

· 科学论坛 ·

中国本能行为研究的现状与展望^{*}

张洪亮^{1**} 许晓鸿² 曹鹏³ 周涛⁴ 王立平⁴
段树民⁵ 冯雪莲¹

1. 国家自然科学基金委员会 生命科学部, 北京 100085;
2. 中国科学院 上海生命科学研究院 神经科学研究所, 上海 200331;
3. 北京生命科学研究院, 北京 102206;
4. 中国科学院 深圳先进技术研究院 脑科学研究所, 深圳 518055;
5. 浙江大学 医学部, 杭州 310058)

[摘要] 近年来,本能行为成为神经科学研究的前沿和热点。基于国家自然科学基金委员会第222期双清论坛“本能行为研究的前沿与交叉”的研讨成果,本文将从个体维持行为、趋利避害行为、社会群体的本能行为、本能行为相互作用、本能行为异常及相关疾病、本能行为研究新技术等几个方面,总结国内本能行为研究的最新进展。此次双清论坛凝练出“本能行为神经网络的固有结构和工作机理”这一关键科学问题。在未来5~10年时间里本能行为研究有望在以下几方面产生突破性成果:发现觉醒—睡眠转化和维持的结构和机制;揭示本能行为神经网络信息处理低能耗、高能效、强鲁棒的工作原理;形成本能行为工作机制的新假说;发现奖赏和成瘾机制及干预靶点。

[关键词] 本能行为;关键科学问题

国家自然科学基金委员会(以下简称自然科学基金委)第222期双清论坛于2019年2月25~26日在浙江杭州召开。本次论坛由自然科学基金委生命科学部、医学科学部、信息科学部和政策局联合主办、浙江大学承办,主题为“本能行为研究的前沿与交叉”。论坛主席由浙江大学段树民院士、北京大学陆林院士和中国科学院(以下简称中科院)深圳先进技术研究院王立平研究员共同担任。本次会议特邀复旦大学、北京大学、浙江大学、苏州大学、中国科学技术大学、中国人民解放军陆军军医大学、北京生命科学研究院、中科院上海生命科学研究院、中科院生物物理研究所、中科院心理研究所等20多所高校和研究机构的约40位专家参加此次论坛。与会专家就“本能行为的神经机制和演化”、“生物节律与睡眠的神经机制”、“本能行为异常与相关疾病”和“本能行为的计算与模拟”四大领域进行了交流和讨论,分

析当前本能行为研究的国内外现状,明确我国现有相关研究工作基础及资源优势,凝练出了关键科学问题,并对下一步如何推动我国本能行为研究发展达成了重要共识。现将近年来国内本能行为研究的重要进展综述如下。

1 本能行为研究的背景与发展情况

大脑是宇宙中已知的最复杂的生物器官,其外在功能主要表现为控制行为输出。科学家通过观察动物行为发现,许多复杂的动物行为不需要任何训练就可以在个体中稳定实现,如蜜蜂采蜜、蚂蚁建巢、蜘蛛织网、鸟类迁徙等。这类行为有别于后天习得性行为,是动物通过遗传与进化“固化”在大脑的与生俱来的能力,因此被称为本能行为。本能行为大致可以分为三大类:一是维持生物体基本状态的

收稿日期:2019-03-19;修回日期:2019-04-08

^{*} 本文根据第222期“双清论坛”的研讨整理。

^{**} 通信作者, Email: zhanghl@nsfc.gov.cn

本能,如昼夜节律、觉醒与睡眠等;二是个体对外界刺激趋利避害的反应,如恐惧、奖赏、战斗/逃跑等;三是种族繁衍和群体交往的本能,如求偶行为、母性行为、共情等。本能行为的神经调控机制在进化上高度保守,在哺乳动物主要由杏仁核、下丘脑、中脑、脑干等皮层下区域控制。

本能行为研究在神经科学中占据重要位置,对于理解脑功能的基本原理、理解基因和行为的进化规律以及物种演化的多样性和复杂性有重要意义。首先,由于本能行为具有可遗传性,本能行为的神经基础是在发育过程中由基因决定的,本能行为的这一特征,为解析神经系统功能的分子遗传学基础提供了可能。同时本能行为具有跨物种保守性,这有利于用比较的方法,从进化的角度解析控制本能行为的特定神经元类型与神经网络联结。其次,虽然人类神经系统高度发达,大脑的高级功能如学习记忆、逻辑判断、思维决策等是亿万年进化的产物,但是这些高级功能的实现却高度依赖本能行为的稳定表现。因此,理解本能行为神经网络的工作原理,是进一步研究脑高级功能的基础。再次,本能行为会对人的复杂社会行为起到模式化的“指令性”作用,这常常会与现代社会生活出现冲突和矛盾,例如“不夜城”、睡眠剥夺和昼夜节律异常导致的失眠症,高热量饮食结构导致的代谢综合征,过度节食导致的厌食症,现代社会压力导致的焦虑、抑郁等情感障碍,独生子女和留守儿童的社交障碍等,都是严重危害人口健康和社会发展的重大问题。因此,解析本能行为的神经机制可能有助于阐明神经精神类疾病、节律异常性疾病、代谢性疾病等的发病机制。最后,类脑人工智能取得了一定的进步,却仍然依赖于高能耗的大样本学习,而且其最大的问题是稳定性差。与之相比,本能行为不需要学习即能够保持对环境的适应性。本能行为神经网络低能耗、高功效和强鲁棒性的特点,是发展类脑人工智能的极好借鉴。生物系统往往仅需少量训练就能完成复杂的行为任务(包括昆虫、鱼类和鸟类在内的很多物种都具有这种能力),实现这些功能需要预先存在的特定网络结构,也就是说这些先天结构在学习和训练之前就已经被编码在神经回路中。未来的人工神经网络模型也可以借鉴并采用类似的预设结构,而实现这一目标必须更深入地理解大脑先天结构,并模仿相关的大脑工作原理,从而使人工网络也能以高效且灵活的方式学习并适应环境。因此,理解和模拟本能行为的神经网络,进而抽提其

