



Prof. dr hab. Elżbieta SALIŃSKA



## Rekonsolidacja – czym jest a czym nie jest

Elżbieta Salińska

Pracownia Farmakoneurochemii, Zakład Neurochemii, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej  
im. M. Mossakowskiego, PAN, ul. Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa

Uczenie się i zapamiętywanie są procesami związanymi z życiem każdego zwierzęcia, również człowieka. Powszechność tych procesów sprawia, że ich mechanizm oraz biochemiczne podstawy są obiektem badań od ponad stu lat, a mimo to pytań nie ubywa.

Na podstawie wieloletnich badań ustalono, że procesy związane z zapamiętywaniem są rozciągnięte w czasie i że czas, jaki upłynął od nabycia informacji decyduje o tym, w jaki sposób jest ona przechowywana. Nowa informacja początkowo zapisana jest w formie dynamicznej, lecz nietrwałej pamięci krótkotrwałej (*short term memory* – STM), która bazuje na przejściowych post-translacyjnych modyfikacjach wcześniej istniejących białek, głównie na fosforylacji i defosforylacji enzymów, receptorów lub kanałów jonowych, mogących momentalnie zmieniać wydajność przekazywania synaptycznego [43, 47, 59]. Po pewnym czasie (kilka do kilkunastu godzin) ta niestabilna forma pamięci jest utrwalana w procesie tak zwanej konsolidacji pamięci i zapisywana w fizyczną strukturę mózgu jako stabilna pamięć długotrwała (*long term memory* – LTM) [24, 42]. Wykazano, że ten rodzaj pamięci jest odporny na czynniki wywołujące amnezję, takie jak np. szok elektryczny, który powoduje utratę pamięci, jeśli zastosowany jest na etapie pamięci krótkotrwałej [18].

Pogląd, że informacje, które przeszły konsolidację i zapisane zostały w pamięci długotrwałej, są odporne na manipulacje czynnikami mogącymi wywołać amnezję,

podważony został w roku 1968, po opublikowaniu wyników doświadczeń z pracowni D.J. Lewis'a [46]. Zgodnie z wcześniejszymi danymi, szok elektryczny zaaplikowany w 24 godziny po treningu zwierzęcia nie powodował amnezji. Jednakże, gdy pamięć była reaktywowana na krótko przed zaaplikowaniem szoku, następnego dnia zwierzę wykazywało objawy amnezji. Te obserwacje doprowadziły do wniosku, że reaktywowanie pamięci, która jest w pełni skonsolidowana, może przywrócić jej niestabilną formę i zapoczątkować ponowny, zależny od czasu proces, podobny do tego, który zachodzi po początkowym treningu. Proces ten określono mianem rekonsolidacji pamięci [50, 57].

W ciągu ostatnich dziesięciu lat dyskusja nad charakterem procesów związanych z rekonsolidacją pamięci rozgorzała na nowo. Pojawiło się wiele prac wnoszących nową wiedzę na temat trwałości pamięci i mechanizmów związanych z przypominaniem, bez których zrozumienie prawdziwej natury pamięci byłoby niemożliwe. W tym rozdziale podjęto próbę przedstawienia obecnej wiedzy na temat rekonsolidacji pamięci oraz poglądów na różnice (Tab. 1) i podobieństwa (Tab. 2) pomiędzy konsolidacją i rekonsolidacją pamięci.

### Mechanizmy konsolidacji pamięci

Badania nad utrwaleniem pamięci prowadzone są od ponad stu lat, a wprowadzenie terminu „konsoli-

**Tab. 1.** Różnice między konsolidacją a rekonsolidacją

Zebrań dane	gatunek	piśmiennictwo
Większa podatność nowych śladów pamięciowych na działanie czynników amnezycznych po reaktywacji pamięci	Mysz Szczur Kurczak	[67] [44] [4]
Zachodzenie procesu syntezy białek różni się czasowo i anatomicznie	Szczur Kurczak	[13, 68] [4, 62]
Reaktywowana pamięć jest tylko czasowo hamowana przez inhibitory syntezy białka	Mysz Kurczak	[36] [4, 62]
Rejony mózgu zaangażowane w procesy konsolidacji mogą nie brać udziału w rekonsolidacji	Szczur Gerbil	[5, 27, 50] [35]
C/EBP $\beta$ jest niezbędny do konsolidacji, ale nie do rekonsolidacji	Szczur	[68]
Różne rejony mózgu są aktywowane podczas zapisu początkowego i przypomnienia	Człowiek	[51]
Ekspresja c-fos i zif268 jest indukowana w różnych rejonach w czasie konsolidacji i rekonsolidacji	Szczur	[70, 37]
Rekonsolidacja zachodzi szybciej niż konsolidacja	Szczur	[25]
Nie wszystkie geny wczesnej odpowiedzi indukowane w czasie konsolidacji biorą udział w rekonsolidacji i na odwrót	Szczur Mysz	[37] [74]
Zablokowanie receptorów $\alpha$ -adrenergicznych hamuje rekonsolidację, ale nie konsolidację	Szczur	[14]

dacja”, z łacińskiego „stać się trwałym”, przypisywane jest Mullerowi i Pilzeckerowi, którzy w latach 1892–1900 prowadzili badania, w wyniku których odkryli, że pamięć potrzebuje czasu by się umocnić [15, 41]. Na podstawie wieloletnich obserwacji ustalono, że świeżo utworzony ślad pamięciowy przechodzi szereg przemian, w wyniku których wraz z upływem czasu staje się silniejszy i bardziej odporny na działanie czynników zaburzających konsolidację, takich jak uszkodzenia mózgu, elektrowstrząsy, inhibitory syntezy białek oraz niektóre leki.

