

低阻贯通是脑细胞间通讯的一种调节方式*

张人骥

(北京大学生命科学院, 北京 100871)

提 要

介绍当前脑及中枢神经系统中细胞间通讯方式的三种假说, 并着重讨论低阻贯通方式中并置膜结构、功能及其生物学意义。低阻贯通与布线传递、容积传递协同作用以实现脑及中枢神经系统信息传送的功能; 可能是对传统神经及神经-体液传递的补充。

关键词 并置膜结构, 脑内低阻通路, 低阻贯通, 细胞器并置膜连接, 失配

大脑是神经细胞的组合体, 它能持续地接受信息、感知信息, 对信息进行比较、判断、并作出决断。脑及中枢神经系统 (CNS) 被包围在稳定的液体环境中。这种环境是由脑中脉络膜上皮细胞间紧密连接所形成的周缘环带所封闭, 构成血-脑屏障, 从而使脉络膜上皮细胞所分泌的脑脊液不直接受血液成分变动影响。近几十年中, 对于大脑中信息是如何传送的进行过许多探讨。本文从神经生物学角度讨论了脑及 CNS 中信息传送方式的三种假说: 布线传递 (Wiring transmission, WT); 容积传递 (volume transmission, VT); 和低阻贯通 (low resistance passing, LRP)^[1-3]。这三种信息传送方式在神经细胞间是并存的, 但所表达的层次与特性是有区别的 (表 1)。因此, 总括地观察与思考神经元与胶质细胞之间的构筑关系, 及其间细胞学调节与控制, 可能有助于对大脑中细胞间通讯的理解。

1 布线传递方式

自本世纪 50 年代以后, 按照 Ramon y Cajal 的神经元学说建立起普遍认同的共识: 脑及 CNS 由大量神经元相互连接, 形成环路与网络进行神经元间通讯。以此为基础完成各种反射行为, 直接或间接地控制整个机体的活动。从感受器膜产生电学信号开始, 经过连续的传导、转换, 到达大脑皮层。在此整个神经过程中只

表 1 脑内细胞通讯假说

	布线传递	容积传递	低阻贯通
概念	神经元线路中跨突触传递	突触外渗漏系统传递	神经细胞间、细胞内传递
类别	化学突触 电学突触	假突触, 非突触旁分泌, 神经内分泌	并置膜结构连接, 突触外受体通道
载体	膜电位	递质, 激素	电紧张电流, 小分子化合物
间介	化学递质	细胞外液	细胞间液, 细胞内液
特性	神经元布线	无神经元布线	包围, 贯通神经元
功能	信号传递	信息传送	物质、能量与信息全面调控

使用两种类型的电学信号: 用于短距离的局部电位, 和用于长距离 (m) 的动作电位。连接部位只作为电学信号转换站, 包括: 电学突触和化学突触。电学信号可直接通过神经元膜的电学偶联实现信号传导; 经化学突触传递是由突触前神经元的末梢释放递质, 在突触裂隙内作用到突触后膜产生电学信号而实现的。实际上, 都是以神经元膜作为电学信号源及载体, 在严格布线的神经元网络中完成信息传送。以此构成脑及 CNS 对机体的反射调节与控制的规范

*国家自然科学基金及教委重点科研基金资助。

收稿日期: 1992-07-01 修回日期: 1992-12-14

程序和行为模式。

在布线传递方式的研究中,典型的例子是对视知觉的分析, S. W. Kuffler 和 J. G. Nicholls 在“从神经元到大脑”的结语中写道:“在过去的20年中,我们已目睹了几个有希望的步骤,它使人能把已知的细胞组及特异信号与知觉过程中的一定经验联系起来…只经过七次突触转换站就可进入大脑。”^[1]

2 容积传递方式

容积传递是 K. Fuxe 和 L. F. Agnati 于1986年提出的^[2]。他们试图将 CNS 中,除去通过突触以外的所有类型细胞外液通讯统称为容积传递。并以此和经过化学突触的布线传递相对应。这个假说的着重点是:突触区外的液体通讯,其主要概念是信息沿着一条渗漏通路传导,不受神经元布线的物理学限制。这是很有意义的,是对信息由体液传送设想的充分发挥。因为,递质和电流通过突触时都会有逸漏,它们在脑内突触外几十个 nm 的裂隙中,依靠梯度扩散,作用到神经元细胞膜上种类多样、分布散在的受体上。

