7 من الذاكرة قصيرة الأمد إلى الذاكرة طويلة الأمد

في صباح الواحد والثلاثين من شهر آب / أغسطس سنة 1997 فقدت ديانا أميرة ويلز حياتها في حادث سيارة جنوني في باريس أثناء قيادة السيارة في طريق النفق تحت مكان ألما. وقد مات على الفور كل من السائق هنري پول وصاحب ديانا دودي الفايد. وماتت أميرة ويلز بعد عدة ساعات في مستشفى باريسية محلية تدعى بيتي سالبيتريار. الشخص الوحيد الذي نجا من الحادث كان تريفور ريس جونز المرافق الشخصي للأميرة. لقد أصيب إصابة بالغة تحطم فيها فكه وعانى من ارتجاج تركه فاقداً للوعي. كشفت الفحوصات اللاحقة عن تناول السائق هنري بول الكحول وقد بلغ مستوى الكحول في الدم أربعة أضعاف الحد المسموح به قانونياً. إلاّ أن مستوى الكحول في الدم عند پول لم يكن السبب في الحادث. أخبر فرنسيس لاڤي الشاهد الذي كان بقرب مسرح الحدث، الشرطة الفرنسية بأنه رأى سيارة مرسيدس سوداء تدخل النفق محاطة بالبارازي وهم مصورون على الدراجات النارية، وقد صادف أن أحد هؤلاء المصورين قد قطع الطريق على السيارة قبل حدوث الاصطدام. وحينما مرت الدراجة من أمام السيارة التي تحمل الأميرة ديانا شاهد لاڤي توهج ضوءاً أبيض يصدر عن آلة تصوير أحد المصورين وربما أصاب هذا الضوء المتوهج قدرة هنري

obeikandl.com

بول على الرؤية وساعد على وقوع الحادث. لقد كان ريس جونز الشخص الوحيد الذي أمكنه الإدلاء بشهادته عن الوقائع التي أدت إلى حصول الحادث. إلاّ أن الارتجاج الذي حصل له تركه في حالة سبات عدة أيام. وحينما استعاد أخيراً وعيه تذكر أنه دخل بسيارة المارسسيدس ووجد نفسه مطوقاً بحزام الأمان في مقعده إلاّ أنه لا يتذكر شيئاً أكثر من وقائع الحادث ذاته. لدينا كل ما يدعونا إلى الاعتقاد بشعور وبتسجيل ريس جونز في ذاكرته قصيرة الأمد جميع الوقائع التي حصلت حتى لحظة وقوع الارتطام. ومع ذلك لم يتذكر بعد الارتطام شيئاً عن الحادث. ما الذي تسبب في هذا الإخفاق الخطير للذاكرة الذي منع الشاهد الوحيد على قيد الحياة من الإدلاء بشهادته عن الحقائق التي اكتنفت هذا الحادث المأسوي؟ ما الذي كان مسؤولاً عن فقده للذاكرة؟ لقد عرف العلماء منذ قرن تقريباً حاجة القدرة على تحويل الذاكرة قصيرة الأمد إلى ذاكرة طويلة الأمد إلى جهاز تحويل وأن العمليات التي تحدث قبل حصول عملية التحويل تتعطل بسرعة وبخاصة عندما يتعرض الدماغ للإصابة. وهكذا فإنه بالنسبة إلى ريس جونز نجد أن الأحداث التي وقعت قبل الحادث بقليل لم تصل أبداً إلى مرحلة الذاكرة طويلة الأمد الثابتة وذلك لأن جهاز التحويل لم يعمل.

في الشكل المبسط تحدث هذه السلسلة من الأحداث بما في ذلك فقد الذاكرة الرجعي بشكل شائع ومتكرر خلال موسم كرة القدم الأمريكية حينما يقع لاعب خط الدفاع بعد أن يُصدم بشدة، يعاني نتيجة ذلك ارتجاجاً خفيفاً في الدماغ. وحينما يسأل اللاعب المصدوم عن اللعبة التي قد شارك فيها للتو مباشرة بعد تعرضه للصدمة ولعله كان مغشياً عليه تماماً إلاّ أنه مع ذلك كان يتذكر غالباً اسم اللعبة ودوره فيها. لكنه حينما سأل اللاعب المصدوم بعد نصف ساعة لم يعد في الغالب يتذكر اللعبة أو ما هو دوره تماماً وأصبح شعوره بما حوله أفضل مما قبل. تظهر أحداث من هذا القبيل بوضوح أن اللاعب كانت لديه المعلومات في ذاكرته قصيرة الأمد قبل تعرضه للارتجاج لكن صدمة الرأس حالت دون تحول هذه الذاكرة قصيرة الأمد إلى شكل طويل الأمد ثابت.

لننظر إلى خبرة ثالثة أكثر شيوعاً، حينما تحاول أن تستدعي اسم الشخص الذي تعرفت عليه مؤخراً في إحدى الحفلات. ستعتمد سهولة تذكر اسم الشخص على عدد من العوامل: إلى أي حد وجدت الشخص مثيراً للاهتمام، وإلى أي حد كان اللقاء هاماً بالنسبة إليك، وإلى أي حد ركزت بانتباه على المحادثة، وما هي الحالة التي كان عليها عقلك في تلك الأمسية، كما تصور خبرات الحياة اليومية. تختلف القدرة على تحويل المعلومات من الذاكرة قصيرة الأمد إلى الذاكرة طويلة الأمد من ظرف لآخر. ذلك لأن المحول الذي بواسطته تتحول الذاكرة قصيرة الأمد إلى ذاكرة طويلة الأمد يتنوع تنوعاً كبيراً بالتأكيد من يوم إلى يوم وفي الأغلب ضمن اليوم ذاته. سنتناول في هذا الفصل أولاً كيف يتم اختزان الذاكرة طويلة الأمد ثم يعود ليعاين المحول الذي مهد اختزان الذاكرة طويلة الأمد.

الممارسة تجعلها تتصف بالكمال

إن دراسة الذاكرة طويلة الأمد وتشكلها من الذاكرة قصيرة الأمد تعود في أصولها إلى الثمانينيات من القرن التاسع عشر حيث حاول هرمان ابنغهاوس أن ينشئ علماً مخبرياً تجريبياً للذاكرة البشرية وكما عقد الصلة في الفصل الأول، صمم إبنغهاوس تكنولوجيا بسيطة لقياس الذاكرة التي لا تزال تستخدم اليوم. لقد أظهر أن ما بدا حتى ذلك الوقت هو مشكلة يصعب دراستها ـ تبدأ دراسة الذاكرة عند البشر ـ والتي يمكن معالجتها تجريبياً، شريطة أن يرغب المرء في تبسيط الموقف بشكل كاف، لقد كان منطق إبنغهاوس بسيطاً، فقد أراد أن يدرس كيف تتوضع المعلومات في مخزن الذاكرة إلاّ أنه كان عليه أن يتأكد من أن المعلومات التي يتم تعلمها من قبل المفحوص كانت جديدة تماماً. ولذلك فكر بأنه يحتاج لأن يؤمن أن ليس للمفحوص أي تداعيات قديمة أو الحد الأدنى منها للمادة التي يتم تقديمها للتعلم. ومن أجل أن يرغم المفحوصين على تشكيل تداعيات جديدة فقط ركز إبنغهاوس على فكرة إعطاء المفحوصين قوائم من الكلمات الغريبة، أي

obeikandi.com

لغة جديدة إن جاز لنا أن نقول ذلك. هذه الكلمات هي غير مألوفة تماماً إلى درجة لا يمكن للمفحوصين أن يكون لهم أية تداعيات مسبقة لهذه الكلمات. ابتكر إبنغهاوس فكرة استخدام المقاطع عديمة المعنى معتبراً إياها كلمات غير مألوفة. تتألف هذه المقاطع من حرفين ساكنين يفصل بينهما حرف صوتي مثل JEK وLAZ وNEX وRIF. وبما أن المقطع عديم المعنى ليست له أية دلالة فإنه يبتعد عن منظومة التداعيات المشكلة أصلاً عند المتعلم. ألف إبنغهاوس ما يقرب على 2300 من هذه المقاطع واستخدم بشكل انتقائي من 7 إلى 36 مقطعاً منهم ليكون قوائم مقاطع تختلف في الطول. وبعد ذلك استحفظ كل قائمة من المقاطع عن طريق قراءتها بصوت عال بسرعة 150 بنداً في الدقيقة.

من هذه التجارب البسيطة توقع إبنغهاوس التمايز بين الذاكرة قصيرة الأمد والذاكرة طويلة الأمد. لقد وجد أن الذاكرة تقدر من حيث القوة، أي أن التكرار مطلوب لتمويل الذاكرة قصيرة الأمد إلى ذاكرة طويلة الأمد. وهذه ممارسة تجعل الذاكرة على أحسن ما تكون.

كذلك وجد عن طريق تغيير عدد التكرارات خلال عملية التعلم من 8 مرات إلى 64 مرة، إن هناك علاقة خطية تقريباً بين عدد التكرارات المستخدمة في تعلم القائمة ومقدار الاحتفاظ الذي يكون في اليوم التالي. وهكذا تبدو الذاكرة طويلة الأمد على أنها من عمل الممارسة التي يمكن تقديرها وبعد مرور بضع سنوات توسع وليام جيمس في أفكار إبنغهاوس الذي تناولنا أفكاره هو أيضاً عن الذاكرة في الفصل الأول.

توصل جيمس إلى أنه لا بد أن تكون هناك مرحلتان مختلفتان على الأقل لعملية اختزان الذاكرة. لذلك اقترح أن هناك عملية قصيرة الأمد والتي أسماها الذاكرة الأولية وعملية طويلة الأمد أسماها الذاكرة الثانوية. يتم الاحتفاظ بشكل واعٍ بالمعلومات التي اكتسبناها للتو في الذاكرة الأولية لفترة قصيرة. وبالمقابل فإننا نستدعي الذاكرة الثانوية لاستعادة الذاكرة بشكل فعال إلى الرؤية الواعية لبعض الوقت بعد أن غابت عن الشعور بعد حصول حدث

التعلم الأصلي. وكما رأينا في الفصل الخامس أصبحت تدعى الذاكرة الأولية عند جيمس بالذاكرة المباشرة أو الفورية وهو مصطلح يشير إلى المعلومات التي تشغل سلسلة أفكارنا الجارية. باستطاعة الذاكرة المباشرة أن تمتد في الوقت لتبقى لدقائق أو أكثر عن طريق جهاز الإعادة أو التكرار الذي يدعى الذاكرة العاملة. ولكن حتى بعد التكرار، تبقى المعلومات في شكلها الانتقالي. تؤلف هذه المرحلة الانتقالية المحددة، التي تستطيع أن تدوم لمدة ساعة أو حتى أطول من ذلك، ما نسميه بالذاكرة قصيرة الأمد. تبدي الذاكرة قصيرة الأمد ثلاث خصائص نلقي الضوء على آلياتها الأساسية في عملية الاختزان:

(1) هي ذاكرة انتقالية، (2) لا تتطلب تغيراً تشريحياً ليتم الاحتفاظ بها، (3) ولا تحتاج إلى تركيب بروتين جديد. وفي المقابل أضحت الذاكرة الثانوية عند جيمس في النهاية ما نصطلح على تسميته الآن الذاكرة طويلة الأمد. وباستطاعة الذاكرة طويلة الأمد أن تصبح ثابتة بواسطة التغيرات التشريحية. وكما سنرى فإن هذه التغيرات تتطلب تركيب بروتين جديد.

آلية التثبيت

قام جورج موللر وألفونز بيلزيكر في نهاية القرن التاسع عشر بالتوسع في اقتراح جيمس بأن هناك مراحل لعملية اختزان الذاكرة. وجد موللر وبيلزيكر عند استخدام مقاطع عديمة المعنى مشابهة لتلك التي استخدمها إبنغهاوس أنه حتى بعد توضع الحدث في الذاكرة لا بد من مرور بعض الوقت على مخططه في الذاكرة للحصول على الشكل الثابت طويل الأمد. وأثناء هذه الفترة، التي يدعوانها بفترة التثبيت، تكون الذاكرة عرضة للتعطل. وكان اكتشافهما المركزي هو أن تعلم قائمة ثانية من المقاطع عديمة المعنى مباشرة بعد تعلم القائمة الأولى سيتدخل في عملية استدعاء لاحقة للقائمة الأولى. وقد أطلقا على هذه الظاهرة اسم التدخل الرجعي. أكدت دراسات

لاحقة التي جربت على الحيوان والإنسان مشاهدات موللر وبيلزيكر بأن الذكريات حديثة التكوين هي عرضة للتعطل، إلاّ أن هذه الذكريات الحديثة التكوين تصبح بالتدريج أكثر ثباتاً إذا لم تتعرض للتعطل. حاز اكتشاف موللر وبيلزيكر فوراً على اهتمام علماء الأعصاب العياديين. لقد وجدوا أن إصابات الرأس وارتجاجات الدماغ التي تحصل في المعركة أو في حادث يمكن أن تشكل حالة فقد ذاكرة رجعي، وهي حالة خسارة ذاكرة الأحداث التي وقعت قبيل الحدث المأسوي.

وكما رأينا في الفصل الخامس، يمكن لفقد الذاكرة الرجعي في بعض الحالات أن يمتد إلى الوراء ليبلغ الأشهر أو حتى السنوات. على أية حال كما هو الحال عند المرافق الشخصي للأميرة ديانا كانت الذاكرة قصيرة الأمد التي سبقت الإصابة بدقائق أو حتى ساعات، عرضته بشكل خاص لفقد الذاكرة الرجعي. فعلى سبيل المثال، من الممكن للملاكم الذي يعاني من ارتجاج في الدماغ أن يتذكر ذهابه إلى الحدث الرياضي ذاته وحتى صعوده إلى الحلبة إلاّ أن كل شيء اعتباراً من ذلك الحين وما بعده سيكون فراغاً. ومما لا شك فيه دخول عدد من الأحداث التي حصلت قبل الصدمة إلى الذاكرة قصيرة الأمد، وهي حركات الخصم خلال الجولات الأولى، بما في ذلك الفعل الذي قاد إلى اللكمة المؤذية ذاتها والمحاولة في تجنبها، لكن صدمة الرأس ستحدث قبل أن تجد مسارات الذاكرة هذه الفرصة لكي تصبح مثبتة. تخفق مسارات الذاكرة هذه في البقاء على قيد الحياة. بالإضافة إلى إصابات الرأس والارتجاجات الدماغية كان هناك مصدر آخر للملاحظات العيادية ألقى الضوء على الفروق بين المراحل المبكرة وغير المستقرة للذاكرة والمراحل المتأخرة والأكثر استقراراً للذاكرة: تقدير أهمية النوبات الصرعية التي هي أيضاً تسبب في حدوث فقد الذاكرة الرجعي. غالباً ما يكون مرضى الصرع فاقدي الذاكرة للأحداث التي تسبق مباشرة حصول النوبة، رغم أنه ليس هناك أي تأثير لهذه النوبة على الأحداث المبكرة.

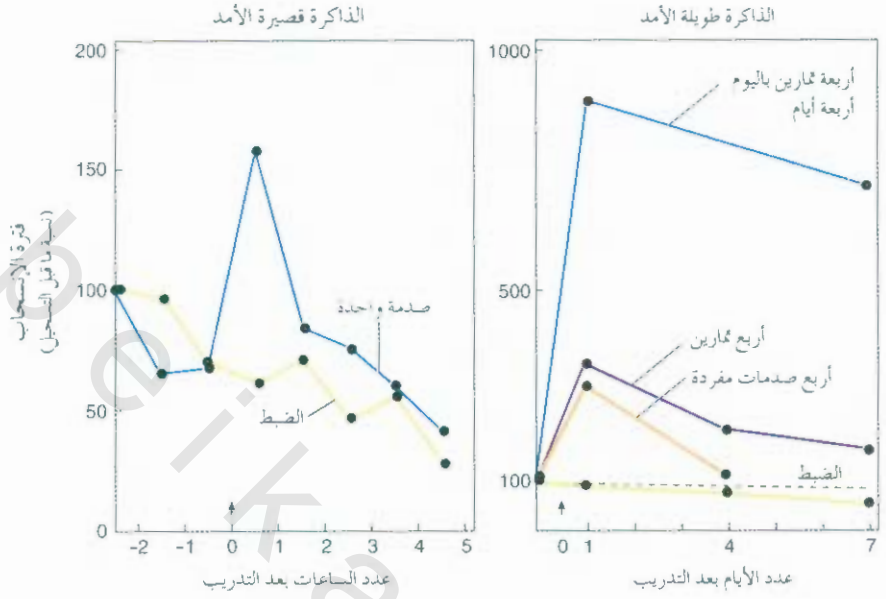
في سنة 1901 اقترح عالم النفس البريطاني وليام ماكدوغال أن فقدان

الذاكرة المصاحب لارتجاج الدماغ والنوبات الصرعية يمكن أن يعزى إلى إخفاق في عملية التثبت وهي نفس الفكرة التي قدمها موللر وبيلزيكر. لقد جاءت أول محاولة لاكتشاف إخفاق آلية التثبيت بشكل فعال في سنة 1949 حيثما أحدث سي. بي دونكان نوبات صرعية بواسطة التحريض الكهربائي في حيوان تجريبي هو الجرذ، وجد دونكان عند حيوانات التجربة وكذلك عند الإنسان أن ذاكرة المهمات التي تم تعلمها حديثاً تتعطل بفعل النوبات الصرعية ويكون التعطل أشد ما يكون حينما تحدث النوبة بعد وقت قصير من التدريب، أثناء فترة التثبيت.

