

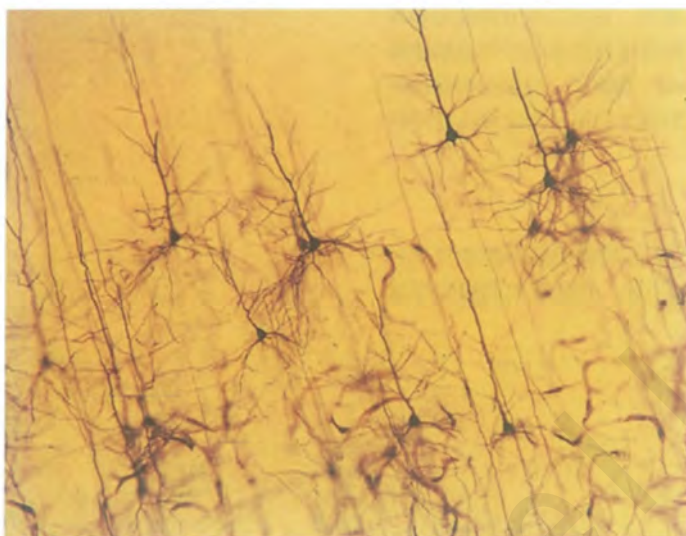
FDU 脑科学 1. 基础知识

本文参考以下教材:

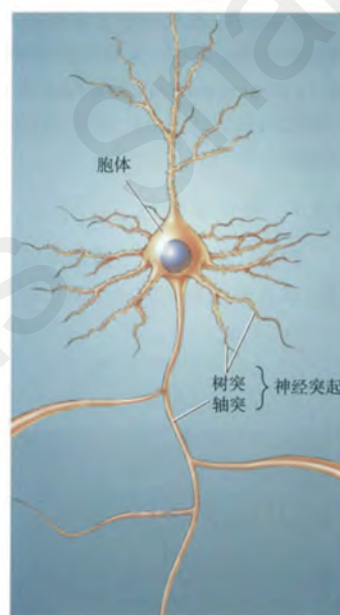
- Neuroscience: Exploring the Brain (Fourth Edition) (M. Bear, B. Connors) Chapter 2
- 神经科学: 探索脑 (第四版) 第 2 章

1.1 典型的神经元

神经元 (neuron) 由胞体 (soma)、树突 (dendrite) 和轴突 (axon) 构成。
神经元内外由神经元膜 (neuronal membrane) 隔开。



▲ 图 2.3
高尔基染色的神经元 (引自: Hubel, 1998, 126 页)



▲ 图 2.4
神经元的基本组成部分

我们不对胞体、细胞器、细胞膜和细胞骨架进行过多的讨论, 因为这些结构都不是神经元特有的。

1.1.1 轴突

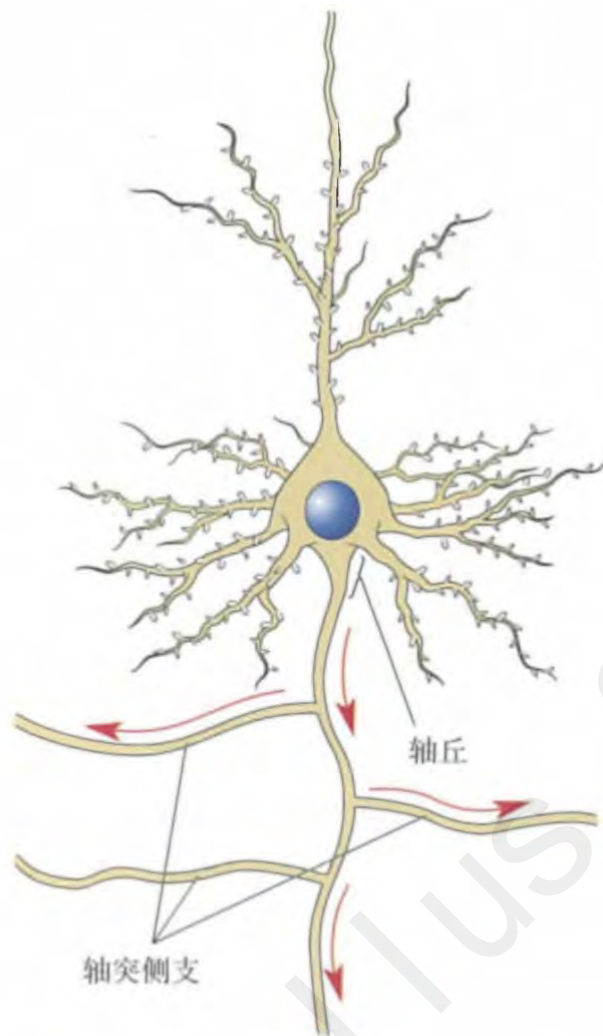
轴突是一个仅存在于神经元中的结构, 并且专门负责神经系统内信息远距离传递。

轴突的长度从不足 1mm 到超过 1m 不等。

轴突通常有分支, 称为**轴突侧支** (axon collateral), 可以长距离地与神经系统的不同部分进行通信。

有时轴突侧支会返回, 与产生轴突的同一细胞或邻近细胞的树突通信。

这些轴突侧支称为**回返性侧支** (recurrent collateral)



▲ 图 2.15

轴突和轴突侧支。轴突的功能就像一根电缆，把电脉冲传导到神经系统的远端。
箭头指明了信息流动的方向

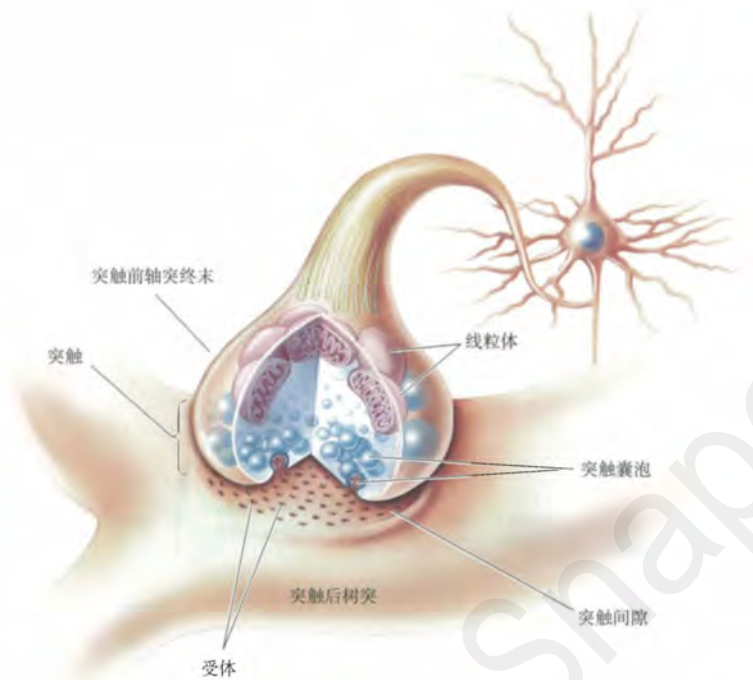
轴突的直径也大小不一，人的轴突从不足 $1\mu\text{m}$ 到约 $25\mu\text{m}$ 。

轴突粗细的这种可变性非常重要，掠过轴突的电信号，即**神经冲动** (nerve impulse) 的速度取决于轴突的直径。

轴突越粗，冲动传导越快。

► 图2.16

轴突终末和突触。轴突终末与其他神经元的树突或胞体形成突触。当神经冲动到达突触前轴突终末时，神经递质分子就从突触囊泡释放到突触间隙中。然后，神经递质与特定的受体蛋白结合，使突触后细胞产生电信号或化学信号



所有轴突都有始段(轴丘)、中段(轴突主干)和末梢(**轴突终末**, axon terminal)

轴突终末是轴突和其他神经元(或其他细胞)接触并向其传递信息的部位,称为**突触**(synapse)

有时轴突末梢有许多短分支,每一个分支都能与同一区域的树突或胞体形成突触,统称为**终末树**(terminal arbor)

有时轴突在其膨胀区沿长轴形成突触,然后继续延伸并终止于别处.这种膨胀称为**顺路扣**(button in passing)

不论是上述两种情况中的哪一种,当一个神经元和另一个细胞建立突触联系时,我们就说该神经元支配了那个细胞,或者说它向这个细胞提供了**神经支配**(innervation)

突触有**突触前**(presynaptic)和**突触后**(postsynaptic)两个部分.

这两个名称指明信息流的通常方向是从"前"到"后".

突触前通常由轴突终末组成,而突触后可以是另一个神经元的树突或胞体.

突触前膜和突触后膜之间的间隙称为**突触间隙**(synaptic cleft)

在突触上,信息从一个神经元向另一个神经元的传递过程称为**突触传递**(synaptic transmission)

在大多数突触中,以电脉冲方式沿轴突传导的信息会在轴突终末被转换为可跨突触间隙的化学信号.

在突触后膜上,该化学信号又被转换成电信号.

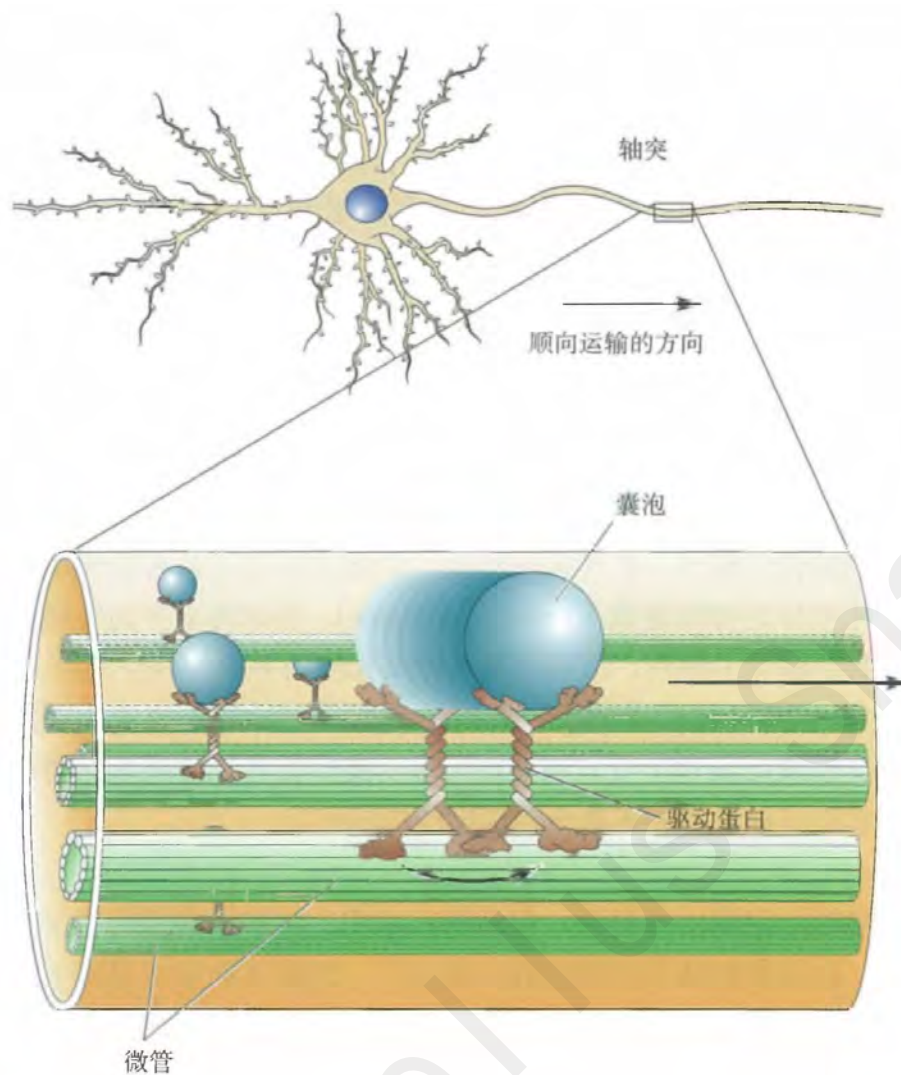
这个化学信号被称为**神经递质**(neuro-transmitter),其由终末中的突触囊泡存储并释放.

我们将会了解到,不同类型的神经元使用不同的神经递质.

这种"电——化学——电"形式的信号转换使脑的许多计算能力成为可能.

这一过程的改变涉及记忆和学习,而突触传递功能异常将导致某些精神疾病.

突触同时也是许多毒素和大多数精神药物的作用位点.



▲ 图 2.18

物质在轴突微管上运动的机制。物质被包裹在膜包被的囊泡内，通过驱动蛋白的作用从胞体运输到轴突终末，驱动蛋白则以消耗ATP为代价沿微管“行走”

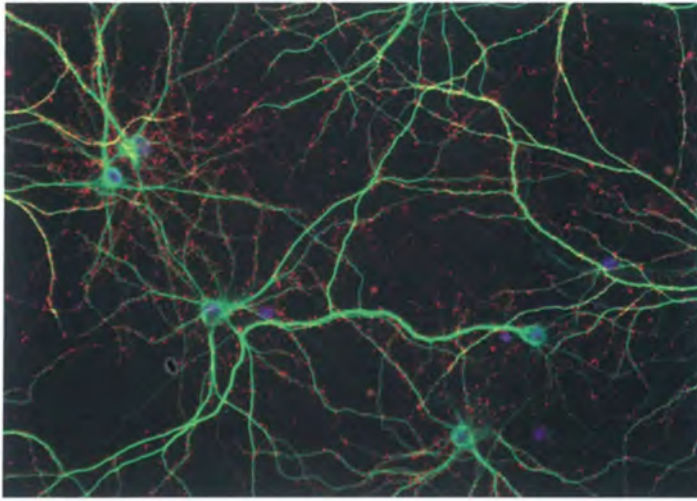
1.1.2 树突

树突 (dendrit) 是一类从胞体延伸出来时如同一棵树上长出的树枝的神经突起。

一个神经元的所有树突统称为**树突树** (dendritic tree)

树上的每个分支称为**树突分支** (dendritic branch)

树突树的形状和大小千差万别，可用于对不同的神经元群进行分类。



◀ 图 2.19

树突接受来自轴突终末的突触输入。利用一种揭示微管相关蛋白分布的方法，使神经元发出绿色荧光。应用显示突触囊泡分布的方法，使轴突终末发出橙红色荧光。细胞核被染成蓝色荧光（引自：麻省理工学院的 Asha Bhakar 博士）

因为树突发挥了神经元 "天线" 的作用，所以它们上面遍布着成千上万的突触。

突触上的树突膜 (突触后膜) 上有许多称为**受体** (receptor) 的特殊蛋白质分子，可探知突触间隙中的神经递质。



▲ 图 2.20

树突棘。这是一段树突的计算机重构图，显示了棘的不同形状和大小。每个棘都是一个或两个轴突终末的突触后（引自：Harris and Stevens, 1989，封面图）

