

# 記憶的分子機轉

徐文俊

## 前言

行為 (behavior) 是由遺傳與環境因素二者相互影響下的產物，導因於前者稱為『本能』 (instinct)，亦即可以遺傳的行為，例如鳥會飛、蜜蜂採蜜不會迷路；後者最重要的則為來自動物對外界環境的認知與過去的經驗，亦即『學習』而來的行為。本能與學習此二主題以前是認知心理學家以及精神分析學者所關注者，但在現代我們可以心理學、神經生理、解剖學等不同觀點來研究。以下我將以現代的神經生物學來探討記憶的細胞與分子機轉<sup>1</sup>。希望藉由對記憶的瞭解能有助於心理學學習理論的應用、臨床醫學上對失憶症與心理疾患的治療與預防，甚至經由人腦記憶的貯存與處理的發現能發展出更完美的電腦人工智慧系統 (artificial intelligence AI system)。

## 定義與分類

學習 (learning)，簡單地說，是自外界環境獲得知識的過程；記憶 (memory) 則是將學習而得的知識貯存 (retention) 與維持 (maintenance)。為研究之便，我們將記憶依不同目的加以分類 (表 1)。

聯結性與非聯結性學習源自二十世紀初著名的 Ivan Pavlov 的實驗。非聯結性學習是

讓動物連續接受某一刺激使動物可以『認識』此刺激的特質而予以適當反應。↔聯結性學習使動物學習某一刺激與另一刺激的關係 (古典條件化) 或某一刺激對動物某一行為的關係 (操作型條件化)。

由失憶症候群 (amnesic syndrome) 的研究可知記憶有暫時與永久之分<sup>2</sup>。分子生物學研究也認為記憶的形成有時期的差別。因此我們將記憶分為：即時記憶，持續數秒鐘；短暫記憶，持續數分到數小時；中時記憶，持續數小時以上；長時記憶，持續一天以上。

以下我將以哥倫比亞大學一群學者的研究為根據介紹如何由刺激而至記憶形成的過程。

表0. 本文所用縮寫對照表

|        |                                        |
|--------|----------------------------------------|
| cAMP   | cyclic AMP (環狀AMP)                     |
| DG     | diacylglycerol (雙醯基甘油醇)                |
| FI     | facilitating neuron (靈敏化神經元)           |
| Ins Ps | inositol 1,4,5-triphosphatate (三磷酸纖維醇) |
| IN     | interneuron (中間神經元)                    |
| LTM    | long-term memory (長時記憶)                |
| MN     | motoneuron (運動神經元)                     |
| PK     | protein kinase (蛋白質動酶)                 |
| SN     | sensory neuron (感覺神經元)                 |
| STM    | short-term memory (短時記憶)               |

表1. 學習與記憶的分類

依記憶的內容分類

反射性或程序性 (reflexive or procedural)  
 skills  
 priming  
 simple classical conditioning  
 habituation and sensitization  
 其它

敘述性或認知性 (declarative or recognitive)

事件性 (episodic or working)  
 語意性 (semantic or reference)

依實驗的方法分類

聯結性 (associative )

古典條件化 (classical conditioning)  
 操作型條件化 (operant conditioning)

非聯結性 (non-associative)

單純形式 (simple form)  
 習慣化 (habituation)  
 敏感化 (sensitization)

複雜形式 (complex form)  
 sensory learning  
 imitating learning

依記憶持續分類

即時 (immediate)  
 短時 (short-term)  
 中時 (intermediate)  
 長時 (long-term)

首先以最簡單的學習式：習慣化與敏感化來說明目前所知記憶引起之細胞表面變化，接著再提出一模式解釋。由短時記憶固定 (consolidate) 為長時記憶的過程。

## 習慣化乃因突觸傳導的抑制

習慣化是指動物的行為反應強度經一連串

反覆刺激後逐漸降低。此重覆刺激對動物無利也無害，因此動物會“學習”忽略它，亦即對此刺激不再有反應。這是動物最早出現（在新生兒時即有之）且最常使用的學習形式。早在1906年 Sherrington 已發現某些動物的反射（如四肢的縮回反射）會因重覆刺激而使其強度減低。此種記憶在經過數秒鐘休息後又會消失。不久之後，奧瑞岡大學的 Spencer 及 Thompson 以貓作實驗發現造成習慣化的原因是 IN 在 MN 上的突觸活性降低。但由於貓的 IN 結構太過複雜，因此以後學者改用較簡單的神經系來研究。其中最有名而研究最完整的是哥倫比亞大學的 Castellucci, Kandle 等人。

Castellucci et al 利用 Aplysia (圖 1a) 的鰓縮回反射實驗。當給予 Aplysia 重覆刺激後，他們發現 SN 在 MN 與 IN 上的突觸電位逐漸降低，故表現出來的反射行為也漸微弱，最後甚至沒有反應，此作用稱為 homosynaptic depression。因此，習慣化記憶以突觸傳導效率的型式被貯存在突觸前胞膜上。此種傳導的降低可持續數小時。他們進一步發現，此現象是因為突觸前神經末端（即 SN）的  $Ca^{2+}$  通道 (channel) 關閉的時間延長而致開放的通道數目減少之故，以致流入胞質的  $Ca^{2+}$  離子減少 (圖 2)。

