

為了模擬記憶的形成，電生理記錄儀器可以刺激並記錄來自400微米厚的大鼠海馬切片的電訊號。

神經科學

深植 記憶

有些事永遠難以忘懷，有些事
卻轉身即忘。其中原由所牽涉的機制，
或許與人腦發育成形時的一樣。

作者 菲爾德 (Douglas Fields)
翻譯 黃榮棋

驚悚電影「記憶拼圖」中的主角李奧納德，仍然記得妻子遭受攻擊、導致自己腦部受傷當晚之前發生的事情，卻想不起那晚之後所碰到的人以及自己所做的事情，因為他已經喪失了將短期記憶轉換成長期記憶的能力。李奧納德無法忘懷要尋出殺妻兇手來報仇這件事，卻發現自己的記憶永遠陷入「當下」，只好將查到的線索紋在全身上下。

這個令人不舒服的故事，靈感來自於醫學文獻上所記載一位名為HM的真人病史。HM九歲時發生過腳踏車意外，頭部受傷後遺留下要命的癲癇。因為找不到其他可以防止癲癇發作的方法，醫師只好移除HM腦子裡的部份海馬與相鄰腦區。手術雖然成功地減少了癲癇發作，卻意外阻斷了短期記憶與長期記憶的神秘通路。與人事物相關的所謂陳述式記憶 (declarative memory) 的訊息，必須經由海馬才能到達大腦皮質，然後記錄下來。因此，久遠之前儲存在HM腦中的記憶依舊清晰，但當下經歷的所有事物卻消失無蹤。HM每個月都會與他的醫師見面，但每次見面時

都像他們未曾謀面一般。

如何把當下的心智經驗轉換成永久記憶，一直讓神經科學家深深著迷。第一次遇見的人的名字，會先存放在短期記憶，可能幾分鐘後就忘記了。但有些訊息，像是好朋友的名字，則會變成長期記憶，永生難忘。人腦可以保持某些記憶、卻又遺忘其他的機制，最近終於清楚許多，但神經科學家卻必須先解決一個基本的矛盾。

短期記憶與長期記憶都源自神經元之間的連結，神經元輸出訊號的延伸端稱為軸突，軸突會在稱為突觸的交接處，遇上鄰近神經元眾多的訊號接收端，這接收端稱為樹突 (見97頁〈製造記憶〉)。短期記憶一旦產生，突觸的刺激足以暫時讓短期記憶對後續的訊息做出更強的反應或更為敏感。但就長期記憶而言，突觸的增強卻是永久性的。1960年代之後，科學家就已經知道這種增強需要活化神經元細胞核裡的基因，並製造蛋白質。

研究記憶的人員一直感到困惑的是：深藏在細胞核裡的基因，如何能夠控制遠端突觸的活性？基因怎麼「知道」

什麼時候該永久性地加強突觸？什麼時候該讓那稍縱即逝的片刻永久消逝？而基因製造出來的蛋白質，又如何「知道」成千上萬個突觸中，究竟應該要加強哪一個？這些問題都與胎兒的腦部發育有關，因為此時期胎兒的腦正決定要保留或捨棄哪些突觸。我實驗室在研究這些現象時，想到了解決這些記憶謎團之一的有趣方法。就像《綠野仙蹤》裡的桃樂絲一樣，我們終於了解，答案其實一直就在眼前。

基因記憶

早期的分子生物學者發現，在短期記憶轉變成長期記憶的過程中，基因扮演了一角。他們從學習簡單操作的動物實驗

中證實，動物要能學會，腦子就必須在受訓後的數分鐘內合成新的蛋白質，否則就會遺忘（見延伸閱讀1）。

要製造蛋白質，細胞核裡的某段DNA必須先轉錄成輕便的信使RNA（mRNA），之後mRNA會從細胞核跑到細胞質，並利用細胞中的裝置將訊息轉譯成蛋白質。研究人員發現，阻斷DNA轉錄成mRNA，或阻斷mRNA轉譯成蛋白質，都會阻礙長期記憶的形成，但不會影響短期記憶。

因為神經元可以形成數萬個突觸連結，所以不可能會有那麼多的基因來針對每一個突觸。細胞神經科學家為了要解釋細胞核如何控制這些個別連線的強度，提出一個理論：突觸一定是在受到足夠的刺激之後，產生了某種不為人知的訊息分子。因此，連結一旦暫時加強，該突觸就可以在這個訊息分子前往神經元的細胞核時，暫時將記憶保留下來。訊息分子到了細胞核後，就可以活化適當的基因，製造出可以永久強化突觸連結的蛋白質。但還有第二

