

讲 座

神经系统的微细结构和传递功能(二)

翟 森

(北京 59176 部队)

鲁 柱

(上海第二军医大学)

高等动物中枢神经系统的兴奋传递几乎全是化学传递^[1], 化学传递的物质基础是神经传递介质。早在 1869 年就开始了神经传递介质的研究, 但大量工作是在 20 世纪初, 到了 50 年代才逐步完整了化学传递的概念。什么是神经传递介质? 判断神经元中含的物质是否是神经传递介质, 要具备以下条件: (1) 此物质存在于轴突末端; (2) 神经兴奋时这一物质能释放到神经末端之外; (3) 神经元中有合成此物质的前身和中间物, 有合成酶和分解酶; (4) 神经末端有此物质的失活机制; (5) 用同一已知物作用于突触后膜时能得到同样的生理效应; (6) 用此物质的协同药或对抗药能表现出对传递介质的强化或对抗作用。根据这些条件, 目前已提出作为传递介质的物质有胺类、乙酰胆

碱、氨基酸类和多肽类, cAMP 和 cGMP 在兴奋传递机制中起着重要的作用。

一、胺类传递介质

1. 儿茶酚胺

早在 1895 年就发现肾上腺髓质有使血压升高的物质。之后一些年, 对于交感神经传递介质是肾上腺素还是去甲肾上腺素的问题, 经法长时间争议, 直到 1946 年方初见端绪。后来随着电子显微镜的大规模使用和分子水平技术的发展, 儿茶酚胺的研究才得以迅猛开展, 到 1970 年达到高潮。

(1) 儿茶酚胺在脑中的分布 去甲肾上腺素神经元在脑中的分布以下丘脑和脑干的浓度为最高^[2]。用

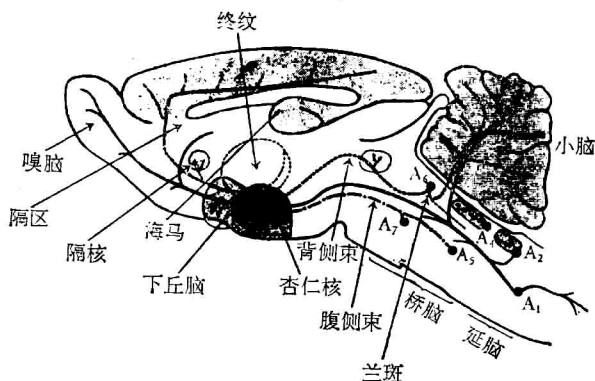


图1 去甲肾上腺素神经元的分布(鼠脑矢状切面)

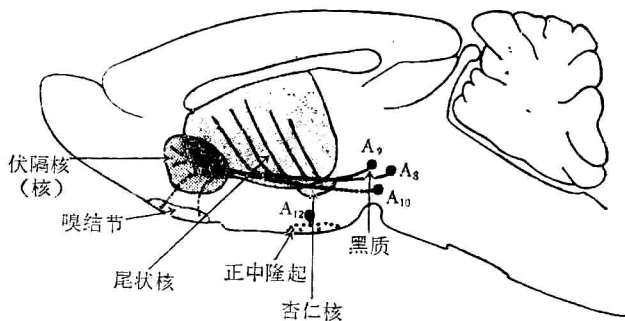


图2 多巴胺神经元的分布(鼠脑矢状切面)

荧光组织化学和生物化学分析方法证明,去甲肾上腺素神经元的细胞体集中在桥脑和延脑(图1)。从细胞体发出的轴突纤维分上行和下行两种。

上行性纤维分为腹侧束和背侧束两部分。腹侧束:细胞体位于桥脑和延脑的A₁、A₂、A₃、A₇。A₁在延脑的下外侧网状核及其周围,发出的轴突纤维支配脑干、下丘脑后直达前脑。A₂在交连核的前外侧,发出的轴突纤维和A₁的轴突纤维合并,所支配的部位相同。A₃在上橄榄核尾部和外橄榄核后方的红核脊髓束中,发出的轴突纤维主要支配下丘脑、杏仁核等部位。并和这些部位的功能有关^[3]。A₇在小脑脚和红核脊髓束之间的被盖核,发出的纤维与A₃纤维合并,主要到达下丘脑。背侧束:细胞体在兰斑(A₆)和网状结构(A₄),发出的轴突纤维支配皮层和边缘系统。此外还和腹侧束发出的纤维一起支配小脑。

