

记忆再巩固现象及其生物学机制*

吴艳^{1,2,3} 李勇辉^{1,2} 隋南^{1,2}

(1 中国科学院心理研究所; 中国科学院心理研究所心理健康重点实验室 北京 100101)

(2 中国科学院研究生院, 北京 100101)

摘要 已经巩固的长时记忆在激活后会经历一段易变而敏感的阶段后重新稳定下来, 在此过程中, 原有的记忆可以被修饰, 加强, 改变甚至消除, 这个过程称为再巩固。记忆再巩固的研究意义在于它不仅扩展了人们对记忆本质的认识, 而且对于临床治疗病理性记忆具有重大的现实意义。本文从行为学层面介绍了记忆的强度、记忆保持时间以及记忆激活方式对不同记忆再巩固模型的影响。并从蛋白质合成、基因水平、转录因子等方面简要介绍了再巩固的神经生物学机制的研究脉络。再巩固现象的研究不仅为治疗创伤性病理记忆提供了理论支持, 并且为临床治疗药物成瘾相关病理记忆提供了新视角。

关键词 记忆; 巩固; 再巩固

分类号 B845; Q426

人类对事件、人物、地点、食物、动机行为及情绪的记忆有着重要的适应意义。此外, 记忆还在塑造人格和个性方面发挥着独特的作用。对于记忆现象的研究一直是哲学、心理学、分子生物学和神经科学领域的热点。

新获得的长时记忆需要巩固 (consolidation) 过程才能稳定下来, 传统的巩固理论认为: 长时记忆的巩固只需发生一次便可以稳定下来。实际上稳定的记忆需要多次巩固过程才能形成。Misanin (1968) 在实验中首先观察到了记忆的再巩固现象 (reconsolidation), 即记忆的激活 (retrieval) 导致原有巩固的记忆进入一段不稳定的时期, 需要特殊的过程来恢复到稳定的状态。这与其他新习得的记忆所要经历的从不稳定到稳定状态的记忆过程相似。这个过程伴有蛋白合成, 而且激活原有记忆后, 很容易受到干扰 (比如: 电击休克、药物等), 最终导致原有记忆的改变, 甚至可能被消除。再巩固的研究已经扩展到了许多的物种和记忆类型上。从无脊椎动物到脊椎动物, 从简单学习到复杂学习, 从厌恶学习到奖赏学习等实验中都观察到了再巩固现象。(Anokhin, Tiunova, & Rose, 2002; Dudai, 2004;

Eisenberg, Kobil, Berman, & Dudai, 2003; Milekic, Brown, Castellini, & Alberini, 2006; Nader, Schafe, & LeDoux, 2000; Walker, Brakerfield, Hobson, & Stickgold, 2003)。研究证明了记忆激活后的再巩固过程对于维持长时记忆非常关键。再巩固理论挑战了传统记忆巩固理论的观点。在过去的 40 年间, 围绕再巩固现象的争论一直没有停息。再巩固究竟是记忆巩固的简单重演还是完全区别于记忆巩固的过程? 它引起人们关注的原因又在何处呢?

在病理性记忆 (恐惧记忆、药物成瘾相关记忆等) 的形成过程中施加人为干预是不现实的, 临床上只能对已经形成的病理性记忆实施干预。以药物成瘾相关记忆为例: 目前治疗药物成瘾采取的是线索暴露的消退疗法。由于这种治疗方法无法将病理记忆痕迹彻底的消除, 因此治疗效果不甚理想。很多成瘾者经过戒毒治疗之后, 在成瘾相关线索, 如: 用药场所、环境及物品等的诱发下又表现出强烈的觅药动机, 从而导致复吸率居高不下的现象。再巩固理论的提出为临床上治疗病理性的记忆提供了可能。原有相关病理记忆激活后, 会进入不稳定的阶段, 这也正是临床进行治疗的有利时机, 此时施加的干预可以改变或者彻底消除原有病理性的记忆痕迹, 这就是再巩固现象吸引人的根本所在。而且临床上利用干预恐惧记忆再巩固治疗 PTSD (创伤后应激障碍) 的病人已取得了成功。来自动物实验的证据显示, 通过干预成瘾相关记忆再巩固, 可以显著的降低大鼠觅药行为的发生。总之, 不论是从深

