Biologia mózgu ssaków w aspekcie uczenia się i zapamiętywania

ARLETTA BIELECKA^{1*}, LIGIA HIŻEWSKA^{2*}

¹Katedra Biochemii, ²Zakład Anatomii Zwierząt, Katedra Anatomii i Histologii Zwierząt, Wydział Medycyny Weterynaryjnej, Uniwersytet Przyrodniczy w Lublinie, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin

*Równorzędne pierwsze autorstwo

Otrzymano 28.09.2021

Zaakceptowano 08.10.2021

Bielecka A., Hiżewska L.

Mammalian brain biology in terms of learning and memorizing

Summary

The study aimed to summarize the knowledge about selected biochemical processes involved in the process of learning and memorizing in particular brain structures. The brain of mammals is composed of many structures and each of them is involved in the creation of memory processes to a different degree. The relevant element is the hippocampus, which is responsible for transferring information from short-term memory to long-term memory. Learning and memory are also greatly influenced by compounds called neurosteroids, which work by stimulating or inhibiting synaptic transmission. *De novo* synthesized neurosteroids in most areas of the brain are endogenous modulators of learning and memory formation in the hippocampus.

Keywords: brain, hippocampus, memory, neurosteroids

Ludzie i zwierzęta poznają świat na różne sposoby, w tym poprzez odbiór sygnałów ze środowiska, kojarzenie i poprzez informację zwrotną. Uczenie się i pamięć to dwie najbardziej tajemnicze zdolności naszego umysłu, które są stale badane przez naukowców pod kątem anatomicznym, np.: obserwowanie zmian strukturalnych w ludzkim mózgu poprzez rezonans magnetyczny, biochemiczny, np.: poprzez oznaczenie poziomu takich neuroprzekaźników, jak: kwas gamma-aminomasłowy (GABA), glutaminian czy serotonina i psychologicznym np.: poprzez różnego rodzaju testy zdolności umysłowych. Uczenie się to biologiczny proces zdobywania nowej wiedzy o świecie, a pamięć to proces zapamiętywania i rekonstruowania tej wiedzy w czasie. Większość naszej wiedzy i większość naszych umiejętności nie są wrodzone, ale wyuczone, dlatego fundamentem jest to, czego się nauczyliśmy, co pamiętamy i o czym zapomnieliśmy (17, 22). Liczni badacze twierdzą, że w procesy pamięciowe jest zaangażowanych wiele obszarów mózgu, które mają swoją specyfikę zależną zarówno od rodzaju pamięci, jak i od fazy procesu. W badaniach nad pamięcią kluczową rolę odgrywa hipokamp należący do układu limbicznego. Ma on bardzo duże znaczenie w tworzeniu, organizowaniu i przechowywaniu wspomnień, ale odpowiada również za np.: nawigację przestrzenną, zachowania emocjonalne (32).

Z punktu widzenia biochemicznego w przetwarzaniu i magazynowaniu pamięci ważną rolę odgrywają

neurosteroidy oraz neuroprzekaźniki. Neurosteroidy początkowo opisane zostały jako steroidy obecne w mózgu w stężeniach wyższych niż w obwodowym układzie nerwowym. Koncepcja syntezy steroidów w mózgu powstała po odnotowaniu ich obecności w strukturach mózgu 15 dni po usunięciu steroidogennych gruczołów obwodowych (13, 47). Późniejsze badania pozwoliły na sformułowanie terminu „neurosteroidy”, odnoszącego się do hormonów o budowie steroidowej, które mogą być syntetyzowane w systemie nerwowym (4). Potwierdzono również, że neurosteroidy są syntetyzowane w większości obszarów mózgu (28, 29). Neurosteroidy biorą udział w rozwoju, plastyczności neuronalnej, w funkcji poznawczej, kontroli nastroju, zachowań społecznych i seksualnych (8). Uważa się, że te neurosteroidy odgrywają również ważną rolę w procesie tworzenia pamięci (46, 47).

