

综 述

空间记忆中海马神经元集群的序列编码特性与机制研究进展

张艺元^{1,3}, 朱楠^{1,3}, 杨佳佳^{1,3}, 郑晨光^{1,2,3,*}

天津大学¹医学工程与转化医学研究院; ²精密仪器与光电子工程学院, 天津 300072; ³天津市脑科学与神经工程重点实验室, 天津 300072

摘 要: 空间记忆的形成、巩固与检索依赖于海马中位置细胞集群的序列性放电模式。位置细胞集群在清醒运动状态下产生的theta序列有助于空间记忆获取, 并且具有轨迹预测、促进决策等特性; 而在清醒静息和慢波睡眠状态下产生的尖波-涟漪(sharp wave-ripples, SWRs)重放序列有助于空间记忆的巩固与检索。本综述主要总结了theta序列和SWRs重放序列的基本特性, 探讨了二者的形成机制以及在空间记忆形成中的关系, 总结了现存问题并展望其未来的研究方向, 以期对相关研究提供新思路。

关键词: 空间记忆; 位置细胞; theta序列; SWRs重放序列

中图分类号: Q42; R338; R318

Progress in the encoding characteristics and mechanisms of hippocampal neural assemble sequences in spatial memory

ZHANG Yi-Yuan^{1,3}, ZHU Nan^{1,3}, YANG Jia-Jia^{1,3}, ZHENG Chen-Guang^{1,2,3,*}

¹Academy of Medical Engineering and Translational Medicine; ²School of Precision Instrument and Opto-Electronics Engineering, Tianjin University, Tianjin 300072, China; ³Tianjin Key Laboratory of Brain Science and Neuroengineering, Tianjin 300072, China

Abstract: The formation, consolidation and retrieval of spatial memory depend on sequential firing patterns of place cells assembling in the hippocampus. Theta sequences of place cells during behavior play a role in acquisition of spatial memory, trajectory prediction and decision making. In awake rest and slow wave sleep, place cell sequences occur during the sharp wave-ripples (SWRs), called “replay”, which is crucial for memory consolidation and retrieval. In this review, we summarize the functional significances of theta sequences and SWRs replay sequences and the mechanism of these sequences. We also discuss the relationship between theta and replay sequences with the formation of spatial memory. We propose the research direction in this field in future and aim to provide new ideas for related researches.

Key words: spatial memory; place cell; theta sequences; sharp wave-ripples replay sequences

空间记忆是用于表征外界环境地理位置或者方向的一种记忆形式, 主要包括空间工作记忆^[1]、短期空间记忆^[2]和长期空间记忆^[3]。对于空间记忆的认知和编码支撑着情景记忆、空间导航、决策、社交等一系列大脑高级活动, 例如人在熟悉的城市中导航需要空间记忆的支持。Tolman 在 1948 年提出

认知地图假说^[4], 指出个体的认知依赖于对日常现象或空间环境的相对位置和属性信息进行获取、编码、存储和回忆。因此, 空间记忆一直被认为是大脑中认知地图的基础。

研究表明, 大脑中海马及其周围脑区是支持空间记忆的重要脑区, 并且海马位置细胞是空间记忆

Received 2020-01-20 Accepted 2020-06-08

Research from the corresponding author's laboratory was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 31800889, 81870847) and the Natural Science Foundation of Tianjin Municipality, China (No. 19JCYBJC25200).

*Corresponding author. Tel: +86-22-83622122; E-mail: cgzheng@tju.edu.cn

机制研究的关键。1957年, Scoville 和 Milner 发表了一篇关于重度癫痫患者 Henry Molaison (化名为 H.M.) 的临床病例报告^[5], 报告指出 H.M. 进行双侧颞叶切除手术后出现了严重的记忆障碍, 表明海马可能与记忆密切相关。这项报告也为包括空间记忆在内的多种记忆研究提供了方向。随后, 对于非人灵长类动物的研究表明海马系统受损后空间逆转学习功能 (function of spatial reversal learning, 海马空间记忆功能的一个重要指标) 发生选择性缺失^[6-8]。Olton 等^[9]应用径向迷宫任务也揭示了损伤海马后大鼠执行空间记忆任务的能力严重下降。上述研究证明了海马对于空间记忆的重要作用, 但是海马处理空间记忆的神经机制仍不清楚。1976年 O'Keefe 在啮齿类动物海马中发现了位置细胞^[10, 11], 这是一类具有空间特异性放电功能的锥体神经元细胞: 每个细胞仅在动物处于空间中某个特定位置时才被激活, 该位置被称为此位置细胞的位置域。这一发现从细胞层面证明了海马对空间记忆尤为重要, 也为空间记忆的神经机制研究奠定了基础。随后, 研究

者在非人灵长类和人类的海马区中均发现了位置细胞的存在^[12-14]。

位置细胞集群在空间运动中呈现的序列性放电是空间记忆形成的基础。由于单个位置细胞放电所编码的位置是离散的, 因此空间中的连续运动需要协调位置细胞集群形成序列性的放电模式。研究显示, 在大鼠运动过程中位置细胞放电与脑电节律之间存在相位相关性^[15, 16], 同时在运动过程中海马脑区可以检测到明显的 theta 节律 (4~12 Hz)^[17, 18]。在 theta 节律期间, 单个位置细胞放电与 theta 节律相位表现出特殊的时间关系: 随着大鼠在空间中运动, 单个位置细胞发放的动作电位在 theta 周期中的相位逐渐前移, 这种现象称之为 theta 相位步进 (theta phase precession)^[15, 19]。单细胞的相位步进现象使得多个位置细胞的放电活动处于一个 theta 周期内的不同相位。因此, 在 theta 周期中, 表征相邻位置域的位置细胞被依次激活于 theta 的不同相位, 进行序列性的放电活动, 这种压缩性编码序列被命名为 theta 序列^[20] (图 1)。