下行性纤维的细胞体主要在A₁、A₂也发出下行纤维,这些纤维下降到脊髓的前柱和侧柱。多巴胺在哺乳动物脑中80%分布在基底神经核^[4],多巴胺神经元在脑中分为三个系统^[5](图2)。①黑质-纹状体系统:细胞体在黑质的致密带A₈和A₉,轴突通过下丘脑支配尾状核和壳核,这部位的多巴胺含量降低时,发生帕金森氏病。②中脑-嗅脑系统:细胞体主要位于脚间核A₁₀,轴突纤维上升到达嗅脑。③隆起-漏斗系统:属于短轴突系统,细胞体位于下丘脑弓状核A₁₂,轴突纤维终止于垂体门脉第一级毛细血管丛,推测与垂体前

叶释放因子有关系。用鼠脑水平切面观察上述两种神经元的分布如图3。

(2) 儿茶酚胺的代谢 1957年已经提出了儿茶酚胺的合成途径,近10年的工作逐步完备了多酶系统的知识^[6](图4)。用电子显微镜研究合成代谢的位置,发现细胞质高尔基氏体附近有儿茶酚胺颗粒,是儿茶

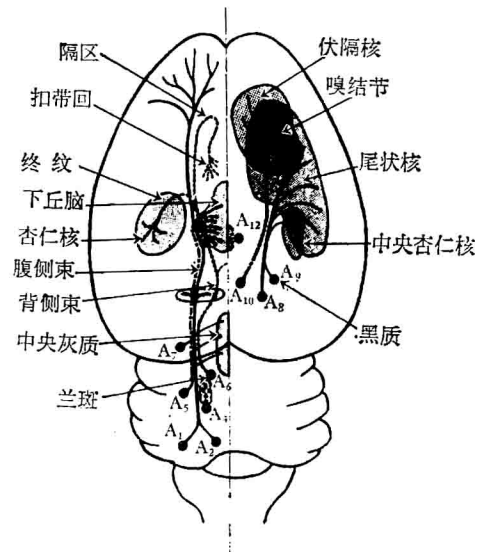


图3 去甲肾上腺素(左)及多巴胺(右)神经元的分布(鼠脑水平切面)