Celem niniejszego opracowania jest podsumowanie wiedzy na temat wybranych procesów biochemicznych zaangażowanych w proces uczenia się i pamięci w poszczególnych strukturach mózgu.

Anatomia mózgu

Mózgowie wraz z całym układem nerwowym jest strukturą o dużym zróżnicowaniu morfologicznym i czynnościowym. Nieustannie odbiera ono informacje z otoczenia oraz sygnały z organizmu, analizuje je i przechowuje, a także przekazuje dalej, do innych organów. Rozwój tego złożonego układu rozpoczyna

się we wczesnym życiu płodowym. Przez nieregularny rozrost cewy nerwowej tworzą się trzy zgięcia i odpowiadające im pęcherzyki pierwotne, z których kolejno powstają: przedmózgowie, śródmózgowie i tyłomózgowie. Przedmózgowie wtórnie ulega podziałowi na kresomózgowie i międzymózgowie, natomiast tyłomózgowie dzieli się na tyłomózgowie wtórne i rdzeniomózgowie. Z kresomózgowia ostatecznie wykształcają się: kora mózgu, jądra nerwowe, a także układ limbiczny. Z kolei z międzymózgowia powstaje wzgórze, podwzgórze oraz nadwzgórze. W trakcie procesu ontogenezy śródmózgowie rozwija się w konary mózgu, nakrywę śródmózgowia i pokrywę śródmózgowia. Z tyłomózgowia wtórnego tworzą się most i mózdzek, natomiast z rdzeniomózgowia wykształca się rdzeń przedłużony (7, 33, 49). Z wymienionych struktur najważniejszą w aspekcie szeroko pojętego procesu „nauki” jest układ limbiczny, a w zasadzie należący do niego hipokamp (50).

Hipokamp jako ośrodek pamięci i neuroplastyczności

Hipokamp odgrywa istotną rolę w powstawaniu pamięci przestrzennej, a także pamięci świadomej (deklaratywnej) (16). U zwierząt hipokamp pomaga zdecydować, czy na podstawie rozeznania węchowego będą one jeść określone pokarmy, unikać niebezpieczeństwa, reagować na feromony, czy też podejmować decyzje dotyczące życia i śmierci. Hipokamp jest również miejscem zapisywania informacji w pamięci, co pozwala na ich przetworzenie i wykorzystanie w przyszłości. U naczelnych struktura ta posiada dodatkowo mechanizm przekształcania pamięci krótkotrwałej w pamięć długotrwałą, łącząc myślenie werbalne i symboliczne w informacje wykorzystywane do podejmowania decyzji (17).

Z punktu widzenia morfologicznego, hipokamp to podłużna trójwarstwowa struktura znajdująca się głęboko w płacie skroniowym z tyłu każdej półkuli mózgowej, swoim kształtem przypominająca literę „S”. Hipokamp właściwy zbudowany jest z rogu Ammona i zakrętu zębatego. Dla potrzeb omówienia procesów zapamiętywania istotny jest podział rogu Ammona na trzy pola oznaczone kolejno CA1, CA2 i CA3 (ryc. 1) (23, 26). W każdym z tych pól znajdują się różnego rodzaju neurony posiadające zarówno autoreceptory, jak i heteroreceptory, co oznacza, że mogą one reagować na własne neurotransmitery, jak i neurotransmitery wydzielane przez sąsiednie neurony. Po połączeniu z aminokwasowym neurotransmiterem, autoreceptory uczestniczą w pobudzeniu (przykładem jest kwas glutaminowy) lub hamowaniu (przykładem jest kwas gamma-aminomasłowy; GABA) przekazywania, pośrednicząc w pętli dodatniego lub ujemnego sprzężenia zwrotnego i tym samym odpowiadają za autoregulację uwalniania własnych neuroprzekazników (6). W procesie uczenia się często dochodzi do

inicjowania mechanizmu szeroko określanego jako neuroplastyczność. Termin ten określa zdolności neuronów mózgu do adaptacji i zmian w odpowiedzi na nowe doświadczenia. Obejmuje on zarówno zmiany na poziomie morfologicznym, jak również adaptacje biochemiczne i farmakologiczne (szlaki wewnątrzkomórkowe, receptory, białka synaptyczne), zmiany w sieciach neuronalnych (zmiany w łączności, przebudowa dendrytów oraz liczbie i morfologii kolców dendrytycznych) oraz generowanie nowych neuronów (20).

