

· 综 述 ·

鸣禽前脑听觉和鸣唱系统 *zenk* 基因的诱导表达

刘少艺, 冯 理, 张 萌, 李东风*

(华南师范大学 生命科学学院, 中国广东 广州 510631)

摘 要: 鸣曲和鸣唱行为可以诱导鸣禽前脑不同区域的 *zenk* 基因表达. 鸣禽听到同类鸣曲时在听觉系统会出现 *zenk* 表达, 并在致聋后这种诱导消失. 而鸣禽鸣唱时, 在鸣唱系统同样有 *zenk* 基因的表达, 且不依赖于听觉反馈, 因为致聋鸟只要发声就可以诱导表达. 大量的研究表明, *zenk* 基因在听区的诱导表达不仅可对同类鸣曲进行识别, 而且在教习曲模板的记忆方面发挥重要作用. 鸣唱系统 *zenk* 基因诱导表达则主要与鸣曲的产生与维持有关. *zenk* 基因在两个系统中的诱导表达将听觉感知与鸣唱运动紧密联系起来.

关键词: *zenk* 基因; 诱导表达; 听觉系统; 鸣唱系统; 鸣禽

中图分类号: Q959.7

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2012)06-0551-06

Song and Singing-induced *zenk* Gene Expression in Auditory and Song System of Songbird Forebrain

LIU Shao-yi, FENG Li, ZHANG Meng, LI Dong-feng*

(School of Life Science, South China Normal University, Guangzhou, 510631, Guangdong, China)

Abstract: Song and singing can induce *zenk* gene expression in different areas of a songbird's forebrain. *zenk* gene was rapidly activated in the brain of a songbird by conspecific song, which would disappear after deafening. Moreover, the act of singing induced *zenk* gene expression in song nuclei, which was independent of auditory feedback. Evidence has suggested that *zenk* gene expression in auditory system is associated with recognition of birdsong and memory of tutor song. *zenk* gene expression in song system is also related to song production and maintenance. Thus, *zenk* gene expression is involved in not only the auditory system but also the song system.

Key words: *zenk* gene; expression; auditory system; song system; songbirds

(Life Science Research, 2012, 16(6): 551~556)

鸣禽是除了人类以外少数具有发声学习能力的物种, 其发声学习类似于人类语言学习, 是一种习得性行为^[1]. 鸣曲的学习与产生涉及脑内一系列离散分布的核团, 这些核团形成了 3 个相互联系的神经网络^[2]. 一是鸣唱运动通路(vocal motor pathway, VMP), 起始于高级发声中枢 (high vocal center, HVC), 然后经弓状皮质核核(robust nucleus of the arcopallium, RA) 换元, 再投射到中脑和脑

干的发声运动及呼吸核团协调发声; 二是前端脑通路(anterior forebrain pathway, AFP), 包括纹状体 X 区(Area X), 新纹状体巨细胞核外侧部(the lateral magnocellular nucleus of the anterior neostriatum, LMAN), 丘脑背外侧核 (dorsal lateral nucleus of dorsomedial thalamus, DLM)及它们之间的环路. 这两条通路之间通过 HVC-X 和 LMAN-RA 的投射相互联系在一起(图 1 B). 鸣唱运动通路主要负

收稿日期: 2012-09-08; 修回日期: 2012-10-14

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(31172092)

作者简介: 刘少艺(1989-), 男, 安徽宿州人, 硕士研究生, 从事神经生理学方面的研究; * 通讯作者: 李东风(1958-), 男, 吉林长春人, 华南师范大学教授, 博士生导师, 主要从事鸟鸣学习记忆机理研究, Tel: 020-85211372, E-mail: dfliswx@126.com.

