في المحاولات اللاحقة، توجب عليه أن يستخدم مؤشرات مكانية تم تأمينها من خلال وضع علامات على الجدران الأربعة للغرفة التي يقع فيها الحوض. ولكي يستخدم الحيوان هذه المؤشرات، يحتاج إلى الذاكرة الصريحة وإلى استخدام الحصين. وبالمقابل في الشكل البسيط غير المكاني وغير الصريح لهذا الاختبار كانت المنصة معلمة بعلم على نحو تبدو مرئية مباشرة. وفي

هذا الاختبار يمكن للفأر أن يسبح إلى المنصة ببساطة عن طريق التوجه نحو العلم. وحتى يختبر موريس ما إذا كان الشكل المعتمد على NMDA من آلية التقوية طويلة الأمد ضرورياً للمهام المكانية، قام بحقن مادة كابحة لنشاط مستقبلات NMDA في الحصين. وبهذا الأسلوب الذي تم فيه كف عمل آلية التقوية طويلة الأمد استطاعت الحيوانات أن تحسن التوجه في الحوض في الشكل غير المكاني من المهمة التي كانت فيه المنصة معلمة، إلاّ أنها أخفقت في الشكل المكاني.

تفيد هذه التجارب بأن آلية ما للدونة المشبكية في الحصين المعتمدة على مستقبلات NMDA ربما تكون آلية التقوية طويلة الأمد التي تتدخل في عملية التعلم المكاني والذاكرة الصريحة. هناك مشكلة في الاعتماد على الموانع أو المكابح لتحليل سلوك ما أو مسار كيمياحيوي لأن هذه الموانع ليست محددة تماماً.

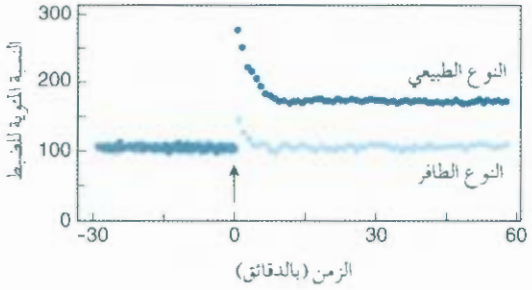
فعلى سبيل المثال، يمكن أن تعيق هذه الموانع مستقبلات أخرى أو تعمل على جزيئات أخرى، وقد يكون هذا الفعل الآخر هو الأساس في تأثيرها. وبناء على ذلك حدث تحول جذري على بحوث الذاكرة عام 1990 مع تطوير طريقة عملية فعالة في دراسة المورثات. أتاحت هذه التقانة للباحثين أن يعالجوا أي مورث في المجين عند الفئران وبهذه الطريقة أصبح ممكناً اكتشاف كيف تؤثر معالجة مورث واحد على كل من آلية التقوية طويلة الأمد والذاكرة.

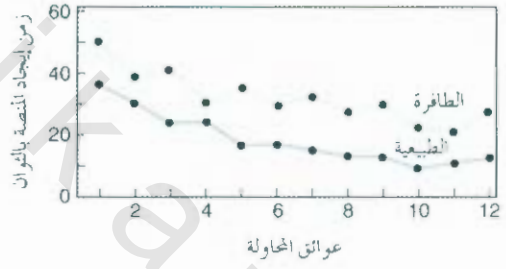
تحمل المورثات المشكلة من الـ DNA المخططات لجميع البروتينات التي يمكن أن تبديها العضوية، كما تنقل المورثات هذه المعلومات من جيل إلى جيل خلال عملية النسخ. وهكذا يزود كل مورث الأجيال المقبلة (من الفئران والبشر) بنسخ عن ذاته. ويوجه مورث محدد صناعة بروتين معين يساعد على تحديد بنية أو وظيفة أو خصائص بيولوجية أخرى لكل خلية يتجلى بها.



بعد أن تم تدريب الفئران على أداء متاهة موريس، تم إبعاد المنصة عن المتاهة. تبين الخطوط في هذه الرسمة الممثلة ممر السباحة النمطي لكل من الفئران الطبيعية والفئران الطافرة. أمضت الفئران الطبيعية التي تعلمت المهمة زمناً أطول مما تسمح به الصدفة في ربع الهدف، بينما أمضت الفئران الطافرة التي تعلمت المهمة مقداراً مساوياً من الزمن في جميع الأرباع. لم تبد هذه الأخيرة المقدرة الطبيعية على تذكر موقع المنصة.

تندرج الفئران المعدلة وراثياً ضمن نوعين رئيسين يصطلح عليهما بالفئران القاضية على المورث وناقلات المورث. ففي الفئران القاضية على المورث يختفي المورث موضوع الاهتمام من كل خلايا الجسم ويصبح غائباً طوال حياة الحيوان. ونتيجة لذلك تفتقد الفئران القاضية على المورث التقليدية أحياناً إلى المرونة والدقة إذ لا يمتلك المجرب خيار إزالة نشاط المورث في خلايا معينة فقط أو في أوقات معينة فقط.





