

与学习记忆相关的睡眠新功能 ——突触稳态*

李洋 陈芳 胡志安**
 (第三军医大学生理教研室, 重庆 400038)

摘要 近年来的许多研究证实睡眠有利于学习和记忆。不但学习后的睡眠具有记忆巩固功能, 而且学习前的睡眠对于随后的学习也是必需的。长时间觉醒学习后脑内突触连接增多、增强, 导致突触空间饱和, 阻碍随后继续学习。睡眠的作用是减弱突触连接到基础水平, 为随后的学习记忆提供充足的空间和能量。

关键词 睡眠, 慢波活动, 突触稳态, 突触权重, 可塑性, 学习记忆

学科分类号 Q4

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2008.00443

曾任《科学》杂志(*Science*)主编的 Bloom 教授预言, 睡眠及其基础研究是 21 世纪神经科学首位重要的两个领域之一。但到目前为止, 人类对占其一生 1/3 时间的睡眠的形成及功能等问题却知之甚少。近年来, 睡眠和学习记忆相关性的研究取得了突破性进展, 多数学者支持睡眠具有学习记忆功能。但在机制方面同时存在两种看似矛盾的观点: 一种是睡眠的记忆巩固假说^[1], 认为睡眠期间记忆通过“重演”加强突触间联系而得以巩固, 已在另文中详细介绍; 另一种是突触稳态假说^[2], 认为觉醒学习期间许多神经环路中的突触连接广泛增强, 同时诱发睡眠需要增加, 睡眠的作用是使这些增强的突触适当地减弱, 使每个神经元的总突触强度返回到基线水平。这种经济、有效的调节方式是随后的学习所必需的, 有学者将其形象地比喻为“按下重设键”^[3]。

1 慢波睡眠和突触权重的基本概念

睡眠是由非快速眼动和快速眼动两种状态组成的周期所构成。其中慢波睡眠(slow-wave sleep, SWS)是非快速眼动睡眠中睡眠较深的一个阶段, 占睡眠总时间的 15%~20%, 脑电图(EEG)中 0.5~4 Hz 的慢波活动(slow-wave activity, SWA)是其主要特点, 此时皮层神经元出现频率小于 1 Hz 的慢振荡, 去极化相和超极化相交替出现。而且 SWA 被稳态调节, 随觉醒时间延长而增多, 在睡眠过程

中逐渐减少。据测定, 短睡者的 SWS 比例并不减少, 而自发失眠或严重抑郁伴发失眠者, 多导睡眠图提示 SWS 减少或消失。

在神经科学领域, 突触权重指突触前和突触后神经元之间的联系强度。其变化遵循 Hebb 假设, 在学习过程中通过变化突触权重来改变神经网络的结构。长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)是学习记忆的细胞模型, LTP 就是突触权重增加的表现, 而 LTD 则是突触权重减弱的表现。研究发现, SWA 增多不仅是突触权重增加的反映, 而且 SWA 还可以使突触权重减弱。

2 学习前的睡眠是必需的

2.1 连续觉醒学习导致学习能力“饱和”、突触权重增加

按照一般的观点, 睡眠是消除大脑疲劳的主要方式。如果长期睡眠不足或睡眠质量太差, 就会严重影响大脑的机能, 如学习能力下降等。以往的大量动物实验发现, 学习前长时间觉醒明显损害依赖海马的学习作业, 包括空间迷宫作业、单向和双向回避反射、味觉厌恶学习和被动回避反射。觉醒时

* 国家自然科学基金资助项目(30870817, 30670668)。

** 通讯联系人。

Tel: 023-68752254, E-mail: zhianhu@yahoo.com.cn

收稿日期: 2008-06-19, 接受日期: 2008-11-17

间越长, 损害效果越明显. 运用功能磁共振成像和行为学实验相结合的手段进行人体研究也有相似发现, 持续觉醒 35 h 后情节记忆编码过程中海马活动明显减弱, 与正常睡眠的对照组相比学习能力降低 19%^[4]. 就算只是一夜没睡觉, 完成一些有关视觉注意力的简单作业时, 被测试者的额顶皮层区域会频繁地突然停止活动, 而在睡眠充足的情况下则不会^[5].

