

荷包牡丹碱对受低强度训练的 小鸡的记忆形成的影响¹⁾*

翁旭初 匡培梓 陈双双

(中国科学院心理研究所, 北京, 100012)

摘 要

在小鸡一次性被动回避行为中,低强度训练的动物其长时记忆保持不良,而训练前10或20分钟注射 γ -氨基丁酸能颞颥剂荷包牡丹碱,可明显提高长时记忆的保持水平,这一作用可被激动剂蝇蕈碱反转。记忆保持曲线进一步显示,受低强度训练的动物其记忆仅能保持至训练后20分钟,而注射荷包牡丹碱可使记忆至少延长至训练后120分钟。上述结果提示:小鸡的记忆形成受 γ -氨基丁酸能系统的调节; γ -氨基丁酸能系统虽然直接参与短时记忆,但对长时记忆的形成似乎也是必需的。

关键词 一日龄小鸡,荷包牡丹碱, γ -氨基丁酸能系统,记忆形成。

1 前言

McGaugh 认为,记忆形成过程受记忆调制系统(modulatory systems)的控制,后者由各种激素和神经递质组成,其活动与训练强化程度有着密切的关系,因此,记忆形成的好坏可能受训练强度的制约^[1]。近年来,对小鸡一次性被动回避行为的观察为 McGaugh 的观点提供了新的依据。如我们和其他一些作者都发现,降低训练强度并不使小鸡总体记忆水平下降,而主要是导致记忆保持时间缩短,提示在低强度训练条件下小鸡记忆形成不良^[2,3]。

一些作者认为, γ -氨基丁酸(GABA)能系统是记忆调制系统的重要组成部分之一,可抑制(down regulate)记忆形成过程^[4]。按照这种观点,GABA 能颞颥剂荷包牡丹碱(bicuculline, BIC)应该可以提高低强度训练条件下的记忆保持水平,促进记忆形成过程。本研究试图通过观察 BIC 对低强度训练条件下小鸡记忆形成过程的影响对上述假设进行检验,并对其作用机制作初步探讨。

2 实验方法

本文采用的实验程序、注射方法和统计手段均与目前国际上通用的方法相似,详见我

1) 本文初稿于1996年2月9日收到,5月6日收到修改稿。

* 本工作受中国科学院重大项目和国家自然科学基金资助

们以前的工作^[2,5]和有关文献^[6]。把同一批出壳的雄性京白904一日龄小鸡,成对地放入实验箱内。适应半小时后,开始按下列程序进行实验:(1)预训练:把蘸清水的金属小圆珠伸入箱内,绝大部分小鸡会马上积极主动地啄食小圆珠。(2)训练:呈现给小鸡蘸有20%的邻氨基苯甲酸甲酯(MeA)的红色玻璃圆珠,多数动物啄食后出现摆头、后退等厌恶反应(disgust reactions),少数不啄红珠或不见厌恶反应的动物在处理数据时予以排除。(3)测试:根据不同的实验目的在训练后不同时间进行,共进行两次,间隔3分钟。第一次采用与训练一样的红珠,第二次则采用同样大小的蓝珠,均蘸清水而不蘸 MeA。每只动物只进行一次训练和测试。

测试时动物对红珠和蓝珠的回避率分别作为记忆保持水平和一般啄食行为的测量指标。回避率的计算方法是:回避率=测试时对小珠回避的动物数÷训练时啄红珠的动物数×100%。组间差异采用 χ^2 检验。

BIC 和蝇蕈碱(muscimol, MUS)均为 Sigma 公司产品,在每次实验前用生理盐水(SAL)配成所需浓度。注射时操作 Hamilton 步进注射器把药物注射至双侧中间内侧上纹体腹核(IMHV)内,每侧注射容量为 $10\mu\text{l}$ ^[5,6]。

