神经科学家利用蝙蝠寻求解开大脑三维空间导航的秘密

付子英, 唐佳, 陈其才*

华中师范大学生命科学学院, 遗传调控与整合生物学湖北省重点实验室, 武汉 430079

* 联系人, E-mail: chenqc@mail.ccnu.edu.cn

2019-08-16 收稿, 2019-10-05 修回, 2019-10-08 接受, 2019-12-13 网络版发表

国家自然科学基金(31200832, 31772454)和中央高校基本科研业务费专项(CCNU19GF007)资助

摘要 揭开人和动物大脑方位感知与空间导航的秘密, 一直是一个令人着迷的问题. 科学家通过对大鼠和蝙蝠等动物近50年的研究, 使我们对大脑二维(2 dimension, 2D)导航的神经基础有了较清楚的认识. 研究发现, 在海马和内嗅皮质等脑区有专门的导航细胞, 包括位置细胞、网格细胞、边界细胞、头朝向细胞等. 这些细胞及它们的“细胞域”可为2D空间导航提供“空间认知地图”或“心灵环境地图”和“指南针”. 然而, 人和大量动物都生活在三维(3 dimension, 3D)空间中, 大脑如何完成3D空间环境下的定位和导航? 近年来, 通过对爬行和飞行状态蝙蝠的研究, 发现参与2D导航的那些细胞在3D空间下反应特性和模式均发生明显变化; 蝙蝠属于社会性和群居性动物, 研究还发现在其海马内存在社交位置细胞和目标方向角调谐细胞, 分别负责获取环境中其他蝙蝠位置的踪迹信息以及目标的方向信息. 由此可见, 脑内这些空间定位细胞构成了导航的神经基础, 并经过复杂的功能整合, 构成了一个位于脑内的“微型全球定位系统”, 且在细胞水平上阐释了这种高级认知功能的原理. 本文简要介绍了Nachum Ulanovsky等人近些年对蝙蝠大脑3D导航的研究.

关键词 三维导航, 位置细胞, 网格细胞, 头方位细胞, 边界细胞, 蝙蝠

方位感知和导航能力帮助人和动物获得自身空间位置、栖息地以及捕食区域等信息, 对我们的生存至关重要. 追溯人类对动物导航能力的兴趣可谓由来已久, 而采用实验方法开展导航行为学观察研究也有近百年的历史^[1]; 但导航的神经基础研究取得突破性进展则是在近50年. 导航的生物学过程和机制十分复杂, 不同类型的动物各有不同, 涉及视觉、听觉、嗅觉、电感觉、地磁感觉, 以及回声定位和空间记忆等. 揭开这一秘密, 深入认识其神经基础则是关键所在. 1971年, 英国科学家O'Keefe和Dostrovsky^[2]推测, 我们找到自身行动路线的能力依赖于对有关位置、距离和方位信息进行整合的神经计算(neural algorithms); 然而, 对这些在脑皮质微回路(cortical microcircuits)层面的操作过程

的实施几乎完全不了解. O'Keefe^[2]以大鼠(rat)为模型, 率先在与记忆相关的脑区——海马(hippocampus)发现了“位置细胞”(place cells), 并得出结论认为这些“位置细胞域”(place cell field)叠起来可构成一幅“空间认知地图”(spacial cognition map)^[3], 可以说这是一项伟大的发现. 30多年后, 挪威科学家Edvard Moser和May-Britt Moser夫妇所率领的实验室^[4]于2005年在大鼠海马的相邻脑区——内嗅皮质(entorhinal cortex)发现了大脑定位系统的另一种关键组分——“网格细胞”(grid cells). 这类细胞能够构建出坐标系, 并能进行基于路径整合的空间环境图(path-integration-based map of the spatial environment), 供精确定位和线路查找. 可以说这是又一项具有重要意义的发现, 它极大地促进了人

引用格式: 付子英, 唐佳, 陈其才. 神经科学家利用蝙蝠寻求解开大脑三维空间导航的秘密. 科学通报, 2020, 65: 656–664

Fu Z Y, Tang J, Chen Q C. Neuroscientists are questing to unlock the secrets of three-dimensional navigation in the brains of bats (in Chinese). Chin Sci Bull, 2020, 65: 656–664, doi: [10.1360/TB-2019-0404](https://doi.org/10.1360/TB-2019-0404)

们对大脑导航更深层次的认识。近年来,通过直接对人体做无创性的脑成像以及对临床神经外科手术病人的研究,均显示了网格细胞也存在于人脑中^[5]。这些不同类型的空间定位细胞组合起来所构成的大脑定位系统,就像是一个位于脑内的“微型全球定位系统(a tiny Global Positioning System)”,不仅为我们确定空间方向,而且也从细胞水平上阐释了这种高级认知功能的原理。同时,这些导航细胞亦直接与临床实际相关(practical relevance)。如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)可殃及患者的内嗅皮质损伤网格细胞,而早期症状之一是迷路(losing one's way)和无法识别周围环境。发展下去则是海马遭到破坏,记忆严重受损乃至完全被剥夺。这一例证充分表明,基础研究有助于加深我们对破坏性神经疾病的理解,并走向治疗^[5]。