责鸣曲的产生,前端脑通路主要负责鸣唱的感觉运动学习以及成鸟鸣曲可塑性^[3,4];三是位于皮层的听觉相关区,由 L1、L2、L3 及 NCM、cHV、HVC shelf、RA cup 等构成^[5](图 1A)。这些区域主要与听觉信息的感知与处理有关^[6,7]。研究表明,这些区域中的有关核团神经元在听到同类鸣曲时会被强烈的激活,产生一系列的生理反应,包括一些

即早基因的诱导表达和神经元电生理活动的改变^[8,9]。鸣唱的学习与产生以及鸣曲的识别是十分复杂的行为。听觉经验在习得性鸣曲的获得以及维持方面的重要性在近年已经得到证明,听觉记忆和听觉反馈相互作用进而指导发声学习的机制也越来越被关注^[10]。

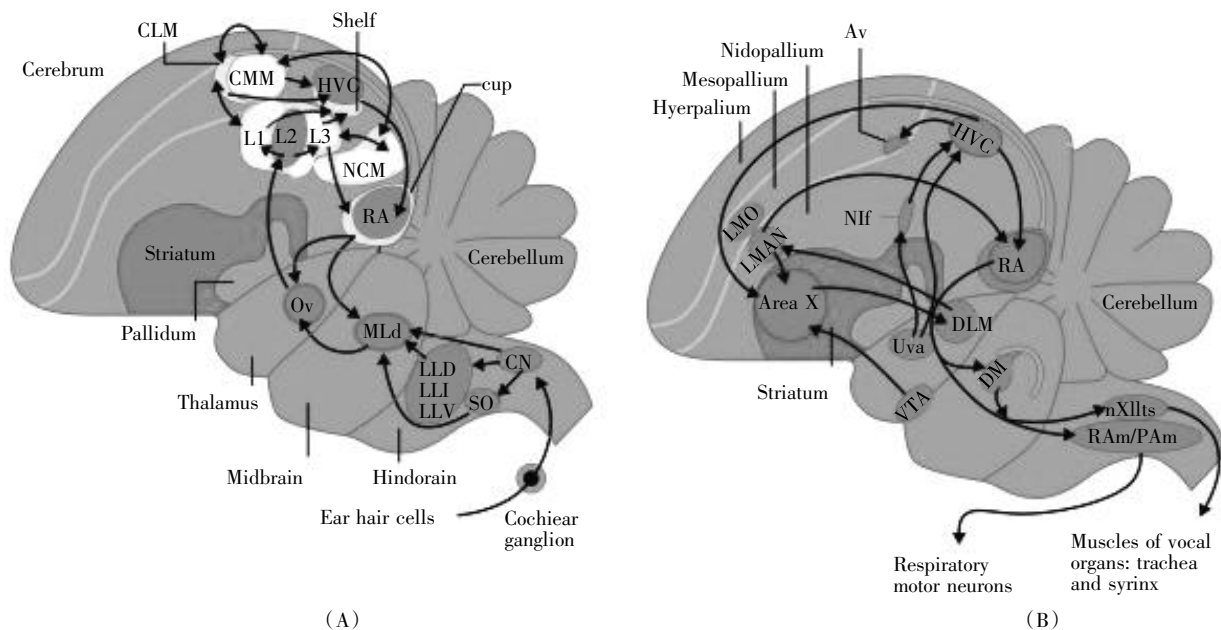


图 1 鸣禽脑矢状面示意图^[1]

(A) 参与听觉识别与记忆的核团。白色区域为听到鸣曲时神经元活动增强和 *zenk* 基因诱导表达的区域; (B) 涉及鸣曲产生与感觉运动学习的核团。深色区域为鸣禽发声时神经元活动增强和 *zenk* 基因诱导表达的区域。

Fig.1 Schematic diagrams of composite views of parasagittal sections of the songbird brain^[1]

(A) Auditory pathways in the avian brain. Diagram of a songbird brain giving approximate positions of nuclei and brain regions involved in auditory perception and memory. White areas represent brain regions that show increased neuronal activation when the bird hears song; (B) Vocal pathways in the avian brain. Diagram of a songbird brain giving approximate positions of nuclei and brain regions involved in vocal production and sensorimotor learning. Dark nuclei in the song system show increased neuronal activation when the bird is singing.

