

巨噬细胞荷脂过程中脂肪分化相关蛋白与酰基辅酶 A:胆固醇酰基转移酶 1 及中性胆固醇酯水解酶相互结合

乔运成¹, 彭娟², 刘志强², 郭东铭², 袁中华²

(1. 河南省平舆县人民医院内分泌科, 河南省平舆县 463400; 2. 南华大学心血管病研究所
动脉硬化化学湖南省重点实验室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 脂肪分化相关蛋白; 酰基辅酶 A:胆固醇酰基转移酶 1; 中性胆固醇酯水解酶; 巨噬细胞

[摘要] **目的** 探讨脂肪分化相关蛋白是否与酰基辅酶 A:胆固醇酰基转移酶 1 或中性胆固醇酯水解酶相互结合。**方法** 50 mg/L 氧化型低密度脂蛋白孵育 RAW264.7 细胞 0、0.5、1、3、6 h, 使用逆转录-聚合酶链反应及蛋白免疫印迹分析技术检测脂肪分化相关蛋白、酰基辅酶 A:胆固醇酰基转移酶 1 和中性胆固醇酯水解酶的 mRNA 及蛋白的表达; 应用免疫共沉淀技术检测脂肪分化相关蛋白与酰基辅酶 A:胆固醇酰基转移酶 1 或中性胆固醇酯水解酶是否相互结合。**结果** 随着氧化型低密度脂蛋白与 RAW264.7 细胞孵育时间的延长, 逆转录-聚合酶链反应和蛋白免疫印迹分析显示, 脂肪分化相关蛋白、酰基辅酶 A:胆固醇酰基转移酶 1 和中性胆固醇酯水解酶的 mRNA 和蛋白质随着时间的延长而增多, 与 0 h 相比, 差异有显著性 ($P < 0.05, n = 3$)。免疫共沉淀实验显示, RAW264.7 细胞与氧化型低密度脂蛋白孵育 0、0.5、1、3 h 时脂肪分化相关蛋白与酰基辅酶 A:胆固醇酰基转移酶 1 结合, 6 h 时脂肪分化相关蛋白与酰基辅酶 A:胆固醇酰基转移酶 1 不结合; 孵育 0、0.5、1 h 时脂肪分化相关蛋白与中性胆固醇酯水解酶不结合, 3、6 h 时与中性胆固醇酯水解酶结合。**结论** 在荷脂的 RAW264.7 细胞中脂肪分化相关蛋白与中性胆固醇酯水解酶及酰基辅酶 A:胆固醇酰基转移酶 1 相互结合。脂肪分化相关蛋白与酰基辅酶 A:胆固醇酰基转移酶 1 和中性胆固醇酯水解酶在细胞内脂质代谢中可能协同作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

Interaction of the Adipophilin with Acyl-coenzyme A: Cholesterol Acyltransferase 1 and Neutral Cholesterol Ester Hydrolase in Lipid-loaded Macrophages

QIAO Yun-Cheng¹, PENG Juan², LIU Zhi-Qiang², GUO Dong-Ming², and YUAN Zhong-Hua²

(1. Department of Endocrinology, Pingyu People's Hospital, Pingyu, Henan 463400, China; 2. Institute of Cardiovascular Disease, Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] Adipophilin; Acyl-coenzyme A: Cholesterol Acyltransferase 1; Neutral Cholesterol Ester Hydrolase; Macrophage

[ABSTRACT] **Aim** To explore whether adipophilin interact with acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase 1 (ACAT1) and neutral cholesterol ester hydrolase (NCEH) in lipid-loaded RAW264.7 cell induced by oxidized low density lipoprotein (ox-LDL). **Methods** RAW264.7 cells were incubated with 50 mg/L ox-LDL for different time. The expression of mRNA and proteins of adipophilin, ACAT1 and NCEH were detected by semi-quantitative reverse transcription-polymerase chain reaction and western blot respectively. Interactions between adipophilin and ACAT1 or NCEH were detected by co-immunoprecipitation. **Results** As the incubation time of ox-LDL was extended in RAW264.7 cells, the expression of mRNA and proteins of adipophilin, ACAT1 and NCEH were significantly increased compared with 0 h group ($P < 0.05, n = 3$). Co-immunoprecipitation showed that there were interactions between adipophilin and ACAT1 in RAW264.7 macrophages with ox-LDL treatment at 0, 0.5, 1 h and 3 h, and no interactions at 6 h. There were not inter-

