

# 神经生物物理学

## Neurobiophysics

刁云程

(中国科学院生物物理研究所, 研究员)

### 一、学科意义和研究内容

在生命进化的漫长历程中, 出现了能对内外环境变化作出反应的神经系统。神经系统连同有关的感觉器官在高等动物, 特别是在人体内得到了高度发展, 其结构上的标志是出现了大脑皮层。在功能上, 大脑是最有效的信息处理、存贮和决策机构。人类在认识和改造世界的同时也在不断加深对自身的认识。现代分子生物学的出现对生命之树盘根错节的关系在分子水平上作了阐述。但是, 人对自身这个能够认识和改造世界的大脑仍迷惑不解。从探索脑正常功能的角度, 脑研究所要解决的问题可以归纳为: 人和动物如何感知周围世界? 脑是怎么把信息存贮起来, 又加以利用的? 脑是如何计划并支配行动的? 思维是如何产生的, 如何作出推理、判断和决策?

对脑研究的关心并不只是神经生物学工作者特有的兴趣, 很多其他专业的科学家, 包括在自己领域里已作出突出贡献的科学家也转而投入脑的研究。诺贝尔奖获得者英国科学家克里克(E. H. Crick)说:“没有哪一种研究对人类的重要性超过对人自己脑的研究, 我们对宇宙的全部看法都有赖于这种研究”, 说出了脑研究的深远哲学意义。为了推动脑研究, 1989年美国国会通过了85名议员联合提出的议案, 把90年代定为“脑的十年”。现在人们把脑研究说成是人类自身研究的核心问题, 是人类所要攻克的最后堡垒之一。

不可否认, 在历史上和现代, 很多人研究脑是由于他们对理论的执着的探索精神和对揭露脑奥秘的浓厚兴趣, 但现在则主要是由于它对改善人类的健康和创造手段方面有巨大的实际意义。首先, 脑的基础研究与临床医学有密切关系。仅就美国而言, 常年有5 000万人受脑功能失调或脑功能丧失的影响, 每年要为脑病治疗和康复花费巨

额费用。开展脑基础研究可以借助于分子生物学技术, 防止和治疗诸如亨廷顿舞蹈症和早老性痴呆等遗传性神经失调症, 可以从根本上治疗神经化学缺陷造成的失调, 例如巴金森氏症; 借助于正电子发射断层术等无损伤测量技术, 可以观察不同脑区的活动, 确定功能障碍的部位, 研究递质在脑内的行为, 以及诸如记忆等脑内复杂活动的神经基础。脑基础研究对治疗老年人的神经性、精神性、心理性失调和能力丧失, 对了解滥用药物对脑功能的影响及制订防范措施也都有不可估量的潜力。其次, 脑及有关的感觉器官, 作为一种无与伦比的信息加工、贮存和决策系统, 是很多计算机科学家和其他技术科学家模拟的对象。在感觉系统, 特别是在视觉系统中发现的侧抑制原理, 感受野的概念, 皮层功能柱结构, 和并行、分层次处理信息的方式是神经系统的普遍原则, 对设计新型计算机具有宝贵的启示。

正因为如此, 各发达国家历来都很重视脑和神经系统及其模拟的研究。对脑和神经系统的研究在人员、机构、经费、出版物等方面都以前所未有的速度增加, 新的研究成果不断涌现。在这个领域内, 各学科互相渗透, 互相配合, 已形成了一个研究内容广泛(从分子水平到整体的意识和行为)的新学科——神经科学。神经科学是由一个器官系统而不是根据研究方法或研究水平定义的学科, 这个特点决定了它与其它很多学科有所交叉和重叠。另一方面, 生物物理学是以物理学的思想、理论和方法研究生物现象的学科, 涉及到生物学的各个分支学科, 是神经科学不可或缺的组成部分。仔细考察可以看出神经科学与生物物理学重叠主要涉及如下内容: 离子通道; 感受器机制; 突触机制, 递质和受体; 与信息处理有关的研究; 行为及其控制; 脑功能的物理测量。

