

评述与展望

Review and Progress

## 主动遗忘的细胞分子机制研究进展

王庆磊 陈艳梅 张继川\*

昆明理工大学医学院, 昆明, 650550

\* 通信作者, zhangjic@126.com

**摘要** 在神经生物学领域中,人们对记忆形成的机制研究很多,对支配遗忘的规则和遗忘的机制研究较少。最近研究显示,除了之前提出的回溯干扰、提取诱发遗忘和时间依赖性被动衰减等机制外,神经系统中有多种主动和内在固有的过程调节遗忘又被发现。例如,在果蝇中,在记忆形成早期阶段,特定的突触后多巴胺受体亚型和Rac1的激活会诱导快速主动遗忘;在哺乳动物中,海马和相关结构中多巴胺受体亚型和 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPAR)的活动会激活相关平行信号通路来调节巩固的记忆的遗忘和持久性,从而控制主动的时间依赖性遗忘。在更长的时间尺度上,成年大鼠大脑内齿状回新生神经元的变化会调节遗忘。对主动遗忘的研究将有助于深入了解大脑的记忆管理系统和改善涉及主动遗忘机制的精神类疾病。

**关键词** 记忆; 主动遗忘; 多巴胺; Rac1; AMPA受体

## Research Progress on Cellular and Molecular Mechanisms of Active Forgetting

Wang Qinglei Chen Yanmei Zhang Jichuan\*

Medical Faculty, Kunming University of Science and Technology, Kunming, 650550

\* Corresponding author, zhangjic@126.com

DOI: 10.13417/j.gab.040.003863

**Abstract** A lot of research focus on the mechanism of memory formation, but less on the rule governing forgetting and the mechanism underlining forgetting. Recent studies have shown that there are a variety of active and inherent processes in the nervous system that regulate forgetting, in addition to the previously proposed mechanism, such as retrospective interference, extraction-induced forgetting, and time-dependent passive attenuation. For example, specific postsynaptic dopamine receptor subtypes and Rac1 activation in the early stage in memory formation in invertebrates *Drosophila* can induce rapid active forgetting. In mammals, the activation of dopamine receptor subtypes and  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor (AMPA) in hippocampus and related structures activate certain parallel signaling pathway to control active time-dependent forgetting by regulating the loss and persistence of consolidated memories. On longer time scale, neurogenesis in dentate gyrus in the adult rat brain can regulate forgetting. A better understanding of active forgetting will help to understand the brain's memory management system and improve mental disorders related to active forgetting mechanisms.

**Keywords** Memory; Active forgetting; Dopamine; Rac1; AMPA Receptor

基金项目: 本研究由国家自然科学基金项目(31760277; 81760251)共同资助

引用格式: Wang Q.L., Chen Y.M., and Zhang J.C., 2021, Research progress on cellular and molecular mechanisms of active forgetting, *Jiyinzhexue yu Yingyong Shengwuxue (Genomics and Applied Biology)*, 40(11-12 combined issue): 3863-3869. (王庆磊, 陈艳梅, 张继川, 2021, 主动遗忘的细胞分子机制研究进展, 基因组学与应用生物学, 40(第11-12期合刊): 3863-3869.)

## 1 遗忘的类型与主动遗忘

一般意义上,遗忘指的是不能表达先前获得的一些信息,不管这些信息是否建立了可恢复的记忆。严格意义上说,遗忘是指现在不能回忆起以前能回忆起的东西。有两种可能性会导致遗忘的发生,一种情况是已建立的记忆内存不再可用,也就是说那段记忆内存消失了;另一种可能性则是暂时无法获得这种记忆,换句话说就是记忆提取的缺陷。在此我们将遗忘和健忘症区分开来。虽然两者都有记忆力丧失,但遗忘是自然的过程,健忘症是病理性过程。

主动遗忘是主动地消除记忆而不是被动的瓦解,是一种内在神经、细胞和分子过程,涉及到清除记忆基质或抑制其可及性。科学家通过研究提出几种关于主动遗忘可能的机理(Davis and Zhong, 2017),分别是基于干扰的遗忘、基于神经发生的遗忘和内在的遗忘。基于干扰的遗忘即新学习对以往编码的记忆进行干扰,这种干扰可能发生在编码阶段,也可能发生在形成和巩固阶段,甚至可能发生在提取记忆的时刻,在记忆加工不同阶段进行干扰而导致遗忘(Berry and Davis, 2014)。基于神经发生的遗忘被认为来自神经发生的改变,学习会短暂地增加海马(hippocampus, HP)内神经发生,导致动物接触到以前有效的提取线索时成功提取的概率将会降低;相反,减少海马内神经发生会对现有的海马依赖记忆有保护作用。当动物接触到以前有效的提取线索时,成功提取的概率将会增加(Frankland et al., 2013; Li et al., 2020a)。内在遗忘可能是大脑默认的状态,不断促进记忆消除并与促进记忆稳定性(如巩固)的过程竞争(Hardt et al., 2013)。

