

日龄雏鸡的学习记忆模型及其分子机制和药理学研究进展*

肖颖^{1,2)} 李兵¹⁾ 蒋锦昌^{1)**}

(¹⁾中国科学院生物物理研究所, 脑与认知科学国家重点实验室, 北京 100101;

(²⁾中国科学院研究生院, 北京 100039)

摘要 日龄雏鸡一次性被动回避学习和厌恶性条件化学习模型被广泛用于学习记忆机制的研究, 并取得了很大的进展. 上纹体和旁嗅核是参与雏鸡学习记忆的主要脑区. 结合相关的分子机制研究, 药理学实验发现了多种能影响不同记忆阶段的药物, 如去甲肾上腺素对长时记忆有增强和调控作用. 由于鸟类和哺乳动物与记忆相关的脑结构和功能具有一定可比性, 上述工作可为了解大脑的学习记忆功能提供重要参考.

关键词 日龄雏鸡, 学习记忆模型, 分子机制, 药理学研究

学科分类号 Q427

学习记忆是目前神经生物学和脑与认知科学研究的热点问题, 人们应用多种动物模型如海兔、果蝇、雏鸡、小鼠、大鼠等对其机制进行了广泛研究. 研究发现雏鸡和哺乳动物的学习记忆机制有很多相似性, 并且记忆相关的脑结构及功能具有一定的可比性, 这在一定程度上为了解人脑的学习记忆功能提供了参考. 应用 Cherkin^[1]建立的日龄雏鸡一次性被动回避行为 (one-trial passive avoidance task, OTPAT) 的实验模型, 在对其分子机制研究的基础上, 开展了大量的药理学研究, 所取得的成果对研制调控记忆和改善脑功能的药物具有重要意义. 20世纪90年代 OTPAT 模型被引入我国, 开展了一系列研究^[2]. 近年来, 又利用雏鸡的 OTPAT 模型和厌恶性条件化学习 (sickness-conditioned learning task, SCLT^[3]) 模型, 探索太空生物效应三要素之一的地磁场消失对与学习记忆相关脑结构的发育及其功能的影响.

1 日龄雏鸡学习记忆的两种模型

Gibbs 等^[4]用浓度 100% 的氨基苯甲酸甲酯 (methyl anthranilate, MeA) 训练 (强刺激) 雏鸡, 所形成的 OTPAT 模型中日龄雏鸡被动回避记忆包括短时记忆 (short-term memory, STM)、中时记忆 (intermediate memory, ITM) 和长时记忆 (long-term memory, LTM) 三个阶段 (图 1a-C), 并得到国际上的广泛承认.

图 1a-C 中, STM 于训练后立刻开始, 约持续

10 min; 训练后约第 15 min 为记忆能力降低的第一低谷; ITM 开始于训练后 20~30 min, 持续约 30 min, 该阶段记忆不稳定; 训练后约 55 min 为记忆能力降低的第二低谷; LTM 约开始于训练后 50~60 min, 持续时间长, 可达 24 h 以上.

Gibbs 等^[5]用 20% 的 MeA 训练 (弱刺激) 雏鸡, 得到的日龄雏鸡 OTPAT 记忆保持曲线有完整的 STM, ITM 由 ITM-A 和紧接的 ITM-B 两个时相组成, 其中 ITM-B 和 LTM 的平均识别率约降至 0.6 (图 1a-D).

Gibbs 等^[6]提出 ITM-A 具有能量依赖性, 对 2,4-二硝基酚 (DNP) 的阻断敏感, 而 ITM-B 对 DNP 的抑制不敏感, 因此可用 DNP 作为确定 ITM-A 时程的工具. 他们认为 LTM 形成的启动可能是由 ITM-A 转换为 ITM-B 过程中的某些事件所引起的, 该观点在使用茴香霉素的药物实验中得到了证实^[6].

Barber 等^[7]在改进的雏鸡厌恶性条件化学习 (SCLT) 模型中, 提供给雏鸡一个小珠, 在训练后 30 min 腹腔注射 0.1 ml 的 LiCl. 测试时, 雏鸡会回避 LiCl 注射前呈现的小珠, 但会啄食不与 LiCl 相联系的新奇小珠. 图 1b 中, 训练后腹腔注射 0.1 ml

*中国科学院知识创新工程重大交叉学科前沿项目 (KJ CX1-09-03) 和国家自然科学基金资助项目 (30400090).

