



突触可塑性及其生理功能

赵昕宇^{1,2,3}

1. 清华大学生命科学学院, 北京 100084;

2. 清华大学IDG/麦戈文脑科学研究院, 北京 100084;

3. 清华-北大生命科学联合中心, 北京 100084

E-mail: zhaoxinyu@mail.tsinghua.edu.cn

2024-03-31 收稿, 2024-05-02 修回, 2024-08-01 接受, 2024-08-05 网络版发表

国家自然科学基金(04130102323)资助

摘要 突触可塑性指依赖神经活动的对突触强度的调整. 突触可塑性是学习记忆的重要神经生物学基础. 对突触可塑性的理论与实验研究已经进行半个多世纪, 但是对突触可塑性如何参与大脑的学习过程仍不清楚. 本文总结了历史上对突触可塑性的研究, 讨论了有监督信号和无监督信号两种类型的突触可塑性的不同功能. 赫布可塑性和脉冲时序依赖的可塑性(spike timing-dependent plasticity, STDP)是最主要的无监督信号的突触可塑性. 有监督信号的突触可塑性种类繁多. 传统的研究主要侧重在神经调质对可塑性的作用, 但最近关于行为时间尺度突触可塑性(behavioral time-scale synaptic plasticity, BTSP)的研究解释了谷氨酸能神经信号也可能起到监督信号的作用. 本文着重介绍了近期体内突触可塑性研究的新发现和相关技术进展. 最后, 本文提出未来对突触可塑性生理功能的研究将得益于成像技术以及计算模型的发展.

关键词 突触可塑性, 学习记忆, 神经网络, 海马

动物神经系统的一项重要功能是在复杂环境中学习新的规则, 从而改变动物的行为模式, 提高动物的生存机会. 为了实现这一功能, 神经系统必须能够在特定环境刺激下发生结构或功能的改变, 这个过程称为神经可塑性(neural plasticity).

神经可塑性可以在多个不同层面发生. 其中包括: 内在兴奋性可塑性(intrinsic plasticity)、树突兴奋性可塑性(dendritic plasticity)、突触可塑性(synaptic plasticity). 内在兴奋性可塑性指的是神经元整体兴奋性的可塑性. 例如, 经过条件恐惧(fear conditioning)训练的动物, 海马^[1]和杏仁核^[2]中神经元的兴奋性都有所增强. 在一部分杏仁核神经元中过表达cAMP response element-binding protein(CREB), 人为地增强它们的兴奋性, 可以促使它们参与到之后的学习活动中^[3]. 兴奋性

不仅能在整体神经元上进行调控, 也能在每一根树突分支上独立地进行调控. 树突上分布有电压门控钠离子通道、钙离子通道和钾离子通道. 电压门控钠离子通道和钙离子通道可以产生“树突峰电位”(dendritic spike), 从而使同一根树突分支上的多个突触输入产生超线性的叠加^[4]. 与之相反, 电压门控钾离子通道则能拮抗这一作用, 减弱突触输入的信号强度. 当神经元的动作电位与某些树突分支上的峰电位同时发生时, 会下调这些树突分支上的电压门控钾离子通道, 从而增强这些分支的兴奋性^[5]. 环境丰富化(enriched environment)可以诱导产生这种树突可塑性^[6], 但树突可塑性在动物认知活动中的具体作用目前尚不明确. 与内在兴奋性可塑性和树突可塑性相比, 突触可塑性有更高的复杂度, 可能对认知活动更为重要. 在哺乳动物大脑

引用格式: 赵昕宇. 突触可塑性及其生理功能. 科学通报, 2024, 69: 4461–4469

Zhao X Y. Synaptic plasticity and its physiological functions (in Chinese). Chin Sci Bull, 2024, 69: 4461–4469, doi: 10.1360/TB-2024-0345

中,一个神经元通常接受几千甚至几万个突触的输入。这些突触的强度可以独立的改变,使神经元的输入、输出关系产生丰富的变化。对人工神经网络的研究也表明,调整神经元之间连接权重可以实现神经网络对复杂任务的学习。这一过程与生物大脑中的突触可塑性是相似的。

突触可塑性从在理论上被提出到在实验上被发现经历了比较漫长的历程。1949年,Donald Hebb在他的名著*The Organization of Behavior*一书中首次提出一种假说:如果上下游两个神经元反复的在较短的时间窗口内同时发放动作电位,它们之间的突触强度就会增强。这种突触可塑性称为赫布可塑性(Hebbian plasticity)。真正在生物体内观察到突触可塑性则是在1970年代。Bliss和Lomo^[7]发现,高频率(15 Hz)持续刺激从内嗅皮层(entorhinal cortex, EC)投射到海马齿状回(dentate gyrus, DG)的神经轴突,可以引发EC至DG突触的长时程增强(long-term potentiation, LTP)。这种对输入神经的高强度的刺激,会引发下游的齿状回神经元同时产生高频动作电位,因此这种方式引发的LTP属于赫布可塑性。后来人们又发现,在海马CA1区中,如果使用较低频率(0.5~3 Hz)持续刺激位于Schaffer collateral的输入神经纤维,会引发CA1锥体细胞突触强度的长时程减弱(long-term depression, LTD)^[8]。这样,突触强度可以被双向调节。