記憶連線

- 個別神經元不知怎地，就是知道要與其他神經元永久連線以保存某些記憶，也知道要遺忘其他的記憶。同樣的，發育中的腦多少也知道要保留某些神經線路，並捨棄其他的線路。
- 保留或捨棄，都要靠神經元遠端的電化學訊息，來活化細胞核裡的基因，也需要基因把答覆送回細胞的遠端。
- 就像人生的許多決定一樣，神經元必須先確定其重要性之後，才會決定是否要將該連線焊接起來。

個問題，神經元細胞本體製造出來的蛋白質，如何從數千個突觸中，找到需要這個蛋白質的突觸？

到了1990年代中期，研究記憶的人員對整件事有了比較清楚的了解（見第右頁〈製造記憶〉）。其中幾組人馬發現，一種名為CREB的轉錄因子，在果蠅與小鼠這麼不同的動物身上，都在短期記憶轉換成長期記憶的過程中，扮演關鍵角色。轉錄因子是細胞核裡的主控蛋白質，會找出

DNA的特定序列並與之結合，因此這些分子是控制基因轉錄的最終開關。也就是說，神經元CREB的活化就會造成基因的活化，並製造神秘的蛋白質來強化突觸，使得短期記憶變成長期記憶。

1997年時，德國聯邦神經生物、基因調控與可塑性研究所的弗雷（Uwe Frey）以及英國愛丁堡大學的莫瑞斯（Richard G. M. Morris）做了相當漂亮的實驗。他們發現，不管這些「記憶蛋白質」是什麼，它們都不必送到特定的突觸。它們可以放送到整個細胞裡，但只會影響已經暫時強化過的突觸，並永久地讓這個連結更為加強。

這些發現依然留下一個更為要緊的問題：這個可以決定何時活化CREB、保留記憶、從突觸傳至細胞核的分子，究竟是什麼？大約就在這個時候，我與同事也從另一個角度來探討同樣的問題。在美國國家兒童健康與人類發育研究所的實驗室裡，我們研究胎兒發育過程中腦部的神經連線是如何建立的。因此，當記憶研究人員想知道心智經驗如何影響基因、而這些基因又可以去影響某些突觸連結的同時；我們也想知道，基因究竟如何在發育的腦中一一強化這麼多的連結。

我們與其他發育神經科學家已經懷疑，心智經驗也許在腦部連線塑造計畫中，扮演某種角色。胎兒的腦始於遺傳指令製造出來的粗糙神經線路。當這個年幼的腦開始發育時就可以測試這些連結，將最有效的線路保留下來，並拋棄最沒有用的。但我們好奇的是，腦子如何確定哪種連線才是值得保留下來的？

建構一個腦

早在1949年，就有一位名為赫柏（Donald Hebb）的心理學者提出了一個簡單法則，可以解釋經驗如何幫助某些

**動物要能學會新的事物，
腦就必須在受訓練幾分鐘內
合成新的蛋白質，
否則就會遺忘。**

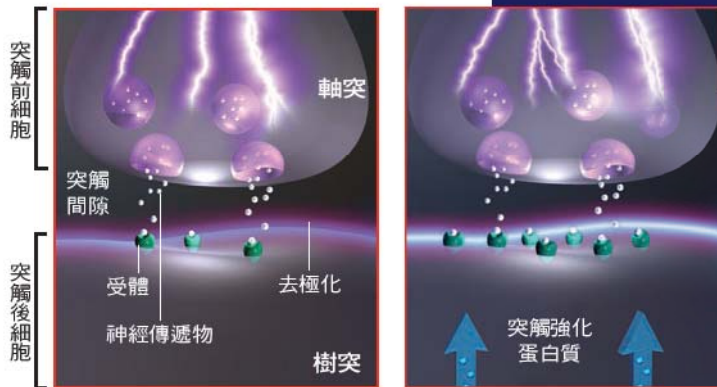
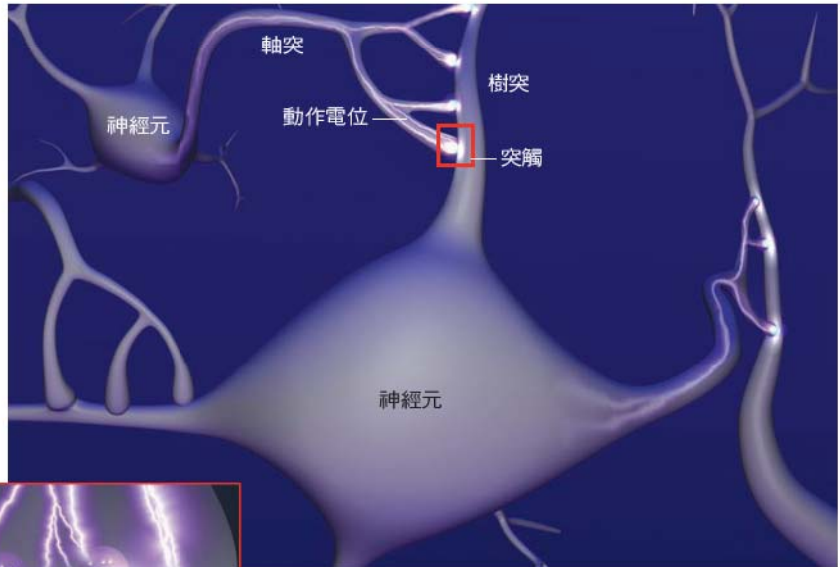
製造記憶

