

加强我院神经科学的研究

王书荣

(生物物理研究所所长)

一、重要性

神经科学是 60 年代新兴的边缘学科,现已成为生物学中发展最快的领域之一。它研究人和动物神经系统的结构和功能,其目的在于揭示人脑的奥秘,治疗人类神经系统疾病,发展模拟人脑部分功能的神经计算机。

20 年来,神经科学得到蓬勃发展,其表现为:(1)各国竞拨巨款,专家人数剧增。美国一个神经科学研究所 1975 年的经费为 1.4 亿美元,并以每年 25% 递增。日本“人类新领域研究计划”投资 65 亿美元,以模拟生物信息转换为其重要组成内容。英国为研究人脑的计算原理一个课题拨款约 200 万美元。美国神经科学会会员数每 5 年翻一番,1986 年已达 10,600 人,全世界现有神经科学家 30000 多人,并有越来越多的研究生在接受神经科学训练。(2)研究论文多,实验技术日新月异。国际刊物“脑研究”原一年出版 18 卷 9,000 余页,现又分成“脑研究”、“分子脑研究”、“发育脑研究”和“行为脑研究”四刊出版。(3)基础研究结硕果,实际应用露头角。在分子和细胞水平的研究方面,已新发现几十种神经递质,其中多数隶属神经肽。在感知、行为、学习和记忆等研究中也取得重要进展,已有 20 多人因对神经科学的杰出贡献荣获诺贝尔奖。人们把这些知识用于临床,阐明了一些神经系统疾病,并制订出初步治疗措施。对神经系统信息加工的认识,为发展信息处理和控制技术开辟了新天地,神经计算机正在走向应用。

诺贝尔奖获得者、人工智能专家 Simon 指出:总结人工智能的发展历史,现在感到有必要回过头研究动物和人脑中的信息处理。诺贝尔奖获得者、神经科学家 Axelrod 说:神经科学是一门具有广阔前景的科学,脑研究很可能是自然科学中的最后一个堡垒。因此科学界预计,神经科学将是继分子生物学之后的又一生物学发展高峰,但它对人类社会的影响将更加深远。

二、发展重点

神经科学是一门综合科学,其内容颇广,繁简不一:从分子结构到行为表现,从突触传递到网络计算。由于财力和人力所限,我们只能采取重点发展、重点突破的方针。择重原则有二:第一,在国际上有竞争性,即有重大理论意义或实际应用前景;第二,在国内有竞争性即我院有较好的基础,能拿出高水平成果,将来可望建成国家重点实验室。据此,我们建议我院重点发展细胞及分子神经生物学、神经网络和高级脑功能和发育神经生物学三大领域。

(一) 细胞及分子神经生物学

70 年代,分子生物学与神经科学相结合产生了分子神经生物学,其任务是在分子水平上研究神经系统的结构和功能。它已在递质、受体和通道三方面获得重大进展。正是在这里,分

子神经生物学与细胞神经生物学紧密结合在一起。一方面,递质、受体和通道要通过神经细胞才能发挥作用;另一方面,神经细胞在执行其功能时也离不开递质、受体和通道。

1. 神经递质: 递质是神经元之间的化学信使。十多年前,人们只鉴定出 3—4 种递质,目前知道的递质约达 60 种。包括单胺类(多巴胺、5-羟色胺、去甲肾上腺素等),氨基酸(谷氨酸、甘氨酸、 γ -氨基丁酸即 GABA) 和神经肽三大类。后者由 2—40 个氨基酸残基构成,其特点有二: 不同神经肽可由同一前体分子加工而成;神经肽的作用有特异性和整体性。最重要的神经肽是脑啡肽和内啡肽,它们在脑和脊髓内可能起镇痛作用。各种递质的相互作用十分复杂,它们有时可共存于同一神经末梢,两种或者两种以上递质同时释放,协同起功能作用。

递质通常分布在特定神经中枢或通路里,使脑能同时用神经回路和化学编码两种系统进行信息处理。在哺乳动物脑内,约有 20% 神经元用谷氨酸作兴奋性递质或“开启”信号,30% 神经元用 GABA 作抑制性递质或“关闭”信号,而单胺类和神经肽则可能起调节作用。谷氨酸与 GABA 分子只有一个羧基之差,但其功能却截然相反,许多致幻药都是因与天然递质分子结构相似而起作用。脑内递质的缺乏或过量,都会引起神经系统疾患。例如,多巴胺缺乏产生帕金森氏病,过量则可能引起精神分裂症。若脑纹状体失去 GABA 能神经元的控制,人便患 Huntington 舞蹈症。

2. 受体: 它们有两大功能——识别并结合特殊的递质分子;把递质—受体复合体中的信息进行变换,以改变细胞的生理状态或生化反应进程。已知递质受体都是蛋白质,有时附有碳水化合物或脂质。许多种受体都有不同亚型,各有选择性定位。

