

神经生物化学

翟森 编

人民卫生出版社

神经生物化学

翟森 编

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

人民卫生出版社印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

850×1168毫米 32开本 113/4印张 5插页 318千字

1981年11月第1版第1次印刷

印数：1—7,300

统一书号：14048·4047 定价：1.45元

序

随着生物化学和分子生物学在神经研究领域的引入，使得人们对于神经系统，特别是对于神经细胞最为集中的中枢神经系统的分子和功能情况广开了眼界，掌握了许多前所未知的事实，从而能够更加正确地阐述神经系统的结构与功能及其相互间的关系。

本世纪以来，神经生物化学的研究工作突飞猛进。尤其近二、三十年来，国外一些研究机构从事分子水平神经生物化学探讨的课题日益广泛而深入，所得结果和报道的文献也是大量且激动人心的。相比之下，我国在这方面起步较慢。编写此书，目的是介绍国外神经生物化学研究的现状、成果及动向，为有兴趣的读者提供一本参考读物。但由于水平所限，缺点在所难免，尚请指正。

本书承中国科学院上海药物研究所邹冈同志审阅，特致谢意。

作 者

1980年1月于中国首都医科大学

目 录

第一章 神经生物化学研究沿革	1
第一节 研究工作的几个历史阶段	2
一、神经化学时期	2
二、神经生物化学时期	3
三、分子和功能神经生物学时期	4
第二节 主要的国际学术活动	6
第二章 神经元	9
第一节 神经元的细胞体	12
一、神经元细胞体的分离	12
二、细胞体的超微量分析	15
三、细胞体的生物化学	16
第二节 树突	20
第三节 轴突	22
一、轴浆流的速度	23
二、轴浆流的方向	25
第四节 神经元内的纤维系统	26
一、微管	27
二、神经细丝	33
三、微细丝	33
第五节 突触	33
一、电突触	35
二、化学突触	36
第三章 神经胶质细胞	44
第一节 胶质细胞的特点	44
一、种类和分布	44
二、物质代谢特点	46
三、电生理特点	51
四、神经胶质细胞的培养	51

五、神经胶质细胞的发生	52
六、神经胶质细胞的功能	54
第二节 神经胶质细胞与髓鞘	55
一、髓鞘的组成	57
二、髓鞘蛋白质	57
三、髓鞘脂类	61
第三节 血脑屏障	62
一、研究的历史	62
二、血脑之间的物质交换	63
三、血脑屏障的结构基础	63
四、血脑屏障的功能	67
第四章 氨基酸与蛋白质	70
第一节 氨基酸	72
一、 γ -氨基丁酸	74
二、谷氨酸	81
三、甘氨酸	82
四、组氨酸	84
五、N-丁二胺基甘氨酸	84
第二节 蛋白质	84
一、酸性蛋白质	86
二、钙结合性蛋白质	91
三、纤维状蛋白质	94
四、髓鞘蛋白质	103
五、受体蛋白和载体蛋白	104
六、其他蛋白质	105
第五章 核酸	109
第一节 脱氧核糖核酸	109
一、脱氧核糖核酸的结构	109
二、脱氧核糖核酸的存在与功能	111
三、脱氧核糖核酸的复制	115
第二节 核糖核酸	120
一、神经系统中核糖核酸的含量	120
二、核糖核酸的结构	121

