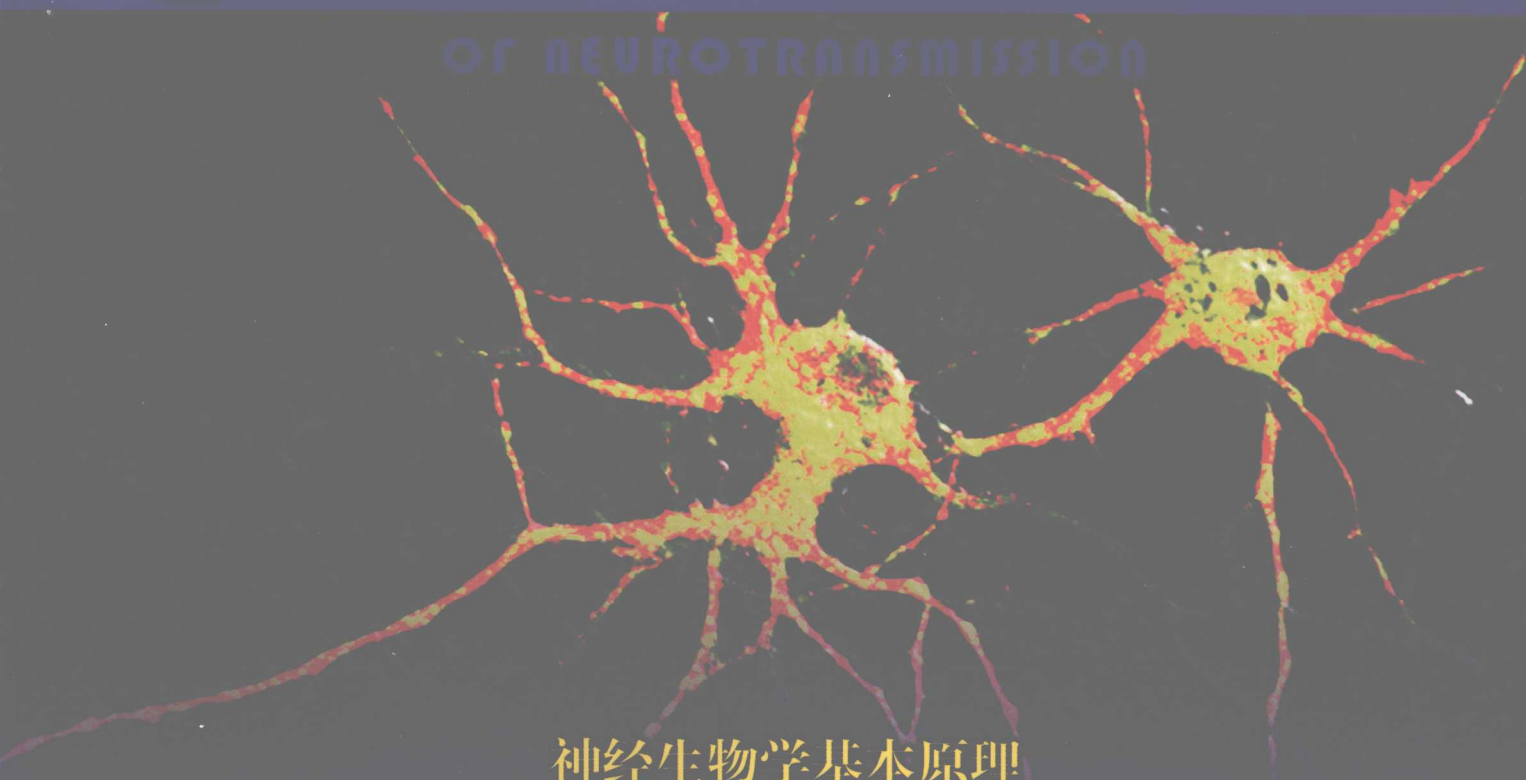




CELLULAR AND MOLECULAR BIOLOGY
OF NEUROTRANSMISSION



神经生物学基本原理

神经元突触传递的 细胞和分子生物学

主编

盛祖杭

副主编

陆佩华

上海科学技术出版社

神经生物学基本原理

神经元突触传递的细胞和分子生物学

CELLULAR AND MOLECULAR BIOLOGY OF NEUROTRANSMISSION

主 编 盛祖杭

副 主 编 陆佩华

编写人员名单 (以姓氏笔画排列)

田今华 (美国国立健康研究院神经系统疾病及脑卒中研究所)

朱轶冰 (上海交通大学医学院神经生物学实验室)

巫凌刚 (美国国立健康研究院神经系统疾病及脑卒中研究所)

陆佩华 (上海交通大学医学院神经生物学实验室)

林 琳 (上海交通大学医学院神经生物学实验室)

周 炳 (上海交通大学医学院神经生物学实验室)

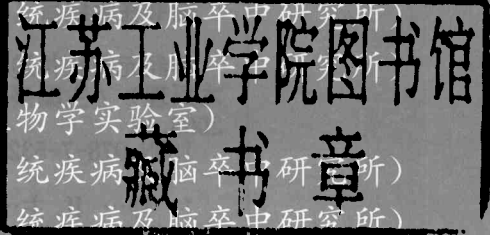
徐建华 (美国国立健康研究院神经系统疾病及脑卒中研究所)

盛祖杭 (美国国立健康研究院神经系统疾病及脑卒中研究所)

鲁 立 (上海交通大学医学院神经生物学实验室)

蔡 倩 (美国国立健康研究院神经系统疾病及脑卒中研究所)

潘平越 (美国国立健康研究院神经系统疾病及脑卒中研究所)



上海科学技术出版社

封面图片(蔡倩提供)示内源性 syntabulin(马达蛋白 KIF5B 的连接分子)在神经元中的表达定位。图中绿色荧光标示 syntabulin, 红色代表 MAP2 标记的神经元细胞体和树突。syntabulin 直接参与了线粒体和突触前体囊泡在轴突中的运输过程, 并介导神经元突触末梢的形成。syntabulin 尤其富含于神经元的轴突中。

封底图片(蔡倩提供)示突触结构在成熟神经元中的分布。其中突触末梢为 synaptophysin(一种突触囊泡蛋白)所标记(绿色), MAP2 标记神经元的细胞体和树突(红色)。