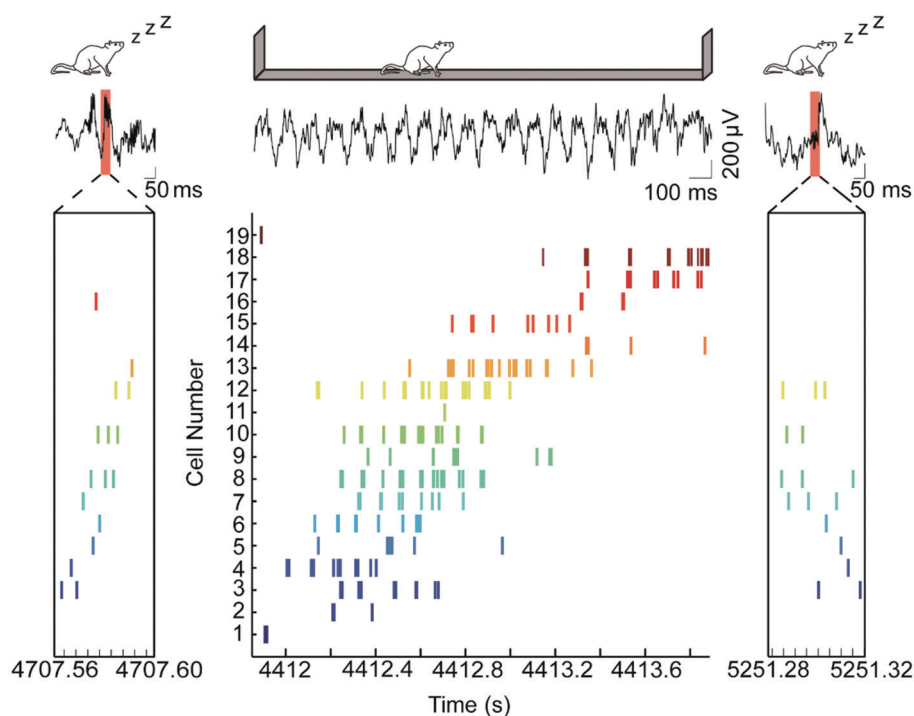


图 1. Theta序列和尖波-涟漪(SWRs)重放序列示意图

Fig. 1. Theta sequences and sharp wave-ripples (SWRs) replay sequences^[21]. Spikes from 19 hippocampal CA1 place cells were recorded during exploration and awake rest. Middle: theta sequences occurred during exploration of the environment. Theta rhythm was dominant as the rat was running through a trajectory (top), and the place cells fired in a sequential way. Left and right: replay events, including forward replay (left) and reverse replay (right), occurred during SWRs when the rat was staying quietly at the end of the track. The replay events were detected by periods of ripples, shown in red block lasting ~50 ms (top).

位置细胞的序列性放电活动不仅在清醒运动状态下出现,在慢波睡眠和清醒静息状态下也会出现^[22]。在慢波睡眠状态和清醒静息(包括梳洗毛发和饮食)状态下,海马中出现尖波-涟漪节律(sharp wave-ripples, SWRs)——一种起源于海马CA3脑区高振幅、不规则的脑电节律(约150~300 Hz的ripples叠加在约0.01~3 Hz的尖波中)^[16, 22]。在早期研究中,通过对SWRs期间的位置细胞放电模式进行观察,研究者发现清醒运动期间位置细胞集群的放电模式会在SWRs期间以时间压缩的形式重新激活,于是将这种现象称为重放(replay)^[23, 24]。抑制SWRs会导致记忆的严重损伤,因此SWRs重放序列被认为是记忆稳定与巩固的基础^[25, 26]。

基于theta序列与SWRs重放序列在空间记忆编码中的重要科学意义与研究价值,本文将从theta序列的编码特性与机制、SWRs重放序列的编码特性与机制、theta序列与重放序列的关系三个方面,综述近年来的研究进展,总结并展望未来可能的研究趋势,期望能为相关研究与应用提供新思路。

1 Theta序列的编码特性与机制

1.1 Theta序列的基本特性

在theta周期中,编码当前位置附近的位置细胞集群按照从后向前的行进方向依次放电,产生清晰、有序、跨神经元的序列性放电,被称为theta序列^[20]。该序列能够表征所在位置附近的一条路径轨迹,因此theta序列是一种时空压缩序列^[19, 27]。自Skaggs等^[19]发现theta序列之后,theta序列的基本特性及其在空间记忆中的作用受到研究者的关注。

首先,为了将位置细胞集群的序列性放电活动与实际空间位置的表征相结合,Zhang等^[28]利用贝叶斯公式来解码theta序列所代表的实际空间位置,其核心思想是应用位置细胞的放电率和在某一theta周期中的放电模式重构大脑中呈现的空间位置。具体地,将每个位置细胞随位置的放电率作为先验概率,通过贝叶斯公式求得在某个theta周期中被激活的细胞集群表征位置的后验概率,即:

$$P(x|n) = \frac{P(n|x) \times P(x)}{P(n)}$$

其中 $P(n|x)$ 是当处于位置 x 时的放电率分布, $P(x)$ 代表在某段时间内处于位置 x 的概率, $P(n)$ 代表这段时间内神经元放电为 n 的概率,通常为一个归一化系数。最终得到的 $P(x|n)$ 是当神经元的放电为 n 时的位置概率分布。应用该公式可以通过theta周期中神经元集群的放电模式解码出大脑实时编码位置的概率分布(图2)。

早期研究表明theta序列不仅仅表征当前的空间位置,也可以对动物前方和后方的位置进行表征,即theta序列具有前瞻性(look ahead)与回顾性(look behind)。通过对theta序列进行贝叶斯解码^[28],Johnson等^[29]首先发现theta序列在大鼠中表现出前瞻性。之后Gupta等^[30]的研究显示theta序列不仅具有前瞻性,也具有回顾性:他们研究了大鼠在T迷宫运动时的theta序列,发现单周期theta序列编码的空间路径从大鼠当前所在位置的后方开始,延伸到大鼠的前方,从大鼠当前位置到空间路径前方最远端之间的距离称为前瞻距离(ahead length),从空间路径后方最远端到大鼠当前位置之间的距离称为回顾距离(behind length)。该研究同时也表明,theta序

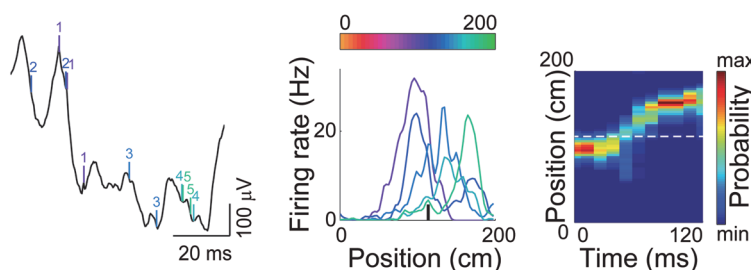


图 2. Theta序列的贝叶斯解码示意图

Fig. 2. Bayesian decoding of a theta sequence^[21]. Decoded image of theta sequences nested gamma rhythm. Left: theta rhythm with spike time from the corresponding place cell ensembles (vertical tick marks). The numbers indicate the orders of place cells' spiking. Middle: Rate maps (Tuning curves) for ensembles of simultaneously recorded place cells, ordered according to their place fields' centers of mass (color coded according to the center of mass locations on the track). The black bar indicates the animal's current location. Right: Color-coded spatial probability distributions (resulting from Bayesian decoding analyses) for the example theta sequence. White dashed line indicates the animal's actual locations.

