

## CƠ CHẾ PHÂN TỬ VÀ XU HƯỚNG NGHIÊN CỨU VỀ HỌC TẬP VÀ TRÍ NHỚ HIỆN NAY

TS. BS. Lê Đình Tùng<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Chủ nhiệm Bộ môn Sinh lý học, Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Tổng thư ký Hội Sinh lý học Việt Nam

**Tóm tắt:** Trí nhớ được định nghĩa như là quá trình mã hóa (encoding), cất giữ (storing) và tái hiện (retrieval) thông tin. Ba quá trình này liên quan đến 3 hệ thống nhớ (memory system) khác nhau. Trí nhớ cảm giác (sensory memory), trí nhớ ngắn hạn (short-term memory) trong đó cần lưu ý khái niệm trí nhớ làm việc (working memory) và trí nhớ dài hạn (long-term memory). Học tập và trí nhớ là hai khái niệm có liên quan chặt chẽ. Nếu như học tập là sự lĩnh hội được (acquiring) kiến thức và kỹ năng thì trí nhớ diễn tả nội dung mà chúng ta lĩnh hội được.

Phân tích cơ sở giải phẫu và cơ chế phân tử của học tập và trí nhớ là một trong những thành công lớn nhất của khoa học thần kinh hiện đại. Ba mươi năm trước đây, chúng ta chỉ hiểu biết rất ít về trí nhớ, nhưng nay chúng ta đã hiểu biết khá rõ về nó. Trong bài báo cáo này chúng tôi sẽ đề cập đến bốn nội dung chính liên quan đến học tập và trí nhớ. Trước hết, chúng tôi đề cập đến phân loại trí nhớ theo quan điểm khoa học thần kinh hiện đại. Tiếp đến chúng tôi sẽ đề cập đến các vùng cấu trúc của bộ não liên quan đến học tập và trí nhớ. Trí nhớ được lưu trữ vào bộ não của chúng ta có tương tự như lưu trữ vào chip nhớ của máy tính cá nhân (PC) hay không? lưu trữ toàn bộ trí nhớ vào cùng một vùng cấu trúc não hay phân bố và cất giữ ở các vùng não khác nhau? Trí nhớ được sử dụng như thế nào? Những thay đổi nào diễn ra trong hệ thống thần kinh trong quá trình hình thành trí nhớ? Liệu có gen hay protein đặc biệt nào liên quan đến trí nhớ hay không? Làm thế nào để trí nhớ có thể duy trì được suốt cả quãng đời? sẽ được trình bày ở phần tiếp theo. Cuối cùng, một vấn đề hệ trọng, và đặc biệt là khi chúng ta già: làm thế nào để duy trì và cải thiện được trí nhớ, làm thế nào có thể “vá” lại được trí nhớ đã bị phân mảnh?

### 1. Định nghĩa và phân loại trí nhớ

Nhìn chung trí nhớ là hệ thống gồm các quá trình mã hóa (encoding), lưu giữ (storing) và tái hiện (retrieving) thông tin. Ba quá trình này tương tác bởi các hệ thống nhớ khác nhau. Trí nhớ được cho là bắt đầu bằng quá trình mã hóa hoặc chuyển đổi thông tin thành dạng có thể cất giữ được ở não. Quá trình mã hóa cũng có thể được hiểu là ghi thông tin vào bộ nhớ (registering information in memory). Các hệ thống trí nhớ liên quan đến mã hóa hay ghi thông tin vào vào bộ nhớ là trí nhớ cảm giác (sensory memory) và trí nhớ ngắn hạn (shortterm memory). Trí nhớ ngắn hạn, trí nhớ làm việc (working memory) và trí nhớ dài hạn (longterm memory) đóng vai trò

quan trọng đối với hoạt động học tập, giáo dục - đào tạo.

#### 1. Trí nhớ cảm giác (sensory memory)

Thông tin vào bộ não thông qua các cơ quan cảm giác được giữ lại trong một khoảng thời gian rất ngắn trong giai đoạn ghi nhận cảm giác (sensory register). Ghi nhận cảm giác liên quan đến 5 giác quan là thị giác, thính giác, xúc giác, khứu giác và vị giác. Tuy nhiên, thông tin cảm giác được quan tâm chú ý, đề cập đến nhiều nhất trong các công trình nghiên cứu là ghi nhận thị giác và ghi nhận thính giác. Thông tin thị giác hay “hình ảnh” có thể được xem như bản sao chính xác những thứ chúng ta nhìn thấy và mờ dần đi theo thời gian (Pashler and Carrier, 1996).

Thông tin thị giác được lưu giữ ở dạng trí nhớ thị giác tồn tại trong khoảng thời gian vô cùng ngắn cỡ vài trăm mili giây. Ghi nhận thính giác có thể lưu giữ thông tin dài hơn, cỡ từ 1 đến 2 giây và khác với ghi nhận thị giác, thông tin ghi nhận thính giác không mờ dần đi như hình ảnh mà trong suốt khoảng thời gian tồn tại rất ngắn ấy nội dung thông tin thính giác vẫn được bảo tồn nguyên vẹn.

## **2. Trí nhớ ngắn hạn (short-term memory)**

Hầu hết thông tin trong ghi nhận cảm giác không được xử lý sâu (không được chú ý đến). Vì vậy, hoạt động chú ý được cho là công cụ điều khiển để luồng thông tin đi từ ghi nhận cảm giác sang trí nhớ ngắn hạn (Gaddes & Edgell, 1994). Thông tin trong trí nhớ ngắn hạn được lưu giữ lâu nhất cũng chỉ đến khi chúng được lục lại (rehearsed), và nguyên nhân chủ yếu làm mất trí nhớ ngắn hạn chính là thông tin cũ bị thay thế bằng thông tin vừa mới được chú ý đến (Pashler & Carrier, 1996). Hệ thống trí nhớ ngắn hạn nhìn chung được xem như là nơi lưu giữ thông tin tạm thời, kéo dài khoảng 30 giây đến 2 phút. Lượng thông tin được lưu giữ trong trí nhớ ngắn hạn khá hạn chế. Chỉ có thể lưu giữ được  $7 \pm 2$  đoạn (chunk) hoặc bit thông tin không liên quan với nhau và thường bằng số các con số của các số điện thoại. Để có thể nhớ nhiều hơn  $7 \pm 2$  con số thì các số trong dãy số phải được ghép nhóm với nhau sao cho một vài con số tạo thành một nhóm có thể lĩnh hội được (conceptual chunk). Ví dụ: số 6, 3, 9 ghép thành nhóm 639. Với cách ghép như vậy, khi 1 dãy nhiều con số được đưa ra chúng ta có thể nhớ tốt hơn. Để lưu giữ lâu thông tin trong trí nhớ ngắn hạn, cần phải liên tục và chủ động sử dụng thông tin trong trí nhớ ngắn hạn. Trí nhớ ngắn hạn được chia thành ít nhất 2 nhóm (Pashler & Carrier, 1996). Hai nhóm trí nhớ ngắn hạn: trí nhớ ngắn hạn thị giác và trí nhớ ngắn hạn thính giác (lời nói hoặc âm thanh) được nghiên cứu nhiều

nhất (Baddeley, 1996; Vallar & Papagno, 1995). Theo đó, trí nhớ thị giác là loại trí nhớ về những gì chúng ta nhìn thấy và trí nhớ thính giác là trí nhớ về những điều chúng ta nghe thấy. Nhiệm vụ ở trường học đòi hỏi nhiều trí nhớ ngắn hạn, đặc biệt trí nhớ ngắn hạn lời nói hoặc âm thanh. Học sinh phải nhớ nội dung giáo viên hướng dẫn, những nội dung mà chúng nghe được từ bài giảng, thảo luận, hội thoại và những nội dung chúng đọc được từ sách giáo khoa, trên bảng hay màn chiếu. Tất cả thông tin lúc đầu đi vào trí nhớ ngắn hạn sau đó được chuyển thành trí nhớ dài hạn.

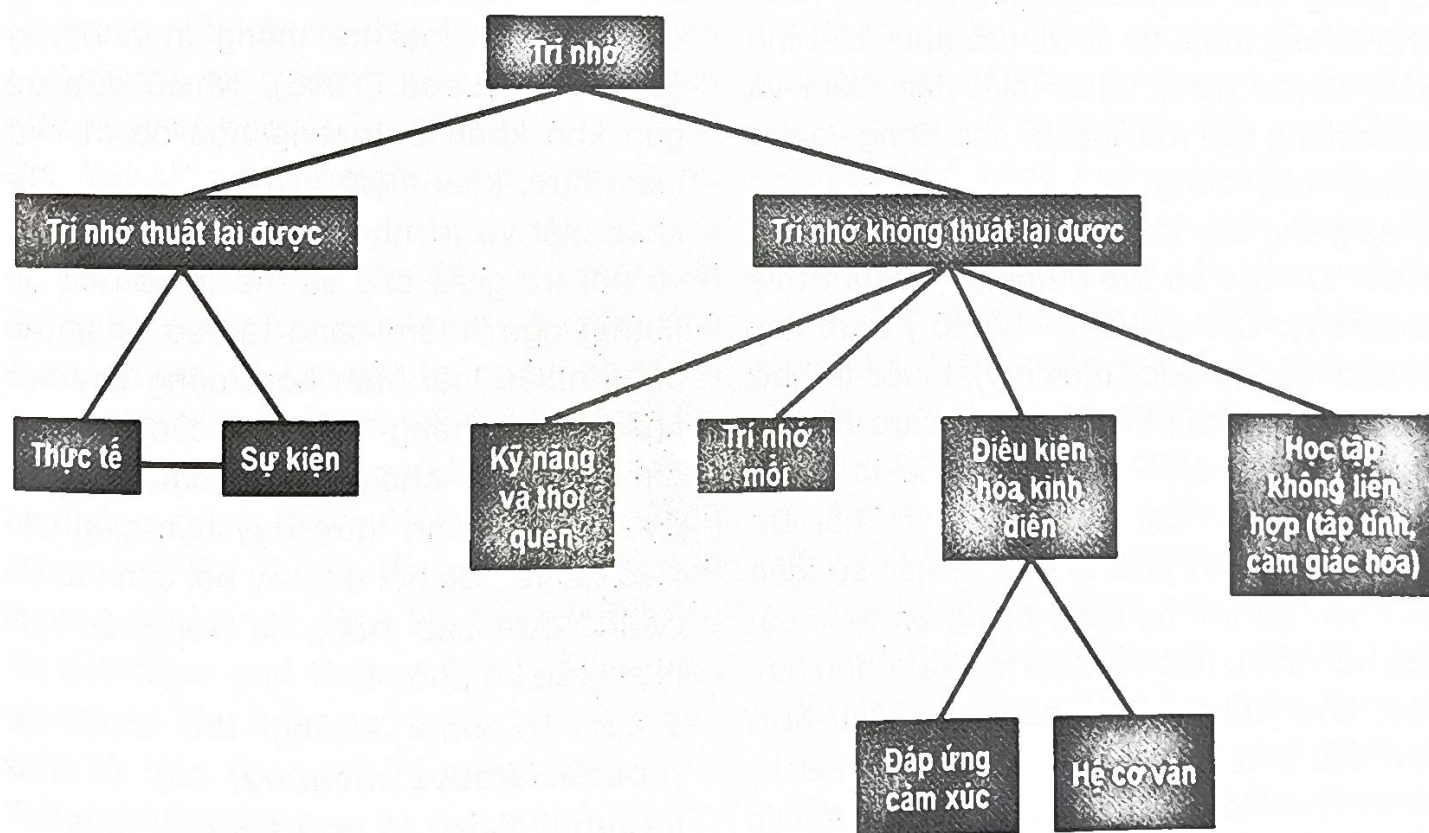
## **3. Trí nhớ làm việc (working memory)**