تركيب البروتين الجديد للآلية التي تؤدي إلى الذاكرة طويلة الأمد

إن أول مفتاح لفهم الآلية المؤدية إلى الذاكرة طويلة الأمد يقوم على الكيمياء الحيوية تم اكتشافه في سنة 1963 عندما لاحظ لويس فليكسر ومن بعده بيرنارد أغرانوف وزميلاه ساموبل باروندس ولاري سكواير أن تشكل الذاكرة طويلة الأمد يحتاج إلى تكوين بروتين جديد بينما لا تحتاج الذاكرة قصيرة الأمد إلى ذلك.

في العمل الذي قام به باروندس وسكواير كان على الفأر أن يتعلم أن يتوجه إلى اليسار أو اليمين عند نقطة الاختيار في متاهة الشكل T. هذا وقد تم حقن الحيوانات التجريبية للتو قبل التدريب بمادة تمنح تركيب البروتين (سايكلو هكسا ماید أو أينسو مايسن)، بينما حصلت الحيوانات الضابطة على حقنة من سائل مالح. تعلمت كلتا مجموعتي الحيوانات المهمة على أفضل وجه. كما أظهرت كلتا المجموعتين أيضاً ذاكرة قصيرة الأمد ممتازة عندما خضعتا للاختبار بعد 15 دقيقة من التدريب. إلاّ أن الحيوانات التي حصلت على حقنة مانع تركيب البروتين تبين أنها تعاني من خسارة شديدة للذاكرة طويلة الأمد حينما تم اختبارها بعد ثلاث ساعات أو أكثر من عملية التدريب.



قبل التدريب على اكتساب الحساسية، سيقوم حيوان الإبليشا بسحب مثعبه لمدة 10 ثوان تقريباً وذلك استجابة للمسة خفيفة. وحينما يحصل الإبليشا على مثير وحيد خفيف عند مثعبه مثل الفرشاة كل 30 دقيقة فإنه سيتعود ويسحب مثعبه لفترات زمنية أقصر. (تمثل كل نقطة في المصور على الجانب التي حصلت على صدمة على الذيل (صدمة واحدة بعد محاولة التدريب الثالثة للمثعب) تسحب مثاعبها بمقدار ضعفين في الطول تقريباً استجابة لتأثير الفرشاة.

تدوم ذاكرة اكتساب الحساسية قصير الأمد حوالى ساعة واحدة (اللوحة اليسرى). وبعد الحصول على أربع صدمات على الذيل يسحب الحيوان مثعبه بمقدار ضعفي المدة وأصبح الآن يحتفظ بالذاكرة لمدة تزيد عن اليوم (اللوحة اليمنى). وإذا حصل على أربعة تدريبات في اليوم على مدى أربعة أيام سيسحب الحيوان مثعبه لفترة تساوي تقريباً ثمانية أضعاف الفترة التي كان يستغرقها في الأصل ويحتفظ بالذاكرة لفترة تزيد عن عدة أسابيع.

وفي المقابل امتازت الحيوانات الضابطة بذاكرة طويلة الأمد جيدة جداً. وكما هو الحال بالنسبة للكثير من الإجراءات الأخرى التي تتدخل في تكوين الذاكرة طويلة الأمد، تعطل مانعات تركيب البروتين الذاكرة طويلة الأمد فقط عندما تقدم خلال فترة وجيزة وغالباً ما تكون حوالى ساعة أو ساعتين خلال أو بعد التدريب مباشرة، ليس للمانعات أي تأثير عندما تعطى لاحقاً أي عدة

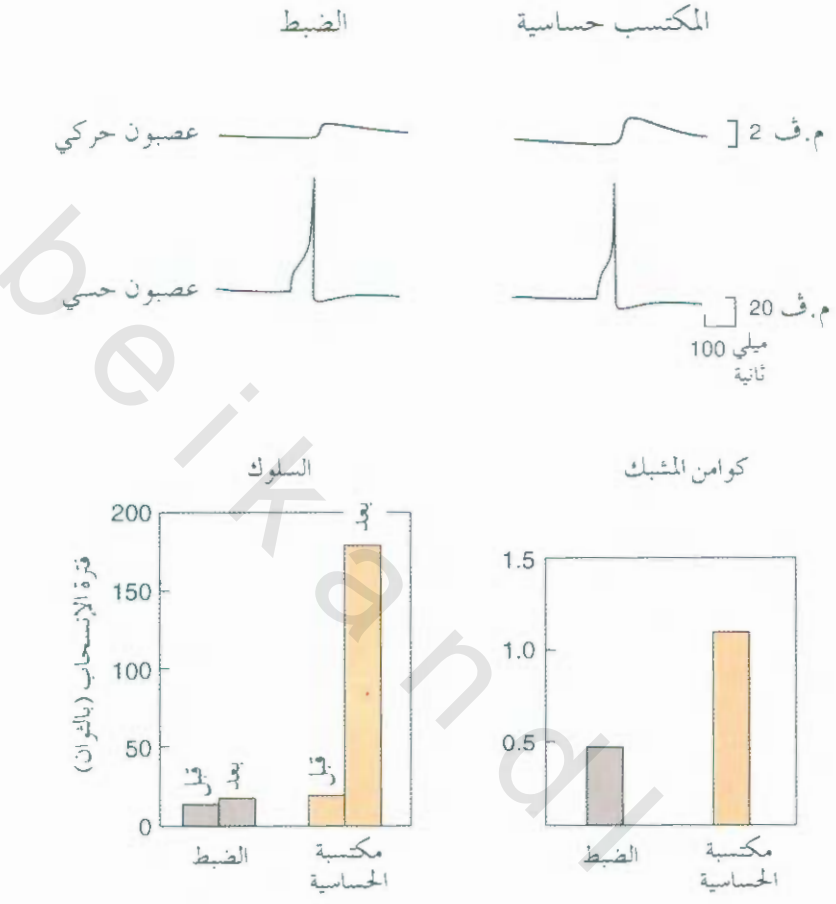
ساعات بعد التدريب. تفيد هذه التجارب أن آلية التثبيت للذاكرة طويلة الأمد بحاجة إلى تركيب بروتين جديد. ما هي هذه البروتينات؟ في سنوات السبعينيات والثمانينيات من القرن العشرين لم تكن هناك طرائق علمية لتحديدها في الفأر. أول التصورات عن هذه البروتينات جاءت من دراسات الحلزون البحري إبليشا.

لقد تناولنا في الفصل الثالث شكلاً من الذاكرة غير الصريحة وطويلة الأمد في الإبليشيا. تحدث الصدمة المطبقة على الذيل اكتساباً للحساسية في منعكس الانسحاب للغلصمة؛ وبعد صدمة الذيل يستجيب الحيوان بشكل أكثر نشاطاً لمثير اللمس على مثعبه وذلك بسحب غلصمته إلى درجة أبعد. وتعتمد فترة بقاء ذاكرة صدمة الذيل على عدد التكرارات لصدمة الذيل. تحدث صدمة واحدة للذيل ذاكرة قصيرة الأمد تدوم دقائق معدودة. لا تحتاج الذاكرة قصيرة الأمد هذه إلى تركيب بروتين جديد. وفي المقابل تحدث أربع إى خمس صدمات للذيل ذاكرة طويلة الأمد تدوم يوماً أو أكثر، كما يحدث المزيد من التدريب ذاكرة أكثر ثباتاً حتى إنها تدوم أسابيع متعددة.

تتطلب هذه التغيرات طويلة البقاء تركيب بروتين جديد. وتم سريعاً الكشف عن أن هذا الشكل من الذاكرة طويلة الأمد الذي يبديه حيوان الإبليشا يمتلك من بين مكوناته تقوية للاتصال بين العصبونات الحسية والعصبونات الحركية.

من العسير دراسة الآليات الجزيئية للتغير طويل الأمد في الحيوان السليم لأنه حتى في الحيوان البسيط كالإبليشا لا يملك الباحث سبيلاً جيداً، لفترات طويلة من الوقت، إلى الخلايا المتدخلة في عملية اختزان الذاكرة.

إلاّ أنه بمجرد تمكن العلماء من تحديد هذه الخلايا سيصبح الأمر ممكناً لفصلها عن الجهاز العصبي للحيوان ووضعها في طبق الاستنبات. حصل تقدم رئيس في تحليل الذاكرة طويلة الأمد في هذه الطريقة فقط حينما نجح ساموئيل ساتشر وستيڤن ريبورت في جامعة كولومبيا في اقتطاع عصبونات حسية لمثعب واحد وعصبونات حركية للغلصمة



دليل على تحسين في مستوى الاتصالات المشبكية بين العصبونات الحسية والعصبونات الحركية مع اكتساب الحساسية طويلة الأمد.

في الأعلى: بعد يوم من انتهاء التدريب، تم تعريض العقدة الحشوية في كل من الحيوانات المكتسبة للحساسية والحيوانات الضابطة، وتم تسجيل كوامن المشبك لدى العصبون الحسي في المشعب. وفي العصبون الحركي في الغلصمة. إن الاتصال المشبكي لدى حيوان حصل على تدريب طويل الأمد في اكتساب للحساسية، أقوى من نظيره لدى الحيوان الضابط استجابة لكامن فعل ما قبل المشبك ذي القوة الثابتة.

في الأسفل: تحويل النتائج المبينة أعلاه إلى لغة الكم. يوازي التغير في السلوك (على اليسار) التغير في كامن المشبك (على اليمين) وعند اختبار الحيوانات بعد يوم على انتهاء التدريب، تبين أن الحيوانات المكتسبة للحساسية حافظت على انسحاب مثاعبها لمدة أطول من الحيوانات الضابطة بشكل ملحوظ. وكانت الاتصالات من العصبونات الحسية إلى العصبونات الحركية أقوى بمقدار ضعفين.

obeikandl.com

وعصبونات بينية معدلة لإفراز السيروتونين من الإبليشا واستنباتهم في مستنبت نسيجي. وفي الواقع أعاد ساتشر وريبورت تشكيل مركب منعكس الانسحاب للغلصمة في طبق الاستنبات في المخبر. أبدت هذه الدارة المبسطة جداً كثيراً من السمات المميزة التي لوحظت عند الحيوان السليم. وفي الحيوان السليم تحرض صدمات الذيل العصبونات البينية المعدلة مما يجعلها تفرز السيروتونين.

وفي المستنبت، كما هو الحال عند الحيوان السليم تنتهي هذه العصبونات البينية المعدلة عند العصبون الحسي كذلك عند نهاياتها في ما قبل المشبك حيث يعملون على ازدياد إطلاق الناقل العصبي من العصبون الحسي.

وفي الحقيقة يمكن للعصبونات البينية المحررة للسيروتونين أن تستخرج عن طريق الاستنبات النسيجي، ويستطيع الفرد أن يطبق ببساطة السيروتونين مباشرة على العصبون الحسي بواسطة ماصة نافخة التي تنفخ السيروتونين على الخلية.

باستطاعة الباحثين الآن أن يحاكوا آثار الصدمات المتكررة على الذيل عن طريق تطبيق نبضات متكررة وجيزة من السيروتونين على العصبون الحسي. وبهذه الطريقة اكتشف بيير جيورجيو مونتارولو وكاستللوسي وساتشر وفيليب جوليت وإريك كاندل أن في مستنبت النسيج الخليوي تطول فترة ديمومة التسهيل المشبكي مع زيادة عدد المرات التي يطبق فيها السيروتونين، وهذا يشبه إلى حد كبير حالة الفترة التي تستغرقها الحساسية المكتسبة في الحيوان السليم. إن تطبيقاً موجزاً للسيروتونين يرفع من إطلاق الغلوتامات من العصبونات الحسية لعدة دقائق.

لا يتأثر هذا التسهيل قصير الأمد بمانعات تركيب البروتين وبالتالي فهو لا يحتاج إلى تركيب بروتين جديد. وفي المقابل يرفع تطبيق السيروتونين خمس مرات خلال فواصل زمنية مدة كل فاصلة 20 دقيقة من مستوى إطلاق

الغلوتامات لأكثر من يوم واحد ولا تتطلب هذه العملية طويلة الأمد تركيب بروتين جديد. أظهرت دراسات سابقة أهمية تركيب البروتين الجديد لإحداث تغير طويل الأمد في سلوك الحيوان السليم - وعلى وجه التخصيص لإحداث عملية اكتساب الحساسية طويلة الأمد لمنعكس انسحاب الغلصمة، كما بينت هذه الدراسات الخليوية في مخابر الاستنبات وجود نفس الحاجة على مستوى المشبك. إن تركيب البروتين ضروري، في كل من الجهاز العصبي البسيط والجهاز العصبي المعقد، لحدوث التغيرات طويلة الأمد في الوصل المشبكي. وكما أن عملية اكتساب الحساسية طويلة الأمد في منعكس انسحاب الغلصمة في حيوان الإبليشا السليم تتطلب تركيباً لبروتين جديد كذلك تماماً تتطلب عملية التسهيل طويل الأمد للاتصال بين العصبون الحسي والعصبون الحركي في منعكس انسحاب الغلصمة. وفي الواقع إن عملية التسهيل طويلة الأمد، مثل حال الذاكرة السلوكية، تحدث فقط إذا تم تركيب البروتين الجديد خلال وقت معين، أي خلال وفقط بعد فترة تطبيق خمسة نبضات من السيروتونين. تعيق مانعات تركيب البروتين عملية التسهيل طويلة الأمد فقط عندما يتم تطبيقها أثناء فترة تطبيق السيروتونين أو أثناء فترة ساعة تلي تطبيق السيروتونين. وعندما يتم تطبيق المانعات بعد ساعتين أو ثلاث ساعات من تطبيقات السيروتونين الخمسة، لا يكون لمانعات تركيب البروتين هذه أي تأثير.

وأثناء دراسة علماء الحياة لظاهرة التطور من قبل، وجدوا أن هناك خلايا تحتاج إلى بروتينات جديدة بسرعة وبشكل انتقالي خلال فترة زمنية محددة تستغرق ساعتين أو ثلاث ساعات. وفي أي سياق من هذه السياقات التي ذكرناها تبين أنه لا بد من تشغيل آليات المورثات.. تفيد هذه الاكتشافات بأنه يتوجب تشغيل آليات مورثات معينة لإنشاء الذاكرة طويلة الأمد. أما الأسئلة المنطقية التي تلي ذلك فهي: ما هي البروتينات اللازمة لتحويل الذاكرة قصيرة الأمد إلى ذاكرة طويلة الأمد وكيف يتم تفعيلها؟

obeikandi.com

كيفية تشغيل وإيقاف المورثات عن العمل

ليس هناك من وسيلة لعلم الحياة أثبتت جدارتها في وصف عمليات الحياة بعمق أكثر من أن نفهم طبيعة المورثات وآلية عملها. أعطى هذا الفهم الباعث على ظهور ميدان علم الوراثة الجزيئي. وفي الواقع، لقد كان من الأسباب التي جعلت موضوع الذاكرة طويلة الأمد في غاية الأهمية بالنسبة لعالم الحياة هو أن مسألة الذاكرة طويلة الأمد قد عملت على ربط علم النفس المعرفي لعملية عقلية هي الذاكرة بعلم الوراثة الجزيئي الذي يعتبر من صميم علم الحياة الحديث. المورثات عبارة عن شرائط من الـ DNA ذات خاصتين متميزتين تمنحها وظيفة مزدوجة فريدة. الخاصية الأولى هي أنه بإمكانها أن تتناسخ وكنتيجة لذلك يمكن أن تعمل عمل قوالب ـ مخازن للمعلومات الوراثية التي تنتقل من جيل إلى جيل. الخاصية الثانية هي أنها تقوم بترميز المعلومات الضرورية لإنتاج البروتينات التي تقوم عليها جميع نواحي الحياة، بما في ذلك الحياة العقلية.

تسمح هذه القدرة للمورثات أن تعمل عمل منظمات للوظيفة الخلوية. ومن هنا فإننا سنعطي الأولية للوظيفة الثانية للمورثات. باستثناء حالات نادرة، تحتوي كل خلية في جسم الإنسان بشكل دقيق على نفس المجموعة الكاملة من المورثات التي تملكها الخلايا الأخرى (حوالى 80,000 مورث عند البشر).

