

## 大脑中的电火花: 离子通道和神经细胞的故事

Bert Sakmann\*

马克斯·普朗克神经生物学研究所 (德国, 慕尼黑)

### 少年审稿人



ANGELIQUE

年龄: 15



CHASE

年龄: 14



DANIELA

年龄: 13



JAYDEN

年龄: 16



JEFFREY

年龄: 17



JONOVAN

年龄: 14



SHANIA

年龄: 16

大脑的正常工作, 离不开神经细胞之间的交流。解读神经细胞的“语言”是我们认识大脑的关键。一个神经细胞发出的信号是如何被另一个细胞捕获的? 又会产生什么样的电生理活动? 结合我做过的科学实验, 我将为读者们介绍大脑电生理活动的最基本组件——离子通道, 帮助大家更好地了解神经细胞的通讯方式。离子通道的发现为理解大脑和其他器官(如心脏)的电生理活动奠定了基础, 为治疗癫痫和心率失常等电活动相关疾病的药物研发提供了全新见解。

伯特·萨克曼 (Bert Sakmann) 教授与埃尔温·内尔 (Erwin Neher) 教授发现了细胞中单离子通道的功能, 共同获得 1991 年诺贝尔生理学或医学奖。

### 细胞之间是如何交流的

细胞是生命的基本组成部分。我们身体的单个细胞既是独立的功能单位, 又是需要协同运作的有机体 (如大脑和心脏) 的一部分。

细胞由细胞膜包裹，形成一层清晰的物理边界，以分隔细胞内容物与外部（细胞外）环境及其他细胞。细胞膜的存在使得每个细胞都能维持稳定的内部环境，以执行其自身的特殊功能。

但是，大多数细胞都属于器官的一部分，无法孤立存在。要想正常行使功能，就必须与其他细胞交流，尤其是神经细胞。那么，被细胞膜隔开的细胞是如何交流的？这其中有很多种方式，最常见的一种沟通方式，是一个细胞将化学信使物质发送出去 [1]，另一个细胞接收到信使物，再相应地作出反应。这种方式也是本文讨论的关键点。

## 神经细胞

### (Nerve cells)

构成大脑的主要细胞，产生大脑电活动。

## 突触

### (Synapse)

两个神经细胞之间的接触点，有一道窄窄的缝隙，化学物质（即神经递质）经过这条缝隙，从发送信号的细胞（突触前细胞）转移到接收信号的细胞（突触后细胞）。

## 神经递质

### (Neurotransmitter)

一种化学物质，由神经细胞释放和吸收，从而实现神经细胞之间的信息传输。

## 扩散

### (Diffusion)

粒子的不定向自发运动。

## 图 1

神经细胞突触之间的信息传递。神经细胞之间的交流发生在称为突触的特定接触位置。首先，突触前神经细胞（细胞 A，信号发送方）释放一种化学物质，称为神经递质，进入细胞之间的间隙。神经递质通过间隙，与突触后神经细胞（细胞 B，信号接收方）结合。接着，突触后细胞膜上的离子通道打开，离子开始穿过通道流动，产生称为峰电位的电信号（右侧蓝色圆圈内）。

## 神经细胞间的通讯

神经细胞是大脑的基本组成部分，它们的交流靠的是“电语言”。在每一个给定时刻，每个神经细胞都会表现出特定的电活动，产生一组短暂的电脉冲，称为峰电位。在大脑活动的过程中，整个神经网络会不断地产生峰电位，如同奏响一首和谐的“电交响乐”。这样的电活动与我们丰富的行动、思想、感情和记忆密切相关。

为了奏响这曲“电交响乐”，神经细胞是如何相互沟通的呢？事实上，神经细胞之间的交流比其他细胞类型之间的交流复杂得多，因为它涉及到化学和电学两部分。这种交流发生在细胞之间的接触位置（称为**突触**）。该过程包括两个基本步骤。首先，由发送细胞分泌（释放）一种叫做**神经递质**的化学物质 [1]，使其进入细胞外间隙（发送细胞和接收细胞之间的间隙）。接着，神经递质**扩散**到达接收细胞，与其细胞膜上的特异受体相结合，触发跨越细胞膜的离子流动，进而促使接收细胞产生电活动（图 1）。