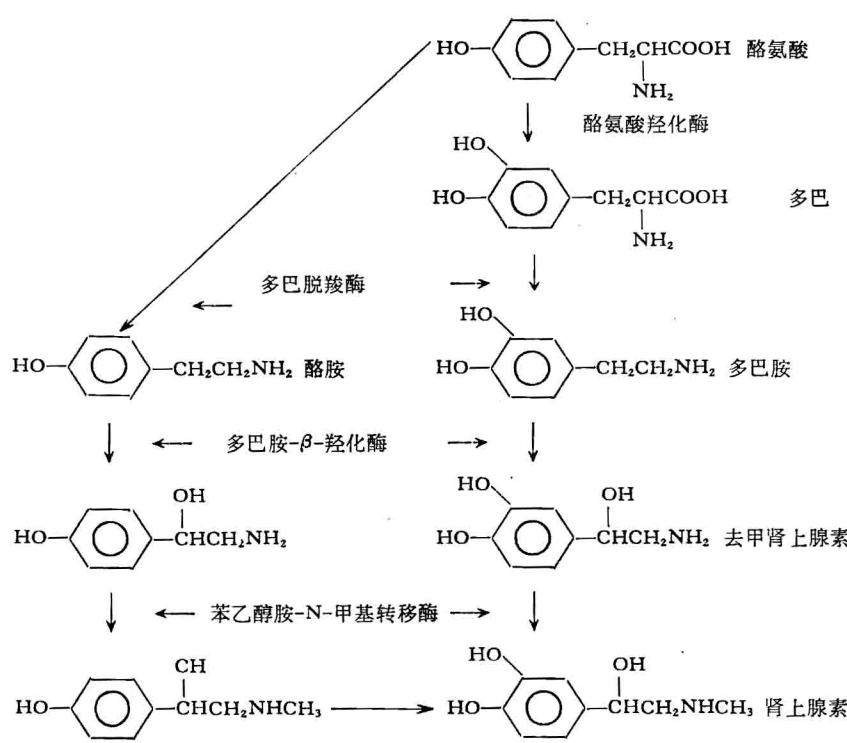


图4 儿茶酚胺的合成途径

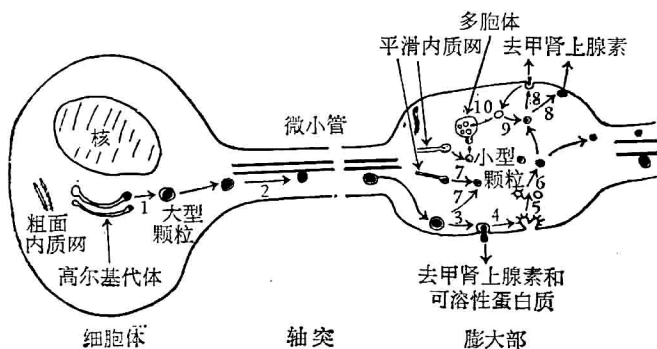


图5 去甲肾上腺素的开口释放

酚胺的非活性储存状态^[7]。儿茶酚胺颗粒有两种，一种是大型的直径为 600—800 埃，这种颗粒是在细胞体合成经轴浆流运到末端的；另一种是小型颗粒，是由交感神经末端合成储存于膨大部位的。有人比较细胞体和轴突末端去甲肾上腺素的含量发现末端比细胞体多 300 倍，以至高达 1000 倍，这说明儿茶酚胺的合成主要在轴突末端。合成的整个过程是受神经、激素、细胞膜的通透性和合成产物反馈作用等多方面因素调节的。

用荧光方法研究轴浆流的方向是下行方向。即从细胞体向末梢方向流动，而且流动的速度较快^[8]。电子显微镜研究哺乳动物交感神经的微细结构发现除轴突末端膨大外轴突的中间也有膨大。中间膨大部分除了大型颗粒外还有小型颗粒。当神经兴奋时，不论中间膨大还是末端膨大，不论大型颗粒还是小型颗粒，都是以开口释放的方式释放传递介质的（图 5）。即从细胞体来源的大型颗粒（1）（括号内数字为图 5 中编号，下同）经轴突流运输（2）到达膨大部位，开口释放（3）出去甲肾上腺素和可溶性蛋白质以及一些酶类。开口释放就是去甲肾上腺素颗粒的膜和轴突膨大的膜融合，释放出颗粒内容物。释放以后，去甲肾上腺素颗粒的膜变成一个小凹陷（4），小凹陷从膜上脱离下来形成小空泡（5），这些小空泡又可以和去甲肾上腺素合成小型颗粒（6）。从平滑内质网也可以改造成小去甲肾上腺素颗粒（7）进行开口释放（8），释放后这些小颗粒的膜又可以和去甲肾上腺素合成小型颗粒（9），也可以被多胞体吸收分解（10）。用电子显微镜研究开口释放的微细结构，发现突触膜两侧有 300—800 埃的六角形小颗粒（图 6）。每个六角形小颗粒都是由六个亚基构成。每个亚基的中心都有一条 25 埃直径的通路。与此相适应，突触膜上也有同样中心具



图6 突触膜两侧的六角形颗粒

有通路的小颗粒整齐排列着（图 7）。当神经兴奋传递时，六角形颗粒的亚基和突触膜上的小颗粒互相融合连通小通路把神经传递介质释放出去。

从神经末端释放儿茶酚胺之后，作用于什么样的受体？1948 年有人用五种拟肾上腺素药物——去甲肾上腺素、肾上腺素、异丙肾上腺素、 α -甲基肾上腺素和 α -甲基去甲肾上腺素对猫、狗、兔等动物进行研究，把药物效应归纳为两类：第一类效应是肾上腺素作用最强、异丙肾上腺素作用最弱。当时认为这是通过 α -受体实现生理效应的；第二类效