## 二、离子通道研究

神经系统的功能主要是通过电信号在神经网络中的活动实现的,而电信号则是神经细胞膜内外离子穿过膜运动引起的。可见研究神经细胞膜上的离子通道的结构和性质非常重要。离子通道功能部分由孔道、门和受体组成。化学和电压门控性离子通道多属于内在受体通道。这种通道的所有功能都集中在一个蛋白质大分子上。遥远受体通道的受体与孔道不在同一个蛋白质大分子上。其门控是受第二信使或细胞内递质启动的。现已知神经细胞膜上至少有7种 $K^{2+}$ 通道,3种 $Na^{+}$ 通道和3种 $Ca^{+}$ 通道。一般地说,离子通道的研究内容主要包括:通道分子结构与功能关系、通道门控机理和调制机理和各种生物活性物质对通道的作用、结合特点和开关动力学研究。

### 1. 电压门控的离子通道

离子通道的开或关由膜电位控制。现已能将分离纯化了的钠通道,重组到人工膜上而保留通道功能。钠通道蛋白的 $\alpha$ 亚基有1 820个氨基酸残基。它有4个相似的主构域,径向排列,中心形成能通过 $Na^{+}$ 的孔道。每个主构域由6个跨膜螺旋构成,两个疏水性的螺旋构成通道外壁,两个亲水性的带有负电荷,构成通道内壁。膜电位发生变化时,引起通道蛋白分子构象变化,进而导致通道的开闭。钾通道的种类最多。电压门控性钾通道可分为:迟缓钾通道,早或快钾通道。此外,有钙激活钾通道,蕈毒碱敏感性钾通道,5-羟色胺敏感性钾通道,还有与ACh,ATP,adn(腺嘌呤核苷)相关的钾通道。 $Ca^{2+}$ 对细胞有极重要的生理功能,三种钙通道中以L型通道结构研究较深入。对其氨基酸序列、多肽图谱、糖基等的研究都有很大进展。

### 2. 化学门控性通道

递质、调质或生物活性物质作用于膜上的受体,引起离子通道的开或关。这类通道也叫受体通道。烟碱型ACh受体(N-AchR)、GABA受体和甘氨酸受体的亚基大小和氨基酸顺序有一定相似性,为N型受体通道。其亚基的序列分析已成功,并提出跨膜亚基五聚体中心模型,每个亚基的疏水片段跨膜形成 $\alpha$ 螺旋,构成通道内壁。蕈毒碱型ACh受体(M-AchR)、肾上腺素受体和视网膜视紫红质的生理功能虽异,但都是一个肽链,氨基酸顺序有20~30%相同,为M型受体通道。它的兴奋介导许多生理和生化效应,如抑制腺苷酸环化酶,调节磷酸二酯酶活性和蛋白磷酸化过程等。以谷氨酸为兴奋递质激活的受体通道广泛分布于中枢神经系统内,已找出分属三类受体的7种受体亚单元,研究了其氨基酸组成、跨膜拓扑学特点。遥远

受体激活的通道过程较为缓慢,与细胞间的相互作用和长期生理控制有关。用片膜钳技术从离子单通道来研究第二信使生理功能,已经进行了大量工作,初步阐明cAMP,G蛋白, $Ca^{2+}$ 内流等的作用。

## 三、感受器机制

感受器是介于环境与神经系统之间的“接口”。各种感受器的主要功能是将环境变化所包含的能量与信息进行换能和编码,产生神经系统能够传输、加工的感觉信息。感受器的结构与功能的关系,尤其是感觉转导机理研究是当前感受器生物物理学研究的核心。感觉转导是指携带外界信息的极少量的物理或化学能被转换为感觉细胞的电信号的过程。

