

ROLA UKŁADU OREKSYNOWEGO W MODULACJI PAMIĘCI EMOCJONALNEJ

The role of the orexinergic system in the modulation of emotional memory

Jasmin D. Klich (Kraków, Berlin), Łukasz Chrobok, Marian H. Lewandowski (Kraków)

Streszczenie

Układ oreksynowy bocznego podwzgórza to układ neuronów zawierających jako neuroprzebieżnik 28–33 aminokwasowe peptydy - oreksyny, stanowiący układ niespecyficzny, który odpowiedzialny jest za przekazywanie informacji o wzbudzeniu do wielu jąder neuronalnych mózgowia. Przez rozległe, dyfuzyjne unerwienie struktur ośrodkowego układu nerwowego, trudno jest jednoznacznie określić specyficzną funkcję tego układu. Aktywność neuronów oreksynowych nasila aktywność eksploracyjną i pobieranie pokarmu, reguluje rytmy biologiczne, układ nagrody i motywacji, a także wiele innych procesów i zachowań. Jednakże zaburzone funkcjonowanie układu oreksynowego jest powodem występowania jednostki chorobowej zwanej narkolepsją/katapleksją. W naszej krótkiej pracy przeglądowej skupiamy się na udziale układu oreksynowego w procesach pamięciowych. Bazując na dostępnych doniesieniach literaturowych, podkreślamy selektywną modulację pamięci emocjonalnej i procesów warunkowania przez oreksyny. Skupiamy się na opisie badań neuroanatomicznych i behawioralnych aspektów interakcji układu oreksynowego i pamięci, ale także nakreślamy ich ograniczenia i przyszłe ścieżki badań.

Abstract

The orexinergic system of the lateral hypothalamus is a subset of neurons utilising 28–33 amino acid peptides – orexins as neurotransmitters. It constitutes a non-specific brain system which provides arousal-related information for the plethora of neuronal structures. Due to extensive neuronal connections, the function of the orexinergic system is hard to narrow down to one specific area of investigation; the activity of orexinergic neurons is linked with enhanced exploratory behaviour and food intake, regulation of circadian rhythmicity, reward and motivation and many others. However, the malfunctioning of the orexinergic system causes severe health problems, including narcolepsy/cataplexy. In this short review, we focus on the interface of the orexinergic system and memory. Based on recent advances, we highlight the selective modulatory action of orexins on the emotional memory processes and conditioning. We explore neuroanatomical and behavioural aspects of this interaction and draw the limitations and future perspectives of experimental studies on the orexinergic control of memory functions.

Układ oreksynowy

Mózgowie ssaków składa się z pięciu ontogenetycznie i filogenetycznie odrębnych części, zwanych kreso-, między-, śród-, tyło- i rdzeniowym. W międzymózgowiu można wyodrębnić ewolucyjnie

konserwatywną część – podwzgórze (ang. *hypothalamus*), którą tworzy kompleks wielu grup neuronów (jąder) funkcjonalnie zaangażowanych w utrzymanie homeostazy organizmu. Przez liczne projekcje podwzgórze wpływa na funkcje autonomiczne, regulację endokrynną przez kontrolę przysadki, a także

kontroluje zachowania popędowe. Otrzymuje informacje o stanach emocjonalnych za pośrednictwem bogatego unerwienia z układu limbicznego (ang. *limbic system*; LS) i wysyła zwrótnie aksony modulujące działanie LS [25]. Od dawna znany jest szereg neuroprzekaźników i neurohormonów wydzielanych przez podwzgórze, jednak nie wszystkie jego funkcje można było wyjaśnić na podstawie oddziaływania już poznanych substancji. Sytuacja uległa zmianie w latach 90. XX wieku.

W 1998 roku w dwóch niezależnych zespołach badawczych odkryto dotąd nieznaną peptydy podwzgórzowe powstające z rozpadu wspólnego prekursora. De Lecea i współpracownicy nazwali prekursor prepro-hipokretyną, a jego produkty hipokretyną 1 i hipokretyną 2, opierając się na nazwie obszaru w mózgu będącego źródłem tej substancji (*hypo* od *hypothalamus*) oraz podobieństwie jej budowy chemicznej do peptydowego hormonu tkankowego, sekretyny [14]. Druga grupa naukowców, Sakurai i wsp. [28], zaproponowała odpowiednio nazwy: prepro-oreksyna, oreksyna A i oreksyna B, nawiązując do udziału w kontroli zachowań związanych z pobieraniem pokarmu (od greckiego *orexis* oznaczającego apetyt). Obie nazwy są w użyciu i mogą być stosowane wymiennie. W tej pracy, dla przejrzystości, używać będziemy nazwy oreksyna. Już wczesne badania przeprowadzone przez dwie wyżej wymienione grupy wykazały wysoką konserwatywność oreksyn u różnych gatunków ssaków, m.in.: szczurów, myszy i ludzi, ale także u wielu innych grup kręgowców. Działanie oreksyn zachodzi poprzez dwa metabotropowe receptory związane z białkiem G: receptor oreksynowy typu pierwszego (OX_1R) i receptor oreksynowy typu drugiego (OX_2R). Aktywacja kaskady wtórnych przekaźników wewnątrzkomórkowych poprzez przyłączenie oreksyn do ich receptorów powoduje w znakomitej większości przypadków pobudzenie komórek nerwowych, tj. zwiększenie ich aktywności neuronalnej.

