

不同动物学习模型及记忆形成机制研究进展^①

高杨 匡培梓

中国科学院心理研究所 (北京 100012)

[摘要]本文介绍了近几年来利用雏鸡的一次性回避学习模型、果蝇的视觉辨别学习模型和大鼠的步入学习模型等多种动物学习模型对记忆形成的阶段性以及伴随记忆形成过程所发生的神经系统的形态学、生物化学变化以及基因表达与记忆形成关系的研究。这些研究为深入探索记忆的形成过程提供了新的实验资料。

关键词 雏鸡,大鼠,果蝇,短时记忆,中时记忆,长时记忆

利用动物学习记忆模型对记忆的形成过程进行研究,是研究记忆的重要手段。不同的动物学习记忆模型有不同的优势和特点,雏鸡的一次性回避学习模型以其有利的药理学研究优势、果蝇视觉辨别和嗅觉辨别学习模型以其有利的基因研究优势,为从生化、生理、形态学和遗传基因等方面进一步研究记忆的形成过程提供了新的有利条件,使得从不同水平上揭示记忆形成过程及其规律成为可能。利用不同的学习记忆动物模型对记忆形成过程的研究发现,不同的动物经不同类型的学习后其记忆的形成过程在许多方面存在着共同性,为记忆理论的进一步完善和发展提供了新的证据。

1 记忆形成过程的多阶段性

记忆形成的多阶段理论最早由 McGaugh 于 1968 年提出的,他认为在一次学习之后所形成的记忆首先被短暂地保存于感觉缓冲器(sensory buffer)中,然后记忆信息交替、重叠地进入短时记忆阶段(short-term memory STM)、中时记忆阶段(intermediate-term memory ITM)和长时记忆阶段(long-term memory LTM)^[1]。

Gibbs 和 Ng^[2]利用雏鸡一次性回避学习模型结合药理学方法研究了雏鸡的记忆形成过程,提出了记忆的三阶段理论,认为雏鸡在经一次性回避学习后形成了三个相互依赖、相互联系的记忆阶段,并且各阶段的神经化学机理各不相同,其中:1)STM,在训练后很快开始,持续约 15 分钟,它的形成与 K⁺通道的超极化有关;2)ITM,从训练后 15 分钟开始,持续到训练后 55 分钟,它的形成与 Na⁺泵的活动有关,依据对毒毛旋花子甙(ouabain)的敏感与否 ITM 还被分为两个阶段,A 阶段持续约 15 分钟,B 阶段持续约 25 分钟;3)LTM,开始于训练后 55 分钟,它的形成与蛋白质的合成有关。

随后对雏鸡一次性回避学习进行的另外一些研究发现^[1],在 STM 出现之前存在一个更

① 本文于 1996 年 1 月 26 日收到。

短的短时记忆阶段 (very short-term memory VSTM), 因此提出了记忆的四阶段理论: 1) VSTM, 训练后立即开始持续约 1 分钟; 2) STM, 从训练后 1 分钟开始持续到训练后 15 分钟; 3) MTM (medium-term memory), 从训练后 15 分钟开始持续到训练后 60 分钟; 4) LTM, 从训练后 60 分钟开始持续到训练后 24 小时。同时还发现 STM 与 Ca^{2+} 的活动密切相关。

以大鼠为对象对记忆形成过程的研究表明^[3], 大鼠经暗回避学习后的记忆形成包括 4 个阶段: 1) VSTM, 从训练后开始持续约 10 分钟; 2) STM, 从训练后 10 分钟开始持续约 90 分钟; 3) ITM, 从训练后 20 分钟开始, 持续到训练后 200 分钟; 4) LTM, 从训练后 200 分钟开始。

同时有研究表明^[3]在雏鸡和大鼠中除了上述所提出的记忆形成的连续过程之外还存在着其它与这些过程相平行的记忆形成过程, 使得 STM 可以不经 ITM/MTM 直接形成 LTM, 或记忆信息不经 STM 直接形成 ITM 或 LTM。但其具体的机制还有待于进一步研究。

对果蝇视觉辨别学习的研究表明^[4], 果蝇的记忆形成过程也包括四个阶段: 1) STM, 从训练后开始持续约 30 分钟; 2) MTM (middle-term memory), 从训练后 30 分钟开始持续到训练后 90 分钟左右; 3) ARM (anesthesia-resistant memory), 从训练后 90 分钟开始持续到训练后 14 小时; 4) LTM, 从训练后 14 小时开始。