自从LTP和LTD被发现之后,人们对它们产生的机制进行了深入的研究。目前的证据表明,对于大多数的突触类型,突触后钙离子浓度的升高对LTP和LTD的产生都是重要的。突触后的钙离子主要来自于NMDA受体以及电压门控钙离子通道(主要是L型钙通道^[9,10])。传统观点认为,高频刺激引发高幅度的钙离子浓度升高,这会激活一种钙离子依赖的蛋白激酶 Ca^{2+} /Calmodulin-dependent Protein Kinase II(CaMKII)。CaMKII会磷酸化AMPA受体的特定位点,增加突触外的AMPA受体向突触内的运输,从而增强突触强度^[11]。低频刺激引发较低幅度的钙离子浓度升高,不足以激活大量的CaMKII,而会主要激活一种钙离子依赖的蛋白磷酸酶Calcineurin。Calcineurin会激活蛋白磷酸酶1(Serine/Threonine Protein Phosphatase 1, PP1),PP1抑制本底的CaMKII活性,进而减少AMPA受体在突触后膜的量^[12]。最近,有研究挑战了CaMKII靠磷酸化AMPA受体产生LTP的理论。该研究发现,如果破坏CaMKII的酶活性,但不改变其在突触内的定位,LTP仍然可以产生^[13]。因

此,CaMKII产生LTP很有可能是由CaMKII的构象变化而非其对AMPA受体的磷酸化介导的。其中具体的机制目前尚不清楚。

1 突触可塑性的类型

根据诱发突触可塑性的条件,可以将突触可塑性大体分为无监督信号的突触可塑性和有监督信号的突触可塑性(图1)。无监督信号的突触可塑性指的是突触可塑性完全由上下游两个神经元的活动决定。无监督信号的突触可塑性可以引发神经网络的自组织。在计算模型上,Hopfield网络就是一个典型的无监督可塑性产生的记忆编码网络^[14]。有监督信号的突触可塑性,指的是除了突触两侧的神经元之外,还有一个额外的信号参与突触强度的调节,这个信号通常携带了“奖赏”或“惩罚”的信息,从而引导神经网络产生特定的输出。需要指出的是,有监督信号的可塑性并不排斥突触上下游神经元活动的作用。监督信号以及突触上下游神经元活动这3个因素,可能共同决定突触强度的变化,这种突触可塑性的模式,称为“三因素规则”(three-factor rule)。“三因素规则”越来越被认为在生物大脑的学习过程中发挥重要作用^[15,16]。

1.1 无监督信号的突触可塑性

上文提到的赫布可塑性就是一种典型的无监督信号的突触可塑性。在赫布可塑性中,决定突触强度改变方式的是上下游两个神经元活动的相关性,因此赫布可塑性本质上是一种基于相关性的突触可塑性。诱发赫布可塑性的方式有很多种。早期Bliss和Lomo使用的诱发LTP的方法,是持续的高频刺激,这称为“强直刺激”(tetanus stimulation)。强直刺激通常被认为是在正常生理状态下不存在的,人们因此开始寻找更接近生理条件的诱发LTP的方法。其中,在海马中,最常用的方式是Theta-Burst Stimulation (TBS)。海马中的场电位存在4~10 Hz的震荡,称为Theta震荡。海马神经元集中在Theta震荡每个周期内的特定相位发放动作电位。实验发现,如果模仿这种Theta震荡的模式,将3~4个约100 Hz的刺激组成一组(称为一个burst),以Theta频率重复3~5次,可以有效在海马CA1锥体神经元中诱发LTP^[17]。最近有越来越多的证据表明,在人的特定皮层区域使用TBS的方法进行经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS),可以改善抑郁症^[18]和运动机能损伤^[19]患者的症状,这可能与TBS诱发的突触可塑性