敏感化正好與習慣化相反。經連續的有害或過度強烈的刺激，會使動物對此刺激反應越來越強烈，稱之為敏感化。敏感化亦依刺激形態之不同而使持續時間不同（由數分鐘至數週）。在 Aplysia，敏感化也在突觸上（與習慣化相同位置）發生，只是其作用與習慣化相反而較複雜而已。其最大特徵是：SN 的作用可由靈敏化神經元 (FI) 的軸突——軸突突觸 (

(b) *Aplysia* 具有鰓 (gill) 與排水管 (siphon, 可將廢物與海水排出體外), 當刺激 (以電流或輕觸), 吸水管會使鰓反射地縮回, 稱之鰓縮回反射。圖示為其反射模式圖。此與脊椎動物四肢受刺激的收縮縮回 (flexion-withdrawal) 反射類似, 均為單突觸 (monosynaptic) 反射弧。注意: 對習慣化最重要的地點是 SN 與 IN, SN 相連接的突觸所在 (\*), 可能有許多個 IN, 有的是抑制性的, 也有的是興奮性的, 此處僅以一個代表。

---

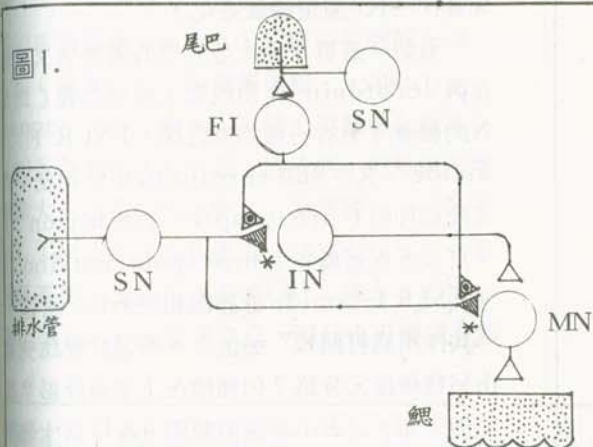
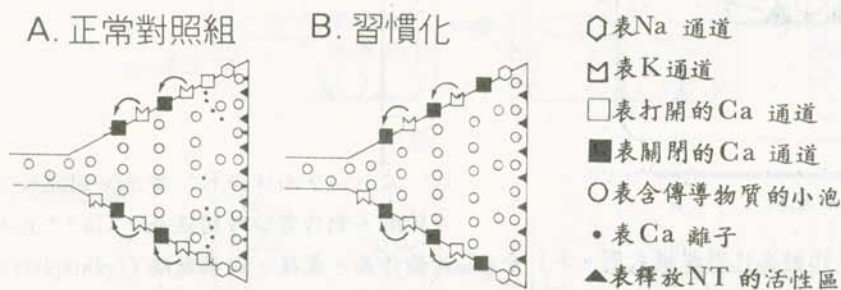


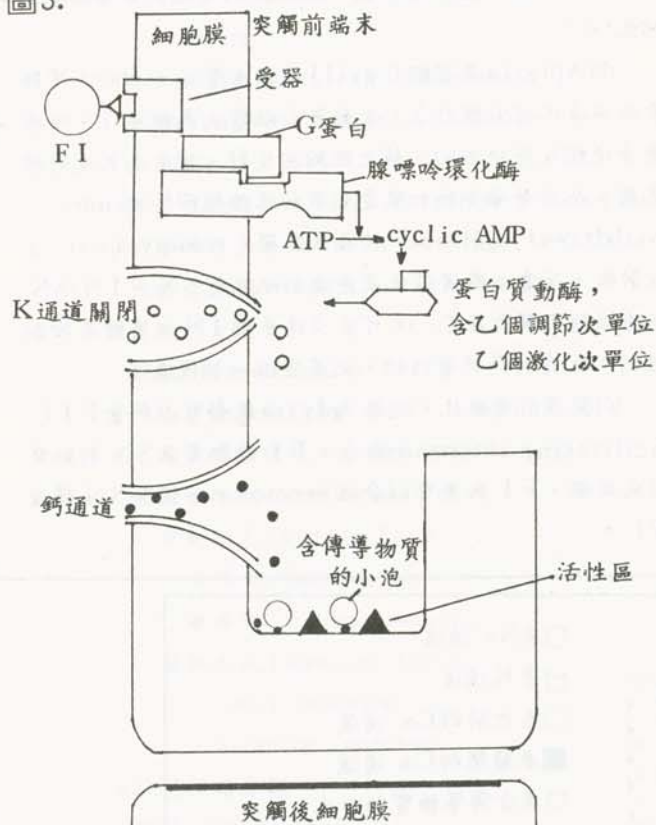
图 2.



A 正常對照組的突觸前端末 (presynaptic terminal)。SN 的動作電位 (action potential) 會使  $\text{Na}^+$  通道打開，同時  $\text{Ca}^{2+}$  通道亦隨之開放，使  $\text{Ca}^{2+}$  離子得以進入此神經末端細胞質內。而含 NT 的小泡 (vesicle) 須先與  $\text{Ca}^{2+}$  離子結合後才能移動前往活性區 (active zone，即末端將 NT 釋出的部位，位於突觸)，並與活性區胞膜融合，經胞釋作用 (exocytosis) 將 NT 釋入突觸隙 (synaptic cleft)。在動作電位之後不久  $\text{K}^+$  通道打開使末端再極化則使  $\text{Ca}^{2+}$  通道關閉 (圖中的箭頭)。因  $\text{Ca}^{2+}$  不再流入末端內，使 NT 無法釋出而使突觸傳導中止。故  $\text{Na}^+$  通道與  $\text{K}^+$  通道的活性變化不僅可以產生動作電位，還可控制  $\text{Ca}^{2+}$  通道開放的時間長短，而決定突觸傳導的久暫。

B習慣化時，因為連續的動作電位使已打開的 $\text{Ca}^{2+}$ 通道數目減少， $\text{Ca}^{2+}$ 離子的流入降低，NT釋出降低。

圖3.



