

神经信号运作和组构原理

林奕斌 赵同军 展 永 卓益忠

科学发展到今天,人类已经能够上天、入地、下海。世界的每一个角落都印上了人类的足迹。然而创造了这一切奇迹的最大功臣——大脑,却因其复杂的系统、扑朔迷离的网络而依然是处女地。揭示人脑的奥秘是当今科学研究的迫切任务。

20世纪分子和细胞神经生物学快速发展,使人们窥视到了上帝的部分隐私。许许多多的离子通路、成千上万个突触,复杂的网络、整齐的层次、快速而协调的运作,让人不禁感叹生命的神奇!

人们试图用上千个方程来描述单个神经元的生物物理过程。然而单个神经元对人脑的信息处理过程的作用是微不足道的,只有大量神经元群体的活动才能反映脑内的信息处理过程。

面向21世纪,要揭示脑这一最复杂的系统,需要来自众多学科的联合攻关。运用系统科学的观点,以信息处理为主线,物理、数学、生物、工程、信息等联合参与,建立脑的高级功能的神经网络模型,并以模型为工具揭示诸如记忆、思维、决策等脑的高级功能。

一、神经信号的产生与传递

为了分析外部世界或机体内部发生的事件,为了在细胞间传递信息,神经细胞采用了电信号和化学信号。信号传递的距离可能相当长,例如从脚趾到脊髓(图1)。

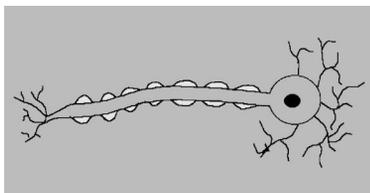


图1 神经信息处理的基本过程

神经细胞产生的电信号分为两大类。第一类是局部分级电位(localized graded potential),由外来刺激所引起,诸如照射在光感受器上的光(眼)、使毛细胞发生形变的声波(耳)或压迫感觉神经末梢的触刺激(皮肤)。在突触部位(神经细胞及其靶细胞间的接头)产生的信号,其电特性十分相似,但具有不同的起源。所有这些信号都是分级的,局限在起源部位,其扩布依赖于神经细胞的被动特性。

第二类是动作电位(action potential),它由局

部的分级电位产生。与局部电位不同,动作电位迅速地长距离传播,例如,从眼沿视神经中的神经节细胞轴突传至高级中枢,或从脊髓中的运动神经元传至腿部肌肉。与局部分级电位的另一点不同是,发生在神经元中的动作电位,其振幅和时程是固定不变的,就像莫尔斯电码中的点一样。重要的是,要认识到这些沿着神经纤维传播的动作电位并非作为伴生物而存在,它们为脑提供了感知世界信息的唯一信号。在最粗的神经纤维中,最快的动作电位以约120m/s的速度传播,因此能长距离快速传送信息。

电信号为神经功能所必需,它们由分布在细胞膜上的一些孔道所介导。这些由跨膜蛋白形成的孔道称为离子通道,现在已能够记录和测量流过单通道的离子电流。各个通道或对阳离子或对阴离子通透,有的阳离子通道具有高度的选择性,只允许某种阳离子通透,例如 Na^+ 。通道可以在开放和关闭状态之间变动,往往具有一个特征性的开放时间,处于开放状态时间的长短决定了跨膜离子电流的大小。许多机制调节通道的开放,其中有些是物理的,例如膜张力和膜电位的变化;有些是化学性的,包括活性分子(配体)结合与通道的细胞外口,或者特定的离子或分子结合于通道的内口。

分级电位局限在神经细胞膜某些特定部位,动作电位则沿着神经突起的全长进行传导。这些电信号叠加在稳态的跨膜电位,即静息电位之上。神经系统的信号运作是由膜电位介导的:外界刺激引起局部性的去极化(depolarization)或超极化(hyperpolarization)。同样,突触部位的神经递质通过使突触后细胞去极化或超极化实施其作用。动作电位沿轴突传导,把信号从神经系统的的一个位置传导到另一个位置。

