



基础神经科学系列 6

Cellular and Molecular Neurophysiology

细胞和分子神经生理学 (第三版)

· 导读版 ·

Constance Hammond



原版引进



科学出版社

www.sciencep.com

基础神经科学系列⑥

Cellular and Molecular Neurophysiology

细胞和分子神经生理学

(第三版)

Constance Hammond

科学出版社

北 京

图字:01-2009-0225 号

This is an annotated version of

Cellular and Molecular Neurophysiology, Third Edition

Constance Hammond

Copyright © 2008, Elsevier Ltd.

ISBN: 978-0-12-374127-1

All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

AUTHORIZED EDITION FOR SALE IN P. R. CHINA ONLY

本版本只限于在中华人民共和国境内销售

图书在版编目(CIP)数据

基础神经科学:第3版.6,细胞和分子神经生理学:英文/(法)哈蒙德(Hammond, C.)等著. —影印本. —北京:科学出版社,2009

ISBN 978-7-03-024159-7

I. 基… II. 哈… III. ①神经生理学-高等学校-教材-英文②神经元-高等学校-教材-英文 IV. R338

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 026114 号

责任编辑:田慎鹏 贾明月/责任印制:钱玉芬/封面设计:耕者设计工作室

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

源海印刷有限责任公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2009 年 4 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2009 年 4 月第一次印刷 印张:26

印数:1—1 500 字数:616 000

定价:99.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈环伟〉)

导 读

王晋辉 研究员 中国科学院生物物理研究所

这本《细胞分子神经生理学》描述了神经细胞生理活动过程的基本概念、基本原理和主要的实验依据,包括神经细胞和胶质细胞的结构与功能、电压门控性离子通道与神经元的兴奋性、受体门控性离子通道与突触传递、神经电信号在树突-胞体的整合、神经元发放模式、突触可塑性以及神经网络等。尽管该书没有探讨多突触信号的汇聚整合原理、整合信号驱动神经细胞编程的机理、神经信号编程的内涵、神经信号编程的稳态以及网络内神经元的时空编程等神经科学的基本问题,但对于神经生理学领域教学研究人员仍然是一本应选用的好教科书,尤其是对于神经科学的初学者来说,这本书是建立神经生理学基本概念和知识的精品读物。为了使初学者能够尽快地把握该书的内容,导读作者用中文给出了各个章节的核心要点。

第一章 神经元 神经元(神经细胞)是可兴奋细胞,可以接受、产生和传导电信号;神经元是分泌细胞,可分泌神经递质;神经元是不分裂细胞,但可自行修复损伤的突起。作为突触形成点和信号接收部分,神经元树突的形态、伸展方向与范围有很大差异,这与突触输入来源的方向和密度有关,并决定了信息接受能力。神经元的单根轴突及其分支是动作电位产生和输出的结构基础。神经元胞体是突触信号的汇聚整合部位。图 1.5 概括了神经元各个部分的结构与功能。尽管该章描述了胞内物质在轴浆的转运机理,其实这一过程在树突也是存在的。

第二章 神经元-胶质细胞 在中枢神经系统,星型胶质细胞是毛细血管和神经细胞之间的桥梁,其功能与物质转运、血脑屏障形成、细胞外液离子平衡和神经递质再循环重新利用有关。少突胶质细胞在轴突外形成节段性髓鞘,构成电学屏障;其间的 R-V 结是动作电位跳跃式传导的基础。在外周神经系统,SW 细胞完成了少突胶质细胞的功能。

第三章 离子梯度、离子电流和膜电位 本章的核心是探讨膜电位产生的机理。理解要点如下:①细胞膜两侧的离子浓度是不同的(图 3.2),就细胞膜内外侧相比较而言,细胞外高钠高钙低钾,细胞内高钾低钠低钙;离子浓度梯度的形成与细胞膜上 ATP 依赖的离子主动转运泵和继发主动转运体的活动有关;这些离子浓度梯度构成了离子跨膜流动的化学驱动力。②细胞膜上有分别对 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 和 Cl^- 选择性通透的电压门控性离子通道;在某一特定的膜电位(阈电位)水平,离子通道的开放使得离子在电-化学驱动力的作用下流动。③某种离子跨膜流动的净电荷量等于零时的膜电位,被称为该离子的平衡电位 E_{ion} (E_{Ca} 、 E_{Na} 、 E_{K} 和 E_{Cl} 等),或逆转电位 E_{rev} ;任何一个水平的膜电位 (V_m) 与某一离子平衡电位 E_{ion} 的差值 ($V_m - E_{\text{ion}}$) 是该离子跨膜流动的驱动力;因此,单通道离子流可计算为 $i_{\text{ion}} = \gamma_{\text{ion}} (V_m - E_{\text{ion}})$, γ_{ion} 为单个离子通道

电导；全细胞某种离子流计算为 $I_{\text{ion}} = G_{\text{ion}}(V_m - E_{\text{ion}})$ ， G_{ion} 是该离子通道在全细胞上的电导。④静息膜电位是细胞在不活动情况下的膜电位。一般说来，在外周的可兴奋细胞， K^+ 的平衡电位接近静息膜电位；而在中枢神经元， K^+ 、 Cl^- 和 Na^+ 流动参与静息电位的形成。另外，图 A3.1 显示了离子转运泵和离子转运体活动与细胞膜两侧的离子浓度差维持的关系。