然而,几乎上述所有的发现都来自于大鼠,这类动物除了偶尔涉及垂直空间之外,基本上都生活在地平面(horizontal),其行为活动也基本以二维(two dimension, 2D)空间定位和导航为主^[6]。而对人和动物至关重要的三维(three dimension, 3D)空间定位和导航却缺乏了解。不难想象,3D空间定位和导航的控制机制一定比2D更加复杂,面临的研究难度和挑战性也更大。神经科学家Ulanovsky等人^[7~11]率先对如何揭开哺乳动物大脑3D导航的秘密做了思考,成为了这方面研究的前驱者。Ulanovsky认为,在理解哺乳动物脑形成3D图像方面,蝙蝠是理想的实验动物模型,其优点和适宜性超越其他动物。他自己设计制作出微型无线脑神经电活动记录和发射装置,以大棕蝠(*Eptesicus fuscus*)和体型较大便于负载记录装置的埃及果蝠(*Rousettus aegyptiacus*)作为实验对象,借助植入电极来采集自由活动蝙蝠的神经活动,在一系列的实验研究中取得了令人瞩目的成果。2016年,他又专门建立了一条长度逾百米的人工隧道(artificial tunnel)用于研究^[6]。研究发现,海马和内嗅皮质有好几种类群能进行复杂导航编码的细胞,包括“位置细胞”^[7,12,13]和“网格细胞”^[14~16]。它们对空间位置的反应特性和模式,也被相应地称之为“位置细胞域”,叠起来可建立起一幅“心灵环境地图”(a mental map of the environment)^[7,12,13]。此外,还发现了“社交位置细胞”(social place cells)^[6,17,18]和“头朝向细胞”(head-direction cells)^[12,16,19]。他们所发现的这些神经元还可以表征目标物的方向和距离这类矢量特征^[17]。由此可见,正是这些不同类型的细胞对空间的表征(spatial representations)指导了长距离和大尺度的自

然航行(long-range and large-scale natural navigations)^[16]。由于该领域研究的终极目标是揭示大脑如何形成环境地图,尽管亦有人认为飞行中的蝙蝠可在海马内对不同感觉模态进行全局性重构图^[20],但对不同类型的细胞怎样一同工作,并将所编码的信息在脑内进行整合形成一幅神经性“地图和指南针”(a neural map and compass)的细节过程与机制仍缺乏了解^[6,16]。无疑,它将成为Ulanovsky和他的团队以及该领域的其他研究者们未来从事3D导航研究关注的焦点和主要目标。本文主要对Ulanovsky及其合作者近年来对蝙蝠大脑导航研究做简要介绍。

1 蝙蝠空间导航的神经基础

当我们来到一个陌生城市,一张标明重要场所地点和方位的地图对我们的的重要性不言而喻。而对于我们所熟悉的环境,其空间位置和方位信息均以类似于一张“心灵地图”(mental map)那样被记录在大脑中,但它在何处,如何工作?通过近50年对2D空间导航的研究,使得我们对这些问题的认识逐渐变得清晰。近年来,Ulanovsky及其研究团队通过对蝙蝠的2D导航研究,获得了新的发现,回答了其中某些存有争议的问题,目前正在开展蝙蝠的3D导航研究。

1.1 2D空间导航的神经基础

大鼠和蝙蝠等动物的海马和内嗅皮质的研究发现有多种类型的导航细胞,成为揭秘2D导航生物学机制的细胞学基础。

1.1.1 位置细胞

先前的行为学观察研究发现损毁动物海马后,其空间认知能力出现障碍。如损毁海马的大鼠,出现在新异环境下比正常大鼠更为活跃,对空间环境改变漠不关心,完成空间认知任务能力下降等^[21]。因此,推测海马中可能存在一个神经网络,为动物提供有关空间信息认知地图(cognitive map)或空间地图(spatial map)。最早对这一假设进行验证的是O'Keefe,他将大鼠放在一个24 cm × 36 cm的平台上,记录大鼠在自由活动状态下海马CA1区单个神经元的放电情况。实验记录到8个神经元,它们只对大鼠处于测试平台的特定区域且头朝向某一特定方位时才产生反应或反应达到最大^[2]。神经元的激活高度依赖大鼠所在的空间位置或空间中的参照物,而不能被转动平台和关闭灯光等测试刺激所激活,这类神经元被称为位置单位或位置细胞(place