Procesy pamięci i ich lokalizacja

Ustalenie, które ze struktur mózgu są odpowiedzialne za pamięć, jest procesem bardzo trudnym i złożonym. Uznaje się, że za szeroko pojętą funkcjonalność pamięci odpowiada wiele złożonych procesów zachodzących w różnych systemach i ściśle wyspecjalizowanych do wykonywania określonych zadań. Eksperymentalnie ustalono, że poszczególne dotychczasowo zdefiniowane obszary mózgu odpowiadające za pamięć powiązane są z różnymi rodzajami pamięci. Połączone one są siecią rozproszonych neuronów, co pozwala na przetwarzanie informacji ich późniejsze przechowywanie, a także wydobywanie wiedzy. Przykładowo, dana informacja może być zakodowana w jednym obszarze mózgu, a następnie przetwarzana w innych strukturach mózgu, co powoduje, że procesy pamięciowe przetwarzane są w dość zintegrowanym i ściśle współdziałającym systemie. Szereg danych o charakterze eksperymentalnym potwierdza znaczenie i udział w procesach pamięciowych przyśrodkowej części płatów skroniowych, kory przedczołowej, międzymózgowia, mózdzku, w szczególności układu limbicznego, ale przede wszystkim hipokampa (14, 42). Pamięć długotrwałą dzieli się na pamięć jawną (deklaratywną) i utajoną (niedeklaratywną). Pamięć jawna to świadome i celowe przywoływanie faktycznych dotychczasowych doświadczeń, wiedzy i pojęć,

Ryc. 1. Przekrój poprzeczny hipokampa szczura wybarwiony metodą Nissla w powiększeniu 40 ×

pamięć utajona zaś jest niezamierzona i nieświadoma, obejmuje umiejętności oraz umożliwia szybsze i lepsze działanie (43, 48). Hipokamp (z wtórnym podziałem na pola CA1, CA2 i CA3) odpowiada za zarówno niejawne, jak i jawne przetwarzanie pamięci. U osób, które doznały rozległych uszkodzeń hipokampa, może dochodzić do amnezji następczej lub wstecznej. Cierpią one na niezdolność do tworzenia lub zachowywania nowych wspomnień, a czasem także tych powstałych przed momentem uszkodzenia (11). Do charakterystyki mechanizmów przyswajania wiedzy pomocne jest wyróżnienie pamięci mechanicznej oraz pamięci logicznej. Pamięć mechaniczna oznacza zapamiętywanie treści niezrozumiałych dla uczącego się, co uniemożliwia późniejsze wykorzystanie wiedzy i wyciągnięcie z niej wniosków. Z kolei pamięć logiczna polega na zapamiętywaniu nowych treści za pomocą skojarzeń i powiązań pozwalających na zastosowanie nabytej wiedzy w praktyce. W badaniach u ludzi stwierdzono, że mimo możliwości zapamiętania dużej partii materiału za pomocą pamięci mechanicznej, wykazano dużo większe wykorzystanie praktyczne treści przyswojonych za pomocą pamięci logicznej (2, 25).