** 通讯联系人.

Tel: 010-64888537, E-mail: jiangjc@sun5.ibp.ac.cn

收稿日期: 2005-06-22, 接受日期: 2005-08-24

生理盐水的对照组雏鸡啄食率都接近 100%，即没有形成厌恶性学习记忆。实验组雏鸡，训练后 4 h 测试的啄食率约为 20%，即形成厌恶性长时记忆，

该厌恶性记忆随着训练后时间的延长而逐渐丧失，在 24 h 后完全丧失。

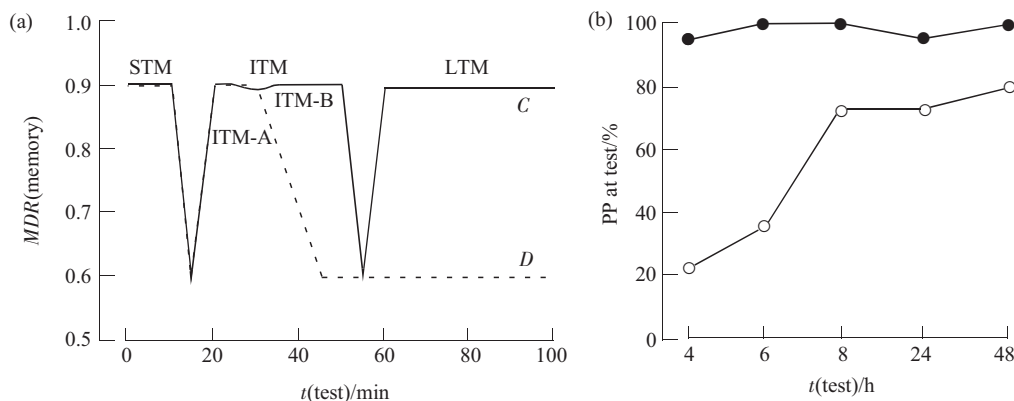


Fig. 1 OTPAT (a) and SCLT (b) models of learning and memory in day-old chicks

图 1 日龄雏鸡的一次性被动回避学习 (a) 和厌恶性条件化学习 (b) 模型

(a) MDR: 平均识别率, $MDR = \{ \sum [N_B / (N_B + N_R)] \} / n$, N_B 和 N_R : 测试时两个间隔的 10 s 内分别啄蓝色和红色小珠的次数, n : 合格的样本数. C (—): 100% MeA; D (---): 20% MeA. (b) PP: 啄食率, $PP = (N_2 / N_1) \times 100\%$, N_1 : 既在训练中啄食铬黄色小珠又在测试中啄食金色小珠的雏鸡数, N_2 : 测试中既啄食铬黄色又啄食金色小珠的雏鸡数^[3]. ●—●: Saline; ○—○: LiCl.

上述 OTPAT 和 SCLT 模型基于在正常地磁场中孵化的日龄雏鸡，而在地磁场接近消失的补偿式亚磁空间中孵化的日龄雏鸡，记忆保持曲线虽然也存在显著的时间效应，STM 和 ITM 记忆与对照组雏鸡相似，但 LTM 出现明显的震荡现象，其记忆能力和稳定性都显著降低^[7]，且记忆相关核团旁嗅核 (lobus parolfactorius, LPO) 和中间腹内侧上纹核 (intermediate medial hyperstriatum ventrale, IMHV) 中神经元树突和树突棘的生长受到一定程度的抑制。这意味着地磁场消失对鸡胚胎结构的发育及其功能的形成具有不可忽视的影响，且其影响可持续至出生后。利用 SCLT 模型同样观察到在亚磁空间中孵化的日龄雏鸡，对不同颜色小珠的 LiCl 厌恶性学习的 LTM 明显受损。此外，果蝇在亚磁空间中连续传代造成其后代记忆能力严重丧失^[8]。这些研究为揭示太空地磁场消失的生物学意义，以及地磁场与生命活动的关系提供了重要依据。

2 雏鸡学习记忆过程相关的分子事件

2.1 雏鸡参与记忆的脑区

使用 2- 脱氧葡萄糖放射自显影技术，结合定量吸光度检测发现，IMHV 和 LPO 是参与雏鸡学习记忆的主要脑区，并且左侧脑区在记忆存贮中更

重要。记忆存贮体现在突触结构变化尤其是突触密度的增加，IMHV 中突触密度的增加大部分是暂时的，而 LPO 中双侧突触密度的变化则是长时程的，需要新蛋白质的合成。尽管 IMHV 和 LPO 之间在功能上相连，但并没有解剖学上直接相连的证据。它们通过古纹状体相联系，古纹状体接受来自 IMHV 的输入，投射到 LPO。蓝斑核 (locus coeruleus, LoC) 的去甲肾上腺素能神经元广泛投射到鸟类中枢神经的各个水平，并提供了大多数的去甲肾上腺素能纤维的来源。LoC 和 LPO 间有双向联系，说明 LPO 可能也参与了上行肾上腺素能输入的调控。