zenk 基因是一类基因的首字母缩写,这些基因包括 *Zif-268*、*Egr-1*、*NGFIA*、*Krox-24*。Milbrandt 在 1987 年首次在大鼠脑中发现了一种神经营养因子诱导的基因即 *NGFIA*^[11],这个基因可以编码转录调节因子,并且这种诱导表达依赖于神经元的兴奋状态,因为它的诱导对于膜去极化是十分敏感的^[12]。后续的研究也发现 *zenk* 基因可以作为一类即早基因,因为其具有快速而短暂的诱导特性,这与 *c-fos*、*c-jun* 等是相同的^[13]。*zenk* 基因可以表达出一些转录调节因子,这些转录因子能够结合到特定的 DNA 序列上,从而调节一些特定基因的表达,进而产生一系列胞内和胞外的生理效

应。鸣曲和鸣唱行为诱导了鸣禽前脑的 *zenk* mRNA 和 ZENK 蛋白的诱导表达,并且研究认为这种表达导致了神经细胞的长期改变^[14]。但是在不同的刺激条件下,听觉系统和鸣唱系统出现了不同的 *zenk* mRNA 的表达形式,那么 *zenk* 基因的不同表达有着什么不同功能呢?*zenk* 基因的诱导与鸣唱产生以及鸣曲的记忆存在怎样的关系?这些问题的解决将有助于我们进一步了解鸣曲的产生、识别以及教习曲模板的记忆机制,也有助于我们进一步了解听觉系统与鸣唱系统之间的联系。

1 *zenk* 在鸣禽听觉系统中的诱导表达

20世纪80年代, *zenk* 基因的诱导表达就已经引起了人们的关注, 一些在鸣禽前脑诱导的 *zenk* 基因得到了克隆, 并且几种 *zenk* 基因得到了鉴定. Mello 首次发现在同类鸣曲的刺激下, 鸣禽巢状皮质背内侧区 (caudal medial nidopallium, NCM) 出现了大量 *zenk* mRNA 的诱导表达^[8], 并且认为, 这种诱导的增加是表达 *zenk* mRNA 的神经元数目增加的结果. 后来的研究也发现 ZENK 蛋白在听觉端脑出现高水平且快速的表达, 但是 ZENK 蛋白的表达迟于 *zenk* mRNA 的表达. *zenk* 基因在鸣曲刺激的 10 min 后出现表达, 30 min 时 *zenk* mRNA 的表达达到峰值, 在 1~2 h 后 ZENK 蛋白的表达达到峰值^[15]. 后来的研究发现, 在鸣曲的刺激下更多的区域出现了 *zenk* 基因或者 ZENK 蛋白的诱导表达, 这些区域包括 L 区(Field L)的亚区 L1 与 L3、上纹状体腹侧尾部区(the caudo hyperstriatum ventral, cHV)、旧纹状体尾部和 HVC 壳(shelf)区以及 RA 杯(cup)区, 这些区域被认为是接受特定鸣曲的听觉输入^[2, 6, 7]. 研究发现 NCM 是 *zenk* 基因诱导表达最为显著的区域, 因此 *zenk* 基因的诱导表达研究主要集中在 NCM. 由于听觉刺激诱导了 *zenk* 基因的表达, 也许 NCM 与听觉信息的处理尤其是鸣曲的识别有关. 研究发现, 在同种鸣曲反复刺激后, *zenk* mRNA 的表达出现了显著的下降, 诱导出现习惯化. 有趣的是, 习惯化之后, 对于新的鸣曲这种诱导现象仍然可以出现, 这些都说明 *zenk* 基因的表达是对于特定鸣曲的应答^[6]. 但是并不是所有的实验都得到了相同的诱导水平, 因此研究者开始关注 *zenk* 在听觉区域的诱导水平的影响因素. 结果发现, 在小于 20 d 龄的斑胸草雀 NCM 并没有出现 *zenk* mRNA 的诱导, 而将斑胸草雀隔离饲养, 这种诱导现象也不会再出现, 这就说明年龄和早期的社会经验会影响 *zenk* 基因的诱导表达^[16]. 研究也发现这种诱导会被鸣禽自身的生理状态和实验条件所影响^[17]. 视觉刺激同样可以调节鸣曲诱导的 *zenk* 基因表达, 有实验研究了斑胸草雀在听觉刺激(song)和视觉刺激(dancing)下的诱导水平, 发现视觉的刺激可以引起 *zenk* 基因高于对照组 (没有任何刺激), 却低于处理组 (音频与视频双刺激) 的诱导水平, 但是这些结果是在旧皮层背中部区(caudomedial mesopallium, CMM)得到的, 具有一定的局限性^[18].

