估算长期记忆形成所需的能量

Maxime Girard[1,3], Jiamu Jiang[2], Mark CW van Rossum[1,2]

2023年2月9日

1 心理学院 2 诺丁汉大学数学科学学院，英国诺丁汉 NG7 2RD 3 索邦大学理学院与工程学院整合生物学与生理学硕士项目，法国巴黎 75005

arXiv:2301.09565v2 [q-bio.NC] 8 Feb 2023

摘要

大脑消耗代谢能量来处理信息，也消耗能量来存储记忆。记忆形成所需的能量可能相当可观，例如，果蝇形成记忆后，在随后遭遇饥饿时寿命会缩短（Mery 和 Kawecki，2005年）。本文估算，记忆形成所需的能量约为 10 mJ/比特，并将其与生物物理学估算值以及计算机硬件的能量需求进行比较。我们得出结论：尽管其背后的原因尚不清楚，生物记忆存储的代谢成本很高，

人脑消耗约 20 瓦能量，占身体静息时总能耗的 20%。计算和信息传递的成本，尤其是突触传递和脉冲生成的成本，已有详尽记载；如今，人们普遍认为，大脑的设计受到能量需求的制约（Attwell 和 Laughlin，2001；Lennie，2003；Harris 等人，2012；Karbowski，2012）。近年来，学习的代谢成本也被纳入大脑的能量预算。果蝇实验表明，这些成本相当可观。在 Mery 和 Kawecki（2005）的研究中，果蝇接受了经典条件反射训练，学会将一种气味与机械性电击联系起来。训练结束后，研究人员停止提供所有食物，并测量果蝇因饥饿而死亡所需的时间。结果发现，与对照组果蝇相比，接受条件反射训练的果蝇寿命缩短了。在分别控制了对非条件刺激和条件刺激的暴露后，寿命缩短幅度约为 20%。

目前，尚不清楚哪些神经过程是学习和记忆相关的主要能量消耗来源。不过，已知并非所有形式的记忆都同样消耗能量。持久性记忆形式（例如苍蝇的长期记忆（LTM））需要消耗大量能量，而持续时间较短、几天后便会消退的抗麻醉记忆（ARM）则不会（Margulies 等人，2005年）。有趣的是，能量不足时，厌恶性长期记忆会受到抑制（Plaçais 和 Preat，2013年）。哺乳动物也存在这种适应性调节：能量不足时，晚期长时程增强（late-LTP）会受到抑制，而早期长时程增强则不会（Potter 等人，2010年）。

本文简要回顾了存储少量信息（即将一种气味与有害刺激联系起来）所需能量的估算，这一过程与 Mery 和 Kawecki（2005）的实验方案相同。这些估算存在很大的不确定性，希望未来能进一步缩小这一范围。

尽管如此，我们认为这些“大致估算”对理论考量和未来实验仍有帮助。我们还在计算机硬件的背景下讨论了这一估算。

经典气味-电击条件化中储存了多少信息？学习气味与电击之间的联想至少需要一个信息位，即是否应避开该刺激。如果对刺激的效价进行更详细的存储，则还需要额外的几个信息位。此外，动物还可以存储刺激发生的情境，这在功能上会有所帮助。然而，与哺乳动物不同，我们尚未发现果蝇存在情境性恐惧条件化的证据。因此，我们估计储存的信息约为 10 位。

学习后的能量摄入直接测量

有多种方法可以根据实验估算记忆形成所需的能量。第一种方法基于这样一个事实：学习后，果蝇的蔗糖摄入量会立即增加到正常速率的约两倍（Plaçais 等人，2017 年，图 1.c）。在毛细管喂食实验（CAFE）中，通过测量果蝇从毛细管中摄取糖水的量来确定其能量摄入（5% 蔗糖；蔗糖的能量含量为 16.2 kJ/g）（Ja 等人，2007年）。与对照组果蝇相比，摄入量的增加相当于额外摄入 42 ± 160 mJ（图 6.e 中为 19 ± 85mJ）；误差表示标准差。[1]

在这些能量摄入中，一部分会因代谢效率低下而损失，另一部分会随尿液和粪便排出。假设产生三磷酸腺苷的转化效率为43%（Nakrani 等，2022年），可以推断，学习以三磷酸腺苷的形式消耗了约20mJ。

