·综述 ·

嗅觉研究的发展进程及动态

张静 张建新

嗅觉是人类的基本感知能力之一,其基本功能是对气味的识别。据研究显示,嗅觉是理性智力的反映。嗅觉信号属于人的本能反应,它同视觉、听觉、触觉一样,构成了人类的基本感知能力。但是,由于直接的嗅觉实验研究的困难性,科学界对嗅觉的气味识别机理的研究还一直处于探索阶段,直到上世纪九十年代才有突飞猛进的进展。笔者试图对嗅觉的气味识别机理的研究进程和发展动态作一贯穿性描述。

一、嗅觉识别机理

嗅觉是机体嗅觉感受器感受化学气体所引起的感觉。嗅觉感受器是埋藏于鼻腔最上端的淡黄色的嗅黏膜层内的嗅细胞。最近,Elad研究了人类鼻中气流的模式后指出,鼻中的气流量主要是由鼻腔底部通过的,而鼻甲和鼻腔的梯形结构迫使更多的气流流向鼻腔的顶部的嗅觉器官。总之,气味的感觉经路大致为:空气中气味分子→鼻腔气流→甲介骨→受容细胞黏膜→嗅球(嗅细胞)→第一中枢→第二中枢(扁桃核等)→脑部→出现气味感觉[1]。

二、嗅觉气体分子识别理论

大脑识别气味的具体机制,鉴于实验条件的限制,长期以来都没有清晰的概念和统一的定论。直到上世纪五十年代,发展出了两种理论来证明分子性质和嗅觉刺激的关系。一种是Wright首先提出、后由Turin发展完善的振动理论;另一种就是Amoore倡导的立体化学理论。

1. 立体化学理论[2]:立体化学理论又称"锁匙"机制,描绘起来非常形象。假定气味受体拥有特殊形状的结构布局,当到达的气体分子也拥有与之契合的形状和大小时,气体分子则占据此气味受体并激发嗅觉反应。作为解释气体分子与气味受体如何相互作用的理论,立体化学理论是最为广泛接受的理论。上世纪九十年代初,在哥伦比亚大学的Buck和Axel的努力下,气味受体的基因定位取得了令人激动的突破性进展,进一步支持了Amoore的理论,Buck和Axel更因为对嗅觉机制基因方面研究的巨大贡献,而荣获了2004年度诺贝尔医学奖。

2. 振动模型[3]:振动理论把对气味的识别归因于分子的能量水平。此模型的基础是无弹性的电子通过性和假设气味受体是瞬时分光镜。气味受体设置中高低能量的位差作为桥梁来传导神经信号。一旦刺激物的活动可以填补气味受体的电位差,使得环路完成,一种生化过程将放大此信号,打开一个离子通道,向嗅球发出生物电脉冲,使得气味得以识别。

总之,无论是Turin的模型还是Amoore的模型,它们都存在各自的优势和缺陷,没有明显的赢家。直至1991年,哥伦比亚大学的Buck和Axel发表了在嗅觉方面具有重大突破价值的论文,嗅觉的研究重点才从机械/化学理论转移到了基因方面的研究。

三、气味受体基因研究

1991年,Buck和Axel发现了一个被认为是气体受体蛋白的跨膜蛋白家族[4],这一发现被认为是对嗅觉机制研究的重大突破。气体受体蛋白是属于G蛋白偶联受体(G-protein coupled receptors GPCRs)家族中特别大的一个亚科。这一家族的跨膜蛋白都具有7个螺旋状跨膜机构,并含有和其他的G蛋白偶联受体相似的氨基酸序列。气味受体蛋白形似蛇状,并7次横穿粘膜(如下图3所示)。克隆并测序了其中的18个编码这些蛋白分子的基因,全都仅限于表达在嗅上皮[5]。

嗅觉系统气体受体基因定位研究的进展,使人们能够提出一个较为清晰的模型:空气中的各种气体分子,随呼吸气流进入鼻腔,作为配体,和嗅上皮感应神经元(olfactory sensory neurons, OSNs)膜上的特异性的气体受体(odorant receptors, Ors)结合,使蛇形受体蛋白发生扭曲,进而启动嗅觉信号的传导过程,产生动作电位,沿嗅神经传导通路传到大脑嗅皮层而产生嗅觉[6]。

现在已经知道,人类的嗅觉系统平均有350个气体受体基因和约560个气体受体假基因[7],这意味着气体受体基因占人类总基因组总数(约50,000个基因)的2%,仅次于编码免疫球蛋白的基因[8]。