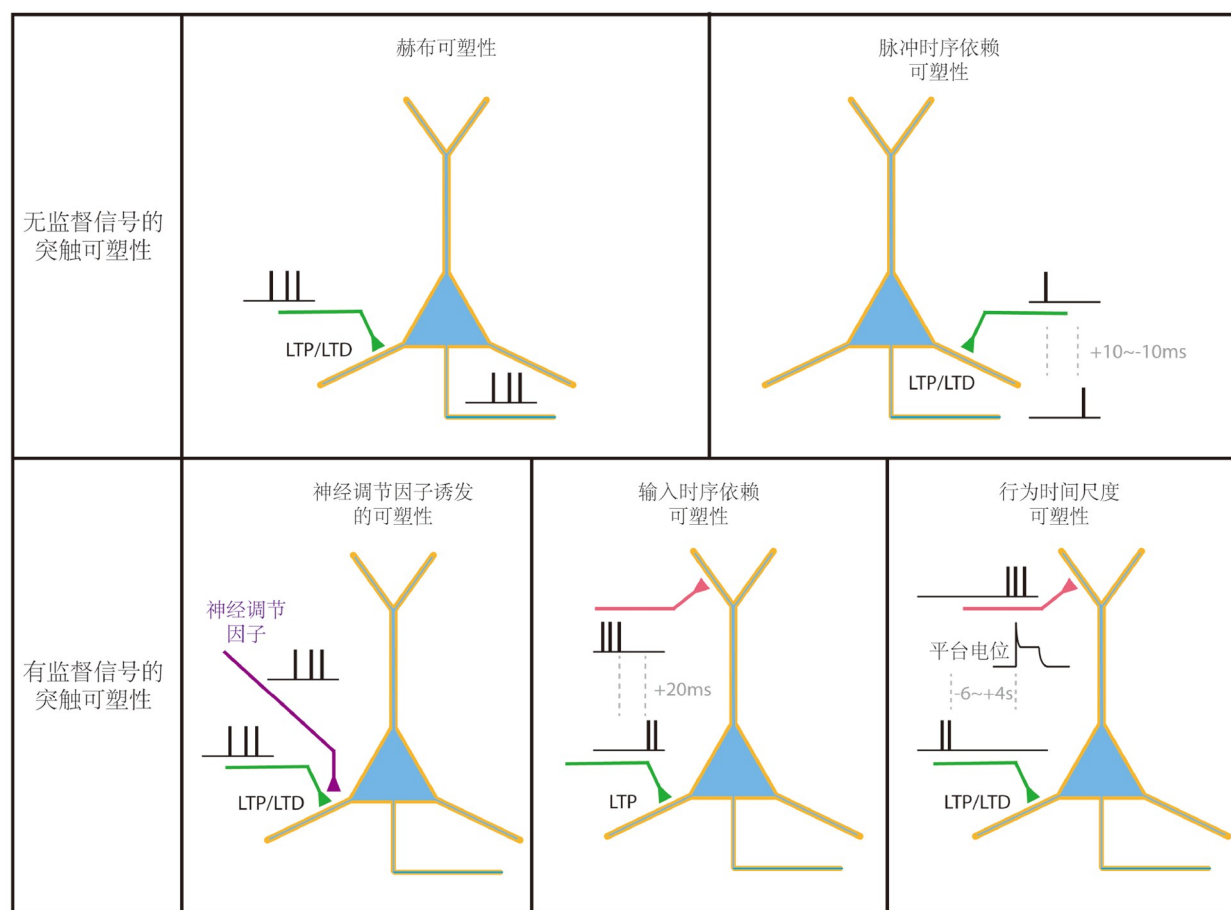


图 1 突触可塑性的分类。脉冲时序依赖可塑性(STDP)中, 突触前动作电位在前时, 时间间隔标记为正, 反之为负。输入时序依赖可塑性(ITDP)和行为时间尺度可塑性(BTSP)中, 监督信号在前时, 时间间隔标记为正, 反之为负

Figure 1 Different forms of synaptic plasticity. In spike timing-dependent plasticity (STDP), the time interval is labeled as positive when the presynaptic spike is before the postsynaptic spike, and *vice versa*. In input timing-dependent synaptic plasticity (ITDP) and behavioral time-scale synaptic plasticity (BTSP), the time interval is labeled as positive when the supervised signal is before the presynaptic spike, and *vice versa*.

有关。

除了基于相关性的突触可塑性以外, 另一类重要的无监督信号的突触可塑性是基于时序的突触可塑性。这其中研究最多的就是脉冲时序依赖的可塑性(spike timing-dependent plasticity, STDP)。STDP最初在皮层第5层锥体神经元^[20]和海马锥体神经元^[21]中被报道。这些工作都发现, 将突触前神经元的动作电位和突触后神经元的动作电位在短时间内(约10~20 ms)联合在一起, 可以诱导突触可塑性。如果突触前的动作电位发生在前, 则诱导LTP, 如果突触后的动作电位发生在前, 则诱导LTD。STDP一经发现, 获得了神经科学界尤其是计算神经科学界的广泛重视。目前很多模拟生物神经网络学习过程的计算模型, 都是以STDP作为基础。随着近期计算神经科学的快速发展, 有越来越多的神

经网络计算模式被提出, 而STDP在这些新提出计算模式中很可能发挥重要作用。例如, 最近有研究表明STDP可能能够在海马中产生“后续关联表征”(successor representation, SR)^[22], 而SR在强化学习中是至关重要的^[23], 有助于“预测性学习”(predicative learning, 即学习不同事件之间的转换关系)。生物实验也发现, 如果人为打乱海马细胞发放动作电位之间的时序关系, 可以破坏动物的预测性学习^[24], 这可能与STDP有关。值得指出的是, 尽管STDP可以解释很多生物现象、完成一些认知计算功能, 但时序并不是决定突触可塑性的唯一因素。动作电位频率、突触协同性等因素和时序一起, 共同决定了突触可塑性^[25-27]。在对神经网络学习进行建模的过程中, 不能片面强调时序一个因素的作用。