三、核糖核酸的合成	121
四、核糖核酸的种类	125
五、核糖核酸的功能	132
第六章 脂质	146
第一节 磷脂	147
一、磷脂的种类和结构	147
二、磷脂的分布	149
三、磷脂的代谢	151
四、磷脂的功能	155
第二节 糖脂	155
一、神经节苷脂的结构	156
二、神经节苷脂的分布	160
三、神经节苷脂的合成途径	160
四、神经节苷脂的功能	162
第三节 胆固醇	163
第七章 脑的能量转换与代谢区域	166
第一节 氧和葡萄糖对中枢功能的重要性	166
一、低血糖	167
二、痉挛和癫痫	167
三、电刺激和K ⁺ 浓度改变	167
第二节 葡萄糖的代谢途径	168
一、糖酵解	168
二、糖的需氧氧化	172
第三节 脑的代谢区域	182
一、谷氨酸的代谢区域	182
二、三羧酸循环的代谢区域	183
三、γ-氨基丁酸的代谢区域	183
第八章 环磷酸核苷及其有关的酶	187
第一节 中枢神经系统中环磷酸核苷的含量与分布	191
第二节 神经介质对环磷酸核苷的影响	194
一、胺类介质对环磷酸核苷的影响	195
二、乙酰胆碱对环磷酸核苷的影响	196

第三节 神经介质第二信使——环磷酸核苷与突触后电位的关系	198
一、突触后电位发生的机理	198
二、环磷酸核苷作为第二信使的标准	199
三、用颈上交感神经节实验的结果	200
四、用大白鼠小脑浦氏细胞实验的结果	203
第四节 蛋白质的磷酸化	204
一、cAMP 依存性蛋白质磷酸化	204
二、cGMP 依存性蛋白质磷酸化	211
三、不依赖环磷酸核苷的蛋白质磷酸化	211
第五节 环化酶	212
一、A-环化酶 (cAMP环化酶)	212
二、G-环化酶 (cGMP环化酶)	215
第六节 磷酸二酯酶及其活化因子	218
一、磷酸二酯酶 (PDE)	218
二、PDE 的活化因子 (PAF 蛋白质)	220
第七节 蛋白激酶	224
一、cAMP 依存性蛋白激酶 (A-激酶)	224
二、cGMP 依存性蛋白激酶 (G-激酶)	226
第八节 视网膜杆状细胞环磷酸核苷的研究	229
一、视网膜杆状细胞外段膜的结构	229
二、视网膜杆状细胞外段膜环磷酸核苷的研究	233
第九章 神经介质	240
第一节 乙酰胆碱	241
一、乙酰胆碱在中枢的分布	242
二、中枢胆碱能神经元的通路	243
三、乙酰胆碱的代谢	245
第二节 胺类介质	255
一、儿茶酚胺	255
二、5-羟色胺	275
第三节 其他神经介质	280
第十章 信息传递的机理	284

第一节 信息传递与介质释放	284
一、乙酰胆碱的释放	284
二、儿茶酚胺的释放	286
三、 Ca^{2+} 与神经介质的释放	288
第二节 神经介质受体	291
一、胆碱能受体	291
二、胺类介质受体	298
第三节 信息传递与兴奋膜	300
一、突触后电位与动作电位	300
二、电位发生的离子学说	301
三、神经膜的离子通路	302
第十一章 神经激素和神经肽	308
第一节 神经激素	309
一、下丘脑-垂体前叶系统	311
二、下丘脑-垂体中叶系统	320
三、下丘脑-垂体后叶系统	321
第二节 神经肽	326
一、二肽和三肽	326
二、多肽	330
第十二章 高级神经活动与精神障碍	340
第一节 高级神经活动	340
一、学习与记忆	340
二、睡眠与觉醒	341
第二节 精神障碍	345
一、精神不安	345
二、精神分裂症	350
三、躁狂忧郁症	356
四、帕金森氏综合征	359
五、癫痫	360

第一章 神经生物化学研究沿革

宏观世界是无限的，同样，微观世界也是无限的。人体作为结构与功能极为复杂的高度发达的有机体，对它内部精微深妙的秘密，只能是通过不断革新的科学实验逐步地加以揭露和认识，而永远不能究其穷尽。

