

讲 座

神经系统的微细结构与传递功能 (三)

翟 森 鲁 柱

(北京 59176 部队) (上海第二军医大学)

三、氨基酸类

在生理条件下,脑内氨基酸由于不能自由通过血脑屏障,浓度比较稳定,所以考虑某些氨基酸具有中枢传递介质的功用。脑内必需氨基酸的来源是血循环,氨基酸进入脑组织的速度和葡萄糖相似。一些非必需

氨基酸是在脑组织合成的,在合成途径中从葡萄糖中间代谢物来源的占 80%^[12]。这些氨基酸除神经传递介质功能外,还可以作为蛋白质、多肽、核苷酸的合成原料,并可以代谢产生能量。

1. γ -氨基丁酸

近 10 年来的进展证明, γ -氨基丁酸是中枢神经

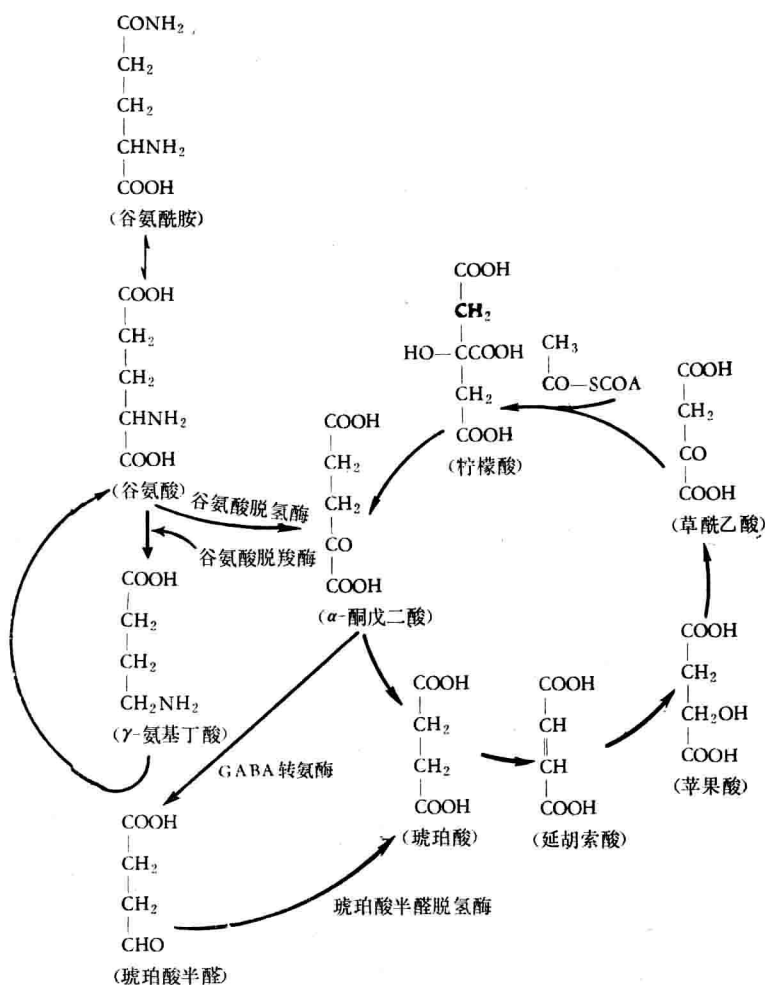


图 13 γ -氨基丁酸的代谢途径

γ -氨基丁酸的代谢和谷氨酸、门冬氨酸的代谢关系很密切。哺乳动物脑中 γ -氨基丁酸的代谢是通过三羧酸循环的“侧枝”进行的,脑组织中“侧枝”循环占三羧酸循环的10—40%。这一“侧枝”途径的完成是由于中枢神经系统有特殊的酶系统,如谷氨酸脱羧酶、 γ -氨基丁酸转氨酶和琥珀酸半醛脱氢酶(图13)。