•此圖為假想突觸前靈敏化的生化過程模式圖。FI 分泌NT (可能為 serotonin)，與SN突觸前胞膜上的受器結合，經G蛋白 (G-Protein) 使腺嘌呤環化酶 (adenyl cyclase) 活性增加。腺嘌呤環化酶使ATP 分解為 cAMP。cAMP活化蛋白質動酶 (protein Kinase)。蛋白質動酶由乙部分組成：一部分含乙個調節性次單元 (regulatory subunit)，另一部分含乙個催化性次單元 (catalytic subunit)。經 cAMP活化後的 (cAMP—dependent) 的蛋白質動酶其兩部分分離，而 cAMP附於調節性次單元上。催化性次單元則使K<sup>+</sup> 通道磷氧基化 (phosphorylation)，改變K通道立體結構使

polarization) 能力，延長動作電位，使Ca<sup>2+</sup> 離子流入增多，因而使SN增加釋出NT (圖3)。除了serotonin 之外，Kandel 他們認為至少還有另外二種調制性 (neuromodulatory) 胜肽 (peptide) 具有相同的作用 (亦即利用同一第二訊息者系統而使同一K<sup>+</sup> 通道磷氧基化)。

最近，這群哥倫比亞大學的研究者又發現，在與 serotonin 作用地點上相同位置 (即SN的軸突) 另有一種調制胜肽，FMRF amide。其作用與 serotonin 正好相反，具突觸前抑制 (presynaptic inhibition)，可使SN過極化 (hyperpolarization)。FMRF amide 亦控制相同的K<sup>+</sup> 通道，其作用為打開K<sup>+</sup> 通道。不過此胜肽究竟由何種神經元分泌？何種情況下才會分泌？目前仍未知。這表示，這個我們原本以為十分單純的無脊椎動物系統要比想像的複雜多了。

K<sup>+</sup> 流入減少而降低K<sup>+</sup> 電流。因此K<sup>+</sup> 通道的去極化能力降低，動作電位時間延長，Ca<sup>2+</sup> 流入增加，使NT釋放量升高。最後，由磷酸酶 (phosphatase) 將K<sup>+</sup> 通道的磷氧基去除，使cAMP 回到胞質，K<sup>+</sup> 通道重新開放。於此生化過程中，K<sup>+</sup> 通道蛋白的磷氧基化反應是反應速率決定步驟。因此短時記憶的持續時間端賴蛋白質動酶活性活化的持續時間而定，而蛋白質動酶活性又受cAMP的影響。Castellucci發現，在 Serotonin 分泌之後，胞質中 cAMP 仍有一段時間維持升高狀態。因此，短時記憶的維持可能決定於胞質中 cAMP 升高的時間久暫。cAMP 的持續合成或 cAMP 被分解速率減低可使 cAMP 在胞質的濃度增高。

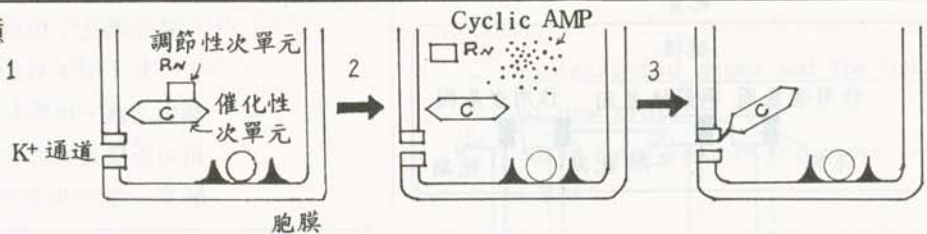
表2. 長時記憶形成須合成新蛋白質的證據

1. 給予蛋白質合成抑制劑使動物 LTM 形成阻滯，有效時間是訓練之後一小時內。對脊椎動物、低等脊椎動物、Aplysia 皆有效，抑制劑可以是抑制轉錄或抑制轉譯者，受影響的記憶型式可以是聯結性或非聯結性。
2. REM 睡眠：a 剝奪老鼠的 REM 睡眠使其學習能力降低。b 學習之後，REM 睡眠所佔時間增長。c REM 睡眠對動物蛋白質合成十分重要。
3. 未受訓練與受訓練的動物二者之間腦中 RNA 與蛋白質有定量和定性上的差別。
4. 在 STM 活化的第二訊息者 (second messenger) 系統的一般細胞功能是激發基因，從而引發蛋白質合成。