因此有人认为, NCM 和 CMM 都可以对听觉信息进行处理, 但是它们可能涉及不同的听觉记忆. 近年研究也发现, NCM 和 CMM 中 *zenk* 基因的诱导与性别和物种有关, 而且 NCM 和 CMM 在教习曲记忆与识别方面的作用也得到了证实^[19].

zenk 诱导和电生理记录以及代谢指示物一样, 都可以用于研究特定脑区对于不同感觉刺激, 比如听觉的应答程度, 但是它们所得到的结果却是不一致的. 电生理研究证实了整个的 NCM 对于鸣曲的刺激都有应答, 但是却仅仅在一些神经元内出现了 *zenk* 基因的诱导表达. 而单个神经元的记录也发现 NCM 的神经元并没有显示出对于个体鸣曲的不同应答, 新的鸣曲会增加其发放频率的调节, 鸣曲的不断刺激会改变其发放频率的调节水平, 与此同时 *zenk* 基因不断的积累, 但是重复的刺激使得频率最后不再变化, 此时 *zenk* 基因诱导达到最大值. 因此基因的诱导需要的不仅仅是电生理活动的改变, 可能还需要其他的因素. 同时 NCM 的单一神经元并不是听觉信息处理的场所, 可能更重要的是神经元群. 因此可能 NCM 中基因诱导的主要功能就是巩固 NCM 神经元突触输出的改变, 而这与一系列即早基因调节蛋白在突触前广泛存在的研究结果是一致的^[2, 3, 6, 8]. 但是我们需要进一步的实验证明这些靶点是否会在不同的刺激条件下存在显著性的不同蛋白的表达.

综上所述, 鸣曲诱导了听觉系统多个区域 *zenk* 基因的表达, 尤其是在 NCM 有最为显著的表达. 最近的研究发现, 致聋导致了新生的神经元进入 NCM 的数目减少. 研究认为神经元的募集与神经存活可能与脑区的活动和使用频率有关. 这也进一步证明, NCM 在处理复杂听觉信息中发挥重要的作用^[20]. 也有研究表明, NCM 可能涉及到对于复杂的听觉刺激进行分类^[21]. 因此, 也许 NCM 的 *zenk* 表达可以作为一个对于瞬时出现的复杂听觉信息的胞内反应, 但是不一定是对于特异性鸣曲的反应. 这些信息需要投射到其它脑区进行处理, 包括特定鸣曲的识别、记忆和储存. HVC 就是一个可能的位点, 因为研究发现, NCM 和 HVC 壳和 RA 杯之间有直接的神经投射^[22], 而且 HVC 的一些神经元也显示出对于特定鸣曲的电生理应答^[13], 因此也许 HVC 壳和 RA 杯正是听觉信息处理的中继站, 连接了 NCM 和鸣唱运动通路, 但是需要进一步的实验论证.

2 *zenk* 在鸣禽鸣唱控制系统中的诱导表达

大量的研究发现, 鸣唱相关核团的许多神经元在鸣曲刺激时会显示出电生理活动的增加, 包括 HVC、RA、LMAN、DLM 和 X 区^[23]. 我们猜测鸣唱环路中可能也有 *zenk* 基因的表达. 然而以往的研究表明, 鸣曲的获得并没有涉及到鸣唱系统本身. Jarvis 等发现是鸣唱行为而不是鸣曲本身诱导了雄性金丝雀和斑胸草雀鸣唱系统中 *zenk* 基因高水平的表达^[24]. Kimpo 等在鸣唱的雄性斑胸草雀 HVC 和 RA 中发现即早基因 *c-fos* 蛋白的诱导表达^[13], 这两个核团对于鸣曲的产生是必要的. 两项研究都证实了这种诱导不依赖于听觉经验, 因为在致聋后这种诱导依然可以出现, 这就表明是鸣唱行为而不是听觉反馈诱导了 *zenk* 基因的表达. 更加奇怪的是, 在切断左侧支配鸣管的神经过后, 虽然鸣禽只能发出极其微弱的声音, 也没有发声时的姿势, 但是这种诱导仍然存在, 这就说明本体感觉就足以触发即早基因诱导表达^[24]. 这两项研究初步地将 *zenk* 基因与鸣唱系统联系起来.