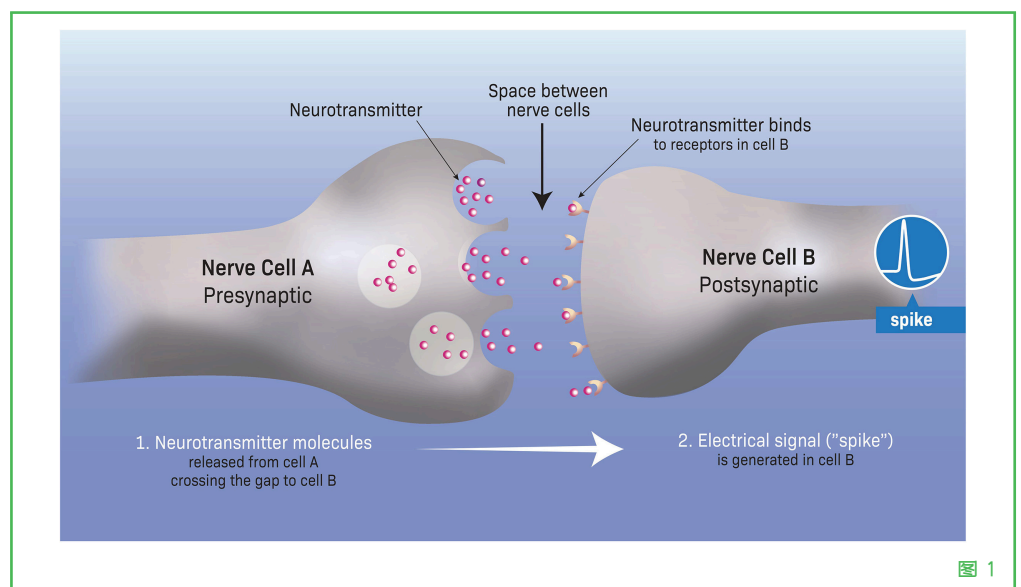


图 1

## 离子

### (Ion)

带有正电荷或负电荷的粒子。

## 电势

### (Electrical potential)

产生于带电量不同的两个点之间, 在我们的案例中是细胞膜两侧。带正电荷的离子会从高电势向低电势流动。

## 化学梯度

### (Chemical gradient)

不同区域物质的浓度差异。在我们的案例中, 细胞膜两侧的离子“顺着”化学梯度扩散, 从浓度高的一侧移动到浓度低的一侧。

## 离子通道

### (Ion channel)

细胞膜上的一个小孔, 由蛋白质构成, 打开时可允许离子进入或流出细胞。

## 神经细胞的离子和膜通道

大脑中的大部分电活动由四种离子产生, 其中三种带正电 (钠  $\text{Na}^+$ 、钾  $\text{K}^+$  和钙  $\text{Ca}^{2+}$ ), 一种带负电 (氯  $\text{Cl}^-$ )。离子可以通过神经细胞膜进出细胞, 改变细胞膜两侧的电势。电势的快速变化会形成峰电位, 这是神经细胞之间交流所用的“语言”的基本单位 (图 1)。你可以将峰电位视为活跃的神经细胞中所发生的“闪电”, 只是它十分短暂 (1 毫秒, 即千分之一秒) 且微小 (0.1 伏, 即 100 毫伏)。

那么, 这些离子是如何穿过神经细胞膜的? 神经递质又是如何转化为细胞的电活动的? 当我开始研究这个领域时, 还没有人了解离子穿过神经细胞膜的机制。细胞膜上肯定存在使离子通过的途径, 否则就无法传递信号。