容积传递包括以下类别: a. 非突触传递,这是递质自裂隙逸出在很短距离(>20nm)的化学现象; b. 假突触(ephapse)传递,这是电信号逸出在短距离的电学现象; c. 长距离的旁分泌(paracrine)传递; d. 非常长距离(>1mm)的神经内分泌传递。这些过程的共同性是在细胞外液中受离子浓度的控制,通过信号释放、摄取和代谢完成的细胞间通讯。

那么在这种条件下,具有机能特异性的信息传送是如何实现脑内递质与受体间的对应呢?这是当前生理学、药理学和病理学中一个有意义的课题。一定分子结构的递质经长距离细胞外传送如何能与特异分子结构的受体相作用,这是迄今还没有明确其生物学机制的过程。近年通过免疫组织化学和药理学研究都发现与经典递质-受体概念相矛盾的现象。1983年 A. C. Cuellar 报告在脑内苍白球中致密的含吗啡肽末梢和稀疏的阿片受体之间密度不对应,称

为失配(mismatch)^[4]。换句话说,按化学突触裂隙的尺度检验,在递质释放部位没有见到接受该递质的受体存在。经过对各类递质释放部位与受体对应关系的研究,认为失配是规律,而不是例外^[5]。目前从解剖学已经证明失配的信息物包括: a. 肽类: 阿片样物质(β -内啡肽、强啡肽、脑啡肽), 神经降压肽(SP, SK), 生长抑素, 胰酶分泌素(CCK), 促皮质素释放因子(CRH), 血管活性肠肽(VIP), 促甲状腺素释放激素(TRH), 降钙素基因相关肽(CGRP), 血管紧张素 I, 心房肽(ANP), 神经肽 Y(NPY), 血管升压素, 催产素, 黄体生成素释放激素(LHRH); b. 单胺类: 乙酰胆碱, 去甲肾上腺素, 多巴胺, 5-羟色胺; c. 氨基酸类: γ -氨基丁酸, 谷氨酸, 甘氨酸。

通过对中枢神经肽 Y(NPY) 递质-受体间失配的形态与机能观测, 及对 NPY 片断 13—36 机能研究所提出的假设: 在中枢 NPY 容积传递中, 通过高亲和 Y1 和 Y2 受体起作用, 并且与生成 NPY 片断, 如 NPY13—36 的化学网络有关^[6]。目前已在肾上腺皮质和性腺等类固醇激素与多种递质中进行了分析^[7,8]。

失配现象的存在启发并支持了对脑细胞间信息传送的研究。容积传递假说目前对其细胞学结构, 特别是传送渠道及受体分子生物学特性进行着活跃的探索。

3 低阻贯通方式

低阻通路(low resistance pathway)是1964年 J. G. Nicholls 和 S. W. Kuffler 在研究水蛭 CNS 中, 胶质细胞与神经元的离子成分通过血液和神经元间隙进行交换而提出的概念^[9]。当时是指钠离子, 钾离子, 蔗糖, 胆碱等快速扩散和运转通过 10—15nm 裂隙。由于从形态学上已经证明胶质细胞间存在缝隙连接, 并且胶质细胞中存在大量小泡。因此提出这些物质可能以结合方式(binding form)或密封的液饮小泡流过胶质细胞。但根据他们当时对水蛭神经节的研究没有能证明胶质细胞和神经元之间存在缝隙连接^[1]。

很可能形态学研究受到当时电镜分辨率水平、物种与选材、操作与处置等一系列因素的限制,因此需要重新验证. 缝隙连接是由两个细胞的边界膜以2nm间隔平行的并置,称为并置膜(apposite membranes),从结构看只包括两层双脂膜和一个缝隙,其电镜图象如下:每层膜的亲水层与疏水层构象为两个电子致密层,其间由一个电子稀疏层相隔. 因此,两层双脂膜与其间缝隙的构象为七层板(septilaminar),总厚度为15—19nm^[10](图1). 经过在中华宽体金线蛭神经节中反复验证,在胶质细胞和神经元间确实存在间隙宽度为2nm的缝隙连接,在其正切面上表现为六角阵排列的接合质(connexon)直径约8nm,其中心孔道直径2nm. 经比较,在神经元—神经元、胶质细胞—胶质细胞、和胶质细胞—神经元间的缝隙连接电镜图象均相同^[11,12]. 这样,在有并置膜连接的细胞间就存在两个2nm的低阻通路:一个是胶质细胞膜与神经元细胞膜之间的并置膜缝隙;一个是胶质细胞浆与神经元细胞浆间的结合质孔. 在这两个低阻通路中,布线传递考虑电学信号靠缝隙连接传送;而低阻贯通调

