

神经生物学的前沿

FRONTIERS OF NEUROBIOLOGY

杨雄里

人类对脑的探索虽已走过漫长的道路。但是神经生物学（或神经科学）作为一门独立的学科却是在 60 年代初才形成的。20 余年来，神经生物学研究突飞猛进，已成为整个科学中最活跃的分支之一。刚成立时只有几百名会员的美国神经科学会，目前已拥有一万余名会员，一跃而为生物科学方面最大的学会。这种情况的出现反映了人类对揭示脑——自然界最复杂的系统的奥秘所采取的积极进取的态度和坚韧不拔的努力。

70 年代前，研究神经系统的主要途径是考察它的各个组件，然后再了解它们怎样组合在一起并执行其功能。神经解剖学和神经生理学是神经生物学两个最大的传统分支。这两个分支中层出不穷的新技术和新成就，已经使我们对神经系统的某些部分的结构和功能、其神经元回路的信息处理机制形成了相当完整的概念。在这方面，处理 80% 以上外界信息的视觉系统是一个典型的例子。对视网膜的各类神经元间的突触组织方式已大体弄清，细胞内记录 and 染色技术更使对视网膜的功能组织方式的认知发生了革命性的变化。对视网膜各类神经元的电反应特性已经有一个概貌，也基本上了解了这些神经元是怎样通过相互作用传递信号的。我们已经知道，远端视网膜神经元（光感受器、水平细胞和双极细胞）的反应都是分级的持续电位，没有神经脉冲；只有从无长突细胞开始才出现瞬变性反应和脉冲活动。我们也知道，各种神经元呈现不同形式的感受野。例如，光感受器一般只对照射其上的光点有反应，水平细胞和无长突细胞都有较大的均匀的

感受野；但双极细胞和神经节细胞对中心光点和光环显示明显不同的反应（中心一周边颞颞感受野）。在视觉中枢各级神经元对图象信息的处理特点已经得到广泛深入的研究，用现代解剖学方法（如脱氧葡萄糖放射示踪和氨基酸转运等技术）已证明，具有不同生理特性的细胞在视皮层中组织成周期性的柱形结构。

对神经系统中处理某种信息的神经元回路的研究仍在进一步发展，对信息调控机制的分析仍然是神经生物学中的一个热点。但是，从 70 年代后期开始，神经生物学出现了一个新的重要趋势：细胞生物学和分子生物学的崛起导致了神经生物学中一场新的革命，人们正力图阐明神经系统功能的细胞和分子机制。本文将选择神经生物学研究中的几个前沿领域加以论述。

一、神经元的离子通道研究

神经元是神经系统的基本单元，神经系统中的信息是以神经元的电活动的形式传递、处理的，对神经元电活动的生物物理和生化机制的研究一直是神经生物学的基本问题之一。经典的霍奇金—赫胥黎（Hodgkin Huxley）离子学说认为，细胞内外存在离子浓度差，静息时细胞膜仅对 K^+ 通透，膜内外有 $-60 \sim -90$ 毫伏的电位差（静息电位）；一旦受到刺激，细胞对 Na^+ 通透性增加，产生动作电位。现在知道，在这一过程中，离子在膜内外的交换是通

过选择性的离子通道进行的, 这些通道是特殊的膜蛋白。

由于片膜钳位技术的发展, 通道功能的研究取得了重大的进展。70 年代后期, 内尔 (Neher) 等发现, 当一支玻璃微电极与细胞表面相接触时, 有可能在彼此间形成一种高度紧密的封接 (电阻高达吉欧姆以上, 常称为 $G\Omega$ 封接), 这样, 不仅能把一小片膜 (1 平方微米) 中一个或数个通道与细胞的其他通道分离开来, 也可以把热噪音降至 1pA 以下, 从而能记录流经单个通道的微小电流。这种技术已经揭示了多种通道的存在, 据目前的资料, 至少有 5 种 K^+ 通道, 3 种 Ca^{2+} 通道和 3 种 Na^+ 通道。对这些通道功能的调节和通道的性质的认识向前跨进了一大步。