2.2 参与 OTPAT 记忆形成的分子事件

参与 OTPAT 记忆过程的分子事件和突触结构的改变，都有严格的时间和空间限制(图 2)。

如图 2 所示，训练后数秒至数分钟，IMHV 和 LPO 中葡萄糖摄入增加，L-IMHV 中谷氨酸释放增加，这伴随着 N- 甲基 -D- 天冬氨酸型谷氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 的上游调控、突触前后钙的内流。糖蛋白合成的第一个高峰源于对已有蛋白质进行翻译后修饰，如糖基化作用，发生于 L-IMHV 并参与了 STM，研究还发现 STM 不在 R-IMHV 中表征^[9]。训练后 30 min，L-IMHV 中更多的蛋白激酶 C (protein kinase C,

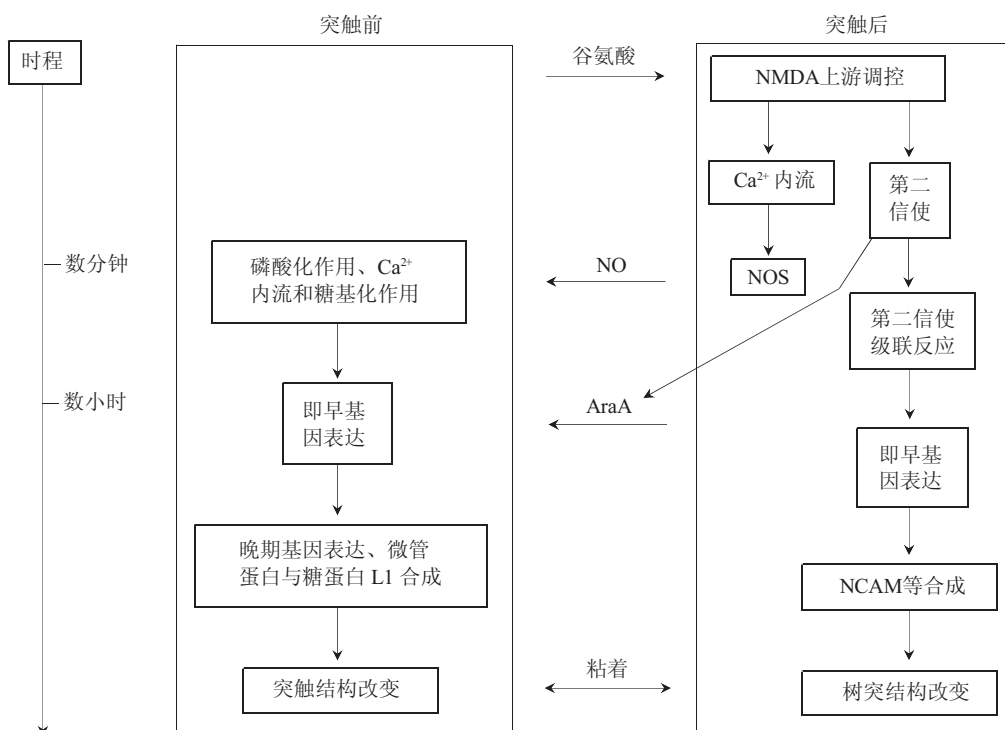


Fig. 2 Molecular cascade of memory formation following passive avoidance training^[9]

图2 被动回避训练后记忆形成的分子机制^[9]

AraA: adenine arabinoside (腺嘌呤阿拉伯糖苷)

PKC)由细胞质转移到突触膜. 训练后数分钟至数小时的时间内, 前脑(包括IMHV和LPO)突触前生长-相关蛋白43即B50蛋白(growth-associated protein 43, GAP43)磷酸化增加. 钙通道的开放、由磷酸化调节的磷脂酰肌醇循环的激活以及逆行信使腺嘌呤阿拉伯糖苷(AraA)引发的系列级联反应, 启动IMHV中突触前和突触后即早基因(如c-fos和c-jun)的表达, 训练后40 min在IMHV和LPO中诱导了c-fos和c-jun mRNAs的合成, 1~2 h内这些基因编码的蛋白质产量增加. 右半球的内皮细胞NO合成酶(eNOS)活性对ITM-B时相的记忆很重要, 抑制此酶活性会造成训练后40 min的记忆丧失. 训练后1~6 h IMHV中微管蛋白合成, L-IMHV、L-LPO和R-LPO中突触前和突触后糖蛋白合成, LPO中岩藻糖苷酶发挥作用, IMHV中神经发放增加. 训练后4~5 h是蛋白质合成的第二个高峰, 这代表了突触改造所需要的晚期基因的表达. 这些表达的晚期基因包括突触前和突触后的糖蛋白aka L1, 即神经胶质细胞粘附分子(neuron-glia cell adhesion molecule, NgCAM)和神经细胞粘附分子