这些研究都为记忆的多阶段理论提供了有力的证据, 说明不同种类的动物经过不同类型的学习后所形成的记忆阶段是相似的, 都是一个多阶段的过程。但它们所经历的记忆阶段不论是在记忆阶段的数目上还是在各记忆阶段的持续时间上都存在着差异, 这可能反映了不同研究手段和方法以及不同种类的动物记忆形成之间的差异。

2 记忆形成过程中的生物化学变化

以雏鸡作为研究对象来研究记忆形成的规律是一种较新的实验研究手段和方法, 它的优点在于雏鸡属于早熟雏, 孵化后脑结构已经发育得相当完善了, 脑含量相对较高, 而且雏鸡血脑屏障的作用比别的动物的弱, 另外雏鸡的颅骨很薄颅内注射比起用别的动物来相对容易得多, 因此雏鸡成为研究记忆形成的生物化学机制的重要实验对象, 近年来在这方面进行了较深入的研究, 这里主要介绍一下目前这方面的主要研究成果。

放射自显影分析表明^[5], 经一次性回避学习后在 STM 的形成过程中雏鸡的中间内侧上纹体腹核 (IMHV) 和旁嗅球叶 (LPO) 出现明显的 2-脱氧葡萄糖摄取增加的现象, 在 ITM 形成过程中只有 IMHV 仍表现出这种摄取增加现象。在 ITM 形成过程 IMHV 还表现出 GABA 受体和胆碱能受体暂时增多的现象, 这种增多可能与突触暂时联系的形成有关。研究还发现^[5,6,7]雏鸡经一次性回避训练后导致分子量为 52KDa 的一种特殊的膜蛋白 B50 (又称 GAP43) 在突触前膜的磷酸化发生短暂变化——训练后 10 分钟其磷酸化水平开始下降, 训练后 30 分钟其磷酸化水平降至最低, 训练后 3 小时磷酸化水平恢复正常。这种蛋白质的磷酸化受蛋白激酶 C (PKC) 的支配, 与长时程增强效应 (LTP) 的出现相平行。膜蛋白磷酸化在早期记忆阶段的这种变化是记忆信息由不稳定状态向稳定状态转化的一个重要阶段, 是触发记忆信息巩固的重要环节。早期记忆阶段的信息向 LTM 转移时还伴随着 RNA 多聚酶活动的增强。

生化测定发现雏鸡在回避学习后的 LTM 形成过程中出现岩藻糖 (flucose) 摄取量明显升高的现象^[5]。另外回避学习后 24 小时还测得雏鸡前脑顶部可溶性蛋白质以及管蛋白持续

增加的现象^[8]。已有实验证明在雏鸡或啮齿类动物被动回避学习后的记忆巩固阶段伴随着糖蛋白合成的增加,抑制这种增加将导致长时记忆的缺失。雏鸡一次性回避学习后出现两次糖蛋白合成高峰,一次在学习后60分钟,另一次在学习后6—8小时^[9]。一些研究还表明N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体、非NMDA受体和NO都在雏鸡的早期记忆向LTM转化的过程中起重要作用^[10,11]。

用放射免疫的方法我们实验室所进行的雏鸡记忆保持与脑内加压素含量的相关研究^[12]表明,加压素参与雏鸡的一次性回避学习并可能在这一过程中有一定的耗竭或合成减少。

3 记忆形成过程中发生的形态学变化

用选择性标记法对海兔感觉神经元突触识别重建的研究表明^[13]LTM的形成伴随着感觉神经元突触的一系列变化,主要表现为感觉神经元突触活性区的大小、数目以及囊泡数目的增加。对海兔的研究还发现在其长期敏感化过程中还伴有感觉神经元突触数目的增加。

海马部位产生的LTP被认为是突触可塑性的一种标志,它参与记忆的贮存过程。近来的研究发现在海马CA1区和齿状回部位出现LTP的同时伴有Shaft侧支树突棘和突触数目的增加,进一步的研究还表明齿状回部位产生LTP的同时特异性地伴随着轴突棘突触(axospinous synapses)与突触后膜致密物质的联系的显著增加^[13]。

对小鼠记忆保持能力与海马CA3区突触界面结构的相关性研究也表明,记忆保持良好组与记忆保持低劣组相比,其海马CA3区突触后膜致密物质极显著地致密与增厚并出现穿孔性突触^[14]。

