



大脑的内置 GPS: 2014 年诺贝尔生理学或医学奖解析

叶菁, 张生家*

Kavli Institute for Systems Neuroscience and Center for Neural Computation, Norwegian University of Science and Technology, Norwegian Brain Centre, Trondheim 7491, Norway

* 联系人, E-mail: sheng-jia.zhang@outlook.com

2014 年度的诺贝尔生理学或医学奖授予英国伦敦大学学院(University College London, UCL)的 John O'Keefe 和挪威科技大学(Norwegian University of Science and Technology)的 May-Britt Moser 和 Edvard Moser 夫妇, 以表彰他们在发现构建大脑空间定位系统的重要细胞方面所做出的杰出贡献。

我们如何记得自己曾经去过哪里? 我们又如何知道现在自己身在何方? 我们又怎样将去过的、所有地方的路径进行存储和加工, 以便需要时能迅速提取并计算出最优化的路线? 所有这些与空间导航系统相关的问题与我们的生存和日常生活密切相关。关于我们的大脑如何感知外部空间世界, 一直以来都是哲学家和科学家所关注的焦点。正如诺贝尔生理学或医学奖新闻发布会上所说, John O'Keefe, May-Britt Moser 和 Edvard Moser 所发现的大脑内置 GPS 系统解决了困扰哲学家和科学家数个世纪的问题。200 多年前, 德国哲学家康德提出我们拥有独立于人的经验而存在的“先验知识”, 他将空间的概念视为思维的内在属性之一, 并认为是我们感知世界唯一的方式。值得一提的是, 我们的先祖燧人氏早在 15000 年前就已通过北极星来辨别方向。据史载, 我国古人最早利用“北斗七星”的斗柄将时间(春夏秋冬)和空间统一起来。公元前 279 年, 爱国诗人屈原也曾在《天问》中提到“遂古之初, 谁传道之? 上下未形, 何由考之?” 可见古人对时间和空间的思考要比康德早近 2000 年。

对于大脑空间定位系统的实验性研究已有很长的历史, 早在 20 世纪 30 年代, 加州大学 Berkeley 分校的 Edward Tolman 就研究了实验大鼠在各种迷宫中的空间记忆。他设计了著名的太阳迷宫来观察大鼠的行为与空间记忆, 并于 1948 年首次提出了“认知地图”这一假说^[1], 但这一假说却遭到了当时主流的“条件反射”学派的猛烈抨击。Tolman 倾尽毕生之力用大量的实验数据, 甚至计算模型不断地完善“认知地图”的假说, 直至他 1959 年去世。

伟大的发现往往得益于新技术的突破, 大脑空间导航系统的发现离不开体内电生理信号记录技术的日益成熟。20 世纪 60 年代, Hubel 和 Wiesel^[2]通过用微电极在自由移动的猫脑内记录神经元放电模式, 以研究视觉的信息加工



张生家 博士 毕业于武汉大学, 获得武汉大学病毒学和分子生物学硕士学位, 2006 年获德国海德堡大学神经生物学博士学位。

叶菁 博士 毕业于华东理工大学, 2004 年获德国海德堡大学分子和细胞生物学硕士学位, 2008 年获德国癌症研究中心分子和细胞生物学博士学位。

自 2008 年起, 夫妇二人师从世界著名电生理学家 Moser 夫妇, 在挪威科技大学 Kavli 研究所从事体内电生理方面的博士后工作, 并负责筹建 Kavli 研究所的第一个分子生物学实验室。张生家博士于 2010 年被提升为课题组长, 致力于空间定位系统分子机制的研究。他们首次将光学遗传学和嗜病毒特异性标记引入在体内电生理记录, 成功揭示了位置细胞空间定位图谱是如何同内嗅皮层中的各类空间细胞协同作用而编码空间记忆的。此工作于 2013 年以增强版长篇论文形式发表在 *Science* 杂志上, 并被评为年度神经科学领域两篇最佳论文之一。

过程, 他们的工作因此获得了 1981 年的诺贝尔生理学或医学奖, 推进了利用这一技术对大脑其他区域放电模式的研究进展。

John O'Keefe 于 1963 年获得纽约城市学院的航空学士学位后, 进入加拿大 McGill 大学生理心理学系开始他的研究生生涯。恰逢著名的神经学家 Donald Hebb 成立了生理心理学系并担任第一任系主任, 他鼓励学生们对识别、认知和动机的神经细胞机制提出大胆假设, 同时也为他们

