



长期记忆存储的神经编码与调控

谢红^{1,2}, 成蕊希^{1,2}, 韵迪³, 管吉松^{3,4*}

1. 上海理工大学光子芯片研究院, 上海 200093;
2. 上海理工大学光电信息与计算机工程学院人工智能纳米光子学中心, 上海 200093;
3. 上海科技大学生命科学与技术学院, 上海 201210;
4. 中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心, 上海 200031

* 联系人, E-mail: guanjs@shanghaitech.edu.cn

2022-12-12 收稿, 2023-01-25 修回, 2023-01-31 接受, 2023-02-01 网络版发表

国家杰出青年科学基金(32225023)、科技创新2030(2021ZD0203500)、国家自然科学基金(31970903, 31671104)和国家自然科学基金委员会和德国科学基金会中德合作项目(61621136008)/DGF(TRR-169)资助

摘要 人类根据自身以及后天学习获得的经验与知识, 也就是记忆, 适应并改造了自然界, 从而创造了现代文明. 建立在大脑神经元的物质基础之上, 记忆承载了外界纷繁复杂的信息, 整合了时间与空间等不同维度上的多感知信息, 为大脑作出正确判断和操作提供支撑. 通过对大脑记忆机制的研究不仅仅可以揭示脑高级功能的生物学基础, 更加重要的是, 可以提供一条由亿万年进化史选择的解决高级认知运算与高效信息处理的途径. 近年来, 对记忆机制的认知从突触、分子等生物层面渐渐深入到细胞编码、解码与整合等信息层面, 依赖对大脑中信息编码直接相关的记忆印迹(engram)的深入研究则揭示了神经环路的记忆存储与调控机制. 本文围绕记忆印迹细胞的分子、细胞、环路与信息处理机制的运用, 回顾了近期记忆机制的研究进展, 探索了记忆编码机制研究对生物大脑运作原理及类脑智能的深远影响.

关键词 记忆印迹, 神经振荡, 类脑智能计算, 海马体, 大脑皮层, 双光子显微镜

记忆是大脑接收外界刺激后存储过往经验, 并能重现和回忆过往经历的能力. 记忆信号的后期神经加工将经验进一步转化为概念、建立事件之间的联系、推演发展的趋势、准确认知与预测外部世界, 为大脑能够对刺激产生适应性响应和发出有目的行动指令改造外部世界提供了坚实的基础. 理解记忆的生物学原理不仅仅面向人类的医疗需求, 回答衰老、抑郁等脑疾病的基本机制性问题, 也为人工智能技术的发展提供启发性的思路. 尽管科学家已经对生物大脑的记忆功能进行了长期的研究, 但是对在细胞尺度分辨率下的脑网络在信息处理与存储提取过程中如何形成和重现记忆的生物学机制仍然不清楚.

记忆的生物学机制研究, 经历了100多年的探索, 从定量化角度确立了多个记忆研究的行为学范式; 从理论角度推出了以赫布理论为基础的突触可塑性编码记忆的假设, 并发现了长时程突触增强(long-term potentiation, LTP)^[1]和时序依赖性突触可塑性(spike timing dependent plasticity, STDP)^[2]等生物学规律; 从突触与分子等微观层面发现了记忆伴随的重要生物调控机制. 这些早期研究揭示了大脑记忆的重要生物学基础, 然而记忆究竟如何将信息分布并存储在大脑中, 信息是如何存储、分离、稳固、检索并提取等更具体的基本问题却一直难以找到准确的答案.

近年来, 大脑中记忆印迹细胞的发现为以单细胞

引用格式: 谢红, 成蕊希, 韵迪, 等. 长期记忆存储的神经编码与调控. 科学通报, 2023, 68: 2016–2028

Xie H, Cheng R X, Yun D, et al. Neural mechanism of long-term memory storage and modulation (in Chinese). Chin Sci Bull, 2023, 68: 2016–2028, doi: 10.1360/TB-2022-1266

分辨率来研究大脑记忆的功能和脑网络的记忆编码原理建立了重要的生物学基础;而光遗传技术、多光子显微镜技术、多通道信号记录、纳米尺度显微镜、全息光学操控技术等为解析与操控大脑网络中记忆相关的信号提供了先进的研究平台。在这些先进技术的支持下,近10年来,对记忆的编码研究取得了重要的突破。研究工作揭示了以海马体环路为调控核心、以记忆印迹细胞为关键信息节点与调控位点、以神经震荡为信息传递与整合载体、以表观遗传调节为稳定机制存储的大脑皮层分布式记忆存储与提取机制。解决大脑记忆原理的基本理论是面向科技前沿、面向重大需求、面向人类生命健康的重点基础科学问题。对其深入探索将大大促进相关学科的交叉融合,推动例如医学、先进显微镜光学、细胞生物学、认知神经生物学、人工智能等学科的大力发展,并开辟新的研究领域。

1 大脑中的记忆在哪里

1.1 行为心理学研究定量了大脑中记忆的外在表现

20世纪早期,量化科学实验方法被引入心理学研究领域,开启了通过观察实验动物的行为活动来研究记忆的大脑机制的先河。其中,巴甫洛夫(条件化)、爱德华桑戴克(爱德华·桑戴克(强化学习)及斯金纳(操作学习)等先驱建立了较为成熟的学习范式,用以科学量化测量动物的学习记忆能力。沿用至今的经典范式还包括托尔曼和杭齐克发明的T形迷宫(1930年)、巴恩斯建立的圆形迷宫(1979年)、莫里斯建立的水迷宫(1981年)和纳赛尔建立的新物体识别(1988年)等小动物行为范式,以及适合头部固定动物脑部信息采集的虚拟现实系统与用于猴等高级动物的触屏认知系统等。这些行为学研究的体系能够间接地分辨实验动物的记忆存储与提取能力的强弱,从而对大脑记忆机制的研究开启了量化科学化进程。

心理学中依据时间的不同将记忆分为感觉信息处理(~2 s)、工作记忆(~2 min)、长期记忆(10 min至终身)3个不同种类。根据内容的信息属性,记忆又被分为陈述性记忆和非陈述性记忆。通常提到的记忆,即对人类认知行为活动联系紧密的是陈述性记忆,这种长期记忆是对有关事件和事实的记忆,包括了情景记忆和语义记忆,如一定时间与空间内发生事件的关联性记忆等^[3]。本文提到的记忆主要涉及陈述性记忆。

1.2 皮层、海马体与记忆

研究记忆的最重要基础问题就是记忆的生物学物质基础是什么?记忆被存储在哪里?

20世纪20年代,美国著名心理学家Lashley^[4]通过定量损伤猴与小鼠皮层的方式,依赖迷宫试验测量了脑区损伤对记忆的影响。通过近30年的数据积累,他的研究得出了记忆是分散性存储在大脑皮层中的结论。Lashley的研究并没有发现一个皮层中的关键脑区专门存储了记忆^[5,6]。

与Lashley的研究不同,神经外科医生用电极刺激大脑的不同区域,偶然发现,大脑颞叶刺激会产生对过往事物的生动回忆^[7,8]。1953年,著名的H.M.病人(全名Henry Gaustav Molaison)在治疗癫痫的脑部手术中进行了海马体(hippocampus, HPC)的损毁,随后出现了记忆的损伤。H.M.没有办法回忆手术后发生的事件,无法形成新的空间记忆和关联性记忆。甚至在与医生的对话过程中,H.M.会失去对5 min前对话内容的记忆,从而处于困惑状态。他残存的记忆感觉每天是孤立地存在,就像每一天都是从梦中醒来一样。同时研究发现,H.M.在手术发生前的远期记忆仍然保持完整。根据这些观察,科学家确立了记忆存储需要借助海马与周边核团的协助^[9,10]。海马被认为是大脑内与学习记忆定位相关的最重要脑区之一,其重要的功能包括临时存储短期记忆,类似一个物流的中转仓库,随着记忆的逐步巩固,记忆信息从海马逐渐转移到大脑皮层存储。此外,也有研究认为,在短期记忆向长期记忆的转变过程中,海马与大脑皮层不断形成新的连接,持续发挥记忆巩固和提取的作用。