利用蛋白质与DNA序列分析法,已阐明视觉感受器中视紫红质的氨基酸序列。光感受器的信号形成是靠嘌呤核苷酸结合蛋白与光激活的视紫红质作用引起一系列级联反应实现的。基于超微结构特征提出的听觉毛细胞机电转导模型能定性地预测其反应动力学。毛细胞的频率选择性主要由毛束的物理性质决定,也可能是由于毛细胞毛束受刺激打开转导通道引起的。脊椎动物嗅觉感受器和昆虫化学感受器是嗅觉感受器研究的主要对象,而化学识别的分子机理则是化学感受器生物物理研究的重点。已分离提纯了一种特异的气味结合蛋白(OBP),它的氨基酸序列和化学特征均已清楚。一种化学感觉机理模型认为气味物质分子有如“抗原”,OBP有如抗体,有高度的专一性。经载体蛋白的中介和放大,气味分子的化学信息可以由专一性和灵敏度都较高的嗅觉神经元进行编码。

## 四、神经递质及其受体

递质对神经元反应的调控是信息加工研究的重要组成部分。GABA、ACh等参与视觉神经元感受野的形成,多巴胺在丛间细胞与水平细胞之间的反馈调节,多巴胺和乙酰胆碱参与上行系统对皮层神经元活动方式的控制,单胺类递质与神经元的生长发育及可塑性都有密切关系。

由于分子神经生物学的产生和发展,使得递质、受体和离子通道研究获得重大进展。目前已知的递质和调质逾百种,包括单胺类、氨基酸和神经肽三大类。比较小的分子产生快速短寿的神经传递,在突触后膜造成短暂的传导。基因克隆技术已揭示数十种神经肽。中枢神经系统肽类的特点是微量、高效及显著的专一性。同一蛋白质前体在不

同组织中的表达及修饰方式不尽相同,最终释放的活性肽亦不同。它们分别被特异的靶细胞膜受体所识别,从而产生不同的生理功能。在生物体发育期和成熟期,神经元都可能改变神经递质类型的表达,说明神经递质有可塑性。另外,两种或数种神经递质(或调质)共存于同一神经元内是化学传递中普遍存在的现象。了解递质的多样性、可塑性和共存性有深远意义。受体研究和递质、离子通道研究是密不可分的。现正将各种放射性标记的高亲和性和高比活的激动剂和拮抗剂用于受体的结合研究;片膜钳技术用于神经递质激活的受体通道的研究;基因克隆和序列分析不仅能获得受体分子的一级氨基酸序列,还用于受体的分型。另一新进展是多型受体的发现。N-achR有两种,M-achR也有不同的亚型。此外还有自身受体,其功能是调节神经递质的释放。这些都有待深入研究。

## 五、感觉信息加工研究

近二十年来,在日益活跃的神经科学领域中,感觉信息加工研究的进展特别突出。这类研究目的在于阐明某一系统或回路如何实现信息的传递、加工以至识别,不仅涉及感觉通路上神经元的投射关系,也涉及各级神经元的形态,其输入输出的变换,突触形态和生理特性,递质和调质的作用等。甚至生长发育情况也可提供有益的启示。

### 1. 感觉通路和回路

在脑研究中视觉是最富有成果的领域之一。已对多种动物视觉系统的各个方面作了研究,有关文献资料浩如烟海。但对视知觉机制的最终认识尚有待一些新思想、新理论的引入。从信息加工和控制论的角度,如下一些结果具有普遍意义:视觉信息在视网膜阶段就经过复杂的处理,而后按一定拓扑规律逐级投射到中枢,形成等级结构。另一方面,视觉通路中有一些分离的平行通道同时分别处理视觉信息的不同方面如物象的颜色、细节、运动、深度等。最后,已知猴脑大约有20~30个互相联系的脑区与视觉有关,形态学和生理学工作都表明它们各有不同功能,共同构成一模块系统。与同一刺激有关而分布在不同脑区的神经元的活动通过自振荡而同步起来。在听觉中枢中有声调拓扑图,与视网膜拓扑图相当,只是听觉中枢代表的是声音的频率。另外,也有分离的平行通道,提取不同信息,例如双耳时间差信息、双耳强度差信息等。在听皮层和体感觉皮层也有与视皮层类似的模块结构。嗅觉系统在三种特殊感觉系统中较为简单,研究得比较清楚。近年对嗅皮层的结构特别感兴趣,因为这里信息输入方式与视觉、听觉不同,是分布式的输入,无拓扑对应特点,与