(neural cell adhesion molecule, NCAM). 训练后5~8 h, 晚期基因的蛋白质产物将进行翻译后修饰, 特别是糖基化和转运到突触膜. 训练后6 h, 在LPO中发生长时程的突触改变. 训练后6~6.5 h, LPO中AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid receptor) 亲和性增加, 即在此期间LPO突触后膜的受体簇有了与训练相关的组成性变化^[9]. 训练后12~24 h, L-IMHV中树突棘密度增加、棘头直径增加、囊泡数量增加、突触后区域增厚, L-LPO中囊泡数量增加、突触数量增加、突触后区域增厚, R-LPO中突触数量增加. 突触前和突触后的粘着是适当状态下突触稳定的先决条件. 糖蛋白合成的第二个高峰通过形成新的突触或树突结构或改变已经存在的突触或树突结构的位置来稳定改变的突触连接. LTM的形成始于L-IMHV, 在L-IMHV首先被激活后的记忆路径形成和稳定期间, R-IMHV、R-LPO和L-LPO会被序列激活. 脑损伤实验表明, 除了从L-IMHV经过R-IMHV到达L-LPO和R-LPO的记忆路径外, 一定还存在某个未确定的位点用作L-IMHV的记忆转移. STM、

ITM和 LTM 密切相关, 早期记忆阶段受损后, 其后面阶段的记忆也会受到破坏, 所以影响 STM 和 ITM 阶段的分子事件也会影响 LTM 阶段.

由此可见, 记忆巩固和突触可塑性之间有一定的相关性, 短期的突触变化是机能性的, 如瞬间突触离子流的产生, 迄今一直被看作与 L-IMHV 中 STM 的形成有关. LTM 的形成则涉及突触密度的变化、微管蛋白的合成、突触前和突触后糖蛋白的合成等. 但是直至 20 世纪 70 年代初, 哺乳动物海马 CA1 区长时程增强(long-term potentiation, LTP)现象发现后, 才真正开始了突触可塑性的实验研究, 在一定程度上揭示了记忆巩固和突触可塑性之间的关系. 例如, OTPAT 模型训练后的早期事件包括了 L-IMHV 中 PKC 由细胞质转移到突触膜、前脑 (包括 IMHV 和 LPO) 突触前 B50 蛋白磷酸化的增加; 类比于 LTP 中发生的事件, 发现脑内注射 PKC 的抑制子抑制 B50 的磷酸化, 不仅能导致遗忘也影响 LTP 的保持, B50 蛋白的磷酸化对于 LTP 同样必要.

3 影响 OTPAT 模型不同记忆阶段的药物

OTPAT 模型分子机制的研究结果为药理学研究奠定了基础, 而药理学研究反过来也丰富了对分子机制的认识. 影响雏鸡记忆的药物基本上可分为对不同阶段记忆的抑制剂 (表 1) 和长时记忆的增强剂 (表 2) 两类.

表 1 中, 乌苯苷和利尿酸在 L-IMHV 或 R-IMHV 中的作用都有时间依赖性. 对乌苯苷的进

一步研究发现, R-IMHV 和 L-IMHV 在 ITM-A 阶段相互作用, 且一个有完整功能的 R-IMHV 对于 L-IMHV 的 ITM 保持是必要的. 左右半球分工不同, 左半球 (L-IMHV) 主要在回忆小珠辨别任务时决定行为, 右半球 (R-IMHV) 则记录小珠的空间信息而不辨别中性和苦味小珠. ITM-A 在左、右半球中的形成依赖于两个半球中不同信息的整合^[9].