[收稿日期] 2013-12-02

[基金项目] 国家自然科学基金(30971268)

[作者简介] 乔运成, 副主任医师, 主要研究方向为冠心病及内分泌疾病治疗, E-mail 为 qiaoyc@163.com。刘志强, 硕士, 主要研究方向为动脉粥样硬化防治。通讯作者袁中华, 博士, 教授, 硕士研究生导师, 主要研究方向为泡沫细胞形成的分子机制, E-mail 为 yzh5555@163.com。

actions between adipophilin and NCEH in RAW264.7 macrophages with ox-LDL treatment at 0, 0.5 h and 1 h, and interactions at 3 h and 6 h. **Conclusions** There were interactions between adipophilin and ACAT1 or NCEH in RAW264.7 macrophages with ox-LDL treatment. It suggests that adipophilin may have synergistic effects with ACAT1 and NCEH in lipid-loaded RAW264.7 cell.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)斑块的泡沫细胞中,蓄积的脂质主要以脂滴的形式储存于胞浆。脂肪分化相关蛋白(adipophilin)是脂滴外周含量较高的一种不完全包被蛋白^[1,2]。人 Adipophilin 基因编码 437 个氨基酸组成的蛋白。组织中 Adipophilin 的表达限于某些特定的细胞,如外周血的单核细胞、动脉粥样硬化斑块区的巨噬细胞、发生脂肪变的肝细胞及类固醇激素生成细胞^[3]。Adipophilin 能够使细胞内脂质蓄积,抑制胆固醇的外流^[4]。我们研究发现,高表达 Adipophilin 的 RAW264.7 细胞内,酰基辅酶 A:胆固醇酰基转移酶 1 (acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase 1, ACAT1)表达升高,而且,蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 抑制剂 Calphostin C 可以抑制这种高表达^[5,6]。中性胆固醇酯水解酶(neutral cholesterol ester hydrolase, NCEH)在细胞内与 ACAT1 催化的反应互为逆反应。把高表达 NCEH 的小鼠与 LDLR^{-/-}小鼠[LDLR:低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor)]杂交获得 LDLR^{-/-}CEHTg 小鼠,小鼠 As 斑块面积和斑块胆固醇含量显著减少,而且,体内游离胆固醇从巨噬细胞到胆汁和粪便的排出增加^[7]。相反,敲除 NCEH 会加速 As 的发展^[8]。在巨噬细胞内,Adipophilin、ACAT1 和 NCEH 都与细胞内脂质积聚密切相关,位置也十分接近^[9,10]。本文旨在研究三者是否相互作用,协同促进脂质的聚集,为阐明 Adipophilin 促使细胞内脂质积聚的机制提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 细胞培养及处理

RAW264.7 细胞(购自中国科学院上海细胞生物研究所)培养于含 5% 小牛血清的 DMEM 高糖完全培养基中,于 37℃、5% CO₂、湿度 95% 的培养箱中培养。培养细胞呈单层贴壁生长,贴壁达 85% 时传代,每 36~72 h 传代 1 次。待细胞铺满后,用 50 mg/L 氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)(购自广州奕源生物公司)孵育 RAW264.7 细胞,使 RAW264.7 细胞荷脂。分别于 0、0.5、1、3、6 h 收集细胞进行后续实验。

1.2 逆转录-聚合酶链反应

使用超纯 RNA 提取试剂盒(购自北京康为世纪公司)提取 RAW264.7 细胞总 RNA,取总 RNA 5 μL,使用 HiFi-MMLV 二步法逆转录-聚合酶链反应(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)试剂盒(购自北京康为世纪公司)合成 cDNA,取 cDNA 2 μL 进行 PCR 循环。

