

· 成果简介 ·

前脑边缘系统中的情感效价可视化研究

修建波 张琪 周涛 周亭亭 陈阳 胡海岚*

(中国科学院上海生命科学研究院神经科学研究所, 上海 200031)

[关键词] 情绪, 效价, 伏隔核, 原位杂交, 免疫组化, c-fos

DOI: 10.16262/j.cnki.1000-8217.2015.02.009

情绪使生活多姿多彩, 帮助人们趋利避害, 对生存和生活至关重要^[1, 2]。然而, 长久以来, 大脑如何编码情绪信息却一直是个谜。情绪有多种分类方式。从效价上来区分, 情绪可分正负, 即喜欢的和厌恶的; 从强度上来区分, 情绪可分强弱^[3]。大脑中和情绪最为密切相关的是前脑边缘系统, 它包括伏隔核、杏仁核和海马等一系列脑区。前脑边缘系统很多相同的脑区对于动物喜欢或者厌恶的刺激都有反应, 然而现有的技术却无法区分同一脑区神经元对于不同刺激的反应模式。因此, 无法证明是同一群神经元同时对喜欢和厌恶的刺激起反应, 还是不同的神经元分别对应于不同的刺激起反应^[4]。本研究发明了一种名为“TAI-FISH”的染色技术, 可以将大脑中的情绪图谱直观地展示出来^[5]。

1 TAI-FISH 的技术原理

利用 c-fos 的信使核糖核酸(mRNA)和蛋白双染色来研究小鼠大脑对于不同情绪的编码模式。c-fos 是一种即刻早期基因, 在受到刺激后迅速表达, 可用于标记刺激所激活的神经元。c-fos mRNA 先表达, 先降解; 蛋白后表达, 后降解。先后给予动物两个刺激, 以 c-fos 蛋白来标记第一个刺激激活的神经元, 以 c-fos mRNA 来标记对第二个刺激激活的神经元。同时引入酪氨酸信号放大系统增强蛋白信号, 使得两种刺激的信号分离更为清晰。这个强有力的新研究工具被命名为 TAI-FISH, 即以酪氨酸加强的荧光免疫组化和荧光原位杂交共染技术。

与前人的研究方法相比, TAI-FISH 的优点在

于: 分辨率高, 相对于同样适用于全脑研究的技术, TAI-FISH 分辨率可达单细胞水平, 远胜于功能核磁共振的毫米级别空间分辨率; 拍摄倍数低, 适用于全脑区甚至全脑的研究; 可在单细胞水平同时研究两个刺激在同一动物, 同一细胞上引起的反应; 两个刺激信号间的分离度好。catFISH 技术虽然可以在单细胞层面观察两种刺激引起的反应, 但是它的拍摄需要 60 倍的高分辨率, 这使得一个脑区的拍片需要大量的时间, 无法应用于全脑的考察, 而且两个刺激的间隔在几十分钟, 也容易相互干扰^[6, 7]。前人的免疫组化和原位杂交共染技术 I-FISH 由于免疫组化信号未经放大, 在很多情况下无法找到只有 mRNA 或者只有蛋白信号的时间点, 从而大大限制了其应用^[8]。

2 TAI-FISH 的应用

研究表明, 在前脑边缘系统中, 存在着分离、重合和交错三种对相反情绪的编码模式。在中央杏仁核(CEA), 被吗啡和足底电击激活的神经元呈分离分布, 而下丘脑室旁核(PVN)则由同一群重合的神经元同时应答吗啡和足底电击。伏隔核(NAc)对相反情绪的编码呈现出有趣的交错模式, 由两群相互混杂但不重合的神经元分别应答喜好和厌恶的刺激。喜好-喜好或厌恶-厌恶的刺激组合会激活很大程度上重合的神经元, 而不同喜好-厌恶的刺激组合则保持交错的应答模式。这提示伏隔核可能是编码情绪效价的关键脑区。