为了展开研究, 我与同事埃尔温·内尔 (Erwin Neher) 教授 [2] 开发出一种特殊实验技术, 我们发现, 有化学梯度的离子确实能够通过细胞膜上的小“孔”穿过细胞膜。这些“孔”实际上是一种蛋白质结构, 它们充当连接细胞外部和内部的通道, 称为离子通道 (图 2)。我们发现, 接收神经递质时, 离子通道会快速打开和关闭。特定离子通道 (例如,  $\text{Na}^+$  离子或  $\text{K}^+$  离子通道) 的打开和关闭使对应的离子穿过细胞膜, 从而改变跨膜电势, 使接收细胞产生峰电位。

## 离子通道的发现: 膜片钳技术

当内尔教授和我开始研究神经细胞中的离子流时, 我们想到两种可能的离子传输机制。

第一种可能的机制涉及转运分子。膜中的特定转运分子能够“捕获”离子, 将其从细胞外部转运到内部释放。我们已经知道机体的其他活动中存在这种机制, 比如在能量产生过程中, 营养分子可通过转运分子穿过细胞膜。

第二种可能的机制后来被我们的实验所证实, 即细胞膜中存在特定的离子通道, 可以打开或关闭。通道打开时, 离子可以在膜的两侧流动, 将细胞外部环境与其内部环境连接起来 (图 2)。

为了明确这种机制是否在峰电位产生时负责运输离子进出细胞, 我们需要对离子通过单个离子通道时所产生的电活动进行研究。为此, 我们需要将神经细胞膜的某个极小的区域隔离出来, 以测量该区域中通过单个离子通道的电流, 这样的区域就叫做膜片。如果确实存在离子通道, 我们就应该能测量出与离子通道打开和关闭相对应的特定电活动模式, 这与第一种可能机制的电活动模式是不同的。

为了测量电流, 我们必须克服两个主要挑战。

图 2

神经细胞膜中的离子通道。离子通道（紫色）是由蛋白质构成的“孔”，位于神经细胞膜上。突触后细胞（见图 1）上的离子通道通常是关闭的（左图），在接收突触前细胞释放的神经递质时打开（右图）。膜离子通道的开放使离子（橙色球）能够穿过膜，这是神经细胞产生电活动的基本机制。

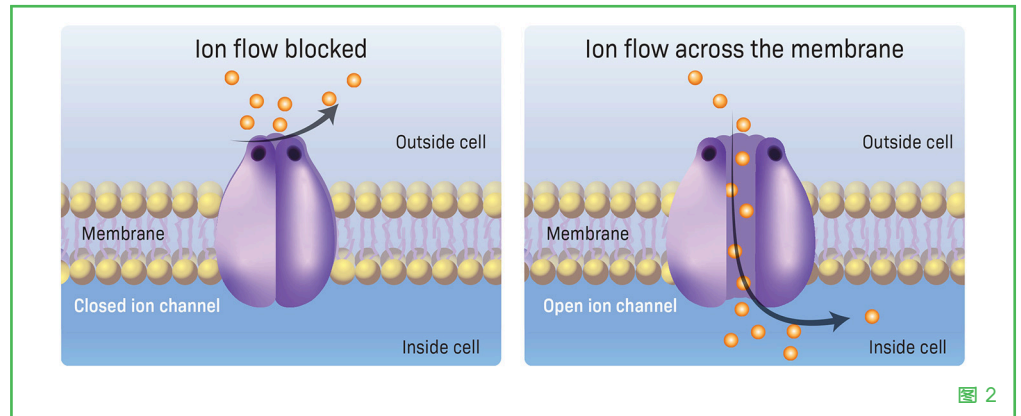


图 2

首先，我们必须测量经过膜片通道的全部离子，而不能有所遗漏。这很困难，因为记录装置必须与膜紧密贴合，否则离子可能会从检测装置侧面流失。因此，我们需要确保全部穿膜离子流经检测器。