海马中的信息编码与记忆有关。多年的在体电生理记录揭示了海马中存在位置细胞(place cell),同时在与海马直接相关的内嗅皮层(entorhinal cortex, EC)结构中发现了网格细胞(grid cell)。因此,海马被认为是构成大脑“全球定位系统(GPS)”的核心。位置细胞和网格细胞在环境中进行空间导航和形成情景记忆的能力依赖于其准确地定位周围环境,因而这群海马体中出现的具有空间位置编码能力的细胞被认为是“认知地图”(cognitive map)形成的基础。实验动物的运动能够通过改变位置细胞与网格细胞的放电细胞群体来表征空间位置的变化^[11],为情景记忆编码提供位置导航框架。这些研究共同指出,海马是记忆的关键脑区,即包含记忆相关的神经信号对大脑记忆功能有直接的贡献。

值得一提的是,还有一种观点认为,海马在记忆的形成与提取中发挥了检索(memory index)作用,类似书本的目录,有助于大脑找到记忆信息存储的具体位置^[12~15]。记忆索引理论认为,记忆并不直接存储在海马,相反记忆分布式地存储于皮层以及皮层下的一些脑区。激活海马索引神经元,就可以快速激活全部与此记忆存储相关的脑区,实现迅速且灵活的记忆提取过程^[16]。

2 记忆的神经生物学机制

在海马调控大脑记忆存储这个功能性框架下,对记忆神经机制的研究在众多微观尺度上取得了重要的进展。

2.1 突触、神经可塑性与记忆

研究发现,神经元间建立的突触连接可以随着特定的神经电活动信号在神经结构、突触传递效率上进行改变。例如,研究发现,长时程突触增强(long-term potentiation, LTP)有多种诱导模式,包括高频率(100 Hz)的强直刺激^[1]以及突触前后神经元的同步放电活动,后者具有非常强劲的时效性。Bi和Poo^[2]的一项开创性研究发现了海马神经元中的时序依赖性突触可塑性(spike timing dependent plasticity, STDP),相关机制在后期大量的类脑芯片设计中被广泛提及。这种外界刺激诱发的、可以长时程维持的神经网络改变被认为是记忆的生物学基础。

同样,在分子细胞层面也发现了一些与记忆相关的机制。其中,神经元基因表达、蛋白激酶活性、表观遗传修饰和突触形态结构等均在外界刺激或学习后出现持续、长时间的性质变化。这些大脑神经细胞上出现的刺激依赖性的长期性转变可以统一归为神经可塑性。这些生物学变化如同磁带上的磁性材料一样,用来编码并长久地存储信息。

2.2 记忆的调制与神经振荡

大脑记忆的加工过程涉及许多不同的脑状态,其中记忆的巩固过程被认为与大脑的睡眠状态相关。睡眠中大脑局部场电位(local field potential)的神经振荡活动与清醒时具有完全不同的特征。局部场电位反映的是局部脑区群体神经元突触后电位的线性总和^[17~19],在观察中通常处于周期性节律振荡中。在清醒运动状态与快速眼动睡眠(rapid-eye-movement, REM)

时具有theta节律(4~12 Hz)^[20~22]的特征;在清醒状态,认知过程中节律性震荡gamma频段(30~80 Hz)^[23~27]的特征成分显著升高;在慢波睡眠(slow-wave-sleep, SWS)时会出现尖波波纹放电(ripple)节律(100~250 Hz)^[28~32]的高频震荡。这些节律信号可能与记忆中跨脑区的长距离通讯相关^[33,34]。此外,研究中发现,记忆编码过程中会出现多脑区大规模的theta与gamma频段的相位和波幅耦合现象,且神经震荡与记忆任务表现呈正相关^[35~38]。这些发现揭示了记忆相关的重要生物学过程,为进一步发掘大脑记忆的基本原理奠定了坚实的基础。

3 记忆的编码

大脑中的记忆究竟以何种形式出现?存储的信息是如何检索和提取的?为了揭示记忆本质,首先需要解答的核心问题是大脑中的记忆是如何编码的。

3.1 记忆印迹细胞的发现

德国动物学家理查德·西蒙(Richard Semon)^[39]在20世纪早期提出了记忆保存和提取机制的一种假说。他提出,记忆印迹(engram)是一种大脑中发生的、在外界事件或者自身经历过程中产生的长期物理性改变。一旦形成后这种印迹会处于沉默状态,但是它可能会被相似的事件或者部分特征性刺激所激活^[39~41]。西蒙认为,记忆印迹不应该仅仅存在于一个固定的细胞和脑区,而是应该存在动态变化的特征。例如,回忆过程中,旧的记忆印迹会被激活,也会形成新的记忆印迹,新与旧的记忆印迹联系在一起、加强相关的记忆。他还猜测记忆印迹是分布式存在于脑内的。上述这些猜测具有非常超前的特色,但是由于完全缺乏实验证据以及西蒙当时在学习记忆研究领域默默无闻,他关于记忆的相关思路被埋没了80年。

相比于通过突触捕捉来追踪记忆印迹编码的尝试^[42],通过神经元活动来追踪记忆印迹编码在复杂度上降低了4个数量级。此外,分子生物学技术与光遗传技术的发展,使得大脑学习记忆过程中大规模神经元活动的记录成为可能,而且这些技术的日趋成熟可以进一步实现对大脑中制定的神经元活动进行人工动态操控,从而为神经元记忆印迹编码的功能性验证奠定了基础。

神经元作为记忆印迹的载体有多方面的实验数据支撑。值得一提的是,Josselyn研究团队^[43]在细胞群体

水平上利用CREB分子激活进行了记忆存储操控研究。他们发现,在提取恐惧记忆时,外侧杏仁核中的CREB(cAMP响应元件结合蛋白)水平相对较高的细胞会被优先激活^[43]。如果通过外源性表达凋亡受体来杀死这些CREB表达高的神经元,破坏了动物在声音线索出现后的恐惧记忆提取^[44]。而在学习恐惧记忆后,通过化学遗传学操纵手段人为激活那些CREB表达水平高的神经元,会直接诱导提取强烈的恐惧记忆^[45]。人为操纵指定神经元中的CREB表达水平,可以将记忆写入指定的神经元中,调节记忆存储的分配过程。这些研究揭示了以细胞为核心的记忆编码的可能性。

基于即早基因(immediate early genes, IEGs),包括*Arc*、*c-fos*和*egr-1*等细胞标记技术的发展使得在学习记忆过程中观察并操控记忆编码成为可能。即早基因具有瞬时表达的特性,可以响应神经元去极化激活这一过程^[46,47]。Mayford研究团队^[46]利用这一特性构建了*c-fos*启动子控制的快速神经元标记转基因小鼠(*cfos-tTA*)。他们对分布在海马、杏仁核中的听觉恐惧条件刺激激活的神经元进行了标记,发现在随后的记忆提取时,相同群体的神经元被激活。这项研究发现了海马与杏仁核中的记忆印迹,并回应了记忆印迹细胞的相关假设^[48]。

为了验证这些标记上的神经元与记忆印迹的关系,2012年,美国麻省理工学院(Massachusetts Institute of Technology, MIT)利根川进实验室Liu等人^[49]在*cfos-tTA*小鼠中引入光遗传通道蛋白ChR2,使得在记忆激活的海马神经元可以通过外源性光操控来激活。他们发现,即使在无关场景中,只要激活这些神经元,就能够成功唤起记忆,这验证了100多年前西蒙预言的记忆印迹细胞的存在。