列的前瞻距离和回顾距离与大鼠的运动速度和加速度有关：当大鼠加速或以较高速度运动时，序列的前瞻距离会增加；当大鼠减速时序列的回顾距离会增加。这表明 *theta* 序列前瞻性和回顾性的编码信息会受到运动状态的调制。

Theta 序列的前瞻性有助于决策任务的进行^[29]。Johnson 等^[29]在 T 迷宫决策任务的实验中发现，当大鼠位于 T 迷宫选择点时，海马 CA3 区的 *theta* 序列会编码与未来行为相对应的空间路径。这种现象在另一项决策相关的研究中也得以印证：当大鼠在设有三个食物井（每次任务随机一个食物井有食物奖赏）的圆轨上进行决策任务时，大鼠出发前 CA1 区 *theta* 序列具有前瞻性，并且 *theta* 序列编码的前瞻距离与大鼠即将选择的食物井和当前位置之间距离呈正相关性^[31]。这表明在决策过程中，海马 *theta* 序列编码与目标相关的空间信息，并为未来行为的规划提供了潜在的空间基础。这些研究揭示了在空间探索与决策中，通过解码 *theta* 序列集群放电信息，能够实现对未来选择的提前预测。

以往的 *theta* 序列相关研究都是对正向运动情景下的 *theta* 序列进行信息解码，那么逆向运动中 *theta* 序列的信息与正向运动中是否相同？Cei 等^[32]对此问题进行了探究，他们将大鼠置于正向或逆向行进的火车模型中，来模拟大鼠正向和逆向运动的情景，当大鼠处于逆向运动过程中，位置细胞在 *theta* 序列中被激活的顺序是反向的，并且 *theta* 序列编码的空间路径仍会从大鼠当前位置的后方延伸到前方。由此可见，在非典型位移中，*theta* 序列仍具有前瞻性与回顾性，并且其前瞻性仍然可以预测未来轨迹。

在空间导航的过程中 *theta* 序列也发挥着重要作用。研究表明，在针对目标位置的空间导航过程中，*theta* 序列不仅可以表征空间信息，也可以反映多种类型信息的整合。Terada 等^[33]记录大鼠在执行线索组合任务时位置细胞集群的序列性编码模式，发现位置细胞集群在任务态下出现了事件特异性的持续活动，并且以 *theta* 序列的形式表征离散的、非空间的时间序列。不同于任务态，Villette 等^[34]发现位置细胞集群在没有外部记忆需求和时空边界的情况下，产生的 *theta* 序列会编码距离信息：大鼠在行为学上的实际运动距离是 *theta* 序列编码距离的整数倍。这表明当外部信息提示减少时，*theta* 序列仍可以参与导航。

上述研究表明，前瞻性与回顾性是 *theta* 序列的基本特性，是海马进行目标决策和空间导航的基础。在探索新环境时迅速生成的 *theta* 序列有助于空间记忆的获取和形成，并且与随后空间记忆的巩固和检索相关（详见本文第 3 节）。由此推测，*theta* 序列的预测性可能在空间记忆的提取功能中发挥重要作用。针对这一猜想，我们设计了基于圆形轨道的目标导向空间记忆实验，发现在成功的记忆检索试次中，大鼠海马内 *theta* 序列能够提前预测目标奖赏位置，而失败的记忆检索则与 *theta* 序列编码距离的缩短相关^[35]。这个研究首次揭示了记忆提取出现错误时的神经集群编码机制，但 *theta* 序列能否精确反映记忆提取内容和时机等问题还有待进一步验证。

1.2 嵌套 gamma 节律的 *theta* 序列

Gamma 节律 (25~100 Hz) 通常出现在清醒运动状态的大鼠海马脑区中，并以嵌套的形式加载于 *theta* 节律上^[36]。研究表明，gamma 节律在海马的工作记忆^[37]、记忆编码^[38]、记忆检索^[39-41]、空间序列的表达^[42, 43]等功能中发挥重要作用。Gamma 节律根据其频率和在海马脑区中的同步形式分为快 gamma (65~100 Hz) 节律和慢 gamma (25~50 Hz) 节律，海马 CA1 脑区中快和慢 gamma 节律分别与内嗅皮层中快 gamma 节律和 CA3 区中慢 gamma 节律同步^[42]。

研究表明海马位置细胞放电存在前瞻性和回顾性两种模式^[44, 45]，Bieri 等^[46]的研究首次将海马 CA1 区的快、慢 gamma 节律与位置细胞的两种放电模式联系起来，他们记录了大鼠在线性轨道上运动时的脑电信号，发现回顾性编码时位置细胞放电相位锁定于快 gamma 节律，而前瞻性编码时位置细胞放电相位锁定于慢 gamma 节律，且快和慢 gamma 节律交替出现，以保证前向和后向空间信息编码之间互不干扰。

Gamma 节律与 *theta* 节律往往同时存在，且 gamma 节律会嵌套在 *theta* 周期中出现。Gamma 节律可以与 *theta* 节律相互作用共同组织 *theta* 序列^[47, 48]。先前主流理论认为，嵌套在 *theta* 节律上的 gamma 节律在单个 gamma 周期内仅编码单个离散的空间位置^[48]。Zheng 等^[21]记录了大鼠在线性轨道运动时的脑电信号及位置细胞集群放电，发现上述理论仅适用于快 gamma 节律主导的 *theta* 序列，即嵌套快 gamma 节律的 *theta* 序列与动物实时位置相关，

每个快 gamma 周期仅能编码一个空间位置。与之相对应的, 在慢 gamma 主导的 theta 序列中, 每个慢 gamma 周期能够编码空间位置的一段微序列, 而非单个离散的位置, 使得 theta 序列具有更强的时空压缩性, 能够编码大鼠前方一段相对较长的路径。这些结果表明, 慢 gamma 节律有助于预测即将到来的前方路径, 而快 gamma 节律支持实时轨迹的编码。

上述研究暗示了嵌套不同类型 gamma 节律的 theta 序列在空间探索过程中交替出现可能是实现空间记忆编码与检索的重要机制。清醒静息态下的 SWRs 序列被认为与记忆重放和随后的检索密切相关, 而有研究表明 SWRs 期间慢 gamma 节律的能量增强^[49], 进而提出猜想: 慢 gamma 节律可能通过调节时空压缩的 theta 序列编码支持记忆检索功能, 而快 gamma 节律通过实时编码模型在新记忆的形成和编码中发挥重要作用。这个猜想将解释为何空间记忆可以实时编码并且随后以时间压缩的方式进行检索这一问题, 不过还有待后续的研究验证。

1.3 Theta序列的形成机制

在 theta 序列形成机制的研究中, 先后产生了不同的假说。早期学者们提出了“独立相位步进 (independent phase precession)”机制假说: 位置细胞在单个 theta 周期内的相位步进被认为是产生 theta 序列的基础, 在观察到相位步进之后, 便存在一个预测——在海马位置细胞集群中, 位置细胞会按照位置域的顺序进行序列性放电, 即相位步进会产生序列^[15, 19]。