والسبب في اختلاف الخلايا عن بعضها البعض ـ أي أن خلية الكلية هي خلية كلية والعصبون هو عصبون ـ هو أن نوع من الخلايا يتجلى بمزيج مختلف من المورثات في نواتها. هذا التجلي الاصطناعي أو المتميز للمورثات يقف وراء جميع أشكال التخصص الخليوي. وبالتالي لا بد أن يكون هناك آليات لتفعل (تشغيل) بعض المورثات في الوقت الذي يتم فيه كبح (إيقاف عمل) مورثات أخرى. يعمل تجلي المورث المتميز على تكوين السمات المميزة للخلايا العصبية، إن ما يقارب من 10^{11} عصبونات التي

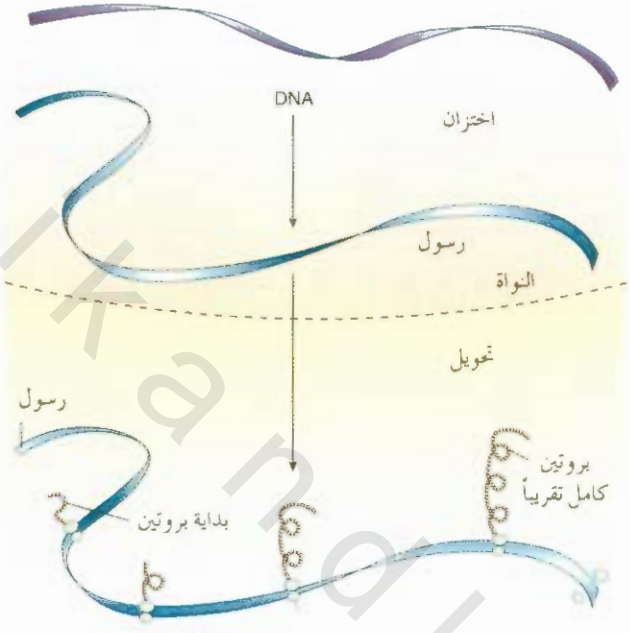
تشكل الدماغ تنقسم إلى 100 نوع من الخلايا التي يمكن تمييزها بواسطة أشكالها واتصالاتها، يتم تحديد سماتها بواسطة التجمع المتميز للمورثات المتجلية داخل كل خلية وبواسطة تجمع المورثات المتجلية في الخلايا المستهدفة التي يتفاعل معها كل نوع من أنواع الخلايا. إن المورثات التي تتجلى في خلية عصبية معينة تحدد مصير هذه الخلية كما تحدد النوع الذي ستصير إليه كأحد الأجزاء العاملة في الدماغ، يتم اتخاذ هذا القرار أثناء مرحلة النمو المبكرة عند الحيوان. ينشأ نمط خاص لتحريض أو كبح عمل المورث في خلية ما أثناء عملية النمو وبعد ذلك تتم المحافظة على هذا النمط خلال فترة الحياة الناضجة للخلية.

معظم المورثات التي تتجلى في خلية ما يتم اختزانها في جزيء في النواة يدعى رسول RNA. ينتقل جزيء رسول RNA من النواة إلى سيتوبلازما الخلية حيث يتحول إلى بروتين بواسطة ريباسات، وهي جهاز تركيب البروتين في السيتوبلازما. تتجلى وظيفة كل رسول RNA في حمل المعلومات عن كيفية صنع بروتين معين من المورث في النواة الذي تم فيه ترميز هذه المعلومات في سلسلة الـ DNA إلى الريباسات في السيتوبلاسما.

في الخلية النموذجية يتعرض 80٪ من المورثات للكبح بينما يتجلى 20٪ فقط من المورثات (وبالتالي فإن مجموع المورثات المتجلية في خلية واحدة يقارب 16000 مورث).

بالإضافة إلى ذلك، تحتوي جميع الخلايا على آليات تتحكم بكمية البروتينات التي تصدر عن الـ 20٪ من المورثات الفعالة. بعض المورثات المختزنة هي غير فعالة نسبياً وتتجلى بدرجات متدنية. ويمكن لهذه المورثات أن تنتج أقل من 0,01 بالمئة من جميع البروتينات التي تنتجها الخلية، بينما هناك مورثات أخرى شديدة الفعالية ويمكن أن تنتج 10 بالمئة من جميع البروتينات في الخلية يضاف إلى ذلك أن مستوى تجلي المورث ليس ثابتاً في الخلية غالباً، بل من الممكن أن يتغير مع مرور الوقت. إن الطريقة الأكثر شيوعاً في تنظيم هذه المعدلات تدعى ضبط الاختزان. تنظم

آليات ضبط الاختزان المعدل الذي يتم فيه اختزان مورث معين كما تنظم متى وإلى أية درجة يتم تفعيله، ومتى وإلى أية درجة يتم إيقاف عمله.



الاختزان والتحويل هما خطوتان رئيستان في تكوين البروتين من مخطط الـ DNA الخاص بهذا البروتين، يتم اختزان الـ DNA في النواة على شكل رسول RNA الذي يغادر النواة ثم يتحول بالاعتماد على الريباسات إلى بروتين.

ما علاقة كل ذلك بالذاكرة؟ تعتبر الآليات التي بواسطتها تعمل المورثات أو تقف عن العمل أمراً حاسماً في فهم كيفية تشغيل أو إبطال عمل الذاكرة طويلة الأمد. على سبيل المثال يتوجب على السيروتونين أن ينظم نوعاً ما عملية تجلي المورث في العصبونات الحسية لدارة انسحاب الغلصمة عند حيوان الإبليشا وذلك من أجل أن يقيم اتصالات مشبكية جديدة. ويقوم بذلك السيروتونين، كما سنرى، عن طريق تحريض نشاط

جزيئات البروتين المنظمة الخاصة التي بمقدورها تشغيل المورثات أو إيقافها عن العمل. كيف يتم تشغيل أو إيقاف المورثات عن العمل هو موضوع شيق وهام. وعلى وجه الإجمال إن خمس العدد الكلي للمورثات في مجين الإنسان ـ أي حوالي 16000 مورث ـ يقوم بترميز البروتينات، وهي معاً لها صفة التحريض على النشاط أو الكبح التي تنظم تجلي المورثات الأخرى:

يعتبر اكتشاف قابلية المورثات للتنظيم والكشف عن الآلية التي بواسطتها يتحقق التنظيم، واحداً من أكثر فصول علم الحياة الحديث جمالاً. كتب أولى عبارات هذا الفصل من علم الحياة الحديث التي لا يمكن محوها عالما الحياة الفرنسيان العظيمان جاك مونود وفرانسيس جيكوب. وبعد مضي سنوات كثيرة وصف جيكوب عملهما المشترك في الكلمات التالية:

«لعدد من السنين أمضيت أنا وجاك مونود ساعات كل يوم في مكتبه أمام السبورة بين التحدث ورسم مسودات النماذج. وفي سعينا لتحقيق تقدم... بزغ هناك تمثيل... لوحدة التحكم في تجلي المورث: بروتين منظم والـ DNA التي يهدف إليها».

دعنا ننظر أولاً إلى هدف مونود وجاكوب، والذي هو عبارة عن موقع على الـ DNA. ينقسم أي مورث كان إلى منطقتين رئيستين: منطقة الترميز ومنطقة التحكم أو الهدف. باستطاعة الـ DNA في منطقة الترميز أن يتم اختزانه أو نسخه على شكل رسول RNA ومن ثم يتحول إلى بروتين. وما إذا كانت منطقة ترميز معينة قد تمت قراءتها أم لا فإن ذلك يتوقف على نمط البروتينات المنظمة التي تتصل بمنطقة التحكم. تقع منطقة التحكم عادة، مقابل حركة التيار، تماماً قبل بداية منطقة الترميز وتنقسم في ما بينها إلى منطقتين فرعيتين: منطقة المقوي ومنطقة المنظم. أما المنطقة المنظمة فهي بدورها تنقسم من 6 إلى 10 مناطق صغيرة تدعى عناصر استجابة الـ DNA. ويقوم كل عنصر من عناصر الاستجابة هذه بدوره بالتعرف والجمع بين بروتينات منظمة معينة تدعى هذه البروتينات المنظمة «منظمات الاختزان أو

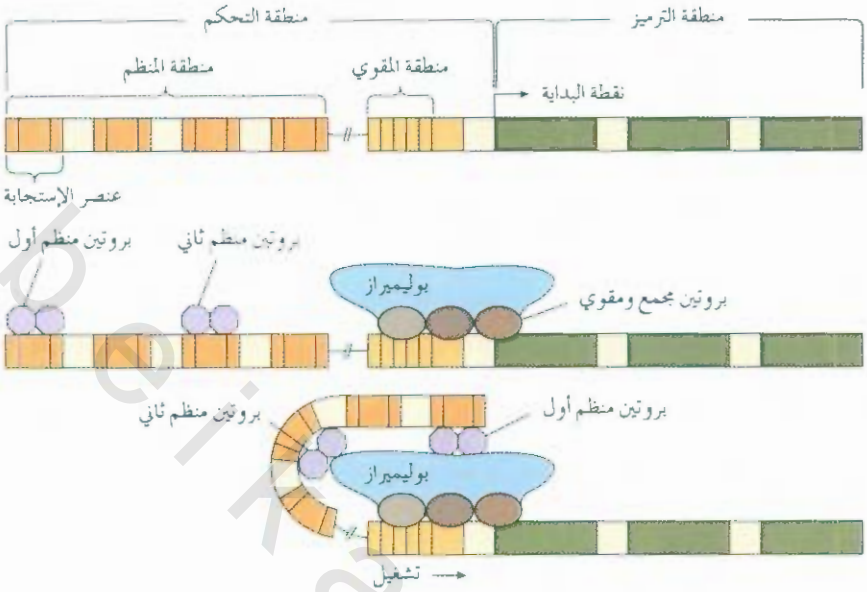
النسخ» وهي على نوعين: محرضات للنشاط التي تزيد من درجة الاختزان وكوابح تعمل على إيقاف عملية الاختزان هذه، إن منظمات الاختزان هذه هي التي تعتبر ضرورية للذاكرة طويلة الأمد.

وإلى جانب منطقة المنظم هناك منطقة المقوي الذي يجمع البروتينات باستمرار. إن عملية الجمع هذه هي التي تقرر مستوى حالة الاستقرار في عملية الاختزان عند غياب الإثارة. وفي المقابل تقوم عناصر الاستجابة المتنوعة في الوضع النموذجي بجمع البروتينات المنظمة على نحو متقطع، في نفس الوقت الذي تصل فيه محرضات النشاط والكوابح لتمارس دورها في تحريض نشاط المورث أو كبحه ثم تغادر بعد ذلك حينما لا تكون هناك حاجة لها.

وهنا نلتقي مرة أخرى مع أجهزة الرسول الثاني، لأن عمل أجهزة الرسول الثاني المناسبة هو أن ترسل إشارة إلى منظمات الاختزان المناسبة لتتحد مع عناصر الاستجابة المختلفة فيها وهي أهداف الـ DNA التي اكتشفها مونود وجاكوب. وهكذا فإنه أياً كانت عملية اختزان المورث ومهما تكررت هذه العملية خلال فترة زمنية معينة فإن ذلك يتوقف على منظمات عملية الاختزان التي تتحد مع عناصر الاستجابة المختلفة في المنطقة المنظمة. ولكي يقوم السيروتونين بالحث على تجلي المورث فإنه يحتاج أولاً أن يقوم بتحريض نشاط عوامل اختزان معينة التي بمقدورها بعد ذلك أن تتحد مع عناصر استجابة معينة في منطقة التحكم للمورثات ذات الأهمية بالنسبة للذاكرة طويلة الأمد.

إن الفكرة التي مفادها حاجة عملية الانتقال من اختزان الذاكرة قصيرة الأمد إلى اختزان الذاكرة طويلة الأمد إلى مورثات يتم تشغيلها، قد وصلت علم الحياة الجزيئي الناشئ حديثاً لعملية اختزان الذاكرة بعلم حياة تنظيم المورثات الذي أصبح راسخاً. وبهذه الطريقة أصبح ممكناً الإجابة تجريبياً على السؤال الذي تم طرحه من قبل في هذا الفصل وهو: ما هي المورثات والبروتينات اللازمة للذاكرة طويلة الأمد؟

obeikandl.com



في أعلى حركة التيار من منطقة ترميز المورث هناك مناطق التقوية والتنظيم التي تتحكم في إنشاء عملية اختزان المورث. إن عملية اختزان الـ DNA على شكل رسول RNA تتم بواسطة أنزيم بوليميراز الذي يكون متصلاً في البداية بالبروتينات المنظمة المرتبطة بكل من منطقتي التقوية والتنظيم. تستطيع البروتينات المتصلة بمنطقة التنظيم أن تجعل الـ DNA على شكل حلقات أو عقد لكي تستطيع أن تتواصل مع أنزيم بوليميراز. إذا لم تتحد البروتينات المنظمة بمناطق التحكم أو إذا بقيت الكوابح في مكانها يصبح من غير الممكن اختزان المورث.

صنف جديد من الأفعال في المشبك

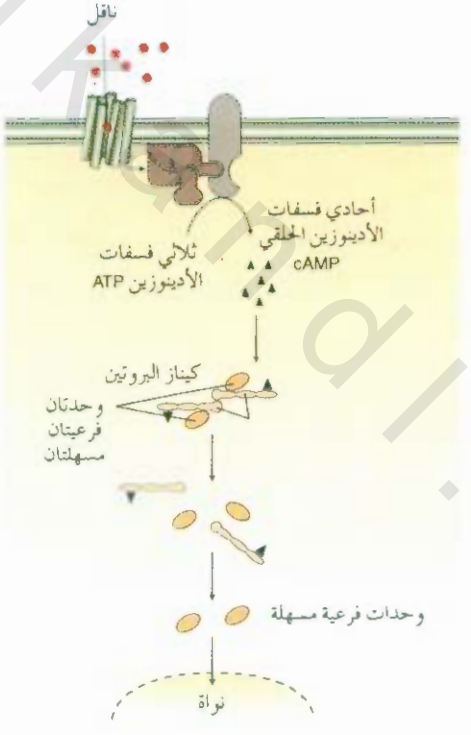
حتى نكتشف المورثات والبروتينات اللازمة للذاكرة طويلة الأمد، لا بد من أن نعود مرة أخرى إلى معاينة خصائص كيناز البروتين A المعتمد على أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي. وكما رأينا في الفصل الثالث فإن بروتين الكيناز المعتمد على أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي هو رباعي مكون من أربع وحدات فرعية. هناك وحدتان فرعيتان لهما دور التسهيل وتعمل كل وحدة فرعية عمل أنزيم فعال في التسهيل قادر على فسفرة البروتينات. وهناك وحدتان فرعيتان منظمتان تكف الدور التسهيلي للوحدتين الفرعيتين

المسهلتين. تمتاز الوحدتان الفرعيتان المنظمتان بامتلاك مواقع للاتحاد مع أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي. وحينما يرتفع مستوى أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي. وكنتيجة لعملية الاتحاد هذه، تخضع الوحدتان الفرعيتان المنظمتان إلى تغير في الشكل يحرر الوحدتين الفرعيتين المسهلتين وتصبح الوحدتان المسهلتان بعدئذ قادرتين على فسفرة البروتينات المستهدفة وبالتالي تعديل وظيفتها.

طور روجر تسين في جامعة كاليفورنيا في سانتياغو تقنية تمييز مستشعة بارعة تتيح له أن يتعقب موقع كل من الوحدتين الفرعيتين المسهلتين والوحدتين الفرعيتين المنظمتين لكيناز البروتين A داخل عصبون حسي واحد عند الإبليشا. وباستخدام هذه التقنية وجد برايان باسكاي وتسين أن نبضة واحدة من السيروتونين، التي تحدث تسهيلاً قصير الأمد، تحدث ارتفاعاً عابراً في أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي. كما تتحرر الوحدتان المسهلتان لفترة دقائق فقط وفي نهاية ما قبل المشبك بشكل رئيس. يناط بعمل هاتين الوحدتين مسؤولية الزيادة في إطلاق الناقل العصبي الذي يقوي من اتصال العصبون الحسي بالعصبون الحركي لفترة دقائق، وبعد حدوث نبضة واحدة بسرعة 5 هرتز هناك وقت لعدد قليل فقط من جزيئات الوحدتين المسهلتين لأن تنتشر في النواة. ومع تكرار نبضات السيروتونين يرتفع مستوى أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي إلى درجة تكون فيها الوحدتان المسهلتان قد تحررتا بزمن كاف حتى يتمكن عدد هام من جزيئاتها من نقل مواقعه إلى النواة. وفي النواة تقوم الوحدتان المسهلتان بتحريض نشاط المورثات التي تعتبر حاسمة بالنسبة لنمو الاتصالات المشبكية الجديدة الضرورية للذاكرة طويلة الأمد.

أظهرت هذه الاكتشافات على المستوى الخليوي لماذا تعتبر محاولات التدريب المتكررة أو نبضات السيروتونين المتكررة ضرورية للذاكرة طويلة الأمد. تتيح النبضات المتكررة للمكون النشيط (الوحدتان المسهلتان) في كينازات البروتين أن ينتقل إلى النواة حيث تستطيع هناك أن تحرض نشاط المورثات اللازمة للعملية طويلة الأمد.

يقدم اكتشاف انتقال موقع كيناز البروتين A إلى النواة رؤية جديدة عن النقل المشبكي بواسطة كشف اللثام عن صنف ثالث جديد من الأفعال المشبكية. وكما رأينا في الفصل الثالث قام برينارد كاتز وبول فات بالحديث أولاً في سنة 1951 عن المستقبلات الشاردية وهي المستقبلات التي تتحكم بقنوات شاردية مباشرة. لقد اكتشفا أن هذه المستقبلات تتوسط الأفعال المشبكية السريعة والشائعة التي تدوم لمدة بضع ميلي ثانية والتي تعتبر حاسمة في التدخل في السلوك.



سلسلة من الخطوات التي تقود إلى انتقال موقع وحدة فرعية لكيناز البروتين A الأنزيمية من السيتوبلاسما إلى نواة الخلية العصبية. إن اتحاد الناقل بالمستقبل الاستقلابي يشرك أنزيم محلقة الأدينيل يحول هذا الأنزيم ثلاثي فسفات الأدينوزين إلى أحادي فسفات الأدينوزين ويزيل أحادي فسفات الأدينوزين الوحدتين الفرعيتين المنظمتين (المثبطتين) من الوحدة الفرعية المسهلة مما يتيح لها الانتشار في النواة.