一些神经元的树突上覆盖着一种特殊的结构，称为**树突棘** (dendritic spine)，它们接受某些类型的突触输入。

这些棘看起来像是悬挂在树突上的小吊袋。

1.1.3 分类

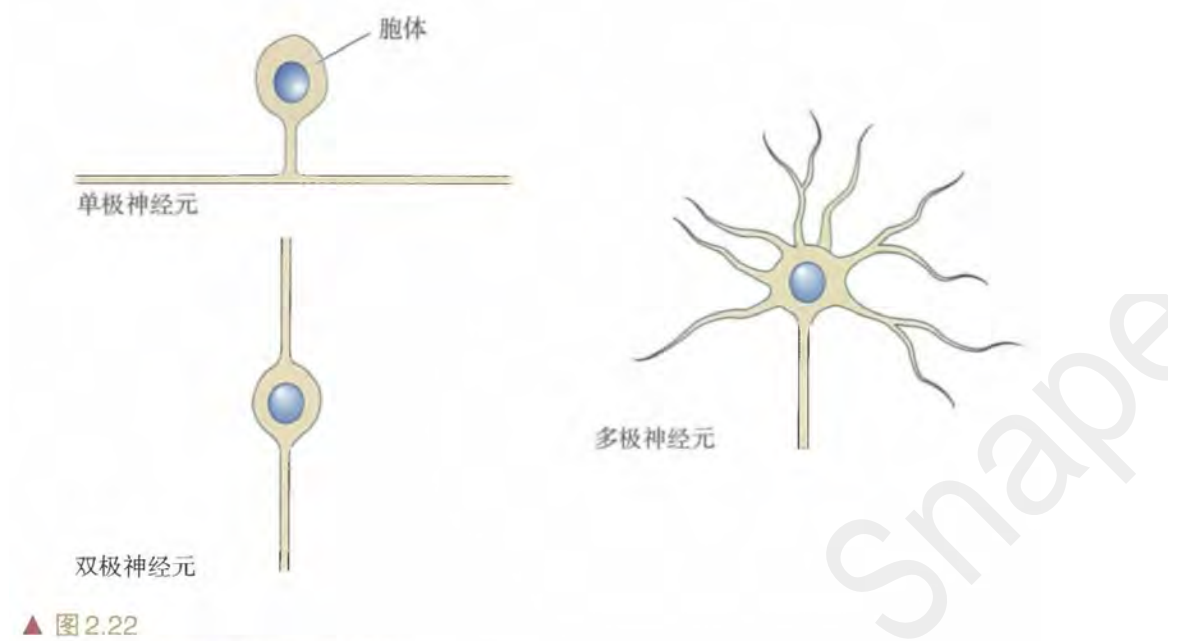
(神经突起数目)

可以根据胞体上延伸出来的神经突起 (轴突和树突) 的总数来对神经元分类

具有单个神经突起的神经元称为**单极神经元** (unipolar neuron)

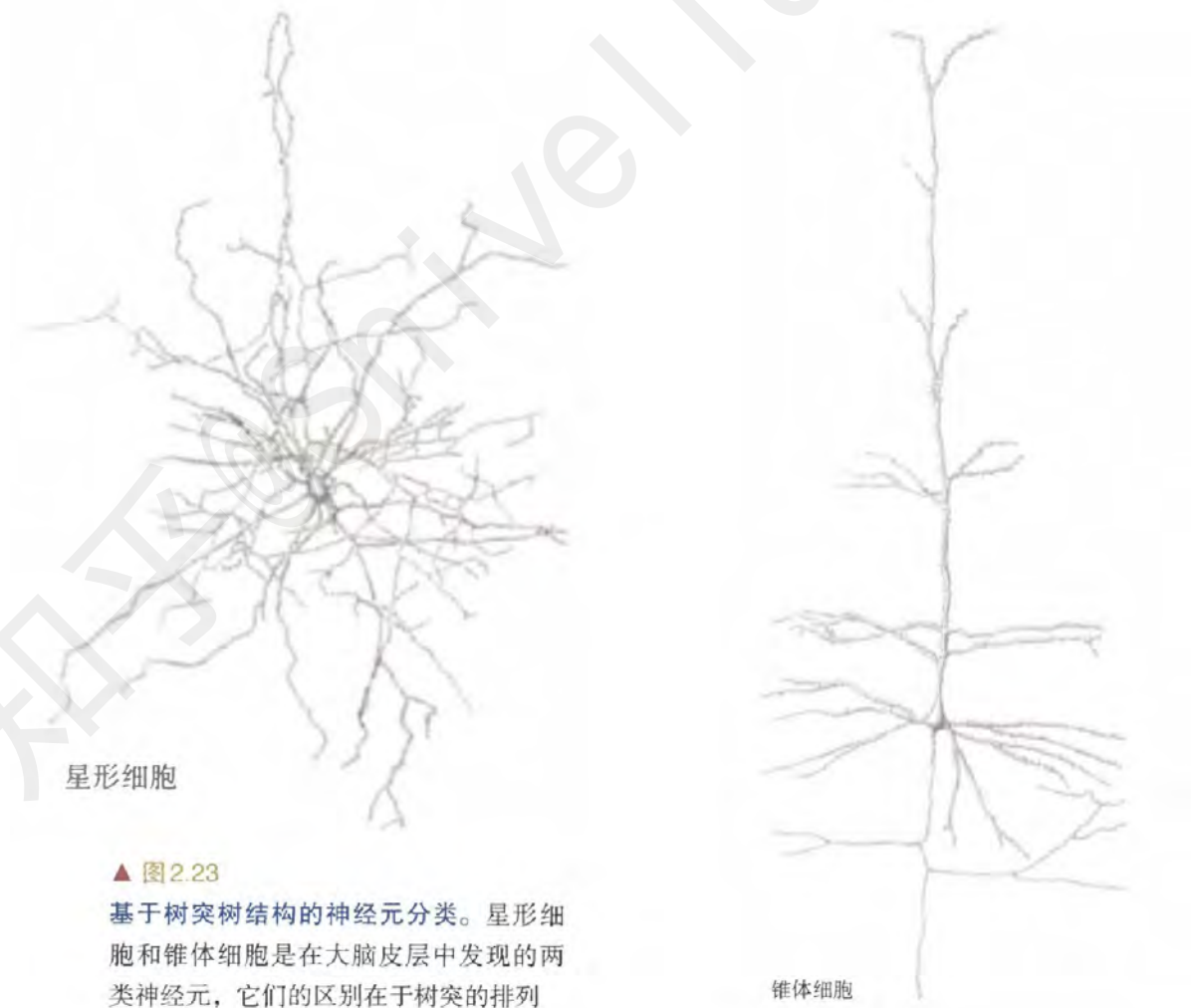
如果有两个神经突起，就是**双极神经元** (bipolar neuron)

如果有三个或更多的神经突起，就是**多极神经元** (multipolar neuron)
脑中大部分神经元都是多极的。



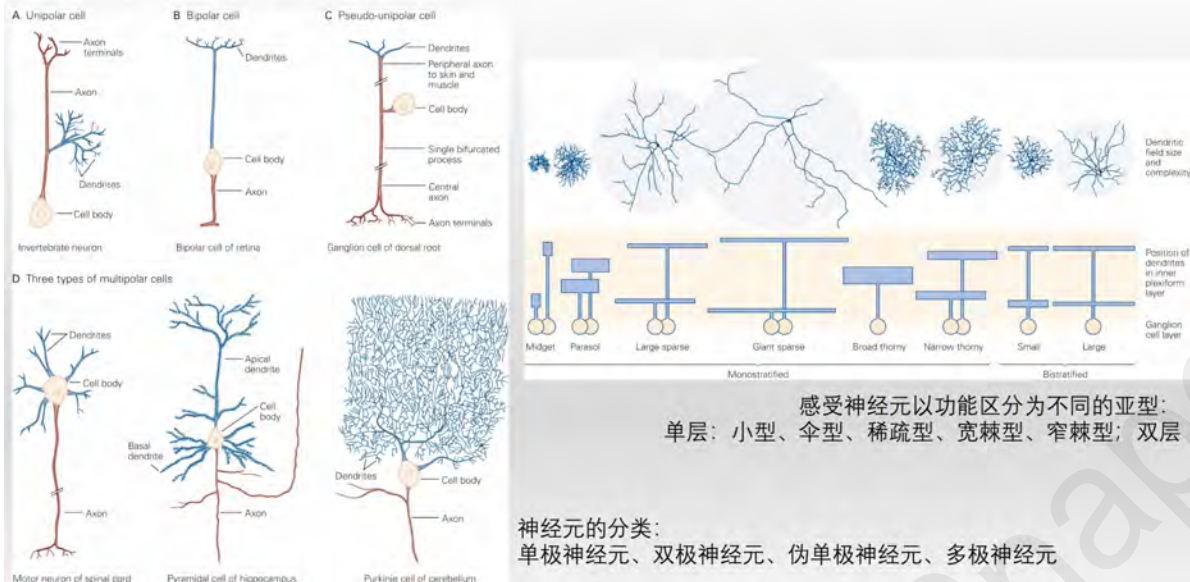
基于神经突起数目的神经元分类

大脑皮层 (紧贴大脑表面的结构) 有两大类神经元:
星形细胞 (stellate cell) 和**锥体细胞** (pyramidal cell)



基于树突树结构的神经元分类。星形细胞和锥体细胞是在大脑皮层中发现的两类神经元，它们的区别在于树突的排列

神经元的分类

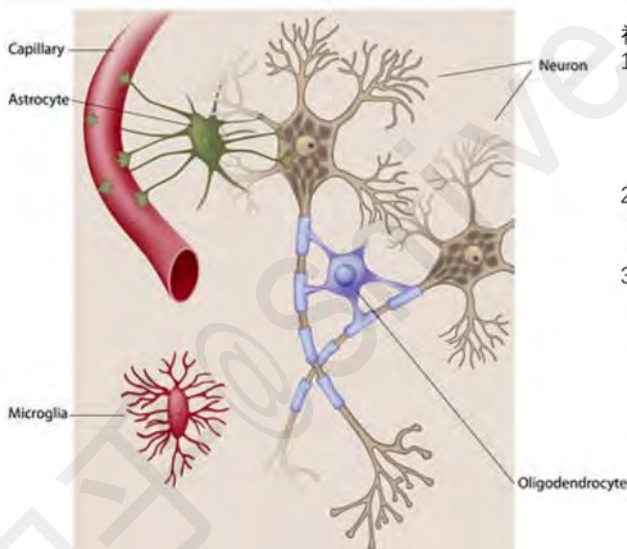


1.1.4 神经胶质细胞

神经胶质细胞主要通过支持神经元的功能来促进脑功能。

尽管它们的作用是次要的，但没有神经胶质细胞，脑也不能正常运作。

神经胶质细胞



神经胶质细胞 (Glia) 的主要种类：

1. 星形胶质细胞 (Astrocytes) :
 填充脑内神经元和血管未占领的空间的绝大部分
 辅助、支撑、供给营养
 调节神经元细胞外空间的化学物质和神经递质
 2. 小胶质细胞 (Microglial)
 清理死细胞或退化的神经元及神经胶质细胞留下的残渣
 3. 髓鞘胶质细胞 (Myelinating Glia)
 髓鞘 (Myelin) 结构
 朗飞氏结 (node of Ranvier)
- 少突胶质细胞 (Oligodendroglial) :
 只发现于中枢神经系统 (大脑、脊髓)
- 施万细胞 (Schwann Cell) :
 只发现于外周神经系统

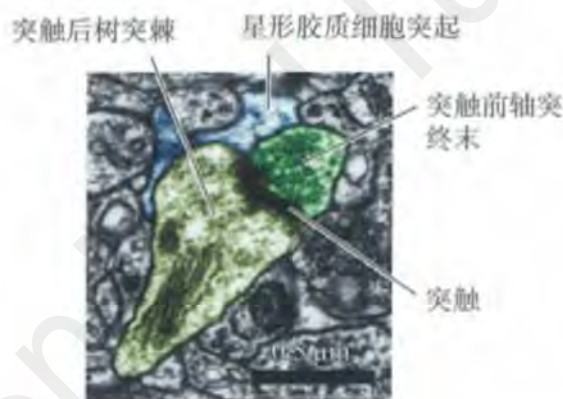
(1) 星形胶质细胞



▲ 图 2.24

一个**星形胶质细胞**。星形胶质细胞填充了脑内未被神经元和血管占据的大部分空间

脑内数量最多的神经胶质细胞是**星形胶质细胞** (astrocyte)
 这些细胞占据了神经元之间的大部分空隙。
 因此，星形胶质细胞可能影响神经突起的生长和缩回。

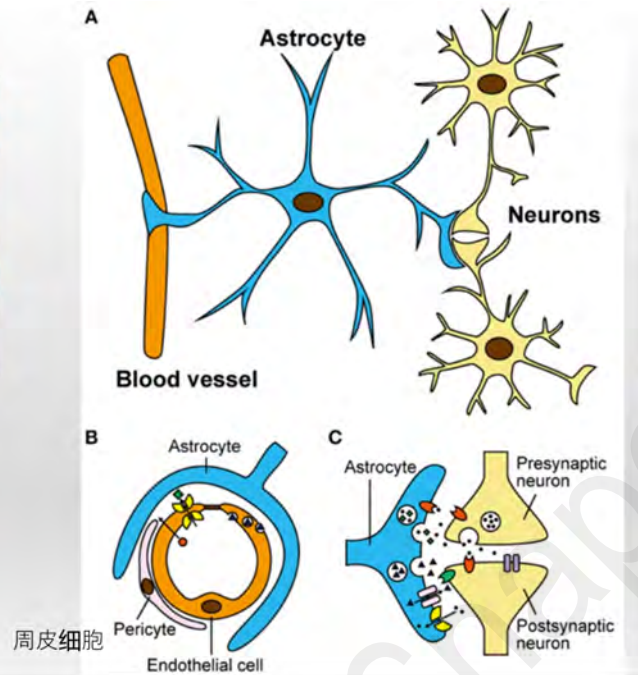
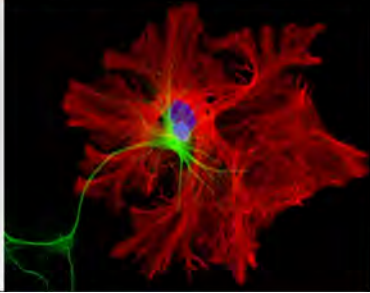
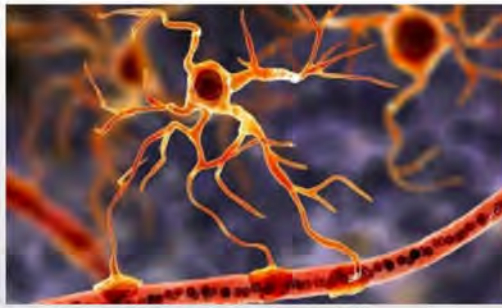


▲ 图 2.25

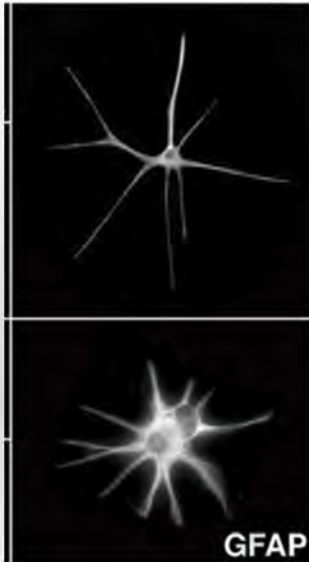
星形胶质细胞包裹突触。一张经突触的薄切片的电镜照片显示了突触前轴突终末和突触后树突棘（绿色），以及包裹着它们并限制了细胞外空间的星形胶质细胞突起（蓝色）（图片蒙杜克大学的 Cagla Eroglu 博士和 Chris Risher 博士惠允使用）

星形胶质细胞的一个重要作用是调节细胞外空间的化学成分。
 例如星形胶质细胞包裹了脑内的突触连接，从而限制了已被释放的神经递质分子的扩散。
 星形胶质细胞的细胞膜上也有特殊的蛋白质，能够主动地从突触间隙清除许多神经递质。
 除调节神经递质外，星形胶质细胞还能严格控制一些物质的细胞外浓度，例如细胞外液中钾离子的浓度。