Neurosteroidy

Termin „neurosteroidy” został zaproponowany na początku lat 90. XX wieku, kiedy odkryto, że hormony steroidowe, takie jak: pregnenolon (PREG), dehydroepiandrosteron (DHEA) i siarczany tych związków (PREGS, DHEAS), były obecne w wyższych stężeniach w tkankach układu nerwowego (mózgu i nerwów obwodowych), niż w osoczu (12, 13). Neurosteroidy są syntetyzowane w większości obszarów mózgu, podwzgórzu, hipokampie, korze mózgowej i mózdzku oraz w obwodowym układzie nerwowym (28, 29). Substratem do syntezy neurosteroidów jest cholesterol, przekształcany do pregnenolonu (PREG) przez enzym P450scc w mitochondriach komórek neuronalnych i glejowych (22). PREG jest następnie przekształcany przez różne enzymy w inne neurosteroidy, np. takie jak: siarczan PREG (PREGS), dehydroepiandrosteron (DHEA), estradiol i inne (46).

Synteza neurosteroidów rozpoczyna się od translokacji cholesterolu przez błonę mitochondrialną. W ten proces zaangażowane są białka transportowe, takie jak: steroidogenne ostre białko regulatorowe (białko StAR), białko translokacyjne (TSPO), zależny od napięcia kanał anionowy (VDAC) i translokator nukleotydów adeninowych (ANT) (36). Konwersja cholesterolu do PREG jest katalizowana przez enzym zawierający cytochrom P450 (P450 scc) rozszczepiający łańcuch boczny cholesterolu (10). Inne enzymy odgrywające rolę w biosyntezie neurosteroidów obejmują 5 α -reduktazę i dehydrogenazę 3 α -hydroksysteroidową (35). Te dwa enzymy biorą udział w biosyntezie allopregnanolonu (ALLO) i tetrahydrodeoksykortykosteron (THDOC). Ekspresję tych enzymów u gryzoni

wykazano w korze mózgowej, hipokampie, opuszcze węchowej, ciele migdałowatym i wzgórzu, co sugeruje, że ALLO i THDOC mogą być syntetyzowane w tych strukturach (1).

Znaczenie neurosteroidów

Neurosteroidy regulują różne funkcje w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Steroidy te biorą udział w rozwoju, plastyczności neuronalnej, funkcjach poznawczych, kontroli nastroju oraz zachowaniach społecznych i seksualnych, a także w mielinizacji (8). Uważa się, że neurosteroidy odgrywają ważną rolę w pamięci i wydajności poznawczej podczas rozwoju i dorosłości. Udowodniono, że zmiany w poziomach neurosteroidów w mózgu są związane z poprawą nabywania i przechowywania pamięci u szczurów w teście labiryntu wodnego Morrisa (Morris Water Maze) (47). Potwierdzono również występowanie korelacji między poziomem krążących neurosteroidów i sprawnością poznawczą u ludzi (3). Obserwacje te sugerują, że niektóre neurosteroidy wzmacniają procesy uczenia się i tworzenia pamięci w hipokampie poprzez pobudzanie lub hamowanie transmisji synaptycznych (12). Wzrost aktywności synaps w procesie uczenia się określono jako długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (long term potentiation – LTP), które prowadzi do zwiększenia skuteczności pobudzającego działania synapsy na komórkę nerwową. Wskutek wytworzenia LTP może dochodzić do przebudowy struktury synapsy. Pobudzenie włókna presynaptycznego powoduje uwolnienie przekaznika – kwasu glutaminowego. W błonie postsynaptycznej występują dwa rodzaje receptorów jonotropowych tego przekaznika – NMDA i AMPA (41). PREGS i DHEAS modulują uwalnianie kwasu glutaminowego z zakończeń presynaptycznych w neuronach hipokampa (15, 34) i działają jako stymulatory receptorów AMPA i NMDA oraz inhibitory receptorów GABA (44, 45). Estradiol działa również jako stymulator receptorów NMDA i inhibitor receptorów GABA (18, 31, 40). Z drugiej strony, allopregnanolon (AP) i THDOC działają jako stymulatory receptorów GABA i stąd znane są jako neurosteroidy GABAergiczne (5). W związku z tym coraz więcej dowodów wskazuje, że niektóre neurosteroidy są ważnymi endogennymi modulatorami procesów uczenia się i konsolidacji pamięci w formacji hipokampa. Wiele badań dotyczących uczenia się i zapamiętywania skupia się nad wpływem neurosteroidów na synapsy mózgu (19, 24, 37). Stopień, w jakim lokalnie syntetyzowane endogenne neurosteroidy w mózgu przyczyniają się do tych działań w hipokampie, nadal wymaga dalszych badań i lepszego poznania.