图书在版编目(CIP)数据

神经元突触传递的细胞和分子生物学(神经生物学基本原理) / 主编盛祖杭. —上海: 上海科学技术出版社, 2008. 12

ISBN 978-7-5323-9514-9/R·2563

I. 神… II. 主… III. ①神经元—传递—细胞生物学
②神经元—传递—分子生物学 IV. Q421

中国版本图书馆CIP数据核字(2008)第103740号

上海世纪出版股份有限公司 出版、发行

上海科学技术出版社
(上海钦州南路71号 邮政编码200235)

新华书店上海发行所经销

上海精英彩色印务有限公司印刷

开本 889×1194 1/16 印张 14.25 字数 372千

2008年12月第1版 2008年12月第1次印刷

定价: 60.00元

本书如有缺页、错装或损坏等严重质量问题,
请向工厂联系调换

出版说明

科学技术是第一生产力。21 世纪,科学技术和生产力必将发生新的革命性突破。

为贯彻落实“科教兴国”和“科教兴市”战略,上海市科学技术委员会和上海市新闻出版局于 2000 年设立“上海科技专著出版资金”,资助优秀科技著作在上海出版。

本书出版受“上海科技专著出版资金”资助。

上海科技专著出版资金管理委员会

内 容 提 要

神经递质释放与跨膜信息的传递及整合是神经细胞最基本的功能特征,对突触传递机制的研究是人类认识复杂神经系统功能的前提,是科学领域近百年来重点探索的核心问题之一,也是神经科学中极其重要的前沿领域。本书主编盛祖杭教授目前担任美国国立健康研究院神经突触功能研究室主任、首席研究员,教育部“长江学者奖励计划”讲座教授。在编写本书时他大量引用了在美国 15 年从事神经科学研究、教学的成果和创见,以神经系统的基本功能——突触传递为核心,较系统地、深入浅出地介绍了突触的结构、神经元的细胞骨架系统和物质的合成转运、突触传递及其调节机制等一系列有关神经生物学的核心问题,从细胞和分子水平详细阐述了神经递质释放与跨膜信息传递及整合的过程以及机制,从而揭示大脑复杂的功能活动。此外,本书采用了众多彩色图表,不但突出了基本概念的阐述,也对基本研究方法和发展趋势作了介绍,把经典内容和前沿知识进行了有机结合。

本书可作为神经生物学专业教师和相关科研人员的参考读物,也可作为综合性大学生物系和医学院校高年级本科生、研究生阅读参考。

神经科学的崛起是生命科学史上的重大事件。20世纪七八十年代以来,神经科学研究领域的多项进展和突破为人类揭示大脑工作的奥秘,认识神经系统疾病的发病机制,探索新的治疗方法,带来了良好的契机。

人脑是由数百亿个细胞高度有序构建而成的细胞集合体,是神经系统的重要组成部分。神经系统是一个可以供生物体与其所处环境之间相互作用的通讯网络,它不断接受信息、分析信息、储存信息(记忆)并作出决定,使机体产生相应运动或使腺体分泌,从而促使机体适应周围环境变化。为了完成这些复杂的功能,神经系统的基本细胞单元——神经元之间必须进行高度精确和有效的信息传递。神经元最主要功能是通过特化的结构——突触来实现信息传递,即突触传递。对于大多数神经元而言,它们之间的突触传递是通过释放某些化学物质——神经递质来实现的。一个突触前神经元可以将突触信号传递到突触后神经元或效应器官,一个神经元可以与数千个神经元形成突触联系。这种特化的突触传递形式是神经元区别于其他细胞的重要特点,也是神经系统之所以具有如此复杂功能的基础。

神经递质释放与跨膜信息的传递及整合是神经细胞最基本的功能特征,对突触传递机制的研究是人类认识复杂神经系统功能的前提。神经突触结构及功能的改变均可引起神经系统信号网络的异常,严重时引发神经系统疾病。因此,对突触传递机制的研究已成为神经科学领域近百年来重点探索的核心问题之一,也是神经科学中极其重要的前沿领域。

神经科学和其他学科形成了众多交叉学科,如神经解剖、神经生理、神经内分泌、神经化学、神经生物学、神经药理以及系统神经科学和神经病学等。近十年来,神经科学的快速发展使众多医学院校和综合性大学的研究生及高年级本科生对神经科学产生了浓厚兴趣。神经科学和神经生物学作为一门新兴学科,正逐步被列为大学本科和研究生的教学课程。近年来,国内出版了不少优秀的、内容全面的、介绍神经科学的教科书和专著,如韩济生院士主编的《神经科学原理》、杨雄里院士等译著的《神经生物学——从神经元到脑》、许绍芬教授主编的《神经生物学》、孙凤艳教授主编的《医学神经生物学》、鞠躬院士主编的《神经生物学》以及由韩济生、蒲慕明、饶毅等主编的新版《神经科学原理》,这些教科书和参考书的出版对我国近年来培养年轻一代神经科学工作者和促进中国神经科学研究的发展起了重要的作用。

作为上海交通大学医学院(原上海第二医科大学)客座教授、教育部“长江学者奖励计划”讲座教授和上海交通大学医学院-美国国立健康研究院(NIH)神经生物学联合博士培养计划的组织者,我有幸于2002年起在上海交通大学开设了神经生物学选修课。根据有限的教学时数,我们专门编写了“神经生物学基础与进展”讲义。经几年的教学实践,听取了师生的反馈意见,在此讲义基础上编写了本书。

为了避免与众多优秀的中文版神经生物学教材重复,以及考虑到教学时数的限制,我们在本书中不对神经科学各领域作系统全面的阐述,而以我们自己研究特长为基础,即以神经系统的基本功能——突触传递为核心,较系统地、深入浅出地介绍了突触的结构、神经元的细胞骨架系统和物质的合成转运、突触传递及其调节机制等一系列有关神经生物学的核心问题。从细胞和分子水平详细阐述了神经递质释放与跨膜信息传递及整合的过程以及机制,从而揭示大脑复杂的功能活动。本书采用了众多图表,不但突出了基本概念的阐述,也对基本研究方法和发展趋势作了介绍,把经典内容和前沿知识进行了有机结合。本书可作为神经生物学专业参考书,也可作为专业研究生以及本科生的教材,供有关研究人员和教师阅读。

本书的编写人员都是任职于上海交通大学医学院和美国 NIH 并从事神经突触领域研究的年轻博士和博士后,其中多数由上海交通大学-美国 NIH 联合培养计划培养的博士完成。他们的研究成果已分别发表于国际权威性和主流性杂志,包括《Cell》、《Nature》、《Nature Cell Biology》、《Nature Neuroscience》、《Neuron》、《Journal of Neuroscience》、《Journal of Cell Biology》、《Journal of Biological Chemistry》、《PNAS》等,他们同时也是我们开设“神经生物学基础与进展”课程6年来的受教育者和教学实践者。他们结合各自的研究成果、实验室经验以及作为年轻一代神经生物学研究者的体验编写了各个章节,因此本书比较贴近读者或初学入门者。

