

专论与综述

递质、受体和离子通道——神经科学进展之一

王 书 荣

(中国科学院生物物理研究所, 北京)

提 要

神经科学与分子生物学相结合产生了分子神经生物学,使得神经递质、受体和离子通道研究获得重大进展。目前已知六十多种递质或调质,其中多数是神经肽。确定了一些受体和通道的氨基酸序列,并用遗传学技术作出其功能表达。据此,人们阐明了一些神经系统疾病的病因,并制订出初步治疗措施。

神经科学是六十年代形成的综合学科,现已成为生物科学中发展最快的领域之一^[1]。它研究人和动物神经系统的结构和功能,以期揭示人脑的奥秘,治疗人类神经系统疾病,发展模拟人脑部分功能的神经计算机。

近年来,神经科学得到蓬勃发展,其表现为:(1)国家竞相拨巨款,专家人数与日增。1985年美国国立眼科研究所视觉研究经费达2.25亿美元,日本“人类新领域研究计划”投资65亿美元,模拟生物信息转换为其重要内容。美国神经科学协会会员数每5年翻一番,1986年已达10600人,并有越来越多的研究生在接受神经科学训练。(2)研究论文如烟海,实验技术日新月异。国际刊物“脑研究”一年出版18卷9000余页,现又分成“脑研究”、“分子脑研究”、“发育脑研究”和“行为脑研究”四刊出版,更是卷帙浩繁。神经科学的多学科性也表现在所用实验技术上,它往往把几种技术结合起来,以尽可能多地获取知识。除常规的细胞记录和染色技术外,单克隆抗体、基因克隆、核磁共振(NMR)和正电子辐射扫描层析(PET)等技术也进入了神经科学研究。(3)基础研究结硕果,实际应用露头角。在分子和细胞水平的研究方

面,新发现几十种神经递质或调质,其中多数隶属神经肽。在感知、行为、学习和记忆等研究中也取得重要进展。人们把这些知识用于临床,便阐明了一些神经系统疾病,并制订出初步治疗措施。对神经系统信息加工的认识,为发展信息处理和控制技术开辟了新天地,神经计算机正在走向应用。看来,继分子生物学之后又一个生物科学发展高峰正在兴起,但它对人类自身和技术的影响将更加深远。

神经科学研究内容颇广:从分子结构到行为表现,从突触传递到网络计算。但其意义重大且发展迅速的领域有三:分子和细胞神经生物学,神经网络和高级脑功能,发育神经生物学。

一、分子和细胞神经生物学

七十年代,分子生物学与神经科学相结合便产生了分子神经生物学,其任务是在分子水平上研究脑和神经系统的结构和功能。它已在递质或调质、受体和离子通道三个方面获得重大进展。正是在这里,分子神经生物学与细胞神经生物学紧密结合在一起。一方面,递质或调质、受体和离子通道要通过神经细胞才能发

挥作用;另一方面,神经细胞在执行其功能时都离不开递质或调质、受体和离子通道。

1. 神经递质或调质 递质是通过直接改变细胞膜离子通透性而参与快速兴奋或抑制突触传递的化学物质;而调质则主要是通过生物化学过程来改变神经元的活动,其作用启动缓慢,且可持续几分钟到几小时以上。十多年前,人们只鉴定出 3—4 种递质;目前知道的可能递质或调质已达 60 多种。它包括单胺类(多巴胺,5-羟色胺即 5HT,去甲肾上腺素等)、氨基酸(谷氨酸,甘氨酸, γ -氨基丁酸即 GABA)和神经肽三大类。大多数递质或调质是神经肽,它们由 2—39 个氨基酸残基构成,其特点有二:(1)不同神经肽可由同一前体分子加工而成。例如,海兔产卵激素(ELH)基因编码有 271 个氨基酸残基的蛋白质分子(神经肽前体),内有 10 个酶切位点,因而可被加工成 11 个肽分子。其中 α 肽、 β 肽和 ELH 肽对神经细胞的作用已搞清楚^[2]。(2)神经肽的作用有特异性和整体性。例如,在脊椎动物脑室内注射 1ng 血管紧张素 II,就能使本来不干渴的动物饮水不止。最重要的神经肽是脑啡肽和内啡肽,这类神经肽又叫阿片肽。针刺可能引起脑和脊髓释放阿片肽,它们与阿片受体结合而起镇痛作用(图 1)^[3]。