3 实验结果

3.1 不同剂量的 BIC 对小鸡长时记忆的影响

动物随机分为7组,每组20至43只。于训练前10分钟分别注射 SAL(控制组)或12.5—125ng 剂量的 BIC,测试在训练后120分钟进行。

从图1可见,控制组动物在训练后120分钟时对红珠的回避率仅为32.6%,注射一定剂量的 BIC 可使其提高,量效曲线呈倒 U 字形。 χ^2 检验表明,100ng 剂量组与控制组之间的差异达到显著水平($p<0.01$)。根据本实验的结果以下实验均选用100ng 的 BIC。

3.2 不同时间注射 BIC 对小鸡长时记忆的影响

动物随机分成12组,其中6组为实验组,另6组为控制组。BIC(100ng)或 SAL 分别于训练前30、20、10、5分钟、训练后立即和训练后10分钟注射,测试在训练后120分钟进行。

图2显示,BIC 于训练前20和10分钟给药可显著提高小鸡的对红珠的回避率, χ^2 检验表明差异达到显著水平($p<0.01$),训练前30、5分钟、训练后立即及训练后10分钟给药均无效。

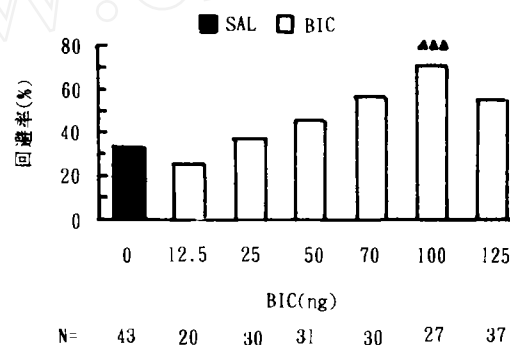


图1 不同剂量的 BIC 对小鸡长时记忆的作用

*** $p<0.01$

3.3 BIC 对训练后不同时间记忆保持水平的影响

以上实验表明,BIC 对低强度训练的小鸡的长时记忆有明显的促进作用。但由于经

20%MeA 训练的小鸡其记忆仅能保持至训练后20分钟^[2],因此有必要进一步考察这种效应的起始时间。每组动物均于训练前10分钟注射100ng 的 BIC 或 SAL,并分别于训练后5、10、15、20、30和120分钟测试。

从图3可见,注射生理盐水的动物,训练后30分钟其记忆保持水平开始下降,而注射 BIC 的各组动物始终保持较高的记忆水平。其中,训练后30和120分钟测试的动物对红珠的回避率与相应的控制组之间的差异均达到显著水平。

3.4 MUS 和 BIC 联合用药对长时记忆的影响

从以上实验可知,BIC 对弱训练的小鸡的记忆有明显的促进作用。如果上述作用通过 GABA 能系统调制,那么,GABA 能颞颥剂 MUS 应该可以反转 BIC 的作用。每只动物均注射两次,第一次在训练前10分钟注射 SAL 或100ng 的 BIC,第二次在训练前5分钟注射 SAL 或不同剂量的 MUS。各组动物均在训练后120分钟测试。

如图4所示,BIC 可促进动物记忆保持水平,其回避率与两次均注射 SAL 的动物相比差异显著。这一作用可被 MUS 反转,其中,当 MUS 的剂量达到25ng 时,BIC 的作用已被完全反转,该组动物对红珠的回避率与 SAL + BIC 组的回避率相比差异显著。

此外,在以上所有的实验中,动物对蓝珠的回避率均在30%以下, χ^2 表明组间差异不显著,而各组动物训练时出现明显厌恶反应的比例为73%—100%,经检验组间差异均未达到显著水平。

