

## 领域前沿·中国



胡海岚, 浙江大学神经科学研究中心教授。1996年于北京大学获得学士学位, 2002年于加州大学伯克利分校获得神经生物学博士学位。2003~2008年在美国冷泉港实验室和弗吉尼亚大学从事博士后研究工作, 2008~2015年在中国科学院上海生命科学研究院担任研究员、博士生导师, 自2015年5月起任职浙江大学。主持中国科学院“百人计划”(终期评估优秀), 并作为骨干参加了基金委情感 and 记忆重大研究计划、科技部“973”重大科学导向项目和中国科学院战略性先导科技专项(B类)的研究工作。获得的荣誉包括国家杰出青年基金、中国科学院优秀导师奖(两次)、明治生命科学杰出奖、长江学者特聘教授、中国青年女科学家奖及中国青年科技奖等。实验室致力于研究情绪与社会行为的分子与神经环路机制。近六年来, 在情绪效价的神经编码(Nat Neurosci 2014; Ann Rev Neurosci 2016)、抑郁症发生的核心分子机制(Science 2013)以及社会等级的神经基础(Science 2011; Trends Neurosci 2014; Science 2017)等方向取得了一系列既有理论意义又有潜在应用价值的系统性原创成果。近期, 在Science杂志以研究论文(research article)形式报导了胜利者效应调节社会竞争的神经环路机制。

## 胜利经历重塑丘脑-前额叶皮层 神经通路以稳固社会等级

周亭亭<sup>1,2,3</sup> 胡海岚<sup>1,4\*</sup>

<sup>1</sup>浙江大学医学院, 卫生部医学神经生物学重点实验室, 神经科学研究中心, 杭州 310013;

<sup>2</sup>中国科学院上海生命科学研究院神经科学研究所, 国家重点神经科学实验室, 上海 200031;

<sup>3</sup>中国科学院大学, 上海 200031; <sup>4</sup>浙江大学求是高等研究院, 杭州 310013)

**摘要** 精神力量和胜利经历对于社会等级的决定起到了重要作用。然而, 介导这些内部和外部输赢决定因素的神经环路机制依然尚未可知。我们在背侧前额叶皮层(dorsomedial prefrontal cortex, dmPFC)中发现了一群在钻管测试中控制努力行为的神经元。激活或者抑制dmPFC可以使社会等级相应地升高或者下降。基于光遗传学在体长时程突触增强和减弱实验, 我们证明中缝背侧丘脑到dmPFC的投射会被胜利经历重塑并介导了“胜利者效应”。我们发现社会优势地位可以在不同竞争范式中转移。这些结果为我们理解社交行为的适应性和病理状态的神经环路基础提供了线索。

**关键词** 社会等级; 社会优势地位; 胜利者效应; 前额叶皮层; 中央背侧丘脑; 光诱导长时程突触后增强; 光诱导长时程突触后减弱; 突触可塑性; 认知训练

\*通讯作者。Tel: 0571-8898-1720, Fax: 0571-8820-8920, E-mail: huhailan@zju.edu.cn

\*Corresponding author. Tel: +86-571-8898-1720, Fax: +86-571-8820-8920, E-mail: huhailan@zju.edu.cn

网络出版时间: 2017-10-25 17:43:18

URL: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20171025.1743.020.html>

# History of Winning Remodels Thalamo-PFC Circuit to Reinforce Social Dominance

Zhou Tingting<sup>1,2,3</sup>, Hu Hailan<sup>1,4\*</sup>

<sup>1</sup>Center for Neuroscience, Key Laboratory of Medical Neurobiology of the Ministry Health of China, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310058, China; <sup>2</sup>Institute of Neuroscience and State Key Laboratory of Neuroscience, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; <sup>3</sup>University of Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China; <sup>4</sup>Interdisciplinary Institute of Neuroscience and Technology, Qiushi Academy for Advanced Studies, Zhejiang University, Hangzhou 310012, China)

**Abstract** Mental strength and history of winning play an important role in the determination of social dominance. However, the neural circuits mediating these intrinsic and extrinsic factors have remained unclear. Working in mice, we identified a dorsomedial prefrontal cortex (dmPFC) neural population showing “effort”-related firing during moment-to-moment competition in the dominance tube test. Activation or inhibition of the dmPFC induce instant winning or losing, respectively. *In vivo* optogenetic-based long-term potentiation and depression experiments establish that the mediodorsal thalamic input to the dmPFC mediates long-lasting changes in the social dominance status that are affected by history of winning. The same neural circuit also underlies transfer of dominance between different social contests. These results provide a framework for understanding the circuit basis of adaptive and pathological social behaviors.

