essential histidine residues for peptidylglycine monooxygenase. Biochem Biophys Res Com, 1996, **218** (2): 495~499
2 Eipper B A, Quon A S, Mains R E, *et al*. The catalytic core of peptidylglycine α-hydrolating monooxygenase: Investigation by site-directed mutagenesis, Cu X-ray absorption spectroscopy and electron paramagnetic resonance. Biochemistry, 1995, **34** (9): 2857~2865
3 Boswell J S, Reedy B J, Kulathila R, *et al*. Structure investigations on the coordination enviroment of the active-site copper centers of recombinant bifunctional peptidylglycine α-amidating enzyme. Biochemistry, 1996, **35** (38): 12241~12250
4 Kolhekar A S, Keutmann H T, Mains R E, *et al*. Peptidylglycine α-amidating monooxygenase: Active site residues, disulfide linkages, and a two-domain model of the catalytic core. Biochemistry, 1997, **36** (36): 10901~10909
5 Prigge S T, Kolhekar A S, Eipper B A, *et al*. Amidating of bioactive peptides: The structure of peptidylglycine α-amidating monooxygenase. Science, 1997, **278** (5342): 1300~1305

Function and Structure of Peptide α-Amidating Monooxygenase. LIU Shen-Ji, CHEN Song-Sen (*Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing* 100005, China).

Abstract Carboxy-terminal amidation is an essential posttranslational modification for numerous neuronal and endocrine peptides. It is catalyzed by peptide α-amidating monooxygenase (PAM), in a two-step reaction. Peptidylglycine α-hydroxylating monooxygenase (PHM) and peptidyl-hydroxyglycine -α-amidating lyase (PAL) act in one of the two step. PHM catalytic core is composed of two nine-stranded β-sandwich domains similar in three-dimessional structure. Each domain contains an activity center with a copper coordinated by three conserved His or two His and a Met residues. In the reaction cycle of producing peptidyl α-hydroxyglycine, the two coppers are reduced independently by ascorbate, and they transfer one electron each to molecular oxygen.

Key words peptide α-amidating monooxygenase (PAM), structure, mechanism

神经细胞粘附分子与记忆*

胡家芬 隋 南 匡培梓 管林初
(中国科学院心理研究所, 北京 100101)

摘要 记忆的形成阶段包含着神经元突触的可塑性变化过程. 近年来的研究表明, 神经细胞粘附分子可同时增进突触的可塑性和维持突触结构的稳定性. 许多研究证实神经细胞粘附分子对与学习和记忆相关的过程起着一定的调节作用.

关键词 神经细胞粘附分子, 突触可塑性, 记忆
学科分类号 Q27

神经细胞粘附分子 (neural cell adhesion molecules, NCAMs) 是细胞表面糖蛋白大家族的成员之一. 这些糖蛋白均在神经系统发育过程中表达并对轴突的生长起着重要的调节作用. 在学习记忆过程中, 神经元也经历了突触的可塑性变化过程, 有关实验表明 NCAMs 对长时记忆的保持有着重要的影响.

1 NCAMs 的结构

NCAMs 由一个含有 26 个外显子的单拷贝基因进行选择性拼接, 产生出至少 20~30 个同位体. NCAMs 含有与免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) 和纤连蛋白 III (fibronectin III, FN III) 决定簇相关的结构. NCAMs 可以按其所含有的每一种决定簇的数目进行分类. 比如 NCAM 有五个免疫球蛋白和两个 FN III决定族, 而 L1 糖蛋白含有六个免疫球蛋白和五个 FN III决定簇. 在不同种系的动物中, NCAMs 之间有较高的同源性. 在果蝇中已鉴定出 NCAM 和 L1 的结构同源分子.

除了由选择性拼接而导致的结构上的变化外, NCAMs 还可经历了翻译后修饰过程, 比如糖基化

* 国家自然科学基金 (39570257), 中国科学院生物与技术特别支持资助项目.
收稿日期: 1998-07-13, 修回日期: 1998-12-28

过程，其结果是连接上含 —CH_2 残基的多糖链. NCAMs 是少数能在细胞表面表达并携带以 α-2-8 键相连的唾液酸多聚体 (polymers of α-2-8 linked sialic acid, PSA) 的糖蛋白. 这些多聚体长短不一，可以从含有少量到 200 个 —CH_2 残基不等[1]. NCAMs 上的 —CH_2 残基数随发育过程而变化，可以从胚胎期的 30% 减少到成年期的 10%. PSA 链可在 NCAMs 周围形成负电荷的水化空间. 除去 NCAMs 上的 PSA 可以增加它的粘附作用但降低它促进突触生长的作用.

