点 评

脑中的空间导航系统——place cell 和 grid cell 的发现

叶 芷

北京生命科学研究所, 北京 102206

E-mail: cathaya-yeats@163.com

收稿日期: 2014-11-25; 接受日期: 2015-01-21

doi: 10.1360/052014-177

2014 年诺贝尔生理或医学奖被授予了美英双国籍的神经生物学家 John O'Keefe 以及挪威的神经生物学家 May-Britt Moser 和 Edvard Moser 夫妇, 以表彰他们在 place cell(位置细胞)和 grid cell(格点细胞)上的神经生理学工作。他们的研究发现了位于大脑海马及内嗅皮层中的一些对空间位置有特异性的特殊神经元, 这些神经元构成了一个精巧的定位系统, 使人们能够认知自己在空间中所处的位置, 并帮助人们进行导航。

1 Place cell 的发现

阿尔兹海默症病人大脑中的海马是病程发展中最先萎缩的区域之一, 而这些病人的早期症状之一便是容易迷路。这些现象提示, 海马中很可能存在与空间导航定位有关的神经回路。

O'Keefe 和其学生 Dostrovsky^[1]在 1971 年发表的文章中首先描述了海马中一类对空间位置有特异性的细胞: 只有当大鼠(*Rattus norvegicus*)位于实验平台的特定位置并朝向特定方向时, 这类细胞才会发放(或者发放最强烈)。这类细胞在 O'Keefe^[2]于 1976 年发表的更为详尽的后续文章中被命名为 place cell。

在这些实验中, 带有数根电极的微型驱动器(microdrive)被固定在大鼠头上, 通过调整操纵器可以让电极进深, 采集神经元活动的电信号。这种精巧

的实验装置可以让大鼠在清醒且自由活动的状态下进行细胞外记录, 得以较为方便地观察神经元发放与行为间的关系, 是 place cell 得以发现的重要技术基础。1971 年的实验中, 大鼠在清醒状态下被放在 1 个矩形实验平台里由实验员诱导或强制移动, 固定于头部的电极同时记录海马中的放电单元^[1]; 1976 年, 实验环境改进为更为复杂的迷宫, 让大鼠在其中自由移动^[2]。

他们在海马记录到的放电单元中有 place cell, displace cell 以及一些其他细胞。Place cell 只在大鼠处于特定地点时发放或发放最强烈; displace cell 的发放则与大鼠所在位置无关, 却与其所做的动作有关: 当大鼠进食、梳毛或静止时, 只以极低的频率随机发放; 而当大鼠进行跑动、跳跃、嗅探等位移相关动作时, 则呈现更高频率的簇发放, 且有位移越快频率越高的规律。此外, place cell 中还包含一种更特殊的亚类别 misplace cell, 当大鼠在特定地点进行嗅探(由于出现了新物体, 或原本在那里的物体被移动了)时发放最强烈。

O'Keefe 并非当时唯一记录到这些神经元的人, Ranck^[3]也在 1973 年对海马中 2 种电生理特性完全不同的神经元进行了描述。而 O'Keefe 则发现, Ranck 记录到的 2 种神经元即是自己工作中发现的 place cell 和 displace cell, 并早在最初仅记录到 8 个 place cell 时, 便对其功能做出了精妙的推测。

引用格式: 叶芷. 脑中的空间导航系统——place cell 和 grid cell 的发现. 中国科学: 生命科学, 2015, 45: 317-319

Ye Z. Navigation system in brain—discovery of place cell and grid cell. SCIENTIA SINICA Vitae, 2015, 45: 317-319, doi: 10.1360/052014-177

他们首先提出的问题是, 究竟是环境中的哪些感官刺激激活了这些神经元? 为了解这个问题, 他们通过转动实验平台、更换迷宫中的板材、关掉机器声音、关灯等方式改变大鼠接收到的触觉、嗅觉、听觉和视觉等刺激, 但绝大多数都不改变 place cell 的发放, 连关灯这样大的视觉改变也仅在最初对发放有短暂影响. 基于以上观察, O'Keefe 推测, place cell 对位置的特异性并非来自单一刺激或几个刺激的简单组合, 而是来自数个等位刺激(equipotential cues)共同产生的 1 个代表位置的抽象概念.

接着, O'Keefe 推测, place cell 所在的海马为大鼠提供了一个认知地图(cognitive map). 这个空间参考图依靠有关的触觉、嗅觉、听觉和视觉刺激编码了大鼠所在的空间位置. 在他提出的这个模型中, 海马中的 place cell 和 displace cell 以特定方式相互连接, 当表示空间中某个位置的 place cell 发放时, 这个位置信息将与 displace cell 表征的关于运动状态的信息整合到一起, 激活代表下一个位置的 place cell. 这样, 当大鼠跑动时, 一连串的 place cell 将依次被激活. 如果某处环境变化, 大鼠实际接收到的刺激与它的预期不符, misplace cell 将被激活, 使大鼠开始重新探索环境, 并将新的刺激整合到与 place cell 关联的信息中去.