收稿日期: 2008-03-10

* 国家重点基础研究发展计划 (973 计划, CB515404)、中国科学院知识创新工程重要方向项目 (KSCX1-YW-R-68)、国家自然科学基金面上项目 (30600184)、中国科学院心理研究所青年基金 (07CX081008) 资助项目。

通讯作者: 隋南, E-mail: suin@psych.ac.cn

入了解记忆现象本质的方面还是从临床治疗病理性记忆的应用前景方面,再巩固的研究都是值得我们关注的。

本文从再巩固研究的方法、再巩固现象相关的分子机制方面综述目前再巩固现象的生物学机制研究进展。

1 再巩固的研究现状

1.1 再巩固的行为学研究方法

再巩固是个复杂的过程,如果用实验学手段来重现再巩固现象或者其特定的分子机制,首要条件就是将记忆进行巩固,就是说动物要经过条件化训练过程形成病理性记忆(如恐惧记忆、药物成瘾相关记忆);然后将原有病理记忆的有效激活(retrieval)后立即施加各种形式的干预措施(如注射干预性药物等),最终观察到记忆的修饰结果。再巩固研究的初期,其行为学模型大都集中在负性情绪相关的动物模型,如:听觉恐惧、抑制性躲避实验、条件性味觉厌恶等。但近年来随着研究的不断深入,奖赏性学习动物模型也被引入到再巩固的研究中。其中最具代表性的就是条件位置偏爱模型(conditioned place preference; CPP)。常见的CPP模型有:成瘾药物(吗啡、可卡因)CPP模型、食物CPP模型,等。其中,再巩固的模型研究中最关键的步骤就是实现记忆的激活和所施加的干预措施的有效性。

1.1.1 记忆的激活

将原有的记忆完全激活是施加有效干预措施的前提。如果原有记忆没有被激活或者仅部分被激活,那么之后施加的任何的干预措施将是无效的。再巩固模型的行为学研究所应用的激活记忆的方式主要有以下两种:①单独呈现条件刺激(conditioned stimulus; CS)和②条件刺激和非条件刺激(unconditioned stimulus; US)同时呈现。

对于第一种方式,单独呈现条件刺激(CS)这类实验模型中,记忆的激活方式就是单纯的呈现给动物条件刺激(CS)。以巴甫洛夫的经典条件恐惧再巩固模型为例:在训练阶段将CS(声音或者情景)和非条件刺激(US,如足部的电击)进行匹配训练(通常需要进行1-2次匹配)。再巩固的记忆激活过程中只呈现条件性刺激(CS),并在记忆激活后立即给予药物干预。药物干预24小时后,进行行为学测试。测试中将观察动物在短暂给予CS后所以引起的行为反应(如,呆滞),然后与未施加药物干预

的对照组动物比较行为反应的发生率。如果药物干预组动物行为反应的发生率显著降低,并且在之后的两次记忆保持测试中(每次间隔7天)都没有改变,那么说明干预措施有效的干预了恐惧记忆的再巩固。

而对于第二种方式,条件刺激和非条件刺激(CS+US)同时呈现的记忆激活方式是药物成瘾记忆再巩固所特有的。以吗啡CPP再巩固模型为例:动物经过非条件性刺激(US:吗啡)与条件刺激(CS:特定的情景)的匹配训练,会对伴药侧环境产生位置偏爱。只有在药物干预前采用同时呈现CS和US记忆激活方式的动物,在24小时之后的行为学测试中才会表现出对原有伴药环境的偏爱值较对照组动物显著下降,并且这种对原有记忆的干预效果可以保持数周。而仅采用呈现CS方式进行记忆激活的动物,所施加的干预措施是无效的。由此可见,对药物成瘾相关记忆来说:非条件刺激(吗啡)和条件刺激(伴药情景)同时呈现,最大限度的重现了记忆形成的过程,是最有效激活方式;而只单纯地呈现条件刺激,原有的记忆没有被完全激活。虽然这两种记忆激活方式的机制还不明了,但在一定程度上可以提示:正性和负性记忆在再巩固的神经机制上存在着差别。

