

蛋白分子的变构作用是学习过程的基本机制

沈 政

(北京大学心理系, 北京 100871)

提 要

本文综述了近年在学习记忆神经机制研究中的新进展, 分析了腺苷酸环化酶、NMDA 受体蛋白和 S_{100} 酸性蛋白等分子发生变构作用的条件及其与学习记忆过程的关系。这些蛋白分子的变构作用既制约于条件刺激又决定于非条件刺激, 两种刺激的结合就会实现较大的生物效应。这一规律表明, 这些蛋白分子的变构作用是学习过程的基本机制。

关键词 腺苷酸环化酶, NMDA 受体, 蛋白变构作用, 学习记忆机制

学习行为的神经机制, 一直是脑科学的热门研究课题。本世纪 30—50 年代, 经典神经生理学认为学习过程的神经基础是大脑皮质参与下暂时联系的形成, 即非条件刺激引起的强兴奋灶, 吸引了条件刺激引起的弱兴奋灶, 并使自身得到加强的过程。60 年代以来, 许多科学事实表明, 暂时联系的形成并不是大脑皮质的特殊功能, 而是中枢神经系统的一般特性。换言之, 在脊髓水平上也能完成学习行为的基本过程。暂时联系形成有其细胞学基础, 即一个神经元可与许多不同类型神经元发出的神经末梢形成大量突触, 称之为异源性突触。神经元异源性突触易化 (heterosynaptic facilitation), 则是学习过程的神经基础^[1]。80 年代以来, 一些实验室发现, 小脑深部结构是简单运动条件反射最基本最必须的成分^[2,3]。

尽管对学习过程神经机制的生理学研究,

取得了如此重大的进展; 可是近几年分子生物学的深入研究, 却引伸出具有更大突破性的新概念: 神经细胞膜上的一个特殊蛋白质大分子, 通过其自身的变构作用就能完成学习机制的基本过程。也就是说, 蛋白分子的变构作用是学习过程的基本机制^[4]; 神经网络和复杂脑结构并不是最必须的前提, 只是使学习过程多样化和对外界精确适应性得以实现的条件。那么, 哪些蛋白分子可能成为学习过程最基本的物质基础呢? 细胞膜上的酶蛋白、受体蛋白、离子通道蛋白都具有变构特性, 都可能成为学习过程的物质基础。

一、腺苷酸环化酶与无脊椎动物的学习过程

海兔体内仅有 25 个感觉神经元接受其虹管皮肤所受到的条件刺激(如轻触), 并将神经

- 10 Wilson S *et al.* *Biochem Biophys Acta*, 1988; 949: 149
- 11 Randahl H *et al.* *J Biol Chem*, 1988; 263: 12228
- 12 Kunkel T A *et al.* *Biochemistry*, 1989; 28: 988
- 13 Patrick L. *Biochem Biophys Res Commun*, 1987; 146: 1146
- 14 Lee M Y W T *et al.* *Biochemistry*, 1988; 27: 5188
- 15 Roberts J D *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1988;

- 85: 7064
- 16 Nishida C *et al.* *J Biol Chem*, 1988; 263: 501
- 17 Wong S W *et al.* *J Biol Chem*, 1989; 264: 5924
- 18 Zuber M *et al.* *Mol Cell Biol*, 1989; 9: 57
- 19 Syvaola J *et al.* *J Biol Chem*, 1989; 264: 2489
- 20 Focher F *et al.* *Nucl Acids Res*, 1989; 17: 1805

[本文于 1989 年 9 月 25 日收到]

冲动传向腮运动神经元。尾部的非条件刺激(如电击)引起一些感觉神经元的兴奋,增加神经递质(5-羟色胺)的释放,虹管皮肤感觉神经元的单位发放受这些神经递质的突触前易化影响。条件刺激引起的感觉神经元单位发放与非条件刺激引起的神经递质释放在时间上十分接近或两者结合,则突触前易化机制就会发挥最大的生物效应,海兔的经典条件反射学习过程就能得以实现^[5,6]。如果没有预先发生的条件刺激与之结合,仅有非条件刺激反复出现,也会出现适度的神经递质释放,发生突触前易化作用,使海兔形成敏感化的非联想式学习过程;若仅有条件刺激反复呈现,不伴有随后的非条件刺激及其引起的突触前易化现象,则感觉神经元单位发放的适应性就会导致习惯化,这也是一种非联想式学习过程。一些学者深入研究后发现,无论是非联想学习过程还是经典条件反射式学习过程,都可能在一个感觉神经元内发

