

# Edvard og May-Britt Moser

Hvor og hvordan

Where and how

Intervjuet 2. februar 2011, Trondheim







Edvard og May Britt Moser er leder og nestleder for Kavli-instituttet for systemnevrovitenskap / Senter for hukommelsesbiologi ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet, NTNU. Forskningen ved senteret er innrettet mot hvordan enkeltceller "samarbeider" i små nettverk og hvordan aktiviteten i slike strukturer er knyttet sammen. Å undersøke hvordan forsøksdyr orienterer seg i rommet og hvordan hukommelse lages, har stått sentralt. Men det er også noe mer: Det er å finne ut mer om de grunnleggende funksjonsprinsippene i hjernen. "Hva er koden?" sier Edvard Moser, "Vi arbeider med å finne ut mer om koden hjernecellene bruker for å legge inn og hente ut informasjon. Hva er de gjennomgående prinsippene for informasjonsbehandling i hjernen?"

Senteret startet opp i 2002 som et av Forskningsrådets sentre for fremragende forskning og ble gjennom det sikret en grunnbevilgning i ti år. I 2007 gikk den norsk-amerikanske fysikeren og forretningsmannen Fred Kavli inn med mange penger til virksomheten. Det er derfor senteret nå har et dobbelt navn. Ved siden av Forskningsrådet og Kavli-stiftelsen mottar senteret også støtte fra flere hold, fra Kunnskapsdepartementet, NTNU, Det europeiske forskningsrådet, Den franske stiftelsen La Fondation Louis-Jeantet, EUs rammeprogram og også andre kilder.

## Moserne

Senteret har et årsbudsjett på om lag 50 millioner kroner og er arbeidsplass for over 60 ansatte, av dem ca 40 forskere og noen studenter og 20 teknikere, dyrepassere, administrasjon og andre støttefunksjoner. Til sammenlikning har Senter for molekylærbiologi og nevrovitenskap (CMBN) ved Universitetet i Oslo mer enn dobbelt så stort samlet budsjett, flere og mer uavhengige grupper og forskere, flere og mer spredte prosjekter og også aktivitet innenfor klinisk forskning. Ved Edvard og May-Britt Mosers senter i Trondheim drives det utelukkende grunnforskning og senteret har en spissere faglig profil. Når senteret står i en særstilling innenfor den norske forskningstopografien har det ikke minst med dette å gjøre. Samtidig som det er flere forskningsgrupper ved senteret, fungerer det som én, stor gruppe, aktivt og målbevisst le-

Edvard and May Britt Moser are director and co-director of the Kavli Institute for Systems Neuroscience / Centre for the Biology of Memory at Norwegian University of Science and Technology (NTNU). Research at the center is focused on how single cells "cooperate" in small networks and how activities in these structures are linked together. Investigating how lab animals orientate themselves in space and how memories are made, is central. But there is also something more: Finding out more about the basic principles of brain functioning. "What is the code?" says Edvard Moser, "We are working on finding out more about the codes brain cells use to add information."

The center started in 2002 as one of The Research Council of Norway's Centers of Excellence and because of this received a ten year basic grant. In 2007 the Norwegian-American physicist and businessman Fred Kavli gave a considerable amount of money to the project. This is why the center now has a double name. In addition to the Norwegian Research Council of Norway and the Kavli Foundation the center receives funding from several sources, such as the Ministry of Education and Research, NTNU, the European Research Area, the French foundation La Fondation Louis-Jeantet, the EU Framework Program among others.

## The "Mosers"

The center has a yearly budget of about NOK 50 million and is workspace for over 60 employees, whereof about 40 are researchers, a few are students, and 20 are technicians, animal keepers, administrators and other support functions. In comparison, the Center for Molecular Biology and Neuroscience (CMBN) at the University of Oslo, is much larger. CMBN has more than twice the budget, a larger body of researchers, more independent research groups and researchers, a greater number and more diversified projects and also activities within clinical research. At Edvard and May-Britt Moser's center in Trondheim they only conduct basic research and the center has a sharper scientific profile. The center has a unique position within the Norwegian research topography, largely because of this. Although there are different research groups at the center, it works as one large entity that is actively and purposefully lead from the top. Within the brain research communities in Oslo and

det fra toppen. Innenfor hjerneforskningsmiljøene i Oslo og Bergen kalles det ofte “Der hos moserne i Trondheim” eller bare “Moserne”. Noen sier også “Imperiet”; en betegnelse som ikke minst peker mot at senterets faglige innflytelse når langt ut og er retningsgivende for andre forskningsmiljøer.