تفتقد الفئران التي ولدها جو تسين وسوسومو تونيغاوا إلى وحدة فرعية من مستقبل NMDA في منطقة CA1 من الحصين فقط. تشكو هذه الفئران من ضعف في آلية التقوية طويلة الأمد (في الشكل العلوي) وفي الذاكرة المكانية (في الشكل الأسفل). في الأعلى: بعد فترة 30 دقيقة من تسجيل الخط القاعدي تم تطبيق نشاط كهربائي ذي تردد عالٍ (تيتانوس) لمدة ثانية بسرعة 100 هرتز. بقي النشاط في منطقة CA1 ثابتاً في الفئران الطافرة، لزوال آلية التقوية طويلة الأمد. وفي المقابل تم تحريض آلية التقوية طويلة الأمد في النوع الطبيعي من الفئران في الأسفل: الفئران الطافرة أبطأ من الفئران الأخرى في تعلم إيجاد المنصة المخبأة في متاهة موريس المائية بواسطة استخدام مؤشرات مكانية. أظهرت الطوافر بعض التحسن مع التدريب إلاّ أنها لم تصل إلى الأداء الأقصى الذي وصلت إليه الفئران الضابطة.

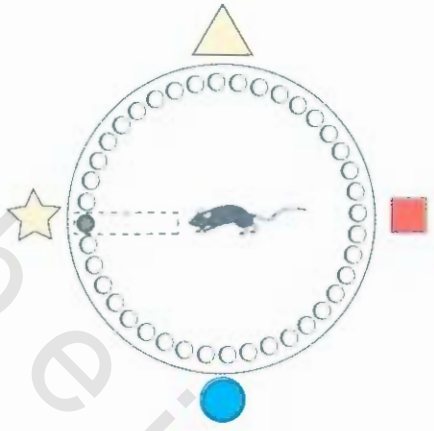
أما الفئران ناقلة المورث هناك مورث إضافي ـ مورث متنقل ـ يضاف إلى مجين الفأر بواسطة حقن الـ DNA مجهرياً إلى البيضة. من الممكن أن يكون المورث المتنقل من النوع الخام أو الشكل الطبيعي للمورث، في هذه الحالة تتجلى منتجات المورث على نحو مبالغ فيه أو من الممكن أن تكون شكلاً طافراً للمورث مصمماً لتحسين أو كبح الوظيفة الطبيعية للمورث. يحمل المورث المتنقل معه الـ DNA الذي يوجه متى (في الأمان) وأين (في

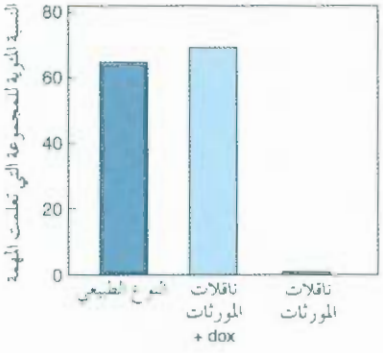
الجسم أو الدماغ) يتجلى المورث. باستطاعة العلماء أن يدرسوا آثار التعديل الوراثي بشكل أولي في الحصين على سبيل المثال وليس في سائر الدماغ بواسطة إشراك محفزات مناسبة.

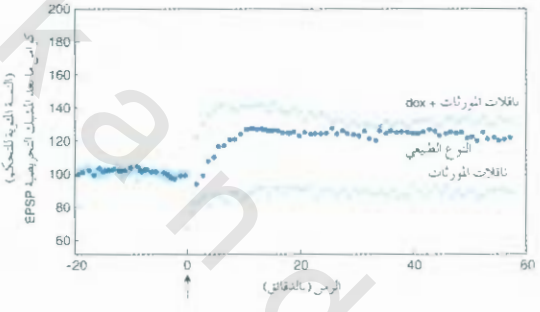
في سنة 1992، قام بتطبيق تقانات التعديل الوراثي للمورثات المقضي عليها كل من ألسينو سيلڤا وتشاك ستيفن وسوسو مو تونيغاوا ـ وزملاؤهم في معهد ماساشوستس للتكنولوجيا MIT وساث غرانت وتوم أودل، وپول ستاين وفيليب سوريانو وكاندل وزملاؤهم في جامعة كولومبيا وجامعة بايلور، لدراسة آلية التقوية طويلة الأمد والتعلم والتذكر. وبهذه الطريقة تبين أن التدخل بشؤون هذين الكينازين هو تدخل في شؤون الذاكرة المكانية. لقد فقدت الفئران طريقها في المتاهة المكانية حتى بعد حصولها على عدد من المحاولات التدريبية.

لقد جاء الدليل المباشر على أهمية الدور الذي تلعبه آلية التقوية طويلة الأمد في الذاكرة المكانية من دراسات الفئران ذات الإصابات الوراثية التي تتدخل بآلية التقوية طويلة الأمد بشكل أكثر حصراً.

obeikandl.com







أظهرت الفئران التي تبدي مورثاً متنقلاً من النموذج الثاني لكيناز الكالسيوم كالمودولين والذي يتدخل بآلية التقوية طويلة الأمد والذاكرة المكانية، أنها تمتلك آلية تقوية طويلة الأمد طبيعية وذاكرة مكانية طبيعية عندما تم إبطال مفعول المورثة المتنقلة بواسطة عقار يدعى دوكسي سايكلاني.

في الجهة اليسرى من الأعلى: تم وضع فأر في مركز متاهة بارفز المؤلفة من منصة ذات 40 ثقباً. يقود أحد هذه الثقوب الذي تم تظليله من أجل القارئ، إلى قناة نجاةٍ وهو طريق الفأر الوحيد للخروج من هذا المكان المكشوف والمضاء جيداً. وكما هو الحال في المتاهة المائية، فإن أفضل طريقة لكي يجد الفأر الثقب هي استخدام العلامات المميزة الموجودة على الجدران الأربعة للغرفة التي وضعت فيها المتاهة. وعادة لا يكون الثقب الذي يؤدي إلى قناة النجاة معلماً.