生,其共同的机制就是活动依存性突触易化。但是,经典条件反射形成的机制,有其自己的特点,这就是突触前易化的活动依存性增强现象^[7,8]。这种现象不仅可以发生在一个神经元内,并且也可能发生在一个变构蛋白质大分子之中。

非条件刺激引起的突触前易化效应通过释放神经递质,可以增强条件刺激引起细胞膜去极化过程,并伴随大量钙离子流入。钙离子的流入和5-羟色胺与受体的结合,这两个过程可以在神经元细胞膜上的钙-钙调素敏感的腺苷酸环化酶分子上发生聚合作用。换言之,腺苷酸环化酶分子可以受到双向激活。这一特性,使它具备了能够实现经典条件反射中暂时联系形成的机制,在条件刺激引起的钙离子流入过程和非条件刺激引起的神经递质与受体结合过程之间形成暂时联系(图1c)。

海兔神经元内存在大量钙调素,适量钙离

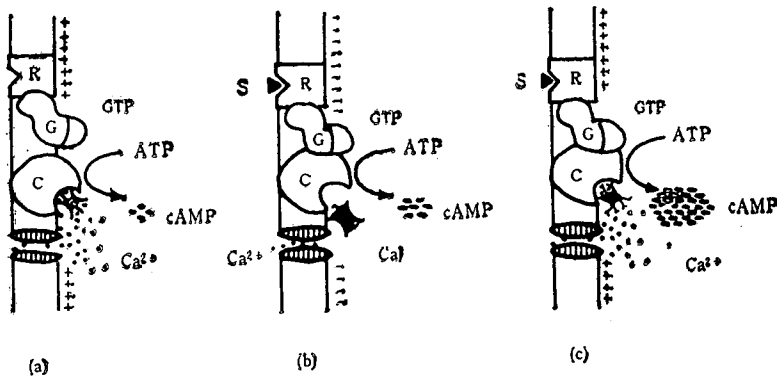


图1 腺苷酸环化酶参与学习机制示意图

(a) 单独条件刺激 (b) 单独非条件刺激 (c) 条件刺激与非条件刺激同时作用。R: 受体, G: G蛋白, C: 腺苷酸环化酶催化亚单元, Ca²⁺: 钙调素, S: 刺激物

子(1—100 $\mu\text{mol/L}$)流入细胞内与钙调素结合,则可以激活钙-钙调素敏感的腺苷酸环化酶(图1a)。如果过量的钙离子(大于100 $\mu\text{mol/L}$)流入,对钙-钙调素敏感的腺苷酸环化酶则受到抑制。因此,条件刺激的神经冲动必须引起适量钙离子流入才能激活腺苷酸环化酶,低于1 $\mu\text{mol/L}$ 的钙离子流入和高于100 $\mu\text{mol/L}$ 的钙离子流入都不能发生激活作用。对于非条件刺激而言,它引起的易化性神经递质与膜上的

受体结合,首先引起附近的G蛋白与三磷酸鸟苷(GTP)相结合,再激活腺苷酸环化酶的催化亚单元,使环化酶产生生物效应引起三磷酸腺苷(ATP)转变为细胞内信使环-磷酸腺苷(cAMP),这一基本过程如图1b所示。

经典条件反射建立的条件之一,是条件刺激与非条件刺激顺序呈现,且两者有一段时间的重合,或它们之间至少不能间隔太久。腺苷酸环化酶的功能特点也满足了条件反射建立的

这种条件。条件刺激引起适量钙离子的流入,中介于钙调素首先引起腺苷酸环化酶活性的轻度增加。非条件刺激引起易化递质与受体结合,进一步增强了环化酶的活性。如果非条件刺激在条件刺激终止几秒钟之后才呈现,则条件刺激引起的钙离子流入量已经大大降低或消失,以致腺苷酸环化酶轻度增高的活性再度丧失,非条件刺激引起腺苷酸环化酶活性变化,就不能与条件刺激引起的激活发生总和效应,也就是无法产生足量的 cAMP 传递条件反射建成的信息。所以,腺苷酸环化酶的激活及其所导致 cAMP 大量生成过程符合条件反射建立的基本规律,腺苷酸环化酶的分子,具备实现学习过程的基本条件,成为学习的分子基础。与腺苷酸环化酶在无脊椎动物学习机制中的这种意义相似,近些年来一些研究发现,哺乳动物脑内受体蛋白质分子也是学习行为的分子基础。