“Moserne” er et betydelig forskningssenter, også i verdensmålestokk. Det er nå, i 2011, ved slutten av tiårsperioden som senter for fremragende forskning, i ferd med å bli større. Senteret skal videreføres og bygges ut. I januar 2011 la statsråd Tora Aasland ned en symbolsk grunnstein til et nytt Norwegian Brain Centre. NTNU investerer 42 millioner kroner i utvikling og oppgradering av lokaler og infrastruktur. Arealet skal femdobles, til ca 4000 kvadratmeter, og laboratorieutstyr og laboratoriefasilitetene ellers oppgraderes. NTNUs mål er at det nye senteret skal bli “det nye, store europeiske hjernesenteret” og (fortsette å være) “hjerneforskningens absolutte spydspiss”.

### **Bevisst styrings- og rekrutteringspolitikk**

Edvard og May Britt Moser gikk i samme klasse på gymnasen og studerte deretter realfag ved Universitet i Oslo. De begynte sammen på psykologi og tok etter hvert hovedfag hos Per Andersen ved Fysiologisk institutt, der de bygde sin egen forsøkslab: De undersøkte rotters evne til å finne og huske en undersjøisk plattform i et “svømmebasseng”. Forsøksdyrene fikk fjernet ulike små biter av den delen av hjernen som heter hippocampus. Forsøkene viste blant annet at den øverste deler av hippocampus var viktig for spatial (dvs romlig) hukommelse. De gjorde deretter doktorgradsarbeider på samme sted. Som post-doc’er var de først ved Universitetet i Edinburg og siden ved University College London. Her lærte de teknikker for å registrere signaler fra enkeltceller i hjernen ved hjelp av elektroder. Deretter fikk de stillinger ved NTNU i Trondheim.

“Siden vi er to, kan vi følge opp dobbelt så mange forskere (stipendiater og post-docer) som en professor kan klare alene,” sier Edvard. Det muliggjør et noe bredere fokus, samtidig som oversikten og detaljkunnskapen kan beholdes. Han understreker imidlertid at mange og størrelse i seg selv “absolutt ikke” er et suksesskriterium. En viss kritisk masse er nødvendig, for å lage miljø og et

Bergen it is often said “Over at the Mosers’ in Trondheim” or just “the Mosers”. Some also call them “the Empire”; a term which indicates that the center’s scientific influence is far-reaching and sets the standard for other research communities. “The Mosers” is a significant research center, also on a global scale. Now in 2011, at the end of their ten year period as a Center of Excellence, they are about to get bigger. The center is to be continued and expanded. In January 2011 Minister of Higher Education Tora Aasland placed the symbolic cornerstone for a new Norwegian Brain Center. NTNU is investing NOK 42 million in the development and improvement of buildings and infrastructure. The area is going to be five times as big, about 4000 square meters, and laboratory equipment and facilities are going to be upgraded. The goal for NTNU is that the new center will be “the big, new European brain center” and (continue to be) “the spearhead of brain research”.

### **Research supervision**

Edvard and May Britt Moser attended the same class in high school and studied science at the University of Oslo. They started studying psychology together. As they were interested in brain processes, they contacted Per Andersen at the Department of Physiology for graduate studies. They built their own test-chamber to examine rats’ ability to find and remember a platform that was submerged into a pool. Different small sections of the part of the brain called the hippocampus were removed from the research animals. The experiments revealed, among other things, that the upper part of the hippocampus was important for spatial memory. They then did their doctoral work at the same place. As post-doctorates they were first at the University of Edinburgh and later at University College London. Here they learned techniques for recording signals from single cells with the help of electrodes. They were then, in 1996, employed by NTNU in Trondheim six months after they got their PhD degrees.

“Because we are two, we can follow up on twice as many researchers (research fellows and post-doctorates) as one professor,” says Edvard. This allows a somewhat broader focus, without losing the big picture or detailed knowledge. He emphasizes, however, that size in itself is “absolutely not”

sosialt nettverk for å snakke fag, men *for mange* mennesker vil bety “at vi mister oversikt” og ikke klarer å være med i den daglige utviklingen av prosjektet. “May-Britt eller jeg er aktivt involvert i gjennomføringen av hvert prosjekt,” understreker han, både i dataanalysen, i produksjonen av artiklene, og av og til i utføringen av selve forsøkene. Det ville ikke være mulig om det blir for mange. “Vi prøver ikke å vokse,” sier May Britt, “men når det kommer ultragode folk og ønsker å forske ved senteret, og når de nekter å la seg sparke ut døra, ja, så ender vi ofte med å beholde dem”.