计算原理对于突破人工智能的发展瓶颈具有重要的价值。

随着近年来神经科学的发展和研究技术的进步,研究大脑如何控制本能行为已成为神经科学一个重要的领域。目前,包括光遗传学和化学遗传学等神经调控手段、神经通路示踪和标记、神经元单细胞组学分析、宏观和微观的神经元功能图谱解析技术(高通量神经电生理、活体细胞高分辨率功能成像)、基因编辑技术、跨物种的科学研究、高通量和智能化的认知行为学分析以及类脑计算等技术手段的开发和应用,为充分认识和解析各种本能行为神经回路的构成和编码机制提供了技术保障,特别是以光遗传学为代表的神经调控技术的出现,因其具有高时空精准度和细胞类型特异选择性优势,使行为神经科学的研究实现了从相关性分析到因果性验证的根本提升。

近年来,国内神经科学家利用多个物种的模式动物进行本能行为研究方面已经有很好的研究基础,研究成果相继发表在 *Science*、*Cell*、*Nature*、*Nature Biotechnology*、*Nature Neuroscience*、*Neuron*、*Nature Communications*、*PNAS* 等顶级学术期刊,形成了一批工作基础扎实、合作紧密的研究团队,具有较强的国际影响力和比较鲜明的研究特色。目前,对本能行为神经表征的解析正在酝酿一批从基础到应用都可能取得重大突破的研究方向,我国学者已经做出了一系列具有原创性的发现,并得到国际同行的认可,未来独辟蹊径继续深入将有望扩展和引领前沿性研究。毋庸置疑,本能行为研究取得的突破将会孕育新的学科交叉,促成新一轮的科技发展与产业革命,提高人口健康水平和推动经济社会发展。因此,我国极有必要抓住机遇,将本能行为研究列入下一阶段科技发展的战略规划中。

2 我国科学家在本能行为研究领域取得的重要进展

我国神经科学家应用跨物种的模式动物进行本能行为研究,经过多年的努力已经打下较为坚实的基础,在非人灵长类、啮齿类、斑马鱼、蝗虫和果蝇等模式动物的本能行为研究领域都建立了成熟的研究团队。近年来,大批具有良好研究背景的中青年科学家回国从事该领域的研究,他们和国内的科学家齐心协力推动本领域的发展。

2.1 个体维持行为(包括觉醒、睡眠和昼夜节律)的神经基础

昼夜节律是机体对于日光 24 小时周期变化的适应性反应。几乎所有的物种(从单细胞生物到高等的哺乳动物)都具有昼夜节律。昼夜节律不仅调控觉醒和睡眠,还调控机体内环境的各项生理指标(例如血压和激素水平等)。2017 年,三位科学家因发现“控制昼夜节律的分子机制”而获得诺贝尔生理学或医学奖。

觉醒是感觉、运动、情感、记忆、思维和意识等各项脑功能执行的前提和基础。早期临床观察发现,脑卒中所致的丘脑损伤可引起患者嗜睡甚至昏迷。但丘脑中包含三十余个核团,究竟是哪个核团对觉醒维持起关键作用?我国科学家发现位于丘脑中线核群的丘脑室旁核(Paraventricular Thalamus, PVT)是维持觉醒状态的关键脑区^[1]。研究者首先发现 PVT 的即刻早期基因 *c-fos* 表达与觉醒紧密关联^[1]。在睡眠向觉醒转换过程中,PVT 的兴奋性明显增高,且在觉醒期间维持高水平电活动^[1]。抑制 PVT 的谷氨酸能神经元可明显降低觉醒水平;特异性杀死 PVT 的谷氨酸能神经元或损毁 PVT 可引起持续性的觉醒障碍;相反,在睡眠期特异地激活 PVT 的谷氨酸能神经元,可快速诱发睡眠向觉醒转换^[1]。进一步发现 PVT 的谷氨酸能神经元接受外侧下丘脑的食欲素(Hypocretin, Hcrt)神经元的支配;Hcrt 神经元的输入使得 PVT 的谷氨酸能神经元在觉醒期保持高兴奋性活动,从而发挥觉醒维持的作用。同时,PVT 的谷氨酸能神经元与皮层下伏隔核(Nucleus Accumbens, NAc)形成兴奋性的单突触连接;激活 PVT→NAc 通路能诱导睡眠向觉醒的转换;反之,抑制这一通路可降低觉醒水平^[1]。

睡眠是人类不可或缺的本能行为。随着人类社会的工业化和城市化,现代人类的夜生活和跨时区旅行状况已十分普遍。睡眠障碍及相关疾病的发病率逐年升高,严重影响了人们的生活质量和工作效率。光照环境的异常是造成睡眠障碍的重要因素,但哪些大脑结构参与异常光照环境引起的睡眠行为异常尚不清楚。昼伏夜行性动物如小鼠,白天睡眠,夜晚活动。如在白天光照的睡眠期撤除光照,小鼠会快速清醒。阐明黑暗诱发小鼠觉醒的神经回路机制,可能为探索生物节律紊乱性睡眠障碍的治疗提供新靶点。研究人员发现:小鼠视网膜神经节细胞发出谷氨酸能神经纤维,投射到上丘的 GABA 能神经元并与其形成单突触连接;上丘 GABA 能神经元

发出抑制性纤维支配腹侧被盖区的多巴胺能神经元^[2]。特异性损毁上丘 GABA 能神经元或腹侧被盖区多巴胺能神经元后,急性黑暗暴露诱发觉醒的效应完全消失^[2]。这些结果提示:黑暗环境下,视网膜的谷氨酸能神经元兴奋性下降,其下游的上丘 GABA 能神经元活性随之降低,解除了上丘对中脑腹侧被盖区多巴胺能神经元的抑制,导致多巴胺能神经元兴奋性增加,从而诱发觉醒^[2]。

睡眠不仅对维持个体生存至关重要,并且影响学习和记忆等高级认知功能,因此睡眠如何调节高级认知功能(例如价值决策等)是一个非常重要的科学问题。日常生活中,选择吃苹果还是桔子属于价值决策的范畴,而价值决策通常被用来研究价值奖赏在大脑中的表征和处理。研究者在被试者浅睡眠期无干扰地轻声播放某些零食名称,可以选择性地改变被试者对这些零食的偏好,使得他们醒来后愿意多付近 10% 的价钱购买这些零食^[3]。研究者进一步通过神经电生理和计算建模等手段,对该现象的原因进行了深入的探讨,证明选择性调控睡眠中的记忆处理过程可以改变价值决策行为^[3]。该成果为临床医学提供了一种潜在有效的干预手段,即通过在睡眠中实施轻微的、无干扰的刺激,来改变烟酒成瘾者、暴饮暴食者等顽固偏好,同时也为应用心理学干预范式在睡眠期治疗精神心理类疾病提供了可能。