Kết quả nghiên cứu về trí nhớ (Baddeley, 1996, 1998; Vallar & Papagno, 1995) chia trí nhớ ngắn hạn cũng như trí nhớ làm việc thành 2 nhóm: (1) trí nhớ lời nói và (2) trí nhớ thị giác. Trí nhớ làm việc chứa đựng một bộ phận kiểm soát chính (main controller) hay bộ phận xử lý trung tâm (central executive) giúp phiên giải thông tin mới được tiếp nhận và tích hợp thông tin này với những thông tin vốn đã được lưu giữ trong trí nhớ dài hạn (Baddeley, 1996). Vì vậy, trí nhớ làm việc như là nhớ lại cái mà chúng ta đang thực hiện trong khi làm việc. Trí nhớ làm việc cần cho rất nhiều nhiệm vụ ở trường học và trong cuộc sống, chẳng hạn để hiểu được nội dung đoạn văn phải nhớ được nội dung ở đầu đoạn văn vào thời điểm đọc đến đoạn kết; Ghi chép khi nghe giảng phải nhớ được những nội dung mà giảng viên đã và đang nói trong khi viết; nhớ các hướng dẫn khi thực hiện công việc, đặc biệt với thao tác được thực hiện qua nhiều bước; tìm kiếm một từ trong từ điển phải nhớ từ trong khi tìm kiếm; nhớ câu hỏi trong khi tìm kiếm câu trả lời. Khi thảo luận về một chủ đề nào đó, chúng ta phải nhớ những gì chúng ta nói. Khi viết phản trả lời cho một câu hỏi bài luận vào bài kiểm tra,

phải nhớ nội dung câu hỏi để đưa ra những thông tin quan trọng nhất chứ không phải là thông tin liên quan đến chủ đề. Trí nhớ làm việc cũng cần thiết cho những nhiệm vụ ở cấp độ cao hơn chẳng hạn khi phân tích, tổng hợp, và giải quyết vấn đề. Trong khi giải quyết vấn đề, chúng ta phải nhớ lại vấn đề ấy, đưa ra nhiều giải pháp và đi đến quyết định giải pháp nào có thể mang lại kết quả mong muốn. Kết quả nghiên cứu về trí nhớ cũng chỉ ra khi sử dụng trí nhớ làm việc cho các nhiệm vụ được thực hiện ở mức nhận thức cao chẳng hạn như giải quyết vấn đề, lập luận (reasoning) và đọc mang lại kết quả chính xác hơn so với thực hiện nhiệm vụ ấy bằng trí nhớ ngắn hạn (Kail & Hall, 2001).

#### 4. Trí nhớ dài hạn (long-term memory)

Nếu như hệ thống trí nhớ cảm giác và trí nhớ ngắn hạn liên quan đến các quá trình mã hóa và ghi nhớ thông tin vào bộ nhớ thì hệ thống trí nhớ dài hạn lại liên quan đến các quá trình lưu giữ và tái hiện thông tin. Lưu giữ trí nhớ dài hạn được xem như khá ổn định. Mất thông tin từ trí nhớ dài hạn được gọi là quên (forgetting). Vào những năm 50 của thế kỷ trước, đã có những nghiên cứu hết sức lý thú tập trung vào việc xem xét quên thông tin đơn giản chỉ là do thời gian trôi qua hay quên là vì những điều chúng ta đang học vào thời điểm hiện tại ảnh hưởng đến khả năng nhớ lại thông tin mà chúng ta đã học ở thời điểm trước đó (Baddeley, 1996).



Hình 1. Hệ thống trí nhớ (Squire và Knowtton, 1994)

#### 4.1. Phân loại trí nhớ dài hạn (Long-term Memory Subsystems)

Chúng ta đã từng nghĩ rằng trí nhớ ngắn hạn là một hệ thống, trí nhớ dài hạn cũng là một hệ thống. Song, cho đến nay chúng ta đều biết rằng trí nhớ dài hạn được chia thành nhiều nhóm. Tâm thần học và khoa

học thần kinh chia hệ thống trí nhớ dài hạn thành 2 nhóm chính: trí nhớ hiện (explicit memory, tạm dịch) hay còn gọi là trí nhớ thuật lại được (declarative memory, tạm dịch) và không thuật lại được (nondeclarative memory, tạm dịch) (hình 1). Hệ thống trí nhớ có thể thuật lại

### 5. Phân loại và cách tiếp cận khác về trí nhớ

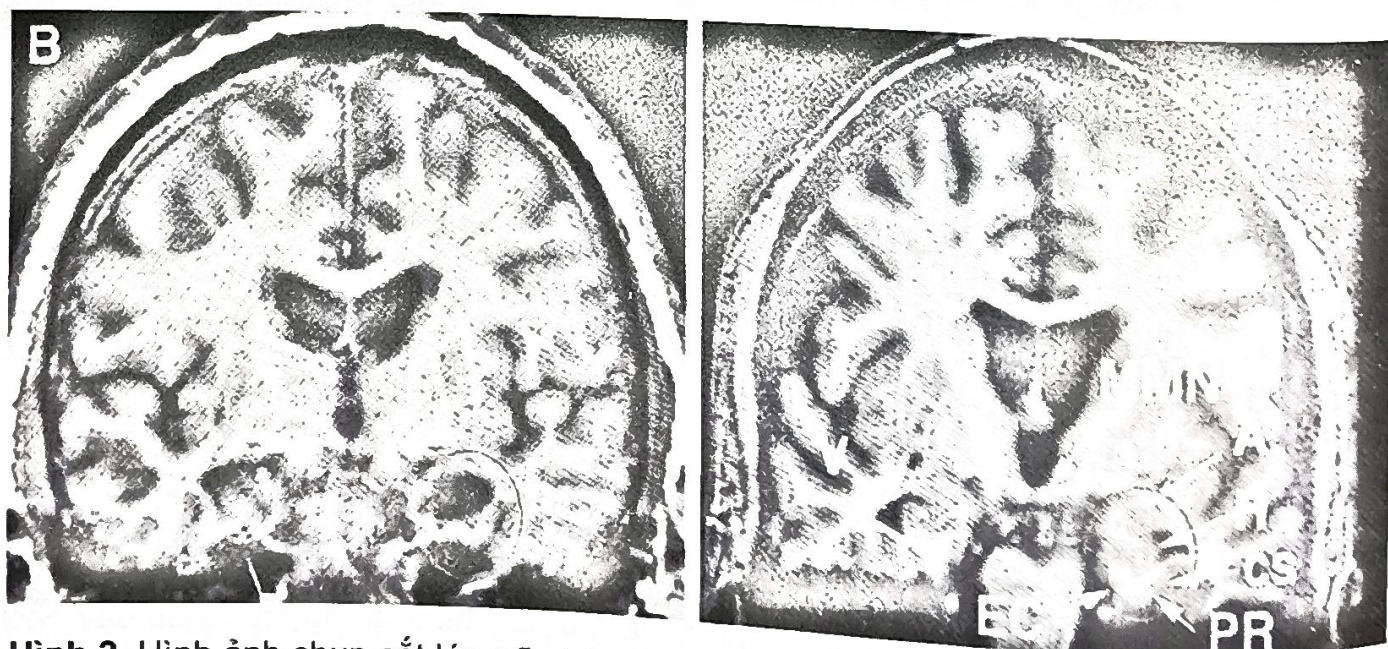
Dựa trên mô hình mức độ xử lý thông tin (levels of processing model) Craik và Lockhart chia ra 3 mức: (1) mức lưu giữ thông tin phụ thuộc mức độ sâu của thông tin được xử lý. (2) mức nông (ý thức được thông tin cảm giác); (3) mức sâu (thiết lập liên hệ, liên kết thông tin, gán ý nghĩa cho các thông tin cảm giác ấn tượng, gắn kết thông tin cũ với thông tin mới). Sử dụng test của Tulving và Craik để đánh giá các mức độ này.

Nghiên cứu về trí nhớ tiếp cận từ bản chất của nhớ chia ra các hình thức như trí nhớ bóng đèn (flash bulb memory), thông tin nhớ vụt xuất hiện rồi vụt biến mất; trí nhớ hình ảnh (eidetic memory): khả năng lưu giữ hình ảnh sau khi kích thích biến mất, 5% trẻ em có trí nhớ hình họa tốt, và hầu hết có trí nhớ dài hạn tốt hơn trẻ khác. Trí nhớ và văn hóa (Sir Frederick Bartlett).

### II. Định khu trí nhớ

Trí nhớ được cất giữ ở đâu? Hiện tại có ba cách tiếp cận cơ bản để nghiên cứu cấu trúc thần kinh liên quan đến trí nhớ và học tập: (1) Kỹ thuật ghi hình hiện đại chẳng hạn như fMRI (functional magnetic

resonance imaging) hay PET (positron emission tomography) cho phép nhìn thấy các vùng não hoạt động khi não thực hiện nhiệm vụ chuyên biệt. Nếu một người được đặt trong máy quét fMRI khi thực hiện test trí nhớ có thể xác định được vùng não nào hoạt động trên cơ sở đó có thể xác định được vùng não liên quan đến xử lý và cất giữ trí nhớ. (2) Gây tổn thương não thực nghiệm, với phương pháp này từng phần nhỏ của não chuột nhắt hay chuột cống được loại bỏ hay gây bất hoạt bằng hóa chất, chuột thực nghiệm được kiểm tra một cách hệ thống để đánh giá xem các tổn thương này có ảnh hưởng đến hệ thống trí nhớ nào không. (3) Nghiên cứu từ các trường hợp tổn thương và bệnh lý não: bằng phương pháp này các nhà khoa học tận dụng lợi thế từ các bệnh nhân không may mắn bị tổn thương não, ví dụ do đột quy não, hay u não ở những vùng não đặc biệt, nếu khiếm khuyết trí nhớ chứng tỏ vùng não bị tổn thương có liên quan đến loại trí nhớ bị mất.