Obecnie termin konsolidacja używany jest w odniesieniu do dwóch typów procesów [15]. Pierwszy, zachodzący w ciągu kilku minut do godzin od momentu zakończenia treningu lub pozyskania infor-

macji, ma miejsce w określonych rejonach obwodów nerwowych na poziomie komórkowym i jest określane mianem konsolidacji synaptycznej lub komórkowej. Ten typ konsolidacji wymaga uruchomienia szlaków łączących procesy zachodzące w synapsach z tymi, zachodzącymi w ciele i jądrze komórki [15]. Wieloletnie badania wykazały, że do zapoczątkowania przemian niezbędne jest uruchomienie wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych, odpowiadających na pobudzenie receptorów neuroprzekazników. Pobudzenie receptorów glutaminianu, zarówno jonotropowych, takich jak receptory NMDA czy AMPA, oraz glutaminianergicznych receptorów metabotropowych odgrywa dużą rolę w zapoczątkowaniu procesu konsolidacji pamięci. Również aktywacja in-

**Tab. 2.** Podobieństwa między konsolidacją a rekonsolidacją

Zebrań dane	Gatunek	piśmiennictwo
Oba procesy wymagają syntezy białek w hipokampie oraz jądrze migdałowatym	Szczur	[13, 50]
Aktywacja receptorów NMDA jest potrzebna do zainicjowania konsolidacji i rekonsolidacji	Szczur	[7, 69]
Aktywacja hipokampalnej MAP kinazy jest niezbędna w obu procesach	Szczur	[31]
Aktywacja kinazy białkowej A jest niezbędna w konsolidacji i rekonsolidacji	Szczur	[34]
Fosforylacja CREB jest niezbędna w obu procesach	Mysz	[32]
Zablokowanie receptorów $\alpha$ -adrenergicznych hamuje konsolidację i rekonsolidację. Efekt inhibitora jest większy przy rekonsolidacji	Szczur	[56, 61]
Sen jest niezbędny w obu procesach	Człowiek	[66, 73]

nych receptorów związanych z białkiem G, uruchomienie wewnątrzkomórkowego sygnału wapniowego, aktywacja cykazy adenylowej, MAP kinazy oraz kinazy tyrozynowej są czynnikami niezbędnymi do konsolidacji synaptycznej. Badania oparte na zastosowaniu różnego rodzaju inhibitorów wykazały ponadto, że w tym typie konsolidacji niezbędna jest aktywacja kinazy białkowej A (PKA) oraz czynnika transkrypcyjnego CREB, indukcja ekspresji genów i synteza nowych białek. Zidentyfikowano szereg istotnych dla pamięci genów, białek i szlaków w które te białka są zaangażowane [1]. Uruchomione w wyniku treningu molekularne i komórkowe procesy prowadzą w rezultacie do trwałych zmian w połączeniach synaptycznych, które jak się uważa, są zwińczeniem procesu konsolidacji pamięci [64].

Drugi typ konsolidacji jest procesem trwającym tygodnie, miesiące a nawet lata. Uważa się, że ma związek z zachodzącą w czasie reorganizacją połączeń mózgowych i tworzeniem systemów, które przechowują zapisy pamięciowe. W tym procesie ślad pamięciowy umieszczany jest w nowym miejscu, często opuszczając rejon mózgu w którym rozpoczął się proces jego zapisywania. Ten rodzaj konsolidacji nazywany jest konsolidacją systemową [15]. Dzięki badaniom, w których stosowano metody pozwalające na funkcyjne wyłączenie lub bezpośrednio lezje określonych rejonów mózgu, można było ustalić neuronalną topografię i chronologię procesów związanych z konsolidacją. Okazało się, że konsolidacja pamięci deklaratywnej rozpoczyna się i może pozostać zależna nawet przez kilka tygodni od procesów zachodzących w hipokampie i strukturach pochodnych, jednak stopniowo staje się niezależna od hipokampa na korzyść innych rejonów mózgu, głównie jądra migdałowego i kory nowej [3]. Nie wiadomo co uruchamia proces konsolidacji systemowej, ale być może, że spontaniczne aktywowanie hipokampalnego śladu pamięciowego powoduje wysłanie informacji synaptycznej do neuronów kory i tym samym zapoczątkowuje synaptyczną konsolidację w nowym miejscu [15].

Pamięć niedeklaratywna jest niezależna od hipokampa i uważa się, że jej konsolidacja zachodzi w tych samych strukturach w jakich informacja została zapisana na początku. Nie oznacza to jednak, że zapis pamięciowy pozostaje statyczny. W badaniach na modelu doskonalenia zdolności motorycznych do których użyto tomografii komputerowej, w ob-

szarze kory motorycznej zaobserwowano powolny proces reorganizacji połączeń [72]. Podobny efekt obserwowano w innych modelach [30, 33].

Przytoczone fakty wskazują nie tylko na złożoność procesów konsolidacji pod względem czasowym jak i lokalizacji, ale także na dużą różnorodność sposobów zapisu informacji w mózgu w zależności od jej charakteru [2, 54].

---

## Rekonsolidacja – proces uniwersalny?

W ciągu ostatnich kilku lat ukazało się wiele doniesień potwierdzających rewelacje odnotowane w pracowni Lewis'a [46], że aktywacja skonsolidowanych zapisów pamięciowych może spowodować przejście pamięci w niestabilną formę, podobną do pamięci krótkotrwałej, i że po każdym przypomnieniu informacja powinna przejść proces rekonsolidacji, aby znowu stać się stabilnym śladem pamięciowym. Jaka jest natura procesu, który sprawia, że pamięć ponownie staje się niestabilna, do tej pory nie wyjaśniono. Aktywacja pamięci może także uruchomić mechanizm umożliwiający zmianę lub uaktualnienie wcześniej zapamiętanych informacji, ale związek tych procesów i rekonsolidacji nie jest do końca wyjaśniony i będzie omówiony później.

Znaczna liczba doniesień wskazuje, że rekonsolidacja nie jest tylko fenomenem obserwowanym w określonych okolicznościach, ale wydaje się być procesem obecnym w różnych modelach doświadczalnych i u różnych gatunków zwierząt. Jedną z pierwszych prac, która na nowo rozbudziła dyskusję nad charakterem rekonsolidacji pamięci była praca Nader i wsp. [50] w której donoszono, że infuzja inhibitora syntezy białek, anizomycyny do ciała migdałowego w mózgu szczura bezpośrednio po przypomnieniu treningu warunkującego strachem (*auditory fear conditioning*, AFC) powodowała amnezję [50]. Na tej podstawie wyciągnięto wniosek, że aktywowany ślad pamięciowy, aby przejść z niestabilnej formy ponownie do stabilnej, wymaga syntezy białek *de novo* do ponownej konsolidacji, czyli rekonsolidacji. Podobne działanie anizomycyny obserwowano w innych modelach doświadczalnych u myszy [28], kurcząt [4], krabów [53] oraz ślimaków [23].