进一步的细胞研究发现, 连续觉醒学习 72 h 不但减弱海马神经元的兴奋性, 还使这些神经元形成 LTP 的能力降低 55%, 即使能够诱发出 LTP 也会在几分钟内迅速消退^[6]. 这可能由于 LTP 饱和所致, Whitlock 等^[7]通过在体实验发现, 学习后继续诱发出的 LTP 幅值降低达 15%, 而且学习组继续给予一次高频刺激后 LTP 就达饱和, 对照组给予第二次刺激后才饱和, 说明学习相关的局部兴奋性突触后电位增强阻断随后的 LTP 产生. 另一方面, 人为施加刺激使海马 LTP 饱和 (< 10%), 空间学习能力明显减弱^[8].

长时间觉醒导致 LTP 抑制的原因可能是突触权重广泛增加引起脑内能量和空间饱和^[9]. 人的大脑耗费将近 80% 的能量供给突触的生理活动. 觉醒期间在各种刺激下, 突触数目不断增加, 神经连接不断增强. 同时, 突触强化伴随着形态上的改变, 包括突触小结和突触棘的体积增大和数量增多. 有一项研究直接证明, 连续触须 24 h, 成年小鼠皮层神经元的突触密度选择性增加 35%^[9]. 这样一来, 长时间觉醒学习需要消耗的能量和空间是巨大的, 而每一神经元能在树突和胞体上接受突触的数量是有限的, 所以突触权重增加是无法持久的.

2.2 睡眠后突触权重减弱、学习能力恢复

长时间觉醒后大脑就会到达一个饱和点, 存储的能量和空间无法再供给突触的活动, 就没有能力进一步学习了. 学习后睡眠需要增加, 所以有研究者推测, 睡眠是发生突触下调和恢复突触传递效率的有利时间段^[10]. 睡眠过程中突触将变小、变少, 以便为新一轮的学习和突触增强做准备.

目前普遍将 SWA 作为睡眠需要的可靠的电生理指标, 大鼠持续觉醒 6 h 导致随后的睡眠中 SWA 增加 26.4%, 如果觉醒期间增加 1 h 的学习活动, SWA 增加达 37.5%^[11]. 人类研究也揭示, 内隐学习后第一个小时睡眠中的 SWA 慢成分 (0.5~2.5 Hz) 增多^[12], 语言学习后慢振荡去极化半波联合性增强^[13], 提示睡眠过程中 SWA 的增加程度不仅

与觉醒持续时间有关, 还取决于觉醒期间的活动. 进一步发现, 在同样的觉醒时间下, 如果动物用更多的时间探索环境, 突触强化标记物表达增加就更明显, 随后睡眠过程中 SWA 增加程度也越大^[14]. 相反地, 丘脑皮层系统的计算机模拟模型显示, 皮层突触连接强度减弱 15% 导致 SWA 能量谱降低 0.325 nV²/25 Hz, 幅度减低 33.02 nV^[15]. 高密度 EEG 记录受试者睡眠期间第一至第四次非快速眼动睡眠中的 SWA, 随着睡眠期间突触权重逐渐减弱 SWA 能量谱由 139%、125% 降至 47%、53%^[16], 与颅内记录大鼠局部场电位的变化趋势相一致^[17]. 上述实验均说明突触权重增加时 SWA 增多 (即睡眠需要增加), 而当突触权重减弱时 SWA 减少 (即睡眠需要减少).

