

当前位置: [首页](#) >> [首页内容](#) >> [学院新闻](#)

谷岩和王朗课题组Science发文揭示记忆遗忘的机制

发布日期: 2020年02月07日 15:12 来源: 医学院

[【打印 | 关闭】](#)

阅读次数: 686

浙江大学医学院谷岩研究员课题组和王朗副研究员课题组首次发现,用于免疫的小胶质细胞通过清除突触而引起记忆遗忘,进一步发现补体信号通路参与了小胶质细胞介导的遗忘,并且依赖于记忆印迹细胞的活动。这项研究于2月7日在国际顶级期刊《Science》在线发表。



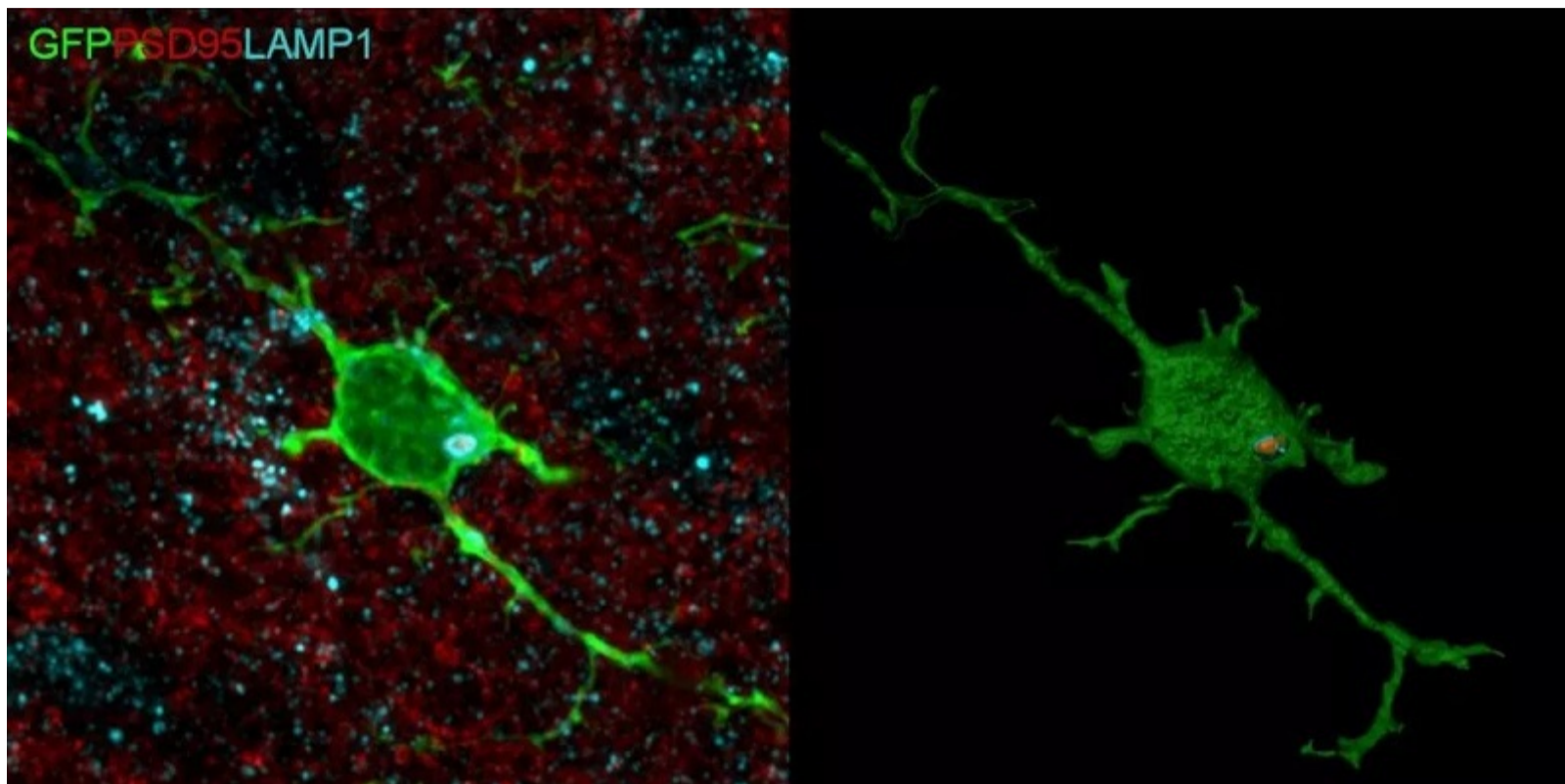
在这项工作中,研究人员首先在小鼠上建立了记忆遗忘的行为学模型。在这个模型中,我们在训练箱里给小鼠一个电击刺激,当小鼠再次进入这个训练箱里时,小鼠因为回忆起电击刺激而表现出freezing,也就是静止不动的行为,这是小鼠的一种恐惧行为模式。当训练和测试之间的时间延长时,小鼠的freezing会减少,表明小鼠的记忆随时间的推移而发生了遗忘。