1.1.2 干预记忆的手段

记忆巩固过程中所涉及的分子和脑区机制已经相对明了。因此,在再巩固的研究之初,不少研究者把验证记忆巩固和再巩固这两者之间是否存在共同的分子和脑机制作为研究的切入点。常用的干预措施往往局限在一些可以干预巩固的药物,如:蛋白合成抑制剂。目前,干预记忆的手段也不尽相同:有的通过失活单条细胞信号转导通路验证;有的干扰单个基因表达来验证特定分子的作用;有的则专注于特定核团的研究(Valjent, Corbille, Bertran-Gonzalez, Herve, & Girault, 2006; Yim, Moraes, & Ferreira, 2006)等。记忆在激活后的有限时间内是不稳定的,因此干预措施一般在记忆激活后立即给予,如病毒载体介导的基因表达会在记忆激活前给予,以确保其在药效高峰的时候发挥干扰作用。

记忆激活后,干预措施对记忆的损害作用所持续的时间是再巩固理论的重要问题。如果记忆的损害维持的时间很短(通常小于一周)就出现记忆自发性恢复现象,说明原有的记忆没有消失,只是没有被激活。如果记忆损害可以维持较长的时间(通常持续14天,甚至可以长达21天),没有出现记

忆自发性恢复,则可以说明原有的记忆痕迹已经被彻底消除(Lattal & Abel, 2006)。

1.2 记忆的巩固与再巩固

再巩固究竟是记忆巩固的简单重复还是一个独立的过程,这个问题是目前再巩固研究的重点。研究结果显示:再巩固不是巩固的简单重复,两者虽然在机制上存在一定程度的重叠,但是,再巩固是区别于巩固的独立过程,它有着区别于巩固神经机制。

再巩固区别于巩固的神经机制主要体现在,参与再巩固的核团和分子存在特异性,即有的核团参与再巩固的过程而不参与巩固的过程,有的核团虽然同时参与两个过程但是又有着分子机制上的差异。Silva 和其同事利用小鸡被动躲避的实验证明了在训练后和记忆激活后,脑内的蛋白质合成、糖基化水平以及 C-fos 的活性都存在脑区间差别,主要集中在中间腹内侧上纹状体腹核和旁嗅球两个核团(Silva, 2004)。味觉厌恶任务中,杏仁核选择性的参与巩固而不参与再巩固(Bahar, Dorfman, & Dudai, 2004)。前额叶皮层和基底外侧杏仁核内的 C-fos 在气味奖赏相关记忆巩固过程中表达增强,而在记忆激活后的再巩固过程中 C-fos 的强表达却出现在缰核(Tronel & Sara, 2002)。在情景恐惧模型中发现海马中转录因子 ZIF268 (zinc finger 268) 和 BDNF (brain-derived neurotrophic factor) 出现双分离现象。即前者选择性的参与再巩固过程,而后者只参与巩固过程(Lee, Everitt, & Thomas, 2004)。

再巩固和巩固之间也存在一定的相似性,某些分子机制有着部分重叠:在条件恐惧记忆的巩固和再巩固中,外侧杏仁核都伴有新蛋白合成(Dudai, 2004)。抑制 BLA 内的蛋白激酶 A 的活性将会干扰条件性味觉厌恶记忆的巩固和再巩固过程(Koh & Bernstein, 2003)。敲除 ZIF268 将会破坏物体认知记忆的巩固和再巩固(Bozeon, Davis, & Laroche, 2002)。这种机制重叠的可能原因是两者都参与了记忆的形成和维持的共同机制--长时程突触可塑性(Long-term synaptic plasticity)。

1.3 再巩固和消退

长时记忆激活后会诱发两个潜在分离的过程:再巩固和消退。消退(extinction)通常看作是一种新的学习,原来形成的 CS-US 的链接被新形成的 CS-无 US(即在呈现条件性刺激的同时不再呈现原有匹配的非条件刺激)链接所取代。消退使激活的原有记忆趋于衰退;而再巩固是记忆的重新储存,它使

激活的记忆趋于稳定。激活后记忆的表达取决于究竟是哪一种记忆表现形式占据主导地位。

消退和再巩固在行为诱发程序上存在差别:短时间的条件性刺激呈现(CS)可以诱发记忆的再巩固,而长时间的条件性刺激呈现则会诱发记忆的消退(Pedreira & Maldonado, 2003)。再巩固和消退都是在没有条件性强化物呈现的条件下激活记忆的,这也相应的引发了一系列的争议。例如,每次记忆激活后是否只出现一种现象?或者是较强的过程掩盖了较弱的过程?而或是两者平行的出现只有主要的作用通过行为表现出来?