睡眠期间 SWA 增加出现在发生突触强化的特定脑区. 视觉-运动学习会引起右顶叶皮层突触强化, 作业后用高分辨率 EEG 监测受试者睡眠期间脑部活动, 与对照组相比, 实验组受试者睡眠时右顶叶皮层 SWA 增加 27%^[18]. 甚至 5 Hz 经颅局部磁刺激运动皮层也会导致随后睡眠中 SWA 局部增加^[19]. 相反, 手臂制动 12 h 导致皮层局部发生可塑性抑制改变, 睡眠时此区域 SWA 减少 22.1%^[20]. 所以, 睡眠中 SWA 的局部诱导与可塑性局部改变有关.

睡眠需要增多的生理意义在于提供一个休息期, 不必再对环境的刺激做出反应, 让突触活动有机会停下来, 保持突触的精简和高效^[21]. 通常将局部诱发场电位的倾斜度作为突触权重强弱的测量指标, 保持觉醒 4 h 后倾斜度平均增加 22%, 但经过同样时间的睡眠后倾斜度大约减少 20%^[22]. 脑代谢率是突触权重强弱的外在表现, 通过 ¹⁵O 测量的脑血流量可反映脑代谢率, 经过一夜睡眠后的绝对脑血流量比前一天晚上觉醒时测得的低 18%, 并且几乎大脑所有区域都是这样^[9]. 小鼠的脱氧葡萄糖研究也发现, 睡眠前觉醒时葡萄糖的利用率高于睡眠后觉醒时的利用率^[23].

其中主要是 SWS 发挥作用, SWA 不仅仅是突触权重强弱的一种表象, 同时还具有促进突触权重减弱的功能. 猫的单眼视觉剥夺研究从功能方面证明 SWA 与突触下调有关^[2]. 在脑发育关键期, 当动物在 6 h 光照觉醒期间缝合一只眼睛, 视像和细胞外单位记录结果显示, 在黑暗睡眠 6 h 后, 支配剥夺眼的皮层神经元间的抑制反应加倍, 而在黑暗觉醒 6 h 情况下却不增加, 即使与睡眠状态相似

的麻醉状态也不能使这种抑制反应得到巩固。进一步分析发现, 抑制程度主要与 SWS 的时间正相关。

计算机模拟刺激研究显示, SWA 减弱突触权重过程中存在一个终末点^[9]。当达到这个终末点的时候, SWA 减小到最低水平, 阻止进一步的突触下调, 此时突触权重重新回到基线水平。这与人体实验研究结果也相一致, 睡眠后经过 4~5 个 SWS 周期后 SWA 达到并稳定在一定的水平。

长时间觉醒导致的细胞功能损害并不影响细胞和突触的基本性质, 如动作电位的阈值、幅度和持续时间、50%最大场电位幅度、兴奋性突触后电位出现时间等^[9]。有实验发现, 24 h 的睡眠恢复能够完全逆转 72 h 持续觉醒导致的 LTP 抑制^[9], 睡眠后的觉醒状态下很容易就能诱发出 LTP, 说明睡眠期间突触权重减弱是为了在随后的觉醒中能更好地学习。

根据上述实验结果, 有学者提出与学习记忆相关的睡眠突触稳态假说^[2]。觉醒期间机体接受外界刺激导致突触权重增加, 消耗掉大量能量和空间, 学习能力趋于饱和。这时需要睡眠使突触传递效能得到一定的恢复, 进入睡眠后机体与环境相分离, 觉醒末期高水平的突触权重使皮层神经元表现为高同步化睡眠慢振荡活动, 即睡眠早期 EEG 表现出的高幅慢波。SWA 的增强不仅是高突触权重的表现, 同时使所有突触权重成比例地减弱。反过来, 突触权重的减弱又使神经元膜电位慢振荡的幅度和同步化减少, 即随着睡眠时间的延长 EEG 显示慢波减少, 随之突触下调也逐渐减小, 当突触权重降到合适的基线水平时下调过程停止。

