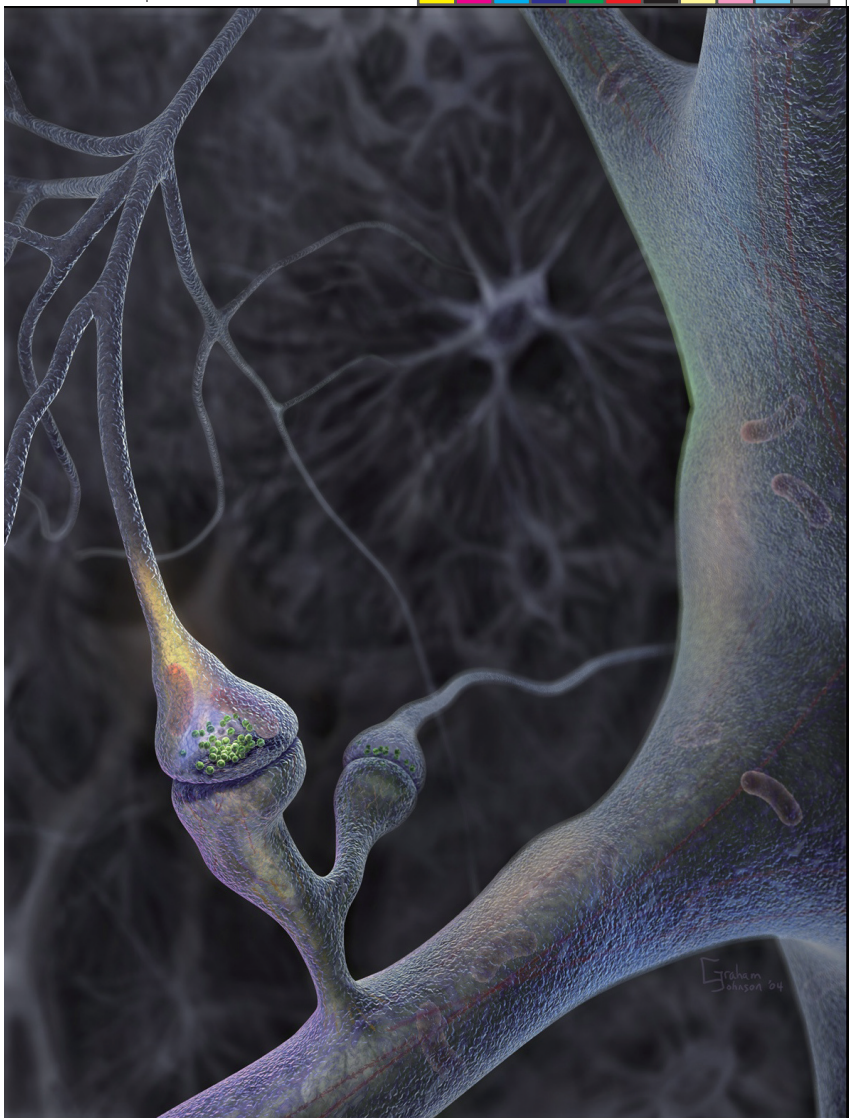




聆听神经细胞间的对话

——解开记忆之谜

□ 撰文 / 付宁



生活中每一天的所见所闻总会在脑海中留下痕迹，当我们回忆过去，往日情景再浮现，无论是欢乐的、痛苦的、惊恐的，还是美好的回忆，那如同身临其境般的感受，仿佛时空旅行般奇妙，这一切都源于我们脑中的记忆。记忆是如何在头脑中形成的？又是以怎样的形式存储于我们的头脑中呢？20世纪50年代，纽约大学医学院的年轻学生埃里克·坎德尔也在思考着同样的问题。