新的分子生物学方法已经使蛋白的合成和结构的研究发生了显著的改观, 这也反映在通道的研究中。Numa 实验室已发表了乙酰胆碱受体通道和 Na^+ 通道的完全的一级结构。例如, Na^+ 通道是由 1820 个氨基酸残基组成的单肽链, 其中有 4 个同类序列单元, 组成拟对称的跨膜实体。这些信息也已用于形成两通道的三维结构模型。此外, 已有工作使提纯的通道蛋白在人工膜上重现其功能, 或将受体的 RNA 注入到蟾蜍的卵细胞中, 使其产生本来不存在的新通道。也有工作试图用基因突变改变氨基酸排列, 修饰膜蛋白的各种性质后, 再应用片膜钳位技术去分析通道的功能特点。这是通道研究中的一种新趋势。

二、光感受的分子机制

光感受机制的研究有两个基本问题。首先, 光照射视网膜, 使光感受器 (视杆细胞和视锥细胞) 外段所包含的视色素异构化后, 引起外段膜的电位变化。视色素位于光感受器外段的膜盘上, 在视杆细胞上, 膜盘已和原生质膜分离。从视色素的异构化至质膜的电位变化, 必然要通过第二信使才能实现, 这第二信使是什么? 其次, 早在 40 年代就知道, 光感受器的对光敏感度已达到了物理上的极限, 即一个光量子就能使光感受器兴奋。这意味着, 在光子被视色素吸收后一定经历若干放大过程。近几年来, 对这些关键问题的研究已取得了突破性进展。

对于第一个问题, 应用片膜钳位技术已清楚地证明, 在换能过程中, 媒介膜盘与质膜间变化的第二信使是 cGMP, 而并非长期以来所认为的钙离

子。对第二个问题的回答源于转导蛋白 (transducin 的发现。这是一种由 α 、 β 、 γ 亚基组成的三聚体蛋白, 与 G 蛋白 (鸟嘌呤核苷酸结合蛋白) 同属信号偶联蛋白族。在暗中, 转导蛋白 (T) 以无活性的 T—GDP (二磷酸鸟苷) 复合物的形式存在, 它不能与 PDE (磷酸二酯酶) 结合, 也不能发生 GTP (三磷酸鸟苷) 和 GDP 的交换。由光所激发的视紫红质把转导蛋白激活。在这种相互作用中, 视紫红质使膜所带的 GDP 摆脱转导蛋白, 并为 GTP 分子所取代; 转导蛋白中的 α 亚基与蛋白的其他部分分离, 形成具有活性的 α —T—GTP 复合物。一个视紫红质分子可以产生上百个 α —T—GTP 复合物, 这是光感受过程中的第一个放大阶段。 α —T—GTP 复合物对 PDE 有很高的亲和力, 它与 PDE 结合并使之活化, 每个激活的 PDE 分子能使几千个 cGMP (环化鸟苷酸) 水解, 在这个过程中信号又得到了显著的放大。这样, 在光子被吸收后在光感受器内的放大至少达到 10^5 。

三、记忆的细胞分子机制

在由神经元相互作用而产生的许多功能中, 最引人注目的是学习 (对经验作出反应而改变行为的能力) 和记忆 (将这种改变贮存一个时期的能力)。在学习的过程中, 某一任务的不断重复将增加记忆的强度和滞留时间。这种关系是由什么决定的? 记忆是否为单一过程? 其滞留时间只是简单地与训练次数相关, 还是在学习过程中任务的不断重复激活了某些根本不同的记忆存储机制? 换言之, 短期记忆 (持续几分钟到几小时) 和长期记忆 (持续几周、数月, 甚至终生) 是单一过程还是多重过程? 如果是不同的过程, 那么二者之间的关系是平行的, 还是串行的? 这些问题单用行为研究是不能回答的, 因为从根本上来说, 它们和神经元如何分布、处理和存储信息有关。显然, 对记忆的神经生物学机制的研究必须深入到细胞水平和分子水平。这样的研究在高等动物上进行是极困难的。由于学习、记忆过程的神经元机制已证明在整个系统发生中都有共同的特点, 在简单系统中来考察这种机制在科学上是相宜的, 也显然更加有效。