3 睡眠减弱突触权重的初步机制

3.1 离子通道活动改变

如前所述, LTD 是突触权重减弱的表现, 而 Ca^{2+} 在 LTD 形成中发挥重要作用, 因此推测睡眠期间 Ca^{2+} 通道活动改变是突触权重减弱的机制之一。SWS 期间皮层神经元表现为去极化相和随后的超极化相顺序节律活动。进一步的研究发现, 细胞外 Ca^{2+} 通过丘脑网状核神经元树突的 T 型 Ca^{2+} 通道进入胞内, Ca^{2+} 依赖的小电导 K^+ 通道和肌浆网/内质网 ATP 酶之间竞争结合 Ca^{2+} 而形成节律性脑电活动^[24]。SWA 促进突触权重减弱的最重要因素是去极化相和超极化相的顺序出现, 这是诱发去强化/抑制形成的理想刺激模式。因为去极化相末期的广泛放电与超极化相初期的广泛超极化在时

间上偶联出现, 或者超极化末期的广泛超极化与去极化初期的广泛放电相偶联, 这时突触前输入不能有效驱动突触后活动, 即诱发出动作电位的效率很低, 所以动作电位不能即刻发生在突触后电位之后。只能引起 T 型 Ca^{2+} 通道被小的阈下刺激短暂激活, 然后迅速失活, 引起低水平 Ca^{2+} 内流, 并且只有在膜电位超极化时才能够去失活。SWA 的超极化相恰好提供一个环境使 T 型 Ca^{2+} 通道去失活, 导致持续低水平的 Ca^{2+} 内流, 进而激活蛋白质磷酸化酶, 使得被 CaMK II、PKA 和 PKC 磷酸化的离子通道型谷氨酸受体亚型 AMPA 受体去磷酸化, 进而降低通道的电导或其开启的可能性, 有利于 LTD 的形成^[25], 因此, SWS 时突触权重减弱。而在觉醒状态下, 由于高水平的胆碱和其他神经调质的作用, 以及缺乏使 T 型 Ca^{2+} 通道去失活的超极化效应, LTD 形成减少或不发生, 以突触权重增加为主。

但是 T 型 Ca^{2+} 通道在哺乳动物中枢神经系统中并不是普遍存在的。目前发现, 其在大鼠海马 CA1 区锥体神经元、梨状皮层 III 和 IV 层神经元、丘脑皮层神经元、丘脑网状核 GABA 能神经元和一些丘脑核团中的中间神经元上有表达, 这就限制了 T 型 Ca^{2+} 通道发挥功能的广泛性。最近有研究发现, 其他类型的 Ca^{2+} 通道也具有相似功能, SWS 期间成年大鼠初级视皮层锥体神经元的胞体抑制作用增强。这是因为觉醒时皮层锥体神经元的膜电位维持在去极化水平并且发生重复放电, 由于 R 型 Ca^{2+} 通道与 T 型 Ca^{2+} 通道相似, 激活后迅速失活, 并且只有在膜电位超极化时才能够去失活, 此时更有效地激活 L 型 Ca^{2+} 通道, 经 L 型 Ca^{2+} 通道内流的 Ca^{2+} 启动离子通道型 GABA_A 受体的胞吞作用, 导致胞体抑制的长时程抑制现象, 即觉醒期间突触权重增加。而在 SWS 期间皮层锥体神经元的膜电位出现去极化相和超极化相交替变化, 此时激活的是 R 型 Ca^{2+} 通道, 触发 GABA_A 受体的胞吐现象, 使突触后膜 GABA_A 受体数量增加, 导致胞体抑制的长时程增强现象^[26], 即 SWS 期间突触权重减弱。

除 Ca^{2+} 通道活动改变外, 含 GluR2 亚单位的 AMPA 受体内化也是 LTD 产生、突触权重减弱的关键。睡眠期间中枢神经系统中胰岛素水平改变会引起 AMPA 受体内化。SWS 时胰岛素分泌增多, 其可导致由网格蛋白介导的突触后膜 AMPA 受体 GluR2 内化, 加入 $0.5 \mu\text{mol/L}$ 胰岛素 15 min 就有 39% 的受体发生内化, 1 h 后内化的受体达 58.9%,