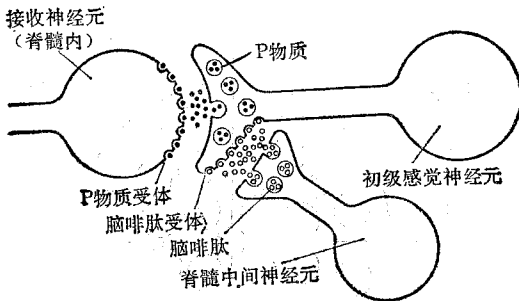


图 1 脊髓神经元调节痛觉信息传递的门控机制^[3]
用脑啡肽作递质的中间神经元与以 P 物质为递质的痛觉神经元构成突触,前者释放的脑啡肽抑制后者释放 P 物质,因而使脊髓神经元接收的兴奋性刺激减弱,传递到脑内的痛觉脉冲减少

各种递质和调质的作用十分复杂,它们有时两种以上共存于同一神经末梢,同时释放出

来一起发挥作用。大白鼠延髓 5HT 神经元含有两种神经肽,即 P 物质和促甲状腺素释放激素(TRH)。TRH 在突触后与 5HT 协同作用,而 P 物质则通过阻断突触前抑制受体起作用。在哺乳动物脑内,约有 20% 神经元用谷氨酸作兴奋性递质或“开启”信号,30% 神经元用 GABA 作抑制性递质或“关闭”信号,而单胺类和神经肽则可能起调节作用。谷氨酸与 GABA 分子只有一个羧基之差,但其功能却截然相反。递质通常分布在特定神经中枢或通路里,这就使脑能同时用神经回路和化学编码两种系统进行信息处理。

2. 受体 它有两大功能——识别并结合特殊的递质分子(配体);把递质-受体复合体中的信息进行变换,以改变细胞的生理状态或生化反应进程。已知递质受体都是蛋白质,有时附有碳水化合物或脂质。受体主要嵌在膜内,其配体结合位点露在膜外。

不久前,“受体”还只是个假设概念,但现今人们已知一些受体的氨基酸顺序,并用遗传学技术使之在爪蟾卵母细胞上作出功能表达。已知受体可分成两个家族:(1)烟碱型乙酰胆碱受体(nAChR)、GABA 受体和甘氨酸受体均由亚单位组成,且其亚单位之大小和氨基酸顺序有一定相似性,每个亚单位都有 4 个疏水 α 螺旋构域穿过细胞膜。这些受体本身都是离子通道蛋白。nAChR 由 4 种 5 个 ($\alpha_2\beta\gamma\delta$) 亚单位组成,它们呈玫瑰形排列,中间形成离子通道^[4](图 2)。ACh 分子与 α 单位结合,导致受体蛋白变构,使离子通道开启。现已分离出编

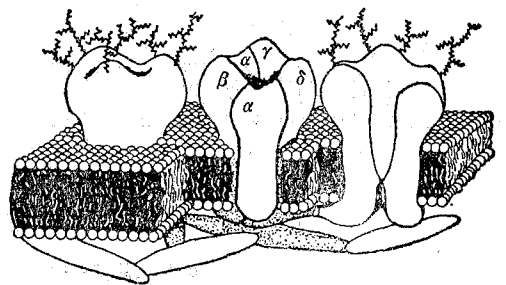


图 2 烟碱型乙酰胆碱受体在细胞膜上的排列
受体由 4 种 ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$) 5 个 ($\alpha_2\beta\gamma\delta$) 亚单位组成,其细胞外部被糖基化,在细胞内与细胞骨架蛋白相连接

