

神经系统信号传导的研究进展

Progress in the Research of Signal Transduction in the Nervous System

应 嘉 赵睿颖 张 丹

(北京大学医学部基础医学系 北京 100083)

人脑由上千亿的神经细胞组成,他们通过突触相互连接并传递信息。突触为相邻神经元之间的点状连结区域,包括有突触前膜、突触间隙和突触后膜。突触前膜可以分泌一些化学物质——神经递质(如多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺等),这些递质通过突触间隙与突触后膜上的受体结合,将信号——神经冲动——从一个神经细胞传至另一个神经细胞,以实现神经的信号传导功能。神经系统的信号传导是学习记忆、感觉、睡眠、运动等各种脑正常功能的物质基础。神经系统信号的传导障碍可以引起许多神经和精神疾病,因此,神经的信号传导理论也是神经精神病理学的基础。促进或抑制神经递质的合成、分泌、调节的作用,不仅可以影响神经系统的功能,而且还可防治神经和精神性疾病。这对神经、精神系统新药的研究和开发也有着十分重要的意义。

阿维德·卡森(Arvid Carlsson)、保罗·格林盖德(Paul Greengard)和爱瑞克·康德尔(Eric Landel)三位教授是神经突触化学传递理论的奠基人。他们由于在神经系统信号传导方面所做出的杰出贡献,被授予 2000 年的诺贝尔生理学或医学奖。他们的主要成就如下。

1. 阿维德·卡森教授:1923 年 1 月 25 日生于瑞士 Uppsala,1981 年在瑞士 Lund 大学获得医学博士学位,并长期在瑞士的 Lund 和 Göteborg 大学从事神经药理学研究。他的主要成就有以下三方面。

(1) 多巴胺——一种重要的递质 在 50 年代以前大家认为多巴胺仅仅是去甲肾上腺素的一种前体。阿维德·卡森教授建立了一种高灵敏度组织内多巴胺含量的测量方法,发现在脑内的一些部位多巴胺的含量远高于去甲肾上腺素,并且发现脑内控制运动行为的基底神经节中多巴胺的含量尤其丰富,以后他又进一步发现利用利血平(reserpine)耗竭突触内儿茶酚胺——多巴胺和去甲肾上腺素,可使动物丧失自发运动的能力。应用 L-多巴在体内可以合成多巴胺,给丧失自发运动功能的动物注射 L-多巴,可以提高其脑内多巴胺水平,并使之恢复正

常运动的功能。因此,提出了多巴胺是一种重要神经递质和脑内多巴胺神经通路的重要理论。

(2) 帕金森氏症的发病和治疗 帕金森氏病是神经系统的常见病和多发病,但因人们对其发病机制并不了解,还缺乏有效的治疗方法。在 50 年代,阿维德·卡森教授发现利血平引起的症状与帕金森氏病的症状十分相似,都可引起震颤、强直和不能运动;以后他和他的同事们又进一步证明帕金森症患者基底神经节的多巴胺含量异常低下,应用 L-多巴可促进多巴胺的合成,增加基底神经节中多巴胺的含量可以使运动行为正常化,治疗帕金森氏病,从而将多巴胺神经通路的理论成功地应用于临床诊断和治疗。

(3) 安定药和抗抑郁药 在多巴胺神经递质和神经通路的研究基础上,阿维德·卡森教授和他的同事们又进一步发现,治疗精神性疾病的安定药是通过阻断突触后神经细胞表面的多巴胺受体,调节突触功能来实现的。这一发现对抑郁症的治疗具有重要意义。以后他们又发现了脑内 5-HT 神经通路及其在抑郁性精神病发病中的作用,通过抑制 5-HT 的合成和释放可以治疗抑郁性精神病。

卡森教授的研究为保罗·格林盖德教授和爱瑞克·康德尔教授的研究奠定了理论基础。在此基础上,格林盖德教授发现了在突触中进行的一系列信号传导的分子机制;康德尔教授提出突触的信息传递是学习和记忆的基础。

2. 保罗·格林盖德教授:1925 年生于美国纽约,1953 年在约翰霍普金斯大学获得理学博士。毕业后曾在英国伦敦大学、剑桥大学和美国国家医学研究院进修和工作。曾任美国 Ardsley 大学 Geigy 研究室主任,阿尔伯特·爱因斯坦医学院及耶鲁大学生化药理和精神病学教授,现为纽约洛克菲勒大学分子和细胞科学实验室的教授。他的主要成就有以下三方面。