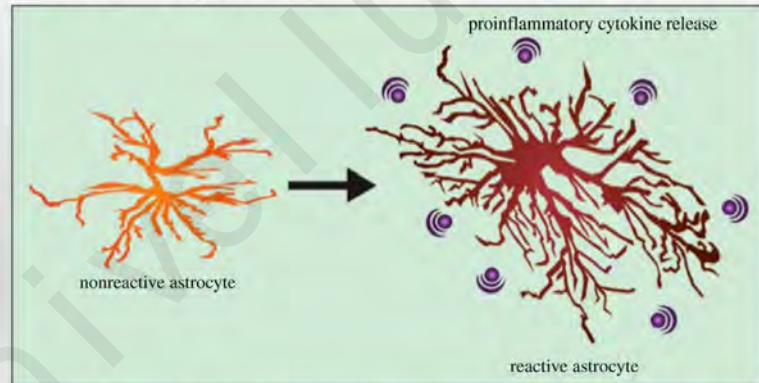
星型胶质细胞



星型胶质细胞的种类及其激活

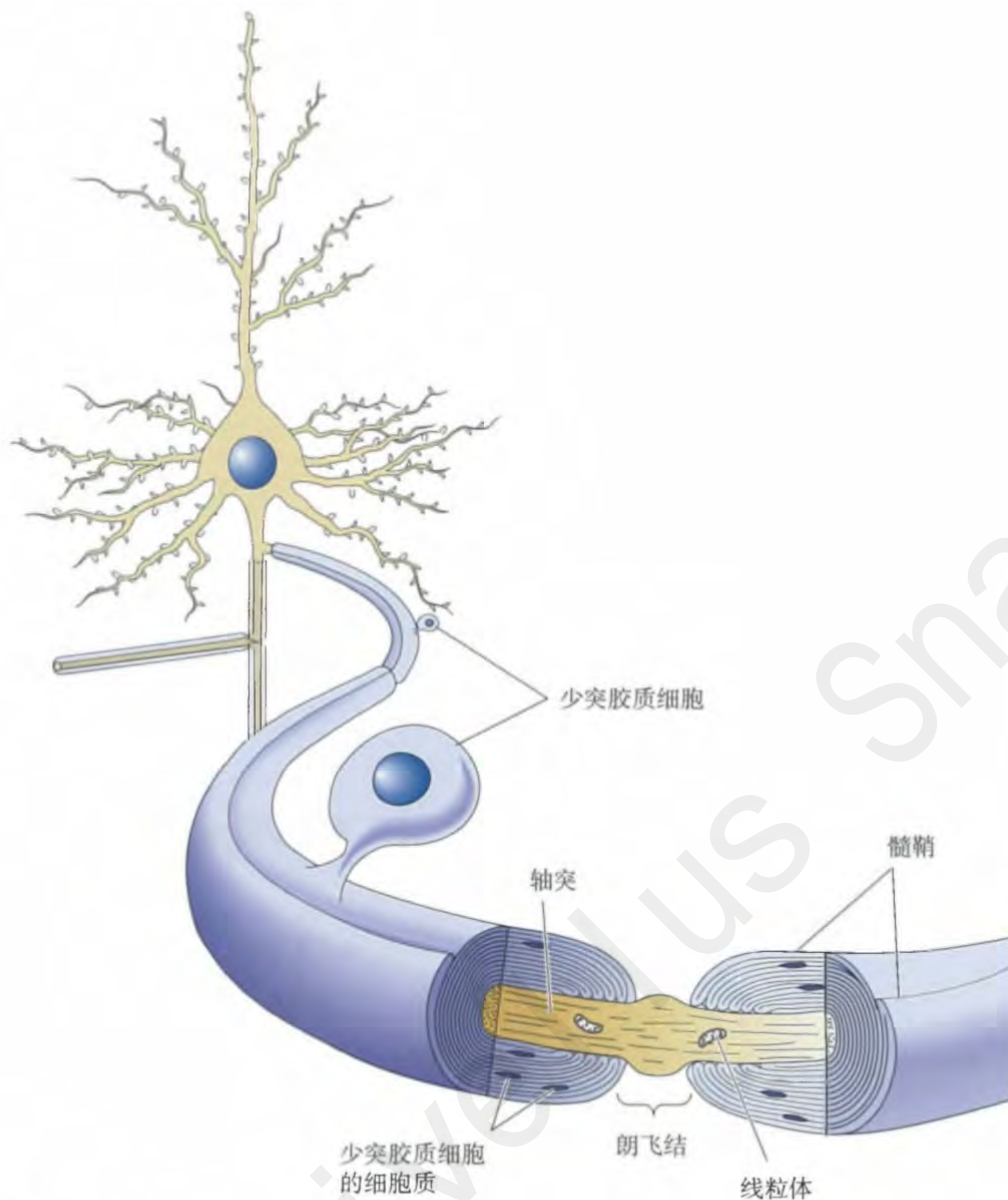


- 纤维性星形胶质细胞(fibrous astrocyte)多分布在脑脊髓的皮质，突起细长，分支较少，胞质中含大量胶质丝，又称蜘蛛细胞(spider cell)；
- 原浆性星形胶质细胞(protoplasmic astrocyte)，多分布在灰质，细胞突起粗短，分支多。胞质内胶质丝较少，又称苔状细胞(mossycell)



- 胶原原纤维酸性蛋白(glial fibrillary acid protein, GFAP)
- GFAP仅存于星形胶质细胞的胞体中，可利用GFAP的特异性抗体来检测星形胶质细胞

(2) 成髓鞘胶质细胞



▲ 图 2.27

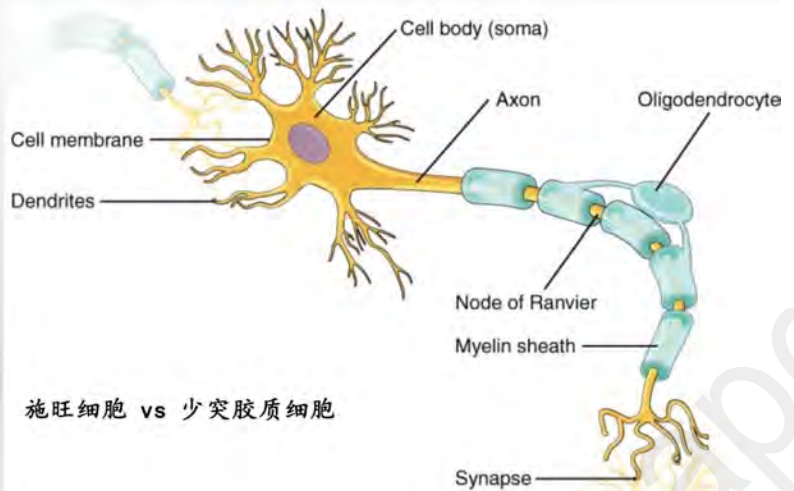
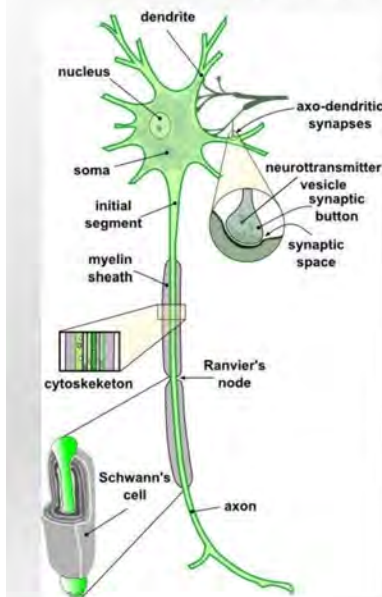
一个少突胶质细胞。类似于躯体神经中发现的施万细胞，少突胶质细胞为脑和脊髓中的轴突提供包裹的髓鞘。轴突的髓鞘在朗飞结处被周期性地中断

与星形胶质细胞不同，**少突胶质细胞** (oligodendrocyte cell) 和 **Schwann 细胞** 的主要功能十分明确。这些神经胶质细胞提供了一层层的膜 (称为**髓鞘** myelin) 使轴突绝缘。这层鞘被周期性地中断，留下一小段轴突膜暴露在外，该区域被称为 **Ranvier 结**。髓鞘能够加速神经冲动沿轴突的传播。

少突胶质细胞和 Schwann 细胞的不同:

- 少突胶质细胞只存在于中枢神经系统 (脑和脊髓)
而 Schwann 细胞只存在于外周神经系统 (头骨和脊柱以外的部分)
- 一个少突胶质细胞可使几根轴突髓鞘化，而每个 Schwann 细胞仅能使一根轴突髓鞘化。

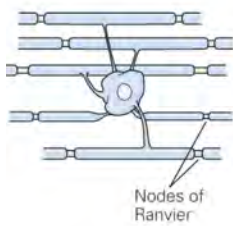
中枢和外周神经元



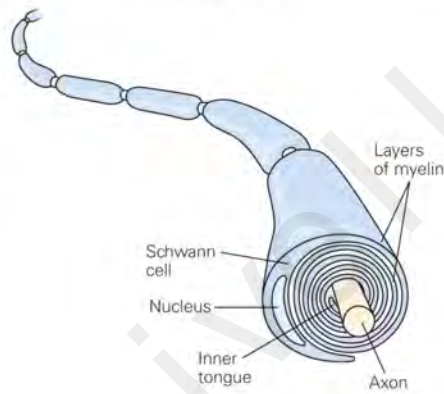
施旺细胞 vs 少突胶质细胞

神经胶质细胞

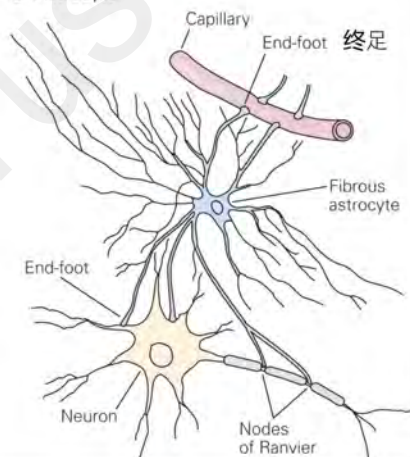
A Oligodendrocyte



B Schwann cell

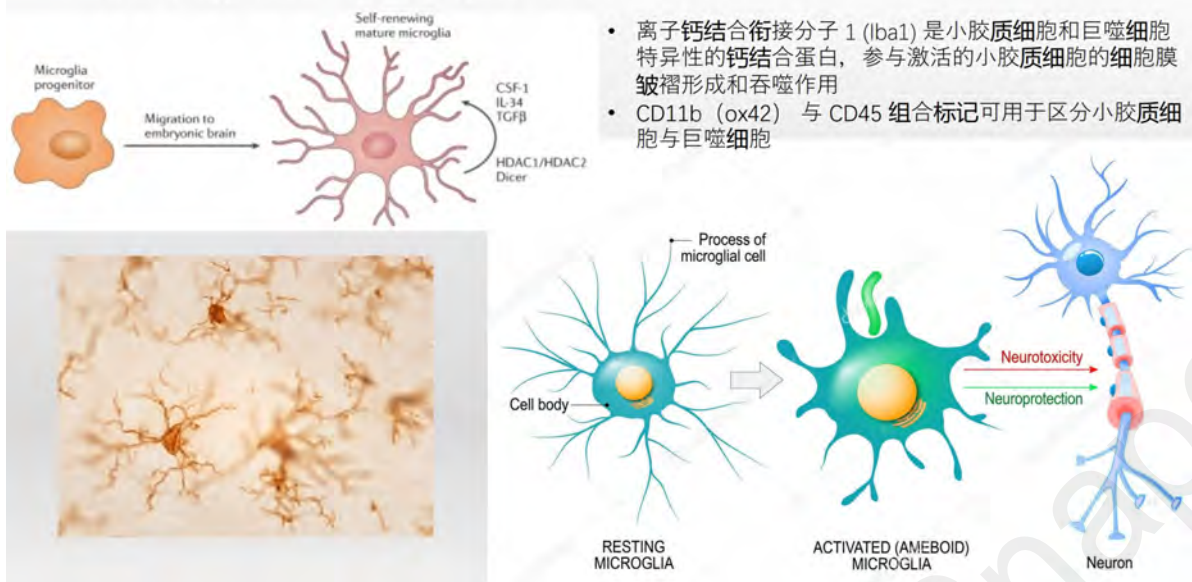


C Astrocyte

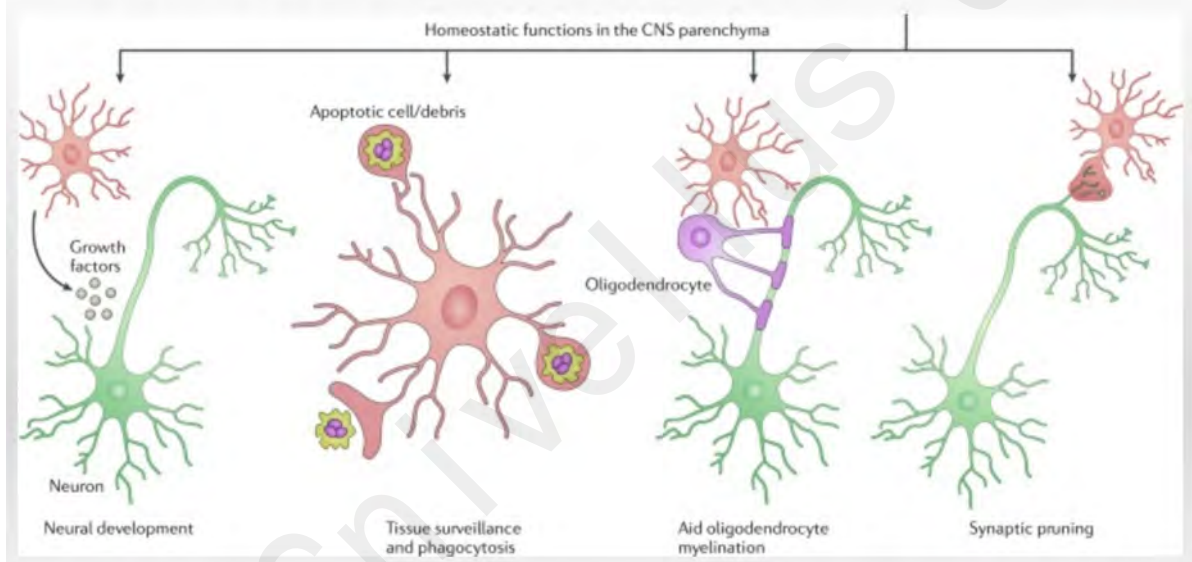


(3) 小胶质细胞

小胶质细胞的生成和激活



小胶质细胞的作用



1.2 突触和神经递质

1.2.1 突触的类型

突触就是一个神经元的一部分与另一个神经元或其他类型的细胞 (如肌肉或腺体细胞) 接触和通信的特化性连接结构。

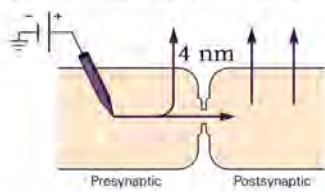
信息通常是沿一个方向流动的，从一个神经元到其靶细胞。

因此第一个神经元称为突触前的 (presynaptic) 神经元，靶细胞则称为突触后的 (postsynaptic) 细胞。

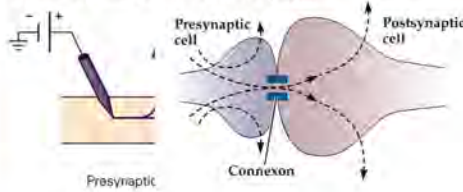
2种典型突触传递类型

□ 电突触：要结构是间隙连接（gap junctions），由连接蛋白（connexins）组成

A Current pathways at electrical synapses



B Current pathways

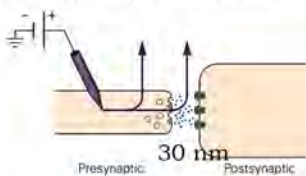


电突触：可直接通过电流进行细胞间信号传递的突触。由突触前神经末梢的生物电和离子交换直接传递信息。间隙连接通道的开放与关闭受跨细胞电位和跨膜电位（电压门控）、磷酸化、pH和钙离子（ Ca^{2+} ）等调控。