وفي سنوات الستينيات من القرن العشرين وصف إيرل ساذرلاند وبول غرين غارد وزملاؤهما صنفاً ثانياً من المستقبلات ـ هي المستقبلات الاستقلابية ـ التي تفعّل مسارات الرسول الثاني داخل الخلية. باستطاعة هذا الصنف الثاني من المستقبلات أن ينشئ أفعالاً معدلة تدوم لدقائق. هذا هو نوع الفعل الذي يستطيع على سبيل المثال أن يعدل قوة المشبك الموجودة أصلاً. نرى الآن أن مثير اكتساب الحساسية المتكرر (مثل صدمة الذيل) أو التطبيقات المتكررة للسيروتونين تنشئ نوعاً ثالثاً من الفعل المشبكي وهو فعل لا يدوم لمدة ثوان أو دقائق فقط بل يدوم لمدة أيام وأسابيع. ينجم هنا الفعل المستمر عن حقيقة أن تكرار المثير يعطي كيناز البروتين A الفرصة لأن ينقل موقعه إلى النواة. وهناك يقوم بتحريض نشاط سلسلة وراثية والتي تبدأ بعد ذلك، كما سنرى في الأسفل، عملية نمو مستمرة ذاتياً وثابتة داخل العصبون. وبذلك يمكن للنواقل المعدلة من مثل السيروتونين ذات الأهمية في التعلم أن تقوم بوظيفة مضاعفة. فمن ناحية يحدث تعرض واحد تغيراً عابراً في قوة المشبك تستمر دقائق، ومن ناحية ثانية يحدث التعرض الطويل أو المتكرر تغيراً ثابتاً ومستمراً في بناء العصبون.

الخطوات الأولى في إطلاق آلية التثبيت

لقد رأينا كيف يطلق تطبيق نبضات السيروتونين المتكررة سلسلة من الاستجابة في خلية ما بعد المشبك، ويحدث كل ذلك من أجل إرسال إشارة إلى النواة. أصبح باستطاعتنا الآن على الأقل أن نبدأ بمشاهدة ما يحدث داخل النواة لتكوين ذاكرة طويلة الأمد. بعد أن ينقل كيناز البروتين A موقعه إلى النواة، يقوم بفسفرة عدد من عوامل الاختزان ولكن ربما يكون البروتين الأكثر أهمية هو بروتين يدعى CREB - 1 (وهو عنصر استجابة لأحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي متحداً مع البروتين ـ 1). إنه الفعل الخاص بالشكل المفسفر لبروتين CREB - 1 (المتصل بعنصر استجابة أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي أو CRE على DNA) الذي يشغل المورثات اللازمة لتشكيل ذاكرة طويلة الأمد.

أول دليل على أن لبروتين CREB - 1 دوراً في اختزان الذاكرة ظهر في سنة 1990 عندما اكتشف برامود داش وبنيامين هوتشنر وكاندل السؤال: ما الذي يحدث للتسهيل طويل الأمد لاستجابة الانسحاب للغلصمة عند الأبليشا إذا منع بروتين CREB - 1 من تحريض نشاط المورثات؟

وحتى يتناولوا هذا السؤال ركبوا قطعة من الـ DNA التي تعمل على ترميز سلسلة CRE وهي عنصر الاستجابة، على الـ DNA التي تتحد بشكل طبيعي مع بروتين CREB. ثم حقنوا هذه السلسلة بمقادير كبيرة في نواة العصبون الحسي لحيوان الأبليشا، وبذلك أعطوا بروتين CREB - 1 الخيار إمّا أن يتحد مع الهدف الطبيعي عنصر الاستجابة CRE في المورثات أو أن يتحد مع قطع كبيرة من CRE في الـ DNA التي تم حقنها. وبما أن هناك كميات من عنصر الاستجابة CRE المحقون أكبر من كميات عنصر الاستجابة CRE الحادث بشكل طبيعي، فإن معظم بروتين CREB - 1 يصبح متحداً مع عنصر الاستجابة CRE المحقون. وهكذا فقد نجح داش وزملاؤه في منع البروتين CREB - 1 الأصلي من الاتحاد مع عنصر الاستجابة CRE الأصلي. وبهذه الطريقة أصبح البروتين CREB - 1 غير فعالٍ. وكانت نتيجة ذلك إعاقة حدوث العملية طويلة الأمد من غير أن يتدخل ذلك في عملية التحسن قصير الأمد في قوة المشبك. وفي وقت لاحق قام كل من دوسان بارتش وأندريا كاساديو وكاندل بإجراء التجربة بشكل معاكس. لقد حقنوا الشكل المفسفر من البروتين CREB - 1 في العصبونات الحسية لحيوان الإبليشا ووجدوا أنه يحدث تسهيلاً طويل الأمد. وقد فعل ذلك من غير أن يحدث تحسناً وجيزاً في إطلاق الناقل الذي يعتبر خاصية من خصائص عملية التسهيل قصيرة الأمد. وبالتالي فإن البروتين CREB - 1 في شكل المفسفر ليس ضرورياً فقط لعملية التسهيل طويلة الأمد ولكنه قادر أيضاً على تحقيقها كلية بمفرده. قدمت هذه التجارب الدليل المباشر على أن بروتين CREB - 1 هو مكون حاسم في الخطوات الأولى من الانتقال من الذاكرة قصيرة الأمد إلى الذاكرة طويلة الأمد.

مقيدات الذاكرة طويلة الأمد

يمكن وصف العملية الجزيئية لاختزان الذاكرة طويلة الأمد حتى الآن على النحو الآتي: تنقل الوحدة الفرعية المسهلة لكيناز البروتين A التي تم تحريضها على النشاط، موقعها إلى النواة وتفسفر بروتينات CREB - 1. تتحد هذه البروتينات بعد ذلك مع الـ DNA وتشغل المورثات اللازمة في تشكيل الذاكرة طويلة الأمد، ومع ذلك ليس الموقف بهذه البساطة تماماً. وقد ينبثق التعقيد الأكثر دهشة في دراسات آلية تفعيل المورثات من أنه بمقدور الذاكرة طويلة الأمد أن تعمل أو تتوقف عن العمل بفعل آلية التفعيل أو التشغيل. وفي الحالة الطبيعية تتقيد القدرة على تكوين ذاكرة طويلة الأمد بواسطة عمليات الكف. وتقرر هذه العمليات مقدار الصعوبة أو السهولة التي تستطيع بها الذاكرة قصيرة الأمد أن تتحول إلى ذاكرة طويلة الأمد. أكثر المقيدات شدة على الذاكرة هو منظم الاختزان الذي له مفعول الكف ـ أي الكابح ـ والذي اكتشفه بارتش وكاندل ويدعى CREB - 2. يعتقد أن بروتين CREB - 2 يمنح عمل البروتين CREB - 1 وبالتالي فهو يعيق عملية التسهيل طويل الأمد عن طريق اتحاده بكل من عنصر الاستجابة المستهدف CRE في الـ DNA وبالبروتين CREB - 1. وبذلك تتطلب تفعيل عملية التسهيل طويل الأمد في الإبليشا ليس فقط تفعيلاً لبروتين CREB - 1 وإنما أيضاً إزالة التأثير الكابح لبروتين CREB - 2. تم تنظيم بروتين CREB - 2 بطريقة مختلفة عن بروتين CREB - 1. وخلافاً لبروتين CREB - 1، لا يعمل بروتين CREB - 2 بواسطة كيناز البروتين A، بل يبدو أن بروتين CREB - 2 قد تم تنظيمه بواسطة كيناز بروتين مغاير، هو كيناز البروتين المفعل بالميتوجين أو يعرف اختصاراً بكيناز MAP. تعتبر هذه القدرة على تنظيم بروتين CREB - 2 بشكل مستقل وبالتالي القدرة على إيقاف عمله بشكل مستقل وبدرجات متفاوتة أمراً مثيراً. وربما يُعزى إليها بعض التفاوت اليومي الذي نحس به في مقدار السهولة التي نستطيع بها أن نحول الذاكرة قصيرة الأمد إلى ذاكرة طويلة الأمد.

وإذا صح هذا الكلام، عندئذ تستوجب إزالة الأثر الكابح للبروتين

2 - CREB تدنياً شديداً في عتبة التحويل من الذاكرة قصيرة الأمد إلى الذاكرة طويلة الأمد. قام كل من ميريلا غيراردي وبارتش وكاندل باختبار هذه الفكرة فوجدوا أن إعاقة الكابح تكون باعثاً على عملية التسهيل المشبكي طويل الأمد الضرورية للذاكرة طويلة الأمد. أصبح الآن التعرض للسيروتونين لمرة واحدة والذي يحدث عادة آثاراً قصيرة الأمد تدوم لدقائق معدودة فقط، يحدث نمواً في الاتصالات المشبكية الجديدة تدوم لأكثر من يوم واحد. هناك شكل مشابه من التنظيم المتناسق الذي يتحكم أيضاً بآلية التحول إلى الذاكرة طويلة الأمد في ذبابة الفاكهة دروسوفيلا.

وكما رأينا في الفصل الأول والفصل الثالث كان سيمون بنزر وزملاؤه الرواد في بيان مقدرة الدروسوفيلا على التعلم ومن تدخل الطفرات في المورثات الوحيدة في الذاكرة قصيرة الأمد. ومؤخراً اكتشف تيم تولي في مختبرات ميناء النبع البارد Cold Spring Harbor أن الدروسوفيلا تمتلك أيضاً ذاكرة طويلة الأمد وأنه يتم تفعيلها عن طريق التدريب المتكرر خلال فواصل زمنية وأنها تعتمد على تركيب بروتين جديد. ذهب كل من جيري ين وتولي وتشيب كوين إلى استنساخ شكلين للبروتين CREB أحدهما محرض على النشاط والآخر كابح في الذباب ذي المورث المتنقل. ثم قاموا بعد ذلك بتجلية الكابح CREB فوجدوا أن وفرة الكابح تعيق تشكل الذاكرة طويلة الأمد. وربما كان اكتشافهم الأكثر دهشة هو أن تجلي الشكل المحرض للنشاط البروتين CREB في الدروسوفيلا يؤدي إى انخفاض كبير في عدد محاولات التدريب المطلوبة لتكوين الذاكرة طويلة الأمد. إن محاولة التدريب الواحدة التي كانت تحدث بشكل طبيعي ذاكرة قصيرة الأمد تدوم دقائق أصبحت الآن تحدث ذاكرة طويلة الأمد تدوم أياماً. تعتبر المعطيات الواردة من التجارب على الدروسوفيلا والإبليشا معاً مفيدة. إذ إنها تقدم الدليل الجزيئي الذي مفاده هو أنه بالإضافة إلى أهمية وجود مفعل لآلية التحويل هناك كابح خاص يعمل على منع وصول المعلومات إلى مخزن الذاكرة طويلة الأمد.

يمكن أن تساعد حقيقة امتلاك كل من المفعلات والكوابح زمام

السيطرة على آلية التثبيت، على التبصر جزئياً بالخصائص المتعددة للذاكرة، يراوح من النسيان إلى الإنجازات الاستثنائية للذاكرة، على سبيل المثال، كما سنتعرف عليه في الفصل العاشر عندما يكبر المرء في السن تظهر عنده صعوبة في تكوين الذكريات طويلة الأمد (ضعف الذاكرة المرتبط بالعمر)، لذلك من المحتمل أن لا يتذكر المرء محادثة حصلت مؤخراً مع صديق جديد. ويعتقد أن هذه الصعوبة ناجمة جزئياً عن خسارة في المشابك في الفص الصدغي مع ازدياد العمر. ولعل النسيان الحاصل مع ازدياد العمر الطبيعي أن يكون ناجماً أيضاً عن حالة نشاط لعملية الاستثارة التي تحدثها المفعلات أو محرضات النشاط، وربما يعود أيضاً إلى فقدان القدرة على ترك عملية الكبح تمارس نشاطها. وزيادة على ذلك، يمكن للأشخاص أن يظهروا فروقاً ولادية في نشاط الكابح مقارنة بنشاط المفعل. وهكذا يمكن لإرثنا الفطري أن يساهم في الفروق الفردية في عمليات الاختزان وأن يحتسب جزئياً لصالح الأشخاص الذين يتمتعون بذاكرة استثنائية.

الذاكرة الاستثنائية

على الرغم من أننا نشكل ذاكرة طويلة الأمد فقط بعد تدريب متكرر خلال فواصل زمنية متباعدة، فإنه يحصل أحياناً أن تصبح المعلومات الجديدة مثبتة في العقل بإحكام بعد إطلاع وحيد عليها. تكفي محاول تعلم واحدة لأن تتبلور جيداً عند أفراد محددين نادرين يتمتعون بذاكرة استثنائية وعلى سبيل المثال بدا المتذكر المعروف د. سي شيريشيفسكي (الذي تعرفنا عليه في الفصل الرابع)، أنه لا ينسى أي شيء كان قد تعلمه حتى وإن كان اطلاعه عليه لمرة واحدة وحتى إذا مضى عليه أكثر من عقد من الزمن.

الأمر الشائع هو أن الأشخاص من المتمتعين بقدرة عالية على التذكر هم أكثر محدودية في قدراتهم. خذ مثالاً على ذلك بولاكس شاس حفظة التلمود في بولندا كان لديهم ذاكرة فائقة لكنها مقتصرة على التلمود فقط. وهنا تكون الذاكرة عندهم استثنائية. إن لديهم القدرة على الاستدعاء من

الذاكرة، كل كلمة في كل صفحة من المجلدات الاثني عشر من تلمود العصر البابلي. هناك سمتان تميزان أصحاب القدرة على التذكر الفائقة:

أولاً: على الرغم من إمكانية أن تكون ذاكرتهم جيدة لبعض المواد أو الموضوعات إلاّ أنهم لا يمتلكون فهماً عميقاً لها.

ثانياً: إن امتلاك ذاكرة استثنائية هو أمر لا يدعو للسعادة. هذا الأمر كان واضحاً في حالة شيريشفسكي الشخص الذي كانت تدرسه لوريا والذي كتب عنه الكاتب الأرجنتيني جورجي لويس بورغيس في قصته القصيرة «فونز» الحفاظ أو المتذكر بشدة وهنا يصف بورغيس شاباً لديه ذاكرة قوية جداً أثبتت أنها عبء مأسوي على صاحبها.

«ندرك بنظرة خاطفة ثلاث زجاجات خمر على المنضدة رأى فونز جميع الفروع والعناقيد والحب لعريشة العنب لقد تذكر شكل الغيوم في الجنوب عند الفجر في تاريخ 30 نيسان 1882 واستطاع أن يقارنها في ذاكرته مع عروق الرخام المرسومة في تصميم الكتاب المغلف بالجلد الذي رآه مرة واحدة والخطوط المنتشرة التي ارتفع فيها صوت الزئير في مدينة ريو نيغرو في مساء معركة كيبراتشو. لم تكن هذه الذكريات بسيطة، حيث ارتبطت كل صورة بصرية بإحساسات عضلية وأحاسيس دافئة، إلخ. لقد كان باستطاعته أن يعيد إنشاء جميع أحلامه ومخيلاته. لقد أعاد إنشاء يوم كامل مرتين أو ثلاث مرات. لقد أخبرني: أنه حمل من الذكريات ما لم يحمله جميع البشر منذ أن أصبح الكون كوناً... ذاكرتي يا سيدي، تشبه جهاز طرح النفايات لكن الذاكرة الاستثنائية ليست مقصورة على الموهوبين في التذكر. إن النوع الأكثر شيوعاً للذاكرة الجيدة (يدعى ذاكرة المصباح الومضي) هي شيء يمتلكه معظم الناس في أوقات مختلفة من حياتهم.

وذاكرة المصباح الومضي هي ذاكرة نشطة ومفصلة يتم اختزانها في مناسبة ما لتبقى مدى الحياة.

تحافظ ذاكرة المصباح الومضي، من مثل تذكر أين كنت وما الذي

كنت تفعله عندما سمعت نبأ اغتيال الرئيس كيندي أو نبأ انفجار المكوك الفضائي تشالنجر، على معرفة الحدث بطريقة تدوم طويلاً. ركزت الدراسات الأولية لذاكرة المصباح الومضي على الأحداث التاريخية الهامة. إلاّ أن هناك دليلاً أيضاً على أننا نحتفظ بمعلومات السيرة الذاتية حول أحداث شخصية معروفة ومدهشة في نفس مستوى القوة والوضع. ليست هذه الذاكرات صحيحة من جميع الجوانب، لكن الشيء الواضح هو قدرة الدماغ على تحسين قوة الذاكرات طويلة الأمد التي شكلتها أحداث مهمة عاطفياً.