神經線路裡的神經元，一旦加強它們彼此之間的連結（突觸），就形成了記憶。就短期記憶而言，加強的效應只能維持僅僅數分鐘到數小時。對於長期記憶而言，突觸的加強是永久的。

訊息傳遞本身就對記憶的形成有所貢獻。當稱為動作電位的電脈衝（下圖）沿著第一個神經元的延伸（稱為軸突），傳遞到末梢時，訊息就從一個神經元（突觸前細胞）傳到下一個神經元。

突觸的訊息傳遞

在突觸末梢（下圖），電脈衝會讓突觸前神經元的突觸小泡釋出一種稱為「神經傳遞物」的化學物質，到一個介於軸突與下一個神經元（突觸後神經元）樹突之間間隙（突觸間隙）。神經傳遞物與樹突上的受體結合，會引發突觸後細胞膜的局部去極化，這就是突觸的「激發」。



突觸的強化

突觸在短暫高頻的激發後，就會對後續訊息的反應變得比較敏感，也會產生較大的電位變化。這種突觸的暫時性加強作用，是短期記憶的基礎。我們對這個過程的了解雖然很少，不過研究人員知道，形成長期記憶的永久性加強作用，需要突觸後細胞製造的突觸強化蛋白質（左圖）。這些蛋白質也許會使受體的數量增加，或者重組突觸後細胞的突觸部份，也可能影響突觸後細胞的反應。

神經線路。受到巴佛洛夫狗實驗的啟發，赫柏提出了一個理論：同一時間受「激發」(fire) 的神經元，其間的連線應該會加強。譬如說，給鈴聲激發的神經元與鄰近同時由食物所激發的神經元，應該有更強的連結，形成一個學會將這兩個事件連在一起的細胞線路。

但不是所有神經元的每個輸入，都大到足以刺激這個神經元去產生訊號。從樹突接收到的訊號可是成千上萬，神經元像個微處理器晶片，隨時都在整合來自這些連線的所有輸入訊號。但不同於微處理器晶片有許多輸出端，神經元就只有一個輸出端，那就是軸突。因此神經元對輸入的回應方式只有一種：它要嘛就產生衝動，讓訊號沿著軸突傳給下一個神經元，要嘛就什麼都不做。

神經元一接受到這樣的訊號，樹突的膜電位就會稍稍往正向偏移。這種局部的電位變化可以看成是神經元突觸的

激發。當突觸以短暫、高頻率的連發方式激發時，就會出現在短期記憶所觀察到的暫時性增強作用。但單一突觸的短暫激發，通常都無法讓神經元本身產生衝動，也就是動作電位 (action potential)。但當一個神經元的許多突觸同時激發時，它們的總合效應所改變的膜電位，會大到足以引發神經元的動作電位，並將訊息傳送到線路裡的下一個神經元。

赫柏認為，神經元上某個突觸的激發如果無法與這個神經元的其他輸入同步，就會像是交響樂團裡跟不上拍子的演奏者一樣突兀，應該加以淘汰。但突觸同時產生的激發，如果強到足以造成神經元的動作電位，這些突觸應該就要強化。如此，腦子就可以根據穿梭於發育中神經線路的衝動，來改善原始的概略藍圖。

不過，從赫柏的理論到釐清整個過程中的實際機制，會

再度面臨一個事實，那就是在腦建立線路的過程中，那些會強化或削弱突觸連結的酵素與蛋白質，都必須經由特定的基因來合成。因此，我們的團隊決定要找出哪些訊息可以活化這些基因。