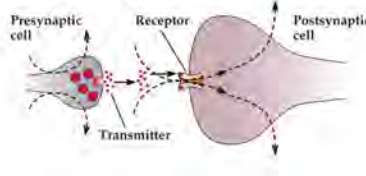
化学突触：通过突触前神经元末梢释放特定化学物质（即神经递质）来传递信息，进而影响突触后神经元的信号传递。神经递质由突触前神经末梢释放到突触间隙（synaptic cleft），然后与突触后神经元膜上的特定受体结合，产生兴奋性或抑制性电活动，完成信息传递。

□ 化学突触

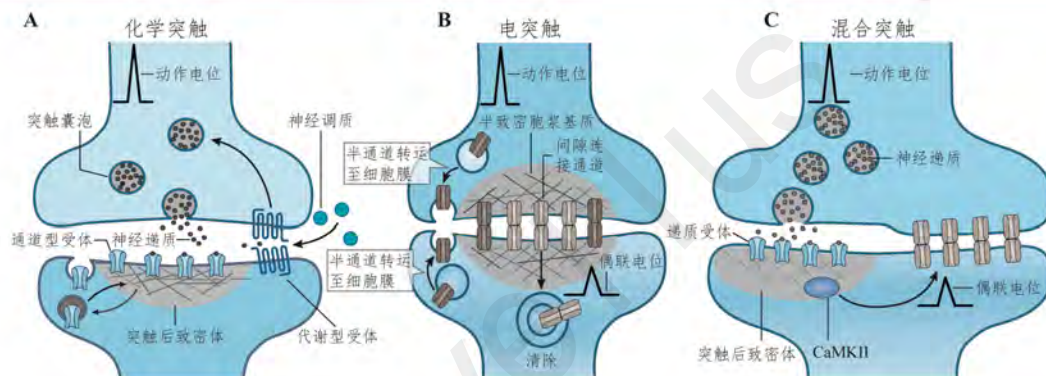
B Current pathways at chemical synapses



(B) Chemical synapse



第3种突触传递模式：混合突触



混合突触包含有化学突触和电突触结构，同时执行两种突触传递功能。化学突触传递通过突触后机制[含钙离子-钙调蛋白依赖激酶II（calcium/calmodulin-dependent protein kinase II, CaMKII）激活]，调节电突触传递活动强弱

(1) 电突触

电突触在结构和功能上相对简单，它们允许离子流从一个细胞直接传递到另一个细胞。

电突触产生的特定位点叫作**缝隙连接**（gap junction）

它存在于身体几乎每个部分的细胞之间，连接许多非神经细胞，例如平滑肌和心肌细胞等等

大多数缝隙连接允许离子在两个方向上流动。

因此与大多数化学突触不同，电突触是双向性的。

由缝隙连接的细胞称为**电耦联的**（electrically coupled）细胞。

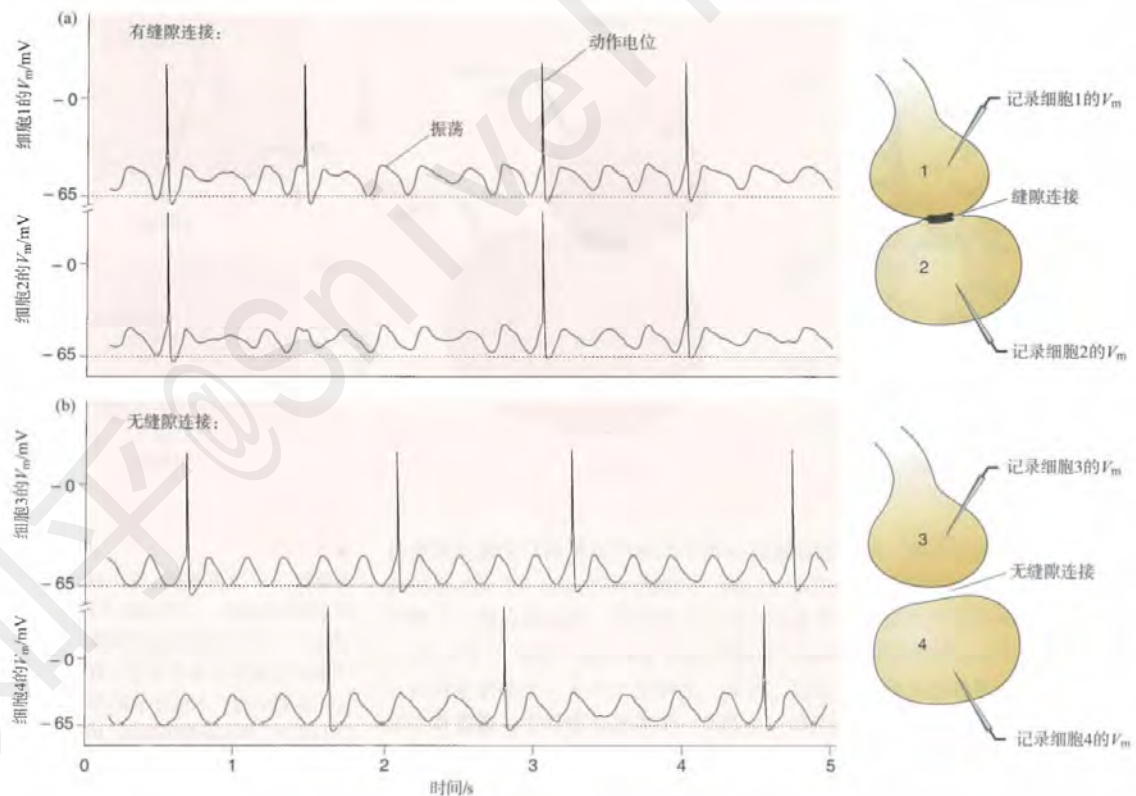
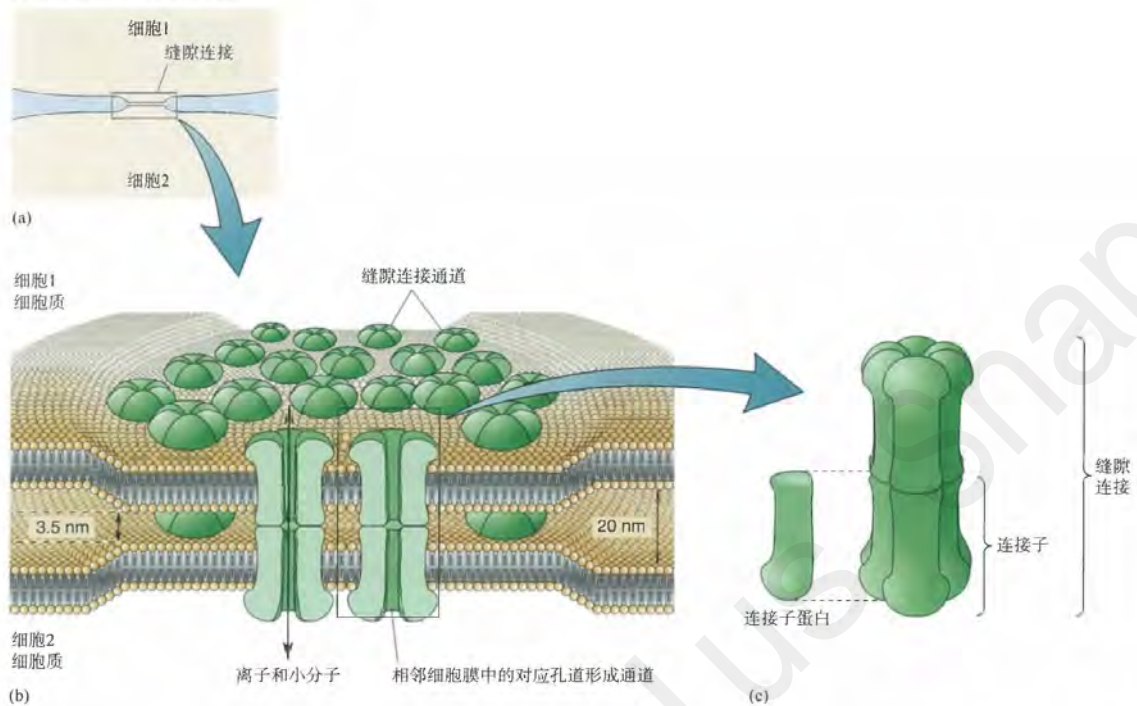
电突触传递是极快的，因此突触前神经元的一个动作电位能够几乎无延迟地引起突触后神经元一个动作电位。

对于无脊椎动物（如淡水螯虾），有时在介导逃避反射神经通路的感觉和运动神经元之间可以发现电突触。这种机制使得动物在面临危险境况时，可以迅速地逃逸。

近年的研究也发现哺乳动物中枢神经系统的神经细胞和胶质细胞膜上存在电突触。

▼ 图 5.1

缝隙连接。(a) 两个细胞的突起由一个缝隙连接所连接。(b) 连接两个细胞胞质的缝隙连接通道的放大显示图。离子和小分子可以双向通过这些通道。(c) 每6个连接子蛋白亚基形成一个连接子，2个连接子形成一个缝隙连接通道，大量缝隙连接通道形成一个缝隙连接

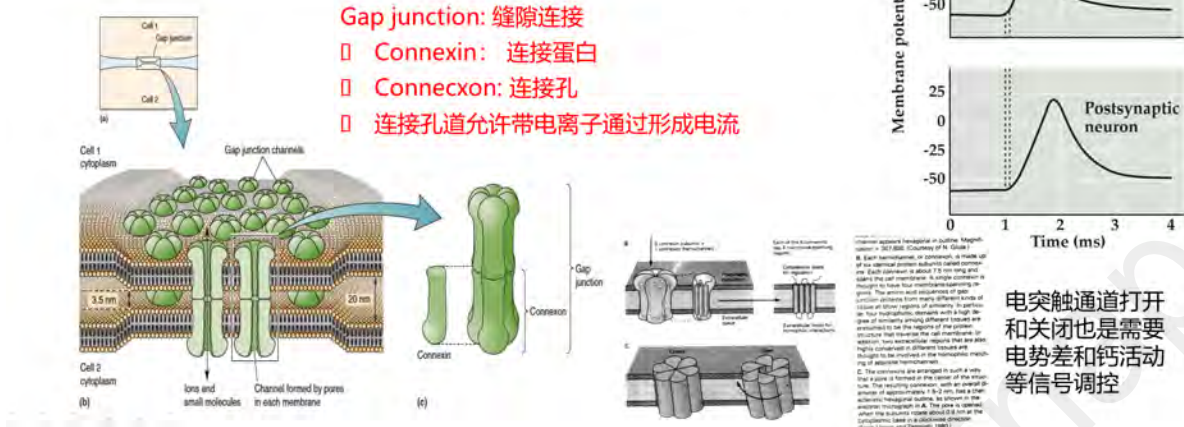


▲ 图 5.3

电突触有助于神经元同步化它们的活动。某些脑干神经元会产生小的、规则的膜电位 (V_m) 振荡和间或发生的动作电位。(a) 当两个神经元 (细胞1和细胞2) 通过缝隙连接相连时, 它们的膜电位振荡和动作电位可以很好地同步化。(b) 无缝隙连接的神经元 (细胞3和细胞4) 产生的膜电位振荡和动作电位则完全是非同步化的 (改绘自: Long 等, 2002, 第10903页)

电突触结构

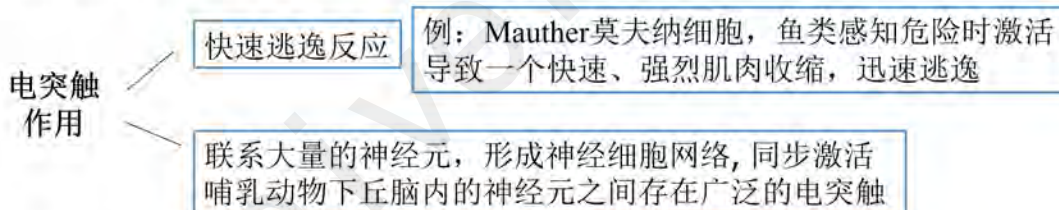
- 其实无突触前、后膜之分，通常为双向传递
- 无脊椎动物中普遍存在，面临危机能迅速响应和逃逸
- 成年哺乳动物神经系统中需要相邻神经元活动高度同步化的脑区也存在



电突触的信号传递并不依赖于电压门控的 Na^+ 通道 (它们主要分布在轴突上，用于产生动作电位)，而是依赖于细胞膜之间的缝隙连接，允许离子直接流动，即电流的直接传递 (具有扩散的属性)。

电突触: 细胞群快速以及同步激活

一个细胞爆发动作电位， Na^+ 内流将从这个细胞迅速进入所有与之联系细胞，引起所有相关联的细胞爆发动作电位



电突触 (Electrical Synapse): 信号传递通常以“全或无”的方式进行，具有快速响应和高效传递的优点，因而具有很强的适应性。此外，电突触不仅可以传递电信号，还能允许某些化学物质的通过，例如无机离子，甚至一些分子量较小的有机物 (分子量 < 1000)，如肌醇三磷酸 (IP_3)、环磷酸腺苷 (cAMP) 以及一些小肽分子。

疑问: 为什么有电突触了还要发展化学突触呢?

回答:

- ① **灵活性:**
不同类型的化学突触可以释放不同类型的神经递质，能够调节信号强度和传递方式。
- ② **适应性:**
化学突触能够通过调节神经递质的合成和释放机制以及受体的数量，以适应不同的环境和需求，而电突触的传递是相对固定的
- ③ **可塑性:**
长时程增强 (Long-Term Potentiation, LTP) 和长时程抑制 (Long-Term Depression, LTD) 是两种重要的突触可塑性机制。
LTP 是指当某些突触反复被激活时，突触的反应性会增强，持续数小时或数天，被认为与学习新信息有关。
LTD 是指在低频刺激或弱刺激的情况下，突触的反应性降低，持续数小时或数天，被认为与遗忘冗余信息有关。
这对学习和记忆至关重要，而电突触的可塑性相对较弱。

- ④ 智能:
 尽管电突触的传递速度较快，但化学突触的延迟使得神经元之间能够在信息处理上实现更好的同步性和时间协调。
 化学突触对各种来源的信息进行非线性整合，可以进行更复杂的计算。
 而电突触的信号传递则是线性的，主要通过电流的直接流动实现信息的快速传递。
 化学突触还可以对信号的重要程度分级，只有轴突整合的信号具有一定的强度或模式时，才产生动作电位。

电突触与化学突触的特性比较

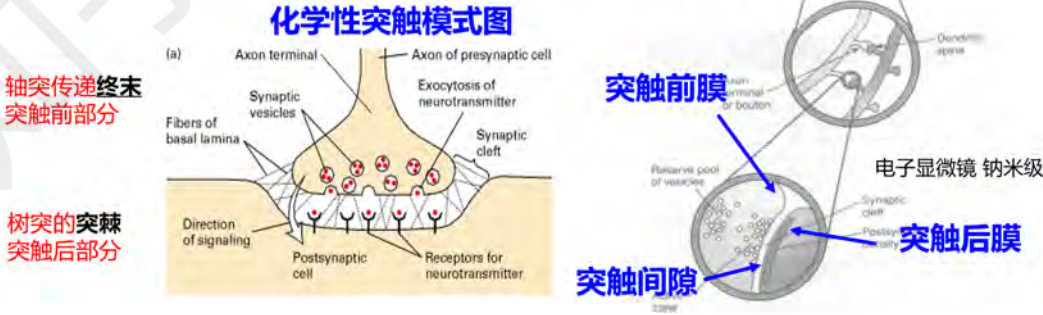
突触类型	突触间隙距离	细胞间的胞质连接	超微结构	信号传递介质	突触传递延迟	突触传递方向	功能特征
电突触	4 nm	有直接连接	间隙连接通道	电流	无	双向传递	直接电信号传递，使细胞同步活动；快速性、双向性、非线性调节和多样性传递特性
化学突触	20 - 40 nm	无直接连接	突触前结构（突触囊泡、活动区、突触前膜）、突触后结构（突触后膜、递质受体、突触后致密体）	化学递质	至少0.3 ms，通常1~5 ms	单向传递	将“全或无”（数字信号）动作电位转变为递质的分级释放，进行信号分析与整合