为了保证科学的严谨性,本书引用文献的方式与一般教科书不同,我们参考专著格式,对重要论点做了较多文献引用,以便读者查阅原著。同时为了图文并茂便于学习,本书采用了大量彩色图表,其中多数图表经上海科学技术出版社美术编辑在电脑上对原始图进行释图改制。为遵守国际图书版权惯例,所用图表均经版权申请获准使用,并支付了相应的版权费。版权拥有单位包括: Sinauer Associates Inc. (《Neuroscience》, 2nd ed, 2001); McGraw-Hill (《Principles of Neuroscience》, 4th ed, 2000); Lippincott Williams & Wilkin (《Neuroscience: Exploring the Brain》, 2nd ed, 2001); Neuron; Cell; J Neurobiol; Journal of Neuroscience; J Physiol Paris; Curr Opin Neurobiol; Science; Annu Rev Neurosci; J Cell Biol; Proc Natl Acad Sci USA; Trends Neurosci; Trends Biochem Sci; Trends Cell Biol; Trends Mol Med; Prog Neurobiol; Nature; Mol Cell Neurosci。

在此我衷心感谢全体编写人员对本书作出的贡献,他们在紧张繁忙的学习与研究工作中安排出宝贵时间完成了本书的编写,林琳和鲁立对全书图文做了最后校对,蔡倩为本书提供了封面及封底照片。上海科学技术出版社对本书的出版倾注了大量心血,提出了很多建议,并给予了极大的支持。本书的出版还得到上海交通大学医学院研究生课程建设基金的经费资助,使全书的彩版精印成为可能。

由于神经突触传递研究领域的迅速发展,我们在编写过程中不可能将最新研究进展全部编入本书,遗漏或错误在所难免,在此恳求专家及读者见谅。本书以神经元突触传递为核心介绍神经生物学基本原理还是一种尝试,能否适应其他院校的教学需求并达到教学效果还有待今后各位同仁的教学实践检验。最后希望使用本书的教师、学生和广大读者对本书中的错误不吝指正,预致诚挚的谢意!

盛祖杭

2008年10月于美国

目 录

CONTENTS

第一章	突触传递概述	1
第一节	神经元的形态特点	1
第二节	突触的基本结构及形成	2
第三节	突触传递模式	3
第四节	膜电位和突触传递	4
第五节	突触反应的整合	5
第六节	突触囊泡融合的分子机制	6
第七节	突触后受体介导的信号转换	9
第二章	神经元突触的基本结构及形成	12
第一节	神经元的基本结构	12
第二节	突触的基本结构	18
第三节	突触的形成	30
第三章	突触物质转运的细胞骨架系统	40
第一节	微管	40
第二节	肌动蛋白丝	43
第三节	神经丝	48
第四节	微管相关蛋白	49
第五节	神经元微管与肌动蛋白丝的相互作用	50
第四章	神经元的物质转运	55
第一节	神经元蛋白质的靶向定位机制	55
第二节	神经元物质转运的分子马达系统	58
第三节	神经元的物质运输	62
第四节	分子马达与运输载体间的相互联系	66
第五节	轴质运输障碍与 Alzheimer 病	68
第五章	突触蛋白的合成	73
第一节	神经元胞体是蛋白质合成的主要场所	73

第二节	蛋白质在树突的局部合成	76
第三节	蛋白质在轴突中的局部合成	81
第六章	神经递质	88
第一节	神经递质概况	88
第二节	神经递质化学	91
第三节	主要神经递质	95
第七章	神经递质受体	103
第一节	离子通道型受体	103
第二节	代谢型神经递质受体	110
第八章	神经元兴奋性产生的基础	116
第一节	离子通道	116
第二节	神经元膜电位和兴奋性的产生	120
第九章	神经递质的释放和调节	128
第一节	神经递质的量子式释放和突触囊泡活动	128
第二节	突触囊泡融合及其调节的分子机制	134
第十章	突触囊泡的再生循环途径——内吞	142
第一节	内吞：突触囊泡再生循环的关键环节	142
第二节	突触囊泡内吞的检测技术	143
第三节	clathrin 依赖型内吞	147
第四节	“kiss-and-run”型内吞	149
第五节	刺激强度和钙离子信号调节内吞过程	151
第十一章	突触后可塑性产生机制	156
第一节	突触后受体转运和突触可塑性	156
第二节	突触后支架蛋白和突触可塑性	160
第三节	树突棘的形态变化与突触可塑性	161
第四节	LTP 和 LTD 的突触后表达	163
第十二章	调节突触功能的信号转导系统	168
第一节	细胞内信号转导系统及机制	168
第二节	神经元内调节突触传递的信号转导系统的特点及意义	172
第三节	突触传递的短时程调控	173
第四节	突触传递的长时程调控	179

■	第十三章 突触前钙离子通道对突触传递的启动及调节	185
	第一节 突触前钙离子通道	185
	第二节 突触前钙离子通道与神经递质释放元件相互作用	187
	第三节 synprint 位点对神经递质释放的重要性	190
	第四节 SNARE 蛋白对突触前钙离子通道的调节	191
■	第十四章 神经胶质细胞对突触功能的调节	196
	第一节 胶质细胞的形态和功能	196
	第二节 神经元的活动影响胶质细胞	203
	第三节 胶质细胞递质和神经元递质间相互作用	206
■	索 引	212

第一章 突触传递概述



第一节 神经元的形态特点

神经系统具有自然界赋予人类的最复杂的特性和功能。要认识大脑的工作方式和过程,首先要了解组成神经系统的细胞及其功能。神经系统主要由神经元(neuron)和胶质细胞(glia)组成。虽然胶质细胞在数量上大约是神经元的9倍,但是在大脑中,神经元才是接受外界刺激、进行信息传递和处理的主要功能单位。