كيف يتم اختزان تفاصيل الأحداث الشخصية والتاريخية المؤثرة عاطفياً؟ يعتقد أن هذه الأحداث المدهشة والمشحونة عاطفياً تعتمد على اللوزة، وهي بنية دماغية سنعرف عنها المزيد في الفصل الثامن بالإضافة إلى أجهزة الاستثارة الرئيسة عند الثدييات بما في ذلك دماغ الإنسان، أي أجهزة التعديل التي تستخدم إطلاق النواقل العصبية مثل السيروتونين والنورإبينفرين والدوبامين والأستيل كولين لتنظيم حالة المزاج وحالة اليقظة. إحدى النتائج المحتملة لعمل هذه الأجهزة المعدلة هي رفع التأثير الكابح لبروتين CREB - 2 وبالتالي شحن جهاز الذاكرة بحيث تستطيع خبرة واحدة أن تدخل المعلومات إلى الذاكرة طويلة الأمد. وبناء على ذلك يصبح من المهم أن تلعب أجهزة النواقل المعدلة دوراً هاماً في أنواع التعلم التي يتدخل فيها بروتين CREB عند حيوان الإبليشا وحيوان الدروسوفيلا وكما سنرى عند الفئران في الفقرة المقبلة.

مورثات وبروتينات الذاكرة طويلة الأمد

تعمل آلية التحويل إلى الذاكرة طويلة الأمد جزئياً بواسطة إزالة الأثر الكابح لبروتين CREB - 2 وتحريض نشاط المفعل CREB - 1. وحتى تعمل آلية التمويل بطاقتها الكاملة يتطلب ذلك أن تقدم المورثات المحرضة بالبروتين CREB - 1 منتجاتها البروتينية. هذه هي الخطوة، حينما يتم تركيب البروتينات المختزنة

في المورثات التي تم تحريضها بواسطة البروتين CREB - 1 والتي يعتقد أن تكون المرحلة الحساسة (مرحلة التثبيت) أثناء عملية تشكيل الذاكرة طويلة الأمد. وقبل أن تكتمل هذه الخطوة يمكن عرقلة عمل الذاكرة بواسطة مانعات تركيب البروتين وبمقدور ضربة على الرأس أن تمحو الذاكرة للأبد أثناء عملية تثبيتها.

وكما رأينا، تتطلب عملية تركيب البروتين فترة زمنية وجيزة تستغرق من ساعة إلى عدة ساعات. أوحت سرعة هذه الآلية إلى جوليت وكاندل أنه لا بد للبروتينات من أن تكون مصنوعة وأنها تحتاج إلى فترة وجيزة فقط. قادتهما هذه الفكرة لافتراض أن مرحلة تثبيت الذاكرة هي الفترة التي من خلالها يقوم البروتين CREB - 1 بتحريض نشاط فئة خاصة من المورثات تدعى مورثات الاستجابة الفورية أو المورثات المبكرة الفورية. تتميز هذه المورثات أنها تتحرض بسرعة وبشكل عابر.

أجرى كل من كريستينا البيريني وكارو إينوكوتشي، آشوك هيدج، وجيمس شوارتز وكاندل بناء على ما سبق مسحاً ووجدوا أن مورثات الاستجابة الفورية في الإبليشا التي يتم استثارتها بسرعة في زمن التسهيل طويل الأمد أنها موجودة وأنه يمكن تحريضها على النشاط بفعل أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي وبروتين CREB - 1. تقوم المورثات بترميز أنزيم ابيكوتين هيدرولاز والمورث الآخر هو منظم لعملية الاختزان يدعى C/EBP. إن إعاقة تجلي أي من هذين المورثين سيعيق العملية طويلة الأمد من غير أن يؤثر على العملية قصيرة الأمد. إن دراسة هذين المورثين قد أثبتت أنها مفيدة جداً. يعمل الأنزيم ابيكوتين هيدرولاز الذي يتم اختزانه بواسطة المورثين، عمل تغذية راجعة إيجابية. هذا الأنزيم هو عبارة عن جزء من بروتين معقد يدعى ابيكوتين بروتيسوم، الذي يدمر البروتينات بشكل انتقائي.

أوضح شوارتز وزملاؤه سابقاً أنه في داخل العصبونات الحسية، يقوم البروتيسوم إبيكوتين بتدمير الوحدات الفرعية المنظمة التي تعيق بشكل طبيعي عمل الوحدة المسهلة لكيناز البروتين A. وكما رأينا من قبل فإن هذا الكينار

يتم إنشاء اكتساب الحساسية طويل الأمد لمنعكس انسحاب الغلصمة عند التحريض المتكرر للعصبونات الحسية بواسطة العصبونات البينية المعدلة للسيروتونين. يؤدي هذا إلى مجموعتين رئيستين من التغيرات المحدثة وراثياً في العصبونات الحسية للمنعكس: الأولى: النشاط المستمر لكيناز البروتين A والثانية نمو الاتصالات المشبكية الجديدة. في العملية قصيرة الأمد (الفصل الثالث)، يحدث السيروتونين المحرر من العصبونات البينية المعدلة سلسلة من الخطوات تؤدي إلى زيادة في أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي وتحريض مؤقت لكيناز البروتين A، وهو كيناز بروتيني يعمل على رفع مستوى إطلاق الناقل العصبي. ومع الإطلاق المتكرر للسيروتونين ينقل كيناز البروتين A موقعه أيضاً إلى النواة، حيث ينشىء آلية الانتقال إلى العملية طويلة الأمد.

وهناك في النواة يعتقد أن كيناز البروتين A يقود إلى إزالة الفعل الكابح لبروتين CREB - 2 عن طريق قدرته على تحريض كيناز البروتين المفعل بالميتوجين MAP. يحرض كيناز البروتين A أيضاً البروتين CREB - 1 عن طريق قدرته على تحريض كيناز البروتين المفعل بالميتوجين MAP. يحرض كيناز البروتين A أيضاً البروتين CREB - 1 وهو منظم اختزان ينشىء اختزان المورثات المتنوعة. أحد منتجات هذه المورثات هو ابيكوتين هيدرولاز، الذي يعمل على إحدى الوحدات الفرعية المنظمة (الكابحة) لكيناز البروتين A ذاته للحفاظ على كيناز البروتين A نشيطاً، وهناك منتج آخر لهذه المورثات هو عامل الاختزان: C/EBP الذي يعمل على المورثات إلى أبعد مدى لإحداث نمو في الاتصالات المشبكية الجديدة.

ضروري لتكوين الذاكرة طويلة الأمد، وهكذا يقوم ابيكوتين بروتيوم، عن طريق تدمير الوحدات الفرعية المنظمة، بإزالة القيد المعيق الثاني على الذاكرة طويلة الأمد (إذا اعتبرنا أن القيد الأول هو CREB - 2). ولربما افترضت أنه تم إلغاء عمل الوحدات الفرعية المنظمة في وقت سابق عندما اتحدت بواسطة أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي وحينما كان أحادي فوسفات الأدينوزين في مستوياته العليا. ومع مرور الوقت يتم تحريض ابيكوتين هيدرولاز في الوقت الذي يبدأ فيه أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي بالعودة إلى مستواه الطبيعي وتكون الوحدات الفرعية المنظمة قد بدأت بنشاط كف عمل كيناز البروتين A مرة أخرى. الأسوأ من ذلك أن أي بروتين مفسفر من قبل كيناز البروتين A قد أزيلت عنه هذه الفسفرة بواسطة أنزيم معاكس يدعى فسفتاز الذي يزيل المجموعات المفسفرة من البروتينات. ومع زوال الوحدة الفرعية الناظمة بواسطة إيبكوتين بروتيسوم يصبح الكيناز الآن قادراً على أن يكون نشيطاً باستمرار رغم عودة أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي إلى مستواه الطبيعي. ونتيجة لذلك يتم تجاوز التأثير المعاكس للفسفتاز ويستطيع الكيناز أن يستمر في فسفرة البروتينات المطلوبة. وبالفعل وجد ديڤيد سويت وكاندل أن كثيراً من البروتينات التي تمت فسفرتها على الأمد القصير يمكن أن تحافظ على فسفرتها على الأمد الطويل، دونما مساعدة من أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي. ولعل ما لدينا هنا هو أبسط آلية تغذية راجعة إيجابية جزيئية للذاكرة طويلة الأمد..

يعتبر ثبات الكيناز أمراً في غاية الأهمية خلال الساعات الأولى من عملية اختزان الذاكرة طويلة الأمد في الوقت الذي يبدأ فيه نمو اتصالات مشبكية جديدة.

أما مورث الاستجابة الفورية الثاني الذي يتم تحريضه بواسطة آلية الذاكرة طويلة الأمد فهو مورث منظم لعملية الاختزان في حيوان الإبليشا C/EBP، وهو محرض للمورث. إن إعاقة تجلي مورث الإبليشا بسبب المورث المنظم لعملية الاختزام C/EBP تؤدي إلى إعاقة نمو اتصالات مشبكية جديدة. ربما يمثل هذان المورثان أعلى قمة الجبل الجليدي. من المحتمل

أن يتجلى الكثير من المورثات أثناء عملية الانتقال إلى الذاكرة طويلة الأمد.

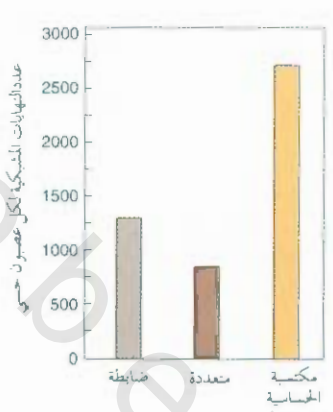
نمو مشابك جديدة

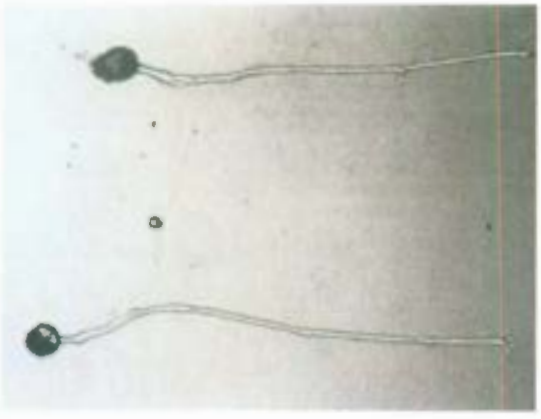
بمجرد استثارة الذاكرة طويلة الأمد عند حيوان الإبليشا، يمكن أن تدوم هذه الذاكرة لعدة أيام أو أسابيع وهذا يتوقف على مدى التدريب. ما الذي يجعل عملية اختزان الذاكرة طويلة الأمد عملية مستقرة جداً؟

عندما نظر كريغ بيلي وماري تشن إلى عملية اكتساب الحساسية في منعكس انسحاب الغلصمة اعتبرا أن ما يجعل الذاكرة مستقرة عند الإبليشا هو تغيرات في بنية الخلية.

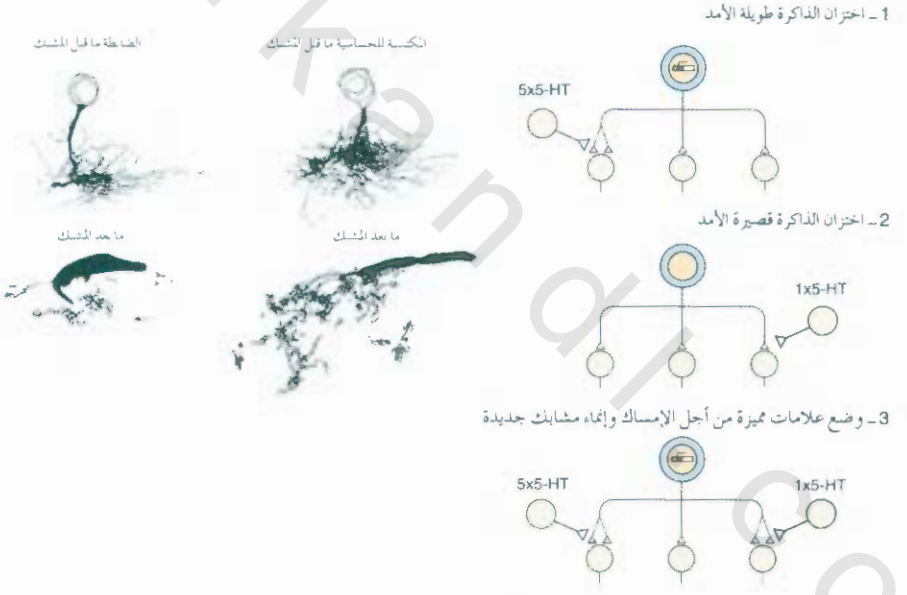
بعد القيام بإجراء تدريبي يتولد عنه ذاكرة اكتساب الحساسية تدوم لمدة ثلاثة أسابيع، نجد أن عدد النهايات المشبكية يتضاعف في كل عصبون حسي من 1300 إلى 2600 نهاية. تدوم هذه التغييرات بمقدار ما يدوم به التغير الحاصل في منعكس انسحاب الغلصمة. ومع انحلال الذاكرة خلال فترة ثلاثة أسابيع، تزول النهايات المشبكية وتعود بشكل تدريجي إلى عددها الأول. ليست هذه التغيرات التشريحية مقصورة على العصبونات الحسية قبل المشبك. إذ تنمو أيضاً عمليات التغصم في الحيوانات المكتسبة للحساسية لخلية ما بعد المشبك لتتوافق مع النمو المشبكي الجديد. وهكذا فإن السمة المميزة لعملية اختزان الذاكرة طويلة الأمد هو أنها تقتضي تغييراً متناسقاً في البنية في كل من الخلايا الواقعة ما قبل المشبك والواقعة ما بعده. من السهل أن ترى، لدى الحصول على عدد مضاعف من الاتصالات المشبكية، أن عصبوناً حسياً معيناً ستكون فعاليته مضاعفة في إثارة العصبونات الحركية للغلصمة. وكنتيجة لذلك، يصبح أكثر احتمالاً أن تؤدي لمسة للمثعب إلى إحداث منعكس انسحاب الغلصمة، وأن يستمر التحسن طالما بقيت الاتصالات المشبكية الإضافية.

ومما يثير الدهشة هو عدم انعكاس الذاكرة طويلة الأمد دائماً في نمو المشابك الإضافية. ففي حالة التعود طويل الأمد الذي تم استعراضه في





تفاعل عمليات قصيرة وطويلة الأمد محددة في المشبك



يتم تكوين الذاكرة طويلة الأمد المستقرة مع نمو الاتصالات المشبكية الجديدة. من الأعلى ولليسار يمتلك العصبون الحسي للحيوانات المكتسبة للحساسية عدداً من النهايات المشبكية أكبر بكثير من ما تملكه الحيوانات المتعودة أو الضابطة. في الأعلى من اليمين: يظهر التصوير المجهري جهاز الاستنبات المتطور عند حيوان الإبليشا الذي يتيح للمرء أن يعاني أفعال الفرعين المستقلين لعصبون حسي وحيد (عصبون صغير في وسط التصوير المجهري). يمكن أن يطبق السيروتونين بشكل انتقائي على فرع واحد من فرعي العصبون الحسي. من اليمين في الجهة السفلى: تبين الرسومات الثلاث نتائج تحريض العملية قصيرة الأمد بواسطة نبضة واحدة من السيروتونين (1 × 5 - HT) أو العملية طويلة الأمد بواسطة خمس نبضات من السيروتونين 5 × 5 . HT أو نتائج تحريض العمليتين معاً على نحو متزامن.

obeikandl.com

الفصل الثاني هناك تقليم للنهايات المشبكية من العدد الأصلي الذي يبلغ 1300 للعصبون الواحد إلى 800 نهاية فقط للعصبون الواحد. وكما سوف نرى لاحقاً في هذا الفصل يمكن للتغيرات البنيوية أن تكون سمة مميزة لمرحلة استقرار الذاكرة الصريحة. تكشف هذه التغييرات التشريحية عن خرق جوهري بين الذاكرة قصيرة الأمد والذاكرة طويلة الأمد. إن التغيرات الحاصلة في مستوى الذاكرة قصيرة الأمد محدودة بتغيرات تحت خليوية صغيرة. وكمثال على ذلك، انزياحات في مواقع الحويصلات المشبكية لتتوضع على نحو أقرب أو أبعد من منطقة النشاط. يعتقد أن هذه الانزياحات تعدل من قدرة الخلية على إطلاق الناقل. وفي المقابل يصاحب الذاكرة طويلة الأمد نمو في الاتصالات المشبكية الجديدة أو انكماش للاتصالات الموجودة سابقاً. وهكذا، فإنه على المستوى الخليوي، تكون آلية التحول من عملية التسهيل قصيرة الأمد إلى عملية التسهيل طويلة الأمد هي آلية تحول من ذاكرة مرتكزة على العملية إلى ذاكرة مرتكزة على البنية.