1.2 有监督信号的突触可塑性

监督信号携带了与“价值”相关的信息, 传统上认为主要是来自神经调节因子(neuromodulator)。最早对神经调节因子在突触可塑性中的认识, 来自Eric Kandel对海兔缩腮反射(gill withdraw reflex)的研究。如果用电刺激海兔的尾部, 会使得海兔对腮部的触碰产生更强的缩腮反射, 这称为敏感化(sensitization)。缩腮反射的敏感化是因为对尾部的刺激会激活中间神经元释放五羟色胺(5-HT), 5-HT可以通过cAMP信号转导通路增强腮部感觉神经元到运动神经元之间的突触强度^[28]。在哺乳动物中研究最为广泛的参与突触可塑性的神经调节因子是多巴胺。哺乳动物大脑中的多巴胺来自腹侧盖区(ventral tegmental area, VTA)和黑质致密部(substantia nigra, pars compacta, SNc)。这两个区域的多巴胺神经元在大脑中都有广泛的投射, 多巴胺神经元根据来源和下游投射区域不同, 可能具有不同的功能^[29-32]。其中, VTA投射至伏隔核(nucleus accumbens, NAc)的多巴胺神经元很可能编码了“奖赏预测误差”(reward prediction error, RPE)^[31,33,34]。最近有一些研究挑战了多巴胺编码RPE这种观点, 提出多巴胺可能编码的是环境刺激的“显著性”(saliency)^[35,36]或学习速率^[37]。对多巴胺功能的准确理解还有待进一步研究。值得指出的是, “显著性”和学习速率也都是与网络最终输出目的有关的信息, 这些新的观点并不改变多巴胺作为一种“监督信号”的理论框架。大量研究表明多巴胺对突触可塑性有重要的调控作用。多巴胺可以改变海马CA1锥体神经元的STDP特征, 使得不论突触前后的动作电位哪一个在前, 都产生LTP^[38]。多巴胺在不同突触中对可塑性有不同的影响。例如, 在海马CA1锥体神经元中, 短暂、高强度的多巴胺释放会在来自CA3的突触中产生LTP, 但对来自EC的突触没有影响^[39]。

最近的研究逐渐意识到, 除了神经调节因子以外, 传统上被认为负责快速信息传导的谷氨酸能突触也可能作为监督信号, 影响其他突触的可塑性。在海马CA1锥体神经元中, 如果先刺激来自EC的突触, 20 ms之后刺激来自CA3的突触, 则可以在来自CA3的突触中产生LTP, 而来自EC的突触本身强度不变^[40]。这提示来自EC的突触在这个过程中很可能起到了一个“监督信号”的作用。这种突触可塑性被称为“输入时序依赖可塑性”(input timing-dependent plasticity, ITDP)。ITDP在海马CA2锥体神经元中也存在, 可能在小鼠社会行为学

习中发挥作用^[41]。本文之后会着重讨论的行为时间尺度突触可塑性也是一个谷氨酸能突触提供监督信号的典型例子。

2 突触可塑性在体内的研究

历史上对突触可塑性的研究主要集中在体外体系(培养细胞、脑片)。体外实验容易直接观测突触强度, 便于控制上下游神经元的活动, 获得了很多关于突触可塑性的关键信息。但是这些研究有一个共同的问题, 就是和真实动物大脑的学习过程关系不明确。为了解决这一问题就需要在体内研究突触可塑性, 本小节将讨论近期这方面的研究进展。

2.1 在体内观测、操纵突触可塑性的手段

突触可塑性的生理功能是使神经元产生特定的选择性。在体内, 可以依靠目前系统神经科学采用的大规模神经活动记录手段(如多通道电极胞外记录、钙成像), 观测神经元活动在动物学习过程中的变化。但是这样的研究有两方面局限性: (1) 对神经元动作电位(或与之相关的钙信号)的观测难以反映单个突触本身的变化; (2) 胞外记录和钙成像都难以对单个神经元进行操纵, 无法检测某些刺激是否能够诱发特定形式的突触可塑性。

为了能够直接观测突触的活动, 人们尝试用钙成像方法进行亚细胞尺度的观测。如果对神经元进行稀疏标记, 可以在双光子显微镜下在神经元树突上观测到局部的钙信号变化, 这些钙信号很可能来自于突触活动。利用这种方法, 人们发现海马CA1锥体细胞往往会在动物探索新环境时产生新的突触活动^[42]。最近的研究通过对钙信号与谷氨酸信号的同时成像, 进一步确认了CA1锥体细胞产生新的突触活动可以不依赖于突触前细胞活动的变化, 而是源自于突触强度本身的变化^[43]。这种采用钙成像观测突触活动的方法有很大的推广前景, 但还是面临一些需要应对的挑战。首先, 树突上的钙信号有很强的非线性, 除了突触强度以外, 钙信号还受到电压门控钙通道等因素影响, 是否能准确反映突触强度, 需要更精细的实验证实。其次, 当神经元发放动作电位时, 由于动作电位的反向传播, 树突上的局部钙信号会被淹没。因此往往需要专门挑选在神经元不发放动作电位时有活动的突触进行研究。这会不会引入采样偏差, 有待进一步探索。另一类研究方法是采用双光子光遗传学的方式, 刺激特定的上游神

神经元,同时观测下游神经元的钙信号,以此反映两者之间的突触强度.利用这种方法,人们发现在小鼠负责运动计划的脑区(motor plan area),神经元之间的连接在动物学习之后会产生特定的模块,功能相似的神经元会倾向于连接在一起^[44].这种研究方法也有一些局限性.首先,由于钙信号较低的时间分辨率,很难确定刺激之后观察到的钙活动是否来自于单级突触连接,还是来自于间接的多级连接.其次,由于双光子成像的视野限制,这样的方法只适宜研究同一脑区内部临近的神经元之间的连接.