通过寿命进行估算

还可以通过学习后饥饿状态下存活时间的缩短来估算记忆形成所消耗的能量。最简单的假设是：当苍蝇的能量储备 $E(t)$降至零以下时，苍蝇就会死亡。接下来，假设能量储备随时间以速率 β线性下降。即 $E(t) = E_0 - \beta t$，其中 E_0 是初始能量储备。量热法可用于估算非饥饿苍蝇在 $\beta = (7 \pm 2)\mu$W、23 C条件下的消耗率。（Fiorino 等，2018年）。（需要注意的是，代谢率会因品系而异，且基础代谢率会随温度升高而急剧增加；Klepsatel 等人，2019年）。由Mery 和 Kawecki（2005）以及 Plaçais 等人（2017年）的实验可知，记为 Δl的平均观测寿命缩短量，是由长期记忆形成引起的，在两项实验中均约为4.5小时。因此，在这一线性下降模型下，可得 $E_{\mathrm{LTM}} = \beta\,\Delta l = (110 \pm 100)$mJ。

为了检验这一估算的稳健性，我们在模型中加入现实因素，并展示这些因素对估算的影响。首先，随着储备逐渐减少，能量消耗会随之降低（Fiorino 等，2018年）。也就是说，能量储备是时间的凸函数。图1左侧展示了两种条件下能量储备随时间的变化。在对照条件下（蓝色曲线），饥饿从时间0开始，导致储备逐渐下降。在学习条件下（橙色曲线），学习会导致储备迅速下降，并且发生在饥饿开始之前。

我们假设代谢率仅是当前能量储备的函数。这意味着，在学习消耗能量后，能量储备将遵循与已经饥饿了一段时间的果蝇相同的轨迹。换言之，与学习相关的能量消耗会使能量轨迹提前 Δt。

[1]比较不同实验时应注意，在 CAFE 测定中，最初几天的习惯化阶段能量消耗会显著降低（Van denBergh，2022年）。

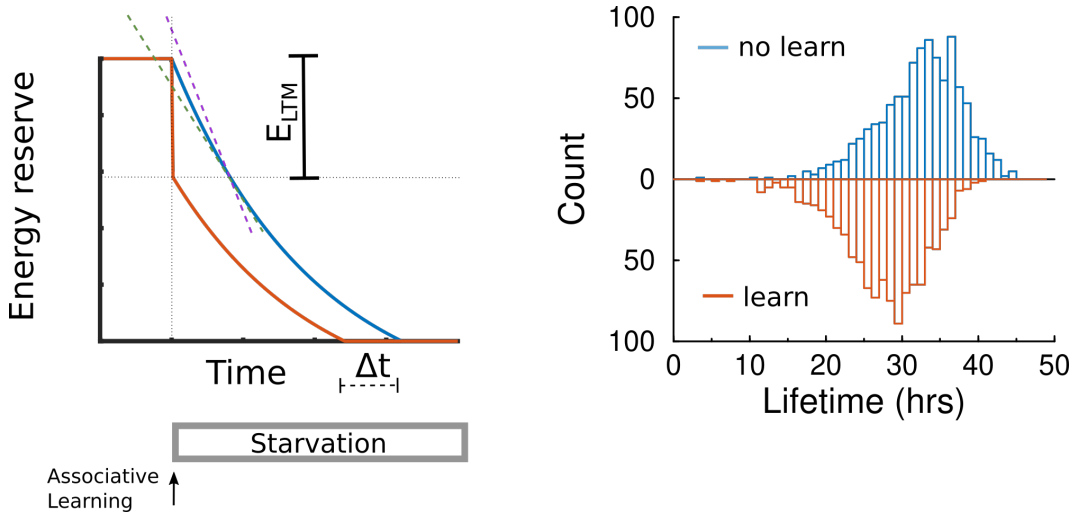

图 1：左：学习消耗能量的估算示意图。图中显示了能量储备随时间的变化。在时间 0，喂养充足的果蝇要么学习一项联想，导致能量储备下降（橙色），要么属于对照组（蓝色）。随后，两组都被挨饿，并在能量储备降至零时死亡；受过训练的果蝇会提前 Δt 一段时间死亡。学习消耗的能量E_{LTM}可通过 Δt 估算，方法是使用学习前（紫线）和学习后（绿线）的消耗率。真实值介于这两个估算值之间。右：对 1000 只果蝇进行的风险模型模拟，分别针对未经历学习的群体（上）和学习群体（下）。