我国研究者系统研究了昼夜节律调控摄食行为的分子遗传机制^[4]。他们发现当节律关键基因 *PER1* 在磷酸化位点上发生突变时,实验动物的摄食周期的各项参数均发生显著改变,引起异常的进餐时间和体重增加^[4]。这些发现为人类“夜食综合征”的分子遗传机制提供了重要线索。

2.2 趋利避害行为的神经回路基础

2.2.1 本能防御行为和攻击行为

动物的本能防御反应对个体的生存至关重要。经过长期的进化,大脑可以快速感知环境中存在的威胁性感觉刺激(例如嗅觉和视觉)并启动本能防御行为。近年来,启动和调控本能防御行为的神经机制是神经科学研究的热点。科学家发现小鼠脑干的背外侧被盖区的神经元是天敌气味诱导的本能防御行为的“神经开关”^[5]。小鼠闻到天敌气味快速产生恐惧反应,选择性刺激中脑背外侧被盖区的中间神经元也会引起相似的恐惧反应,且长期的刺激导致小鼠的焦虑状态^[5]。有趣的是,中脑背外侧被盖区中两类不同亚型的中间神经元(PV 阳性和 SOM

阳性)对恐惧反应具有完全相反的双向调节功能^[5]。选择性刺激 PV 阳性中间神经元产生恐惧反应,而刺激 SOM 阳性中间神经元或者抑制 PV 阳性中间神经元会使小鼠不再对天敌气味产生恐惧反应^[5]。

除嗅觉外,大脑还可以通过视觉系统检测环境中的威胁信息并启动本能防御行为。例如,当小鼠在野外遇到从天空俯冲下来的老鹰时,小鼠会本能地做出逃跑或静止不动的防御行为。老鹰俯冲而下的视觉刺激,在视觉神经科学中被定义为“迫近视觉刺激(looming visual stimulus)”。我国研究者发现,哺乳动物的中脑上丘作为重要的视觉中枢,存在可以特异性监测“迫近视觉刺激”的神经元^[6,7]。这些“迫近视觉刺激”的检测器神经元可以通过多条神经通路启动不同类型的本能防御行为^[6,7]。例如,上丘—丘脑—杏仁核通路负责检测迫近的威胁性视觉目标,并启动“静止不动(freezing)”的本能防御行为^[6];而上丘—二叠体旁核—杏仁核通路则负责“逃跑(escape)”的本能防御行为^[7]。视觉系统对迫近运动目标的检测依赖于视网膜。研究者发现,一些视网膜神经节细胞直接投射至背侧中缝核,因此视网膜—背侧中缝核通路在启动本能防御行为中扮演了重要的角色^[8]。

由于动物个体的生存环境瞬息万变,大脑需根据外界环境刺激以及大脑自身状态的变化随时选择不同程度的、最合适的防御策略。研究者进一步发现,上丘与恐惧中枢杏仁核之间的两条神经通路可以相互竞争,选择性地启动动物的逃跑和静止不动的本能防御行为^[9];视觉引起的本能防御行为还受到脑内蓝斑核—上丘通路的调控,提示动物个体压力应激状态可以调控本能防御行为的神经环路机制^[10]。这一系列研究结果对理解大脑如何选择不同的防御策略具有重要的意义。

捕食者与被捕食者之间的生死搏斗,代表了自然界最为惊心动魄的动物行为,决定着动物进化的主要方向。大脑如何控制动物的捕食行为?早在20世纪六、七十年代,研究人员采用微电流刺激大脑的方式进行研究,发现刺激多个不同的脑区都能够使动物表现出类似捕食的杀戮行为。微电流刺激的缺点是不能区分神经元类型,且同时会刺激附近走行的神经纤维。因此,脑内驱动动物捕食行为的神经元类型尚不清楚。我国科学家开发了计算机控制的能够高度模拟动物捕食行为的系统平台;他们利用自然状态下小鼠捕食蟋蟀的实验范式,应用双

病毒搭载策略(既是投射特异性,又是神经元类型特异性地研究神经回路的功能),结合光遗传学技术,发现投射到中脑导水管周围灰质的侧下丘脑的抑制性和兴奋性神经元分别控制动物的捕食和逃跑行为^[11]。

2.2.2 奖赏行为的神经机制

为趋利避害和生存繁衍,动物对食物和性等具有本能的奖赏行为。中枢神经系统的奖赏系统能够驱动个体产生针对奖赏物的心理渴求和动机行为。动物个体对奖赏物质的反应强度,不仅取决于奖赏刺激本身的强度,还取决于内在的动机水平。但奖赏产生的生物学基础是什么?奖赏如何驱动动机行为的产生?这些问题是领域内重要的科学问题。哺乳动物的神经系统至少存在两个处理奖赏信号的子系统,包括中脑五羟色胺能神经元和多巴胺能神经元。这两类神经元向前脑的奖赏中枢形成广泛的神经投射,作用于神经递质受体,影响多种行为及生理过程。中脑中缝背核五羟色胺能神经元主要编码环境的有益性,而这些信号通过在全脑中的传递,影响知觉、情绪、决策和行为等^[12]。相反,多巴胺能神经元编码奖赏的预期错误,并介导动物的动机。

进食行为是动物的一种本能行为。在进食行为的调控中,神经感知有四个信息来源:(1)对食物的视觉、嗅觉和味觉等感觉信息;(2)食物进入消化系统后的营养信息;(3)消化器官充满引起的饱胀感;(4)个体内部的营养状态信息。通常来说,第一种会诱发觅食和摄食,第二种可以产生奖赏性信号,前两者都会促进动物的进食行为。第三种会抑制进食,控制每餐的进食量,但没有营养的食物(如水)仅凭饱胀感引起的奖赏性信号很弱,持续时间很短。第四种则从整体水平监测营养状态,营养状态过低会提高(1)的敏感度,增强食欲,而营养状态过高则会抑制进食行为。以蛋白质为例,蛋白质食物为动物提供必需氨基酸,摄入不足会导致严重的营养不良或发育缺陷。因此在缺乏蛋白质营养时,动物会增强对富含氨基酸食物的寻觅,回避不含氨基酸的食物,提高对氨基酸食物的敏感度,进食后会有较强的饱腹感(奖赏性信号)。但饱食蛋白质食物后,体内营养水平达到阈值,则会抑制进一步的进食行为,尤其是抑制对蛋白质食物的继续摄入。现代社会中,营养过剩、肥胖及与肥胖伴发的各种健康问题日益突出。过度饮食不仅会使人变胖,还会引起代谢、内分泌等功能紊乱,甚至诱发2型糖尿病。因此,解