(2) 化学突触

成人神经系统的大多数突触传递都是化学性的。
 化学突触由突触前膜、突触间隙和突触后膜构成。

化学性突触

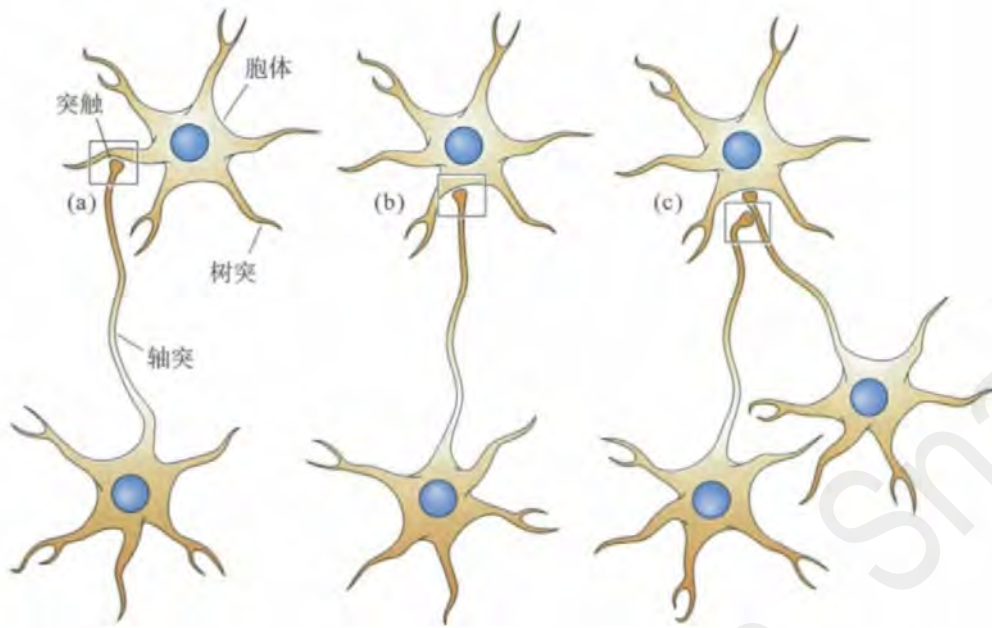
化学突触由：
 突触前膜部分、
 突触后膜部分和
 突触间隙三部分组成



在中枢神经系统中，可以根据轴突末梢与突触后神经元的不同接触部位来区分不同类型的突触。

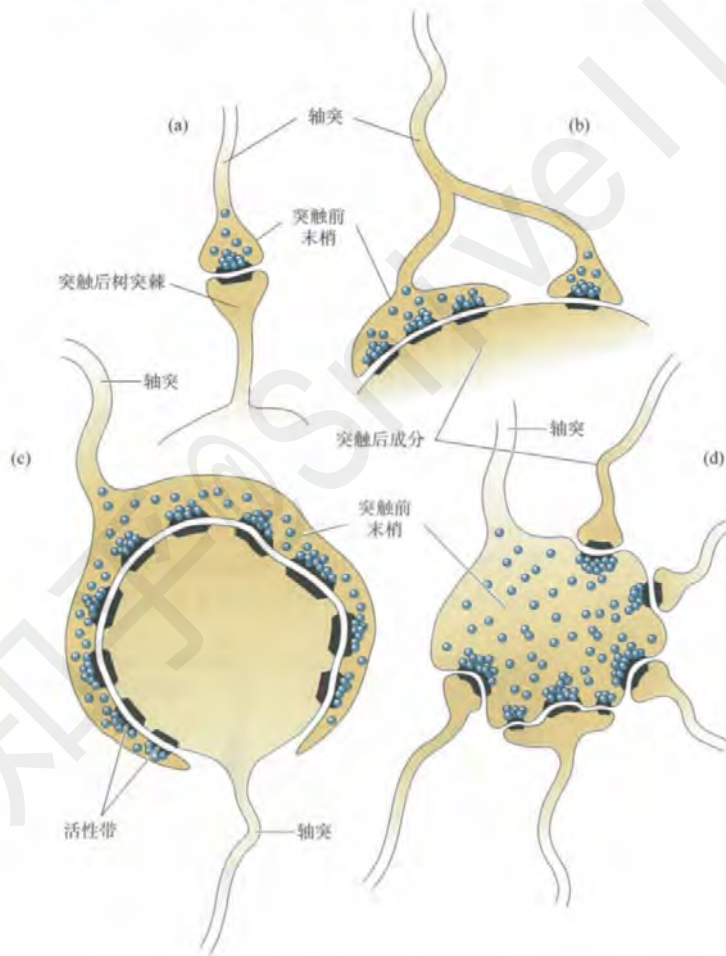
- 如果突触后膜位于树突上，此突触称为**轴-树突触** (axodendritic synapse)
- 如果突触后膜位于胞体上，则称为**轴-体突触** (axosomatic synapse)
- 在某些情况下，突触后膜位于另一个神经元的轴突上，此突触称为**轴-轴突触** (axoaxonic synapse)

- 当突触前轴突与突触后的树突棘接触时，称为**轴-棘突触** (axospinous synapse)
- 在某些特化的神经元中，实际上树突与树突之间也可以相互形成突触，称为**树-树突触** (dendrodendritic synapse)



▲ 图 5.6

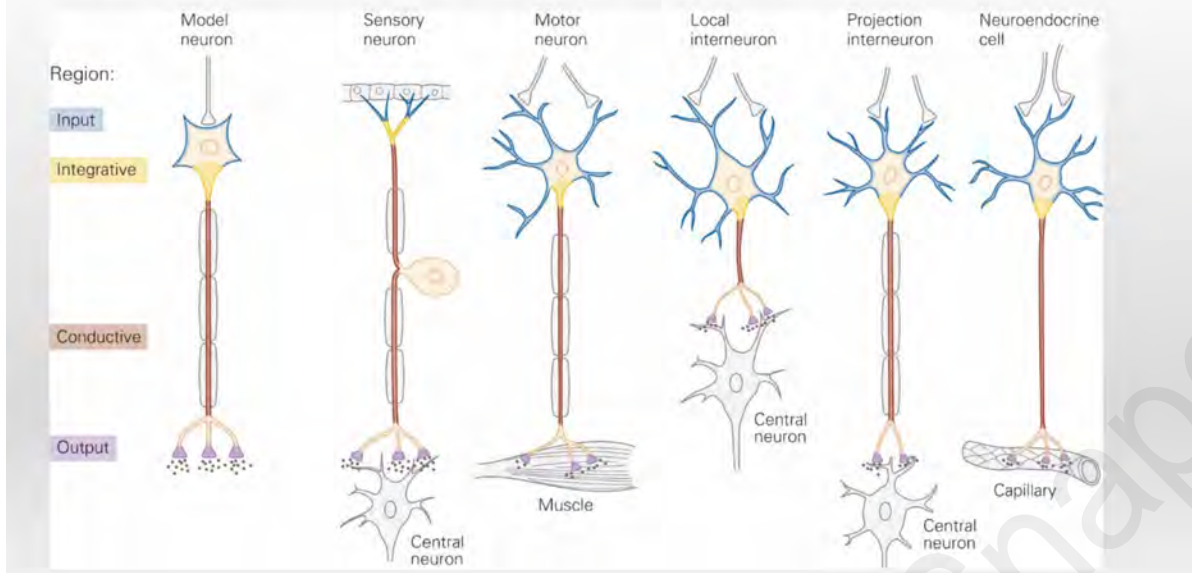
中枢神经系统的突触类型。(a) 轴-树突触。(b) 轴-体突触。(c) 轴-轴突触



◀ 图 5.7

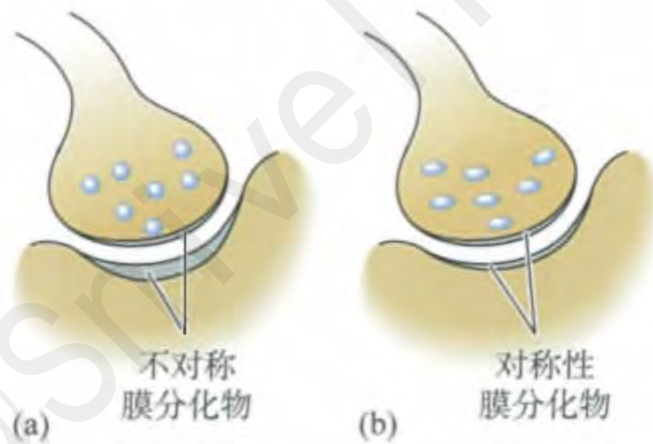
中枢神经系统中各种突触的形状和大小。(a) 轴-棘突触：一个细小的突触前末梢与突触后的树突棘接触。注意，突触前末梢可以通过它们含有许多囊泡来识别，而突触后成分具有突触后致密带。(b) 一个轴突分支成为两个突触前末梢，其中一个末梢比另一个大，并且两者都与突触后细胞的胞体接触。(c) 一个非常大的轴突末梢接触并包绕突触后细胞的胞体。(d) 一个非常大的突触前末梢与5个突触后树突棘接触。注意，较大的突触具有较多活性带

中枢神经系统的突触形式



根据突触前膜和突触后膜分化物外形的不同，中枢神经系统的突触可进一步分为两种基本类型：

- 突触后膜的膜分化物厚于突触前膜的膜分化物的突触，称为**不对称型突触** (asymmetrical synapse) 或 Gray I 型突触，通常是兴奋性的。
- 具有相同厚度膜分化物的突触，称为**对称型突触** (symmetrical synapse) 或 Gray II 型突触，通常是抑制性的。



▲ 图 5.8

中枢神经系统突触膜分化物的两种类型。

(a) Gray I 型突触，不对称，通常为兴奋性的。(b) Gray II 型突触，对称，通常为抑制性的

1.2.2 化学突触传递

(1) 神经递质

神经递质的性质:

- ① 突触前神经元存在合成递质的前体和酶体系, 并能合成该递质
- ② 递质存在于突触小泡内, 当冲动抵达末梢时, 小泡内递质能释放入突触间隙
- ③ 递质释出后经突触间隙作用于后膜上特异受体而发挥其生理效应
- ④ 存在使该递质失活的酶或重摄取
- ⑤ 有特异的受体激动剂或拮抗剂, 并可分别诱发或阻断该递质的突触传递作用

神经递质的共存:

- ① 一个神经末梢往往储存和释放两种或更多的神经递质, 此现象称为**递质共存** (neurotransmitter coexistence)
- ② 递质的共存可有 3 类形式: 共存于同一神经细胞中、共存于同一神经末梢、共存于同一囊泡内

主要的神经递质可分为:

- **氨基酸类** (amino acid)
多数中枢神经系统的突触传递由氨基酸类神经递质介导
其中 γ -氨基丁酸 (GABA) 是抑制性的, 而谷氨酸 (Glu) 和甘氨酸 (Gly) 是兴奋性的.
- **胺类** (amine)
胺类的**乙酰胆碱** (acetylcholine, ACh) 介导所有神经肌肉接头的快突触传递
(它与学习、记忆和运动有关)
5羟色胺 (5-HT) 与成就感有关, 不像多巴胺 (DA) 那样令人上瘾.
- **肽类** (peptide)
多用于调控内分泌.

三类神经递质均可介导慢突触传递.

表 5.1 主要的神经递质

氨基酸类	胺 类	肽 类
γ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA)	乙酰胆碱 (acetylcholine, ACh)	胆囊收缩素 (cholecystokinin, CCK)
谷氨酸 (glutamate, Glu)	多巴胺 (dopamine, DA)	强啡肽 (dynorphin)
甘氨酸 (glycine, Gly)	肾上腺素 (epinephrine)	脑啡肽类物质 (enkephalins, Enk)
	组胺 (histamine)	N-乙酰天冬氨酸谷氨酸 (N-acetylaspartylglutamate, NAAG)
	去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)	神经肽 Y (neuropeptide Y)
	5-羟色胺 (serotonin, 5-HT)	生长抑素 (somatostatin)
		P 物质 (substance P)
		促甲状腺激素释放激素 (thyrotropin-releasing hormone)
		血管活性肠肽 (vasoactive intestinal polypeptide, VIP)

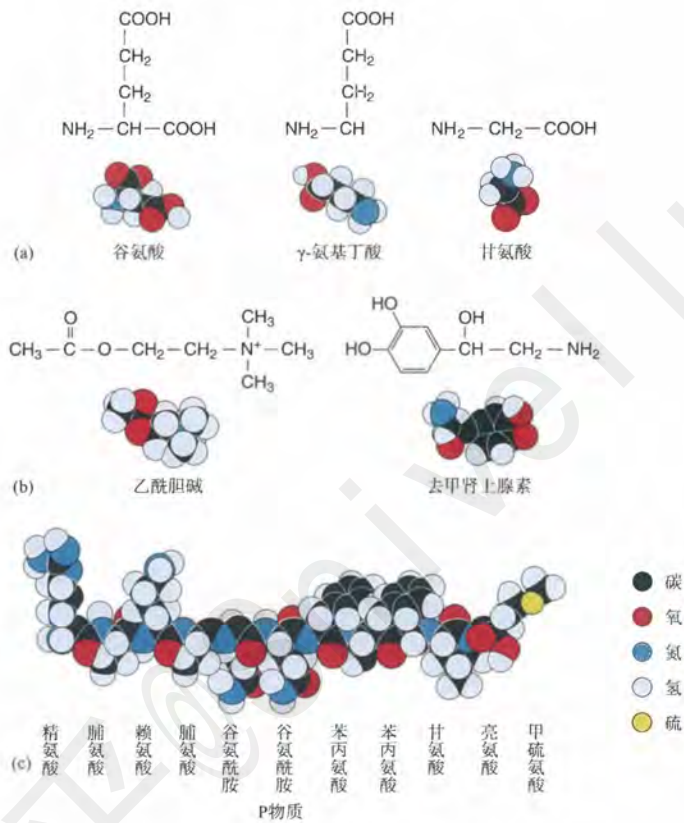


图 5.10

代表性的神经递质。(a) 氨基酸类神经递质谷氨酸、 γ -氨基丁酸和甘氨酸。(b) 胺类神经递质乙酰胆碱和去甲肾上腺素。(c) 肽类神经递质P物质(P物质中的氨基酸残基名称缩写和化学结构, 见图 3.4b)