每次一个细胞

20世纪50年代，脑科学研究在美国的许多医学院都不是一门重要的课程，尽管一些人已经开始关注大脑功能的生物学基础，但是大多数人仍然热衷于通过精神分析学和非生物学

的方式思考心理问题。1955年秋天，刚刚来到哥伦比亚大学进修的坎德尔对葛朗菲斯特教授表达了希望研究关于人脑中与自我、本我、超我相对应的脑区的愿望。这位博学聪慧的教授给出的建议却是每次一个细胞的研究策略，这让年轻且充满激情的坎德尔感到非常沮丧。然而，随着交谈的深入和对研究建议更加深入的了解，坎德尔的兴趣从自上而下的心理结构理论转移到自下而上的神经细胞的信号因素研究。

细胞是生命的基本单位，除了具有共同的生物学特征外，每种细胞都有各自独特的功能，大脑的神经细胞以特殊的方式加工信息并在细胞间形成完整的神经回路，从而实现信息的传递和转换，只有探索神经细胞的复杂内部世界才能够揭示记忆的生理基础。1957年，在



斯坦利·克莱恩的帮助下坎德尔建立起了一个电生理记录系统,并利用这个系统重复了螯虾大轴突的电生理记录:首先将放大器的输出与扩音器相连,再将玻璃制造的微电极插入单个轴突,当电极刺入细胞,扩音器就会发出运动电位产生的噼啪声,这声音意味着螯虾脑中信息的传递。陶醉于这噼啪声中的坎德尔更加坚定了每次一个细胞的研究策略,要想找到关于记忆的答案就必须测试参与记忆存储的神经细胞——海马神经元。

两年后,坎德尔成为美国国家心理健康研究所神经生理实验室年轻的研究人员,并和奥尔登·斯宾塞成功地完成了关于猫海马神经元的电生理实验。他们发现了海马神经元在电生理方面与运动神经元的不同。即使是海马的一组神经元也可以自发放电,而且海马椎体细胞的动作电位在细胞内的起源不止一处。然而这些发现还远远不够,海马神经元与运动神经元的不同并不能很好地解释海马为什么具有记忆存储的功能。

海兔,令人愉快的动物

坎德尔花了一年的时间意识到学习与记忆的细胞机制并非存在于神经元本身,却很可能是基于它在神经回路中与其他神经元之间的联系。在当时,人们对感觉信息如何到达海马、海马如何将信息传递到其他脑区都一无所知,要了解海马神经回路如何影响记忆存储无疑是一个巨大的挑战。

无脊椎动物成为科学家关注的焦点,必须找到一种合适的实验动物,既简单又具备小数目神经细胞构成简单的神经回路系统,于是,海兔(一种巨大的海生蜗牛)无疑是符合这一条件的首选。海兔的脑十分简单,有大约2万个神经元,分别汇集为9个神经节,每个神经节具有少量的神经细胞。参考巴普洛夫用狗做的反射实验,坎德尔设计了三种形式的刺激分别模拟习惯化、敏感化和经典条件反射。坎德尔

将含有约2000个神经细胞的海兔腹神经节分离出来,将微电极插入到R2细胞(海兔腹神经节中个头最大的细胞,直径达1毫米),记录刺激引起的反应。

在习惯化的试验中,向一束通往R2细胞的神经轴突上施加一个弱电流,然后重复该电刺激10次,随着重复次数增加,细胞产生的突触电位逐渐减小。停止刺激10或15分钟后,重新施加刺激时,细胞的反应恢复到了接近最初的水平。与习惯化相反,敏感化的实验使动物变得敏感,首先在R2细胞神经通道上建立敏感化模型,在一条神经通道上呈现一两个弱电刺激,将诱发的突触电位作为实验基线。然后在另外一条通往R2细胞的神经通道上施加一组强刺激,这时当再刺激第一条神经通道时,突触反应大幅度增加,该通道的突触联系被增强了。在海兔的负性经典条件反射中,将一条神经通道上的弱刺激和另外一条神经通道上的强刺激配对并反复呈现,弱刺激在前充当强刺激的预警信号。实验发现,这个过程极大地增强了细胞对弱刺激的反应,细胞反应的增强程度远大于敏感化实验中细胞反应的增强程度。这些结果表明突触的强度不是一成不变的,同一个突触的强度可以被不同组合形式的刺激强化或减弱。