人们初识神经元,是在19世纪末。当时,德国神经科学家 Franz Nissl 开创的“尼氏”染色(Nissl stain)可以将神经组织中的神经元与胶质细胞区分开来。然而,直到意大利科学家 Camillo Golgi 建立了银染法并用于脑组织片染色后,人们才第一次真正了解了神经元的特殊结构。神经元是高度极化(polarized)的细胞,由胞体(cell body/soma)和突起(neurite)两部分组成。而突起又根据其形态分为两类:轴突(axon)和树突(dendrite)。轴突直径较为一致,分支较少,可长达几百微米;树突分支复杂,由近及远逐渐变细。在大脑中,不同脑区(类型)的神经元,其轴突和树突的形态有很大的差异(图1-1)。神经元的每一部分,乃至同一结构上的不同部位,在细胞发生和成熟的过程中都行使着不同的功能。这是神经元区别于其他细胞的重要特点,也是神经系统之所以具有如此复杂功能的结构基础。

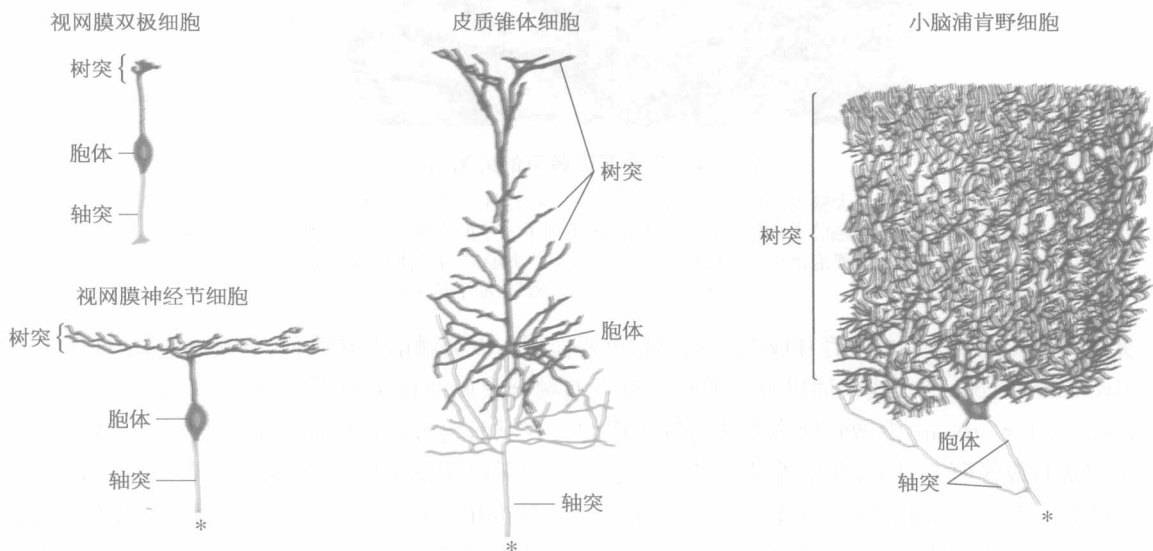


图 1-1 不同类型神经元的形态特点

图中所示为人脑不同脑区神经元的形态,经银染法染色后描摹而成。*代表轴突继续向远处延伸。有些神经元轴突很短,如视网膜双极细胞;有些神经元具有特别茂盛的树突分支,如小脑浦肯野细胞。(引自 Purves D, Williams SM. Neuroscience. 2nd ed. Sunderland: Sinauer Associates Inc., 2001.)

典型的神经元胞体近似圆形,直径约 $20\ \mu\text{m}$,含有细胞核、粗面内质网、滑面内质网、高尔基体和线粒体等细胞器。这些细胞器并非悬浮于细胞内液中的游离结构,神经元细胞内几乎所有的细胞器和生物大

分子的转运和定位都受到细胞骨架(cytoskeleton)系统,包括微管(microtubule)、微丝(microfilament)和神经丝(neurofilament)等的调节(详见第三章)。神经元的细胞膜(neuronal plasma membrane)也是神经细胞行使功能的重要结构,仅5 nm厚的胞膜上分布着各种离子通道和粘连分子等蛋白,它们对神经元的兴奋性、突触形成和突触可塑性(plasticity)都具有重要作用(详见第二、八、十二章)。

第二节 突触的基本结构及形成

突触(synapse)是神经元细胞膜特化的结构。每个突触都由突触前(presynaptic)和突触后(postsynaptic)两部分结构组成,它们可以来源于同一神经元,形成所谓自突触(autapse);也可以来源于不同的神经元,在神经元间形成突触联系,以此进行信息传递。突触极其微小,只有在电子显微镜下才能看清这一特殊的结构(图1-2)。一个典型的突触,其突触前终末聚集着含有神经递质(neurotransmitter)的突触囊泡(synaptic vesicle),囊泡和突触前膜的接触十分紧密。紧靠着突触前膜的突触后膜,在电子显微镜下呈一增厚的电子致密带,称突触后致密带(postsynaptic density, PSD),这是由大量神经递质受体和骨架蛋白密集排列形成的特殊结构(详见第二章)。

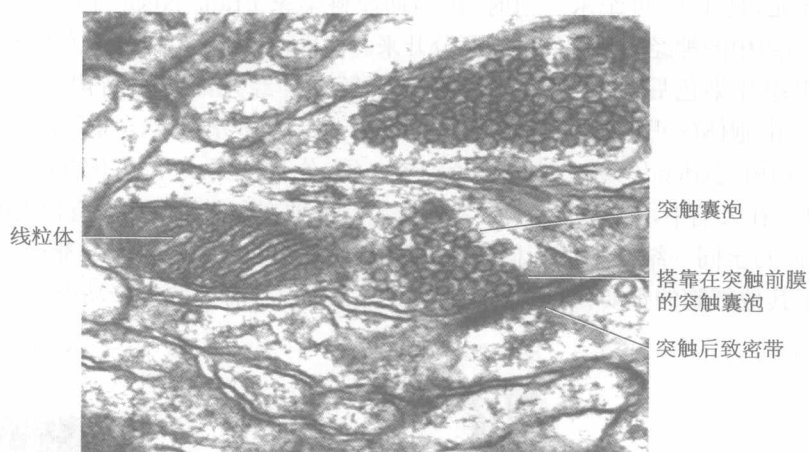


图1-2 电子显微镜下的突触结构

图中所示为大鼠大脑皮质从平行纤维(parallel fibre)发射到浦肯野细胞(Purkinje cell)的突触超微结构。突触前末梢除含有线粒体外,还排列了大量的突触囊泡。突触前致密网状结构可能是使突触囊泡搭靠在突触前膜的必要结构。突触后的受体和骨架蛋白等聚集形成电子致密带——突触后致密带(潘平越 摄)