1965年提出甘氨酸在哺乳动物脊髓中是抑制性传递介质,有以下几点根据^[13]: ①甘氨酸在脊髓中的浓度很高,灰质中更高,灰质中的含量是 $4.41 \mu\text{M}/\text{克}$,前根 $0.28 \mu\text{M}/\text{克}$,后根 $0.32 \mu\text{M}/\text{克}$ 。②甘氨酸介于两个神经元之间,和中间神经元结合。③甘氨酸能抑制脊髓运动神经元和中间神经元的兴奋性,能引起脊髓神经元超极化。

脑中谷氨酸和门冬氨酸的含量比血浆高,说明这些非必需氨基酸不能通过血脑屏障从血液进入脑组织而是在脑中合成的,给动物注射 ^{14}C -葡萄糖,20 分钟后发现脑中氨基酸的放射能占全身的 70%,主要分布在谷氨酸、谷氨酰胺、门冬氨酸和 γ -氨基丁酸之中,而且发现谷氨酸有两个代谢库。

$$\begin{array}{ccc}
 \begin{array}{c} \text{COOH} \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CHNH}_2 \\ | \\ \text{COOH} \end{array} & \xrightarrow[\text{NH}_3]{\text{谷氨酰胺合成酶}} & \begin{array}{c} \text{CHNH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CH}_2 \\ | \\ \text{CHNH}_2 \\ | \\ \text{COOH} \end{array}
 \end{array}$$

多年来已经知道组氨酸存在于神经组织，以周围神经系统和交感神经节后纤维的含量为最丰富。在中枢神经系统的分布是下丘脑浓度最高，中脑次之，皮层含量最低。神经元内，轴突末端含量最高。组氨酸的代谢情况，目前已知道的如图 14。

1931 年从马脑中提取出一种有降压作用的物质，



从而命名为 P-物质,但是直到 1969 年才开始考虑 P-物质是神经传递介质。1970 年从牛的下丘脑分离纯化了 P-物质,确定了它是由 11 个氨基酸组成的多肽,分子量约 1600,后来又合成成功。P-物质存在于哺乳动物的神经系统和消化道组织,有的实验室认为,在中枢神经系统中黑质的浓度最高,约 1000 单位/克,其次是第四脑室和四叠体,再次是中脑、下丘脑,丘脑和尾状核,白质中含量最少。在脊髓中后根是前根的 10 倍。感觉神经中 P-物质的浓度最高,一般认为 P-物质是感觉神经的传递介质^[13]。

神经系统的信息传递是从轴突末端释放的神经介质作用于突触后膜,改变了突触后膜对离子的通透性,产生突触后电位。脊椎动物颈上交感神经节是研究突触后电位的最好模型。该神经节中有两种神经元,一种是小型多巴胺性中间神经元,另一种是较大的节后