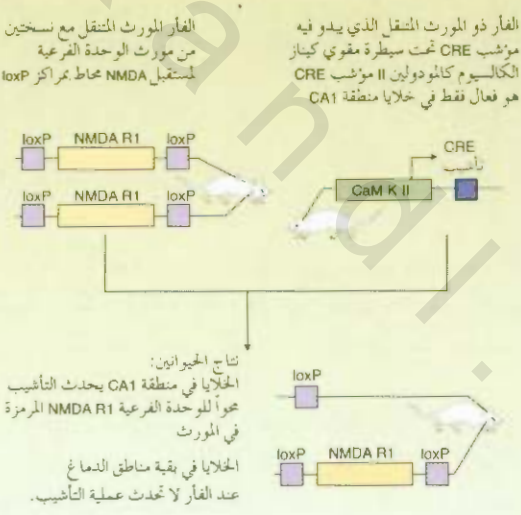
في الجهة اليمنى من الأعلى: تقوم الفئران ناقلة المورثات التي حصلت على عقار دوكسي سايكلاني بأداء المهمة على أحسن وجه مثل الفئران الطبيعية، بينما لم تستطع الفئران التي لم تحصل على عقار دوكسي سايكلاني أن تتعلم المهمة.

في الأسفل: تظهر تسجيلات كوامن ما بعد المشبك التحريضية EPSPS أن التحريض بمقدار 10 هرتز لمدة دقيقة ونصف الدقيقة يحدث هموداً عابراً في الاستجابة يتبعه مقدار متواضع من التقوية طويلة الأمد عند الفئران الطبيعية بينما يظهر همود طفيف عند الفئران ناقلة المورثات. يزيل حقن عقار دوكسي سايكلاني الضعف عند الفئران ناقلة المورثات.

obeikandl.com

إجراءات القضاء على المورث المقيدة

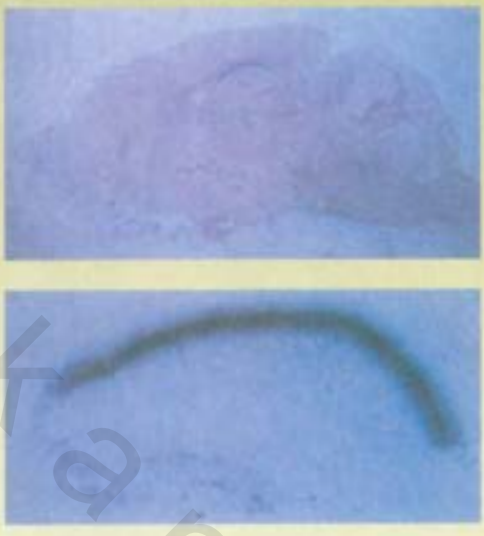
حاول علماء الحياة أثناء تحليلهم للتعلم أن يقيموا علاقة سببية تربط بين التعلم وعمل جزيئات معينة. لقد كانت عملية البرهان على هذه العلاقة صعبة عند الثدييات في الماضي لكنه أصبح من الممكن دراستها بشكل أكثر فعالية عند الفئران سواء بواسطة القضاء الانتقائي على المورثات أو بواسطة استخدام المورثات المتنقلة. وفي تقانة القضاء على المورث، يتم شطب مورثات معينة من خلايا الجذع الجنينية بواسطة عملية تدعى تأشيب مماثل وهي تقانة وراثية تستخدم مع الفئران أنشأها ماريو كابيتشي في معهد هوارد هيوز الطبي في جامعة يوتا وأوليفر سميتيز في جامعة تورنتو بكندا (انظر الفصل الأول).



جهاز Cre / loxP للقضاء على المورث. ففي هذه الحالة، يكون المورث المستهدف بالقضاء عليه هو مورث المستقبل NMDA، ويتألف المستقبل من أربعة وحدات فرعية، ولكي نضعف المستقبل يجب أن نقضي على المورث في إحدى هذه الوحدات الفرعية فقط ويدعى R1. تحقق الطريقة المبينة هنا وفي الرسم على الصفحة المقابلة عملية القضاء على المورث بأسلوب مقيد تماماً، ومقصور على منطقة CA1 للخلايا الهرمية في الحصين.

وكما رأينا في حالة استخدام تقانات القضاء على المورث التقليدية ترث الحيوانات المحو الوراثي في كل أنواع الخلايا.

تجعل تقانات القضاء على المورث الشمولية هذه عزو مظاهر الشذوذ إلى نوع محدد من خلايا الدماغ أمراً صعباً. ومن أجل تحسين مقدار الانتفاع



حينما يكون المورث المتنقل Cre مدفوعاً بفعل مقوي الكيناز المعتمد على الكالسيوم ـ الكالمودولين يكون هذا المورث المتنقل فعالاً في منطقة CA1 فقط. وهذا مثبت في مقطعين من مقاطع دماغ الفأر كما هو مبين هنا: الأول صورة مجهرية ذات طاقة منخفضة (في الأعلى) والآخر صورة مجهرية ذات طاقة عالية (في الأسفل) مع بقعة للفلاكتوزيداز بيتا التي تكشف في فعل مؤشب الـ Cre. وبذلك يكون مؤشب الـ Cre قد مارس عمله في الطبقة ذات اللون الأزرق من الخلايا الهرمية التي امتصت البقعة.