对雏鸡的形态学研究表明^[15]雏鸡在一次性回避学习后30分钟,突触密度(synaptic density)在左、右IMHV都明显增加,突触增厚(synaptic thickness)在左IMHV明显增加,突触小结中线粒体的数目在右IMHV明显增加。在雏鸡的IMHV和LPO中突触囊泡在靠近突触活性区的地方由外向内形成了两个囊泡池结构,学习后30分钟,左IMHV中的囊泡数目在两池中都有增加,而右IMHV中的囊泡在两池中进行了再分配,这样使得靠近突触活性区的囊泡数目在左、右IMHV中都明显增加。学习后60分钟在右IMHV中突触形状变小、突触密度增加,而学习后24小时这种增加消失了。学习后24小时突触密度在两半球的LPO显著增加,而在IMHV却无明显变化;棘突密度和树突分枝在左IMHV显著增多,而在右IMHV却很少增加;同时在对照组中出现的右IMHV的突触后膜致密物质的长度大于左IMHV的现象消失了;突触囊泡数目在LPO明显增多。推测在IMHV和LPO所发生的这些形态学变化可能与其各自所执行的功能有关,有研究认为雏鸡一次性回避学习后记忆信息由左IMHV经右IMHV传向LPO,因此在右IMHV所发生的短暂的形态学变化可能与其在记忆过程中仅起一个短暂的中转站作用有关,而在LPO发生的长时间的形态学变化意味着部分LTM可能在这里贮存。

用快速高尔基染色法还发现雏鸡一次性回避学习后导致树突的直径、树突棘的长度、树突棘头的直径、树突棘杆的长度在右半球中的增加明显大于在左半球中的增加,使得原来左、右半球在这些方面的不对称性消失了。

有研究表明海兔经习惯化学习后轴突分枝与控制组相比明显减少,在研究兔子的眨眼

反射时也发现学习后其小脑半球中蒲肯野细胞树突的数目明显减少的现象。另外还有研究表明动物学习后出现树突分枝减少的现象。这与上述研究发现的各种形态学变化不相一致,其中的原因还有待于进一步的研究。

4 记忆形成过程中的基因表达研究

果蝇以其遗传基因特性的优势,在记忆研究领域成为研究有关记忆形成与基因关系的主要对象。

研究表明果蝇的不同突变种类型导致其不同记忆阶段的缺失^[4],其中 *dunce* 和 *rutagaga* 突变种都表现出记忆获得和早期记忆的缺失,*amnesiac* 突变种表现 ITM 缺失,*radish* 突变种表现为 ARM 的缺失。导致记忆缺失的原因是由于编码 CAMP 磷酸二脂酶或编码 CAMP 依赖的蛋白激酶等的基因发生突变造成的。果蝇、小鼠和海兔的 LTM 与编码受 CAMP 调控的粘连蛋白的基因有密切关系,抑制该基因的活动将导致 LTM 的丧失。

用单克隆抗体对雏鸡的印记学习和大鼠的光分辨学习的研究发现,一些即早基因如 *c-fos* 和 *c-jun* 的表达在其记忆过程中起重要作用。海兔 LTM 的获得与一种即早基因 *c/EBP*(CCAT enhancer-binding protein)的表达密切相关。

对不同动物的不同学习记忆过程的这些研究,从不同的方面和不同的水平上反应了记忆的形成是一个多阶段的、包括一系列从生物化学变化到神经系统结构变化的过程,为进一步深入研究记忆的形成机制提供了新的实验依据和资料。

参考文献

- [1]Rosenzweig M R. et. al. Stage of memory formation in the chick; findings and problems. *Neural and Behavioural Plasticity*, Oxford University press, 1991,394—418.
- [2]Gibbs M E,Ng K T. Psychobiology of memory; towards a model of memory formation. *Biobehavioral Reviews*, 1977, 1,113—136.
- [3]Allweis C. The congruity of rat and chick multiphasic memory—consolidation modles. *Neural and Behavioural Plasticity*, Oxford University press,1991, 370—393.
- [4]DeZazzo J, Tully T. Dissection of memory formation; from behavioral pharmacology to molecular genetics. *Trends in Neuroscience*, 1995,18,212—218.
- [5]Rose S P R. Biochemical mechanisms involved in memory formation in the chick. *Neural and Behavioural Plasticity*,Oxford University press,1991.
- [6]Shahid M A, Sarah B, Rose S P R. Phosphorylation of synaptic proteinin the chick forebrain: changes with development and passive avoidance training. *Journal of Neurochemistry*, 1988, 50,1579—1587.
- [7]Zhao W Q,Ng K T,Sedman G L. Passive avoidance learning induced chaneg in GAP43 phosphorylation in day 20-old chick. *Brain Research Bulletin*,1994,in press.
- [8] Crowe S F,Zhao W Q,Sedman G L,Ng K T. 2-deoxygalactose interferes with an intermediate processing stage of memory. *Behavioral and Neural Biology*, 1994, 61,206—213.
- [9] Rose S P R. Glycoprotein and memory formation. *Behavioural Brain Research*, 1995, 66,73—78.
- [10]Rickard N S,Poot A C,Gibbs M E,N K T. Both non-NMDA and NMDA glutamate receptors are necessary for memory consolidation in the day-old chick. *Behavioral and Neural Biology*, 1994,62,33—40.

