



2014年诺贝尔生理学或医学奖: 方位感知——哲学问题还是科学问题?

袁增强^{①*}, 张遐^{②*}

① 中国科学院生物物理研究所, 北京 100101;

② Institute of Mental Health Research and Department of Psychiatry, University of Ottawa, Ontario K1Z7K4, Canada

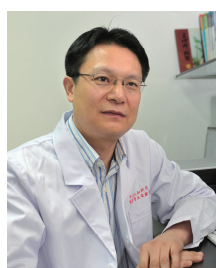
* 联系人, E-mail: zqyuan@ibp.ac.cn; xia.Zhang@theroyal.ca

2014年诺贝尔生理学或医学奖于10月6日下午5点30分揭晓, 今年的得主为英国科学家 John O'Keefe, 挪威科学家 May-Britt Moser 和 Edvard I. Moser 夫妇, 获奖缘于其发现了“构成大脑定位系统的细胞”。

长期以来, 大众和科学家对大脑奥秘的探讨从未停止过。200多年前, 德国哲学家康德(Immanuel Kant)提出, 空间概念是思想的一种内建原理, 我们就是通过这种原理来感知世界的。20世纪中期行为生理学的出现逐渐改变了这一假设。加州大学 Berkeley 分校的 Edward Tolman 教授在1948年发现大鼠在迷宫中可以学会认路和导航, 推测在大鼠的大脑中一定是形成了一幅“认知地图”从而帮助其走出迷宫。然而, 形成方位感知的地图是如何存在于大脑中的呢? 2014年这3位诺贝尔生理学或医学奖获得者的长期系统的工作揭示了其中的奥妙。

大脑的“GPS”(大脑定位系统)听起来似乎很神秘, 其实也很简单。John O'Keefe 利用神经生理学方法进行了一系列工作, 发现了“位置细胞”(place cell), 这些细胞只在动物到达具体地方的时候兴奋起来, 而不仅是依靠视觉识别, 而且会构造出一幅所处环境的内在地图。O'Keefe 认为, 在处于不同环境中被激活的位置细胞的共同参与下, 海马体可以构造出很多地图。换言之, 大脑对方位感知的形成是通过位置细胞活动的特定组合的方式储存在海马体中^[1,2]。

May-Britt 和 Edvard Moser 夫妇发现了网格细胞(grid cell), 当动物处于空间网格的特定部位时网格细胞就会兴奋。May-Britt 和 Edvard Moser 在绘制大鼠脑海马区的功能连接图时, 发现其邻近的内嗅皮层区域的神经元表现出非常规律的激活模式。当大鼠穿过六边形网格里的多个位点时, 该区域特定的细胞会被激活。通过这些空间模式的特定性激活, “网格细胞”构成了一个协调系统, 从而参与空间运动。同时在内嗅皮层区域存在一些能够感知头部方向和空间边界的神经细胞, 共同在海马区形成回路。这一回路在大脑中构成了一个广泛而协调的定位系统。因此, 由位置细胞组成的海马图谱和由网格细胞组成的内嗅皮层图谱对空间位置的记忆、存储和提取起到了关键作用, 形成



袁增强 博士 1995年毕业于青岛医学院, 1998年获得解放军总医院硕士, 2003年获得南佛罗里达大学博士学位, 2003~2007年哈佛医学院博士后。2007年“百人计划”引进担任中国科学院生物物理研究所脑与认知科学国家重点实验室研究员。2011年获国家杰出青年科学基金资助。2014年起担任《科学通报》英文版编委。



张遐 博士 1983年毕业于第三军医大学, 1992年获第四军医大学博士学位, 1999年任加拿大萨斯喀彻温大学精神病学系助理教授, 2004年副教授, 2006年任加拿大渥太华大学皇家医院心理健康研究所转化神经科学研究室主任。获加拿大杰出青年科学家奖和神

经精神药理学创新奖、国家杰出青年科学基金(B类)、美国国家精神分裂症和抑郁病研究联合会独立研究员奖。中国教育部长江学者讲座教授。2014年起担任《科学通报》英文版编委。

我们大脑的内置 GPS。就像诺贝尔奖委员会在颁奖声明中所说, 这一发现解决了数百年来困扰哲学家和科学家的问题: 大脑到底是如何创造出周围的空间地图, 而我们又是如何在复杂的环境中进行导向的?