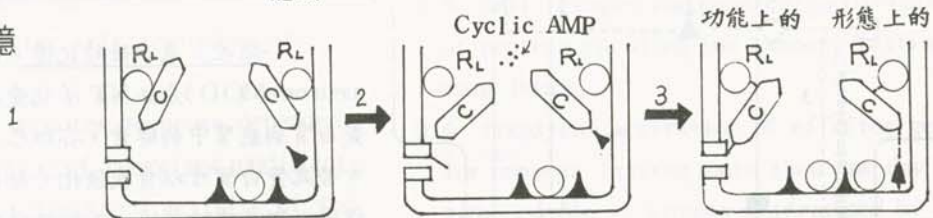
## 長時記憶的假想機轉

S TM可以轉形為L TM。例如單一刺激可使敏感化維持數小時；連續4個刺激則持續一天；16個刺激更可達數天。L TM的研究有下列事實根據：(a)與S TM發生在細胞上同一位置（突觸）上；(b)突觸連接（synaptic connection）較S TM強（對敏感化而言）；(c)S N的端末有形態上的改變，即軸突末端膨大且活化區數目變多、面積變大；(d)NT對L TM的作用也是產生 cAMP 將 $K^+$ 通道磷酸化（去活化）而使 $Ca^{2+}$ 流入，(e)須有新的蛋白質合成（表2.），因此也可能須有新

圖4. A. 短時記憶



B. 長時記憶



•LTM的生化過程模式圖。在STM的敏感化（圖A），cAMP-dependent PK並無特定作用標的。而且此種記憶時間短暫，因為cAMP在Serotonin作用不久胞質內濃度就降低了。

在LTM，我們推測當serotonin反覆作用於SN胞膜上時會使SN產生一種新的PK，其調節性次單元（圖B， $R_L$ ）與STM的次單元（圖A， $R_N$ ）不同。 $R_L$ 較易受cAMP催化（二者親和力較強），且可以專一性地附著 $K^+$ 通道附近的胞膜上（因此對 $K^+$ 通道作用時間較長）。此外，此種PK又可同時激發許多其它cAMP-dependent的變化，例如：使活性區的蛋白質成份改變，而使神經端末膨大。

的基因被表現出來 (expression)。在脊椎與無脊椎動物證據顯示，蛋白質的新合成爲 LTM 所需。

我們推測 LTM 與 STM 皆使用同一套機制，除了 cAMP - dependent 蛋白質動酶有所不同，而造成不同的結果；這是因爲我們認爲 LTM 是由 STM 轉變而來並且此種蛋白質在不同細胞與組織均有很大變異而作的假想。請見圖 4。

以上是對軟體動物 *Aplysia* 的記憶的研究與假說。本文後半部將提出哺乳動物的記憶模式。由於哺乳動物的神經系統更加複雜，也由於其推想來自各種不同動物的研究，又須顧及一般性，故與前半部的 *Aplysia* 的簡單系統略有出入。在此特別指出，讀者請慎辨之。

## 摘要(見表3)

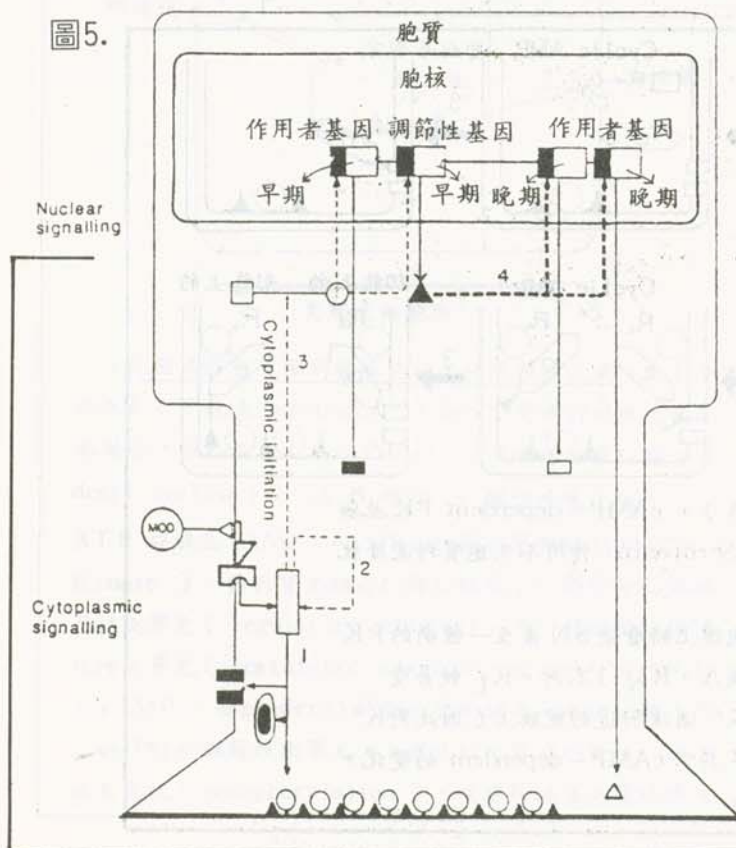
由無脊椎動物的研究，我們已知道 STM 並毋須合成新的蛋白質，其變化僅是一些原先已存在的蛋白質被酵素將之共價修飾 (covalent modification)。然後這些蛋白質(被活化的)再進一步影響神經細胞的其它部分，包括  $K^+$  通道、 $Ca^{2+}$  通道的控制、 $Ca^{2+}$  離子的利用、NT 的釋出系統等。而此酵素又受到第二訊息者系統的調制。因此，STM 持續的時間決定於共價修飾及酵素活性可維持之時間而定，大約有數分至數小時之久。