基于Buck和Axel的工作,Schurmans与同事于1993年克隆了人类气味受体基因家族的一个成员OLFR1[9]用通过多聚酶链反应(PCR)得到的基因片段对人类基因组文库进行交叉杂交,把OLFR1定位在17p13和17p12之间。Ben-Arie和他的小组在1994年发表的论文表明[10],他们克隆了16个人类气味受体基因,全部来自17p13.3。Rouquier等[11]于1998年发布了他们的研究发现:气味受体基因位于人类基因组上的25个位置。通过分析嗅觉受体基因的碱基序列表明,染色体之间和之内存在着大量的重复序列和无功能拷贝,提出这可能是气体受体基因家族十分庞大的原因。

Sullivan等[12]指出气味受体由鼻腔嗅感觉神经元表达,并且每一个神经元仅表达一个受体基因的等位基因。Sullivan进一步提出了两种基因选择模型:位置依赖性和非位置依赖性。为了评定这两种模型的可能性,Sullivan等检测了小鼠的大量气味受体基因的表达区、核苷酸序列和所在的染色体部位。他们将气体受体基因定位在7条染色体的11个区带上,表现为大量的重复序列和多边性。这些研究结果显示不同位点的气味受体基因相同的区域表达,单个位点可能含有在不同区域表达的基因,提示气味受体基因表达选择可能是非位置依赖性的。

Zhao等[13]用重组腺病毒作为载体,将外源性小鼠气味受体基因17和绿荧光蛋白基因导入小鼠嗅感觉神经元,然后用76种不同气体分子刺激感染的嗅感觉神经元,监测细胞的生物电,发现单个基因17表达增加可导致小鼠嗅感觉神经元对一小组气味分子的敏感性增加,由此可以得出结论:一个受体基因编码产生一种受体,一个受体可以和有限的几种气体分子结合。这一研究首次为气体受体基因的研究提供了功能方面的证据,被认为是气味受体研究的一个重要的里程碑。

四、嗅觉与大脑功能区的联系

根据McLean的三脑概念,随着人类大脑的进化,不同功能的脑层渐次发展起来,这与婴儿个体在母体子宫中发育的的顺

作者单位:100101 北京,中国科学院心理研究所,中国科学院研究生院

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

序相同。他认为最先发展的是爬行皮层 (Reptilian Cortex),这个皮层是最基本的生物功能控制层,主要控制呼吸、心跳等行为,还有类似于恐惧的基本反应。其次发展的脑层是边缘系统 (Limbic System),这是情绪和大量个性化行为如性吸引、快乐的控制中心。最后发展的是智皮层 (Neocortex),是主管逻辑运算的皮层。在感觉系统中,嗅觉与大脑的边缘系统的联系是最直接的,这也是气味的情绪力量的最基本的心理学基础和新学科 ——香味学的基石。

边缘系统大致分为三个部分:①颞叶内侧边缘系统结构,包括海马结构、杏仁体、扣带回和嗅周皮质 (主要包括嗅球、嗅束、嗅三角、前穿质、杏仁体和海马旁回前部等);②丘脑内侧核团,有内侧背核和前部核团;③额叶的腹内侧部分,包括眶额皮质、前额叶内侧。多数学者认为海马结构与近期记忆有关,还参与情绪反应或情绪控制[14-16]。杏仁体 (也称杏仁核复合体) 位于海马回沟深部,具有广泛复杂的纤维联系。杏仁体的传入纤维以聚合的感觉纤维为主,其中包括来自嗅球和嗅皮质的纤维,以及来自丘脑、下丘脑、脑干、大脑皮质的投射纤维。因此杏仁体既是嗅觉通路的重要部分,同时又作为一个重要的中继中心,可以调节感情状态[17]。

根据 Aggleton和 Mishkin的研究[18],气味的唤醒与情绪的密切关系来自于大脑神经中枢的嗅区和边缘系统的与情绪唤醒有关的杏仁核和海马体的独特联系。只有 2个神经突触间隔嗅神经和大脑边缘系统的杏仁核,而嗅神经和海马体间的神经突触只有 3个,嗅觉刺激可以很迅速的激起以上部分同时放电,产生相应的嗅觉和情绪唤醒。由于边缘系统底记忆的重要部位,通过气味的刺激可以提高边缘系统的兴奋程度 (例如,通过长时程机理),使得气味刺激与记忆材料产生非常紧密的连结,从而提高记忆效果。

五、嗅觉研究发展动向

虽然现在嗅觉的复杂性还没有完全被揭示出来,但是许多研究都说明我们的嗅觉具有令人难以置信的重要作用和功能。人类学学者 Watson长期致力于嗅觉世界的研究。他认为,再怎么强调嗅觉的重要性都不过分。这不仅仅因为它具有最发达的感知能力,而且它也是人体最早形成的器官。它可能在我们进化之初就已经存在:嗅觉是我们第一个感觉器官。甚至可能正是嗅觉刺激了原始鱼类的进化,使它嗅觉神经束上的一小块嗅觉组织进化为大脑。