## 2 记忆与遗忘的分子机制

人们在神经科学研究中,对于记忆的形成、消退和再巩固的机理进行了大量的研究(Merlo et al., 2015; Voss et al., 2017; Klinzing et al., 2019; Kida, 2020; Radiske et al., 2021),对主动遗忘机制关注很少。可以想象的是,在没有遗忘的情况下,人们可能会记住来自外部世界的所有信息,包括那些不相关的数据。那么一个人获取并存储了其在某一天的所有信息,可能需要花费另一天才能检索到需要的信息,所以他在这样的一天中什么也学习不到(Medina, 2018)。记忆和遗忘都是相伴产生的,记忆和遗忘

的过程对于生物体来讲同样重要。

记忆在细胞水平的生物学基础普遍认为是突触可塑性(synaptic plasticity)。突触可塑性是指神经细胞间的连接,即突触在结构和功能上可调节的特性。这种活动相关的突触修饰被认为是记忆存储的基础。长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)是突触可塑性的主要表现形式。突触传递效能的长时程改变通常被解释为信息的痕迹,即记忆。突触可塑性和学习记忆二者在胞内信号上高度重合,损伤突触可塑性通常导致学习记忆的受损,增强突触性往往伴随学习记忆的增强。突触可塑性的诱导激活N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDAR),导致突触后细胞中的钙升高,导致Ca<sup>2+</sup>/钙调蛋白依赖性蛋白激酶II(Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent kinase II, Ca<sup>2+</sup>/CaMK II)的自磷酸化,并且这个过程对于各种学习范式中的记忆形成和维持是不可或缺的(Wang et al., 2017)。

同时, $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸受体( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPAR)的GluA2亚基在长期记忆的持续过程中也起到关键作用。另外,非经典蛋白激酶C(protein kinase, PKC)的一种异构体PKM  $\zeta$ 在记忆维持中起重要作用。PKM  $\zeta$ 是由一种独特的PKM  $\zeta$  mRNA产生的,该mRNA由PKC  $\zeta$ 基因内的一个内部启动子产生,并被转运到神经元的树突上。LTP诱导增加了新的PKM  $\zeta$ 合成,增加的PKM  $\zeta$ 通过调节含GluA2亚基介导的AMPA到突触的运输,使突触后AMPA的数量增加一倍,从而促进突触传递(Sacktor and Fenton, 2018)。

有实验发现突触可塑性与遗忘有关。在背侧海马注射抑制AMPA内吞的人工合成肽(GluA23Y)可以阻止对已经建立的长期物体识别记忆的正常遗忘,并且不影响记忆获得,说明AMPA也可能参与了遗忘的过程。蛋白激酶ERK1/2在训练后参与维持海马依赖的长时程记忆(long term memory, LTM)的存储。在抑制性回避实验中,训练后向背侧海马注射蛋白合成抑制剂茴香霉素,导致训练后7 d记忆遗忘,然而在茴香霉素注射15 min后注射人工重组脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)则逆转了之前训练后的记忆缺失(Bekinschtein et al., 2008; Martinez-Moreno et al., 2011)。BDNF能够与酪氨酸激酶受体B(tyrosine kinase re-

ceptor B, TrkB)结合激活胞内区域,引起TrkB自身磷酸化作用增强,进而激活Ras-MAPK通路,激活环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB),然后CREB通过*BDNF*基因以及抗凋亡蛋白基因B细胞淋巴瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, *BCL-2*)的表达来促进神经发生,增加突触可塑性和细胞生存(Ramirez-Mejia et al., 2021)。