(2) 神经递质的释放

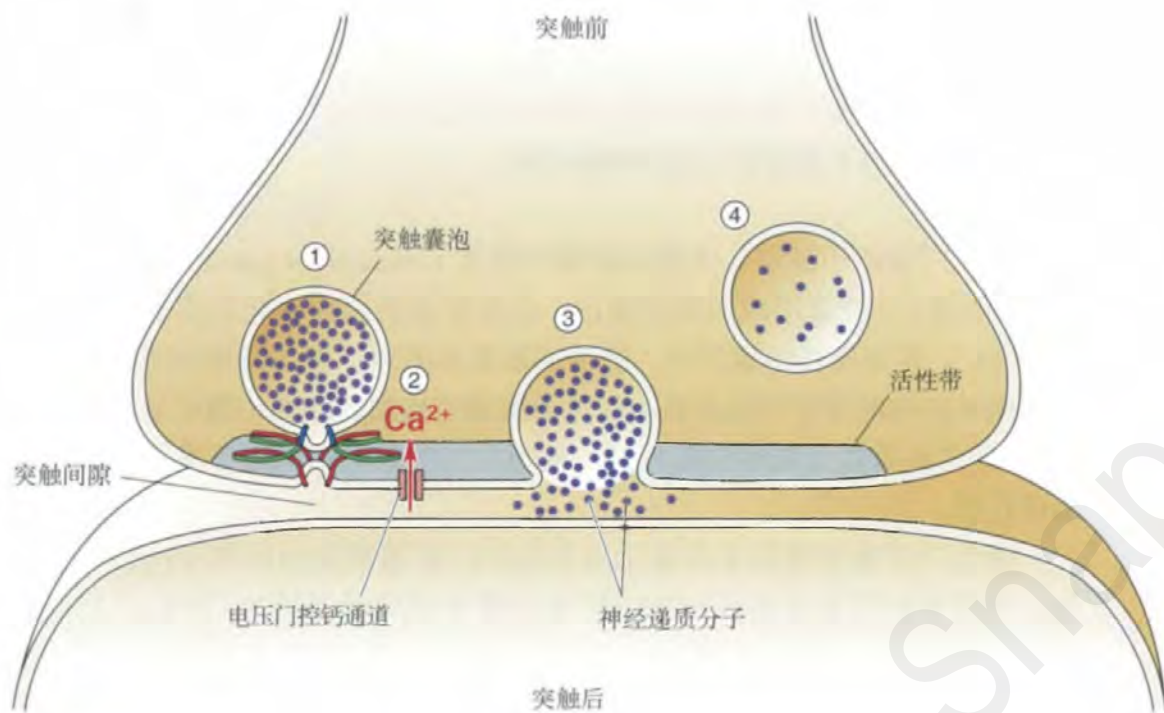
神经递质的释放是由动作电位到达轴突末梢所触发的。

轴突末梢膜的去极化导致了活性带上的**电压门控钙通道** (voltage-gated calcium channel) 开放。

细胞内钙离子浓度在静息时是非常低的

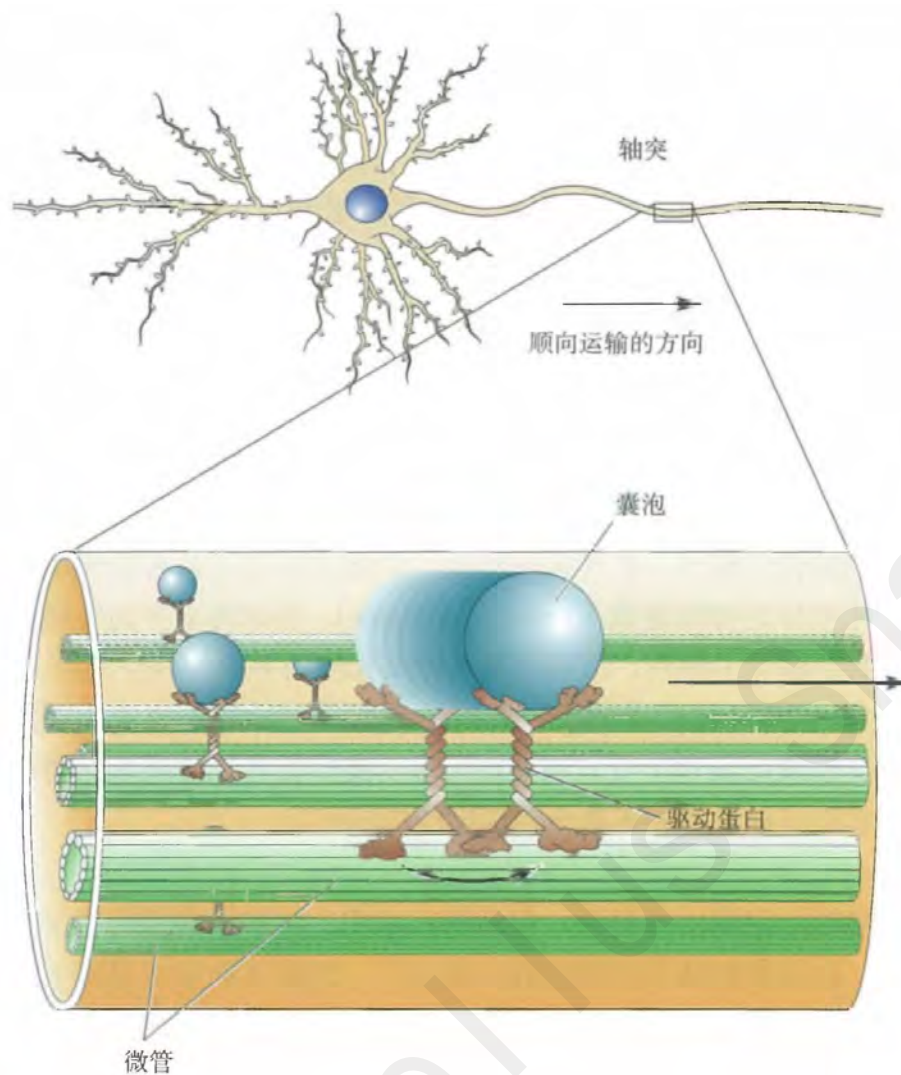
只要钙通道处于开放状态, 钙离子就会涌入轴突细胞质中,

而胞内钙离子浓度升高是导致神经递质从突触囊泡释放的触发信号。



▲ 图5.12

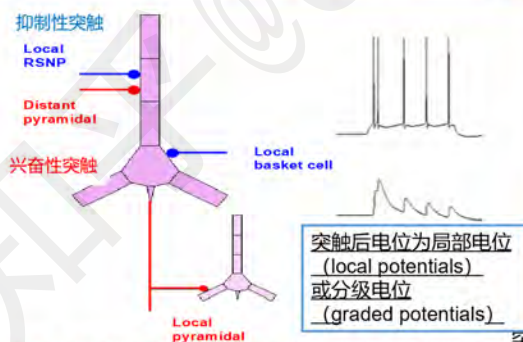
神经递质通过出胞作用释放。① 内含神经递质的突触囊泡；② 通过电压门控钙通道进入的 Ca^{2+} 触发囊泡反应；③ 通过囊泡膜与突触前膜融合而将神经递质释放到突触间隙；④ 囊泡最终通过入胞过程被循环利用



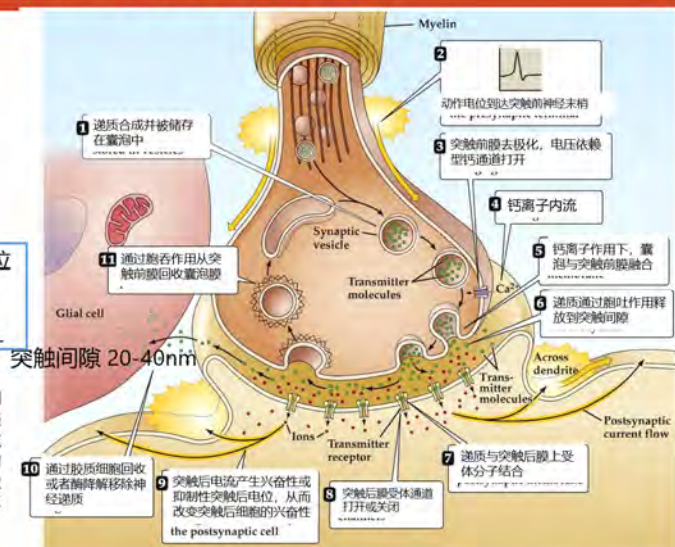
▲ 图 2.18

物质在轴突微管上运动的机制。物质被包裹在膜包被的囊泡内，通过驱动蛋白的作用从胞体运输到轴突终末，驱动蛋白则以消耗ATP为代价沿微管“行走”

化学突触：兴奋-释放偶联过程



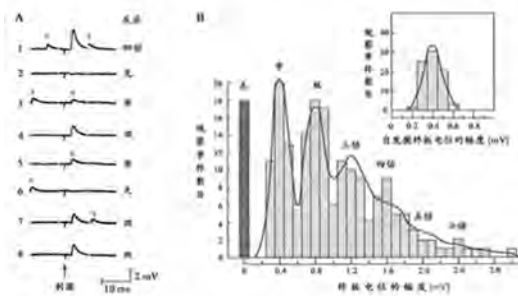
在突触前动作电位(兴奋)触发递质释放，即兴奋-释放偶联过程， Ca^{2+} 是触发递质分泌的关键信号分子。首先，动作电位去极化细胞膜，打开钙通道， Ca^{2+} 内流，进而触发神经递质释放。神经递质的释放是通过 Ca^{2+} 依赖性的囊泡胞吐(exocytosis)过程来完成的，以囊泡为单位进行“全或无”的量子化分泌。整个囊泡胞吐的动态过程包括囊泡在细胞内的生成、募集、拴系/锚定、囊泡激活、囊泡融合与递质分泌等步骤，其后伴随着胞吞和囊泡循环再利用，囊泡的这些活动组成一个连续动态过程。



一个皮层神经元的动作电位到达突触时，只会触发一个或少几个突触囊泡释放神经递质。这种低概率的囊泡释放机制表明，单个动作电位引起的神经递质释放是一个相对稀少且随机的过程。

神经递质的释放方式：量子释放理论

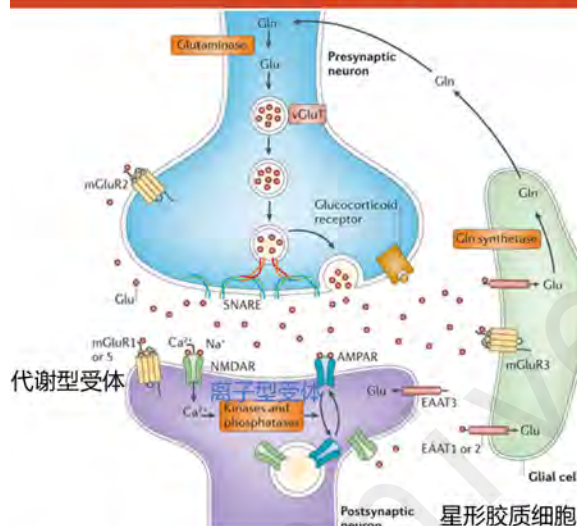
量子释放 (quantal release) 理论的主要内容是：递质的释放是通过 Ca^{2+} 依赖性的囊泡胞吐 (exocytosis) 过程来完成的，一个囊泡所含的递质的量，为递质释放的“最小包装”，一次神经冲动在突触前膜引发的递质释放的总量取决于递质释放的囊泡数目。



神经递质释放的量子性质。神经递质以一相对恒定的单位增量——或称为量子进行释放。每个量子的递质产生一个相对恒定幅度的微突触后电位。突触后电位的幅度基本等于每个量子单位的幅度乘以量子数目。(A) 八个相同强度的连续电脉冲刺激运动神经时，细胞内记录到的电位变化。神经组织浸溶于含镁离子的无钙溶液中以减少递质的释放概率。突触后电位对各次刺激的反应不同，或无反应，或为单倍单位电位的反应，或为两至四倍反应。自发微终板电位(S)与单位量子电位相似。(B) 神经递质释放的量子性质。终板电位幅度的频率分布，0 mV处的第一个峰为无反应(不释放递质，无终板电位)事件的频次，0.4 mV的峰代表单位终板电位，为最小的诱发反应，这种单位反应的电位幅度与自发微终板相同(插图)；其它各峰代表电位幅度为单位电位的多倍数反应(引自Cell, V100, P1-, 2000)。

一个皮层神经元的动作电位，通常只触发一个或少数几个突触囊泡释放神经递质。

神经递质从释放到回收过程



谷氨酸 - 谷氨酰胺循环 glutamate-glutamine cycle
当谷氨酸(盐) glutamate (glu) 作为神经递质在突触后受体结合并失活后，会从受体上释放到突触间隙中，导致受体通道关闭。此时，突触间隙中多余的谷氨酸会被胶质细胞（主要是星形胶质细胞）膜上的**谷氨酸转运蛋白** (EAATs, Excitatory Amino Acid Transporters) 主动摄取。胶质细胞将这些谷氨酸进一步转化为**不具兴奋性的谷氨酰胺 glutamine (gln)**，然后将谷氨酰胺转运回神经元的突触前部位。**神经元接收谷氨酰胺后，再将其转化回谷氨酸，并重新装入突触囊泡中，准备下一次的神经递质释放。**

Nature Reviews Neuroscience v13, pages22–37(2012)

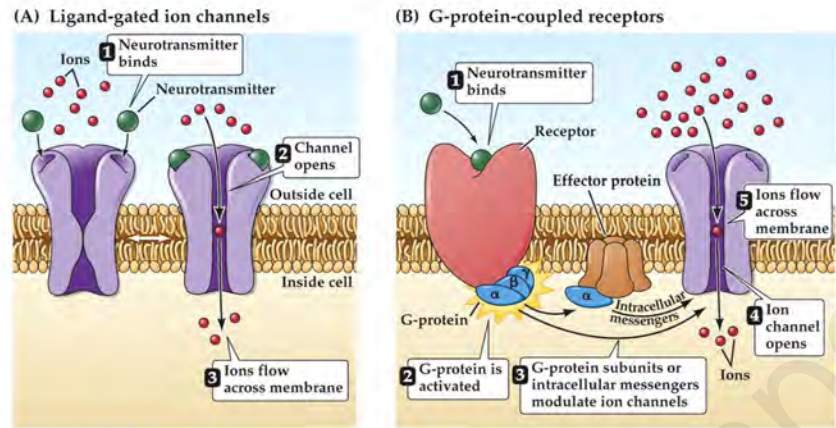
谷氨酸受体分为两类：

- 一类为**离子型受体**，包括 N-甲基-D-天冬氨酸受体 (NMDAR)、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体 (AMPA)
它们与离子通道偶联，形成受体通道复合物，介导快信号传递；
- 另一类属于**代谢型受体** (metabotropic glutamate receptors, mGluRs)，它与膜内 G-蛋白偶联。这些受体被激活后通过 G-蛋白效应酶、脑内第二信使等组成的信号转导系统起作用，产生较缓慢的生理反应

胶质细胞膜上的谷氨酸转运蛋白摄取突触间过多的谷氨酸，转化为无兴奋性的谷氨酰胺。

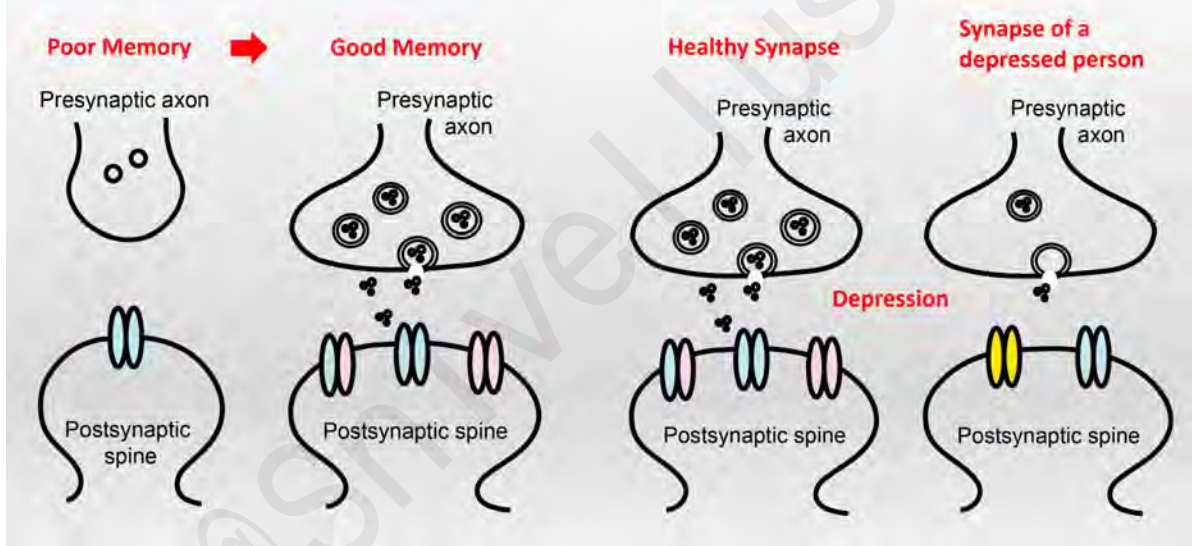
神经递质的受体

- 递质门控的离子通道
- G蛋白耦联的受体
(代谢型受体, metabotropic receptor)