3.2 皮层记忆印迹编码研究

记忆印迹细胞如何编码所存储的记忆信息?通过上述人工瞬时标记的方法很难回答这个过程。对这个科学问题的回答有赖于对神经活动从感知信息到记忆信息全过程的实时记录。2011年开始,我们发展了活体动物双光子显微镜长期成像的方法,在小鼠大脑皮层的多个区域观察1 mm深度范围内高密度神经元的活动并追踪其在学习过程中的变化(图1)。通过即早基因活动依赖的EGR1-EGFP转基因小鼠,双光子显微镜能够追踪皮层中大约84%兴奋性神经元的活动变化。同时,由于即早表达基因的荧光信号具有时间累积效应,变

化幅度较小,结合人工智能图像识别与图像扭曲校准系统,实现了高精度和高敏感性的单细胞分辨率水平在体观察,实现了对接近20000个神经元/ 0.25 mm^3 的多个时间点的稳定活动追踪。研究发现,在大脑皮层II层神经元而不是其他层神经元中,分布着对不同场景记忆具有特异性响应的记忆印迹^[50],其对记忆的存储呈现显著的稀疏编码倾向,发现仅仅不到5%的II层神经元对某个特定场景的记忆响应(图1)。考虑早期经典的视觉系统研究发现,视觉皮层中的神经元具有视觉响应特征,即大多数初级视皮层神经元具有视觉输入感受野特异性和对最适刺激特征响应调谐的特征。这种存在于视觉皮层II层的对场景概念特异性响应的记忆印迹细胞很可能不仅仅是通过整合其他层神经元的感知特异性输入,还有可能接受了较强的高级皮层的下行调制。

除了稀疏性,皮层中的记忆编码还具有分布性(distributivity)特点。对于同一个场景记忆,双光子显微镜记录到的对同一场景特异性响应的记忆印迹细胞广泛分布在视觉皮层、躯体感觉皮层、压后皮层(retrosplenial cortex, RSC),甚至运动皮层等脑区。这种皮层中广泛分布的记忆印迹细胞,也符合80年前Lashley^[4]的研究发现,即长期记忆并行存储,分散在大脑皮层的网络中。这些实验数据暗示皮层记忆的存储与处理机制很可能具有某种高度并行的多感知、多层级、多脑区同步编码的能力。

即使分布在初级视觉皮层,这些记忆印迹神经元编码的信息也并不仅仅限于视觉记忆。我们的研究发现,在场景恐惧学习后进行新的恐惧消除学习,即使场景视觉信息完全不变,视觉皮层和压后皮层也会涌现出一群新的记忆印迹群体来编码恐惧消除记忆^[51]。这群恐惧消除记忆的记忆印迹群体是不同于恐惧记忆印迹群体的另一群,它们被光遗传标记激活后,会在恐惧场景中抑制恐惧记忆的提取,多个不同性质的记忆被存储在同一个脑区。同样,关于相同事件的记忆印迹在多个脑区中同时存在,因此,多个脑区的记忆印迹细胞很可能存在于一个相互联系的网络中,在各个初级感知和高级皮层中编码了完整的整合型记忆信息。观察发现,在功能上,光遗传激活少量皮层中的记忆印迹细胞同样能够诱发完整记忆的回忆,在包括杏仁核、海马齿状回区(dentate gyrus, DG)和CA1区等重要脑部核团,压后皮层、感觉皮层、视皮层、前额叶皮层等多个皮层区域^[52-59]中都发现了记忆印迹神经元。Tanaka

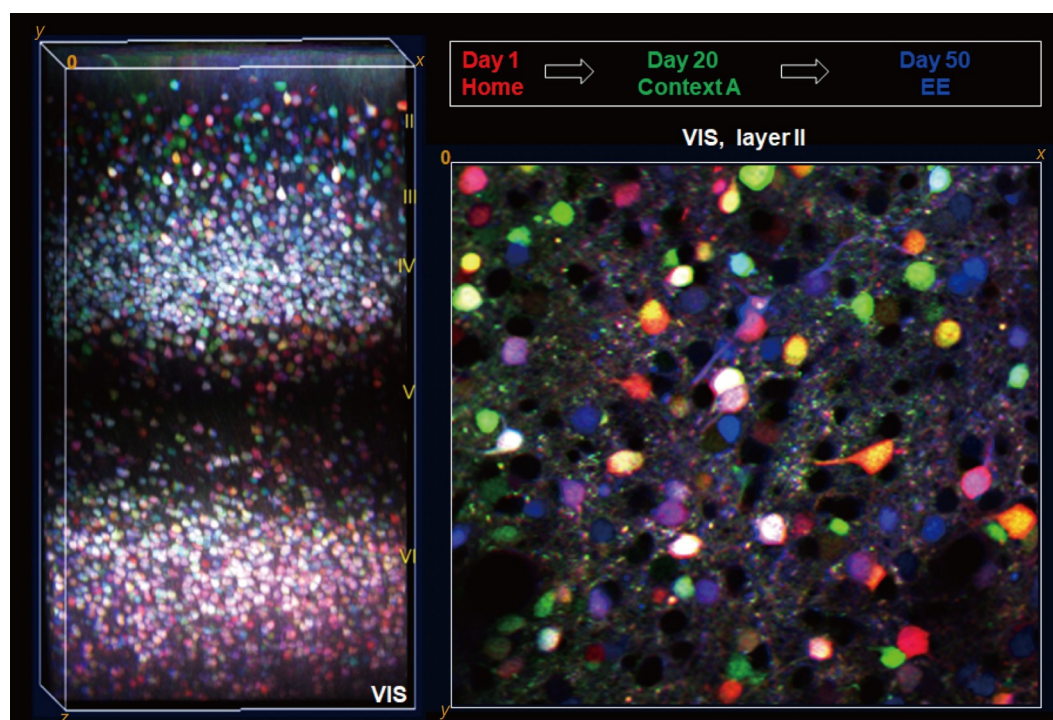


图1 小鼠视觉皮层中的记忆编码。通过双光子显微镜活体成像小鼠大脑皮层中即早基因EGR1-EGFP的信号强度,记录视觉皮层(layer I~VI)高密度神经元的活动强度。左图:视觉皮层(0.5 mm×0.5 mm×1 mm) EGR1-EGFP信号的三维重建图,细胞数目约为20000个;右图:视觉皮层layer II顶视图。红绿蓝为EGR1-EGFP信号的伪色图,分别代表不同的学习任务训练所激活的神经元的活动强度:红色,标准饲养环境;绿色,条件性场景恐惧学习;蓝色,丰富环境

Figure 1 Memory encoding in mouse visual cortex. *In vivo* imaging of EGR1-EGFP signal via two-photon microscopy to track neuronal activation in visual cortex (layer I–VI). Left panel: 3D reconstruction of EGR1-EGFP signals in one visual volume (0.5 mm×0.5 mm×1 mm), cell number ~20000; right panel: Layer II top view of visual volume. Pseudo-color images of EGR1-EGFP signals induced by three distinct task trials: Red, homecage trial (home); green, contextual fear conditioning trial (context A); blue, enrich environmental trial (EE)

等人^[60]的发现也进一步证实了这些皮层记忆印迹细胞的响应会在记忆提取时再现,并且记忆提取时的皮层记忆印迹活动的重现依赖于海马。

3.3 海马通过调制各脑区神经震荡的同步性形成了全脑记忆网络

广泛分布于皮层多脑区中的记忆印迹细胞,其长期记忆的存储需要海马作为重要的调控核心进行编码整合,形成完整的记忆编码网络。我们的研究发现,海马损伤的小鼠的记忆存储与提取受到了极大损伤。对海马功能的研究发现,海马通过外侧内嗅皮层(lateral entorhinal cortex, LEC)的V层神经元可以向包括视觉皮层、听觉皮层、感觉皮层、运动皮层、压后皮层等多个皮层脑区的II层记忆印迹区域输入海马主导的theta频段震荡^[61]。重要的是,这些由共同来源主导的theta震荡信号会与局部皮层脑区的gamma频段震荡信号在学习过程中发生强烈耦合。由于多个脑区theta