### 3 主动遗忘的细胞分子机制

近期的研究发现,有些分子在遗忘中起重要作用,并且这些分子的激活往往伴随着记忆本身增强或者遗忘,这提示遗忘也有可能是个主动的过程。

#### 3.1 果蝇中的主动遗忘

Rho蛋白是一组相对分子质量为20~25 kD的三磷酸鸟苷(guanosine triphosphate, GTP)结合蛋白,因为具有GTP酶活性,又被称为Rho GTP酶。利用果蝇嗅觉厌恶条件反射,研究发现Rho家族成员Rac1参与早期厌恶记忆的主动遗忘(Shuai et al., 2010)。Rac1对细胞骨架动力学非常重要,并通过调节肌动蛋白聚合来调节突触棘(Azzarelli et al., 2015)。抑制Rac1可以减少记忆衰退,使记忆持续时间从几个小时增加到一天以上;相反,激活Rac1活性导致气味-电击联想记忆的遗忘。因此,在果蝇早期嗅觉厌恶遗忘记忆中,Rac1活性是一个关键因素。另外,丝切蛋白(cofilin, CFL)是一种肌动蛋白结合蛋白,作为Rac1的下游靶点,CFL的过度激活增强早期记忆,而CFL的抑制减弱了记忆。

另外,研究表明,Rho-GTP酶家族的另一个成员Cdc42蛋白也参与巩固的嗅觉厌恶记忆的主动遗忘(Zhang et al., 2016)。条件反射激活了这一蛋白,在不改变记忆形成的情况下诱导了遗忘,而抑制Cdc42的表达后增强了记忆储存的持久性。这一发现强调了对果蝇嗅觉厌恶记忆处理的每一阶段都受不同的遗忘机制控制。

随后,Ron Davis小组发现果蝇蘑菇体(mushroom body, MB)内的多巴胺通过激活不同亚型的多巴胺受体而具有双重功能:参与记忆形成和遗忘(Berry et al., 2012; Himmelreich et al., 2017)。他们首先检测了经过嗅觉经典条件反射训练后3 h的记忆,发现在训练后MB中一种多巴胺受体(dopamine receptor in mushroom body, DAMB)的激活对于主动遗忘早期不稳定记忆至关重要。此外,这类多巴胺受

体的激活还导致在训练后6 h测试时巩固的厌恶记忆与食欲记忆的遗忘。与此同时,多巴胺激活另一种受体dDA1(哺乳动物D1受体的同系物),dDA1的激活是获得厌恶记忆和食欲记忆获取所必须的(Kim et al., 2007; Mizunami and Matsumoto, 2017)。这表明,在形成新记忆之后,记忆巩固和主动遗忘同时存在,一部分多巴胺神经元激活正在侵蚀新形成的记忆。

有趣的是,学习后的睡眠通过抑制基于多巴胺的遗忘来改善记忆,而唤醒通过增加感觉刺激引起的多巴胺来加速遗忘(Berry et al., 2015)。有研究提示,调控学习和遗忘的神经环路不同,并且不同类型的遗忘其脑内的神经环路不同(Shuai et al., 2015)。多巴胺激活主动遗忘依赖于蘑菇体内神经元或者多巴胺神经元中的Scribble蛋白。Scribble是一种与蘑菇体神经元中的Rac1、Pak、Cofilin相互作用的支架蛋白,是多巴胺作用于DAMB受体所触发的信号通路的一部分,是嗅觉厌恶记忆遗忘所必需的(Cervantes-Sandoval et al., 2016)。这些发现有助于理解MB神经元中正在进行的多巴胺活动如何调节肌动蛋白和细胞骨架重排,从而诱导主动遗忘。

#### 3.2 啮齿类动物中的主动遗忘

Rac1在啮齿类动物中的作用也许是存在争议的,因为对于啮齿类动物和无脊椎动物的记忆加工类型和阶段很难进行比较(Davis, 2011)。研究发现,激活海马神经元中Rac1会加速小鼠对物体识别任务的遗忘:通过激活Rac1,使通常持续时间超过24 h但不超过72 h的记忆缩短至持续时间不到24 h(Liu et al., 2016)。相比之下,抑制Rac1活性会将物体识别记忆的持续时间延长到5 d。但在情景恐惧记忆和痕迹恐惧记忆测试中没有发现记忆持久性的变化。这些研究表明,Rac1介导的遗忘并不是时间依赖性记忆丢失的一般机制。

在恐惧记忆中,用情景恐惧条件训练大鼠后立即使用NSC27366抑制海马Rac1活性,发现集中训练动物在1 d和7 d的记忆保留得到增强(Jiang et al., 2016),达到与间隔训练大鼠相似的僵直水平。与之相反的是,在同一时间点Rac1的激活则导致部分遗忘。这些结果表明,在大鼠海马中Rac1可能对早期恐惧记忆的主动遗忘起重要作用。如果能够确定Rac1的抑制是否会影响即刻和短期的情景恐惧记忆将会更加有意思。