第四章 电压门控性钠离子通道与动作电位 动作电位是可兴奋细胞活动前瞬间产生的膜电位快速去极化和复极化，不同细胞动作电位的时程是不同的，与细胞编程模式以及对钙离子的需求有关。动作电位上升相的产生与电压门控性钠离子通道激活和钠离子内流有关，动作电位下降相与钠通道的快速失活和钾离子通道的进一步激活有关。动作电位产生的阈电位是激活钠离子通道开放的膜电位；动作电位的超射值接近钠离子平衡电位。动作电位的特性还包括：动作电位产生之后对阈上刺激不反应的时期被称为不应期，与钠离子通道失活后电压和时间依赖式复活有关，是动作电位容量（单位时间内动作电位个数）的决定性因素。动作电位在轴突上的传导是“全或无”的，即没有幅度上的衰减，这确保神经信号的输出以“1-0”的模式运行。在神经细胞，钠离子通道介导动作电位是在轴突始段（轴丘）产生的。

钠离子通道及其电流的特性：①钠离子通道由 α 和 β 亚单位组成， α 亚单位与通道的离子选择性、电压感受器、电压门控和通道电导有关；而 β 亚单位作用在于稳定 α 亚单位的跨膜结构与功能。②钠离子通道呈电压依赖式快速激活与失活（图 4.7 和图 4.8），其开放概率随膜电位去极化而增加（图 4.10），因此，全细胞钠离子电流表现为电压依赖式激活与失活（图 4.11 和图 4.12）。③与动作电位产生相关的电压门控性钠离子通道的活动被 TTX 阻断，其位点可能在第一亚单位的 6 跨膜片段。④电压依赖式激活的电压敏感器在 α 亚单位的 4 跨膜片段（图 4.15）；电压依赖式失活的控制元件在 III 和 IV 亚单位的胞浆内环上（图 4.16）； α 亚单位的 5 和 6 片段构成离子选择性通道。另外，迟发整流钾离子通道与动作电位复极化形成有关。

第五章 电压依赖式钙离子通道与动作电位 除了钠离子依赖的动作电位，有些细胞动作电位的产生依赖于钙离子，其目的是为细胞的功能激活提供更多的钙离子。例如，心肌细胞和轴突末梢的动作电位依赖于钠和钙离子；小脑浦氏细胞和内分泌细胞的动作电位依赖于钙离子。这些钙离子依赖动作电位的复极化仍然是由于钾离子外流，它是由钙激活钾离子通道介导的（图 5.18~图 5.21）。类似于电压依赖性钠离子通道，导致钙动作电位产生的电压门控性钙通道有一个与通道的离子选择性、电压感受器、电压门控和通道电导有关的 α_1 亚单位。依据其激活电压的阈值，电压门控性钙离子通道可被分为高激活阈值（HVA，膜电位达到或超过 -20mV ，图 5.3~图 5.5）和低激活阈值（LVA）通道。前者又可被分为长时程开放型（L）和神经元特有型（N/P）钙通道，与动作电位上升相的产生有关并受细胞内磷酸化的调控（图 5.6 和图 5.7）；后者因其开放时间短又被称为 T 型钙通道。HVA 型钙离子通道表现有去极化电压依赖性失活（图 5.13~图 5.15）和细胞内钙依赖性失活（图 5.17）。值得指出的是，电压门控性钙离子通道动力学的定量描述与钠通道相同（见第四章）。与钠通道介导动

作电位（第四章）不同的是，钙离子依赖动作电位通常产生在轴突末梢和树突，与钙离子通道的分布有关；而且钙动作电位的幅度可以是等级性的，这可能与调节局部钙离子流入量有关。

第六章 化学性突触 突触是介导神经元与其他细胞信息流的特化结构，包括神经元间突触、神经-效应器间突触和神经-感受细胞间突触。基于信息传递方式，突触可分为化学突触、电突触、混合型突触和交互型突触。化学型突触的结构和功能主要发生在突触前膜和后膜。突触前膜内有囊泡释放位点和促进囊泡-突触前膜融合的蛋白复合体，神经递质释放是钙离子激活的递质囊泡的胞吐过程。突触后膜由神经递质的受体和锚定蛋白构成，神经递质-受体结合激活受体门控离子通道的开放并产生突触电流。在中枢神经系统，依据突触形成部位，神经元间突触可分为轴突-胞体、轴突-树突和轴突-轴突型，前两者的输入信号驱动神经元信号整合，后者作用在于调控神经元信号的输出。在神经-肌肉接头，突触前末梢的囊泡合成并释放乙酰胆碱；突触间隙的胆碱酯酶分解发挥作用后的乙酰胆碱；突触后膜的皱褶内包含密集的 N 型乙酰胆碱受体，使得每个突触前动作电位诱导的突触后电位都可以在肌细胞引发一个动作电位。在神经-平滑肌突触，突触前膜缺乏特化的递质释放点，突触间隙相对宽大，这些特性使得一个神经元可激活多个平滑肌细胞。