Pewne podobieństwa w procesie konsolidacji i rekonsolidacji, w tym wrażliwość na inhibitory syntezy

białek, a także specyficzne inhibitory receptorów [57, 69] sugerowały, że cała kaskada molekularnych przemian zachodząca po treningu początkowym i prowadząca do konsolidacji pamięci, może zachodzić ponownie po przypomnieniu. Jednakże już pod koniec lat 70. ubiegłego wieku wykazano, że konsolidacja i rekonsolidacja nie są identyczne [40], ponadto proces konsolidacji obserwowano w każdym typie i układzie doświadczalnym tworzenia pamięci długoterminowej [15], podczas gdy w przypadku rekonsolidacji informacje były sprzeczne. Istnieje osobna grupa doniesień, w których autorzy nie obserwowali rekonsolidacji lub zjawisko to było przejściowe [4, 9, 15, 55, 62]. Ta różnorodność danych doprowadziła do wniosku, że zapoczątkowaniu procesu rekonsolidacji muszą towarzyszyć określone warunki [17, 48], a bezpośrednie porównywanie konsolidacji i rekonsolidacji bez uwzględnienia różnic w procedurach doświadczalnych może być mylące.

## Rekonsolidacja a wygasanie pamięci

W warunkach doświadczalnych proces rekonsolidacji pamięci zapoczątkowywany jest przez postawienie zwierzęcia w sytuacji, w jakiej znajdowało się na początku treningu pierwotnego (np. umieszczenie na początku labiryntu) lub w przypadku modelu warunkującego, prezentacja bodźca warunkującego bez następującego po nim bodźca właściwego (np. sygnał dźwiękowy bez następującego po nim szoku elektrycznego). W tym ostatnim przypadku procedura jest taka sama jak w doświadczeniach nad wygasaniem pamięci (*extinction*). Wygasanie pamięci dotyczy wprowadzania nowego śladu pamięciowego, w którym po bodźcu warunkującym nie następuje szok, co kłóci się z rekonsolidacją, w której utrwalone wcześniej warunkowanie powinno być ponownie zapisane w niezmięnionej formie. Te dwa procesy, wygasanie i rekonsolidacja, są różne, lecz mają wspólny punkt początkowy i mogą angażować podobne mechanizmy komórkowe. Do tej pory wykazano, że receptory NMDA, MAP kinaza oraz synteza białka są zaangażowane zarówno w procesy rekonsolidacji, jak i w wygasania pamięci [19, 21, 39, 50, 55, 57].

Obserwacja, że zablokowanie syntezy białka przez podanie anizomycyny zaraz po przypomnieniu treningu może w jednym modelu doświadczalnym zablokować rekonsolidację pamięci, natomiast w innym

powoduje wyhamowanie wygasania pamięci, nasunęła myśl, że może istnieć pomiędzy tymi dwoma procesami współzawodnictwo na poziomie molekularnym. Decydującym momentem byłaby sesja przypominająca, a właściwe czas jaki zwierzę miało na przypomnienie [49]. Behawioralne potwierdzenie tej hipotezy uzyskano w doświadczeniach, w których uprzednio trenowane zwierzę umieszczano w środowisku, w którym odbywał się trening, na krótką chwilę lub pozostawiano je tam dłużej [26]. Krótki pobyt powodował, że zwierzę testowane w jakiś czas później wykazywało lepsze opanowanie treningu, w opisywanym przypadku wzmocnioną reakcją na bodziec warunkujący, podczas gdy dłuższy pobyt powodował osłabienie reakcji. Manipulacja długością czasu ponownej ekspozycji zwierzęcia na początkowe warunki treningu w połączeniu z aplikacją anizomycyny, doprowadziła do wniosku, że długość czasu ponownej ekspozycji jest czynnikiem decydującym czy będziemy mieli do czynienia z rekonsolidacją pamięci, czy też z wygasaniem. Niezależnie jednak od tego, który szlak zostanie obrany, będziemy mieli do czynienia z procesem zależnym od syntezy białka [52, 55]. Nie znaczy to jednak, że pod względem biochemicznym te dwa procesy są identyczne. Wykazano bowiem, że zablokowanie zależnych od potencjału kanałów wapniowych typu L czy receptorów kanabinoidowych (CB1) hamuje wygasanie pamięci, natomiast nie ma wpływu na rekonsolidację [67].

Czas, jaki upłynął od zapisania informacji do jej przypomnienia również ma wpływ na przebieg procesu rekonsolidacji. Młodsze zapisy pamięciowe, choć w pełni skonsolidowane wydają się słabsze i łatwiej ulegają rekonsolidacji niż starsze i mocniejsze. Ponadto starsze i silniej zapisane ślady pamięciowe (np. przez zwiększenie ilości treningów) wykazują większą odporność na czynniki amnezyjne takie jak anizomycyna, również czas ponownej ekspozycji, po którym uruchamiany jest proces rekonsolidacji ulega wydłużeniu [20, 67].

## Rekonsolidacja a konsolidacja

Wczesna hipoteza rekonsolidacji pamięci, sformułowana jeszcze w latach 70. sugerowała, że każdy reaktywowany zapis pamięciowy, aby nie został wymazany, musi ponownie przechodzić proces konsoli-

dacji [38]. Hipoteza ta była zaprzeczeniem panującego powszechnie przekonania, że każdy zapis pamięciowy przechodzi proces konsolidacji tylko raz i wraz z upływem czasu staje się silniejszy i bardziej stabilny. Ta sprzeczność sprawiła, że wielu badaczy skupiło swoje badania na wyjaśnieniu czy rekonsolidacja jest powtórzeniem konsolidacji, czy też jest to odrębny proces. Badania skupiły się głównie na mechanizmach molekularnych obu procesów, wliczając wymagania dotyczące uruchamiania specyficznych szlaków biochemicznych, aktywacji określonych genów czy syntezy białek.