验证自己的想法提供了充足的空间和机会。John O'Keefe 的博士生导师是著名疼痛学家 Ronald Melzack 教授,也曾是 Donald Hebb 的学生。John O'Keefe 在攻读博士期间分别向同在 McGill 大学的 Dr. Kenneth Casey 和 Dr. Herman Bouma 学习神经外科手术以及微电极技术。综合所学技术,他以微电极技术记录在自由移动的猫脑内的 Amygdalar 的放电模式为题,完成了博士学位论文。John O'Keefe 于 1967 年博士毕业,同年获得了美国国立精神卫生研究所的博士后奖学金。之后,他选择跟随另一位疼痛学家 Patrick Wall 在伦敦大学学院做博士后。Patrick Wall 与 Ronald Melzack 曾合作创立了著名的关于疼痛信息加工的闸门控制学说(Gate Control Theory)。在 John O'Keefe 的博士后工作期间,Patrick Wall 给予了他足够的科研空间和自由度,这或许是他没有跟随导师研究方向继续研究疼痛,而另辟蹊径研究空间定位系统的主要原因,同时这也为他最终获得诺贝尔奖奠定了基础。自 1967 年起至今,John O'Keefe 致力于研究位置细胞这一领域,并且再也没有离开过伦敦大学学院。

John O'Keefe 首次将微电极植入自由移动的大鼠脑中的海马体内,这可能主要是受到 Brenda Milner 教授工作的启发。Brenda Milner 在 McGill 工作期间,对 H.M. 的海马体与学习和记忆之间的关系进行了深入的研究,并因此获得了 2014 年 Kavli 奖。John O'Keefe 观测到海马体中 CA1 亚区的锥体神经元(pyramidal neuron)对某一环境中的特定位置产生特殊动作电位,这类具有空间选择性的锥体神经元被称作“位置细胞”,这一工作于 1971 年发表在 *Brain Research* 上^[3]。John O'Keefe 发现的位置细胞首次为 Edward Tolman 认知地图假说提供了神经层面上的研究证据,使得这个一直被怀疑的认知地图假说得以证实。与科学史上很多的重大发现一样,John O'Keefe 提出“位置细胞”这一新概念时也遭到了许多电生理学家的怀疑、甚至嘲笑,他们认为 John O'Keefe 记录的电信号并不是由“位置细胞”产生的,而是受到周围环境中的特殊光线和气味的影响。但在随后的研究中,John O'Keefe 却一直能稳定地记录到“位置细胞”信号。1978 年,John O'Keefe 与同毕业于 McGill 的校友 Lynn Nadel 共同撰写并出版了专著 *The Hippocampus as a Cognitive Map*^[4],可惜当时人们对这项研究根本没有兴趣,因此该书销量极差,John 不得不自己花钱将版权从牛津大学出版社买回,放在他实验室的网站上,供他人免费阅读。

在位置细胞发现后不久,美国纽约州立大学 Brooklyn 分校的 James Ranck 教授在 1984 年 1 月 15 日记录到了一种与头方向相关的细胞(head-direction cell),同年他以会议摘要的形式将这一结果投给 1984 年的美国神经科学学会年会(Society for Neuroscience, USA)。其实后来 Moser 夫妇发现的“网格细胞”(grid cell)也存在于 James Ranck 所记录的前下托

(Presubiculum)和傍下托(Parasubiculum)区域中。遗憾的是,James Ranck 的实验室并没有系统地研究这些脑区的其他空间位置细胞,因此与这一项伟大的科学发现失之交臂。最后,他的博士后 Dr. Jeffrey Taube 仅仅在 *Journal of Neuroscience* 上发表了 2 篇描述头方向细胞特性的文章^[5,6]。

在“位置细胞”报道了 34 年后,Edvard Moser 和 May-Britt Moser 发现了另一类与空间定位系统相关的细胞“网格细胞”。他们的这一伟大发现并非偶然,而是得益于他们在多家世界著名的实验室进行的技术训练和研究积累。Edvard Moser 和 May-Britt Moser 在挪威 Oslo 大学获得心理学学士学位后,师从当时著名的神经学家 Per Andersen 教授攻读博士学位,主要从事长时程增强(long-term potentiation, LTP)和神经解剖学方向的研究。而后,他们在英国爱丁堡大学的 Richard Morris 教授实验室做博士后,主要研究 LTP 在空间记忆中的作用。Moser 夫妇当时便设想利用微电极来记录 LTP,因此转到 UCL 的 John O'Keefe 名下学习微电极体内胞外记录技术(*in vivo extracellular recording technology*)来记录位置细胞。