通过对再巩固和消退的对比研究,研究人员提出了一些再巩固的边界条件(boundary condition):

(1)记忆激活持续的时间(cs 重现时的持续时间),短的记忆激活时间可以诱发再巩固现象,而较长的激活持续时间可以诱发消退(Duvarci, Mamou, & Nader, 2006; Pedreira & Maldonado, 2003; Suzuki, Josselyn, & Frankland, 2004; Tronson, Wiseman, Olausson, & Taylor, 2006)。(2)记忆获得和干预的相隔时间(age of the memory),即从记忆形成到施加干预时所间隔的时间长度。新记忆(1~3周)越容易诱发再巩固,而陈旧的记忆则不容易诱发再巩固现象(Eisenberg & Dudai, 2004; Milekic & Alberin, 2002; Suzuki, et al., 2004;)。(3)记忆的强度(memory strength),即条件化训练过程中条件连结形成的牢固程度。这与动物在行为训练中的所接受的训练轮次成正比,接受的训练轮次越多动物形成的条件连结就会越牢固。越是牢固记忆的再巩固就越不容易受到干扰(Eisenberg, et al., 2003; Morris, et al., 2006)。然而有时这些条件之间也会出现交叉,比如,长时间的记忆激活可以诱发陈旧记忆的再巩固过程,牢固的恐惧记忆的再巩固在习得后30天仍然受到蛋白合成抑制剂的干扰。(Prado-Alcala, et al., 2006; Suzuki, et al., 2004;)此外,短暂的记忆激活也可以不完全的干扰记忆再巩固现象,导致短暂性的记忆障碍。(Rossato, Bevilaqua, Medina, Izquierdo, & Cammarota, 2006)。(4)记忆的激活方式,即针对不同的记忆类型(如负性记忆或者正性记忆)在进行记忆激活时所采用的不同行为操作方式:如单纯采用呈现 CS,或是 CS 和 US 共同呈现等。

2 再巩固的分子机制

一般而言,蛋白的合成是分子机制的最后环节,无论通过什么样的细胞转导通路,最终都将调节基

因的转录、蛋白的合成进而影响行为。激活的记忆会经历一段新的活跃而易变的过程重新稳定和保持下来,若在记忆激活后注射蛋白合成抑制剂(PSIs)可以干扰原有记忆。蛋白合成抑制剂也用来区别再巩固和消退,有实验证明杏仁核内注射 PSIs 干扰了再巩固却没有干扰消退(Duvarci, et al., 2006)。并不是所有注射了 PSIs 的实验都会干扰记忆再巩固。在海马注射 PSIs 没有干扰到被动回避(inactive avoidance, IA)的恐惧回忆(Cammarota, Bevilacqua, Medina, & Izquierdo, 2004; Taubenfeld, Milekic, Monti, & Alberini, 2001)。在 PSIs 干预情景性恐惧记忆再巩固 20 天后出现了记忆的自发性恢复(Lattal & Abel, 2006),而且在奖赏性和程序性记忆类型中注射 PSIs 后没有出现干扰现象(Hernandez, Sadeghian, & Kelley, 2002; Hernandez & Kelley, 2004)。这些阴性的结果对再巩固现象的存在以及再巩固出现的边界条件提出了争议。出现这些结果可能与实验技术层面上操作有关:注射的位点或者注射的剂量。例如,前面提到的在海马注射 PSIs 不能干扰 IA 的再巩固,但如果更换成系统给药时就会干扰再巩固,说明 IA 记忆是存在再巩固的(Taubenfeld, et al., 2001),只不过海马并没有参与这个过程。记忆激活后,单次注射 PSIs 会导致暂时的蛋白合成抑制以及短暂的行为缺陷,但随着激活后蛋白合成受抑制的时间越长,这种干扰持续的时间就会越长,至少 4 周(Milekic, Brown, Castellini, & Alberini, 2006)。蛋白合成抑制剂研究再巩固现象有它的局限性,它仅提供很少关于激活后突触重塑的特定细胞机制的信息。比如,有超过 90% 的蛋白被抑制后,PSIs 的抑制作用才能显现出来,而这也反映出它干扰记忆的非特异性。尽管存在这些限制,再巩固中应用 PSIs 还是证明了许多细胞信号和转录机制参与到了再巩固中。