De forsøker å rekruttere forskere som kan andre ting enn de gjør selv, og å sette sammen prosjektgrupper av mennesker med komplementære egenskaper. “Fordelen med å være litt kjent, er at man kan velge blant flinke og motiverte mennesker,” sier Edvard. Ledelsen av senteret dreier seg videre ikke minst om å forsøke å styre forskningen og forskerne i de retningene som vil kunne bidra til å flytte faget reelle skritt framover – ikke bare små steg og heller ikke inn på blindveier. Det er ikke minst viktig ettersom forskningsartikler er relativt omfattende prosjekter. Det går vanligvis fire fem år fra et prosjekt startes opp til det er ferdig publisert, og mange mennesker er involvert i hver artikkel, vanligvis fire, fem, seks forskere og om lag ti teknikere og annet støttepersonell. May Britt peker videre på at det er viktig å sikre at prosjektene kjører parallelt og forskerne ikke trækker i hverandres bed. Det har både med effektivitet og arbeidsmiljø å gjøre, for å unngå at ambisiøse forskere kommer i konflikter om hvem som “eier” hva. Styling er også viktig å sikre kvalitet innenfor laboratoriearbeid, preparatframstilling og dyrehold. Ulike typer teknikerne, sammen med andre støttefunksjoner utgjør slik sett en helt sentral del av forskningssenteret. Det tekniske personalet sikrer kunnskapsoverføring og kontinuitet ettersom forskere kommer og går.

### **Koder for sted og for hukommelse?**

Forskningen ved senteret er rettet mot stedsans og mot mekanismene for lagring av informasjon i minnet. Mange forsøk er gjort med rotter som beveger seg fritt i et definert rom samtidig som elektroder registrerer nervecelleaktivitet i spesielle områder i hjernen. Arbeidet i de første årene

a criterion for success. A certain critical mass is needed to create an environment and a social network to be able to talk to others about one's subject, but *too many* people means “we lose track” and are not able to participate in the daily development of projects. “We are actively involved in the implementation of every project,” he stresses, both in the data analysis, sometimes in the running of experiments and always in the production of articles. This would be impossible if there were too many. “We are not trying to grow,” says May-Britt, “but then ultra-good people that wish to research at the center come, and when they refuse to be thrown out, well, then we often end up keeping them”.

They try to recruit scientists that can do other things than themselves, and put project teams together that consist of people who have complementary skills. “The advantage of being a little famous is that you can choose among talented and motivated people,” says Edvard. Leadership of the center is about steering the research so that it moves the field real steps forward, not just small steps, and not into dead ends. It is particularly important as research papers are quite comprehensive projects. It usually takes about four to five years from a project is started to it is published, and there are numerous people involved in each paper, generally four, five or six researchers and about ten technicians and other support personnel. May-Britt points out that it is important to secure that the projects are coordinated and that the researchers do not infringe on each others projects. That is important both for efficiency and the work environment, to avoid conflicts between ambitious researches. Management is important to ensure the quality of lab work in general, including specimen preparation and animal care. Good animal care is a requirement for good research, emphasizes May-Britt. The different technicians, together with other support tasks have a vital part at the research center. It is the technical staff that secures the transfer of knowledge and continuity as researchers come and go.

### **Codes for location and for memory**

Research at the center is aimed at the sense of locality and the mechanisms for storing information in memory. There have been several experiments with rats moving freely in a defined space, while electrodes record nerve cell activity

understreket oppfatningen av hippocampus (som egentlig er en stor del av hjernen; den utgjør ca 10 prosent av hjernevolumet hos en rotte) som en differensiert struktur med ulike deler som på forskjellige måter bidrar til orienteringssansen og til hukommelse. Fra senteret ble etablert i 2002 og fram til 2010 publiserte Moser-gruppen tretten originalartikler i tidsskriftene *Science* og *Nature*. Ved starten var det godt kjent at celler i hippocampus signaliserer posisjon i rommet. I 2002 fant May-Britt og Edvard, sammen med Vegard Brun og flere andre, ut at hippocampus selv ikke var nødvendig for slik stedskodning. Dette impliserte at stedskoden måtte komme utenfra. Det mest nærliggende stedet å søke da var entorhinal cortex, som er en del av hjernebarken lokalisert i tinninglappen. Dette området gir opphav til det meste av impulsene som går inn i hippocampus. I 2004 fant May-Britt og Edvard sammen med den nederlandske nevroanatomien Menno Witter og phd-studentene Marianne Fyhn og Sturla Molden at celler i entorhinal cortex lager et nøyaktig "kart" over forsøksdyrets omgivelser. Året etter fant den samme gruppen, sammen med Torkel Hafting, at cellene i entorhinal cortex skiller seg fra alle andre cellekategorier i nervesystemet gjennom at de "fyrer" med en helt spesiell regularitet med hensyn til plassering, retning og avstand i rommet. Hver celle er aktiv på mange steder i rommet og disse stedene danner et trekantet gittermønster, som et kinasjakkbrett, som dekker hele miljøet som dyret beveget seg over. Videre undersøkelser har klargjort kontaktene og "arbeidsdelingen" mellom entorinal cortex og celler i deler av hippocampus. Gittercellene danner et generelt kart til bruk alle steder mens hippocampus ivaretar hukommelse for individuelle steder.

