

综述与专论

神经科学与百年诺贝尔奖

赵 静¹, 赫荣乔¹, 李东风²

(1. 中国科学院生物物理研究所脑与认知科学研究中心 中国科学院视觉信息加工重点实验室 北京 100101;

2. 华南师范大学生命科学学院, 广东 广州 510631)

摘要: 神经科学是 21 世纪生物科学的基本研究内容之一。诺贝尔医学及生理学奖是对生物科学领域中所取得突出成就的最高评价。在诺贝尔奖设立一百周年之际, 神经科学已在神经元、神经活动、信号转导、感觉和知觉、脑的高级功能和神经发育等研究水平上取得了巨大成果, 并获得了近二十项诺贝尔奖。预测了今后神经科学可能取得的突破性进展, 并分析了我国神经科学发展的现状和研究的立足点。

关键词: 神经科学; 诺贝尔医学及生理学奖; 一百周年

中图分类号: Q42 文献标识码: A 文章编号: 1000-6737(2002)02-0141-06

每年诺贝尔奖的公布, 不仅受到全世界的关注, 更是各国科技界庆贺的盛典。诺贝尔奖因其广泛性、公平性和先进性, 被认为是全球含金量最高的综合性科学奖, 获奖者因此而成为各界尊敬和仰慕的杰出人物。2001 年恰逢诺贝尔奖创立 100 周年, 受瞩目的程度更胜往年。

神经科学 (neuroscience) 作为一门独立学科仅有四十余年的历史, 但它与神经生理、神经解剖、神经生物化学和神经药理学却有很久的渊源。美国神经科学会对神经科学有一精辟的解释: 神经科学是为了了解神经系统内分子及细胞水平的变化过程, 以及这些过程在中枢功能控制系统内的整合作用所进行的研究。纵观自 1901 年德国医学家 Behring (1854-1917) 因发现白喉抗毒素获奖至 2001 年美国科学家 L. H. Hartwell (1939-), 英国学者 R. T. Hunt (1943-) 和 P. M. Nurse (1949-) 因发现细胞周期的关键调节因子获奖^[1]。这 100 年来所颁布的 102 项生理及医学奖中, 由于战争或其它原因, 有 9 年未评奖, 有 11 次两项研究同时获奖。有关神经科学方面的近二十项, 基本可以全面反映神经科学的研究内容、阶段特点与发展方向, 尤其是 2000 年医学奖授予了发现神经细胞特殊信号的传导形式 (慢突触) 的三位科学家, 更是充分显示了神经科学的勃勃生机。

1 神经元学说开创了新纪元

在了解脑的过程中, 人类经历了旷远蒙昧的精神至上学说, 直到 19 世纪 20 年代, 奥地利医生 Gall 推测精神过程是由脑实现的, 才转到意识有物质基础这一轨道上。意大利细胞学家 C. Golgi (1843-

1926) 徒手将脑切成薄片, 用铬酸盐-渍银法染色, 第一次在显微镜下观察到了神经元和胶质细胞, 为研究神经科学提供了最基本的组织学方法。西班牙神经组织学家 R. Y. Cajal (1852-1934) 在掌握了 Golgi 的方法后, 建立了还原硝酸银染色法, 可以显示出神经元树突 (图 1), 发现神经元之间没有原生质的联系, 认为神经元是整个神经活动的最基本单位, 从而使复杂的神经系统有了进一步研究的切入口。因此, 二人于 1906 年获得诺贝尔奖。而后, Cajal 又经过大量、精细的实验, 创立了“神经元学说”^[2], 该学说的创立成为神经科学发展史上的里程碑。

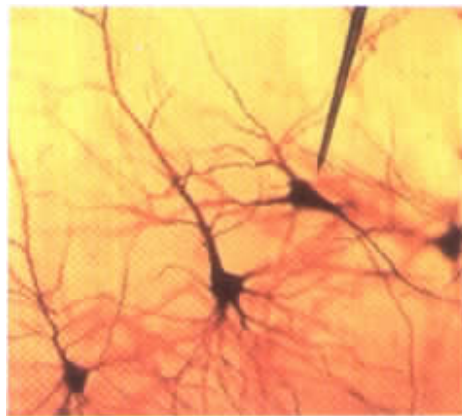


Fig.1 Pyramidal cells of the visual cortex in a monkey, stained by the Golgi method. (From David^[3])

收稿日期: 2001-11-21

作者简介: 赵静, 1974 年生, 现为辽宁师范大学讲师, 博士研究生

通讯作者: 赫荣乔, 电话: (010) 64889876,

E-mail: herq@sun5.ibp.ac.cn.

