

# Ikasketaren eta oroimenaren oinarri estruktural eta molekularrak

(Structural and molecular bases of learning and memory)

*Ane Murueta-Goyena*<sup>1,2</sup>, *Harkaitz Bengoetxea*<sup>1</sup>, *José Vicente Lafuente*<sup>1,3</sup>,  
*Naiara Ortuzar*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> LaNCE, Neurozientziak Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Leioa, Bizkaia

<sup>2</sup> Neuroendekapeneko gaixotasunen taldea, BioCruces Osasun Ikerketa Institutua, Barakaldo, Bizkaia

<sup>3</sup> Nanokirurgia taldea, BioCruces Osasun Ikerketa Institutua, Barakaldo, Bizkaia

naiara.ortuzar@ehu.eus

DOI: 10.1387/ekaia.19685

Jasoa: 2018-05-14

Onartua: 2018-07-11

**Laburpena:** Azpimarratzekoa da garunak egunerokotasunean bizi izandako esperientziak gordetzeko eta, portaera gidatzeko, informazio hori gogorarazteko duen gaitasuna. Garuneko neurona-zirkuitu espezifikoek funtzio jakinetan parte hartzen dute, eta bekoki aurreko kortexa eta hipokanpoa bereziki garrantzitsuak dira ikasketa eta oroimen prozesuetan. Are gehiago, N-metil-D-aspartato (NMDA) hartzailea prozesu hauen substratu molekular gisa identifikatu da. Izan ere, NMDA hartzaileen azpiunitateen konposizioa eta neurogarapeneko erregulazioa plastikotasun sinaptikoarekin zuzenki erlazionatuta daude. Halaber, faktore neurotrofikoak ezinbestekoak dira plastikotasun sinaptikoan aldaketak eragiteko eta, ondorioz, kognizioaren hobekuntza bat lortzeko. Artikulu honetan, bekoki aurreko kortexaren eta hipokanpoaren anatomia, funtzioa eta eremu bien arteko elkarrekintzaren berrikuspina egiteaz gain, ikasketa eta oroimen prozesuetan duten parte-hartzea deskribatzen da. Azkenik, itu molekularren modulazioak duen efektua ere aztertzen da, NMDA hartzaileei eta faktore neurotrofikoari arreta berezia jarritz.

**Hitz gakoak:** bekoki aurreko kortexa, hipokanpoa, NMDA hartzaileak, faktore neurotrofikoak.

**Abstract:** The brain has a remarkable capacity to record daily experiences and recall the stored information to guide behavior. Specific neuronal brain circuits have been linked to dedicated functions, and the role of prefrontal cortex and hippocampus is par-

ticularly important in learning and memory processes. Moreover, the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor has been termed as the molecular substrate for learning and memory. The subunit composition and neurodevelopmental regulation of this receptor has important implications in synaptic plasticity. Likewise, neurotrophic factors play a central role in mediating plastic changes that might be crucial for enhancing cognitive functions. Here, we review the anatomy, function and the interplay of prefrontal cortex and hippocampus, as well as how these brain structures engage in learning and memory processes. We also discuss the effects of the modulation of molecular targets with a special focus on NMDA receptors and neurotrophic factors.

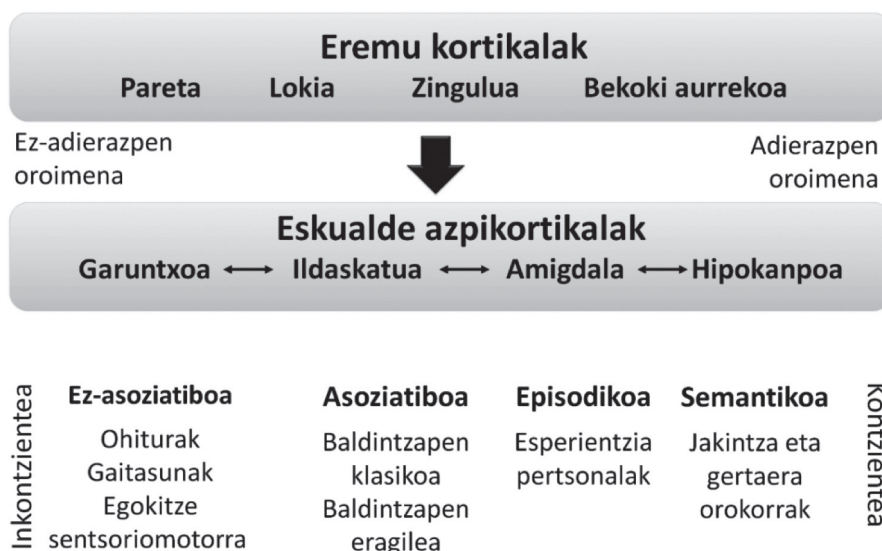
**Keywords:** prefrontal cortex, *hippocampus*, NMDA receptors, neurotrophic factors.

## 1. SARRERA

Ikasketa eta oroimena inguruneari buruzko informazio eguneratua barneratzea ahalbidetzen duten prozesu dinamikoak dira, azken xedetzat egokitzapenezko portaera gidatzea dutelarik [1]. Ikasketa ingurunetik zentzumen-informazio ugari biltzen duen prozesu gisa definitzen bada, oroimenak informazio hori kodifikatzea, biltzea eta berreskuratzea ahalbidetzen du. Beraz, oroimena esperientziaren bidez lortutako barne irudikapenak egonkortzen dituen prozesua da, irudikapen horiek denboran zehar sustatuz edo berreraikiz. Barne irudikapen horiek zeluletan kodifikatutako inguruneko informazio gisa definitzen dira [2]. Hau da, neuronen arteko konexio sinaptikoak aldatzekoak dira, eta ikasketaren bidez molda daitezke. Aldaketa anatomiko horiek oroimenak gordetzeko oinarritzko osagaiak dira, eta, beraz, oroimen mota guztiak barne irudikapen biologikoak dira, espezia eta ataza edozein delarik ere [2]. Ondorioz, ikasketa eta oroimena irmoki lotuta dauden bi prozesu dira.