**Keywords** social hierarchy; social dominance; winner effect; prefrontal cortex; mediodorsal thalamus; optic LTP; optic LTD; synaptic plasticity; cognitive training

## 1 社会等级神经基础研究的现状

在多数物种中,精神力量或者说性格因素(包括勇气、坚持力、驱动力)以及先前胜利的经历都会影响个体的社会地位<sup>[1-5]</sup>。2011年,我们课题组首次建立研究小鼠的社会等级的行为范式——钴管测试<sup>[6]</sup>。我们发现,用钴管测试的方法测量出来的社会等级具有传递性和稳定性,并且与其他社会等级行为具有高度相关性。借助钴管测试的方法我们发现,中缝背侧前额叶皮层(dorsomedial prefrontal cortex, dmPFC)的突触连接强度与小鼠的社会地位呈正相关。使用辛德毕斯(sindbis)病毒在dmPFC表达增强突触连接的基因可以使小鼠社会等级升高,而减弱突触连接的基因则可以使小鼠社会等级降低。然而,使用sindbis病毒包装相应基因来操控突触连接强度的方法时间精确度比较低,小鼠社会等级的改变发生在注射病毒后的12~24 h,无法区分社会等级的变化是间接的由于激素的变化还是直接的由于神经活动引起。dmPFC的神经元活动性是如何即时地调控社会等级相关行为依然是一个谜团。

除了以上内在因素,社会等级的建立可能会受

到“胜利者效应”的影响<sup>[1,7-10]</sup>。所谓的“胜利者效应”,是指动物先前的胜利经历,会使之后面的胜利更加容易。“胜利者效应”从鱼、鸟类到哺乳动物都广泛存在。目前关于其机制的研究多关注在胜利前后各种神经内分泌物质的变化,比如雄性激素、糖皮质激素、多巴胺等,然而关于“胜利者效应”的神经环路机制鲜有研究涉及<sup>[8,11]</sup>。另外,目前对于“胜利者效应”的研究全部都是在同一种行为学范式中,“胜利者效应”是否可以推广,也就是说,从一种竞争中获得的胜利是否可以转移到其他行为中去,也尚未可知。

## 2 赢的小鼠在钴管测试中发出更多推挤和抵抗

为了在实验小鼠中研究社会竞争,我们采用了钴管测试的方法并对小鼠在钴管测试中的行为进行了细致的划分。钴管测试中老鼠的行为被分为:主动推挤、反推挤、抵抗、后退和静止。通过对72次钴管测试比赛的分析,我们发现,赢的小鼠会比输的小鼠主动发出更多推挤,并且每次推挤会持续更长

的时间。当被推挤的时候, 赢的小鼠会更多地进行反击推挤和抵抗以及更少地后退。我们对一笼四只小鼠的推挤行为进行了分析, 发现等级相近的小鼠之间会比等级悬殊的小鼠比赛时间更长并且有更多次的推挤。

### 3 前额叶皮层神经元在社交竞争的“努力”行为过程中被激活

我们在自由活动的小鼠进行钻管测试的时候, 对它们的前额叶皮层进行了单细胞水平的在体电生理记录。我们成功地在ACC(anterior cingulate cortex)和PL(pre-limbic cortex)记录到了342个神经元, 其中包括306个潜在的锥体神经元(putative pyramidal neurons, pPyr)和36个潜在的中间神经元(putative interneurons, pIN)。我们分析了这些神经元在不同的行为(包括推挤、抵抗、后退、静止)中的发放活动。结果发现, pPyr神经元在推挤的时候有更高的发放频率, 而pIN则在小鼠后退的时候有发放增加的趋势。值得注意的是, 有一群神经元, 在小鼠推挤和抵抗的时候, 发放频率会显著地升高, 这群神经元所占的比例显著地高于在推挤和抵抗的时候发放频率显著降低的比例。而在后退的时候, 发放显著升高和显著降低的细胞比例则没有什么差别。在推挤的时候显著升高的神经元中, 有三分之一在抵抗的时候也会显著升高, 而且它们的发放频率的改变在这两种不同的行为中呈高度线性相关关系。这说明, 尽管推挤和抵抗是两种不同的需要付出努力的行为(前者需要身体的移动, 而后者不需要), 它们会以相似的方式募集dmPFC中同一群神经元。