内参磷酸甘油醛脱氢酶(glyceraldehyde phosphate dehydrogenase, GAPDH)引物序列为:5'-CAGTC-CATGCCATCACTGCCA-3'(正义链),5'-AGGTGGAG-GAGTGGGTGTCCG-3'(反义链),扩增片断长度为 354 bp。ACAT1 引物序列为:5'-TGCCTGAGCTACTTC-TACCCA-3'(正义链),5'-CACGTAACGACAAGTC-CAGGT-3'(反义链),扩增片断产物长度为 266 bp。NCEH 引物序列为:5'-CCGCCTGGGACAATGAG-3'(正义链),5'-TCTGAGGAGTTTCTCCGTCA-3'(反义链),PCR 扩增片段产物长度为 1258 bp。Adipophilin 引物序列为:5'-CCAAGGATTCTGTAGCCAGCA-3'(正义链),5'-ACAGTGGGACTCATCGGTGTC-3'(反义链),PCR 扩增片段产物长度为 523 bp。PCR 反应条件为:94℃ 预变性 5 min,95℃ 变性 30 s,57℃ 退火 30 s,72℃ 延伸 40 s,34 个循环,72℃ 延伸 5 min。

RT-PCR 反应结束,取 5 μL 产物于 1.2% 的琼脂糖凝胶中电泳。电泳条带采用 UVP 凝胶图像分析系统做积分吸光度测定和分析,取各组目的基因与内参基因吸光度值之比来比较待测基因 mRNA 表达的差异。

1.3 蛋白免疫印迹分析

细胞处理结束后,裂解细胞。细胞蛋白定量后,做蛋白免疫印迹(Western blot)分析。抗体分别使用酰基辅酶 A:胆固醇酰基转移酶 1 多克隆抗体、Adipophilin 多克隆抗体、NCEH 多克隆抗体(美国 Santa Cruz 公司)、β-actin 单克隆抗体(武汉博士德生物工程有限公司)。结果用 Labwork 凝胶图像分析系统对胶片扫描,以对照组的面积灰度值为 100%,与实验组进行比较和半定量分析。

1.4 免疫共沉淀反应

细胞处理结束后,弃培养基,PBS 冲洗 2~3 次,加入 Western blot 及 IP 细胞裂解液(含蛋白酶抑制剂)(购自碧云天生物研究所),收集细胞后冰

上裂解 30 min。取少量细胞裂解液以供 Western blot 分析,剩余裂解液加 10 μg 相应的抗体,4 $^{\circ}\text{C}$ 缓慢摇晃孵育过夜。取 40 μL 蛋白 A 琼脂糖珠(购自碧云天生物科技研究所),用适量 Western blot 及 IP 细胞裂解液洗 3 次,每次 3000 r/min 离心 3 min。

将预处理过的 40 μL 蛋白 A 琼脂糖珠加入到和抗体孵育 4 h 的细胞裂解液中,4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 4 h,使抗体与蛋白 A 琼脂糖珠耦连。免疫沉淀反应后,在 4 $^{\circ}\text{C}$ 以 3000 r/min 离心 3 min,将琼脂糖珠离心至管底,小心吸去上清液,琼脂糖珠用 1 mL Western blot 及 IP 细胞裂解液洗 3~4 次。最后加入 6 μL 的 2 \times SDS 上样缓冲液,沸水煮 5 min 后 -20 $^{\circ}\text{C}$ 保存,用于蛋白免疫印迹分析。

1.5 统计学处理

实验所得数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差

分析,由 SPSS 16.0 统计软件完成,以 $P < 0.05$ 判定差异具有显著性。

2 结果

2.1 RAW264.7 细胞荷脂过程中 Adipophilin、ACAT1 及 NCEH 表达的变化

为了检测荷脂的 RAW264.7 细胞中 Adipophilin、ACAT1 及 NCEH mRNA 和蛋白表达的变化,以 50 mg/L ox-LDL 分别孵育 RAW264.7 细胞 0、0.5、1、3、6 h,收集细胞后使用 RT-PCR 检测 mRNA 的表达,使用 Western blot 检测蛋白质的表达。结果显示,Adipophilin、ACAT1 及 NCEH 的 mRNA 和蛋白的表达随着 ox-LDL 孵育时间的延长而增多,与 0 小时组相比,差别有显著性 ($P < 0.05$; 图 1~3)。