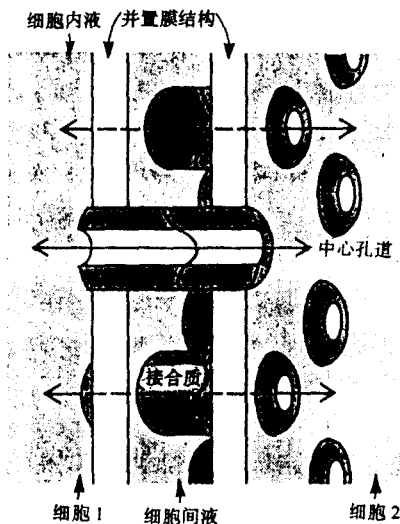


图1 相邻细胞间双层脂膜与接合质构成的缝隙连接示意图

并置膜结构是缝隙连接与细胞间液、内液组成的通讯渠道

控物质、能量与信息则是由并置膜间液及细胞内液中的扩散与转运. 但可能都是双向的.

结合质是由六个单体的连接蛋白(connexin)组合而成,其分子量为28kD. 在一定条件影响下,如改变钙离子浓度,可使六个单体蛋白倾斜旋转滑动,形成直径2nm的中心孔道^[13,14](图2). 钙离子能逐级关闭缝隙连接中心孔道,这个孔道只允许分子量小于1.2kD的小分子物质通过. 大分子蛋白质是不能通过的. 目前已知能够通过接合质中心孔道的物质如下: a. 自次黄嘌呤、腺嘌呤、尿苷、胸苷、脱氧胞苷、硫尿嘌呤衍生的核苷酸;环-腺苷酸. b. 糖类: 蔗糖、磷酸葡萄糖、果糖、2-脱氧葡萄糖. c. 磷酸胆碱. d. 氨基酸: 脯氨酸、精氨酸、谷氨酸的丹磺酰衍生物、四氢叶酸. e. 无机离子: 钠、钾、钴、氯、碘、硫酸根. f. 染料: 荧光素、普西央黄、中性红、芝加哥蓝.

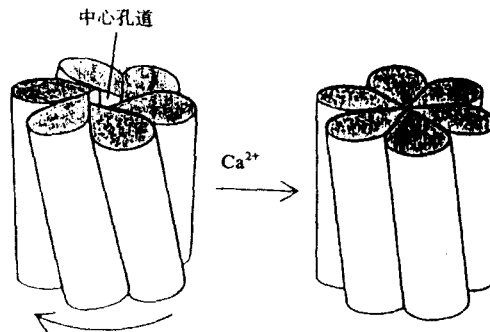


图2 钙离子对结合质中心孔道的调节

缝隙连接是广泛存在于动物中的结构,它是在细胞间和细胞内进行信息交换的基础. 大脑是由神经元和胶质细胞组成的. 神经元是可兴奋细胞,而胶质细胞是不可兴奋细胞. 缝隙连接是在可兴奋细胞之间、不可兴奋细胞之间、以及可兴奋与不可兴奋细胞之间都存在的结构. 需要指出,缝隙连接是指由结合质连接的两层双脂膜,并不包括缝隙间液;也不包括细胞内液. 而并置膜结构是指包括缝隙连接与细胞间液、细胞内液的整体,这样就能构成与脑脊液相通的液体空间通路(图3). 因此,并置膜结构就成为具有重要生物学意义的细胞通讯

结构.

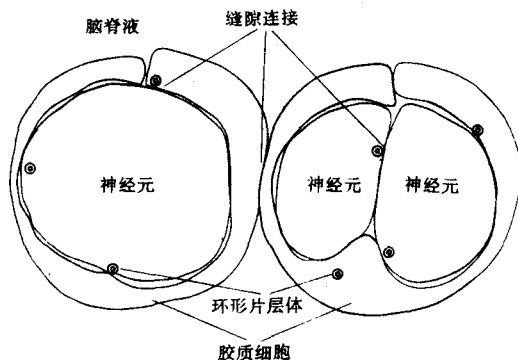


图 3 并置膜结构组合成中枢神经细胞间低阻通路

由神经元之间、胶质细胞之间或这两种细胞相互之间并置膜内部化所形成的环形片层体, 均可被两种细胞所容纳 (或兼容), 构成细胞内并置膜结构

4 并置膜结构的生物学意义

并置膜结构在脑及中枢神经系统中的意义, 近年研究有所进展.