研究发现, 鸣唱行为诱导的基因表达与鸣禽鸣唱产生的鸣曲数目成线性关系. 但是在发育过程中, *zenk* 基因在鸣唱系统不同核团中的诱导表达水平却不是同样的. 研究表明, HVC 和 X 区的诱导表达水平在不同的发育阶段基本是恒定的^[24], 但是在 RA 神经元内的 *zenk* mRNA 的诱导表达却是随着不同发育阶段而改变的^[25]. 随着鸣曲的不断成熟, *zenk* 基因在 RA 神经元内的诱导表达量逐渐降低^[16, 25]. 在幼鸟中, 鸣唱行为触发了整个 RA 的 *zenk* 基因表达, 但是在成鸟中却仅仅在 RA 的后半部分(RA_p)出现了诱导表达, 因此 RAa (anterior of RA)可能与鸣唱的可塑性有关^[16]. 但是目前的研究并没有发现 RA 前后两部分有任何的结构或者电生理方面的差异, 这就需要我们进一步的分析 RA 内部的机制. 对于 HVC 的研究也发现, 仅仅是 HVC 投射到 RA 的神经元出现了 *c-fos* 的诱导表达, 而 HVC 投射到 X 区的神经元却没有 *c-fos* 的诱导表达, 这说明两种类型的投射具有显著的不同, 可能在鸣曲学习的不同阶段发挥不同的作用^[13].

除了 HVC 和 RA, 还有其它的前脑和中脑核团也有 *zenk* 基因的诱导表达. 比如 LMAN、X 区、mMAN (medial magnocellular nucleus of anterior

nidopallium)、Av (nucleus avalanche), 其中 LMAN 和 X 区引起我们的注意. LMAN 和 X 区是 AFP 通路的重要组成部分. 以往研究表明, AFP 通路在鸣唱的产生中并不起作用^[3], 但是为什么在鸣唱时, LMAN 和 X 区发现有 *zenk* 基因的诱导表达呢? 电生理证据表明, LMAN 和 X 区神经元可以对鸣曲进行应答^[23], 同时损毁实验也证实, AFP 通路与鸣曲学习以及反馈依赖的鸣曲可塑性密切相关^[26], LMAN 可能与教习曲模板的记忆有关^[27], 而 X 区则与鸣曲的同步化有关^[16], 这两个核团的配合才使得 AFP 通路发挥比较教习曲和自身发声的作用, 在幼年期可以进行自身发声与教习曲模板的匹配^[28]. 而在成年期则维持自身的发声^[10], 这些说明 AFP 通路与鸣曲可塑性有关. 最近的研究发现, AFP 通路可能也涉及到了鸣唱技能的学习^[29].

3 *zenk* 基因诱导与听觉和鸣唱系统的关系

实验表明, 听觉信息的处理是由一系列核团共同完成的. 鸣曲的产生与维持同样是由一系列的核团所控制, 这些与 *zenk* 基因在这些区域的广泛表达相一致.

研究证实, 鸣曲刺激使得广泛的听区出现电生理活动的改变, 进而在某些核团中出现 *zenk* 基因的诱导表达^[23]. 当鸣禽听到同类鸣曲时, 听觉环路对于鸣曲进行识别, 并通过 *zenk* 基因诱导形成长期记忆. 而且在重复听到该鸣曲时, *zenk* 诱导表达也会出现习惯化. 新的鸣曲可以诱导 *zenk* 基因的再次应答, 这就说明 *zenk* 与同类鸣曲的识别有着密切的关系. 随后听区将信息传到 HVC 来指导鸣禽鸣唱, 对同类鸣曲进行应答.