1996 年, Moser 夫妇同时收到挪威科技大学的邀请,担任生理学副教授,那时他们就对位置细胞的起源和计算方位这些问题产生了浓厚的兴趣。基于 May-Britt Moser 受过的海马体解剖学和药物损毁特定亚区方面的专门训练,并结合他们在 UCL 积累的记录“位置细胞”的经验,他们将海马体的 CA3 亚区用药物损毁,看能否在其他亚区记录到“位置细胞”。令他们惊讶的是,他们还是能在 CA1 亚区检测到完整的“位置细胞”^[7]。联想到著名的海马三突触环路(Tri-Synaptic-Pathway)理论,他们想到位置细胞可能起源于海马体上游的内嗅皮层,于是决定将电极植入这一未知区域,看能否记录到类似的空间定位细胞。令人兴奋的是,他们不仅记录到了位置敏感的细胞,而且不同于以往发现的单点放电细胞,这类细胞具有多点放电特性。当时,他们怀疑可能是由仪器故障或者程序问题产生的噪音,但在多次重复实验之后依然可以检测到这一多点放电细胞。当时他们根本没有联想到这是一种特殊的细胞,只是将这种细胞的空间定位特性发表在 2004 年的 *Science* 上^[8]。同年他们参加了美国神经年会,当 Johns Hopkins University 的 Dr. William Skaggs 看到这一奇特的放电模式时,猜想这可能是均匀分布的一种由正三角形为单位组成的正六边形网格点阵。于是, Moser 夫妇对已有数据重新进行了分析和整理,由于网格细胞放电频率一般低于位置细胞,通过统计学除噪后他们看到了如 Dr. Skaggs 所描述的均匀对称分布的网格。他们第一次以“网格细胞”命名并在 2005 年 *Nature* 杂志上系统地报道了网格细胞的大小、网格间距和网格朝向^[9]。

早在 2000 年, John O'Keefe 和他的同事 Tom Hartley 就已通过理论模型预测到第四种组成大脑内置 GPS 的细

胞——负责环境边缘感应和距离推算的边界细胞,并发表在 *Hippocampus* 上^[10]. 2008 年, Moser 夫妇在 *Science* 中报道了边界细胞(border cell)^[11], 初步证实了 John O'Keefe 等人的预测; 2009 年 John O'Keefe 和他的同事 Neil Burgess 又在 *Journal of Neuroscience* 上报道了边界向量细胞(boundary vector cell)的发现^[12]. 事实上, 在海马体和内嗅皮层中还存在另一种将位置、网格或边界与头方向相关联的空间定位细胞, 被称作连接细胞(conjunctive cell)^[13].

位置细胞、头方向细胞、网格细胞和边界细胞共同组成了负责计算和编码我们大脑中认知地图的“内置 GPS”. 然而, 诺贝尔奖官方网站所提到的“从细胞水平上阐释了这种高级认知功能的原理”并不是非常确切的. 因为体内电生理技术记录的是神经细胞外的放电模式, 其技术的局限性使我们根本无法知道所记录的是何种细胞, 也许这里记录到的某种空间定位细胞并不是单一种类的细胞, 而是多种细胞在网络水平上的整合. 此外, 组成大脑认知地图的这些神经细胞的分子机制仍然未知, 未来研究的重点也将会转到空间定位系统的遗传和分子机制方面.

海马体与内嗅皮层的位置图谱如何相互作用、各种空间细胞如何相互关联也一直是空间记忆领域里的难题. 笔者从 2008 年起在 Moser 教授夫妇的 Kavli 研究所工作, 主要向他们学习 Chronic 手术、微电极的制作以及各种放电模式的记录、处理和计算方法. 同时我们也负责筹建了 Kavli 研究所的第一个分子生物学实验室, 把分子遗传技术和新兴的光遗传学技术以及体内电生理技术有序地结合起来, 利用反向病毒标记海马体和内嗅皮层 2 个不同的脑区, 以揭示传统电生理学无法解析的 2 个空间位置图谱之间的关联. 我们的工作证实了 John O'Keefe 发现的位置细胞图谱和 Moser 夫妇发现的网格细胞图谱之间的相互作用, 首次证明了位置细胞是由来自内嗅皮层的多种空间细胞的信号输入汇总而产生的^[14]. 虽然, 我们的工作并没有从细

胞特异性的层面上解析海马体和内嗅皮层之间特定的投射关系, 但是这种基于病毒标记、定向投射、环路特异性的光遗传学和药物遗传学工具的综合运用将会帮助人们进一步探索未知脑区和新的投射模式. 此外, 整个大脑皮层中至今还找不到像海马体、内嗅皮层这样独特的结构, 它们对空间定位和导航的计算是由多种功能特异的空间定位细胞来完成的. 因此, 海马体、内嗅皮层网络结构为我们在分子和细胞层面上解析大脑的计算密码提供了一个极好的研究平台. 基于大脑所有皮层之间的密码相似性, 相信对大脑空间定位系统计算密码的破译无疑将推动对其他皮层的深入研究.