可以想象, 如果这个定位导航系统失灵, 那么将无法灵活决定去往目的地的路线, 只能生硬地用“在第 2 个路口左转, 然后在看见一棵树后右转”这样缺乏变通的叙述性语言去记忆固定的路线, 一旦地标发生改变或偶然身处于一个偏离路线的地点, 就无法判断与目的地的距离与方向, 也无法调整出新的路线了. 总之, 没有 place cell 帮助, 脑中就不能形成由环境地标标定的地图, 极易发生迷路的状况.

2 Grid cell 的发现

基于 O'Keefe 的研究中对 place cell 特点的描述, place cell 的功能似乎很直观地指向了一个单纯的定位和导航系统. 但这种定位导航功能却与具体的环境及过去的记忆息息相关, 例如, 它只能在一个熟悉的街区中通过各种记忆中的标志物辅助导航. 但显然, 即使在一个不熟悉的街区或者一片缺乏标志物的空旷场地上四处漫步, 人们仍能知道自己现在位于出发点的哪个方向, 距离那里大概有多远.

事实上, 随着对海马记忆功能的研究不断加深, 海马中的这种导航系统更像是反映了情境记忆的一部分功能, 而独立于情境之外的位置信息, 则可能是在海马上游的神经网络中进行演算的. 于是在 place cell 之后, 人们也开始探索大脑中对海马有神经元投射的其他区域, 希望弄清 place cell 的位置信息从何处来, 寻找到独立于特定情境之外的、更普适的定位系统.

2005 年, Moser 夫妇^[4]发表的工作中描述了 1 种位于内嗅皮层, 对空间位置有着奇妙特异性的细胞——grid cell.

早在 2004 年, Moser 夫妇^[5]便记录到内嗅皮层存在这种细胞: 当大鼠跑过场地的某几处分散的位点时, 它们会特异性地发放. 与 place cell 大多只在 1 个集中的空间区域发放不同, 这种神经元的发放区域是几个分散的点. 由于实验中大鼠活动的场地较小, 当时观察到的发放区域大多只是 4~5 个点, 还无法看出分布规律. 但在 2005 年的工作中, 他们将场地扩大到数平方米, 在这样广阔的区域里, 观察到神经元的发放区域呈现出美妙的规则分布——二维平面上无缝拼接的诸多正三角形. 三角形每个顶点上都是 1 个发放位点, 每 1 个点都被 6 个发放位点所环绕. 很容易联想到大自然中其他正六边形的结构, 如雪花晶体和蜂巢小室, 这种紧凑的结构既是熵减过程的最优结果, 也拥有低熵值带来的诸多好处, 而神经系统中竟也再现着这种大自然的美学. 正是由于其规律的格点分布特征, 这种神经元被叫做 grid cell.

虽然每个 grid cell 的发放区域都形成正三角拼接图案, 但正三角形的边长(周期)、顶点所在位置(相位)和栅格方向都各不相同, 且具有以上不同参数的 grid cell 在内嗅皮层中呈现有规律的模块分布. 这样诸多 grid cell 共同覆盖整个空间, 形成了一个脑内的坐标系, 空间中的不同位置会激活不同 grid cell 的组合. 这样, 凭借这群 grid cell 的发放状态便能计算所处位置, 再结合内嗅皮层中负责处理方向等运动特征的神经元^[6,7], 便能将活动轨迹对应到坐标系中.

Grid cell 位于 place cell 上游, 其发放区域在地标消失后依然维持, 且能适应于各种新的环境, 是一种独立于具体环境的普适定位系统. 或许可以这样比喻, place cell 是 1 张对熟悉街区航拍的照片, 而 grid cell 则是 1 张打着网格线的透明坐标纸, 覆贴在照片的上面. 这张坐标纸也能撕下来贴在其他照片上,

例如, 来到 1 个新的街区后的熟悉过程, 就是将坐标纸覆盖到新照片上的过程.

2014 年诺贝尔生理或医学奖的工作, 让人们再一次领略到神经科学研究中的智慧与美学. 这既包含了研究者往返于观察和推理之间时展现的巧妙的思维方式, 也包含了神经系统本身在功能上的适宜与形式上的优美.

大脑中的神经元怎样协同工作以执行一项高级

认知功能, O'Keefe 与 Moser 夫妇的工作拓展了人们对这一问题的认识. 其意义不仅在于揭示了空间导航系统中的统一计算编码方式, 也为今后其他认知过程的研究提供了启示. 不过, 目前对这个空间导航系统的了解还仅来自于电生理记录, 细胞和分子机制层面的了解还有待深入. 相信随着研究者对脑认知功能不断深入了解, 人们必将受益于这些富有意义的发现.

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. Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Exp Neurol*, 1976, 51: 78–109
- 3 Ranck J B. Studies on single neurons in dorsal hippocampal formation and septum in unrestrained rats. *Exp Neurol*, 1973, 41: 461–531
- 4 Hafting T, Fyhn M, Molden S, et al. Microstructure of spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, 2005, 436: 801–806
- 5 Fyhn M, Molden S, Witter M P, et al. Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science*, 2004, 305: 1258–1264
- 6 Taube J S, Muller R U, Ranck J B. Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. *J Neurosci*, 1990, 10: 420–435
- 7 Sargolini F, Fyhn M, Hafting T, et al. Conjunctive representation of position, direction, and velocity in the entorhinal cortex. *Science*, 2006, 312: 758–762