所有这些膜电位的变化均是由离子通过离子通道的跨神经细胞膜运动所产生的。例如,带正电的 Na^+ 内流使膜内表面净负电荷减少,即引起去极化;相反, K^+ 的外流和 Cl^- 的内流所起的作用相同,引起膜内净负电荷增多,即超极化。

动作电位因电流的纵向扩布而沿着轴突传播。膜的每一个区域产生全或无的冲动,这种冲动使邻

近的尚未活动的区域去极化,并使之兴奋。这种去极化导致了一个新的再生性冲动。当电流沿神经轴突或树突扩布时,它随着距离而衰减。这种衰减取决于若干因素,主要是纤维的直径和膜特性。纵向电流沿一大直径、高膜阻抗的纤维可扩布得更远。膜电容影响电信号的时间进程,通常还影响它们的空间分布。许多脊髓动物神经细胞的轴突被一个高电阻低电容的髓鞘所覆盖。这层鞘起到了非常有效的绝缘作用,且使神经冲动有关的电流以一定间隔在髓鞘中断处(郎飞氏节)流过膜。冲动从一个郎飞氏节跳跃至另一个,这样传导速度便提高了。

二、神经信号的整合

中枢神经系统的每一个神经元都持续地接受来自其他神经元突触的输入。它们中有兴奋性的,也有抑制性的;有强的,也有弱的。不同输入在神经元的功能不仅仅在于输入输出,更重要的是对不同信号进行整合。

神经元信号整合的关键部位:轴丘(axon hillock) 轴丘是轴突的发出部位,是神经元信号整合的关键部位;这个部位存在大量电压依赖的 Na^+ 离子通道,这个区域的动作电位阈值和胞体及树突相比,要更低一些。突触* 兴奋首先在轴丘部位形成动作电位,这种兴奋性变化传播至胞体,使膜电位升高继而达到阈值。动作电位同时也沿轴突传播。

单个神经元的信息处理过程 兴奋性突触后电位(EPSP)与抑制性突触后电位(IPSP)总和的相对强度决定轴丘动作电位是否发放:如果兴奋性突触输入总体强度不够,或者兴奋性突触输入为抑制性突触输入所抵消,那么轴丘处就不会产生阈值电位并发放动作电位。用工程语言表达,类似于数字信号的突触前神经元动作电位,通过突触传递过程,转化成类似于模拟信号的突触后神经元上的突触电位。而突触后神经元则对这些模拟信号进行快速整合,并将其与轴丘处的阈值进行比较,由此决定动作电位的发放与否。一旦发放,动作电位还是数字形式的。相互协同或相互竞争的输入,通过神经元内部过程在轴丘处得到整合,这个过程构成了单个神经元的信息处理过程。

信号的空间累加和时间累加 突触激活对动作电位发放的贡献是不一样的:直接形成于胞体上的

突触信号传递效率高;在远离胞体的树突上形成的突触相对传递效率较低。突触对神经元输出的相对贡献称为突触强度。突触的位置、空间尺度、突触的形状以及其他同效或反效突触的相对强度等因素影响突触强度。

突触前神经元快速发放一系列动作电位,而突触后电位的消退则需要一定的时间,因此相继产生的突触后电位会随时间产生累加效应,称时间总和。时间总和的持续程度取决于突触后神经元上电位消退的时间常数:越长,越有可能累加。突触后电位的时间性累加是非线性的。神经元表面不同区域所产生的突触后电位的总体效应,成为空间累加。空间累加的强度由神经元的电缆特性决定。突触后电位在被动传播中的衰减程度可以通过空间常数来描述:越大,衰减越小。

受体和转导 中枢神经系统的输入信号由多种神经递质所介导,并和多个离子通道的激活过程有关。这些离子通道的一部分通过离子型受体为神经递质直接控制;另一部分则由代谢型受体通过第二信使间接调控。