现代科学技术的高度发展，以及与之并驾齐驱的实验研究方法的日益先进，为打入人体内部的玄宫开辟了广阔道路。人类对于自己本身的认识是愈来愈真切了。

自古以来，在人体的各系统中，神经系统特别是它的中枢部分，是被认为最玄妙莫测的，甚至由此而导致唯心主义和唯物主义两大哲学营垒的形成和长期斗争。然而，随着科学的启蒙，特别是现代科学的出现，无数的实验结果都证明了：无论是神经系统的一般活动也好，还是其中枢的特殊活动也好，都是物质运动的结果。就是作为人类区别与其它高等脊椎动物的主要特征之一的意识和思维，不论看起来是多么超感觉的，但也离不开它的物质基础。

神经生物化学是生物化学的重要分支，主要研究神经-精神活动的物质基础。从它刚刚萌芽那时起，就吸引了许多科学工作者的注意。在约两百多年的过程中，特别是近几十年来，由于科学实验向着深度和广度的急速推进和大批未知事物的被揭举阐扬，不仅促成了这门学问的建立和日渐充实，同时也使得人们愈益深刻地认识到探究神经生物化学对于揭示人体内部奥秘的重要意义。

近年来，随着分子生物学突飞猛进的发展和在神经研究领域的引入，使得人们对于神经系统，特别是对于神经细胞最为集中的中枢神经系统的物质活动状况的细节广开了眼界，认识到许多前所未知的客观事实，从而能够更加准确地阐述神经系统的结构与功能的关系。

第一节 研究工作的几个历史阶段

一、神经化学时期

神经化学的研究工作可以追溯至 18 世纪。它最早开始于欧洲，以后逐步扩展及北美和亚洲各地。18 世纪初叶，医学界研究较多的是生物体的物质组成。对于中枢神经系统和周围神经系统，当时有些实验室也进行了物质的定性、定量分析，以探讨神经组织的化学成分，但那时的着眼点在于磷和脂质的研究。1719 年，德国医生 Hensing, J. T. 等发表了关于牛脑磷的定量分析的长篇论文。这是最早的一篇对脑内物质进行详细化学分析的报告，也是最早的一篇从脑内分离出特殊物质的报告。他们的研究工作给予后来者以巨大的影响，以致直到 19 世纪尚有人在继续他们的工作。例如，1811 年，Vauguelin, L. N. 在当时有机化学方法飞速发展的推动下，成功地建立了从中枢神经系统分离脂质的方法；1834 年，Couerbe, J. P. 又研究了脑内化学物质对脑的功能与疾病的关系。他们发现：正常人脑组织的磷含量为 2.0~2.5%，而痴呆患者则不超过 1.5%，狂躁病人却高达 3.0~4.0%。这项工作是关于中枢神经系统在功能异常条件下，其中化学物质改变的最早的实验报告，在当时的医学界引起了很大震动，从而有“没有磷便没有思想”这一流行语。

在 19 世纪中叶至末叶，英国伦敦的 Thudichum, J. L. W.，在当时欧洲思想界受身心二元论的影响极深，医学界也被保守的精神医学理论统治的情况下，力排干扰，在中枢神经系统的化学研究方面作出了巨大贡献。从 1865 年起，他用了整整 17 年的功夫，埋头研究脑组织的脂质等成分，并于 1884 年出版了名著《论脑的化学构成》。Thudichum 在这部著作中，详细论述了正常脑组织的化学成分，并明确指出一些精神病是由于神经细胞的特殊物质发生变化而引起的，从而冲破了保守的精神医学理论的包围，开辟了一条用唯物主义观点研究精神病学的道路，为中枢神经系统疾病的研究提出了科学的论证。Thudichum 的一些论

据，至今仍被一些教科书所引证。他的上述名著被誉为神经化学的奇葩，而作者本人则被推崇为“神经化学之父”。

回顾 18~19 世纪有关神经化学的主要研究工作，按年次排列，可以概括为以下几个项目（表 1-1）。

表 1-1 18~19 世纪神经化学的主要研究工作

年份	研究项目	年份	研究项目
1719	磷的测定	1830	脑、视网膜、视神经成分分析
1766	灰分分析	1834	有机物与精神病的关系
1790	草酸测定	1841	磷脂、脂肪酸的分离
1790	碱性物质测定	1847	脑磷脂的研究
1793	PO ₄ , NH ₃ , Na, Ca, 蛋白质测定	1854	脑内物质的分布情况
1811	有机磷、脂质、含硫化合物测定	1857	肌醇、肌酸、嘌呤的研究
1814	脑组织的化学分析	1865~1882	脑内脂质的研究
1826	胆碱测定		