析进食行为的神经调控通路及分子机制,尤其是具有抑制进食作用的饱腹感相关的营养感知通路,对于健康人群保持合理饮食结构具有重要意义。在日常摄入的三种营养物质(蛋白质、脂肪、糖类)中,蛋白质对进食的抑制效果最明显也最持久。然而,蛋白质稳态调节和蛋白质进食调控的机制尚未完全阐明。研究发现:果蝇 FIT 作为一种蛋白质特异性的饱腹因子,具有特异性抑制蛋白质摄入的功能^[13]。研究者进一步揭示了营养物质可被单独感知,以及这种信号如何传达到中枢神经系统,进而完成进食行为的精确调节,为机体维持营养平衡提供了生物学依据^[13]。对饱腹信号的鉴定有助于揭示进食行为终止的神经生物学机制,并提供潜在的饮食控制的生物治疗方案。

毒品(如可卡因和海洛因)能够激活人脑内的奖赏系统,产生欣快感,反复应用后可导致成瘾。长期摄入毒品可能引起脑组织的损伤和病变。毒品成瘾会不会影响后代的健康,是一个重要的科学问题。研究者通过动物实验证明,可卡因成瘾可以遗传^[14]。这种遗传并非基因组水平的变异引起,而是依赖表观遗传学的改变,即在 DNA 序列不发生改变的情况下发生基因的可遗传修饰变化^[14]。成瘾组大鼠的精子 DNA 发生了重要的甲基化修饰,并且其中一些表观遗传学修饰在其子代精子 DNA 中得以保持^[14]。这些研究发现大大拓展了对毒品成瘾的病理学效应的理解。毒品成瘾的另一核心问题是,持续存在的成瘾记忆导致吸毒者再次接触吸毒环境时出现强烈的心理渴求,从而导致复吸。因此如何特异性消除成瘾记忆是治疗毒品成瘾的关键。越来越多的证据表明,毒品成瘾的记忆不仅与经典的突触可塑性有关,还与胶质细胞—神经元之间的相互作用密不可分。胶质细胞—神经元之间的乳酸转运在成瘾记忆长期维持中发挥了重要作用^[15]。该研究成果深化了我们对药物成瘾记忆机制的认识,以我们所熟知的能量代谢为出发点,为治疗药物成瘾和防复吸工作提供了一个新的方向。

2.3 社会群体的本能行为

社交行为是高等哺乳动物重要的本能行为之一。社交行为在动物中表现为与其他同伴通过肢体接触或感知觉信号传递而进行信息交互的过程。对动物而言,在自然社群中与其他同伴进行信息交互是获得足够食物和躲避敌害的重要途径,社交行为对群居性动物维持种群稳定至关重要。对人类来说,社交行为表现为幼年个体学习在复杂的社会场

景与其他个体通过语言以及其他信息传递途径进行有效信息交互的过程。

求偶行为和母性行为是一类重要的社会群体行为。在有性繁衍的物种中,雌雄个体在求偶行为和亲代抚育行为中表现出很大的差异。这些雌雄行为差异反映了神经系统的性别分化和雌雄神经系统的功能不同。例如,位于下丘脑的内侧视前区存在显著的雌雄差异,然而,既往针对这一脑区的神经生物学研究局限于描述性或者损毁性实验,缺乏精确的细胞层面的研究。科研人员在不同性别的小鼠中可同时诱导出雄性求偶行为和母性行为,并证明内侧视前区表达雌激素受体的神经元在介导雌雄行为差异中起关键作用^[16]。研究者因此提出性别分化后大脑仍然具有双性潜能的假说,指出内侧视前核神经元的性别特异性激活是造成雌雄行为差异的关键因素^[16]。此项研究不但增强了我们对于内侧视前区功能的了解,也为未来性别二样性行为神经机制的研究提供了理论基础和框架。

共情(empathy)是动物同类间一种感同身受的能力,同时可能是模仿行为的基础。共情是社会认知中的重要组成部分,可能是维系积极社会关系的基础。共情又可以分为“情感共情”和“认知共情”。共情是近年来神经科学和心理学的研究热点。科学家应用脑成像技术对共情(尤其是疼痛共情)进行了研究,发现前脑岛和前扣带回与情感共情密切相关,而前额叶、颞上沟、颞顶交接处、颞极等脑区与认知共情可能有相关性。意大利帕尔马大学的神经科学家 Rizzolatti 教授领导的团队在恒河猴大脑运动前皮层 F5 区发现了镜像神经元,这类神经元在实验猴自己执行一个特定的手部或口部动作、或者实验猴观察其他个体执行同样动作时都选择性地激活。也就是说,这类神经元像一面镜子一样,可以“映射”其他个体类似或同一动作到自己的脑内。随着大鼠共情和亲社会行为建立以及大鼠转基因技术的成熟,目前相关研究领域的-一个发展趋势是从现有的脑区层次研究向神经回路层次研究深入。其中一个主要的研究方向是探究神经元集群或者神经回路之间的动态变化如何调节共情和亲社会行为。

群居动物如何获得警告信号、警告信号与毒物如何相互协调防御天敌捕食是悬而未决的科学问题。我国科学家结合生物化学、分子生物学和行为生态学的研究方法对群居飞蝗防御天敌的机制进行了深入研究^[17]。研究者发现群居型飞蝗大量释放挥发性化合物苯乙腈,而散居型几乎不合成苯乙

腈,它是两型飞蝗差别最大的信息化合物^[17]。苯乙腈对种群密度变化响应十分灵敏,群居散居化处理后释放大幅下降,而散居群居化处理后释放量急剧升高^[17]。苯乙腈可能是一种嗅觉警戒化合物,可通过进一步合成氢氰酸达到防御天敌的目的。这项研究是国际上首次报道的动物巧妙的化学防御策略,即利用一种化合物警告天敌,同时又能将其进一步转化为剧毒物质,进而达到有效抵抗天敌捕食的作用。这种机制代表了飞蝗在自然界中应对多种天敌和捕食者的普遍防御策略,这可能是飞蝗成灾的一个重要原因。因此,苯乙腈关键合成酶可能是遗传防治飞蝗的重要靶点。