突触物质转运在突触的发育和成熟过程中起重要作用。以突触前结构为例,突触囊泡、活性区蛋白前体(active zone precursor)、线粒体以及其他和突触囊泡融合及调节相关的蛋白,都是通过 kinesin 等分子马达蛋白(motor protein)沿微管轨道系统运输实现的。突触前膜蛋白在胞体合成后,组装入物质转运小泡。细胞实时成像研究显示,在培养的神经元中,这类大小和形状不同的小泡结构沿着微管被转运至突触部位(图1-3)。piccolo-bassoon 转运小泡(PTV)是一种近年来研究比较深入的突触前物质转运小泡。直径约80 nm的小泡膜上不但装载有 piccolo, bassoon 等突触前活性区蛋白,还有 syntaxin 和 SNAP25 等介导囊泡融合的关键分子。这些运输小泡在到达突触末梢后便和突触前膜融合,释放运输物质,构建活性区(active zone)或重组突触囊泡。只有成熟的突触前末梢才能完成突触囊泡的搭靠准备过程和钙离子(Ca^{2+})激发的突触囊泡融合(fusion)并释放神经递质。同时,这种持续不断的转运过程也是突触结构多样性(heterogeneity)和突触功能可塑性形成的重要基础。虽然突触物质转运的主要方式和相关蛋白已逐步为人们所认识,但是其调节过程中涉及的分子机制还有待进一步研究(详见第四章)。

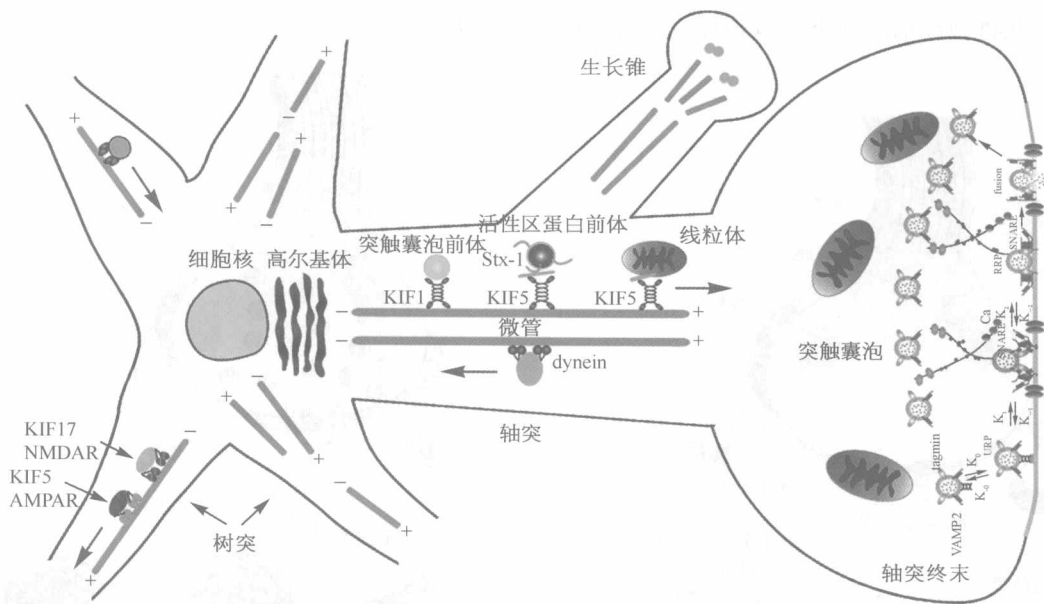


图 1-3 突触前物质转运和突触囊泡释放

突触前物质,包括突触囊泡前体、活性区组成蛋白前体、线粒体和突触囊泡融合相关的蛋白等,都是通过 kinesin 分子马达蛋白,沿微管从胞体转运至轴突末梢的。只有在成熟的突触末梢,停靠在突触前膜并完成预融合过程的成熟突触囊泡才能在 Ca^{2+} 激发下迅速与前膜融合,释放神经递质。突触功能的行使依赖于突触结构物质的正常有序的转运机制

第三节 突触传递模式

人脑大约有上千亿个神经元,所有神经元间的信息传递都是依赖突触完成的。作为神经系统的功能单位,突触活动不但决定了特定神经元间的信息传递,也会影响一群神经元间的信息回路(neural circuit),因此是维持神经系统功能的基础。神经元对外界刺激等信息都采用电信号编码方式,包括局部电位(local potential)和动作电位(action potential)。神经元之间的信息传递方式则有 2 种,即电突触(electrical synapse)传递和化学突触(chemical synapse)传递。

电突触通过电信号经缝隙连接(gap junction)直接扩散(direct propagation),在神经元间形成双向传播的突触联系。虽然电突触只占少数,但遍布整个神经系统。从细胞生物学的角度来定义,它属于缝隙连接的一种(图 1-4)。突触前、后膜上精确排列的成对通道使许多细胞内代谢物质和第二信使等分子在神经元间流通,也是电突触传递信息的渠道。电突触的两个重要的特征是双向性和快速性,这也是使神经元产生同步兴奋的重要方式。

化学突触具有特定结构,以神经递质为媒介,形成复杂的单向突触联系。它的突触间隙(synaptic cleft)比电突触要大,突触前终末存在的突触囊泡是化学突触的关键特征性结构(详见第二章)。相对电突触而言,化学突触在整个神经系统信息传递和调节中占据主导地位,因而也是本书讨论的重点。

突触前神经元通过轴突终末突触囊泡的胞吐(exocytosis)作用释放神经递质(neurotransmitter)至突触间隙,突触后神经元通过其树突和胞体的质膜表面各种兴奋性和抑制性神经递质受体(neurotransmitter receptor),接受来自成百上千个不同神经元的信息输入(图 1-5)。当神经递质和受体结合后,受体偶联的离子通道被打开或者伴有第二信使系统激活。神经元对所有信号进行整合(integrate)后,产生一个综合电信号,通过其轴突下传。轴突终末的细胞膜感知电位变化后,打开 Ca^{2+} 通道,使细胞外 Ca^{2+} 进入突触前终末内,激发突触囊泡融合和递质释放。递质作用于突触后膜