Ikasketa eta oroimen sistemak kategoria desberdinetan bana daitezke, eta oroimen sistema horietako bakoitza garuneko egituretan eta neurona zirkuitu desberdinetan oinarritzen da (1. irudia) [3]. Hala ere, objektu, leku eta gertaerei buruzko informazioa kortex azpiko egiturekin konektatuta dauden garun kortexeko integrazio multimodal edo asoziazio eremuetara helduko da, eta kortex azpiko egiturek kortexeko adierazpena moldatuko dute. Oroimena informazioa kodifikatu denetik igaro den denboraren arabera epe motzeko eta epe luzeko oroimenetan banatzen da [4]. Oro har, epe motzeko oroimena galkorra da, kanpoko asaldurekiko sentikorra izanik [5]. Epe luzeko oroimena askoz ere egonkorragoa da, eta ikasketa prozesua bukatu eta denbora luzera agertzen da [4].

Ikasketak eta oroimenak egunerokotasunean duten funtsezko rola dela eta, aipatutako elkarrekintza konplexu horietan parte hartzen duten zelula-, molekula- eta zirkuitu-mekanismoak argitzeko ahalegin nabarmenak egiten ari dira [6-8].



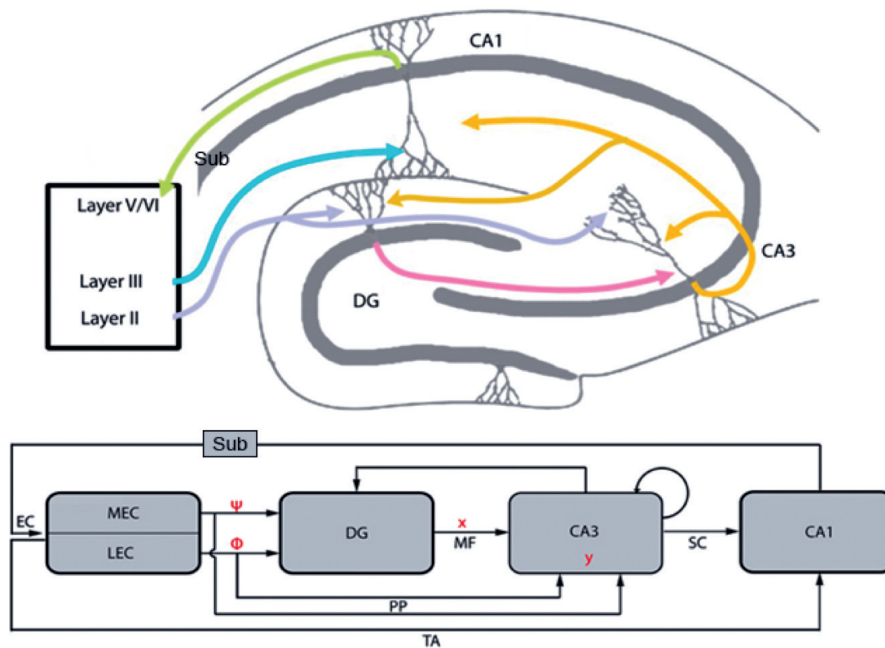
1. irudia. Oroimen sistemen irudikapen eskematikoa.

## 2. IKASKETAN ETA OROIMENEAN PARTE HARTZEN DUTEN GARUN EREMUAK

### 2.1. Hipokanpoaren eta bekoki aurreko kortexaren anatomia eta funtzioa

Hipokanpoa sistema linbikoaren atala da, eta zenbait eskualdek osatzen dute: hartz-bihurgunea (HB), *cornus ammonis* 3 (CA3), *cornus ammonis* 2 (CA2) eta *cornus ammonis* 1 (CA1) (2. irudia). Historikoki, CA2 eskualdea CA3tik desberdinu bada ere, gaur egungo joerek CA2 CA3-ren amaieratzat hartzen dute [9], eta bi eskualde horiei *cornus ammonis* 2/3 (CA2/3) deritze. HBn hiru geruza bereiz daitezke: molekula geruza, pikor geruza eta geruza polimorfikoa, eta azken horri Hilus izena ere ematen zaio [10]. Pikor geruzan, zelula pikortsuen dentsitate handia dago, eta horien dendritak molekula geruzara zabaltzen dira, han bide zulatzaileko axoi terminalekin sinapsia egiteko. Bide zulatzaileko zuntzak kortex entorrinaleko II. eta III. geruzetatik datozen neuronen axoiak dira, eta hipokanpoko kanpo konexio nagusiak [11]. Bide zulatzaileko zuntz gutxi batzuek interneuronekin ere egiten dute sinapsia. Zuntz goroldiotsuak (*mossy fibers*) CA2/3-ra proiektatzen duten zelula pikortsuen axoiak dira. Axoi horiek albo-zuntz batzuk bidaltzen dituzte geruza polimorfikoko zelula goroldiotsuekin (*mossy cells*) eta somatostatina adierazten duten zelula inhibitzaileekin konektatzeko. Hipokanpoko CA1 eta CA2/3 eskualdeak ere geruzatan banatzen dira [10]. *Stratum oriens* da kanpoko geruza, eta bertan, zelula piramidalen oinaldeko dendritak egoteaz gain,

