

大脑皮层中的多肽及其相应神经元*

李俊凤 吴奇久

(中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

提 要

大脑皮层的多肽在神经信息传导中起重要作用. 文章对皮层各种神经元类型简要地作了描述. 重点介绍了皮层中存在的主要多肽类的生理功能、氨基酸序列及其相应神经元类型和分布.

关键词 神经元, 多肽, 神经递质, 大脑皮层, 氨基酸

由于生理生化和组织学的飞速发展, 在神经递质的研究中, 除发现了乙酰胆碱 (acetylcholine, Ach)、 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA)、促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 等经典的神经递质外, 还发现了缩胆囊肽 (cholecystokinin, CCK)、血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP) 等与神经递质有关的物质. 从60年代开始至今已在脑内发现了多种肽类, 在哺乳动物的大脑皮质中主要存在着 CCK, VIP, 组氨异亮氨酸肽 (peptide histidine isoleucine, PHI), 神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 及促生长抑素 (somatotropin release inhibiting factor, SRIF) 和脑啡肽 (enkephalin, Enk) 等. 在研究这些多肽的过程中, 免疫组织化学法起了尤其重要的作用. 皮层中的上述多肽类神经元大部分属于按高尔基法分类的非锥体型细胞. 本文以研究最多的鼠脑为例, 讨论大脑皮层的细胞构筑.

1 大脑皮层的神经元类型

大鼠大脑皮层(感觉、运动及视区)用 Nissl 染色法可分为6层结构(见图1), 第 II, III 层分界不太清楚.

高尔基镀银法虽已发明百年之久, 但关于神经元形态上的分类其结果仍不一致. 总的来说, 大脑皮层的神经元可分为两类, 即锥体和非锥体型神经元, 图1所列是大鼠脑皮层神经

元的基本类型.

锥体神经元的形态变化不大, 细胞体均呈圆锥形, 具有一个垂直于大脑表面的顶树突和两个平行走向的基树突, 轴突从胞体基部发出通向白质. 锥体细胞主要分布在皮层的 II, VI 层. 非锥体细胞的大小、形状和方向性差别很大, 根据它们的形态学特征可将其细分为多极细胞, 双极细胞, 双簇细胞 (bitufted cell) 和吊灯型细胞 (chandelier cell) 等. 多极细胞, 双极细胞数量较多, 其它类型的细胞数量较少. 多极细胞分布较广, 在皮层各层中都有分布, 双极细胞主要分布在 II, III, IV 层, 双簇细胞和吊灯形细胞主要分布在 III, IV 层. 皮层 I 层中的细胞数量很少, 多数呈水平走向, 其中有些属星形细胞. 在猴脑中还发现一些双簇细胞和笼状细胞, 这些细胞在鼠皮层第 I 层中并未发现^[1].

2 大脑皮层中的多肽

2.1 血管活性肠肽

血管活性肠肽是由28个氨基酸组成的多肽, 其氨基酸序列为:

H-His-Ser-Asp-Ala-Val-Phe-Thr-Asp-Asn-Tyr-Thr-Arg-Leu-Arg-Lys-Gln-Met-Ala-Val-Lys-Lys-Tyr-Leu-Asn-Ser-Ile-Leu-Asn-NH₂

*中国科学院“七五”重大项目.