表 2 中, OTPAT 模型的弱刺激训练发现, 去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)、促肾上腺皮质激素(ACTH)和后叶加压素等与增压相关的激素, 能导致弱刺激训练中 LTM 增强, 并推测其增强效应与 ITM-B 的产生有关, 最近的结果证实 NE 确实延长了 ITM-B 的时程. 进一步的研究表明, NE 在脑中通过不同的受体发挥不同的作用. 雏鸡脑中 NE 的主要受体包括 α_1 -AR、 α_2 -AR 和 β -AR. NE 在 IMHV 中通过 β_3 -AR、 β_2 -AR 和 α_1 -AR 影响记忆巩固, 在 LPO 中通过 α_2 -AR 和 β_1 -AR 起作用^[10]. NE 对记忆的作用呈剂量依赖性, 低水平 NE 通过激活 β_3 -AR 增强记忆^[11], NE 水平增加后通过激活 β_2 -AR 增强记忆, 高水平 NE 则通过激活 α_1 -AR 来抑制记忆^[12]. β_3 -AR 对 ITM-A 时相重要, β_2 -AR 对 ITM-B 时相和 LTM 的形成重要^[13], β_2 -AR 的激动剂能延长 STM 和 ITM^[5], α_1 -AR 的选择性激动剂也在 ITM 阶段起作用. 同时, β_2 -AR 和 α_2 -AR 是相互依赖的, 故 α_2 -AR 的激活对于 IMHV 中 ITM 的形成是必要的, 但不一定与 LPO 中发生的事件相关. β_1 -AR 在记忆获得和 STM 阶段起作用. 正常情况下, 学习时释放的 NE 先激活 LPO 中的 β_1 -AR, LPO 的信息

Table 1 Inhibitors of memory formation at different stages
表 1 对不同记忆阶段的抑制剂

药物名称	作用效果	作用机制	参考文献
谷氨酸、氯化钾、GABA、氯化镉	抑制 STM	改变膜的传导性	[4,14]
乌苯苷、利尿酸	抑制 ITM-A	抑制 K ⁺ /Na ⁺ ATP 酶的活性	[4]
高剂量的去甲肾上腺素(NE)	抑制 ITM-B	激活 IMHV 中受体 α_1 -AR, 诱导过量谷氨酸的释放, 但其作用与 K ⁺ /Na ⁺ ATP 酶的活性无关	[4]
放线菌酮、茴香霉素	抑制 LTM	抑制蛋白质合成	[4]
十二(烷)醇五倍子酸盐 (lauryl gallate)	抑制 LTM	抑制蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)	[4]
脯氨酸(L-proline)	抑制 LTM	在鼠中减少 K ⁺ /Na ⁺ ATP 酶和乙酰胆碱酯酶的活性; 通过影响谷氨酸的正常释放而过度刺激 NMDAR、AMPA 和甘氨酸受体, 对细胞产生兴奋性毒性; 还可能干扰摄取与 LTM 形成相关的蛋白质合成所必需的氨基酸	[15]

Table 2 Drugs that can improve long-term memory

表 2 长时记忆的增强剂

药物名称	作用效果	作用机制	参考文献
后叶催产素(oxytocin)	增强雏鸡和小鼠的 LTM	在小鼠中激活 MAPK(mitogen-activated protein kinase)信号通路并增强 CRE 结合蛋白(CRE-binding protein, CREB)的磷酸化	[16]
精氨酸后叶加压素(AVP)的类似物 NC-1900、AVP 及其 C 端三肽(PAG)	增强鼠和雏鸡的 LTM	在鼠中通过激活 AVP 的 V ₁ 受体, 激活磷脂酰肌醇信号通路(PLC/PKC/CaMK II)和 L 型的钙通道, 增加内钙浓度, 并进一步激活受肾上腺素能刺激的由钙调素(Ca ²⁺ /calmodulin)调控的腺苷酸环化酶, 最终增加 NE 导致的 cAMP 的形成; NMDAR 和 I 型代谢性谷氨酸受体(group I mGluRs)可能也参与了药物对记忆的增强作用	[17,18]
脑内线粒体苯(并)二氮受体(MBR)的激动剂	增强雏鸡的 LTM	MBR被激活后, 刺激能增强苯(并)二氮与 GABA _A 受体之间结合作用的神经类固醇的合成, 从而增强 R-LPO 中的 GABA 能传递	[19,20]
肾上腺酮	增强雏鸡的 LTM	作用于糖皮质激素和盐皮质激素受体, 影响突触后 Ca ²⁺ 依赖性的钾电导的超极化, 以此来影响神经冲动的发放频率, 调控即早基因的表达并部分影响膜糖蛋白的合成和分解速率	[21]
银杏提取物	增强雏鸡的 LTM	提高乙酰胆碱和去甲肾上腺素(NE)的水平, 通过 PKA 的下行通路发挥作用; 也可能通过增加脑的血氧量和葡萄糖的含量, 为耗能的 K ⁺ /Na ⁺ ATP 酶等提供更多的能量	[22]
脱氢异雄酮(DHEA)和脱氢异雄酮硫酸盐(DHEA-S)	增强雏鸡的 LTM	可能通过调控 NMDAR、GABA 受体和 σ- 受体起作用, 或通过易化蛋白合成起作用 ^[23] , 或通过细胞骨架动力学起作用 ^[24]	[23,24]
环丝氨酸(DCS)	促使雏鸡对弱厌恶刺激的记忆保持到训练后 6 h	增强谷氨酸与 NMDAR 的结合而影响糖蛋白合成的第一个峰, 但不足以启动蛋白质合成的第二个峰	[25]
低剂量和中剂量的去甲肾上腺素(NE)	促进弱刺激训练中雏鸡 LTM 的形成	NE在脑中通过不同的受体发挥不同的作用, 与 ITM-B 的产生有关	[4, 5, 10~13,19, 26~28]