آلية مشبكية محددة للذاكرة طويلة الأمد

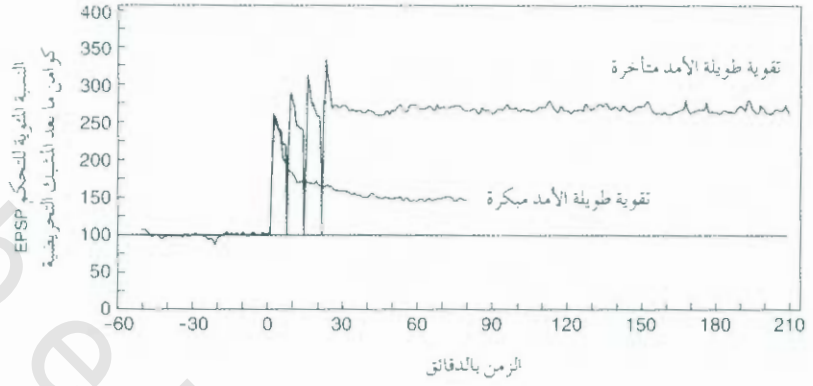
تشكل النواة أحد المصادر التي تتشارك فيها جميع المشابك العصبية داخل الخلية. كذلك يطرح المطلب الذي مفاده أنه لا بد للمورثات في النواة من أن يتم اختزانها أو نسخها بلغة خاصة، سؤالاً كبيراً وهاماً في مجال دراسة الذاكرة. هل تحتاج التغيرات المشبكية المساهمة في الذاكرة طويلة البقاء لأن تكون معممة في جميع أنحاء الخلية. أو هل تستطيع قوة الاتصالات المشبكية الفرادى أن تتعدل بشكل مستقل؟ إن كل عصبون من عصبونات الدماغ التي يقارب عددها 10" يجري اتصالات مشبكية بمعدل 1000 اتصال مع مجموعة الخلايا المستهدفة. وكان يعتقد أنه حتى نصل بعملية معالجة المعلومات إلى حدها الأعلى لا بد أن تكون الوحدة الحاسمة للدونة المشبكية هي المشبك. وإن كان الأمر كذلك فكيف تقدر المورثات في النواة على استهداف المشبك الواحد؟

للإجابة عن هذا السؤال، قام كل من كيلسي مارتن وكاساديو وبيلي وكاندل من استنبات عصبون حسي وحيد لحيوان الإبليشا متفرع إلى فرعين ومتصل مشبكياً بعصبونين حركيين منفصلين فراغياً. وعن طريق الحقن بخمس نبضات من السيروتونين على المشابك المتصلة بالعصبونات الحركية، وجد هؤلاء الباحثون أن فرعاً محورياً واحداً في العصبون الحركي يخضع لعملية تسهيل طويلة الأمد بينما لا يحصل أي تغير في الفرع المحوري الآخر. تنمو الاتصالات المشبكية الجديدة في الفرع المعالج حصراً. ويبدو أن إشارة تعود إلى النواة آتية من هذه المنطقة المشبكية. بعد ذلك تقوم الإشارة بتحريض منتجات المورث التي تتوجه إلى جميع النهايات العصبية، لكن النهايات التي خضعت مؤخراً لتغير قصير الأمد هي فقط التي تستطيع أن تستخدم البروتين الآتي من النواة إلى تلك المشابك في سبيل تحقيق تغيرات بنيوية طويلة الأمد. ومن أجل اختبار هذه الفكرة قام مارتن وكاساديو وزملاؤهما لاحقاً بتطبيق خمس نبضات من السيروتونين على مجموعة واحدة من الاتصالات التي يقيمها العصبون الحسي مع عصبون حركي واحد وطبقوا بعد ذلك نبضة واحدة من السيروتونين التي تحدث من تلقاء ذاتها تسهيلا مشبكياً عامراً قصير الأمد فقط يدوم لعدة دقائق، على الاتصالات التي يقيمها العصبون الحسي مع عصبون حركي ثانٍ. وضمن هذا السياق كان بمقدور نبضة واحدة من السيروتونين أن توظف وتُغْتَنَمْ في الفرع الثاني عملية تسهيلٍ طويلة الأمد ونموٍّ لاتصالات جديدة.

آلية الانتقال إلى ذاكرة صريحة طويلة الأمد

يسحب حيوان الإبليشا المدرب غلصمته بقوة وتتجنب ذبابة الفاكهة دروسوفيلا بنجاح الرائحة غير الملائمة. في كلتا الحالتين أنشأت آليات جزيئية متشابهة ذاكرة غير صريحة طويلة الأمد.

وفي كل حالة من هاتين الحالتين، ينقل الرسول الثاني كيناز البروتين المعتمد على cAMP موقعه إلى نواة عصبونات معينة حيث يحرض المورثات



باستخدام نفس التصميم التجريبي المبين في الصفحة 222، سجل الباحثون كلاً من المرحلة المبكرة والمرحلة المتأخرة من التقوية طويلة الأمد في مسار شافر الرادف الذي يقود إلى منطقة CA1 في الحصين. تثير سلسلة واحدة من المثيرات لمدة ثانية واحدة بسرعة 100 هرتز عملية تقوية طويلة الأمد مبكرة كما تثير أربع سلاسل من المثيرات بفواصل زمنية مقدارها 10 دقائق مرحلة متأخرة من عملية التقوية طويلة الأمد. تدوم المرحلة المبكرة الناجمة لعملية التقوية طويلة الأمد ساعتين كما تدوم المرحلة المتأخرة لهذه العملية أكثر من 24 ساعة.

التي ترسل معلومات عن الاتصالات المشبكية الجديدة. دعنا نوجه انتباهنا الآن إلى أشكال الذاكرة الصريحة. عندما يستظهر الطالب شعراً أو حينما يتعلم الفأر التجول في متاهة هل تعمل آليات متشابهة داخل العصبونات؟ هل بقيت هذه الآليات محفوظة أثناء عملية التطور باعتبارها أشكالاً عليا من الذاكرة وانتقلت عبر عملية التطور من الكائنات الدنيا إلى الكائنات الأكثر تطوراً؟

وكما عالجناه في الفصل السادس فإن كل مسار رئيسي من مسارات الحصين والذي يعتبر المكون المركزي لجهاز الفص الصدغي الأنسي قادراً على إحداث آلية التقوية طويلة الأمد وهي آلية مشبكية تبدو مناسبة للمشاركة في عملية اختزان الذاكرة الصريحة. إن عملية التقوية طويلة الأمد هي شكل ثابت من التعديل المشبكي معتمد على النشاط ويمكن إثارته بواسطة استثارة ذات تردد عالي لعصبونات الحصين. لقد رأينا في الفصل السادس أن تدخل

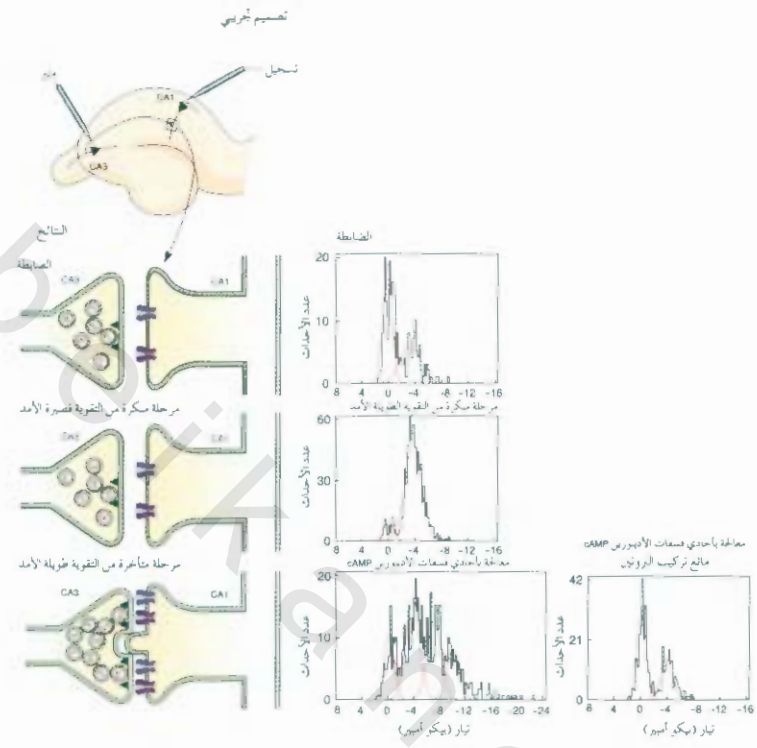
المورثات في المراحل الأولى لعملية التقوية طويلة الأمد أيضاً: إذ لا يستطيع الفأر أن يجد طريقه حول المتاهة بنفس المقدار الذي لا يصبح فيه منعكس انسحاب الغلصمة عند حيوان الإبليشا مكتسباً للحساسية إذا تمت إعاقة عملية التسهيل قصيرة الأمد في مهد انطلاقتها. هل هناك مكون طويل الأمد مميز لعملية التقوية طويلة الأمد مناظر لعملية التسهيل طويلة الأمد عند الإبليشا؟ وبوضع هذا السؤال نصب أعينهم قام كل من أوي فري ويو هوانغ وكاندل بمعاينة عملية التقوية طويلة الأمد في مسار شافر الرادف في رقائق الحصين عن الجرذ ووجدوا مراحل زمنية متميزة تشبه إلى حد كبير عمليتي التسهيل قصير الأمد وطويل الأمد عند الإبليشا. هناك مرحلة مبكرة تبدأ مباشرة بعد عملية الاستثارة لفترة قصيرة وتدوم ثلاث ساعات. يتم حث هذه المرحلة بواسطة سلسلة واحدة ذات تردد عالٍ ولا تحتاج معها إلى تركيب للبروتين. وفي المقابل تستحث ثلاث أو أكثر من السلاسل عالية التردد مرحلة متأخرة من التقوية طويلة الأمد التي تستمر لمدة ثماني وعشرين ساعة على الأقل وتظهر هذه المرحلة المتأخرة كل الإشارات التي تتطلب تحريض المورث: هذه المرحلة معاقة بفعل مانعات تركيب البروتين وبواسطة مانعات تركيب RNA وبواسطة مانعات كيناز البروتين A. وعلى نحو معاكس من الممكن تحريض هذه المرحلة المتأخرة بواسطة أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي، وهو أحد الرسل في الجهاز الرسولي الثاني الذي يرسل إشارة إلى النواة لكي تبدأ بتحريض المورثات.

وكما هو الحال مع عملية التسهيل طويلة الأمد عند حيوان الإبليشا فإن المرحلة المتأخرة من عملية التقوية طويلة الأمد في حصين الجرذ تتضمن بعض الخطوات الأولية التي يتم تركيب البروتين خلالها. لا يهم ما إذا حاول المرء أن يستحث عملية التقوية طويلة الأمد المتأخرة عن طريق استثارة لفترة قصيرة أو عن طريق تطبيق أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي، فإن عملية الحث تتوقف حينما تتم إعاقة عملية اختزان المورثات وسواء حصل ذلك فوراً بعد استثارة لفترة قصيرة أو أثناء تطبيق أحادي فوسفات الأدينوزين

الحلقي. وبذلك تتطلب المرحلة المتأخرة من عملية التقوية طويلة الأمد اختزاناً للمورث أثناء فترة حرجة مباشرة بعد التعرض لفترة قصيرة من نشاط كهربائي ذي تردد عالٍ وربما لأنه يتوجب على مورثات خاصة أن تتجلى خلال هذه الفترة.

ومن أجل اختبار هذه الإمكانية، قام جو تسين وداتيمار كول وكاندل بفحص الفئران من أجل مورثات الاستجابة الفورية التي تستثار بفعل عملية التقوية طويلة الأمد ووجدوا أن عدداً من هذه المورثات قد تم استثارتها. اثنان منها كانا في منتهى الأهمية وكلاهما تضمنا عنصر الـ CRE في المنطقة المنظمة للمورث. ويقوم أحد هذه المورثات بترميز محرض البلاسمينوجن في النسيج الخليوي TPA وهو أنزيم وجد أنه يحرض نمو نهايات المحور والنخاع المتغصن، والمورث الآخر له صلة بمورث C/EBP عند حيوان الإبليشا، النتوءات أو الشوكات المتغصنة وهو مورث وجدنا فيما سبق أنه ضروري لتفعيل عملية التسهيل طويلة الأمد عند ذلك الحيوان.

تم التعرف على هذه المرحلة الأخيرة من عملية التقوية طويلة الأمد أولاً بواسطة تسجيل الاستجابة المشبكية لكثير من الخلايا في وقت واحد. كيف تكشف هذه المرحلة الغامضة عن نفسها في الاتصالات المشبكية الأولية بين الخلايا الفردية؟ كما رأينا في الفصل السادس يقوم عصبون واحد في المنطقة CA3 قبل المشبك في الحالة الطبيعية غير التحريضية بإقامة اتصال مشبكي واحد مع الخلية المستهدفة في المنطقة CA1. ويبدو أن هذه النهاية المشبكية الواحدة تطلق حويصلاً واحداً فقط من الناقل، من موقع إطلاق واحد على طريقة كل شيء أو لا شيء. في الحالة الطبيعية هنالك الكثير من الإخفاقات في الإطلاق وقليل من النجاحات. وبعد حث المرحلة المبكرة من عملية التقوية طويلة الأمد يصبح هناك عدد أقل بكثير من الإخفاقات في الإطلاق وهناك الكثير من النجاحات. إن التفسير الأكثر دقة لهذه النتيجة هو أن المرحلة المبكرة لعملية التقوية طويلة الأمد نجم عن زيادة في احتمال إطلاق الحويصل من دون إضافة مواقع إطلاق جديدة. هل المرحلة المتأخرة



الفرق بين المراحل المبكرة والمراحل المتأخرة لعملية التقوية طويلة الأمد واضح على مستوى الاتصالات الفرادى بين خلية المنطقة CA3 وخلية المنطقة CA1. وكما هو مبين في الصفحة 228 يتم استثارة خلية واحدة من المنطقة CA3 لأحداث كامن مشبكي أولي واحد في خلية المنطقة CA1 (في اليسار الأعلى).

عندما تتكرر عملية استثارة خلية المنطقة CA3 بتردد منخفض، فإنها إما أن تحدث كامناً مشبكياً أولياً (أي إطلاق كم واحد)، يقاس بالتيار الكهربائي في خلية المنطقة CA1 بمقدار 4 بيكو أمبير، أو أن تأتي بالإخفاق (لا يكون هناك إطلاق)، يقاس بالصفر بيكو أمبير. في الخلايا الضابطة هناك الكثير من الإخفاقات كما هو مبين في الرسم في الأعلى بواسطة المنحنى المرتفع المتمركز حول نقطة الصفر. يوحي توزيع الإخفاقات والنجاحات أن لدى المشبك قابلية ضئيلة على إطلاق الحويصلات كما هو مبين في الرسم في الجهة العليا اليسرى (الضابطة). وكما رأينا في الصفحة 228، ففي المرحلة المبكرة من عملية التقوية طويلة الأمد يوحي توزيع الاستجابات أن هناك احتمالاً كبيراً لأن يطلق موقع إطلاق واحد الآن حويصلة. وهذا مبين في الرسم الأوسط من الجهة اليسرى (وهي المرحلة المبكرة للتقوية طويلة الأمد).

عندما تتم استثارة المرحلة المتأخرة من التقوية طويلة الأمد بواسطة أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي، يوحي توزيع الاستجابات باحتمال نمو مناطق نشطة ما قبل مشبكية جديدة ونمو مستقبلات ما بعد مشبكية. هذا مبين في الأسفل من الجهة اليسرى (المرحلة المتأخرة للتقوية طويلة الأمد). تتم إعاقة آثار هذه المرحلة المتأخرة بواسطة مانع تركيب البروتين.

من عملية التقوية طويلة الأمد التي يتم فحصها بعد عملية الحث بعدة ساعات تتضمن أيضاً زيادة ثابتة في احتمال إطلاق الحويصلة؟ عاين كل من قادم بولشاكوف وستيفن سيغلبوم وهاڤا غولان، وكاندل نتائج معالجة رقيقة من رقائق الحصين بأحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي. وحث المرحلة المتأخرة في كل المشابك. لقد وجدوا أن نسبة الإطلاقات الناجمة كانت أعلى بشكل ثابت مما كان عليه الحال قبل المعالجة، تفيد هذه النتائج أنه في بعض المشابك يستمر هناك احتمال كبير لإطلاق الناقل خلال المرحلة المتأخرة من عملية التقوية طويلة الأمد. إضافة إلى ذلك، كان مدهشاً لهم أن يجدوا أنه ليس بالإمكان بعد الآن وصف الاستجابات المشبكية بواسطة منحنى واحد (وهو منحنى غوس) للتوزيع الطبيعي الذي يعكس موقع إطلاق واحد. أحد التفسيرات المحتملة هو أن المرحلة المتأخرة لعملية التقوية طويلة الأمد تتطلب نمواً لمواقع الإطلاق المشبكية الجديدة: أي الإضافة لنهايات ما قبل المشبك في مواقع الإطلاق الجديدة والإدخال لمستقبلات جديدة إلى النتوءات أو الشوكات المتغصنة في خلية ما بعد المشبك.