在“独立相位步进”机制假说的基础上, Chadwick 等^[50]提出了独立编码假说 (independent coding hypothesis), 指的是单个神经元的编码足以解释神经元集群的活动。在独立编码模型中, 每个神经元的放电活动由其位置域的放电率和在固定 theta 节律下的相位步进所编码。Chadwick 等通过独立编码模型建立的 S 型独立编码模式 (位置细胞放电在 theta 节律中的相位与位置域中的位置呈 S 型关系, 使相位步进发生在位置细胞位置域内而非位置域外) 可以在编码 theta 序列的同时灵活地重新映射海马 CA1 神经元集群活动。这些特性与海马 CA1 脑区能最大限度地表达不同空间体验的能力相一致。该假说及其模型通过对早期“独立相位步进”机制的完善, 证明了相位步进可以产生 theta 序列。基于独立编码假说, Chadwick 等建立了受海马 CA1-

隔膜回路约束的网络模型来解释 theta 序列的生成^[51]。不同于早期研究提出的“独立相位步进”机制 (着重于位置细胞对信号的整合)^[15, 19], 该网络模型证明了自发活跃的海马 CA1 中间神经元将空间信号和节律起搏器 (pacemaker) 输入的 theta 频段节律信号整合后, 产生的相位步进电位可以协调位置细胞生成 theta 序列。该模型提供了一种新的 theta 序列生成机制, 可以将条件刺激与当前或未来的经历相关联, 作为联想学习的基础。

第三种假说是 Harris 提出的集群协调假说 (coordinated assembly hypothesis), 即一个神经元集群中活跃的神经元通过突触连接以确保集群中其他神经元同步激活, 并且驱动不同细胞集群的后续激活以生成一个相位序列^[52], 从而否定了“独立相位步进”假说。在集群协调模型中, 每个神经元的放电也会受到集群中其他神经元活动的影响, 该假说认为 theta 序列的产生依赖于经历过程中海马神经元集群突触间的可塑性。许多研究支持这一假说: Foster 等发现相位步进不能简单地预测 theta 序列^[20]; Feng 等^[53]通过大鼠在新的线性轨道第一次运动的过程中发现, 当单个位置细胞间存在强烈的相位步进现象时, theta 序列尚未出现, 而 theta 序列在大鼠经历新的体验后迅速生成并完善; Venditto 等^[54]研究表明, 大鼠在注射了全身性乙酰胆碱受体拮抗剂后, 胆碱能调节的中断使相位步进受损, 但大鼠在圆轨运动期间的 theta 序列仍保持完整; Muessig 等^[55]在幼年大鼠中也发现 theta 序列的出现与单神经元的相位步进是独立的^[55]。

综上所述, 目前关于 theta 序列的形成机制仍存在争议, 相位步进是否是 theta 序列形成的唯一驱动力仍有待于进一步研究去探索。

2 SWRs重放序列的编码特性与机制

2.1 SWRs重放序列的基本特性

在慢波睡眠或清醒静息状态下, 海马中会呈现出 SWRs 脑电节律, 此时位置细胞集群以先前活动时的放电次序被重新激活, 形成具有高度时间压缩性的序列, 这种序列称为 SWRs 重放序列 (图 1)。早期对 SWRs 重放序列的研究主要集中在慢波睡眠期间, 并且发现 SWRs 重放序列的基本功能是对清醒运动时期获取的记忆痕迹进行巩固^[56]。近年来的研究表明, 清醒静息的状态下的 SWRs 期间, 海马位置细胞集群也会出现重放序列^[22, 57]。然而, 慢波

睡眠与清醒静息状态下的 SWRs 重放序列功能有所不同, 研究表明阻断慢波睡眠期间的 SWRs 重放序列会影响长期记忆, 但对位置细胞的位置域编码没有影响^[25]; 而阻断清醒静息状态的 SWRs 重放序列会影响空间工作记忆和位置细胞位置域稳定性, 但对长期记忆没有影响^[58]。

在清醒静息状态下的 SWRs 期间, 若神经元激活顺序与之前 theta 序列中激活顺序相同, 则此重放序列被称为正向重放 (forward replay) 序列^[59–61]; 反之, 若激活顺序与之前 theta 序列中激活顺序相反, 则被称为反向重放 (reverse replay) 序列^[62]。目前, 针对清醒静息态下的正向重放 (图 1) 与反向重放 (图 1) 两种 SWRs 重放序列的特性与机制探究也在逐步深入。

正向重放序列通常出现在大鼠下一步运动之前, 这表明正向重放序列可能是一种规划未来行为的候选机制^[60, 63]。Dupret 等^[64]发现在目标导向任务中出现的正向重放序列往往代表目标点的位置, 但该研究并不能说明是对过去行为的回顾还是对未来行为的预测。Singer 等^[65]的研究首次证明了 SWRs 重放序列编码的内容可以对应未来的行为, 他们记录了大鼠在 W 迷宫执行空间交替任务时的脑电信号和位置细胞放电情况, 发现大鼠在完成学习之后 (动物执行任务正确率超过 85%) 再进行任务, 在迷宫选择点做出空间决定前会有短暂的静息时间, 在这期间出现的正向重放序列编码更多的是正确路径而不是错误路径。这表明正向重放序列编码的空间轨迹会影响动物未来的行为。Pfeiffer 和 Foster^[66]在同一年研究结果也支持这一结论: 在该研究中, 大鼠于熟悉的旷场进行空间记忆任务, 旷场内均匀分布 36 个标记点, 其中一个标记点设定为 Home。大鼠在旷场中交替进行两种行为: 随机觅食 (每次食物奖赏随机出现在一个除 Home 点外的标记点) 和回到 Home 处获得食物奖赏。实验中每天的 Home 点会发生改变, 使得大鼠每天的目标导向都会有特定的起始点与目标地点。当大鼠完成随机觅食回到 Home 点时, 正向重放序列编码的轨迹表现为大鼠当前位置到 Home 点的位置。这表明了在目标导航的过程中, 大鼠未来的行为轨迹与正向重放序列编码的路径密切相关。

正向重放序列还可以通过编码路径来规避风险, Wu 等^[67]在大鼠到达线性轨道的一端时, 会给予两次轻微的电击, 使其产生恐惧记忆。在随后的

探索过程中, 大鼠对电击区域表现出持续回避的现象, 并在电击区域前停下并转身。Wu 等^[67]通过解码大鼠在转身之前的正向重放序列发现, 正向重放序列编码了进入电击区域的轨迹, 这个信息的检索使得大鼠不再进入电击区域。该研究表明大鼠通过正向重放序列重现了恐惧记忆并且选择性地规避风险, 这种现象与重放能够结合当前经验提供未来结果预测的记忆检索模型是一致的。