(1) 短时程突触传导 在 60 年代,人们虽已认识多巴胺、去甲肾上腺素和 5-羟色胺是中枢神经系统的化学递质,但对他们的作用机制了解得很少。

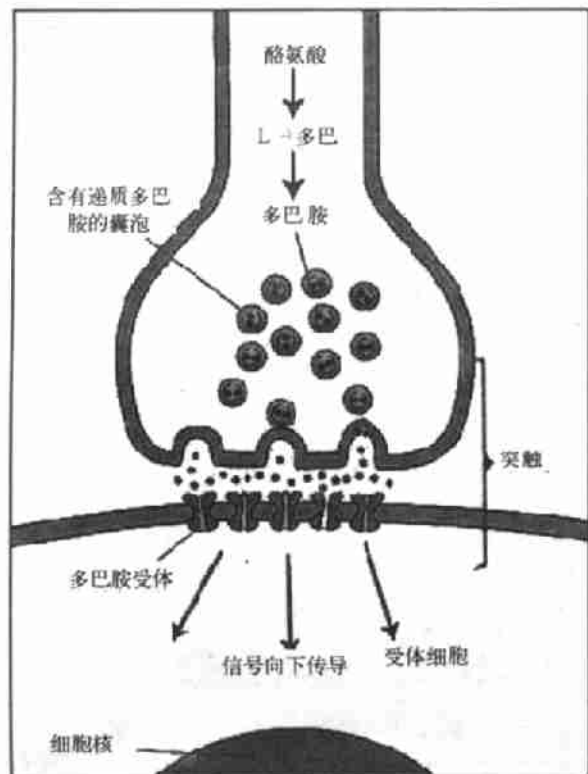


图1 从一个神经细胞向另一个神经细胞发送信息是通过多种神经递质完成的。该过程发生在特殊的联结点——突触上，它处于神经细胞接头处。多巴胺的前身是酪氨酸，它也储存在神经末梢的囊泡中。当一个神经冲动导致递质释放时，突触后膜上的多巴胺受体接受到了该信号，并将信号向下传至细胞。在治疗帕金森氏病时，可直接给与L-多巴，它在脑内转变为多巴胺。

保罗·格林盖德教授分析了这些神经递质在突触中的作用方式和途径。他最先提出多巴胺、去甲肾上腺素、5-羟色胺和某些神经肽类递质是通过慢突触传递的方式来传递信号的。这些递质导致的神经细胞功能的变化可持续几秒钟，甚至几小时。这种信号传导与神经系统中一些基底神经节的功能密切相关，并且对惊醒状态、情绪等精神活动有很大的影响。慢突触传导还可以调控快突触传导，继而对语言、运动和感觉等功能起重要作用。

(2) 蛋白质磷酸化是实现神经信号传导的关键

保罗·格林盖德教授提出神经递质首先作用在细胞表面的受体上，并由此激活了一系列酶促反应，使某些“关键蛋白”发生磷酸化或去磷酸化，从而导致了蛋白结构和功能的改变。递质通过这种方式将冲动从一个神经细胞传至另一个神经细胞，最终到达靶细胞并完成其特有的功能。蛋白质的磷酸化可影响神经细胞内多种蛋白的功能。其中非常重要的一类是细胞膜上的离子通道蛋白。这些离子通道蛋白控制着神经细胞的兴奋性，调节着神经细胞

电冲动向轴突和终端的输送。

(3) DARPP-32——一种中心调节蛋白 保罗·格林盖德教授提出信号传导的过程实际上是一系列蛋白质磷酸化或去磷酸化的过程，最终达到调节细胞功能的目的，这些复杂的反应都是在特定的神经细胞中进行的。他们还进一步发现多巴胺和一些递质可以影响一种共同调节蛋白——DARPP-32，该蛋白活化可直接改变许多其他蛋白的功能，促进多种蛋白质的磷酸化和去磷酸化。这种蛋白的作用是复杂的，在不同通路中又有相互的交叉反应。格林盖德教授说，“不同信号通路间的交叉反应越复杂，它就越具有研究价值。”蛋白质磷酸化在调节中枢神经系统功能中的作用不仅加强了我们对某些药物作用机制的理解，而且为开发新一类蛋白磷酸化的神经—精神药物提供了理论依据。