Systemowe podanie inhibitorów syntezy białek po reaktywacji zapisu pamięciowego powodowało amnezję, obserwowaną w różnych układach doświadczalnych na różnych gatunkach zwierząt. Sugerowało to istnienie molekularnych mechanizmów wspólnych dla konsolidacji i rekonsolidacji pamięci. Jednakże podawanie tych inhibitorów bezpośrednio do określonych rejonów mózgu, o których wiadomo było, że biorą udział w konsolidacji pamięci, dało wyniki wskazujące na zasadnicze różnice pomiędzy tymi dwoma procesami. Po pierwsze stwierdzono, że wrażliwość tych dwóch procesów na czynniki hamujące konsolidację była różna. Aby zahamować proces rekonsolidacji wystarczą mniejsze dawki anizomycyny oraz 2-dezoksy-galaktozy, związku hamującego glikozylację białek, niż w przypadku konsolidacji [4]. Ponadto, w modelu doświadczalnym, w którym jako czynnik amnezyczny stosowana była hipotermia, szczury musiały być schładzane do niższej temperatury aby zahamowana została konsolidacja niż w przypadku rekonsolidacji [40]. Czas w którym obserwowano pierwsze objawy amnezji był w tym wypadku krótszy dla reaktywowanej pamięci. Podobnie przedział czasowy w którym reaktywowana pamięć była wrażliwa na anizomycynę był znacznie krótszy niż przy konsolidacji [4, 29]. Sugeruje to, że rekonsolidacja jest bardziej wrażliwa na czynniki amnezyczne, jednak dotyczy to głównie śladów pamięciowych reaktywowanych w niedługim czasie po konsolidacji. Uważa się bowiem, że wrażliwość pamięci zmniejsza się wraz z wydłużaniem się czasu jaki minął między treningiem a reaktywacją [36, 44].

Dodatkowych obserwacji popierających tezę, że konsolidacja i rekonsolidacja są różnymi procesami, dostarczyły badania Taubenfeld'a i wsp. [68]. W doświadczeniach tych zwierzę uczone było unikania ciemnej części klatki, w której doznawało szoku elektrycznego (*inhibitory avoidance task* – IA).

Stwierdzono, że w modelu tym zahamowanie w rejonie hipokampa ekspresji czynnika transkrypcyjnego C/EBP $\beta$  po treningu, upośledza proces zapamiętywania, natomiast zahamowanie ekspresji po przypomnieniu nie ma wpływu na pamięć. Ponadto okazało się, że w badanym modelu synteza białek zachodząca w rejonie grzbietowym hipokampa jest niezbędna w procesie konsolidacji, ale nie rekonsolidacji [68]. Wskazywało by to na różnice w procesach konsolidacji i rekonsolidacji pamięci, wynikające albo z zaangażowania różnych mechanizmów komórkowych, albo odrębnych struktur mózgu.

Pogląd, że oba procesy przebiegają w różnych rejonach mózgu zyskał potwierdzenie w szeregu prac badawczych. Wykazano, że u kurcząt synteza oraz glikozylacja białek, a także indukcja genu wczesnej odpowiedzi c-fos obserwowana po dziobnięciu gorzko smakującej metalowej kulki i po przypomnieniu widoku kulki, mają miejsce nie tylko w różnych rejonach mózgu, ale i w innym czasie [62]. Zablockowanie syntezy lub glikozylacji białka powodowało zahamowanie zarówno konsolidacji, jak i rekonsolidacji pamięci, jednak w przypadku rekonsolidacji amnezja była przejściowa, choć proces ten wykazywał większą wrażliwość na czynniki amnezyczne, takie jak anizomycyna [4, 58]. U szczurów wykazano, że specyficzne rejony jądra migdałowatego oraz jądra połączonego są niezbędne w procesach konsolidacji, ale nie rekonsolidacji [5, 27]. Gordon [25] w swoich pracach wskazał na dodatkowy aspekt różniący omawiane procesy, wykazując, że proces rekonsolidacji zachodzi szybciej niż konsolidacja. Sugerowałoby to, że rekonsolidacja nie wymaga długotrwałego procesu przemian prowadzących w efekcie do powstawania i stabilizacji nowych połączeń synaptycznych co, jak się uważa, ma miejsce podczas konsolidacji pamięci [6], pozostaje jednak nadal zależna od syntezy białek wzmacniających już istniejący zapis pamięciowy [50].

Jednym z podstawowych wymogów konsolidacji nowych zapisów pamięciowych jest uruchomienie procesu transkrypcji [11]. Powstaje pytanie, czy proces rekonsolidacji również wymaga transkrypcji czy też synteza białek może bazować na translacji już istniejących dendrytycznych mRNA. Wiadomo, że czynnik transkrypcyjny CREB jest niezbędny do konsolidacji pamięci. W badaniach prowadzonych na transgenicznym myszku, u których w sposób odwracalny zablockowano działanie czynnika transkrypcyjnego CREB w komórkach nerwowych przo-

domózgowie, po przypomnieniu treningu (w tym wypadku warunkowanie strachem, *contextual fear training*, CFT), obserwowano zaburzenia pamięci [32]. Wskazywało by to, że aktywowana przy udziale CREB transkrypcja i synteza nowych cząsteczek mRNA jest elementem niezbędnym w procesie rekonsolidacji. Dodatkowych informacji dotyczących różnic między procesami konsolidacji i rekonsolidacji na poziomie aktywacji syntezy białek dostarczyły doświadczenia w których zastosowano dwa modele treningu warunkującego, AFC oraz *contextual fear conditioning* (CFC). Proces konsolidacji w pierwszym z tych modeli związany jest z przemianami biochemicznymi zachodzącymi w jądrze migdałowatym, natomiast drugi uruchamia ciąg przemian zarówno w jądrze migdałowatym jak i hipokampie [12]. Wykazano, że przypomnienie AFC powoduje wzrost niezbędnej do zainicjowania transkrypcji fosforylacji CREB w jądrze migdałowatym. Obserwowano również wzrost ekspresji genów wczesnej odpowiedzi c-fos i zif268, które są bezpośrednim celem CREB. Reaktywacja CFC powodowała wzrost ekspresji zif268 zarówno w jądrze migdałowatym jak i w hipokampie. Stwierdzono ponadto, że zablokowanie ekspresji zif268 w hipokampie powoduje zaburzenia rekonsolidacji pamięci, nie ma jednak wpływu na konsolidację w tym modelu doświadczalnym [37]. Dla kontrastu, zablokowanie syntezy białka BDNF powoduje upośledzenie konsolidacji, ale nie rekonsolidacji [37]. Z kolei z dwóch genów wczesnej odpowiedzi specyficznych dla CFC tylko jeden, indukowana plazmą i glukokortykoidami kinaza 3, wykazywał zwiększoną ekspresję po przypomnieniu [74].

Przytoczone informacje wskazywałyby, że synteza białek zachodząca w procesach konsolidacji i rekonsolidacji jest syntezą *de novo*, a obserwowane różnice dotyczą jedynie tego, jakie geny ulegają ekspresji. Poglądowi takiemu zaprzeczają ostatnie doniesienia, w których wykazano, że zablokowanie transportu białek z ciała komórki do zakończeń nerwowych powoduje zahamowanie procesu konsolidacji, nie ma jednak wpływu na rekonsolidację [45]. Wskazywałoby to, że do rekonsolidacji wystarczająca może być produkcja białek, zachodząca w zakończeniach nerwowych na matrycy już istniejących łańcuchów mRNA, być może zsyntetyzowanych jeszcze podczas konsolidacji.