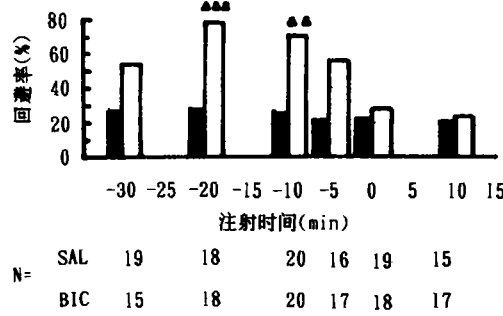


图2 不同时间注射 BIC 对小鸡长时记忆的影响
p<0.025,*p<0.01

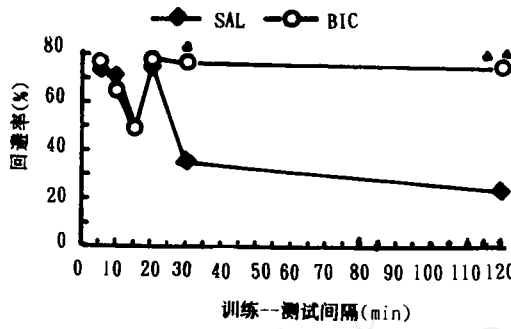


图3 BIC 对训练后不同时间记忆保持水平的影响
*p<0.05,**p<0.025

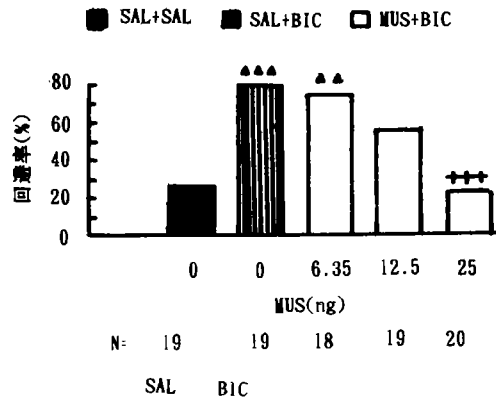


图4 MUS 和 BIC 联合用药对长时记忆的影响
p<0.025, *p<0.01与 SAL+SAL 组比较;
+++p<0.01与 BIC+SAL 组比较

4 讨论

本研究的一系列实验表明,GABA 能拮抗剂 BIC 可以提高低强度训练条件下小鸡的记忆保持水平,并可被激动剂 MUS 反转,提示 GABA 能系统可能参与小鸡的学习记忆,而且作用特点与哺乳动物相似^[7]。在本研究之前,曾有一些作者对小鸡 GABA 能系统与学习记忆之间的关系进行了探讨。如免疫组化和放射自显影研究显示,在记忆形成中起关键作用的 IMHV 内含有丰富的 GABA 能神经元和受体^[8]。另有研究表明,小鸡学习行为可以使 IMHV 内的 GABA 能神经元 FOS 蛋白的增加^[9]。这些研究从生物学角度提示了 GABA 能系统参与小鸡学习记忆的可能性,而本研究从行为水平上探讨了 GABA 能系统与小鸡记忆形成之间的关系。

哺乳动物资料表明,GABA 能系统对记忆形成有一定的抑制作用^[4,7],因此,BIC 很可能通过解除 GABA 能系统的抑制效应起到促进记忆的作用。这种解释与 GABA 能系统作为一种记忆调制系统调节长时记忆形成的假设相吻合^[4]。那么,这种调节过程的确切机制是什么呢?

由于 BIC 促进记忆与 MUS 致遗忘作用的起始时间均为训练后 20 分钟^[10],正好落在中时记忆的起始阶段,因此,GABA 能系统作用环节可能是中时记忆^[11]。已知中时记忆依赖于钠泵的活性^[11],而 Hajek 等最近发现,GABA 可以抑制小鸡大脑 IMHV 钠泵的活性^[12],说明 GABA 能系统对中时记忆的作用可能通过影响钠泵的活性实现。此外,大量证据表明,GABA 能系统还可通过胆碱能系统影响记忆形成^[13],而近年来不少作者一致认为,胆碱能系统也主要参与中时记忆^[5,11,14]。因此,GABA 能系统对中时记忆的作用还可能通过胆碱能系统介导。

从记忆保持曲线可进一步发现,BIC 至少可使记忆延长至训练后 120 分钟,提示 GABA 能系统不但直接参与中时记忆,而且对长时记忆的形成似乎也是必需的。我们曾认为,中时记忆阶段存在着触发长时记忆形成的复杂的生物学过程,它们通过不同的环节调节蛋白质的合成,最终影响长时记忆的形成^[10]。最近,在海兔、果蝇和小鼠等动物的短时记忆之后也观察到一个触发蛋白质合成的阶段,这一阶段很可能相当于小鸡的中时记忆^[11]。GABA 能系统通过调节蛋白质合成过程影响长时记忆已在哺乳动物得到证实。由于小鸡的学习行为可导致 GABA 神经元内 FOS 蛋白增加^[9],而后者作为第三信使可启动新蛋白质分子的合成,因此,小鸡 GABA 能系统通过调节蛋白质合成影响长时记忆形成的可能性也是存在的。

