

参加第10届国际神经化学会议见闻

薛 启 冀

(北京友谊医院神经科)

1985年5月19日—24日在意大利北部 Riva del Garda 举行第10届国际神经化学会议。参加这次会议的代表共有800余人,分别来自35个国家和地区(大约有1/3来自美国,1/3来自西欧国家)。我国仅有本文作者和上海中国科学院生理研究所张瑾副研究员两人参加。此外,还有外籍华人十余人。

这次会议共收到与神经化学有关各学科的学术论文821篇(我国代表带去论文共3篇)。全部论文分别在五天内以大型报告、分组报告、专题讨论、圆桌讨论和大字报展示等方式介绍,先后共分为24个专题分别进行报告和讨论。此外,还在会议的前后组织了七项卫星会议(兴奋性氨基酸,胶质细胞的生化, DNA在脑活动中的作用,脑在发育期和衰老期的生化改变,微量元素,神经元的可塑性和神经节苷脂,神经系统中磷脂的生化 and 分子药理学),分别在意大利、西德、比利时、英国、法国和希腊等地区召开。

根据本人的肤浅理解,这次会议的主要内容大致有以下几方面:

一、广泛应用单克隆抗体和其他免疫学技术研究神经组织中蛋白、核酸等大分子 特别是对蛋白的生物合成在脑的发育期、衰老期和在缺氧、缺血等病理状态下的变化(重点在于从 mRNA 翻译后的变化)有了较深的了解。在发育中,发现脑中存在有信息蛋白 N-CAM (Neural cell adhesion molecule),它是存在于神经细胞表面的一种糖蛋白,能介导神经细胞、胶质细胞和肌细胞之间的辨认和附着,其机理是取决于分子中 CHO 组分的唾液酸含量。因此在发育期中神经单位彼此间的联结和附着,与 N-CAM 的活性有关。N-CAM (以往称 D₂ 蛋白或 L₁ 抗原)不仅在脊索动物中存在,在无脊椎动物中也有,在胚胎发生中往往通过多种糖基化作用或硫酸化作用合成。故而也可以用单克隆抗体方法从不同的 mRNA 表现信息库 (Expression library) 进行筛选,以找出与 N-CAM 有关的 cDNA。此外,用单克隆方法研究神经元特异性的磷酸蛋白,发现了与突触处神经递质分泌有关的 Synapsin I,主要存在于核周和树突中的 MAP-2 蛋白 (Microtubule-associated protein) (可能介导树突的细胞骨架处递质的作用) 等蛋白以及在磷酸化及去磷酸化作用中对功能

的影响。

二、应用 DNA 杂交和重组技术,促进了分子遗传学的发展。如乌鳢神经元轴浆中 mRNA、海兔的神经肽、蚱蜢和果蝇胚胎的遗传基因的研究,大鼠脑中儿茶酚胺能神经元的酪氨酸羟化酶 (TH)、PNMT 酶在 CA 合成中、尤其是转录和转录后的调控作用,电鳗脑中 Ch 能受体的克隆化与遗传基因的关系,某些变种畸形小鼠神经组织中髓鞘蛋白基因对脱鞘性改变的影响等研究,都是应用 mRNA 原位杂交、cDNA 克隆等方法。此外,还对老年期痴呆、Down 氏病 (21-三体) 时脑中 mRNA 的特征、尿崩症模型大鼠垂体后叶加压肽 (VP) 基因的表现和改变以及某些变种的畸形小鼠神经组织中髓鞘蛋白基因对脱鞘性改变的影响等,都有进一步的新发现。不少国家已在应用重组 DNA 技术对某些先天性神经系统的遗传性代谢缺陷进行了探讨,对于今后纠正这些酶缺陷的方法提示了有希望的前景。

三、神经节苷脂类和神经元膜的可塑性的关系

近年来有关膜上的糖脂及其内酯的新品种不断发现,测定的方法也在不断更新。发现神经节苷脂能直接改变神经元膜的流动性,在突触处影响 Na⁺ 泵、Ca⁺⁺ 泵的生理功能,因而能改变神经元膜的功能状态。此外神经节苷脂分子上唾液酸残基的数量和位置在机体发育、生长和衰老期中都有明显变化,有人主张可以作为神经元膜完整性的一项生化指标。还有人发现神经节苷脂能刺激神经突的胞突向外生长,故而认为它有修补中枢和周围神经元损伤的能力。从动物实验中,已有人试用于糖尿病性周围神经损害,获得初步效果,临床方面也已有人试用。

四、磷脂类的生理功能有不少新发现 如近年不少人发现磷脂酰肌醇类 (Phosphatidyl-inositides 包括 PI, PIP, PIP₂) 和膜上受体的介导功能有关,推测它们可能是一类新的传递信息的第二信使,因而有关 PI 类及其代谢酶蛋白激酶 C、磷脂酶 A₂ 在生长发育期、神经损伤、变态反应时的代谢都有广泛的研究。其他的磷脂如磷脂酸、二脂酰甘油、花生四烯酸代谢物等也能对膜信息的传递起一定作用。多种药物能影响磷脂代谢,如酒精、肾上腺素能受体激动剂和拮抗剂、阳离子

两性化合物等可以改变膜受体功能,同时有人试用磷脂类作为药物企图对抗酒精中毒、老年痴呆、脱髓鞘疾病。此外还发现磷脂类对神经生长因素(NGF)、脑皮层中 ACh 的释放、培养中神经细胞的生长等都有潜在的意义。