### 4 DREADDs抑制dmPFC减少努力行为并导致失败

为了研究dmPFC神经元活动对于钻管测试中的胜利是否必需, 我们采取了DREADDs(designer receptors exclusively activated by designer drugs)的方法, 具体地, 我们把hM4D[human M4 muscarinic receptor (Gi)]病毒表达在小鼠的双侧前额叶皮层, 对表达了hM4D的神经元进行体外细胞记录发现, 给予CNO(clozapine-N-oxid)后这些细胞的活动性降低。对这些老鼠进行腹腔注射CNO, 发现在注射后1~1.5 h, 这些小鼠的社会等级开始降低, 并且在6~8 h降到最低。在CNO注射之后, 小鼠的推挤次数和时

长都有明显降低, 而且它们会发出更多的后退。

### 5 光遗传学激活dmPFC瞬时直接地引起钻管测试中的胜利

接着我们利用光遗传学的手段测试了dmPFC的激活是否足以快速地在社会竞争中诱导胜利。我们在小鼠的前额叶皮层表达了广谱的启动子CAG驱动的chR2(channelrhodopsin 2), 并在该脑区上方埋入光纤。我们的在体电生理和脑片电生理实验证明, 表达了chR2的细胞可以受光刺激而被激活。我们用100 Hz的高频相位刺激和5 Hz的刺激都可以激活前额叶皮层并且相应地可以使小鼠在钻管测试中发出更多次、更长时间的推挤, 从而使小鼠即时地赢得钻管测试的比赛。我们发现, 光激活赢得比赛所需要的光强与对手之间的等级差呈正相关, 也就是说两只小鼠等级差别越大, 会越需要更大的光强使低等级小鼠战胜对手。

重要的是, 光遗传激活dmPFC并没有改变小鼠的肌肉力量。而且大部分光遗传激活前额叶皮层使小鼠赢得比赛, 都发生在一分钟之内, 提示雄性激素很有可能来不及参与这样快速的过程。而我们也检测了光照1 min和1.5 h的雄性激素水平, 发现与基线并没有差别。另外, 为了测试光遗传激活dmPFC是否通过影响攻击性水平来调控社会等级, 我们也在resident-intruder test激活小鼠的dmPFC, 结果发现, 光照并不会改变小鼠的攻击水平。另外, 光照时也不会改变小鼠对陌生和熟悉小鼠的识别, 说明小鼠的社会等级的变化并不是由社会识别的异常引起的。

我们还精准地操纵了前额叶皮层的不同亚区。结果发现, ACC更靠后的部分和前额叶皮层更深层(infralimbic cortex, IL)的激活并不能调控钻管测试中的等级。另外, 对于dmPFC锥体神经元的特异性激活, 也可以使钻管测试中的社会等级升高。

### 6 MDT(mediodorsal thalamic)-dmPFC环路突触强度介导钻管测试中的“胜利者效应”

在光照激活前额叶皮层的实验里, 我们发现, 在不照光的第2 d, 小鼠在钻管测试中的表现分为两种: 一种小鼠在第2 d可以维持升高的等级不变, 而第二种小鼠的等级则会降回去。我们分析了这两类小鼠在照光当天经历的不同, 发现维持等级的小鼠都

接受了超过6次的光照,而接受光照少于5次的小鼠等级则会降回来。我们另外设计实验证明,这种等级的维持并不是由对手的变化引起的。这种现象符合“胜利者效应”。如果给接受超过6次光照赢的小鼠腹腔注射MK801,这些小鼠的等级则会再恢复。这说明,这种“胜利者效应”,是依赖于神经元可塑性的。

接下来,我们探索了胜利者效应的神经环路基础。中缝背侧丘脑(MDT)是前额叶皮层的主要上游之一。有研究证明,MDT-PFC的环路神经突触连接在重复的被攻击之后会被削弱<sup>[2]</sup>。我们由此提出了MDT-PFC这个环路有可能介导了“胜利者效应”这样的假说。为了证明这个假说,我们做了如下实验。(1)结合光遗传学和电生理记录的方法,我们发现,MDT-PFC在重复赢6次之后的突触连接强度增强。(2)在MDT表达了光敏感离子通道蛋白的老鼠上,用光低频(low frequency stimulation, LFS)刺激MDT-PFC的神经突触末梢,可以在这个环路上产生生长时程的突触后减弱(long term depression, LTD)。如果在小鼠光照重复赢6次之后立刻给MDT-PFC这个环路低频刺激,则会使“胜利者效应”消失。(3)同样在MDT表达了光敏感离子通道蛋白的老鼠上,用高频刺激(high frequency stimulation, HFS)刺激MDT-PFC的神经突触末梢,可以在这个环路上产生生长时程的突出后增强(long term potentiation, LTP)。如果在小鼠生活的笼子里给小鼠LTP的刺激,则可以直接诱导使之钻管测试等级升高。以上实验证据从相关性、必要性和充分性三个方面说明,MDT-PFC这个环路的神经突触连接介导了“胜利者效应”。