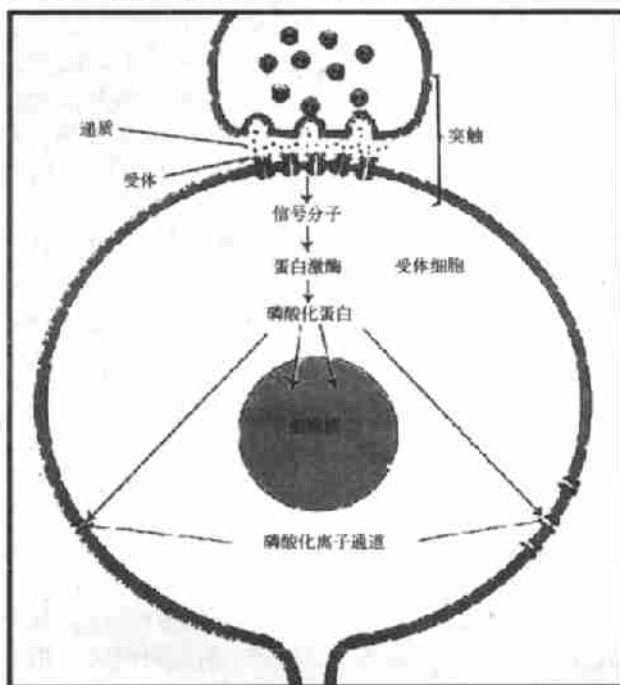


图2 多巴胺和其他化学递质在神经细胞中的作用机制。当细胞膜上的受体接受化学递质后，像cAMP这样的信号分子的水平大大提高。然后激活了蛋白激酶，从而使特定蛋白磷酸化。这些蛋白的磷酸化使细胞内不同蛋白的功能发生了改变。例如，当细胞膜上的离子通道蛋白磷酸化后，神经细胞的兴奋性和它传递冲动的能力都发生了改变。

格林盖德教授把自己的成功归功于卡森教授的研究成果。在他得知自己获奖后，他对《自然(Nature)》杂志说，“我们开始研究多巴胺传导的一个原因就是卡森教授的研究表明了多巴胺在神经精神性疾病中起着重要作用，并提出抗精神性疾病的药物是通过影响多巴胺信号传导而起作用的这一开创性理论”。

3. 爱瑞克·康德尔教授：1929年11月7日生

于澳大利亚, 1956 年在纽约大学医学院获医学博士学位, 1965 ~ 1974 年在哈佛医学院任精神科医生, 1974 年至今历任哥伦比亚大学神经生理、生化和分子生物学系教授和神经和行为中心主任, 现为哥伦比亚大学 Howard Hughes 医学机构资深研究员。他的主要成就有以下三方面。

(1) **海兔模型** 哺乳动物学习和记忆的机制是非常复杂的。由于长期缺乏实验动物模型, 所以针对学习、记忆的研究十分困难。爱瑞克·康德尔教授最先建立了海兔实验模型, 为学习、记忆的研究开拓了一条崭新的道路, 使记忆成为可行的研究课题。海兔有大约 20 000 个神经细胞, 且体积较大便于分析。海兔还具有一个简单的护鳃反射, 应用一种特殊的刺激可以放大海兔的这种保护反应。通过持续几天或几周的强化训练(学习)后, 给予微量的刺激, 便可引起很强的保护反应; 而在“学习”之前, 这种微量的刺激只会引起很弱的护鳃反射。康德尔教授证明, 这种学习是海兔感觉神经细胞与运动神经细胞之间突触联结被强化的结果。因此提出, 神经细胞间突触联结的强化就是学习和记忆的物质基础。

(2) **短时程与长时程记忆** 康德尔教授及其同事们发现短时较弱的刺激可使钙离子通道蛋白磷酸化, 大量的钙离子进入神经末梢, 使突触的神经递质大量释放, 从而扩大了反射强度, 形成了为时几分钟到几小时的短时记忆。持续、强效的刺激可使神经细胞内第二信使 cAMP 和蛋白激酶 A 的水平提高。这些信号到达细胞核导致了突触蛋白数量的变化, 使一些蛋白的数量增加, 而另一些蛋白数量减少, 最终引起突触形状的改变, 加强突触的延时性功能, 从而形成了为时几周的长时程记忆。与短时记忆相比, 长时程记忆需要新蛋白的形成。如果抑制新蛋白的合成, 长时程记忆将无法形成, 但并不影响短时记忆。