在条件位置偏爱任务中, *Rac1* 及其下游效应子 CFL 也调节可卡因相关记忆。伏隔核中 *Rac1* 的激活会损害记忆, 抑制 *Rac1* 会增强记忆 (Dietz et al., 2012)。但这项研究没有实验支持来确定 *Rac1* 是否参与了主动的内在遗忘, 无法排除上述效应仅仅是由于记忆形成机制的改变。

像在果蝇身上发生的那样, *Cdc42* 可能参与了主动遗忘。 *Cdc42* 基因敲除小鼠在情境恐惧条件反射和 Morris 水迷宫中表现出正常的学习能力和 LTM 保持的能力, 但远程记忆受损 (Kim et al., 2014)。进一步推断, 导致诱发遗忘的机制如果被抑制时, 那么可以预期的是记忆持续时间的增加。因此, 需要进一步的实验来了解 *Cdc42* 在哺乳动物记忆中的作用。

在小鼠海马中, 膜蛋白 (synaptotagmin-3, *Syt-3*) 位于突触后膜上的内吞区域, 这一区域富含网状蛋白并且接近突触后致密区。 *Syt-3* 与 AMPA 亚基结合, 也与衔接蛋白 (adapter protein2, AP2) 和 BRAG2 结合, 这两种蛋白通过网状蛋白介导的内吞作用参与 AMPAR 的活性依赖性内化。 *Syt-3* 不影响 AMPAR 的基础转运, 但是敲除 *Syt-3* 或过表达钙结合缺陷的 *Syt-3* 可消除电刺激诱导的 AMPAR 内化, 表现为 LTD 受损和 LTP 的衰减受损, 而 AMPAR 内化意味着突触效能的减弱。在空间记忆任务中, *Syt-3* 基因敲除小鼠学习能力正常, 能正常学习水迷宫中的平台位置, 但是在测试中执着于学习期间平台所在的位置, 这可以用缺乏忘记之前的记忆来解释。用 TAT-GluA-3Y 肽腹腔注射阻断 AMPAR 内化, 野生型和 *Syt-3* 敲除小鼠同样在测试中表现出了对训练阶段位置的执着 (Awasthi et al., 2019)。

在大鼠海马中, 有一些活跃的分子过程也满足了将其视为快速内在时间依赖性遗忘机制的要求。首先, 在可卡因相关记忆的实验中发现, 学习后阻断海马中多巴胺 1 型受体 (D1-type receptors, D1Rs) 和多巴胺 5 型受体 (D5-type receptors, D5Rs) 可以诱导一种持久的可卡因记忆, 延长短暂记忆的持续时间 (经历单次试验条件性位置偏爱), 这种作用与可卡因给药后背侧海马中多巴胺水平延迟增加有关 (Kramar et al., 2014)。相反, D5Rs 激动剂 (非 D1Rs 激动剂) 可导致通常保持时间较长的 LTM 快速遗忘 (3 次训练建立的长期记忆) (Kramar et al., 2014)。背侧海马多巴胺受体的激活会导致正价的时间依赖性的记忆丧失。但在两种不同的负价记忆 (抑制性回避和条件性位置厌恶) 中则效应相反: D1Rs 激动剂增加

BDNF 依赖 LTM 的持久性 (从持续几天的短期记忆到持续两周以上的长期记忆), 而海马 D1Rs 和 D5Rs 抑制剂诱导记忆丧失 (Kramar et al., 2014)。因此, 在果蝇和大鼠中, 多巴胺对于主动时间依赖性的遗忘至关重要。在果蝇中, 多巴胺通过受体 DAMB 的激活作为主动遗忘早期未巩固的正负价记忆的关键 (Davis and Zhong, 2017)。在大鼠中, 有两种不同的海马 DA 受体, 腺苷酸环化酶偶联的 D1Rs 和磷脂酶 C (phospholipase C, PLC) 偶联的 D5Rs 分别参与负价记忆和正价记忆的主动遗忘过程。