在鸣曲学习过程中, 鸣禽需要不断比较自己的发声与模板之间的差异. 研究发现, 这些模板的记忆主要在听区形成, 而且 NCM 可能是重要的储存位点^[6]. 在幼鸟鸣曲学习的早期已经形成了模板记忆. 因此当幼鸟进行发声练习时, 听区对鸣禽自身发声的应答水平明显低于同类鸣曲, 因此听区将鸣禽自己的鸣曲信息传至 HVC, 然后 HVC 对信息进行整合, 并且通过 AFP 通路进行自己发声与模板差异的分析, 再通过 LMAN 去调整发声, 使自己的发声与模板相匹配, 而在成鸟中, LMAN 则是维持自己的发声^[27]. 这些都与 *zenk* 基因在该区域的诱导实验结果一致.

研究发现, 当鸣禽听到鸣曲时, 听觉和鸣唱

环路都会处理信息. 但两者处理方式不同. 听觉环路储存信息可以通过基因诱导的方式, 而鸣唱环路只是实时电生理特性的改变. 如果 NCM 的 *zenk* 基因诱导具有长期记忆的功能, 那么运动核团的 *zenk* 基因又是什么作用? 也许 ZENK 蛋白作为一种转录调节因子可以诱导某些蛋白的产生, 而这些蛋白在鸣唱行为中会被消耗, 还有一种可能就是 *zenk* 可能涉及到与鸣曲运动记忆相关的蛋白合成^[24].

综上所述, 鸣禽前脑 *zenk* 的诱导既与鸣唱的产生有关也与鸣曲的获得有关. 在致聋的金丝雀中, 尽管鸣唱减少了, 但是在鸣唱时 *zenk* 基因的诱导表达并无减少. 因此, 听区的诱导表达与感知鸣曲有关, 而鸣唱系统的诱导表达与鸣唱行为相关. 但是电生理研究表明, 鸣曲可以引起听觉和鸣唱系统中神经元的共同应答. 这就提出一个重要问题: 如何将听觉系统与鸣唱系统联系起来? 听觉刺激并没有在鸣唱系统直接诱导 *zenk* 表达, 但在一些毗邻区却有诱导, 如 HVC 壳和 RA 杯^[2, 6], 也许这些区域可以进行听觉和发声的整合. HVC 在听觉系统和鸣唱系统中都处于关键的位置, 无论是鸣曲的产生、识别和记忆都与 HVC 有着紧密的联系. 研究发现, HVC 不仅可对鸣曲电生理应答^[23], 而且在鸣唱时有 *zenk* 的诱导表达^[24], 但是目前对 HVC 的机制还远未搞清.

4 *zenk* 诱导表达相关的分子机制

Mello 等很早就开始关注 *zenk* 基因诱导相关的分子机制, 并提出 *zenk* 基因的诱导仅仅是在神经激活环境下发生的基因调节事件之一. *zenk* 诱导表达与其他的即早基因诱导表达是一致的, 都是由神经活动引起的基因级联反应, 然后再调节一系列的下游靶点, 最终导致细胞的长期效应^[2, 6].

Cole 等在哺乳类的海马区首次发现刺激诱导的 LTP 可以引起 *zenk* 诱导表达, 但是 NMDA 受体阻断剂却可以阻断这种诱导, 这就表明 NMDA 受体介导了 *zenk* 基因的诱导表达^[30]. 在鸣禽研究中发现, NCM 出现大量的 NMDA 受体的表达, 而 NMDA 受体介导了神经元钙离子内流^[31], 引起基因的诱导表达.