我们将初始消耗率记为正数 β （紫色线的斜率；为清晰起见，在水平方向上进行了平移），并将学习后的消耗率记为 β' （$\beta' \leq \beta$；绿色线）。从图1可以看出，能量估计值有界，即

$$\beta' \Delta t \leq E_{\mathrm{LTM}} \leq \beta \Delta t$$

这意味着，根据寿命差异 Δt 得出的能量成本估算值 β可能偏高，而基于 β' 的估算值则偏低。据我们所知，学习后的代谢率 β'尚未被直接测量；不过，在 Fiorino 等人（2018年）的实验设置中，热量限制饮食会使代谢率下降约 30%。

只要在学习引起的额外能量消耗停止后测量 β'，即使学习导致的能量消耗并非瞬时发生，这一计算仍然成立。

风险模型

估算学习所消耗能量的一种更复杂的模型，是采用风险函数的形式。风险函数描述在某一能量储备水平下死亡的瞬时概率（例如参见 Modarres 等人，1999年；Gerstner 和 Kistler，2002年）。在风险函数模型中，即使一群果蝇都以相同的能量储备开始，它们也会在不同时间死亡。最简单的例子是恒定风险。在这种情况下，寿命服从指数分布，平均寿命是风险率的倒数。

我们将能量储备为 h（E）时的风险率记为。能量储备越低，风险率越高。我们假设，饥饿实验的条件极为严苛，因此可以忽略风险率对年龄的依赖性。（请注意，若考虑年龄依赖性，会进一步低估能量——在极端情况下，如果寿命仅取决于年龄，那么 E_{LTM} 发生巨大变化也不会影响寿命。）

一般而言，风险模型中的平均寿命 l 为

$$l = \int_0^\infty S(t)dt$$

其中，生存函数 $S(t)$ 定义为 $S(t) = \exp\left[-\int_0^t h(t')dt'\right]$。我们探讨图 1 所示学习导致的能量轨迹提前如何改变平均寿命。波浪号表示学习后的量。提前意味着 $h(t) = h(t+\Delta t)$，因此学习后的果蝇的生存函数为

$$\tilde{S}(t) = \exp\left[-\int_0^t h(t')dt' + \int_0^{\Delta t} h(t')dt' - \int_t^{t+\Delta t} h(t')dt'\right]$$

当 Δt 较小时，可以近似为

$$\begin{aligned}\tilde{S}(t) &\approx S(t)\left[1 - \int_0^{\Delta t} h(t')dt' - \int_t^{t+\Delta t} h(t')dt'\right] \\ &\approx S(t)[1 - \Delta t.h(0) + \Delta t.h(t)]\end{aligned}$$

学习后的果蝇的平均寿命为 $\tilde{l} = \int_0^\infty \tilde{S}(t)dt$。利用 $\int_0^\infty S(t)h(t)dt = \int_0^\infty \frac{dS(t)}{dt}\,dt = 1$，在时间零时消耗 E_{LTM} 后，寿命会缩短至

$$\tilde{l} = l + \Delta t\,[1 - h(0)\,l] \tag{1}$$

研究两个极限情形很有启发性：当风险率与能量无关，因而在时间上为常数（$h(t) = h(0)$）时，有 $l = l$。在这种情况下，寿命不会改变。另一种情形是饥饿前不存在风险率，即 $h(0) = 0$，此时有 $l = \Delta t$。一般而言，寿命变化 $\Delta l = l - l$ 介于 0 和能量曲线的偏移量 Δt之间。结合上述结果，

$$E_{\mathrm{LTM}} \geq \beta' \Delta t \geq \beta' \Delta l$$

因此，采用消耗率 β' 时，总会低估 学习所消耗的能量。风险率公式总是会进一步夸大这种低估。考虑到速率 β' 尚不确定，我们得出结论： $E_{\mathrm{LTM}} \gtrsim 100mJ$。