最近有实验证据支持在成年小鼠海马中神经发生双向调节主动自然遗忘。例如, 在恐惧条件训练后 6 周内的主动运动诱导了小鼠神经发生的增加, 增强情景依赖恐惧记忆和其他海马依赖的记忆遗忘, 如抑制回避、水迷宫、Barnes 迷宫和嗅觉配对联想任务。相反, 在水迷宫训练 6 周内, 对海马神经发生进行抑制则减少遗忘 (Akers et al., 2014; Epp et al., 2016)。总之, 这些发现支持了海马中的成年神经发生在对新信息的储存中起着重要作用 (Berdugo-Vega et al., 2020; Disouky and Lazarov, 2021)。

#### 4 关于抑制记忆形成的主动机制

除了遗忘的内在机制外, 一些其他的大脑机制可能会限制记忆的形成和巩固。其阻断的结果将会诱导记忆保持的促进或增强特定记忆的持续时间。它们的激活可能会降低记忆强度或持久性。因此, 它们似乎不是主动内在遗忘过程的组成部分, 但很可能有助于限制新记忆的稳定性。

钙调磷酸酶 (calcineurin, CaN) 和蛋白磷酸酶 1 (protein phosphatase 1, PP1) 是抑制性限制因素, 其激活通常下调非关联性和关联性学习任务的形成和维持 (Yang et al., 2017; Li et al., 2020b)。钙调磷酸酶抑制剂增强了短期和长期的目标定位和目标识别记忆。Morris 水迷宫中空间训练的记忆存储也得到了增强, 正价记忆被促进 (Malleret, 2001)。在厌恶性记忆中, 杏仁核中的钙调磷酸酶水平调节该厌恶记忆的强度 (Baumgartel et al., 2008; Rivera-Olvera et al., 2018)。钙调磷酸酶可能限制一些关键的信号途径, 包括作用于离子通道、谷氨酸受体和转录因子的  $Ca^{2+}$  依赖性、腺苷酸环化酶依赖性和蛋白激酶依赖性过程 (Mukherjee et al., 2017; Saraf et al., 2018)。抑制 PP1 延长了学习后的远期记忆, 但不影响近期的空间记忆, 这表明 PP1 可能促进主动遗忘 (Yang et al.,

2015; Foley et al., 2021)。然而,目前还没有实验证明钙调磷酸酶、PP1的激活是否足以导致主动遗忘。

使用针对转录因子(activating Transcription Factor 4, ATF<sub>4</sub>)和(CCAAT/enhancer binding protein, C/EBP)的显性负抑制剂的转基因小鼠,使得采用水迷宫弱训练方案(4 d一次训练模式)建立的短期空间记忆转化为长期记忆,显示出空间记忆持续时间的增加,这与核转录因子是制约远程记忆的建立的是一致的(Chen et al., 2003; Liu et al., 2014)。在新颖物体识别任务中,记忆巩固期间抑制海马组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylase,HDAC)可减弱识别记忆的维持,组蛋白去乙酰化酶活性的表观遗传修饰是巩固 LTM 储存的限制因素(Federman et al., 2013; Ganai et al., 2016)。

## 5 总结与展望

在过去的研究中,除了追溯性干扰、检索诱发的遗忘和时间性被动衰减之外,无脊椎动物和脊椎动物的神经系统中还有几个过程控制着记忆的储存和遗忘,这些进程在不同的时间尺度和不同的内存类型中运行。有些在记忆形成的早期阶段在记忆获得后立即工作,涉及多巴胺能神经元、特定的多巴胺受体亚型、Rac1 激活、树突棘肌动蛋白细胞骨架的修饰,并诱导快速主动遗忘。另一些则调节遗忘和巩固记忆的持续性,改变海马和相关脑区 DA 输入的活动,激活平行信号级联,诱导主动遗忘。其中大多数可能涉及突触和突触外受体可塑性变化,包括 GluA2-AMPA 受体的特异性清除。此外,成年神经发生在海马可能会导致较长的时间尺度遗忘。还有关于抑制记忆形成的主动机制,可能参与了内在主动遗忘。这些例子说明大脑是如何被赋予特定的机制来清除记忆存储的。另一方面,主动遗忘的缺陷是人脑疾病病理生理学的一部分。有证据表明,在人类受试者和小鼠遗传模型中的某些类型的自闭症与主动遗忘缺陷有关。这种缺陷可能扩展到与创伤后应激障碍相关的强记忆和致残记忆,以及与精神分裂症和其他精神障碍相关的疾病。此外,剖析主动遗忘的生物学原理,有望获得丰富的信息,并重新认识大脑是如何管理并日常处理不可理解的信息量。最后,主动遗忘机制为促进认知增强剂提供了潜在的新的分子靶点。在 DA/Rac1/Cofilin 或 cdc42 途径或其他更有前途的途径中,分子靶向拮抗剂可能减弱主动内在遗忘或干扰引起的遗忘,从而增强