此外，NCAMs 基因中有一个由 30 个碱基对组成的外显子，被称为 VASE. 这个外显子可以通过选择性拼接而插入到 NCAMs 的不同位置并因此表现出不同的功能. 它插入到 NCAM 分子中调节同源亲和性结合的决定簇附近，可能参与了 NCAM 与 NCAM 分子之间的识别作用；它也可插入 NCAMs 中类似免疫球蛋白分子的高变区，可能参与了一些新的相互作用；同时它还与 NCAMs 的 —CH_2 残基的连接位点非常邻近，因而可改变后者的构型、定向甚至 —CH_2 残基连接的特性. 神经元发育的重要特征便是神经元对 NCAMs 反应能力的改变. 在发育过程中，VASE 的表达有重要的意义. 当 20%～30% 的 NCAM 转录子含有 VASE 的表达产物时，神经元会失去对 NCAMs 作用的反应能力. VASE 的表达从发育早期的 3% 增加到成年的 CNS 中 50%，这种变化与神经元的生长和分化有重要的关系.

按照 NCAMs 与神经元结合的特性可将这些同位体分为以下三类：分泌性、着膜性 (通过锚定蛋白 GPI (glycosylphosphatidylinositol) 与膜相连) 和穿膜性 (穿越细胞膜结构，比如 NCAM-140 和 NCAM-180) 的 NCAMs[2]. 每一种同位体拥有共同的同源性结合位点，这些位点主要是由五个免疫球蛋白组成. 着膜和穿膜的 NCAMs 有两个重复的 FN Ⅲ结构而可溶性的 NCAMs 只有一个.

2 NCAMs 在突触可塑性中的作用及其机制

有几方面的事实支持 NCAMs 在突触可塑性和记忆中的作用：a. 在那些持续性突触发生和可塑性的脑区有与轴突在发育阶段生长类似的特征性的 NCAM 的表达；b. 在突触可塑性和学习中可检测到 NCAMs 的表达或翻译后修饰作用；c. 特异的针对 NCAM 或相应合成多肽的抗体可阻止 LTP 或记忆的产生；d. 转基因小鼠中抑制 NCAMs 的表达导致学习和记忆障碍.

在神经元发育过程中，NCAMs 不仅在神经元的识别和粘附中有重要的作用，而且在神经元突触的生长过程中也发挥重要作用[2]. 许多证据表明 NCAMs 可能是通过调节第二信使的水平来影响神经元的功能的. 也就是说 NCAMs 对神经元的作用与信息传导过程有关. 首先，使用相应的可溶性 NCAMs 的抗体作用于神经元会触发许多第二信使水平的改变. Williams (1994 年) 用 L1 糖蛋白的可溶性抗体与神经元中 L1 结合后激活了成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF) 受体. 其次，钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶的特异性抑制剂 KN-62 可抑制由 NCAMs 刺激导致的突触生长. 该激酶能对钙离子微小的浓度改变发生反应，并对控制生长锥可塑性的细胞骨架蛋白进行磷酸化最终影响神经元的形态变化. 另外含有 L1 胞间决定簇的可溶性片段与细胞相关的 L1 有同样的促进突触生长作用，但该片段没有粘附特性. 表明除了粘附作用外，NCAMs 对突触可塑性发生影响.

许多研究表明，PSA 是 NCAM 功能的关键调节因子. 从胚胎脑中分离出的 NCAMs 含大量 PSA，PSA 的表达同相应的神经元可塑性变化有着一致的时序. PSA 可促进神经元生长并可能参与信号的转导机制；出生后，其表达在中枢神经系统被下调；成年时 PSA 在神经元可塑性较大的区域 (比如海马) 维持着较高的表达水平.

大量证据表明 LTP 和记忆产生过程伴随着突触形态的变化和数目的增加. NCAMs 在 LTP 和记忆伴随的突触重建过程中起着非常活跃的作用. 采用针对 L1 或 NCAM 或 L1 重组片段的抗体可阻止海马 CA1 区由 Theta 刺激诱导的 LTP 的产生；LTP 产生 10 min 后，这些抗体不能对 LTP 产生抑制，因而 NCAMs 可能参与了 CA1 区 LTP 的形成过程；当 LTP 已表达时，其长时保持不受这些抗体的干扰[3]. 在自由活动的大鼠中诱导 LTP 后可在海马齿状回发现 NCAM 表达的增加.