Neuroprzekazniki

Neuroprzekazniki to związki chemiczne, które przenoszą sygnały pomiędzy neuronami poprzez synapsy, a także z komórek nerwowych do mięśniowych lub

gruczolowych (6). Sugeruje się, że poszczególne neuroprzekaźniki, takie jak: adrenalina, dopamina, serotonina, kwas glutaminowy, kwas gamma-aminomasłowy i acetylocholina zaangażowane są w procesy tworzenia pamięci (tab. 1) (30). Wiadomo, że wpływają na komunikację między neuronami, co ma kluczowe znaczenie dla tworzenia nowych wspomnień. Cykliczna aktywność neuronów prowadzi do wzrostu liczby neuroprzekaźników w synapsach i zwiększenia liczby połączeń synaptycznych. Proces ten prowadzi do konsolidacji wspomnień (6).

Uważa się, że również silne emocje mogą powodować uwalnianie neuroprzekaźników i hormonów, co również wzmacnia konsolidację pamięci. Koncepcja ta jest określana jako koncepcja pobudzenia emocjonalnego (9). Pod wpływem stresu mózgi zwierząt i ludzi wydzielają więcej kwasu glutaminowego, co pomaga w efektywniejszym zapamiętaniu stresujących wydarzeń (27). Efekt ten jest określany jako „pamięć fleszowa”. Hormony stresu wywołują takie emocje, jak strach i agresja. Głównym zadaniem ciała migdałowatego jest regulacja emocji oraz udział w przechowywaniu wspomnień. Rola ciała migdałowatego polegająca na przetwarzaniu informacji nacechowanych emocjami powoduje, że sposób przechowywania wspomnień zależy od hormonów stresu (39).

Naukowcy od wielu lat zajmują się badaniem ludzkiego umysłu, a mimo to nadal wiele kwestii pozostaje niewyjaśnionych. Kluczowe obszary biorące udział w procesach pamięciowych, to: płaty skroniowe, międzymózgowie, ciało migdałowate, hipokamp, mózdzek i kora przedczołowa. Wyróżnia się kilka typów pamięci. Każdy z nich może ulec zaburzeniu wskutek uszkodzenia innej okolicy mózgu. Podczas uczenia się zachodzi wiele zmian, które wzmacniają lub osłabiają aktywność w różnych strukturach mózgu. Sugeruje się, że zmiany te stanowią fizjologiczne podłoże uczenia się i pamięci. Równie ważną rolę pełnią neurosteroidy, które są syntetyzowane w większości obszarów mózgu i regulują różne funkcje w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Niektóre neurosteroidy są ważnymi endogennymi modulatorami procesów uczenia się i tworzenia pamięci w hipokampie, poprzez pobudzanie lub hamowanie transmisji synaptycznych. Stopień, w jakim lokalnie syntetyzowane endogenne neurosteroidy w mózgu przyczyniają się do tych działań w hipokampie, nadal wymaga dalszych badań i lepszego poznania. W procesy pamięciowe zaangażowane są również swoiste neuroprzekaźniki, takie jak: adrenalina, dopamina, serotonina, kwas glutaminowy i acetylocholina. Zależna od nich komunikacja między neuronami ma kluczowe znaczenie dla tworzenia