为说明该模型，我们模拟了 1000 只果蝇，见图 1b。初始储备设为 0.6J，并假设其按指数衰减，速率为 $\gamma dE/dt = -E - c$，其中 $\gamma = 40$ 小时， $c = 0.3$J。风险率建模为 $h = \exp(-kE)$/小时，其中 $k = 20J^{-1}$。由此得到的寿命为：不学习时 32.3 小时，学习时 27.6 小时。估算支出（$\beta'\Delta l$）为 95mJ，而模拟中实际使用的值为 $E_{\mathrm{LTM}} =$100mJ。

讨论

总之，我们采用了两种方法，根据行为数据估算学习一个简单联结所需的能量：一是根据过量蔗糖消耗量估算，二是根据寿命变化估算。令人鼓舞的是，这两种估算得出的数值相近，约为100毫焦，即约10毫焦/比特。将这些成本与数字计算机中的记忆成本进行比较很有意思。从CPU到记忆体的数据存储和数据传输都需要消耗大量能量。在典型的个人计算机中，速度最慢、持久性最高且能耗最大的存储设备，距离处理器最远

（Das 等，2015）。例如，一款典型的现代固态硬盘（SSD）最高可按每秒3GByte的速度写入数据，功耗约为10W（Samsung 970）。因此，SSD上的存储能耗约为0.5纳焦/比特。由一系列容量更小、速度更快的缓存（L3、L2、L1）组成的层级结构，可加快CPU对重复使用数据的读写访问。这些缓存的能耗仅约为pJ/比特量级（Molka 等，2010；Das 等，2015）。需要注意的是，计算机针对处理大块数据进行了高度优化，因此计算机中的记忆存储成本比生物记忆存储低约6...7个数量级。

为什么生物学习在代谢上如此耗能？目前尚不清楚大部分能量究竟消耗在突触层面、网络层面，还是个体层面。Karbowski（2019）估算了哺乳动物突触可塑性的生物物理成本。其中占主导地位的成本远远高于其他成本，是蛋白质磷酸化；其成本远超蛋白质合成、运输成本以及肌动蛋白丝研磨等其他成本。估算结果为 3×10^6ATP/突触/分钟。因此，单个突触在 1 小时内磷酸化增加所需的成本为 9pJ。即使有 1000 个突触发生可塑性，这一数值仍比上述基于行为的估算低 3 个数量级。此外，与耗能较低的早期长时程增强相比，磷酸化更常见于晚期长时程增强，而后者耗能较高。有趣的是，近期证据表明，不同类型的可塑性涉及不同的代谢通路（Dembitskaya 等，2022）。因此，尽管这些估算与我们的估算并不矛盾，仍有大量能量消耗尚未得到解释。

要确定缺失的能量是否直接用于突触可塑性，测量修改的突触数量或记忆项数量变化时的能量消耗将会很有意义。如果学习两个关联所需的能量会增加一倍，那么突触过程很可能是主要的能量消耗来源。在这种情况下，学习多个关联所需的能量可能会迅速变得极其庞大。例如，学习广为人知的 MNIST 数据集需要进行约 10^8 次突触更新（正在准备中）。因此，需要采取节能策略（Li 和 Van Rossum，2020）。

另一种可能是，主要的能量消耗来自协调过程引起的脑活动变化，例如重放——重放有助于哺乳动物的记忆巩固，在果蝇中也是如此（Cognigni 等，2018）。学习期间的量热法测量或许能为这类假设提供线索。最后，学习方案引起的行为或生理变化也可能解释能量消耗的增加。Mery 和 Kawecki（2005）中使用非配对刺激进行的对照实验，或许未能完全排除这类影响。