## 7 “胜利者效应”从钻管测试到热源争抢测试中的转移

为了检测胜利者效应是否能够在不同类型的竞争中迁移,我们首先设计了一种新的检测社会等级的行为学范式:把同笼四只小鼠放在一个冰冷的盒子里,这个盒子里有一个只能容得下一只小鼠的角落是温暖的,这四只小鼠便会去竞争这个温暖的角落。我们发现,在温暖的窝中测量的等级与钻管测试获得的等级具有非常好的相关性。而且用DREADDs的方法激活dmPFC,也可以提高在热源争抢测试中的等级。以上结果说明,这个热源争抢测试也可以用来检测社会等级。我们用光遗传学激活前额叶皮层的方法使原先低等级的小鼠在钻管测试中重复赢10次之后,这

只原先低等级的小鼠在热源争抢测试中的等级也会升高。这说明,在一种行为学范式中的胜利经历也可以转移到其他类型的竞争中。

## 8 总结

这项研究结合了行为学、电生理、光遗传等多层手段,首次确定了前额叶皮层对社会竞争的动态控制,第一次发现了“胜利者效应”的神经环路,并且第一次发现了“胜利者效应”在不同行为学范式中的转移。由于社会等级与健康状况息息相关,这为研究社会等级相关的疾病提供了治疗靶点,并且为在各项比赛中提高参赛选手的表现的行为训练策略提供了理论依据。

## 参考文献 (References)

- 1 Mooney SJ, Peragine DE, Hathaway GA, and Holmes MM. A game of thrones: neural plasticity in mammalian social hierarchies. *Soc Neurosci* 2014; 9(2): 108-17.
- 2 Rushworth MF, Kolling N, Sallet J, Mars RB. Valuation and decision-making in frontal cortex: one or many serial or parallel systems? *Curr Opin Neurobiol* 2012; 22(6): 946-55.
- 3 Sandi C, Haller J. Stress and the social brain: behavioural effects and neurobiological mechanisms. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16(5): 290-304.
- 4 Sapolsky RM. The influence of social hierarchy on primate health. *Science* 2005; 308(5722): 648-52.
- 5 Wang F, Kessels HW, Hu H. The mouse that roared: neural mechanisms of social hierarchy. *Trends Neurosci* 2014; 37(11): 674-82.
- 6 Wang F, Zhu J, Zhu H, Zhang Q, Lin Z, Hu H. Bidirectional control of social hierarchy by synaptic efficacy in medial prefrontal cortex. *Science* 2011; 334(6056): 693-7.
- 7 Bonabeau E, Theraulaz G, Deneubourg JL. Dominance orders in animal societies: the self-organization hypothesis revisited. *Bull Math Biol* 1999; 61(4): 727-57.
- 8 Chou MY, Amo R, Kinoshita M, Cherg BW, Shimazaki H, Agetsuma M, *et al.* Social conflict resolution regulated by two dorsal habenular subregions in zebrafish. *Science* 2016; 352(6281): 87-90.
- 9 Dugatkin LA, Druen M. The social implications of winner and loser effects. *Proc Biol Sci* 2004; 271 Suppl 6: S488-9.
- 10 Kura K, Broom M, Kandler A. A game-theoretical winner and loser model of dominance hierarchy formation. *Bull Math Biol* 2016; 78(6): 1259-90.
- 11 Hsu Y, Earley RL, Wolf LL. Modulation of aggressive behaviour by fighting experience: mechanisms and contest outcomes. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2006; 81(1): 33-74.
- 12 Franklin TB, Silva BA, Perova Z, Marrone L, Masferrer ME, Zhan Y, *et al.* Prefrontal cortical control of a brainstem social behavior circuit. *Nat Neurosci* 2017; 20(2): 260-70.