收稿日期: 2014-12-26; 修回日期: 2015-03-11

* 通信作者, Email: hailan@ion.ac.cn

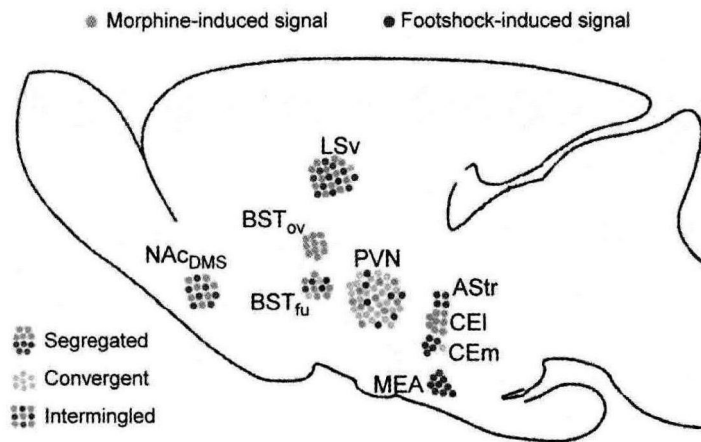


图1 前脑边缘系统中的情绪反应图谱

在伏隔核(NAc)、外侧隔区(LSv)和终纹床核的梭形核(BST_{fu})中,被吗啡和足底电击激活的神经元呈交错分布;在中央杏仁核(CEA),被吗啡和足底电击激活的神经元呈分离分布;杏仁核纹状体过渡区(AStr)和内侧杏仁核(MEA)仅对足底电击反应;终纹床核的卵圆核(BST_{ov})仅对吗啡反应;下丘脑室旁核(PVN)被吗啡和足底电击激活的神经元重合。

3 小结

这项研究对已有的认知有两项重要贡献:第一,TAI-FISH技术可在单细胞层面上方便地检测两种不同刺激在同一动物上的反应模式,使得许多之前由于技术所限无法深入研究不同刺激神经环路相互关系的探索成为可能;第二,在前脑边缘系统中进行的情绪编码模式的研究首次揭示了多个脑区神经元对于喜好或者厌恶刺激的应答模式,加深了对于大脑情绪编码的理解。

致谢 本研究受到了国家自然科学基金杰出青年科学基金项目(31225010)、中国科学院先导项目(XDB0230004)、中国科学院百人计划、科技部973项目(2011CBA00400)等资助。

参 考 文 献

- [1] LeDoux JE. *The Emotional Brain: the Mysterious Underpinnings of Emotional Life*. New York: Simon & Schuster. 1996
- [2] Panksepp J. *Affective Neuroscience: The Foundations of Human and Animal Emotions*. New York: Oxford University Press. 1998
- [3] Lang PJ, Davis M. Emotion, motivation, and the brain: reflex foundations in animal and human research. *Prog Brain Res*, 2006, 156: 3–29
- [4] Johnson ZV, Revis AA, Burdick MA, Rhodes JS. A similar pattern of neuronal Fos activation in 10 brain regions following exposure to reward- or aversion-associated contextual cues in mice. *Physiol Behav*, 2010, 99(3): 412–418
- [5] Xiu JB, Zhang Q, Zhou T, Zhou TT, Chen Y, Hu HL. Visualizing an emotional valence map in the limbic forebrain by TAI-FISH. *Nat Neurosci*, 2014, 17(11): 1552–1559
- [6] Guzowski JF, McNaughton BL, Barnes CA, Worley PF. Environment-specific expression of the immediate-early gene Arc in hippocampal neuronal ensembles. *Nat Neurosci*, 1999, 2(12): 1120–1124
- [7] Lin D, Boyle MP, Dollar P, Lee H, Perona P, Lein ES, Anderson DJ. Functional identification of an aggression locus in the mouse hypothalamus. *Nature*, 2011, 470(7333): 221–226
- [8] Farivar, R., Zangenehpour, S. & Chaudhuri, A. Cellular-resolution activity mapping of the brain using immediate-early gene expression. *Front Biosci*, 2004, 9: 104–109

Visualizing an emotional valence map in the limbic forebrain

Xiu Jianbo Zhang Qi Zhou Tao Zhou Tingting Chen Yang Hu Hailan
(Institute of Neuroscience, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031)

Key words emotion; valence; nucleus accumbens; in situ hybridization; immunohistochemistry; c-fos