**Hình 2.** Hình ảnh chụp cắt lớp não bệnh nhân H.M sau khi phẫu thuật lấy bỏ hồi hải mã (trái) và hình ảnh chụp cắt lớp não người bình thường (phải). (ảnh chụp của Suzann Corkin, 1997)

Nghiên cứu kinh điển định khu trí nhớ chính là kết quả điều trị bằng phẫu thuật cho bệnh nhân Henry Molaison, người bệnh này thường được các nhà khoa học đề cập đến dưới tên gọi H.M cho đến khi qua đời vào năm 2008. H.M nổi tiếng trong các y văn khoa học thần kinh bởi vì từ chính não bộ của bệnh nhân này các nhà khoa học đã xác định được cấu trúc não liên quan đến trí nhớ. Vào những năm 1950, H.M được chẩn đoán mắc chứng động kinh khó kiểm soát, trong khi một số trường hợp có thể kiểm soát bằng thuốc, thì một số trường hợp cần phải điều trị bằng phẫu thuật để loại bỏ những phần não gây ra động kinh. Bệnh nhân H.M được phẫu thuật lấy bỏ hồi hải mã cả hai bên (hình 2). Trước phẫu thuật, bệnh nhân H.M có trí nhớ tốt, sau phẫu thuật H.M khiếm khuyết trí nhớ rất nặng nề. Khả năng hình thành trí nhớ mới về thực tế (facts) và sự kiện (events) bị suy giảm nghiêm trọng, gặp khó khăn khi học những từ vựng mới; không nhớ được những gì xảy ra của ngày hôm trước. Vì vậy, nếu hỏi H.M về cuộc phỏng vấn trước đó, bệnh nhân H.M sẽ nhớ rất ít hoặc không nhớ gì về cuộc phỏng vấn hay các sự kiện xảy ra trong đó. Bệnh nhân H.M mặc dù gặp khó khăn trong việc hình thành trí nhớ mới nhưng vẫn lưu giữ trí nhớ cũ về các sự kiện và thực tế. Cụ thể, bệnh nhân này vẫn còn lưu giữ toàn bộ trí nhớ về thời niên thiếu, tất cả trí nhớ có được trước khi tiến hành phẫu thuật. Biểu hiện như thế gọi là quên thuận chiều (anterograde amnesia). Như vậy, kết quả nghiên cứu từ bệnh nhân H.M cho thấy vùng hải mã không phải là nơi lưu giữ trí nhớ cũ. Cho đến nay, chúng ta cũng biết rằng trí nhớ cũ được lưu giữ ở những vùng khác của não, chẳng hạn như vỏ não thùy trán. Quá trình chuyển đổi trí nhớ từ dạng không vững chắc (labile) thành dạng vững chắc hơn (more enduring) được gọi là "quá trình củng cố" (consolidation). Quá trình này diễn ra ở một vùng khác của não chứ

không phải ở vùng trí nhớ được mã hóa lúc đầu. Bệnh nhân H.M là một trường hợp thú vị, mặc dù suy giảm nghiêm trọng khả năng hình thành trí nhớ mới về sự kiện và thực tế, nhưng lại có thể hình thành được trí nhớ mới về kỹ năng và thói quen và không hề ý thức được mình có kỹ năng đó, không thuật lại được. Kết quả nghiên cứu này chứng tỏ trí nhớ kỹ năng và thói quen không được hình thành ở hồi hải mã. Tổng hợp kết quả nghiên cứu từ bệnh nhân H.M và những bệnh nhân khác có thể kết luận trí nhớ được phân bố ở hầu khắp các khu vực trong hệ thần kinh, và các vùng não khác nhau liên quan đến các loại trí nhớ khác nhau.

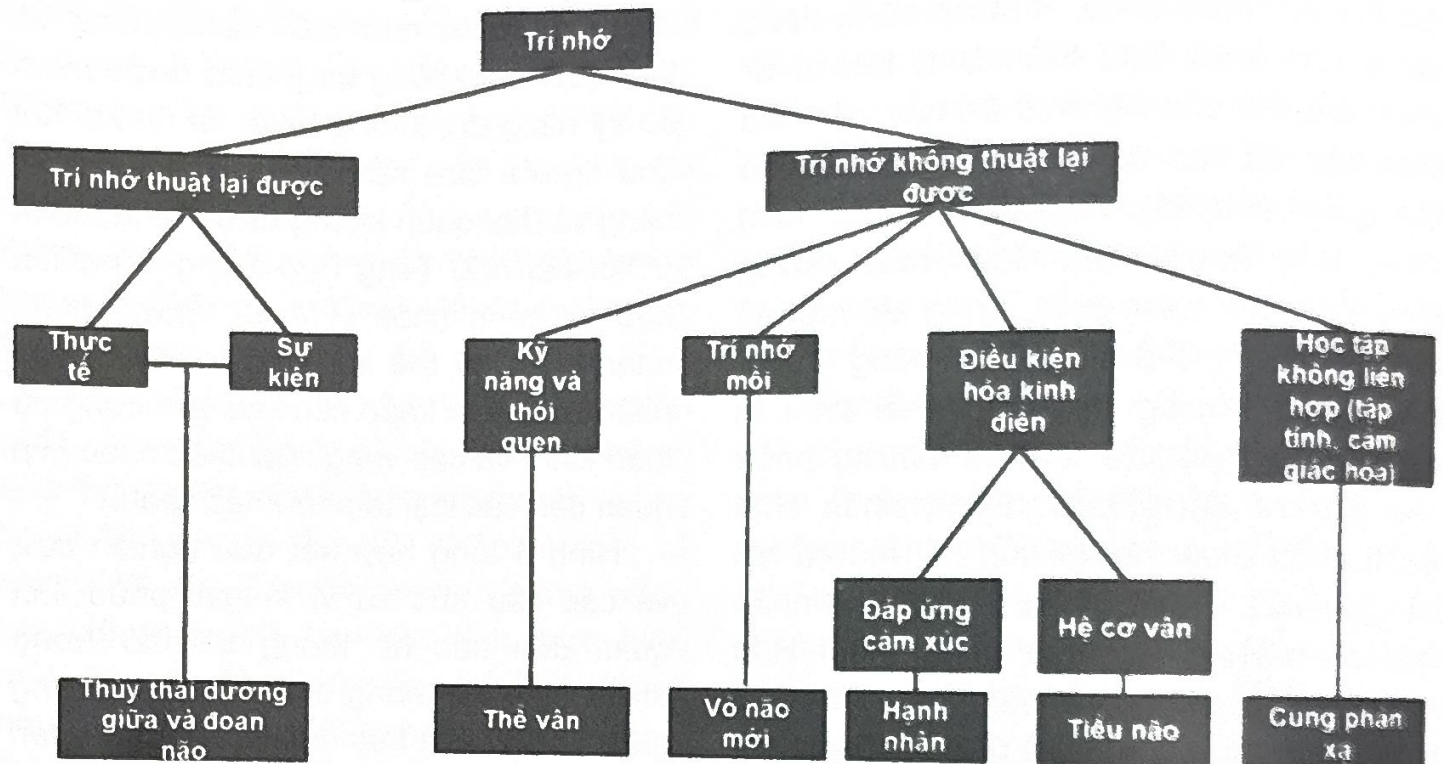
Hình 3 tổng hợp kết quả nghiên cứu về các cấu trúc và vị trí giải phẫu liên quan đến các hệ thống trí nhớ trong nhiều thập kỷ khẳng định hồi thái dương giữa và các cấu trúc hồi hải mã liên quan đến trí nhớ sự kiện và thực tế; Thỏ vân liên quan đến trí nhớ kỹ năng và thói quen; vỏ não mới (neocortex) liên quan đến trí nhớ mới; hạnh nhân liên quan đến trí nhớ cảm xúc (emotional memories); và tiểu não liên quan đến các dạng thức đơn giản của học tập liên hợp. Các vùng não thấp hơn và tủy sống thậm chí chứa đựng những dạng đơn giản hơn nữa về học tập. Tóm lại, trí nhớ không lưu trữ ở một vùng não duy nhất mà được phân bố ở các vùng não khác nhau.

### III. Cơ chế tế bào và phân tử của trí nhớ

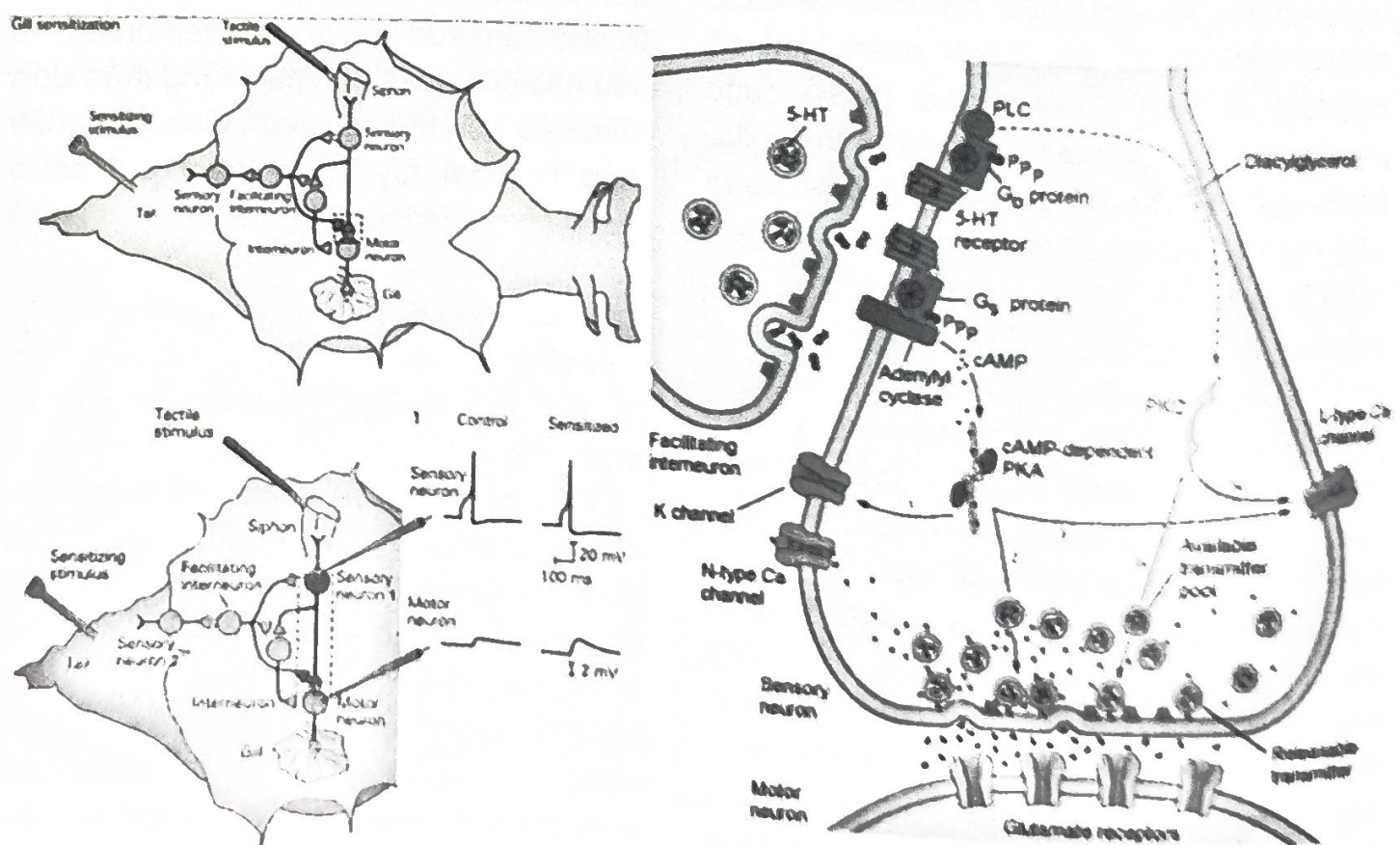
Hầu hết hiểu biết về cơ chế thần kinh, cơ chế phân tử của trí nhớ và học tập có được bằng cách tiếp cận nghiên cứu từ hệ thống mô hình (model system). Với hệ thống này, chúng ta dễ dàng kiểm chứng được ở mức tế bào. Sên biển *Aplysia californica* là sinh vật có hệ thống mô hình (hình 4) được ứng dụng nghiên cứu nhiều. Sinh vật này được tìm thấy ở các vùng dọc theo bờ biển Nam California, dài khoảng 15 cm (6 inches)

và nặng 150 g. Các nhà khoa học thần kinh đã sớm nhận ra cấu trúc của Aplysia có nhiều lợi thế về mặt kỹ thuật để tìm hiểu cơ chế nền tảng và cơ chế phân tử của trí nhớ. Quả thực, những khám phá mở