Mimo zajmowania niewielkiego obszaru mózgowia, komórki oreksynowe unerwiają liczne jego struktury. W związku z mnogością połączeń wnioskuje się o różnorodności procesów, na które wpływa aktywność neuronów oreksynowych. Jednak ich cechą wspólną jest przygotowanie zwierzęcia do aktywności eksploracyjnej i behawioralne wzbudzenie (ang. *arousal*). Wśród nich wymienić można funkcje takie jak:

1. **regulacja pobierania pokarmu**; aż połowa populacji neuronów oreksynowych znajduje się w jądrze okołosklepieniowym (ang. *perifornical nucleus*) podwzgórza, które ma udokumen-

towaną rolę w kontroli przyjmowania pokarmu. Dodatkowo neurony oreksynowe unerwiają inne jądra kontrolujące odżywianie, jak jądro łukowate podwzgórza (ang. *arcuate nucleus*), czy kompleks nerwu błędnego (ang. *dorsal vagal complex*) w pniu mózgu [26], gdzie modulują aktywność neuronów wrażliwych na warunki żywieniowe. Wraz z proponowaną rolą w regulowaniu rytmów okołodobowych, wpływ oreksyn na kompleks nerwu błędnego jest tematem ostatnich lat badań naszego zespołu [7, 8, 9].

2. **zachowanie wzbudzenia (ang. *arousal*) oraz regulacja rytmu sen – czuwanie**; silne projekcje neuronów oreksynowych oraz wyjątkowo wysoka ekspresja receptorów dla oreksyn zostały zaobserwowane w miejscu sinawym (ang. *locus coeruleus*), będącym głównym źródłem noradrenaliny w ośrodkowym układzie nerwowym [31], kluczowego neuroprzekaźnika w utrzymywaniu stanu czuwania organizmu. Inną strukturą neuronalną otrzymującą bogate unerwienie oreksynowe, również uczestniczącą w regulowaniu rytmu sen – czuwanie, jest jądro guzowo-suteczkowe (ang. *tuberomammillary nucleus*), mózgo- we źródło wzbudzającej histaminy [26].

3. **regulacja rytmiki okołodobowej**; układ oreksynowy ma silne anatomiczne i funkcjonalne połączenie z głównym zegarem biologicznym mózgowia ssaków zlokalizowanym w jądrach nadskrzyżowaniowych podwzgórza (ang. *suprachiasmatic nuclei*, SCN). Dzięki temu komórki oreksynowe gryzoni wykazują rytm aktywności okołodobowej, z maksimum w czasie ich behawioralnie aktywnej nocy. Układ oreksynowy i SCN wzajemnie na siebie wpływają poprzez zwrótnie unerwienie [23]. Dodatkowo układ oreksynowy moduluje aktywność struktur mózgowia zaangażowanych w regulację pracy głównego zegara oraz tych odbierających informacje o oświetleniu środowiska (dzień/noc). Wyniki naszych badań pokazują wpływ układu oreksynowego na aktywność ciała kolankowatego bocznego (ang. *lateral geniculate nucleus*) razem z listkiem ciała kolankowatego bocznego (ang. *intergeniculate leaflet*), struktury bezpośrednio zaangażowanej w przesunięcie fazy zegara biologicznego [12]. Zaobserwowaliśmy również modulujący wpływ oreksyny na aktywność innych struktur zaangażowanych w regulację rytmiki okołodobowej, takich jak: wzgórków górne śródmózgowia (ang. *superior colliculus*) [11] i jądra przedpokrywowe oliwki (ang. *olivary pretectal nucleus*) [10].

4. modulacja pamięci emocjonalnej; z tym typem pamięci powiązane są struktury układu limbicznego, w którym silne unerwienie oreksynowe obserwowane jest w jądrach przegrody (ang. *septal nuclei*) i jądrach łożyskowych prążka krańcowego (ang. *bed nuclei of stria terminalis*) [26]. Mniej bogate unerwienie, ale wysoką ekspresję receptorów oreksynowych zawiera hipokamp (ang. *hippocampus*) oraz ciało migdałowe (ang. *amygdala*) [34].

Najbardziej charakterystycznym skutkiem deficytu neuronów oreksynowych lub zaburzeń związanych z nieprawidłowym funkcjonowaniem receptorów dla oreksyn jest narkolepsja. Jest to zespół chorobowy charakteryzujący się u ludzi nadmierną sennością podczas dnia, bezpośrednim przejściem ze stanu czuwania w fazę snu REM (ang. *rapid eye movement*), ale też brakiem skonsolidowanego snu podczas fazy nieaktywnej. Częstym, skrajnym objawem narkolepsji są ataki katapleksji, czyli nagłej, chwilowej utraty napięcia mięśni szkieletowych. Pacjenci z narkolepsją charakteryzują się zmniejszoną liczbą neuronów oreksynowych [32]. Również badania na zwierzętach potwierdzają dysfunkcję w przekaźnictwie oreksynowym jako główny czynnik narkolepsji [6, 18, 22]. Ze względu na rozległą, nadrzędną, dyfuzyjną projekcję układu oreksynowego do różnych struktur mózgowia, jej zaburzenie jest również rozpatrywane jako możliwe podłoże innych schorzeń ośrodkowego układu nerwowego. W ostatnich latach kolejne substancje modyfikujące pracę tego układu są dopuszczane jako środki terapeutyczne [16, 38].