二、神经生物化学时期

19 世纪末，特别是 20 世纪初，生物学界的主要注意力是集中在物质代谢的研究方面。当时，由于 Meyerhof, O., Warburg, O. 和 Krebs, J. H. 等新一代学者的出现，以糖酵解、细胞呼吸为中心的生物化学研究取得了重大的进展。这一时期即所谓“Warburg, Wieland, Thunberg 的糖酵解和细胞呼吸研究时代”。在这一时期，研究工作的显著特点是：将生物化学方法引入神经化学研究领域，从而扩大了神经研究的深度和广度，使神经化学研究进入了生物化学阶段。从本世纪 20 年代开始，神经生物化学的研究便活跃起来。在体外实验方面，1920 年德国学者 Winterstein, H., Meyerhof, O. 和 Warburg, O. 对神经和脊髓进行了组织呼吸测定；同年，日本学者田代观察到刺激神经可以产生 NH₃；英国学者 Peters 发现缺乏维生素 B₁ 可引起神经麻痹，同时脑内乳酸含量增高。在体内实验方面，Hill, L., Nabarro, D. N. 和 Alexander, F. G. 于 1895 年作了关于动物颈动脉和颈

静脉的血流量、氧和二氧化碳含量的测定，他们报告狗脑的血流量为 138 毫升/100 克/分钟。这是关于脑组织呼吸的最早研究，他们的这项工作一直延续到 1925 年。还值得提出的是，德国德皇威廉皇家研究院于 1923 年开设了神经生化研究室，这是世界上正式成立的第一个专门从事神经生物化学研究的机构。这一研究单位的建立，不仅推动了神经生化研究的迅速深入，带动了其他国家相继成立同样的机构，而且标志着神经生物化学已经成为生物科学的一个重要分支而独立存在。

三、分子和功能神经生物学时期

第二次世界大战以后，欧洲的一些国家和美国、日本连续开设了专门的神经生化研究机构，扩大了专业人员的培养，形成了这一研究领域的中坚力量，从而促使神经生物学的研究进入到分子与功能的水平，并在这方面取得了许多很有价值的成果。尤其是 70 年代以后，分子和功能神经生物学的研究达到了高潮，并且开拓了很多新的起点，取得了一些新的突破。这方面的研究成果比较显著的有：

(一) 中枢介质的研究

近年来，中枢介质的研究工作不仅进展迅速，而且取得的成果突出，尤其是胺类介质研究的进展更为引人注目。早在 1895 年 Oliver 等就发现肾上腺髓质中有一种可使血压升高的物质。1901 年 Lungley 进一步指出这种物质和交感神经的作用相似，并于 1904 年提出了化学传递的概念。但是，由于当时科学水平的限制，使这一问题长时期处于争论不休之中，直到 50 年代以后，由于大规模地开展了荧光组织化学等工作，才将这项研究推向前进，不断取得了重要成果。70 年代以后，不论在胺类介质的神经元通路方面，抑或在中枢胺类介质的合成和分解，以及在分子水平上的代谢控制机理、受体等等方面，都取得了巨大的成果。这方面的研究工作带动着整个中枢介质的研究并取得了令人眼花缭乱的进展，成为 60 年代以后国际学术活动中风靡一时的课题，并给精神病的预防和治疗开辟了光明的前景。