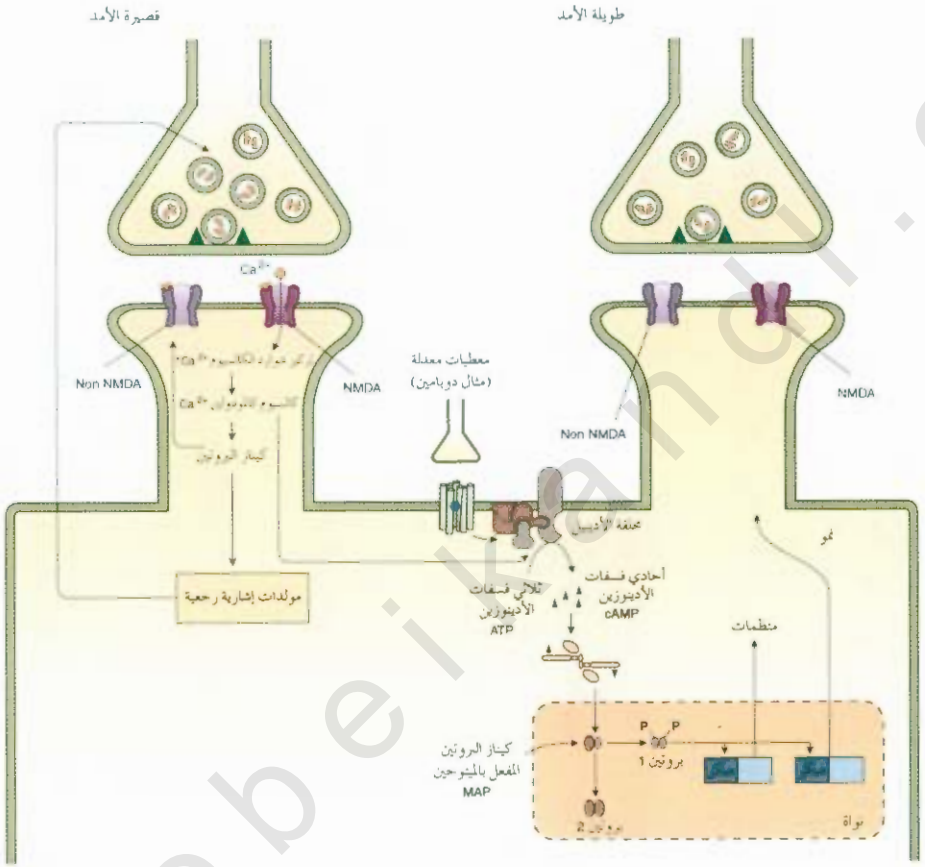
تغيرات بنيوية في المرحلة المتأخرة لعملية التقوية طويلة الأمد

تفيد هذه الاكتشافات بإمكانية تثير الدهشة مفادها أنه مع إضافة مواقع إطلاق واستقبال جديدة في المرحلة الأخيرة لعملية التقوية طويلة الأمد يكون هناك زيادة في عدد الاتصالات المشبكية. وكان يعتقد من قبل أن هذه الزيادة يمكن أن تحدث من خلال انقسام المنطقة النشطة الواحدة الموجودة أصلاً إلى قسمين بواسطة نمو شوكة أو نتوء ما بعد المشبك. وفي الواقع، رصد يوري غينسمان في المركز الطبي بجامعة نورث ويسترن وزملاؤه زيادة في عدد هذا النوع من المشبك حث عملية التقوية طويلة الأمد. وفي هذه المشابك ينتؤ من شوكة ما بعد المشبك شويكة باتجاه نهاية ما قبل المشبك لتقسم المنطقة النشطة إلى منطقتين متميزتين. يبدو أن صنفاً معيناً من المشبك قد تحول إلى صنف آخر.

لقد أصبحت النزعة إلى إنماء اتصالات تشريحية جديدة استجابة للخبرات المكتسبة سمة شمولية لأدمغة الثدييات. وإذا عدنا إلى سنة 1990 لوجدنا قيام ثلاث مجموعات مختلفة بإشراف غاري لينش ووليام غرينوف وبير أندرسون بتقديم البرهان على أن نمو مشابك جديدة في الحصين مترابط مع عملية التقوية طويلة الأمد. وكما سنعرف في الفصل العاشر، إن التغيرات البنيوية هي العلامة المميزة للذاكرة طويلة الأمد في أنواع كثيرة من الخبرات.

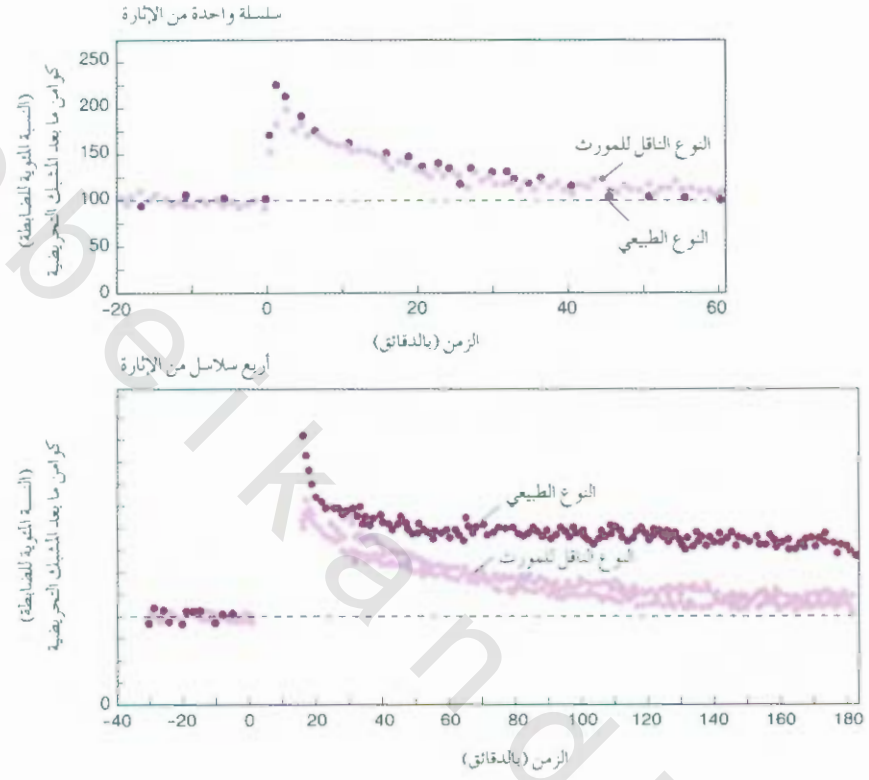
نموذج للمرحلة المتأخرة من عملية التقوية طويلة الأمد

وهكذا، ففي المرحلة المتأخرة من عملية التقوية طويلة الأمد، يبدو أن كلاً من عناصر ما قبل المشبك وعناصر ما بعد المشبك في المشبك تخضع لتغير متناسق طويل الأمد. تقدم هذه الدراسات الخطوط العامة لنموذج جزيئي. تحصل عملية التقوية طويلة الأمد في الحصين بموجبه مراحل تشبه إلى حد كبير عملية التسهيل عند حيوان الإبليشا. تحتوي المرحلة المبكرة من عملية التقوية طويلة الأمد على عملية تحريض النشاط عدداً من كينازات البروتين داخل خلية ما بعد المشبك التي ليس لها علاقة مع كيناز البروتين A. يعتقد أن تؤدي إثارة ما بعد المشبك هذه بدورها إلى دخول مستقبلات AMPA جديدة وبالتالي إلى زيادة في حساسية مستقبلات ما بعد المشبك إلى الغلوتامات بالإضافة إلى زيادة في كمية الناقل المحرر وربما حصل ذلك بفعل واحد أو أكثر من الرسل الرجعية التي تتصل باتجاه الخلف مع خلية ما قبل المشبك من خلية ما بعد المشبك. ومع استخدام سلاسل الإثارة المتكررة في مسارات الحصين فإن أمراً جديداً يبدأ بالحدوث. فحينما تدخل المرحلة المتأخرة من عملية التقوية طويلة الأمد، ترتفع مستويات أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي كما هو الحال عند حيوان الإبليشا وذبابة الدروسوفيلا وهذه الزيادة في أحادي فوسفات الأدينوزين في الحصين يتبعها تحريض لنشاط كيناز البروتين A وبروتين CREB - 1. وأخيراً، فإنه على نحو يشبه كثيراً واقع الحال عند حيوان الإبليشا يبدو أن نشاط البروتين CREB - 1



نموذج يبين المراحل المبكرة والمتأخرة من عملية التقوية طويلة الأمد. تؤدي سلسلة واحدة من الإثارة إلى تحريض نشاط عملية التقوية طويلة الأمد المبكرة بواسطة تحريض نشاط مستقبلات NMDA وسيلان شوارد الكالسيوم إلى خلية ما بعد المشبك. تتحد شوارد الكالسيوم مع الكالمودولين لتحريض نشاط مجموعة من كينازات البروتين الرسولي الثاني التي يعتقد أنها تتوسط في عمليتين على الأقل الأولى قيام الكينازات بفسفرة أقنية مستقبل AMPA وبالتالي تزيد من حساسية هذه المستقبلات بعد المشبكية للغلوتامات إضافة إلى ذلك يعتقد قيام الكينازات بتحريض نشاط مجموعة من الأنزيمات التي تولد إشارات رجعية التي تغذي رجعياً النهايات العصبية لعصبون ما قبل المشبك من أجل رفع مستوى إطلاق الناقل العصبي. وفي حالة السلاسل المتكررة الإثارة يؤدي سيلان شوارد الكالسيوم إلى إدخال محلقة الأدينيل إلى هذه العملية. يحرض هذا الأنزيم نشاط كيناز البروتين A الذي ينقل بعد ذلك موقعه إلى النواة حيث يعتقد أن يقوم بفسفرة بروتين CREB ويقوم هذا البروتين بدوره بتحريض نشاط الأهداف التي تكون بآن واحد منظمات ومؤثرات النمو التي يعتقد أنها تؤدي إلى تغيرات بنيوية.

obeikandl.com



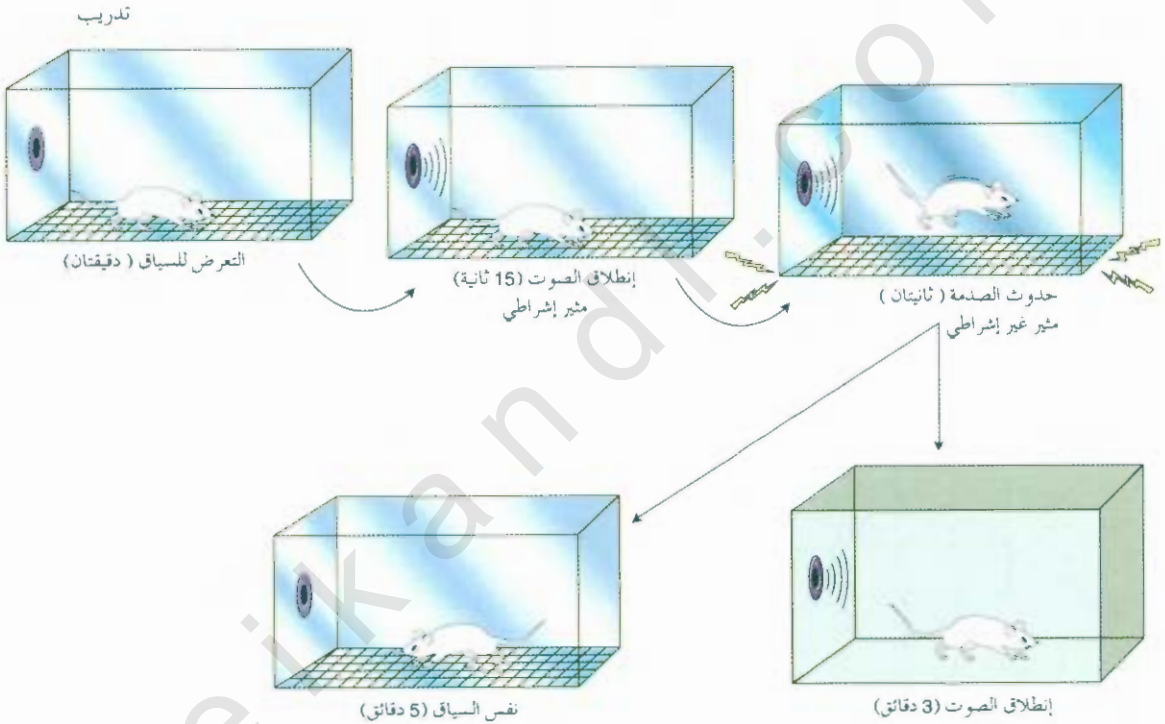
إن المرحلة المبكرة من عملية التقوية طويلة الأمد طبيعية عند كل من فئران النوع الطبيعي والفئران الناقلة للمورث (الرسم البياني الأسفل).

في الحصين يؤدي إلى تحريض نشاط مجموعة من مورثات الاستجابة الفورية حيث تعمل هذه المورثات على بدء عملية إنماء مواقع مشبكية جديدة.

عوّلنا حتى الآن على العوامل الدوائية والدراسات الحيوية والعضوية للتمييز بين المرحلة المتأخرة والمرحلة المبكرة من عملية التقوية طويلة الأمد ولتحليل الآليات التي تقوم عليها المرحلة المتأخرة.

ومع ذلك فإن هذا التحليل محدود الإمكانية من ناحيتين: الأولى من النادر أن تكون العوامل الدوائية محددة تماماً. إذ إنها تؤثر أحياناً على أهداف

obeikandl.com



التصميم لنوعين من إشراط الخوف اللذين يمكن إحداثهما بعد محاولة تعلم واحدة. تحتوي المحاولة على صدمة واحدة للقدم وتحدث إشراطاً للسياق (للصندوق) وتجعل مفتاح الإشراط (للصوت).

obeikandl.com

غير تلك التي كان يراد أن تؤثر عليها. وضمن هذا الاعتبار تكون التجارب الوراثية أكثر دقة منها. وزيادة على ذلك لم يستطع التحليل الدوائي والتحليل الحيوي العضوي اللذين تناولناهما حتى الآن من أن يكشفا عن العلاقة إن وجدت التي تملكها هذه المرحلة من عملية التقوية طويلة الأمد مع الذاكرة طويلة الأمد. وكما بينا في الفصل السابق، أثبتت القدرة على توليد فئران معدلة وراثياً أنها في غاية الأهمية. بإمكاننا أن نتحكم بشكل انتقائي بالمورثات الفرادى في الحيوان السليم وأن نرى كيف يؤثر ذلك على سلوك الحيوان، وعلى قدرته على اختزان الذاكرة طويلة الأمد.

تم إجراء مجموعتين من الدراسات ترميان إلى هذا الهدف على حيوانات معدلة وراثياً. وتمّ تصميم كلتا المجموعتين من الدراسات على نحو تزيل المرحلة المتأخرة من عملية التقوية طويلة الأمد دون أن تعيق المرحلة المبكرة. قام كل من تيد آبل ومارك باراد وروسيكو بورتشولادز وكاندل بتوليد فئران طافرة مظهرة مورثاً يعيق عمل الوحدة الفرعية المسهلة لكيناز البروتين A. يضاف إلى ذلك دراسة بورتشولادز وألسينو سيلفا للفئران في كولد سبرنغ هاربر والتي خضعت للتعديل بواسطة القضاء الجزئي على بروتين CREB- 1. أبدت كلتا المجموعتين من الحيوانات الناقلة للمورث عيوباً متشابهة تقريباً في عملية التقوية طويلة الأمد. ففي المنطقة CA1 كانت المرحلة المبكرة طبيعية لكن المرحلة المتأخرة بدلاً من أن تستمر لساعات كثيرة كما هو حالها في الوضع الطبيعي، فقد تقهقرت إلى الخط الأساسي خلال ساعة أو ساعتين. قدمت هذه الاكتشافات الدليل المستقل على اعتماد المرحلة المتأخرة من عملية التقوية طويلة الأمد على كيناز البروتين A وعلى نشاطات معينة للمورث يستثيرها البروتين CREB - 1.

أصبح لدينا الآن ولأول مرة حيوانات ذات مرحلة مبكرة من عملية التقوية طويلة الأمد مع شيء من الضعف في المرحلة المتأخرة. ماذا عن قدرات الذاكرة عندهم؟ يمكننا أن نتنبأ أنه باستطاعة هذه الحيوانات التعلم جيداً وأن تكون لها ذاكرة قصيرة الأمد لكنها ستظهر بعد ذلك ضعفاً من نوع

ما في الذاكرة طويلة الأمد. وفي الواقع هذا الذي يحصل تماماً. تعاني هذه الفئران من عيب خطير في الذاكرة المكانية طويلة الأمد. ومما يجدر ذكره هو أن مهام المتاهة النموذجية ليست المهمات المثالية لاختبار الذاكرة قصيرة الأمد لأنها تتطلب تدريباً متكرراً خلال أيام متعددة وبذلك فهي لا تقدم حداً زمنياً يلزم في التعرف بوضوح على المرحلة المبكرة في عملية اختزان الذاكرة. لذلك تحول بورتشولادز وآبل إلى مهام الإشراط التي تستحث تعلماً نشطاً في محاولة واحدة. تتعلم الحيوانات المتدربة على مثل هذه المهام أن تخاف من البيئة الجديدة (السياق) وأن تخاف أيضاً من مثير محايد تم إشراطه CS من مثل النغمة وبما أن السياق والنغمة متزامنان مع مثير منافي غير إشراطي US كصدمة القدم. وعلى وجه الدقة، يتم وضع الفأر في صندوق صغير ذي أرضية ناقلة للتيار الكهربائي والتي يتم بواسطتها إرسال صدمة كهربائية خفيفة إلى القدم. يستكشف الفأر لمدة دقيقتين وتصبح هذه البيئة الجديدة مألوفة بالنسبة إليه. تقدم بعد ذلك النغمة (الصوت) تتبعها صدمة على الأقدام. وحينما يتم وضع الفئران لاحقاً في الصندوق نفسه، تبدي الحيوانات الخوف عن طريق الجثوم على الأرض وعدم التحرك فهي تتجمد في مكانها. هذا الشكل من الذاكرة الصريحة التي تهتم بالسياق يحتاج إلى الحصين. وبشكل مشابه يتعلم الحيوان أيضاً أن يخاف من النغمة وسوف يتجمد في أي سياق إذا سمع النغمة. يحتاج هذا الشكل من إشراط الخوف غير الصريح إلى اللوزة.