Epizody katapleksji zwykle następują na skutek silnych doznań emocjonalnych, a osoby cierpiące na narkolepsję często mają problemy w życiu towarzyskim. Spowodowane są one prawdopodobnie samymi objawami choroby, które mogą negatywnie wpływać na codzienne funkcjonowanie w społeczeństwie. Może to być także wynik różnic w anatomii i/lub funkcjonowaniu różnych obwodów neuronalnych mózgowia związanych z przetwarzaniem emocji [30].

Układ limbiczny

Anatomicznie układ limbiczny zlokalizowany jest pomiędzy podwzgórzem a korą nową. Jego położenie i rozległa sieć połączeń zapewniają idealne warunki do pełnionych przez niego funkcji. Postępujący rozwój nowych technik obrazowania, pozwalających na klasyfikację struktur mózgowia w oparciu o cechy wcześniej niemożliwe do zbadania, jest powodem istnienia swego rodzaju sporu i wielokrotnej reklasyfikacji budowy anatomicznej układu limbicznego.

Przykładowo, obszary wymieniane jako elementy LS pochodzą z odrębnych filogenetycznie części mózgowia, a więc nie tworzą jednej spójnej grupy z punktu widzenia kryterium rozwojowego. Ze względu na silną heterogenność układu limbicznego, niektórzy badacze sugerują nawet zaprzestania używania tej nazwy, która miałaby jedynie wartość historyczną [33]. W praktyce badań neurobiologicznych bardziej przydatna okazuje się klasyfikacja na podstawie pełnionej funkcji. W takim podejściu za układ limbiczny uznajemy struktury stanowiące anatomiczny substrat emocji. W ich skład wchodzi między innymi opisany w 1937 roku przez Jamesa Papeza system połączonych funkcjonalnie obszarów mózgowia (hipokamp, zakrety obręczy, wzgórze), nazywany kręgiem Papeza [3]. Pomimo tych rozbieżności, niekwestionowanymi elementami układu limbicznego są: ciało migdałowe, jądra przegrody oraz płat limbiczny, w którego skład wchodzi zespół zakrętów korowych, a największe to: zakręt obręczy, zakręt przyhipokampowy oraz hipokamp [4, 25]. LS tworzy liczne połączenia z korą nową i podwzgórzem. Zależność funkcjonalną doskonale opisuje zdanie: *“Układ limbiczny służy jako most pomiędzy autonomiczną a zależną od woli odpowiedzią na zmiany środowiska”* [25]. Jako centrum przetwarzania emocjonalnego, niezwykle użytecznego w zachowaniach związanych z odpowiedzią na bodźce płynące z wciąż zmieniającego się środowiska zewnętrznego, układ limbiczny pojawia się wcześniej w filogenezie kręgowców [5].

Organizm, aby przetrwać we wciąż zmieniającym się środowisku, musi w odpowiedni sposób *“selekcjonować”* zachowania w odpowiedzi na bodźce z zewnątrz. Jest to szczególnie istotne w odniesieniu do sygnałów negatywnych, mogących świadczyć o grożącym niebezpieczeństwie. Reakcja musi być szybka i adekwatna do sytuacji, aby uniknąć przykrych skutków. Nie dziwi więc fakt, że nauka skojarzenia z bodźcami awersyjnymi przebiega nad wyraz szybko i sprawnie, a powstałe jej efekty utrzymują się przez długi czas. Modelem pamięci emocjonalnej umożliwiającym badania w warunkach laboratoryjnych jest warunkowanie lękowe.

Warunkowanie lękowe ma na celu skojarzenie bodźca warunkowego (ang. *conditioned stimulus*, CS), który sam w sobie nie jest negatywny dla zwierzęcia, z bodźcem awersyjnym – bezwarunkowym (ang. *unconditioned stimulus*, US). Oba bodźce muszą wystąpić w odpowiedniej zależności czasowej w stosunku do siebie. CS poprzedzający w czasie US pozwala przewidywać nadchodzący bodziec negatywny, a w konsekwencji umożliwia reakcję obronną zanim bodziec się pojawi. Taki typ uczenia nazywamy