收稿日期: 1992-03-09 修回日期: 1992-09-23

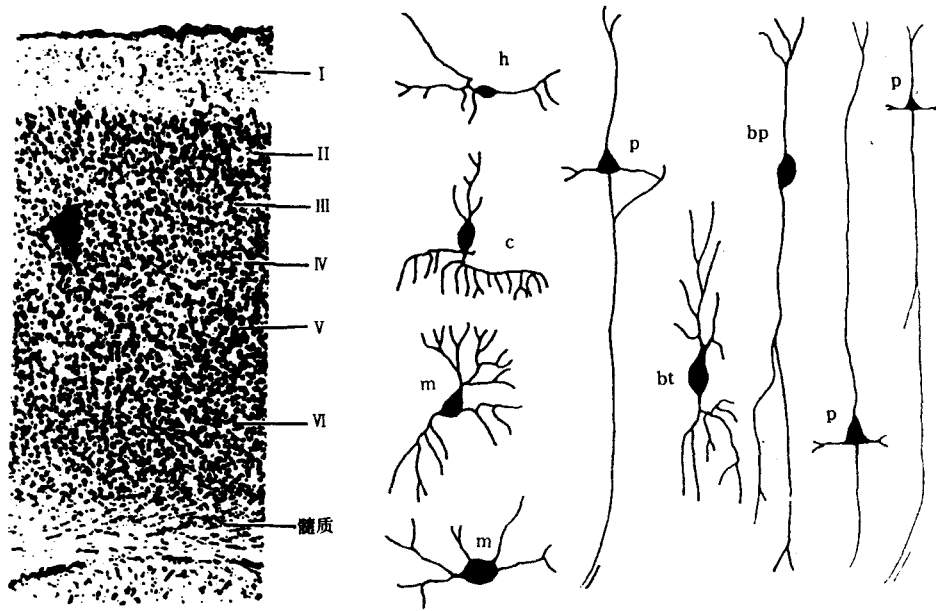


图1 大脑皮层的分层结构 (Nissl 染色) 及细胞类型 (Golgi 银染色)

bp: 双极细胞 bt: 双簇细胞 c: 吊灯形细胞 h: 水平细胞 m: 多极细胞 p: 锥体细胞

它不仅与信息传导有关，而且是一种血管舒张剂。1970年由 Said 和 Mutt 首先从猪小脑中提取出来，此后又相继发现了与 VIP 同族的属胰高血糖类的多肽，组氨异亮氨酸肽^[2]，这两者在脑中大量存在，因此统称为脑肠肽 (brain gut peptide)。Itoh 等人 (1983 年) 阐明，与 PHI 相似的组氨甲硫氨酸肽 (peptide histidine methionine, PHM) 和 VIP 是由共同的前体产生的^[3]。以下证据说明 VIP 是一种神经递质：a. VIP 免疫活性突触体 (synaptosome) 的存在；b. 高 K⁺ 引起的 VIP 释放的增加与 Ca²⁺ 有关；c. VIP 结合部位的存在；d. 给予 VIP 神经元产生了兴奋。这些都证明，VIP 是兴奋性传递物质。另外，由共同前体产生的 PHI 也是与神经递质相关的，用放射自显影法证明 PHI 在大脑皮层中广泛存在，用免疫组化法证明 VIP 和 PHI 往往是共存的，因此这类神经元统称为 VIP/PHI 神经元。VIP/PHI 神经元的大多数为小的纺锤形双极神经元，它们的突起很长，在 5-100μm 的切片上，从脑表面到第 V 层深部都能看到它们的突起，这类细胞相当于高尔基

镀银法染出的双极细胞 (见图 2a)。VIP/PHI 神经元主要分布在第 II, III 层, IV, V, VI 层含量很少。这些层次中的双极细胞、纺锤形细胞和多极细胞几乎均等地混杂在一起。在鼠脑中未发现 VIP/PHI 锥形神经元，皮层中的 VIP 神经元均为皮层中间神经元，其纤维不向皮层外投射。有人发现猫皮层的第 I 层中还有少量 VIP 的水平神经元。

2.2 缩胆囊肽

1928 年 Ivy 和 Oldberg 从十二指肠粘膜上提取了一种物质，这种物质能刺激肝脏的分泌，促进胆汁排出，他们将其定名为缩胆囊肽 (cholecystokinin, CCK)。最近有人发现，迷走神经中的 CCK 含量与摄取食物时的饱效应呈正相关性，为该种肽类的研究开辟了新的方向^[4]。自 1978 年 Dockray 首次从羊脑中提出 CCK-8 以来^[5]，在神经系统中相继又发现了 CCK 的几种不同存在形式，如 CCK-33, CCK-39, CCK-54 等，脑内含量最多的主要是 CCK-8。CCK-8 和 CCK-33 的氨基酸序列分别为：H-Asp-Tyr-Met-Gly-Try-Met-Asp-Phe-NH₂；

H-Lys-Ala-Pro-Ser-Gly-Arg-Val-Ser-Met-Ile-Lys-Asn-Leu-Gln-Ser-Leu-Asp-Pro-Ser-His-Arg-Ile-Ser-Asp-Arg-Asp-Tyr-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH₂