记忆激活后,检测活性细胞内即刻早基因(immediate early genes)可以反映参与记忆再巩固过程的特异脑区,以及这些脑区内相关分子机制。线索恐惧记忆激活后,杏仁核和伏隔核的 zif268 和 C-fos 的活性增加;情景性恐惧回忆激活后,海马和前额叶的 zif268 活性增加,同时观察到海马 CA1 区的 c-fos 和 Jun-b 活性也有增加(Hall, Thomas, & Everitt, 2001; Strelakova, et al., 2003; Thomas, Hall, & Everitt, 2002)。BLA 内 zif268 参与了听觉恐惧记忆和药物相关记忆的再巩固(Hall, et al., 2001; Lee, Di Ciano, Thomas, & Everitt, 2005)。此外,即刻早基

因的检测为记忆巩固和再巩固在脑机制的差异提供了证据。在气味奖赏任务中,外侧松果体的 C-fos 在任务训练后和记忆激活时活性增加,而在杏仁核和前额叶皮层只有在训练后才出现活性增加的现象。即刻早基因 SGK3(血清和糖皮质激素诱导的蛋白激酶)和 NGFI-B(诱导神经生长因子 B)参与学习的相关记忆,但只有 SGK3 参与再巩固的过程(Kemenes, G., Kemenes, I., Michel, Papp, & Muller, 2006)。如将果蛋白组和基因序列的技术应用到记忆再巩固,检测记忆激活后基因表达以及蛋白质变化将会更好的阐述再巩固的分子机制,同时也可以为将来的研究中提供新的靶点。

已有的研究证据显示,一些参与巩固的转录因子也参与到了再巩固的过程。特异性的破坏海马、杏仁核和前额叶皮层的 CREB(cyclic AMP-response element binding protein)可以干扰听觉恐惧和情景恐惧记忆的再巩固(Kida, Josselyn, & Kogan, 2002)。可卡因诱发条件性位置偏爱(CPP)实验中观察到 NAC 核内 CREB 和转录因子 ELK1 活性增加(Miller & Marshall, 2005)。此外,其他与突触重塑相关的转录因子如, NF- κ B 的活性在再巩固中是升高的。

然而,有些参与再巩固的转录因子只参与再巩固的过程而不涉及巩固的过程。在情景恐惧模型中发现海马中转录因子 ZIF268(zinc finger 268)选择性的参与再巩固过程而 BDNF(brain-derived neurotrophic factor)只参与巩固过程(Lee, et al., 2004)。在物体识别任务中, ZIF268 同时参与了巩固和再巩固过程(Bozeon, et al., 2002)。ZIF268 在这两个实验中表现不同的原因可能是由于不同的训练任务所涉及不同的分子通路所致。此外, ZIF268 参与再巩固的脑区和记忆类型还包括有 BLA 和听觉恐惧和药物相关的记忆(Duvarci, Nader, & LeDoux, 2005; Lee, et al., 2005)。另外一个特异性的转录因子是 C/EBP β 。在抑制性躲避实验中,海马中的 C/EBP β 参与巩固而不参与再巩固。杏仁核内情况相反, C/EBP β 参与再巩固不参与巩固(Tronel, Milekic, & Alberini, 2005)。

参与再巩固的转录因子会被上游的激酶磷酸化。两种细胞外信号激酶: ERK 和 PKA 通过转录因子 CREB, ELK1, NF- κ B 参与再巩固过程。ERK 参与了听觉恐惧记忆再巩固,个体认知记忆、条件性位置偏爱(CPP)(Duvarci, et al., 2006; Miller & Marshall, 2005; Kelly, Laroche, & Davis, 2003)。ERK2 在记忆再巩固中所起的关键作用也越来越受

到重视 (von Herten & Giese, 2005)。PKA 也参与了听觉恐惧记忆的再巩固。在 BLA 内注射 PKA 的抑制剂发现, 记忆在激活后受到干扰, 而在激活后注射 PKA 的激动剂可以提高听觉性恐惧记忆的再巩固 (Tronson, et al., 2006)。实验还发现 BLA 内的 PKA 没有参与恐惧记忆的消退, 说明不同的分子机制或者脑区分别参与了恐惧记忆的再巩固和消退过程。在训练后 6 小时 (而非 24 小时) 进行记忆激活, 可以触发 PKA 依赖的再巩固 (Kemenes, G., et al., 2006)。PKA 在记忆再巩固中的激活存在时间窗。并且实验还进一步证明了在记忆再巩固的边界条件中所提到的: 陈旧记忆和新近记忆的再巩固过程是存在区别的, 而这种区别很可能与 PKA 是否参与有关。