→當 STM 形成時，若將共價修飾的蛋白質可自己強化 (self-inforcing) 此修飾，則可形成中時記憶，亦即可以收持續數小時以上者。例如，PK 的自催化 (autocatalytic) 磷酸化 (後述)。

LTM，前面已提過它具有許多與 STM 類似之處。但若 LTM 要維持數小時至數天，則可能僅有增加合成前述蛋白質的 mRNA 與酵素一途可以達成。因此用以轉譯此 mRNA

●路徑 / 表示短時記憶。調制性神經元 (modulatory neuron, MOD) 分泌 NT 活化受器，活化一連串胞膜上的蛋白質與胞質中的酵素，亦即已存在的蛋白質的共價修飾。若此蛋白質可以自我強化 (路徑 2)，例如 PK 的自催化作用，即為中時記憶。若記憶須延續大於一天，則要引發新的蛋白質。通常都由第二訊息者來引發 (cytoplasmic initiation)；首先活化調節者 (□—○)，進而早期作用者 (early effector) 及早期調節性 (early regulatory) 基因，最後產生早期作用者蛋白質 (■) 與早期調節性蛋白質 (▲) (路徑 3)；若使用蛋白質抑制劑將使這些蛋白質無法形成。如果記憶要延續數週至數月以上，則早期調節性蛋白質就會活化晚期作用者基因與調節性基因。這些基因可以持續地表現蛋白質。

圖5.



的基因(稱之作用基因 effector gene)必被活化。此外,我們也相信,持續數天至數年甚而數十年的記憶可能涉及另外一套蛋白質系統,因此必須先活化某段調節性基因(early

regulatory gene),再進而引發另一段晚期作用基因(late effector gene),此基因的作用可以維持較長,甚至永久存在(圖 5.)。

表3. 摘要: 記憶的機轉

|                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Short-term Memory</b>                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                 |
| A mechanism                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>second messenger-mediated covalent modification of preexisting proteins</li> </ul>                                                                                                       |
| B common components                                                                                                                                                                | membrane receptor<br>transducing proteins<br>amplifier enzyme-adenyl cyclase,<br>phospholipase A<br>cytoplasmic signal-cAMP, $Ca^{2+}$ ,<br>$IT_3$ , triacylglycerol protein<br>kinase- A,B or C                                |
| C target proteins                                                                                                                                                                  | gated $k^+$ channel<br>$Ca^{2+}$ handling system<br>transmitter release mechanism                                                                                                                                               |
| D duration                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>lasting for minutes to hours, dependent on <u>the duration of covalent modification and the maintained activity of the enzymes</u> responsible for second-messenger synthesis</li> </ul> |
| <b>Intermediate Memory</b>                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                 |
| A duration                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>lasting for many hours</li> </ul>                                                                                                                                                        |
| B mechanism                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li><u>similar covalent modification of pre-existing proteins which are self-reinforcing</u>, as in case of autocatalytic phosphorylation of protein kinase</li> </ul>                       |
| <b>Long-term Memory</b>                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                 |
| A duration                                                                                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>lasting more than 1 day</li> <li>memory lasting days dependent on <u>the half-life of the effector proteins of early effector genes</u></li> </ul>                                       |
| B mechanism                                                                                                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li><u>expression of genes and the induction of new proteins</u></li> <li>three more memory processes involving LTM</li> </ul>                                                               |
| 1. A self-reinforcing covalent modification of protein, encoding for memory lasting many hours.                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                 |
| 2. A transient activation of effector genes for memory lasting more than one day. The time course is simply determined by <u>the half-lives of the induced mRNA and proteins</u> . |                                                                                                                                                                                                                                 |
| 3. The induction of a gene sequence for memory lasting weeks or months. Early regulatory gene leads to maintained alternations <u>in the expression of late, effector genes</u> .  |                                                                                                                                                                                                                                 |

以下依分子機轉的不同階段分別討論之。  
一是神經細胞把來自其他細胞的訊息（神經傳導物質）轉為分子內生化反應所利用的第二訊息者系統。二是說明神經細胞如何利用蛋白質把記憶貯存起來。三是DNA如何扮演形成LTM的角色。