由於神經系統的訊息是以腦中神經衝動的活性型式來編碼，所以我一開始就假設，神經元裡某些基因的活性，一定可以透過衝動激發的型式來加以調控。為了測試這個假說，我與實驗室的博士後研究員伊藤（Kouichi Itoh）從小鼠胎兒的腦中取出神經元，放在組織培養皿裡，再用電極刺激這些神經元。藉由不同的激發型式，刺激神經元產生動作電位，然後再測量已知對神經線路形成或適應環境的

重要基因之mRNA量，我們發現這個預測是對的。我們只要將電生理刺激器調到正確的刺激頻率，就可以啟動或關閉特定基因的活性，就像調到正確的收音頻率就可以找到特定的廣播電台一樣。

時間碼

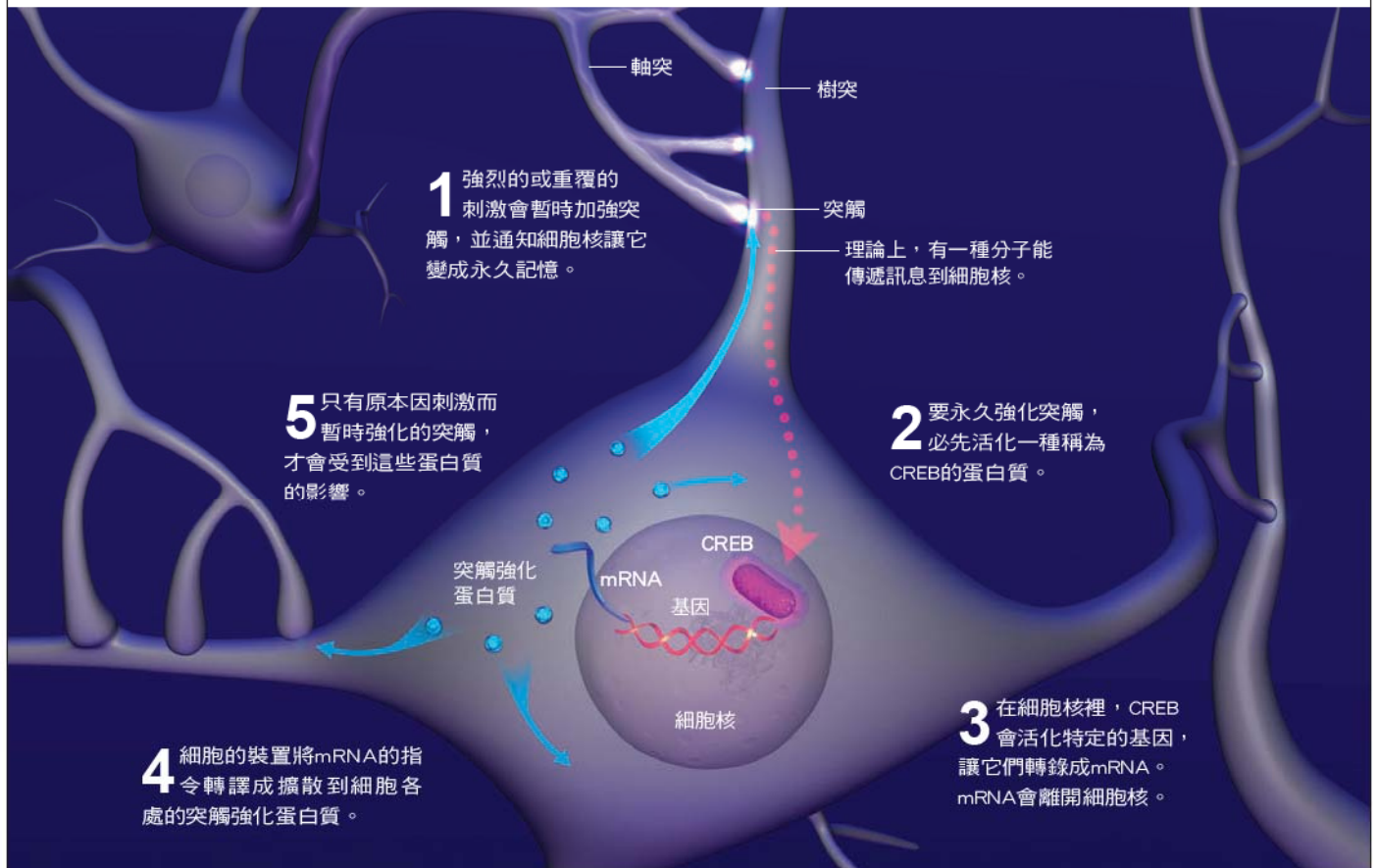
在發現神經元的基因可以根據細胞產生的衝動型式來調控後，我們就想去探討一個更深入的問題：細胞膜表面電性的去極化型式，如何能夠控制深藏在細胞核裡的基因？想回答這個問題，我們就必須要深入一探細胞質，檢視訊息從細胞表面到細胞核一路上的訊息傳遞。