(下转第 6 页)

参考文献

- [1] Tunmer W E, Mary R. Phonological awareness and reading acquisition. In Sawyer D J, Fox B J(Eds.). Phonological awareness in reading. New York; Springer-Verlag, 1991. 1-30.
- [2] Tunmer W E, Herriman M L. The development of metalinguistics awareness; A conceptual overview. In: Tunmer W E, Pratt C, Herriman M L(Eds.). Metalinguistic awareness in children; Theory, research and implications. New York; Springer-Verlag, 1984. 12-35.
- [3] Tunmer W E, Herriman M L, Nesdale A R. Metalinguistic abilities and beginning reading. Reading Research Quarterly, 1988. (23), 134-158.
- [4] Shankweiler D, Crain S. Language mechanisms and reading disorder; A modular approach. Cognition, 1986, (24), 139-168.
- [5] Morais J, Alegria J, Content A. The relationship between segmental analysis and alphabetic literacy; An interactive view. Cahiers de Psychologie, 1987, (7), 476-481.
- [6] Treiman R. On relationship between phonological awareness and literacy. Cahiers de psychologie, 1987, (7), 524-529.
- [7] Treiman R. Phonological awareness and its roles in learning to read and spell. In Sawyer D J, Fox B J(Eds.), Phonological awareness in reading. New York; Springer-Verlag, 1991. 1-30.
- [8] Lewkowicz N. Phonemic awareness training; What to teach and how to teach it. Journal of Educational Psychology, 1986, (72), 225-257.
- [9] Yopp H. The validity and reliability of phonemic awareness tests. Reading Research Quarterly, 1988, (23), 159-177.
- [10] Perfetti C, Beck I, Bell L, Hughes C. Phonemic knowledge and learning to read are reciprocal; A longitudinal study of first grade children. Merrill-Palmer Quarterly, 1987, (33), 283-319.
- [11] Tunmer W E, Nesdal A R. Phonemic segmentation skill and beginning reading. Journal of Educational Psychology, 1985, (77), 417-427.
- [12] Luel C, Griffith P, Gough P. Acquisition of literacy; A longitudinal study of children in first and second grade. Journal of Educational Psychology, 1986, (78), 243-255.
- [13] Roul M, Tunmer W. Phonemic segmentation skill and spelling acquisition. Applied Psycholinguistics, 1988, (9), 335-350.
- [14] Man V, Liberman I. Phonological awareness and short term memory. Journal of learning disability, 1984, (7), 592-599.
- [15] Treiman R, Baron J. Segmental analysis ability; Development and relation to reading ability. In: Mackinnon G E, Waller T G (Eds.). Reading research; Advances in theory and practice. New York; Academic Press. 1981, (3), 159-198.
- [16] Bradley L, Bryant L. Phyme and reason in reading and spelling. Ann Arbor, MI; University of Michigan Press. 1985.

(上接第 10 页)

- [11] Holscher C, Rose S P R. An inhibitor of nitric oxide synthesis prevents formation in the chick. Neuroscience Letters, 1992, 145, 165-167.
- [12] 陈双双, 隋南, 管林初等. 一日龄小鸡的记忆保持及其与脑内加压素(AVP)含量的相关研究. 心理学报, 1994, 26(3), 284-287.
- [13] Bailey C H, Kandci E R. Structural changes accompanying memory storage. Annual Review of Physiology, 1993, 55, 397-426.
- [14] 章子贵, 陆汉新, 李振武等. 小鼠记忆保持能力与海马 CA3 区突触界面结构的相关性. 神经科学, 1995, 2(3): 136-140.
- [15] Stewart M G, Rusakov D A. Morphological changes associated with stages of memory formation in the chick following passive avoidance training. Behavioural Brain Research, 1995, 66, 21-28.