من تقانات القضاء على المورث تم تطوير طرائق جديدة تحصر تجلي المورث في مناطق معينة. إحدى هذه الطرائق هي الاستفادة من جهاز / Cre LoxP. لنفترض أنك تريد أن تقضي على المورث الذي يرمز إحدى الوحدات الفرعية لمستقبل NMDA NMDA R1 ولكن في منطقة CA1 فقط من الحصين. ولتحقيق ذلك تحتاج إلى مجموعتين من الفئران، يتم تلقيح المجموعة الأولى بالتقانات التقليدية للحصول على نسختين من مورث NMDAR1 تحاط كل نسخة باثنين من loxP هي سلاسل قصيرة من DNA التي يتم التعرف عليها بواسطة أنزيم يدعى مؤشب Cre. يؤشب هذا الأنزيم

obeikandl.com

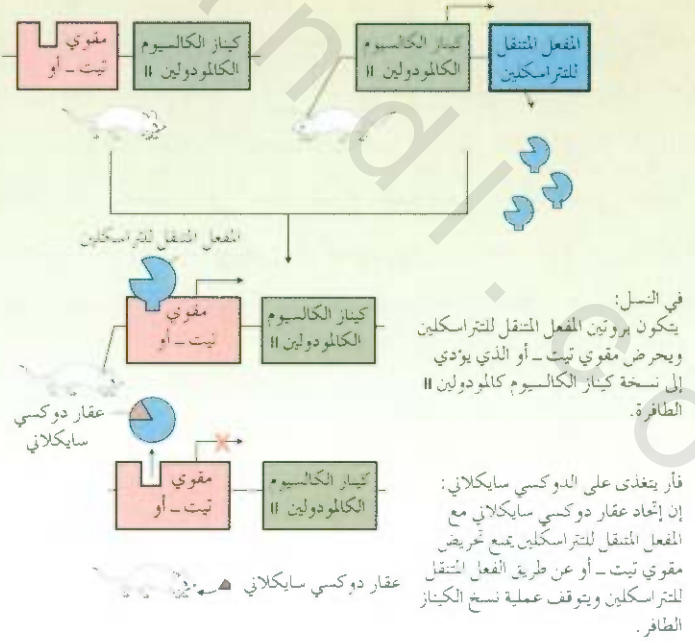
شرائط DNA التي تتخلل سلاسل loxP. بينما تحمل المجموعة الثانية من الفئران كناقلة للمورث مورث الـ Cre تحت تأثير عامل مساعد (في هذه الحالة هو كيناز الكالسيوم الكالمودولين II). ولأسباب غير معروفة حتى الآن، حينما يتم وضع المورث Cre تحت تأثير العامل المساعد كيناز الكالسيوم كالمودولين II يجعل هذا الوضع عملية التأشيب مقصوراً بشدة على منطقة CA1 في الحصين. وقد يكون سبب ذلك هو أن إحداث المورث المتنقل لمؤشب الـ Cre بدرجات مرتفعة تكفي لإحداث التأشيب في منطقة CA1 فقط.

الآن وبعد الجمع بين هذين المجموعتين من الفئران، سيكون هناك من بين النسل بعض الفئران التي تحمل كلاً من المورث المتنقل Cre والمورث NMDAR1 محاطاً بـ LoxP. وحينما يتجلى مؤشب الـ Cre عند الفئران بدرجة عالية فإنه سوف يركب الـ DNA بين سلاسل loxP وعليه يتم التخلص من مورث NMDAR1. إن القدرة على إبطال مفعول المورث المتنقل أو تفعيله تعطي الباحث مرونة إضافية. بالإضافة إلى ذلك تتيح للباحث أن يستبعد احتمالاً هو أن مظاهر الشذوذ الملاحظة عند الحيوانات الناضجة هي نتيجة خلل في النمو.

واحدة من الاستراتيجيات المستخدمة هي تكوين مورث يمكن أن يتوقف نشاطه عن طريق إعطاء عقار ما. تم استخدام هذه الاستراتيجية لزيادة في إظهار شكل الكيناز المعتمد على الكالسيوم ـ كالمودولين الذي يتدخل في آلية التقوية طويلة الأمد وهذا الإظهار للكيناز يمكن تشغيله أو إخماده.

ومرة أخرى يبدأ تشكيل صنفين من الفئران. يحمل الصنف الأول المورث المتنقل لكيناز الكالسيوم الكالمودولين II ولكن عوضاً عن ربطه بالمقوي الطبيعي الخاص به يتم ربطه بمقوٍّ آخر يدعى تيت ـ أو الذي يتواجد عادة في الجراثيم. لا يستطيع هذا المقوي لوحده أن يشغل المورث لأنه بحاجة إلى مساعدة منظم نسخي وتأتي هذه المساعدة من مورث متنقل في المجموعة الأخرى من الفئران. إن المورث المتنقل هو عبارة عن مورث

منظم النسخ الهجين ويدعى المفعل المتنقل للتراسكلين t TA الذي يتعرف على مقوي تيت ـ أو ويتحد به. يخضع تجلي المفعل الناقل للتراسكلين لسيطرة مقوٍّ ما ويكون في هذه الحالة كيناز الكالسيوم الكالمودولين II. وحينما تتزاوج مجموعتا الفئران يحمل بعض النسل كلا المورثين الناقلين. يتحد في هذه الفئران المفعل المتنقل للتراسكلين مع مقوي تيت ـ أو ويحرض مورث الكيناز الطافر المعتمد على الكالسيوم الكالمودولين ويتسبب هذا الكيناز الطافر بإحداث شذوذ في آلية التقوية طويلة الأمد إلاّ أنه حينما يعطى الحيوان عقار دوكسي سايكلاني يتحد هذا العقار بالمفعل المتنقل للتراسكلين ويجبره على إحداث تغيير في الشكل يجعله يتخلى عن المقوي. تمنع الخلية عملية التجلي الزائد للكيناز المعتمد على الكالسيوم كالمودولين وتعود آلية التقوية طويلة الأمد إلى وضعها الطبيعي.