4.1 形态方面 并置膜结构处于活跃的代谢状态. 经常可以见到并置膜向一侧细胞连续内陷形成环形缝隙连接 (annular gap junction), 或称环形片层体 (annular lamellar body) 进入细胞内, 这个过程被称为内部化 (internalization)^[11,15]. 有兴趣的是胶质细胞—神经元间的并置膜结构可向两种细胞中内部化, 从而分别被两种细胞所兼容, 环形片层体又可与线粒体、高氏体形成 2nm 缝隙的并置膜结构, 并被溶酶体所吞入^[11]. 由此可以问: 神经细胞的可兴奋膜与胶质细胞的不可兴奋膜并置而内部化, 这是否仅仅是代谢的需要? 如果并置膜上在传送信息过程中留有任何印痕, 那么, 在两种细胞中又如何分别对信息印痕储存、处理呢? 更有意思的是, 细胞器间并置膜结构的功能又是什么呢?

4.2 发生方面 自 1846 年 P. Virchow 提出胶质细胞存在以来, 对其机能一直在进行探索. 由于在脑及在 CNS 中胶质细胞的数量比神经元还多, 又紧紧裹缠着神经元, 互相交叉, 很难直接证实其机能意义^[1,16]. 近来, 一项通过加减比较的间接方式, 得出有意思的推论. 离

体的水蛭中枢神经元在培养条件下, 不存在胶质细胞时也可以再生; 并且能在标定神经元间重建化学突触, 其递质释放机制遵照正常的量子释放方式^[17]. 然而, 在培养皿中形成的电学突触均低于正常的偶合比 (1/100)^[18]. 以同样方式离体的神经元, 如果移植到水蛭正常神经节中去形成额外的突触, 这样形成的电学突触偶合比就完全正常 (1/10). 这提示: 胶质细胞的存在可保证体内正常电学突触的再发生 (re-development)^[12,19].

4.3 机能方面 目前生理学接受的解释是电突触与电学信号快速传导有关. 例如, 金鱼延髓中的 Mauthner 细胞参与甩尾逃避反射^[20]. 在这里, 电学突触只是起中间传递作用, 实现由化学突触支配的肌肉收缩. 事实上, 最近发现电突触很可能涉及到脑的高级神经过程. 例如, 水蛭的初级机械性感受细胞是中枢型的, 其胞体在神经节中按照感觉型 (modality) 区分为触、压、伤害刺激三种, 其神经节中的 AP (anterior pogoda) 神经元接受来自双侧机械性感受细胞的传入, 并形成电学突触连接. 通过测定突触后电反应揭示: 具有对侧感受野的机械感受神经元引起的反应强于具有同侧感受野的同名神经元; 具有背部感受野的触感受细胞激发的效应强于具有腹部感受野的细胞. 这表明单个 AP 神经元可以在它所接受的多个突触之间, 按照感受野方位进行部位分辨的知觉过程^[12]. 也就是说, 存在单个知觉性神经元以电学突触进行体表空间分辨.

4.4 同步协调 在水蛭中枢神经元修复并对其外周体壁再支配时, 双侧感受野及支配域被对称修复, 感觉及运动不同机能亦被同步修复. 对此最可能的解释是存在低阻贯通机制. 因为, 水蛭 CNS 内感觉神经元间存在电学突触连接、运动神经元间存在电学突触连接、感觉与运动神经元间存在电学突触连接、胶质细胞之间也存在电学突触连接; 当神经元—胶质细胞间存在缝隙连接被证实^[11], 而且证明上述神经细胞在形态结构上都是分别对称的^[12]. 这就可能假设: CNS 以低阻贯通机制同步而协调地