一、二十年前“受体”还只是个假设概念,但现今人们已知一些受体的氨基酸顺序,并用遗传学技术使之在爪蟾卵母细胞上做出功能表达。受体可分成两个家族:(1) 烟碱型乙酰胆碱受体 (nAChR)、GABA 受体和甘氨酸受体均由亚单位组成,其亚单位之大小和氨基酸顺序相似。每个亚单位都有 4 个疏水 α 螺旋构域横跨细胞膜。这些受体本身都是离子通道蛋白。nAChR 由 4 种 5 个 ($\alpha_1\beta\gamma\delta$) 亚单位组成,呈玫瑰形排列,中间形成离子通道。ACh 分子与 α 单位结合,导致蛋白受体变构,使离子通道开启。GABA 受体由 2 种 4 个 ($\alpha_1\beta_2$) 亚单位组成, α 单位结合镇静药苯二氮革类药物 (benzodiazepines), β 单位结合 GABA。这两种受体均已在细胞系统得到表达。(2) 蕈毒碱型乙酰胆碱受体 (mAChR), β -肾上腺素受体 (β AR) 和视紫红质 (Rh) 的功能迥异,但相似性颇多: 都有 β -7 段疏水 α 螺旋构域穿过细胞膜;氨基酸顺序很相似;被递 B 肾上腺素受体 (BAR) 和视紫红质 (Rh) 的功能迥异,但相似性颇多: 都有质或光子激活后,先活化 G-蛋白,通过第二信使 (cAMP), cAMP 使离子通道开启。

3. 离子通道: 这类在细胞膜上形成孔道的蛋白质有两个基本性质: 选择性和门控性。门控机制又分为化学门控和电压门控两类。一些受体本身就是化学门控离子通道。上述 nAChR, GABA 受体和甘氨酸受体家族,同时也是一个离子通道家族。电压门控通道是另一个离子通道家族,其中第一个被确定氨基酸顺序的是 Na^+ 通道。它是一个多肽分子,其长度约为 nAChR 亚单位链长的 5 倍,包含 5 个相似的主构域;每个主构域由 6 个亚域组成,他们都是跨膜的 α 螺旋。这样,24 条螺旋形成四重对称结构,中央形成 Na^+ 通道在跨膜电场作用下,通道蛋白变构,通道开启。 Ca^+ 通道和 Na^+ 通道相似,其氨基酸顺序有三分之一相同,表明它们是关系密切的家族成员。 K^+ 通道肽链长度只有 Na^+ 通道的三分之一,似乎只有一个主构域。据推测, K^+ 通道在系统发育上较古老,或许是其它电压门控通道之祖。

谷氨酸受体分为海人草酸型,使君子氨酸型和N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)型受体,后者是化学和电压双控离子通道。谷氨酸,天冬氨酸,外源NMDA,甚至抑制性甘氨酸都能调节离子通道的活动;如果细胞内电位比细胞外高,通道也就能打开,允许 Na , K^+ 和 Ca^{++} 流过细胞膜。这种受体和离子通道不介入通常的快速突触传递,但在与记忆有关的长时程突触增强效应中起重要作用。

(二) 感觉信息加工和神经网络计算

人和动物的脑是世界上最复杂、最有效的信息加工系统。它接收由视、听、嗅、味、触和痛等感官发来的环境变化信息,通过复杂的加工(计算)实现模式识别,用以指导生物作出适当反应,从而使人和动物在千变万化的环境中得以生存和发展。因此,研究感觉信息加工就成为揭示奥秘的突破口。

1. 感觉信息加工:人和动物有非常灵敏的感觉器官。人眼能察觉单个光量子,人耳比任何声学仪器都灵敏得多。对大多数动物来说,视觉和听觉是两种重要感觉。现已在皮层内鉴定出7个躯体感觉区,4个听觉区和12个视觉区。几个或许多脑区的加工模块以平行或串行方式连接一起,构成的分布系统负责脑内信息的平行加工。

人和大多数动物是视觉生物。人所获取的外界信息中40%来自眼睛。现已查明,几乎人脑的各个部分都与视觉反应有关。视觉是一个很复杂的多级过程。外界物体发出或反射的物理能在眼睛视网膜内转变成神经电化学能,经过神经编码和初步加工,视觉信息传递到脑内,在两个多级跨皮层信息加工系统中进行复杂加工,最后实现。图象的空间特性(运动和空间位置),形状和颜色被鉴定出来。最近一二十年,Hubel和Wiesel在猫和猴视皮层发现了简单细胞、复杂细胞、超复杂细胞,以及眼优势柱和朝向柱,并因而荣获1981年诺贝尔奖。近来有人发现,在猴脑视中枢有“脸神经元”和“手神经元”。视觉信息加工后与脑内存储的图象信息相比较而实现图象识别,或作为学习经验存储在海马和扁桃核内备用。