基因如何永固記憶

在1960年代，科學家就已經發現，基因活化所製造的蛋白質，是形成長期記憶所不可或缺的。但這個發現卻引出更多的問題：細胞核裡的基因怎麼「知道」什麼時候要製造蛋白質來永久加強突觸，把短期記憶變成長期記憶；什麼時候又該保持沉默，讓短期記憶就此消失？是否有種

尚未發現的訊息分子，會由突觸至細胞核，告訴細胞什麼時候該製造突觸強化蛋白質？

而且，這些蛋白質一旦在細胞本體製造出來之後，又怎麼「知道」在數千個突觸中要去加強哪一個？1990年代中期的漂亮實驗，為這些謎團提供了一些答案。



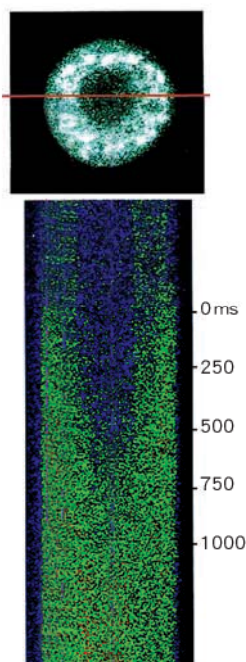
我們發現，從神經元的細胞膜到細胞核的路徑不只一條，而是一個高度互連的化學反應網絡。就像通往羅馬的條條道路，許多將訊號從細胞膜攜帶到細胞核的生化路徑，會有互相交會的現象。細胞膜上不同頻率的電訊息，總能穿梭在細胞質的交通網中，安然到達細胞核裡的正確位置，我們想知道它們是怎麼辦到的。

透過細胞膜上的電位敏感離子通道 (voltage-sensitive channels) 來調節流入細胞的鈣離子，是神經元讓細胞膜電位狀態變化的訊息進入細胞質化學反應系統的主要方法。神經元實際上是浸在一片鈣離子海中，但細胞裡的鈣離子卻維持在非常低的濃度，比細胞外低了兩萬倍。當神經元的膜電位到達關鍵值時，細胞就會產生動作電位，使離子通道短暫地開啟。因此，伴隨每個神經衝動而允許衝入神經元的鈣離子流，就將電訊碼翻譯成由神經元內細胞生化系統才讀得懂的化學碼。

鈣離子進入細胞質後，就以骨牌效應的方式，活化稱為蛋白激酶 (protein kinase) 的酵素。蛋白激酶透過稱為磷酸化 (phosphorylation) 的化學反應，活化其他酵素。就像接力賽跑選手交棒一般，標記上磷酸分子的酵素會從不活化態變成活化態，並且刺激轉錄因子的活性。例如，鈣離性酵素 (calcium-dependent enzyme) 會將CREB磷酸化，而使CREB具有活性；能移除CREB上磷酸的酵素則會讓CREB失去活性。但細胞裡有數百種不同的轉錄因子與蛋白激酶，我們想知道的是，特定頻率的動作電位激發，如何透過鈣離子的流入，來影響適當的蛋白激酶，而最後能控制正確基因的轉錄因子。

如果將染劑注射到神經元內，當細胞質鈣離子濃度增加時，染劑就會放出綠色螢光。藉由這個方式，我們就能夠循線偵察出，動作電位的不同激發型式如何轉換成神經元內鈣離子的動態變化。一個簡單的可能是，基因的轉錄會受到神經元鈣離子濃度上升的調控，而不同基因對鈣離子的最佳反應濃度有所不同。但我們觀察到的結果卻更有趣：對特定基因的調節而言，神經元中鈣離子的增加量不及綠色螢光產生的時間變化型式來得重要，後者與神經衝動的時間變化型式訊息相呼應。

我實驗室的另一個博士後研究員艾許特 (Feleke Eshete)，追蹤這些鈣離子訊息所活化的酵素，以及受這些



注射鈣離子感染劑的神經元 (左圖，中間黑色部份為細胞核) 橫切面閃耀著鈣離子訊息。作者利用掃描雷射共軛焦顯微鏡，追蹤細胞激發的每個動作電位所造成的鈣離子流脈衝。下圖的縮時照片，是以每次兩毫秒的間隔，拍攝細胞橫切面的鈣離子濃度 (綠色與紅色)，然後疊在一起，顯示細胞內鈣離子濃度的連續變化。