五、神经胶质细胞的生化 近年来有关胶质细胞对神经元的离子缓冲作用和提供代谢能量等功能已得到一定的阐明。这次会议上有人报告胶质细胞中发现与降钙素(Calcitonin)基因有关的肽能调节神经元周围的离子环境。而且还阐明了胶质细胞中多种酶和蛋白(如 GFAP 蛋白、KDa 蛋白、DT-diaphorase、酚基硫转移酶 PST)的代谢特点和功能,例如神经损伤后可诱发 KDa 蛋白的合成和分泌加速, P₀ 糖蛋白在周围神经发育期中可能是髓鞘化的指标等,在实验性脑脊髓炎(脱髓鞘病的动物模型)、人类的多发性硬化以及先天性髓鞘缺乏的变种小鼠神经组织中少突胶质细胞代谢的变化及其意义等。

六、神经递质和肽类受体的结构和加工 除了上述应用多种免疫技术探测各种神经递质和多肽类(递质或调节物质?)的结构以外,还对以往的概念提出了异议。如有人用实验说明 VMA 并不是 NE 的主要代谢物,还有人证明大鼠脑中突触前 Ch 能毒蕈样受体和突触体的摄入机制并没有偶联关系。还有人新发现了组胺的 H₂ 受体,儿茶酚胺能 α_2 受体激动剂 Rauwolscine, P-aminoclonidine 和完全配体 UK-14304 等物质,对研究受体结构是一些较好的方法。在多肽方面,有对于不同种系动物脑中阿片肽基因表现的调控,阿片肽及其前体 31K 等在合成中的加工程序具有组织特异性,哺乳动物下丘脑和其周围组织中神经肽类基因的结构和加工,缩胆囊肽(CCK)及其前体(Pro-CCK, Pro-pro CCK)在脑中的加工等。此外还有印度大麻等毒物对动物脑中纹状体膜上 Ch 能 M 受体和 ³H-QNB 结合力的影响和临床中毒蕈碱作用的关系等研究。

七、脑的衰老问题 动物老化时脑中蛋白和 mRNA 的合成速度明显下降,同时 Ch 能突触体、DNA 聚合酶、蛋白激酶 C 都有相应的变化。用核磁共振仪(NMR)测出人脑磷脂类代谢速度有明显减慢,但发现老年痴呆时脑脊液中乙酰胆碱酯酶(AChE)和丁酰 ChE 活性和分子形式与多梗塞性痴呆时并无大差别。有关神经递质在衰老期的变化进行了较深入细致的探测,发现在哺乳动物脑中上行投射纤维中 Ch 能活性的下降最显,而下行投射纤维中则以 Glu 能活性影响最大。关于老年斑块的结构本质的研究,目前还未有全

面性的突破,仅仅能初步鉴定为一种不溶性的成对螺旋状纤维蛋白(Helical filaments),与正常人的生长因子多肽相似。至于神经元衰老的机制方面,仍然是强调自由基和内源性毒素(谷氨酸盐, Quisidinic acid, 细胞毒,病毒蛋白,营养因子)的作用,有人论述了微量元素 Al 和 Si 在老化过程的可能影响。

八、神经膜上的离子通道 近年来的动向是应用同位素标记的药物和毒物探测离子通道的特点,如用 ³H-Verapamil 结合力研究大鼠脑皮层神经元的通道位点,用 Veratridine 去极化诱发 Ca⁺⁺ 摄入的特性,用 Memba 蛇毒 Dendrotoxin 探测 K⁺ 通道和电压的关系。还有人观察了软体动物神经突触上 Ca⁺⁺ 减活性膜通道和联想记忆功能的关系, GABA 受体和 Cl⁻ 通道的偶联,人的神经母细胞瘤细胞株培养中 Ch 能激动剂对 Ca⁺⁺ 流动和 NE 的释放的影响等。

九、轴浆转运的机制方面 现已肯定了轴浆转运有快速和慢速两类型,同时应用 ³⁵S 标记的甲硫氨酸探测了大鼠背根神经节和腹柱细胞轴浆转运的速度,发现以 Actin 的转运最快,神经丝蛋白三联体最慢,微管蛋白在中间(单向和双向电泳法)。轴浆转运具有结构分散的逆向对流,一般对流的速度与分子大小呈负相关,有人用一种均匀的多聚体溶液研究对流和扩散的参数,发现它们与蛋白的聚合-解离、微管的聚合和分离以及酶作用的降解速度等都有关。

十、神经组织的移植 现已开展的有用新生动物颈上神经节或胚胎的胆碱能前脑神经元移植入成年动物的海马区,胚胎小鼠的下丘脑视前区植入无生殖力的小鼠第三脑室中可以致妊娠;先天性髓鞘缺失小鼠植入少突胶质细胞以后能测出髓鞘碱性蛋白活性;应用嗜铬组织植入动物纹状体以代替 DA 能神经元等,都已取得成功的经验。并且还发现动物脑中的神经元营养因子 NTF 在脑损伤以后可能积聚和释放,影响脑组织的移植和成活。

除了以上几方面而外,会议中还针对氨基酸递质、前列腺素和白细胞三烯(Leukotrienes)、神经生长因子(NGF)、神经毒素、学习和记忆的分子生物学以及病理神经化学(另文介绍)等专题进行了论文报告和讨论。

在会议中,还举行了一次国际神经化学会非常期会员大会,悼念前任主席 G. Porcelatti 教授,补选新主席,并决定下次会议将于 1987 年在南美委内瑞拉 La Guaira 举行。