đường từ các nghiên cứu của Eric Kandel khi tiến hành thực nghiệm ở loài động vật này đã được khẳng định bằng giải Nobel cho Sinh lý học và Y học vào năm 2000.



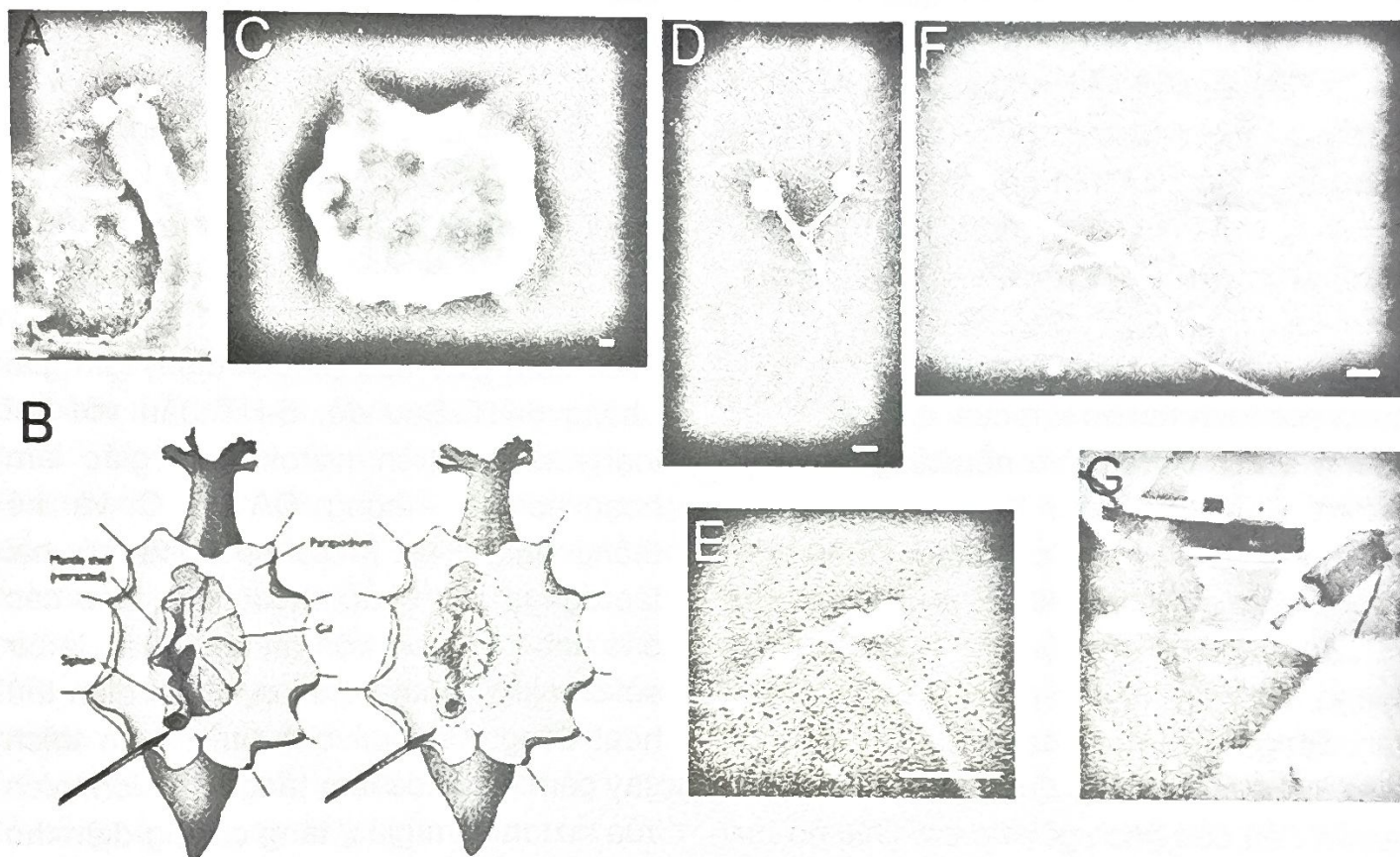
**Hình 3.** Hệ thống trí nhớ và các cấu trúc não liên quan (vẽ lại từ mô hình của Squire và Knowlton, 1994)



**Hình 4.** Nghiên cứu cảm giác hóa ngắn hạn trên Aplysia (Eric Kandel, 2000). Thực nghiệm trên Aplysia có 3 lợi thế: Trước hết, động vật này có đầy đủ các dạng đơn giản của học tập không thuật lại được; (1) điều kiện hóa kinh điển của

Paplov; điều kiện hóa hành động (operant conditioning) và cảm giác hóa. (2) *Aplysia* có hệ thống thần kinh rất đơn giản. Nếu so với bộ não người có 100 tỷ neuron thì toàn bộ hệ thống thần kinh của loài động vật này chỉ có 10.000 tế bào. Các tế bào này phân bố ở hạch thần kinh (hình 5). Mỗi hạch có khoảng 2.000 tế bào, làm trung gian hoặc kiểm soát một số hành vi khác nhau. Tức là, mỗi hành vi có thể được kiểm soát chỉ

bởi 100 neuron hoặc thậm chí ít hơn. Có thể tách ra được một mạch neuron hoàn chỉnh làm nền tảng cho một hành vi, và sau đó, qua quá trình huấn luyện được thực hiện bởi mạch neuron này, kiểm tra những thay đổi trong mạch để tìm ra cơ chế trí nhớ và học tập. (3) hạch thần kinh được tạo nên từ những neuron có kích thước rất lớn.



Hình 5. *Aplysia californica* và neuron của chúng

Hình 5 cho thấy hạch thần kinh được tách rời quan sát dưới kính hiển vi. Hạch có đường kính cỡ 2 mm. Các cấu trúc hình cầu phủ toàn bộ hạch chính là thân của các tế bào thần kinh. Neuron có thể quan sát được dưới kính hiển vi, được phân bố và hoạt động chức năng riêng rẽ, có thể tách neuron ra khỏi hạch và nuôi cấy sống được trong rất nhiều ngày. Trên thực tế, đã có nhiều nghiên cứu cho thấy các neuron tách ra khỏi hạch thần kinh, nuôi trong môi trường thích hợp đã tái lập lại các kết nối synap, cung cấp một hệ thống thực nghiệm vô cùng hữu dụng để nghiên cứu các đặc điểm sinh lý học tế bào thần kinh và các

đặc trưng kết nối của chúng. Hình 5C đưa ra một ví dụ minh họa tế bào thần kinh cảm giác (TB nhỏ nằm bên phải) và tế bào thần kinh vận động (TB lớn nằm bên trái) trong môi trường nuôi cấy. Dưới kính hiển vi điện tử có thể nhìn thấy vi điện cực được đặt vào neuron cảm giác và neuron vận động để thực hiện phép ghi điện thế nội bào.

#### 1. Cơ chế tế bào của cảm giác hóa - một dạng đơn giản của loại trí nhớ không thuật lại được

Thực nghiệm cảm giác hóa được tiến hành như sau. Con vật (*Aplysia*) bị kích thích điện hoặc cơ học yếu vào

đuôi. Kích thích này gây ra một phản xạ bảo vệ co rút cơ thể bao gồm co cả đuôi và các phần quanh thân như mang và siphon. Sau mỗi 5 phút một kích thích được tạo ra, thời gian của mỗi kích thích như nhau, con vật đáp ứng với kích thích bằng phản xạ rút lui khá rõ ràng. Nhưng nếu một kích thích mạnh (shock điện) vào phần thân, sau đó kích thích vào phần đuôi thì thấy đáp ứng mạnh lên rõ rệt. Tăng đáp ứng được xác định là kết quả của kích thích mạnh vào thân. Kết luận, con vật học được đây là kích thích "nguy hiểm". Hiện tượng này gọi là cảm giác hóa, hình thức học tập có ở hầu hết các động vật kể cả người.

#### **Mạch nơ ron và cơ chế của cảm giác hóa**

Bằng cách ghi điện thế từ bên trong nơ ron có kích thước lớn của *Aplysia* có thể bộc lộ mạch nơ ron làm nền tảng cho hiện tượng cảm giác hóa. Kích thích da làm hoạt hóa các nơ ron cảm giác (SN), giải phóng glutamate vào khe synap với nơ ron vận động (MN). Nếu tổng kích thích từ các synap trên nơ ron vận động đủ lớn, nơ ron vận động sẽ được hoạt hóa, sau đó các điện thế hoạt động được tạo ra sẽ lan truyền đến các hạch gây co cơ. Các nơ ron vận động càng hưng phấn thì phản xạ đáp ứng càng mạnh. Phản xạ này trên *Aplysia* tương tự như phản xạ duỗi gối hay phản xạ căng cơ được thực hiện thông qua các mạch nơ ron tương tự ở tủy sống.