Tab. 1. Rodzaje i funkcje wybranych neuroprzekaźników

Rodzaje neuroprzekaźników	Funkcje w aspekcie uczenia się
Kwas gamma-aminomasłowy (GABA)	główny przekaźnik hamujący, udział w kontroli motoryki i regulacji stresu
Kwas glutaminowy	neurotransmitter pobudzający, istotny dla procesów uczenia się i zapamiętywania
Oksytocyna	hormon produkowany przez podwzgórze, rola w nawiązywaniu relacji społecznych, w tym seksualnych
Adrenalina	hormon stresu produkowany przez nadnercza, działanie pobudzające na organizm w sytuacjach zagrożenia
Dopamina	rola w podejmowaniu decyzji, kształtowaniu motywacji, aktywności, w uczeniu się, udział w tworzeniu uzależnień
Serotonina	hormon biorący udział w regulowaniu apetytu, snu, pamięci, seksualności, procesów decyzyjnych
Acetylocholina	przekazywanie sygnałów działania z mózgu do mięśni, optymalizacja koncentracji uwagi, rola w procesach zapamiętywania

nowych wspomnień. Cykliczna aktywność neuronów prowadzi do wzrostu liczby neuroprzekaźników w synapsach, jak również do zwiększenia liczby połączeń synaptycznych i ich efektywności. Tak zachodzi konsolidacja wspomnień.

Konieczne są dalsze badania w celu ustalenia dokładnych zależności pomiędzy anatomią struktur mózgowych i biochemią procesów uczenia się i zapamiętywania, jednak już teraz wydaje się oczywiste, że można wspomóc te procesy, aby nauka była bardziej efektywna i skuteczna.

Piśmiennictwo

1. Agis-Balboa R. C., Pinna G., Zhubi A., Maloku E., Veldic M., Costa E., Guidotti A.: Characterization of brain neurons that express enzymes mediating neurosteroid biosynthesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006, 103, 14602-14607.
2. Alahmadi H. H., Shen Y., Fouad S., Luft C. D. B., Bentham P., Kourtzi Z., Tino P., Bielza C., Su L., Benuskova L.: Classifying cognitive profiles using machine learning with privileged information in mild cognitive impairment. *Front. Comput. Neurosci.* 2016, 10, 1-17.
3. Barrett-Connor E., Edelstein S. L.: A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate and cognitive function in an older population: The Rancho Bernardo Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1994, 42, 420-423.
4. Baulieu E. E., Robel P.: Neurosteroids: A new brain function? *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1990, 37, 395-403.
5. Belelli D., Lambert J. J.: Neurosteroids: Endogenous regulators of the GABA_A receptor. *Nat. Rev. Neurosci.* 2005, 6, 565-575.
6. Bouron A.: Modulation of spontaneous quantal release of neurotransmitters in the hippocampus. *Prog. Neurobiol.* 2001, 63, 613-635.
7. Briscoe S. D., Ragsdale C. W.: Evolution of the Chordate Telencephalon. *Curr. Biol.* 2019, 29, R647-R662.
8. Charalampopoulos I., Remboutsika E., Margioris A. N., Gravanis A.: Neurosteroids as modulators of neurogenesis and neuronal survival. *Trends Endocrinol. Metab.* 2008, 19, 300-307.
9. Christianson S. A.: Emotional stress and eyewitness memory: A critical review. *Psychol. Bull.* 1992, 112, 284-309.
10. Chung B. C., Matteson K. J., Voutilainen R., Mohandas T. K., Miller W. L.: Human cholesterol side-chain cleavage enzyme, P450_{scc}: cDNA cloning, assignment of the gene to chromosome 15, and expression in the placenta. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1986, 83, 8962-8966.
11. Clark I. A., Maguire E. A.: Europe PMC Funders Group Remembering preservation in hippocampal amnesia. *Annu. Rev. Psychol.* 2017, 51-82.
12. Corpechot C., Robel P., Axelsson M., Sjövall J., Baulieu E. E.: Characterization and measurement of dehydroepiandrosterone sulfate in rat brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1981, 78, 4704-4707.
13. Corpechot C., Synguelakis M., Talha S., Axelsson M., Sjövall J., Vihko R., Baulieu E. E., Robel P.: Pregnenolone and its sulfate ester in the rat brain. *Brain Res.* 1983, 270, 119-125.