对海兔 (Aplysia) 的有关研究提供了一个范例。近年来, 对海兔缩鳃反射 (是一种保护性反射, 当某种刺激加到海兔的肉质喷水管上时, 鳃收缩, 并缩进其外套腔) 的敏感化的研究已表明, 短期记忆和长期记忆中的一个成分能在单个突触的水

平上加以研究。所谓敏感化,是指海兔能学会增强其缩鳃反射;重复同样的刺激能使敏感化逐渐增强,并持续更长的时间。这一反射能习惯化或可形成经典的条件反射。在进行重复训练后便使之形成记忆。

这一反射的神经通路已经阐明,其中的一个成分(反射的幅度)已研究得特别清楚。这是一个单突触成分,由支配喷水管皮肤的感觉神经元、支配鳃和喷水管的运动神经元,以及两种神经元间的兴奋性突触所组成。重复刺激皮肤或感觉神经元本身,导致反射的习惯化,伴以感觉神经元递质释放和突触连接强度的下降。引起这种反射的伤害性刺激至少激活三种易化神经元,它们采用不同的递质,其中包括5羟色胺(5-HT)。这些递质作用于感觉神经元及其末端,增强其兴奋性和递质释放。这种增强与短期记忆的持续时间是平行的。现在,人们已能在分离的培养细胞上重组这一成分:先鉴定一个感觉神经元和一个运动神经元,这两个神经元在培养液中能形成与整体动物中一样的突触连接。利用这样的标本,能考察突触连接强度对施加5-HT的反应,从而回答短期变化能否转换为长期变化的问题。研究表明,重复施加5-HT将使突触强度增加得更明显并持续更长时间。进而,无论是短期变化还是长期变化,均包含递质释放的增加,并伴以感觉神经元兴奋性的增高,后者反映了 K^+ 外流的降低。因此,短期记忆和长期记忆的细胞机制是相似的,只是程度不同而已。

但是,这两种记忆在分子水平有明显的不同。对记忆的基因表达机制的研究提示,短期记忆所需要的基因产物是预先存在的,更新较慢,而长期记忆所需的基因产物必须是新合成的。特别有意思的是,为了产生长期易化效应,这单个突触所需蛋白和mRNA的合成存在着一个“临界期”,与脊椎动物中所观察到的十分相似。

神经生物学正在急速地向前发展,以上所论及的只是这一潮流中几朵耀眼的浪花,但它反映了现代神经生物学的一种突出的发展趋势——研究已经深入到神经活动的细胞和分子机制。这种趋势当然是科学发展历程中不同学科自然交叉的反映,但更重要的是,当神经科学家们在整体水平、系统水平、器官水平、组织水平上耕耘多年后,再也不能满足于已有的认识,科学家固有的进取心和研究进展的内在规律把对神经活动的探索推向细胞和分子水平。当然,对认识神经活动的本质,纯粹的还原论(reductionism)观点是有局限性的。在任何情况下,都不可能简单地从一个复杂系统的基本组分的性质(例如记录个别神经元的活动)来外推这个系统是如何工作的,这就好比研究鸟的羽毛的性质不能了解鸟的飞行一样。因此多层次的综合性研究仍然是神经生物学的基本特点,这也是为什么当细胞、分子机制的研究形成热点的同时,在整体水平上(或行为水平上),也有不少突出的进展。在行为过程中记录脑细胞活动的新技术的迅速发展,以及在无创条件下直接观察或记录人脑在正常活动时或病理状态下结构和功能的变化(应用正电子发射断层造影术和核磁共振扫描术)以及神经网络的研究就是几个典型的例子。人类必须更多地了解自身,而对人脑的观念的根本性变化,又不可能不深刻地影响到人类对自身和对世界的观点。路仍然是漫长的,但从目前的势头来看,神经生物学不久就会成为现代生物学发展的又一个高峰。

本文作者杨雄里(Yang Xiongli)系中国科学院上海生理研究所研究员。