Oprócz prac wskazujących na wyraźne różnice pomiędzy procesami konsolidacji i rekonsolidacji pamięci pojawiały się również doniesienia, w których

wskazywano na podobieństwa, zwłaszcza dotyczące udziału w obu procesach specyficznych związków czy receptorów. Wykazano, że zablokowanie receptorów NMDA po przypomnieniu treningu, w którym zapamiętanie zapachu przez szczura gwarantowało nagrodę, powodowało zahamowanie rekonsolidacji i amnezję [69]. Podobny efekt obserwowano w wypadku konsolidacji. Ponadto zahamowanie receptorów NMDA, ale nie AMPA, przed przypomnieniem AFC zapobiegało powrotowi pamięci do niestabilnego stanu sprzed konsolidacji [7]. Wskazywało by to na udział receptorów NMDA w obu procesach. Wydaje się również, że aktywacja receptorów  $\beta$ -adrenergicznych i uruchomienie związanej z tym kaskady przemian wewnątrzkomórkowych jest niezbędne w obu procesach jednak, jak wykazano proces rekonsolidacji, jest bardziej wrażliwy na działanie antagonistów receptorów  $\beta$ -adrenergicznych, takich jak propranolol czy timolol [14, 56, 61].

Zablokowanie szlaku MAP kinazy przez domózgowe wstrzyknięcie specyficznego inhibitora, powodowało znaczne zaburzenia zarówno procesu konsolidacji jak i rekonsolidacji w modelu rozpoznawania obiektów przez szczura [31]. Sugeruje to, że szlak przemian aktywowany przez MAP kinazę i obserwowana przez autorów zwiększona fosforylacja czynnika ERK, są niezbędne dla obu procesów, jednak zachodzą one w różnych rejonach odpowiedzialnego za konsolidację pamięci obwodu węchomózgowie-hipokamp [31]. Zahamowanie działania PKA w jądrze migdałowatym w modelu awersji smakowej (*conditioned taste aversion*) [34], jak również zahamowanie tworzenia wiązań pomiędzy białkami odpowiedzialnymi za przyleganie komórek (*cell adhesion molecules* – CAM) w klasycznym warunkowaniu Pawłowa [10] zaburza zarówno konsolidację jak i rekonsolidację. *Knock-out* wspomnianego powyżej genu wczesnej odpowiedzi zif268, w innym modelu doświadczalnym – rozpoznawania obiektów – powodował amnezję zarówno po treningu pierwotnym jak i po jego przypomnieniu [8].

Wnioski z większości opublikowanych prac wskazują, że rejony mózgu, które biorą udział w konsolidacji pamięci, niekoniecznie są zaangażowane w procesie rekonsolidacji i tylko w nielicznych doniesieniach pojawiają się wzmianki, że ten sam rejon może brać udział w obu procesach [13, 50]. Debiec i wsp. zasugerowali nawet, że niektóre zapisy pamięciowe, które po procesie konsolidacji stały się niezależne od hipokampa i przechowywane były

w innych rejonach mózgu, po przypomnieniu stają się ponownie zależne od tego rejonu, w którym prawdopodobnie przechodzą rekonsolidację [13].

Mózg nie znajduje się przez cały czas w ciągu doby w jednym fizjologicznym stanie, lecz w nieustającym cyklu zmian aktywności metabolicznej i neuronalnej, związanym między innymi z cyklem czuwania i snu. Wykazano, że do konsolidacji wielu rodzajów pamięci, w tym również pamięci motorycznej u ludzi, niezbędny jest sen i że różne rodzaje pamięci mogą wykorzystywać odmienne fazy snu [66]. Pozbawienie możliwości snu całkowicie lub tylko w określonym czasie, może zahamować konsolidację pamięci [65]. Ostatnio wykazano, że również proces rekonsolidacji w dużym stopniu zależy od snu. Reaktywowanie pamięci sekwencji uderzeń w klawiaturę w połączeniu z wprowadzeniem nowej sekwencji powodowało obniżenie pamięci w grupie ludzi testowanych bez snu oraz w grupie w której sen został przerwany na jakiś czas [73]. Sugeruje to, że zależne od snu mechanizmy umożliwiają reorganizację pamięci zarówno w procesie konsolidacji i rekonsolidacji.

Większość prac wskazuje również na udział tych samych mechanizmów i szlaków komórkowych w procesie konsolidacji i rekonsolidacji, jednak najnowsze badania, w których punktem uwagi są specyficzne mechanizmy i ich przebieg w określonych strukturach mózgu, pokazują, że choć konsolidacja i rekonsolidacja wykorzystują te same mechanizmy molekularne, to jednak są odrębnymi procesami. Przede wszystkim wymagają aktywacji innych rejonów mózgu i innych układów połączeń pomiędzy różnymi strukturami, choć w niektórych przypadkach ich szlaki mogą się pokrywać. Dodatkowo, jeśli nawet różne rodzaje pamięci wykorzystują częściowo te same procesy wewnątrzkomórkowe w konsolidacji i rekonsolidacji, nie należy się spodziewać, że będą wykorzystywały podobne rejony mózgu [2, 54].

## Rekonsolidacja czy aktualizacja informacji

Panujący ogólnie pogląd, że reaktywacja zapisów pamięciowych czyni je wrażliwymi na czynniki amnezyjne, a przez to wystawia na niebezpieczeństwo ich utraty, przysłonił inną hipotezę, według której rekonsolidacja może być otwarciem możliwości na wzmocnienie zapisu pamięciowego. Ostatnie donie-