为了能够对单个神经元进行操纵,人们开发了多种电生理和光学技术.通过一系列复杂的工程优化,研究人员实现了在自由移动的大鼠上进行在体膜片钳全细胞记录(whole-cell recording)或细胞贴近记录(juxtacellular recording)^[45,46],这样就可以对记录的单个神经元进行操纵.需要指出的是,自由移动动物的膜片钳记录是极其困难的技术,成功率很低,目前几乎已经没有实验室还在采用这种实验方法.为了提高实验的可行性,人们开发了多种头部固定动物的学习范式,这样就可以在头部固定的动物上进行膜片钳记录,大大提高了成功率.例如,可以采用虚拟现实技术^[47],训练头部固定的小鼠上在特定环境中学习新的任务规则,而不必使用自由移动的动物.需要指出的,即使在头部固定的小鼠中,膜片钳记录仍然是较为困难、通量很低的技术.从实现特定细胞刺激的角度,上文提到的双光子光遗传可能是今后的发展方向.

除了观测特定神经活动所产生的突触可塑性,人们还希望理解突触可塑性对动物行为有什么意义.为了这个目的,就需要直接操纵突触可塑性,而不影响神经元的电活动.近期在这方面有两项新技术.一种方法是在神经元中表达可被光激活的CaMKII抑制多肽(photoactivatable autocamtide inhibitory peptide 2, paAIP2),实现在特定的时间点通过光照抑制CaMKII,从而抑制LTP^[48].另一种方法是将细胞骨架相关蛋白Cofilin和荧光蛋白SuperNova融合在一起. SuperNova光照下会产生自由基,破坏Cofilin和细胞骨架.由于LTP的维持需要细胞骨架的结构变化,这种操纵会抹除LTP^[49].这两种工具目前都已经用于研究特定神经元类群的突触可塑性与学习记忆关系.

2.2 行为时间尺度突触可塑性

行为时间尺度突触可塑性是近期在体内研究突触

可塑性所取得的重要成果.通过对小鼠海马CA1椎体细胞的在体膜片钳记录,发现在小鼠在环境中探索时,有些原本没有任何响应的沉默神经元会突然产生在特定空间位置的动作电位发放,转化为位置细胞(place cell).这种转化均开始于神经元在特定位置产生平台电位(plateau potential)^[50].平台电位是神经元树突中电压门控钙通道开放之后产生的时程较长(约30~100 ms)的膜电位去极化,通常由远端树突上的突触输入与靠近胞体的去极化(近端突触输入或动作电位)结合在一起产生.之前的体外实验已经发现树突上的钙峰(dendritic calcium spike)会诱发突触可塑性^[51,52],但是体内膜片钳实验第一次发现了它在动物认知活动中的重要意义.通过电流注射人为诱导平台电位的产生,可以将沉默细胞转化成感受野在任意位置的位置细胞^[50,53~56].这提示了沉默的CA1神经元并非不接受任何突触输入,而是在所有的位置都接受均匀且较弱的突触输入,因此可以随时在适当条件下转化为位置细胞.这可能解释了海马强大的学习能力.平台电位发生后,在平台电位之前约2.5 s、之后约1.5 s内有活动的突触都会产生LTP.在平台电位之前约2.5~6 s、之后约1.5~4 s内有活动的突触则会产生LTD^[53,57].和STDP相比,平台电位能够影响的突触时间窗口很长,因此被称为行为时间尺度突触可塑性(behavioral time-scale synaptic plasticity, BTSP).BTSP还有一个与STDP差别很大的特点,就是只需要1次或少数几次诱导,就可以产生很强的LTP,而STDP则需要几十至几百次重复才能产生可被观察到的效果.在BTSP被以在体膜片钳记录的方式发现之后,依靠其他实验方法(如钙成像^[58]、电压探针成像^[59]、自由移动动物细胞贴近记录^[60])也已经被观察到.

BTSP是一种有监督信号的突触可塑性.平台电位的产生主要依赖于远端树突的突触输入,因此远端树突的突触输入在这里起到了一个“监督信号”的作用. CA1椎体神经元的远端树突输入主要来自于EC的第3层神经元(EC3).实验发现,如果在一个环境中将奖赏移动到一个新的位置,就会激活EC3神经元,从而诱发CA1在新的奖赏位置附近产生更多的位置细胞^[61].当新的奖赏位置附近产生了一定数量的位置细胞之后,EC3神经元仍然会保持较高的活性,但BTSP不会再持续产生.这主要是因为此时抑制型的中间神经元的活动增强,抑制了平台电位的产生.这其中发挥最重要作用的就是Somatostatin神经元,因为Somatostatin神经元特异性地抑制椎体神经元的远端树突.与此相符,实验

发现操纵Somatostatin神经元的活性可以控制锥体细胞中BTSP的产生^[62]。

平台电位对BTSP的诱导是必需的。如果突触后细胞只发放动作电位, 而没有平台电位, 即使动作电位频率很高, 也不会产生BTSP^[50]。这表明, 神经元中不同形式的膜电位去极化(平台电位或动作电位), 可能具有截然不同生理功能。动作电位更多地负责信息的传递, 而平台电位更多地负责调控突触可塑性。近期有一些受此启发的计算模型研究, 表明BTSP可能对深度神经网络的学习算法有重要意义, 可能使得神经网络能够并行地传递信息和调整权重^[63,64]。

3 对突触可塑性研究的展望

从1970年代Bliss和Lomo的实验算起, 突触可塑性的研究已经经历了半个多世纪, 积累了大量信息。目前, 突触可塑性的研究进入了新的时代, 即通过体内的研究, 理解突触可塑性是如何介导动物学习的。想要解决这个问题, 离不开实验技术尤其是光学成像技术的

