

# “雪泥鸿爪”——我的五十载“追问”之旅

● 蒲慕明

由于早年接受的是物理学训练，我在职业生涯中一直不断学习并探索生物学中的有趣问题。在此，我想重新回顾一下影响我选择研究课题的一些关键事件。

我的实验室研究的多样性可能源于自身缺乏固定的聚焦点，以及许多实验室学生和博士后各自的兴趣。我的背景和际遇使我有机会参与并见证了中国神经科学和非人灵长类研究的发展。

## 初识生物学：伍兹霍尔的夏天

1974年的夏天，我从美国约翰斯·霍普金斯大学获得博士学位时，完成了视紫红质在光感受器细胞膜中侧向扩散系数的测量。

当时我仅接受过正规的物理学训练，虽然在膜生物物理学方面有一点实验室经验，但对未来可能的研究方向没有任何想法。

我的导师理查德·科恩建议我前往马萨诸塞州伍兹霍尔的海洋生物学实验室(MBL)度过一个暑期，借此机会了解更多生物学中有意思的问题。

在MBL，我偶然发现了J.T.邦纳的新书《论发育》。它详细描述了发育系统中新合成物质的局部化机制，其中大量引用了贾菲的研究成果——物理力，如光、重力、pH梯度或电场，都可以促使墨角藻受精卵极化生长，进而导致这种褐藻的根/茎极化发育。最有趣的是，这种极化伴随着一个受精卵自身产生的跨细胞电流。基于我的生物物理背景，我决定研究物理力在发育中的作用。

## 迈向神经科学的转折点

两个月后，我加入了美国普渡大学贾菲的植物生理学实验室。在那里，我建立了神经细胞的体外培养方法，并试图测量神经细胞极化生长时神经突起周围的自发电流。虽然这个实验失败了，我却在另一个方向上获得了突破——物理力可能在发育过程中起调节作用，但化学特异性无疑是发育过程复杂性的关键因素。

1976年，当我在美国加利福尼亚



蒲慕明

大学尔湾分校建立自己的实验室时，神经科学界正聚焦于发育期神经肌肉突触的乙酰胆碱受体(AChRs)聚集机制的研究。

通过实验，我测量出发育肌细胞膜中天然AChRs的扩散系数为 $2.6 \times 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{s}$ ，这一速率足以支持AChRs在细胞膜中通过侧向扩散聚集到突触后膜的假说。

这个实验是我从膜生物物理迈向神经科学的转折点。

后来，我有幸学会了体外培养爪蟾脊髓神经元和肌细胞的方法。其后近30年，这一方法一直是我在实验室研究各种神经生物学问题，如轴突导向、突触发生、递质分泌和突触竞争的主要实验手段。

## 神经生长锥导向和突触竞争

寻找重要的未解决问题的最有效方法之一，就是阅读优秀的科学著作。《论发育》激发了我对神经元极化的研究兴趣。

随着神经营养因子家族(神经营养素)以及轴突导向蛋白分子各家被逐步发现，我们开发了一种简单的导向分子作用测量法——“生长锥转向测量法”，以观测这些因子对轴突生长的吸引或排斥作用，并研究胞内第二信使在生长锥导向过程中的介导作用。

通过研究，我发现生长锥的方向选择实际上反映的是生长锥的内部状态，而非导向因子的固有属性。内部状

态，比如钙离子和环状核苷酸的浓度，则取决于生长锥从复杂胞外环境所接收到的多种信号。

关于具有电活动依赖性的突触竞争，我们在非洲爪蟾体外培养的神经-肌肉系统中，检验了普尔夫斯和利希特曼提出的一种神经营养分子假说——电活跃的突触能够摄取更多在突触处分泌的神经营养因子，从而得以存活，而不活跃的突触则因缺乏这些因子被淘汰。在与时任香港科技大学校长叶玉如的合作中，我们发现纯化的神经营养素能够迅速增强发育中的神经肌肉突触。

电活动是否也会影响发育中的突触呢？我们发现，当一个肌细胞被两个共培养的神经元共同支配时，重复刺激其中一个神经元会立即抑制未受刺激的神经元所形成的突触，而受刺激的突触则不受影响。

通过这些研究，我开始意识到准确的脉冲时间在突触修饰中的重要作用。

## 依赖脉冲时序的突触可塑性

1996年，我们在实验中发现，紧密同步的突触前后放电可以根据放电的时间顺序，分别导致这些突触的增强或减弱。通过调整RGC刺激的时间，我们绘制出了一个20毫秒的时间窗口。在这个时间窗口内，突触前神经元先于突触后神经元放电时，可以诱导视顶盖突触的长期增强(LTP)；而突触后神经元先于突触前神经元放电时，则会导致长期抑制(LTD)。在培养的海马神经元中，我们也发现了类似的脉冲时序依赖性可塑性(STDP)时间窗口。

## LTP和LTD的反向传播

几年后，我们决定在体外培养的神经网络中检测电活动诱导的LTP和LTD是否可以反向传播。

令人惊讶的是，我们的确发现了培养海马神经元输出突触处诱导的LTD和LTP会在几分钟内显著地反向传播到该神经元的上游突触输入。相反，我们没有观察到LTD和LTP

向前传播到与突触后神经元相关的其他突触。

近期在与中国科学院自动化研究所研究员徐波及其同事的合作中，我们将这种生物反向传播机制应用于人工神经网络。

结果显示，脉冲神经网络(SNN)在多个标准学习任务中，无论是准确性还是计算效率，都优于其他传统的基于反向传播的算法。这表明，受大脑启发的机器学习方法在开发节能且可持续的人工智能系统方面，将发挥越来越重要的潜力。

## 回到中国：神经科学的拓展

1999年，我受聘为中国科学院神经科学研究所(以下简称神经所，现中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心)所长，开始深入参与中国神经科学领域发展，至今已有25年。在神经所任所长期间，我引入了一系列有助于高质量研究的科研体系，包括为研究人员和工作人员提供充足的研究资金和合理的薪酬，简化行政管理系统，提出研究论文以质量而非数量为导向的政策、由国际顾问委员会每两年对研究项目进行一次审查的机制，以及符合国际最高标准的研究生培养计划。

迄今已有超过1000名博士生从神经所毕业，其中大多数已在海外完成或正在进行博士后培训，超过100人已成为国内外独立实验室的负责人。

过去的50年里，顺应即时环境的需求和自己追寻重要科学问题的兴趣，我累积了一些有意思的科研成果和人生经历。

多年来，我的实验室曾辗转于5所美国大学以及神经所，这些经历让我有机会与来自不同背景和有不同兴趣的同事们交流合作，极大地拓宽了我的研究视野，丰富了我的研究内容。

在研究生涯接近尾声时，我不禁想起了宋代诗人苏轼的诗句——

人生到处知何似，  
应似飞鸿踏雪泥。  
泥上偶然留指爪，  
鸿飞那复计东西。

(作者系中国科学院院士)