I 2006 skrev *Science* at oppdagelsen av gittercellene i entorinal cortex og beskrivelsene av aktiviteten deres var det mest betydningsfulle funnet innenfor det aktuelle forskningsfeltet i de to siste tiårene, og i 2011 fikk May-Britt og Edvard Louis Jeantet-prisen i medisin for dette arbeidet. En ting er at cellene til enhver tid produserer et rutenett for de omgivelser rotta er i, et universelt kartgrunnlag. En annen ting er at dette gir ny innsikt i hvordan hjernen koder og legger inn informasjon. Beskrivelsene av gitter-cellene, kinasjakkbrettmønsteret og kartleggingen av forholdet mellom aktiviteten i ulike de-

in specific areas in the brain. The work the first few years reinforced the view of the hippocampus (which is actually a quite big part of the brain, it constitutes about 10% of the brain volume in rats) as a differentiated structure with dissimilar parts that in various ways contribute to our sense of orientation and memory. From the center was founded in 2002 until 2010 the Moser group published thirteen original papers in *Science* and *Nature*. From the start it was well known that cells in the hippocampus signal spatial position. In 2002 May-Britt and Edvard, together with Vegard Brun and others, discovered that the hippocampus itself was not required for location coding. This implied that the location code had to come from the outside. The most apparent place to search was in the entorhinal cortex, a part of the cerebral cortex located in the temporal lobe. This area gives rise to most of the cortical impulses that enter the hippocampus. In 2004 May-Britt and Edvard, together with the Dutch neuro-anatomist Menno Witter and PhD students Marianne Fyhn and Sturla Molden, discovered that cells in the entorhinal cortex produce an accurate "map" of the research animal's surroundings. The next year the same group, together with Torkel Hafting, uncovered that the cells in the entorhinal cortex differ from other cell categories in the nervous system, because they "fire" with a special regularity in regard to location, direction and distance in space. Each cell is active at many points in the room and these sites form a triangular grid pattern, like a Chinese checker board, which covers the entire environment the animal moves around. Further investigation has clarified the contacts and the "division of labor" between the enthorinal cortex and cells in parts of the hippocampus. Grid cells form a general map for use in all locations, while the hippocampus maintains memory for individual locations.

In 2006 *Science* wrote that the discovery of the grid cells in the enthorinal cortex and the description of their activity, was the most important discovery within this field of research in the last two decades, and in 2011 May-Britt and Edvard were awarded the Louis Jeantet Prize for Medicine in recognition of the discovery of the grid cells. One thing is that the cells continually produce a grid of the rat's surroundings, as a universal map foundation. The second thing is the new insights into how the brain codes and enters information. The description of the grid cells, the Chinese

ler av hjernen kan dermed være et gjennombrudd til å forstå mye, ikke bare stedsans, men også hukommelse og hvordan hjernen i det hele tatt arbeider og fungerer.

Det er dette Edvard og May-Britt Moser forsker på. Hvordan koder hjernen romlig informasjon og hvordan lagres denne informasjonen? Og gjennom dette arbeider de med å finne mer ut om hvilke grunnleggende prinsipper som ligger til grunn for hvordan hjernen virker. Evnen til å finne fram er spesielt godt egnet til slike studier siden mange av de involverte celletypene nå er beskrevet og man vet hvordan de er forbundet med hverandre. Studier av stedsans vil fortsatt være en viktig innfallspurt til å forstå hjernen, men senteret er nå også i gang med å ta i bruk ny teknologi for gjennom det å føre forskningen videre. Særlig viktig er introduksjonen av moderne genteknologi. Ved hjelp av virus klarer gruppen nå å sette inn gener spesifikt i nerveceller som de ønsker å undersøke. Ved hjelp av slik teknologi, i tillegg til andre nye tilnærminger, håper May-Britt og Edvard Moser å bidra til å finne ut mer om kodene for informasjonslagring i hjernen.

checkers' board pattern and the mapping of the relationships between activities in different parts of the brain, can therefore be a breakthrough in the understanding of a lot of things, not just one's sense of place, but also memory and how the brain essentially works and functions. This knowledge may also prove to be significant in the understanding of for example Alzheimer's disease. Some of those who get the disease, first get damage in the entorhinal cortex, with symptoms being difficulties in finding one's way around.

Edvard and May-Britt Moser conduct basic research on how the brain codes spatial information and how this information is stored. And through this, they work to find out more regarding the basic principles underlying how the brain works.