(二) 环磷酸核苷的研究

环磷酸核苷的发现和环磷酸核苷的第二信使功能的被阐明，吸引了广大科学工作者的注意力，致使环磷酸核苷研究工作的进展一日千里，其文献报告成指数地增加。这方面的成果极大地促进了中枢神经系统分子水平机理的探讨。环磷酸核苷是美国田纳西州首府纳什维尔 Vanderbilt 大学 Sutherland 教授发现的。Sutherland 自 50 年代以后就从事去甲肾上腺素与糖原之间关系的研究，1968 年在肝匀浆中发现了 cAMP，并进一步阐明其为第二信使，他因为有此重大贡献而荣获 1971 年诺贝尔生理学奖金。环磷酸核苷研究的进展，极大地推动着各方面研究工作的进展。为了交流这方面的成果，曾召开过国际环磷酸核苷座谈会，到 1977 年 7 月共开过三次；同时，西德在 1975 年也开过这样的会议，日本并于 1976 年 7 月召开了以“神经系统与 cAMP”为专题的环磷酸核苷学术会议。环磷酸核苷被引用到中枢兴奋传递机理方面的研究是很广泛的，诸如环磷酸核苷与神经介质的合成与释放，环磷酸核苷与神经介质受体、神经膜蛋白质的磷酸化、微管蛋白的磷酸化、视网膜的光照机理等等，都进行了广泛的研究。尤其是 cAMP 与 cGMP 之间对立协调关系的解决，将更有利于说明神经介质之间的关系。

(三) 突触的研究

突触与神经介质的释放的机理，特别是突触小泡的研究，是近 20 年来最为活跃的研究课题之一。尽管有着不同的见解和争论，然而，不论在突触与突触小泡的微细结构、生物化学特性以及神经介质的释放机理方面，都取得了很大的进展。

(四) 高级神经活动的研究

近年来，关于高级神经活动在分子水平上的物质基础的研究，是颇为引人注目的课题。例如，学习与记忆，睡眠与觉醒，以及脑与行为之间的关系，都进行过多方面的探索。除此而外，对一些精神性疾病，如精神分裂症、狂躁忧郁症、精神过度兴奋、癫痫等，也进行过很多研究，并对这些疾病的治疗起着积极的推动作用。这些课题的进一步探索，将会给精神性疾病患者找

到更为合理的治疗手段。无疑，它必将在一定程度上造福于人类社会。

综上所述，从这一研究领域的发展看，可将其划分为三个历史阶段，即神经化学阶段、神经生物化学阶段和分子与功能神经生物学阶段。这三个历史阶段分别代表着三种不同的研究深度和水平。但是，就目前国际上一些学会和一些杂志的名称看，由于历史的既成事实，很多仍沿用“神经化学”这一名称。因而，作者在下面介绍时，也将尊重这一习惯称呼。

第二节 主要的国际学术活动

第二次世界大战结束以后，欧、美、日本等国随着经济建设的复苏和科学、文化、教育事业的发展，研究工作日益活跃，神经生物化学的研究队伍也应运而迅速扩大起来。为了满足国际间学术交流的需要，在欧美一些国家科学工作者的倡议下，于1954年成立并召开了“国际神经生物化学座谈会”。之后，每两年举行一次，相互交流最新的研究成果并探讨学术问题。到1962年止，共开了五次座谈会。各次座谈会的概况见表1-2。

表1-2 各次国际神经生物化学座谈会概况

第一次，1954年在英国牛津召开。中心议题：神经系统发育的生物化学。讨论内容为：中枢神经系统的个体发生；神经系统发育中化学组成的变化；神经系统发育的动态生物化学；酶的差异与功能的关系；神经系统发育的组织化学；神经系统发育的内源和外源因子。

第二次，1956年在丹麦奥尔胡斯召开。中心议题：神经系统的物质代谢。讨论内容为：神经系统的微细结构；神经组织的化学组成；脑物质代谢的体外及体内研究；神经和神经节的物质代谢；脂质与脂肪酸代谢；核酸代谢；蛋白质和氨基酸代谢；能量代谢；神经的兴奋传递与电解质；胆碱能神经与非胆碱能神经的兴奋传递；血脑屏障；药物对代谢的影响。