另一方面, Foster 和 Wilson^[62]通过让大鼠在线性轨道上执行奖赏任务发现了反向重放序列的存在, 并且反向重放序列只会在经历新的轨迹之后出现一次。这表明行为的重复对于随后的神经活动模式重新表达并不是必要的。Ambrose 等^[68]同样让大鼠在线性轨道上执行奖赏任务, 但是改变轨道其中一端的奖赏程度, 结果显示反向重放序列的次数与空间决策任务中的奖赏程度之间呈现显著的正相关关系。在此基础上, Michon 等^[69]最新的研究将这一发现拓展到了完成学习经历之后的时期: 当大鼠熟悉环境后, 随后的休息和探索期间海马产生的重放序列受到先前经历的奖赏调节, 并且选择性地加强高奖赏经验的巩固。这些研究结果均表明反向重放序列在记忆的巩固中发挥着重要的作用。

最新的研究表明, 清醒时期的重放序列可以支持目标导向的学习和记忆功能。Shin 等^[70]让大鼠在 W 迷宫执行单向的工作记忆任务时, 发现海马的正向重放与反向重放序列的特性与先前的发现一致^[60, 62, 63]: 正向重放序列反映到前方奖赏点处的未来路径, 反向重放序列反映先前经历的路径, 并且反向重放序列只出现在学习的早期阶段, 这表明海马的重放更多地支持目标导向的学习功能。但在执行空间交替任务时, 海马 CA1- 前额叶皮质 (pre-frontal cortex, PFC) 的协同重放可以区分大鼠过去经历的路径和未来的路径, 并且可以根据过去的经验来支持未来的选择, 这说明重放可以支持记忆导向决策。

总结上述研究可以发现, 相较于睡眠时期的重放序列, 清醒时期的重放序列不仅具有记忆巩固的特性, 还具有规划未来路径、规避风险、指导决策等功能, 并且重放会受到新奇经历和奖赏程度的影响。此外, 研究表明慢波睡眠期间的重放序列以正向重放序列为主^[71], 而清醒期间大多是反向重放序列^[68], 这也暗示正向重放与反向重放的形成机制可能并不相同, 并且除了上述的研究结果外, 二者在

处理空间记忆过程中更多的不同点有待后续研究跟进。

2.2 SWRs重放序列的形成机制

针对重放序列如何形成这一问题, 学术界已开展了较为深入的研究, 目前提出了以神经元突触可塑性为基础, 多脑区协同且神经调节因子参与的重放序列形成机制^[72]。本文将简要介绍该机制的研究进展以及最新成果。

在早期研究中, Buzsáki 提出的两阶段模型 (two-stage model) 是描述重放序列形成的基础: 在清醒时期成对活跃的神经元之间突触可塑性增加, 形成瞬时的记忆痕迹; 并且在随后慢波睡眠的 SWRs 期间被重新激活, 以对记忆痕迹进行巩固^[56]。在该模型中重放序列的生成被认为基于海马神经网络的 Hebbian 突触可塑性 (Hebbian synaptic plasticity)。Wilson 和 McNaughton 首先证明了该假设, 他们发现在大鼠探索过程中, 100 ms 内 (大约相当于一个 theta 周期) 同步激活的成对海马神经元会在随后的睡眠过程中被再次同步激活, 且这种现象在慢波睡眠的 SWRs 期间最为显著^[73]。后续研究在此基础上证明了探索过程中成对神经元激活的精确时间顺序在随后的 SWRs 期间可以重现^[19], 并且这一现象在神经元集群中也存在^[23], 这表明神经元集群活动形成的序列性放电模式会在随后的睡眠期间重现, 这可能是较复杂的情景记忆在睡眠中进行记忆巩固的细胞水平基础。

基于 Hebbian 突触可塑性规则, 随后的研究指出探索过程中成对神经元之间遵循峰电位依赖可塑性 (spike-timing dependent plasticity, STDP)^[74], 并且短时的探索活动即可增强神经元之间的突触传递。Foster 和 Wilson^[62] 发现反向重放序列仅在大鼠经历一次探索后即可产生, 表明神经元突触可塑性的增强可能并不需要重复的经验刺激。之后 Redondo 等^[75] 和 Villers 等^[76] 的研究从细胞层面证明了短时的刺激即可增强神经元之间的突触可塑性。

记忆形成的两阶段模型及其后续迭代的模型强调重放序列的形成依赖于当前局部的经验, 但清醒时期的重放可以受到非局部的信息如奖赏^[68] 的影响, 并可以重放非当前位置的信息^[59, 60]。因此, 此类模型并不能完全解释重放序列的形成和表达。

另一方面, 重放序列的生成不仅依赖海马脑区, 也与海马周围脑区相关, 如内侧内嗅皮层 (medial entorhinal cortex, MEC) 等海马旁区域。Yamamoto 和

Tonegawa 记录到大鼠在线性轨道运动时, 与海马具有双向沟通的 MEC 中 SWRs 能量在清醒重放期间也有所升高^[77], 并且重放序列在海马与 MEC 中交替出现, 表征完整的轨迹路径。这表明海马与 MEC 之间的信息传递可能是启动双方重放序列表达的机制。

此外, 重放序列的生成还与神经调节因子相关。研究表明显著性的信号, 如奖赏或新奇刺激等, 可以引起多巴胺的释放, 从而促进重放序列的生成, 揭示了重放与多巴胺信号缓慢衰减相关, 并且会受到显著性信号的影响^[68, 78]。胆碱能信号与大鼠 theta 序列的表达相关, 在探索运动期间增加神经元之间的突触可塑性, 进而促进随后重放序列的表达^[79, 80]。

3 Theta序列与SWRs重放序列的关系

3.1 Theta序列与SWRs重放序列在最初记忆形成中的关系

空间记忆在探索后的休息过程中依赖于 SWRs 重放序列的出现来进行巩固, 但在清醒状态下初始记忆的形成与储存的脑网络动力学仍不清楚。Drieu 等^[81] 通过嵌套序列在主动探索中形成以及随后休息过程中的表达解释了这一问题。嵌套序列是指可塑性神经网络将位置细胞集群在脑网络内源性时间尺度上 (在单个 theta 周期内, 时间极短) 的 theta 序列与行为学时间尺度 (实验任务整个运动周期, 时间较长) 上的位置细胞序列结合。Drieu 等^[81] 利用装有跑步机的火车模型运送大鼠, 通过大鼠自主运动 (跑步机上跑步) 和被动运动 (在火车模型中静止) 来保持和破坏嵌套序列, 结果显示行为学时间尺度上的位置细胞序列在任何情况下都会形成, 但在被动运动的过程中 theta 序列会受损, 进而导致随后睡眠中的 SWRs 重放序列受损; 大鼠在主动运动的过程中会产生清晰的 theta 序列, 并且在随后睡眠过程中的 SWRs 重放序列表达出清晰的运动轨迹。该研究证明了主动嵌套序列是记忆痕迹最初形成的基础, 会在随后的睡眠中得到巩固, 也侧面证明了运动过程中完整的 theta 序列可以保障随后休息期间的 SWRs 重放序列正常表达, 进而确保记忆痕迹的巩固。