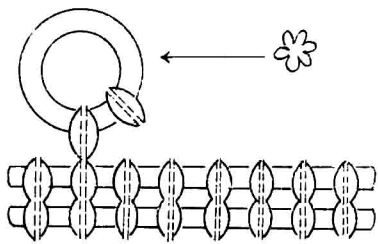


图7 传递介质的释放

应是异丙肾上腺素作用最强、去甲肾上腺素作用最弱，认为这是通过 β -受体实现生理效应的。还有人根据去甲肾上腺素（NA）、肾上腺素（A）、异丙肾上腺素（I）、多巴胺（DM）作用的强弱把受体分成 α 、 β_1 、 β_2 、DM 型四种。具体分类法是： α -受体：NA $\geq$ A > DM

表1 α 、 β -受体的效应

器官或组织	作用	受体
心脏	心跳快、收缩力强 应激性增加	β
血管	收缩 舒张	α β
气管、支气管	松弛	β
肠平滑肌	松弛	α 、 β
括约肌	收缩 舒张	α β
子宫平滑肌	收缩 松弛	α β
膀胱	收缩(主要是膀胱三角) 松弛(主要是逼尿肌)	α β
骨骼肌	改变收缩力 释放乙酰胆碱 增加糖元分解	β α β
脂肪组织	增加脂肪分解	β

不论哪种分类法, α -受体和 β -受体之间并没有截然的界限, 只是对两种受体作用的相对强度不同而已, 两种受体的生理效应见表 1。受体的本质是什么? 尚待进一步研究。目前已经取得的进展是 β -受体与 cAMP 环化酶之间的关系, 有的实验认为 β -受体就是 cAMP 环化酶活性中心的一部分, 也有人认为 β -受体存在于环化酶的调节亚基上, 确实情况尚待进一步证实。关于儿茶酚胺的分解代谢途径^[9], 已经在动物和人体进行了实验(图 8, 见第 24 页)。从上述代谢途径中可以归纳出以下几个要点: ①儿茶酚胺在体内代谢的终产物经肾脏排泄, 以硫酸或葡萄糖醛酸结合成酸性衍生物的形式出现于尿中。这一结合过程是在肝脏进行的, 这是肝脏对酚类结合解毒作用的过程。②儿茶酚氧位甲基转移酶催化儿茶酚胺的 3-甲基化阶段, 是儿茶酚胺化学失活的重要阶段, 失活后形成 3-甲基

2. 5-羟色胺

脑中的 5-羟色胺不是从血液摄入而是在脑内合成的，它的前身物质色氨酸是由食物供给经血液循环进入脑组织的。色氨酸和其他必需氨基酸竞争进入脑组织后合成 5-羟色胺，代谢途径见图 9。松果体中含 5-