الاستراتيجية المستخدمة لتكوين مورث متنقل التي يمكن إيقافها بواسطة تطبيق عقار دوكسي سايكلاني. وفي هذه الحالة، يتم استخدام الاستراتيجية للسيطرة على تجلي الشكل الفعال المتكون من الكيناز المعتمد على الكالسيوم كالمودولين II.

في إحدى الدراسات قام جوتسين وتونيغاوا في معهد MIT بالقضاء بشكل انتقائي على إحدى الوحدات الفرعية لمستقبل NMDA في الخلايا الهرمية في منطقة CA1. وعلى الرغم من أن هذا الانفكاك كان مقصوراً على مسار شافر الرادف، فقد أظهرت الفئران مع ذلك ضعفاً في آلية التقوية طويلة الأمد في منطقة CA1 وضعفاً في الذاكرة المكانية. تزود هذه الاكتشافات بدليل مقنع بأن أقنية مستقبل NMDA وآلية التقوية طويلة الأمد في مسار شافر الرادف ذات مكانة هامة بالنسبة للذاكرة المكانية.

ومع ذلك فإن تقانة القضاء على المورث مهما تم تقييدها يبقى احتمال ظهور المشكلة فيها قائماً. وبما أن الخلل موجود في مرحلة مبكرة من الحياة وهو في العادة ابتداء من وقت الولادة وصاعداً، فمن المحتمل أن تكون هناك مظاهر الشذوذ عند الفئران. وبناء على ذلك يصبح من المعقول اعتبار الخلل القائم في آلية التقوية طويلة الأمد والذاكرة المكانية ناجماً عن خلل ما في النمو كالوصل الشاذ في مسار شافر الرادف. لقد تم إضعاف هذا الاحتمال بواسطة استخدام النوع الثاني من الفأر الطافر الذي طوره مارك ميفورد وكاندل وفيه يمكن التحكم بتفعيل المورث المتنقل أو إخماده عن طريق إعطائه عقاراً معيناً. في هذا النوع الثاني من الفأر تجلى شكل طافر من الكيناز المعتمد على الكالسيوم كالمودولين - وهو نوع من الأنواع الثلاثة للكيناز الضرورية لآلية التقوية طويلة الأمد. من خلال الحصين، أدى هذا التجلي إلى تداخل في آلية التقوية طويلة الأمد وإلى خلل في الذاكرة المكانية. ومع ذلك فإنه حينما يتم إخماد نشاط المورث المتنقل أصبحت آلية التقوية طويلة الأمد طبيعية واستعاد الحيوان قدرته على التذكر. تقوي هذه التجارب الترابط بين بعض جوانب آلية التقوية طويلة الأمد داخل مسار شافر الرادف في الحصين والذاكرة المكانية.

لقد أثارت هذه الاكتشافات المتعددة المجموعة التالية من الأسئلة: لماذا يؤدي التدخل بآلية التقوية طويلة الأمد بالضرورة إلى اضطراب عملية اختزان الذكريات المكانية؟ وكيف تؤدي آلية التقوية طويلة الأمد إلى اختزان هذه الذكريات؟

لقد أصبح واضحاً فقط مؤخراً أنه يتوجب على آلية التقوية طويلة الأمد أن تشكل تمثيلاً داخلياً ثابتاً للفراغ في الحصين.

تشكيل خارطة ثابتة للفراغ

في سنة 1971 قام جون أو كيفي وجون دوستروفسكي في كلية الجامعة بلندن، باكتشاف غير عادي وهو أن باستطاعة الحصين أن يشكل تمثيلاً داخلياً، أي خارطة معرفية ـ حول محيطه المكاني.

ومن الممكن ترميز موقع الحيوان في مكان معين في نمط النشاط العصبي للخلايا الهرمية في الحصين، وهي نفس الخلايا التي تحصل فيها آلية التقوية طويلة الأمد.

يحتوي حصين الفأر على مليون خلية هرمية. وتستطيع كل خلية من هذه الخلايا أن ترمز خصائص المحيط والعلاقة بين هذه الخصائص. إحدى هذه الخصائص التي يقومون بترميزها هي المكان، وحينما تقوم الخلايا بترميز المعلومات المتعلقة بالمكان تدعى هذه الخلايا بخلايا المكان. وحينما يتجول الحيوان ويدخل مناطق مختلفة لبيئة مألوفة تنشط الخلايا المكانية المختلفة في الحصين ومن الممكن لبعض الخلايا أن تنشط بمجرد أن يدخل رأس الحيوان في موقع ما ضمن مكان معين. كذلك ستنشط خلايا أخرى عندما يدخل الحيوان موقعاً آخر في نفس المكان.