无论答案如何，动物都可能受到学习所需的高昂代谢成本的限制；它们的节省策略将有助于理解生物记忆形成。

致谢

我们谨向 Pjotr Dudek 和 William Levy 致谢，感谢他们参与讨论。Jiamu Jiang 获得了诺丁汉大学副校长国际奖的资助。

参考文献

D. Attwell 和 S. B. Laughlin。《大脑灰质信号传递的能量预算》。《脑血流与代谢杂志》，21(10):1133–1145，2001年10月。

P. Cognigni、J. Felsenberg 和 S. Waddell。《做正确的事：果蝇记忆形成、表达与更新的神经网络机制》。《神经生物学当前观点》，49:51–58，2018年。

S. Das、T. M. Aamodt 和 W. J. Dally。《Slip：降低存储层次结构中的导线能耗》。载于《第*42*届计算机体系结构国际年会论文集》，第349–361页，2015年。Y. Dembitskaya、C. Piette、S. Perez、H. Berry、P. J. Magistretti 和 L. Venance。《当神经计算和认知负荷增加时，乳酸供应超过葡萄糖供应》。美国国家科学院院刊，119:e2212004119，2022年11月。A. Fiorino、D. Thompson、S. Yadlapalli、C. Jiang、O. T. Shafer、P. Reddy 和 E. Meyhofer。《对单只果蝇进行并行实时代谢率测量》。《科学报告》，8(1): 14452，2018年。W. Gerstner 和 W. Kistler。《脉冲神经元模型：单个神经元、神经元群与可塑性》。剑桥大学出版社，2002年。J. J. Harris、R. Jolivet 和 D. Attwell。《突触能量消耗与供应》。《神经元》，75(5):762–777，2012年。W. W. Ja、G. B. Carvalho、E. M. Mak、N. N. de la Rosa、A. Y. Fang、J. C. Liong、T. Brummel 和 S. Benzer。《果蝇摄食学与 CAFE 测定》。《美国国家科学院院刊》，104(20):8253–8256，2007年。J. Karbowski。《哺乳动物大脑发育过程中每个突触的代谢能量近似不变》。《公共科学图书馆·综合》，7:e33425，2012年。J. Karbowski。《突触学习与记忆的代谢约束》。《神经生理学杂志》，122(4): 1473–1490，2019年。P. Klepsatel、D. Wildridge 和 M. Gáliková。《温度会导致果蝇能量储备发生变化》。《科学报告》，9(1):5239，2019年。P. Lennie。《皮层计算的代价》。《当代生物学》，13(6):493–497，2003年。H. Li 和 M. C. Van Rossum。《节能型突触可塑性》。《生命》，9:e50804，2020年。C. Margulies、T. Tully 和 J. Dubnau。《解构果蝇的记忆》。《当代生物学》，15 (17):R700–R713，2005年。F. Mery 和 T. J. Kawecki。《果蝇长期记忆的代价》。《科学》，308(5725):1148，2005年5月。M. Modarres、M. Kaminskiy 和 V. Krivtsov。《可靠性工程与风险分析：实用指南》。Marcel Dekker出版社，1999年。D. Molka、D. Hackenberg、R. Schöne 和 M. S. Müller。《x86-64 处理器中数据传输和算术运算的能量消耗特征》。载于绿色计算国际会议，第123–133页。电气电子工程师学会，2010年。M. N. Nakrani、R. H. Wineland 和 F. Anjum。《生理学：葡萄糖代谢》。StatPearls出版社，特雷asure岛（佛罗里达州），2022年。网址：http://europepmc.org/books/NBK560599。P.-Y. Plaçais 和 T. Preat。《为在食物短缺时提高生存率，大脑会关闭高代价记忆》。《科学》，339(6118):440–442，2013年。

P.-Y. Plaçais, È. de Tredern, L. Scheunemann, S. Trannoy, V. Goguel, K.-A. Han, G. Isabel 和 T. Preat。果蝇蘑菇体中上调的能量代谢是长期记忆形成的触发因素。《自然通讯》，8(15510)，2017年6月。W. B. Potter, K. J. O'Riordan, D. Barnett, S. M. Osting, M. Wagoner, C. Burger 和 A. Roopra。能量传感器AMPK对神经元可塑性的代谢调控。《公共科学图书馆·综合》，5(2):e8996，2010年。B. Van den Bergh。药物作用下的微生物：用于研究大肠杆菌体内抗生素耐受性的黑腹果蝇肠道模型。《微生物》，10(1):119，2022年1月。