某些人工神经网络的结构类似。有人以混沌理论来解释和模拟嗅知觉,取得较好的结果。

### 2. 感觉信息加工研究应注意的某些进展

神经科学近年来在很多方面都取得了进展,其中有些具有普遍意义。感觉信息加工研究只有充分利用各种最新进展和发现,才能不断前进。树突是神经元接受输入信息的部分,传统上只是把它看作一个被动的积分器,能把各部分缓慢变化的突触后电位加以总和。80年代以来的研究结果表明,树突功能远远不只这些。它们在决定细胞反应模式方面起举足轻重的作用。分布在胞体—树突上的电压控制的离子通道,作为细胞内部的机制决定其反应特性。而突触前的活动只是作为一种信号,引发、修饰已编程决定了的输出。过去虽然知道轴突有侧枝,甚至有分叉支配不同区域,但是对这个现象的普遍性和功能解释未予以足够重视。猜测它们可能与不同区域的定时有关。近年的工作证明,神经胶质细胞不只起支持作用,它与脑正常功能、发育和疾病的发生有不可分割的关系。另外,胶质细胞还可能与情绪有关,对了解意识活动极为重要。递质、受体、离子通道研究的进展可以在不同水平上对某一类神经元的活动提供解释。新研究技术的应用对了解脑的结构和功能有重要作用。

## 六、行为及其控制

行为神经科学研究行为的释放和控制机制。通过宏观的行为分析,结合微观结构与功能的资料,获得关于神经系统信息加工的知识,在此基础上提出系统信息加工的功能模型。它包括如下内容:

### 1. 感觉信息的获取

感觉刺激往往是行为的起点。视觉图象的属性(颜色、亮度、深度等)在视网膜和各级中枢被进行多维、多层次的处理和综合。声音传递的信息也同样。蝙蝠能发出频率高达10万赫芝的超声波,从场景反射回来的回声获取外界信息。有些昆虫能利用紫外光或偏振光信息,家鸽能利用地磁信息。还有机械感受器、化学感受器、电感受器、红外线热感受器等,都可获得相应的信息。

### 2. 环境信号识别与动作编制

感觉信息一般都要作定位和识别的加工。有的还要作不变性加工。有些具有简单智能行为的动物例如海兔(一种软体动物),学习行为所涉及到的神经元很少,适于这类研究。已提出的众多识别模型可归纳为三类:特征检测神经元列表模型、认知神经元模型和空间时间模式识别器模型。其中认知神经元模型比较容易用目前的实验技术来检

验,因为它用单个(或者若干个)神经元作为一类识别目标的表达,而另外两种理论都涉及神经元集合,用多维空间来表达识别的结果,还很难用目前的神经生理与解剖学实验技术来检验,但可以通过行为及心理物理实验和计算机模拟分析来检验。目前对一些无脊椎动物,如蜚蠊、小龙虾和两栖类动物蟾蜍的指令系统了解较多,大多数行为不是仅仅接受简单指令神经元传来的指令,而是接受一个指令系统传来的指令。脊椎动物尤其如此。