第二个挑战是区分流过神经细胞膜的两种电流。神经细胞膜上持续存在稳定的电活动，这种现象称为背景噪声，它与离子流相关的电活动是不同的。我们必须找到一种方法来降低背景噪声，保证单个离子通道的电流不会被遮蔽。

借助非常尖锐的玻璃管移液器，我们解决了这两个问题。移液器的尖端直径约为一微米（千分之一毫米）（图 3A），另一端有电流计，用于测量电流。我们将移液器的尖端用力压在一小块细胞膜上并施加吸力，使移液器尖端和膜之间紧密接触，以确保离子不会流失。因为膜片很小，我们也成功降低了背景噪声，从而更好地记录流过离子通道的离子流。

### 穿过离子通道的电流

我们发现，当环境中不存在神经递质时，没有电流通过离子通道，只能观察到轻微的背景噪音（图 3B）。当神经递质与膜受体结合之后，离子通道迅速呈阶梯状打开，让几皮安的微小电流<sup>1</sup>穿过细胞膜（1 皮安为  $10^{-12}$  安培）[2 - 4]。信号接收细胞释放神经递质之后，离子通道随之关闭（图 3B）。

我们发现，离子通道的打开或关闭只维持几毫秒（一毫秒为千分之一秒）。由于神经递质分子分别随机地与离子通道结合，离子通道保持开放或闭合的时间，以及在两种状态之间切换的时间间隔各不相同。如图 3B 所示，电流流过开放的离子通道时，其振幅是相当稳定的。

通过测量流经膜片的微小电流并进行计算，我们估计每毫秒大约有 10,000 个离子穿过膜片。这告诉我们，离子通道的开放才是离子穿过细

<sup>1</sup> 皮安（pA）是用来衡量非常微小的电流的单位——1pA 为  $10^{-12}$  安培。



图 3

测量穿过膜离子通道的电流。(A) 膜片钳技术。移液管的玻璃尖端与带有离子通道（紫色，见放大图）的一小块细胞膜紧密贴合。移液管内的神经递质与细胞膜结合之后，促使离子穿过开放的通道。移液管的电流计能够测量流过离子通道的电流。(B) 测量通过膜片上单个离子通道的电流。当膜受体结合或释放神经递质时，离子通道随之开放或关闭（见图 1）。离子通道关闭时可测量到背景噪声电流（绿色）。当离子通道打开时，观察到快速向下的阶梯状电流（橙色）（图片改编自内尔和萨克曼的研究 [2]）。