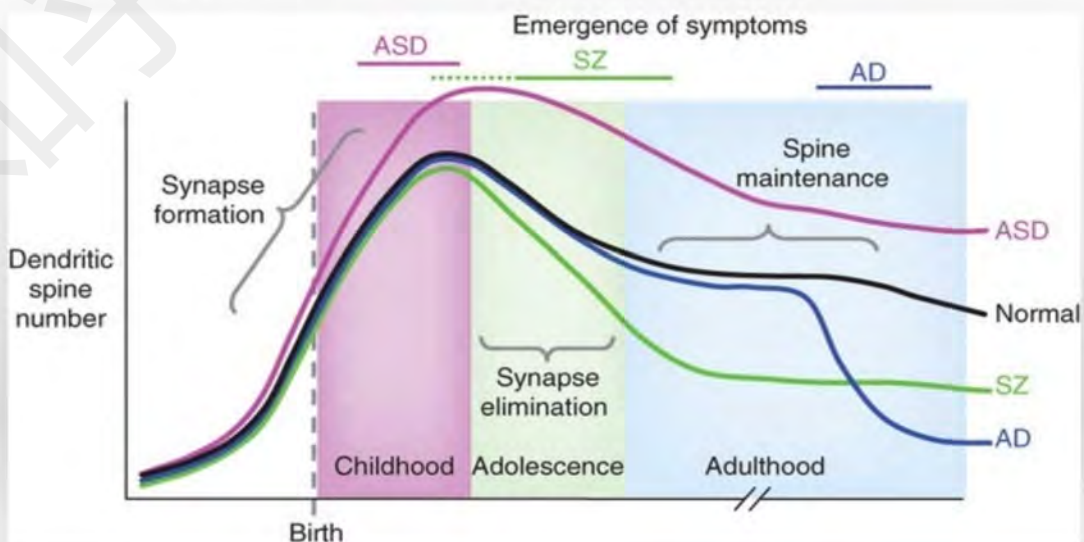


1.2.3 突触与行为

突触成熟、结构、功能与行为的关系



突触成熟、结构、功能与疾病的关系

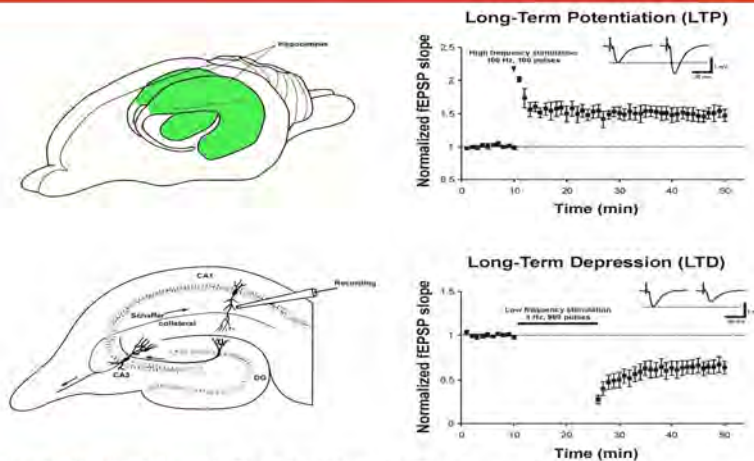


Hebb 突触可塑性假说:

某一突触两端的神经元同步激活 (同为兴奋或同为抑制) 时, 该连接强度增强, 反之应减弱.

长时程增强 (Long-Term Potentiation, LTP) 和**长时程抑制** (Long-Term Depression, LTD) 是两种重要的突触可塑性机制.

学习和记忆形成的关键: 突触可塑性



按照突触传递效能变化的增强或减弱可以分为两类:

- (1) **长时程增强 (LTP)**: 高频刺激通路引起兴奋性突触电位幅度增加, 可以持续数小时甚至数天。
- (2) **长时程抑制 (LTD)**: 低频刺激通路引起兴奋性突触电位幅度减弱。

(1) 长时程增强

长时程增强 (Long-Term Potentiation, LTP) 具有四个性质:

- ① 专一性: 一个突触的 LTP 一经诱导, 不会扩散到其他突触, 因而 LTP 具有输入专一性
- ② 协同性: LTP 可由强烈的刺激激发突触的单一通路, 或通过许多较弱的刺激协作引发.
- ③ 关联性: 当一条通路的弱刺激尚不足以诱导 LTP 时, 另一通路的强刺激会同时诱导两条通路的 LTP, 从而增强神经元间的连接.
- ④ 长期性: LTP 的作用时间是持久的, 可以持续几分钟乃至几个月, 甚至终生难忘.

LTP 机制分为两类:

- **短期 LTP 机制:**
 Ca^{2+} 激活蛋白激酶 PKC, 进而使 AMPA 受体磷酸化 (亚单位 GluA1) 进而性能提升, 使得更多 Na^{+} 内流.
- **长期 LTP 机制:**
多串强直刺激, 大量 Ca^{2+} 内流, 激活腺苷酸环化酶, 生成更多 cAMP, 与蛋白激酶 A 结合, 使其催化亚基进入细胞核, 导致 CREB 蛋白磷酸化, 生成 CREB1, 进而与 DNA 分子上的重组酶 CRE 结合, 激活即刻反应基因, 启动新的突触蛋白的合成, 形成更多突触受体和离子通道, 增强突触反应强度.

LTP 与记忆:

陈述性记忆主要发生海马和颞叶皮层, 就单个神经元而言, 变化部位主要在突触.

学习的内容首先表现为神经元的电活动, 然后通过激活第二信使分子, 改变突触蛋白的修饰, 从而形成短时记忆;

进而通过启动基因转录和新蛋白合成, 使得现有的突触通道数增多或表达功能增强, 改变突触结构, 形成长时记忆.

其中 Ca^{2+} 和 CREB 蛋白是短时记忆向长时记忆转化的关键物质.

- ① **LTP 依赖于 NMDA 受体:**

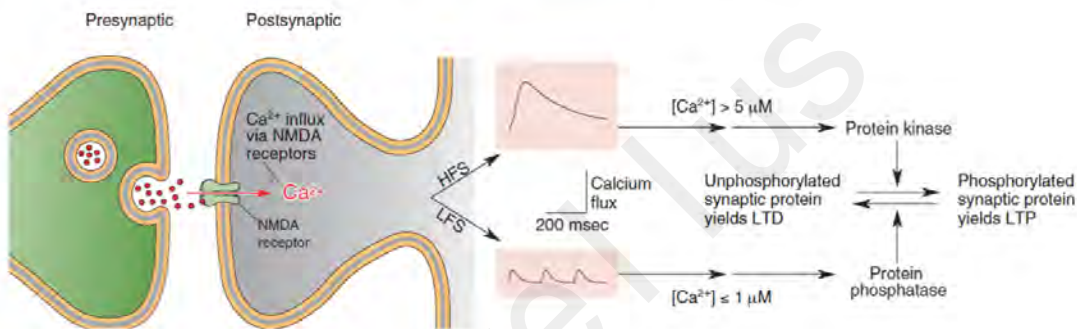
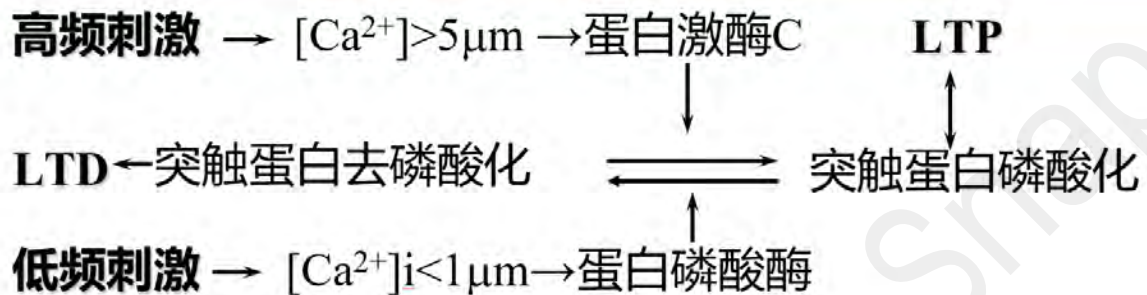
抑制 NMDA 受体合成或敲除 NMDA 基因, 会影响短时记忆形成.

(小鼠隐藏平台水迷宫实验)

- ② CREB 蛋白是短时记忆向长期记忆转化的分子开关:
抑制 CREB 蛋白合成或敲除 CREB 基因, 会影响长期记忆形成。
(小鼠隐藏平台水迷宫实验)
- ③ LTP 诱发新的突触产生
- ④ LTP 促使突触体积变大, 可能与更多递质受体产生有关

(2) 长时程抑制

LTP and LTD



海马CA1区LTP机制

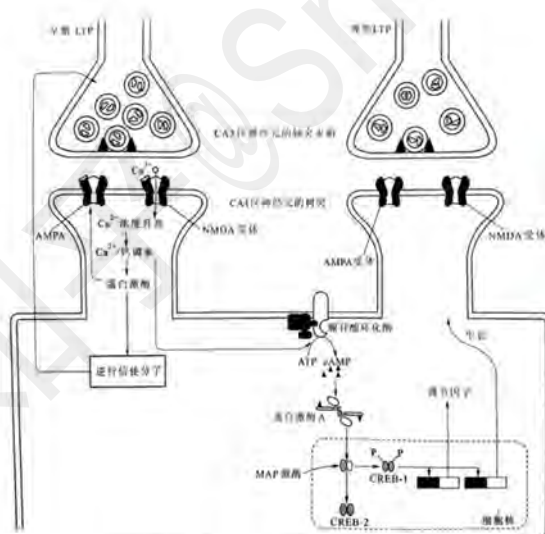


图 19-7 短时记忆向长期记忆转化的“分子开关”

NMDA受体的激活是关键

短期LTP: Ca^{2+} 激活蛋白激酶PKC, 进而使AMPA受体磷酸化(亚单位GluA1), AMPA受体性能提升, 使得更多钠离子内流。

长期LTP: 多串强直刺激, 大量 Ca^{2+} 内流, 激活腺苷酸环化酶, 生成更多cAMP, 与蛋白激酶A结合, 使其催化亚基进入细胞核, 导致CREB蛋白磷酸化, 生成CREB1, 进而与DNA分子上的重组酶CRE结合, 激活即刻反应基因, 启动新的突触蛋白的合成, 形成更多突触受体和离子通道, 增强突触反应强度。

(3) STDP

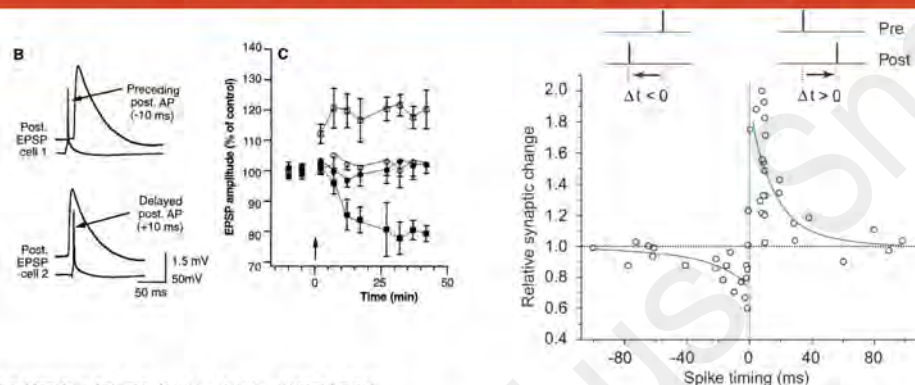
动作电位发放时间依赖的突触可塑性 (Spike-Timing-Dependent Plasticity, STDP)

STDP 是一种时间非对称形式的 Hebb 学习机制。

- 当突触前神经元产生的峰电位先于突触后神经元峰电位几毫秒到来时 ($\Delta t > 0$)，则突触可塑性将长时程增强；
- 当突触前神经元产生的峰电位后于突触后神经元峰电位几毫秒到来时 ($\Delta t < 0$)，则突触可塑性将长时程抑制。

STDP 函数是突触前、后神经元产生峰电位的时间相关性的函数。

Spike-Timing-Dependent Plasticity 动作电位发放时间依赖的突触可塑性



STDP 是一种时间非对称形式的Hebbian学习机制。

当突触前神经元产生的峰电位(spike)先于突触后神经元峰电位几毫秒到来时， $dt > 0$ ，则突触可塑性将长时程增强；

当突触前神经元产生的峰电位后于突触后神经元峰电位几毫秒到来时，即 $dt < 0$ ，

则神经突触可塑性将长时程衰弱。STDP 函数是突触前、后神经元产生峰电位的时间相关性的函数。

Bi & Poo 1998, *J. Neurosci*

1.3 神经系统的结构

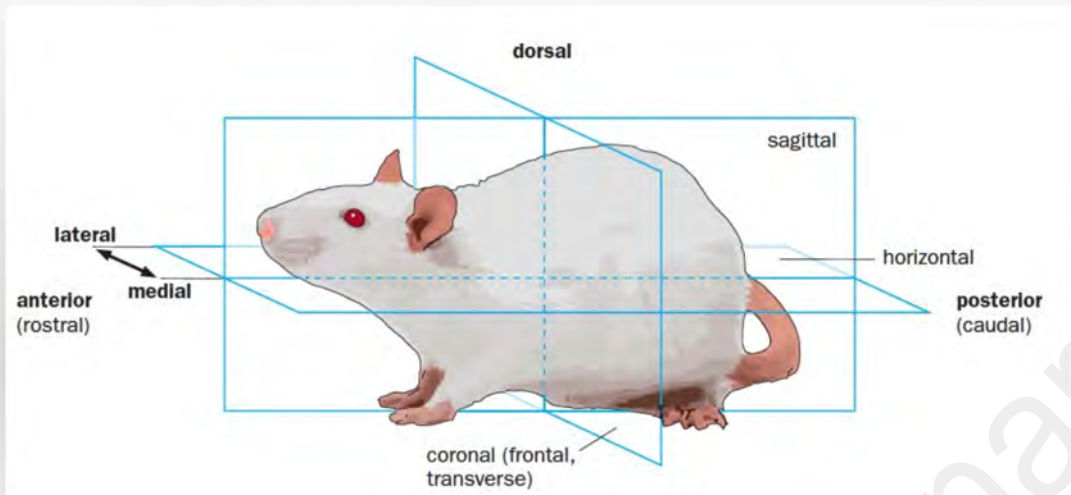
1.3.1 哺乳动物的神经系统

哺乳动物的神经系统都分为两部分：

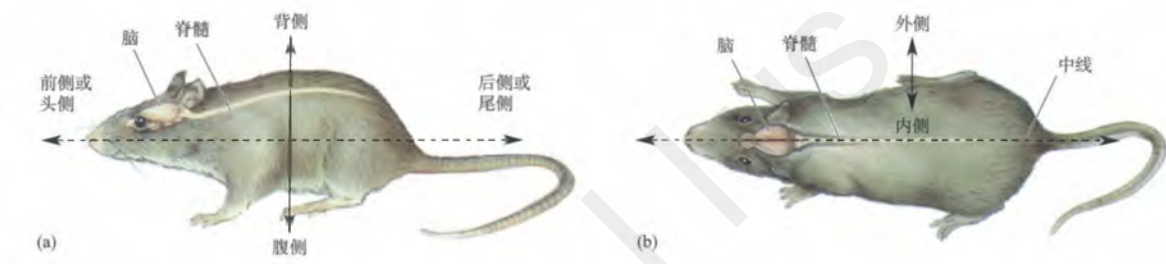
中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 和外周神经系统 (peripheral nervous system, PNS)

(1) 解剖学参照面

神经系统的结构与功能区



我们用解剖学参照面 (anatomical references) 来描述脑.