酵素調節的轉錄因子。我們終於了解，不同的神經衝動型式可以透過細胞內不同的訊息路徑來傳遞，而最重要的因子就是時間。

我們發現，從細胞膜到DNA可不是一條單純的化學反應序列。從鈣離子穿過細胞膜開始算起，每個反應步驟都會有分支，因而形成高度交錯的訊號傳遞路徑網絡，其中的每條路徑都有自己的速限，用來決定該路徑如何對斷斷續續出現的訊號做出反應。這個特性，決定了特定頻率的動作電位會經由哪條訊號傳遞路徑抵達細胞核。

有些訊號路徑反應得快，恢復得也快，因此可以對高頻率的動作電位做出反應，但面對長時距的動作電位衝動時，就無法一直維持在活化狀態。其他路徑的反應則比較遲鈍，因此面對快速連發的衝動，反應能力並不理想，但只要一活化，因為本身去活化的速率較慢，因此在長時距的動作電位衝動之間，還是可以維持在活化狀態。因此，這條路徑所活化的基因，就會對重複出現但較不頻繁的刺激做出反應，就像是要記住新訊息時所需要的反覆一樣。

換句話說，我們所觀察到的現象是各種隨時間而變化的訊號，會藉由最適合這些特定變化型式的不同路徑來傳遞，最終就是調控不同的轉錄因子與不同的基因。例如，我們測量的結果顯示，CREB可以由動作電位快速地活化，但在停止刺激神經元之後，CREB不活化的速率卻很慢。因此，CREB可以在間距長達30分鐘或以上的重複性刺激之間還維持著活性，這個時間之隔，與學習新技巧或認識新事物時，學習活動之間的間隔類似。