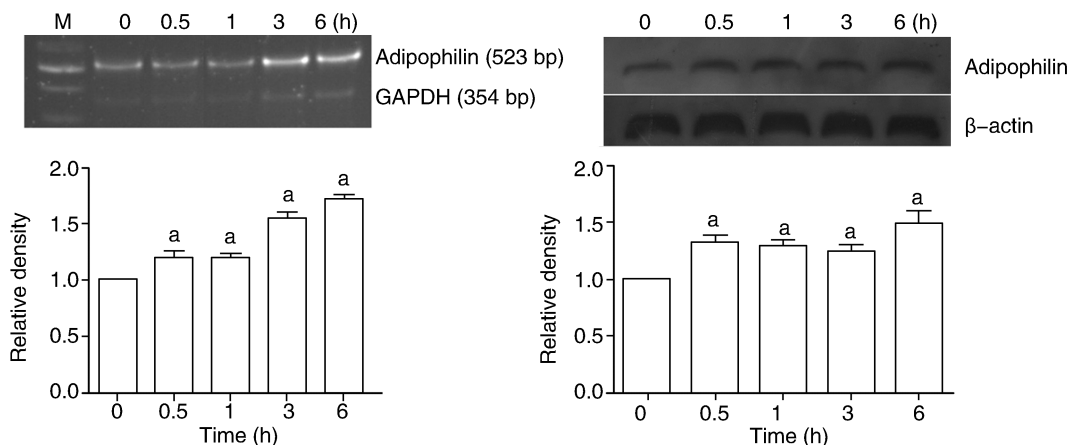


图 1. ox-LDL 孵育 RAW264.7 细胞中 Adipophilin 表达的变化 ($n = 3$) 左图为 RT-PCR 结果,右图为 Western blot 结果。a 为 $P < 0.05$,与 0 h 组相比。

Figure 1. Expression of adipophilin incubated with ox-LDL in RAW264.7 cells ($n = 3$)

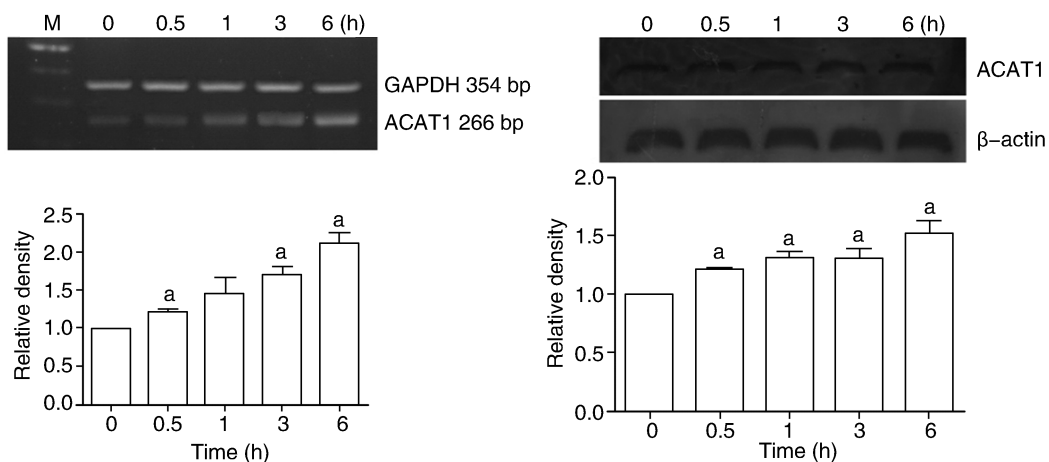


图 2. ox-LDL 孵育 RAW264.7 细胞中 ACAT1 表达的变化 ($n = 3$) 左图为 RT-PCR 结果,右图为 Western blot 结果。a 为 $P < 0.05$,与 0 h 组相比。

Figure 2. Expression of ACAT1 incubated with ox-LDL in RAW264.7 cells ($n = 3$)