海马是记忆形成和存储的一个重要脑区。在这里,记忆信息被编码于一些神经元中,即记忆印迹细胞(engram cells)。这些神经元的重新激活对于相关记忆信息的提取是必要的。研究人员发现,遗忘的同时伴随着印迹细胞重新激活率的下降。

那么什么导致了印迹细胞的重新激活率的下降呢?研究人员注意到了大脑中的另一种细胞,小胶质细胞。小胶质细胞是脑内的免疫细胞,越来越多的研究表明,小胶质细胞不仅参与神经系统的免疫调控,而且对于神经系统发育、神经元活动以及突触可塑性都有重要的调控作用。当研究人员特异性地清除了脑内的小胶质细胞时,遗忘被抑制了,同时印迹细胞的重新激活率也不再出现下降。这些表明小胶质细胞参与了记忆的遗忘。

海马中的印迹细胞之间的突触连接被认为是记忆存储的基质。以前的研究表明，突触的弱化或缺失会导致遗忘。通过高分辨率成像，研究人员发现海马的小胶质细胞中，存在着神经元突触的成分，并且与小胶质细胞中的溶酶体共定位，表明成年海马中的小胶质细胞仍然具有吞噬突触结构的能力。当用米诺环素（minocycline）抑制小胶质细胞的吞噬作用时，遗忘被显著阻断。

与此同时，通过高分辨率成像，研究人员发现印迹细胞的一些树突棘上出现补体信号通路分子C1q的共定位，并且C1q与突触成分一起存在于小胶质细胞溶酶体中，提示补体途径可能介导了小胶质细胞对印迹细胞突触的清除。CD55是一种补体信号通路的抑制分子。因此，研究人员在不影响小胶质细胞的情况下，利用AAV将CD55特异性地引入到印迹细胞中来抑制补体通路，并且发现CD55的表达可以抑制遗忘，以及伴随的印迹细胞激活率的下降。



我们平时会有这样的生活经验，学习了新的知识需要不断的复习才不会忘记，但是这是为什么呢？研究人员利用药理遗传学的方法特异性地对印迹细胞的兴奋性活动进行了抑制，发现小胶质细胞对遗忘的调节依赖于记忆印迹细胞的活动，这表明不活跃的突触更加容易被小胶质细胞清除。因此，越不活跃的记忆信息越容易被遗忘。

此外，海马的齿状回可以不断产生新生的神经元，称为神经发生（neurogenesis）。根据报道，神经发生会导致海马神经回路中大量突触的变化，从而导致旧的记忆的遗忘。研究人员同时操纵了海马神经发生和小胶质细胞，发现小胶质细胞介导的突触清除既参与了神经发生引起的遗忘，也参与了和神经发生无关的记忆遗忘。

这项研究不仅证明了小胶质细胞在健康成年大脑中保留吞噬清除突触的能力，而且首次在概念上提出了小胶质细胞通过清除突触而引起记忆遗忘的观点。进一步的研究发现补体信号通路参与了小胶质细胞介导的遗忘，并且依赖于记忆印迹细胞的活动。另外这项研究也提供了证据表明小胶质细胞不仅参与神经发生引起的遗忘，而且参与了和神经发生无关的记忆遗忘，因此小胶质细胞介导的突触吞噬作用可能是大脑中介导遗忘的一种更为普遍的机制。

这项工作是浙江大学医学院的谷岩实验室和医学院系统神经与认知科学研究所的王朗实验室共同完成，谷岩和王朗是本文的共同通讯作者；浙江大学医学院的博士生王超和岳惠敏是本文的共同第一作者；本工作得到了浙大医学院的王良、王晓东、孙秉贵、史鹏等研究组的大力帮助和支持；本研究得到科技部国家重点研发计划、浙江省自然科学基金的资助。

【打印 | 关闭】



浙江大学医学院版权所有

地址：浙江杭州余杭塘路866号 电话：0571-88208020 传真：0571-88208022

邮箱：zhouzeyong@zju.edu.cn



手机版



官方微信

中文网 | ENGLISH | 网站管理 | 联系我们

更多链接