对于大脑和脊椎而言,主要的兴奋性递质是谷氨酸。目前知道的谷氨酸的受体类型分为三类:一种谷氨酸受体为 NMDA 型,它构成了 Ca^{2+} 、 Na^+ 、 K^+ 离子通透的通道。在静息状态,它们常为细胞外的 Mg^{2+} 所阻断,而当膜电位产生去极化时,则从 Mg^{2+} 阻断状态恢复;第二种为非 NMDA 受体(海人藻酸、-氨基羟甲基异噁唑丙酸),形成对 Na^+ 和 K^+ 通透的通道,它们的翻转电位在 0 mV 附近;第三种谷氨酸受体为代谢型谷氨酸受体,它通过胞内第二信使作用于膜上通道。

在中枢神经系统,介导抑制性反应的递质是 -氨基丁酸(GABA)。GABA 可以激活两种抑制性受体:对 Cl^- 离子通透的离子型 GABA_A 和 GABA_C 受体;以及与 G-蛋白耦联增加 K^+ 离子的通透性或抑制电压门控的 Ca^{2+} 离子通道的代谢型 GABA_B 受体。 GABA_A 和 GABA_C 受体允许 Cl^- 离子流入细胞,使膜电位超极化。 GABA_B 受体的激活则可以导致 Ca^{2+} 离子通道的关闭,使突触前神经元递质释放减少。另一种抑制性递质是甘氨酸,其受体和 Cl^-

* 不同神经元的连接部位称作突触

离子通道耦合。激活甘氨酸受体由于 Cl^- 离子的内流而使膜电位产生超级化。

神经信号的整合 在神经系统中,神经元处在复杂而有序的神经网络中,每个神经元都与其他许多神经元形成数以千计的突触联系。在每一时刻,神经元接受众多信号输入,形成一个复杂的突触活动的时空图谱。这些突触输入经整合后形成神经元的输出信号,并由其轴突传递给后一级神经元。神经元信号整合的涵义是:神经元如何将这大量的同步和(或)异步的、具有不同时空分布的突触前输入信号整合成单一的输出信号。信号整合反映了神经元的整体性功能,是神经网络的功能单位。神经元信号整合,不仅取决于神经元本身的生物物理和生理等特性,也取决于神经元所在的神经网络的特性,包括神经元的被动膜特性、主动膜特性、突触前神经元和突触传递的特点、神经元的形态特征、突触活动的空间和时间分布、神经网络的背景活动等。正是由于信号整合涉及神经元的多种功能侧面,是发生在神经元中的众多分子事件的综合体现,因此,对它的研究具有相当的难度和复杂性。先前的工作主要集中在研究神经元功能的若干侧面(如单个突触部位事件、突触联系、突触信号的被动膜传导等),以及某些细胞模型的信号整合。近年来,随着研究结果的不断积累,同时由于树突锚位技术的出现,使人们对突触信号调制树突膜特性的认识产生了根本性的变化,从而有力地推进着神经元信号整合的研究。

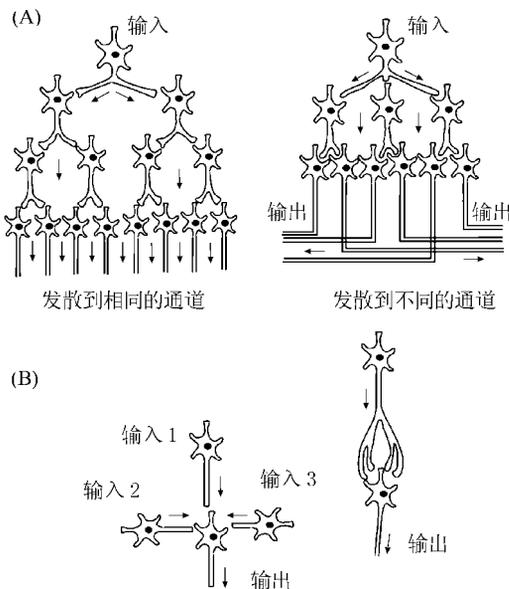


图2 发散式突触连接和会聚式突触连接

三、神经网络和神经信息加工

由神经元细胞组成的神经核团以及由神经纤维组成的传导通路,是中枢神经信息编码和传递的结构基础。而大脑对感觉信息的处理以及对行为功能的调控,都是通过相互连接的神经元群体所构成的神经元回路才得以实现的。