3.2 Theta序列与SWRs重放序列在发育过程中的关系

在大鼠出生后第 17 天 theta 序列开始缓慢出现, 至第 32 天发育成熟, 与成年大鼠 theta 序列具有相同的特性, 此时, 运动中的 theta 序列与随后休息

中的 SWRs 重放序列具有强相关性^[55], 这与成年大鼠中的 theta-SWRs 序列相关现象保持一致。这表明在大鼠发育的过程中, theta 序列的生成以及与 SWRs 重放序列的协同成熟是海马学习和记忆功能形成的先决条件。

3.3 Theta序列与SWRs重放序列关系的机制研究

对于 theta 序列和 SWRs 重放序列之间的关系, 在之前的机制研究中 Stark 等^[82]发现: 海马 CA1 脑区的 theta 序列和 SWRs 重放序列与单个位置细胞的放电率相关, 并且可以观察到大鼠海马 CA1 脑区位置细胞集群的序列性放电与外部输入(海马 CA3 脑区和内嗅皮层信息传入)、局部突触相互作用、神经元内部传导之间的相互作用。这些研究结果表明单个位置细胞的活动与其在位置细胞集群中的序列并不是严格由外部输入决定的, 而是同时受局部回路特性的影响, 也包括局部神经元之间的突触相互作用和单神经元生物物理学特性。

Theodoni 等^[83]提出一个海马位置细胞的网络模型。该模型指出, 在与 STDP 规则相适应的时间窗内, 位置细胞活动可以调节动物的学习速率, 从而提高重放模型网络内突触可塑性的增长速度, 加强神经元的局部重激活, 进而自发产生 SWRs 重放序列。动物的学习速率受到持续性 theta 节律的强烈调节, 低于或高于 theta 节律的频率产生的学习速度都远低于 theta 节律。该模型网络表明 SWRs 重放序列的生成与位置细胞的活动、theta 节律的持续调节密切相关。

4 总结与展望

综上所述, theta 序列和 SWRs 重放序列是空间记忆形成、巩固与检索的基础。Theta 序列有助于决策任务的进行以及空间导航中的路径规划, 并且反映了包括空间、时间等多种类型信息的整合; 嵌套快或慢 gamma 节律的 theta 序列能够分别编码当前空间位置与前方路径。在 SWRs 重放序列中, 正向重放序列在慢波睡眠期间有助于记忆巩固, 在清醒静息期间有助于空间记忆的检索; 反向重放序列在慢波睡眠和清醒静息期间均有助于记忆巩固, 且出现次数受奖赏程度影响。完整的 theta 序列在最初记忆痕迹形成时会保障随后休息中 SWRs 重放序列的表达, 并且在发育过程中 theta 序列与 SWRs 重放序列协同成熟。然而, 针对 theta 序列和 SWRs 重放序列的特性与机制研究仍存在很多问题尚未解

决, 因此未来需要从以下方面进行深入探究。

(1) Theta 序列在海马网络层面的功能特性。Theta 序列在海马脑区中的特性目前已有较多研究, 但 theta 序列在脑网络层面的功能与其他大脑区域之间(如前额叶皮质、内嗅皮层等)的协同作用还有待进一步发掘与探究。Theta 序列的预测性可能是情景记忆提取的神经网络机制, 而当前研究均聚焦于短时工作记忆和空间探索, 未来还需针对记忆的不同阶段设计相应范式揭示 theta 序列在记忆检索和提取功能中的作用。

(2) Theta 序列形成的机制探究。当前存在的集群协调假说与独立编码假说及其模型都各自存在优缺点。集群协调假说的优点是可以解释海马全脑区的 theta 序列形成现象, 并可以形成具有鲁棒性(robust)的 theta 序列; 缺点是位置细胞集群在新的环境中重新映射后无法保持相同的序列模式^[50]。独立编码假说的优点是保证 theta 序列生成的同时灵活地重新映射 CA1 神经元集群的活动; 缺点是只局限于海马 CA1 脑区, 无法解释海马其他脑区的序列形成现象^[50]。因此, 为了进一步理解海马在空间记忆中的功能, 有必要提出一种统一性的模型以解释当前所有研究中 theta 序列的形成。

(3) SWRs 重放序列形成的机制探究。尽管研究者在 SWRs 重放序列产生的回路机制方面做了大量工作^[57], 但是仍不清楚 SWRs 重放序列如何选择特定的路径进行表达。目前也没有证据表明正向重放序列与反向重放序列是通过不同的网络机制产生。因此对于 SWRs 重放序列的产生机制及其相关的回路研究是进一步理解大脑的记忆形成与巩固的重要环节。

(4) SWRs 重放序列编码内容的探究。有研究表明 SWRs 重放序列编码的不仅仅是简单的空间轨迹, 也会表征在某个空间位置发生何种事件, 这使得 SWRs 重放序列的内容得以拓宽, 使其包含了情景记忆^[84]。进一步探究海马 SWRs 重放序列编码的内容是了解大脑记忆形成和检索功能的重要步骤。

参考文献

- 1 Ang SY, Lee K. Central executive involvement in children's spatial memory. *Memory* 2008; 16(8): 918–933.
- 2 McGaugh JL. Time-dependent processes in memory storage. *Science* 1966; 153(3742): 1351–1358.
- 3 Chun MM, Jiang Y. Contextual cueing: implicit learning and memory of visual context guides spatial attention. *Cogn Psychol*