再反馈到 LoC, 使 LoC 释放 NE 并激活 IMHV 中的 β₃-AR、β₂-AR^[13].

在分子水平上, β₃-AR 激活对记忆形成的作用与星状胶质细胞摄入葡萄糖有关, β₃-AR 激动剂能增强葡萄糖对记忆巩固的有利作用^[26]. β₂-AR 的激活增强了 K⁺/Na⁺ ATP 酶的活性和信噪比, 并可能增加血管舒张和脑的血流量, 进而也为星状胶质细胞和神经元中的 K⁺/Na⁺ ATP 酶提供能量 (葡萄糖

等)^[4], 其能量同时也用于谷氨酸分解为谷氨酸盐^[27]. α₁-AR 抑制记忆可能是因为诱导了过量谷氨酸的释放, 增加了兴奋性突触后事件^[28], 因此增加了背景噪音而减少信噪比, 进而引起信息的丢失, 但 α-AR 的作用与 K⁺/Na⁺ ATP 酶的活性无关. 总的来说, NE 作用于受体后通过 G 蛋白激活 PKA, 通过 PKA 的下行通路将信息传递到细胞核^[9], 进而影响记忆的巩固.

4 鸟类和哺乳动物与记忆相关的脑结构及功能的比较

由不同脑区的相互作用来看, 认知过程被认为是后多峰联合区 (posterior multimodal association areas) 和较高级的区域, 如前额叶皮层、海马和杏仁体之间的相互作用. 记忆过程有可能发生在所有这些位点, 所以记忆的控制过程涉及所有这些区域的相互作用. 虽然鸟类与哺乳动物的脑结构差异很大, 但实际上鸟类具有哺乳动物大脑的所有基本结构, 只是组织方式有所不同^[4]. 鸟类端脑的大片区域被认为相当于哺乳动物的新皮层, 鸟类的背腹脊 (dorsoventricular ridge, 包含腹上纹状体 hyperstriatum ventrale 和新纹状体) 被认为相当于哺乳动物的联合皮层, LPO 则相当于哺乳动物的基底神经节 - 尾状核. 鸟类海马的结构尽管与哺乳动物不同, 但在功能上却是同源的, 都与多种空间记忆任务有关, 与视觉识别任务无关^[29]. 鸟类的古纹状体按功能区分为体感区和边缘区, 边缘区被认为相当于哺乳动物的杏仁体. 鸟类儿茶酚胺细胞的总体分布与哺乳动物相似, 鸟类的前脑含有很丰富的多巴胺能纤维和相对稀少的去甲肾上腺素能纤维, 后脑含有的儿茶酚胺细胞簇是去甲肾上腺素能和肾上腺素能的^[4]. Csillag 认为与小珠相关的视觉信息从 IMHV 通过边缘古纹状体传递到基底神经节, 而基底神经节则导入了动机的因素. 近来的研究表明, LPO 神经元可能编码了关于奖赏的性质、评价和预期等特点^[30], 这些功能与哺乳动物纹状体的功能, 如唤醒、运动控制等都是是一致的.