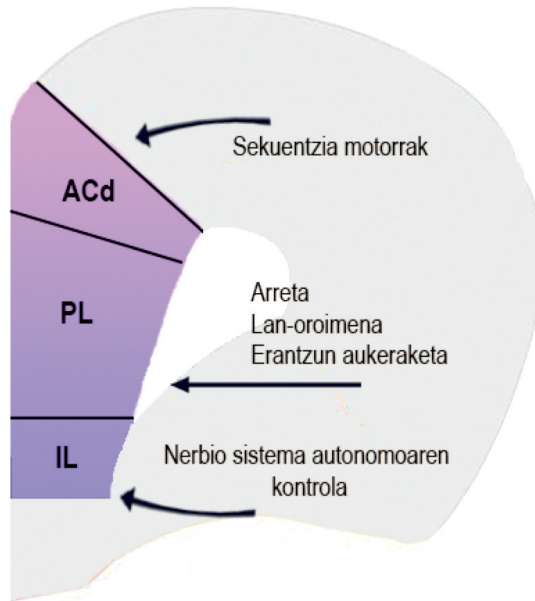
saski zelulen eta zelula horizontalen somak ere aurkitzen dira. Zelula kitzikatzaileen, hau da, zelula piramidalen somak geruza piramidalean daude. Horrez gain, geruza horretan interneurona ugariren somak kokatzen dira, zelula axo-axoniko edo biestratifikatuena kasu. *Stratum lucidum* CA3 eskualdean aurkitzen den geruza mehea da. Zuntz goroldiotsuak CA3-ko geruza horretatik igarotzen dira CA2-ko mugara heldu arte. CA3-ko zelulen axoiak Schafferren bide kolateralaren bidez iristen dira CA1-eko zelula piramidaletaraino, eta komisura zuntzen bidez kontrako hipokanpoko CA1-eraino, bidean *stratum radiatum*etik igaroz. Zelula piramidalen urruneko dendrita apikalek bide zulatzaileko zuntzekin eta *stratum oriense*ko zelulen axoiekin egiten dute sinapsia *stratum lacunosum-moleculare* geruzan. CA3-ko zelula piramidalen antzera, CA1-eko neuronek ere bide zulatzailetik informazio zuzena jasotzen dute (horri bide tenporoammonikoa deritzo). Ondoren, CA1-eko neuronek subikulura bidaltzen dute informazioa, eta subikuluko neuronek hipokanpoko seinaleak kortex entorrinaleko V. eta VI. geruzetara bidaltzen dituzte, begizta bat sortuz (2. irudia) [12].



**2. irudia.** Karraskarien hipokanpoko zirkuitua. CA1, *cornu ammonis* 1; CA3, *cornu ammonis* 3; DG, hortz-bihurgunea; EC, kortex entorrinala (laukitxo); MEC, kortex entorrinal mediala; LEC, alboko kortex entorrinala; Sub, subikulua; MF, zuntz goroldiotsuak (lerro arrosa); SC, Schafferren bide kolaterala (lerro horiak); PP, bide zulatzailea (lerro urdina eta morea); TA, bide tenporoammonikoa (lerro urdina). Petrantonis eta Poirazi. A compressed sensing perspective of hippocampal function *Front Syst Neurosci.* 2014-tik hartua eta moldatua, CC BY baimenarekin.

Funtzioaren ikuspuntutik, hipokanpoko eskualde nagusietan (HB, CA2/3, CA1) bi atal bereiz daitezke: bizkarraldeko eremua eta sabelaldeko eremua. Biskarraldeko eremuak (gizakietan atzeko hipokanpoa) funtzio kognitiboak bideratzen ditu, eta sabelaldeko eremua (gizakietan aurreko hipokanpoa) hipokanpo afektibotzat jotzen da [13]. Ikerketa anatomikoen arabera, bizkarraldeko hipokanpoaren eta sabelaldekoaren konexio aferente eta eferenteak desberdinak dira. Biskarraldeko hipokanpoak objektuei eta tokiei buruzko informazioa kodifikatzen duen bitartean, sabelaldekoak testuinguruaren arteko bereizketak nabarmentzen ditu (2. irudia). Nabigazio eta oroimen espaziala ere bizkarraldeko hipokanpoaren menpe daude [13]. Azkenik, bizkarraldeko hipokanpoa, baina ez sabelaldekoa, ezinbestekoa da objektu-toki asoziazioetarako [14] eta objektu berriei buruzko oroimenak bermatzeko, era goiztiar zein atzeratuan [15]. Izan ere, espazioko kokapenak kodifikatzen dituzten leku-zelula gehienak bizkarraldeko hipokanpoko CA1 eskualdean daude, eta horiek buruak espazioan duen kokapenari buruzko informazioa bidaltzen dute subikulua eta auresubikulua dorsalerara proiektio kitzikatzaileen bidez. Biskarraldeko hipokanpoko CA1 eta subikulutik bidaltzen diren proiektio nabarmenenak esplenio atzeko kortexera eta aurreko zingulu kortexera doaz, karraskarietan prozesamendu bisuoespazialarekin lotura zuzena duten kortexeko bi eremuetara [16].