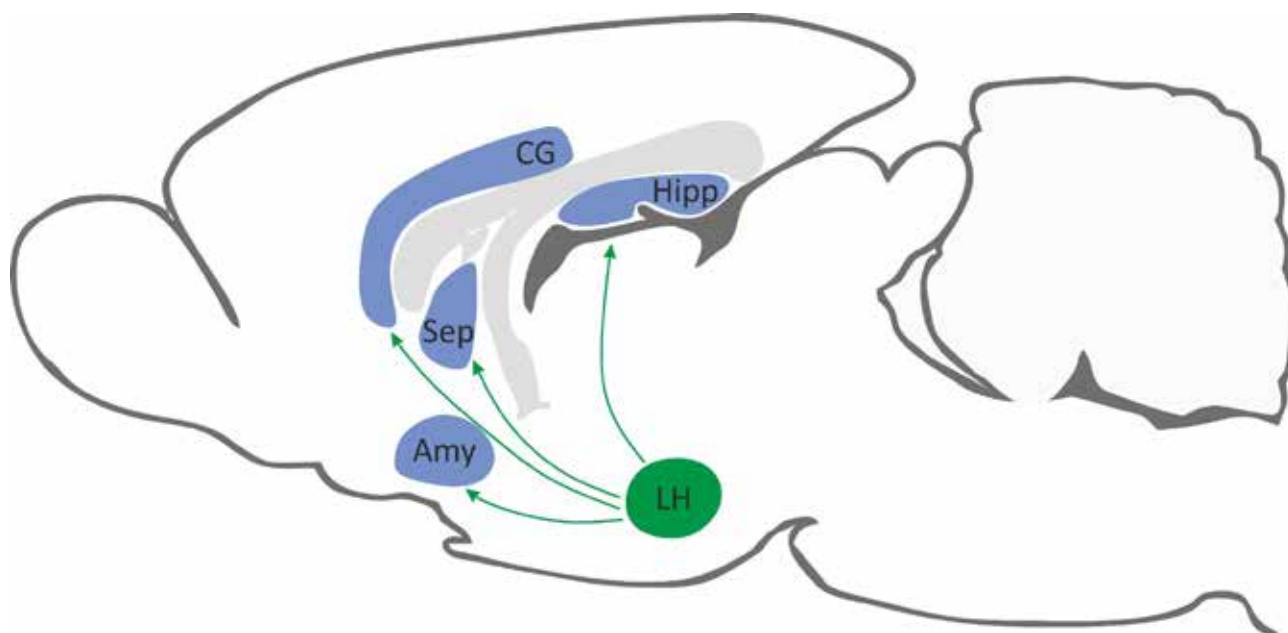
uczeniem skojarzeniowym (asocjacyjnym) [21], który możemy zaobserwować już u bardzo prostych zwierząt, takich jak ślimak morski *Aplysia californica* [36]. Dzięki silnej emocjonalnej komponentce, warunkowanie lękowe może być osiągnięte w bardzo krótkim czasie, często już po jednokrotnej ekspozycji na sparowane ze sobą bodźce. U kręgowców ważnym układem zaangażowanym w proces warunkowania lękowego jest układ limbiczny.

Należy jednak pamiętać o tym, że sam bodziec warunkowy nie ma cech negatywnych dla organizmu. Jeżeli zmiany w środowisku powodują zanik jego współwystępowania z bodźcem szkodliwym, zwierzę powinno odczytać się wcześniej wyuczonyj asocjacji. W nowych warunkach nie ma ona bowiem wartości adaptacyjnej, a nawet sama w sobie może być szkodliwa. Jeżeli zanikanie emocjonalnego śladu pamięciowego jest zaburzone, obserwujemy patologie o podłożu lękowym, takie jak zespół stresu pourazowego (ang. *posttraumatic stress disorder*, PTSD) [35].

podstawą tej interakcji może być silne unerwienie oreksynowe struktur układu limbicznego, takich jak: hipokamp, jądra przegrody, jądra ciała migdałowatego czy zakrętu obręczy [19] (Ryc. 1).

Badania z wykorzystaniem metod neuroobrazowania sugerują, że pacjenci narkoleptyczni mają zaburzoną aktywność struktur układu limbicznego, kluczowych w warunkowaniu lękowym [27]. Wyniki badań oceniające odbiór bodźców emocjonalnych przez pacjentów narkoleptycznych pokazały spłylenie ich reakcji emocjonalnej w porównaniu do ludzi zdrowych [15]. Autorzy pracy wysunęli hipotezę, jakoby zmniejszenie emocjonalnego reagowania na bodźce miało być adaptacją powstającą w czasie przebiegu choroby. Ich zdaniem pozwoliłoby to hamować epizody katapleksji wywoływane silnymi, często pozytywnymi emocjami.

Zaburzenia warunkowania lękowego zaobserwowano również na modelach zwierzęcych. Pierwszym badanym modelem były myszy, u których mutacja w komórkach oreksynowych powodowała ich apop-



Ryc. 1. Unerwienie oreksynowe układu limbicznego szczura. Schemat przedstawia przekrój strzałkowy mózgu szczura z przybliżoną lokalizacją jąder wchodzących w skład układu limbicznego (na niebiesko): ciało migdałowate (ang. *amygdala*, Amy), zakręt obręczy (ang. *cingulate gyrus*, CG), hipokamp (ang. *hippocampus*, Hipp), przegroda (ang. *septum*, Sep) oraz boczne podwzgórze (ang. *lateral hypothalamus*, LH; na zielono) – główne źródło komórek oreksynowych.