14. Doll A., Węgrzyn M., Benzait A., Mertens M., Woermann F. G., Labudda K., Bien C. G., Kissler J.: Whole-brain functional correlates of memory formation in mesial temporal lobe epilepsy. *NeuroImage Clin.* 2021, 31, 102723.
15. Dong L. Y., Cheng Z. X., Fu Y. M., Wang Z. M., Zhu Y. H., Sun J. L., Dong Y., Zheng P.: Neurosteroid dehydroepiandrosterone sulfate enhances spontaneous glutamate release in rat prelimbic cortex through activation of dopamine D1 and sigma-1 receptor. *Neuropharmacology* 2007, 52, 966-974.
16. Eichenbaum H.: The hippocampus, episodic memory, declarative memory, spatial memory... where does it all come together? *Int. Congr. Ser.* 2003, 1250, 235-244.
17. Fields R. D.: *Imaging Learning: The Search for a Memory Trace.* Neuroscientists 2011, 17, 185-196.
18. Fogwe L. A., Reddy V., Mesfin F. B.: *Neuroanatomy, Hippocampus.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, USA 2021.
19. Foy M. R., Xu J., Xie X., Brinton R. D., Thompson R. F., Berger T. W.: 17 β -estradiol enhances NMDA receptor-mediated EPSPs and long-term potentiation. *J. Neurophysiol.* 1999, 81, 925-929.
20. Grassi S., Frondaroli A., Dieni C., Scarduzio M., Pettorossi V. E.: Long-term potentiation in the rat medial vestibular nuclei depends on locally synthesized 17 β -estradiol. *J. Neurosci.* 2009, 29, 10779-10783.
21. Gulyaeva N. V.: Molecular mechanisms of neuroplasticity: An expanding universe. *Biochem.* 2017, 82, 237-242.
22. Kandel E. R., Dudai Y., Mayford M. R.: The molecular and systems biology of memory. *Cell* 2014, 157, 163-186.
23. Kimoto T., Tsurugizawa T., Ohta Y., Makino J., Tamura H. O., Hojo Y., Takata N., Kawato S.: Neurosteroid synthesis by cytochrome P450-containing systems localized in the rat brain hippocampal neurons: N-methyl-D-aspartate and calcium-dependent synthesis. *Endocrinology* 2001, 142, 3578-3589.
24. Knierim J. J.: The hippocampus. *Curr. Biol.* 2015, 25, R1116-R1121.
25. Kretz O., Fester L., Wehrenberg U., Zhou L., Brauckmann S., Zhao S., Prange-Kiel J., Naumann T., Jarry H., Frotscher M., Rune G. M.: Hippocampal synapses depend on hippocampal estrogen synthesis. *J. Neurosci.* 2004, 24, 5913-5921.
26. Magri E.: From recollection to logical memory: on the genesis of the concept in the science of logic. Cambridge Scholars Press pp. 2013, 103-121.
27. McDonald A. J., Mott D. D.: Interconnections and their role in learning and memory. *J. Neurosci. Res.* 2017, 95, 797-820.
28. McGaugh J. L.: *Memory and Emotion: The Making of Lasting Memories.* Maps of the Mind. Columbia University Press, New York 2003.
29. Melcangi R. C., Magnaghi V., Galbiati M., Martini L.: Formation and effects of neuroactive steroids in the central and peripheral nervous system. *Int. Rev. Neurobiol.* 2001, 46, 145-176.
30. Mellon S. H., Griffin L. D., Compagnone N. A.: Biosynthesis and action of neurosteroids. *Brain Res. Rev.* 2001, 37, 3-12.
31. Myhrer T.: Neurotransmitter systems involved in learning and memory in the rat: A meta-analysis based on studies of four behavioral tasks. *Brain Res. Rev.* 2003, 41, 268-287.
32. Nilsen J., Chen S., Brinton R. D.: Dual action of estrogen on glutamate-induced calcium signaling: Mechanisms requiring interaction between estrogen receptors and src/mitogen activated protein kinase pathway. *Brain Res.* 2002, 930, 216-234.
