

· 继续教育 ·

记忆痕迹:机制与功能

居玲莎 纪木火 杨建军

学习记忆是认知功能的核心,是神经科学研究的热点领域。学习是客观刺激下神经系统相关部位联系的建立,而记忆则是神经联系的保持与恢复^[1]。这种大脑持续性生理改变建立的神经联系称为记忆痕迹或印记(memory traces or engram),该术语最早由德国科学家 Semon 提出^[2]。目前关于记忆痕迹在学习记忆中的作用较为公认的观点为:特定的经历激活一群特定的细胞(印记细胞),形成该经历的记忆痕迹;当这群细胞再次被激活,重建与之前相同或相似的细胞连接,即可产生记忆^[3-4]。本文主要就记忆痕迹的形成机制与功能进行综述,为相关研究提供参考。

记忆痕迹的形成机制

目前,对印记细胞的“捕获”已非常成熟,活动的神经元可表达活性依赖即刻早期基因如 c-fos、Erg1,结合转基因技术,将即刻早期基因作为启动子驱动标记基因(如绿色荧光蛋白或者 LacZ)的表达。运用光遗传学或药物遗传学方法,同时结合动物行为学,确保只有记忆编码时激活的细胞才可以表达标记基因,从而有效识别印迹细胞^[5]。有趣的是,仅有少部分神经元被分配到记忆痕迹集群中,且在不同脑区分配比例不同。在海马 DG 区,约 2%~6% 的神经元被分配到条件性恐惧记忆痕迹中,而在海马 CA1 区、外侧杏仁核以及前额皮层,则有 10%~20% 的神经元被分配为印记细胞^[6-8](图 1)。

分子机制 关于印记细胞分配机制的探索源于 Josselyn 等^[9]研究,他们发现:在声音依赖性条件恐惧训练前,随机过表达外侧杏仁核锥体神经元中 cAMP 反应元件结合蛋白(cyclic AMP response element-binding protein, CREB),可增强小鼠的恐惧记忆。基于上述研究, Han 等^[10]以活性调节细胞骨架相关蛋白(activity-regulated cytoskeleton-associated protein, Arc)来标记印记细胞,发现在声音依赖性条件恐惧记忆测试后,相比于周边正常的神经元,过表达 CREB 的锥体神经元与 Arc 共标的比例显著增加,这表明 CREB 过表达神经元更易分配到记忆痕迹中。而通过向锥体神经元转染 CREB 突变体(mCREB)抑制 CREB 的表达,发现转染

mCREB 的神经元与 Arc 共标的比例明显降低。在其他厌恶记忆以及奖赏记忆实验中,也发现过表达锥体神经元 CREB 可增强记忆,且这些神经元更易分配为印记细胞^[11-12]。这些研究结果表明 CREB 可能是神经元成为印记细胞的关键分子。

细胞机制 作为转录因子调节蛋白,CREB 参与一系列细胞过程^[13]。增强 CREB 的功能可提高神经元的兴奋性,反之则降低兴奋性,这表明 CREB 具有调节神经元内在兴奋性的作用^[14],后者由细胞膜上的离子通道决定^[15]。低表达电压门控钾离子通道 KCNQ2 可提高神经元的兴奋性,促进神经元成为印记细胞;而过表达内向整流钾离子通道 Kir2.1 的神经元成为印记细胞的概率降低^[16]。此外,通过光遗传学或者化学遗传学提高神经元的兴奋性也可增强动物的恐惧记忆^[16-17]。更为重要的是,即使不通过各种实验手段调节神经元的兴奋性,内在兴奋性相对高的神经元也更易被分配到记忆痕迹中^[18]。计算机模拟实验也证实了这一理论: Kim 等^[19]将 1 000 个具有导电性的细胞模块(通过改变钾离子电流可改变这些细胞模块的兴奋性)导入到已知锥体神经元和中间神经元比例的外侧杏仁核中,给予所有神经元相同强度的刺激,结果发现刺激前兴奋性高的细胞模块更易被分配到记忆痕迹中。这些结果表明神经元的兴奋性是决定神经元能否成为印记细胞的一个重要因素^[20]。