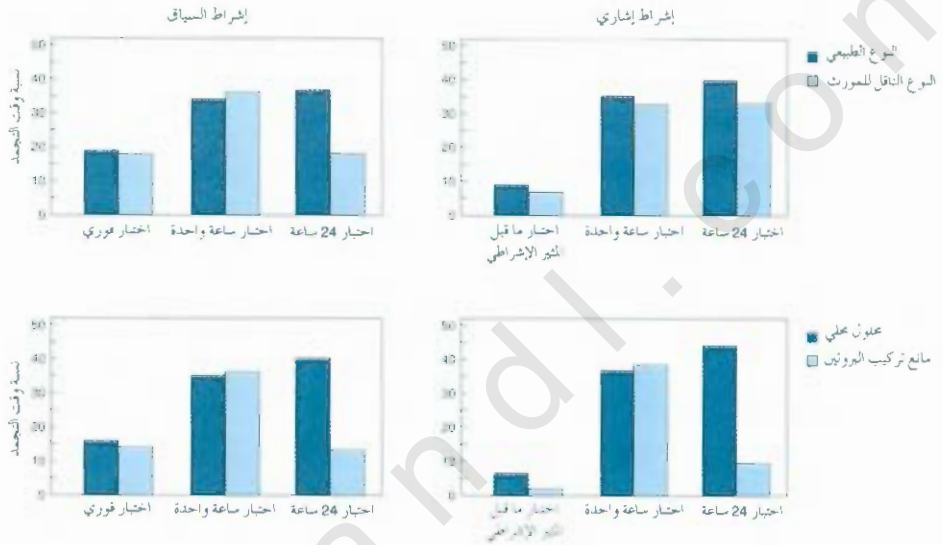
في هذه المهام، يتعلم كلا النوعين من الفئران المعدلة وراثياً أن يتجمد في أرضه بنفس السهولة التي تتجمد فيها الفئران الطبيعية وتبقى هذه الفئران متجمدة بعد ساعة من التدريب عند سماعها صوت النغمة أو رؤية الصندوق، لقد كانت ذاكرتها القصيرة الأمد طبيعية. لكنها بعد 24 ساعة لم تعد تصدر أي رد فعل تجاه الصندوق. لقد كانت عاجزة عن التذكر طويل الأمد للسياق والذي يحتاج إلى الحصين. وفي المقابل، استجابت إلى النغمة بشكل طبيعي وذلك يعتمد فقط على اللوزة وهي منطقة لم يتجلَّ فيها المورث المتنقل. وبما أن مجموعة واحدة من الفئران المعدلة وراثياً تظهر

مورثاً يكف عمل كيناز البروتين A، فقد أظهرت التجربة أن كيناز البروتين هذا له أهمية حاسمة بالنسبة إلى تحول الذاكرة قصيرة الأمد إلى ذاكرة طويلة الأمد، ولعل ذلك كان بسبب أن الكيناز يقوم بفسفرة عوامل الاختزان مثل بروتين CREB - 1 الذي بدوره يحرض نشاط بروتينات لازمة لعملية التقوية طويلة الأمد ذات البقاء الطويل. وجدت هذه الفكرة الدعم في الاكتشافات التي جاءت من المجموعة الثانية من الدراسات على الفئران التي أجراها كل من بورتشولادز وسيلفا. تعاني هذه المجموعة من الفئران إصابة في الذاكرة نجمت عن قضاء جزئي على البروتين CREB - 1، وهذا يوحي أيضاً بأن أحد المورثات التي تم تفعيلها بواسطة كيناز البروتين A هو CREB - 1، سأل آبل وباراد وبورتشولادز وكاندل إذا كان صمام الوقت بالنسبة إلى تشكل الذاكرة طويلة الأمد في هذه الفئران هو نفسه صمام الوقت بالنسبة للمرحلة المتأخرة لعملية التقوية طويلة الأمد التي تعتمد على تركيب البروتين.

لقد وجدوا أن الفئران التي تعلمت استجابة التجمد على الأرض في البداية، احتفظت بهذه الاستجابة بعد التدريب بساعة بالرغم من أنه قد تم حقنها بمانع تركيب البروتين قبل التدريب. وفي المقابل حينما تم اختبارها بعد التدريب بأربع وعشرين ساعة أظهرت الفئران نفسها استجابة خوف ضعيفة، وبذلك تكون قد أظهرت عجزاً شديداً في الذاكرة. لقد كانت مانعات تركيب البروتين فعالة حينما أعطيت أثناء أو بعد التدريب مباشرة، وليس حينما أعطيت بعد التدريب بساعة.

يمكن أن نستنتج أن الدورة الزمنية لذاكرة الخوف المتبقي التي تم إثباتها عند إعطاء مانعات تركيب البروتين خلال فترة التدريب أو بعدها مباشرة توازي الدورة الزمنية لذاكرة الخوف المتبقي التي تمت ملاحظتها في الحيوانات الناقلة للمورث. يعني هذا أن كيناز البروتين A ضروري لتشكل الذاكرة طويلة الأمد.

إن العمل الذي قام به جيمس ماكنو في جامعة كاليفورنيا في إدڤاين وكذلك العمل الذي قام به يادين دوداي في معهد وتزمان قد توسعا في هذه الاستنتاجات. لقد وجدا أن الذاكرة العاطفية التي تشوك اللوزة ونوع من



تم إشراط الفئران الطافرة التي تظهر مورثاً في الحصين يعيق عمل كيناز البروتين A، أو الفئران التي حصلت على مانع تركيب البروتين، لتتجمد أمام كل من السياق على شكل رؤية صندوق (على اليسار) والإشارة أيضاً المقدمة على شكل نغمة (على اليمين). تمتلك هذه الفئران ذاكرة قصيرة الأمد تبدي أي رد فعل تجاه الصندوق بعد مضي 24 ساعة على عملية الإشراط، مما يوضح وجود عيب في الذاكرة طويلة الأمد ذات الشكل الصريح الذي يحتاج إلى الحصين (الجهة العليا إلى اليسار) والإشارة أيضاً المقدمة على شكل نغمة (إلى اليمين). تمتلك هذه الفئران ذاكرة قصيرة الأمد جيدة بالنسبة لإشراط الخوف خلال ساعة واحدة. ومع ذلك لم تعد هذه الفئران تبدي أي رد فعل تجاه الصندوق بعد مضي 24 ساعة على عملية الإشراط، مما يوضح وجود عيب في الذاكرة طويلة الأمد ذات الشكل الصريح الذي يحتاج إلى الحصين (الجهة العليا إلى اليسار). ورغم ذلك فإنه بعد 24 ساعة من التدريب لا تزال هذه الفئران ذاتها تتجمد استجابة إلى صوت النغمة لأن إشراط النغمة يمثل شكلاً من أشكال الإشراط غير الصريح (الجهة العليا إلى اليمين) يحتاج إلى اللوزة، وهي البنية التي لم يظهر فيها المورث المتنقل وفي المقابل تعيق مانعات تركيب البروتين الذاكرة طويلة الأمد لكل من الإشراط الإشاري وإشراط السياق لأن هذه المانعات تؤثر على الحصين وعلى اللوزة على نحو متشابه.

obeikandl.com

الذاكرة لتجنب الطعام السام ويدعى الجذر من الطعم السام الذي يحتوي على منطقة التذوق في اللحاء الدماغي، كلاهما يحتاج إلى آلية تحول إلى الذاكرة طويلة الأمد مؤيدة بالبروتين CREB.

مجموعة محفوظة من الآليات الجزيئية

لقد رأينا أن الأشكال الصريحة وغير الصريحة للذاكرة تتجلى على نحو مختلف جداً في ما يتعلق بالسلوك. وزيادة على ذلك يستخدم كل واحد من هذين الشكلين للذاكرة منطقاً معرفياً مختلفاً (استذكاراً شعورياً من ناحية وإجراء لاشعورياً من ناحية أخرى) وأجهزة تشريحية مختلفة. ومع ذلك وبالرغم من جميع الاختلافات هناك درجة مدهشة من التشابه ليس فقط في آليات الاختزان الأولية فيهما ولكن تحديداً في الآلية التي يستخدمانها لتحويل الذاكرة قصيرة الأمد إلى ذاكرة طويلة الأمد. ابتداء يمكن القول بأن كلتا الذاكرتين الصريحة وغير الصريحة تسير عبر مراحل في اختزان الذاكرة التي تنعكس بوضوح في سلوك الحيوان.

هناك مرحلة متغيرة قصيرة الأمد ومرحلة مستقرة تصون نفسها بنفسها طويلة الأمد. ثانياً، يساعد التكرار على تحويل المرحلة قصيرة الأمد إلى مرحلة طويلة الأمد. ثالثاً، وفي كلا النوعين من الاختزان نجد أن هاتين المرحلتين مثبتتان في المشابك الفردية وفي كل حالة يعكس طول بقاء هذه التغيرات المشبكية تقريباً طول حياة هاتين المرحلتين من اختزان الذاكرة.

هنالك أيضاً أوجه تشابه في ما يتعلق بالآليات الجزيئية. ففي كلا شكلي الذاكرة تتكون الذاكرة قصيرة الأمد بواسطة تعديل البروتينات الموجودة أصلاً وتقوية الاتصالات الموجودة أصلاً في خلال نشاط أحد كينازات البروتين. لا تتطلب هذه الأشكال قصيرة الأمد تركيب بروتين جديد، وفي مقابل ذلك تتطلب الذاكرة طويلة الأمد تحريض نشاط المورثات وتركيب بروتين جديد ونمو اتصالات مشبكية جديدة. تظهر القدرة على التغيير طويل الأمد في كل حالة بسبب تمتع المشبك بميزة الاتصال مع نواة الخلية وامتلاك الآلية التي تمكن من تجلي المورث. وفي الواقع تبدو كلتا

الذاكرتين الصريحة وغير الصريحة تستخدم سلسلة إشارية جزيئية مشتركة للاتصال من المشبك إلى النواة. يشتمل المشاركون في هذه السلسلة على رسول ثانٍ واحد على الأقل هو أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي وكينازين للبروتين (كيناز البروتين A وكيناز البروتين المفعل بالميتوجين)، ومحرض نشاط الاختزان البروتين CREB - 1. وفي كل حالة يعمل البروتين CREB - 1 على حث مورثات الاستجابة الفورية التي تقوم بترميز البروتينات الضرورية لنمو اتصالات مشبكية جديدة.

لقد قدمت هذه الاكتشافات المتعددة مجموعة جديدة من التصورات حول المحافظة التطورية التي تقف وراء الأسس الجزيئية للعمليات العقلية. تبدو أبسط قدرات الذاكرة وتلك التي يعتقد أنها قد ظهرت في مرحلة مبكرة من التطور أنها ذاكرات غير صريحة تتعلق بالبقاء على قيد الحياة وبالتغذية وبالتزاوج وبالدفاع وبالنجاة. وفي الوقت الذي تطورت فيه مجموعة مختلفة من الأنواع الإضافية للذاكرة غير الصريحة وبعد ذلك للذاكرة الصريحة لا تحتفظ عمليات الذاكرة ببساطة بمجموعة من المورثات والبروتينات. ولكنها تحتفظ جميعها بمسارات إشارية وبرامج لتشغيل واستقرار الاتصالات المشبكية. يضاف إلى ذلك أن الآليات المشتركة هذه قد تم الاحتفاظ بها من خلال التاريخ التطوري للأنواع، لقد اكتشفت هذه الآليات في كل من اللافقاريات البسيطة مثل ذبابة الفاكهة دروسوفيلا وحيوان الإبليشا والثدييات المعقدة من مثل الفئران.

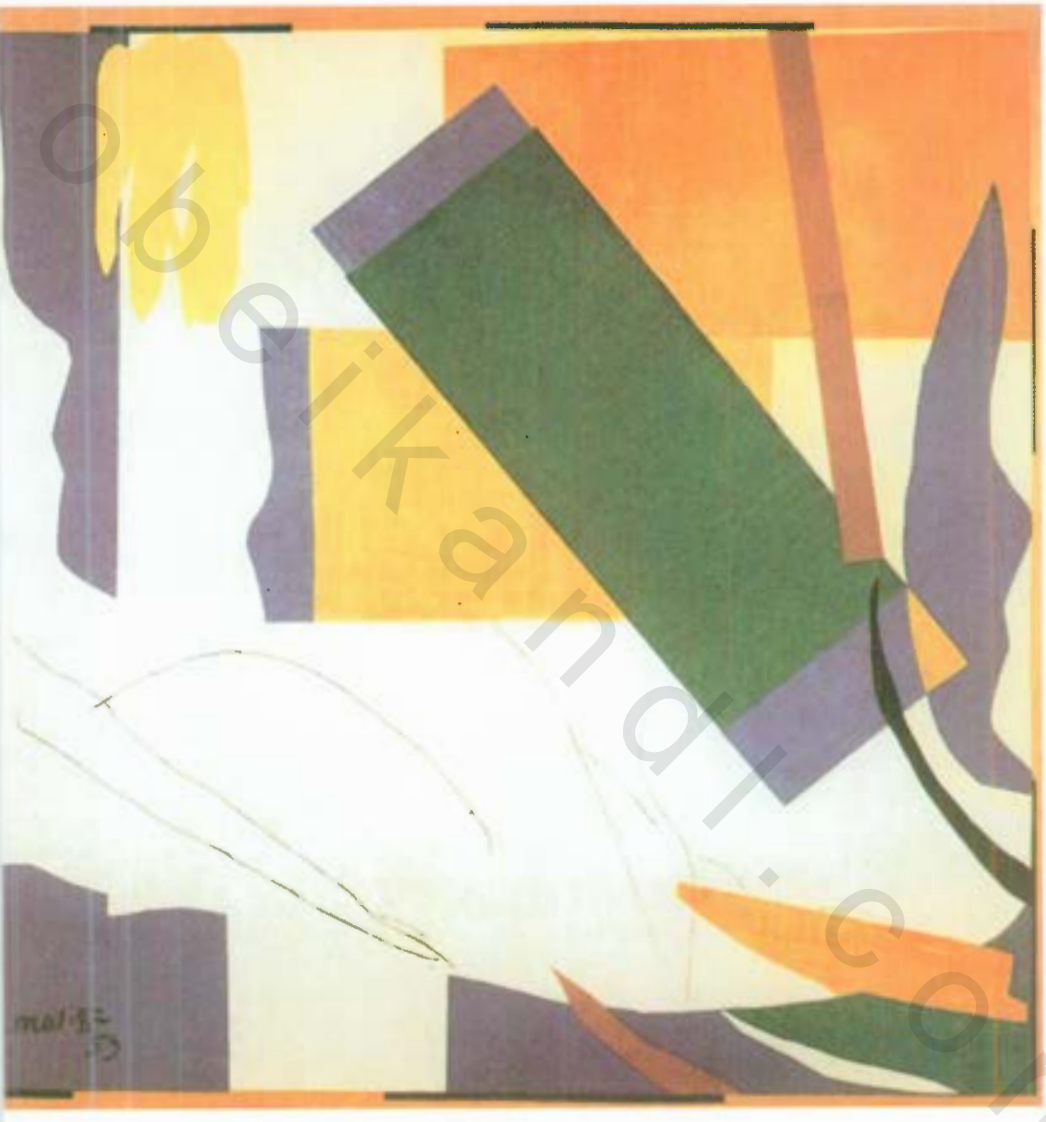
جانبا دراسة علم الأحياء للذاكرة

كما أوجزنا في الفصل الأول، فإن لتحليل علم الحياة أو الأحياء جزءين: الأول، أن هناك آليات جزيئية أولية لاختزان الذاكرة تتعدل بواسطتها الخلايا والمشابك على الأمد الطويل استجابة للتعلم. والثاني، أن هناك أجهزة لاختزان الذاكرة التي تقرر كيفية توظيف واستخدام هذه الآليات الأولية في عمليتي الاختزان والاسترجاع للمعلومات الصريحة وغير الصريحة. وكما

شاهدنا في هذا الفصل وفي الفصول السابقة أصبحنا الآن على أعتاب الحصول على بعض التفسيرات لعدد من الآليات الأولية في عملية اختزان الذاكرة الصريحة والذاكرة غير الصريحة. وماذا عن خصائص أجهزة الذاكرة؟ هنا نحتاج لأن نعرف: ما هي البنى والاتصالات الهامة بالنسبة للذاكرة الصريحة وغير الصريحة؟ في أي من هذه الأجهزة يتم اختزان الذاكرة؟ نتوجه الآن بهذه الأسئلة، لقد تناولنا في السابق أجهزة اللافقاريات البسيطة للذاكرة غير الصريحة في الفصل الثاني والثالث، وأجهزة الدماغ للذاكرة الصريحة في الفصل الخامس. سنرى في الفصلين المقبلين أن هناك عدة أنواع من الذاكرة غير الصريحة، ولكل نوع جهازه الدماغي الخاص.

obeikandl.com

obeikandl.com



هنري ماتيس، ذاكرة أوشينيا (1953)، ماتيس الذي عاش بين سنتي 1869 و1954 اشتهر باستخدامه الثوري للألوان لإثارة العاطفة. وفي هذه اللوحة يستدعي ذكرى زيارته السعيدة إلى تاهيتي مُذكراً إيانا بالجوانب العاطفية للذاكرة.

obeikandl.com