3 NCAMs 在记忆中的作用

学习可诱导 NCAM 分子表达和唾液酸化的增加. 已有不少实验证实 NCAMs 在记忆中的作用，在不同种类的动物中也得到了相似的结论. 运用同源重组的方法使大鼠 NCAM 基因不表达则显示出空间学习障碍. 这种突变鼠在 Morris 水迷宫中表现较差. 在大鼠获得被动回避行为后 12～24 h 可

检测到其海马神经元中 NCAM-180 唾液酸化增加. Arami 等 (1996 年) 对雄性 Wister 大鼠脑内连续注射抗 L1 和 NCAM 的多克隆抗体, 观察这些抗体对大鼠学习和保持一项空间学习任务的影响. 注射抗 NCAM 组表现出天数依赖性的学习能力降低.

PSA 是 NCAMs 功能的重要调节因子. 除去 PSA 的大鼠在 Morris 迷宫中其空间记忆受阻. Abrous 等 (1997 年) 研究了年龄相关的空间记忆的破坏与海马神经元可逆性减退的关系. 在成年期脑内与神经元可塑性相关的区域表现出高唾液酸化的 NCAM 高水平表达. 老化过程伴随着神经元可塑性的降低, 其唾液酸化 NCAMs 免疫活性的普遍下降. 基础唾液酸化神经元数目随老化过程而减少, 海马内唾液酸化 NCAM 细胞数目减少[4]. Nefiracetam (Nef) 是一种增智药物, Doyle 等 (1992 年) 发现同时注射 Nef 和东莨菪碱, Nef 可反转东莨菪碱所致的学习缺陷. 这种作用可能与记忆巩固晚期 NCAMs 唾液酸化状态的短暂升高的保持有关. Odumere 等 (1997 年) 运用 PC12 细胞模型也证实预先暴露于 Nef 可显著增强 NGF 诱导的轴突发生和 NCAM 的 PSA 化作用. 因此 Nef 增进记忆的作用与 NCAMs 的唾液酸化水平有正相关性. Rose 等发现在小鸡一次性被动回避任务的长时记忆形成过程中, 有两次糖蛋白合成的高峰期. 在合成的糖蛋白中包括两类粘附分子: L1 和 NCAM. 第一次发生于训练后 1 h 内; 第二次发生于训练后 5.5~ 8 h. 阻断这两个时间段的糖蛋白合成皆可导致小鸡对任务的遗忘[5].

4　小　　结

以上简要介绍了近年来有关 NCAMs 与记忆关系方面的研究, 可以看出学习记忆可促进 NCAM 分子表达的增加以及表达后 PSA 水平的升高, 阻断 NCAM 及其 PSA 的作用可对记忆产生破坏. 因此 NCAMS 与记忆有着密切的相关性. 由于记忆的形成受多种因素的制约, 寻找可能的影响因子并弄清其作用机制必将对记忆生理机制的研究提供越来越多有价值的线索, 也会对临床上记忆障碍疾病的药物治疗带来希望.

参　考　文　献

1　Doherty P, Fazeli M S. The neural cell adhesion molecule and synaptic plasticity. J Neurobiol, 1995, **26** (3): 437~ 446

2　Doherty P, Walsh F S. CAM-FGF receptor interations: a model for axonal growth. Mol Cell Neurosci, 1996, **8** (1): 99~ 111

3　Ronn L C, Bock E. NCAM-antibodies modulate induction of long-term potentiation in rat hippocampal CA1. Brain Res, 1995, **677** (1): 145~ 151

4　Abrous D N, Montraon M. Decrease in highly polysialylated neuronal cell adhesion molecules and in spatial learning during aging are not correlated. Brain Res, 1997, **744** (2): 285~ 292

5　Rose S P R. Glycoprotein and memory formation. Behav Brain Res, 1995, **66** (1): 73~ 78

Neural Cell Adhesion Molecules and Memory. HU Jia-Fen, SUI Nan, KUANG Pei-Zi, GUAN Lin-Chu (*Institute of Psychology, The Chinese Academy of Sciences, Beijing* 100101, China).

Abstract　Synaptic plasticity is involved in the process of memory formation. It's proved that neural cell adhesion molecules play an important role both in promoting synaptic plasticity and keeping the synaptic stability. Many evidences have been showed that neural cell adhesion molecules can regulate some process in association with learning and memory.

Key words　neural cell adhesion molecules, synaptic plasticity, memory

Rx 同源异型盒基因与视觉神经系统发育的关系

华　茜

(中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

摘要　Rx (retinal homeobox) 家族是新发现的一类与视觉神经系统发育密切相关的同源异型盒基因, 调控眼基质、视泡、视网膜、前脑以及中脑部分区域的发育. Rx 基因的研究将对视觉神经系统发育的调控机制提供新的认识.

关键词　同源异型盒基因, 视觉神经系统, 发育, 视网膜同源异型盒基因

学科分类号　Q344

收稿日期: 1998-09-16, 修回日期: 1999-01-14