局部神经环路机制 兴奋抑制平衡是学习记忆等认知功能执行的重要条件。其中,抑制性中间神经元对于锥体神经元兴奋性具有重要的调控作用^[21]。计算机模拟研究也发现:兴奋性信号激活神经环路中基础兴奋性较高的锥体神经元,后者即刻激活抑制性中间神经元,通过侧向反馈快速抑制旁侧或并行的其他锥体神经元,使这些锥体神经元在此次信号传导中无法兴奋,阻止其成为印记细胞。这一过程增加了印记细胞和非印记细胞之间的兴奋性差值,维持了记忆痕迹的稳定性^[22-23]。微清蛋白中间神经元在外侧杏仁核形成一个广泛的、相互连接的抑制性神经网络,正反馈抑制锥体神经元的活性^[24]。在声音依赖性条件恐惧记忆训练时,沉默微清蛋白中间神经元可增加分配为印记细胞的数量^[25]。在海马 DG 区,生长抑素中间神经元与其周边的颗粒细胞的树突形成突触连接并提供较强的抑制作用,对锥体神经元兴奋性进行精细调控。在场景性条件恐惧记忆训练时,沉默生长抑素中间神经元也可增加锥体神经元分配为印记细胞的数量^[26]。

记忆痕迹的功能

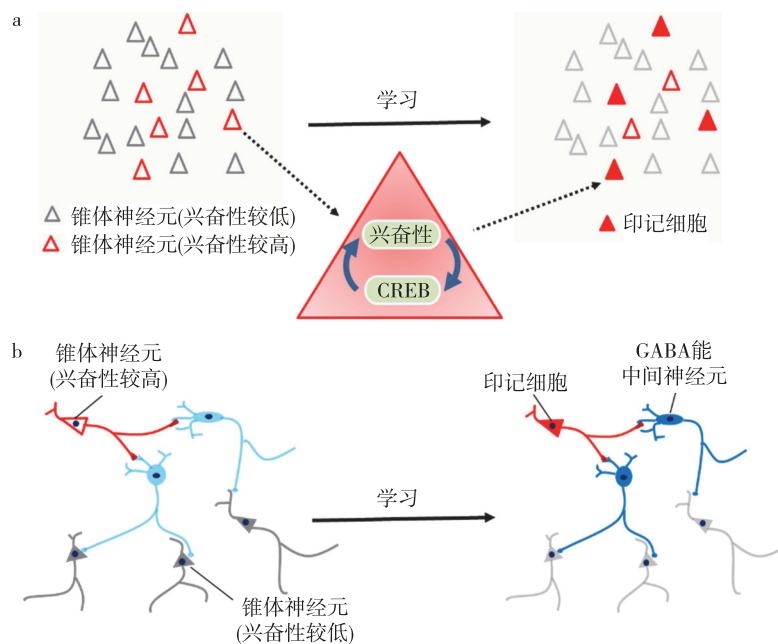
记忆的提取 印记细胞是记忆痕迹的重要组成部分,其

DOI:10.12089/jca.2020.05.025

基金项目:国家自然科学基金(81471105,81771156,81772126,81801081);江苏省“333 工程”科研项目(BRA2017559);“六大人才高峰”资助项目(WSW-002);“青年医学人才”资助项目(QNRC2016822)

作者单位:450052 郑州大学第一附属医院麻醉与围术期医学部

通信作者:杨建军,Email: jianjunyang1971@163.com



注:a,在学习信号刺激时,CREB 兴奋性较周围高的锥体神经元更易被激活成为印记细胞,成为记忆痕迹中不可缺少的部分。b,少部分且恒定的神经元被分配到印记细胞集群中的“竞争机制”理论:兴奋性信号激活神经回路中兴奋性阈值较低的锥体神经元,激活的锥体神经元即刻激活抑制性中间神经元,后者通过侧向反馈快速抑制旁侧或并行的其他锥体神经元,使这些锥体神经元在此次信号传导中无法兴奋,而表现为只有已经兴奋的锥体神经元表现了兴奋。具有快速信号传导特性的抑制性中间神经元在这一“竞争机制”中具有关键作用,其使旁侧的锥体神经元快速被抑制,随后的刺激无法使这些锥体神经元兴奋