2 神经活动的基本过程

2.1 电信号变化

英国生理学家 C. S. Sherrington (1857 - 1952) 通过研究膝跳反射, 认为反射是神经系统的基本活动形式, 并具有抑制和兴奋两个相互协同作用的过程; 发现肌肉的神经束是由运动和感觉两种神经纤维组成, 提出了神经系统整合作用和“突触”的概念(图2)。E. D. Adrian (1889 - 1977) 则是把 Sherrington 反射学说具体化, 在神经纤维传导过程中记录到了电活动, 即神经冲动。两位英国学者共同在 1932 年获奖^[4]。

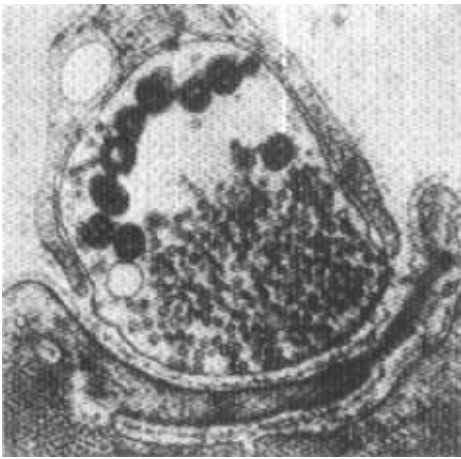


Fig. 2 The fine details of a neuron's bouton and cleft, including synaptic vesicles filled with neurotransmitter in the presynaptic cell and the receptor proteins in the membrane of the postsynaptic cell. (From John et al^[5])

1963 年的诺贝尔奖颁给了英国生理学家 A. L. Hodgkin (1914 - 1998) 和 A. F. Huxley (1917 -)。他们应用微电极和阴极射线示波器以及电压钳技术, 发现了枪乌贼巨大轴突的动作电位, 揭示了电位变化的机制, 即细胞膜上的离子通道变化, 还推算出描述神经冲动的经典数学模型, 为心电图等临床应用开辟了新的途径。另一位获奖者是澳大利亚生理学家 J. C. Eccles (1903 - 1997) 他师从于 Sherrington, 研究神经细胞之间信息传递机理, 同时记录到了神经-肌肉接头处的终板电位, 进一步验证了 Sherrington 晚年所强调的抑制性突触的存在。

2.2 神经化学递质

神经冲动的信息除了依靠电信号来传递, 是否还有另外的传递方式? 英国生理学家 H. H. Dale (1875 - 1968) 证明副交感神经末梢可以分泌乙酰胆

碱(Ach), 从此将神经化学与神经生理的研究方法结合起来, 奠定了神经药理学的基础。另一位英国生理学家 O. Loewi (1873 - 1961) 发明了著名的蛙心灌流实验, 验证了迷走神经末梢可分泌抑制心脏活动的物质(后证明为 Ach), 证明肌肉收缩时神经也是通过化学递质作用于肌肉而引起反应。这两位科学家共享 1936 年的诺贝尔奖。

1970 年的生理奖颁给了英国生理学家 B. Katz (1911 -)、瑞典学者 U. V. Euler (1905 - 1983) 和美国生物化学家 J. Axelrod (1912 -), 他们共同发现了神经递质及其储存、释放和激活的过程。其中 Katz 主要研究神经和肌肉功能, 在神经肌肉接头处发现了微终板电位, 为“量子释放”理论打下基础; Euler 发现去甲肾上腺素(NA)是交感神经系统的神经传递介质; Axelrod 阐明了儿茶酚胺类神经递质的代谢过程, 为治疗高血压、帕金森氏病药物的研制开创了新途径。