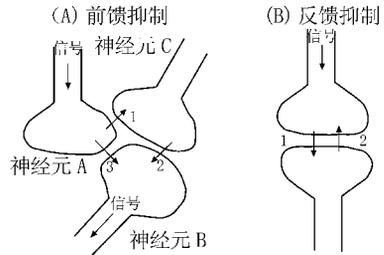


图3 前馈和反馈抑制回路

神经回路 神经元回路是神经元组成的信息传递途径。回路中神经元之间的相互连接形式是复杂多样的,既可以形成多路信息的会聚,也可以形成信号的发散。功能神经回路分为以下几种:发散式突触连接和会聚式突触连接(图2),前馈和反馈抑制回路(图3),复杂的神经元回路(图4)。

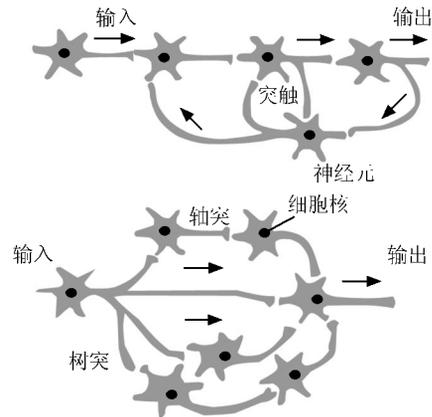


图4 复杂的神经元回路

神经调制——神经细胞电活动的诱导变化机制 并非所有神经元诞生时都是相同的,甚至相邻的神经细胞可能有不同的电生理特性,从而表现出非常不同的内源性电活动模式:有些神经元正常时处于电静止状态,其他一些神经元可能不规则地发放动作电位,而另一些神经元则表现出规则的和常常是复杂的放电模式。神经元电活动模式不是固定不变的,而是受到来自突触的或激素的刺激调制。神经元在动作电位的形状及幅度,动作电位爆发的时程和它们对突触刺激的反应方式上,可能发生持久的改变。神经调制是在不同的时间选择不同的行

为模式的基础,是神经系统发挥功能的根本前提。

神经信息加工 视网膜为理解神经信息的加工提供了一个很好的例子(图5)。光感受器的突触终端同时向双极细胞和水平细胞提供输出,形成发散式突触连接;而每个双极细胞和水平细胞同时接受来自不同的光感受器的多路输入,而形成典型的会聚式连接。水平细胞在接受光感受器输入的同时,也向光感受器提供输出,形成外层视网膜中的抑制性反馈通路;水平细胞又向双极细胞提供直接的前馈性抑制信号。双极细胞和神经节细胞间也构成广泛的发散性/会聚性突触连接,以传递来自外层视网膜的兴奋性信号。

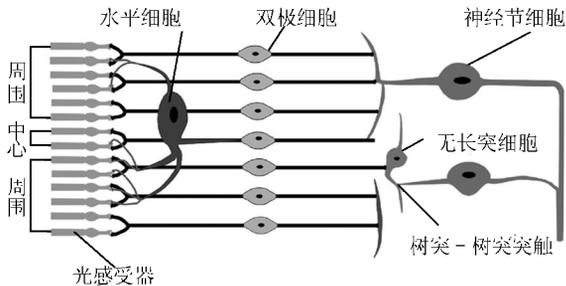


图5 视网膜回路简图

在光感受器向水平细胞和双极细胞的突触传递中,既有发散式连接,又有会聚式连接;这种复杂的发散/会聚式突触连接,也存在于自双极细胞至无长突细胞和神经节细胞的传递中

中枢神经系统的功能实现,就建立在上述相对简单的组织形式的结构基础上。但是,神经系统并非是非这些基本连接形式的简单重复或组合。神经信息传递的关键部位是突触,而多级神经元回路在结构上的多样性,包括各种突触在形态和神经化学、分子结构方面的复杂性,以及它们的变异性和可塑性。因此,神经信息加工传递的关键要素包括神经元信号的产生、神经元之间相互连接的模式、各种连接方式和各种行为之间的关系,以及经验对神经元及其连接的调节。