嗅觉在人的生活中占据了相当大的位置,目前为止,它吸引了很多国内外的科学家和研究机构都对此进行研究,更由此派生出了介于心理学、生理学、化学和社会学等学科之间的新的边缘学科 ——香味学。此学科着重研究香气对情绪和行为方式的影响,目前越来越受到重视,成为热门学科。

莱比锡 Max Planck人类进化学院遗传学系的系主任,当代最受尊敬的遗传学者之一, Paabo教授曾表示过,人类的嗅觉正在不断的退化之中,我们的嗅觉基因中有一些并不能正常工作[19]。人类拥有超过 1000个气味受体基因,但是其中许多从未发育过,他们一直处于非活性状态,而且从不发挥功用,就好像也从没被打开过的灯的开关。他推论,人类嗅觉敏感性和有效性的损失是我们人类的典型特征,而且失活的基因在不同的人身上是不同的。这可以解释为什么有的人对某些气味敏感,而对某些气味不敏感。

到底是什么使得有些气味受体基因在一些人身上处于活性状态,而在另一些人身上处于非活性状态呢?机体是如何进行选择的呢?这是个非常迷人的课题。许多气味学家,如 Edwards和 Carrington-Cameron等,都通过实践和研究指出,气味偏爱倾向会因人而异,与人格有很密切的关系[20]。Edwards在《香水与性格解析》一书中,试图对人格类型与香水气味不同偏爱之间的关系进行研究,并初步得到 7种人格类别。

总而言之,随着现代科技的迅速发展,嗅觉模型的定量研究和气味受体的基因研究发展,必将为人们进一步认识嗅觉、利用嗅觉提供强有力的工具。为以嗅觉研究为基础的其他交叉学科带来新的发展契机。

参 考 文 献

1 Roberts D. Signals and perception: The fundamentals of human sensation, London: Open university press and Palgrave Macmillan, 2002. 96-120.

2 Amoore JE. Stereochemical and vibrational theories of odor. Nature, 1971, 233: 270-271.

3 Turin LA. Spectroscopic mechanism for primary olfactory reception. Chem Senses, 1996, 21: 773-791.

4 Buck L. Olfaction genetics. Cell, 2002, 65: 175-187.

5 Spehr M. Identification of a testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis. Science, 2003, 299: 2054-2058.

6 Hirono J. Genome of human being. Cell, 1999, 96: 713-723.

7 Glusman G, Rubin I. The olfactory receptor gene super family: data mining, classification, and nomenclature. Mamm Genome, 2000, 11: 1016-1023.

8 Glusman G, Bahar A, Sharon D, et al. Human olfactory subgenome. Genome Research, 2001, 11: 685-702.

9 Schurmans S, Muscatelli F, Miot F, et al. The OLFR1 gene encoding the HGMP07E putative olfactory receptor maps to the 17p13--> p12 region of the human genome and reveals an Msp I restriction fragment length polymorphism. Cytogenet Cell Genet, 1993, 63: 200-204.

10 Menashe I, Lancet D. Different nose for different people. Nat Genet, 2003, 34: 143-144.

11 Rouquire S. Odor receptors. Science, 2000, 290: 852-854.

12 Sullivan SL. Mammalian chemosensory receptors. Neuroreport, 2002, 13: 9-17.

13 Zhao H, Crozier S. A design method for superconducting MRI magnetics with ferromagnetic material. Measure Science Instrument, 2002, 13: 2047-2052.

14 李双成,王磊,张凯灯. 边缘系统的构成及功能. 河北医科大学学报, 2003, 24: 248-250.

15 Herz RS, Eliassen J, Beland S, et al. Neuroimaging evidence for the emotional potency of odor-evoked memory. Neuropsychologia, 2004, 42: 371-378.

16 肖鹏,何胜昔,许世彤,等. 海马 CA_3 区突触结构在记忆中的变化. 中国行为医学科学, 2005, 14: 26-28.

17 Tamraz JC, Comair YG. 核磁共振局部解剖与功能图谱. 北京:北京人民卫生出版社, 2001. 170-171.

18 Aggleton JP, Mishkin M, Saunders RC. Projections from the entorhinal cortex, perirhinal cortex, presubiculum, and parasubiculum to the medial thalamus in macaque monkeys: identifying different pathways using disconnection techniques. Exp Brain Res, 2005, 167: 1-16.

19 Paabo S. The human genome and our view on ourselves. Science, 2001, 291: 1219-1220.

20 Edwards M. Fragrance of the world. New York: Wiley Press, 2001, 9-15.

(收稿日期: 2005 - 07 - 13)
(本文编辑:冯学泉)

© 1994-2010 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net