3 离子通道和信号转导

神经系统具有产生和加工信号的功能, 这与神经细胞膜上各种离子泵、通道、递质(调质)的受体密切相关。随着 20 世纪末分子生物学的崛起, 对离子通道结构和信号转导过程的理解也深入到分子水平, 翻开了认识神经科学的新篇章。

1991 年, 德国生理学家 E. Neher (1944 -) 和 B. Sakmann (1942 -) 因发现了细胞中单离子通道的动态而获奖^[6]。他们应用膜片钳技术, 记录到了细胞膜上单个离子通道的电流, 证实了离子通道的改变, 可影响细胞内、外离子浓度, 从而调节细胞的功能。

美国科学家 A. Gilman (1941 -) 和 M. Rodbell (1925 - 1998) 因发现 G 蛋白在细胞内信息传导中的作用而获得 1994 年的生理学奖。Rodbell 证实细胞膜内的信息传递结构由 3 部分组成。Gilman 分离出 G 蛋白, 证明它是鸟苷酸调节蛋白, 是膜受体和腺苷酸环化酶间的一种偶联蛋白^[7]。1998 年, 美国药理学家 R. F. Furchgott (1916 -)、L. J. Ignarro (1941 -) 和 F. Murad (1936 -) 因发现“NO 作为信号传递分子”而获奖^[8]。他们的研究首次表明气体分子可以穿过细胞膜而发挥信使作用, 提出了生物信号传递的新理论(图 3)。

瑞典药理学家 A. Carlsson (1922 -) 发现了多巴胺(DA)是脑内的一种神经递质, 这种物质对于控制人类身体运动和精神活动具有非常重要的作用, 缺

失该递质会导致类似帕金森氏病的症状。P. Greengard(1925 -) 是美国分子细胞生物学家,他研究发现 DA 作用于膜受体后,激活细胞内第二信使,从而激活蛋白激酶,导致某些蛋白质的磷酸化,而发挥生理效应,首次揭示了“慢突触”效应的生化基础。美国神经生物学家 E. Kandel (1929 -) 发现细胞内蛋白质的磷酸化可以加强突触传递效率,构成了短期记忆的基础,而多次强烈的突触传递活动,可影响神经元内的蛋白质合成代谢,改变突触的结构,形成长时程记忆的基础(图 4)。这三位科学家因在神经细胞

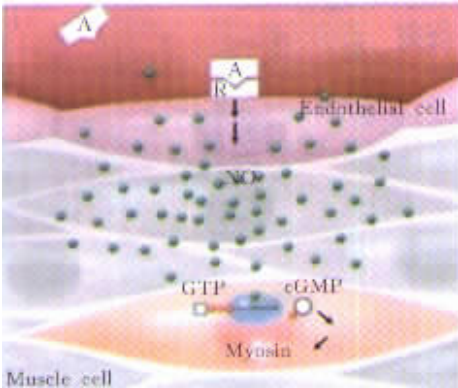


Fig.3 NO(green) induces synthesis of cGMP by stimulation of Guanylyl Cyclase leading to relaxation of myosin (muscle protein). Acetylcholine stimulates the endothelial cells to produce a factor, NO, which penetrates into and activates the muscle cells causing relaxation. (From the web site: www.nobel.se)



Fig.4 Dopamine, secreted from the nerve terminal, activates membrane receptors in the target cell, leading to formation of messenger molecules in the receiving cell. (From the web site: www.nobel.se)

信号传送这一领域的成就,而荣获 2000 年诺贝尔生理学奖^[9,10]。

4 感觉和知觉

大脑通过各种感觉系统来建立与外部世界的联系,进而认识外部世界,因此感知觉是神经科学中十分重要的组成部分。在感觉生理学研究的进展中,视觉和听觉的研究一直处于领先的地位,各有二次获奖。

瑞典生理学家 A. Gullstrand(1862 - 1930)通过眼屈光度的研究,确定了视觉成像定律而在 1911 年获奖。50 余年后(1967 年),三位科学家因在视觉生理和化学过程方面有突出的贡献也获此殊荣(图 5)。他们是:美国生理学家 H. K. Hartline (1903 - 1983) 在研究视觉和视网膜的生理功能中做出贡献;G. Wald (1906 - 1997) 特别是在视色素方面成绩显著;瑞典生理学家 R. Graitl(1900 - 1991) 在分析视网膜电位图时,发现视网膜中的抑制作用。