创新。目前的钙成像技术已经在突触可塑性的研究上作出了重要的发现, 未来如果电压探针成像的技术能够有所突破, 势必能够对突触可塑性的研究做出巨大推动^[65]。另外, 在可预见的将来, 不太可能实现对小鼠或更大的神经系统进行全面的观测, 因此计算模型对仍具有不可替代的作用^[22,37,63,64,66]。计算模型有助于将不同实验中对不同脑区、不同细胞的观测整合起来。通过目前的大规模电生理记录、钙成像方法, 能够观测动物在学习过程中不同脑区神经元活动的变化。在计算模型中运用不同突触可塑性模型调整神经网络中神经元之间的连接权重, 可以探索何种可塑性产生的神经活动变化与实验观测一致。当前基于人工神经网络的人工智能技术取得了长足的进展。目前的人工神经网络模型抽象、简化程度较高, 离真实的神经系统较远。如果能够构建大规模的脉冲神经网络(Spiking Neural Network, SNN), 则可以测试不同突触可塑性算法对神经网络学习的影响。实验与计算工作的结合将能够推动整个领域的快速发展。

参考文献

- McKay B M, Matthews E A, Oliveira F A, et al. Intrinsic neuronal excitability is reversibly altered by a single experience in fear conditioning. *J Neurophysiol*, 2009, 102: 2763–2770
- Sehgal M, Ehlers V L, Moyer Jr J R. Learning enhances intrinsic excitability in a subset of lateral amygdala neurons. *Learn Mem*, 2014, 21: 161–170
- Han J H, Kushner S A, Yiu A P, et al. Neuronal competition and selection during memory formation. *Science*, 2007, 316: 457–460
- Losonczy A, Magee J C. Integrative properties of radial oblique dendrites in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Neuron*, 2006, 50: 291–307
- Losonczy A, Makara J K, Magee J C. Compartmentalized dendritic plasticity and input feature storage in neurons. *Nature*, 2008, 452: 436–441
- Makara J K, Losonczy A, Wen Q, et al. Experience-dependent compartmentalized dendritic plasticity in rat hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Nat Neurosci*, 2009, 12: 1485–1487
- Bliss T V P, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol*, 1973, 232: 331–356
- Dudek S M, Bear M F. Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89: 4363–4367
- Kapur A, Yeckel M F, Gray R, et al. L-type calcium channels are required for one form of hippocampal mossy fiber LTP. *J Neurophysiol*, 1998, 79: 2181–2190
- Weisskopf M G, Bauer E P, LeDoux J E. L-type voltage-gated calcium channels mediate NMDA-independent associative long-term potentiation at thalamic input synapses to the amygdala. *J Neurosci*, 1999, 19: 10512–10519
- Lisman J, Yasuda R, Raghavachari S. Mechanisms of CaMKII action in long-term potentiation. *Nat Rev Neurosci*, 2012, 13: 169–182
- Mulkey R M, Endo S, Shenolikar S, et al. Involvement of a calcineurin/ inhibitor-1 phosphatase cascade in hippocampal long-term depression. *Nature*, 1994, 369: 486–488
- Tullis J E, Larsen M E, Rumian N L, et al. LTP induction by structural rather than enzymatic functions of CaMKII. *Nature*, 2023, 621: 146–153
- Hopfield J J. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1982, 79: 2554–2558
- Gerstner W, Lehmann M, Liakoni V, et al. Eligibility traces and plasticity on behavioral time scales: Experimental support of neohebbian three-factor learning rules. *Front Neural Circuits*, 2018, 12: 53