记忆。

## 作者贡献

王庆磊为本综述主要撰写人;陈艳梅负责英文摘要的核对和修改;张继川负责论文定稿修改。全体作者都阅读并同意最终的文本。

## 致谢

本研究由国家自然科学基金项目(31760277; 81760251)资助。

## 参考文献

- Akers K.G., Martinez-Canabal A., Restivo L., Yiu A.P., De Cristofaro A., Hsiang H.L., Wheeler A.L., Guskjolen A., Niibori Y., Shoji H., Ohira K., Richards B.A., Miyakawa T., Josselyn S.A., and Frankland P.W., 2014, Hippocampal neurogenesis regulates forgetting during adulthood and infancy, *Science*, 344(6184): 598-602.
- Awasthi A., Ramachandran B., Ahmed S., Benito E., Shinoda Y., Nitzan N., Heukamp A., Rannio S., Martens H., Barth J., Burk K., Wang Y.T., Fischer A., and Dean C.M., 2019, Synaptotagmin-3 drives AMPA receptor endocytosis, depression of synapse strength, and forgetting, *American Association for the Advancement of Science*, 363(6422): 31-32.
- Azzarelli R., Guillemot F., and Pacary E., 2015, Function and regulation of Rnd proteins in cortical projection neuron migration, *Front Neurosci*, 9: 19.
- Baumgartel K., Genoux D., Welzl H., Tweedie-Cullen R.Y., Koshibu K., Livingstone-Zatchej M., Mamie C., and Mansuy I.M., 2008, Control of the establishment of aversive memory by calcineurin and Zif268, *Nat. Neurosci.*, 11(5): 572-578.
- Bekinschtein P., Cammarota M., Katche C., Slipczuk L., Rossato J.I., Goldin A., Izquierdo I., and Medina J.H., 2008, BDNF is essential to promote persistence of long-term memory storage, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105(7): 2711-2716.
- Berdugo-Vega G., Arias-Gil G., Lopez-Fernandez A., Artegiani B., Wasielewska J.M., Lee C.C., Lippert M.T., Kempermann G., Takagaki K., and Calegari F., 2020, Author correction: Increasing neurogenesis refines hippocampal activity rejuvenating navigational learning strategies and contextual memory throughout life, *Nat. Commun.*,