而听觉方面,分别在 1914 年和 1961 年获得诺贝尔奖。前者是因奥地利学者 R. Barany(1876 - 1936) 对人体前庭器官进行了生理与病理学的研究,探明前庭器官功能及其疾病的诊断方法而获奖。后者是由美国科学家 G. V. Bakesy (1899 - 1972) 所获得,他发现耳蜗听音的物理机制,外界声波使内耳基底膜振动,从而使毛细胞电位发生变化,激发耳蜗神经产生冲动,传至脑而产生听觉。

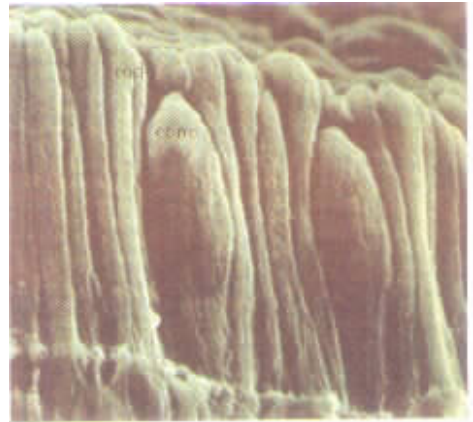


Fig.5 Light receptors in the retina of eye: rods can detect dim light and cones register color. (From John et al^[51])

5 神经系统的高级功能

神经系统除感觉、运动外,它的复杂整合功能,如学习、记忆、语言、睡眠与觉醒等统称为脑的高级功能。由于脑高级功能的复杂性,给研究工作带来很大的困难。本世纪初俄国生理学家 I. P. Pavlov

(1849 – 1936) 在研究消化腺分泌的神经支配过程中,用生理学的观点来解释“条件反射”,认为这是大脑参与的一种反射活动,是后天通过训练形成的,并创立了条件反射学说及循序渐进科研方法论。Pavlov的这种典型的学习模式,把学习和记忆的研究纳入了实验神经科学的范畴,并产生了深远的影响。Pavlov也因此荣膺1904年神经科学方面的第一个诺贝尔奖。

但是在Pavlov后的很长一段时间,对脑高级功能的研究进展很缓慢。直至最近二十几年才取得了较大的进展。美国心理生理学家R. W. Sperry (1913 – 1994)进行了分裂脑的研究,发现胼胝体是进行两个大脑半球信息传递的桥梁;揭示左右脑功能的特异性,即左脑偏重抽象思维,右脑偏重空间认知。美国神经生理学家D. H. Hubel (1926 –)和瑞典医学家T. N. Wiesel (1924 –)合作研究大鼠视觉皮层的功能结构,揭示了皮层处理视觉信息是以细胞柱为功能单位的机理,并得出视觉皮层的发育有很大的可塑性。这些结论对深入了解大脑皮层的信息加工规律具有重要的借鉴价值。他们三位科学家共享了1981年的诺贝尔奖。

6 神经发育生物学

1995年,美国神经发育学家E. Lewis (1928 –), E. F. Wieschaus (1947 –)和德国科学家C. Nusslein – Volhard (1942 –),因发现了基因控制早期胚胎发育而获得生理学奖。Lewis研究双胸畸形果蝇,发现同源异型盒基因控制体节的发育(图6)。Wieschaus和Nusslein – Volhard研究果蝇卵,确定了这种控制胚胎发育的基因,可以调控细胞的构建^[11]。神经发育生物学的内容广泛,包括出生前的胚胎发育,出生后的生长、成熟、老化、退变、凋亡和损伤后的再生修复