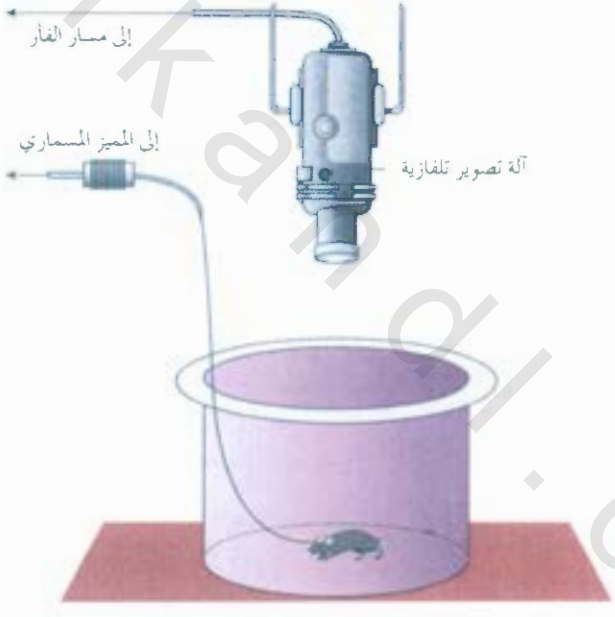
وبذلك يقوم دماغ الفأر بتقسيم المكان الذي يسير فيه ضمن حقول متداخلة صغيرة ويتم تحديد مكان لكل حقل في الحصين. وبهذه الوسائط يشكل الحيوان، كما يعتقد، الخارطة المكانية للأشياء التي تحيط به. عندما يدخل الحيوان بيئة جديدة فإنه يتم تشكيل حقول مكانية جديدة خلال دقائق.

شكلت هذه الملاحظات فكرة مفادها احتواء الحصين على تمثيل يشبه الخارطة لبيئة الحيوان الراهنة وإرسال نشاط الخلايا المكانية في الحصين إشارات تتعلق بموقع الحيوان من لحظة إلى أخرى في المحيط.

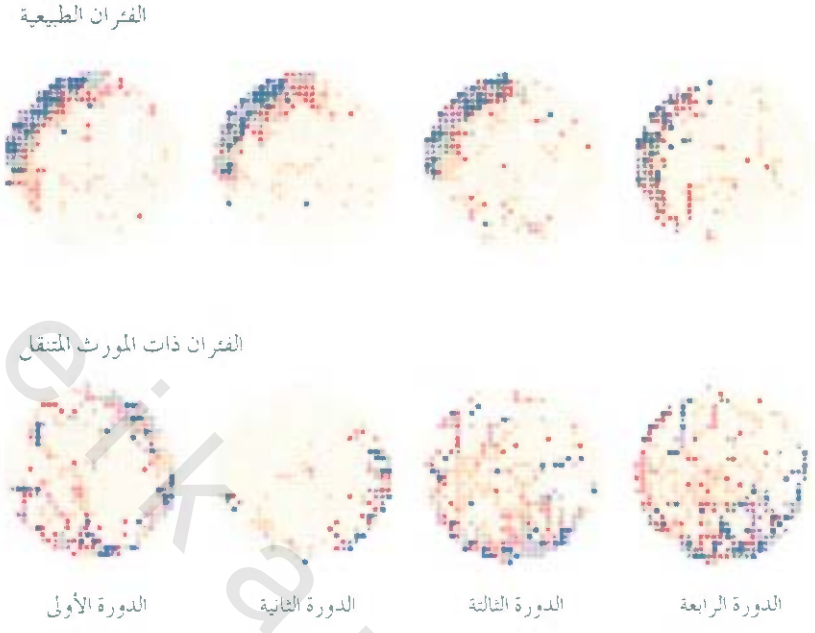
obeikandl.com

إن هذه الخارطة المكانية هي أفضل مثال يمكن فهمه لدماغ ذي تمثيلات داخلية معقدة، وهي خارطة معرفية حقيقية.

تختلف هذه الخارطة عن الخرائط الحسية التقليدية المكتشفة مثل الأجهزة البصرية أو الحسية الجسمية بعدة طرائق. وخلافاً للخرائط الحسية فإن خارطة المكان ليست طوبوغرافية وهذا يعني أن الخلايا المجاورة في الحصين لا تمثل المناطق المجاورة في المحيط بالإضافة إلى ذلك يمكن لنشاط الخلايا المكانية أن يدوم بعد إزالة المؤشرات الحسية ذات العلاقة أو



حجرة التسجيل المستخدمة لتسجيل أنماط النشاط العصبي للخلايا المكانية. تم ربط رأس الفأر داخل الحجرة إلى سلك تسجيل متصل بجهاز قادر على حل (مسامير) النشاط العصبي لكامن الفعل في خلية أو أكثر من الخلايا الهرمية في منطقة CA1. وفي الوقت الذي يتعرف الفأر فيه على الحجرة فإنه يتم تسجيل موقع الضوء المثبت على رأس الفأر بواسطة آلة تصوير تلفازية رأسية. وتذهب الصور الملتقطة إلى جهاز تعقب يرصد موقع الفأر. إن حدوث ظاهرة المسامير التي تعتبر مؤشراً عن الموقع تم الحصول عليه من المعطيات الأساسية وتم استخدامه لتشكيل نمطين لمعدل النشاط العصبي ثنائي البعد بحيث يمكن إما أن يحلل تحليلاً رقمياً أو أن يتم عرضه على شكل خارطات لمعدل النشاط مرمزة بالألوان.