Zaburzenia pamięci emocjonalnej w stanach dysfunkcji układu oreksynowego

Stany patologiczne układu oreksynowego mogą stanowić podłoże zaburzeń pamięci. Najbardziej charakterystycznym schorzeniem wynikającym z niedoboru oreksyn jest narkolepsja, w której poza typowymi objawami obserwuje się nieprawidłowości dotyczące warunkowania lękowego. Anatomiczną

tożę i powolne obumieranie w czasie rozwoju. Myszy te straciły około 50% komórek oreksynowych w drugim, a 99% w dwunastym tygodniu życia (pełna dorosłość). Wykazano, że myszy takie szybciej zapomniały skojarzenie bodźca warunkowego z awersyjnym, w porównaniu do grupy kontrolnej, a egzogenne podanie oresyny zniósło te różnice [24]. Wyniki te są bezpośrednim dowodem na udział oreksyn w procesie warunkowania lękowego.

Innym modelem zwierzęcym użytym w badaniu udziału układu oreksynowego w fizjologii i patofizjologii chorób były myszy, u których wykonano nokaut genu prekursora oreksyny już na wczesnym etapie rozwoju zarodkowego – blastocysty. W grupie tej nie wykazano jednak statystycznie istotnych zaburzeń warunkowania lękowego [20]. Prawdopodobnie rozbieżności otrzymanych wyników w tych dwóch wyżej opisanych modelach są efektem wykształcenia się mechanizmów kompensacyjnych u zwierząt, u których układ oreksynowy nie funkcjonował przez cały czas rozwoju. Powodem rozbieżności mogą być też różnice w stosowanych procedurach eksperymentalnych badających warunkowanie awersyjne. Dlatego też potrzebne są kolejne badania, wyjaśniające dokładny neuronalny mechanizm udziału oreksyn w procesach pamięci emocjonalnej.

ronalnych projekcji i struktur, na aktywność których wpływają oreksyny. Miejsce sinawe jest jedną z takich struktur mózgowia, która, poza układem limbicznym, często wymieniana jest w kontekście udziału w tworzeniu pamięci emocjonalnej. Otrzymuje ono bogate unerwienie oreksynowe i posiada silną ekspresję receptorów. Noradrenalina, której źródłem syntezy jest miejsce sinawe, może z kolei oddziaływać na struktury układu limbicznego. Kolejnym miejscem bogatym w oba typy receptorów oreksynowych jest brzuszne pole nakrywki (ang. *ventral tegmental area*). Bierze ono udział w neuronalnym mechanizmie nagrody, silnie powiązany z motywacją. Nie dziwi zatem fakt intensywnych badań wpływu oreksyn na fizjologię tej struktury oraz patologię związaną z powstawaniem uzależnień.



Ryc. 2. Wpływ układu oreksynowego na niektóre typy pamięci. Powyższy schemat podsumowuje typy pamięci, na które eksperymentalna manipulacja działaniem systemu oreksynowego wywierała istotny wpływ. Możemy zauważyć udział w zapamiętywaniu bodźców mających cechy emocjonalne (pamięć socjalna, warunkowanie lękowe), a brak w rozpoznawaniu neutralnego przedmiotu. Jednak, jako że opisano rolę oreksyn w pamięci przestrzennej, składowa emocjonalna wydaje się nie być niezbędnym czynnikiem.

Podane przykłady stanowią tylko niewielki wycinek wyników badań dotyczących związku układu oreksynowego z pamięcią emocjonalną. Liczne dowody takich zależności są przedstawione w pracy przeglądowej jednego z odkrywców oreksyn [29]. Co ciekawe, udział unerwienia układu limbicznego przez układ oreksynowy widoczny jest nie tylko na poziomie zachowania (behawioru), ale również w różnej odpowiedzi autonomicznej (np. zmianach w krążeniu i oddychaniu). Podłożem tej zależności jest modulacja układu współczulnego przez oreksyny w odpowiedzi na bodziec stresowy.

Układy niespecyficzne, do których zaliczany jest układ oreksynowy, charakteryzuje anatomiczna dyfuzyjność i rozległy modulujący wpływ na aktywność bardzo wielu struktur mózgowia. Dlatego też w dostępnej literaturze często możemy spotkać pewne rozbieżności i nieścisłości w odniesieniu do neu-

Typy pamięci będące pod wpływem układu oreksynowego

Innym ważnym zagadnieniem w kontekście procesów zapamiętywania i pamięci jest udział oreksyn w torowaniu tych ważnych procesów. Podstawowe pytanie brzmi, czy oreksyny biorą udział we wszystkich rodzajach pamięci, czy ich wpływ ogranicza się tylko do pamięci zawierającej silną komponentę emocjonalną? Wyniki badań pokazują, iż zablokowanie działania oreksyn poprzez inaktywację receptora OX_R powoduje pogorszenie konsolidacji śladów pamięciowych u myszy, ale tylko w kontekście warunkowania lękowego. Zablokowanie przekątnictwa oreksynowego nie miało wpływu na zapamiętywanie neutralnego emocjonalnie przedmiotu [1, 17]. Eksperymenty pokazują również, że układ oreksynowy może mieć wpływ na polepszenie pamięci przestrzennej

– pobudzenie neuronów oreksynowych skutkowało lepszymi wynikami osiąganymi przez myszy podczas testów w klasycznym labiryncie [1] oraz labiryncie wodnym [2]. Zaburzenia pamięci przestrzennej zaobserwowano u myszy z nokautem prepro-oreksyny [13]. Kolejną formą pamięci zakłóconą w warunkach deficytu oreksyn jest pamięć socjalna [37]. W porównaniu do kontroli, myszy, które utraciły neurony oreksynowe, przejawiały osłabioną zdolność rozpoznawania myszy, z którymi miały wcześniej kontakt (Ryc. 2).