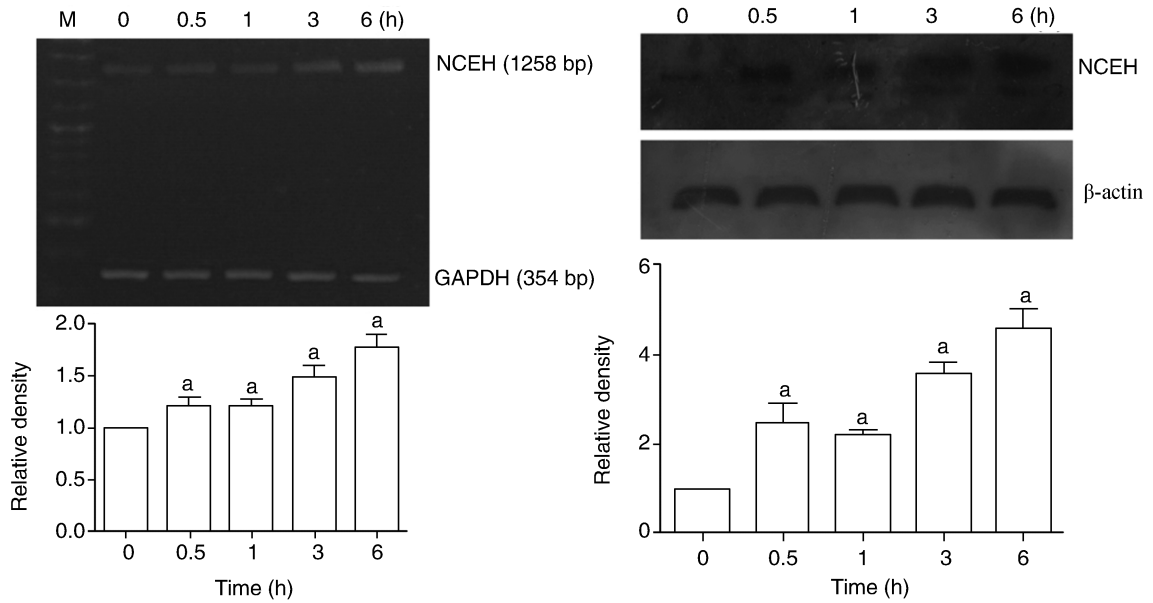


图 3. ox-LDL 孵育 RAW264.7 细胞中 NCEH 表达的变化 ($n = 3$) 左图为 RT-PCR 结果,右图为 Western blot 结果。a 为 $P < 0.05$,与 0 h 组相比。

Figure 3. Expression of NCEH incubated with ox-LDL in RAW264.7 cells ($n = 3$)

2.2 RAW264.7 细胞荷脂过程中 Adipophilin 与 ACAT1 及 NCEH 相互结合

在荷脂的过程中,Adipophilin、ACAT1 及 NCEH 的表达均增加,为了检测荷脂的 RAW264.7 细胞中它们是否相互结合,将 RAW264.7 细胞分别与 50 mg/L ox-LDL 孵育 0、0.5、1、3、6 h,并用免疫共沉淀的方法进行检测。结果显示,0 ~ 1 h 时 Adipophilin

与 ACAT1 结合,与 NCEH 不结合;3 h 时 Adipophilin 既与 ACAT1 结合,又与 NCEH 结合;6 h 时 Adipophilin 与 ACAT1 不结合,与 NCEH 结合(图 4)。实验使用 IgG 作为阴性对照。表明 RAW264.7 细胞在荷脂的过程,三者相互结合,并随着时间的延长,它们相互结合的程度有所变化。