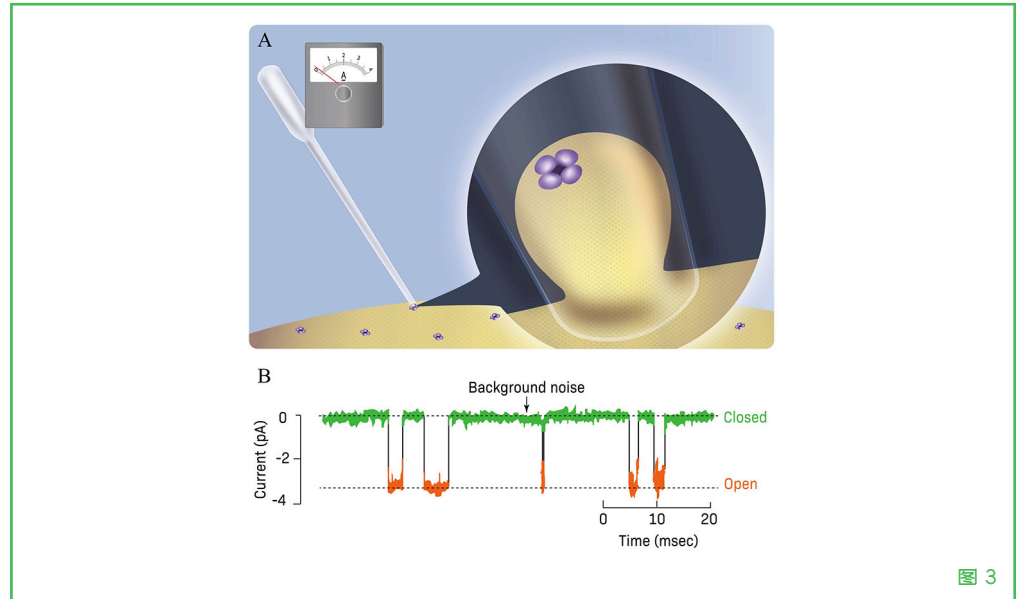


图 3

胞膜的机制，而不是通过转运分子！转运分子是无法以如此快的速度运送离子穿过细胞膜的。

这是一个重要的发现，它证实了离子通道的存在和功能，表明离子通道是神经细胞产生峰电位等电活动的基本机制。在其他“可激发”的组织中，比如外周肌肉和心脏，离子通道也负责产生电活动。

此外，理解膜离子通道的功能是一个重要课题，因为许多神经系统（以及心脏和其他组织）的障碍由离子通道功能障碍引发，这类疾病统称离子通道病<sup>2</sup>。

因为发现膜离子通道及其功能，我和同事埃尔温·内尔教授获得了 1991 年的诺贝尔生理学奖。

### 给小读者们的建议

我的导师伯纳德·卡茨（Bernard Katz）教授是 1970 年的诺贝尔生理学或医学奖获得者。我首先要告诉你的，正是我从他那里学到的最重要的东西：你需要对实验结果非常挑剔，并随时准备好迎接新的发现，它可能会否定你之前的发现——尽管这可能令人不快。

我也把这样的观念传递给我的学生，教他们对自己的发现持批判态度。尤其在生物组织中，许多影响是无法控制的，做实验时必须加以考虑。因此，当学生有新的发现时，我会建议他们暂时不要公开，而是一遍又一遍地重复实验，看能否得到一致的结果。只有完全确信结果正确时，再将其公布。

<sup>2</sup> 点击这里查看由离子通道功能障碍导致的疾病。<https://en.wikipedia.org/wiki/Channelopathy>.

在生活观念的层面上，我觉得美好的生活会让人有所思考，有机会跟随好奇心并做出新发现。或许有人认为，美好的生活意味着赚很多钱或得到他人的认可，这也完全没问题。我觉得成为一名科学家是最好的选择，但前提是你对自然科学充满兴趣，有发现新事物的冲动。如果仅仅感觉科学家这个职业很炫酷，那还是不要走这条路，去选择另一个让你感到兴奋、充满激情的职业吧。

### 扩展阅读

- [The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1991.](#)
- [Patch Clamp Method.](#)

### 致谢

感谢 [Noa Segev](#) 的采访和共同撰稿。感谢“赛先生”公众号及其译者李娟、玛雅蓝对本文中文翻译的贡献。

### 参考文献

1. Katz, B. 1971. Quantal mechanism of neural transmitter release. *Science*. 173:123–6.
2. Neher, E., and Sakmann, B. 1992. The patch clamp technique. *Sci. Am.* 266:44–51.
3. Hamill, O. P., and Sakmann, B. 1981. Multiple conductance states of single acetylcholine receptor channels in embryonic muscle cells. *Nature*. 294:462–4.
4. Bormann, J., Hamill, O. P., and Sakmann, B. 1987. Mechanism of anion permeation through channels gated by glycine and gamma-aminobutyric acid in mouse cultured spinal neurones. *J. Physiol.* 385:243–86.