- 16 Frémaux N, Gerstner W. Neuromodulated spike-timing-dependent plasticity, and theory of three-factor learning rules. *Front Neural Circuits*, 2016, 9
- 17 Larson J, Wong D, Lynch G. Patterned stimulation at the theta frequency is optimal for the induction of hippocampal long-term potentiation. *Brain Res*, 1986, 368: 347–350
- 18 Berlim M T, McGirr A, Rodrigues dos Santos N, et al. Efficacy of theta burst stimulation (TBS) for major depression: An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res*, 2017, 90: 102–109
- 19 Suppa A, Huang Y Z, Funke K, et al. Ten years of theta burst stimulation in humans: Established knowledge, unknowns and prospects. *Brain Stimul*, 2016, 9: 323–335
- 20 Markram H, Lübke J, Frotscher M, et al. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science*, 1997, 275: 213–215
- 21 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
- 22 George T M, de Cothi W, Stachenfeld K L, et al. Rapid learning of predictive maps with STDP and theta phase precession. *eLife*, 2023, 12: e80663
- 23 Stachenfeld K L, Botvinick M M, Gershman S J. The hippocampus as a predictive map. *Nat Neurosci*, 2017, 20: 1643–1653
- 24 Liu C, Todorova R, Tang W, et al. Associative and predictive hippocampal codes support memory-guided behaviors. *Science*, 2023, 382: eadi8237
- 25 Sjöström P J, Turrigiano G G, Nelson S B. Rate, timing, and cooperativity jointly determine cortical synaptic plasticity. *Neuron*, 2001, 32: 1149–1164
- 26 Clopath C, Büsing L, Vasilaki E, et al. Connectivity reflects coding: A model of voltage-based STDP with homeostasis. *Nat Neurosci*, 2010, 13: 344–352
- 27 Spruston N, Cang J. Timing isn't everything. *Nat Neurosci*, 2010, 13: 277–279
- 28 Brunelli M, Castellucci V, Kandel E R. Synaptic facilitation and behavioral sensitization in *Aplysia*: Possible role of serotonin and cyclic AMP. *Science*, 1976, 194: 1178–1181
- 29 Howe M W, Dombeck D A. Rapid signalling in distinct dopaminergic axons during locomotion and reward. *Nature*, 2016, 535: 505–510
- 30 Azcorra M, Gaertner Z, Davidson C, et al. Unique functional responses differentially map onto genetic subtypes of dopamine neurons. *Nat Neurosci*, 2023, 26: 1762–1774
- 31 Mohebi A, Wei W, Pelattini L, et al. Dopamine transients follow a striatal gradient of reward time horizons. *Nat Neurosci*, 2024, 27: 737–746
- 32 Menegas W, Babayan B M, Uchida N, et al. Opposite initialization to novel cues in dopamine signaling in ventral and posterior striatum in mice. *eLife*, 2017, 6: e21886
- 33 Schultz W, Dayan P, Montague P R. A neural substrate of prediction and reward. *Science*, 1997, 275: 1593–1599
- 34 Hart A S, Rutledge R B, Glimcher P W, et al. Phasic dopamine release in the rat nucleus accumbens symmetrically encodes a reward prediction error term. *J Neurosci*, 2014, 34: 698–704
- 35 Jeong H, Taylor A, Floeder J R, et al. Mesolimbic dopamine release conveys causal associations. *Science*, 2022, 378: eabq6740
- 36 Kutlu M G, Zachry J E, Melugin P R, et al. Dopamine release in the nucleus accumbens core signals perceived saliency. *Curr Biol*, 2021, 31: 4748–4761.e8
- 37 Coddington L T, Lindo S E, Dudman J T. Mesolimbic dopamine adapts the rate of learning from action. *Nature*, 2023, 614: 294–302
- 38 Zhang J C, Lau P M, Bi G Q. Gain in sensitivity and loss in temporal contrast of STDP by dopaminergic modulation at hippocampal synapses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 13028–13033
- 39 Rosen Z B, Cheung S, Siegelbaum S A. Midbrain dopamine neurons bidirectionally regulate CA3-CA1 synaptic drive. *Nat Neurosci*, 2015, 18: 1763–1771
- 40 Dudman J T, Tsay D, Siegelbaum S A. A role for synaptic inputs at distal dendrites: Instructive signals for hippocampal long-term plasticity. *Neuron*, 2007, 56: 866–879
- 41 Leroy F, Brann D H, Meira T, et al. Input-timing-dependent plasticity in the hippocampal CA2 region and its potential role in social memory. *Neuron*, 2017, 95: 1089–1102
- 42 Sheffield M E J, Adoff M D, Dombeck D A. Increased prevalence of calcium transients across the dendritic arbor during place field formation. *Neuron*, 2017, 96: 490–504
- 43 Gonzalez K C, Negrean A, Liao Z, et al. Synaptic basis of behavioral timescale plasticity. *bioRxiv*, 2023, 2023.10.04.560848
- 44 Daie K, Svoboda K, Druckmann S. Targeted photostimulation uncovers circuit motifs supporting short-term memory. *Nat Neurosci*, 2021, 24: 259–265
- 45 Lee A K, Manns I D, Sakmann B, et al. Whole-cell recordings in freely moving rats. *Neuron*, 2006, 51: 399–407
- 46 Herfst L, Burgalossi A, Haskic K, et al. Friction-based stabilization of juxtacellular recordings in freely moving rats. *J Neurophysiol*, 2012, 108: 697–707