图 1 记忆痕迹的形成机制

激活是记忆提取的充分必要条件。在无原始刺激情况下,通过光遗传学或者化学遗传学再次激活印记细胞可提取相应的记忆^[16]。Han 等^[27]研究发现,在条件恐惧记忆训练前过表达外侧杏仁核锥体神经元中的 CREB 使其成为印记细胞,随后在测试前通过化学遗传学技术选择性沉默这些神经元,可损伤恐惧记忆的提取,而沉默相同数量的非印记细胞对恐惧记忆无影响。不仅如此,在早期阿尔茨海默病动物模型中,通过特异性激活海马 DG 区的印记细胞可有效恢复记忆,这些研究结果提示早期阿尔茨海默病的遗忘是由于记忆提取功能的受损,而非记忆编码功能的异常^[28]。

记忆的关联 已分配的印记细胞较邻近未分配的神经元 CREB 水平和兴奋性更高,且可在分配后持续一段时间^[13,29]。因此,如果第二个相关事件发生在神经元相对高兴奋性的时间窗,这些印记细胞被分配到第二个事件的记忆痕迹中的概率增加。最近研究证实了这一假说:当暴露时间间隔较短时(5 h),记忆痕迹重叠更多;而当暴露间隔较长时(7 d),记忆痕迹几乎没有重叠。更重要的是,场景暴露后 5 h,印记细胞仍处于兴奋状态^[18]。Rashid 等^[17]在杏仁核中也发现了记忆关联现象:由不同声音刺激(间隔 6 h)形成的记忆痕迹存在重叠,而当消除声音 A 相关的记忆后,声音 B 的相关记忆也受到一定损伤,说明记忆的关联不仅表现在神经结构(记忆痕迹)的改变,也表现在功能(行为)的改变。通过应用功能磁共振成像获取人体完成特定记忆任务时的大脑图像,可得到与动物实验一致的结果:两个关联记忆的

大脑连接可发生重叠,同时也促进了信息的整合和记忆的灵活性^[30]。

小 结

记忆痕迹的形成是一“赢家通吃”过程,也是将过去与现在经历联系在一起的桥梁,同时可促进了信息的高度整合,利于知识体系的构建。然而,与记忆痕迹相关的诸多问题仍亟待解决:(1)关联记忆如何保持各自的独特性?(2)记忆分为多种形式,例如情感记忆、工作记忆及知觉记忆等,目前关于记忆痕迹的动物研究仅局限于条件性恐惧记忆以及奖惩记忆。那么在其他类型的记忆中,如操作性记忆(需要反复多次训练才可获得的记忆),这些理论机制是否仍然适用尚不得而知。(3)学习记忆往往涉及多个脑区,而脑区间记忆痕迹的动态联系目前尚不清楚。因此,深入研究记忆痕迹的机制,同时结合无线光遗传学以及磁共振遗传学技术,有望为记忆损伤疾病提供有效的靶点和新的治疗手段。

参 考 文 献

- [1] Roediger HL, Dudai Y, Fitzpatrick SM. In science of memory: Concepts. New York: Oxford University Press, 2007: 13-16.
- [2] Semon RW. The mneme. London: G. Allen & Unwin, 1921: 304.
- [3] Asok A, Leroy F, Rayman JB, et al. Molecular mechanisms of the memory trace. Trends Neurosci, 2019, 42(1):14-22.

