

如何增強長期記憶？清大腦科團隊找到答案

學習一般需要重複多次，才能由暫時的短期記憶固化為永久的長期記憶。神經科學家約 30 年前就知道，CREB 基因轉錄因子在多次間斷式的學習後會活化，進而觸發一系列新蛋白質的合成而形成長期記憶。但為何有些事件我們經歷一次就永久記得？是不一樣的分子機制嗎？清華大學腦科學研究中心團隊以果蠅的嗅覺與電擊關聯性學習測試，發現腦神經網路是以一種「雙開關機制」來調控長期記憶的形成。

果蠅有兩個 CREB 轉錄因子基因，CREBA 與 CREBB。團隊發現將 CREBA 轉錄因子表現於左右腦各一類的 DAL 神經元，果蠅僅需一次「弱」學習，就可以形成長期記憶。在正常果蠅，長期記憶無法在弱學習後形成是因為 DAL 神經元內的 CREBB 蛋白質抑制了 CREBA 蛋白質活性；當給予十次的「強」訓練後，CREBA 基因被活化，並產生新蛋白質解除 CREBB 蛋白質的抑制作用，且促進下游記憶蛋白的表現，進而形成長期記憶。CREBA/CREBB 相互抑制，依學習的強度調控兩者之間的平衡，進而促進或抑制成長期記憶的形成，此發現 2021 年發表於〈美國國家科學院院刊〉。

神奇的腦設計了另一套相反的記憶調控機制。中心團隊緊接著發現，「弱」學習促進了血清素受體(5-HT1A)在特定蕈狀體神經細胞的表現量，抑制 CREBB 蛋白質活性與長期記憶的形成；而「強」訓練之後，CREBB 蛋白質的增加反過來抑制 5-HT1A 表現，而增強了長期記憶的固化。如果在此細胞直接增加 CREBB 的表達，學習一次就可以形成長期記憶。如果同時在 DAL 及蕈狀體抑制新蛋白質合成，長期記憶則正常形成。發現 CREBB 對長期記憶的雙向調控，2022 年接續發表於〈美國國家科學院院刊〉。

此次長期記憶雙向網路調控的發現，腦科學研究中心的陳俊朝與林萱文為共同第一作者，由腦科學研究中心江安世、醫學科學系陳令儀、聖地牙哥大學 Steven de Belle 及玉山學者講座 Tim Tully 共同指導。清大腦科團隊人才鼎盛，目前已建構出果蠅的腦神經細胞圖譜，下一步的目標是解碼人腦圖譜，致力於理解人類的記憶分子機制，未來將有助於研發治療相關疾病的小分子藥物。論文標題為：(i) CREBA and CREBB in two identified neurons gate long-term memory formation in *Drosophila*; (ii) CREBB repression of protein synthesis in mushroom body gates long-term memory formation in *Drosophila*。全文請參閱期刊網站：<http://www.pnas.org/>。