码亚单位的基因，并由其推出各个亚单位的氨基酸序列。GABA 受体由 2 种 4 个 ($\alpha_2\beta_2$) 亚单位组成， α 单位有 456 个氨基酸残基，能结合镇静药苯二氮䓬类药物 (benzodiazepines)， β 单位有 474 个氨基酸残基，能结合 GABA 分子。两种单位的氨基酸序列 35% 相同，4 个亚单位构成氯离子通道^[5]。分别将 AChR 和 GABA 受体亚单位 mRNA 混合物注入爪蟾卵母细胞，均在膜上表达出 ACh 或 GABA 开启的离子通道。甘氨酸受体 (GlyR) 含有 3 种多肽，其分子量为 48, 58 和 93kD。已知 48kD 亚单位的氨基酸序列，其上有拮抗剂马钱子碱结合部位。(2) 蕈毒碱型乙酰胆碱受体 (mAChR) 和 β -肾上腺素受体 (β AR)，以及视网膜视紫红质 (Rh)，虽然其生理功能迥异，但相似处颇多：都是一个肽链，其氨基酸顺序有 20—30% 相同；有 7 个 α 螺旋穿过细胞膜 (图 3)；被激活后先活化一种 G-蛋白，通过第二信使使离子通道开闭^[6]。多巴胺、去甲肾上腺素，5HT 和组胺受体也以这种方式起作用。Rh 由视黄醛和视蛋白两部分组成。光子使视黄醛分子变构，从而使 Rh 受激发 (Rh*)，后者与转换蛋白 (一种 G 蛋白) 结合并使之活化。G 蛋白激活磷酸二酯酶，迅速破坏 cGMP 分子。一个 Rh* 分子可活化许多 G 蛋白分子，最终可使 10 万个 cGMP 分子分解。这种放大作用就是视杆细胞对光敏感的原因。在黑暗中，cGMP 与细胞膜 Na^+ 通道结合使之保持

开启状态；光照分解 cGMP 使通道关闭，使视杆细胞产生超极化^[7]。

3. 离子通道 这类在细胞膜上形成孔道的蛋白质有两个基本性质：选择性和门控性。化学门控通道之开闭受化学物质 (递质) 调节，通常以所用递质命名；而电压门控通道受膜电压控制，以选择性通过的离子命名。通道的离子选择性是相对的。例如，ACh 开启通道对 Na^+ 和 K^+ 有很小选择性，而 Na^+ 通道或 K^+ 通道对这两种离子的选择性颇大。nAChR、GABA 受体和甘氨酸受体本身就是化学门控离子通道。电压门控通道是另一个离子通道家族，其中第一个被确定其氨基酸顺序的是 Na^+ 通道^[8]。它是一个多肽分子，其长度约为 nAChR 亚单位链长的 4 倍，包含 4 个很相似的主构域；每个主构域由 6 个亚域组成，它们都是穿膜的 α 螺旋，且氨基酸顺序相似。这样，24 条穿膜螺旋形成四重对称结构，中央形成 Na^+ 通道 (图 4)。每个主构域有个亚域 S4，其结构有惊人的周期性：在由 20 个氨基酸残基组成的 α 螺旋中，每第三个氨基酸带正电荷，当中有两个疏水残基，这样便形成通道的电压传感器。在膜电压发生变化时，这些正电荷就能检测膜电场，并推动蛋白分子从一种构象变到另一种构象状态。通道蛋白分子的构象变化导致通道的开闭。 Ca^{2+} 通道与 Na^+ 通道结构相似，且氨基

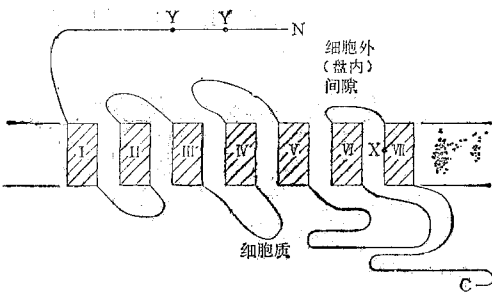


图 3 蕈毒碱型乙酰胆碱受体、 β -肾上腺素受体和视紫红质分子在细胞膜上排列的相似性示意图
这些受体分子均是单条肽链，有 7 段 α 螺旋 (I—VII) 穿过细胞膜。C 和 N 是肽链的羧基和氨基末端；X，视蛋白与视黄醛连接的赖氨酸位置；Y，糖基化位点

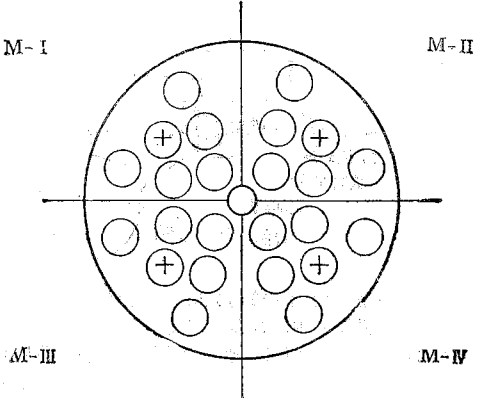


图 4 钠通道和钙通道蛋白分子形成的四重对称结构
两种通道均由 4 个主构域 (MI—MIV) 组成，中央形成离子通道；每个主构域由 6 个亚域 (S1—S6) 构成：
⊕ 示 S4，○ 示其他亚域