أنماط نسبة النشاط العصبي تم الحصول عليها من أربع دورات تسجيل متعاقبة لخلية مكان واحد. تشير الألوان الغامقة أو البنفسجية إلى نسب مرتفعة من النشاط العصبي بينما يشير اللون الأصفر إلى نسبة الصفر من النشاط العصبي. وقبل كل دورة تسجيل يؤخذ الحيوان خارج الحظيرة الدائرية ثم يتم إعادة إدخاله إليها. وأثناء كل دورة يكتشف الفأر بشكل متساو جميع مناطق الحظيرة. ومع ذلك تنشط كل خلية مكان فقط عندما يكون الفأر في موقع معين. وفي كل مرة يعود فيها الفأر إلى الحظيرة تنشط خلايا الموقع عندما يسير الحيوان خلال نفس المواقع التي جعلت تلك الخلايا تنشط من قبل. إن نمط النشاط العصبي للخلية عند الفأر الطبيعي هو نمط ثابت. وفي المقابل، فإن الحقل المكاني لخلية الفأر الذي يحمل مورثًا للكيناز المعتمد على الكالسيوم كالمودولين الفعال باستمرار هو حقل غير ثابت.

حتى في الظلام. وهكذا فإنه على الرغم من إمكانية تعديل نشاط الخلية المكانية بواسطة معطيات حسية، لا يخضع هنا النشاط للمعطيات الحسية كما هو الحال عند نشاط العصبونات الحسية في الجهاز الحسي.

ويبدو أن الخلايا المكانية لا تشكل خارطة للمعطيات الحسية الجارية لكنها تشكل خارطة للموقع الذي يعتقد الحيوان أنه في المكان. تتشكل

الحقول المكانية خلال دقائق وحالما تتشكل، وتبقى الخارطة التي ساهموا في تشكيلها ثابتة لعدة أسابيع. تثير هذه الحقائق عدداً من الأسئلة الهامة: كيف تساهم الخلايا المكانية في إحداث ذاكرة للمكان؟ وما هي الآليات التي بواسطتها تتشكل الحقول المكانية وحالما تتشكل يتم الاحتفاظ بها؟ وهل لآلية التقوية طويلة الأمد أهمية في تشكيل الحقول المكانية؟ وفي المحافظة عليها؟

وهل الإجراءات التي تتدخل بآلية التقوية طويلة الأمد وتعطل عمل الذاكرة المكانية تفعل ذلك بواسطة التدخل في عمل الخلايا المكانية وفي تمثيلها للمكان؟ بإمكان الدراسات التي أجريت على نوعين من الطوافر التي تناولناها للتو أن تجيب عن هذه الأسئلة لأن كل نوع يتدخل بآلية التقوية طويلة الأمد بطريقة مختلفة. ففي أحد هذين النوعين، تم القضاء بشكل انتقائي على مستقبلات NMDA للخلايا الهرمية في منطقة CA1 وتسببت بتعطل كامل لآلية التقوية طويلة الأمد في مسار شافر الرادف. وفي النوع الآخر تجلى الكيناز المعتمد على الكالسيوم كالمودولين II بشكل زائد خلال الحصين متدخلاً بآلية التقوية طويلة الأمد. في هذين النوعين من الفئران، على أية حال، تم تشكيل حقول مكانية بشكل طبيعي حينما تم وضع الفئران في محيط جديد.

وعلى الرغم من عدم الحاجة لآلية التقوية طويلة الأمد لتشكيل خلايا مكانية، إلاّ أن الحاجة لها تكون من أجل الحصول على خصائص هذه الخلايا معبرة على نحو دقيق ومن أجل استقرار الحقل المكاني مع مرور الوقت. وفي كل فأر طافر تتدخل أعطال آلية التقوية طويلة الأمد في بعض الخصائص المعينة للخلايا المكانية، أما في الفئران الطبيعية تنشط الخلايا، ذات الحقول المكانية المتقاربة في المكان، مع بعضها البعض على نحو متزامن نسبياً. وحينما تنشط إحدى الخلايا تميل الخلية الأخرى إلى النشاط أيضاً. وجد تي. جي ماك هيو وماثيو ويلسون وزملاؤهما في معهد ماساشوستس للتكنولوجيا أن هذا النشاط المترابط لا يظهر عند الفئران التي يعوزها مستقبل NMDA في منطقة CA1. في الفئران التي يتجلى فيها بشكل

زائد كيناز البروتين المعتمد على الكالسيوم كالمودولين وجد ألكس روتنبرغ وروبرت مولر وزملاؤهما في المركز الطبي داون ستيت وفي جامعة كولومبيا أن الحقول المكانية غير ثابتة مع مرور الزمن. وفي أي وقت تتم إعادة إدخال الحيوان إلى نفس المحيط في وقت لاحق، تشكل الخلايا حقولاً مختلفة. يعتقد أن عدم الثبات هذا في الحقول المكانية يعطل قدرة الحيوان على تعلم وتذكر المهام المكانية، أي تضيع المعلومات المكتسبة في دورة تدريب معينة ويتصرف الحيوان في دورة التدريب اللاحقة كما لو كانت المعلومات تقدم له مع المهمة لأول مرة. وإذا كانت الخلايا المكانية هي لبنات البناء للخارطة المعرفية فإن عدم ثبات الخلايا المكانية سيجعل بدوره الخارطة ذاتها غير ثابتة. وبالتالي (بعد مرور بعض الوقت) لا تعود الخارطة صالحة لإجراء الحسابات الضرورية من أجل الطرق الملاحية. وفي الحقيقة تتشابه هذه العواقب مع عواقب اضطرابات الذاكرة المشاهدة عند مرضى آفات الفص الصدغي الأنسي من البشر.