**Cơ chế phân tử của cảm giác hóa:** Kích thích cảm giác dẫn đến giải phóng chất truyền đạt thần kinh serotonin (5-HT) (hình 4). 5-HT làm thay đổi dẫn truyền synap giữa nơ ron cảm giác với nơ ron vận động. Trước khi quá trình học tập diễn ra, một điện thế hoạt động từ nơ ron cảm giác tạo ra một điện thế kích thích nhỏ sau synap (EPSP) ở nơ ron vận động. Nhưng, sau một kích thích gây cảm giác hóa (shock điện), một điện thế hoạt động ở nơ ron cảm giác tạo ra một điện thế lớn sau

synap ở nơ ron vận động. Điện thế sau synap lớn ở nơ ron vận động làm tăng khả năng hoạt hóa nơ ron vận động gây ra một co bóp cơ mạnh hơn (cảm giác hóa). Nguyên lý của học tập và trí nhớ này còn nguyên giá trị đối với học tập và trí nhớ trong bộ não của người, đó là học tập liên quan với những thay đổi dẫn truyền synap giữa các nơ ron. Cơ chế trí nhớ và học tập ở đây không phải tái sắp xếp lại hệ thống thần kinh, hay phát triển các nơ ron mới mà là thay đổi dẫn truyền synap tồn tại trước đó. Vậy cơ chế sinh hóa nền tảng cho học tập và trí nhớ là gì?

#### **Cơ chế ngắn hạn của cảm giác hóa:**

Cơ chế của trí nhớ ngắn hạn cho cảm giác hóa được minh họa ở hình 4. Kích thích cảm giác hóa (shock điện) làm giải phóng 5-HT. Sau đó, 5-HT gắn với hai loại receptor trên nơ ron cảm giác làm hoạt hóa hệ thống DAG/PKC và hệ thống cAMP/PKA. Protein kinase có hai tác dụng: trước hết, chúng điều hòa các đặc tính kênh ion trên màng tế bào là cơ sở cho khởi phát và tái cực của điện thế hoạt động. Kết quả cho thấy, kích thích gây cảm giác hóa làm tăng tính kích thích của nơ ron cảm giác, tăng cường điện thế hoạt động được tạo ra khi kích thích trên da, khi điện thế hoạt động được tạo ra và lan đến cực tận cùng của nơ ron cảm giác, kênh Ca mở, Ca đi vào tận cực tận cùng tăng giải phóng chất truyền đạt thần kinh vào khe synap giữa nơ ron cảm giác và nơ ron vận động. Thứ hai, kinases điều hòa các quá trình tế bào liên quan đến giải phóng chất truyền đạt thần kinh (tăng kích thước của bề synap sẵn sàng giải phóng chất truyền đạt thần kinh, tăng đáp ứng với dòng Ca đi vào do điện thế hoạt động). Cuối cùng, 5-HT làm thay đổi đặc trưng cấu trúc của các nơ ron vận động (5-HT làm tăng số lượng receptor tiếp nhận glutamate). Như vậy, (1) học tập liên quan đến hệ thống chất truyền tin thứ

2. Trường hợp này cả protein kinase C (PKC) và hệ thống protein kinase A (PKA) đều liên quan đến. Kết quả này đã mở ra xu hướng nghiên cứu tiến hành kiểm chứng vai trò của hệ thống truyền tin thứ hai đối với các hệ thống trí nhớ ở cả động vật có xương sống và động vật không xương sống. (2) trí nhớ liên quan đến điều biến kênh ion trên màng neuron. Cơ chế này bao gồm cả các kênh liên quan trực tiếp đến giải phóng chất truyền đạt thần kinh (kênh  $\text{Ca}^{2+}$  ở các neuron trước synap), các kênh kiểm soát tính kích thích của neuron sau synap, và các kênh làm trung gian cho các đáp ứng synap của neuron sau synap. (3) *cAMP là chất truyền tin thứ hai quan trọng liên quan đến trí nhớ*. Với những bằng chứng này có thể mở ra triển vọng nghiên cứu mới làm thế nào để tăng trí nhớ. Vì vậy, trí nhớ ngắn hạn "short-term" còn gọi là trí nhớ thoáng qua (transient) và thoáng qua là vì những thay đổi sinh hóa nền tảng chỉ diễn ra trong khoảng thời gian ngắn. Thời gian của trí nhớ phụ thuộc vào thời gian bị phosphoryl hóa của các protein cơ chất (substrate proteins) (VD: các kênh trên màng tế bào). PKA sẽ chỉ hoạt hóa trong một khoảng thời gian rất ngắn sau một kích thích ngắn (brief stimulus) do cAMP sẽ bị giáng hóa và làm PKA giảm xuống; Protein phosphatases loại bỏ các gốc phosphate ra khỏi protein cơ chất lưu giữ trí nhớ làm các protein mất tác dụng.

**Cơ chế dài hạn của cảm giác hóa:** trí nhớ ngắn hạn và trí nhớ dài hạn khác nhau ở 2 điểm cơ bản. (1) Trí nhớ dài hạn liên quan đến thay đổi trong tổng hợp protein và điều hòa biểu hiện gen. (2) trí nhớ dài hạn liên quan đến biến đổi về cấu trúc. Khi so sánh cấu trúc neuron cảm giác của động vật chưa được huấn luyện và động vật đã được huấn luyện cảm giác hóa. Kết quả cho thấy sợi trục dày lên và có nhiều nhánh nhỏ. Dọc theo các nhánh sợi trục có nhiều chấm nhỏ hoặc nhánh sợi trục chồi lên

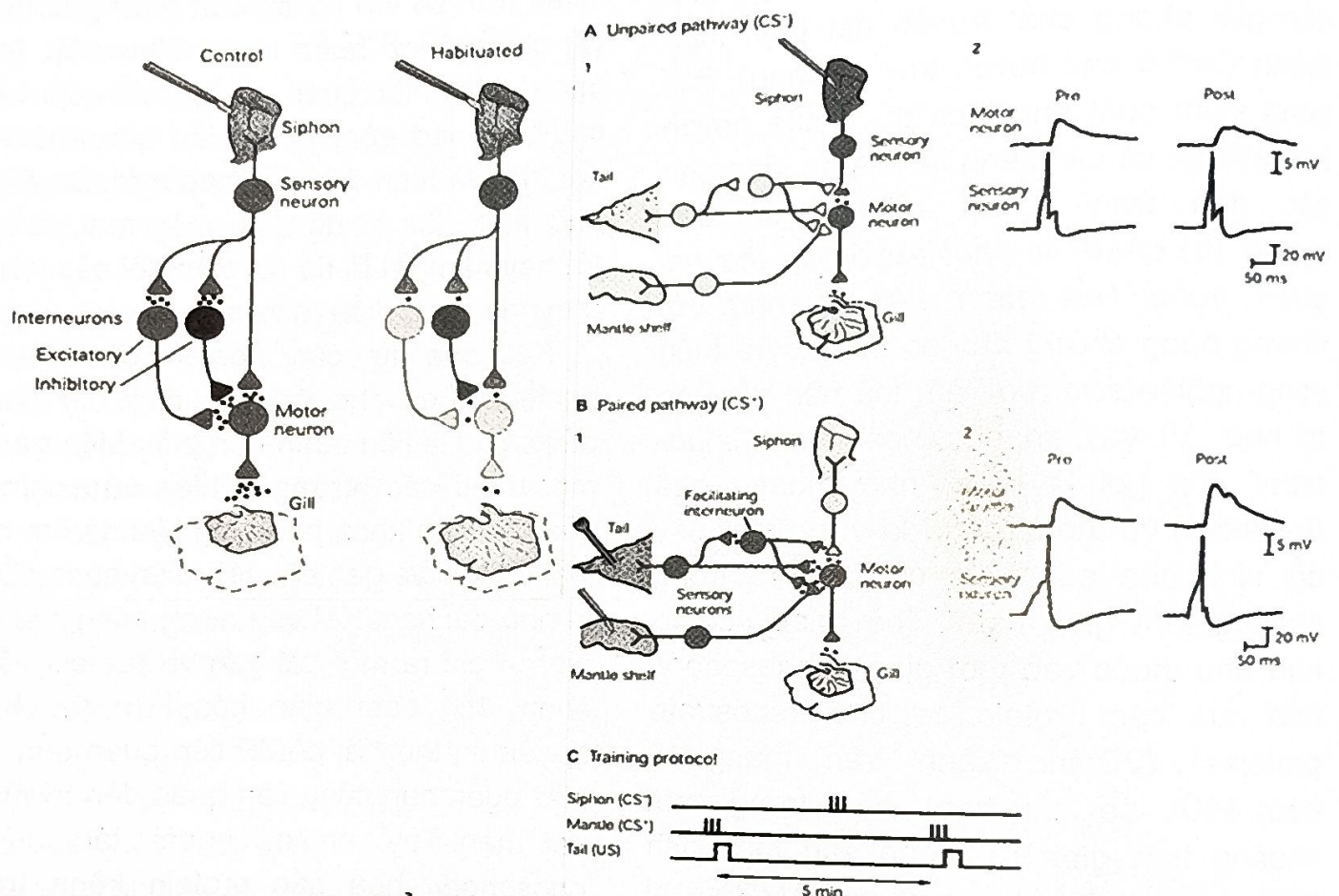
(varicosities). Những đoạn nhánh sợi trục chồi lên như vậy chính là các tận cùng sợi trục của các neuron cảm giác tạo các kết nối mới với các neuron vận động. Kết quả nghiên cứu cấu trúc neuron vận động ở con vật 24 giờ sau huấn luyện cảm giác hóa cho thấy sự khác biệt lớn về số sợi trục: neuron ở động vật được huấn luyện có số sợi trục và các tận cùng nhiều hơn so với neuron của những động vật chưa được huấn luyện. Như vậy, trí nhớ dài hạn liên quan đến sự biến đổi về cấu trúc bao gồm phát triển các nhánh sợi trục và hình thành synap mới. Do đó, nhớ một điều gì đó đến ngày mai, tuần tới hay năm tới là do sự biến đổi cấu trúc ở synap đang diễn ra trong não.

Kết quả từ các nghiên cứu thực nghiệm cũng cho thấy trí nhớ dài hạn được cho là liên quan đến biểu hiện gen, một trong các hướng nghiên cứu chính của các nhà khoa học thần kinh là tìm ra loại protein và gen đặc hiệu liên quan đến trí nhớ dài hạn. Kết quả được minh họa ở hình 4 chỉ ra một vài gen và protein liên quan đến cảm giác hóa. Lưu ý, chất truyền tin thứ hai cAMP liên quan đến trí nhớ ngắn hạn cũng liên quan đến trí nhớ dài hạn. Tuy nhiên, ngoài tác dụng phosphoryl hóa các protein kênh trên màng tế bào, cAMP thông qua PKA gây ra tác dụng phosphoryl hóa yếu tố phiên mã. Các yếu tố phiên mã (ví dụ: CREB), khi được phosphoryl hóa có khả năng điều hòa biểu hiện gen dẫn đến những thay đổi trong tổng hợp protein giữ vai trò quan trọng trong việc hình thành và duy trì những biến đổi dài hạn về dẫn truyền synap, nhờ đó đóng vai trò quan trọng đối với trí nhớ dài hạn. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng, không có một gen nhớ "thần kỳ" nào cả, hay nói một cách khác việc hình thành và duy trì trí nhớ (thậm chí trong một neuron) liên quan đến sự gắn kết của rất nhiều gen và protein, chúng tác động đồng thời nhằm thay đổi các

đặc tính của nơron, điều hòa các đặc tính của nơron và dẫn truyền synap. Cũng cần lưu ý sự biến đổi trong biểu hiện gen không xuất hiện ngay lập tức mà qua nhiều giai đoạn. Một số biến đổi xuất hiện sớm, một số biến đổi xuất hiện muộn thậm chí 24 giờ sau khi quá trình học tập diễn ra.