等,而且由于技术上的困难对神经系统的发育了解还很少,所以该研究是近150年来研究进展最为缓慢的领域,他们的重大发现成为神经发育生物学的历史转折点。

7 神经内分泌和免疫调节

美国的R. Yalow (1921 –), R. Guillemin (1924 –)和A. V. Schally (1926 –)三位科学家,因为首次获得神经与免疫系统之间相互作用的具体证据而在1977年获奖。他们不仅发现脑中可产生肽类激素和脑垂体激素,而且在研究蛋白质和各种肽类激素相互作用方面也取得显著成果,并创立了放射免疫分析学,在方法学上提供了依据。

8 方法学的里程碑

神经科学领域中每次新技术的出现和应用,都带来一个发展的高潮。20世纪40年代的两次诺贝尔生理及医学奖就颁给了在方法学上有巨大贡献的科学家。1944年,美国科学家J. Erlanger (1874 – 1965)和H. S. Gasser (1888 – 1963),提高了阴极射线示波器的灵敏度,记录到了动作电位;发现了神经纤维的粗细决定其传导速度,提出神经纤维可分为A、B、C三类的方法。1949年,瑞士学者W. R. Hess (1881 – 1973)和葡萄牙研究者A. C. Moniz (1874 – 1955)发明了脑立体定位仪,探明了间脑的功能,创立了脑白质切除术(注:后来证明脑白质横切术是有危害性的,学术界普遍认为他的获奖是诺贝尔奖的一大错误),从而开启了对脑深部进行自由研究的大门。

9 未来可能获得诺贝尔奖的研究领域

回顾百年神经科学所获得“对人类智力和体力最高评价”的诺贝尔奖情况来看,不难得出这样的结

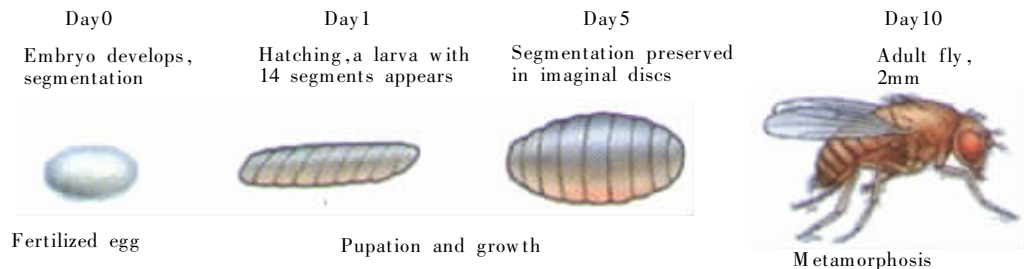


Fig. 6 The adult fly consists of head, 3 thoracic segments, 8 or 9 abdominal segments and tail. The individual segments develop differently during embryogenesis. (From the web site: www.nobel.se)

论:获奖最多的是美国、英国和德国,分别占有所有获奖者人数的50%, 13.4%和8.7%。美国获奖数之多,表明其在神经科学上遥遥领先。这不只因为美

国有雄厚的经济基础和优秀科研队伍,而且还因为政府自始至终在政策和资金上给予大力支持,创造一个交流思想的自由环境,不遗余力地网罗优秀人

才和选择正确的学术带头人^[12]。上个世纪 90 年代, 美国总统签署了“脑的十年”提案, 以此取得社会各方面在精神和物质上的有力支持, 来推进基础和临床神经科学的发展。

从获得诺贝尔奖的发展趋势来看, 未来的神经科学可能在以下方面取得突破性的进展: (1) 神经细胞间的通讯, 如神经递质、调质和受体以及多种神经肽的作用机制; (2) 从分子到行为各层次上, 阐明学习与记忆的神经基础; (3) 脑神经回路网络特有的组织结构及其神经信息处理的机制; (4) 神经系统的发育, 特别是人脑的发育、脑的移植和再生; (5) 神经系统与免疫系统的关系; (6) 重症精神病和神经系统疾病的机理与防治; (7) 人工智能型计算机系统的开发和研制等^[13]。

虽然神经科学的前景光明, 但是获奖也将越来越困难。这是因为随着时代的发展, 社会进步将越来越依赖于科学的进步, 科学研究也将越来越受到各国重视, 结果是全球科学家的数量在急速增加, 加之学科的复杂性和综合程度也在不断增加, 而且每年在一个领域中只有一或至多两个奖项, 所以未来诺贝尔奖的竞争程度将会空前的激烈。