震荡来源的同时性使得多个皮层脑区的gamma频段震荡信号相互之间产生强烈的同步性锁相,导致学习过程中出现以theta耦合的局部gamma震荡为主要载体的多脑区长距离同步现象。实验中观察到,大脑皮层多脑区震荡信号的同步现象在记忆编码存储和提取的过程中都出现了增强,并且这些学习相关的长距离同步现象在海马损伤的小鼠中完全丢失了。研究提示,海马调控的多脑区同步与记忆的存储和提取联系紧密。

进一步的研究发现,这种theta耦合的gamma震荡信号在导致大脑皮层多脑区长距离同步的同时,直接激活了各脑区的皮层记忆印迹细胞^[61]。而阻碍外侧内嗅皮层的活动则抑制感觉皮层和运动皮层记忆印迹神经元的激活,并抑制了记忆的提取。同时,通过光遗传操控多皮层gamma震荡的同步性可以激活记忆印迹神经元,使得小鼠可以在没有海马的情况下,完全恢复长期记忆存储和提取能力。

综上所述,我们发现,学习过程中多皮层区域的gamma震荡同步性受到海马调控,海马的调控信号很可能作为记忆的索引信号在大范围的脑皮层中通过激活II层记忆印迹细胞来编织一个全脑记忆网络(图2)。这样的记忆编码具有以海马为调控中心、多感知整合的完整记忆网络结构。在偶联了不同脑区的记忆印迹细胞之后,海马发出的同步调制信号很可能并不是必需的。因为一旦存储成功,这种人工光遗传诱发的同步性信号在记忆提取过程中就不需要了。实际上,皮层的神经震荡对脑状态的调控是必要的,我们的研究发现,MK801可以通过对乳头体(mammillary body)脑区神经元的抑制调节大脑皮层的delta波强度,从而诱发状态依赖性的记忆存储与提取^[62],而Vesuna等人^[63]在人类大脑中发现,皮层的低频震荡与麻醉剂产生的意识游离状态相关。因此,我们的研究提示,海马作为不同记忆内容信息存储与提取的索引,通过调控不同脑区的gamma震荡同步性激活记忆印迹群体,对特定的记忆编码形成了全局性的皮层记忆网络。海马功能上可能担当了大脑记忆的检索工具,通过海马对皮层记忆的存储与提取的调控参与大脑记忆存储,这个理论曾被Teyler和Rudy^[14]提出。实际上,与我们的研究结论相对应,有关工作记忆中的研究也发现,theta调制下的gamma震荡编码了某个特定的记忆物体^[64,65]。记忆印迹被

进一步揭示后,多项研究数据进一步证实并丰富了相关理论^[16,61,66,67]。

综合多个层面的研究,近几十年的脑科学研究渐渐揭示了一个从物质基础层面到操作层面的大脑记忆机制。外界信息在大脑皮层中的各个初级感觉到高级认知相关的脑区形成对多模态信息的相应独立表征。此刻,不同皮层脑区处于海马调制的周期震荡之中,通过同步性 γ 震荡,将不同脑区的信息表征偶联在了同一个事件点和时间点。同步震荡同时也激活了各个脑区中与响应时空多模态信息对应的皮层II层记忆印迹细胞。由于神经突触的可塑性,记忆印迹细胞既偶联上局部脑区的信息表征,又偶联了其他皮层脑区的记忆印迹,从而形成了对某个时空事件记忆的全脑记忆网络。通过时间或者场景分割的不同事件,在大脑中形成不同的记忆印迹群体,各自形成相对独立的记忆网络。可以预见,皮层中各种记忆的印迹细胞群体也必然处于长期动态调整中,在记忆巩固和记忆泛化中进行整合、修剪和加工。大脑记忆采取皮层分布式处理的方式,借助海马发出的周期性振荡信号的协调激活作用^[68],通过多个脑区记忆印迹的同步活跃,触发了各脑区印迹细胞的突触可塑性,记录相关事件的多感知信息,从而高效存储了复杂的多模态记忆信息。

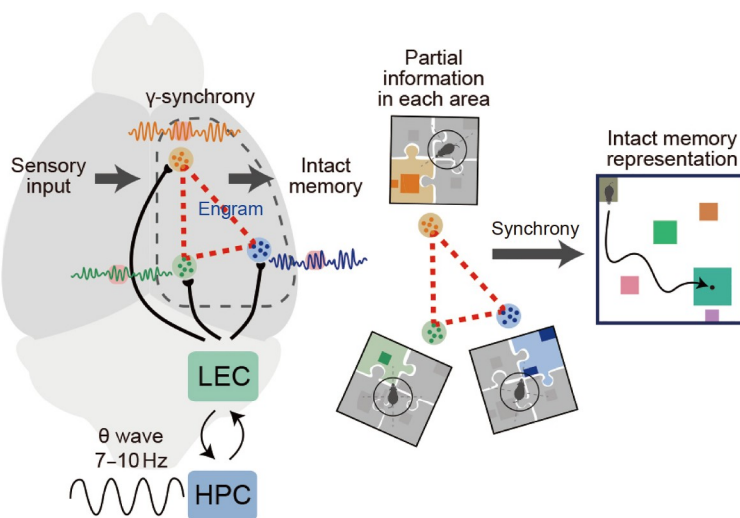


图2 海马-外侧内嗅皮层通过伽马同步(γ -synchrony)帮助皮层记忆的形成与提取。插图显示海马 θ 节律、皮层长程 γ 同步活动和皮层印迹细胞的活动,三者耦合进行信息编码存储。记忆编码时各个皮层区域的部分信息通过海马 θ 波调制的皮层 γ 同步活动进行整合,从而形成完整的记忆表征

Figure 2 Model for the mechanism in which long-range cortical gamma synchrony mediates memory encoding and retrieval by HPC/LEC. The illustration shows that the cortical long-range gamma synchrony is coupled to the theta wave and engram activities. Such a process might underlie hippocampus-mediated memory encoding and recall in the neocortex in a highly coordinated way. Engram coding partial context information in each cortical region was integrated by theta wave-modulated gamma synchronization and this integration contribute to intact memory representations

3.4 记忆编码对认知识别的贡献

记忆印迹具有天然的降维特性:学习过程中形成的稀疏的记忆印迹细胞,在神经网络中用少量的组合活动相配合,就能提取特定的记忆,再现复杂系统中的高维度世界变量。例如,存在于初级视觉皮层的这种记忆编码方式,提示了记忆的稀疏编码可能在视觉任务中帮助大脑实现记忆融合的快速认知。

大脑信息处理的生物学机制与类脑智能的开发具有大量内在联系。早期的卷积神经网络(convolutional neural network, CNN)就是借鉴了初级视觉皮层系统的神经机制^[69]。随着深度神经网络与大数据的推动,神经网络的识别能力不断增强,前馈网络的问题不断积累。现代的人工神经网络中大量融入了记忆机制,例如擅长处理语音信息的长短记忆模型^[70]。与前馈网络模型不同,当人工神经网络中融入外部记忆,可以通过产生方式解决相对复杂的任务(如differentiable neural computer, DNC)^[71]。人工神经网络中记忆的融入可能一方面添加了更多的时空变量使得其探索空间扩大,另一方面锚定了相应特征的关联性与时空变量常数,提高了网络的相对稳定性。