受体,由此将神经信息向下一级神经元传递(详见第八、九章)。

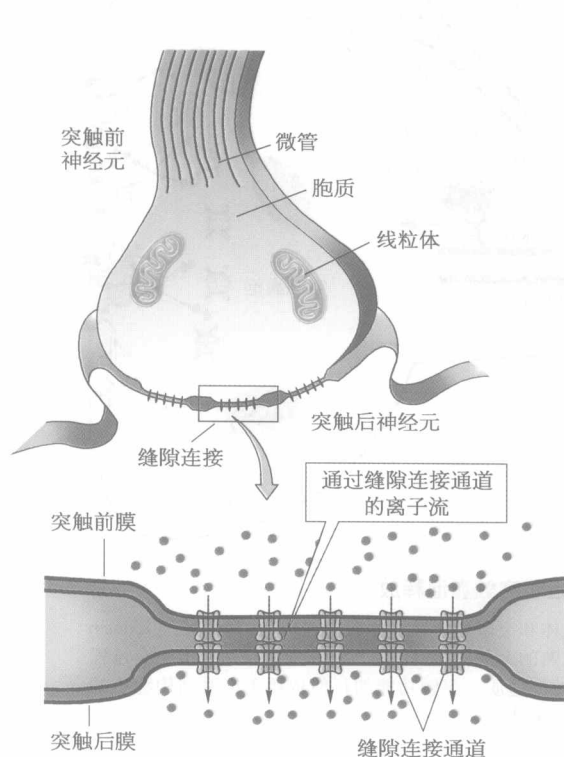


图 1-4 电突触结构

横跨突触前膜和突触后膜、整齐排列的缝隙连接通道是电突触的主要结构。离子通过通道孔形成的电流,使膜电位的变化在细胞间传递。图示的离子流动改变了突触后神经元的膜电位,产生兴奋或抑制的效应。(改自 Purves D, Williams SM. Neuroscience. 2nd ed. Sunderland: Sinauer Associates Inc., 2001.)

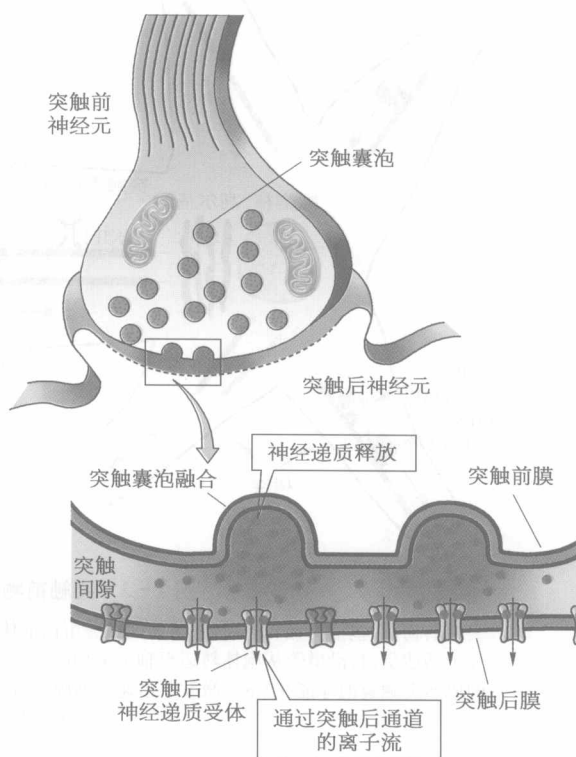


图 1-5 化学突触的结构

化学突触的膜电信号传递并非像电突触那样,由直接的细胞间离子流形成。突触后膜电位的变化是突触后受体在感受突触前释放的神经递质后,开放特定离子通道形成的。(改自 Purves D, Williams SM. Neuroscience. 2nd ed. Sunderland: Sinauer Associates Inc., 2001.)

这一看似简单的突触传递过程其实包含了两次信号转换和一系列复杂的生化反应:神经元首先将受体接受的化学信号转换为电信号,而后再将电信号通过电位扩布至轴突终末,转化为突触囊泡的分泌反应。就生理水平而言,突触传递实际上是神经元膜电位变化的整合和传递,这一过程需要依赖突触囊泡释放神经递质来介导。从分子水平看,突触传递是一系列信号的转换和转导过程,需要突触前和突触后的许多蛋白和信号分子共同作用完成。

第四节 膜电位和突触传递

神经系统对复杂外界信号的存储和解读都是由细胞膜电位来编码的(详见第八章)。例如,在感觉神经元,外界刺激被特化的感受器蛋白感知后,打开相应的离子通道,跨膜电流干扰了细胞膜静息电位,产生的局部电位的幅度和时程由刺激强度等特性编码。如视网膜上的视锥细胞、视杆细胞及内耳毛细胞等,在接受光信号和声波信号后,都将其转换为特定的局部膜电位,才可以使这些信息在神经系统中进一步传输并对其做整合。因而,突触传递的本质是神经细胞间膜电信号的传递。

某些情况下,局部电位变化可以直接扩散至轴突终末,引起突触前终扣(presynaptic bouton)的膜电位变化,打开电压依赖性 Ca^{2+} 通道。但在多数情况下,局部电位必须经整合,达到产生动作电位的阈值,才能没有衰减地向远端的轴突传播,并使得突触前 Ca^{2+} 通道开放。迅速升高的细胞内钙诱发突

触囊泡的融合,释放神经递质,作用于突触后神经元相应的受体上。兴奋性受体在局部产生兴奋性电位,即使突触后神经元局部膜去极化(depolarization);抑制性受体产生的抑制性电位使局部膜超极化(hyperpolarization)。但是单一的突触联系并不足以决定该神经元的兴奋或是抑制,每一个神经元必须对其接收的所有电信号做整合,产生包含了综合信息的膜电位。这样,一次生理意义上的突触传递才完成。

突触后神经元的膜电位变化并非取决于突触前神经元释放的神经递质,关键在于该递质和突触后相应受体(receptor)结合的特点和后续的一系列反应。我们通常把突触传递分为两大类(图 1-6):一类是快突触传递(fast synaptic transmission),另一类是慢突触传递(slow synaptic transmission),主要是依据不同的受体在结合神经递质后产生的不同效应而划分。当递质和离子型受体(ionotropic receptor)结合后,受体分子构型改变,打开受体通道,产生跨膜电流。这一反应在数毫秒内即可完成,因而称为快突触传递,在神经回路的形成中起着重要作用。当递质和代谢型受体(metabotropic receptor)结合后,则通过产生环腺苷酸(cAMP)等第二信使和一系列磷酸化反应,间接并较为缓慢而持久地调节突触后受体的开闭。这种反应通常需要数秒乃至几分钟的时间,称为慢突触传递,主要在突触传递或神经回路的修饰和调节中起作用。