Wyniki powyższych eksperymentów potwierdziły udział układu oreksynowego w tworzeniu zarówno pamięci krótkotrwałej, jak i długotrwałej. Test wpływu oreksyn na pamięć przestrzenną dotyczy pamięci krótkotrwałej (lub pamięci roboczej), a deficyt pamięci socjalnej jest przykładem zaburzenia pamięci długotrwałej.

Podsumowanie

Układ oreksynowy działa modulująco na aktywność wielu bardzo różnych struktur mózgowia ssaków. Wpływa zatem na przebieg wielu procesów fizjologicznych i zachowanie organizmu, a jego dysfunkcja jest przyczyną licznych patologii. Pamięć, w tym warunkowanie lękowe, również pozostają pod wpływem oreksyn. Wskazują na to wyniki badań, zarówno obserwacje pacjentów narkoleptycznych, jak i modele zwierzęce z utratą funkcji czy zablokowaniem układu oreksynowego.

Układ oreksynowy, jako nadrzędny układ niespecyficzny, bierze przede wszystkim udział we wzbudzeniu mózgowia, a przez to i całego organizmu. Nasuwa się więc pytanie, czy jego wpływ na poszczególne procesy jest specyficzny, czy też wynika tylko z modulowania ogólnego poziomu aktywności behawioralnej. Dodatkowo środowisko zewnętrzne oddziałujące na organizm poprzez zmysły wywołuje emocje, które z kolei wyzwalały zachowania motywacyjne. Często oddzielenie pobudzenia od motywacji, a także znalezienie źródła danego zachowania jest trudne i leży w obszarze interpretacji. Dopiero przeprowadzenie większej liczby różnych eksperymentów pozwala wyciągnąć wspólne

wnioski i uzupełnić brakującą wiedzę. W przypadku opisywanego tematu, pomimo niezaprzeczalnej roli oreksyn w mechanizmie wzbudzenia organizmu, udział w procesach pamięciowych wydaje się przynajmniej do pewnego stopnia wyspecjalizowany. Przemawiają za tym wyniki eksperymentów testujących pamięć różnego typu bodźców, w których myszy z upośledzeniem układu oreksynowego całkowicie zachowywały zdolność rozpoznawania przedmiotu, w kontraście do zaburzonego rozpoznawania innych myszy (pamięć socjalna) (Ryc. 2).

Dodatkowo należy pamiętać, iż pamięć nie jest procesem jednoetapowym. W procedurze warunkowania lękowego możemy wymienić takie etapy jak: nabywanie warunkowania, ekspresja i konsolidacja, a także następujące później wygaszanie pamięci (zapominanie). Procesy te są wprawdzie ze sobą powiązane, jednak mogą być badane oddzielnie poprzez zastosowanie różnych procedur i pomiarów eksperymentalnych w odpowiednim czasie (np. podczas treningu lub wykonywania zadania). Każdy z tych procesów posiada odmienne neuronalne korelaty i udział oreksyn w regulowaniu tych faz może być zupełnie inny, na co wskazują niektóre badania [17]. Kolejnym źródłem zmienności wpływu oreksyn na badane procesy jest prawdopodobny udział dwóch typów receptorów oreksynowych (OX_1R i OX_2R) w innych rodzajach i na różnych etapach pamięci.

W kontekście aktualnej wiedzy udział oreksyn w pamięci emocjonalnej z całą pewnością nie został jeszcze ostatecznie wyjaśniony. Nowe dane z jednej strony odpowiadają na wcześniej postawione pytania, z drugiej zaś stawiają kolejne, otwierając nowe możliwości badawcze. Pamiętając o tym, że żadna część mózgowia nie funkcjonuje w oderwaniu od całości, możemy stwierdzić, iż najprawdopodobniej drogi oddziaływania oreksyn na pamięć są złożone i angażują liczne struktury ośrodkowego układu nerwowego. Obserwowane i opisane w tym artykule zjawiska wynikają z ich wzajemnych anatomicznych i funkcjonalnych powiązań. Ważny modulujący wpływ ma prawidłowe funkcjonowanie układu oreksynowego mózgowia, działającego jednocześnie na kilku równoległych szlakach.