sienia z doświadczeń przeprowadzonych na szczurach, że aktywacja PKA, która jest jednym z kluczowych składników szlaku prowadzącego do konsolidacji pamięci, wzmacniała zapis pamięciowy tylko jeśli został on przypomniany, wydają się potwierdzać ten pogląd [71]. Jednocześnie stwierdzono, że zahamowanie PKA powodowało zaburzenia rekonsolidacji. Także wzrost stężenia endogennej angiotensyny II, która usprawnia proces zapamiętywania u kraba, wydaje się wzmacniać zapis pamięciowy po przypomnieniu kontekstu treningu pierwotnego [22]. Te dane wskazują, że rekonsolidacja może prowadzić do przetworzenia zapisu pamięciowego, ale nie poprzez zmianę jego zawartości, a jedynie dodatkową, związaną z kontekstem, modyfikację. Powstaje pytanie, czy rekonsolidacja może być procesem, w którym reaktywany zapis pamięciowy jest uzupełniany przez nowe informacje. Pogląd, że rekonsolidacja rozszerza zakres informacji zapisanych podczas konsolidacji i jest dynamicznym procesem odpowiadającym na modyfikacje w zapamiętanych wcześniej układach doświadczalnych, był postulowany już od jakiegoś czasu [16, 17, 63]. Nowych danych dostarczyły doświadczenia na zmodyfikowanym modelu CTA. W treningu pierwotnym szczury wybierały płyn o słodkim smaku, po reaktywacji pamięci wprowadzano nowy element – iniekcje substancji powodującej mdłości. Wykazano, że zahamowanie syntezy białek po przypomnieniu, zaburzało wcześniejszy zapis pamięciowy tylko w wypadku konieczności jego aktualizacji i wpisania nowej informacji [60]. Jednakże najnowsze doniesienia prowadzą do innych wniosków. Tronel i wsp., [70] na modelu IA, w którym zwierzęta uczą się unikać sytuacji uprzednio skojarzonej z szokiem, wykazali, że w tym modelu proces rekonsolidacji jest niewystarczający do połączenia zapisu o nowej informacji z reaktywowanym, skonsolidowanym wcześniej zapisem treningu pierwotnego. Wcześniej wykazano, że konsolidacja IA wymaga syntezy białka i aktywacji czynnika transkrypcyjnego C/EBP $\beta$  w hipokampie, podczas gdy w procesie rekonsolidacji te same warunki muszą być spełnione w jądrze migdałowatym. Zahamowanie ekspresji C/EBP $\beta$  w jądrze migdałowatym spowodowało zaburzenia pamięci reaktywowanej, pozostawiając zapis nowej informacji nienaruszony. Wyniki te mogą sugerować, że proces rekonsolidacji nie bierze udziału w łączeniu zapisu nowej informacji z zapisem reaktywowanym, zamiast tego włączany jest mechanizm podobny do konsolidacji [70].



W chwili obecnej trudno powiedzieć, który pogląd jest prawdziwy i dopóki nie pojawi się więcej spójnych doniesień na temat mechanizmu aktualizacji wcześniej zapisanych informacji, udział w nim procesu rekonsolidacji będzie nadal dyskutowany.

## Podsumowanie

Zgromadzona do tej pory wiedza wskazuje, że procesy rekonsolidacji reaktywowanego śladu pamięciowego i konsolidacji nowo zapisanej informacji różnią się w wielu punktach. Na podstawie przedstawionych wyżej wyników badań, tych prowadzonych w przeciągu ostatnich kilku lat oraz tych sprzed lat kilkudziesięciu, można pokusić się o sformułowanie kilku ogólnych wniosków dotyczących charakteru rekonsolidacji.

1. Rekonsolidacja jest przejściowym stanem śladu pamięciowego uruchamianym po reaktywacji pamięci. W stanie tym ślad pamięciowy ponownie staje się wrażliwy na czynniki amnezyjne, takie jak np. inhibitory syntezy białek, być może z powodu zahamowania procesów wzmocnienia czy modulacji reaktywowanego zapisu.
2. Rekonsolidacja jest procesem obserwowanym niemal we wszystkich typach pamięci, jednak jak dotąd nie można jej nazwać procesem uniwersalnym. W niektórych układach doświadczalnych nie udało się zaobserwować procesu rekonsolidacji, odnotowano także doniesienia o jego zanikaniu [16].
3. Rekonsolidacja nie jest jedynym procesem, jaki może być uruchomiony po reaktywacji pamięci. Wygaszanie pamięci jest procesem, który również może być aktywowany po reaktywacji zapisu pamięciowego, dlatego uważa się, że muszą być spełnione określone warunki, by zapoczątkować proces prowadzący do rekonsolidacji.
4. Rekonsolidacja nie jest prostym powtórzeniem procesów konsolidacji. Niewątpliwie w obu procesach biorą udział podobne mechanizmy molekularne, ale różnice w miejscu ich zachodzenia oraz dynamice czasowej przemawiają za odrębnością tego procesu. Sugeruje się, że proces rekonsolidacji jest kontynuacją konsolidacji i służy wzmocnieniu pierwotnego zapisu informacji [16].
5. Prawdopodobnie nie jest tak, że za każdym razem gdy pamięć jest reaktywowana, ponownie staje się niestabilna i musi przejść proces rekonsolidacji. Infor-

macje zapisane silniej, np. w wyniku intensywnego treningu, oraz przechowywane przez dłuższy czas stają się bardziej odporne na destabilizację, a przypomnienie nie zawsze uruchamia proces rekonsolidacji.

Charakter procesów jakie wiążą się z umacnianiem i stabilizacją zapisów pamięciowych w czasie, nie jest jeszcze do końca poznany. W chwili obecnej możemy jednak powiedzieć, że rekonsolidacja nic nie ujmuje pojęciu konsolidacji, a jedynie je rozszerza, wskazując na raczej dynamiczny, a nie statyczny charakter tych procesów. Komórki nerwowe i ich synapsy tworzące sieć zapisu informacji nie funkcjonują w oderwaniu od większej całości, ani też nie pozostają niezmiennie po modyfikacjach wynikających z zapisu tych informacji. Tworzą one raczej układ gotowy do zmian odzwierciedlających nieustanny kontakt ze światem i nowymi informacjami poprzez zapis i konsolidację, rekonsolidację, utrwalanie, uaktualnianie czy wygaszanie śladów pamięciowych.