unit or place cell). 能够激活位置细胞的空间区域或位置细胞对外部空间反应的范围称为位置域(place field, 图1(a))^[22,23]. 位置细胞在大鼠^[2]、灵长类^[24]以及蝙蝠^[7]的海马CA1区均有发现. 进一步的研究显示, 位置细胞的位置域会随着内外环境的变化而变化, 表现出地图重置(remap)的可塑现象. 一般认为, 地图重置的时间尺度(timescale)约为1 min, 而Ulanovsky和Moss^[9]的研究利用大棕蝠快速发出超声脉冲进而快速更新空间信息的特点, 发现位置细胞重置位置域的时间尺度可能在300 ms左右. 研究还显示, 经不同感觉(如视觉、嗅觉、触觉等)获得空间信息时, 同一位置细胞的位置域不同. 但由于难以将啮齿类动物的不同感觉严格区分, 研究并未得出一致的结论. 而Ulanovsky带领的实验室^[20]利用既能进行回声定位, 又具有正常视觉功能的埃及果蝠, 记录单个位置细胞在有无光照条件下的位置域. 结果显示, CA1区的位置细胞表现出地图重置, 光照情况下的位置域较小; 而海马回(subiculum)中的位置细胞则表现出“开或关”(turn on or off)现象, 即它

们只在一种感觉下发挥作用. 以上结果在爬行状态和自由飞行状态的蝙蝠上具有一致性^[20]. 由于视觉分辨率显著高于回声定位, 所以该研究也提示高空间分辨率可以锐化CA1区位置细胞的位置域. 且位置域也表现出一定的拓扑分布, 即腹侧细胞的位置域较背侧大^[16].

1.1.2 社交位置细胞

通过对2D导航研究及其结果分析, 发现在蝙蝠海马CA1区有部分细胞可以表征其他蝙蝠的位置信息, 还有部分可以表征移动的非生命物体(inanimate moving objects)的位置信息^[18], 这些细胞被称为社交位置细胞(social place cells). 蝙蝠属于社会性和群居动物, 这类细胞通过社交传感(social sensing), 专门负责获取环境中其他蝙蝠位置的踪迹信息, 即蝙蝠根据相对于自身的位置, 来追踪其他蝙蝠所在的位置, 使之准确地知道其朋友或敌人在何处(图2(b))^[6,17,18]. 这一研究也提示在3D空间下, 海马CA1区细胞可能在社交空间的认知(social-spatial cognition)方面发挥重要作用.

图1 4种类型的基础空间导航细胞. (a) 位置细胞; (b) 网格细胞; (c) 头朝向细胞; (d) 边界细胞. 对于每个细胞, 上面一排显示的是位置发放率图(a, b, d)或方向发放的极坐标图(c), 最大发放率在每个小图的右上角; 下面一排描绘的是整个实验的动物运动路径(黑色线), 以及其上有动作电位发放的位置(绿色方块). 发放率图中, 每个位置bin有5种颜色, 每一种颜色均从空间上表示在该位置bin中经自动统计平滑后的发放率. 对发放率峰值进行了自动量化: 深蓝色代表0~20%; 浅蓝色代表20%~40%; 绿色代表40%~60%; 黄色代表60%~80%; 红色代表80%~100%. 头朝向、网格和边界细胞是在底部为1 m×1 m(位置细胞则是在底部为62 cm×62 cm)、高度为50 cm的方形箱内所记录到的. 测定边界细胞时, 要将一块50 cm长的隔板(50-cm long barrier)插入箱内, 沿隔板的北边形成第2个场区, 原来的场区在隔板的南边. 所有细胞由Sarah Stewart和Colin Lever提供. 根据文献^[23]修改

Figure 1 Four types of fundamental spatial cell. Figure shows one example of each type of fundamental spatial cell. (a) Place cell; (b) grid cell; (c) HD cell; (d) boundary cell. For each cell: Upper row shows locational firing ratemap (a, b, d) or directional firing polar plot (c), with peak firing rate in hertz shown top right of rate map/polar plot; lower column depicts path taken over whole trial (black line), on which are plotted the locations at which spikes were recorded (green squares). In firing rate maps, one of five colours in locational bin indicates spatially smoothed firing rate in that bin (autoscaled to firing rate peak; dark blue, 0–20%; light blue, 20%–40%; green, 40%–60%; yellow, 60%–80%; red, 80%–100%). HD, grid and boundary cell recorded in 1 m × 1 m (place cell: 62 cm × 62 cm) square-walled box with 50 cm-high walls. For boundary cell, 50 cm-long barrier inserted into box elicits the second field along north side of barrier in addition to original field along south wall. Cells provided by Sarah Stewart and Colin Lever. Adapted from Ref. ^[23]