进一步的研究表明, 鸣唱诱导基因表达的胞内信号调节涉及一些激酶的磷酸化. 在斑胸草雀, 新鸣曲的初次出现会急剧增加 ERK 的磷酸化,

并在 5 min 后恢复到了基础水平. 研究认为, ERK 可能是作为基因应答重复鸣曲刺激选择性习惯化的信号整合位点, 因为一个重复的鸣曲会有选择性地引起 ERK 应答习惯化, 而不同的鸣曲则会触发另一个 ERK 磷酸化而不影响前一个. 而且研究发现, 如果在鸣曲刺激前, 在一侧听区加入 ERK 抑制剂, *zenk* mRNA 的诱导表达会下降, 但在另一侧, 诱导却是正常的, 这就直接证明了 ERK 对于 *zenk* 基因的诱导表达是必须的^[2, 32]. 近年研究表明, 突触蛋白是基因应答神经兴奋性改变的后期组分, 其表达依赖于一系列早期与后期调节基因的相互作用^[33]. 研究表明, 突触蛋白在鸣曲刺激后 2~8 h 才会增加, 并且可被基因表达所抑制. 这就说明, 突触蛋白的表达并不是即早基因应答的结果, 而是 ERK 级联反应的结果. 因此突触蛋白的作用可能是维持突触之间的联系. 研究发现, 在听觉刺激后的 NCM 出现了突触蛋白和调节突触囊泡释放的磷酸化蛋白的表达, 并且这些蛋白存在于一些兴奋性神经元, 暗示谷氨酸在介导这种基因诱导的后期组分方面发挥重要作用^[2]. 鸣曲的诱导也涉及 MARK 通路和钙调蛋白^[2, 33], 并且在 ERK/MARK 通路中, ERK 激活使得 CREB (cAMP-response element binding protein) 磷酸化. CREB 是一种非常重要的基因调节蛋白, 可以调节多种基因的表达. CREB 的激活促进肌动蛋白网络的形成和 arc 蛋白在树突棘上共存, 然后经过分子级联反应促进一些 *zenk* 基因表达^[34]. 而 *zenk* 基因的诱导表达又可以产生一系列的后期组分, 比如定位在轴突上的突触蛋白, 当然也有一些后期组分定位在树突上. 突触蛋白在产生后会通过微管转运到轴突末端. 而钙粘蛋白和其他一些小分子则将突触前与突触后组分连接在一起(图 2).

但是鸣曲诱导的小分子如何转变成为胞内的效应, 进而在细胞和环路水平上影响鸣唱的产生与学习仍然是有待解决的问题. 更重要的问题是如何从 *zenk* 基因的诱导表达去理解听觉信息处理、听觉反馈和鸣唱行为之间的关系. 鸣禽如何对复杂的声音信息进行处理? 处理后的听觉信息又是如何指导鸣唱行为? 听觉反馈又是通过怎样的机制去影响发声? 这些问题的解决无疑将会对感觉信息的处理以及感觉运动整合机制带来突破.