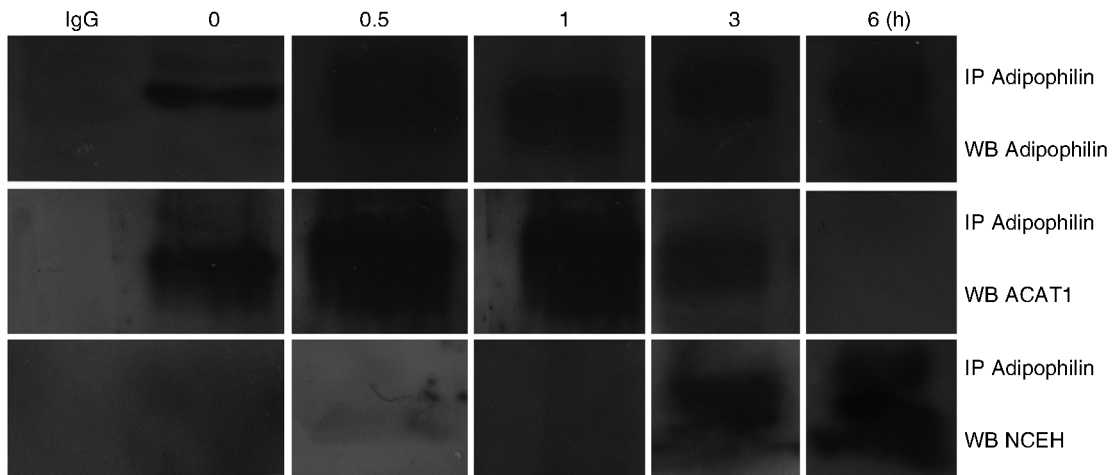


图 4. ox-LDL 孵育 RAW264.7 细胞中 Adipophilin 与 ACAT1 及 NCEH 相互结合 IP 为免疫共沉淀,WB 为蛋白免疫印迹。

Figure 4. Adipophilin interact with ACAT1 and NCEH incubated with ox-LDL in RAW264.7 cells

3 讨论

脂滴是一种细胞器,它有一个脂质核心,外围被单层磷脂分子和一些蛋白包裹。PAT 家族蛋白

就是包裹脂滴的蛋白中的一类,它们分布于脂滴表面。PAT 家族蛋白成员有多个,它们分别包括 Perilipin、Adipophilin、TIP47、S3-12、OXPAT、LSD-1 和 LSD-2 等。Adipophilin 分子量在 47 ~ 53 kDa 之间,

等电点为 6.72。人 Adipophilin 基因位于 9p22.1 ~ p21.3, 基因总长 5003 bp, 编码 437 个氨基酸组成的蛋白质^[11]。

本课题组用高胆固醇饲料喂养新西兰白兔, 复制动脉粥样硬化疾病模型, 发现高胆固醇饲料喂养组血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和动脉壁胆固醇明显增高, 动脉粥样硬化病变处 Adipophilin 表达呈阳性^[12]。使用反义 Adipophilin 寡核苷酸和 ox-LDL 与小鼠腹腔巨噬细胞共孵育, 发现反义 Adipophilin 寡核苷酸能够明显抑制由 ox-LDL 引起的小鼠腹腔巨噬细胞中胆固醇酯的聚集, Adipophilin 基因和蛋白的表达显著下降^[13]。这些研究表明, Adipophilin 与动脉粥样硬化发生发展密切相关, 但具体作用机制是什么? 通过哪些途径和哪些分子相互作用? 尚未阐明。

ACAT1 是内质网上调节细胞内胆固醇代谢平衡的关键酶, 它能催化胆固醇与长链脂肪酸连接生成胆固醇酯。ACAT 与动脉粥样硬化关系密切, 很多动物的动脉壁 ACAT 活性很低, 但 As 病变后的 ACAT 活性却大幅度提高^[14]。在动脉粥样硬化疾病的发生发展过程中, 一方面, 血液中单核细胞分化为巨噬细胞后, ACAT1 大量表达, 使细胞内胆固醇酯大量堆积导致泡沫细胞的形成; 另一方面, 在小肠和肝脏中, ACAT 参与了胆固醇吸收和脂蛋白的装配, 直接影响了血液中胆固醇的水平。

NCEH 是细胞在中性 pH 状态下催化胆固醇酯水解成游离胆固醇和脂肪酸的酶, 它与 ACAT1 的作用相反。Okazaki 等^[10]发现, 小鼠腹膜巨噬细胞和 ApoE^{-/-}小鼠 As 斑块中 NCEH 高表达; 在 As 敏感的 LDLR^{-/-}小鼠中, 高表达 NCEH 会导致饮食诱导的 As 减少。