## 第二訊息者系統

第二訊息者是位於胞質、胞膜或微小體（microsome，指附有核糖體的內質網碎片）。當NT與細胞膜上受器結合後，產生一連串

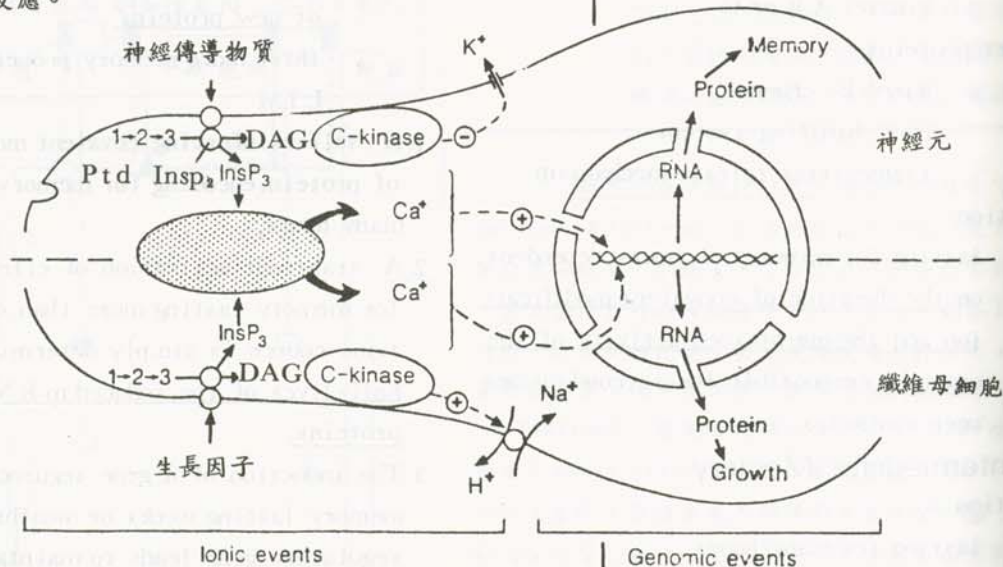
酵素活化的過程，最後生成第二訊息者。（如前述經G蛋白質產生cAMP的反應）。第二訊息者再進一步調節細胞生化反應。目前已知與記憶有關的第二訊息者有cAMP、cGMP與纖維醇脂質（inositol lipid）的水解產物（此外， $Ca^{2+}$ 有時也算）。它們具有一共同特點：它們均藉由活化其特定的PK，再經此PK將其他蛋白磷氧化或去磷氧化。

cAMP的功能前面已提過。cGMP產生的機轉與cAMP類似。有人曾將cGMP或被cGMP活化的PK注入細胞內，發現細胞被活化的模式與哺乳類被條件化之後腦皮質細胞的變化極相似<sup>2</sup>。不過實驗室尚無直接證據證明cGMP與記憶有關。

目前討論最多的是纖維醇脂類的水解產物與其相關的PK，稱PKC（protein kinase C）（圖6）。其作用摘要如下：

神經傳導物質 → Ptd Ins  $P_2$   
 $Ins P_3$  → 移動  $Ca^{2+}$  離子。  
 DAG → 活化 PKC

圖6. •phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (Ptd Ins  $P_2$ ) 為位於細胞膜內面的纖維醇脂。當受器與NT結合後使Ptd Ins  $P_2$ 分為DAG與 $Ins P_3$ 。DAG連同 $Ca^{2+}$ 離子活化PKC並將PKC自胞質移到胞膜，而 $Ins P_3$ 將內質網內的 $Ca^{2+}$ 離子移至胞質（mobilization of calcium）。PKC可以抑制 $K^+$ 通道，亦具其它細胞功能。 $Ca^{2+}$ 離子也是第二訊息者，可以調節許多生化反應。



- (1) phosphatidylinositol • (2) phosphatidylinositol (4)-phosphate
- (3) phosphatidylinositol (4,5)-bisphosphate;  $Ins P_3$ , inositol (1,4,5)-trisphosphate.

PKC負責調節許多神經細胞的功能。

Phorbol ester是一種癌基因促進物 (oncogene promoter)，它可以非常專一性地活化PKC，其效果與分解Ptd Ins D<sub>3</sub>所得者相同。→把在神經細胞內加入phorbol ester→發現它可影響①神經元生長與發育、②NT的合成與分泌、③細胞骨骼 (cytoskeleton) 的功能、④NT受器的敏感度、以及⑤離子經由通道或pump進出胞膜。PKC在神經系統內分布在海馬體、嗅球、新皮質、基底核和中隔 (septum)。而在海馬體切片裏，PKC可以引發類似LTP (long-term Potentiation, 參見 ref. 12) 的變化。由此可見PKC可能在記憶的機轉扮演重要之角色。

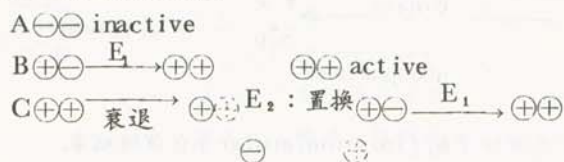
Ca<sup>2+</sup>離子主要來自內質網的釋放。它亦具許多細胞功能，不過我的討論將侷限於它在基因活化的作用 (後述)。

## 記憶固定的模式

所謂記憶固定 (memory consolidation) 是指由STM變為LTM的過程。我們可以想像，記憶就如同水泥，水泥剛剛鋪設時，因為未乾易受毀壞。所以頭部受傷時易使STM受損而LTM則完好如初。當記憶形成時，蛋白質的合成就如同水泥變堅硬般不易損壞 (固化)。因此在動物訓練 (學習) 之後一小時內，給予蛋白質合成抑制劑，將使新的蛋白質無法合成，則記憶無法貯存。

但是，合成出來的蛋白質 (我稱之為記憶蛋白質) 功用為何？我們已知記憶的形式存在於突觸上；記憶蛋白質與突觸的關係為何？我們可以記得幾十年前的事，但分子 (蛋白質與RNA) 有其半生期，記憶蛋白質如何能持續這麼久呢？有些問題前面已談過，此節僅就記憶蛋白質本身來討論。