## Piśmiennictwo:

1. Abel T, Lattal KM: Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. *Curr Opin Neurobiol*, 2001, 11, 180–187.
2. Ambrogio Lorenzini CG, Baldi E, Bucherelli C, Sacchetti B, Tassoni G: Neural topography and chronology of memory consolidation: a review of functional inactivation findings. *Neurobiol Learn Mem*, 1999, 71, 1–18.
3. Anagnostaras SG, Maren S, Fanselow MS: Temporally graded retrograde amnesia of contextual fear after hippocampal damage in rats: within-subjects examination. *J Neurosci*, 1999, 19, 1106–1114.
4. Anokhin KV, Tiuova AA, Rose SP: Reminder effects – reconsolidation or retrieval deficit? Pharmacological dissection with protein synthesis inhibitors following reminder for a passive-avoidance task in young chicks. *Eur J Neurosci*, 2002, 15, 1759–1765.
5. Bahar A, Dorfman N, Dudai Y: Amygdalar circuits required for either consolidation or extinction of taste aversion memory are not required for reconsolidation. *Eur J Neurosci*, 2004, 19, 1115–1118.
6. Bailey CH, Kendel ER: Structural changes accompanying memory storage. *Annu Rev Physiol*, 1993, 55, 397–426.
7. Ben Mamou C, Gamach K, Nader K: NMDA receptors are critical for unleashing consolidated auditory fear memories. *Nat Neurosci*, 2006, 9, 1237–1239.
8. Bozon B, Davis S, Laroche S: A requirement for the immediate early gene *zif268* in reconsolidation of recognition memory after retrieval. *Neuron*, 2003, 40, 695–701.
9. Cammarota M, Bevilaqua LR, Medina JH, Izquierdo I: Retrieval does not induce reconsolidation of inhibitory avoidance memory. *Learn Mem*, 2004, 11, 572–578.
10. Child FM, Epstein HT, Kuzirian AM, Alkon DL: Memory reconsolidation in *Hermisenda*. *Biol Bull*, 2003, 205, 218–219.
11. Davis HP, Squire LR: Protein synthesis and memory: a review. *Psychol Bull*, 1984, 96, 518–559.
12. Davis M: Neurobiology of fear responses: the role of the amygdala. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1997, 9, 382–402.
13. Debiec J, LeDoux JE, Nader K: Cellular and systems reconsolidation in the hippocampus. *Neuron*, 2002, 36, 527–538.
14. Debiec J, LeDoux JE: Disruption of reconsolidation but not consolidation of auditory fear conditioning by noradrenergic blockade in the amygdala. *Neuroscience*, 2004, 129, 267–272.
15. Dudai Y, Eisenberg M: Rites of passage of the engram: reconsolidation and the lingering consolidation hypothesis. *Neuron*, 2004, 44, 93–100.
16. Dudai Y: The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annu Rev Psychol*, 2004, 55, 51–86.