我们的大脑记录所走过的路径, 与存储记忆的方式是类似和相关联的. 因此, 大脑如何记住和回忆我们在时间和空间中所走过的路径也是研究学习和记忆的基石. 解开这些与空间记忆相关的神经计算密码, 也有助于我们预防和治疗阿尔茨海默病, 因为该疾病最易受损和最早死亡的区域是网格细胞的发源地——大脑的内嗅皮层. 应用网络基因治疗手段来修复、延缓或阻止那些即将要死去的网格细胞, 将可能成为阿尔茨海默病的一种全新的治疗方法. 同样, 空间定位系统的深入研究将为神经相关疾病包括神经退行性疾病、神经发育性疾病、精神类疾病以及自闭症等的治疗提供新的依据和方案, 解密空间定位系统分子机制将会对开发治疗该类疾病的药物有先驱性的帮助.

对大脑空间定位系统的研究尚处于起步阶段, 随着全球兴起的“大脑破译计划”的开展, 包括光遗传学、靶向基因组编辑、钙成像技术、单细胞测序、高通量电信号记录、纳米技术等在内的新技术的进步, 计算神经科学、统计物理学等交叉学科的发展, 以及世界各地科学家们的共同努力, 将为解开空间定位系统的奥秘, 推动认知科学研究的进步, 甚至战胜那些困扰人类已久的神经系统疾病提供不竭的动力.

致谢 感谢清华大学的鲁白、洪波教授, 北京大学的饶毅教授, 以及挪威科技大学的 Moser 教授夫妇在本文写作过程中提供的诸多帮助和支持, 感谢赵梦垚、胡妍妍和徐畅同学的翻译和文字校对工作.

参考文献

- 1 Tolman E C. Cognitive maps in rats and men. *Psychol Rev*, 1948, 55: 189–208
- 2 Hubel D H, Wiesel T N. Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. *J Physiol*, 1959, 148: 574–591
- 3 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
- 4 O'Keefe J, Nadel L. *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Oxford: Oxford University Press, 1978
- 5 Taube J S, Muller R U, Ranck J B. Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. *J Neurosci*, 1990, 10: 420–435
- 6 Taube J S, Muller R U, Ranck J B. Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. II. Effects of environmental manipulations. *Neuroscience*, 1990, 10: 436–447

-
- 7 Brun V H, Otnass M K, Molden S, et al. Place cells and place recognition maintained by direct entorhinal-hippocampal circuitry. *Science*, 2002, 296: 2243–2246
 - 8 Fyhn M, Molden S, Witter M P, et al. Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science*, 2004, 305: 1258–1264
 - 9 Hafting T, Fyhn M, Molden S, et al. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, 2005, 436: 801–806
 - 10 Hartley T, Burgess N, Lever C, et al. Modeling place fields in terms of the cortical inputs to the hippocampus. *Hippocampus*, 2000, 10: 369–379
 - 11 Solstad T, Boccara C N, Kropff E, et al. Representation of geometric borders in the entorhinal cortex. *Science*, 2008, 322: 1865–1868
 - 12 Lever C L, Burton S, Jeewajee A. Boundary vector cells in the subiculum of the hippocampal formation. *J Neurosci*, 2009, 29: 9771–9777
 - 13 Sargolini F, Fyhn M, Hafting T, et al. Conjunctive representation of position, direction, and velocity in entorhinal cortex. *Science*, 2006, 312: 758–762
 - 14 Zhang S J, Ye J, Miao C, et al. Optogenetic dissection of entorhinal-hippocampal functional connectivity. *Science*, 2013, 340: 1232627

《科学通报》拟领取新闻记者证人员名单公示

根据国家新闻出版广电总局《关于 2014 年换发新闻记者证的通知》(新广出发[2014]59 号)、《关于进一步加强对新闻记者证申领核发工作检查的紧急通知》(新广出发[2014]111 号)、《新闻记者证管理办法》要求,我单位(《中国科学》杂志社)已对申领记者证人员的资格进行严格审核,现将我单位拟领取新闻记者证人员名单进行公示。国家新闻出版广电总局新闻报刊司举报电话为 010-83138953, 83138277。

拟领取新闻记者证人员名单: 闫蓓、王元火、安瑞。