John O'Keefe 出生于美国, 1967年在加拿大受麦吉尔大学获得生理心理学博士学位后进入伦敦大学学院(University College of London, UCL)做博士后。1987年被伦敦大学学院任命为认知神经学教授。他的研究始于1971年。他发现, 位置细胞只在某一特殊环境中特定的位置被激活, 产生放电效应, 大部分位置细胞存在于海马体(脑内一个形状像海马的结构)中^[1,2]。位置细胞的发现证实了 Tolman

教授在 1948 年提出的大脑存在空间认知图谱这一假说^[3].

May-Britt 和 Edvard Moser 是挪威人,他们首先在挪威 Oslo 大学 Per Andersen 教授的实验室完成了电生理和神经解剖方面的博士学位论文研究,继而在英国爱丁堡大学 Richard Morris 教授实验室和 UCL 大学 John O'Keefe 教授实验室完成了博士后研究工作.在 John O'Keefe 实验室他们学习了体内电生理记录,之后又到了美国亚利桑那大学,在 Bruce McNaughton 实验室学习多通道电生理记录.1996 年, Moser 夫妇在挪威科技大学组建了他们自己的实验室.当时,他们就对位置细胞的起源和方位计算产生了浓厚的兴趣.相关研究结果发表在 2004 年的 *Science* 上^[4,5].在发现位置细胞 31 年以后, Moser 教授夫妇于 2005 年在 *Nature* 杂志上首次系统地报道了网格细胞的多种放电特性,包括网格大小、网格间距和网格朝向,确立了网格细胞的存在和特异性^[6].网格细胞构成大脑空间定位的坐标系统,使大脑能够精确定位,完成空间导航功能^[7-9].

相对于探索人类大脑的运作机制这一巨大的科学问题, Moser 夫妇和 O'Keefe 的研究范围只是其中很小的一个领域,而位于瑞士洛桑的 Ecole Polytechnique Federale de Lausanne 脑科学中心于 2005 年与 IBM 合作发起的“蓝脑计划”(The Blue Brain Project)则是一项逆向工程.“蓝脑计划”

由 Henry Markram 主持,试图通过超级计算机集群来模拟哺乳动物的大脑,并计划最终模拟人类的大脑^[10].近 10 年来,蓝脑计划已经成功地模拟了啮齿类动物的大脑(2007 年)、猫的大脑(2011 年),现在正在进行模拟猕猴的大脑(预计 2015 年完成),并计划到 2020 年完成对人类大脑的模拟.在 TED 大会(Technology, Entertainment and Design Conference)的一次公开演讲中, Markram 预测,“蓝脑计划”所构建的电脑集群有望“意识到自己的存在”.

另外,阿尔茨海默病与脑内空间记忆环路的关系非常密切.现在已经有大量临床数据显示,阿尔茨海默病中最容易受损害和最早死亡的区域是网格细胞的发源地——大脑的内嗅皮层.诺贝尔奖委员会在介绍 2014 年生理学或医学奖的获奖原因时提到,阐明空间定位系统的分子机制将会对开发治疗的药物提供巨大的帮助,并有先驱性的指导意义.利用药物或者生物疗法有效修复功能受损的位置细胞和网格细胞、以延缓或阻止细胞死亡,将会是一种全新的有效治疗的方法.

近年来神经科学研究领域多次获得诺贝尔奖是对神经科学的研究人员的巨大鼓舞.以上 3 位科学家的工作尽管在研究内容本身尚未非常成熟、完善,但其具有深远意义,为神经科学的发展指明了方向.

参考文献

- 1 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: 171–175
- 2 O'Keefe J, Gaffan D. Response properties of units in the dorsal column nuclei of the freely moving rat: Changes as a function of behaviour. *Brain Res*, 1971, 31: 374–375
- 3 Tolman E C. Cognitive maps in rats and men. *Psychol Rev*, 1948, 55: 189–208
- 4 Fyhn M, Molden S, Witter M P, et al. Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science*, 2004, 305: 1258–1264
- 5 Leutgeb S, Leutgeb J K, Treves A, et al. Distinct ensemble codes in hippocampal areas CA3 and CA1. *Science*, 2004, 305: 1295–1298
- 6 Hafting T, Fyhn M, Molden S, et al. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, 2005, 436: 801–806
- 7 Fyhn M, Hafting T, Treves A, et al. I. Hippocampal remapping and grid realignment in entorhinal cortex. *Nature*, 2007, 446: 190–194
- 8 Moser E I, Kropff E, Moser M B. Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. *Annu Rev Neurosci*, 2008, 31: 69–89
- 9 Giocomo L M, Moser M B, Moser E I. Computational models of grid cells. *Neuron*, 2011, 71: 589–603
- 10 Markram H. The blue brain project. *Neuroscience*, 2006, 7: 153–160