我们的工作也发现,人工神经网络中添加记忆印迹的特征,即用少量稀疏编码的神经元进行解码并重构复杂的输入图片;用模拟记忆重建的产生式模型替代前馈的卷积神经网络模型,可以有效提升人工智能网络在手写数字集(modified national institute of standards and technology database, MNIST)上的分类鲁棒性。针对每个数字的记忆,我们构建了对应内部模型(自编码器),只接受来自对应类别的图像,拒绝来自其他类别的图像。网络训练后,内部模型将输出重建数字图像而如果输入被拒绝,则返回黑色图像。同时每个自编码器的中间层较为稀疏,体现了记忆印迹细胞的稀疏特征。这个模型在手写数字集具有很高的类脑鲁棒性,能抵抗多种噪音干扰。在多达42种攻击测试中,我们的降噪内源生成模型达到了45%的目前最佳防御成功率,这一结果远远优于CNN的4%,也优于另一个综合分析模型(analysis by synthesis, ABS)的41%,暗示类脑记忆模型算法具有内生的鲁棒性优点^[72]。

4 记忆的调控

记忆印迹细胞作为记忆载体,其分子细胞调控的机制从生物基础上调节了大脑记忆的各种属性,细胞

中的分子成为主导大脑记忆能力,调节记忆灵活性的关键因素。

4.1 突触可塑性对记忆印迹的调控

记忆印迹细胞中的突触在学习过程中形成新的突触,同时修剪旧的突触,从而改变记忆网络,影响记忆信息的编码和提取。突触在学习过程中形态会发生显著变化,产生膨大的头部来增加突触接触面积^[73]。学习后的几天内,大量的突触消失,但部分由学习诱导产生的成熟突触则较为稳定,能够维持长久的时间^[74]。参与突触调控的关键分子包括受体分子、离子通道分子及与其磷酸化调控相关的蛋白激酶。其中,NMDA受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor)是突触可塑性调节的关键受体,通过钙离子介导的信号转导调节了谷氨酸受体的活性和转运上膜的数量,从而在几秒内迅速改变相关被激活突触的传递效率^[75]。

研究发现,海马记忆印迹细胞中的突触在记忆巩固过程中处于动态变化调节,海马DG中的突触数量在巩固过程中下降,而内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)的记忆印迹细胞突触数量则显著上升。这个过程体现了记忆编码过程中从海马群体向皮层群体转移的过程^[54]。有意思的是,研究发现,老年痴呆症模型小鼠中出现的记忆损伤伴随着海马记忆印迹的突触密度显著下降,但记忆损伤仍然可以通过人为激活记忆印迹细胞而进行恢复,提示记忆印迹细胞的突触调控损伤可能是导致神经退行性疾病记忆缺陷的主要原因^[76]。

除了突触可塑性之外,细胞兴奋性的调节也直接影响记忆的存储与提取^[77]。细胞兴奋性主要由神经元所表达的分子调控,近期的活动依赖性表观调控相关研究显示了分子表达调控机制参与了记忆印迹的调节。同时,记忆印迹中分子表达调控机制也从宏观上调节了细胞突触分子,从而影响到神经元突触可塑性,因此对记忆的调控非常重要。

4.2 表观遗传印迹对记忆的调节

记忆印迹细胞对记忆的长久保留特性与细胞表观遗传调控的长时程调控机制也具有显性的联系。在神经系统中,神经电活动会诱发包括DNA甲基化^[78]、组蛋白乙酰化和甲基化在内的多种表观遗传调控修饰,并且相关修饰具有持久性强的特点。表观调节因子,包括DNMT1/3、HDAC、TET、GADD45b等因子的缺失

或者突变会导致小鼠学习记忆能力的缺陷^[79]。我们的研究发现,学习诱发的神经元活动可以激活记忆印迹细胞内的AMPK(AMP-activated protein kinase)信号通路,导致突触关键蛋白*Nrxn1*基因的可变剪切位点出现一个滞后10 h的表观遗传修饰信号(H3K9Me3),招募并维持SUV39H1在响应区域维持富集,进而长期地影响*nrxn1*的可变剪切,调节性抑制已经存储了记忆的印迹细胞突触可塑性,使得其不再被其他记忆所修改,从而稳定了记忆^[80]。除海马区外,这种神经活动诱发*nrxn1*可变剪切位点的动态调控可以通过单细胞测序在皮层的II层而不是其他层中被发现^[81],因此成为调节记忆的重要表观调节机制。除*Nrxn1*外,研究还发现,突触骨架蛋白Shank1也是SUV39H1调控记忆稳定性的主要靶点之一,在海马记忆印迹中调节原有记忆的稳定性^[82]。

4.3 记忆编码与脑疾病

记忆印迹细胞的调节失常通常与大脑的疾病紧密联系。我们的研究发现了一种调节*nrxn1*基因表达的表观调节因子*Ash1l*^[83]。这个表观调控蛋白会调控记忆印迹的异常活跃。我们通过人类遗传学研究,在抽动症患者中发现了该基因的功能性突变^[84]。通过构建*Ash1l*基因单拷贝缺失突变小鼠,我们发现,该小鼠具有一系列异常表现,包括更高的焦虑水平、显著的幼鼠交流发声障碍、社交记忆缺陷、行为重复刻板,以及场景和声音等偶联性信息的分辨能力缺陷。通过该基因在神经元中的条件性缺失实验,我们发现,记忆印迹神经元的突触修剪受到*Ash1l*调控,当缺失该基因时,记忆印迹细胞无法修剪非相关突触连接,导致认知时神经元被非特异性地异常激活,从而造成了记忆认知网络对刺激信号的分辨率下降,大脑相应的能力缺失^[85]。这些研究揭示,记忆印迹细胞中的表观因子对认知过程起到重要的调节作用,其突变会导致脑疾病。

此外,研究发现,小胶质细胞可以通过清除记忆印迹细胞的突触而引起记忆遗忘,并且当抑制小鼠海马体中小胶质细胞的吞噬功能后,记忆的遗忘被显著阻断^[86]。基于CRISPR基因编辑技术,结合顺行/逆行AAV标记和活动依赖性细胞标记技术,研究人员实现了通路特异性和功能特异性神经元亚群的基因编辑,精确操控大鼠特定记忆的储存和消退^[87]。

药物成瘾是一种异常的长期记忆,成瘾相关的记忆也是由记忆印迹细胞所编码。复旦大学马兰研究团队^[88]发现,可卡因奖赏与相关环境的记忆存储于海马

腹侧CA1和伏隔核中央核脑区的记忆印迹中,而这两个脑区间形成的记忆印迹环路介导了可卡因奖赏记忆的提取。特异性地去除成瘾记忆的印迹细胞可以有效地消除药物成瘾记忆。郑平课题组^[89]也报道了前额叶皮层作为神经环路的枢纽在戒断场景重新激活成瘾记忆中发挥了重要作用,为有效干预毒品复吸提供了新思路。

5 展望记忆编码研究的未来

记忆编码的研究开辟了一个重要的全新领域,贯通了信息领域的类脑智能化信息处理机制以及生物脑对环境的认知神经基础。记忆印迹细胞群体不仅仅具有加工信息相关性的属性,还对大脑记忆信息具有因果性的验证,首次建立了研究大脑信息处理的确定性。这些研究为脑认知神经机制探索奠定了坚实的起点。

由于记忆印迹这个细胞群体的存在,其一方面融合了外界感知和内部认知的记忆信息^[90-92],另一方面又存在物理性的突触连接^[54],可以在监测追踪信息处理过程中神经元活动的同时揭示其调控机制。结合这两个方面,可以采用科学方法从物质角度研究认知这个精神领域的高级过程,为类脑人工智能的解决方案提供重要的解决思路。同时,类脑智能信息化处理拥有快速方便的特点,能够通过大型计算机进行快速模型迭代与仿真^[93],因此很适合用来监测大脑记忆网络的状态改变与信息交互,通过对记忆网络的操控,可以实现对大脑中重要信息及信息处理能力的保护和强化。