CCK是迄今为止在脑内发现的含量最多的一种肽类。

CCK-8和VIP一样,也是一种可能的神经递质,它主要与大脑皮层的兴奋性传导有关^[6]。CCK神经元与VIP神经元的分布基本一致,主要分布在大脑皮层的Ⅰ,Ⅲ层,其细胞形态多为纺锤形(见图2b)。第Ⅰ层中也存在不少但大部分都是水平和多极细胞。CCK神经纤维在穹窿和前联合处较多。CCK神经元虽然有些向大脑皮层的其它部位投射,但基本上都是局部性的。免疫电镜发现,CCK神经元的纤维末梢不仅与锥体和非锥体细胞形成突触,而且有很多纤维末梢终止于血管周围。有血管扩张作用的VIP和有收缩作用的NPY神经元轴索也终止于血管附近,也许这些物质与脑供血有关。这些研究结果将为脑的药理学研究提供组织学依据。

2.3 脑啡肽前体原A产生的多肽

通过遗传工程方法发现了大量的多肽,其中一个重要成果是发现和重组了阿片肽(oidpeptide)。阿片肽至少具有3种前体蛋白,这已从mRNA编码的氨基酸序列分析和牛肾上腺脑啡肽原前体的克隆和序列分析所得的结果中得到了证实^[7]。这3种前体蛋白是:

a. β -内啡肽和ACTH的前体,preproopiocortin.

b. 肾上腺髓质产生的脑啡肽前体(preproenkephalin)A.

c. 强啡肽(dynorphin), α -新内啡肽(α -endorphin)的前体(pre-proenkephalin).

通过免疫组织化学等方法证明脑中确实存在着产生脑啡肽前体蛋白A的多肽神经元。脑啡肽前体蛋白A也有多种,在皮层中研究较多的是蛋氨酸-脑啡肽-精氨酸-甘氨酸-亮氨酸蛋白,该蛋白的氨基酸序列为:Met-Gly-Gly-Phe-Met-Arg-Gly-Leu利用这种蛋白抗血清显示的

神经元称为MEAGL神经元,这些神经元绝大部分分布在皮层的Ⅰ,Ⅲ层,其细胞类型多为纺锤形细胞、双极细胞,尤以多极细胞数量最大(见图2c)。MEAGL神经元在Ⅰ,Ⅳ,Ⅴ层中都有,但最多的分布在第Ⅳ层。这些细胞的纤维和CCK神经细胞的一样,投射到大脑皮层的其它部位。

2.4 促生长素抑制素

是垂体前叶产生的抑制生长激素分泌的物质。1973年Brazeau首次从羊丘脑下部提取出来并对其结构做了分析^[8]。它在脑中分布极广,除丘脑下部外,在嗅脑、大脑皮层、纹状体、终纹床核和扁桃体等核团中也有分布;不仅在神经系统,而且在非神经系统的小肠中含量也很多。这种物质有SRIF-14和作为其前体的SRIF-28两种存在形式。SRIF-14和SRIF-28都是生理活性物质,它们的氨基酸序列分别为:
H-Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH
H-Ser-Ala-Asn-Ser-Asn-Pro-Ala-Met-Ala-Pro-Arg-Glu-Arg-Lys-Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys-OH

SRIF神经元分布于大脑皮层(除第Ⅰ层外)的各个层次中,其中以Ⅰ,Ⅲ层含量最多^[9],其细胞形态大部分属多极细胞。Ⅴ,Ⅵ层中的SRIF神经元的细胞密度也不小,大部分属于纺锤形和水平细胞(见图2e-h)。大脑皮层中的锥形神经元是否含有SRIF尚有争议。这主要是由于其抗血清的来源不同造成的。现已证实,SRIF对大脑皮层的神经传导有一定相关性,但其生理功能尚待进一步研究。

2.5 神经肽Y

神经肽Y是在C末端上含有酪氨酸酰胺,N末端上含有酪氨酸的由36个氨基酸残基组成的多肽,属于胰多肽(pancreatic polypeptide,PP)类,其氨基酸序列为:

Thr-Pro-Ser-Lys-Pro-Asp-Asn-Pro-Gly-Glu-Asp-Ala-Pro-Glu-Asp-Leu-Ala-Arg-Tyr-Tyr-Ser-Ala-Leu-Arg-His-Tyr-Ile-Asn-Leu-Ile-Thr-Arg-Gln-Arg-Tyr-NH₂

