

* 学科发展 *

略论神经科学的发展

杨雄里*

(上海生理研究所 上海 200031)

摘要 文章论述了神经科学研究的特点,近年取得的重大进展和主要发展趋势。

关键词 神经科学,脑研究

人被誉为“万物之灵”,这是因为人具有高度发达的大脑。我们为什么能看到色彩缤纷、千姿百态的世界?为什么能听到悦耳动听的鸟的啼啭和动人心弦的音乐旋律?我们为什么有智力、能思维?为什么又有喜怒哀乐?这既是科学家们久已魂系梦牵的重大问题,又是普通人十分关心的自然之谜。

探索和揭示脑的奥秘是当代自然科学面临的最重大的挑战之一。我们的脑具有 10^{11} 的神经细胞(神经元),大抵相当于银河系的星球数,加上彼此间联系的接点(突触),总数达到 10^{14} 。弄清这么一个庞大、复杂的系统,确实是一场无与伦比的挑战。

对脑的探索,最初是在神经解剖学和神经生理学这两个传统分支领域中展开的,也即通常所说的神经系统的结构和功能的研究。之后,神经化学、药理学以及其它学科逐渐介入,开始出现学科的交叉和融合。但是,当各个分支的科学家都还是局限于以应用自己所熟悉的专门领域的手段,从某一侧面去探索问题时,对脑的研究很难说已经形成了一门统一的学科。60 年代中期,随着对神经系统研究的深入,不同分支在发展过程中相互渗透,一门旨在“了解神经系统内分子水平、细胞水平及细胞间的变化过程,以及这些过程在中枢功能控制系统内的整合作用”(美国神经科学学会所作定义)的、包涵从分子到行为各层次的统一学科——神经科学,便应运而生。

近 30 年来,神经科学呈现爆炸性发展。1970 年美国神经科学会成立时只有几百名会员,1996 年已剧增至 2.6 万名。新发现、新成果、新技术不断涌现,令人目不暇接。本文将若干实例,对神经科学近年发展的主要趋势作概略的介绍,并展望这门学科未来的发展。

1 脑研究的多层次特点

不妨先用一个实例来形象地说明神经科学的研究方式。阅读是日常生活中一种常见的行

* 中国科学院院士

收稿日期:1997 年 4 月 25 日

为。对这个行为的研究包括以下几个层次:首先要感知书本上的印刷符号,理解符号的意义;之后通过眼肌的运动,把眼睛移至下一个句子或段落,并重复同样的过程,这是在行为水平对阅读过程的特点进行分析。其二,为了了解这个行为是如何发生的,自然需要追踪神经信号的传递通路。在这一行为中,神经信号最初是在视网膜中产生的,由视神经将此信号从眼传至大脑的枕叶(视皮层,感知印刷符号),然后又通过中枢不同部分间的联系,把信号传递至大脑额叶(理解信号的意义),转而又通过运动性通路去控制眼球的运动,这是在系统或神经通路水平对行为的认识。其三,要了解这些系统的工作机理,又必须分析脑中由众多神经元组成的神经回路或神经网络,它们接受和处理信息,彼此间不断地交换信息,是实现神经系统功能的基本单元,这是在局部回路水平上的研究。其四,每一个神经元都是可兴奋的细胞,是神经信号(神经冲动)的发源地,它们之间通过突触联结起来,或产生兴奋或产生抑制;突触是一个复杂的结构和功能单元,就神经系统中最常见的化学突触而言,上游神经元(突触前神经元)释放的神经传递物质(递质)或调制物质(调质),直接或间接地(通过第二信使)与下游神经元(突触后神经元)膜上的离子通道蛋白(受体)相互作用,引起跨膜离子流的增加或减少,这是在细胞和分子水平上进行的研究。这样把行为化解为不同的组构层次进行分析,反映了现代神经科学家在不同层次上对脑的工作原理的探索。当然,从神经活动的真正过程来看,首先是在分子水平上发生的各种事件导致神经元信号的产生和传输,经过在回路中信息的处理、整合,在不同回路间的相互作用,以及不同中枢间活动的相互作用和协调,最终产生行为。