## 2. Cơ chế tế bào và phân tử của hiện tượng quen thuộc hóa

Quen thuộc hóa là một trong những hình thức học tập không ý thức đơn giản nhất, con vật học được đặc điểm của những kích thích vô hại. Đầu tiên chúng đáp ứng với kích thích mới bằng một loạt các đáp ứng có tính định hướng. Nếu kích thích này là có ích hay vô hại con vật sẽ học được và lần sau nếu kích thích này lặp lại thì chúng sẽ lơ đi.



**Hình 6.** Mạch nơron giản thể của hiện tượng quen thuộc hóa và điều kiện hóa kinh điển (Eric Kandel, 2000)

Hiện tượng quen thuộc hóa lần đầu tiên được đề cập đến bởi Ivan Pavlov và Charles Sherrington. Trong khi nghiên cứu về tư thế và vận động khu trú (locomotion), Sherrington quan sát thấy hiện tượng giảm cường độ đáp ứng một số phản xạ nhất định, chẳng hạn như gáp chi để đáp ứng với những kích thích lặp lại. Đáp ứng phản xạ chỉ quay lại sau khi nghỉ một vài giây. Ông cho rằng sự suy giảm này chính là sự quen thuộc hóa, và là kết quả của việc mất dẫn truyền synap trên các đường dẫn truyền đến nơron vận động vốn đã bị hoạt hóa lặp đi lặp lại. Hiện tượng này sau đó đã

được Alden Spencer và Richard Thompson nghiên cứu ở mức tế bào. Họ tìm thấy có sự song hành gần gũi hành vi và tế bào giữa quen thuộc hóa các phản xạ gáp ở mèo và hiện tượng quen thuộc hóa phức tạp hơn ở người. Ghi điện thế nội bào từ các nơron vận động tủy sống ở mèo cho thấy hiện tượng quen thuộc hóa làm giảm dẫn truyền synap giữa nơron liên hợp kích thích với các nơron vận động. Kết nối giữa nơron cảm giác với nơron liên hợp không bị ảnh hưởng. Do tổ chức nơron liên hợp ở tủy sống của động vật có xương sống rất

phức tạp vì vậy phân tích sâu cơ chế tế bào để chứng minh sự quen thuộc hóa các phản xạ gặp rất khó khăn. Nỗ lực chứng minh hiện tượng này đòi hỏi hệ thống đơn giản hơn. Sên biển *Aplysia californica*, là động vật có hệ thống thần kinh đơn giản tỏ ra phù hợp để nghiên cứu hệ thống trí nhớ này. *Aplysia* tự vệ bằng cách co mang và siphon, phản xạ này tương tự phản xạ gấp chân được Spencer và Thompson nghiên cứu. Kích thích nhẹ vào siphon làm co cả siphon và mang (gill). Nếu kích thích lặp đi lặp lại con vật sẽ quen. Phản xạ này đã được nghiên cứu kỹ lưỡng. Một kích thích mới lên siphon làm neuron cảm giác chi phối phần này phát ra điện thế hoạt động và cuối cùng tạo ra điện thế kích thích sau synap ở neuron liên hợp và neuron vận động (hình 6). Điện thế được phát ra từ neuron cảm giác và neuron liên hợp được gộp lại theo không gian và thời gian làm cho neuron vận động bị hưng phấn liên tục làm co mang mạnh. Nếu kích thích lặp lại điện thế kích thích sau synap do neuron cảm giác tạo ra ở neuron liên hợp và neuron vận động nhỏ đi đáng kể. Do đó, kích thích lặp lại thì điện thế synap do một vài neuron liên hợp tạo ra trên neuron vận động cũng yếu hơn, kết cục là neuron vận động phát xung yếu dần cuối cùng phản xạ này biến mất. Vậy yếu tố nào làm giảm hiệu quả dẫn truyền synap của neuron cảm giác? Kết quả phân tích giải phóng túi synap cho thấy giảm dẫn truyền synap là do giảm số lượng túi synap được giải phóng ra từ các tận cùng sợi trục của neuron cảm giác (hình 6). Chất truyền đạt thần kinh do neuron cảm giác giải phóng là glutamate. Glutamate sau khi được giải phóng đến gắn với 2 loại receptor trên màng neuron vận động, một loại gần giống N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor ở động vật có xương sống còn loại kia là non-NMDA receptor. Các nghiên cứu cũng chỉ ra không có sự thay đổi về độ nhạy của receptor với glutamate trong hiện tượng quen thuộc hóa. Nguyên nhân làm giảm

giải phóng chất truyền đạt thần kinh cho đến nay vẫn chưa được hiểu biết đầy đủ, song có giả thiết cho rằng một phần là do giảm vận chuyển các túi synap vào vùng vận động (active zone) của màng trước synap. Sự suy giảm này kéo dài nhiều phút. Biến đổi mềm dẻo về chức năng dẫn truyền synap đóng góp vào cơ chế tế bào cho trí nhớ ngắn hạn của hiện tượng quen thuộc hóa. Sự biến đổi này diễn ra tại nhiều vị trí trên mạch neuron của cung phản xạ, trí nhớ trong trường hợp này phân bố và lưu giữ trên toàn bộ mạch neuron không khu trú ở một vị trí cụ thể nào. Giảm dẫn truyền synap ở cả neuron cảm giác, neuron liên hợp hoặc cả hai là cơ chế phổ biến giải thích hiện tượng quen thuộc hóa ở một vài đáp ứng rút lui đã nghiên cứu kỹ trên tôm (crayfish) và gián (cockroaches) cũng như phản xạ giật mình ở động vật có xương sống. Cơ chế synap của hiện tượng quen thuộc hóa có thể thay đổi theo hai cách. (1) vị trí suy giảm dẫn truyền synap xuất hiện ở bất kỳ vị trí synap nào. Ví dụ trong phản xạ gấp không có sự suy giảm dẫn truyền synap giữa neuron cảm giác và neuron liên hợp mà sự suy giảm lại diễn ra tại synap giữa neuron liên hợp và neuron vận động. (2) tăng tác dụng ức chế synap gây ra hiện tượng quen thuộc hóa. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy học tập có thể làm thay đổi dẫn truyền synap và thời gian lưu giữ trí nhớ ngắn hạn được quyết định bởi khoảng thời gian dẫn truyền synap biến đổi. Liên quan đến nghiên cứu này, câu hỏi được đặt ra là, thay đổi dẫn truyền synap ở mức độ nào và sự thay đổi ấy kéo dài bao lâu? Một đợt kích thích 10 lần lên siphon có thể tạo ra trí nhớ ngắn hạn cho hiện tượng quen thuộc hóa kéo dài vài phút, 4 đợt kích thích cách nhau từ vài giờ đến 1 ngày giữa các đợt có thể hình thành trí nhớ dài hạn kéo dài đến 3 tuần. *Aplysia* chưa được huấn luyện có đến 90% neuron cảm giác tạo

các kết nối synap trên neuron vận động mang. Ngược lại, khi con vật được huấn luyện quen thuộc hóa số kết nối giảm chỉ còn 30%; tỷ lệ này kéo dài 1 tuần và hồi phục không hoàn toàn 3 tuần sau đó. Trong giai đoạn bất hoạt dẫn truyền synap kéo dài này thực sự đã có biến đổi cấu trúc neuron cảm giác. Không phải tất cả synap đều có khả năng thích nghi như nhau. Dẫn truyền tại một số synap của *Aplysia* hiếm khi thay đổi, ngay cả khi được hoạt hóa lặp đi lặp lại. Tuy nhiên, một số synap chuyên biệt cho học tập và lưu giữ trí nhớ, chẳng hạn kết nối giữa các neuron cảm giác với neuron vận động và với neuron liên hợp của mạch neuron phản xạ gấp, chỉ một lượng huấn luyện ít ỏi đặc biệt với khoảng cách thời gian huấn luyện thích hợp cũng có thể tạo ra một sự thay đổi lớn và kéo dài trong dẫn truyền synap. Huấn luyện liên tiếp không có khoảng thời gian nghỉ giữa các đợt kích thích tạo ra trí nhớ ngắn hạn rất mạnh nhưng trí nhớ dài hạn lại kém. Kết luận này đưa ra nguyên lý chung cho học tập: huấn luyện cách đoan thường tạo ra trí nhớ dài hạn hiệu quả hơn là huấn luyện liên tục trong một đợt.

### 3. Cơ chế tế bào và phân tử của điều kiện hóa kinh điển

Điều kiện hóa kinh điển là hình thức học tập phức tạp hơn so với cảm giác hóa. Con vật không chỉ học một kích thích mà là học mối liên hệ giữa kích thích này với kích thích khác. Kích thích có điều kiện yếu đến trước có thể gây ra đáp ứng có hiệu quả cao nếu được ghép đôi với kích thích không điều kiện mạnh. Phản xạ có thể mạnh hơn do điều kiện hóa kinh điển và cảm giác hóa, tuy nhiên điều kiện hóa kinh điển có thể làm phản xạ tăng mạnh và kéo dài hơn. Phản xạ co siphon và mang của *Aplysia* là ví dụ cho cả điều kiện hóa kinh điển và cảm giác hóa. Phản xạ co mang có thể được tạo ra theo hai cách: kích thích trực tiếp lên siphon hoặc kích thích lên cấu trúc vỏ ngay cạnh đó (*mantle*