Bekoki aurreko kortexa (PFC) portaera kognitibo konplexuak erregulatzen dituen garuneko eremu nagusietako bat da. Horien artean funtzio exekutiboak aurkitzen dira, hala nola plangintza eta erabakiak hartzeko gaitasuna edo sari bidezko portaera gidatua. Era berean, aipatutako funtzio horiek prozesu kognitibo sinpleagoetan oinarritzen dira, arreta kontrollean, lan oroimenean edo malgutasun kognitiboan, besteak beste. Gainera, PFCak oroimenean finkapenean eta berreskurapenean ere funtzio garrantzitsua betetzen du [17]. Irizpide anatomiko eta funtzionaletan oinarrituta, karraskarien PFCa aurreko zingulu-kortex, kortex prelinbiko eta kortex infralinbiko deritzen eremuetan banatzen da (3. irudia). Eskualde prelinbikoak arretan, lan oroimenean eta erantzunen aukeraketan parte hartzen du. Aldiz, aurreko zingulu kortexak portaeraren ordena tenporalarekin eta sekuentzia motorrekin erlazionatutako arauak sortzen ditu. Eskualde infralinbikoaren funtzioa ez da hain ezaguna, baina kontrol autonomoarekin zerikusia duela uste da, batez ere beldurrekin erlazionatutako portaerekin [17].



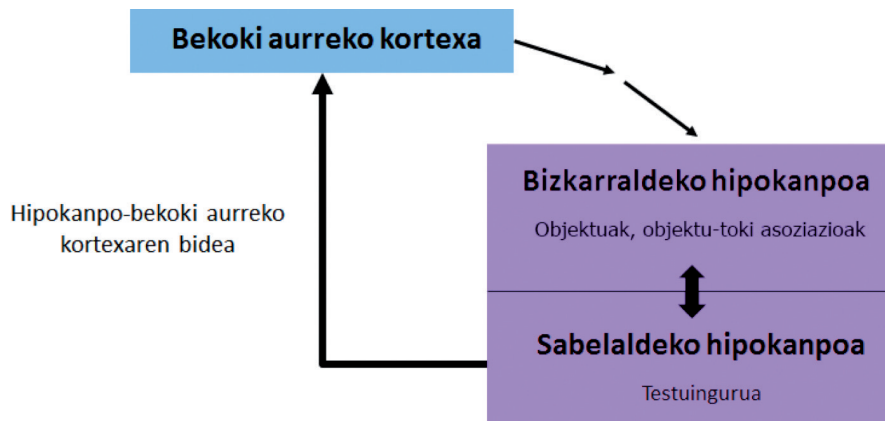
**3. irudia.** Karraskarien bekoki aurreko kortexeko eskualde nagusien irudikapen eskematikoa. ACd, bizkarraldeko aurreko zingulu kortexa; PL, kortex prelinbikoa; IL, kortex infralimbikoa.

## 2.2. Hipokanpoaren eta bekoki aurreko kortexaren arteko elkarrekintza

Asko dira ikasketa eta oroimen prozesuetan parte hartzen duten eremu telentzefalikoak, baina hipokanpoaren eta PFCaren parte-hartzea nabarmentzekoa da. Hipokanpoak objektu espezifikokoak eta haien kokapenak kodifikatzen ditu testuinguru batean, eta karraskarien nabigazio espazialaren gaitasunerako bereziki garrantzitsua da [18]. Gizakien kasuan, aldiz, hipokanpoa adierazpen episodikoaren oroimena kodifikatzeko behar-beharrezko egitura da [19], eta PFCak funtzio exekutiboak gobernatzen ditu, arreta eta malgutasun kognitiboa barne [20, 21]. Horrez gain, PFCak rol garrantzitsua betetzen du urruneko, azkenaldiko eta epe laburrerako oroi-tzapenetan ere [17].

Hipokanpoaren eta PFCaren zereginek oso desberdinak badirudite ere, bi eremu horien eta beste eskualde kortikalen arteko elkarrekintza funtsezkoa da portaera kognitibo egokia izateko [17]. Izan ere, hipokanpoa eta PFCa anatomikoki noranzko bakarrek bide batez daude loturik [22]. Sabelaldeko hipokanpotik eta subikulutik PFCera doazen proiektzioak bereziki indartsuak dira. Hipokanpotik bekoki aurreko kortexerako bideak testuin-

guruari buruzko informazioa bidaltzen du PFCera, testuinguruaren, gertaeren eta erantzunen arteko asoziazio azkarrak eratu eta sendotzeko. Horrela, PFCak egungo testuinguruaren eta gertaeren informazioa jasotzen du hipokanpotik, eta iraganeko esperientzietan oinarrituz erantzunik egokiena iragartzen du [17]. PFCak atzeranzko proiektzioak bidaltzen ditu bide ez-zuzenaren bitartez, kortex perirrinal eta alboko entorrinaletik, hipokanpoko jardueraren eraginez hain zuzen (4. irudia). Halaber, talamoko *nucleus reuniens* deritzon nukleotik hipokanpora iristen den kortex azpiko bide bat ere badago [23]. Beraz, PFCak eta hipokanpoak elkarlanean dihardute ikasketa eta oroimen prozesuak sustatzeko.