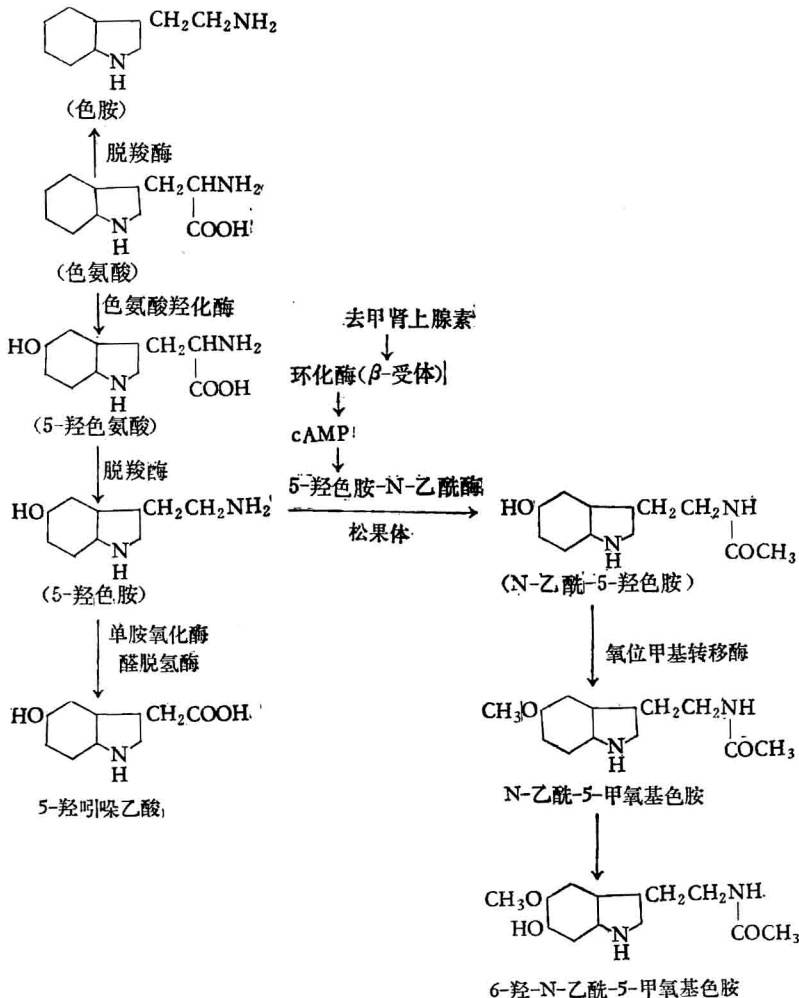


图9 5-羟色胺的代谢途径

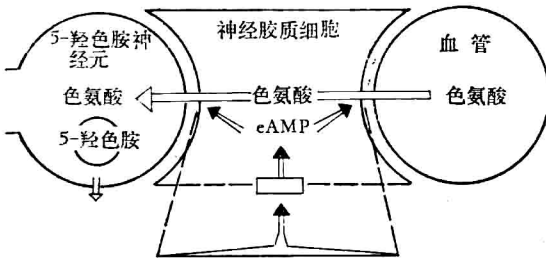


图 10 色氨酸的摄入和利用

羟色胺合成的全套酶系统，其中 5-羟色胺的含量比一般脑组织高 50 倍之多。最近提出 cAMP 控制 5-羟色胺神经元对色氨酸的摄取利用学说。认为在 5-羟色胺神经元周围的神经胶质细胞中有环化酶，当去甲肾上腺素的含量改变时，cAMP 的含量发生变化调节色氨酸的摄入和利用 (图 10)。

二、乙酰胆碱

乙酰胆碱的研究工作有悠久的历史，而且已经取

得了重大成就，但是对中枢神经系统乙酰胆碱的研究，还是 30 年代到 40 年代的事。近年来，随着生物化学方法的进展，正在研究乙酰胆碱的分布和分子水平上的作用机制。乙酰胆碱在体内的分布很广泛，尤其在中枢神经系统的分布更为广泛。正常条件下脑组织中自由胆碱的浓度是 $35\mu\text{M}/\text{克}$ ，乙酰胆碱的浓度是 $10\text{nM}/\text{克}$ 。各方面的工作都证明乙酰胆碱是中枢神经系统的传递介质^[10]。有的工作提出，神经纤维末端有稳定型和非稳定型乙酰胆碱两种，稳定型存在于突触小泡、非稳定型的存在于神经末梢颗粒，胆碱乙酰化酶也存在于这两部分中，胆碱酯酶主要在突触后膜。乙酰胆碱的合成原料是胆碱和乙酰辅酶 A，乙酰辅酶 A 可从糖酵解而来，或来自线粒体内糖的需氧氧化和脂肪酸 β -氧化的中间产物。神经组织中胆碱的来源主要有：① 血浆，血浆中胆碱的浓度是 $5-10\mu\text{M}$ ，维持恒定不变，它经过中间递体作用摄入神经末端；② 神经末端乙酰胆碱水解形成胆碱的重新利用；③ 胆碱经磷酸化形成磷脂酰胆碱的活化阶段再转化成胆碱。磷脂酰乙醇胺也是磷脂酰胆碱的来源。催化乙酰胆碱合成的