5.1 全面解析大脑中记忆网络的编解码过程

追踪记忆印迹细胞活动的研究显示了记忆印迹对特定记忆的编码。那么与感知信息相关的神经活动如何整合成记忆信号,这种感知-记忆信号转化的过程在哪里发生?如何进行多感知信息的全局调控形成记忆?皮层的局部记忆网络与全局记忆网络又是如何对处于不同信息处理层级中的神经信号进行有区分地整合,从而编码完整的记忆信号?这些关键性科学问题还有待解决。通过将高时间分辨率的电信号与双光子显微镜采集的、高空间分辨率、全皮层神经元活动信号进行同步记录^[94],将有助于发现感知-记忆信号转化的过程,找到皮层中记忆存储编码的规律。

另一方面,通过在连续学习过程中的神经活动追踪^[66,95],寻找感知神经元信号并记录其受到记忆网络信号的影响以及其改变记忆网络的过程,可以研究大

脑在已经获得多种不同记忆后,如何在记忆网络活动的协助下进行大脑记忆依赖性的新认知活动过程,研究记忆网络对感知觉输入信息的认知过程和推动运动决策的过程,揭示类脑智能的可能性网络策略.甚至可以通过探寻脑记忆网络与感知信息整合的规律^[96],找到大脑智能化的本质属性,开启对智能进行定量化的新征程.

5.2 记忆编码与脑疾病

从信息处理角度看,许多脑疾病是某些记忆过于顽固,或者记忆的灵活性缺失,或者记忆存储与提取的能力丢失^[97].大脑记忆编码的研究也将从两个全新的方面提供解析脑疾病机制与治疗脑疾病的光明前景.一方面,记忆印迹细胞中的表观调控机制与相关的表观因子,是重要的分子层面上的记忆网络调节手段.通过靶向特定记忆印迹的基因操作,可选择性地微调特定记忆网络的强弱,从而改善记忆的灵活性,增加新记忆的存储网络空间^[80,82,85].另一方面,记忆印迹细胞的活性调控可以人为地输入调节信号,通过脑机接口可对脑状态和特定记忆进行定向影响,达到治疗脑疾病的目的^[76].此外,由于脑疾病,尤其是精神类疾病通常反映在认知过程的异常上,通过在模型动物中构建相关脑疾病模型,检测脑记忆编码的缺陷可以直接地观

察大脑信息处理过程的异常,找到疾病的神经机理.

5.3 记忆编码与类脑人工智能

以印迹细胞为核心的记忆编码的研究,在多学科交叉融合的今天正焕发出超强的光芒.脑-机融合的接口技术目前正高速发展,现在的脑机接口通常采用的是在感知信息层面的编码与解码,再通过大脑自身的记忆与感知信息编码交互转化为大脑能够处理的信息内容.通过深入解析记忆编码机制,有望在不久的将来为人类认知过程描绘出一幅完整、以记忆印迹为基本单元节点的路线蓝图.通过揭秘全脑记忆网络的结构和接入口,直接链接认知与记忆层面的信息,为脑功能增强和拓展打开全新的快速途径.记忆编码的另一个可能性发展方向是备份大脑中存储的重要信息,拓展大脑中记忆存储的空间与范畴.在智能化方面,以记忆网络为核心的类脑人工智能系统有可能协助人脑完成更加困难的任务^[98],在智能上延伸和拓展大脑的能力.

伴随着技术手段不断更新,人们对脑的认知也更加深刻,大脑认知的秘密正在被渐渐揭开.世界上对以记忆印迹细胞网络为核心的记忆编码研究竞争也必将愈加激烈.这些基础研究中孕育着智能化技术革命全新的希望,也为脑疾病治疗和人类生命的延续指出了一条新路.

参考文献

- 1 Lomo T. The discovery of long-term potentiation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2003, 358: 617–620
- 2 Bi G, Poo M. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: Dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J Neurosci*, 1998, 18: 10464–10472
- 3 Squire L R. Memory and brain systems: 1969–2009. *J Neurosci*, 2009, 29: 12711–12716
- 4 Lashley K S. In search of the engram. *Symp Soc Exp Biol*, 1950, 4: 454–482
- 5 Bruce D. The Lashley-Hull debate revisited. *History Psychol*, 1998, 1: 69–84
- 6 Orbach J. The Neuropsychological Theories of Lashley and Hebb: Contemporary Perspectives Fifty Years after Hebb's The Organization of Behavior: Vanuxem Lectures and Selected Theoretical Papers of Lashley. Virginia: University Press of America, 1998
- 7 Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*, 1937, 60: 389–443
- 8 Penfield W, Evans J. The frontal lobe in man: A clinical study of maximum removals. *Brain*, 1935, 58: 115–133
- 9 Augustinack J C, van der Kouwe A J W, Salat D H, et al. H.M.'s contributions to neuroscience: A review and autopsy studies. *Hippocampus*, 2014, 24: 1267–1286
- 10 Scoville W B, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1957, 20: 11–21
- 11 O'Keefe J, Nadel L. The Hippocampus as a Cognitive Map. Oxford: Oxford University Press, 1978
- 12 Teyler T J, DiScenna P. The hippocampal memory indexing theory. *Behav Neurosci*, 1986, 100: 147–154
- 13 Teyler T J, DiScenna P. The role of hippocampus in memory: A hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev*, 1985, 9: 377–389
- 14 Teyler T J, Rudy J W. The hippocampal indexing theory and episodic memory: Updating the index. *Hippocampus*, 2007, 17: 1158–1169
- 15 Goode T D, Tanaka K Z, Sahay A, et al. An integrated index: Engrams, place cells, and hippocampal memory. *Neuron*, 2020, 107: 805–820