- 47 Harvey C D, Collman F, Dombeck D A, et al. Intracellular dynamics of hippocampal place cells during virtual navigation. *Nature*, 2009, 461: 941–946
- 48 Murakoshi H, Shin M E, Parra-Bueno P, et al. Kinetics of endogenous CaMKII required for synaptic plasticity revealed by optogenetic kinase inhibitor. *Neuron*, 2017, 94: 37–47.e5
- 49 Goto A, Bota A, Miya K, et al. Stepwise synaptic plasticity events drive the early phase of memory consolidation. *Science*, 2021, 374: 857–863
- 50 Bittner K C, Grienberger C, Vaidya S P, et al. Conjunctive input processing drives feature selectivity in hippocampal CA1 neurons. *Nat Neurosci*, 2015, 18: 1133–1142
- 51 Remy S, Spruston N. Dendritic spikes induce single-burst long-term potentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 17192–17197
- 52 Takahashi H, Magee J C. Pathway interactions and synaptic plasticity in the dendritic tuft regions of CA1 pyramidal neurons. *Neuron*, 2009, 62: 102–111
- 53 Bittner K C, Milstein A D, Grienberger C, et al. Behavioral time scale synaptic plasticity underlies CA1 place fields. *Science*, 2017, 357: 1033–1036
- 54 Grienberger C, Milstein A D, Bittner K C, et al. Inhibitory suppression of heterogeneously tuned excitation enhances spatial coding in CA1 place cells. *Nat Neurosci*, 2017, 20: 417–426
- 55 Zhao X, Wang Y, Spruston N, et al. Membrane potential dynamics underlying context-dependent sensory responses in the hippocampus. *Nat Neurosci*, 2020, 23: 881–891
- 56 Zhao X, Hsu C L, Spruston N. Rapid synaptic plasticity contributes to a learned conjunctive code of position and choice-related information in the hippocampus. *Neuron*, 2022, 110: 96–108.e4
- 57 Milstein A D, Li Y, Bittner K C, et al. Bidirectional synaptic plasticity rapidly modifies hippocampal representations. *eLife*, 2021, 10: e73046
- 58 Priestley J B, Bowler J C, Rolotti S V, et al. Signatures of rapid plasticity in hippocampal CA1 representations during novel experiences. *Neuron*, 2022, 110: 1978–1992.e6
- 59 Fan L Z, Kim D K, Jennings J H, et al. All-optical physiology resolves a synaptic basis for behavioral timescale plasticity. *Cell*, 2023, 186: 543–559.e19
- 60 Diamantaki M, Coletta S, Nasr K, et al. Manipulating hippocampal place cell activity by single-cell stimulation in freely moving mice. *Cell Rep*, 2018, 23: 32–38
- 61 Grienberger C, Magee J C. Entorhinal cortex directs learning-related changes in CA1 representations. *Nature*, 2022, 611: 554–562
- 62 Rolotti S V, Ahmed M S, Szoboszlai M, et al. Local feedback inhibition tightly controls rapid formation of hippocampal place fields. *Neuron*, 2022, 110: 783–794.e6
- 63 Guerguiev J, Lillicrap T P, Richards B A. Towards deep learning with segregated dendrites. *eLife*, 2017, 6: e22901
- 64 Payeur A, Guerguiev J, Zenke F, et al. Burst-dependent synaptic plasticity can coordinate learning in hierarchical circuits. *Nat Neurosci*, 2021, 24: 1010–1019
- 65 Knöpfel T, Song C. Optical voltage imaging in neurons: Moving from technology development to practical tool. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20: 719–727
- 66 Cone I, Clopath C. Latent representations in hippocampal network model co-evolve with behavioral exploration of task structure. *Nat Commun*, 2024, 15: 687

Summary for “突触可塑性及其生理功能”

Synaptic plasticity and its physiological functions

Xinyu Zhao^{1,2,3}

¹ School of Life Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China;

² IDG/McGovern Institute for Brain Research, Tsinghua University, Beijing 100084, China;

³ Tsinghua-Peking Center for Life Sciences, Tsinghua University, Beijing 100084, China

E-mail: zhaoxinyu@mail.tsinghua.edu.cn

Plasticity is adaptive neuronal changes that can occur at different compartments of a neuron, including soma, dendrite and synapses. Among them, synaptic plasticity may exert the most significant computational power because of its high dimensionality. Synaptic plasticity is activity-dependent adjustment of synaptic weights, a concept initially postulated by theoretical psychologists and later confirmed in biological experiments. It is widely recognized that synaptic plasticity is the most critical substrate for learning and memory. Each neuron typically receives one thousand to ten thousand synaptic inputs. How these synapses are modified specifically to generate new animal behaviors is a fundamental question in neuroscience. Despite extensive research over the past few decades, it remains unclear how specific forms of synaptic plasticity participate in the animal's learning process, primarily due to the scarcity of *in-vivo* studies. In this review, I examined the research on different forms of synaptic plasticity, including mechanisms both with and without supervised signals. Unsupervised plasticity can be further divided into correlation- and timing-based plasticity. Hebbian plasticity, the earliest proposed plasticity rule, lies at the center of correlation-based plasticity. Later research has revealed that not only the correlation of spikes in pre- and post-synaptic neurons, but also their temporal sequence, is critical for plasticity induction, as demonstrated in spike timing-dependent plasticity (STDP). Supervised plasticity encompasses diverse mechanisms. Canonical theories have emphasized the importance of neuromodulators, such as dopamine and serotonin, as supervised signals. Recent studies, however, have revealed a significant role of glutamatergic inputs in the instruction of plasticity, exemplified by behavioral time-scale synaptic plasticity (BTSP). In BTSP, plateau potential, a special form of regenerative dendritic calcium spike, can induce strikingly rapid plasticity in co-active synapses. Plateau potentials in CA1 pyramidal cells are typically evoked by strong inputs from the entorhinal cortex onto CA1 distal dendrites and can convert a silent cell into a responsive cell in a single trial. Compared to previously reported plasticity mechanisms such as STDP, the plasticity kernel time window in BTSP extends to the scale of seconds. Dendritic calcium spikes have been observed in other cell types, such as layer 5 pyramidal cells in the neocortex. However, whether these calcium spikes can trigger BTSP in neocortical cells remains to be studied. In addition, this review introduces recent technological breakthroughs in the manipulation of plasticity *in vivo*. Two different optogenetics tools have been developed to transiently block long-term potentiation (LTP) without affecting neuronal activities, which facilitates the investigation of the causal relationship between LTP and animal behaviors. Finally, I propose that the advancement in understanding synaptic plasticity would greatly benefit from the development of novel imaging and computational tools. Computational models may play a pivotal role in linking specific plasticity algorithms to experimentally observed neural activity changes in behaving animals.

synaptic plasticity, learning and memory, neural network, hippocampus

doi: [10.1360/TB-2024-0345](https://doi.org/10.1360/TB-2024-0345)