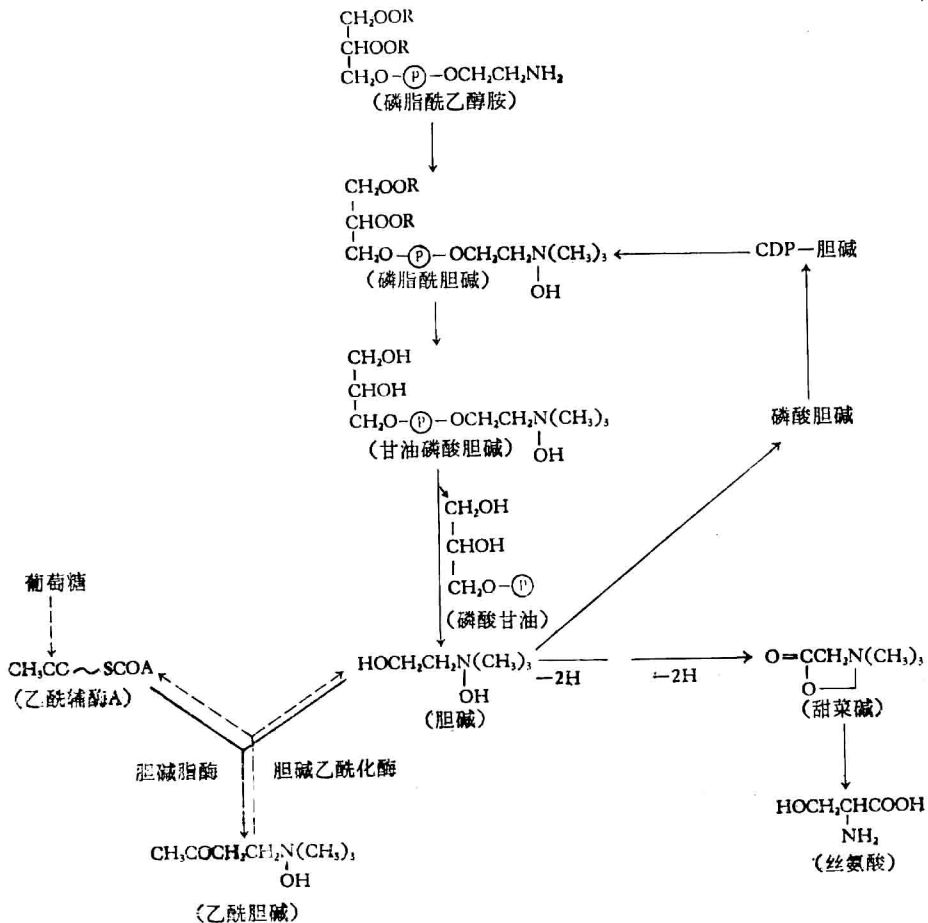


图 11 乙酰胆碱的代谢途径

酶——胆碱乙酰化酶主要分布在尾状核、视网膜和脊髓根。在这些部位乙酰胆碱的合成速度是 3000—4000 微克/克组织/时。鼠脑纯化酶的分子量 65,000, 和胆碱结合的 K_M 是 $4.5 \times 10^{-4} M$, 和乙酰辅酶 A 结合的 K_M 是 $1.1 \times 10^{-3} M$ 。乙酰胆碱的代谢途径如图 11。乙酰胆碱的储存是和 ATP、蛋白质一起形成颗粒以动态平衡状态储存 (图 12)。