2.4 本能行为相互作用的神经机制

在自然环境中,动物需要根据外界感觉刺激和内在生理需求合理选择输出某一种本能行为。大脑需要在不同的本能行为之间进行灵活地取舍和协调,从而更好地适应复杂环境。例如,饥饿的动物会优先选择食物,而暂时抑制睡眠或者交配行为,这种行为抉择对于动物的生存至关重要。大脑可能会对这些本能行为进行“优先级排序”。大脑如何在多种行为之间的进行选择以及不同行为在神经回路水平是如何沟通的,是神经科学家关注的重要科学问题。研究人员探索了饥饿和母性行为的相互拮抗关系的神经回路基础^[18]。他们发现控制摄食行为的关键神经模块对控制母性行为的神经模块存在明显的抑制作用,并根据这些发现提出了饥饿和母性行为相互拮抗的神经模型^[18]。我国神经科学家应用果蝇作为模式动物对这一问题也进行了详细研究,证实了果蝇睡眠与求偶本能行为的神经模块之间存在相互作用^[19]。有趣的是,这种相互作用存在显著的雌雄差异,这为理解两性行为选择差异性的神经机制提供了理论基础。

2.5 本能行为相关疾病

抑郁症是一种高复发、高致残性的精神类疾病,其主要表现是情绪低落、兴趣缺乏和乐趣丧失,并可伴发焦虑、睡眠障碍和食欲紊乱等。据世界卫生组织调查显示,全球抑郁症患者高达3.5亿以上,中国抑郁症患者已达9000万,重度抑郁是全球每年80万人自杀的主要原因。抑郁症的发病机理尚不清楚。我国科学家在抑郁症研究领域取得了重要的研究进展,发现胶质细胞在抑郁症发病的重要作用,并且阐明了氯胺酮快速缓解抑郁症状的神经机制。

星形胶质细胞是数量最多的一类胶质细胞,约占人脑体积的50%。传统上认为星形胶质细胞主

要起支持、营养和代谢等管家功能,使神经元维持在最佳状态。但是近年来人们对星形胶质细胞的功能有了新的认识,发现星形胶质细胞可以通过多种方式调节神经元的活动。例如,星形胶质细胞可调节神经元突触的形成、传递和可塑性,并且啮齿动物脑内的单个星形胶质细胞覆盖数十万个神经元突触而彼此基本不重叠,从而将这些突触偶联成一个个独立的功能组件,进而调节神经元集群的同步活动。研究人员采用基因敲除/转基因等技术手段,发现星形胶质细胞ATP释放减少可以导致动物出现抑郁样行为,外源性给予ATP或内源性激活星形胶质细胞促进ATP释放则可快速(1周)逆转动物的抑郁样行为,表明星形胶质细胞ATP释放异常是抑郁症发生的重要环节^[20]。这一发现揭示了抑郁症发生的新机制,并为筛选快速起效的抗抑郁药提供了新靶点。

氯胺酮类药物已经被美国食品和药品管理局批准用于治疗抑郁症的药物。我国科学家在氯胺酮抗抑郁的机制研究方面取得了突破性成果。谷氨酸是大脑内的一种重要的兴奋性神经递质,正常生理条件下,它与突触后膜上的谷氨酸受体结合发挥兴奋性作用,维持我们人体的各种生理功能,如学习记忆功能等。在病理情况如慢性应激(如心情压抑等)、脑外伤、脑缺血等,大脑皮层中负责清除细胞外谷氨酸的星形胶质细胞功能失调,细胞外谷氨酸会大量蓄积,使突触外的谷氨酸受体过度激活,导致细胞的兴奋性毒性和细胞死亡^[21]。传统的抗抑郁药物只能低效慢速地起作用,而氯胺酮能在短时间内显著改善抑郁情绪,并对绝大多数患者有良好的疗效。研究表明,拮抗大脑中的谷氨酸受体具有快速抗抑郁的效果,尤其是氯胺酮对于难治性或自杀倾向的抑郁症或双相情感障碍患者有良好的效果。谷氨酸受体的拮抗剂艾芬地尔能产生快速抗抑郁作用,且没有成瘾性^[21]。该研究创新性地提出了基于谷氨酸受体的快速抗抑郁作用新理论,为研发新一代无毒副作用的快速抗抑郁药物提供了理论依据和候选靶标。

如前所述,氯胺酮可快速缓解抑郁症状。解析其抗抑郁的神经药理学机制是进一步认识与治疗抑郁症的关键所在。外侧缰核(LHb)是海马下方的一个核团。作为连接边缘系统和脑单胺核团的枢纽,LHb是脑的“反奖赏中心”,被认为介导了大部分负面情绪:恐惧、紧张、焦虑。LHb与中脑“奖赏中心”的单胺核团相互拮抗。在抑郁状态下,LHb

过度活跃。研究者揭示了 LHb 的一种特殊放电方式—簇状放电是抑郁症发生的充分条件,而氯胺酮的作用正是有效阻止簇状放电而发挥抗抑郁作用^[22]。进一步发现星形胶质细胞的钾离子通道 Kir4.1,对引发神经元的簇状放电至关重要^[23]。抑郁的形成伴随着星形胶质细胞中 Kir4.1 的过量表达,由于 LHb 组织中星形胶质细胞对神经元的致密包绕,在神经元—胶质细胞相互作用的狭小界面中, Kir4.1 在星形胶质细胞上的过表达引发神经元胞外的钾离子浓度降低,从而诱发神经元的超极化、T-VSCC 钙通道活化,最终导致 LHb 神经元簇状放电^[23]。以上发现对抑郁症的发病机制作出了系统性的阐释,被评为中国 2018 年十大科学进展之一。

除了药物疗法外,还可通过“光照疗法”治疗抑郁症。外界光信息除了参与形成可感知视觉外,也通过“非成像视觉通路”调节情绪、睡眠和认知功能等。研究表明外界光照条件的改变可对机体的抑郁样情绪产生影响。临床研究证实光照可缓解多种类型抑郁的症状,但光照疗法抗抑郁的神经机制尚不明确,光照疗法的最佳应用范式也存有争议。研究者发现,视网膜—外侧膝状体—LHb 通路在光调控抑郁样行为中发挥重要作用^[24];视网膜中负责调节情绪的 M4 型节细胞在接收到光照后,会将光信号投射到间脑中的外侧膝状体,促进抑制性神经递质 GABA 的释放,从而抑制异常活跃的 LHb 并发挥抗抑郁作用。这一发现加深了人类对光与情绪调控关系的理解,可能为光照疗法的优化升级提供理论依据。