- 1998; 36(1): 28–71.
- 4 Tolman EC. Cognitive maps in rats and men. *Psychol Rev* 1948; 55(4): 189–208.
- 5 Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20(1): 11–21.
- 6 Squire LR, Zola-Morgan S. The medial temporal lobe memory system. *Science* 1991; 253(5026): 1380–1386.
- 7 Zola-Morgan S, Squire LR, Ramus SJ. Severity of memory impairment in monkeys as a function of locus and extent of damage within the medial temporal lobe memory system. *Hippocampus* 1994; 4(4): 483–495.
- 8 Mahut H. Spatial and object reversal learning in monkeys with partial temporal lobe ablations. *Neuropsychologia* 1971; 9(4): 409–424.
- 9 Olton DS, Samuelson RJ. Remembrance of places passed: Spatial memory in rats. *J Exp Psychol Anim Behav Proc* 1976; 2: 97–116.
- 10 O'Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res* 1971; 34(1): 171–175.
- 11 O'Keefe J. Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Exp Neurol* 1976; 51(1): 78–109.
- 12 Killian NJ, Jutras MJ, Buffalo EA. A map of visual space in the primate entorhinal cortex. *Nature* 2012; 491(7426): 761–764.
- 13 Jacobs J, Weidemann CT, Miller JF, Solway A, Burke JF, Wei XX, Suthana N, Sperling MR, Sharan AD, Fried I, Kahana MJ. Direct recordings of grid-like neuronal activity in human spatial navigation. *Nat Neurosci* 2013; 16(9): 1188–1190.
- 14 O'Keefe J, Burgess N, Donnett JG, Jeffery KJ, Maguire EA. Place cells, navigational accuracy, and the human hippocampus. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1998; 353(1373): 1333–1340.
- 15 O'Keefe J, Recce ML. Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. *Hippocampus* 1993; 3(3): 317–330.
- 16 Buzsaki G, Leung LW, Vanderwolf CH. Cellular bases of hippocampal EEG in the behaving rat. *Brain Res* 1983; 287(2): 139–171.
- 17 Green JD, Arduini AA. Hippocampal electrical activity in arousal. *J Neurophysiol* 1954; 17(6): 533–557.
- 18 Winson J. Patterns of hippocampal theta rhythm in the freely moving rat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974; 36(3): 291–301.
- 19 Skaggs WE, McNaughton BL, Wilson MA, Barnes CA. Theta phase precession in hippocampal neuronal populations and the compression of temporal sequences. *Hippocampus* 1996; 6(2): 149–172.
- 20 Foster DJ, Wilson MA. Hippocampal theta sequences. *Hippocampus* 2007; 17(11): 1093–1099.
- 21 Zheng C, Bieri KW, Hsiao YT, Colgin LL. Spatial sequence coding differs during slow and fast gamma rhythms in the hippocampus. *Neuron* 2016; 89(2): 398–408.
- 22 Buzsaki G. Hippocampal sharp waves: their origin and significance. *Brain Res* 1986; 398(2): 242–252.
- 23 Lee AK, Wilson MA. Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep. *Neuron* 2002; 36(6): 1183–1194.
- 24 Nadasdy Z, Hirase H, Czurko A, Csicsvari J, Buzsaki G. Replay and time compression of recurring spike sequences in the hippocampus. *J Neurosci* 1999; 19(21): 9497–9507.
- 25 Girardeau G, Benchenane K, Wiener SI, Buzsaki G, Zugaro MB. Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nat Neurosci* 2009; 12(10): 1222–1223.
- 26 Jadhav SP, Kemere C, German PW, Frank LM. Awake hippocampal sharp-wave ripples support spatial memory. *Science* 2012; 336(6087): 1454–1458.
- 27 Dragoi G, Buzsaki G. Temporal encoding of place sequences by hippocampal cell assemblies. *Neuron* 2006; 50(1): 145–157.
- 28 Zhang K, Ginzburg I, McNaughton BL, Sejnowski TJ. Interpreting neuronal population activity by reconstruction: unified framework with application to hippocampal place cells. *J Neurophysiol* 1998; 79(2): 1017–1044.
- 29 Johnson A, Redish AD. Neural ensembles in CA3 transiently encode paths forward of the animal at a decision point. *J Neurosci* 2007; 27(45): 12176–12189.
- 30 Gupta AS, van der Meer MA, Touretzky DS, Redish AD. Segmentation of spatial experience by hippocampal theta sequences. *Nat Neurosci* 2012; 15(7): 1032–1039.
- 31 Wikenheiser AM, Redish AD. Hippocampal theta sequences reflect current goals. *Nat Neurosci* 2015; 18(2): 289–294.
- 32 Cei A, Girardeau G, Drieu C, Kanbi KE, Zugaro M. Reversed theta sequences of hippocampal cell assemblies during backward travel. *Nat Neurosci* 2014; 17(5): 719–724.
- 33 Terada S, Sakurai Y, Nakahara H, Fujisawa S. Temporal and rate coding for discrete event sequences in the hippocampus. *Neuron* 2017; 94(6): 1248–1262.e4.
- 34 Villette V, Malvache A, Tressard T, Dupuy N, Cossart R. Internally recurring hippocampal sequences as a population template of spatiotemporal information. *Neuron* 2015; 88(2): 357–366.
- 35 Zheng C, Hwaun E, Colgin LL. Impairments in hippocampal place cell sequences during errors in spatial memory. *bioRxiv* 2020.04.20.051755; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.20.051755>
- 36 Bragin A, Jando G, Nadasdy Z, Hetke J, Wise K, Buzsaki G.