17. Dudai Y: Reconsolidation: the advantage of being refocused. *Curr Opin Neurobiol*, 2006, 16, 174–178.
18. Duncan CP: The retroactive effect of electroconvulsive shock. *J Comp Physiol Psychol*, 1949, 42, 32–44.
19. Duvarci S, Nader K, LeDoux JE: Activation of extracellular signal-regulated kinase- mitogen-activated protein kinase cascade in the amygdala is required for memory reconsolidation of auditory fear conditioning. *Eur J Neurosci*, 2005, 21, 283–289.
20. Eisenberg M, Dudai Y: Reconsolidation of fresh, remote, and extinguished fear memory in Medaka: old fears don't die. *Eur J Neurosci*, 2004, 20, 3397–3403.
21. Falls WA, Miserendino MJ, Davis M: Extinction of fear-potentiated startle: blockade by infusion of an NMDA antagonist into the amygdala. *J Neurosci*, 1992, 12, 854–863.
22. Frenkel L, Maldonado H, Delorenzi A: Memory strengthening by a real-life episode during reconsolidation: an outcome of water deprivation *via* brain angiotensin II. *Eur J Neurosci*, 2005, 22, 1757–1766.
23. Gainutdinova TH, Tagirova RR, Ismailova AI, Muranova LN, Samarova EI, Gainutdinov KL, Balaban PM: Reconsolidation of a context long-term memory in the terrestrial snail requires protein synthesis. *Learn Mem*, 2005, 12, 620–625.
24. Glickman SE: Perseverative neural processes and consolidation of the memory trace. *Psychol Bull*, 1961, 58, 218–233.
25. Gordon WC: Susceptibility of a reactivated memory to the effects of strychnine: a time-dependent phenomenon. *Physiol Behav*, 1977, 18, 95–99.
26. Gordon WC: Mechanisms of cue-induced retention enhancements. In: *Information Processing in Animals: Memory Mechanisms*, 1981, ed. Spear NE, Klein JA, Erlbaum, pp. 319–339.
27. Hernandez PJ, Sadeghian K, Kelly AE: Early consolidation of instrumental learning requires protein synthesis in the nucleus accumbens. *Nat Neurosci*, 2002, 5, 1327–1331.
28. Inda MC, Delgado-Garcia JM, Carrion AM: Acquisition, consolidation, reconsolidation, and extinction of eyelid conditioning responses require *de novo* protein synthesis. *J Neurosci*, 2005, 25, 2070–2080.
29. Judge ME, Quartermain D: Characteristics of retrograde amnesia following reactivation of memory in mice. *Physiol Behav*, 1982, 28, 585–590.
30. Kami A, Meyer G, rey-Hipolito C, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG: The acquisition of skilled motor performance: fast and slow experience-driven changes in primary motor cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95, 861–868.
31. Kelly A, Laroche S, Davis S: Activation of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase in hippocampal circuitry is required for consolidation and reconsolidation of recognition memory. *J Neurosci*, 2003, 23, 5354–5360.
32. Kida S, Josselyn SA, de Ortiz SP, Kogan JH, Chevere I, Masushige S, Silva AJ: CREB required for the stability of new and reactivated fear memories. *Nat Neurosci*, 2002, 5, 348–355.
33. Klein JA, Barbay S, Cooper NR, Hogg TM, Reidel CN, Rempel MS, Nudo RJ: Motor learning-dependent synaptogenesis is localized to functionally reorganized motor cortex. *Neurobiol Learn Mem*, 2002, 77, 63–77.
34. Koh MT, Bernstein IL: Inhibition of protein kinase A activity during conditioned taste aversion retrieval: interference with extinction or reconsolidation of a memory? *Neuroreport*, 2003, 14, 405–407.
35. Kraus M, Schicknick H, Wetzel W, Ohl F, Staak S, Tischmeyer W: Memory consolidation for the discrimination of frequency-modulated tones in mongolian ge. *Learn Mem*, 2002, 9, 293–303.
36. Lattal KM, Abel T: Behavioral impairments caused by injections of the protein synthesis inhibitor anisomycin after contextual retrieval reverse with time. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101, 4667–4672.
37. Lee HJ, Everitt BJ, Thomas KL: Independent cellular processes for hippocampal memory consolidation and reconsolidation. *Science*, 2004, 304, 839–843.
38. Lewis DJ: Psychobiology of active and inactive memory. *Psychol Bull*, 1979, 86, 1054–1083.
39. Lu KT, Walker DL, Davis M: Mitogen-activated protein kinase cascade in the basolateral nucleus of amygdala is involved in extinction of fear-potentiated startle. *J Neurosci*, 2001, 21, RC162.
40. Mactutus CF, Riccio DC, Ferek JM: Retrograde amnesia for old (reactivated) memory: some anomalous characteristics. *Science*, 1979, 204, 1319–1320.
41. McGaugh JL: Memory – a century of consolidation. *Science*, 2000, 287, 248–251.
42. McGaugh JL: Time-dependent processes in memory storage. *Science*, 1966, 153, 1351–1358.
43. Micheau J, Riedel G: Protein kinases: which one is the memory molecule? *Cell Mol Life Sci*, 1999, 55, 534–548.
44. Milekic MH, Alberini CM: Temporally graded requirement for protein synthesis following memory reactivation. *Neuron*, 2002, 36, 521–525.
45. Mileusnic R, Lancashire CL, Rapse SPR: Recalling an aversive experience by day-old chicks is not dependent on somatic protein synthesis. *Learn Mem*, 2005, 12, 615–619.
46. Misanim JR, Miller RR, Lewis JD: Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of a consolidated memory trace. *Science*, 1968, 160, 554–555.
47. Mons N, Guillo JL, Jaffard R: The role of Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-stimulable adenylyl cyclases as molecular coincidence detectors in memory formation. *Cell Mol Life Sci*, 1999, 55, 525–533.
48. Nader K, Hardt O, Wang SH: Response to Alberini: right answer, wrong question. *Trends Neurosci*, 2005, 28, 346–347.
49. Nader K: Memory traces unbound. *Trends Neurosci*, 2003, 26, 65–72.
50. Nader K, Schafe GE, LeDoux JE: Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 2000, 406, 722–726.
51. Nyberg L, McIntosh AR, Cabeza R, Habib R, Houle S, Tulving E: General and specific brain regions involved in encoding and retrieval of events: what, where, and when. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93, 11280–11285.
52. Pedreira ME, Maldonado H: Protein synthesis subserves reconsolidation or extinction depending on reminder duration. *Neuron*, 2003, 38, 863–869.
53. Pedreira ME, Perez-Cuesta LM, Maldonado H: Reactivation and reconsolidation of long-term memory in the crab *Chasmagnathus*: protein synthesis requirement and mediation by NMDA-type glutamatergic receptors. *J Neurosci*, 2002, 22, 8305–8311.
54. Poldrack RA, Packard MG: Competition among multiple memory systems: converging evidence from animal and human brain studies. *Neuropsychologia*, 2003, 41, 245–251.
55. Power AE, Berlau DJ, McGaugh JL: Steward O: anisomycin infused into the hippocampus fails to block „reconsolidation” but impairs extinction: the role of re-exposure duration. *Learn Mem*, 2006, 13, 27–34.
56. Przybysławski J, Roulet P, Sara SJ: Attenuation of emotional and non-emotional memories after their reactivation: role of beta adrenergic receptors. *J Neurosci*, 1999, 19, 6623–6628.
57. Przybysławski J, Sara SJ: Reconsolidation of memory after its reactivation. *Behav Brain Res*, 1997, 84, 241–246.
58. Radyushkin KA, Anokhin KV: Recovery of memory in chicks after disruption during learning: the reversibility of amnesia induced by protein synthesis inhibitors. *Neurosci Behav Physiol*, 1999, 29, 31–36.
59. Riedel G: If phosphatases go up, memory goes down. *Cell Mol Life Sci*, 1999, 55, 549–553.
60. Rodriguez-Ortiz CJ, De la Cruz V, Gutierrez R, Bermudez-Rattoni F: Protein synthesis underlies post-retrieval memory consolidation to a restricted degree only when updated information is obtained. *Learn Mem*, 2005, 12, 533–537.
61. Roulet P, Sara SJ: Consolidation of memory after its reactivation: involvement of beta noradrenergic receptors in the late phase. *Neural Plast*, 1998, 6, 63–68.
62. Salińska E, Bourne RC, Rose SP: Reminder effects: the molecular cascade following a reminder in young chicks does not recapitulate the following training on a passive avoidance task. *Eur J Neurosci*, 2004, 19, 3042–3047.
63. Sara S: Retrieval and reconsolidation: toward a neurobiology of remembering. *Learn Mem*, 2000, 7, 73–84.
64. Silva AJ: Molecular and cellular cognitive studies of the role of synaptic plasticity in memory. *J Neurobiol*, 2003, 54, 224–237.
65. Smith C, MacNeill C: Impaired motor memory for a pursuit rotor task following Stage 2 sleep loss in college students. *J Sleep Res*, 1994, 3, 206–213.
66. Stickgold R, Walker MP: Memory consolidation and reconsolidation: what is the role of sleep? *Trends Neurosci*, 2005, 28, 408–415.
67. Suzuki A, Josselyn SA, Frankland PW, Masushige S, Silva AJ, Kida S: Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures. *J Neurosci*, 2004, 24, 4787–4795.
68. Taubenfeld SM, Milekic MH, Monti B, Alberini CM: The consolidation of new but not reactivated memory requires hippocampal C/EBPbeta. *Nat Neurosci*, 2001, 4, 813–818.
69. Torras-Garcia M, Lelong J, Tronel S, Sara SJ: Reconsolidation after remembering an odor-reward association requires NMDA receptors. *Learn Mem*, 2005, 12, 18–22.
70. Tronel S, Milekic MH, Alberini CM: Linking new information to a reactivated memory requires consolidation and not reconsolidation mechanisms. *PLoS Biol*, 2005, 3, e293.
71. Tronson NC, Wiseman SL, Olausson P, Taylor JR: Bidirectional behavioral plasticity of memory reconsolidation depends on amygdala protein kinase A. *Nat Neurosci*, 2006, 9, 167–169.
72. Ungerleider LG, Doyon J, Karni A: Imaging brain plasticity during motor skill learning. *Neurobiol Learn Mem*, 2002, 78, 553–654.
73. Walker MP, Brakefield T, Hobson JA, Stickgold R: Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*, 2003, 425, 616–620.
74. Von Herten LS, Giese KP: Memory reconsolidation engages only a subset of immediate-early genes induced during consolidation. *J Neurosci*, 2005, 25, 1935–1942.