- [4] Tonegawa S, Morrissey MD, Kitamura T. The role of engram cells in the systems consolidation of memory. *Nat Rev Neurosci*, 2018, 19(8):485-498.
- [5] Josselyn SA, Frankland PW. Memory allocation: mechanisms and function. *Annu Rev Neurosci*, 2018, 41:389-413.
- [6] Tanaka KZ, He H, Tomar A, et al. The hippocampal engram maps experience but not place. *Science*, 2018, 361(6400):392-397.
- [7] Brodt S, Gais S, Beck J, et al. Fast track to the neocortex: a memory engram in the posterior parietal cortex. *Science*, 2018, 362(6418):1045-1048.
- [8] Kitamura T, Ogawa SK, Roy DS, et al. Engrams and circuits crucial for systems consolidation of a memory. *Science*, 2017, 356(6333):73-78.
- [9] Josselyn SA, Shi C, Carlezon WA Jr, et al. Long-term memory is facilitated by cAMP response element-binding protein overexpression in the amygdala. *J Neurosci*, 2001, 21(7):2404-2412.
- [10] Han JH, Kushner SA, Yiu AP, et al. Neuronal competition and selection during memory formation. *Science*, 2007, 316(5823):457-460.
- [11] Whitaker LR, Hope BT. Chasing the addicted engram: identifying functional alterations in Fos-expressing neuronal ensembles that mediate drug-related learned behavior. *Learn Mem*, 2018, 25(9):455-460.
- [12] Louis T, Stahl A, Boto T, et al. Cyclic AMP-dependent plasticity underlies rapid changes in odor coding associated with reward learning. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115(3):E448-E457.
- [13] Miyashita T, Kikuchi E, Horiuchi J, et al. Long-term memory engram cells are established by c-Fos/CREB transcriptional cycling. *Cell Rep*, 2018, 25(10):2716-2728.
- [14] Benito E, Barco A. CREB's control of intrinsic and synaptic plasticity: implications for CREB-dependent memory models. *Trends Neurosci*, 2010, 33(5):230-240.
- [15] Catterall WA. The molecular basis of neuronal excitability. *Science*, 1984, 223(4637):653-661.
- [16] Pignatelli M, Ryan TJ, Roy DS, et al. Engram cell excitability state determines the efficacy of memory retrieval. *Neuron*, 2019, 101(2):274-284.
- [17] Rashid AJ, Yan C, Mercaldo V, et al. Competition between engrams influences fear memory formation and recall. *Science*, 2016, 353(6297):383-387.
- [18] Gouty-Colomer LA, Hosseini B, Marcelo IM, et al. Arc expression identifies the lateral amygdala fear memory trace. *Mol Psychiatry*, 2016, 21(8):1153.
- [19] Kim D, Paré D, Nair SS. Assignment of model amygdala neurons to the fear memory trace depends on competitive synaptic interactions. *J Neurosci*, 2013, 33(36):14354-14358.
- [20] Albo Z, Gräff J. Engram excitement. *Neuron*, 2019, 101(2):198-200.
- [21] Rao-Ruiz P, Yu J, Kushner SA, et al. Neuronal competition: microcircuit mechanisms define the sparsity of the engram. *Curr Opin Neurobiol*, 2019, 54:163-170.
- [22] Kim D, Samarth P, Feng F, et al. Synaptic competition in the lateral amygdala and the stimulus specificity of conditioned fear: a biophysical modeling study. *Brain Struct Funct*, 2016, 221(4):2163-2182.
- [23] Feng F, Samarth P, Paré D, et al. Mechanisms underlying the formation of the amygdalar fear memory trace: a computational perspective. *Neuroscience*, 2016, 322:370-376.
- [24] Lucas EK, Jegarl AM, Morishita H, et al. Multimodal and site specific plasticity of amygdala parvalbumin interneurons after fear learning. *Neuron*, 2016, 91(3):629-643.
- [25] Morrison DJ, Rashid AJ, Yiu AP, et al. Parvalbumin interneurons constrain the size of the lateral amygdala engram. *Neurobiol Learn Mem*, 2016, 135:91-99.
- [26] Stefanelli T, Bertollini C, Lüscher C, et al. Hippocampal somatostatin interneurons control the size of neuronal memory ensembles. *Neuron*, 2016, 89(5):1074-1085.
- [27] Han JH, Kushner SA, Yiu AP, et al. Selective erasure of a fear memory. *Science*, 2009, 323(5920):1492-1496.
- [28] Roy DS, Arons A, Mitchell TI, et al. Memory retrieval by activating engram cells in mouse models of early Alzheimer's disease. *Nature*, 2016, 531(7595):508-512.
- [29] Cai DJ, Aharoni D, Shuman T, et al. A shared neural ensemble links distinct contextual memories encoded close in time. *Nature*, 2016, 534(7605):115-118.
- [30] Zeithamova D, Preston AR. Temporal proximity promotes integration of overlapping events. *J Cogn Neurosci*, 2017, 29(8):1311-1323.

(收稿日期:2019-03-03)