5 小 结

药理学、免疫组化、分子生物学和电生理等方法相结合, 在一定程度上揭示了参与记忆过程的脑区之间的宏观调控方式和记忆过程中各关键分子之间作用的微观调控路径. 雏鸡和哺乳动物中与记忆相关的脑结构及功能之间的可比性为了解人脑的功能提供了参照, 也有利于开发调控记忆和改善脑功能的药物. 但是必须注意, 调控记忆的药物在临床应用中有比较严格的时间窗. 例如, 只有在学习任务后的特定时间给予银杏提取物才有促进记忆的效应, 如果在学习任务之前给药会造成记忆丧失. 除 NE 外, NO、复合胺和乙酰胆碱等也参与对记忆过程的调控, 这些递质系统激活后都与肾上腺素能系统发生相互作用. 因此, 调控其他递质系统的药物

也可能作用于记忆系统. 同时, 体内 NE 的水平也反过来影响其他递质所调控的神经功能. 故有理由相信, 从 NE 和相关的荷尔蒙入手能够开发治疗抑郁、恐惧和焦虑等神经性疾病的药物. 目前的研究结果大多是由 OTPAT 模型得出的, 这个模型有很多优点, 但也有不足. 由于 SCLT 模型的训练中去除了味觉成分, 将学习转变为一个更典型的视觉联系任务. 因此, SCLT 模型比 OTPAT 模型在对视觉识别的研究上具有更多的优势, 应用这个模型有可能对雏鸡的视觉信息处理过程进行更深入的探索.

参 考 文 献

- 1 Cherkin A. Kinetics of memory consolidation: role of amnesic treatment parameters. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1969, **63** (4): 1094-1101
- 2 翁旭初, 陈双双, 匡培梓. 小鸡一次性被动回避模型行为特点的研究. *心理学动态*, 1996, **3** (3): 51-55
- 3 Barber T A, Klunk A M, Howorth P D, *et al.* A new look at an old task: advantages and uses of sickness-conditioned learning in day-old chicks. *Pharmacol Biochem Behav*, 1998, **60** (2): 423-430
- 4 Gibbs M E, Summers R J. Role of adrenoceptor subtypes in memory consolidation. *Prog Neurobiol*, 2002, **67** (5): 345-391
- 5 Gibbs M E, Summers R J. Separate roles for β_2 - and β_3 -adrenoceptors in memory consolidation. *Neuroscience*, 2000, **95** (3): 913-922
- 6 Gibbs M E, Andrew R J, Ng K T. Hemispheric lateralization of memory stages for discriminated avoidance learning in the chick. *Behav Brain Res*, 2003, **139** (1-2): 157-165
- 7 Wang X B, Xu M L, Li B, *et al.* Long-term memory was impaired in one-trial passive avoidance task of day-old chicks hatching from hypomagnetic field space. *Chin Sci Bull*, 2003, **48** (22): 2454-2457
- 8 Zhang B, Lu H M, Xi W, *et al.* Exposure to hypomagnetic field space for multiple generations causes amnesia in *Drosophila melanogaster*. *Neuroscience Letters*, 2004, **371** (2-3): 190-195
- 9 Rose S P R, Stewart M G. Cellular correlates of stages of memory formation in the chick following passive avoidance training. *Behav Brain Res*, 1999, **98** (2): 237-243
- 10 Gibbs M E, Summers R J. α_2 -adrenoceptors in the basal ganglia have a role in memory consolidation and reinforcement. *Neuropharmacology*, 2003, **45** (3): 355-367
- 11 Gibbs M E, Summers R J. Enhancement of memory consolidation in chicks by β_3 -adrenoceptor agonists. *Eur J Pharmacol*, 2001, **413** (2-3): 235-240
- 12 Gibbs M E, Summers R J. Stimulation of α_1 -adrenoceptors inhibits memory consolidation in the chick. *Eur J Neurosci*, 2001, **14** (8): 1369-1376
- 13 Gibbs M E, Summers R J. Contrasting roles for β_1 , β_2 and β_3 -adrenoceptors in memory formation in the chick. *Neuroscience*, 2005, **131** (1): 31-42
- 14 Gibbs M E, Hertz L, Ng K T. Inhibition of short-term memory formation in the chick by blockade of extracellular glutamate uptake. *Neurobiol Learn Mem*, 2004, **81** (2): 115-119
- 15 Bavaresco C S, Streck E L, Netto C A, *et al.* Chronic hyperprolinemia provokes a memory deficit in the morris water