酸顺序有三分之一相同,表明它们是关系密切的家族成员。 K^+ 通道肽链长度只有 Na^+ 通道的三分之一,似乎只有一个主构域。据推测, K^+ 通道在系统发育上较古老,或许是其他电压门控通道之祖。

片膜嵌技术是研究离子通道的重要生物物理技术,其优点有二:在膜上纯化单个通道蛋白质分子;能记录皮可(10^{-12})安培级电流。这样,就能在不同离子或电压存在情况下研究单个离子通道的功能,并根据其离子选择性、导电率、平均开放时间和跨膜电压敏感性等进行通道分类。神经细胞膜上有各种离子通道,现已知至少有5种 K^+ 通道,3种 Ca^{2+} 通道和3种 Na^+ 通道。 Na^+ 通道在传导神经动作电位中起关键作用。片膜嵌研究指出, Na^+ 通道一下就打开,接着就关闭。然后由钠泵将进入细胞的 Na^+ 与流出的 K^+ 交换。钠泵也是一种膜蛋白,大多数神经元每平方微米表面有100—200个钠泵,每个泵每秒能跨膜运输200个 Na^+ 和130个 K^+ 。

二、神经系统疾病的分子基础

随着递质和受体研究的进展,一些神经系统疾病的病因得以阐明,并提出了初步治疗措施。重症肌无力症(Myasthenia gravis)是一种获得性自身免疫病,患者全身肌肉无力,以致垂头张嘴,发音含糊,复视。这种病主要发生在乙酰胆碱受体(AChR)上。抗体与神经肌肉接头突触后AChR结合,导致接头皱折数目和长度锐减,使神经末梢释放的ACh不能使肌肉收缩到应有的强度。目前采用抗胆碱酯酶药(例如吡斯的明Pyridostigmine)减缓ACh的破坏,从而增加ACh在神经肌肉接头处作用的效果和时间,可用这种方法来治疗此病。动物模型研究表明,只有 α 亚单位的抗体才能把AChR聚集成二聚体以上,从而诱导产生实验动物的重症肌无力。

一些精神病药物通过增强或抑制递质释放起作用^[3]。例如,中枢兴奋药安非太明(amphetamine)激发脑内神经末梢释放多巴胺,该递

质与觉醒和快感系统有关;但若使用过量,便会导致思维破坏,幻觉和妄想等类似某些精神分裂症状。看来,精神分裂症可能由脑内多巴胺系统活动亢进所致。各种抗精神分裂药如氯丙嗪(chlorpromazine),通过与多巴胺受体结合而发挥作用。精神分裂症病死后检验表明,在与情感行为有关的边缘系统内,多巴胺及其受体浓度异常高。另一方面,脑内多巴胺缺乏则会引起帕金森氏病(图5)。这种病由英国医生帕金森(Parkinson)首先描述,病人头和四肢颤抖,面无表情,甚至不能吞咽和说话,最后僵直而死。这是由于脑干上部黑质细胞破坏,导致投射到纹状体的多巴胺能纤维溃变,使发动和控制某些随意运动的纹状体缺乏多巴胺供应而不能正常工作^[3]。治疗此病的措施就是补充多巴胺。口服多巴胺前体L-多巴(L-dopa),它在存活的黑质细胞内转变成多巴胺,并被作为递质释放到纹状体中。病人服药几小时后便能

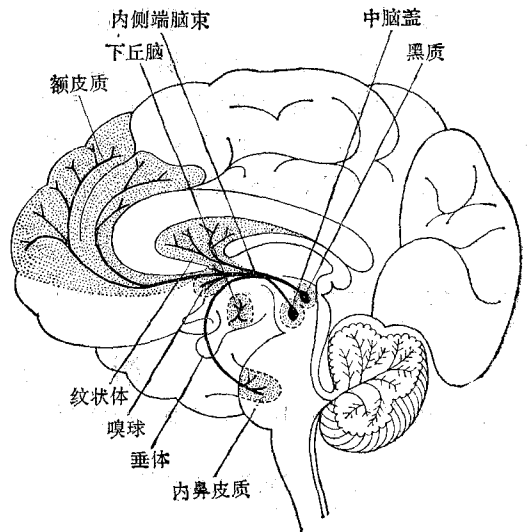


图5 人脑里的多巴胺能通路^[3]