修复其自身。

5 结 语

大脑是一个神奇的组合体,它的结构和功能极其复杂;由于它是在一定的液体空间中由神经细胞及其突触连接所构成的环路和网络,所以它是可知的。大脑又是神圣的司令部,它可跟随千变万化的环境,随机判断,作出明确决断;然而,它的机能也是可以被分解的,并可在神经元水平被分析。大脑还是神通的信息库,它可重复地以反射支配完成各种老的和新的行为;可是,它使用的通讯信号确是有限的两种。本文所强调的是脑及 CNS 还需受其液体环境所调制,被包围与贯通,并以低阻贯通的方式进行细胞间和细胞内通讯,以及物质、能量的调节。

面对如此复杂的大脑,现代自然科学正在试图揭示它。无论要在什么水平了解大脑,都需要使研究思路适合它的生物学本性。即大脑是由神经细胞按特定构筑组成的,是进化与发生的产物,在适应环境的变化中运转而发挥其作用。

低阻通路由并置双层脂膜及缝隙间液构成,它是脑及 CNS 中客观存在的结构;物质、能量、与信息均可沿此途径在细胞间及细胞内贯通,维持神经系统构筑的完善,并实现脑的高级功能和谐调行为模式。

参 考 文 献

- Kuffler S W, Nicholls J G 著,张人骥,潘其丽译. 神经生物学——从神经元到大脑. 北京:北京大学出版社,1991:343
- Agnati L F, Fuxe K, Zoli M *et al.* A correlation analysis of the regional distribution of central enkephalin and β endorphin immunoreactive terminals and of opiate receptors in adult and old rats. Evidence for the existence of two main type of communication in the central nervous system: the volume transmission and the wiring transmission. *Acta Physiol Scand*, 1986;**128**:201
- 张人骥. 水蛭神经系统再生与重建协调机制. 生理科学, 1989;**9**:325
- Cuello A C. Nonclassical neuronal communications. *Fed Proc*, 1983;**42**:2912
- Herkenham M. Mismatches between neurotransmitter and receptor localizations in brain: observations and implications. *Neurosci*, 1987;**23**:1
- Fuxe K, Agnati L F, Harfstrand A *et al.* On the role of neuropeptide Y in information handling in the central nervous system in normal and physiopathological states: focus on volume transmission and neuropeptide Y/ α -2 receptor interactions. *Ann NY Acad Sci*, 1990;**579**:28
- Bloom F E. Neurotransmitters: past, present, and future directions. *FASEB J*, 1988;**2**:32
- Miller F D, Ozimek G, Milner R J *et al.* Regulation of neuronal oxytocin mRNA by ovarian steroids in mature and developing hypothalamus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989;**86**:2468
- Nicholls J G, Kuffler S W. *J Neurophysiol*, 1964;**27**:645
- Gilula N B. Structure of intercellular junctions. In: Feldman J *et al.* eds., *Intercellular junctions and synapses*, London: Chapman & Hall, 1978:1
- 朱丽霞, 张人骥. 中华宽体金线蛭神经元—胶质细胞间隙连接内部化形成环形片层体. 中国科学, 1990;(9):960
- Zhang R J, Zhu L X, Wang D B *et al.* Positional discrimination and re development of synapses in the leech *Whitmania pigra*. *J Exp Biol*, 1990;**153**:47
- Stryer L ed. 唐有祺等译. 生物化学. 北京:北京大学出版社, 1991:971
- Schwarzmann S, Wiegandt H, Rose B *et al.* Diameter of the cell-to cell junctional membrane channels as probes with neutral molecules. *Science*, 1981;**213**:551
- Cuadra J. Are glial cells involved in neuron membrane recycling? *Electron Microsc*, 1985;**34**:419
- Nicholls J G. Introduction: Perspectives on the cell biology of glia. In: Treherne J ed, *Glial-neurone interactions*, Cambridge: Cambridge University Press, 1982:3
- Handerson L P, Kuffler D, Nicholls J G *et al.* Structural and functional analysis of synaptic transmission between neurones in culture. *J Physiol* 1983;**340**:347
- Liu Y, Nicholls J G. Steps in the development of chemical and electrical synapses by pairs of identified leech neurons in culture. *Proc R Soc B* 1989;**236**:253
- 张人骥. 单个含 5-HT 神经元植入水蛭离体神经节后突触联结的再发生. 中国科学, 1988;(4):411
- Furshpan E J, Furukawa T. Intracellular and extracellular responses of the several regions of the Mauthner cell of the goldfish. *J Neurophysiol*, 1962;**25**:732