- maze task. *Metab Brain Dis*, 2005, **20** (1): 73~80
- 16 Tomizawa K, Iga N, Lu Y F, *et al.* Oxytocin improves long-lasting spatial memory during motherhood through MAP kinase cascade. *Nature Neurosci*, 2003, **6** (4): 384~390
 - 17 Brinton R D, Thompson R H, Brownson E A. Spatial, cellular and temporal basis of vasopressin potentiation of norepinephrine-induced cAMP formation. *Eur J Pharmacology*, 2000, **405** (1-3): 73~88
 - 18 Sato T, Ishida T, Tanaka K, *et al.* Glutamate antagonists attenuate the action of NC-1900, a vasopressin fragment analog, on passive avoidance task performance in mice. *Peptides*, 2005, **26** (5): 893~897
 - 19 Freeman F M, Young I G. The mitochondrial benzodiazepine receptor and avian learning in the day-old chick. *Pharmacol Biochem Behav*, 2000, **67** (2): 355~362
 - 20 Rupprecht R, Holsboer F. Neuroactive steroids: mechanisms of action and neuropsychopharmacological perspectives. *Trends Neurosci*, 1999, **22** (9): 410~416
 - 21 Sandi C, Rose S P R. Corticosterone enhances long-term retention in one-day-old chicks trained in a weak passive avoidance learning paradigm. *Brain Research*, 1994, **647** (1): 106~112
 - 22 Rickard N S, Kowadlo N, Gibbs M E. Effect of the Ginkgo biloba extract, Egb 761, on memory formation in day-old chicks. *Pharmacol Biochem Behav*, 2001, **69** (3~4): 351~358
 - 23 Rupprecht R, Berning B, Hauser C A E, *et al.* Steroid receptor-mediated effects of neuroactive steroids: characterization of structure-activity relationship. *Eur J Pharmacol*, 1996, **303** (3): 227~234
 - 24 Miguez P V, Johnston A N B, Rose S P R. Dehydroepiandrosterone and its sulphate enhance memory retention in day-old chicks. *Neuroscience*, 2002, **109** (2): 243~251
 - 25 Steele R J, Dermon C R, Stewart M G. D-Cycloserine causes transient enhancement of memory for a weak aversive stimulus in day-old chicks (*Gallus domesticus*). *Neurobiology of Learning and Memory*, 1996, **66** (2): 236~240
 - 26 Gibbs M E, Summers R J. Effects of glucose and 2-deoxyglucose on memory formation in the chick: interaction with beta3-adrenoceptor agonists. *Neuroscience*, 2002, **114** (1): 69~79
 - 27 Gibbs M E, O'Dowd B S, Hertz L, *et al.* Inhibition of glutamine synthetase activity prevents memory consolidation. *Cogn Brain Res*, 1996, **4** (1): 57~64
 - 28 Marek G J, Aghajanian G K. 5-HT_{2A}-receptor or α_1 -adrenoceptor activation induces excitatory post-synaptic currents in layer V pyramidal cells of the medial prefrontal cortex. *Eur J Pharmacol*, 1999, **367** (2-3): 197~206
 - 29 Colombo M, Broadbent N. Is the avian hippocampus a functional homologue of the mammalian hippocampus?. *Neurosci Biobehav Rev*, 2000, **24** (4): 465~484
 - 30 Izawa E J, Yanagihara S, Atsumi T, *et al.* The role of basal ganglia in reinforcement learning and imprinting in domestic chicks. *Neuroreport*, 2001, **12** (8): 1743~1747

Learning and Memory of Day-old Chicks and Progress in Relevant Molecular Mechanisms and Pharmacological Studies*

XIAO Ying^{1,2)}, LI Bing¹⁾, JIANG Jin-Chang^{1)**}

⁽¹⁾State Key Laboratory of Brain and Cognitive Sciences, Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

⁽²⁾Graduate School of The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039, China)

Abstract The one-trial passive avoidance task (OTPAT) and sickness-conditioned learning task (SCLT) models are widely used in studies on the mechanisms of learning and memory in day-old chicks and a numerous progress has been achieved. Previous findings have shown that the intermediate medial hyperstriatum ventrale (IMHV) and lobus parolfactorius (LPO) are principal structures involved in memory formation in the chick brain. In light of studies on the relevant molecular mechanisms, pharmacological experiments have discovered a number of medicines which may affect the memory formation at its different stages. As an example, noradrenalin may enhance and modulate the long-term memory. Since the principal structures and their functions in the avian brain are, to some extents, comparable to those in the mammal, the above-mentioned studies on chicks may provide important clues for exploring the learning and memory in human brain.

Key words day-old chicks, learning and memory models, molecular mechanism, pharmacological study

*This work was supported by grants from The Knowledge Innovation Project of The Chinese Academy of Sciences (KJCX1-09-03) and The National Natural Science Foundation of China (30400090).

**Corresponding author. Tel: 86-10-64888537, E-mail: jiangjc@sun5.ibp.ac.cn

Received: June 22, 2005 Accepted: August 24, 2005