1.1.3 网格细胞

正如O'Keefe^[22]所言,一个仅建立在位置细胞之上的地图不足以支撑空间导航任务,空间导航还需要神经系统提供有关动物移动距离和方位的信息.因此,研究者认为提供距离和方位信息的脑区可能不在海马,而为海马提供信息输入的内嗅皮质引起了科学家们的兴趣^[25].对背尾内侧内嗅皮质(dorsocaudal medial entorhinal cortex, dMEC)的研究发现,该区域的神经元具有类似位置细胞的特性,并具有多个较小的位置域^[26].挪威科学家Edvard Moser和May-Britt Moser夫妇(曾是O'Keefe教授的博士后)所率领的实验室^[4,23]研究发现,在更大尺度的空间环境下,这些细胞的发放域(firing field)形成一种网格型(grid-like pattern),因此被称为网格细胞(grid cell, 图1(b)).这对夫妇与率先发现位置细胞的O'Keefe,因共同揭晓大脑空间导航这一巨大的科学秘密而获得了2014年度诺贝尔生理学或医学奖,并

促使该方面研究迅速成为神经科学的热门领域^[5,6].

网格细胞具有如下特点:(1) 网格的各个顶点间隔 60° ,形成正六边形;(2) 共定位(co-localized)的网格细胞有类似的网格方向和空间范围;(3) 对同步记录到的网格细胞的放电率图(rate map)做交互相关分析,结果显示它们之间的相关存在偏移,并涵盖各个相位;(4) 网格细胞的网格空间大小随其离后鼻腔边界(post rhinal border)距离的增加而增加,大约可增至10倍;(5) 网格细胞动作电位的发放率随动物移动速度的增加而增加.这些特点在大鼠和爬行状态蝙蝠的背尾内侧内嗅皮质细胞中是一致的^[14].与位置细胞有所不同的是,网格细胞的发放域一般不随环境变化而变化^[16].

有关网格细胞形成的神经机制,目前有网络模型(network model)和震荡干扰模型(oscillatory interference model).这两个理论模型都是建立在大鼠实验数据基础之上,而大鼠的网格细胞放电总是伴随着 θ 波震荡(theta

图 2 (网络版彩色)蝙蝠3D导航及不同导航细胞的作用模式图.模式图显示一只蝙蝠从空间中的一个位置飞行到另一个位置时,在整段航程中不同类型的导航细胞行使不同的功能.(a) 3D空间中的位置细胞及其感受野.(b) 社交位置细胞,追踪其他蝙蝠位置.(c) 3D空间中的头部朝向细胞,提供3D空间的导航信息.根据文献^[6]修改

Figure 2 (Color online) Schematic graph shows three-dimension navigation and navigation cells' functions of bats. The schematic graph shows the function of navigation cell when a bat navigates from one location to another in a space. (a) Place cell in 3D space and its response field; (b) social place cell, locating other bats; (c) 3D head direction cell, supporting navigation in 3D space. Adapted from Ref. ^[6]

oscillation, 4~10 Hz). 因此, 两个模型难以在大鼠上用实验进行验证. 而Ulanovsky等人^[7,14]的系列实验证实蝙蝠的位置细胞和网格细胞的 θ 波震荡并不是连续的, 这使得用实验来验证震荡干扰模型成为可能. 在爬行和自由飞行状态的埃及果蝠上的实验均显示, θ 波震荡不是形成网格细胞的必要条件^[14,27], 从而证实震荡干扰模型可能不是网格细胞形成的神经机制.

1.1.4 头部朝向细胞

地图和指南针是导航的必备条件. 有了位置细胞和网格细胞, 就有了一幅详细的心灵地图, 那么“指南针”在大脑中的何处呢? 后海马回(postsubiculum)是第一个被研究的区域. Taube等人^[28]记录大鼠在一个圆柱形小室内自由活动后海马回区单个神经元的放电反应, 发现26%的神经元放电由大鼠头在水平位上的朝向决定, 而与动物的行为、位置以及躯干位置(trunk position)等无关. 这些细胞被称为头部朝向细胞(head direction cell, HD cell, 图1(c)), 且HD细胞偏好的朝向在水平位的360°角上是均匀分布的^[23,28]. 因此, 它们被称为“神经指南针”(neural compass). 进一步研究显示, 当旋转空间中的标志或参照物时, HD细胞偏好的朝向亦发生类似的旋转; 当改变空间形状时也能使HD细胞偏好的朝向发生偏转^[29]. HD细胞主要存在于经典的Papez环路(classical Papez circuit)结构内, 包括丘脑前背侧核(anterodorsal thalamic nucleus)、外侧乳头体核(lateral mammillary nuclei)、后压部皮质(retrosplenial cortex) (包括颗粒和非颗粒细胞区, both granular and agranular regions), 以及内嗅皮质等^[30]. 头部朝向细胞具有如下特性: (1) 偏好的头部朝向(preferred head direction)覆盖了所有可能的水平方位角(azimuth); (2) 所偏好的头部朝向相对固定; (3) 一般不具有位置选择性; (4) 受角速度的影响.