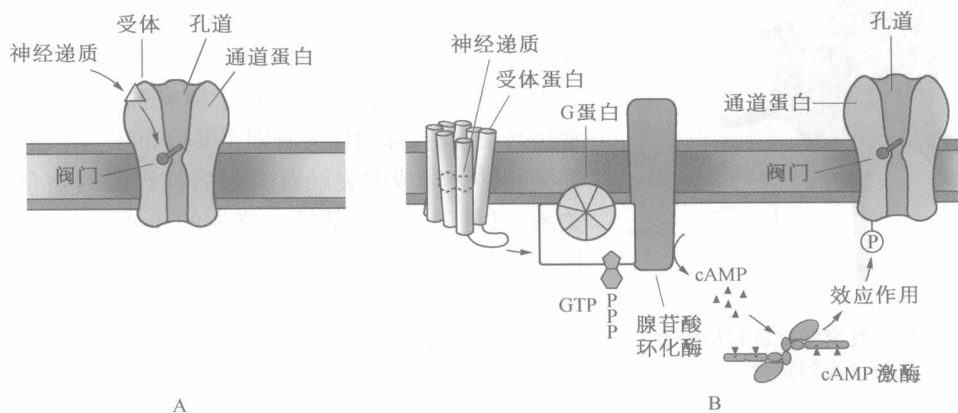


图 1-6 快突触传递和慢突触传递

神经递质和不同类型的受体结合可以产生不同的电生理效应。A. 离子型受体介导的直接门控电流。递质和受体结合后产生效应功能,打开受体通道阀门,使离子通过通道孔出入。B. 代谢型受体介导的间接门控电流。递质和受体结合后,激活 G 蛋白并催化腺苷酸环化酶,产生大量第二信使 cAMP,通过一系列激酶的磷酸化反应来修饰膜上的离子通道。(改自 Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of Neuroscience. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.)

尽管这两种突触传递的结果都形成了突触后神经元的跨膜电流,但是受体介导的突触后膜电位变化与突触前神经元的局部电位或动作电位产生机制却有所不同。以研究得最透彻的神经-肌肉接头为例。首先,通过乙酰胆碱(ACh)受体通道的离子流并非像突触前形成动作电位的电压依赖性钠离子(Na^+)、钾离子(K^+)通道一样具有很高的选择通透性。ACh 受体因具有较大的通道孔径,可以对 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 等多种阳离子通透。其次,通过 ACh 通道的 Na^+ 流不具有正反馈激活效应,因而它只能使局部膜去极化,形成终板电位(end-plate potential),不能直接形成动作电位。突触后神经元动作电位的形成仍需要电压依赖性 Na^+ 通道的参与。

至此,突触前神经元的膜电信号已经由神经递质的介导转变为突触后的膜电信号,因此可以通过电生理的方法分别记录突触前和突触后细胞的膜电位来分析突触传递的过程。

第五节 突触反应的整合

突触传递可以在突触后神经元局部产生去极化的兴奋性突触后电位(excitatory postsynaptic

potential, EPSP)或者超极化的抑制性突触后电位(inhibitory postsynaptic potential, IPSP)。在中枢神经系统中,一个神经元往往和上千个不同神经元的轴突终末形成突触联系,因而突触后神经元的兴奋或抑制取决于它接受的所有突触反应经整合后的效应。

突触反应的兴奋或抑制效应又是由相应受体的电生理特性决定的。如果受体介导内向的离子流,则突触后膜去极化——兴奋效应;如果受体介导外向的离子流,则突触后膜超极化——抑制效应。

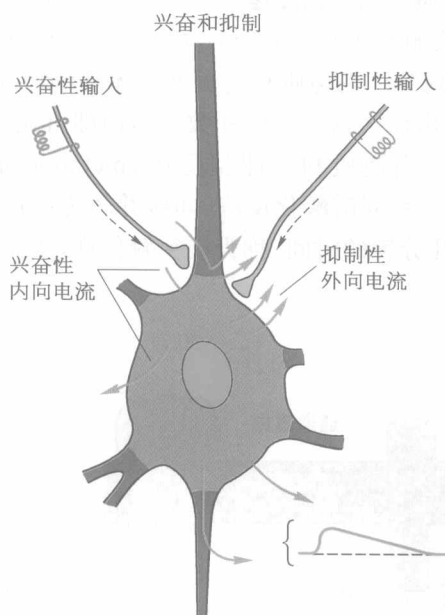


图 1-7 兴奋性突触反应和抑制性突触反应的整合

神经元接受兴奋性输入的位置通常在树突棘或树突干上,产生局部兴奋性突触电流;而接受抑制性输入的位置通常在胞体上,产生局部抑制性电流。所有兴奋性和抑制性突触反应经整合后,可以在胞体上记录到综合的突触反应大小。(改自 Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of Neuroscience. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2000.)

突触后膜产生电流的方向与受体通道的逆转电位(reversal potential)有关。当突触后神经元的膜电位被钳制(clamp)在介导该突触反应的受体通道的逆转电位时,则不能记录到突触后电流;如果细胞被钳制在静息膜电位,逆转电位较静息电位更去极化(more positive/depolarized)时,产生兴奋性突触电流;反之,则产生抑制性突触电流(详见第八章)。

树突是神经元接受信号的重要门户,神经信息不但可以在胞体部位整合,也可以在树突上整合。神经元接受不同轴突终末的输入,可以位于树突棘(dendritic spine)、树突干(dendritic shaft)、细胞体,乃至轴突终末(axon terminal)。由于受体通道的分布差异,位于树突棘和树突干上的突触常常是兴奋性的,抑制性突触则主要分布在胞体附近(图 1-7)。轴突和轴突形成的突触对突触后神经元的整合反应无直接关系,只是调节了局部轴突终末的递质释放。单一的轴突-树突型突触产生的兴奋性突触后膜电位通常很小,被动扩散至轴丘时不足以达到产生动作电位的阈值。只有当突触后神经元接受了若干兴奋性输入,并几乎在同时到达轴丘(轴突从胞体发出的起始部位)进行整合的情况下,才可能引发动作电位。从兴奋性突触和抑制性突触的分布来看,单个兴奋性突触后膜电位在向轴丘扩散的过程中,必须经过抑制性突触的滤过作用(filtering)。如果抑制性突触产生的超极化作用足够强,抵消了去极化的膜电位,兴奋性传输则告失败。神经元这种对复杂信号的整合方式也是一种自我调节和保护机制。

第六节 突触囊泡融合的分子机制

在生理水平上观察到的突触传递现象,只有了解其分子机制才能对其有更深刻和全面的认识。突触传递的每一个环节都是由位于突触前终末和突触后致密带附近的分子机器(molecular machinery)有序作用和精密调节来完成的。而突触前神经元膜电位变化诱导神经递质释放这一复杂的生物学过程,是化学性突触传递中最为独特而神秘的环节,突触后神经元由递质-受体结合这一化学信号向膜电信息的转化也是突触传递的核心内容。