Adipophilin、ACAT1 和 NCEH 在细胞内的位置接近, 都位于内质网。Robenek 等^[15]用人巨噬细胞与乙酰化低密度脂蛋白复制泡沫细胞, 发现 Adipophilin 聚集在内质网的面向细胞质的小叶上, 紧靠脂滴包膜。Joyce 等^[9]研究发现, ACAT1 是内质网上的 5 次跨膜蛋白。Okazaki 等^[10]利用免疫荧光技术发现巨噬细胞荷脂时 NCEH 位于内质网表面。

那么它们之间会不会有什么联系呢? 我们发现, Adipophilin 引起巨噬细胞内脂质积聚的机制可能跟 ACAT1 有关^[6]。那么同样是内质网上与脂质代谢有关的酶, Adipophilin 与 NCEH 是否有关系甚至相互作用呢? 在进行实验之前, 我们采用生物信息学的方法进行关联预测, 结果显示与 Adipophilin 有关的基因和蛋白有 233 种之多, ACAT1 就包括其

中, 且 Adipophilin 和 ACAT1 在泡沫细胞、脂质代谢和动脉粥样硬化方面存在着诸多交叉; Adipophilin 与 NCEH 也有着间接的关系。

我们采用 50 mg/L ox-LDL 孵育 RAW264.7 细胞, 使 RAW264.7 细胞处于荷脂的过程中。在细胞荷脂的过程中 Adipophilin、ACAT1 及 NCEH 的 mRNA 和蛋白的表达随着 ox-LDL 孵育时间的延长而增多。值得探讨的是, 随着细胞大量荷脂, Adipophilin 和 ACAT1 表达的增多可促进脂质的蓄积和脂滴的形成, Adipophilin 和 ACAT1 可能存在协同作用。但为何 NCEH 表达也增多呢?

随后的免疫共沉淀实验结果显示, 0 ~ 1 h 时 Adipophilin 与 ACAT1 结合, 与 NCEH 不结合; 3 h 时 Adipophilin 与 ACAT1 结合, 也与 NCEH 结合; 6 h 时 Adipophilin 与 ACAT1 不结合, 与 NCEH 结合。我们推测, Adipophilin 与 ACAT1 和 NCEH 在细胞内脂质代谢中可能起着协同作用。0 ~ 3 h 时 Adipophilin 与 ACAT1 结合, 促进脂质蓄积, 6 h 时 Adipophilin 与 ACAT1 脱离; 从 3 h 开始, Adipophilin 转而与 NCEH 结合并相互作用, 协同脂质的代谢。

从本文的结果可以推断, Adipophilin 促进脂质蓄积的机制与 ACAT1 和 NCEH 有关。在荷脂的巨噬细胞中 Adipophilin、ACAT1 和 NCEH 的表达增高调节着细胞内脂质代谢的平衡。可以预测, Adipophilin、ACAT1 和 NCEH 有可能成为预防和和治疗动脉粥样硬化的新靶点。

[参考文献]

- [1] Tauchi-Sato K, Ozeki S, Houjou T, et al. The surface of lipid droplets is a phospholipid monolayer with a unique fatty acid composition[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(46): 44 507-512.
- [2] Liu P, Ying Y, Zhao Y, et al. Chinese hamster ovary K2 cell lipid droplets appear to be metabolic organelles involved in membrane traffic[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(5): 3 787-792.
- [3] Buechler C, Ritter M, Duong CQ, et al. Adipophilin is a sensitive marker for lipid loading in human blood monocytes[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2001, 1532(1-2): 97-104.
- [4] Shiffman D, Mikita T, Tai JT, et al. Large scale gene expression analysis of cholesterol-loaded macrophages[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(48): 37 324-332.
- [5] Yuan ZH, Yang YZ, Yin WD, et al. Adipophilin antisense oligonucleotides decreased ACAT activity[J]. *Progress in Biochemistry and Biophysics*, 2004, 31(10): 930-935.