最后必须指出的是,本研究所有实验均未发现药物对厌恶反应和蓝珠回避率的影响,提示 GABA 能制剂对记忆形成的作用并不是通过影响味觉功能和啄食行为而实现的。

参 考 文 献

- 1 McGaugh M. J. Involvement of of hormonal and neuromodulatory systems in the regulation of memory storage. *Annual Reviews of Neurosciences*, 1989;12:255-287.
- 2 翁旭初,陈双双,匡培梓. 小鸡一次性被动回避模型的行为特点. *心理学动态*,1995;3:51-55.
- 3 Crowe S F,Ng K T, Gibbs M R. Memory formation processes in weakly reinforced learning. *Pharmacology, Biochemistry and Biology*, 1989;33:881-887.

- 4 McGaugh M J, Intoini-Collison I B, Cahill L F et al. Neuromodulatory systems and memory storage: Role of the amygdala. *Behavioural Brain Research*, 1993; 58: 81-90.
- 5 翁旭初、陈双双、匡培梓. 中枢胆碱能系统在小鸡记忆形成过程中的作用. *心理学报*, 1996; 28: 82-88.
- 6 Andrew T J(ed). *Neural and Behavioural Plasticity: The Use of Domestic Chick As a Model*, Oxford: Oxford University Press. 1991.
- 7 Brioni J D. Role of GABA during the multiple consolidation of memory. *Drug Development Research*, 1993; 28: 3-27.
- 8 Stewart M G, Bourne R C, Steele R J et al. Quantitative autoradiographic analysis of the distribution of [³H] muscimol binding to GABA receptors in the chick brain. *Brain Research*, 1988; 456: 387-391.
- 9 Ambalavanar R, McCabe B J, Horn G. Fos-like immunoreactivity in γ -aminobutyric acid (GABA)-containing neurons in a forebrain region of the domestic chick. *Journal of Physiology (London)*, 1993; 467: 350P.
- 10 翁旭初, 陈双双, 匡培梓. γ -氨基丁酸能系统在小鸡记忆形成过程中的作用. *神经科学*, 1995(增刊): 141.
- 11 Rosenzweig M R, Bennett E L, Mortinez J L et al. Short-term, intermediate-term, and long-term memories. *Behavioural Brain Research*, 1993; 57: 193-198.
- 12 Hajek I, Sykova E, Sedman G et al. Na⁺, K⁺-ATPase activity in young chicks after taste stimulation. *Brain Research Bulletin*, 1994; 33: 87-91.
- 13 Gorman L K, Pang K, Frick K M et al. Acetylcholine release in the hippocampus: Effects of the cholinergic and GABAergic compounds in the medial septal areas. *Neuroscience Letters*, 1994; 166: 199-202.
- 14 Holscher C. Quinacrine acts like an acetylcholine receptor antagonist rather than like a phospholipase A2 inhibitor in a passive avoidance task. *Neurobiology of Learning and Memory*, 1995; 63: 206-208.

EFFECTS OF BICUCULLINE ON MEMORY FORMATION IN THE DAY-OLD CHICK FOLLOWING WEAKLY REINFORCED TRAINING

Weng Xuchu Kuang Peizi Chen Shuangshuang

(Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100012)

Abstract

This study was designed to examine the role of the GABAergic system in modulation of memory formation of chicks following weakly reinforced training on a one-trial passive avoidance task. Results indicate: (1) memory formation in chicks is modulated by the GABAergic system; (2) although the GABAergic system directly modulates intermediate-term memory, it appears also to be crucial for the formation of long-term memory.

Key words day-old chick, bicuculline, GABAergic system, memory formation.