第三次，1958年在法国施特拉斯堡召开。中心议题：神经系统的化学病理学。讨论内容：先天性神经功能紊乱的生物化学；后天营养失调引起的神经功能紊乱的生物化学；铜的化学病理学；脱鞘疾病的生物化学；癫痫的生物化学；痴呆病的生物化学；水和电解质的代谢异常。

第四次，1960年在意大利瓦伦纳召开。中心议题：区域神经生物化学；神经系统的亚微和超微结构与功能的关系。讨论内容：神经系统的亚微结构和超微结构；神经系统的代谢区域；一些物质的区域性分布与代谢；轴突流与神经分泌；脑的生化药理学；中枢神经系统的生物胺；代谢区域的药理学。

第五次，1962年在奥地利圣沃尔夫冈召开。中心议题：比较神经生物化学。

上述五次国际神经生物化学座谈会，对推动神经生化的研究和国际间的学术交流起了重要的作用。但是，由于每次座谈会参加的人数有限，不能满足日益增多的神经生物化学科研人员学术交流的需要，因此，于1967年决定成立国际神经生物化学学会，广泛吸收会员，并确定每两年召开一次会议。据1975年统计，已发展会员560名。到1979年为止，已召开7次学会。各次学会的概况见表1-3。

除以上会议外，1962年在瑞典的哥德堡还召开过主题为“酶的活性与中枢神经系统”的国际座谈会；1971年开始在美国召开过多次“神经科学会议”；1958年开始日本每年召开一次“神经化学座谈会”。这些学术会议，对于发达国家的神经生物化学和分子生物学的研究显然起着极大的推动作用。

与此同时，一些专业性杂志和书籍也相继问世。1956年，国际性的刊物《神经化学杂志》创刊，由各国专家担任编委，及时报道和交流神经化学研究的进展和动向。在专著方面，1954年日本大阪大学中脩三主编的《神经化学》出版，此书被推举为世界上第一部较为完整的神经化学专著。次年，出版了由Elliott, K. A. C. 主编的《神经化学》和由McIlwain主编的《中枢神经系统的生物化学》，后者经由42名神经生物化学科研人员执笔修订，又于1962年再版，并加了《脑与神经的化学》的副题。1964年，日本庆应大学塚田裕三主编的《脑的生物化学》出版。1969年，美国纽约州立神经化学研究所Lajtha, A. 主编的《神经化学手册》出版，此书到1972年已出版7卷，是一套内容比较完整

表 1-3 各次国际神经生物化学学会概况

会次	日期	地点	人数	主席	主要内 容
1	1967. 7.	法国施特拉斯堡	29国 329人	Mandel, P.	学术交流，并讨论神经生化未来的研究方向
2	1969. 9.	意大利米兰	33国 728人	Paoletti, R.	神经生化模型；垂体和下丘脑功能；神经胶质细胞的生物化学；中枢受体；神经系统的病理学
3	1971. 7.	匈牙利布达佩斯	29国 860人	Huszak, I.	儿茶酚胺的代谢和代谢酶；中枢神经系统的蛋白质；突触；电鳗发电器官乙酰胆碱受体的研究；代谢区域；神经系统的病理生物化学与药物代谢
4	1973. 8.	日本东京	27国 856人	塙田裕三	神经组织的特殊蛋白质；中枢神经系统脂质的正常和异常代谢；神经介质受体；单一神经元的生物化学；中枢代谢调节机理；中枢药物作用的生化改变；神经系统的环磷酸核昔与受体；神经发育期的核酸和蛋白质代谢；髓鞘碱性蛋白质的结构与功能；神经元和神经胶质细胞的分离技术；学习与记忆
5	1975. 9.	西班牙巴塞罗那	34国 730人	Folchpi, J. Sabater, J.	神经系统磷脂和糖脂的结构与功能及实验病理学和生化药理学
6	1977. 8.	丹麦哥本哈根		Clausen, J.	
7	1979. 9.	以色列耶路撒冷	700人	Shahar	组织培养观察神经元的发育和突触形成；突触的兴奋；神经胶质的分化；髓鞘形成；神经介质酶等。