线上发布: 2023 年 4 月 27 日

编辑: [Casey Lew-Williams](#)

科学导师: [Ivette Planell-Mendez](#)

引用: Sakmann B (2023) 大脑中的电火花: 离子通道和神经细胞的故事. *Front. Young Minds*. doi: 10.3389/frym.2022.858193-zh

英文原文: Sakmann B (2022) Sparks in the Brain: The Story of Ion Channels and Nerve Cells. *Front. Young Minds* 10:858193. doi: 10.3389/frym.2022.858193

**利益冲突声明:** 作者声明, 该研究是在没有任何可能被解释为潜在利益冲突的商业或财务关系的情况下进行的。

**版权:** © 2022 © 2023 Sakmann. 这是一篇依据 [Creative Commons Attribution License \(CC BY\)](#) 条款发布的开放获取文章。根据公认的学术惯例, 在注明原作者和版权所有者, 及在标明本刊为原始出处的前提下, 允许使用、传播、复制至其他平台。如违反以上条款, 则不得使用、传播或复制文章内容。

## 少年审稿人



**ANGELIQUE, 年龄: 15**

我叫 Angelique, 来自 Dodd 中学七年级荣誉科学班, 是 Vidalon 老师的学生。我最喜欢看关于财富和探案的电影, 这些也是我最喜欢的研究领域: 金融和犯罪学。我在数学方面有令人惊叹的能力, 在摄政考试中获得了很好的成绩, 并且不断地获得了很多数学奖。将来我希望作为最优秀的毕业生在毕业典礼上致辞, 也想成为一名企业家。



**CHASE, 年龄: 14**

我来自 Dodd 中学八年级荣誉科学班, 是 Capaccio 老师的学生。



**DANIELA, 年龄: 13**

我叫 Daniela, 来自 Dodd 中学七年级荣誉科学班, 是 Vidalon 老师的学生。我最喜欢的科目是数学。我有三个兄弟姐妹, 喜爱阅读奇幻冒险书籍。



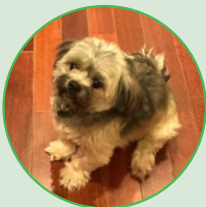
**JAYDEN, 年龄: 16**

我叫 Jayden, 我梦想从事计算机科学方面的工作。阅读这篇文章是一次很棒的体验, 因为它非常有趣。我认为更多的孩子应该阅读这些文章, 因为这是一次探索很多人永远不会了解的主题的很棒的学习体验。



**JEFFREY, 年龄: 17**

嗨, 我是 Jeffrey。我有两个兄弟姐妹和一只宠物兔。我最喜欢的科目是科学, 更具体地说是物理。我目前向 Capalbo 博士学习 AP (美国大学先修课程) 物理 1 和 2。



**JONOVAN, 年龄: 14**

我叫 Jonovan, 是 Capaccio 老师八年级荣誉地球科学班的学生。我喜欢科学和数学。



**SHANIA, 年龄: 16**

我来自 Freeport 高中, 是 Parigoris 老师九年级荣誉科学班的学生。我喜欢旅行, 欣赏新风景。我最喜欢的节目是犯罪心理, 最喜欢的音乐艺术家是 Abel Tesfaye, 也被称为“周末”。

## 作者



### BERT SAKMANN

伯特·萨克曼（Bert Sakmann）是德国慕尼黑马克斯·普朗克（简称马普）神经生物学研究所（Max Planck Institute for Neurobiology）的教授。萨克曼教授最初在路德维希-马克西米利安-慕尼黑大学（Ludwig Maximilian University of Munich）攻读医学博士。在从事临床前研究期间，他的研究涉及生物物理学和神经生理学领域。他对神经科学产生了浓厚兴趣，尤其是大脑产生和传递电信号的机理。为此，萨克曼教授于1971年转到英国伦敦大学学院，接受伯纳德·卡茨教授的指导。（卡茨教授因为发现神经细胞中神经递质的运作机制，获得了1970年诺贝尔生理学或医学奖。）1974年，萨克曼教授加入了德国哥廷根的马普生物物理化学研究所的神经生物学系，遇到了合作者埃尔温·内尔教授，他们共同开发出膜片钳技术，发现了单离子通道，并因此获得1991年诺贝尔生理学或医学奖。[\\*bs@mpimf-heidelberg.mpg.de](mailto:bs@mpimf-heidelberg.mpg.de)