四、神经信息的编码

人们对世界的感知是基于感觉神经的输入,而感觉神经的输入语言只通过神经元膜电位的变化表达。当接收外部信号的时候,大脑所解读的是数百万神经细胞的动作电位。大脑的工作过程就是对这些动作电位的放电序列进行处理,继而产生一系列电信号,这些携带外部信息的电信号传至运动神经元,对相应的运动行为进行调控。因此,神经科学的任务之一就是神经元放电这种语言在各种情况下的涵义进行破译(decode),也就是对神经信息的编

码方式进行了了解。

神经生物学实验表明,神经系统处理信息具有几个明显特点:多样性,即可以辨认同一目标的不同形态,例如对人的不同表情或不同年龄的同一张脸的模式识别;鲁棒性(robust),抗干扰能力,即个别神经元的死亡及损伤并不导致相关神经信息的丢失;层次性,即对刺激信息的处理分特征层次和抽象层次,例如祖母的各个细节与祖母这个抽象概念是两个不同层次。

脑的信息编码研究由来已久,从1949年海布(Hebb)提出的经典细胞群假设,到1972年巴洛(Barlow)的单个神经元的编码假设,以及1996年Fujii等人提出的动态神经元集群时空编码假设。不同观点间的争论始终在进行。其中争论的一个重要的问题是:是单个神经元还是神经元集群编码刺激信息?是神经元动作电位出现的明确时间还是脉冲的平均发放速率携带信息?由于神经系统的高度复杂性,利用现有的实验手段还不能彻底解决神经信息编码原理。目前已有的几种神经编码理论在解释神经系统工作原理方面都存在不同层次的困难。

神经元放电频率对神经元的编码 艾德里安(Adrian),早期的实验工作揭示了放电频率对刺激强度的编码:首先,动作电位的“全或无”现象;其次,对一个特定的刺激来说,放电频率随刺激强度的加大而增加;第三,如果一个稳态刺激持续时间足够长的话,则放电频率会随时间的加长而有所降低。从图6可以看出,经微电极通入去极化电流,产生局部电位:电流越大,局部电位越大,放电频率越高。

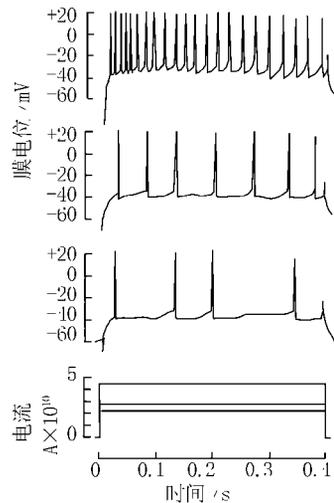


图6 频率编码

空间信息对神经信号的编码 对于各种类型的刺激都有相应的特化感受器,并在向大脑传递的过程中形成特定的信号通路。刺激输入的特性可以根据激活的感受器类型或神经元所属信号通路加以判断。刺激诱导的神经信号在由感受器向中枢传递的逐级投射过程中,形成特定的拓扑结构。刺激作用的部位因此可以通过被激活感受器细胞的位置或神经元在拓扑投射中的相应位置得到推测。刺激强度可以通过神经元的放电频率来反映。可见,脑内神经元活动所传递的信号含意,在很大程度上取决于神经信息通路的起源和终止部位。

神经元对时间信息进行编码 单个神经元同时接受来自突触前神经元的兴奋性和抑制性输入,经过整合后放电。动作电位放电时间的变化在一定程度上反映了兴奋性和抑制性输入的动态变化。动作电位发放的时间间隔蕴涵了一定的生理意义。