2.6 本能行为研究的技术手段

2.6.1 新技术和新工具

本能行为神经机制的研究,离不开新技术和新工具的开发和应用。我国科学家利用自主开发的单细胞质谱技术结合神经科学的多种研究手段,揭示了脑内谷氨酸合成新通路及其参与与日光照改善学习记忆能力的分子及神经回路机制^[25]。研究者发现日光照动物皮肤后会使得血液中一种叫做 UCA 的化学物质含量大幅度增加;随后他们发现,增加的 UCA 可以透过血脑屏障进入大脑并在神经元内通过一系列的生物代谢酶催化产生谷氨酸;细胞内的谷氨酸在运动皮层以及海马的神经末梢释放,进而激活运动学习以及记忆相关的脑内神经回路,从而增强动物的运动学习能力以及物体识别记忆力^[25]。另外,我国科学家建立了完善的神经元单细胞深度测序技术,并应用这一技术鉴定了人类大

脑前额叶皮层神经元的类型^[26]。这一研究工作有助于阐述大脑皮层形成过程中独特的神经干细胞亚型参与沟回形成的细胞与分子机制。这些基于单细胞基因表达谱和质谱分析的方法,为系统研究本能行为的遗传学和分子调控机制奠定了技术基础。

经过几十年的研究,神经科学研究已在基因、分子等微观水平,对神经元基因表达特异性、蛋白功能以及突触传递等方面取得长足进步,对各种类型神经元的细胞工作机理有了较深的认识。磁共振成像、PET、脑 CT、脑电记录等技术的应用,对宏观水平的脑功能,如大脑皮质各脑区(如运动、感觉皮层等)功能有了初步的认识。但对于联系微观分子信息和宏观脑区功能之间的介观层次神经回路信息,所知甚少。在介观层面上,目前已有的双光子成像技术已经在揭示动物行为的神经回路机制方面显示出强大的潜力。然而,这些研究技术往往只能在大脑的局部观察一小群神经元的活动。中国科学技术大学和中科院上海生命科学研究院的两个课题组合作,发展了一种新型三维在体成像技术即扩增视场光场显微技术,可以对动物(例如斑马鱼)的全脑神经元进行高速神经活动功能成像^[27]。研究团队将该技术与一套快速三维追踪系统结合,快速记录了自由行为的斑马鱼的全脑神经元活动,并首次捕捉到斑马鱼在捕食行为时的高时空分辨率的全脑神经活动^[27]。该研究打破了长久以来只能对头部固定的活体动物进行全脑神经活动研究这一局限,特别是为研究动物的感觉运动神经回路提供了一种强有力的工具,未来很有可能应用于动物复杂行为的神经机制研究。

基于脑解剖连接模式绘制全新的人类脑图谱,即脑网络组图谱,不仅包含了 210 个大脑皮层脑区与 36 个皮层下核团亚区结构,而且在体定量描绘了不同脑区亚区的解剖与功能连接模式,并对每个亚区进行了细致的功能描述,例如在宏观尺度解析记忆、语言和思维等高级认知功能的脑网络基础。中科院武汉物理与数学研究所的科学家通过整合分子细胞生物学、遗传学、病毒学、神经生物学等多学科的基本原理和最新进展,建立了基于十多类嗜神经病毒的神经通路示踪工具库,在灵敏度、灵活性、简易性、多样性、宿主毒性、细胞特异性、神经通路范围和连接方向可控性等工具属性方面都有明显改善。

神经调质释放的在体检测是神经科学研究领域

长期存在的难题。为更好地研究乙酰胆碱、多巴胺在生理和病理过程中的作用,研究人员需要实时监测活体动物特定脑区的乙酰胆碱、多巴胺等化学信号变化。北京大学的研究者将对结构变化敏感的荧光蛋白(cpEGFP)嵌入人源受体,使乙酰胆碱、多巴胺这类化学信号转化为荧光信号,结合现有的成像技术,即可实时监测乙酰胆碱、多巴胺浓度的动态变化情况。该方法具有极高的分子特异性和时空分辨率^[28]。由于该探针具有可基因编码的特性,研究人员通过转染、病毒注射以及构建转基因动物等手段,将探针表达在细胞、小鼠脑片或者活体果蝇、斑马鱼和小鼠中^[28]。利用乙酰胆碱探针,他们在活体果蝇的嗅觉系统中检测到内源性乙酰胆碱在嗅觉信息编码中的时空特异性分布,在小鼠视觉皮层神经元中检测到乙酰胆碱水平在注意性视觉刺激时的动态变化^[28];利用多巴胺探针,他们检测到了电刺激小鼠脑片引发的多巴胺释放,并在活体果蝇、斑马鱼和小鼠的大脑中分别检测到与嗅觉刺激、视觉刺激、学习记忆、交配行为相关的多巴胺信号变化^[29]。乙酰胆碱探针与多巴胺探针都是基于人源神经递质受体,将神经递质结合受体所引发的受体构象变化转化为荧光信号的变化,具有可推广性。这两项工作为未来大规模开发其他神经递质、神经调质探针奠定了坚实的基础。

自然界中的电磁波波谱范围很广,其中能被人类眼睛感受的可见光只占电磁波谱中很小的一部分。哺乳动物无法看到红外线,这是由其眼睛中的感光蛋白所固有的物理化学特性所决定的。为“看见”红外线,人们发明了以光电转换和倍增技术为基础的红外夜视仪,但缺陷较多,比如通常比较笨重、可能在强光下过曝、与可见光环境不兼容等。我国科学家与国外科学家合作,成功地利用可吸收红外光发出可见光的纳米材料,植入动物视网膜中以实现红外视觉感知^[30]。视网膜下腔注射了纳米颗粒的小白鼠,不仅获得了感知红外线的能力,还可以分辨复杂的红外图像^[30]。此项技术有效地拓展了动物的视觉波谱范围,突破了自然界赋予动物的视觉感知物理极限。