- 11(1): 135.
- Berry J.A., Cervantes-Sandoval I., Chakraborty M., and Davis R.L., 2015, Sleep facilitates memory by blocking dopamine neuron-mediated forgetting, *Cell*, 161(7): 1656-1667.
- Berry J.A., Cervantes-Sandoval I., Nicholas E.P., and Davis R.L., 2012, Dopamine is required for learning and forgetting in *Drosophila*, *Neuron*, 74(3): 530-542.
- Berry J.A., and Davis R.L., 2014, Active forgetting of olfactory memories in *Drosophila*, *Prog. Brain Res.*, 208: 39-62.
- Cervantes-Sandoval I., Chakraborty M., Macmullen C., and Davis R.L., 2016, Scribble scaffolds a signalosome for active forgetting, *Neuron*, 90(6): 1230-1242.
- Chen A., Muzzio I.A., Malleret G., Bartsch D., Verbitsky M., Pavlidis P., Yonan A.L., Vronskaya S., Grody M.B., Cepeda I., Gilliam T.C., and Kandel E.R., 2003, Inducible enhancement of memory storage and synaptic plasticity in transgenic mice expressing an inhibitor of ATF<sub>4</sub> (CREB-2) and C/EBP proteins, *Neuron*, 39(4): 655-669.
- Davis R.L., 2011 Traces of *Drosophila* memory, *Neuron*, 70(1): 8-19.
- Davis R.L., and Zhong Y., 2017, The biology of forgetting-A perspective, *Neuron*, 95(3): 490-503.
- Dietz D.M., Sun H.S., Lobo M.K., Cahill M.E., Chadwick B., Gao V., Koo J.W., Mazei-Robison M.S., Dias C., Maze I., Damez-Werno D., Dietz K.C., Scobie K.N., Ferguson D., Christoffel D., Ohnishi Y., Hodes G.E., Zheng Y., Neve R.L., Hahn K.M., Russo S.J., and Nestler E.J., 2012, Rac1 is essential in cocaine-induced structural plasticity of nucleus accumbens neurons, *Nat. Neurosci.*, 15(6): 891-896.
- Disouky A., and Lazarov O., 2021, Adult hippocampal neurogenesis in Alzheimer's disease, *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.*, 177: 137-156.
- Epp J.R., Silva Mera R., Kohler S., Josselyn S.A., and Frankland P.W., 2016, Neurogenesis-mediated forgetting minimizes proactive interference, *Nat. Commun.*, 7: 10838.
- Federman N., de la Fuente V., Zalcman G., Corbi N., Onori A., Passananti C., and Romano A., 2013, Nuclear factor B-dependent histone acetylation is specifically involved in persistent forms of memory, *J. Neurosci.*, 33(17): 7603-7614.
- Foley K., McKee C., Nairn A.C., and Xia H.H., 2021, Regulation of synaptic transmission and plasticity by protein phosphatase 1, *J. Neurosci.*, 41(14): 3040-3050.
- Frankland P.W., Kohler S., and Josselyn S.A., 2013, Hippocampal neurogenesis and forgetting, *Trends Neurosci.*, 36(9): 497-503.
- Ganai S.A., Ramadoss M., and Mahadevan V., 2016, Histone deacetylase (HDAC) inhibitors - emerging roles in neuronal memory, learning, synaptic plasticity and neural regeneration, *Curr. Neuropharmacol.*, 14(1): 55-71.
- Hardt O., Nader K., and Nadel L., 2013, Decay happens: the role of active forgetting in memory, *Trends Cogn. Sci.*, 17(3): 111-120.
- Himmelreich S., Masuho I., Berry J.A., Macmullen C., Skamangas N.K., Martemyanov K.A., and Davis R.L., 2017, Dopamine receptor DAMB signals via Gq to mediate forgetting in *Drosophila*, *Cell Rep.*, 21(8): 2074-2081.
- Jiang L.Z., Mao R.R., Zhou Q.X., Yang Y.X., Cao J., Ding Y.Q., Yang Y., Zhang X., Li L.J., and Xu L., 2016, Inhibition of Rac1 activity in the hippocampus impairs the forgetting of contextual fear memory, *Mol. Neurobiol.*, 53(2): 1247-1253.
- Kida S., 2020, Function and mechanisms of memory destabilization and reconsolidation after retrieval, *Proc. Jpn Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.*, 96(3): 95-106.
- Kim I.H., Wang H., Soderling S.H., and Yasuda R., 2014, Loss of Cdc42 leads to defects in synaptic plasticity and remote memory recall, *eLife*, e02839.
- Kim Y.C., Lee H.G., and Han K.A., 2007, D1 dopamine receptor dDA1 is required in the mushroom body neurons for aversive and appetitive learning in *Drosophila*, *J. Neurosci.*, 27(29): 7640-7647.
- Klinzing J.G., Niethard N., and Born J., 2019, Mechanisms of systems memory consolidation during sleep, *Nat. Neurosci.*, 22(10): 1598-1610.
- Kramar C.P., Chefer V.I., Wise R.A., Medina J.H., and Barbano M.F., 2014, Dopamine in the dorsal hippocampus impairs the late consolidation of cocaine-associated memory, *Neuropsychopharmacology*, 39(7): 1645-1653.
- Li C.C., Li R.N., and Zhou C.L., 2020a, Memory traces diminished by exercise affect new learning as proactive facilitation, *Front. Neurosci.*, 14: 189.
- Li L., Lai M., Cole S., Le Novere N., and Edelman S.J., 2020b, Neurogranin stimulates Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent kinase II by suppressing calcineurin activity at specific calcium spike frequencies, *PLoS Comput. Biol.*, 16(2): e1006991.
- Liu J., Pasini S., Shelanski M.L., and Greene L.A., 2014, Activating transcription factor 4 (ATF<sub>4</sub>) modulates post-