**4. irudia.** Hipokanpoaren eta bekoki aurreko kortexaren arteko informazio-fluxuaren bideak.

### 3. N-METIL-D-ASPARTATO (NMDA) HARTZAILEAK

#### 3.1. NMDA hartzaileen egitura eta sintesia

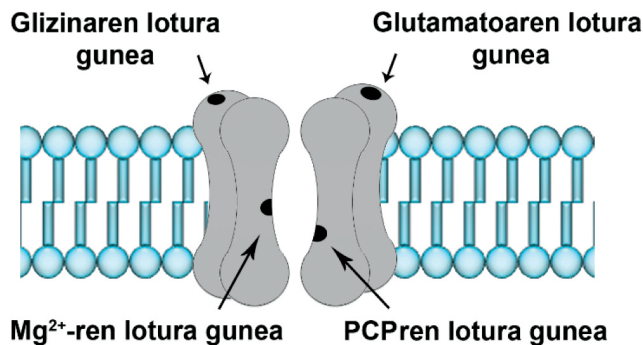
N-metil-D-aspartato (NMDA) hartzaileak 4 azpiunitatez osatuta daude, derrigorrezko NR1 azpiunitateaz eta hautazko NR2 (A, B, C edo D) edo NR3 (A edo B) azpiunitateez, eta heterotetramero bat osatzen dute. NR3 azpiunitateak garapen goiztiarrean aurkitzen dira batez ere. Bestalde, NR2 azpiunitateek kanalaren irekitzea erregulatzen dute, NR2A azpiunitatea izanik nerbio sistema zentralako azpiunitaterik ugariena. Aldiz, prosentzefaloan eta hipokanpoan NR2B azpiunitatea da nagusi [24].

NMDA hartzailearen azpiunitateen konbinazioen arabera, NMDA hartzaileen propietate elektrofisiologikoak aldatu egiten dira. *In vitro* esperimenduetan, NR1-NR2B konbinazioak NR1-NR2A konplexuak baino si-

napsi ondoko potentzial kitzikatzaile luzeagoak ditu [24]. Beraz, NMDA hartzaileren azpiunitate konposizioak plastikotasun sinaptikoan eragingo du. Izan ere, sinapsietan NR2B azpiunitatea duten hartzailleak areagotuz gero, sinapsi aurreko eta sinapsi ondoko potentzialen aldiberekotasuna areagotzen da, eta horrek eraginkortasun sinaptikoa eta oroimena hobetu ditzake [25].

NMDA hartzaileren azpiunitateak lotune guneetan ere desberdintzen dira: NR1 azpiunitateak glizina lotzeko guneak ditu, eta NR2 azpiunitateak, glutamatoa lotzeko guneak [26]. Glizinak ko-agonista gisa jokatzen du; hau da, beraren lotura ezinbestekoa da NMDA hartzaileren aktibazioa bermatzeko. D-serinak ere ko-agonista gisa joka dezake NMDA hartzaileren B-glizina guneetara lotzen denean [27] (5. irudia). Mintzeko potentziala atsedean-egoeran dagoenean, magnesio ioiak kanalaren poroetan sartzen dira, eta ioien fluxua ekiditen dute. Magnesioaren blokeoa aldaratzeko eta, beraz, ioien fluxua bermatzeko, mintzaren despolarizazioa behar da. Ondorioz, NMDA hartzaileren aktibazioa bermatzeko magnesioak sortzen duen blokeoa gainditzea ere beharrezkoa izango da. Bestalde, fenziklidina (PCP) guneetara lotzen diren farmakoek NMDA hartzailera fisikoki blokeatzen dute. Hala, ioien fluxua ekiditen da, ikasketa eta oroimen prozesuei kalte eginez [28, 29]. Azkenik, dentsitate postsinaptikoan dauden proteina multzoek, dentsitate postsinaptiko-95 (PSD-95) kasu, NMDA hartzaileren egiturari egonkortasuna ematen diote, eta hartzaille horren funtzioa erregulatzen dute [30].

## NMDA hartzailera



**5. irudia.** N-metil-D-aspartato (NMDA) hartzaileren irudikapen eskematikoa.  $Mg^{2+}$ , magnesio ioiak; PCP: fenziklidina.



### **3.2. NMDA hartzailen garrantzia heltze-prozesu, ikasketa eta oroimenean**

Glutamatoak zelula barneko jauziak aktibatzen ditu hartzailen ionotropiko eta metabotropikoen bidez. Glutamatoa neurogarapenerako ezinbestekoa da sinaptogenesia, garuneko konexioen plastikotasuna, dendriten adarkatzea, eta neurona aitzindarien hedatze eta migrazioa erregulatzen dituelako [31]. Jaio ondorengo neurogarapen goiztiarrean NMDA hartzailak dira glutamatoaren hartzailen bakarrak, AMPA hartzailen funtzionalik ez baitago [32]. Hori dela eta, NMDA hartzailak garuneko heltze-prozesuarekin irmoki lotuta daude. NMDA hartzailen azpiunitateen adierazpena eta funtzioa hipokanpoaren garapen egokirako beharrezkoak dira. Izan ere, hartzailen hauen erregulazio ezak sinaptogenesian eta zirkuituen heltze-prozesuan akatsak sortzen ditu [33].