研究发现, 内嗅皮质单个细胞可以既是网格细胞也是头部朝向细胞, 即可以同时编码方向和距离信息, 形成“网格×头部朝向细胞”(grid × head-direction cell). 然而, 主流观点却认为头部朝向细胞并非只调谐在一个单独的位置, 而位置细胞也不能编码头部朝向信息. Ulanovsky研究团队^[12]通过训练埃及果蝠和大棕蝠在3个不同大小的平台上爬行, 记录海马CA1区细胞对不同头部朝向和不同位置的反应. 结果显示, 位置细胞可以同时具有头部朝向选择性. 当单个位置细胞不在其位置域内时, 也可以具有头部朝向选择性, 并与在位置域内时相似. 另外, 他们还发现, 位置细胞不在其位置

域内时的自发或噪声发放也具有头部朝向选择性, 即能携带头部朝向信息.

1.1.5 边界细胞

所谓边界细胞(border cell or boundary cell), 是指动物处于所在空间环境的一个或几个边缘时产生发放的细胞, 通常认为这些细胞编码空间环境的尺度(图1(d))^[23]. 这些细胞位于内侧内嗅皮质(medial entorhinal cortex)和海马回(subiculum)^[31,32], 但一般认为自然环境下的导航, 由于不存在明显的边界, 边界细胞的功能或许发生变化^[16]. 值得注意的是, 目前仍未见到有关蝙蝠边界细胞的报道, 这是否由于蝙蝠广阔的野外生存环境缺乏明显的边界, 而不需要演化出专门探测边界的细胞, 尚有待研究来证实.

1.1.6 空间目标的矢量表征

动物在导航期间, 不仅需要获取自身位置和方向信息, 同时也需要获得目标的矢量信息. Ulanovsky研究团队^[17]训练埃及果蝠在经高度复杂的轨迹飞行后降落在一个确定的着陆点. 采用无线电生理记录装置实时记录海马CA1区细胞的放电情况, 同时以蝙蝠自身为中心计算出目标在水平位的方位角(egocentric azimuthal goal-direction)和目标距离(goal distance). 结果显示, 海马CA1区部分细胞(19%, 58/309)表现出明显的目标方位调谐, 且它们偏好的方位角联合起来覆盖了整个360°空间. 偏好目标方位0°角的细胞被过度表征(over-representation), 它们被称为目标-方向细胞(goal-direction cell). 具有目标特异性, 不同于位置细胞和头朝向细胞. 另一部分海马CA1区细胞(16%, 49/309)的发放受到目标距离的调制, 称为目标-距离细胞(goal-distance cell), 它们大多数在距目标2 m以内时发放达到最大. 目标-方向细胞和目标-距离细胞均能对目标进行矢量表征(vectorial representation), 并具有很强的相关性, 即能做目标-方向调谐的细胞通常也能做目标-距离调谐^[17].

由上述可见, 不同类型的2D空间定位和导航细胞具不同的反应特性和功能. 图1显示4种基本类型的空间(导航)细胞及其反应特征. 若仅靠这些单个细胞独有的特性和较单一的功能还不能完成导航, 还要在脑内经过复杂而又精细的神经整合后, 才能行使人和动物的空间定位及运动行为导航功能.

1.2 3D空间导航的神经基础

自然状态下, 人类和动物都生存在一个3D空间环境中. 如何完成3D空间的精确导航? 这方面研究的大

幕正在开启, 神经科学家Ulanovsky团队^[6]率先对如何揭开哺乳动物大脑3D导航的秘密做了深入思考, 成为了该领域研究的前驱者. 在对蝙蝠的研究中, 他们发现或是与小鼠相同类型的导航细胞, 在3D空间下的反应和细胞域也有差异, 这或许是属于新的担负蝙蝠3D导航细胞类型.

1.2.1 3D空间中飞行状态下的位置细胞

有关3D空间中位置细胞的研究相对起步较晚也较少, 所见的报道如小鼠在倾斜30°的平面上的爬行实验^[33]、蝙蝠在接近垂直平面上的爬行实验^[7], 以及在微重力环境下小鼠沿水平位和垂直方向的爬行实验^[34]. 这些实验发现, 位置细胞在水平位的位置域和垂直方向的位置域大小基本一致, 表现出各向同性(isotropic). 用小鼠做沿垂直墙和沿螺旋轨道的爬行实验发现, 位置细胞域在垂直方向被拉长, 却并未表现出各向同性^[35]. 这两项实验结果之所以不同, 可能由动物在不同方向上的运动是否各向同性决定^[8]. 要验证这一推测, 需要动物在自然环境中作各向同性的运动, 蝙蝠成了最佳选择. Yartsev和Ulanovsky^[11]训练埃及果蝠在580 cm×460 cm×720 cm或290 cm×280 cm×270 cm的房间中自由飞行. 用无线神经-遥测技术记录埃及果蝠海马CA1区的单细胞放电, 同时用高速摄像机记录蝙蝠的位置信息. 结果显示, 海马CA1区位置细胞的位置域是各向同性的, 且在较大房间时位置域也较大, 并能涵盖这两种大小的空间(图2(a))^[11].