知道了CREB所扮演的記憶角色之後，我們不禁懷疑，想要了解的腦發育過程中的訊息路徑，是否也與記憶形成的機制有關？所以我們設計了一個實驗來測試這個想法。

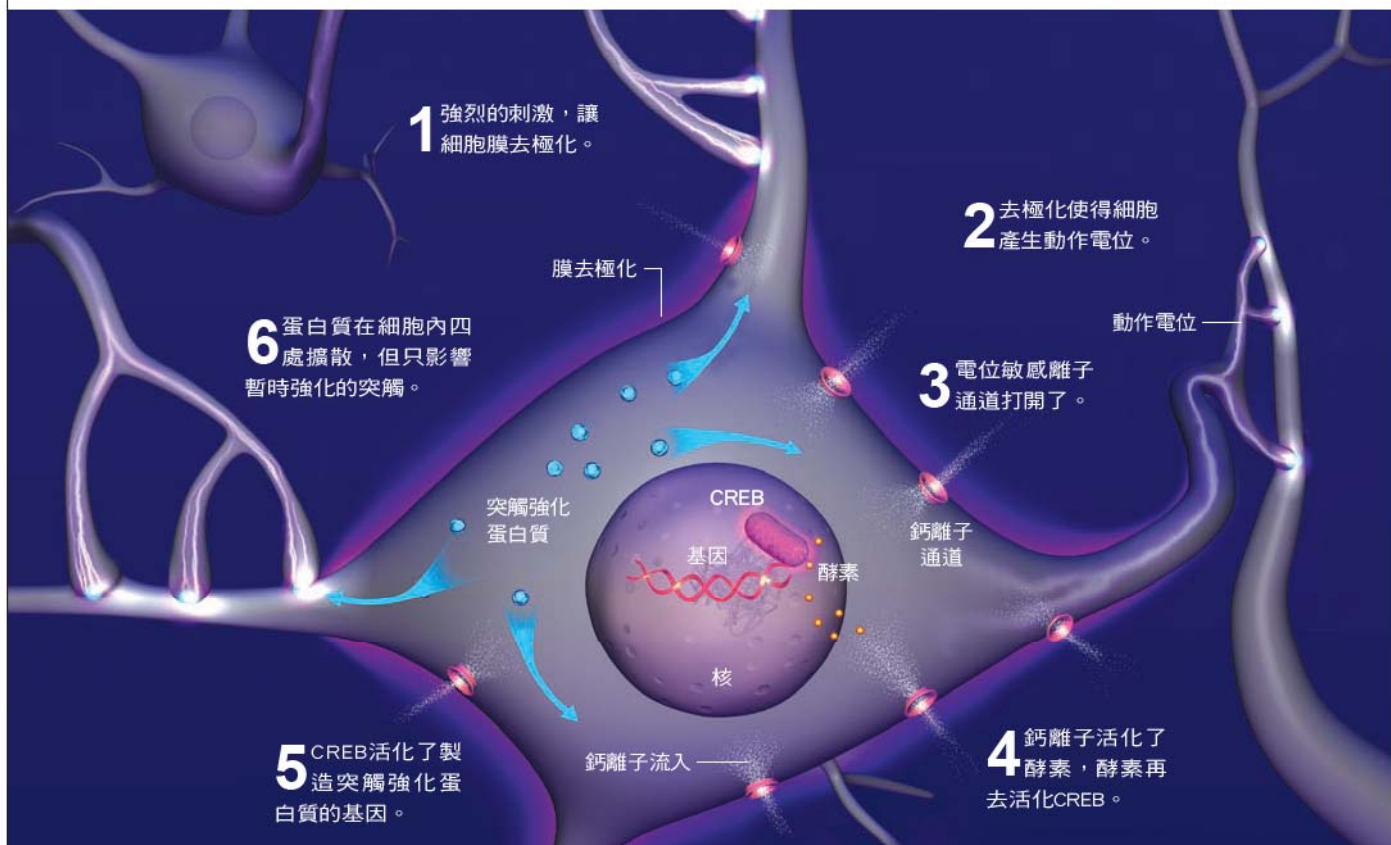
關於作者

菲爾德是美國國家兒童健康與人類發育研究所神經系統發育與可塑性部門的主任，也是馬里蘭大學神經科學與認知科學所的兼任教授。他上一回為《科學人》寫的文章，所談論的是神經膠細胞對思考與學習的重要性，請見2004年5月號〈魅影腦細胞〉。

基因怎麼「知道」何時該加強突觸？

作者的實驗指出，沒有必要去假設有種從突觸傳遞訊息到細胞核的分子。單一突觸的重複激發或是數個突觸的同時激發，所造成的強烈刺激，都可以讓細胞產生動作電位，接著動作電位會使電位敏感離子通道打開。鈣離子作

用於酵素，讓酵素活化轉錄因子CREB，之後CREB會活化基因以製造突觸強化蛋白質。實際上，細胞核「傾聽」的是細胞的輸出，也就是激發的動作電位，然後決定什麼時候讓突觸永久強化，使記憶永誌不忘。



培養皿中的記憶

HM這位患者被移除的腦區也包括海馬，如果將鼠腦裡的海馬分離出來，然後將它放在食鹽溶液中保持活性，就可以利用電極與電訊放大器，記錄單一神經元上個別的突觸連接處發出的電衝動。透過一陣電流的電擊，讓突觸以特定型式激發，就可以加強該突觸的連結。也就是說，該突觸在接受高頻刺激之後，對後續的刺激就會產生大約兩倍強的反應。

這種強度的增加雖然名為「長期增益」(long-term potentiation, LTP)，但卻可以是相當短命的。因此如果在高頻刺激之後，再給予一連串間歇式的刺激，突觸所產生的電位就會在幾小時之內慢慢變小，然後回到原來的強度。這種稱為「前期LTP」的暫時性突觸增強，是細胞模式的短期記憶。

令人側目的是，如果重複施以同樣的高頻刺激（我們的

實驗中總共刺激三次），突觸的加強就會變成永久性的，這個階段稱為後期LTP。但同樣的刺激不能緊接在一起，而必須有間隔夠長的不活化時間（在我們的實驗中是10分鐘）。而且，如果把可以阻斷mRNA或蛋白質合成的藥物加入浸泡腦切片的食鹽溶液裡，就可以讓突觸強度在兩、三個小時之內減弱到原來的強度。就像發生在完整的動物中的情形一樣，細胞模式的短期記憶無需細胞核的參與，但長期記憶就要。

的確，弗雷與莫瑞斯已經利用這種技術證實，突觸強化蛋白質會影響任何一個暫時受到強化的突觸。首先，他們短暫刺激某個突觸去引發前期LTP，這通常只能持續幾小時。之後，再以三次間隔10分鐘的刺激，對同一個神經元的另一個突觸作用，讓這個突觸引發後期LTP。結果顯示，這兩個突觸都永久性地加強了。較強的刺激送出訊號到細胞核去，要求製造記憶蛋白質，而這些蛋白質會「找

到」任何準備利用這些蛋白質的突觸。

從我們的研究結果得知，不同的衝動型式可以活化特定的基因，而赫柏的理論認為，神經元的「激發」對決定要加強哪些連接是很重要的。因此我們的問題是：真的需要從突觸送到細胞核的訊息分子，才能引發長期記憶的形成嗎？所以我們提出了另一種看法：當某個突觸激發得夠強，或是與其他突觸的激發同步，因而引發神經元從軸突送出動作電位時，那麼鈣離子應該就會經由電位敏感離子通道，進入細胞本體，並活化我們研究過的那些會造成細胞核裡CREB活化的生化路徑。