Bibliografia

1. Aitta-aho T., Pappa E., Burdakov D., Apergis-Schoute J. (2016) Cellular activation of hypothalamic hypocretin/orexin neurons facilitates short term spatial memory in mice. *Neurobiology of Learning and Memory*, 136:183-188, DOI: 10.1016/j.nlm.2016.10.005.
2. Akbari E., Naghdi N., Motamedi F. (2006) Functional inactivation of orexin 1 receptors in CA1 region impairs acquisition, consolidation and retrieval in Morris water maze task. *Behavioural Brain Research*, 173:47-52, DOI: 10.1016/j.bbr.2006.05.028.

3. Bhattacharyya K.B. (2017) James Wenceslaus Papez, His Circuit, and Emotion. *Ann Indian Acad Neurol.*, 20:207-210, DOI: 10.4103/aian.AIAN_487_16.
 4. Bochenek A., Reicher M. (2004) *Anatomia Człowieka, tom IV (wydanie piąte)*.
 5. Bruce L.L., Neary T.J. (1995) The Limbic System of Tetrapods: A Comparative Analysis of Cortical and Amygdalar Populations. *Brain, Behavior and Evolution*, 46:224-234, DOI: 10.1159/000113276.
 6. Chemelli R.M., Willie J.T., Sinton C.M. i wsp. (1999) Narcolepsy in orexin Knockout Mice: Molecular Genetics of Sleep Regulation. *Cell*, 98:437-51, DOI: 10.1016/S00928674(00)81973-X.
 7. Chrobok L., Klich J.D., Jeczmiern-Lazur J.S. i wsp. (2021) Daily changes in neuronal activities of the dorsal motor nucleus of the vagus under standard and high-fat diet. *Journal of Physiology*, DOI: 10.1113/jp281596.
 8. Chrobok L., Klich J.D., Sanetra A.M. i wsp. (2021) Rhythmic neuronal activities of the rat nucleus of the solitary tract are impaired by high-fat diet - implications for daily control of satiety. *Journal of Physiology*, DOI: 10.1113/JP281838.
 9. Chrobok L., Northeast R.C., Myung J., Cunningham P.S., Petit C., Piggins H.D. (2020) Timekeeping in the hindbrain: a multi-oscillatory circadian centre in the mouse dorsal vagal complex. *Communications Biology*, 3:225, DOI: 10.1038/s42003-020-0960-y.
 10. Chrobok L., Alwani A., Pradel K., Klich J.D., Lewandowski M.H. (2021) Orexin A excites the rat olivary pretectal nucleus via OX2 receptor in a daily manner. *Brain Research*, 1768:147603, DOI: 10.1016/j.brainres.2021.147603.
 11. Chrobok L., Jeczmiern-Lazur J.S., Bubka M. i wsp. (2021) Daily orexinergic modulation of the rat superficial layers of the superior colliculus – implications for intrinsic clock activities in the visual system. *The FASEB Journal*, DOI: 10.1096/fj.202100779RR.
 12. Chrobok L., Pradel K., Janik M.E. i wsp. (2021) Intrinsic circadian timekeeping properties of the thalamic lateral geniculate nucleus. *BioRxiv* DOI: 10.1101/2021.05.06.442920.
 13. Dang R., Chen Q., Song J. i wsp. (2018) Orexin knockout mice exhibit impaired spatial working memory. *Neuroscience Letters*, 668:92-97, DOI: 10.1016/j.neulet.2018.01.013.
 14. de Lecea L., Kilduff T.S., Peyron C. i wsp. (1998) The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95:322-7, DOI: 10.1073/pnas.95.1.322.
 15. de Zambotti M., Pizza F., Covassin N. i wsp. (2014) Facing emotions in narcolepsy with cataplexy: haemodynamic and behavioural responses during emotional stimulation. *Journal of Sleep Research*, 23:432-40, DOI: 10.1111/jsr.12133.
 16. Ferini-Strambi L. (2014) Possible Role of Orexin in the Pathogenesis of Alzheimer Disease. *JAMA Neurology*, 71:1478-80, DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.2819.
 17. Flores A., Valls-Comamala V., Costa G., Saravia R., Maldonado R., Berrendero F. (2014) The Hypocretin/Orexin System Mediates the Extinction of Fear Memories. *Neuropsychopharmacology*, 39:2732-41, DOI: 10.1038/npp.2014.146.
 18. Hara J., Beuckmann C.T., Nambu T. (2001) Genetic Ablation of Orexin Neurons in Mice Results in Narcolepsy, Hypophagia, and Obesity. *Neuron*, 30:345-54, DOI: 10.1016/s0896 6273(01)00293-8.
 19. Jin J., Chen Q., Qiao Q. i wsp. (2016) Orexin neurons in the lateral hypothalamus project to the medial prefrontal cortex with a rostro-caudal gradient. *Neuroscience Letters*, 621:9-14, DOI: 10.1016/j.neulet.2016.04.002.
 20. Khalil R., Fendt M. (2016) Increased anxiety but normal fear and safety learning in orexin deficient mice. *Behavioural Brain Research*, 320:210-218, DOI: 10.1016/j.bbr.20.16.12.007.
 21. LeDoux J.E. (2014) Coming to Terms with Fear. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111:2871-8, DOI: 10.1073/pnas.1400335111.
 22. Lin L., Faraco F., Li R. i wsp. (1999) The Sleep Disorder Canine Narcolepsy Is Caused by a Mutation in the Hypocretin (Orexin) Receptor 2 Gene. *Cell*, 98:365-76, DOI: 10.1016/S0092-8674(00)81965-0
 23. Marston O.J., Williams R.H., Canal M.M., Samuels R.E., Upton N., Piggins H.D. (2008) Circadian and dark-pulse activation of orexin/hypocretin neurons. *Molecular Brain*, 1:19, DOI: 10.1186/1756-6606-1-19.
 24. Mavanji V., Butterick T.A., Duffy C.M., Nixon J.P., Billington C.J., Kotz C.M. (2017) Orexin/hypocretin treatment restores hippocampal dependent memory in orexin deficient mice. *Neurobiology of Learning and Memory*, 146:21-30, DOI: 10.1016/j.nlm.2017.10.014.
-