2 神经科学的重大进展

自然科学的发展使研究深入到更微观的层次。在物理学中,这种发展似乎更早一些。1901年普朗克的量子论,标志着物理学从经典的对物理现象宏观描述跨入到对微观物理世界的分析。这一跨越,是物理学成为20世纪领头学科的最重要特征之一。现在轮到神经科学了。

神经科学发展的主要趋势是把对神经活动的研究推向细胞和分子水平。现代神经科学的一个重要目标是揭示神经系统中神经元之间联系的模式。为了达到这一目标,我们首先需要了解神经元是如何对刺激作出反应的。神经元反应的基本形式是电信号,这种信号可以用尖端极细(小于1微米)的玻璃微电极刺入细胞内部加以记录,如果在微电极的尖端事先充灌上染料并注入细胞,就可以把细胞的形态特征显示出来。这样,我们就能在单个神经元水平上把结构和功能联系起来,即有可能了解各种神经元在某种刺激条件下分别在干些什么。细胞内记录和染色技术的迅速发展,已经使我们对许多神经回路的组构有了相当细致的了解,视觉系统是一个有代表性的例子。目前,对于光照射时视网膜的各类神经元是如何活动的,对不同的神经元之间如何通过突触联系起来,相互作用,对信息进行处理、传递,有了大体上的了解。对这些信号传入视觉中枢后,那里的神经元又怎样对信息作进一步加工从而形成视知觉,也已经有了相当深刻的认识。

现代神经科学的另一个重要目标是阐明神经活动的基本过程。脑不同部位的神经元形态不同,反应特性迥异,由此产生不同的神经活动和功能。但是,所有的神经活动都有一些共同性的基本过程,这包括:神经元信号传导、突触传递和调制等。这些基本过程的阐明无疑有普遍的意义。

神经信号的基本形成是神经冲动(即所谓动作电位),它是受刺激时神经细胞膜发生瞬时

的离子通透性变化的综合结果。离子在膜内外的交换是通过“离子通道”进行的。虽然“离子通道”的概念已有多年的历史,但其分子实体的鉴定和特性的深入研究,是80年代才真正开始的。新的分子生物学方法(如重组DNA技术)使我们对通道结构的认识有了显著的改观,而近代电生理方法(如膜片箝位技术)已使人们能对离子通道功能作直接的、高分辨的观察和分析。

在神经系统中,所有信息处理都涉及经由突触的通讯,因此突触的研究在神经科学中占有中心的位置。突触传递过程的几个侧面已相当清楚,被鉴定的神经递质已经达到40余种,包括氨基酸、胺、神经肽等。对突触小泡内递质的合成、维持、释放、调节的分子机制的认识也已今非昔比。

在阐明脑的高级功能的细胞和分子机制方面也有重大进展,其中最突出的是学习和记忆的研究。学习是一个过程,记忆是一种状态。不断重复的学习将增加记忆的强度和滞留时间,这种关系是由什么决定的?记忆是否是单一的过程?短期记忆(持续几分钟到几小时)和长期记忆(持续几周、数月,甚至终生)是单一过程还是多重过程?如果是通过不同的过程所实现,二者之间的关系是平行的还是串行的?通过对低等动物(如海龟)简单行为的研究,已经对这些问题的回答提供了启示。从目前的研究结果来看,短期记忆和长期记忆在细胞水平的机制似乎是相似的,均伴有神经递质释放和神经元兴奋性的增高,但是在分子水平两者有明显的不同:短期记忆所需要的基因产物是预先存在的,更新较慢,而长期记忆所需的基因产物必须是新合成的。在对哺乳动物的研究中进一步发现,长期记忆需要通过蛋白的合成来加以存储。近年来,反向遗传学介入了脑的研究,这种方法通过制造定位、定向突变改变细胞的基因型,进而还可以改变小鼠等哺乳动物的基因型以产生转基因动物,这为研究某些基因产物在学习、记忆等过程中的作用提供了有利的条件,并已开始取得显著的成功。