神经肽 Y 具有广泛的生物学功能，主要与调节血压、促进摄食以及与调节促皮质释放激素 (corticotropin releasing factor, CRF), ACTH, 促黄体激素 (luteinizing hormone, LH), 生长激素 (growth hormone, GH) 等的合成与分泌及水的代谢等有关^[10,11]。自 1982 年 Tatemoto 等人首次从猪脑中提取出 NPY 以来^[12]，人们用放射免疫分析法 (RIA) 和免疫组化法作了大量研究，证明此种肽在中枢神经系统中的广泛存在。

NPY 神经元分布在皮层的 II 至 VI 层，其神

经元类型多种多样，但大部分属于多极神经元 (见图 2d)。有些锥形神经元也具有 NPY 的活性，最近用免疫组化法也显示出了某些 NPY 锥体形细胞，但数量很少，且其形态学特征也不典型^[13]。从第 VI 层的神经元突起伸向白质及其神经纤维的走向看，NPY 神经元不仅仅起着中间神经元的作用。另外，大脑皮层中的部分 NPY 神经纤维主要来源于端脑，在蓝斑核中发现的与其它物质共存的 NPY 纤维向大脑皮层投射，NPY 常与儿茶酚氨共存于同一神经元中，有着相互调节的作用。

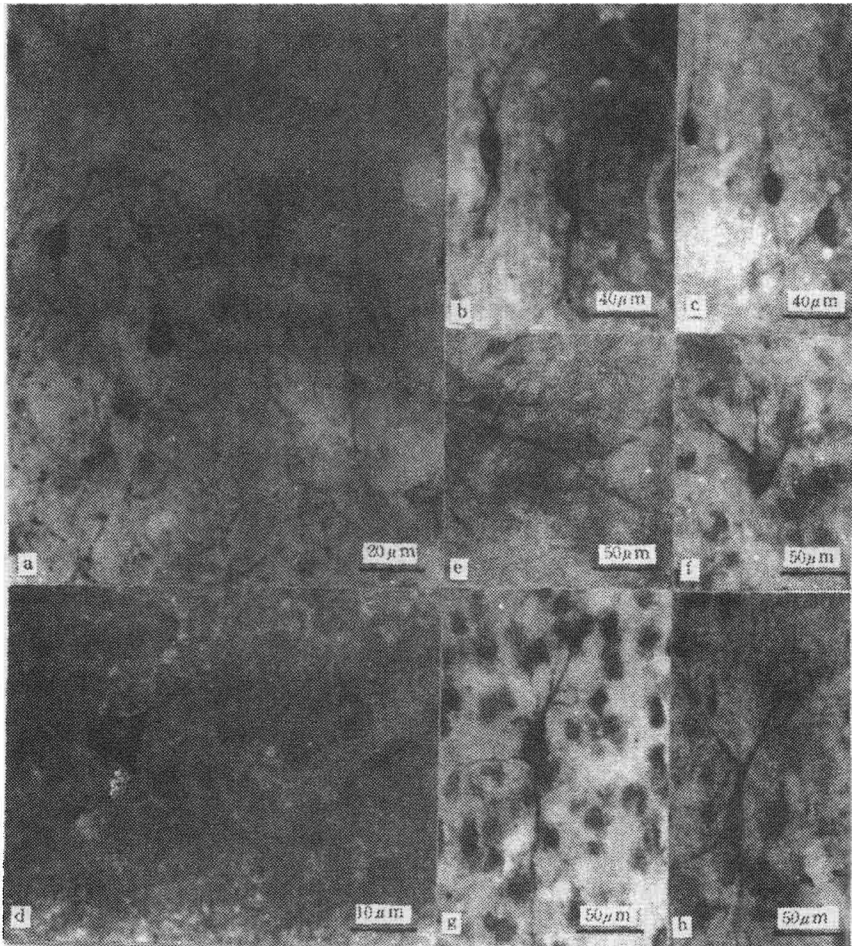


图 2 大脑皮层中的多肽神经元

- (a) 血管活性肠肽神经元 (b) 缩胆囊肽神经元 (c) 蛋氨酸-脑啡肽-精氨酸-甘氨酸-亮氨酸神经元 (d) 神经肽 Y 神经元 (e-h) 促生长素抑制素神经元

对大脑皮层中多肽类的研究表明，它们的神经元绝大部分为多极细胞型，只有少量 NPY

神经元属锥体型。视皮层的研究已经证明,多极细胞与简单型细胞对应,锥体型细胞与复杂型细胞对应。简单型细胞对检测明暗边界、线条在视野中的位置和方位起作用,而复杂型细胞对直线和边缘的方位及运动方向敏感^[14]。因此至少可以说,视皮层中的大部分多肽仅对简单型细胞有影响。多肽类在皮层各区的生理作用是今后的重要研究课题。