最近关于动作电位在树突上主动传播的研究,已为支持神经元放电存在着精确的时间模式提供了进一步的证据。实验发现,当突触前神经元和突触后神经元的活动持续趋于同步时,突触连接强度会有所改变。而改变方式则取决于两个神经元活动的时间先后顺序。当突触前神经元放电略微先于突触后神经元放电时,突触连接强度会增加;但是当放电的先后顺序颠倒时,突触强度将减弱。突触可塑性的时间窗为数十毫秒。而同步性前后短暂的时间变化便可将突触强度改变的方向由增强变为减弱。

神经元群体编码 神经元细胞对信号的整合时间可以持续数毫秒,而且回路中神经元之间存在广泛的连接。这些事实表明,神经系统中的信息可能为大量神经元的同步放电所传递。也就是说,与感觉功能和行为相关的多维刺激由分布在大脑许多区域中的数千个神经元同步进行处理。

大脑皮层是神经元组成的高度相互连接的网络,大脑中任何神经元的活动性都与向其提供输入的神经元群体的综合活动有关。由于皮层神经元回路间广泛存在的相互联系,还能通过连锁活动对神经元造成重复输入。因此在神经元群体所组成的回路中,单个神经元放电序列中出现的有序时间间隔,或不同神经元放电序列之间的相互时间关系将会重现。这种重复出现的、有序的、并且是精确的(以毫秒为单位)放电间隔相互关系被称为放电的“时空模式”。

在大脑皮层,突触的传递依赖于突触前活动,而

不同放电模式的传递是由突触前平均放电频率决定的。当单个感觉刺激使许多神经元产生较高的放电时,这些神经元的动作电位形成同步化,即将单个神经元的反应转换成整体的活动。在发散/汇集式的回路中,有时单个突触的连接并不很强,但它们依然可以通过和其他突触的协同活动而变得有效。因此,数个突触可以通过时间和空间的总和,使突触后细胞去极化并达到其放电阈值。因此,动作电位的同步发放也和内部事件相关。可见,同步化放电对神经信息的编码传递具有重要意义,基于群体编码的时间特性,可以有效提取关于刺激特性的信息。

总之,中枢神经系统是一种活跃的细胞集群,不断地接收信息、分析信息、感知信息,并做出决定。为了完成各种各样的行为,为了直接或间接控制整个肌体,神经系统拥有由神经细胞组成的无数通讯线。在神经细胞中,信息是通过电信号传递的。一个关键的任务是解码其传递的信号内容。这种解码取决于神经纤维是在何处产生,又走向何处。在神经系统中,具有相似特性的神经细胞成群聚在一起,或排列成层,或聚集成簇。另外,大脑用来处理信息的电信号是定型的,这些信号由流过细胞膜的电流产生的电压变化所组成。通过对来自不同空间、不同时间的信号的整合、加工处理,神经系统可以识别外界刺激,并进一步做出反应。我们的任务是了解神经元信号所蕴涵的意义。这将为我们了解大脑是如何工作的,进一步破解思维记忆的奥秘提供基础。

(林奕斌、赵同军、展永,天津市红河北工业大学理学院 300130;卓益忠,北京市中国原子能研究院 102413)

封面/封底照片说明

封面是华裔宇航员焦立中在去年从国际空间站拍摄的北京城区照片,您可以很容易地找出故宫、北海、天坛及四通八达的环线。封底照片是从太空拍摄的911事件中的美国世贸大厦,那冲天的烟柱震撼着每一个爱好和平人的心。

更正

本刊2006年第一期56页左栏第16行“相当于 3.2×10^{11} 焦耳”,应为“相当于 3.2×10^{-11} 焦耳”。第71页右栏《封面照片说明》倒数第3行“距地球只有8000千米”,应为“距地球约2.9亿千米”。特此更正,并对读者表示歉意。