对神经疾患和精神疾患的研究,同样反映了神经科学家在分子水平所作的努力,家族性老年痴呆症基因定位的成功是人们经常列举的例子。老年痴呆症表现为记忆力和推理能力进行性丧失,其中1/4病例有明显的遗传倾向。研究表明,至少有5个基因与家族性老年痴呆症有关,其中之一是在21号染色体长臂接近着丝点的11.2—21区域。舞蹈症(Huntington disease)的缺损基因则定位在第4号染色体的短臂上。强直性肌萎缩症定位于第19号染色体。这为研究这些疾患的发病机制、产前诊断和进一步的基因治疗奠定了基础。特别值得一提的是,躁狂抑郁性精神病的基因缺损发生在第11号染色体短臂上,这一区域正好是酪氨酸羟化酶基因所在部位,这种酶是儿茶酚胺(一种神经递质)合成的限速酶,而儿茶酚胺作用的异常与许多精神病密切相关。这一发现可能为研究精神病机制和治疗开拓新的途径。

在分子水平对神经系统发育的研究是一个突出的生长点。神经系统的发生和发育基本上是由基因决定的。通过对果蝇突变型的研究,已经找到了若干与神经系统发育有关的基因,并陆续发现了神经生长因子基因家族的若干成员,克隆了神经系统发育分化过程中与神经细胞程序性死亡(programmed death)有关的基因。应用遗传学分析和重组DNA技术,已经开始揭示环境中不同空间部位和定时出现的分子线索(molecular cue)及相应受体的相互作用如何引导神经细胞的轴突向其靶细胞生长。

神经科学发展的这种趋势,反映了在细胞和分子水平探索神经活动本质的巨大努力。同时,这种探索所揭示的层出不穷的新现象以及它所阐明规律的深刻性,又成为进一步推进这种探索的原动力。因此,这是一种可称之为雪崩式或爆炸性的变化。

3 从整合的观点认识脑功能

对神经活动细胞和分子机制的研究就其本质而言,在哲学上是一种还原论式的方法,即把脑的功能“还原”成细胞和分子水平所发生的一些事件。不论从事这些研究的科学家在主观上是否意识到,这种分析合理性的基础是:神经活动实际上是那些细胞和分子事件的反映。这种观点有其正确的一面,因为一些简单过程往往是自然界复杂性的基础。但是,人类脑的功能只是这些林林总总事件的总和吗?!

试举例来说明。在视觉感知中对脸的辨认是一个重要方面,近年来确实已经发现猴大脑的某些区域(如下颞叶)中一些神经元对脸有特异反应的神经元。这是否意味着对脸的辨认即能归结为这种细胞的活动?或者说,能否想象存在着特殊的细胞来处理每一张熟悉的脸,或每一件熟悉的物体?科学家们目前一般不这么认为,一个被广泛接受的观点是:对视觉图像的感知最终需要平行性处理过程,即需要大脑不同区域的神经元的共同活动,它们各自相对于视景(如脸)的某一特殊方面进行编码。简言之,分立的各部分状态可能并不代表整体,重要的是它们之间的关系。这就象一幅照片的情况,单颗银粒并无意义,正是银粒的集合才表示一种视景。

因此,对于脑这个自然界最复杂系统的奥秘的揭示,显然不能完全依赖于细胞和分子水平的研究。这是因为当分子组成了细胞,分子就不是原来意义上的分子;当神经元组成了回路,神经元就不单纯是神经元,更不要说神经元回路最后组织成脑了。这就是说,当一些基本的单元或过程组合或组织起来以后,必然会产生一些各个组分并不具有的新的性质。反言之,把神经活动还原成更低一级层次时不可避免会失去许多信息。既然我们不可能单从羽毛的结构来推测鸟是如何飞行的,也不可能从最简单的硅芯片的活动来推测巨型计算机的功能和工作方式,我们又怎么能设想从分析单个离子、神经元、突触的性质就能推论脑是如何工作的呢?!