圖7. Crick的假說：

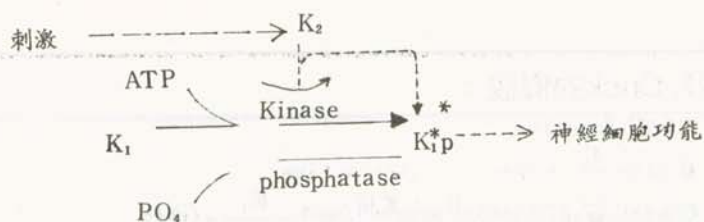


•Crick的假說：記憶蛋白質為一雙元體 (dimer)，由完全相同兩個單元體 (monomer) 組成。當某一記憶形成時，其中之一會被磷氧基化而活化 ( $\ominus \xrightarrow{\text{pi}} \oplus$ )，只要單元體之一被活化，另一單元體也可被活化 (B, 經酵素E<sub>1</sub>的作用)。當單元體之一衰退時，就會有新的單元體置換 ( $\ominus$  replacement)，再經E<sub>1</sub>的作用產生 $\oplus \oplus$ 。根據此假說，記憶蛋白質也可以是三個一組或四個一組。在這裏，雙元體只是舉例而已。

蛋白質與RNA分子頂多能持續數個月，只有DNA的半生期最長。而每一突觸均存有某一特別的訊息。因此有一可能是在每一個突觸均有一段DNA負責其特殊記憶蛋白質的轉錄與轉譯，而DNA的形成就像免疫系統形成抗體多樣性 (antibody diversity) 一樣地重組 (rearrangement)。另一可能則是在突觸上有突觸本身的DNA (如同粒線體有其DNA一樣)，此DNA可以應突觸因記憶的改變而合成所需之記憶蛋白質<sup>8</sup>。不過這兩種假說恐怕很難以實驗證實。

目前有三種較被接受的假說：

- A. Crick的假說<sup>9</sup>：見圖7。Crick認為，記憶蛋白質是以多個相同的巨分子聚在一起，當其中之一衰退分解了尚可被新的分子補充，而整個聚合分子不會因而改變其性質。在胞核中的DNA以甲基化 (methylation) 來維持其分子結構，就是利用這種方式。
- B. Listman的假說<sup>9</sup>：見圖8。Listman認為PK具有自催性磷氧基化的作用。而磷酸酶可以將PK去磷氧基化而去活性。因此，端視刺激強度對K<sub>2</sub>引發之大小，一旦磷氧基化則PK<sub>1</sub>將可持續產生作用。Listman稱此反應為bistable switch。此模式的證據是，Ca<sup>2+</sup>/calmodulin所活化的PK；



• 動酶  $K_1$  是具有分子間 (intermolecular) 自催化磷氧基化的酵素 ( $K_{1P}^*$  表被活化的  $K_1$ )，而  $K_{1P}^*$  可以被磷酸酶 (phosphatase) 去活化。只要  $K_{1P}^*$  的分子作用多於磷酸酶的作用時， $K_{1P}^*$  便可持續其細胞功能。而  $K_1$  的活化則端賴  $K_2$  的作用。一旦刺激的強度夠強或頻率夠大則可活化  $K_2$ ，進而造成  $K_1$  的自催反應。

一旦 PK 被活化了，它可以進行分子內 (intramolecular) 自催化磷氧基化。

C. Lynch-Baudry 的模式<sup>13</sup>：見圖 9。此模式可解釋突觸在形態上的變化。由於動作電位使  $Ca^{2+}$  離子流入突觸後細胞，活化了 calpain (一種蛋白酶)。calpain 可以分解胞膜上的結構性蛋白質 fordin。由於 fordin 被分解使 glutamate 受器得以進入胞膜或在胞膜上被打開。這是一種細胞自我強化其活性的方式。

綜言之，這些假說都無法解釋蛋白質與 mRNA 合成扮演之角色。不過，至少我們可以看出在 STM 被活化的第二訊息者是如何發揮其作用，自我強化而形成 LTM。

## 基因的活化

Goelet et al<sup>14</sup> 認為得到 LTM 的機轉與控制細胞生長的機轉相似。因為二者在早期第二訊息者被活化而使離子進入細胞內時都與基因表現無關，但一旦時間久了引發了基因的作用就會使細胞生長與 LTM 形成。

在細胞要增殖的時候，某些生長因子 (growth factor) 利用  $Ins P_3$  移動  $Ca^{2+}$  離子以及利用 DAG 活化交換  $Na^+/H^+$  的 pump 而增加細胞內的 pH 值。這些早期的第二訊息者與離子變化 (尤其是  $Ca^{2+}$  離子的增加)，是將癌基因 (如 fos、myc) 活化使其快速轉錄而細胞分裂。Goelet 認為記憶的形

成可能也利用同一方式。理由有四：(a) 在 STM 同樣也利用到了此三種第二訊息者，即 cAMP、 $Ca^{2+}$  與 DAG；(b) 癌基因的產物也可能用於控制轉錄或 RNA 的處理 (RNA processing) (圖 5)；(c) 其 mRNA 與蛋白質在胞質中僅存在短暫一段時間；(d) 在 Ap1-ysia 鰓縮回反射的長時間敏感化會造成突觸形態上的改變以及在海馬體產生的 LTP 可以造成突觸的生長 (此現象類似細胞分化)。