进而海马 CA1 神经元诱发 LTD 产生^[7]。此外, 胰岛素还可以迅速增加突触后膜功能性 GABA_A 受体, 使 Cl⁻ 通透增多, 导致由 GABA_A 受体介导的 LTD。

综上所述, SWS 期间 Ca²⁺ 通道活动改变引起的离子通道型 AMPA 受体活动改变, 以及或由 Ca²⁺ 通道活动改变及胰岛素水平改变引起的突触后膜离子通道型 GABA_A 受体数量改变, 均有利于 LTD 的发生, 使睡眠期间突触权重减弱成为可能。

3.2 与突触可塑性相关的分子表达改变

及早基因可以作为第三信使调节其他基因转录而显得特别重要, 早期研究发现, 动物 3~6 h 睡眠后皮层 *c-fos*、*Arc*、*CHOP*、*NGFI-A*、*NGFI-B*、*IER5*、*N-Ras*、*Stat3*、*JunB* 和 *rfl* 不表达或表达水平很低^[28], 提示睡眠期间与突触可塑性相关的基因表达也会因及早基因的表达改变而被激活或灭活。

利用 mRNA 差异分析和 cDNA 芯片技术进一步系统比较睡眠和觉醒过程中相关分子的表达情况^[29]。在某种程度上, 这两种分析方法是互补的, 前者可以检测出任意已知或未知 mRNAs 的表达改变, 后者主要用于鉴别已知基因。实验中共分析了皮层 10 000 种基因的表达情况, 只有极少数基因随睡眠和觉醒转换而表达改变, 44 种基因的 mRNA 觉醒时高表达, 而 10 种基因睡眠期间高表达。其中发现, 有些与突触强化相关的分子在 8 h 睡眠后表达下调, 包括 NMDA 受体 2A 亚基、AMPA 受体亚基 GluR2 和 GluR3、CRE 结合蛋白、钙调蛋白、突触传递相关的 BDNF 及其受体 TrkB、突触囊泡释放相关的嗜铬粒蛋白 C 和突触结合蛋白 IV 等。另一方面, 睡眠期间与突触去强化/抑制有关的分子表达上调。这些分子包括钙调节蛋白依赖性蛋白激酶 IV、神经钙蛋白、FK506 结合蛋白 12、IP3 受体、amphiphysin II、具有 AMPA 受体脱磷酸作用的磷酸酶和蛋白质磷酸酶 I 的 mRNA。使用原位杂交、PCR 和 RT-PCR 的研究报告也得到相似的结论。

分子生物学证据表明, 诱导 LTD 的刺激可以使 AMPA 受体 C 端丝氨酸 845 脱磷酸^[7], 而睡眠也有利于脑内脱磷酸作用的发生。Vyazovskiy 等^[22]发现, 4~6 h 觉醒后皮层神经元膜上 AMPA 受体 GluR1 数量增加 50%, 磷酸化的 GluR1 和 CamK II 增多, 海马神经元 NMDA 受体 NR2A 和处于磷酸化状态的糖原合成酶激酶-3 β 也增多, 并且电生理实验支持突触传递效能增强。但同样时间的睡眠后

这些物质都减少, 说明睡眠期间脑内的脱磷酸作用是突触下调的原因之一。

上述实验结果主要来自啮齿类动物的研究。近年来的相关研究在鸟类和无脊椎动物果蝇中也得到开展^[30], 结果都比较相似, 均证明睡眠期间与突触强化相关的分子表达下调, 而与突触抑制相关的分子表达上调。

mRNA 转录水平改变只有引起蛋白质水平改变才具有功能意义。而且, 蛋白质水平改变可以不涉及 mRNA 水平改变, 被翻译和翻译后修饰所调节。因此, 理解睡眠和觉醒期间脑部的相关分子表达改变需要在转录、翻译和翻译后的不同水平进行分析。二维凝胶电泳是一种对翻译和翻译后修饰都比较敏感的技术, 可以同时比较睡眠和觉醒期间数以百计的蛋白质。