- [6] 袁中华, 陶媛, 刘清南, 等. Calphostin C 抑制脂肪分化相关蛋白诱导的 ACAT1 表达[J]. 中国动脉硬化杂志, 2012, 20(12): 1 057-063.
- [7] Zhao B, Song J, Chow WN, et al. Macrophage-specific transgenic expression of cholesteryl ester hydrolase significantly reduces atherosclerosis and lesion necrosis in Ldlr mice[J]. J Clin Invest, 2007, 117(10): 2 983-992.
- [8] Sekiya M, Osuga J, Nagashima S, et al. Ablation of neutral cholesterol ester hydrolase 1 accelerates atherosclerosis [J]. Cell Metab, 2009, 10(3): 219-228.
- [9] Joyce CW, Shelness GS, Davis MA, et al. ACAT1 and ACAT2 membrane topology segregates a serine residue essential for activity to opposite sides of the endoplasmic reticulum membrane[J]. Mol Biol Cell, 2000, 11(11): 3 675-687.
- [10] Okazaki H, Igarashi M, Nishi M, et al. Identification of neutral cholesterol ester hydrolase, a key enzyme removing cholesterol from macrophages[J]. J Biol Chem, 2008, 283(48): 33 357-364.
- [11] Chang BH, Chan L. Regulation of triglyceride metabolism III emerging role of lipid droplet protein ADFP in health and disease[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2007, 292(6): G1 465-468.
- [12] Yuan ZH, Yang YZ, Yin WD, et al. Induced expression of adipophilin with high cholesterol diet in rabbit atherosclerotic lesions and reduced lipid accumulation with adipophilin antisense in mouse macrophages[J]. Progress in Biochemistry and Biophysics, 2003, 30(4): 549-554.
- [13] 袁中华, 杨永宗, 尹卫东, 等. 脂肪分化相关蛋白反义寡核苷酸抑制细胞内胆固醇积聚及其在动脉粥样硬化中的改变[J]. 中国病理生理杂志, 2005, 21(4): 690-695.
- [14] Antalis CJ, Arnold T, Rasool T, et al. High ACAT1 expression in estrogen receptor negative basal-like breast cancer cells is associated with LDL-induced proliferation [J]. Breast Cancer Res Treat, 2010, 122(3): 661-670.
- [15] Robenek H, Hofnagel O, Buers I, et al. Adipophilin-enriched domains in the ER membrane are sites of lipid droplet biogenesis[J]. J Cell Sci, 2006, 119(Pt 20): 4 215-224.
- (此文编辑 曾学清)

· 医学信息 ·

2014 年诺贝尔生理学或医学奖得主简介

2014 年诺贝尔生理学或医学奖得主为: John O'Keefe(美国)、May Britt Moser(挪威)、Edvard Moser(挪威)。获奖理由: 发现构建大脑定位系统的细胞——“GPS”细胞。

我们在哪儿? 我们如何从一个地方找到另一个地方? 我们如何存储此类信息, 以便下次能迅速找到同一条道路? 上述 3 位杰出科学家回答了这些疑问, 他们发现了一种大脑定位系统——内部“GPS”, 可以指导我们进行空间定位, 为更高级的认知功能提供了细胞基础。

John O'Keefe 教授 1939 年生于美国纽约, 生理心理学博士, 拥有美国、英国双重国籍, 现为伦敦大学学院认知神经学教授、“Sainsbury Wellcome Centre”神经回路和行为主任。他以发现海马体中的位置细胞而闻名。2013 年与 Edvard Moser、May Britt Moser 同获霍维茨奖(Louisa Gross Horwitz Prize)。

May Britt Moser 教授 1963 年生于挪威, 神经生理学博士, 现为挪威大学教授、“Neural Computing Center of Trondheim”主任。Edvard Moser 教授 1962 年生于挪威, 神经科学博士, 现为挪威大学教授、“Kavli Institute for Systems Neuroscience in Trondheim”主任。May Britt Moser 教授(女)、Edvard Moser 教授为一对夫妻。夫妻二人在过去数十年中领导了一系列脑机理的前沿研究。2013 年同获霍维茨奖。