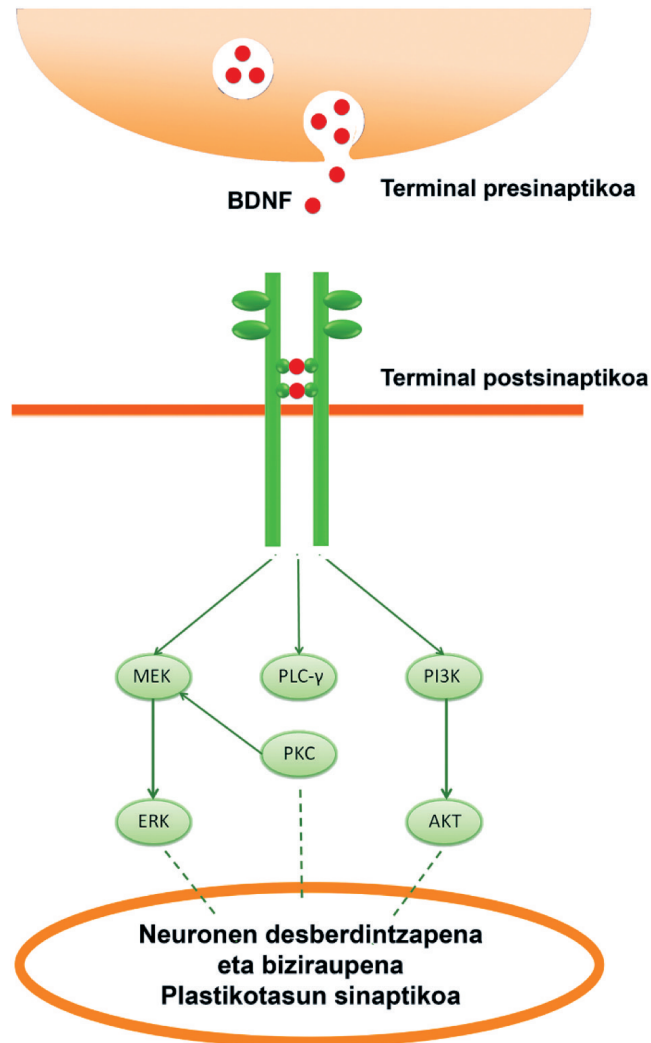
Garuneko zirkuituen heltzea NMDA hartzailen azpiunitateen aldatzarekin bat dator, gaztaroko prozesamendu neuraletik heldutasunerako trantsizioa markatuz. NR2 azpiunitatearen aldaketa zelula-espezifikoak da PFCan: zelula piramidaletan NR2B-ren maila egonkorra da heldutasuneraino, baina deskarga-maiztasun handiko interneuronetan NR2B azpiunitatea pixkanaka NR2A azpiunitatearekin ordezkatzen da, batez ere nerabezaroan [34, 35]. Garapenean zehar plastikotasun-atarian gertatzen diren aldaketei azalpena eman diezaioketen mekanismoetako bat NR2B azpiunitatean gertatzen diren aldaketak dira. Azpiunitate hori duten NMDA hartzailak zinetika moteleko korranteak erakusten dituzte, eta, hala, kaltzio korranteen batuketa tenporala ahalbidetzen dute. NR2A azpiunitateak duten NMDA hartzailak, aldiz, zinetika arinagoa dute, kaltzio seinaleen bereizmen tenporal handiagorako moduan [36]. Azpiunitateek jasaten dituzten aldaketen ondorioz, NMDA hartzailak arrisku faktoreekiko bereziki sentikorak bihurtzen dira. Hala, ingurune-faktoreek zein faktore genetikoek garunaren garapen arruntari kalte egin diezaiokete [37].

NMDA hartzailak oinarrizko funtzioa betetzen dute garunaren plastikotasunean eta, beraz, ikasketan eta oroimenean [38], transmisio sinaptiko kitzikatzaileak erregulatzeko duten ahalmenari esker: epe luzeko potentziazioaren (ELP) bidez efikazia sinaptikoa indartu dezakete, edo efikazia hori ahuldu epe luzeko depresioaren (ELD) bidez [25]. NMDA hartzailen bidezko kaltzio fluxua da ELPren eta ELDren arduraduna, eta, aldi berean, bi mekanismo horiek deskribatu dira ikasketaren eta oroimenaren erantzule zelular gisa. Gainera, NMDA hartzailak jardueraren pre- eta postsinaptikoen aldibereotasuna nabarmentzeko gai dira, eta korrelazio tenporal horrek ekintza pre- eta postsinaptikoen denboraren arabera plastikotasuna ahalbidetzen du [39, 40].

## **4. HAZKUNTZA FAKTOREAK**

Hazkuntza faktoreak zelulaz kanpoko seinaleztapenerako garrantzitsuak diren neuropeptido familia handi bat dira. Hala, nerbio sistema zen-

traleko zelula aitzindari eta ama zelulen ugalketa eta desberdintze prozesuak erregulatzeko ezinbestekoak dira [41]. Hazkuntza faktoreek zelulen ugalketa eta biziraupena, axoi eta dendriten hazkuntza eta birmoldaketa, mintzen trafikoa eta fusioa zein sinapsien sorkuntza, funtzioa eta plastikotasuna sustatzen dituzte.



**6. irudia.** Tropomiosin kinas B hartzailearen (TrkB) beheranzko seinaleztapen bideek zelulen biziraupena eta desberdintzapena, axoien hazkuntza eta jarduera sinaptikoa erregulatzeko erregulatu dituzten proteinen sintesia ahalbidetzen dute.