二、受体蛋白与长时程增强效应

鼠脑海马中的三突触回路 (trisynaptic circuit) 及其长时程增强效应 (LTP) 是证明受体蛋白在学习机制中重要作用的理想模型。氨基酸类兴奋性神经递质在海马三突触回路中的神经信息传递中发生重要作用。现已知这类递质有三种受体,分别可与使君子氨酸 (quisqualate, QA) 海人藻酸 (kainic acid, KA) 和 N 位甲基右旋门冬氨酸 (n-methyl-d-aspartate, NMDA) 发生特异性结合。因而,这三种配体成为分离三种受体蛋白的有效手段,从而发现 NMDA 受体在鼠脑海马中分布密度最高^[11],且成为海马三突触回路的长时程增强效应的分子基础^[12];另一方面,海马中 LTP 现象又与动物经典学习行为有关^[13]。因此, NMDA 受体蛋白分子在 LTP 中所发挥的作用,就是动物学习过程的重要分子基础。

在 LTP 形成中,钙离子从细胞膜外流入突触后膜,进入细胞内发挥第二信使的作用,是 LTP 机制中的中心环节。将细胞外液钙离子浓度降低,就会妨碍 LTP 的形成^[14]。通常 LTP 现象具有一侧性特点,即只有在同侧内嗅回皮

层的连续脉冲刺激,才会在齿状回或海马 CA₁ 区内发现大量钙离子向突触后细胞膜内流入,形成 LTP 现象;对侧内嗅区皮层的连续脉冲刺激很难引起 LTP 现象。但是,通过经典条件反射实验程序,可以建立对侧条件反射性 LTP 现象^[15]。把同侧内嗅区电刺激当做非条件刺激 (US),把对侧内嗅区电刺激当做条件刺激 (CS)。对这种条件反射形成机制的分子生物学研究和应用膜片钳技术 (patch-clamping) 对钙离子通道的研究发现了两个过程(图 2)。其一是条件刺激单独作用,可在海马齿状回和 CA₁ 区引起突触前神经末梢释放大量的谷氨酸,继而与突触后膜上的 NMDA 受体相结合,使

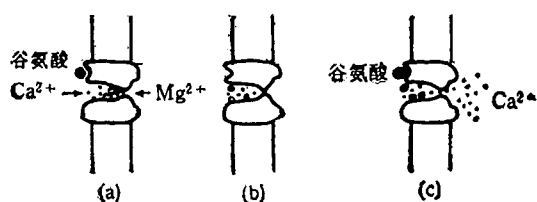


图 2 NMDA 受体变构作用示意图
(a) 条件刺激单独作用, (b) 非条件刺激单独作用,
(c) 条件刺激与非条件刺激同时发生作用

NMDA 受体发生变构作用,从而造成钙离子通道门开放(图 2a);其二是非条件刺激造成突触后膜的去极化,清除了 NMDA 受体调节通道上的镁离子,可使钙离子通道畅通(图 2b)。当 CS-US 结合时,上述两种过程相继发生。CS 引起 NMDA 受体蛋白分子变构,钙离子通道门打开,US 清除通道门附近的镁离子。这时,条件反射性 LTP 现象就会建立起来(图 2c)。所以, NMDA 受体蛋白分子可以将 CS-US 两种刺激效应聚合在一起,触发钙离子在细胞内发挥第二信使的作用,继续传递习得的神经信息,完成经典条件反射建立的基本过程。

三、S₁₀₀ 酸性蛋白分子的变构作用

除了腺苷酸环化酶和 NMDA 受体蛋白分子外,近年还发现 S₁₀₀ 酸性蛋白分子的变构作用也与学习记忆或信息传递有关。脑内 S₁₀₀ 酸性蛋白质的含量比其它脏器高万倍,特别是海马 CA₁ 区,在动物生后 10 天内其含量迅速增