感觉信息加工不仅对揭示脑的奥秘和人的高级神经活动有重要的自然科学和哲学意义,而且对发展生物传感器,生物医学工程和智能机有重大的实际意义。目前,一些国家正在研究具有图象识别能力的光学神经计算机。

2. 神经网络计算:脑对感觉信息的处理能力,来自大量神经元及其间的复杂连接,和对信息进行平行加工或计算。这种神经网络的重要之点是神经元之间的连接(突触)可以修改,从而使之具有模式识别并形成概念和联想能力。按照脑的功能和结构原理设计的装置叫神经计算机。光学技术适合建造神经计算机,因为它能连接大量信息加工部件,而信息就存储在这些连接里。这就是光学神经计算机。它已能从破损照片识别出人象。若把这种计算机的容量大大扩充,有可能使它记忆并迅速识别几百万个图象。

在Hopfield模型中,除用双态神经元外,还引入两个新特征:连接强度和对称性。现以推销员为例形象说明这种神经网络的能力。例如推销员要去30个城市,应以什么顺序使其旅途最短,只用 $900(=30^2)$ 个神经元组成的Hopfield网络就能求出解。据此制造的电子装置能在1微秒内解300个城市的旅行顺序问题,比电子部件多1万倍的微机快10万倍。在Hopfield的思想指导下,人们还设计了一种学习机,叫Boltzmann机。它已被用来解困难的问题,例如从背景中区分出图形。1987年,在美国召开了第一届国际神经网络大会,并成立了国际神经网络学会。有人估计神经计算机现处在微机的1977年阶段,可能5年内会有台式神经

计算机问世。有家生物工程公司在用神经网络研制分子识别机,用来检查成千上万个蛋白质结构,以发现共同的受体锁定结构;一些制药公司打算使用神经计算机根据受体理论设计新药。

3. 学习和记忆:学习是获取知识的过程,记忆应包括学习和回忆两个过程。当今大多数记忆理论和实验方法的基础是可修改突触或 Hebb 突触思想。现有三种研究学习和记忆的模型系统:(1)鸟类模型,在玻璃小珠外涂以苦味的氨基甲酸酯,小鸡啄食一次就学会回避它,结果发现,小鸡端脑上纹体腹部的葡萄糖利用水平较高,蛋白质合成加强,突触泡数量增加,细胞放电率增加。(2)海马模型,把哺乳动物脑区海马制成脑片,电刺激传入神经纤维,海马突触传递效率增强,并可维持几小时甚至数天之久。这种现象叫长时程增强(LTP),可能是研究记忆突触机制的突破口。现已查明,谷氨酸及其 NMDA 受体在 LTP 形成中起重要作用。(3)软体动物模型,海兔、蛞蝓的“脑”都由少量大细胞组成,但它们具有脊椎动物学习和记忆的某些特征。这两种动物都能通过条件刺激(CS)和非条件刺激(US)建立条件反射,这时在两种刺激引起活动会聚的细胞里产生一系列生化变化。通常 CS 使细胞内 Ca^{2+} 浓度上升,导致腺苷环化酶活性增强;US 使细胞释放递质(例如 5HT),通过 G 蛋白质使这种酶增加活性。结果,环化腺苷酸(cAMP)影响细胞膜上的离子通道,便建立起条件反射反应。因此,腺苷酸活化酶是 CS 和 US 信号会聚的分子位点,这种双调节酶在条件反射中起联合作用。

(三)发育神经生物学

人脑有 1,000 亿 (10^{11}) 个神经元和比之多 4—5 倍的神经胶质细胞。每个神经元平均接受几千个神经元输入,即人脑至少有 10^{14} 个突触。这些连接的可能组合数比已知宇宙的原子数还多。因此,人和动物的脑组织是个极其复杂而庞大的神经元网络。但是,它和身体的其他部分一起都是来自一个受精卵。胚胎期的人脑每分钟新产生出 25 万个神经元,它们先是随机发育,随后迁移到预定位置,于是变形成复杂的神经细胞。显然,发育神经生物学是神经科学的重要研究领域,它对认识脑的结构和功能,揭示神经系统疾病,并提出治疗措施,有重要的理论和实际意义。发育神经生物学主要研究两个问题:神经细胞分化和神经线路建立。