用运动神经作实验, 根据神经兴奋传递过程是否直接释放而把乙酰胆碱分成两部分: 一部分不因神经兴奋传递而释放, 称为“定态”乙酰胆碱, 占总量的

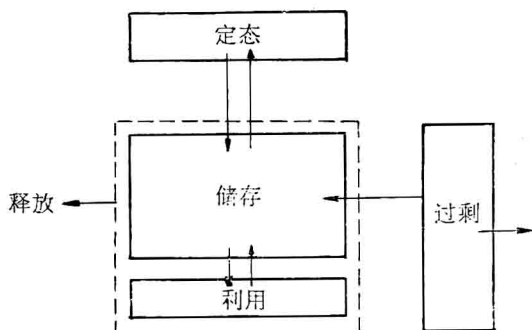


图 12 乙酰胆碱的储存和动态平衡

20%。这部分和“储存态”乙酰胆碱呈动态平衡; 另一部分称“可释放”部分, 占总量的 80%。其中大部分是“储存”乙酰胆碱, 小部分是“利用” (15—20%) 乙酰胆碱, 这两部分也是处于动态平衡状态。此外, 还有一部分称“过剩”乙酰胆碱, 可以提供给“储存”部分。乙酰胆碱的释放分量子型和非量子型两种, 一次神经冲动可以释放出 100 量子, 一个量子约有 2×10^3 — 2×10^4 乙酰胆碱分子, 最多可以有 2×10^6 个分子到达突触间隙。脑组织中乙酰胆碱的代谢速度非常快, 用 ^{14}C 标记的乙酰胆碱研究脑内的代谢率是 50 nM/克/分钟, 催化乙酰胆碱分解的酶是胆碱酯酶, 用组织化学方法和电子显微镜研究乙酰胆碱酯酶是结合在脑线粒体和微粒

体的膜结构上, 结晶出来的酶分子量是 26 万, 水解乙酰胆碱的速度是 mM/克蛋白质/时。乙酰胆碱酯酶是第一个在分子水平上研究清楚了活性中心的酶。它的活性中心包括两个主要部分。①负电部位。至少含一个羧基, 是谷氨酸的羧基, 以静电引力把乙酰胆碱的正离子头固定在酶分子的表面, 以便发生催化反应。②酯解部位。包括组氨酸的咪唑基和丝氨酸的羟基, 和乙酰胆碱羧基上的碳原子发生关系。

乙酰胆碱作用的受体分为 N-型和 M-型两类。乙酰胆碱兼有 N-型和 M-型两种作用, 通常 M-样作用易于出现。近 10 年对胆碱能受体的分布做了很多观察, 发现 N-受体主要分布在无脊椎动物的发电器官。脊椎动物的神经肌肉接合部, 植物神经节和小脑等部位。M-受体主要分布在中枢神经系统大脑皮质和纹状体的胆碱能受体。用鼠小肠做实验发现也主要是 M-受体。还有的报告认为, 在脑的某些局部兼有 N-型和 M-型两种受体。① N-型受体: 近年来^[1], 由于发现 α -环蛇毒素能和 N-型受体结合成不可逆的复合物, 因而把 α -环蛇毒素作为研究 N-型受体的工具对 N-型受体从细胞水平、膜水平、分子水平进行了初步研究, 发现哺乳动物神经-肌肉接合部 N-受体的密度是 12,000/[微米]², 把电鱼的发电器官用增溶剂处理, 超离心制备膜碎片, 发现蛋白质中 20—30% 是受体蛋白, 每克蛋白有 2000—3000 个 α -环蛇毒素的结合部位。用电子显微镜研究, 发现 N-受体是由 5—6 个亚基合成的直径 80—90 埃的四级空间结构蛋白质, 分子量约 50 万。每个亚基, 是直径 20—30 埃的球状蛋白质。氨基酸组成大体已经清楚, 二级结构中 34% 是 α -螺旋, 29% 是 β -构型。② M-型受体: 用狗、猫、猴作实验都证明哺乳动物中枢神经系统主要是 M-受体, 并且普遍分布在中枢神经系统, 纹状体为第一位, 其次是皮层和海马, 小脑和脊髓中的含量最低。至于 M-型受体的本质, 尚待进一步探索。

(待续)

科技消息

北京地区荧光分光光度计协作组成立

继北京地区扫描电镜、色-质联用和核磁共振协作组成立后, 荧光分光光度计协作组于 1978 年 8 月 30 日成立。协作组在北京市科委、中国科学器材公司的领导下, 开展荧光仪器的协作共用。到会者一致认为在目前我国仪器设备条件比较困难的情况下, 大型精密仪器的协作是很必要的, 协作组的方向是很对的。协作组的主要任务是: 仪器专管共用, 互相支援附件和

备件, 协助维修, 并经常进行技术交流。有关领导部门对协作组成员单位优先提供零配件和保证国内外技术交流的条件和机会。到会的将近 30 个单位决心加强团结, 互相学习, 互相支援, 充分发挥仪器作用, 并使我国的荧光技术水平迅速赶上和超过国际水平。

郭尧君

1978.8.31.