3 再巩固与病理性记忆

记忆再巩固理论的提出为临床治疗各种病理性记忆提供了重要的理论基础。了解再巩固细胞和分子机制可以搞清病理性记忆的病因学机制以及在研制有针对破坏激活后的记忆新药等方面有重要的意义。病理性的记忆在激活后会变得不稳定且易于受到干扰 (治疗的时机)。如果病理性记忆在激活后都可以进入到这种不稳定的状态, 那么在这个阶段施加干扰, 可以用来治疗强烈的顽固的病理性记忆, 如 PTSD, 恐惧症和药物成瘾 (Lee, et al., 2004; 2005; Miller & Marshall, 2005)。在创伤时间的开始给予记忆巩固的阻止剂是不现实的, 应用药理手段干预再巩固来消除创伤性的记忆在临床上就显得尤为重要。目前这方面的研究主要集中在负性记忆方面, 如 PTSD (post-traumatic stress disorder)。近几年来, 临床应用 β -肾上腺素受体抑制剂已有效地治疗 PTSD 病人的恐惧性记忆。异常记忆再巩固机制就是在记忆在激活后不断的更新, 促使不良的记忆长期存在, 这也是长期的药物滥用所致的适应现象。这些适应现象表现在细胞通道持续的调整, 如 cAMP 和下游的转录因子, 如 CREB 和 FosB。去甲肾上腺素通过 cAMP 和下游的通路包括 ERK 和 CREB 起作用, 这些激活的通路可以增强激活后创伤回忆的再巩固。这种再巩固的反复和积累效应会导致一段时间内病理性记忆不容易消退。

4 再巩固研究的展望

再巩固的研究目前还主要局限在负性记忆相关的模型上, 而对正性情绪相关的药物成瘾记忆研究还较少。有效干扰药物成瘾记忆的再巩固将为有效

的降低药物成瘾所致的高发复吸率提供新思路, 也将成为未来再巩固研究一个潜在的发展方向。本实验室从事药物成瘾记忆的再巩固机制方面的研究工作, 并在使用药物干预药物成瘾记忆方面做了一些实践性的研究工作。

未来对再巩固的研究应从现在的局限在靶分子研究更多的扩展到记忆再巩固的结构变化的研究, 如: 参与神经重塑和记忆存储的受体转运和细胞骨架重组, 以确定其特定的细胞和分子机制和关键的脑区定位以及神经环路。记忆的激活是否诱导突触相关的细胞骨架结构和受体转运的变化; 破坏再巩固是否逆转巩固造成的持续性的结构变化; 表观遗传机制是否也参与记忆的再巩固过程, 这些都是将来的再巩固研究中回答的问题。将再巩固分子机制的研究从细胞信号通路扩展到结构变化将为研究再巩固在长时记忆中的功能提供新的思路。而再巩固现象神经机制的研究也将成为精神病神经科学领域的焦点问题。

参考文献

- Anokhin, K. V., Tiunova, A. A., & Rose, S. P. (2002). Reminder effects-reconsolidation or retrieval deficit? Pharmacological dissection with protein synthesis inhibitors following reminder for a passive-avoidance task in young chicks. *European Journal of Neuroscience*, 15, 1759-1765.
- Bahar, A., Dorfman, N., & Dudai, Y. (2004). Amygdalar circuits required for either consolidation or extinction of taste aversion memory are not required for reconsolidation. *European Journal of Neuroscience*, 19, 1115-1118.
- Bozeon, B., Davis, S., & Laroche, S. (2002). A requirement for the immediate early gene zif268 in reconsolidation of recognition memory after retrieval. *Neuron*, 40, 685-701.
- Cammarota, M., Bevilaqua, L. R., Medina, J. H., & Izquierdo, I. (2004). Retrieval does not induce reconsolidation of inhibitory avoidance memory. *Learning & Memory*, 11, 572-578.
- Dudai, Y. (2004). The neurobiology of consolidation, or, how stable is the engram? *Annual Review of Psychology*, 55, 51-86.
- Duvarci, S., Mamou, C. B., & Nader, K. (2006). Extinction is not a sufficient condition to prevent fear memories from undergoing reconsolidation in the basolateral amygdala. *European Journal of Neuroscience*, 24, 249-260.
- Duvarci, S., Nader, K., & LeDoux, J. E. (2005). Activation of extracellular signal-regulated kinase- mitogen-activated protein kinase cascade in the amygdala is required for memory reconsolidation of auditory fear conditioning. *European Journal of Neuroscience*, 21, 283-289.
- Eisenberg, M. & Dudai, Y. (2004). Reconsolidation of fresh, remote, and extinguished fear memory in Medaka: old fears