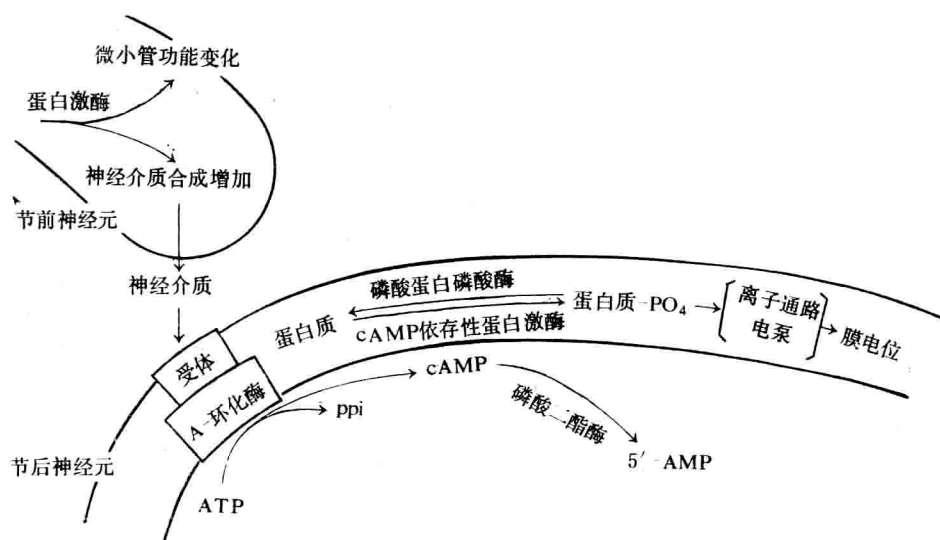


图 15 神经组织中蛋白质磷酸化的过程

神经元。用微电极方法研究发现，当电刺激节前纤维时，在节后出现三种不同的突触后电位，即：①速发性兴奋型突触后电位（f-EPSP）。从节前胆碱能纤维末端释放出乙酰胆碱，作用于节后神经元 N-受体，引起速发性兴奋型突触后电位。②迟发性兴奋型突触后电位（s-EPSP）。从节前纤维末端释放乙酰胆碱，作用于节后神经元的 M-受体，引起节后神经元细胞内的 cGMP 增高，使节后神经元发生去极化，引起迟发性兴奋型突触后电位。③迟发性抑制型突触后电位（s-IPSP）。节前纤维释放的乙酰胆碱，作用于中间神经元，使之释放多巴胺，多巴胺作用于节后神经元的多巴胺受体，引起细胞内 cAMP 的含量增高，使节后神经元超极化，引起迟发性抑制型突触后电位。

关于突触后电位发生的机理，曾从分子水平进行过研究，目前认为是由于膜蛋白质磷酸化引起膜上离子通路变化的结果。很多实验证明，非但突触后电位的产生与膜蛋白的磷酸化直接相关，而且神经系统的很多功能都与其特异的蛋白质磷酸化有关。蛋白质磷酸化过程中有以下五个蛋白质参与：环化酶，cAMP 依存性蛋白激酶、底物蛋白质，磷酸蛋白磷酸酶和磷酸二酯酶（图 15）。

如图所示，从节前神经元轴突末端释放出神经介质，作用于突触后膜上的 A-环化酶使之活化，催化 cAMP 的合成增加，再激活突触后膜上的 cAMP 依存性蛋白激酶，cAMP 依存性蛋白激酶催化底物蛋白质磷酸化，引起突触后膜离子通路的改变，产生各种突触后电位。实验证明，在突触后膜，上述五种酶的含量都特别高，从而给这种说法以有力的支持。

关于 cGMP 的作用机理，知道的不多，研究方法上还有不少困难。初步认为 cGMP 的作用机理可能

与 cAMP 的作用机理相似。

六、结束语

综上所述可以看出，如能从分子水平阐明神经传递功能，将给针麻研究和精神、神经系统疾患的防治开拓新的领域。然而，分子水平上的研究工作还存在不少问题，如对于 cAMP 引起的抑制型突触后电位改变的物质基础，突触后膜结构中的酶类和一些高分子化合物相互之间的空间关系等还缺少直接的证据。至于 cGMP 引起兴奋型突触后电位变化的知识知道的就更少了。另外晚近引人注目的问题之一，是儿茶酚胺能增加组织中 cAMP/cGMP 的比例。乙酰胆碱的作用恰好与此相反，能增加组织中 cGMP/cAMP 的比例。这些事实启发人们考虑到肾上腺能纤维和胆碱能纤维发挥功能时也是 cAMP 和 cGMP 功能的对立统一过程。

当前研究的重点之一是中枢神经系统神经传递介质和 cAMP、cGMP 的关系，得到了喜人的成果，提出了新问题。

参考文献

- [1] 片岡喜田,反丁勝:《蛋白質·核酸·酵素》,19,537,1974.
- [2] 岡源 郎:《最新医学》,28,2103,1973.
- [3] Axelrod, J.: *Scientific American*, 230, 59, 1974.
- [4] Hornykiewicz, O.: *Brit. med. Bull.*, 29, 172, 1973.
- [5] Licett, B. G.: *Brit. med. Bull.*, 29, 162, 1973.
- [6] Blaschko, H.: *Brit. med. Bull.*, 29, 105, 1973.
- [7] 永津俊治:《生化学》,46,53,1974.
- [8] Axelrod, J.: *Pharmacol. Rev.*, 24, 233, 1972.
- [9] Sharman, K. F.: *Brit. Med. Bull.*, 29, 110, 1973.
- [10] Gage, P. W.: *Physiol. Rev.*, 56, 177, 1976.