因此,完全囿于纯粹的还原论分析,将使神经科学成为跛足的巨人。脑活动的本质决定了脑研究必然是多层次的,从整合的角度探索脑的活动正在重新引起科学家们的注意。神经网络的研究是一个比较突出的方面。基于数学、物理、计算科学、神经科学的协同研究,目前已建立了各类神经网络,其中一些综合解剖和生理学的资料,不仅模拟某些神经过程或功能,而且它们的算法也为揭示神经系统的工作原理提供了启示。例如计算视觉的研究已经为阐明视觉系统的图像识别机理开辟了新途径,也有力地促进了人工智能和计算技术的进一步发展。神经网络的研究目前已推进到对智力、思维过程的探索,有人提出,思维过程实际上就是不同神经元集群活动的时空模式间相互竞争占领脑的工作空间的过程。在我们的举手投足间思维的动作,表现出达尔文过程的基本原理。

在清醒、活动的动物实施行为(如摄食、饮水)或某种动作和操作(如运动、视觉分辨)的过程中,用微电极记录、分析大脑神经元的活动,并把两者联系起来,是另一令人瞩目的进展。例如,对运动皮层、脑干核团、小脑等神经元活动模式与行为相关的描述,已使人们对运动发生和执行的神经机制的了解向前跨进了一大步。

新的大脑造影技术的发展,为在无创伤条件下分析脑整体的功能特性、区域性相关以及神经化学的变化提供了新的手段。除了已经进入常规医疗实践的 X 射线计算机化断层造影术(CT)外,正电子发射断层造影术(PET)和功能性核磁共振成像(FMRI)使人们有可能在无创伤条件下研究受体结合、递质代谢,不仅能提供静态的信息,也能追踪动态的变化,并进一步与

行为关联起来。

鉴于神经科学近年来取得的重大进展,以及这些进展所揭示的广阔前景,科学家们认为对脑的研究正处于关键时刻。在科学家的倡议下,90年代已被命名为“脑的10年”,各国竞相增强对神经科学研究的支持。在美国,仅国立健康研究院(NIH)一家,每年对神经科学基础研究的支持即高达10亿美元。最近,日本正在筹备“脑科学时代”(The Age of Brain Science)计划,拟在20年内,以每年1000亿日元(约相当于8—10亿美元)的财力,从“认识脑”(Understanding the Brain)、“保护脑”(Protecting the Brain)和“创造脑”(Creating the Brain)三方面大力推进脑的研究。

神经科学已经走过了发展的早期阶段并开始走向成熟,成为一门从分子扩展至行为的统一的学科。为了实现人类共同的目标——更深入地在不同层次上了解脑的结构、功能、工作原理以及脑如何影响我们的发育、健康和行为,需要生理学、生化学、心理学、精神病学、细胞分子生物学、遗传学、医学乃至物理学、信息科学、计算科学、工程科学等各个领域科学家的通力合作。同时,这一目标又是向人类的智慧和创造性的重大挑战。神经科学已经大踏步地向前推进,但这决不意味着已经逼近认识的终点,甚至离终点的距离还十分遥远。不过,可能正在接近一个良好开端的终结期。在已经铺设的基石上,我们可以展望更加辉煌的未来。

参考文献

- 1 Bear M F *et al.* Neuroscience. Exploring the Brain. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
- 2 Barondes S H. Molecules and Mental Illness. New York: Scientific American Library, 1993.
- 3 Calvine W H. How Brains Think. New York: John Brockman Associates, 1996.
- 4 Churchland P S, Sejnowski T J. The Computational Brain. Cambridge, MA: The MIT Press, 1992.
- 5 Gregory R L. Eye and Brain. 5th ed. Oxford: Oxford University Press, 1997.
- 6 Julesz B. Dialogues on Perception. Cambridge, MA: MIT Press, 1995.
- 7 Kandel E *et al.* (Eds) Essentials of Neural Science and Behavior. Norwalk: Appleton & Lange, 1995.
- 8 Koslyn S M. Image and Brain. Cambridge, MA: The MIT Press, 1994.
- 9 Marshall L H, Magoun H W. Discoveries in the Human Brain. New Tersey: Humana Press, 1997.
- 10 Nicholls D G. Proteins, Transmitters and Synapses. Oxford: Blacknell Scientific Publication, 1994.