目前所知的皮层中的多肽类基本上都属兴奋性的。Heudry 等人证明,含有 NPY, CCK 和 SRIF 与仅有抑制作用的神经递质 GABA 合成酶共存于同一神经元中^[15]。另外,有些作者发现,皮层中的双极细胞和微血管细胞既含有 VIP 又含有乙酰胆碱^[16,17]。这些研究给人们提供了肽类与抑制和兴奋性神经递质共存的信息。

除本文所述的主要多肽类外,皮层中尚存在少量其它多肽,如 P 物质 (substance P) 和神经降压素 (neurotensin, NT) 等。皮层中存在的多肽类是伴随技术方法的不断更新而逐渐发现的,也许还有其它多肽未被发现出来。此外各种多肽的相互作用及其它们如何与兴奋和抑制性神经递质相互配合共同完成信息传导功能等将是今后进一步探讨的内容。

参 考 文 献

- 1 Parnavelas J G, McDonald J K. The cerebral cortex. In: Emson P C *et al.* eds, *Chemical Neuroanatomy*, New York: Raven Press, 1983; 505—549
- 2 Tatemoto K, Mutt V. Isolation and characterization of the intestinal peptide porcine PHI (PHI-27), a new member of the glucagon-secretin family. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1981; **78**: 6603—6607
- 3 Itoh N, Obata K I, Yanaihara N *et al.* Human prepro-vasoactive intestinal polypeptide contains a novel PHI-27-like peptide, PHM-27. *Nature*, 1983; **304**: 547—549
- 4 Mercer J G, Farninham G A H, Lawrence C B. Effect of neonatal capsaicin treatment on cholecystokinin (CCK-8) satiety and axonal transport of CCK binding sites in the rat vagus nerve. *Brain Research*, 1992; **569**: 311—316
- 5 Dockray G J, Gregory R A, Hutchison J B. Isolation, structure and biological activity of two cholecystokinin. *Nature*, 1978; **274**: 711—713
- 6 Kelly J S. Electro physiology of peptides in the central nervous system. *Br Med Bull*, 1982; **38**: 283—290
- 7 Noda M, Furutani Y, Takahashi H *et al.* Cloning and sequence analysis of cDNA for bovine adrenal. *Nature*, 1982; **295**: 202—206
- 8 Brazeau P, Vale W, Burgus R *et al.* Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoactive pituitary growth Hormone. *Science*, 1973; **179**: 77—78
- 9 McDonald J K, Parnavelas J G, Azarias N *et al.* The morphology and distribution of peptide-containing neurons in the adult and developing visual cortex of the rat. *J Neurocytol*, 1982; **11**: 809—824
- 10 Danger J W. Neuropeptide Y localization in the central nervous system and neuro andocrine function. *Fundam Clin Pharmacol*, 1990; **4**(3): 307
- 11 Kawasaki H. NPY modulate neurotransmission of CGRP-containing vasodilator nerves in mesenteric arteries. *Am J Physiol*, 1991; Sep 26 (3p2): 1683—1690
- 12 Tatemoto K, Carriquist M, Mutt V. Neuropeptide Y a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature*, 1982; **296**: 659—660
- 13 肖悦梅, 王连红, 刁方程. 金黄地鼠视皮层胍体神经元和 NPY 免疫阳性神经元为两类不同的神经元群. *生物物理学报*, 1992; **8**(2): 323—328
- 14 Kelly J P, van Essen D C. Cell structure and function in the visual cortex of the cat. *J. physiol*, 1974; **238**(2): 515—547
- 15 Hendry S C. Cholecystokinin immunoreactive neurons in rat and monkey cerebral cortex make symmetric synapses and have intimate association with blood vessels. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1983; **80**: 2400—2403
- 16 Eckenstein F, Banghmen R W. Two types of cholinergic innervation in cortex, one co-localized with vasoactive intestinal polypeptide. *Nature*, 1985; **309**: 153—155
- 17 李俊凤, 吴奇久, 韩骞. 金黄地鼠视皮层中的乙酰胆碱神经元. *生物物理学报*, 1991; **7**(4): 512