- 16 Tanaka K Z, He H, Tomar A, et al. The hippocampal engram maps experience but not place. *Science*, 2018, 361: 392–397
- 17 Bozer A L H, Uhelski M L, Li A L. Extrapolating meaning from local field potential recordings. *J Integr Neurosci*, 2017, 16: 107–126
- 18 Mazzoni A, Logothetis N K, Panzeri S. The information content of local field potentials: Experiments and models. 2012, arXiv: [1206.0560](#)
- 19 Watson B O, Ding M, Buzsáki G. Temporal coupling of field potentials and action potentials in the neocortex. *Eur J Neurosci*, 2018, 48: 2482–2497
- 20 Paul S, Wolfgang K. What does phase information of oscillatory brain activity tell us about cognitive processes? *Neurosci Biobehav Rev*, 2008, 32: 1001–1013
- 21 Kirschner A, Kam J W Y, Handy T C, et al. Differential synchronization in default and task-specific networks of the human brain. *Front Hum Neurosci*, 2012, 6: 139
- 22 Grosmark A D, Mizuseki K, Pastalkova E, et al. REM sleep reorganizes hippocampal excitability. *Neuron*, 2012, 75: 1001–1007
- 23 Fries P, Nikolić D, Singer W. The gamma cycle. *Trends Neurosci*, 2007, 30: 309–316
- 24 Sohal V S, Zhang F, Yizhar O, et al. Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical circuit performance. *Nature*, 2009, 459: 698–702
- 25 Fernández-Ruiz A, Oliva A, Soula M, et al. Gamma rhythm communication between entorhinal cortex and dentate gyrus neuronal assemblies. *Science*, 2021, 372: eabf3119
- 26 Igarashi K M, Lu L, Colgin L L, et al. Coordination of entorhinal-hippocampal ensemble activity during associative learning. *Nature*, 2014, 510: 143–147
- 27 Zheng C, Bieri K W, Hwaun E, et al. Fast gamma rhythms in the hippocampus promote encoding of novel object-place pairings. *eNeuro*, 2016, 3: ENEURO.0001-16.2016
- 28 Todorova R, Zugaro M. Isolated cortical computations during delta waves support memory consolidation. *Science*, 2019, 366: 377–381
- 29 Muessig L, Lasek M, Varsavsky I, et al. Coordinated emergence of hippocampal replay and theta sequences during post-natal development. *Curr Biol*, 2019, 29: 834–840
- 30 Opalka A N, Huang W, Liu J, et al. Hippocampal ripple coordinates retrosplenial inhibitory neurons during slow-wave sleep. *Cell Rep*, 2020, 30: 432–441
- 31 Stark E, Roux L, Eichler R, et al. Local generation of multineuronal spike sequences in the hippocampal CA1 region. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112: 10521–10526
- 32 Roux L, Hu B, Eichler R, et al. Sharp wave ripples during learning stabilize the hippocampal spatial map. *Nat Neurosci*, 2017, 20: 845–853
- 33 Backus A R, Schoffelen J M, Szebenyi S, et al. Hippocampal-prefrontal theta oscillations support memory integration. *Curr Biol*, 2016, 26: 450–457
- 34 Jadhav S P, Kemere C, German P W, et al. Awake hippocampal sharp-wave ripples support spatial memory. *Science*, 2012, 336: 1454–1458
- 35 Canolty R T, Edwards E, Dalal S S, et al. High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science*, 2006, 313: 1626–1628
- 36 Sirota A, Montgomery S, Fujisawa S, et al. Entrainment of neocortical neurons and gamma oscillations by the hippocampal theta rhythm. *Neuron*, 2008, 60: 683–697
- 37 Sato N, Yamaguchi Y. Theta synchronization networks emerge during human object-place memory encoding. *NeuroReport*, 2007, 18: 419–424
- 38 Summerfield C, Mangels J A. Coherent theta-band EEG activity predicts item-context binding during encoding. *NeuroImage*, 2005, 24: 692–703
- 39 Semon R W. *The Mneme*. London: G. Allen & Unwin Ltd., 1921
- 40 Josselyn S A, Köhler S, Frankland P W. Heroes of the engram. *J Neurosci*, 2017, 37: 4647–4657
- 41 Poo M, Pignatelli M, Ryan T J, et al. What is memory? The present state of the engram. *BMC Biol*, 2016, 14: 40
- 42 Hayashi-Takagi A, Yagishita S, Nakamura M, et al. Labelling and optical erasure of synaptic memory traces in the motor cortex. *Nature*, 2015, 525: 333–338
- 43 Han J H, Kushner S A, Yiu A P, et al. Neuronal competition and selection during memory formation. *Science*, 2007, 316: 457–460
- 44 Han J H, Kushner S A, Yiu A P, et al. Selective erasure of a fear memory. *Science*, 2009, 323: 1492–1496
- 45 Redondo R L, Kim J, Arons A L, et al. Bidirectional switch of the valence associated with a hippocampal contextual memory engram. *Nature*, 2014, 513: 426–430
- 46 Reijmers L G, Perkins B L, Matsuo N, et al. Localization of a stable neural correlate of associative memory. *Science*, 2007, 317: 1230–1233
- 47 Sauvage M, Kitsukawa T, Atucha E. Single-cell memory trace imaging with immediate-early genes. *J Neurosci Methods*, 2019, 326: 108368
- 48 Mayford M. The search for a hippocampal engram. *Philos Trans R Soc B-Biol Sci*, 2014, 369: 20130161
- 49 Liu X, Ramirez S, Pang P T, et al. Optogenetic stimulation of a hippocampal engram activates fear memory recall. *Nature*, 2012, 484: 381–385
- 50 Xie H, Liu Y, Zhu Y, et al. *In vivo* imaging of immediate early gene expression reveals layer-specific memory traces in the mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 2788–2793
- 51 Wang G, Xie H, Wang L, et al. Switching from fear to no fear by different neural ensembles in mouse retrosplenial cortex. *Cerebr Cortex*, 2019, 29: 5085–5097

- 52 Ramirez S, Liu X, Lin P A, et al. Creating a false memory in the hippocampus. *Science*, 2013, 341: 387–391
- 53 Roy D S, Park Y G, Kim M E, et al. Brain-wide mapping reveals that engrams for a single memory are distributed across multiple brain regions. *Nat Commun*, 2022, 13: 1799
- 54 Kitamura T, Ogawa S K, Roy D S, et al. Engrams and circuits crucial for systems consolidation of a memory. *Science*, 2017, 356: 73–78
- 55 Chen B K, Murawski N J, Cincotta C, et al. Artificially enhancing and suppressing hippocampus-mediated memories. *Curr Biol*, 2019, 29: 1885–1894
- 56 Josselyn S A, Tonegawa S. Memory engrams: Recalling the past and imagining the future. *Science*, 2020, 367: 39
- 57 Josselyn S A, Köhler S, Frankland P W. Finding the engram. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16: 521–534
- 58 de Sousa A F, Cowansage K K, Zutshi I, et al. Optogenetic reactivation of memory ensembles in the retrosplenial cortex induces systems consolidation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 8576–8581
- 59 Cowansage K K, Shuman T, Dillingham B C, et al. Direct reactivation of a coherent neocortical memory of context. *Neuron*, 2014, 84: 432–441
- 60 Tanaka K Z, Pevzner A, Hamidi A B, et al. Cortical representations are reinstated by the hippocampus during memory retrieval. *Neuron*, 2014, 84: 347–354
- 61 Luo W, Yun D, Hu Y, et al. Acquiring new memories in neocortex of hippocampal-lesioned mice. *Nat Commun*, 2022, 13: 1601
- 62 Jiang J, Wang G Y, Luo W, et al. Mammillary body regulates state-dependent fear by alternating cortical oscillations. *Sci Rep*, 2018, 8: 13471
- 63 Vesuna S, Kauvar I V, Richman E, et al. Deep posteromedial cortical rhythm in dissociation. *Nature*, 2020, 586: 87–94
- 64 Leszczynski M, Fell J, Axmacher N. Rhythmic working memory activation in the human hippocampus. *Cell Rep*, 2015, 13: 1272–1282
- 65 Lisman J E, Idiart M A P. Storage of 7 ± 2 short-term memories in oscillatory subcycles. *Science*, 1995, 267: 1512–1515
- 66 Ghandour K, Ohkawa N, Fung C C A, et al. Orchestrated ensemble activities constitute a hippocampal memory engram. *Nat Commun*, 2019, 10: 2637
- 67 Zhou Y, Qiu L, Wang H, et al. Induction of activity synchronization among primed hippocampal neurons out of random dynamics is key for trace memory formation and retrieval. *FASEB J*, 2020, 34: 3658–3676
- 68 Guan J S, Jiang J, Xie H, et al. How does the sparse memory “engram” neurons encode the memory of a spatial-temporal event? *Front Neural Circuits*, 2016, 10: 61
- 69 Fukushima K. Neocognitron: A hierarchical neural network capable of visual pattern recognition. *Neural Netw*, 1988, 1: 119–130
- 70 Hochreiter S, Schmidhuber J. Long short-term memory. *Neural Comput*, 1997, 9: 1735–1780
- 71 Graves A, Wayne G, Reynolds M, et al. Hybrid computing using a neural network with dynamic external memory. *Nature*, 2016, 538: 471–476
- 72 Liu K Y, Li X Y, Lai Y R, et al. Denoised internal models: A brain-inspired autoencoder against adversarial attacks. *Mach Intell Res*, 2022, 19: 456–471
- 73 Bourne J N, Harris K M. Nanoscale analysis of structural synaptic plasticity. *Curr Opin Neurobiol*, 2012, 22: 372–382
- 74 Yang G, Pan F, Gan W B. Stably maintained dendritic spines are associated with lifelong memories. *Nature*, 2009, 462: 920–924
- 75 Lledo P M, Hjelmstad G O, Mukherji S, et al. Calcium/calmodulin-dependent kinase II and long-term potentiation enhance synaptic transmission by the same mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92: 11175–11179
- 76 Roy D S, Arons A, Mitchell T I, et al. Memory retrieval by activating engram cells in mouse models of early Alzheimer’s disease. *Nature*, 2016, 531: 508–512
- 77 Pignatelli M, Ryan T J, Roy D S, et al. Engram cell excitability state determines the efficacy of memory retrieval. *Neuron*, 2019, 101: 274–284
- 78 Ma D K, Jang M H, Guo J U, et al. Neuronal activity-induced Gadd45b promotes epigenetic DNA demethylation and adult neurogenesis. *Science*, 2009, 323: 1074–1077
- 79 Guan J S, Xie H, Ding X L. The role of epigenetic regulation in learning and memory. *Exp Neurol*, 2015, 268: 30–36
- 80 Ding X, Liu S, Tian M, et al. Activity-induced histone modifications govern Neurexin-1 mRNA splicing and memory preservation. *Nat Neurosci*, 2017, 20: 690–699
- 81 Lukacsovich D, Winterer J, Que L, et al. Single-cell RNA-seq reveals developmental origins and ontogenetic stability of neurexin alternative splicing profiles. *Cell Rep*, 2019, 27: 3752–3759
- 82 Chen Q, Ding X, Guo X, et al. Suv39h1 regulates memory stability by inhibiting the expression of *Shank1* in hippocampal newborn neurons. *Eur J Neurosci*, 2022, 55: 1424–1441
- 83 Zhu T, Liang C, Li D, et al. Histone methyltransferase Ash1L mediates activity-dependent repression of neurexin-1 α . *Sci Rep*, 2016, 6: 26597
- 84 Liu S, Tian M, He F, et al. Mutations in ASH1L confer susceptibility to Tourette syndrome. *Mol Psychiatry*, 2020, 25: 476–490
- 85 Yan Y, Tian M, Li M, et al. ASH1L haploinsufficiency results in autistic-like phenotypes in mice and links Eph receptor gene to autism spectrum disorder. *Neuron*, 2022, 110: 1156–1172
- 86 Wang C, Yue H, Hu Z, et al. Microglia mediate forgetting via complement-dependent synaptic elimination. *Science*, 2020, 367: 688–694
- 87 Sun H, Fu S, Cui S, et al. Development of a CRISPR-SaCas9 system for projection- and function-specific gene editing in the rat brain. *Sci Adv*,