的参考书。近年来，关于从分子水平阐述神经生物学的专著更是不断出现。如荷兰乌特勒支大学Gispen, W. H. 主编的《分子与功能神经生物学》，是由荷兰、西德、法国、美国神经生化和分子神经生物学研究者集体写成，1976年出版。这本书深刻地反映了这方面研究工作的最新进展。

第二章 神 经 元

中枢神经系统主要由神经元和神经胶质细胞所构成。神经元是神经系统基本的结构单位和功能单位（图 2-1）。神经胶质细胞在数量上要比神经元多出几倍。神经胶质细胞主要是对神经元起保护、营养和支持作用；此外，也还有其它独特的功能。除神经元和神经胶质细胞外，由于脑和脊髓中毛细血管极为丰富，因而毛细血管内皮细胞也成为中枢神经系统的主要细胞组成之一。

欲了解中枢神经系统的功能，就必须首先知道神经元和神经胶质细胞的分子组成和物质代谢状况。可是，由于技术条件的限制，既往的神经生物化学工作者多用全脑匀浆和脑或脊髓切片作为研究对象。自然，由此而得到的实验结果便只能反映脑或脊髓的全部组织的共同特点，而不能反映单一神经元或单一神经胶质细胞的具体个性。因此，近半个世纪以来，许多实验室特别重视寻求单一神经元的分离方法以及高度灵敏的分析技术，并已在这方面取得了成果。

神经元的主要功能是接受刺激，并经过分析综合，传递给下一级的神经元或靶细胞。因而，它的一切形态学、生理学、生物化学特征，都是与这一功能密切关联的。单独一个神经元不能孤立地执行生理功能，必须通过众多的神经元之

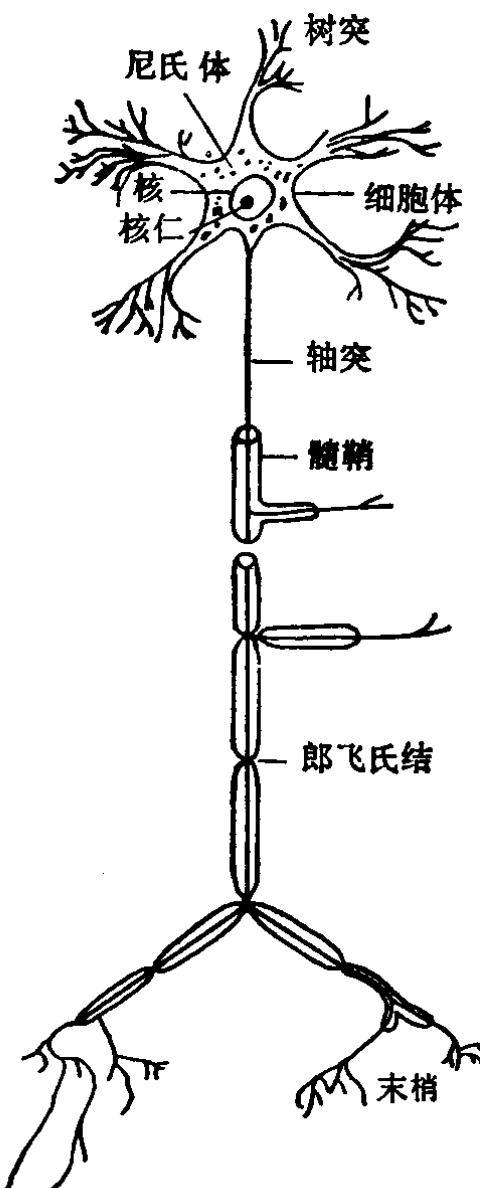


图 2-1 神经元