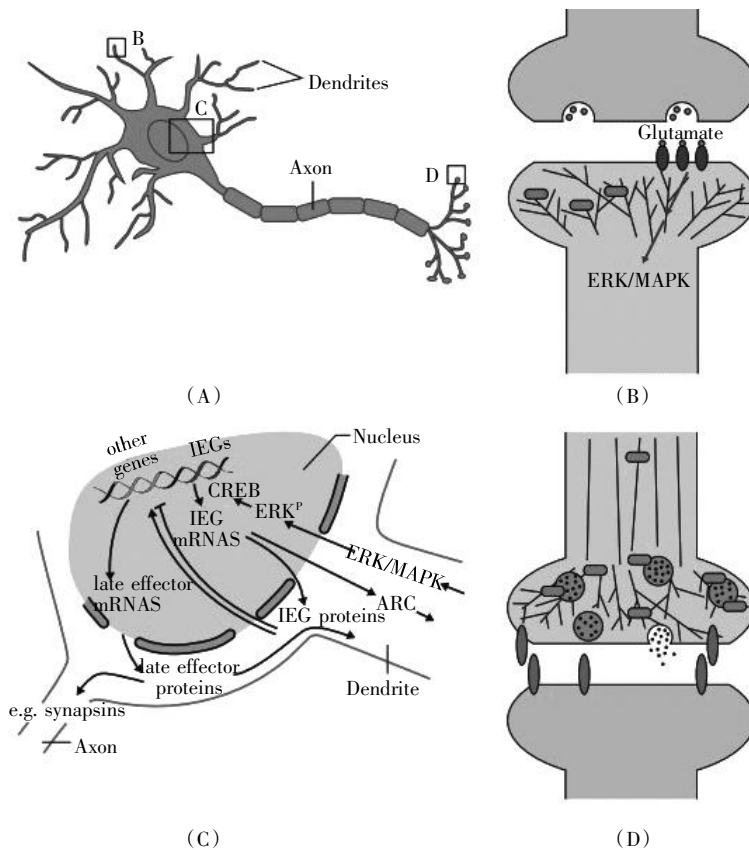


图2 神经细胞中对于鸣曲的记忆发挥重要作用的分子通路示意图^[2]

(A) 神经细胞, 矩形 B、C、D 分别对应其下面各放大图; (B) 突触终末释放谷氨酸进入突触间隙, 并且通过与突触后的谷氨酸受体结合激活突触后神经元; (C) ERK/MAPK 的激活促进了 IEG 的表达。即早基因蛋白促进或者抑制一些基因转录, 这些基因编码了一些后效应蛋白; (D) 突触蛋白通过微管转运到突触前终末, 并且将囊泡锚定在突触前肌动蛋白上。ARC, 活动调节的细胞骨架相关 mRNA; ERK^P, 磷酸化的 ERK; IEGs, 即早基因。

Fig.2 Schematic views of molecular pathways that are important for memory of birdsong in a neuronal cell^[2]

(A) The rectangles B, C, and D in this simplified view of a neuron are enlarged in the corresponding panels B, C, and D; (B) A presynaptic terminal releases the neurotransmitter glutamate into the synaptic cleft, which activates the postsynaptic terminal by binding to glutamate receptors. These receptors activate the MAPK signaling pathway, which leads to ERK/MAPK phosphorylation and translocation. The actin network that is present in the dendritic spine accommodates arc proteins; (C) A part of a nucleus and soma is shown, together with the molecular pathways that are important for auditory memory. ERK/MAPK activation promotes IEG expression. The IEG proteins promote or inhibit transcription of other genes that encode late effector proteins. Some late effector proteins may be transported to the dendrites, while others, such as synapsins, are transported to the axon; (D) Synapsins are transported to the presynaptic terminal via microtubules. There, they anchor vesicles to the actin cytoskeleton. When synapsins are phosphorylated, their affinity for both actin and vesicles decreases. Thus, the vesicles are released and can fuse with the membrane and secrete neurotransmitters into the synaptic cleft. The pre- and post-synaptic membranes are linked together through cadherins, among other factors. ARC, activity-regulated cytoskeleton-associated mRNA; ERK^P, phosphorylated ERK; IEGs, immediate early genes.

参考文献(References):

- [1] BERWICK R C, BECKERS G J, OKANOYA K, *et al.* A bird's eye view of human language evolution[J]. *Frontiers in Evolutionary Neuroscience*, 2012, 4(5): 1-5.
- [2] MOORMAN S, MELLO C V, BOLHUIS J J. From songs to synapses: molecular mechanisms of birdsong memory. Molecular mechanisms of auditory learning in songbirds involve immediate early genes, including *zenk* and *arc*, the ERK/MAPK pathway and synapsins[J]. *Bioessays*, 2011, 33(5): 377-385.
- [3] MILLER J E, HILLIARD A T, WHITE S A. Song practice promotes acute vocal variability at a key stage of sensorimotor learning[J]. *PLoS One*, 2010, 5(1): e8592.
- [4] GALE S D, PERKEL D J. A basal ganglia pathway drives selective auditory responses in songbird dopaminergic neurons via disinhibition[J]. *Journal of Neuroscience*, 2010, 30(3): 1027-1037.
- [5] BOLHUIS J J, OKANOYA K, SCHARFF C. Twitter evolution: converging mechanisms in birdsong and human speech[J]. *Nature Review Neuroscience*, 2010, 11(11): 747-759.
- [6] MELLO C V, VELHO T A, PINAUD R. Song-induced gene expression: a window on song auditory processing and perception[J]. *Annals of the New York Academy of Science*, 2004, 1016(1): 263-281.

(下转第 564 页)