10 我国神经科学发展的状况

一个国家拥有的诺贝尔奖获得数是其科学水平的标志之一。尽管诺贝尔奖已设立百年, 我国尚未获奖, 这对于总体国力逐步走向辉煌的中国来说, 的确是很大的遗憾。虽然我国的神经科学发展较晚, 无论从科研成果, 还是人才和经费方面, 与国际先进水平还有相当大的差距。但是, 经过几代神经科学家们的努力, 我们已有了突飞猛进的发展。我国的神经科学学会于 1995 年成立; “脑功能及其细胞和分子基础”正式列入国家攀登计划; 中国科学院、卫生部、自然科学基金委员会也把脑科学作为重点发展的领域《中国神经科学杂志》于 1998 年出版发行; 中国科学院上海神经科学研究所于 1999 年正式成立等, 这都表明我国正在努力缩小与国际

水平的差距。我国应发挥自己的优势与特点, 加强中西药结合方面的研究, 对各种顽症的预防和治疗进行探索, 这有可能是我国获得诺贝尔医学奖的突破口。相信不久的将来, 如同“申奥”、“入世”和“世界杯”预选赛的成功一样, 在诺贝尔奖的颁奖典礼上, 会有中国神经科学家的身影。

参考文献:

- [1] Balter M, Vogel G. Nobel prize in physiology or medicine: cycling toward Stockholm[J]. *Science*, 2001, 294(5542): 502–503.
- [2] 韩济生. 20 世纪神经科学发展中 10 项诺贝尔奖成就简介[J]. *生理科学进展*, 2001, 33(2): 187–190.
- [3] David HH. *Eye, Brain, and Vision*[M]. New York: Scientific American Library, 1988: 58.
- [4] Jasper HH, Sourkes TL. Nobel laureates in neuroscience: 1904–1981[J]. *Annu Rev Neurosci*, 1983, 6: 1–42.
- [5] John HP, Janet LH. *The Nature of Life*[M]. USA: Mc Graw–Hill Publication Company, 1989: 581–591.
- [6] Neher E. Nobel lecture. Ion channels for communication between and within cells[J]. *Neuron*, 1992, 8(4): 605–612.
- [7] Marx J. Nobel Prizes. Medicine: a signal award for discovering G proteins[J]. *Science*, 1994, 266(5184): 368–369.
- [8] Williams N. NO news is good news – but only for three Americans[J]. *Science*, 1998, 282(5389): 610–611.
- [9] Michael B. Celebrating the synapse[J]. *Science*, 2000, 290(20): 424.
- [10] Abbott A. Medicine Nobel goes to raiders of the brain's chemical secrets[J]. *Nature*, 2000, 407(6805): 661.
- [11] Rubin GM, Lewis EB. A brief history of *Drosophila*'s contributions to genome research[J]. *Science*, 2000, 287(5461): 2216–2218.
- [12] 张在文. 20 世纪医学发展态势, 21 世纪医学发展预测—1901~1999 年诺贝尔生理学和医学奖综合分析[J]. *医学与哲学*, 2000, 21(1): 60–62.
- [13] Sharp P. Neuroscience: Sharp edges into new terrain[J]. *Science*, 2001, 293(5534): 1420.

NEUROSCIENCE AND CENTENARY NOBEL PRIZES

ZHAO Jing¹, HE Rong-qiao¹, LI Dong-feng²

(1. *Lab of Visual Information Processing, Center for Brain and Cognition Sciences,
Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;*

2. *School of Life Sciences, South China Normal University, Guangzhou 510631, China)*

Abstract: Neuroscience is one of the most important biological researches in this century. Nobel Prizes in medicine and physiology are awarded to the laureates who work most successfully. Now Nobel Prize is on her centenary birthday, nearly 20 prizes have been given to neuroscience with various contributions such as neuron, nervous activity, signals transferring, higher brain function, neurodevelopment, sense and perception. A perspective is foreseen on the tendency and new advancements of neuroscience in the future. Probably, China will make great progresses in neuroscience.

Key Words: Neuroscience; Nobel Prize in medicine and physiology; Centenary