- don't die. *European Journal of Neuroscience*, 20, 3397–3403
- Eisenberg, M., Kobilko, T., Berman, D. E., & Dudai, Y. (2003). Stability of retrieved memory: inverse correlation with trace dominance. *Science*, 301, 1102–1104.
- Hall, J., Thomas, K. L., & Everitt, B. J. (2001). Cellular imaging of zif268 expression in the hippocampus and amygdala during contextual and cued fear memory retrieval: selective activation of hippocampal CA1 neurons during the recall of contextual memories. *Journal of Neuroscience*, 21, 2186–2193.
- Hernandez, P. J. & Kelley, A. E. (2004). Long-term memory for instrumental responses does not undergo protein synthesis-dependent reconsolidation upon retrieval. *Learning & Memory*, 11, 748–754.
- Hernandez, P. J., Sadeghian, K., & Kelley, A. E. (2002). Early consolidation of instrumental learning requires protein synthesis in the nucleus accumbens. *Nature Neuroscience*, 5, 1327–1331.
- Kelly, A., Laroche, S., & Davis, S. (2003). Activation of mitogen-activated protein kinase/ extracellular signal-regulated kinase in hippocampal circuitry is required for consolidation and reconsolidation of recognition memory. *Journal of Neuroscience*, 23, 5354–5360.
- Kemenes, G., Kemenes, I., Michel, M., Papp, A., & Muller, U. (2006). Phase-dependent molecular requirements for memory reconsolidation: differential roles for protein synthesis and protein kinase A activity. *Journal of Neuroscience*, 26, 6298–6302.
- Kida, S., Josselyn, S. A., & Kogan J. H. (2002). CREB required for the stability of new and reactivated fear memories. *Nature Neuroscience*, 5, 348–355.
- Koh, M. T. & Bernstein, I. L. (2003). Inhibition of protein kinase A activity during condition taste aversion retrieval: interference with extinction or reconsolidation of a memory? *Neuroreport*, 14, 405–407.
- Lattal, K. M. & Abel, T. (2006). Behavioral impairments caused by injections of the protein synthesis inhibitor anisomycin after contextual retrieval reverse with time. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101, 4667–4672.
- Lee, J. L., Di Ciano, P., Thomas, K. L., & Everitt, B. J. (2005). Disrupting reconsolidation of drug memories reduces cocaine-seeking behavior. *Neuron*, 47, 795–801.
- Lee, J. L., Everitt, B. J., & Thomas, K. L. (2004). Independent cellular processes for hippocampal memory consolidation and reconsolidation. *Science*, 304, 839–843.
- Milekic, M. H. & Alberini, C. M. (2002). Temporally graded requirement for protein synthesis following memory reactivation. *Neuron*, 36, 521–525.
- Miller, C. A. & Marshall, J. F. (2005). Molecular substrates for retrieval and reconsolidation of cocaine-associated contextual memory. *Neuron*, 47, 873–884.
- Misanin, J. R., Miller, R. R., & Lewis, D. J. (1968). Retrograde amnesia produced by electroconvulsive shock after reactivation of consolidated memory trace. *Science*, 160, 554–555.
- Morris, R. G., Inglis, J., Ainge, J., Olverman, H., Tulloch, J., & Dudai, Y. (2006). Memory reconsolidation: sensitivity of spatial memory to inhibition of protein synthesis in dorsal hippocampus during encoding and retrieval. *Neuron*, 50, 479–489.
- Nader, K., Schafe, G. E., & LeDoux, J. E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdale for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406, 722–726.
- Milekic, M. H., Brown, S. D., Castellini, C., & Alberini, C. M. (2006). Persistent disruption of an established morphine conditioned place preference. *Journal of Neuroscience*, 26, 3010–3020.
- Pedreira, M. E. & Maldonado, H. (2003). Protein synthesis subserves reconsolidation or extinction depending on reminder duration. *Neuron*, 38, 863–869.
- Prado-Alcala, R. A., Guantea, M. A., Garin-Aguilara, M. E., Diaz-Trujillo, A., Quirarte, G. L., & McGaugh, J. L. (2006). Amygdala or hippocampus inactivation after retrieval induces temporary memory deficit. *Neurobiology of Learning and Memory*, 86, 144–149.
- Rossato, J. I., Bevilacqua, L. R., Medina, J. H., Izquierdo, I., & Cammarota, M. (2006). Retrieval induces hippocampal-dependent reconsolidation of spatial memory. *Learning & Memory*, 13, 431–440.
- Silva, A. J. (2004). Reminder effects: the molecular cascade following a reminder in young chicks does not recapitulate that following training on a passive avoidance task. *European Journal of Neuroscience*, 19, 3042–3047.
- Strekalova, T., Zorner, B., Zacher, C., Sadovska, G., Herdegen, T., & Gass, P. (2003). Memory retrieval after contextual fear conditioning induces c-Fos and JunB expression in CA1 hippocampus. *Genes, Brain and Behavior*, 2, 3–10.
- Suzuki, A., Josselyn, S. A., & Frankland, P. W. (2004). Memory reconsolidation and extinction have distinct temporal and biochemical signatures. *Journal of Neuroscience*, 24, 4787–4795.
- Taubenfeld, S. M., Milekic, M. H., Monti, B., & Alberini, C. M. (2001). The consolidation of new but not reactivated memory requires hippocampal C/EBP β . *Nature Neuroscience*, 4, 813–818.
- Thomas, K. L., Hall, J., & Everitt, B. J. (2002). Cellular imaging with zif268 expression in the rat nucleus accumbens and frontal cortex further dissociates the neural pathways activated following the retrieval of contextual and cued fear memory. *Journal of Neuroscience*, 16, 1789–1796.
- Tronel, S. & Sara, S. J. (2002). Mapping of olfactory memory circuits: region-specific c-fos activation after odor-reward associative learning or after its retrieval. *Learning & Memory*,