(下转第 72 页)

能。确定优值所用的样品是空气淬灭的 PPO-POPOP 的甲苯溶液。另外,还有一个较有实际意义的优值 $EV/\sqrt{B}$,它考虑到效率、体积和本底,是按照在 PCS 闪烁液中含 40% (V/V) 水样计算出来的。为了尽可能明显地比较瓶子,表中给出相对优值。

表 4 各种液体闪烁计数瓶的比较^{-14C}

计 数 瓶	相对 E^2/B	相对 $EV/\sqrt{B}$	缺 点*
硼硅酸盐玻璃瓶	64.7	87.0	DJ
普通玻璃瓶	42.9	73.2	ADJ
聚乙烯瓶	100.0	100.0	EFGIK
尼龙瓶	87.4	82.1	EFGIL
小 瓶	99.3	34.7	CEFGIKMN
Sterilin 小瓶	91.4	29.4	CEFGIKN
10 毫升小瓶	85.2	50.4	DIJN
石英瓶	89.0	93.3	DHJ

* A——高的本底计数率; B——低的计数效率(表中所列各瓶无此缺点); C——容积有限; D——易破损; E——会膨胀; F——对溶剂助溶剂有反应; G——不能直接看见样品; H——价格贵; I——与外标准法有矛盾; J——样品吸附; K——对溶剂、样品渗透; L——光致发光; M——静电; N——体积、效率相依性强

从表中可见,对弱淬灭样品,小瓶和聚乙烯瓶显得优越,然而这种类型的样品在生物分析研究中是罕见的。大量的样品淬灭较强,所以 20 毫升瓶还是比任一种小瓶来得优越。

计数瓶盖

有几种瓶盖可以采用。选用是否恰当将严重地影响结果。很早就发现,用铝箔镶里的盖子,由于从溶液表面逃脱的散射光子反射回到光电倍增管上而增加计数效率 1—2%,然而必须注意,用含有 NCS 或 Hyamine 的强碱性闪烁液时不能用这种盖子,而应采用聚四氟乙烯镶里的盖子。

曾在 1965 年注意到,具有白色螺旋盖的计数瓶较黑盖子的计数瓶引起比较高的、比较反

常的本底计数率。进一步研究发现,这是由于盖子在日光或实验室日光灯下被光激发所造成的。白色盖的磷光通常在两分钟之内就衰退到正常水平,因而建议在打开计数器的遮光盖板之前应停止计数,在关闭盖子之后 2—3 分钟再开始。使用黑盖子将减小由于光致发光而引起的这种假计数。

有些瓶子适宜用快速咬合或压进的聚乙烯盖。这些盖子只能使用一次,并且不能用在淬灭校正的内标准方法上。

瓶子对脉冲高度谱的影响

通常认为 β 能谱的形状随样品组份而变化,但也要注意当用不同组份的瓶子时也会引起能谱的变化,这个变化能引起计数效率的增加或减小,引起道比的变化,在同时测量两种同位素时也会引起分离度的变化。应根据实验中所用瓶子的类型来确定最佳增益和甄别器的阈值。

体积对计数效率的影响

在 20 毫升计数瓶中,最佳计数效率在 8—16 毫升之间,在这个范围内效率随体积的变化小于 1%,而小型瓶的效率对于体积的小变化敏感得多。

特殊类型的瓶子

Schram 曾评论了在通常的液体闪烁谱仪中那些用做流动式的计数瓶。Asheroft 制造了一种玻璃瓶,可用外样品法来计数 γ 放射核素。Schram 提出了一种为测量生物发光用的改进了的计数瓶。

本文系根据 K. Pairter 写的 (1) Liquid, Scintillation Counting Recent Developments p. 431 1974. (2) Liquid Scintillation Counting vol. 3, p. 34, 1973 编写而成。

[本文于 1977 年 6 月 16 日收到]

(上接第 75 页)

[11] 杉山博之:《代謝》, 12, 247, 1975.
[12] 柿本寿男,三宅正治:《代謝》, 11, 1853, 1974.
[13] Jasser, A. & Gurn, P.S.: J. Neurochem., 20, 45 1973.

[14] Johnson, J. L.: Brain. Res., 37, 1, 1972.
[15] 大塚正徳:《科学》, 44, 130, 1974.

[本文于 1977 年 6 月 2 日收到]