為了測試我們的理論，我與博士後研究員杜德克（Serena Dudek）在腦切片上加入一種能阻斷突觸功能的藥物。我們利用電極直接刺激神經元的細胞本體與軸突，以產生動作電位，如此一來，神經元產生了動作電位，但這些神經元的突觸輸入卻沒有激發。如果真的需要從突觸到細胞核的訊息分子，才能引發後期LTP（也就是長期記憶的細胞模式），那麼我們的實驗方式就行不通，因為突觸的作用都給藥物阻斷了。相反地，如果就像我們的發育研究顯示的一樣，到細胞核的訊息分子是來自於產生動作電位的神經元，那麼阻斷突觸的作用，應該無法防止細胞核裡記憶蛋白質基因的活化。

接著我們將腦組織加以處理，以測定其中的CREB轉錄因子是否已經活化。的確，在突觸功能全然喪失的腦切片中，曾經受刺激以產生動作電位的小區域裡，所有的CREB都已經加上了磷酸分子，表示CREB分子已經變成了活化狀態。

然後我們檢測了*zif268*基因的活性，已知這種基因與LTP以及記憶的形成有關。我們發現，無需突觸的刺激，這個基因也同樣由海馬神經元的動作電位給活化了。因為我們懷疑電位敏感離子通道才是從細胞膜到細胞核的訊息來源，所以在我們加入可以阻斷敏感離子通道的藥物之後，再施以同樣的刺激，結果這些神經元在產生動作電位之後，CREB的磷酸化、*zif268*基因以及MAPK這種與LTP有關的蛋白質，都無法活化。

這些結果清楚顯示，突觸至細胞核的訊息分子是不必要

的。如同我們在發育研究所得到的結果一樣，動作電位造成的細胞膜去極化，會打開膜上的鈣離子通道，活化通往細胞核的訊息路徑，啟動適當的基因。這種記憶的運作方式似乎很合理，細胞裡的基因轉錄裝置傾聽的是神經元的

輸出，據以決定是否要製造使記憶固定下來的蛋白質，而不是依賴神經元上每一個突觸所得到細胞核的訊息。

細胞中固定記憶的 基因轉錄裝置，聆聽的是 神經元的輸出，而非 突觸傳到細胞核的訊息。

分子記憶拼圖

或許，這個尚未發現的突觸至細胞核訊息分子，在某種程度上

的確參與了記憶的形成，但是我們的實驗指出，它們並不是絕對必要的。如同赫柏學習法則所預測的，穩固記憶的必要條件是神經元的激發，這是源自於整個細胞所有輸入總合所造成的興奮。

這種理解所提供的細胞模式相當吸引人，類似於我們的日常記憶經驗。就像「記憶拼圖」中的李奧納德，或是任何犯罪現場的目擊者，我們不見得都會事先知道哪些事件應該要永誌不忘。當下所必需的，是時時都在改變的記憶，這可以交由個別突觸暫時性的強度調整加以妥善處理。某個事件如果夠重要，或重複出現的次數夠多的話，那麼突觸的激發就會讓神經元重複地或強烈地激發出神經衝動，宣告著「這正是需要記上一筆的事件」。於是基因啟動了，而當突觸強化蛋白質找到了還保存著短期記憶的突觸時，這些突觸就真的紋上了記憶拼圖。 SA

黃榮棋 長庚大學醫學院生理暨藥理學科副教授，主要研究哺乳動物生物時鐘與離子通道表現。

延伸閱讀

1. "Memory and Protein Synthesis," by Bernard W. Agranoff, *Scientific American*, June 1967
2. Regulated Expression of the Neural Cell Adhesion Molecule L1 by Specific Patterns of Neural Impulses. Kouichi Itoh, B. Stevens, M. Schachner and R. D. Fields in *Science*, Vol. 270, pages 1369-1372; November 24, 1995.
3. Synaptic Tagging and Long-Term Potentiation. Uwe Frey and Richard G.M. Morris in *Nature*, Vol. 385, pages 533-536; February 6, 1997.
4. Somatic Action Potentials Are Sufficient for Late-Phase LTP-Related Cell Signaling. Serena M. Dudek and R. Douglas Fields in *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, Vol. 99, No. 6, pages 3962-3967; March 19, 2002.
5. Memory Systems of the Brain: A Brief History and Current Perspective. Larry R. Squire in *Neurobiology of Learning and Memory*, Vol. 82, pages 171-177; November 2004.