海兔的实验是令人愉快的,坎德尔也渐渐明确了下一步的目标:在一套简单的神经连结里“捕捉”学习,从分子水平探讨学习和记忆形成的机制。要实现这个目标必须先找到控制海兔缩腮反射的运动神经元。1968年秋天的某个下午,坎德尔用双管电极刺激某个神经细胞后,海兔的鳃发生了剧烈的收缩。兴奋至极的科学家惊奇地发现仅刺激一个细胞就能带来如此巨大的行为后果。在随后的几个月里,又找到五种运动细胞。直到1969年,研究小组找到了大部分缩腮反射的神经元,他们将行为学和细胞神经生理学的研究方法结合起来,应用到海兔缩腮反射神经回路上,以探讨缩腮反射的习惯化和敏感化。随着研究工作的推进,研

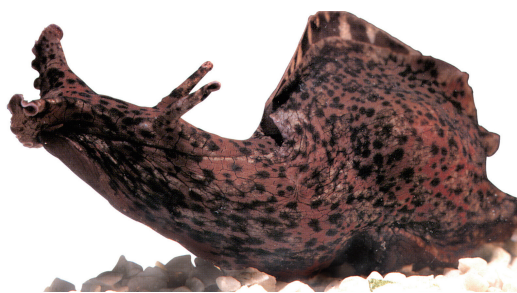


究小组开始探讨经典条件反射的突触变化。在经典条件反射中，必须先触碰海兔虹吸管，随后立即电击海兔尾部，在感觉神经元的动作电位和尾部信号总是按照这样的时序发生时，感觉和运动神经元之间的突触联系得到了强化，这种联系强度的增强甚至超过了敏感化的增加程度。最终对海兔的研究证明了学习能够改变神经联系，不同形式的学习可以以完全相反的方式（强化和弱化）改变两个神经元间的突触联系，短时记忆存储的时间长短取决于突触强化或弱化的时间长短。

短时记忆和长时记忆

记忆的形成分为不同阶段，短时记忆可以持续数分钟，而长时记忆可以持续数天或更长时间。行为学研究显示，通过反复练习，短时记忆能够发展为长时记忆。练习是如何起作用的？短时记忆又是如何转化为长时记忆的呢？坎德尔很清楚仅凭行为学的手段是难以回答这些问题的，必须求助于细胞水平的研究。对于最简单的记忆形式，短时记忆和长时记忆存储在相同的神经位点。海兔长时记忆的细胞机制与哺乳动物长时记忆的机制极为类似，都需要合成新的蛋白。在长时记忆的固化过程中，神经元的解剖结构可能发生了改变。1973年，坎德尔聘请了一位年轻的生物学家克兰·贝利，共同研究记忆过程中神经结构的变化，不久便有了惊人的发现。研究小组发现，长时习惯化时，感觉神经元和运动神经元之间的突触端数目减少；长时敏感化时，感觉神经元长出新的前突触端，新突触的寿命与记忆持续的时间等长。

坎德尔通过研究海兔首次发现了大脑中突触的数目不是一成不变的，学习能够改变突触的数目。这一发现解决了长久以来关于记忆的单过程理论和双过程理论的争论。其实两种理论都有一定的道理。单过程理论的正确之处在于短时记忆和长时记忆可以发生在同样的神



◆ 海兔是神经系统最简单的动物之一，它只有2万个神经元，而人类则超过1 000亿个。

经位点上，而且都涉及突触强度的变化。双过程理论的正确之处在于短时记忆与长时记忆的机制有着本质的区别。无论是短时还是长时记忆，突触联系的变化都改变了神经回路，不同的是，长时记忆在解剖学上重构了神经回路。