1. 神经细胞的分化:人脑有数千种形态学类型神经元,它们又有不同的分布位置、神经连接、化学特性和生理功能,但却都起源于胚胎神经板细胞群。神经元分化受遗传基因控制,也受细胞相互作用影响。例如,在某些环境因素影响下,一些神经元可将所用化学递质从去甲肾上腺素换成乙酰胆碱,另一些神经元可在不同发育阶段将其传播脉冲的主要离子从钙换成钠。目前,神经遗传学主要以线虫、果蝇和小鼠作实验材料。线虫和果蝇视网膜多数细胞的发育方向由细细胞谱系决定。发育中的神经元往往迁移相当距离,并与其他同类神经元集聚在一起形成神经结构,以严格的空间和时间顺序行使功能。特殊的神经胶质细胞突起有引导神经元迁移的作用;一些蛋白质,例如纤维粘连蛋白、神经细胞粘连分子是影响神经元迁移的因素。在这种长途迁移中,一些神经元会走错方向,定错位置,但绝大多数错位神经元会在其后的发育中消失。

2. 神经线路的建立:它包括道路和突触的形成两个方面。大多数神经元经迁移到达预定位置后始发出突起:突起生长端有明显的特殊结构——生长锥,其上带有必要的分子特征,使之对回路的结构或化学线索(化学亲和说)反应,以确定轴突及其分支的生长方向和与之连接的靶细胞。例如,神经生长因子能引导交感纤维的生长。此外,发育中的轴突先进行广泛的连

接,然后使多余者死亡。树突也是这样。最近发现,即使在成年动物神经系统中,树突的方向也可发生变化。轴突有与其近邻一起生长的趋势。最早出现的纤维叫先驱纤维,它向特殊的神经细胞(阶石细胞)生长,后来生长出的纤维在特殊表面分子作用下循径而去,这样便形成神经束或通路。

突触发生是发育神经生物学的中心问题之一,但目前对它知之甚少。突触发生包括神经元识别和突触结构形成。按照 Sperry 的化学亲和假说,神经元在发育早期已进行化学分化,轴突能区别其靶细胞表面上的匹配或互补标志。现已知,在突触结构能在电镜下辨识出来和突触后受体出现之前,某些突触前纤维生长锥能释放递质,表明突触前发育比突触后早。递质发育也参与神经元线路的建立。在发育着的视皮层中有短寿命神经元,它们利用短暂表现的递质参加局部相互作用,然后在发育中成为多余而消亡。看来,神经系统在发育过程中产生各种化学信使,以帮助建立突触结构和神经线路。

三、措施建议

神经科学和分子生物学是当代生物科学中发展最快的两大领域,分子神经生物学则是两者相互渗透的结果。我院有较强的神经科学研究力量,并已取得不少有意义的成果。为揭示脑之奥秘,提高民族的智力,推进神经计算机发展,有必要大力加强神经科学研究。

1. 在生物科学与技术局领导下,神经科学专业委员会加强学术活动,制定好“重点发展,兼顾一般,切实可行”的神经科学发展战略和规划。每年召开一次全院神经科学年会,欢迎院外单位参加。以北京和上海两地的神经科学学会为基础联合各地有关科学工作者,成立中国神经科学学会,并出版神经科学期刊。

2. 择重支持,建立两个开放实验室:(1)北京视觉信息加工开放实验室。“视觉信息加工”已列为中国科学院和基金委的重大项目,参加单位包括生物物理所、生理所和中国科技大学,今后还应有心理所、动物所和发育所参加。在“八五”期间,可将其扩展为“感觉信息加工”项目,争取成为国家重点实验室。加强与北京生物大分子国家重点实验室的联系,联合开展一些分子神经生物学研究。(2)上海分子神经生物学开放实验室。上海生命科学中心已通过专家论证,其主要内容是分子神经生物学。上海生化所也正筹备神经肽开放实验室。这两个实验室可联合组成上海分子神经生物学开放实验室,争取“八五”期间成为国家重点实验室。参加单位包括药物所、生理所、生化所和脑所。它应加强与上海生物大分子国家重点实验室和上海生命中心的联系,充分发挥上海的神经科学优势。

同时,也要择优支持一些基础好、成果多的其它神经生物学研究,例如神经-肌肉营养性关系、痛觉和运动的控制等项目。青岛海洋所、上海昆虫所、昆明动物所和成都生物所等单位也应逐步开展神经生物学研究。

3. 培养青年人才是当务之急。要使我院神经科学有较大发展,青年神经科学家的质量和数量是关键。首先要加强研究生的培养,制定人才培养计划,集体给研究生开设课程。与国外科学家联合培养博士生,动员有成就的博士回国工作。要允许博士后开新课题,并以此作为课题更新的一种途径。注意科研队伍的群体结构,使不同年龄层次上都有“台柱”式的业务骨干。同时,通过广泛开展学术活动,提高在职人员的知识水平,并吸引其他领域的青年专家参加神经科学研究。