4 小 结

本文综述了睡眠功能的另一假说——突触稳态假说, 其中有些证据是用记忆巩固假说所不能解释的, 如睡眠过程中与突触强化有关的分子表达下调, 而与突触抑制有关的分子表达上调。但是, 突触稳态假说并非十全十美。众所周知, 睡眠过程不仅包括 SWS, 还包括快速眼动睡眠, 而文中所罗列的证据都是关于 SWA 的, 那么快速眼动睡眠的作用又是怎样的? 而且在 SWS 中还有一些脑部结构的 EEG 不表现为 SWA, 这些部位的突触稳态过程又如何发生? 总之, 睡眠和学习记忆相关性的研究还有待进一步深入, 如果两个假说在某种程度上能得以融合, 相互补充, 相信会得到意外的惊喜。

参 考 文 献

- 1 Rasch B, Buchel C, Gais S, *et al.* Odor cues during slow-wave sleep prompt declarative memory consolidation. *Science*, 2007, **315** (5817): 1426~1429
- 2 Tononi G, Cirelli C. Sleep and synaptic homeostasis: a hypothesis. *Brain Res Bull*, 2003, **62**(2): 143~150
- 3 Griffith L C, Rosbash M. Sleep: hitting the reset button. *Nat Neurosci*, 2008, **11**(2): 123~124
- 4 Yoo S S, Hu P T, Gujar N, *et al.* A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nat Neurosci*, 2007, **10**(3): 385~392
- 5 Chee M W, Tan J C, Zheng H, *et al.* Lapsing during sleep deprivation is associated with distributed changes in brain activation. *J Neurosci*, 2008, **28**(21): 5519~5528
- 6 McDermott C M, Lahoste G J, Chen C, *et al.* Sleep deprivation causes behavioral, synaptic, and membrane excitability alterations in hippocampal neurons. *J Neurosci*, 2003, **23**(29): 9687~9695
- 7 Whitlock J R, Heynen A J, Shuler M G, *et al.* Learning induces