Goelet et al 的推論可以給我們作為以後進一步研究的參考。

## 結 論

雖然目前我們對記憶的分子機轉仍處在假說多於事實的狀態，但相信在不久的將來由於基因工程、免疫學以及生化的進步，必有突破。

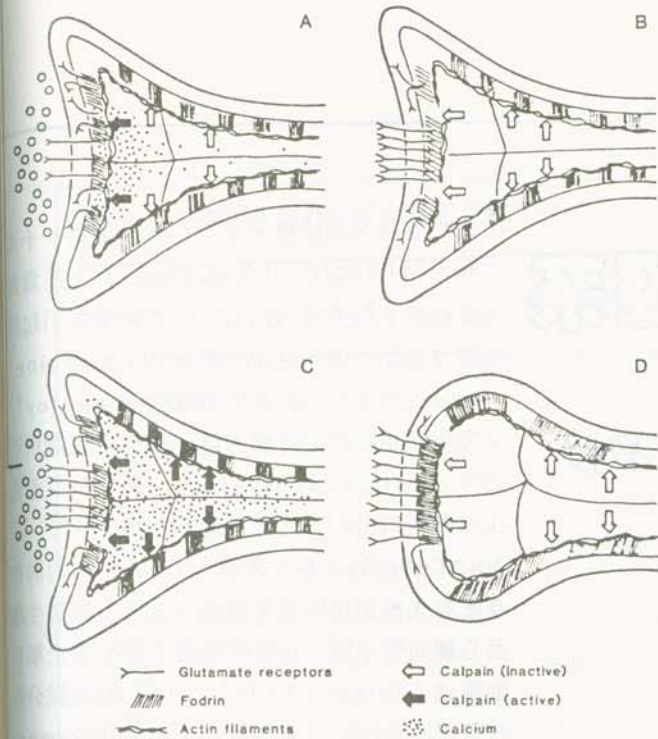
然而，記憶之於人腦猶如資料庫之於電腦，它是一切心智活動的素材，舉凡思考、行為表現，本能發揮無不取決記憶的內容。電腦的程式亦貯存於資料庫內，人的思考方亦根據過去的經驗。因此，由於對記憶的瞭解，有朝一日我們可將知識直接輸入腦中，但我們可藉此改變一個人的經驗，改變其行為法則甚至思想。我們可「竊得」他人的知識、思考。如此，人們雖然得到智珠，卻又失去了自我。

事實上，科學本來就是一個『解決一個問題却又提出十個問題』的令人又愛又恨的『東西』。希望你我能在本文討論而引發的問題共同尋求解決之途。

## 註解與參考

1. 本文討論僅限細胞與分子層次。許多以細胞集團或動物個體 (ensemble) 為單位的實驗與理論，有關聯結性與非聯結性記憶，小

圖9. Lynch-Baudry的模式：



•Lynch—B audry 的模式：他們發現，在突觸後胞膜上有一種結構型 (structural) 蛋白質，fodrin，可將 glutamate 受器覆蓋而使受器作用。胞質內另外有一種蛋白質分解酶，calpain，可以將 fodrin 分解，而使 glutamate 受器打開。因此他們提出假說：將 NT 與受器結合後，使  $\text{Ca}^{2+}$  離子進入胞質。 $\text{Ca}^{2+}$  離子可活化 Calpain (圖A)。經過一段時間， $\text{Ca}^{2+}$  離子消失，Calpain 再度去活化，但受器的數目增多了 (圖B)。當再度加入 NT 時，由於受器數目增多， $\text{Ca}^{2+}$  離子進入也多，使 Calpain 大多被活化 (圖C)。在胞膜上到處都有 fodrin，皆受 Calpain 分解，故使突觸膨大 (圖D)。

Sci USA 1985 ; 82 : 3055—57

10. Miller RJ : Protein Kinase C: a Key regulator of neuronal excitability? Trends Neurosci 1986 ; 6 : 538—41

11. Berridge MJ , Irvine RF: Inositol triphosphate , a novel second messenger in cellular signal transduction Nature 1984 ; 312 : 315—321

12. Long-term potentiation 是指在海馬體切片給予高頻率刺激某一部位 (stratum radiatum) 會使其神經元的，突觸傳導效升高，並可維持一段很長的時間。這是在脊椎動物所使用類似 Aplysia 的敏感化的實驗性記憶模式。PKC 可以造成類似 LTP 的反應，表示 PKC 與記憶的形成有莫大的關係。參見 Andersen Pet al : Possible mechanisms for long-lasting potentiation of synaptic transmission in hippocampal slices from guinea-pigs J Physiol 1980 ; 302 : 463—82

13. Lynch G, Baudry M: The biochemistry of Memory : A new and specific hypothesis Science 1984 ; 224 : 1057—63

14. Golet P, Castellucci VF, Schacher S, Kandel ER: The long and the short of long-term memory — a molecular framework Nature 1986 ; 322 : 419—412

腦、腦幹與脊髓扮演之角色、記憶的藥理學等主題因限於篇幅忍痛割愛，讀者可參閱 ref 2 與 ref 3。關於本能與學習的 review 參見 ref 4。

2. Woody CD : Understanding the cellular basis of memory and learning Ann Rev Psychol 1986 ; 37 : 433—93.

3. Thompson et al : Cellular processes of learning and memory in the mammalian CNS Ann Rev Neurosci 1983 ; 6 : 447—491.

4. Gould JL, Marler P: Learning by instinct Sci Am 1987; Jan : 62—73

5. 白明奇：漫談記憶，綠杏

6. Kandel ER: Small system of Nervous system Sci Am 1979 ; Sep : 29—38

7. Altman J Nature 1987 ; 325 : 111

8. Crick F: memory and molecular turnover Nature 1984 ; 312 : 101

9. Lisman JE: A mechanism for memory storage insensitive to molecular turnover: A bistable autophosphorylating kinase Proc Natl Acad