- 2020, 6: eaay6687
- 88 Zhou Y, Zhu H, Liu Z, et al. A ventral CA1 to nucleus accumbens core engram circuit mediates conditioned place preference for cocaine. *Nat Neurosci*, 2019, 22: 1986–1999
 - 89 Song J, Shao D, Guo X, et al. Crucial role of feedback signals from prelimbic cortex to basolateral amygdala in the retrieval of morphine withdrawal memory. *Sci Adv*, 2019, 5: eaat3210
 - 90 Vetere G, Kenney J W, Tran L M, et al. Chemogenetic Interrogation of a brain-wide fear memory network in mice. *Neuron*, 2017, 94: 363–374
 - 91 Wang G, Xie H, Hu Y, et al. Egr1-EGFP transgenic mouse allows *in vivo* recording of Egr1 expression and neural activity. *J Neurosci Methods*, 2021, 363: 109350
 - 92 Marshel J H, Kim Y S, Machado T A, et al. Cortical layer-specific critical dynamics triggering perception. *Science*, 2019, 365: eaaw5202
 - 93 Banino A, Barry C, Uria B, et al. Vector-based navigation using grid-like representations in artificial agents. *Nature*, 2018, 557: 429–433
 - 94 Zhang J, Liu X, Xu W, et al. Stretchable transparent electrode arrays for simultaneous electrical and optical interrogation of neural circuits *in vivo*. *Nano Lett*, 2018, 18: 2903–2911
 - 95 Gonzalez W G, Zhang H, Harutyunyan A, et al. Persistence of neuronal representations through time and damage in the hippocampus. *Science*, 2019, 365: 821–825
 - 96 Yu Y, Huber L, Yang J, et al. Layer-specific activation in human primary somatosensory cortex during tactile temporal prediction error processing. *NeuroImage*, 2022, 248: 118867
 - 97 Maren S, Phan K L, Liberzon I. The contextual brain: Implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14: 417–428
 - 98 George D, LeFrach W, Kinsky K, et al. A generative vision model that trains with high data efficiency and breaks text-based CAPTCHAs. *Science*, 2017, 358: eaag2612

Summary for “长期记忆存储的神经编码与调控”

Neural mechanism of long-term memory storage and modulation

Hong Xie^{1,2}, Ruixi Cheng^{1,2}, Di Yun³ & Ji-Song Guan^{3,4*}¹ Institute of Photonic Chips, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China;² Centre for Artificial-Intelligence Nanophotonics, School of Optical-Electrical and Computer Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China;³ School of Life Science and Technology, ShanghaiTech University, Shanghai 201210, China;⁴ Center for Excellence in Brain Science and Intelligence Technology, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China* Corresponding author, E-mail: guanjs@shanghaitech.edu.cn

Memory is a way for people to acquire information through personal experiences and from media such as books, TV, and the internet. Relying on memory and the ability to gain new ones, the human brain is capable of adapting to survive in the ever-changing environment and can create marvels and build objects out of nature. Therefore, it is memory that creates modern civilization. Memory consists of synapses and neural ensembles in the brain which integrate multisensory information both spatially and temporally. Thus, memory bridges the link between cognitive domain information and physical domain neural connections, making them easier to track and study. Memory is the foundation of the brain's cognitive functions. Consequently, research into how the brain stores and retrieves memories reveals not only how the brain works to generate intelligence, but also suggests possible avenues for creating efficient machine learning algorithms that have evolved over millions of years. Recent breakthroughs in biotechnology have led to discoveries about the mechanisms underlying memory formation and retrieval, providing insight into neural memories at the cellular and synaptic levels as well as understanding neural coding for circuitry integration and operation. Particularly, the discovery of cellular memory engrams in the neocortex has revealed a highly parallel arrangement of memory circuits, which are located in layer II of widely distributed cortical areas, including sensory cortices, primary visual cortices, and retrosplenial cortices. In this review, we summarize the most recent findings on memory engrams in the hippocampus and neocortex. We highlight the correlation between neural oscillations and cortical engram activities during memory formation. We also explore the evidence that long-range synchrony of theta-coupled gamma oscillations plays a key role in modulating cortical engram activity to create a brain-wide memory network. We explain how memory engrams in the neocortex are integrated and organized by indexing signals from the hippocampus, allowing memories to be registered allocated and retrieved in the brain. Lastly, we shed light on the molecular mechanisms especially epigenetic regulators involved in the physical regulation of memory persistency and flexibility. Deficiencies in the epigenetic regulation of these engrams may lead to memory deficits in various brain diseases. Additionally, the laminar-specific distribution of memory engrams in local cortical columns and the global organization of memory traces in distinct functional cortical regions may inspire the development of novel computing algorithms in machine learning to achieve brain-level intelligence. Taken together, the advances in methodology are paving the way for us to directly investigate the neural mechanisms of memory storage and retrieval in mammalian brain, giving insight into human cognition and inspiring new approaches in machine learning.

engram, neural oscillation, brain-inspired computing, hippocampus, neocortex, two-photon microscopydoi: [10.1360/TB-2022-1266](https://doi.org/10.1360/TB-2022-1266)