- synaptic development and dendritic spine morphology, *Front. Cell. Neurosci.*, 8: 177.
- Liu Y., Du S., Lv L., Lei B., Shi W., Tang Y., Wang L., and Zhong Y., 2016, Hippocampal activation of Rac1 regulates the forgetting of object recognition memory, *Curr. Biol.*, 26(17): 2351-2357.
- Malleret G., Haditsch U., Genoux D., Jones M.W., Bliss T.V., Vanhose A.M., Weitlauf C., Kandel E.R., Winder D.G., and Mansuy I.M., 2001, Inducible and reversible enhancement of learning, memory, and long-term potentiation by genetic inhibition of calcineurin, *Cell*, 104(5): 675-686.
- Martinez-Moreno A., Rodriguez-Duran L.F., and Escobar M.L., 2011, Late protein synthesis-dependent phases in CTA long-term memory: BDNF requirement, *Front. Behav. Neurosci.*, 5: 61.
- Medina J.H., 2018, Neural, cellular and molecular mechanisms of active forgetting, *Front. Syst. Neurosci.*, 12: 3.
- Merlo E., Bekinschtein P., Jonkman S., and Medina J.H., 2015, Molecular mechanisms of memory consolidation, reconsolidation, and persistence, *Neural Plast.*, 2015: 687175.
- Mizunami M., and Matsumoto Y., 2017, Roles of octopamine and dopamine neurons for mediating appetitive and aversive signals in Pavlovian conditioning in crickets, *Front Physiol*, 8: 1027.
- Mukherjee B., Harley C.W., and Yuan Q., 2017, Learning-induced metaplasticity? Associative training for early odor preference learning down-regulates synapse-specific NMDA receptors via mGluR and calcineurin activation, *Cereb. Cortex*, 27(1): 616-624.
- Radiske A., Gonzalez M.C., Noga D.A., Rossato J.I., Bevilacqua L.R.M., and Cammarota M., 2021, GluN2B and GluN2A-containing NMDAR are differentially involved in extinction memory destabilization and reestablishment during reconsolidation, *Sci. Rep.*, 11(1): 186.
- Ramirez-Mejia G., Gil-Lievana E., Urrego-Morales O., Soto-Reyes E., and Bermudez-Rattoni F., 2021, Class I HDAC inhibition improves object recognition memory consolidation through BDNF/TrkB pathway in a time-dependent manner, *Neuropharmacology*, 187: 108493.
- Rivera-Olvera A., Nelson-Mora J., Gonsebatt M.E., and Escobar M.L., 2018, Extinction of aversive taste memory homeostatically prevents the maintenance of *in vivo* insular cortex LTP: calcineurin participation, *Neurobiol. Learn. Mem.*, 154: 54-61.
- Sacktor T.C., and Fenton A.A., 2018, What does LTP tell us about the roles of CaMKII and PKM $\zeta$  in memory?, *Mol. Brain*, 11(1): 77.
- Saraf J., Bhattacharya P., Kalia K., Borah A., Sarmah D., Kaur H., Dave K.R., and Yavagal D.R., 2018, A friend or foe: calcineurin across the gamut of neurological disorders, *ACS Cent. Sci.*, 4(7): 805-819.
- Shuai Y.C., Hirokawa A., Ai Y.L., Zhang M., Li W.H., and Zhong Y., 2015, Dissecting neural pathways for forgetting in *Drosophila* olfactory aversive memory, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 112(48): E6663-E6672.
- Shuai Y.C., Lu B.Y., Hu Y., Wang L.Z., Sun K., and Zhong Y., 2010, Forgetting is regulated through Rac activity in *Drosophila*, *Cell*, 140(4): 579-589.
- Voss J.L., Bridge D.J., Cohen N.J., and Walker J.A., 2017, A closer look at the hippocampus and memory, *Trends Cogn. Sci.*, 21(8): 577-588.
- Wang P., Mei F., Hu J.P., Zhu M.L., Qi H.L., Chen X., Li R.Q., McNutt M.A., and Yin Y.X., 2017, PTEN $\alpha$  modulates CaMKII signaling and controls contextual fear memory and spatial learning, *Cell Rep.*, 19(12): 2627-2641.
- Yang H.T., Hou H.L., Pahng A., Gu H., Nairn A.C., Tang Y.P., Colombo P.J., and Xia H.H., 2015, Protein phosphatase-1 inhibitor-2 is a novel memory suppressor, *J. Neurosci.*, 35(45): 15082-15087.
- Yang X.X., Li G.H., Xue Q.S., Luo Y., Wang S.S., Xia Y.M., Zhuang L., and Yu B.W., 2017, Calcineurin/P-ERK/egr-1 pathway is involved in fear memory impairment after isoflurane exposure in mice, *Sci. Rep.*, 7(1): 13947.
- Zhang X.C., Li Q., Wang L.Z., Liu Z.J., and Zhong Y., 2016, Cdc42-dependent forgetting regulates repetition effect in prolonging memory retention, *Cell Rep.*, 16(3): 817-825.

(责任编辑 庞晓鑫 甘凤琼)