- 9, 105–111.
- Tronel, S., Milekic, M. H., & Alberini, C. M. (2005). Linking new information to a reactivated memory requires consolidation and not reconsolidation mechanisms. *PLoS Biology*, 3, e293.
- Tronson, N. C., Wiseman, S. L., Olausson, P., & Taylor, J. R. (2006). Bidirectional behavioral plasticity of memory reconsolidation depends on amygdalar protein kinase A. *Nature Neuroscience*, 9, 167–169.
- Valjent, E., Corbille, A. G., Bertran-Gonzalez, J., Herve, D., & Girault, J. A. (2006). Inhibition of ERK pathway or protein synthesis during re-exposure to drugs of abuse erases previously learned place preference. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103, 2932–2937.
- von Herten, L. S., & Giese, K. P. (2005). Memory reconsolidation engages only a subset of immediate-early genes induced during consolidation. *Journal of Neuroscience*, 25, 1935–1942.
- Walker, M. P., Brakerfield, T., Hobson, J. A., & Stickgold, R. (2003). Dissociable stages of human memory consolidation and reconsolidation. *Nature*, 425, 616–620.
- Yim, A. J., Moraes, C. R. G., & Ferreira, T. L. (2006). Protein synthesis inhibition in the basolateral amygdala following retrieval not impair expression of morphine-associated conditioned place preference. *Behavior Brain Research*, 171, 162–169.

Memory Reconsolidation and Its Potential Neurobiological Mechanism

WU Yan, LI Yong-Hui, SUI Nan

(Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 10101, China)

Abstract: New memory are stabilized after an initial learning by a process called consolidation, and the consolidation theory proposes the memories are stable once stored. However, another date indicate that reactivation of a consolidated memory can return it to a liable, strengthened, changed or even erased. This process has been named reconsolidation, and is hypothesized to be an important component of long-term memory process. The main point of this review focuses on the progress of studying on the potential neurobiological mechanism of memory reconsolidation. It will provide crucial insight into the mnemonic function and some exceptionally strong and salient disorder memory.

Key words: memory, consolidation, reconsolidation