▲ 图 7.2

大鼠神经系统的基本解剖学参照面。

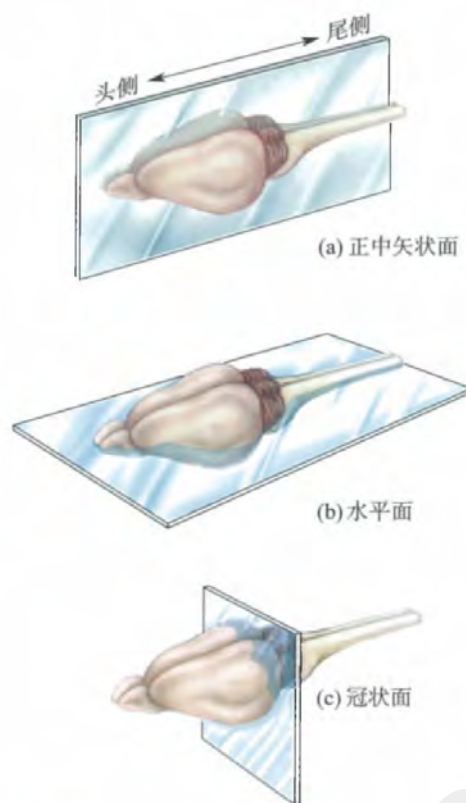
(a) 侧视图。(b) 俯视图

以大鼠脑为例:

- 指向大鼠鼻的方向, 称为**前侧的** (anterior)
- 指向大鼠尾的方向, 称为**后侧的** (posterior)
- 向上的方向称为**背侧的** (dorsal)
- 向下的方向称为**腹侧的** (ventral)

若从上方俯视大鼠, 会发现脑和脊髓左右两部分互为镜像, 对称轴称为**中线** (midline)

- 靠近中线的结构称为**内侧的** (medial)
- 远离中线的结构称为**外侧的** (lateral)
- 在同一侧的两个结构称为彼此**同侧的** (ipsilateral)
- 在不同侧的两个结构称为彼此**对侧的** (contralateral)



▲ 图 7.3
解剖学切面

现在考虑脑的切片 (section)

标准的切片方法是使切口与三个解剖学切面中的某一个平行.

- 将脑分为左右相等的两半的切面称为**正中矢状面** (midsagittal plane)
平行于该平面的切面称为**矢状面** (sagittal plane)
- **水平面** (horizontal plane) 与地面平行, 它将脑分为背部和腹部
- **冠状面** (coronal plane) 垂直于地面和矢状面, 它将脑分为前部和后部

(2) 中枢神经系统

中枢神经系统由脑 (brain) 和脊髓 (spinal cord) 组成.

- **大脑** (cerebrum)
它被一条很深的**矢状裂** (sagittal fissure) 分为两个**大脑半球** (cerebral hemispheres)
左右半球分别控制右侧躯体和左侧躯体的感觉和运动
- **小脑** (cerebellum)
它主要是一个运动控制中枢.
据肖老师的讲述, 它实际上参与了空间感等很多任务, 可能用于处理很多瞬时信息 (就像 GPU 一样)
- **脑干** (brain stem)
脑干是一个由神经纤维和神经元组成的复杂连接体 (nexus)
其部分功能是在大脑与脊髓和小脑之间进行双向的信息传递.
脑干同时还是调节某些重要生命活动, 例如呼吸、意识和体温控制的中枢.
- **脊髓** (spinal cord)
脊髓被骨性脊柱包被, 与脑干相连.
脊髓通过**脊神经** (spinal nerve) 与机体各部分发生联系.
脊神经是外周神经系统的一部分, 它通过脊柱各椎骨间的孔隙离开脊髓.
每根脊神经通过**背根** (dorsal root)和**腹根** (ventral root) 两个分支与脊髓相连.

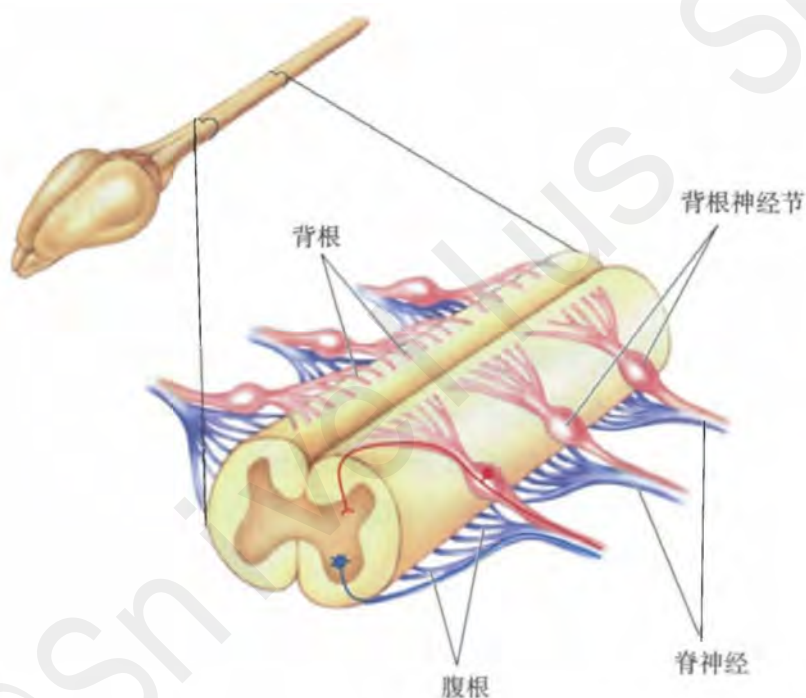
背根中含有将外周信息传入脊髓的轴突，比如那些传递你的脚意外踩到图钉的信息的轴突
腹根中包含了将信息传出脊髓的轴突，例如将信息传递给肌肉，使你的脚在被图钉刺痛时能够迅速抽回

(3) 外周神经系统

神经系统中除脑和脊髓以外的所有其他部分构成外周神经系统 (peripheral nervous system, PNS)

外周神经系统分为两部分: 外周躯体神经系统和外周内脏神经系统.

- 外周躯体神经系统由支配皮肤、关节和随意肌的脊神经构成.
控制肌肉收缩的躯体运动轴突，由脊髓腹角中的运动神经元发出.
这些运动神经元的胞体位于中枢神经系统内，
但其传出轴突的大部分在外周神经系统中支配并收集来自皮肤、肌肉和关节的信息的躯体感觉轴突，从背根进入脊髓.
这些神经元的胞体成簇地位于脊髓外，形成背根神经节 (dorsal root ganglion)
每根脊神经都有一个背根神经节.



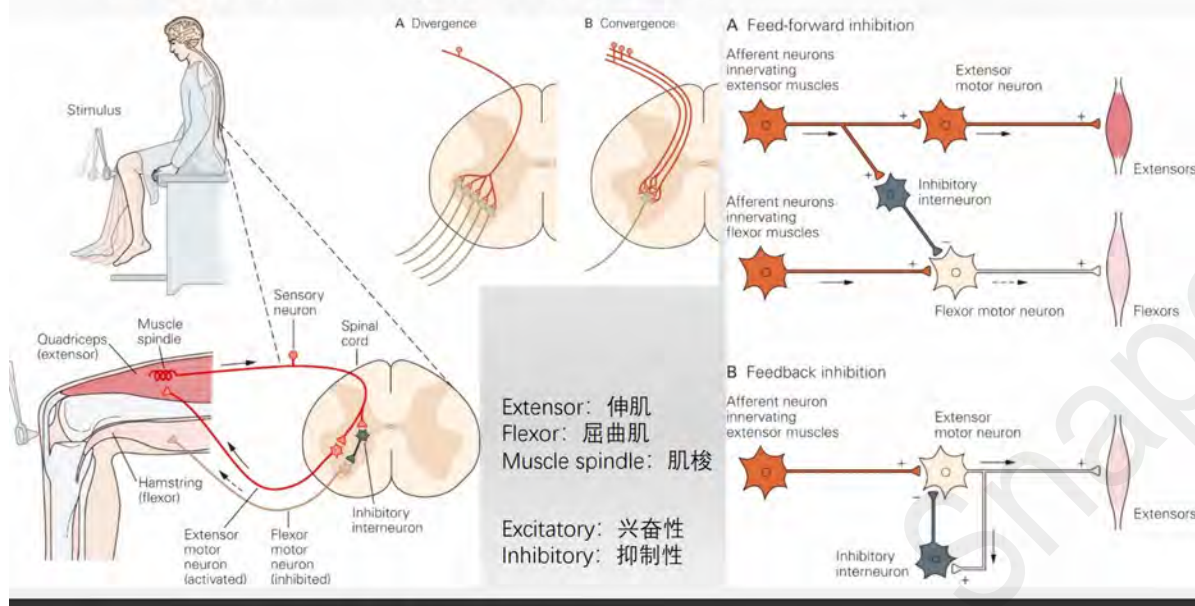
▲ 图 7.5

脊髓。脊髓在脊柱中穿行。轴突分别经背根和腹根进出脊髓。这些腹根和背根聚集在一起构成了支配全身的脊神经

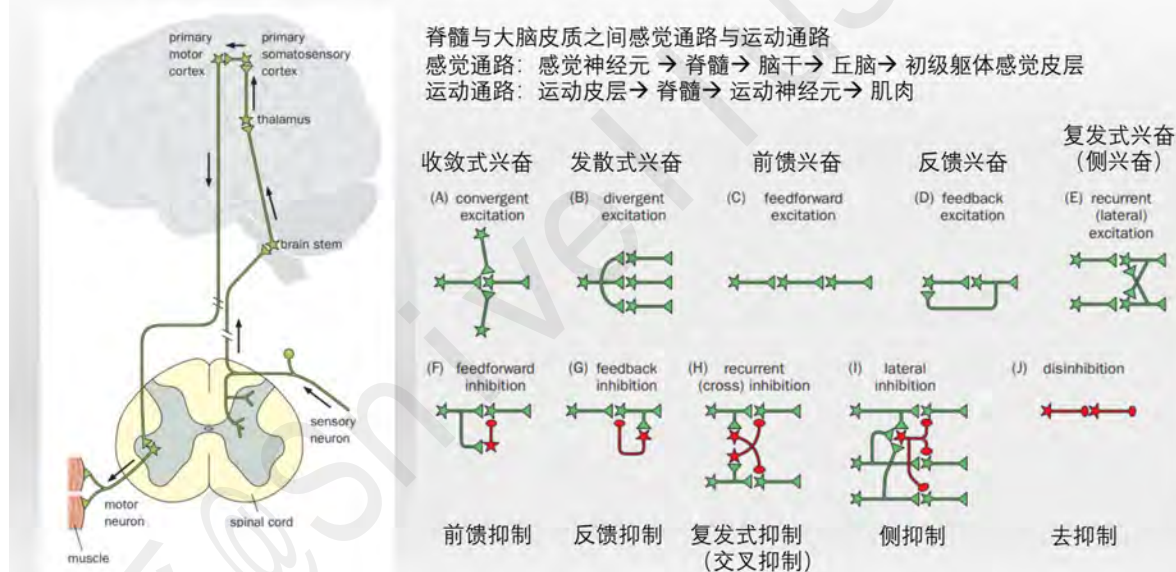
- 外周内脏神经系统 (visceral PNS)
又称为非随意神经系统 (involuntary nervous system) 或植物性神经系统 (vegetative nervous system)
由支配内脏器官、血管和腺体的神经元组成.
内脏感觉轴突将与内脏功能相关的信息传入中枢神经系统，如动脉中的血压和血氧含量等.
内脏运动纤维控制构成肠壁和血管壁的肌肉 (平滑肌) 的收缩和舒张、心肌收缩的速率及各种腺体的分泌功能

1.3.2 神经环路

膝跳反射——简单的神经环路



神经环路的常见模式



神经环路的常见模式

REVIEW

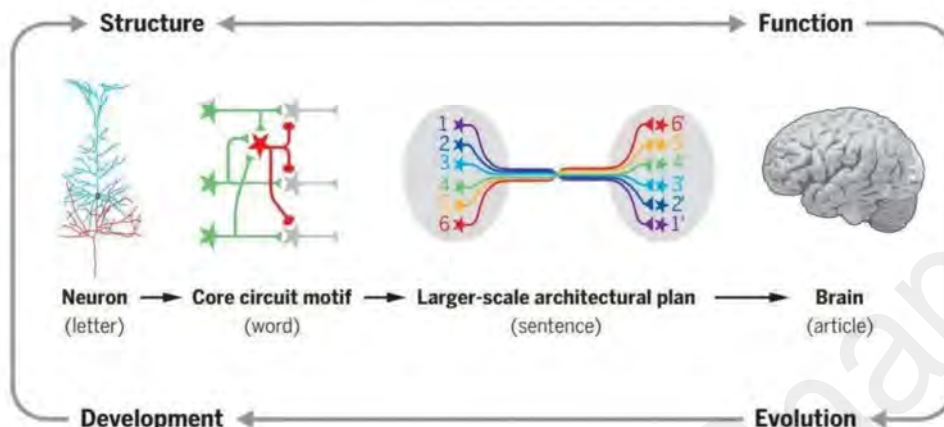
Luo, *Science* 373, 1103 (2021) 3 September 2021

NEUROSCIENCE

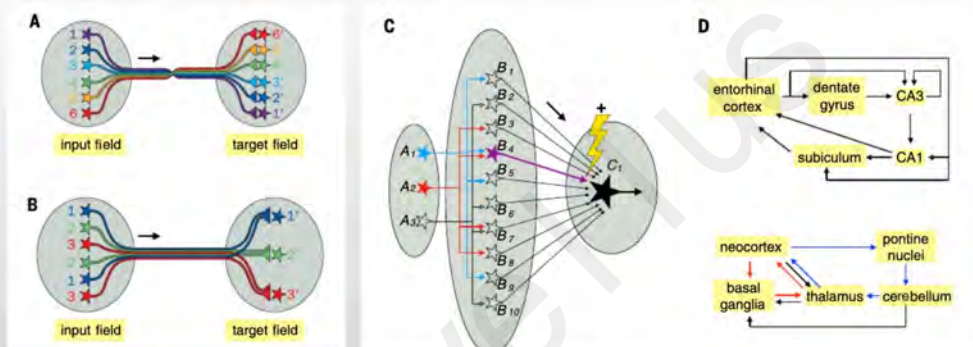
Architectures of neuronal circuits

Liqun Luo

Although individual neurons are working together in neuronal circuits, common circuit motifs and architectures also exist. Understanding how specific patterns of connections will help to bridge the function of the entire brain, all the new advances in artificial intelligence.



神经环路的常见模式



1. 连续拓扑映射

相邻的输入神经元通过有序的轴突投射连接到相邻的目标神经元，最小化布线长度来节省能源（视觉的中枢有序投射）。

2. 离散并行处理

离散并行处理允许通过离散信息通道并行表示和处理信号，提高信噪比（嗅球神经元）。

3. 维度扩展

在维度扩展架构中，来自相对少量输入神经元的信号发散到大量输出神经元上，允许输出神经元表示输入信号的不同组合序列（脊椎动物小脑）。

4. 循环回路

神经系统充满了循环回路，神经元通常通过一些中间的中枢神经元最终投射回自身。（“自下而上”和“自上而下”投射）。