1.2.2 3D空间中的网格细胞

对网格细胞的研究多数是在类似开放场地(open field)中进行, 结果显示其发放域为类似正六边形. 当采用多分隔环境(multicompartment environment)时, 如发卡迷宫(hairpin maze), 发现网格细胞形成了离散的亚地图(discrete submaps)^[36], 这提示3D空间中网格细胞的发放域可能不同. 当记录小鼠沿垂直墙和螺旋轨道爬行时网格细胞的反应, 结果显示发放域不是垂直网格, 而是沿垂直方向拉长; 沿垂直墙爬行时发放域呈垂直排列整齐的条纹状(vertically aligned strips); 沿螺旋轨道爬行时则呈螺旋状, 俯瞰时与平面爬行时的发放域形状相似^[35]. 但目前仍未见有关蝙蝠网格细胞在3D空间中如何反应的报道.

1.2.3 3D空间中飞行状态下的头部朝向细胞

在大脑中是否也存在一个与2D导航相似的所谓3D导航指南针呢? Finkelstein等人^[19]借助自制的由发光二极管构成的3D排列(3D arrangement of light-emitting diodes)实时监测自由活动动物头部朝向的3个欧拉角(Euler angle): 水平方位角(azimuth)、俯仰角(pitch)以及翻滚角(roll); 同时用无线神经-遥测技术记录埃及果蝠背侧前海马回(dorsal presubiculum)单个细胞的放电. 结果显示, 背侧前海马回区存在azimuth, pitch和roll调谐神经元(分别称之为azimuth细胞、pitch细胞和roll细胞), 且azimuth调谐细胞的特性与小鼠头部朝向细胞类似. 同时, 亦存在双联合调谐细胞(double-conjunctive tuning cell)和三联合调谐细胞(triple-conjunctive tuning cell), 分别对3个或其中2个方位角进行调谐. 单纯azimuth细胞(pure azimuth cell)主要分布在前海马回(presubiculum)的前侧(anterior), 并向后侧(posterior)递减; 而单纯pitch细胞(pure pitch cell)、单纯roll细胞(pure roll cell)以及联合调谐神经元的分布则与之相反. 当将蝙蝠反转过来, 发现azimuth调谐细胞偏好的azimuth角度发生180°改变, 提示头部朝向的3D表征由azimuth × pitch环坐标系表征, 而pitch细胞的调谐曲线表现为单峰形、环形及360°的连续性表征方式(图2(c))^[19]. 理论分析发现, 联合调谐细胞对快变的刺激信息处理的准确度更高, 而单纯细胞(pure cell)则在长时间尺度上表征刺激更加高效^[37].

由上述可知, 不同导航细胞有不同的功能. 图2显示蝙蝠在3D空间和飞行状态下, 脑内几种主要类型的导航细胞能在航程中各自行使相应的功能, 引导蝙蝠直达目的地^[6].

1.3 3D空间中飞行状态下蝙蝠的导航细胞与其行为之间的关系

由上述可知, 不同导航细胞有不同的功能. 图2显示蝙蝠在3D空间和飞行状态下, 脑内几种主要类型的导航细胞能在航程中各自行使相应的功能, 引导蝙蝠直达目的地^[6].

2 展望

研究大脑定位系统不仅有助于我们理解特化的神经细胞群的工作机制, 而且还可理解为记忆、思考、计划, 以及临床病患空间记忆丧失背后的机制等开辟新的途径. 基于此, 未来开展大脑3D导航研究, 以下几方面的问题有可能会受到更多关注: (1) 蝙蝠各类导航细胞获取的信息如何进行整合? 不同的功能神经元群和脑区之间怎样协作, 以组构成特异性的空间位置信息加工回路? (2) 蝙蝠在导航过程中, 空间感觉与运动之间如何进行整合并做出抉择(decision making)和发出运动指令, 例如以何种方式打开羽翼等? (3) 从生物演化的角度, 动物大脑是怎样演化出最优化的野外捕食用神经连接, 能否从蝙蝠大脑导航的研究中获得突破?