33. Opitz B.: Memory function and the hippocampus. *Hippocampus Clin. Neurosci.* 2014, 34, 51-59.
34. Parker H. J., Krumlauf R.: A Hox gene regulatory network for hindbrain segmentation. *Current Topics in Dev. Bio.* 2020, 139, 169-203.
35. Partridge L. D., Valenzuela C. F.: Neurosteroid-induced enhancement of glutamate transmission in rat hippocampal slices. *Neurosci. Lett.* 2001, 301, 103-106.
36. Penning T. M., Jin Y., Heredia V. V., Lewis M.: Structure-function relationships in 3 α -hydroxysteroid dehydrogenases: A comparison of the rat and human isoforms. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2003, 85, 247-255.
37. Porcu P., Barron A. M., Frye C. A., Walf A. A., Yang S. Y., He X. Y., Morrow A. L., Panzica G. C., Melcangi R. C.: Neurosteroidogenesis Today: Novel Targets for Neuroactive Steroid Synthesis and Action and Their Relevance for Translational Research. *J. Neuroendocrinol.* 2016, 28, 1-19.
38. Prange-Kiel J., Fester L., Zhou L., Lauke H., Carretero J., Rune G. M.: Inhibition of hippocampal estrogen synthesis causes region-specific downregulation of synaptic protein expression in hippocampal neurons. *Hippocampus* 2006, 1031, 1026-1031.
39. Roozendaal B., McEwen B. S., Chattarji S.: Stress, memory and the amygdala. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009, 10, 423-433.
40. Rudick C. N., Woolley C. S.: Estrogen regulates functional inhibition of hippocampal CA1 pyramidal cells in the adult female rat. *J. Neurosci.* 2001, 21, 6532-6543.
41. Sadowski B.: *Biologiczne mechanizmy zachowania się ludzi i zwierząt.* Wydawnictwo PWN, Warszawa 2005, s. 490.
42. Schneider W., Ornstein P. A.: Determinants of memory development in childhood and adolescence. *Int. J. Psychol.* 2019, 54, 307-315.
43. Seok J. W., Cheong C.: Functional dissociation of hippocampal subregions corresponding to memory types and stages. *J. Physiol. Anthropol.* 2020, 39, 1-11.
44. Sliwinski A., Monnet F. P., Schumacher M., Morin-Surun M. P.: Pregnenolone sulfate enhances long-term potentiation in CA1 in rat hippocampus slices through the modulation of N-methyl-D-aspartate receptors. *J. Neurosci. Res.* 2004, 78, 691-701.
45. Steffensen S. C., Jones M. D., Hales K., Allison D. W.: Dehydroepiandrosterone sulfate and estrone sulfate reduce GABA-recurrent inhibition in the hippocampus via muscarinic acetylcholine receptors. *Hippocampus* 2006, 1031, 1026-1031.
46. Tanaka M., Sokabe M.: Continuous de novo synthesis of neurosteroids is required for normal synaptic transmission and plasticity in the dentate gyrus of the rat hippocampus. *Neuropharmacology* 2012, 62, 2373-2387.
47. Vallée M., Mayo W., Koob G. F., Le Moal M.: Neurosteroids in learning and memory processes. *Int. Rev. Neurobiol.* 2001, 46, 273-320.
48. Voss J. L., Paller K. A.: Brain substrates of implicit and explicit memory: The importance of Concurrently Acquired Neural Signals of Both Memory Types. *Program.* 2009, 46, 3021-3029.
49. Wilson S. W., Houart C.: Early steps in the development of the forebrain. *Developmental Cell* 2004, 6, 167-181.
50. Zeidman P., Maguire E. A.: Anterior hippocampus: The anatomy of perception, imagination and episodic memory. *Nat. Rev. Neurosci.* 2016, 17, 173-182.

Autor korespondencyjny: mgr Arletta Bielecka, ul. Akademicka 12, 20-033 Lublin; e-mail: arletta.bielecka@up.lublin.pl