分子与记忆

大脑中数量庞大的不同的化学物质，这些分子究竟发挥着怎样的作用，又是如何参与记忆过程的？为什么记忆固化需要合成新的蛋白质？为了回答这些问题，坎德尔和同事们迫不及待地展开了在分子水平分析细胞构造的研究。

1976年，研究小组通过实验发现将cAMP直接注入到海兔的感觉细胞中，能够使感觉细胞释放更多的谷氨酸，感觉和运动神经元之间的联系加强了。无论是注入cAMP、施加5-羟色胺还是刺激海兔尾部，突触联系的增强程度几乎是一样的。于是，坎德尔开始与生物化学家格林加德合作，研究cAMP是否通过蛋白激酶A来发挥作用。他们将蛋白激酶A拆开，将其催化单元直接注入感觉神经元中，与注入cAMP完全相同，感觉神经元突触的谷氨酸释放增加，突触联系增强。将蛋白激酶A的抑制性结构注入到感觉神经中，结果即使向感觉细胞提供5-羟色胺，谷氨酸的释放量也不增加。实验结果表明，cAMP和蛋白激酶A都能强化突触联系，而且它们也是突触强化所必需的。

1980年，坎德尔遇到了年轻的生物物理学



家斯蒂芬，他们共同揭示了慢突触电位的生物物理基础。斯蒂芬发现了感觉神经元中一个响应5-羟色胺的钾离子通道（后来被命名为S通道），向细胞膜外添加5-羟色胺或者向细胞膜内注入cAMP/蛋白激酶A时，S通道关闭，慢突触电位正是S通道关闭的结果。

基因与突触

20世纪80年代，分子生物学已经发展成为生物学的主流，并且迅速影响着其他科学领域。DNA测序技术、DNA重组和基因克隆技术相继出现，以及1973年科学家们拥有了编辑DNA的技术。这些非凡的技术以及在细菌、酵母或其他细胞中解析基因和蛋白质功能的技术和理念极大地推动了神经科学家对大脑的研究。

1983年，坎德尔应邀加入了霍华德休斯医学研究中心资助的关于分子认知科学的研究小组。技术和资金都已具备，坎德尔开始尝试探讨基因与记忆的问题。研究小组在培养皿中建立了简单的神经回路，并采用直接注入5-羟色胺的方法模拟敏感化学习所触发的兴奋性信号，结果发现，一次性注入5-羟色胺提高了突触内cAMP和蛋白激酶A的水平，反复注入5-羟色胺则不仅使突触内的cAMP水平进一步提高，还促使蛋白激酶A向细胞核内移动。蛋白激酶A促进了MAP激酶（与突触的合成有关）的作用，而且MAP激酶也存在着从突触向细胞核迁移的过程。反复训练使信号从突触转移至细胞核，这个信号就是激酶。当时的其他研究者已经证实蛋白激酶A具有能够激活CREB调节蛋白的作用，活化的CREB在细胞核内开启了某

◆ 记忆的分子机制。左图为短时记忆时，单个刺激使突触强化；右图为长时反复刺激使激酶转移到细胞核，导致基因表达和新突触的生长。

些基因表达，进而改变细胞的结构和功能。

1990年，在坎德尔团队的共同努力下，发现了CREB调节蛋白（cAMP反应元素结合蛋白）存在于海兔的感觉细胞中。在培养基中阻断了感觉细胞内CREB的作用后，突触联系的长时强化被阻止，但是短时强化未受影响。随后，杜尚·巴茨发现了直接向感觉细胞核内注入活化的CREB就足以开启与长时突触强化有关的基因。

20世纪90年代，CREB在长时记忆中的作用也被其他动物实验证实了。2000年，艾瑞克·坎德尔因其在神经细胞间信号传导领域中开创性的研究获得了诺贝尔生理学或医学奖。

坎德尔通过对海兔的研究，最终揭开了关于学习和记忆的分子世界，然而，当我们跟随着科学家的脚步，回顾这一段奇妙的往事时，您是否意识到，这些神经细胞间的神奇变化也正发生在我们的头脑之中？■

（责编 李璇）