2.6.2 新模式动物和新研究手段

近年来国内外脑科学发展的一个重要趋势是非人灵长类脑疾病动物模型的制备和应用。非人灵长类动物由于其脑结构和功能与人类的高度同源性,是研究神经精神类疾病更为理想的模式动物。科学家使用慢病毒载体侵染带入外源基因的方法,成功

建立了在神经系统中特异性过表达自闭症易感基因MECP2的转基因食蟹猴模型^[31]。MECP2基因有效地插入了食蟹猴的基因组之中,并且只在神经系统中表达^[31]。转基因食蟹猴没有明显的学习障碍,但社交频率明显下降,并且出现了被认为是自闭症特征的重复刻板行为^[31]。这一研究作为利用非人灵长类动物模型研究人类疾病打开了第一扇门。随着CRISPR/Cas9基因编辑技术的快速发展,制备携带致病基因的非人灵长类动物模型也已经成功实现^[32]。研究者进一步实现了食蟹猴的体细胞克隆^[33]。体细胞克隆猴技术为非人灵长类基因编辑操作提供更为便利和精准的技术手段。上述里程碑式的科研进展,使非人灵长类可能成为广泛应用的动物模型,进而推动非人灵长类动物用于神经精神疾病的机制和干预研究。

立足于中国自闭症人群,国内神经科学家开展了自闭症的人类遗传学研究。一方面,他们在中国自闭症人群中鉴定出了导致自闭症的MECP2和DRYK1A基因突变。另一方面,通过核心家系全外显子测序等方法鉴定相关基因,对高功能自闭症的致病基因对神经发育的可能作用进行研究。

神经计算的手段也逐步被应用于研究本能行为的神经机制。北京大学、中科院自动化所以及兰州大学的研究者以数学模型和计算机模拟来构建神经系统的计算模型,解析神经系统处理信息的一般性原理,并在此基础上发展类脑的人工智能算法。其研究课题涉及到视觉信息处理的动态交互机制、神经信息表达的正则化网络模型和多模态信息处理等。我国计算神经科学家在国际上率先提出对物体快速识别的新型类脑神经网络算法,并在首届全国大学生类脑计算创新应用大赛暨国际邀请赛总决赛中获得一等奖,体现了此方向神经科学与信息科学的深度交叉对下一代类脑智能技术发展的重要意义和巨大潜力。

3 主要研究方向和科学问题

在第222期双清论坛上,与会专家对本能行为前沿与交叉研究领域取得的进展进行了回顾与讨论,并达成充分共识,对中国的本能行为研究发展提出了中肯而宝贵的建议。经过两天充分而热烈的讨论,会议取得了以下共识:

(1) 将“本能行为神经网络的固有结构和工作机理”作为未来神经科学基础研究的重大核心科学问题。并在深入剖析研究现状的基础上,围绕核心

科学问题提出了如下4个重点研究方向:(i)本能行为神经网络特征的刻画与模拟,包括对于基态维持(觉醒与睡眠)、个体生存(趋利避害、奖赏)和社会群体行为的跨物种的神经机制的描述和模拟;(ii)本能行为的遗传机制,包括基因和表观遗传因子在本能行为神经机制的发育过程中的具体所用,找到新的分子;(iii)本能行为之间相互调节的机制(分层和等级),包括不同本能行为之间的相互调节,也包括高级行为如何自主控制本能行为;(iv)本能行为相关疾病的早期诊断和有效治疗。

(2)在未来5~10年时间里本能行为研究有望在以下几方面产生突破性研究成果:(i)发现觉醒—睡眠转化和维持的机制;(ii)揭示本能行为神经网络信息处理低能耗、高能效、强鲁棒的工作原理;(iii)形成本能行为工作机制的新假说;(iv)发现奖赏与成瘾的机制以及干预靶点。

致谢 参加此次论坛的单位有(排名不分先后):中科院上海生命科学研究院神经科学研究所、中科院生物物理研究所、中科院武汉物理与数学研究所、中科院深圳先进技术研究院、中科院心理研究所、中科院自动化研究所、北京大学、复旦大学、南昌大学、山东大学、上海交通大学、上海科技大学、华东理工大学、苏州大学、暨南大学、北京生命科学研究院、浙江大学、南京大学、同济大学、中国科学技术大学、东南大学、电子科技大学、南方医科大学、中国人民解放军陆军军医大学等。

参 考 文 献

- [1] Ren SC, Wang YL, Yue FG, et al. The paraventricular thalamus is a critical thalamic area for wakefulness. *Science*, 2018, 362(6413): 429—434.
- [2] Zhang Z, Liu WY, Diao YP, et al. Superior colliculus GABAergic neurons are essential for acute dark induction of wakefulness in mice. *Current Biology*, 2019, 29(4): 637—644.
- [3] Ai SZ, Yin YL, Chen Y, et al. Promoting subjective preferences in simple economic choices during nap. *Elife*, 2018, 7: e40583.
- [4] Liu ZW, Huang ML, Wu X, et al. PER1 phosphorylation specifies feeding rhythm in mice. *Cell Reports*, 2014, 7(5): 1509—1520.
- [5] Yang HB, Yang JH, Xi W, et al. Laterodorsal tegmentum interneuron subtypes oppositely regulate olfactory cue-induced innate fear. *Nature Neuroscience*, 2016, 19(2): 283—289.
- [6] Wei PF, Liu N, Zhang ZJ, et al. Processing of visually evoked innate fear by a non-canonical thalamic pathway. *Nature Communications*, 2015, 6: 6756.
- [7] Shang CP, Liu ZH, Chen ZJ, et al. BRAIN CIRCUITS. A parvalbumin-positive excitatory visual pathway to trigger fear responses in mice. *Science*, 2015, 348(6242): 1472—1477.
- [8] Huang L, Yuan TF, Tan MJ, et al. A retinographic projection regulates serotonergic activity and looming-evoked defensive behaviour. *Nature Communications*, 2017, 8: 14908.
- [9] Shang CP, Chen ZJ, Liu AX, et al. Divergent midbrain circuits orchestrate escape and freezing responses to looming stimuli in mice. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 1232.
- [10] Li L, Feng XL, Zhou Z, et al. Stress accelerates defensive responses to looming in mice and involves a locus coeruleus-superior colliculus projection. *Current Biology*, 2018, 28(6): 859—871.
- [11] Li Y, Zeng JW, Zhang J, et al. Hypothalamic circuits for predation and evasion. *Neuron*, 2018, 97(4): 911—924. e5.
- [12] Liu ZX, Zhou JF, Li Y, et al. Dorsal raphe neurons signal reward through 5-HT and glutamate. *Neuron*, 2014, 81(6): 1360—1374.
- [13] Sun JH, Liu C, Bai XB, et al. Drosophila FIT is a protein-specific satiety hormone essential for feeding control. *Nature Communications*, 2017, 8: 14161.
- [14] Le QM, Yan B, Yu XC, et al. Drug-seeking motivation level in male rats determines offspring susceptibility or resistance to cocaine-seeking behaviour. *Nature Communications*, 2017, 8: 15527.
- [15] Zhang Y, Xue YX, Meng SQ, et al. Inhibition of lactate transport erases drug memory and prevents drug relapse. *Biological Psychiatry*, 2016, 79(11): 928—939.
- [16] Wei YC, Wang SR, Jiao ZL, et al. Medial preoptic area in mice is capable of mediating sexually dimorphic behaviors regardless of gender. *Nature Communications*, 2018, 9(1): 279.
- [17] Wei J, Shao W, Cao M, et al. Phenylacetonitrile in locusts facilitates an antipredator defense by acting as an olfactory aposematic signal and cyanide precursor. *Science Advances*, 2019, 5(1): eaav5495.
- [18] Li XY, Han Y, Zhang W, et al. AGRP Neurons Project to the medial preoptic area and modulate maternal nest-building. *Journal of Neuroscience*, 2019, 39(3): 456—471.
- [19] Chen D, Sitaraman D, Chen N, et al. Genetic and neuronal mechanisms governing the sex-specific interaction between sleep and sexual behaviors in *Drosophila*. *Nature Communications*, 2017, 8(1): 154.