- long-term potentiation in the hippocampus. *Science*, 2006, **313** (5790): 1093~1097
- 8 Moser E I, Krobet K A, Moser M B, *et al.* Impaired spatial learning after saturation of long-term potentiation. *Science*, 1998, **281**(5385): 2038~2042
 - 9 Ttononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev*, 2006, **10**(1): 49~62
 - 10 Ttononi G, Cirelli C. Staying awake puts pressure on brain arousal systems. *J Clin Invest*, 2007, **117**(12): 3648~3650
 - 11 Meerlo P, De Bruin E A, Strijkstra A M, *et al.* A social conflict increases EEG slow-wave activity during subsequent sleep. *Physiol Behav*, 2001, **73**(3): 331~335
 - 12 Ferri R, Huber R, Arico D, *et al.* The slow-wave components of the cyclic alternating pattern (CAP) have a role in sleep-related learning processes. *Neurosci Lett*, 2008, **432**(3): 228~231
 - 13 Molle M, Marshall L, Gais S, *et al.* Learning increases human electroencephalographic coherence during subsequent slow sleep oscillations. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, **101** (38): 13963 ~ 13968
 - 14 Huber R, Ttononi G, Cirelli C. Exploratory behavior, cortical BDNF expression, and sleep homeostasis. *Sleep*, 2007, **30**(2): 129~139
 - 15 Esser S K, Hill S L, Ttononi G. Sleep homeostasis and cortical synchronization: I. Modeling the effects of synaptic strength on sleep slow waves. *Sleep*, 2007, **30**(12): 1617~1630
 - 16 Riedner B A, Vyazovskiy V V, Huber R, *et al.* Sleep homeostasis and cortical synchronization: III. A high-density EEG study of sleep slow waves in humans. *Sleep*, 2007, **30**(12): 1643~1657
 - 17 Vyazovskiy V V, Riedner B A, Cirelli C, *et al.* Sleep homeostasis and cortical synchronization: II. A local field potential study of sleep slow waves in the rat. *Sleep*, 2007, **30**(12): 1631~1642
 - 18 Huber R, Ghilardi M F, Massimini M, *et al.* Local sleep and learning. *Nature*, 2004, **430**(6995): 78~81
 - 19 Huber R, Esser S K, Ferrarelli F, *et al.* TMS-induced cortical potentiation during wakefulness locally increases slow wave activity during sleep. *PLoS ONE*, 2007, **2**(3): e276
 - 20 Huber R, Ghilardi M F, Massimini M, *et al.* Arm immobilization causes cortical plastic changes and locally decreases sleep slow wave activity. *Nat Neurosci*, 2006, **9**(9): 1169~1176
 - 21 Flight M H. Synaptic plasticity-Rise and shine (we are all morning people!). *Nat Rev Neurosci*, 2008, **9**(3): 166~166
 - 22 Vyazovskiy V V, Cirelli C, Pfister-Genskow M, *et al.* Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep. *Nat Neurosci*, 2008, **11**(2): 200~208
 - 23 Vyazovskiy V V, Cirelli C, Ttononi G, *et al.* Cortical metabolic rates as measured by 2-deoxyglucose-uptake are increased after waking and decreased after sleep in mice. *Brain Res Bull*, 2008, **75** (5): 591~597
 - 24 Cueni L, Canepari M, Lujan R, *et al.* T-type Ca²⁺ channels, SK2 channels and SERCAs gate sleep-related oscillations in thalamic dendrites. *Nat Neurosci*, 2008, **11**(6): 683~692
 - 25 Benington J H, Frank M G. Cellular and molecular connections between sleep and synaptic plasticity. *Prog Neurobiol*, 2003, **69**(2): 71~101
 - 26 Kurotani T, Yamada K, Yoshimura Y, *et al.* State-dependent bidirectional modification of somatic inhibition in neocortical pyramidal cells. *Neuron*, 2008, **57**(6): 905~916
 - 27 Man H Y, Lin J W, Ju W H, *et al.* Regulation of AMPA receptor-mediated synaptic transmission by clathrin-dependent receptor internalization. *Neuron*, 2000, **25**(3): 649~662
 - 28 Cirelli C, Ttononi G. The search for the molecular correlates of sleep and wakefulness. *Sleep Med Rev*, 2001, **5**(5): 397~408
 - 29 Cirelli C, Ttononi G. Gene expression in the brain across the sleep-waking cycle. *Brain Res*, 2000, **885**(2): 303~321
 - 30 Jones S, Pfister-Genskow M, Benca R M, *et al.* Molecular correlates of sleep and wakefulness in the brain of the white-crowned sparrow. *J Neurochem*, 2008, **105**(1): 46~62

Weakening Synapse to Baseline During Sleep*

LI Yang, CHEN Fang, HU Zhi-An**

(Department of Physiology, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract It is well believed that learning and memory is one of the functions of sleep. Not only does the sleep after learning aid memory consolidation, but enough sleep before learning is necessary for memory formation. Due to the net increase in synaptic strength, waking plasticity has a cost in terms of energy requirements, space requirements, and progressively saturates the capacity to learning. The review will focus on the role of sleep which is to downscale synaptic strength to a baseline level that is beneficial for learning and memory.

Key words sleep, SWA, synaptic homeostasis, synaptic weight, plasticity, learning and memory

DOI: 10.3724/SP.J.1206.2008.00443

*This work was supported by a grant from The National Natural Sciences Foundation of China (30870817, 30670668).

**Corresponding author. Tel: 86-23-68752254, E-mail: zhanhu@yahoo.com.cn

Received: June 19, 2008 Accepted: November 17, 2008