部分控制运动,但要得到同样效果就要不断提高药量,以致最后因多巴胺过多出现类似精神分裂症状。大白鼠实验表明,移植产生多巴胺的胚胎脑组织可使动物帕金森症状减弱或消失。但若把流产胎儿脑组织移植给病人,又有损于伦理道德。将产生多巴胺的肾上腺髓质细胞移植到纹状体也有一定疗效。

如果纹状体失去抑制性 GABA 能神经元控制,就会出现亨廷顿(Huntington)舞蹈症。这种病患者不能控制自身运动,手舞足蹈不已。目前尚无能穿过血脑屏障的 GABA 类似物,因此无法用补充 GABA 的办法进行治疗。这是一种遗传性神经疾病,人们已用分子遗传学技术将此病基因定位在第四对染色体短臂远端,约离连锁探针 G8 400 万个碱基对远^[9]。其后不久,萎缩性肌强直病(Myotonic dystrophy)的基因被定位在第 19 对染色体上。

许多致幻药与天然递质的结构相似,例如仙人球毒碱(mescaline)具有去甲肾上腺素和多巴胺的苯环,二甲-4-羟色胺磷酸(psilocybin)和麦角酰二乙胺(LSD)有 5HT 的吲哚环。因此,它们能在突触后受体上模仿天然递质的作用。LSD 的致幻效果很强,75 μ g 就使人产生幻觉。LSD 与 5HT 受体亚型 5HT₁ 结合而影响突触传递^[10]。含有 5HT 的神经元集中在脑干,其轴突广泛投射,几乎影响哺乳动物中枢神经系统各个部分,包括视觉皮层。根据其激动剂、拮抗剂和生理功能的不同,5HT 受体还有 5HT₁ 和 5HT₂ 两种亚型,其中 5HT₁ 又分成 5HT_{1A}, 5HT_{1B} 和 5HT_{1C} 三种。许多种受

体都有选择性定位。例如,阿片受体位于脑和脊髓内与痛觉有关的区域。 μ 亚型阿片受体又分成 μ_1 和 μ_2 两种,其中 μ_1 受体参与镇痛作用,而 μ_2 受体与鸦片的呼吸阻抑作用有关。因此,根据受体理论有可能设计出安全而有效的药物,它只作用于 μ_1 受体而与 μ_2 受体无关。同样,一旦揭示出 GABA 受体与镇静剂结合的机制,便可能设计出新的镇静药,也有助于阐明部分癫痫、舞蹈病和老年性痴呆症的病因,并提出相应的治疗措施。

参 考 文 献

- [1] Cohen, D. H.: *TINS*, 1986, 9, 450.
- [2] Scheller, R. H. & Axel, R.: *Progress in Neuroscience*, W. H. Freeman & Company, New York, 1986, 116—124.
- [3] Iversen, L. L.: *Progress in Neuroscience*, W. H. Freeman & Company, New York, 1986, 31—41.
- [4] Changeux, J. P. et al.: *Science*, 1984, 225, 1335.
- [5] Mohler, H. et al.: *Molecular Aspects of Neurobiology*, Springer-Verlag, 1986, 91—96.
- [6] Hall, Z. W.: *TINS*, 1987, 10, 99.
- [7] Stryer, L.: *Sci. Amer.*, 1987, 257, 32.
- [8] Noda, M. et al.: *Nature*, 1984, 312, 121.
- [9] Gusella, J. F. et al.: *Nature*, 1983, 306, 234.
- [10] Jacobs, B. L.: *Amer. Sci.*, 1987, 75, 386.

[本文于 1989 年 1 月 10 日收到]

新 刊 信 息

中国科学技术期刊编辑学会主办的《编辑学报》已经正式出版。

《编辑学报》是有关编辑学的综合性学术期刊,报道国内外有关编辑学,主要是科技期刊编辑理论研究成果,交流编辑实践经验,为培养编辑人才,提高期刊质量,促进科技交流服务。本刊设有理论研究、专题报告、编辑工程、期刊管理、出版知识、科技文章写作、海

外信息、书刊评介等。

读者对象,主要是科技编辑人员,撰写各类科技文章的科技人员,大专院校编辑专业的师生等。

《编辑学报》为季刊,国内定价每本 2.00 元,全年 4 期,共计 8.00 元,本会团体和个人会员 9 折优惠。订阅者请邮局汇款至“100081,北京海淀区学院南路 86 号 716 室中国科学技术期刊编辑学会发行组”。