- [20] Cao X, Li LP, Wang Q, et al. Astrocyte-derived ATP modulates depressive-like behaviors. *Nature Medicine*, 2013, 19(6): 773–777.
- [21] Li SX, Han Y, Xu LZ, et al. Uncoupling DAPK1 from NMDA receptor GluN2B subunit exerts rapid antidepressant-like effects. *Molecular Psychiatry*, 2018, 23(3): 597–608.
- [22] Yang Y, Cui Y, Sang K, et al. Ketamine blocks bursting in the lateral habenula to rapidly relieve depression. *Nature*, 2018, 554(7692): 317–322.
- [23] Cui YH, Yang Y, Ni ZY, et al. Astroglial Kir4.1 in the lateral habenula drives neuronal bursts in depression. *Nature*, 2018, 554(7692): 323–327.
- [24] Huang L, Xi Y, Peng YF, et al. A visual circuit related to habenula underlies the antidepressive effects of light therapy. *Neuron*, 2019, 102(1): 128–142.
- [25] Zhu HY, Wang N, Yao L, et al. Moderate UV exposure enhances learning and memory by promoting a novel glutamate biosynthetic pathway in the brain. *Cell*, 2018, 173(7): 1716–1727.
- [26] Zhong SJ, Zhang S, Fan XY, et al. A single-cell RNA-seq survey of the developmental landscape of the human prefrontal cortex. *Nature*, 2018, 555(7697): 524–528.
- [27] Cong L, Wang ZG, Chai YM, et al. Rapid whole brain imaging of neural activity in freely behaving larval zebrafish (*Danio rerio*). *Elife*, 2017, 6: e28158.
- [28] Jing M, Zhang P, Wang GF, et al. A genetically encoded fluorescent acetylcholine indicator for in vitro and in vivo studies. *Nature Biotechnology*, 2018, 36(8): 726–737.
- [29] Sun FM, Zeng JZ, Jing M, et al. A genetically encoded fluorescent sensor enables rapid and specific detection of dopamine in flies, fish, and mice. *Cell*, 2018, 174(2): 481–496.
- [30] Ma YQ, Bao J, Zhang YW, et al. mammalian near-infrared image vision through injectable and self-powered retinal nanoantennae. *Cell*, 2019, 177(2): 243–255.
- [31] Liu Z, Li X, Zhang JT, et al. Autism-like behaviours and germline transmission in transgenic monkeys overexpressing MeCP2. *Nature*, 2016, 530(7588): 98–102.
- [32] Yao X, Liu Z, Wang X, et al. Generation of knock-in cynomolgus monkey via CRISPR/Cas9 editing. *Cell Res*, 2018, 28(3): 379–382.
- [33] Liu Z, Cai YJ, Wang Y, et al. cloning of macaque monkeys by somatic cell nuclear transfer. *Cell*, 2018, 172(4): 881–887.

Current status and prospective of innate behavior research in China

Zhang Hongliang¹ Xu Xiaohong² Cao Peng³ Zhou Tao⁴ Wang Liping⁴
Duan Shumin⁵ Feng Xuelian¹

(1. *Department of Life Sciences, National Natural Science Foundation of China, Beijing 100085;*

2. *Institute of Neuroscience, Chinese Academy of Sciences (CAS) Center for Excellence in Brain Science and Intelligence Technology, State Key Laboratory of Neuroscience, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031;*

3. *National Institute of Biological Sciences, Beijing 102206;*

4. *Shenzhen Key Lab of Neuropsychiatric Modulation, CAS Center for Excellence in Brain Science, Shenzhen Institutes of Advanced Technology, Chinese Academy of Sciences, Shenzhen 518055;*

5. *School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058)*

Abstract In recent years, innate behavior has become the new frontier in neuroscience research. In this review, we integrate state-of-the-art progress in innate behavior research and symposium discussion from the National Natural Science Foundation of China's 222th Shuangqing Forum. The frontiers and intersections of innate behavior research are summarized, including the following topics: neural basis of self-sustaining behaviors, neural circuit mechanisms underlying approaching-avoidance behaviors, innate social behaviors, diseases related to malfunction of innate behaviors, and new tools for innate behavior research. The forum participants reached a consensus that the intrinsic anatomical structure and working mechanism of the neural network implicated in innate behavior are a key scientific question. Several areas of potential breakthrough for future research were proposed as well, including wakefulness-sleep switch and maintenance, the working mechanism underlying the low energy consumption, high efficacy and strong robustness of the neural network implicated in innate behavior, novel hypothesis of the working mechanism of innate behavior, and the mechanism and intervention of reward and addiction.

Key words innate behavior, key scientific question