*shelf*). Cảm giác từ siphon và vỏ do hai nhóm neuron cảm giác khác nhau thực hiện. Vì vậy, cung phản xạ có điều kiện độc lập với nhau bằng cách ghép đôi một kích thích có điều kiện vào vùng thích hợp (hoặc siphon hoặc vỏ) với một kích thích không điều kiện (shock điện mạnh vào đuôi). Sau khi được ghép cặp hoặc huấn luyện liên hợp, đáp ứng mạch neuron với kích thích có điều kiện mạnh hơn rõ rệt ở cung phản xạ có ghép cặp so với mạch neuron của đáp ứng với kích thích có điều kiện không được ghép cặp. Đối với điều kiện hóa kinh điển, khoảng thời gian giữa kích thích có điều kiện và không điều kiện đóng vai trò quan trọng. Kích thích có điều kiện phải đến trước kích thích không điều kiện, thông thường khoảng thời gian giữa 2 kích thích này là 0.5 giây (hình 6). Cơ chế tế bào cần cho ghép cặp về thời gian 2 loại kích thích này là gì? Trong điều kiện hóa kinh điển của phản xạ co mang của *Aplysia*, đặc trưng quan trọng chính là thời gian hội tụ thông tin từ neuron cảm giác cho kích thích có điều kiện (kích thích siphon) và kích thích không điều kiện (shock điện lên phần đuôi). Kích thích không điều kiện lên đuôi thúc đẩy hoạt động neuron liên hợp tạo synap kiểu trực-trực với neuron cảm giác mang thông tin từ siphon và vỏ đến, thúc đẩy hoạt động trước synap cho hiện tượng cảm giác hóa. Tuy nhiên, nếu kích thích không điều kiện (kích thích đuôi) và kích thích có điều kiện (kích thích siphon hoặc vỏ) được ghép đôi sao cho kích thích có điều kiện ngay trước kích thích không điều kiện, khi đó các neuron liên hợp điều biến gắn kết với kích thích không điều kiện sẽ hoạt hóa neuron cảm giác ngay sau khi kích thích có điều kiện hoạt hóa neuron cảm giác. Hoạt hóa neuron cảm giác theo trình tự như vậy khi kích thích có điều kiện và không điều kiện cách nhau với một khoảng thời gian nhất định làm tăng

mạnh hoạt động trước synap khi so sánh với trường hợp hai kích thích này không ghép cặp với nhau. Đặc điểm này của điều kiện hóa kinh điển được gọi là phụ thuộc vào hoạt động. Hiện tượng tăng hoạt động synap này phụ thuộc vào hoạt động của cả nơron trước và sau synap. Kích thích có điều kiện sẽ tạo ra các điện thế hoạt động dẫn đến dòng  $\text{Ca}^{2+}$  đi vào nơron cảm giác trước synap,  $\text{Ca}^{2+}$  hoạt hóa calmodulin. Phức hợp  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin được hoạt hóa sẽ gắn với adenyl cyclase, khuếch đại đáp ứng với serotonin tăng cường sản sinh cAMP. Vì vậy, cơ chế tế bào của điều kiện hóa kinh điển trên các đường dẫn truyền đơn synap của phản xạ rút lui trên *Aplysia* một phần là do cơ chế cảm giác hóa trên cùng một cung phản xạ. Tác dụng này do adenyl cyclase có tác dụng giống như chất phát hiện đồng thì (*coincidence detector*). Có mặt Adenyl cyclase chứng tỏ (1) có mặt các phân tử liên quan đến kích thích có điều kiện (điện thế hoạt động trên nơron cảm giác và dòng  $\text{Ca}^{2+}$  đi vào); (2) kích thích không điều kiện (kích thích đuôi làm giải phóng serotonin), adenyl cyclase đáp ứng với cả kích thích có điều kiện (gắn vào phức hợp  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin vốn được hoạt hóa bởi  $\text{Ca}^{2+}$  đi vào trong nơron cảm giác khi có điện thế hoạt động) và kích thích không điều kiện (gắn vào G $\alpha$ s được hoạt hóa do serotonin gắn vào receptor). Nơron vận động sau synap của điều kiện hóa kinh điển truyền tín hiệu ngược đến nơron cảm giác. Trên màng nơron vận động có hai loại receptor tiếp nhận glutamate: nonNMDA và NMDA receptor (NMDAR). Đầu ngoại bào của kênh ion tạo nên bởi NMDAR được  $\text{Mg}^{2+}$  đóng kín khi điện thế màng ở giá trị điện thế nghỉ. Trong điều kiện bình thường và khi đã quen thuộc hóa hoặc cảm giác hóa thì chỉ có loại non-NMDA receptor được hoạt hóa do NMDAR bị đóng kín bởi ion  $\text{Mg}^{2+}$ . Tuy nhiên, khi kích thích có điều kiện và kích thích không điều kiện được ghép đôi phù hợp gây ra

điều kiện hóa kinh điển làm khử cực mạnh màng tế bào sau synap làm bật  $\text{Mg}^{2+}$  ra khỏi kênh gắn với NMDAR và nhờ đó  $\text{Ca}^{2+}$  đi vào trong tế bào.  $\text{Ca}^{2+}$  đi vào trong nơron vận động được cho là hoạt hóa con đường tín hiệu giải phóng các chất truyền đạt tín hiệu ngược chiều được nơron cảm giác tiền synap tiếp nhận, ở đây chúng làm tăng giải phóng chất truyền đạt thần kinh từ tận cùng trước synap vào khe synap. Tóm lại, 3 tín hiệu đồng thời đến nơron cảm giác làm tăng cường giải phóng chất truyền đạt thần kinh trong điều kiện hóa kinh điển: (1) hoạt hóa adenyl cyclase do  $\text{Ca}^{2+}$  đi vào trong nơron cảm giác do kích thích có điều kiện gây ra; (2) hoạt hóa receptor của serotonin, receptor này gắn với adenyl cyclase, kết quả của kích thích không điều kiện; và (3) tín hiệu ngược cho thấy nơron vận động sau synap được hoạt hóa do kích thích không điều kiện.

#### **Cơ chế trí nhớ dài hạn của điều kiện hóa kinh điển**

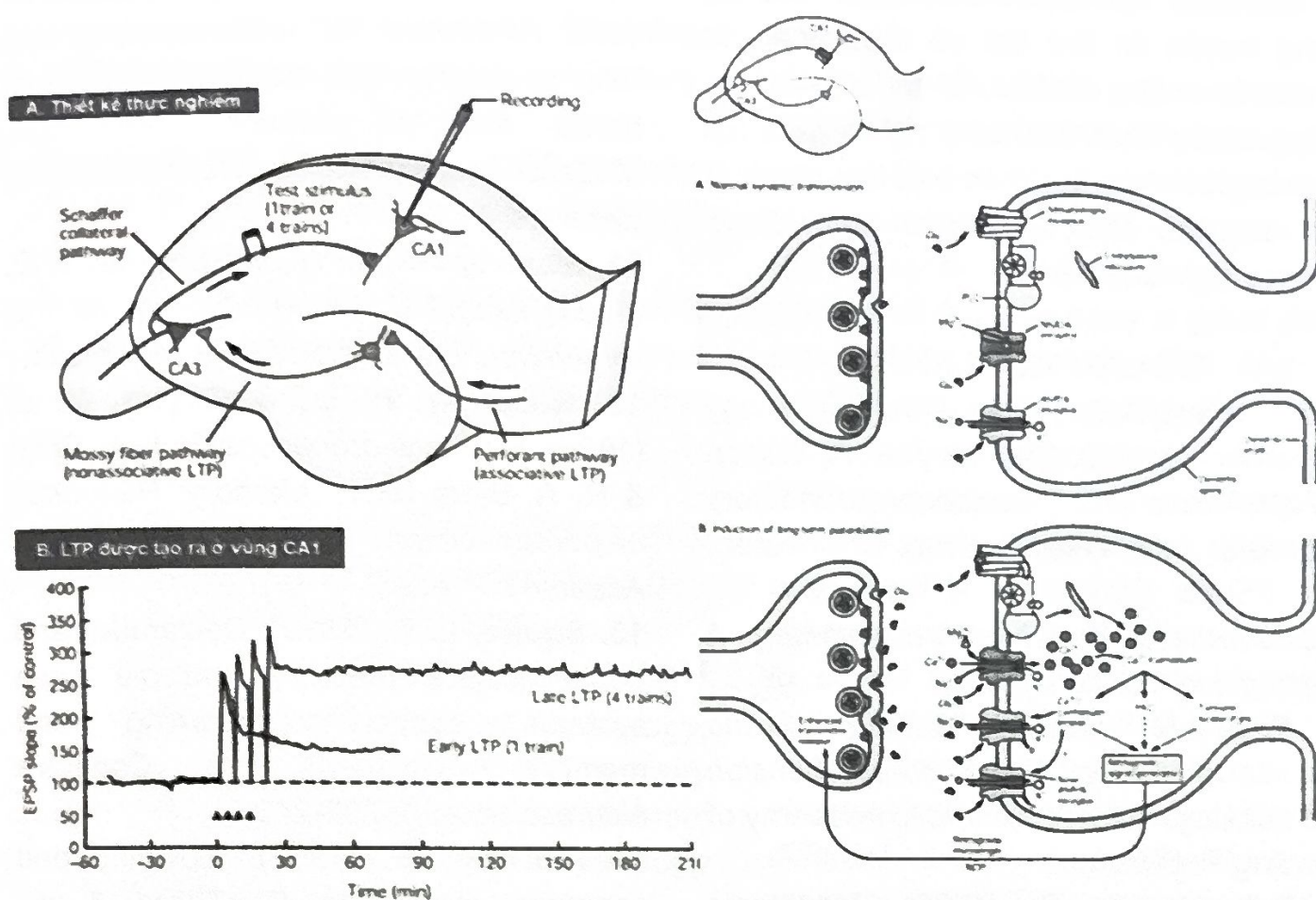
Ruồi giấm đặc biệt hữu hiệu cho các thao tác liên quan đến gen. Seymour Benzer và cộng sự lần đầu tiên cho thấy ruồi giấm có hiện tượng điều kiện hóa kinh điển, và đột biến riêng rẽ 4 loại gen: *dunce*, *rutabaga*, *amnesiac*, và *PKA-R1* làm mất khả năng học tập. Nghiên cứu các đột biến này đưa ra 2 kết luận. (1) tất cả đột biến đều làm mất khả năng hình thành điều kiện hóa kinh điển và cảm giác hóa. (2) cả 4 loại đột biến đều thiếu vắng con đường tín hiệu cAMP. Đột biến *Dunce* dẫn đến thiếu hụt phosphodiesterase, enzym giáng hóa cAMP. Hậu quả là, đột biến này khiến lượng cAMP cao bất thường vượt quá ngưỡng điều hòa bình thường. Đột biến *Rutabaga* dẫn đến thiếu hụt adenyl cyclase phụ thuộc  $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin và vì vậy làm giảm lượng cAMP xuống dưới mức nền. Đột biến *Amnesiac* làm thiếu

hút các chất truyền đạt thần kinh bản chất peptid tác động vào adenylyl cyclase, và đột biến *PKA-R1* dẫn đến thiếu hụt PKA. Vậy, con đường cAMP-PKA-CREB có vai trò thế nào trong lưu giữ trí nhớ dài hạn? Có thể áp dụng để giải thích cho các loài và dạng học tập khác nhau không? Gần đây, nghiên cứu học tập và trí nhớ có thể sử dụng nhiều ruồi giấm chuyển gen hoặc tăng bộc lộ gen, bất hoặc tắt gen liên quan đến tính năng khảo sát là công cụ hết sức hữu ích cho nghiên cứu tính mềm dẻo synap. Bằng tiếp cận này William Quinn và cộng sự thấy rằng chặn tác dụng của PKA, thậm chí trong một khoảng thời gian rất ngắn làm ảnh hưởng đến khả năng học và hình thành trí nhớ ngắn hạn của ruồi giấm. Thực nghiệm gây đột biến tiêu phân có hoạt tính catalytic của PKA cho kết quả tương tự. Hình thành trí nhớ dài hạn ở ruồi giấm đòi hỏi tổng hợp protein mới. Ruồi giấm bộc lộ cả yếu tố hoạt hóa (CREB) và ức chế (CREB-2). Jerry Yin, Tim Tully, và cộng sự của họ thấy rằng bộc lộ quá mức yếu tố ức chế (CREB-2), được cho là ngăn chặn bộc lộ gen được hoạt hóa bởi cAMP, sẽ làm mất trí nhớ dài hạn, không ảnh hưởng đến học tập và trí nhớ ngắn hạn. Ngược lại, bộc lộ vượt mức yếu tố hoạt hóa (CREB) có thể tạo ra trí nhớ dài hạn ngay cả với huấn luyện tạo trí nhớ ngắn hạn trên ruồi giấm bình thường.