- Gamma (40–100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J Neurosci* 1995; 15(1 Pt 1): 47–60.
- 37 Siegel M, Warden MR, Miller EK. Phase-dependent neuronal coding of objects in short-term memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(50): 21341–21346.
 - 38 Jutras MJ, Fries P, Buffalo EA. Gamma-band synchronization in the macaque hippocampus and memory formation. *J Neurosci* 2009; 29(40): 12521–12531.
 - 39 Montgomery SM, Buzsaki G. Gamma oscillations dynamically couple hippocampal CA3 and CA1 regions during memory task performance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(36): 14495–14500.
 - 40 Muzzio IA, Levita L, Kulkarni J, Monaco J, Kentros C, Stead M, Abbott LF, Kandel ER. Attention enhances the retrieval and stability of visuospatial and olfactory representations in the dorsal hippocampus. *PLoS Biol* 2009; 7(6): e1000140.
 - 41 Tort AB, Komorowski RW, Manns JR, Kopell NJ, Eichenbaum H. Theta-gamma coupling increases during the learning of item-context associations. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(49): 20942–20947.
 - 42 Colgin LL, Denninger T, Fyhn M, Hafting T, Bonnevie T, Jensen O, Moser MB, Moser EI. Frequency of gamma oscillations routes flow of information in the hippocampus. *Nature* 2009; 462(7271): 353–357.
 - 43 Senior TJ, Huxter JR, Allen K, O'Neill J, Csicsvari J. Gamma oscillatory firing reveals distinct populations of pyramidal cells in the CA1 region of the hippocampus. *J Neurosci* 2008; 28(9): 2274–2286.
 - 44 Muller RU, Kubie JL. The firing of hippocampal place cells predicts the future position of freely moving rats. *J Neurosci* 1989; 9(12): 4101–4110.
 - 45 Battaglia FP, Sutherland GR, McNaughton BL. Local sensory cues and place cell directionality: additional evidence of prospective coding in the hippocampus. *J Neurosci* 2004; 24(19): 4541–4550.
 - 46 Bieri KW, Bobbitt KN, Colgin LL. Slow and fast gamma rhythms coordinate different spatial coding modes in hippocampal place cells. *Neuron* 2014; 82(3): 670–681.
 - 47 Lisman J. The theta/gamma discrete phase code occurring during the hippocampal phase precession may be a more general brain coding scheme. *Hippocampus* 2005; 15(7): 913–922.
 - 48 Lisman JE, Jensen O. The theta-gamma neural code. *Neuron* 2013; 77(6): 1002–1016.
 - 49 Carr MF, Karlsson MP, Frank LM. Transient slow gamma synchrony underlies hippocampal memory replay. *Neuron* 2012; 75(4): 700–713.
 - 50 Chadwick A, van Rossum MC, Nolan MF. Independent theta phase coding accounts for CA1 population sequences and enables flexible remapping. *Elife* 2015; 4: e03542.
 - 51 Chadwick A, van Rossum MC, Nolan MF. Flexible theta sequence compression mediated via phase precessing interneurons. *Elife* 2016; 5: e20349.
 - 52 Harris KD. Neural signatures of cell assembly organization. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6(5): 399–407.
 - 53 Feng T, Silva D, Foster DJ. Dissociation between the experience-dependent development of hippocampal theta sequences and single-trial phase precession. *J Neurosci* 2015; 35(12): 4890–4902.
 - 54 Venditto SJC, Le B, Newman EL. Place cell assemblies remain intact, despite reduced phase precession, after cholinergic disruption. *Hippocampus* 2019; 29(11): 1075–1090.
 - 55 Muessig L, Lasek M, Varsavsky I, Cacucci F, Wills TJ. Coordinated emergence of hippocampal replay and theta sequences during post-natal development. *Curr Biol* 2019; 29(5): 834–840.e4.
 - 56 Buzsaki G. Two-stage model of memory trace formation: a role for “noisy” brain states. *Neuroscience* 1989; 31(3): 551–570.
 - 57 Buzsaki G. Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning. *Hippocampus* 2015; 25(10): 1073–1188.
 - 58 Ego-Stengel V, Wilson MA. Disruption of ripple-associated hippocampal activity during rest impairs spatial learning in the rat. *Hippocampus* 2010; 20(1): 1–10.
 - 59 Davidson TJ, Kloosterman F, Wilson MA. Hippocampal replay of extended experience. *Neuron* 2009; 63(4): 497–507.
 - 60 Gupta AS, van der Meer MA, Touretzky DS, Redish AD. Hippocampal replay is not a simple function of experience. *Neuron* 2010; 65(5): 695–705.
 - 61 Wu X, Foster DJ. Hippocampal replay captures the unique topological structure of a novel environment. *J Neurosci* 2014; 34(19): 6459–6469.
 - 62 Foster DJ, Wilson MA. Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state. *Nature* 2006; 440(7084): 680–683.
 - 63 Diba K, Buzsaki G. Forward and reverse hippocampal place-cell sequences during ripples. *Nat Neurosci* 2007; 10(10): 1241–1242.
 - 64 Dupret D, O'Neill J, Pleydell-Bouverie B, Csicsvari J. The reorganization and reactivation of hippocampal maps predict spatial memory performance. *Nat Neurosci* 2010; 13(8): 995–1002.
 - 65 Singer AC, Carr MF, Karlsson MP, Frank LM. Hippocampal SWR activity predicts correct decisions during the initial learning of an alternation task. *Neuron* 2013; 77(6): 1163–

- 1173.
- 66 Pfeiffer BE, Foster DJ. Hippocampal place-cell sequences depict future paths to remembered goals. *Nature* 2013; 497(7447): 74–79.
- 67 Wu CT, Haggerty D, Kemere C, Ji D. Hippocampal awake replay in fear memory retrieval. *Nat Neurosci* 2017; 20(4): 571–580.
- 68 Ambrose RE, Pfeiffer BE, Foster DJ. Reverse replay of hippocampal place cells is uniquely modulated by changing reward. *Neuron* 2016; 91(5): 1124–1136.
- 69 Michon F, Sun JJ, Kim CY, Ciliberti D, Kloosterman F. Post-learning hippocampal replay selectively reinforces spatial memory for highly rewarded locations. *Curr Biol* 2019; 29(9): 1436–1444.e5.
- 70 Shin JD, Tang W, Jadhav SP. Dynamics of awake hippocampal-prefrontal replay for spatial learning and memory-guided decision making. *Neuron* 2019; 104(6): 1110–1125.e7.
- 71 Carr MF, Jadhav SP, Frank LM. Hippocampal replay in the awake state: a potential substrate for memory consolidation and retrieval. *Nat Neurosci* 2011; 14(2): 147–153.
- 72 Pfeiffer BE. The content of hippocampal “replay”. *Hippocampus* 2020; 30(1): 6–18.
- 73 Wilson MA, McNaughton BL. Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science* 1994; 265(5172): 676–679.
- 74 Dan Y, Poo MM. Spike timing-dependent plasticity of neural circuits. *Neuron* 2004; 44(1): 23–30.
- 75 Redondo RL, Okuno H, Spooner PA, Frenguelli BG, Bito H, Morris RG. Synaptic tagging and capture: differential role of distinct calcium/calmodulin kinases in protein synthesis-dependent long-term potentiation. *J Neurosci* 2010; 30(14): 4981–4989.
- 76 Villers A, Godaux E, Ris L. Long-lasting LTP requires neither repeated trains for its induction nor protein synthesis for its development. *PLoS One* 2012; 7(7): e40823.
- 77 Yamamoto J, Tonegawa S. Direct medial entorhinal cortex input to hippocampal CA1 is crucial for extended quiet awake replay. *Neuron* 2017; 96(1): 217–227.e4.
- 78 Bittner KC, Milstein AD, Grienberger C, Romani S, Magee JC. Behavioral time scale synaptic plasticity underlies CA1 place fields. *Science* 2017; 357(6355): 1033–1036.
- 79 Colgin LL. Mechanisms and functions of theta rhythms. *Annu Rev Neurosci* 2013; 36: 295–312.
- 80 Isaac JT, Buchanan KA, Muller RU, Mellor JR. Hippocampal place cell firing patterns can induce long-term synaptic plasticity *in vitro*. *J Neurosci* 2009; 29(21): 6840–6850.
- 81 Drieu C, Todorova R, Zugaro M. Nested sequences of hippocampal assemblies during behavior support subsequent sleep replay. *Science* 2018; 362(6415): 675–679.
- 82 Stark E, Roux L, Eichler R, Buzsaki G. Local generation of multineuronal spike sequences in the hippocampal CA1 region. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(33): 10521–10526.
- 83 Theodoni P, Rovira B, Wang Y, Roxin A. Theta-modulation drives the emergence of connectivity patterns underlying replay in a network model of place cells. *Elife* 2018; 7: e37388.
- 84 Takahashi S. Episodic-like memory trace in awake replay of hippocampal place cell activity sequences. *Elife* 2015; 4: e08105.