(4) 蝙蝠在野外环境中飞行捕食往往需要回避多个障碍物或目标(multiple goals), 大脑怎样成功地进行导航以回避这些障碍物? (5) 突然地堵住蝙蝠已经记住的一条通路(path), 使之失去原有通路时大脑怎样在好几个目标之间做出选择, 并计算出一条新的飞行通路? (6) 蝙蝠在空中飞行和追逐猎物期间, 时常要做翻滚飞行, 大脑是怎样启动这种旋转飞行的, 是由专门的细胞来负责, 还是多种导航细胞功能整合后的结果? 这是一个令人着迷且无答案的问题. (7) 空间取向和导航被认为依赖于好几种类型的感觉信息输入. 经由位置细胞、网格细胞和头部方位细胞等的活动, 将这类信息转换成一种在海马内形成的空间神经编码. 但不同感觉系统以及回声定位蝙蝠的生物声呐系统(biosonar system)与导航细胞之间存在怎样的功能结构联系? (8)

目前有关蝙蝠空间导航的研究集中在海马和内嗅皮层. 在其他脑区是否也存在有空间定位和导航功能的细胞, 以及不同脑区的导航细胞之间存在怎样的相互联系? (9) 在实验室环境条件下空间相对有限, 与自然条件下的大尺度空间导航有无差异? (10) 目前进行空间导航研究的物种仍然较少, 蝙蝠也仅限于大棕蝠和埃及果蝠, 另一大类恒频-调频蝙蝠亦未涉及, 开展比较生理学研究极为必要. (11) 空间认知导航与地磁导航之间为何种关系? (12) 蝙蝠大脑导航研究潜在着巨大的多领域的实际应用价值, 包括与人体健康相关的临床价值和与机器智能化研究相关的仿生学方面的价值等. 毋庸置疑, 若能将3D空间定位神经网络仿生成功, 定会促进相关领域的发展产生革命性的突破. 总之, 随着研究的不断深入, 大脑3D导航终将被揭秘.

参考文献

- 1 Larkin R P. Spatial distribution of migrating birds and small-scale atmospheric motion. In: Papi F, Wallraff H G, eds. *Avian Navigation*. Berlin: Springer, 1981. 28–37
- 2 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
- 3 Ye Z. Navigation system in brain—Discovery of place cell and grid cell (in Chinese). *Sci Sin Vitae*, 2015, 45: 317–319 [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]
- 4 Hafting T, Fyhn M, Molden S, et al. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, 2005, 436: 801–806
- 5 Abbott A, Callaway E. Nobel prize for decoding brain's sense of place. *Nature*, 2014, 514: 153
- 6 Abbott A. Bat man. *Nature*, 2018, 559: 165–169
- 7 Ulanovsky N, Moss C F. Hippocampal cellular and network activity in freely moving echolocating bats. *Nat Neurosci*, 2007, 10: 224–233
- 8 Ulanovsky N. Neuroscience: How is three-dimensional space encoded in the brain? *Curr Biol*, 2011, 21: R886–R888
- 9 Ulanovsky N, Moss C F. Dynamics of hippocampal spatial representation in echolocating bats. *Hippocampus*, 2011, 21: 150–161
- 10 Tsoar A, Nathan R, Bartan Y, et al. Large-scale navigational map in a mammal. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: E718–E724
- 11 Yartsev M M, Ulanovsky N. Representation of three-dimensional space in the hippocampus of flying bats. *Science*, 2013, 340: 367–372
- 12 Rubin A, Yartsev M M, Ulanovsky N. Encoding of head direction by hippocampal place cells in bats. *J Neurosci*, 2014, 34: 1067–1080
- 13 Eliav T, Geva-Sagiv M, Yartsev M M, et al. Nonoscillatory phase coding and synchronization in the bat hippocampal formation. *Cell*, 2018, 175: 1119–1130.e15
- 14 Yartsev M M, Witter M P, Ulanovsky N. Grid cells without theta oscillations in the entorhinal cortex of bats. *Nature*, 2011, 479: 103–107
- 15 Yartsev M M, Witter M P, Ulanovsky N. Models of grid cells and theta oscillations. *Nature*, 2012, 488: E1–E3
- 16 Geva-Sagiv M, Las L, Yovel Y, et al. Spatial cognition in bats and rats: From sensory acquisition to multiscale maps and navigation. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16: 94–108
- 17 Sarel A, Finkelstein A, Las L, et al. Vectorial representation of spatial goals in the hippocampus of bats. *Science*, 2017, 355: 176–180
- 18 Omer D B, Maimon S R, Las L, et al. Social place-cells in the bat hippocampus. *Science*, 2018, 359: 218–224
- 19 Finkelstein A, Derdikman D, Rubin A, et al. Three-dimensional head-direction coding in the bat brain. *Nature*, 2015, 517: 159–164
- 20 Geva-Sagiv M, Romani S, Las L, et al. Hippocampal global remapping for different sensory modalities in flying bats. *Nat Neurosci*, 2016, 19: 952–958
- 21 Douglas R J. The hippocampus and behavior. *Psychol Bull*, 1967, 67: 416–442
- 22 O'Keefe J. Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Exp Neurol*, 1976, 51: 78–109
- 23 Hartley T, Lever C, Burgess N, et al. Space in the brain: How the hippocampal formation supports spatial cognition. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*, 2014, 369: 20120510
- 24 Ono T, Nakamura K, Nishijo H, et al. Monkey hippocampal neurons related to spatial and nonspatial functions. *J Neurophysiol*, 1993, 70: 1516–