بالنسبة للمريض إتش. إم. فإن كل جلسة من اختبار التعلم المتعدد الجلسات تشبه الجلسة الأولى: لم يتذكر التجربة التي حصلت من قبل ولم يتعرف حتى على علماء النفس الذين طبقوا الاختبار. تقدم هذه التجارب حلقة وصل مبدئية في سلسلة أسباب تكون الذاكرة الصريحة التي تصل بين الجزيئات والعقل عن طريق إظهار الكيفية التي تؤثر فيها المورثات على الاتصالات بين الخلايا والكيفية التي تؤثر هذه التغييرات في التمثيل الداخلي الذي يوجه السلوك المعقد عند الحيوان. وبشكل أكثر تحديداً التدخل في آلية التقوية طويلة الأمد في مسار شافر الرادف في الحصين والتدخل أيضاً في الوظيفة الطبيعية للحقول المكانية ـ أي التمثيل الداخلي للمكان ـ تتدخل الأعطال التي تصيب آلية التقوية طويلة الأمد بشكل دقيق في ثبات الخارطة المكانية مع مرور الوقت. تفصح هذه الخارطة غير الثابتة بدورها عن نفسها في السلوك على شكل ذاكرة مكانية غير ثابتة.

تحسين آلية التقوية طويلة الأمد يُحسن عملية اختزان الذاكرة

كما رأينا من قبل، فإن القضاء على إحدى الوحدات الفرعية لمستقبل NMDA الذي قام به جو تسين وزملاؤه يتدخل ليس فقط في آلية التقوية طويلة الأمد في منطقة CA1 بل في الذاكرة المكانية أيضاً وفي خارطة الحصين المكانية كما هو مبين في خارطة الحقل المكاني. واليوم قام تسين في جامعة برنستون مع زملائه بإجراء التجربة المعاكسة.

لقد استخدموا مقوي كيناز الكالسيوم كالمودولين لكي تتجلى بشكل قوي إحدى الوحدات الفرعية لمستقبل NMDA وبالتالي السماح لمقدار إضافي من الكالسيوم بدخول المنطقة CA1 في الخلايا الهرمية من خلال إثارة عالية التردد التي تحدث آلية التقوية طويلة الأمد. لقد اكتشفوا أن هذه الزيادة في جريان الكالسيوم إلى خلية ما بعد المشبك تؤدي إلى تحسن في آلية التقوية طويلة الأمد وإلى تحسن في الذاكرة المكانية وفي الأشكال الأخرى من الذاكرة المعتمدة على الحصين وبالتالي إنتاج فأر ذي ذاكرة أفضل لهذه المهام. سوف نعود إلى مسألة تحسن الذاكرة في الفصل السابع.

بعض أوجه التشابه المثيرة للاهتمام بين عملية اختزان الذاكرة الصريحة والذاكرة غير الصريحة

اكتشاف مثير أظهر أن آليات التقوية طويلة الأمد في مسار شافر الرادف وليف موسي التي وجدناها في الحصين لا تختص بالذاكرة الصريحة فقط ولكن تستخدم بأشكال مختلفة مرات ومرات. وبذلك فإن آليات التقوية طويلة الأمد في ليف موسي تشبه الآليات التي وجدناها في الفصل الثالث، والتي تستخدم عند حيوان الإبليشا من أجل عملية التسهيل التي يتدخل فيها السيروتونين في ما قبل المشبك والتي تسهم في عملية اكتساب الحساسية. وعلى نحو مشابه نجد أن آليات مستقبل NMDA للتقوية طويلة الأمد في

مسار شافر الرادف تشبه آليات تحسين التسهيل ما قبل المشبك المعتمد على النشاط والمستخدم عند حيوان الإبليشا في الإشراط التقليدي. كما يمكن لهذه الآليات أن تلعب دوراً في اللحاء البصري حيث يعتقد أنها تشارك في حسن تنظيم الاتصالات في المشبك خلال المرحلة المتأخرة من التطور. وهكذا فإنه على الرغم من الاختلافات المنطقية والتشريحية التي تميز الذاكرة الصريحة عن الذاكرة غير الصريحة، تشترك آليات الاختزان قصيرة الأمد الأساسية لهذين النوعين من الذاكرة في خصائص مشتركة. يصبح هذا التشابه أكثر وضوحاً، حينما نتناول، في الفصل المقبل الآليات التي تستخدم من أجل تحويل الذاكرة قصيرة الأمد إلى ذاكرة طويلة الأمد.

obeikandl.com

روي ليشتنشتاين، يأخذ اللحن عقلي (1965) استخدم فنان موسيقى البوب ليشتنشتاين (1929 ـ 1997) أشكال المسلسلات الهزلية ليحاكي بشكل ساخر الثقافة المعاصرة في الوقت الذي يستذكر فيه عصراً مضى، اتصف بالبساطة عكس هذه البساطة في صورة تشبه الصور المتحركة وهو هنا يلمح إلى الأغنية الجميلة ستارداست للمغنية هوجي كارمايكل.