### 3. 行为的发展

现在科学家们提出了各种不同的理论来解释经验如何能改变行为,以图揭示内在的控制机制。这是行为研究工作中最富有挑战性的课题,包括学习记忆和神经可塑性两个密切相关的方面。学习与记忆是智能的基础,是了解脑信息加工系统的关键之一。学习记忆研究在细胞、分子和网络水平上已取得令人瞩目的进展。学习过程主要是已存在的神经联系的加强,表现为突触效率的提高,主要有两种机制:赫布(Hebb)式,是突触前和突触后共同活动的结果;非赫布式,突触前神经元的兴奋和调制系统的共同作用使突触后神经元轴突末梢释放递质。强化刺激激活氨基酸能或多肽能的调制系统。后者作用于靶细胞的专门受体上,引起酶反应,进而促使细胞内信使的合成。细胞内信使使蛋白质分子发生变化,短期记忆只需对已有的蛋白质进行修饰,长期记忆则要合成蛋白质。学习过程中突触形态明显变化,进而导致神经通路分枝结构的变化,而这些变化的持续存在就是长期记忆的基础。从总体上说脑的记忆系统与现代计算机不一样,脑是以平行分布方式记忆的,表现出整体效应,信息是根据内容来排列和通过联想来回忆的。神经系统的可塑性是指在外作用或环境的强制性影响下,引起某个系统内神经元间的长时程变化的同时,该系统的机能和形态发生显著改变的现象。它是学习记忆的基础,受到广泛重视。

## 七、脑功能的物理测量

用物理学化学手段测量脑功能状态,在临床上和理论上都有重要意义。脑电(EEG)、脑诱发电位(EP)、视网膜电图(ERG)(包括图形视网膜电图PERG)等,都已有多年的历史,现在仍然具有重要作用。近十年来脑功能的研究技术发展很快,又有局部脑血流(CBF)测量术、正电子发射断层术(PET)、脑磁图技术(MEG)、脑超慢涨落图技术(ET)和经颅刺激术等。这里只对后两种作简单的说明。

我国航天医学工程研究所梅磊教授首先记录到脑的超慢涨落波。它与传统的超慢电位不同,是脑波同步峰所表现出来的涨落,表现为一系列不同周期振荡的叠加,周期6~10秒。在此基础上,形成时间更长的多层次振荡。最长周期可达几分钟到几十分钟。这种涨落可能是系统有序程度的本质反映。这种技术已被用于正常病理和空间脑功能的研究,例如进行了记忆、气功状态下的ET和药物对ET影响的研究等。在头皮上给予约2000伏的高压或用磁线圈产生非损伤性电刺激(称为经颅刺激)可从肢体肌肉记录到复合运动动作电位(CAMP)。易化诱发的CAMP也可在皮层、脊髓或两个水平同时发生。刺激效应与线圈在头皮上的相对位置以及刺激方式有关。因为这种技术是一种无损伤地激活不同脑皮层区来研究脑功能的新方法,它必将对正常和病理条件下的脑功能研究起到推动作用。

## 八、结束语

当今感官和神经系统研究潮流的特点是其明确的目的性。首先在于临床和保健的需要。与生物物理学科关系密切的研究,例如神经的递质、受体、离子通道等,为此项研究开辟了广阔的前景。各种物理手段对脑病的检测和治疗也受到高度重视。其次,工程技术,特别是智能计算机的研究,要求了解脑的功能及结构原理。可以推断,有关研究必将继续保持高速发展的势头。再其次,脑的高级功能研究,包括认知、学习、记忆、智力等神经生物学研究和模型研究,不但具临床意义,对最终认识脑功能也是不可缺少的。近年来我国一些单位已经先后建立了片膜钳及单离子通道技术,开展了一些受体的离子通道、钙离子通道的研究。我国感觉机制,特别是视觉机制的研究在各级水平上都作出一批较好的成果。笔者认为,今后应继续支持已组织起来的课题,同时加强对薄弱、分散课题的组织。重点支持、攻关是必要的,特别是在不能拿出更多的经费支持科学研究的情况下。但客观规律是任何重点的形成、任何单项的重大发明创造都是以广泛的科学实力为基础的。不能想象在神经科学总体水平不高的情况下会有重大的单项突破,即使在某一段时间内某项研究有了突出进展,要保持持久领先也是不容易的。我国科技支持的原则是择优汰劣,如果没有较多的面上工作的竞争,也很难做到“择优”。因此在组织重点的同时应尽量给面上的工作以支持。

(责任编辑 刘先曙)