#### 4. Tăng điện thế sau synap kéo dài (long-term potentiation - LTP) có lẽ là cơ chế synap đối với trí nhớ có thể thuật lại

Tính mềm dẻo synap (synaptic plasticity) kéo dài dưới dạng tăng điện thế sau synap kéo dài (LTP) liên quan đến rất nhiều hệ thống trí nhớ thuật lại được. Hiện tượng này xảy ra ở hồi hải mã, cấu trúc não liên quan với trí nhớ thuật lại được.

LTP có thể được nghiên cứu từ các lát cắt não. Kích thích điện vào các sợi đến tạo ra điện thế kích thích sau synap và giá trị điện thế này có thể ghi lại bằng điện cực ghi đặt ở neuron sau synap. Khi khoảng thời gian giữa các kích thích quá dài (phút), biên độ của EPSP không thay đổi. Nếu kích thích với tần số cao, khoảng thời gian giữa các kích thích rất ngắn (1 giây) (kích thích gây co cứng) các sợi đến tạo ra hai hình thức tăng điện thế ở neuron sau synap. Trước hết, giai đoạn tăng điện thế ngắn gọi là tăng điện thế hậu co cứng (post-tetanic potentiation - PTP) hình thức này nhanh chóng biến mất sau vài phút. Thứ hai, hình thức tăng điện thế kích thích sau synap kéo dài hậu co cứng gọi là LTP. LTP là cơ chế cần thiết cho việc lưu giữ trí nhớ dài hạn (hình 7). Receptor của glutamate thuộc loại NMDA (NMDAR) đóng vai trò quan trọng để hình thành LTP, đặc biệt là LTP xuất hiện tại synap kết nối neuron vùng CA3-CA1 ở hồi hải mã. Tại các nụ sau synap (postsynaptic spines) của các neuron vùng CA1 có hai loại receptor đối với glutamate: NMDAR và AMPAR (hình 7). Cả hai loại này đều cho ion  $\text{Na}^+$  và  $\text{K}^+$  đi qua nhưng NMDAR có thêm hai đặc tính. (1) NMDAR đóng vai trò chính cho  $\text{Ca}^{2+}$  đi vào trong tế bào. (2) bình thường kênh này bị đóng lại bởi ion  $\text{Mg}^{2+}$ . Khi glutamate gắn với NMDAR sẽ làm thay đổi cấu hình của receptor này nhưng ion  $\text{K}^+$  không đi ra và ion  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  không đi vào được bởi vì kênh cho các ion này bị ion  $\text{Mg}^{2+}$  bịt lại. Vì vậy, một kích thích yếu sẽ không mở được những kênh này. Kích thích yếu tạo ra một EPSP, nhưng EPSP này là do tác dụng vào AMPAR chứ không phải NMDAR, tựa như NMDAR không có mặt ở đó.



**Hình 7.** LTP được tạo ra ở vùng CA1 của hồi hải mã khi kích thích con đường nhánh Schaffer và mô hình minh họa cơ chế gây ra hiện tượng LTP. A. Trong điều kiện bình thường, tần số điện thế hoạt động thấp làm giải phóng glutamate tác dụng lên cả NMDAR và AMPAR. Nhưng ion Na và K chỉ đi qua kênh AMPAR chứ không đi qua NMDAR do ion Mg bịt kín kênh này khi màng tế bào ở giá trị điện thế nghỉ (Eric Kandel, 2000)

Kích thích co cứng (tetanus) (hình 7) làm EPSP xuất hiện là tổng kết quả của tất cả kích thích theo không gian và thời gian khi kích thích vào rất nhiều sợi đi đến cùng một neuron. Kết quả là, màng tế bào bị khử cực mạnh, mạnh hơn rất nhiều so với chỉ một kích thích vào sợi đến. Lúc này mặt trong màng tế bào tích điện dương, ion  $Mg^{2+}$  bị bật ra khỏi kênh (tích điện cùng dấu), các kênh ion không còn bị chặn lại nữa, ion  $Ca^{2+}$  có thể đi vào trong các nụ đuôi gai qua các kênh ion gắn với NMDAR đã mở sẵn. Ion  $Ca^{2+}$  đi vào trong tế bào hoạt hóa một loạt enzyme protein kinase, gây ra hàng loạt biến đổi. Nguyên nhân dẫn đến thay đổi dài hạn là hiện tượng chèn mới AMPAR vào màng sau synap (hình 7). Do đó, sau kích thích co cứng, các chất

truyền đạt thần kinh được giải phóng ra từ các neuron trước synap sẽ gắn kết với một số lượng receptor nhiều hơn có mặt ở màng sau synap. Khi nhiều receptor gắn kết với chất truyền đạt thần kinh sẽ tạo ra EPSP có biên độ điện thế lớn hơn và LTP sẽ được tạo ra. Hơn nữa, cũng có bằng chứng cho thấy lượng chất truyền đạt thần kinh được giải phóng ra từ các neuron trước synap cũng tăng lên. Hiệu ứng trước synap và sau synap phối hợp, diễn ra đồng thời càng làm tăng biên độ EPSP. Lưu ý, cơ chế sau synap đối với trí nhớ có thể thuật lại có vài nét tương đồng với cơ chế synap của trí nhớ không thể thuật lại trong cảm giác hóa đã được thảo luận ở phần trước. Mặc dù về chi tiết thì khác, nhưng cả hai

cơ chế đều liên quan đến hoạt hóa hệ thống truyền tin thứ hai và điều hòa các kênh trên màng tế bào. Ở mức phân tử, không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai hệ thống trí nhớ. Sự khác biệt lớn chính là các vùng não, các mạch nơron mà ở đó cơ chế học tập xuất hiện.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Baddeley, A.D. (1996).** The psychology of memory. In A.D. Baddeley, B. A. Wilson & F. N. Watts (eds), *Handbook of memory disorders*. John Wiley & Sons: Chichester., pp. 3-25.
2. **Baddeley, A. D. (1998).** *Your memory: A user's guide*. London: Prion.
3. **Bell, N. (1991).** *Visualizing and verbalizing for language comprehension and thinking*. Paso Robels, CA: Academy of Reading Publication.
4. **Bellezza, F. S. (1996).** Mnemonic methods to enhance storage and retrieval. In E. L. Bjork & R. A. Bjork (eds), *Memory: Handbook of perception and cognition*. San Diego: Academic Press.
5. **Bors, D. A., & MacLeod, C. M. (1996).** Individual differences in memory. In E. T. Bjork (eds), *Handbook of perception and cognition*. San Diego: Academic Press.
6. **Cooper, L. A., & Lang, J. M. (1996).** Imagery and visual spatial representations. In E. L. Bjork & R. A. Bjork (eds), *Handbook of perception and cognition*. San Diego: Academic Press.
7. **Gaddes, W. H., & Edgell, D. (1994).** *Learning disabilities and brain function: A neuropsychological approach*. (3rd edition). New York: Springer-Verlag.
8. **Kail, R. & Hall, L. (2001).** Distinguishing short-term memory from working memory. *Memory and Cognition*, 29, 1-9.
9. **Levine, M. D. (1998).** Developmental variation and learning disorders. Cambridge and Toronto: Educators Publishing Services, Inc.
10. **Levine, M. D. (1994).** Educational care: A system for understanding and helping children with learning problems at home and in school. Cambridge, Massachusetts: Educators Publishing Services, Inc.
11. **Mastropieri, M. A., & Scruggs, T. E. (1991).** *Teaching students ways to remember*. Cambridge: Brookline Books.
12. **Roediger, H. L., & Guynn, M. J. (1996).** Retrieval processes. In E. L. Bjork & R. A. Bjork (eds), *Memory: Handbook of perception and cognition*. San Diego: Academic Press.
13. **Squire, L. R. (1992).** Declarative and nondeclarative memory: multiple brain systems supporting learning and memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4, 232-243.
14. **Tulving, E. (1992).** Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of Memory*. New York: Academic Press, pp 381-403.
15. **Vallar, G., & Papagno, C. (1996).** Neuropsychological impairments of short-term memory. In A. D. Baddeley, B. A. Wilson & F. N. Watts (eds), *Handbook of memory disorders*. Chichester: John Wiley & Sons, pp. 135-165.
16. **Dudai, Y (1989).** *The Neurobiology of Memory: Concepts, Findings, Trends*. Oxford: Oxford University Press.
17. **Hebb, DO (1949).** *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. New York: John Wiley
18. **Hull, CL (1943).** *Principles of Behavior*. New York: Appleton-Century-Crofts.
19. **Kandel, ER, JH Schwartz and TM Jessell (2000).** *Principles of Neural Science*. New York: McGraw-Hill.
20. **Kandel, ER and JH Schwartz (1982).** Molecular biology of learning: Modulation of transmitter release. *Science* 218:433-443

21. Kimble, GA (1961). Hilgard and Marquis' Conditioning and Learning. 2<sup>nd</sup> Edition. New York: Appleton-Century-Crofts.
22. Nicoll, RA, JA Kauer and RC Malenka (1988). The current excitement in long-term potentiation. *Neuron* 1:97-103.
23. Sargent, SS and KR Stafford (1965). Basic Teachings of the Great Psychologists. Garden City, NY: Dolphin Books.

#### **MOLECULAR MECHANISM AND TREND OF RESEARCH ON LEARNING AND MEMORY PRESENT**

**Le Dinh Tung MD, PhD<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>*Head of Department of Physiology,  
Hanoi Medical University*

<sup>2</sup>*General Secretary of the Vietnam  
Association of Physiology*

Memory is defined as the process of encoding, storing and retrieving information. Three processes involve with different memory system. Sensory memory, short-term memory in which to note the concept of working memory and long-term memory. Learning and memory are two closely related concepts. Memory is acquisition of knowledge or skill while

learning is experience of what was acquired.

Anatomical basis of analysis and molecular mechanism of learning and memory is one of the greatest successes of modern neuroscience. Thirty years ago little was known about how memory works, but now we know a great deal. In this report we will mention four main content related to learning and memory. First of all, we refer to a classification of memory in view of modern neuroscience. Next up we'll refer to areas of the brain associated with learning and memory. Memory is stored in our brain are similar to stored on chip memory of personal computer or not? entire archive from memory into the same region of the brain structure or distribution and stored in different brain regions? How does memory work? The changes would take place in the nervous system in the process of memory formation? Is there any special proteins or genes related to memory or not? How to memory can maintain throughout life? will be presented in the next section. Finally, a critical issue, especially as we age: How can memory be maintained and improved, how can it be fixed when it is brokened?