25. Nolte J. (2009) Mózg człowieka. Anatomia czynnościowa mózgowia. Tom II, Rozdział 23: Popędy i emocje podwzgórze i układ limbiczny (wydanie szóste)
26. Peyron C., Tighe D.K., van den Pol A.N. i wsp. (1998) Neurons Containing Hypocretin (Orexin) Project to Multiple Neuronal Systems. *The Journal of Neuroscience*, 18:9996-10015, DOI: 10.1523/JNEUROSCI.18-23-09996.1998.
27. Ponz A., Khatami R., Poryazova R. i wsp. (2009) Reduced Amygdala Activity During Aversive Conditioning in Human Narcolepsy. *Annals of Neurology*, 67:394-8, DOI: 10.1002/ana.21881.
28. Sakurai T., Amemiya A., Ishii M. i wsp. (1998) Orexins and Orexin Receptors: A Family of Hypothalamic Neuropeptides and G Protein-Coupled Receptors that Regulate Feeding Behavior. *Cell*, 4:573-585, DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80949-6.
29. Sakurai T. (2014) The role of orexin in motivated behaviours. *Nature Reviews Neuroscience*, 15:719–731, DOI: 10.1038/nrn3837.
30. Schiappa C., Scarpelli S., D’Atri A., Gorgoni M., De Gennaro L. (2018) Narcolepsy and emotional experience: a review of the literature. *Behav Brain Funct*, 14:19, DOI: 10.1186/s12993-018-0151-x.
31. Schwarz L.A., Luo L. (2015) Organization of the Locus Coeruleus Norepinephrine System. *Current Biology*, 25:1051-R1056, DOI: 10.1016/j.cub.2015.09.039.
32. Thannickal T.C., Moore R.Y., Nienhuis R. (2000) Reduced Number of Hypocretin Neurons in Human Narcolepsy, 27:469-474, DOI: 10.1016/S0896-6273(00)00058-1.
33. Torrico T.J., Abdijadid S. (2021) Neuroanatomy, Limbic System. StatPearls Publishing, PMID: 30860726.
34. Trivedi P., Yu H., MacNeil D.J., Van der Ploeg L.H.T., Guan X. (1998) Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain. *FEBS Letters*, 438:71-5, DOI: 10.1016/S0014-5793(98)01266-6.
35. VanElzakker M.B., Dahlgren M.K., Davis F.C., Dubois S., Shin L.M. (2014) From Pavlov to PTSD: The extinction of conditioned fear in rodents, humans, and in anxiety disorders. *Neurobiology of Learning and Memory*, 113:3-18, DOI: 10.1016/j.nlm.2013.11.014.
36. Walters E.T., Carew T.J., Kandel E.R. (1981) Associative Learning in Aplysia: evidence for conditioned fear in an invertebrate. *Science*, 211:504-506, DOI: 10.1126/science.7192881.
37. Yang L., Zou B., Xiong X. (2013) Hypocretin/orexin neurons contribute to hippocampus-dependent social memory and synaptic plasticity in mice. *The Journal of Neuroscience*, 33:5275-84, DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3200-12.2013.
38. Yasui K., Inoue Y., Kanbayashi T., Nomura T., Kusumi M., Nakashima K. (2006) CSF orexin levels of Parkinson’s disease, dementia with Lewy bodies, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Journal of the Neurological Sciences*, 250:120-3, DOI: 10.1016/j.jns.2006.08.004.

Jasmin D. Klich, Zakład Neurofizjologii i Chronobiologii, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie; Max Delbrück Centrum für Molekulare Medizin, Experimental and Clinical Research Center, Berlin, Niemcy
Lukasz Chrobok, Zakład Neurofizjologii i Chronobiologii, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie
Marian H. Lewandowski, Zakład Neurofizjologii i Chronobiologii, Instytut Zoologii i Badań Biomedycznych, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Klich J.D.: jasmin.klich@mdc-berlin.de, ORCID ID: 0000-0003-2951-3582

Chrobok Ł: lukasz.chrobok@uj.edu.pl, ORCID ID: 0000-0002-0118-2833

Lewandowski M.H.: marian.lewandowski@uj.edu.pl, ORCID ID: 0000-0003-1461-9392