Hainbat dira nerbio sistema zentralean aurkitzen diren hazkuntza faktoreak: garunetik eratorritako hazkuntza faktorea (BDNF), gliatik eratorritako faktore neurotrofikoa (GDNF), hazkuntza faktore endotelial-baskularra (VEGF), intsulina bezalako hazkuntza faktorea (IGF) edota nerbio hazkuntza faktorea (NGF). Ikerketa asko egin dira helduen garunetan faktore horien rola zehazki ezagutzeko. Organismo helduetan, neurogenesian, plastikotasun sinaptikoan eta ikasketan parte hartzen dutela deskribatu da [42]. Adibidez, garun-bentrikulu barneko IGfren infusioak neurogenesia areagotzen du arratoien hortz-bihurgunean [43]. Era berean, BDNFk plastikotasun sinaptikoan eta hobekuntza kognitiboan funtsezko rola jokatzeko du [44]. Hipokanpotik BDNFren genea ezabatzen denean, ezagutza, oroimena eta ikasketa espaziala baliogabetzen dira [45]. Hazkuntza faktore horrek tropomiosin kinas B hartzailea (TrkB) aktibatzen du neuronan desberdintzapena, biziraupena eta plastikotasun sinaptikoa eraldatzeko hainbat seinaleztapen jautsiren bidez, hala nola ERKren, Akt-ren edo kinas C proteinaren (PKC) bidez (6. irudia).

## 5. ONDORIOAK

Nerbio sistema zentralean gaixotasun ugarietan PFCaren eta hipokanpoaren estruktura edota horien arteko elkarrekintzak kaltetuta daude; Alzheimer gaixotasunean, Parkinson gaixotasunean, eskizofrenian eta depresioan, besteak beste. Gaixotasun horietan gertatzen den disfunkzio kognitiboak gizabanakoen ongizatean eta gizartean duen eragina dela eta, ahalegin nabarmenak egin dira ikasketaren eta oroimenaren oinarriak identifikatzeko. Artikulu honetan azpimarratu den bezala, hipokanpoa eta PFCa kognizioan parte hartzen duten garuneko funtsezko bi eremu dira, funtzio osagarriak betetzen dituztenak. Ondorioz, hipokanpoaren eta PFCaren arteko elkarrekintza ezinbestekoa da gertaeren ikasketa eta oroimen prozesuak behar bezala gauzatzeko. Oinarri molekularren artean, NMDA hartzaileen eta faktore neurotrofikoaren funtzioak nabarmendu dira, horien erregulazioak disfunkzio kognitiboari aurre egiteko itxura terapeutiko gisa izan dezaketen garrantzia helarazteko asmoz.

## 6. ESKER ONAK

Artikulu hau UPV/EHUK (UFI 11/32, EHU 14/33, PPG 17/51) eta Eusko Jaurlaritzak (GIC IT 901/16) emaniko diru-laguntzei esker egin da.

## 7. BIBLIOGRAFIA

- [1] PRESTON, A.R. and EICHENBAUM, H. 2013. «Interplay of hippocampus and prefrontal cortex in memory». *Curr Biol*, **23**, R764-73.

- [2] BAILEY, C.H. and KANDEL, E.R. 1993. «Structural changes accompanying memory storage». *Annu Rev Physiol*, **55**, 397-426.
- [3] SQUIRE, L.R. 2009. «Memory and Brain Systems: 1969-2009». *J Neurosci*, **29**, 12711-6.
- [4] COWAN, N. 2008. «What are the differences between long-term, short-term, and working memory?». *Prog Brain Res*, **169**, 323-38.
- [5] FOERDE, K., KNOWLTON, B.J., and POLDRACK, R.A. 2006. «Modulation of competing memory systems by distraction». *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **103**, 11778-11783.
- [6] SULLIVAN, J.M. 2000. «Cellular and molecular mechanisms underlying learning and memory impairments produced by cannabinoids». *Learn Mem*, **7**, 132-9.
- [7] RAHN, E.J., GUZMAN-KARLSSON, M.C., and DAVID SWEATT, J. 2013. «Cellular, molecular, and epigenetic mechanisms in non-associative conditioning: implications for pain and memory». *Neurobiol Learn Mem*, **105**, 133-50.
- [8] KANDEL, E.R., DUDAI, Y., and MAYFORD, M.R. 2014. «The molecular and systems biology of memory». *Cell*, **157**, 163-86.
- [9] BAYER, H. 2014. «Deciphering CA2 connectivity». *Nat Neurosci*, **17**, 152.
- [10] SCHULTZ, C. and ENGELHARDT, M. 2014. «Anatomy of the hippocampal formation». *Front Neurol Neurosci*, **34**, 6-17.
- [11] AGSTER, K.L. and BURWELL, R.D. 2013. «Hippocampal and subicular efferents and afferents of the perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortices of the rat». *Behav Brain Res*, **254**, 50-64.
- [12] WITTER, M.P., et al. 2017. «Architecture of the Entorhinal Cortex A Review of Entorhinal Anatomy in Rodents with Some Comparative Notes». *Front Syst Neurosci*, **11**.
- [13] FANSELOW, M.S. and DONG, H.W. 2010. «Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures?». *Neuron*, **65**, 7-19.
- [14] BARKER, G.R. and WARBURTON, E.C. 2015. «Object-in-place associative recognition memory depends on glutamate receptor neurotransmission within two defined hippocampal-cortical circuits: a critical role for AMPA and NMDA receptors in the hippocampus, perirhinal, and prefrontal cortices». *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, **25**, 472-481.
- [15] CLARKE, J.R., et al. 2010. «Plastic modifications induced by object recognition memory processing». *Proc Natl Acad Sci U S A*, **107**, 2652-7.
- [16] HARKER, K.T. and WHISHAW, I.Q. 2004. «Impaired place navigation in place and matching-to-place swimming pool tasks follows both retrosplenial cortex lesions and cingulum bundle lesions in rats». *Hippocampus*, **14**, 224-31.
- [17] EUSTON, D.R., GRUBER, A.J., and MCNAUGHTON, B.L. 2012. «The role of medial prefrontal cortex in memory and decision making». *Neuron*, **76**, 1057-70.
- [18] PETRANTONAKIS, P.C. and POIRAZI, P. 2014. «A compressed sensing perspective of hippocampal function». *Front Syst Neurosci*, **8**, 141.