1529

- 25 Giocomo L M, Moser M B, Moser E I. Computational models of grid cells. [Neuron](#), 2011, 71: 589–603
- 26 Fyhn M, Molden S, Witter M P, et al. Spatial representation in the entorhinal cortex. [Science](#), 2004, 305: 1258–1264
- 27 Barry C, Bush D, O'Keefe J, et al. Models of grid cells and theta oscillations. [Nature](#), 2012, 488: E1
- 28 Taube J, Muller R, Ranck Jr J. Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. [J Neurosci](#), 1990, 10: 420–435
- 29 Taube J, Muller R, Ranck Jr J. Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. II. Effects of environmental manipulations. [J Neurosci](#), 1990, 10: 436–447
- 30 Taube J S. The head direction signal: Origins and sensory-motor integration. [Annu Rev Neurosci](#), 2007, 30: 181–207
- 31 Solstad T, Boccara C N, Kropff E, et al. Representation of geometric borders in the entorhinal cortex. [Science](#), 2008, 322: 1865–1868
- 32 Lever C, Burton S, Jeewajee A, et al. Boundary vector cells in the subiculum of the hippocampal formation. [J Neurosci](#), 2009, 29: 9771–9777
- 33 Jeffery K J, Anand R L, Anderson M I. A role for terrain slope in orienting hippocampal place fields. [Exp Brain Res](#), 2006, 169: 218–225
- 34 Knierim J J, McNaughton B L, Poe G R. Three-dimensional spatial selectivity of hippocampal neurons during space flight. [Nat Neurosci](#), 2000, 3: 209–210
- 35 Hayman R, Verriotis M A, Jovalekic A, et al. Anisotropic encoding of three-dimensional space by place cells and grid cells. [Nat Neurosci](#), 2011, 14: 1182–1188
- 36 Derdikman D, Whitlock J R, Tsao A, et al. Fragmentation of grid cell maps in a multicompartment environment. [Nat Neurosci](#), 2009, 12: 1325–1332
- 37 Finkelstein A, Ulanovsky N, Tsodyks M, et al. Optimal dynamic coding by mixed-dimensionality neurons in the head-direction system of bats. [Nat Commun](#), 2018, 9: 3590

Summary for “神经科学家利用蝙蝠寻求解开大脑三维空间导航的秘密”

Neuroscientists are questing to unlock the secrets of three-dimensional navigation in the brains of bats

Ziying Fu, Jia Tang & Qicai Chen^{*}

Hubei Key Laboratory of Genetic Regulation and Integrative Biology, School of Life Sciences, Central China Normal University, Wuhan 430079, China

^{*} Corresponding author, E-mail: chenqc@mail.ccnu.edu.cn

Unlocking the secrets of spatial orientation and navigation in the brains of humans and animals is a fascinating challenge question. Over the past 50 years, studying the brains of rats, bats, and other animals have provided insights into the neural basis of two dimensional (2D) navigation. Cells exist in the brain that direct navigation, including place, grid, border and head-direction cells. The fields of these cells provide cognitive maps (i.e., a unified representation of the spatial environment) and compass, which regulate 2D navigation. Place cells are hippocampal neurons that are activated when an animal traverses a specific location in the environment and the distance between different places is thought to be identified by grid cells in the medial entorhinal cortex. Distinct borders in the environment are encoded by border cells which are found in the medial entorhinal cortex and subiculum. The place, grid and border cells function as a navigational map. Head direction cells have been found in multiple brain regions and become active when the animal's head points to a specific direction. The combination of all these cells is thought to be a neural compass for navigation. However, humans and animals basically live in a three-dimensional (3D) spatial environment, so how does the brain navigate in 3D? Recently, surprising findings were obtained by studying free moving or flying bats. Response properties of cells taking part in 2D navigation could generate obviously changes under 3D conditions. Place cells in a 3D environment were active in confined 3D volumes, and all three axes of the 3D environment were encoded with similar resolutions. Head direction cells in 3D environment were tuned to azimuth, pitch or roll, or to conjunctive combinations of these 3D angles, and the 3D head direction cells were represented in azimuth $\times$ pitch toroidal coordinates. A new navigational cell type, called social place cell, has been found in the bat hippocampus, and these cells are responsible for obtaining place information of other bats in the environment. Moreover, other hippocampal cells discern directional goals, which suggest that representations of goal-direction are memory-based. These findings demonstrate that the navigational cells in the brain collectively form the basis of 3D spatial navigation by forming a “neural Global Positioning System” through complex functional integration. This review mainly introduces the recent work of Nachum Ulanovsky and his colleagues in 3D spatial navigation that is accomplished in the brains of bats.

three-dimension navigation, place cell, grid cell, head-direction cell, border cell, bat

doi: [10.1360/TB-2019-0404](https://doi.org/10.1360/TB-2019-0404)