(3) **突触可塑性** 在海兔模型上, 康德尔教授及其同事们发现短时记忆与长时程记忆一样, 突触的改变是记忆的物质基础, 突触是可塑的。90 年代, 他们又在小鼠和哺乳动物身上证实了这种与学习、记忆相关的突触可塑性。

现在, 已证明突触的可塑性也同样存在于人类。在不同的记忆形成时, 人体内也发生了同样的突触形态的变化。尽管要进一步解释清楚记忆功能还需相当长的一段时间, 但爱瑞克·康德尔教授的研究为学习和记忆的研究迈出了最关键的一步。它将使我们有可能发展一些方法来改善正常人及某些疾病患者的记忆功能。

阿维德·卡森、保罗·格林盖德、爱瑞克·康德尔三位教授的杰出贡献, 奠定了神经科学中信号传导系统学说的基本骨架, 他们的工作不仅为后续

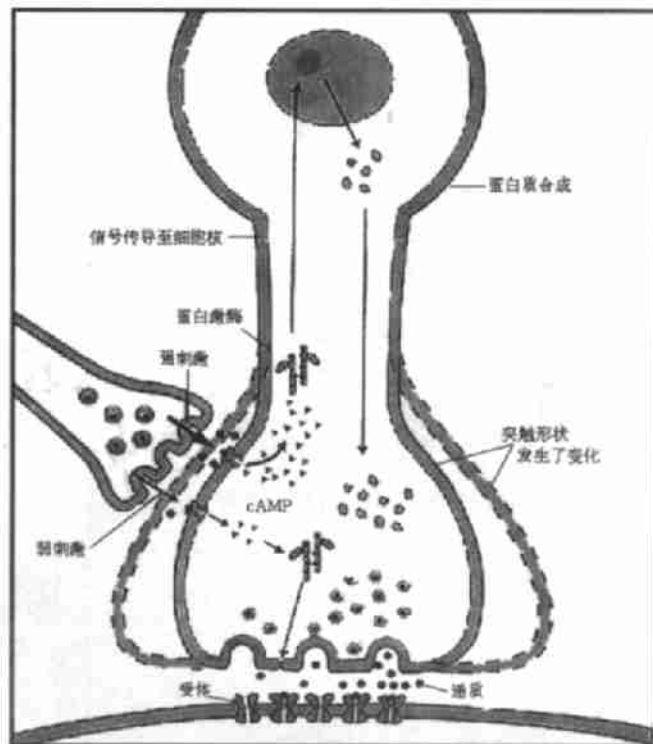


图 3 海兔 (sea slug, *Aplysia*) 神经系统短时记忆和长时程记忆形成的分子机制简图。图中显示了一个突触是如何影响另一个突触的。弱刺激致使离子通道蛋白磷酸化, 递质的释放量增加, 最终形成了短时记忆 (如图左下方的细箭头)。一个较强和长时的刺激使第二信使 cAMP 水平增多, 于是蛋白激酶活性增强、多种蛋白质磷酸化, 进而影响细胞核的功能、合成新的蛋白, 最终改变了突触的形成和功能、递质的释放量增加、突触的效能增强, 从而形成了长时程记忆 (图中的粗箭头)。

的研究提供了有效的模型和理论, 使我们对复杂神经系统的研究成为可能, 可望进一步阐明学习和记忆的基本机制; 而且他们的杰出贡献还为神经、精神性疾病发病机理和防治奠定了理论基础, 我们将有可能开发出一系列防治神经、精神性疾病和障碍的新技术、新方法、新药物。他们对人类的贡献是伟大的, 他们为此所付出的不懈努力和开拓创新的精神将永远鞭策我们青年一代在科学高峰上奋勇攀登。

参考文献

- [1] "The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2000 'signal transduction in the nervous system'" The Official Web Site of The Nobel Foundation 2000.Oct 12
<http://www.nobel.se/medicine/laureates/2000/jindex.html>
- [2] Alison Abbott "Medicine Nobel goes to raiders of the brain's chemical secrets" Nature (2000) 407, 661

(责任编辑 王宏章)