
研究揭开人类学习与记忆的形成奥秘

作者：writer 来源：爱科学

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/8064.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

研究揭开人类学习与记忆的形成奥秘。人类大脑的记忆是如何形成的？为什么通过学习就能实现长期甚至永久记忆？大脑智力障碍、痴呆病症又是如何发生的？

要想回答这些问题，必须对大脑中的海马体有一个清晰的认识。海马体就像是一个开关，控制着学习和记忆的形成。因为其形似海马，所以被称为海马体。

中国科学院生物物理研究所研究员王晓群团队联合北京师范大学吴倩团队合作揭示了人脑海马体动态变化的发育过程以及记忆功能环路形成的分子机制。结合跨物种平台，研究人员多角度比较了人类与啮齿类动物海马体进化过程中的关键差异，全方位、多层次地揭示了海马体发育的关键时间节点以及关键基因，为阿尔茨海默氏症的临床应用和治疗打下了坚实的前期基础。相关研究成果1月16日在线发表于《自然》杂志。

学习与记忆的关键脑区

海马体由端脑的内侧区域发育而来，是大脑中一个至关重要的特殊结构。海马体是边缘系统的一部分，在信息编码、短时记忆、长时记忆、空间导航等方面发挥着重要作用。

人类能够有思维和想法关键在于大脑，而大脑中控制学习和记忆的一个关键部位就是海马体。海马体是边缘系统的一部分，在信息编码、短时记忆、长时记忆、空间导航等方面发挥着重要作用。

海马体与癫痫、智力障碍、阿尔茨海默氏症等多种病理的发病机制密切相关，已引起了临床医生和神经科学家的广泛关注。在阿尔茨海默氏症中，海马体是最先受到影响的大脑区域之一，早期症状包括记忆力丧失和定向障碍。因此，了解海马体的发育形成机制，对于深入研究记忆功能形成背后的细胞和分子机制有着不可替代的作用。

海马体是脊椎动物大脑中一个进化上保守的器官，但人类和啮齿类动物的海马体在漫长的进化过程中依然产生了极大的差异。此外，目前对发育中的人类海马体的细胞和分子特征仍缺乏了解。论文通讯作者之一王晓群表示。

解码关键基因

高通量测序技术的发展，为深入了解海马体的基因表达、调控以及细胞类型动态变化等发育过程提供了有力武器。

研究人员首先深入挖掘了人类和啮齿类动物海马体的单细胞转录组数据，结果显示在发育过程中，人类海马体的胚胎期发育程度竟然已经和小鼠出生后0—5天的状态相似。这表明与啮齿类动物相比，人类海马体更早地进入发育期，其发育期更长。

随后，通过对人类和啮齿类动物的差异基因分析，研究人员筛选出一系列人类海马体特有的基因，如STX10、NBPF1和Long non-coding RNA CASC15等。

其中，NBPF基因是一个人类特有的庞大基因家族，这个基因家族拥有一个被称为DUF1220的结构域，其数量多少与大脑的进化和复杂结构息息相关。此外，我们发现，其家族中NBPF1基因在人类海马体的细胞中表达丰富。论文通讯作者之一、北京师范大学教授吴倩告诉《中国科学报》。

那么，人类特有的NBPF1基因的发育进化会产生怎样的影响？研究人员通过体外胚胎注射，给胚胎小鼠外源表达了NBPF1基因。实验观察发现，小鼠海马体的DG区域显著膨大，其中重要的颗粒细胞的数量显著增加。为进一步探究背后机制，研究人员结合精准patch-seq技术，对增加的小鼠颗粒细胞进行收集，并且提取单细胞的转录组进行实时荧光聚合酶链式反应，结果发现NBPF1基因的外源表达显著提高了LHX2的表达。

LHX2转录因子能够促进海马体发育，进而说明了NBPF1基因可能对人类海马体形成有重要意义。吴倩说。

与此同时，研究人员还利用ATAC-seq高通量测序技术，分析了胚胎发育后期海马体的表观遗传组学。

王晓群告诉《中国科学报》，海马体和前额叶皮层区域在发育过程中存在协同发育，并且在发育成熟后共同承担空间记忆和情绪相关记忆中作用的信号通路。

研究人员通过深入挖掘发现，海马体发育的关键转录因子——PROX1的启动子区域具有LEF1和TCF4的结合位点，这暗示WNT信号通路对DG区的形成具有至关重要的作用。

为揭示人类海马体和前额叶皮层在发育中的异同，研究人员还将二者转录组进行多角度对比，发现两个不同区域存在差异性基因分子——TOX在前额叶皮层中特异性表达，而SOX4、SOX11则对海马体发育极为重要。此外，海马体和前额叶皮层的神经元发育存在成熟度的差异，并且少突胶质细胞在胚胎期16周就已广泛存在，在前额叶皮层中却未曾出现。

打开新视角大门

已有研究表明，海马体内新生神经元来自一种制造成年神经元的干细胞。其中，PAX6+和HOPX+阳性的干细胞促进海马体的神经发生。研究通过时序建模分析并结合免疫荧光染色，发现这一干细胞群体不仅能负责人类海马体的神经发生，还能承担人类海马体的胶质发生。

更有趣的是，PAX6+和HOPX+阳性的细胞是两个独立的从不同方向迁移汇入海马体，共同承担海马体的神经发生和胶质发生的干细胞群体。正是如此复杂多样的干细胞群体组成，共同架构出海马体的精细结构和丰富功能。

此外，该研究还系统研究了海马体发育进程中的神经发生过程。

已有研究证实，海马体中多个独立而又关联密切的区域在出生后已初步形成并开始行使其功能，但这些区域在发育期的特征基因和发育差异，人们却知之甚少。

研究人员揭示了人类海马体的区域基因包括SEMA5A（DG区）、PID1（CA1区）、SULF2（CA3区）、NRIP3（CA3区）等，并对其进行了验证。研究人员认为，在同一发育阶段，CA1区的神经元要比CA3和DG区的更为成熟，这为已有研究推测提供了直接的生物学证据。

该研究揭示了在人类海马体区发育过程中兴奋神经元神经发生、成熟的三个关键阶段：16~18周，海马体处于密集的神发生期；20~22周，海马体神经元开始逐渐成熟；25~27周，海马体神经元开始表达关键功能蛋白，并初步形成有功能的神经网络。

希望该研究为海马体最终结构和功能形成的机制研究打开新大门，为与人类海马体相关疾病的研究提供新视角。王晓群说。（来源：中国科学报 韩扬眉）

相关论文信息：<https://doi.org/10.1038/s41586-019-1917-5>

作者：王晓群等 来源：《自然》

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](https://www.iikx.com)转发