

科研路上的“第一桶金”

2006年10月,学校科研处工作人员通知我获得湖南省自然科学基金重点项目的消息。一种微微的、幸福的颤抖,遍布我的全身。

这个项目是探讨内源性硫化氢(H_2S)对 β -淀粉样多肽损伤神经细胞的保护作用。 H_2S 是一种具有臭鸡蛋味的气体,多年来,人们一直在研究它的毒性,我怎么会想到研究它的神经保护作用呢?

事实上,这一研究想法在我读博士期间就开始酝酿了。2001年冬季,刚考上博士研究生不久,我来到导师的办公室,想与导师谈谈未来的课题。导师却微笑着对我说:“具体的课题,你自己去寻找,我只提供你科研经费、研究场地、研究方向和课题设计科学合理性的把握。因为,培养博士,是培养一个具有独立科研能力的科研者!”

导师让我自己在神经科学的框架下选择自己的课题。没办法,我只好每天面对着电脑,绞尽脑汁地想一个好的课题。有一天,我读硕士期间所在学校(南华大学)一位老师的名字突然钻进我的脑海,让我想起一段往事:1996年,这位老师从北京大学医学院唐朝枢教授处博士毕业后,回到南华大学汇报他的博士工作。他的博士工作是:研究CO的心血管调节功能。这场报告让我震惊不已,因为那时候NO正是研究热点,大家都在围绕NO做研究,而唐朝枢教授的研究组已经转入研究CO这个新的气体信号分子了。随着这段尘封记忆的开启,一个灵感顿时降临到我的身上:NO是气体,CO也是气体,难道机体只有这2种气体信号分子吗?还有没有其他的气体信号分子呢?

随后,我马上把我能想到的其他气体,如 SO_2 、 NH_3 、 H_2S 都一一列出来,然后分别加上神经元(Neuron)这个关键词,上PUBMED检索文献。以 SO_2 +Neuron和 NH_3 +Neuron为关键词检索后没有发现让我感兴趣的东西。当我用 H_2S +Neuron在PUBMED检索文献时,2篇文献闪入我的眼帘。一篇文献告诉我 H_2S 能易化神经元的长时程增强(LTP)效应的形成,具有促进学习与记忆的功能,另



一篇文告诉我老年性痴呆患者脑内 H_2S 的含量比正常老年人的水平低很多。这2篇文献让我豁然开朗,一个科学问题就在我读博士期间诞生了: H_2S 能否防治老年性痴呆?

老年性痴呆一个关键原因是随着年龄的增加,机体内氧化和抗氧化系统失衡,导致机体内活性氧水平增加而损伤神经细胞,最终引起学习记忆能力下降。从化学性质上来说, H_2S 具有较强的还原性,能中和活性氧。老年性痴呆患者脑内 H_2S 水平低,无法清除脑内过多的活性氧,从而损伤神经细胞,导致学习记忆下降;而外源性给以 H_2S 或者增加内源性 H_2S 的生成,岂不可以清除脑内过多的活性氧,保护神经细胞,而抗老年性痴呆呢?这就是我2006年省自然科学基金重点项目的科学假说和研究目的。博士期间,我围绕这个科学问题做了些前期研究;博士毕业后,我进一步深入探讨,获得了大量的实验数据,为成功申报省自然科学基金重点项目奠定了坚实的基础。

在省自然科学基金基础之上,我进一步想到 H_2S 不仅仅只是拮抗 β -淀粉样多肽对神经细胞的氧化应激损伤,它应该对所有的神经细胞氧化应激具有拮抗作用,这样我们以《内源性硫化氢调控神经细胞氧化应激及其ATP敏感性钾通道依赖机制》为题,顺利获得2007年国家自然科学基金面上项目的资助。

在完成2006年省自然科学基金重点项目和2007年国家自然科学基金项目后,我该如何深入研究呢?这时候,一个新的概念在老年性痴呆发病机制中出现,即认为内源性活性醛是导致老年性痴呆的重要机制。于是我以“硫化氢拮抗 β -淀粉样多肽神经毒性的内源性活性

醛调控机制”为题申报国家自然科学基金面上项目,从内源性活性醛的层面探讨 H_2S 拮抗 β -淀粉样多肽神经毒性的机制,2010年获得资助。

这时,我的研究团队也逐渐形成。

我们的研究结果表明 H_2S 可抑制内源性活性醛的生成,那么 H_2S 可直接拮抗活性醛的神经毒性吗?考虑到甲醛不仅是一种活性醛,而且室内甲醛污染对人类的神经损伤不可轻视,于是我们课题组又探讨了 H_2S 对甲醛神经毒性的影响,在此基础上,课题组一位青年教师以“气体信号分子硫化氢调控抗衰老基因klotho拮抗甲醛神经细胞毒性”为题,顺利获得2012年国家自然科学基金青年项目资助。

同时,我们还考虑 H_2S 能否用于防治另外一个重要的神经退行性疾病——帕金森病。我们课题组的研究结果显示,内源性 H_2S 亦是帕金森病防治的一个重要靶点,在此基础上,课题组另一位青年教师以“CBS/ H_2S 体系:帕金森病防治的新靶点”为题,也顺利获得2012年国家自然科学基金青年项目的资助。

另外,我们在探讨 H_2S 的神经保护作用时,发现 H_2S 可上调神经细胞BDNF的表达。有一次随意浏览文献时,看到一篇综述,谈到BDNF-TrkB通路参与了抗抑郁作用。一个大胆的想法在我头脑中迸发: H_2S 是否具有抗抑郁作用?立即设计实验研究,我们的初步结果表明 H_2S 具有抗抑郁作用。这样,我们以“气体信号分子硫化氢调控海马BDNF/TrkB通路-神经发生拮抗慢性应激性抑郁”为题申报国家自然科学基金面上项目,2013年获得资助。

回顾以上经历,我想说,省自然科学基金是我科研道路上的“第一桶金”。它对我的科学研究打开了一条光明大道,让我的科研“种子”长成了一片“森林”。

文/唐小卿

作者简介 南华大学医学院神经科学研究所,教授。

栏目主持人 马臻,电子信箱:zhenma@fudan.edu.cn。

(责任编辑 李娜)