高。因此, S_{100} 酸性蛋白与学习记忆的关系引起一些学者的注意^[16,17]。几年前曾有专门文献综述了 S_{100} 蛋白与学习记忆的关系^[18]。最近 S_{100} 酸性蛋白的分子结构研究取得了新的进展^[19]。现已知 S_{100} 蛋白分子含有 α 、 β 两种亚单元, 这两种亚单元可以组成两种 S_{100} 蛋白分子: 一种称 S_{100a} 分子, 由异源双倍亚单元, 即 α - β 亚单元组成; 另一种称 S_{100b} 分子, 由同源双倍亚单元, 即 β - β 亚单元组成。 S_{100} 酸性蛋白分子中含有两个能与钙离子结合的部位, 称为效应臂 (EF hands), 它们与钙离子结合就会引起 S_{100} 蛋白分子变构, 暴露出两个疏水基 (N 端和 C 端各有一个疏水基), 从而使 S_{100} 蛋白吸引附近的效应蛋白质, 并与之结合形成具有生物活性的 S_{100} -效应蛋白复合体 (图 3), 产生生物效应。这种钙依存性变构作用与钙调素十分相似, 可能是其参与神经信息传递和学习记忆过程的基本机制。

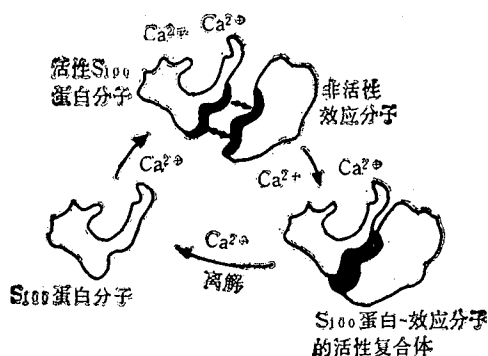


图 3 S_{100} 酸性蛋白变构作用示意图

综上所述, 一些蛋白分子的变构作用能同时聚合不同的神经信息, 成为学习过程的物质基础。NMDA 受体蛋白分子自身接受谷氨酸

递质的作用开启钙离子通道, 又可接受去极化的神经冲动以清除离子通道中的镁离子阻塞作用。对单个蛋白分子变构作用完成学习过程来说, 这是十分典型的。腺苷酸环化酶分子、 S_{100} 蛋白分子的变构作用都与其它分子发生相互影响, 从而使神经信息得以传递, 参与学习过程。蛋白分子变构作用与学习机制的关系, 是当代神经科学中十分诱人的研究课题。

参 考 文 献

- 1 沈 政, 林庶芝. 生理心理学. 北京: 华夏出版社, 1989; 278—279
- 2 Solomon P R, Lewis J L, Loturco J J *et al.* *Bull Psychon Soc*, 1986; 24: 75
- 3 Woody C D. *Ann Rev Psychol*, 1986; 37: 433
- 4 Abrams T W, Kandel E R. *TINS*, 1988; 11: 128
- 5 Rayport S G, Kandel E R. *Neurosci*, 1986; 17: 283
- 6 Lukowiak K. *J Neurobiol*, 1986; 17: 83
- 7 Hawkins R D, Abrams T W, Carew T J *et al.* *Science*, 1983; 219: 400
- 8 Walters E T, Byrne J H. *Sci*, 1983; 219: 405
- 9 Duaai Y, Zvi S. *Neurosci Lett*, 1984; 47: 119
- 10 Livingstone M S, Sziber P P, Quinn W G. *Cell*, 1984; 37: 205
- 11 Harris E W, Ganong A H, Cotman C W. *Brain Res*, 1984; 323: 132
- 12 Carson N R. *Physiology of Behavior* 3rd ed, Boston: Allyn and Bacon Inc, 1986: 616—623
- 13 Berg T W. *Sci*, 1984; 224: 627
- 14 Izumi Y, Ito K. *Neurosci Lett*, 1987; 77: 176
- 15 Levy W B, Steward O. *Neurosci*, 1983; 8: 791
- 16 Hyden H, Lange P W, Perrin C L. *Brain Res*, 1977; 119: 427
- 17 Hyden H, Ronannback L. *J Neurol Sci*, 1978; 39: 241
- 18 Kometiani P A, Aleksidze N G, Klein E E. *Prog In Neurochem*, 1982; 18: 181
- 19 Kligman D, Hilt D C. *TIBS*, 1988; 13: 437

[本文于 1989 年 8 月 22 日收到]