在神经递质释放的过程中,突触囊泡的活动受到突触前蛋白及其复合体相互作用的调节。突触前 Ca^{2+} 感受器蛋白在接受胞内 Ca^{2+} 升高这一信号后,将信息传给突触前介导膜融合的三个关键蛋白(SNARE 蛋白): SNARE 蛋白由位于突触囊泡上的 synaptobrevin/VAMP,以及位于突触前细胞膜的 syntaxin 和 SNAP25 组成。这三个蛋白在极短的时间内形成的紧密而稳定的 SNARE 核心复合

体,促使突触囊泡膜与突触前膜进一步靠拢并融合,神经递质便通过融合孔(fusion-pore)释放到突触间隙。完成递质释放后,SNARE 核心复合体在水解蛋白 NSF 作用下解聚,突触囊泡也在介导内吞的蛋白作用下被回收利用。这就是 Rothman、Scheller 和 Jahn 等科学家提出的关于介导突触囊泡融合的 SNARE 模式(有时也称“拉链模式”,即“zipper model”)。位于突触囊泡上的 VAMP/synaptobrevin 又称 V-或 R-SNARE。它以疏水的羧基末端嵌插于囊泡膜,其余的肽链形成 α 螺旋,游离在胞质中。位于突触前膜上的 syntaxin 也是一个跨膜蛋白,依靠其羧基端插于膜上。SNAP25 是分子量约 25 kDa 的突触小体蛋白(synaptosomal protein),它通过位于肽链中间的几个棕榈酰化的半胱氨酸残基锚着于突触前膜上,有两股 α 螺旋游离在胞质中。syntaxin 和 SNAP25 统称 t-或 Q-SNAREs。这三个蛋白通过相互作用形成稳定的四股链异三聚体复合物,即 SNARE 核心复合体(SNARE core complex),使得双层脂膜靠近,并促进了它们的融合(图 1-8,详见第九章)。人们对 SNARE 核心复合体在介导突触囊泡膜融合过程中重要性的认识基于两种神经毒素的应用,肉毒毒素或破伤风毒素被轴突终末特异摄取后,可特异地水解 SNARE 蛋白,导致突触囊泡的胞吐被完全抑制。

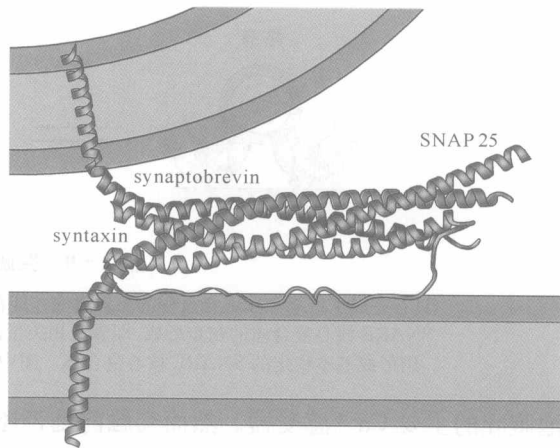


图 1-8 介导突触囊泡与胞膜融合的 SNARE 核心复合体

图中显示的是突触囊泡膜上的 VAMP/synaptobrevin,以及突触前膜蛋白 syntaxin 和 SNAP25。这三个 SNARE 蛋白相互作用,形成紧密而稳定的 SNARE 核心复合体,是介导突触囊泡膜融合分子基础的。(改自 Sutton RB, Fasshauer D, Jahn R, et al. Nature, 1998, 395: 347~353.)

虽然对于 SNARE 核心复合体在膜融合中的作用已较为肯定,但是突触囊泡膜融合的启动和调节机制仍不很清楚。用生物物理方法测量膜电容的结果显示,囊泡融合的最初阶段先形成随机开闭的、离子通道样融合孔(fusion pore),而后融合孔迅速不可逆扩张,导致囊泡膜塌陷并与突触前膜融为一体。

突触囊泡的胞吐不同于一般的膜融合,是一个受到高度调节的复杂过程。在囊泡融合之前,SNARE 蛋白和突触前许多其他蛋白、分子均参与了突触囊泡胞吐的各步准备,其中包括囊泡转位(translocation)、搭靠(docking)、预融合(priming/prefusion)等过程。处于轴突终末的突触囊泡通过被动的扩散或由马达分子的转运,转位至突触前膜活动区。突触囊泡通过蛋白间相互作用,特异定位在活动区 Ca^{2+} 通道附近的过程称囊泡搭靠。搭靠在活动区的囊泡经过一系列的生化反应(priming)成为预融合状态,为在 0.1 ms 内完成 Ca^{2+} 激发的快速囊泡融合做准备(图 1-9)。

对于囊泡转位和搭靠的分子机制目前尚不清楚,但是参与预融合过程的分子已经逐渐地为人们所认识。为了使内流 Ca^{2+} 在极短的时间内触发囊泡的融合,SNARE 蛋白必须先形成一个疏松结合的初始复合物。在 SNARE 核心复合体形成之前,syntaxin 被 Munc 18(nsec 1/Rbsec 1)钳制于闭合状态(close-form),只有在各种预融合因子(priming factor)的作用下,闭合状态的 syntaxin 变为开放式(open-form),疏松的 SNARE 核心复合物才能形成。目前较公认的预融合因子包括 Unc 13/Munc 13、RIM(Rab 3-interacting molecule)、snapin 等(详见第九章)。

尽管在给予高渗刺激(hypertonic stimulation)或蜘蛛毒(α -latrotoxin)刺激时可以发生 Ca^{2+} 不依赖的囊泡融合,但是在生理状态下,通过 Ca^{2+} 通道的 Ca^{2+} 内流可能在神经递质释放过程中起重要作用,尤其在最后的突触囊泡膜融合阶段,局部 Ca^{2+} 浓度高达 $100 \mu\text{mol/L}$ 以上,说明突触前终末存在着一些与 Ca^{2+} 有较低亲和力的 Ca^{2+} 感受器蛋白(calcium sensor),它们可能在和 Ca^{2+} 结合后触发了囊泡的胞吐。位于突触囊泡上的 synaptotagmin 是现已发现的主要突触前钙结合蛋白,它可以通过其 C2 结构域和多个两价离子结合。此外,它还具有和 syntaxin 结合的区域,因而被普遍认为是触发囊