- [19] PAUSE, B.M., et al. 2013. «Perspectives on episodic-like and episodic memory». *Front Behav Neurosci*, **7**, 33.
- [20] ARNSTEN, A.F. and JIN, L.E. 2014. «Molecular influences on working memory circuits in dorsolateral prefrontal cortex». *Prog Mol Biol Transl Sci*, **122**, 211-31.
- [21] KIM, H., et al. 2016. «Prefrontal Parvalbumin Neurons in Control of Attention». *Cell*, **164**, 208-218.
- [22] GODSIL, B.P., et al. 2013. «The hippocampal-prefrontal pathway: the weak link in psychiatric disorders?». *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, **23**, 1165-1181.
- [23] VERTES, R.P., et al. 2007. «Nucleus reuniens of the midline thalamus: link between the medial prefrontal cortex and the hippocampus». *Brain Res Bull*, **71**, 601-9.
- [24] MONYER, H., et al. 1994. «Developmental and regional expression in the rat brain and functional properties of four NMDA receptors». *Neuron*, **12**, 529-40.
- [25] YASHIRO, K. and PHILPOT, B.D. 2008. «Regulation of NMDA receptor subunit expression and its implications for LTD, LTP, and metaplasticity». *Neuropharmacology*, **55**, 1081-94.
- [26] PAOLETTI, P. and NEYTON, J. 2007. «NMDA receptor subunits: function and pharmacology». *Curr Opin Pharmacol*, **7**, 39-47.
- [27] BALU, D.T., et al. 2012. «The NMDA receptor co-agonists, D-serine and glycine, regulate neuronal dendritic architecture in the somatosensory cortex». *Neurobiol Dis*, **45**, 671-82.
- [28] VAN DER STAAIJ, F.J., et al. 2011. «Effects of the cognition impairer MK-801 on learning and memory in mice and rats». *Behavioural brain research*, **220**, 215-229.
- [29] SONG, X., et al. 2018. «Mechanism of NMDA receptor channel block by MK-801 and memantine». *Nature*, **556**, 515-519.
- [30] LIN, Y., et al. 2004. «Postsynaptic density protein-95 regulates NMDA channel gating and surface expression». *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, **24**, 10138-10148.
- [31] SNYDER, M.A. and GAO, W.J. 2013. «NMDA hypofunction as a convergence point for progression and symptoms of schizophrenia». *Frontiers in cellular neuroscience*, **7**, 31.
- [32] EWALD, R.C and CLINE, H.T. 2009. *NMDA Receptors and Brain Development*. CRC Press/Taylor & Francis. Boca Raton (FL).
- [33] BRIGMAN, J.L., et al. 2010. «Loss of GluN2B-containing NMDA receptors in CA1 hippocampus and cortex impairs long-term depression, reduces dendritic spine density, and disrupts learning». *J Neurosci*, **30**, 4590-600.
- [34] WANG, H., et al. 2008. «A specialized NMDA receptor function in layer 5 recurrent microcircuitry of the adult rat prefrontal cortex». *Proc Natl Acad Sci U S A*, **105**, 16791-6.

- [35] WANG, H.X. and GAO, W.J. 2009. «Cell type-specific development of NMDA receptors in the interneurons of rat prefrontal cortex». *Neuropsychopharmacology*, **34**, 2028-40.
- [36] BARRIA, A. and MALINOW, R. 2005. «NMDA receptor subunit composition controls synaptic plasticity by regulating binding to CaMKII». *Neuron*, **48**, 289-301.
- [37] SPEAR, L.P. 2000. «The adolescent brain and age-related behavioral manifestations». *Neurosci Biobehav Rev*, **24**, 417-63.
- [38] BAEZ, M.V., CERCATO, M.C., and JERUSALINSKY, D.A. 2018. «NMDA Receptor Subunits Change after Synaptic Plasticity Induction and Learning and Memory Acquisition». *Neural Plast*, **2018**, 5093048.
- [39] LAEZZA, F., DOHERTY, J.J., and DINGLEDINE, R. 1999. «Long-term depression in hippocampal interneurons: joint requirement for pre- and post-synaptic events». *Science*, **285**, 1411-4.
- [40] LAEZZA, F. and DINGLEDINE, R. 2011. «Induction and expression rules of synaptic plasticity in hippocampal interneurons». *Neuropharmacology*, **60**, 720-9.
- [41] CALOF, A.L. 1995. «Intrinsic and extrinsic factors regulating vertebrate neurogenesis». *Curr Opin Neurobiol*, **5**, 19-27.
- [42] GOMEZ-PALACIO-SCHJETNAN, A. and ESCOBAR, M.L. 2013. «Neurotrophins and synaptic plasticity». *Curr Top Behav Neurosci*, **15**, 117-36.
- [43] ABERG, M.A., et al. 2000. «Peripheral infusion of IGF-I selectively induces neurogenesis in the adult rat hippocampus». *J Neurosci*, **20**, 2896-903.
- [44] BEKINSCHTEIN, P., CAMMAROTA, M., and MEDINA, J.H. 2014. «BDNF and memory processing». *Neuropharmacology*, **76 Pt C**, 677-83.
- [45] HELDT, S.A., et al. 2007. «Hippocampus-specific deletion of BDNF in adult mice impairs spatial memory and extinction of aversive memories». *Mol Psychiatry*, **12**, 656-70.