第七章 神经递质释放 神经递质被合成在突触前神经轴突，并被储存于突触前囊泡；突触前钙离子浓度的升高诱发囊泡-突触前膜融合，神经递质释放。神经递质作用于突触后受体诱发兴奋性或抑制性突触后电位，电位的大小依赖于突触和释放点的数量，以及突触后受体的密度。神经递质释放的测量方法主要是突触后电位的大小和产生概率、膜电容改变以及碳纤维电极的反应点位。诱发突触前神经递质释放的机理包括：①钠离子依赖的动作电位使突触前膜电位去极化，高电压激活的（N 型和 P/Q 型）钙通道开放引起钙离子内流，突触前钙离子浓度升高。钙成像和免疫组化研究显示，钙离子通道群集地分布在神经递质释放点周围；膜上钙泵和 Na-Ca 交换清除升高的钙离子（图 7.8）影响突触反应的时程。②突触前钙离子结合钙受体蛋白（Synaptotagmin），转而作用于 SNARE 复合蛋白，这些蛋白的相互作用与变构诱发突触囊泡与突触前膜的融合。SNARE 复合蛋白也是将突触囊泡拉到递质释放点（活性区）的重要分子。③突触囊泡与突触前膜融合形成的小孔释放神经递质，孔的大小和形成时间影响神经递质释放的量及模式。图 7.1 总结了神经递质释放及其机理的动态过程。

第八章 离子型乙酰胆碱受体（AChR） 箭毒类乙酰胆碱受体通道分布在神经-肌肉接头和中枢神经突触。在神经-肌肉接头，一个动作电位诱发乙酰胆碱释放激活 N 型受体-通道开放，其诱导的终板电位足以在肌细胞膜上引发钠依赖性动作电位。N 型乙酰胆碱受体是由 $2\alpha\beta\gamma\delta$ 亚单位构成的五角形实体；每个 α 亚单位上有一个乙酰胆碱的结合位点，因此两个乙酰胆碱分子激活一个受体；每个亚单位的 M2 跨膜片段参与构成乙酰胆碱受体偶联的离子通道。N-AChR 选择性地通透阳离子（ Na^+ 、 K^+ 和 Ca^{2+} 等），其单位电导是恒定的（图 8.9 和图 8.10）。突变 α 亚单位的 M2 跨膜段的某些氨基酸可以改变 AChR 的阳离子选择性为阴离子选择性（图 8.15），因此， α 亚单位的 M2 跨膜

段决定 AChR 的离子选择性。用 ϵ 亚单位替换 γ 亚单位可以导致 AChR 的电导增加和平均开放时间缩短 (图 8.18), γ 亚单位决定通道电导和开放动力学。另外, 当乙酰胆碱长时程作用时, AChR 将对乙酰胆碱脱敏感 (图 8.19)。

第九章 离子型 GABA_A 受体 有三类 γ -氨基丁酸 (GABA) 受体, 其中 GABA_A 和 GABA_C 偶联离子通道, GABA_B 偶联 G 蛋白。离子型 GABA 受体偶联 Cl⁻ 通道, 突触前释放的 GABA 激活受体通道, Cl⁻ 内流将导致膜电位超极化, 即抑制性突触后电位 (IPSP, 图 9.1)。GABA_A 受体通道是由 2 α 2 β γ 亚单位组成; 每个亚单位的 M2 跨膜片段构成受体偶联的离子通道, 决定通道对阴离子 (Cl⁻, 图 9.3~图 9.5) 的选择性; M3-M4 的膜内片段有磷酸化位点, 调控通道的功能; 两个 GABA 分子结合到邻近 α 亚单位的 β 亚单位, 激活 GABA_A 受体通道; γ 亚单位与苯二氮唑的结合有关。GABA_A 受体通道电流的逆转电位大约在 -60~-70mV, 因此, 在静息膜电位水平通常记录不到 GABA_A 受体通道介导的突触反应。类似于胆碱能受体, GABA_A 受体通道也表现有脱敏感性 (图 9.7)。GABA_A 受体通道的药理学特性包括: ①荷包牡丹碱等可逆性地阻断 GABA_A 受体通道 (图 9.8); ②苯二氮唑、巴比妥和神经固醇可逆性地加强 GABA_A 受体通道的活动 (图 9.10~图 9.13)。表 9.1 总结了 GABA_A 受体通道药理学。GABA_A 受体通道介导的突触活动: GABA 的合成是由谷氨酸脱羧酶催化的谷氨酸去羧基; GABA_A 受体通道在神经细胞介导的抑制性突触后电位的逆转电位约是 -70mV (图 9.17)。

第十章 离子型谷氨酸受体 类似于 γ 氨基丁酸, 谷氨酸是中枢神经系统的主要神经递质。其受体可分为离子型谷氨酸受体 (iGluR) 和代谢型谷氨酸受体 (mGluR); 基于对激动剂选择性的不同, 前者又可分为 NMDA 型和 AMPA 型, 表 10.1 列出了其药理学特性。十八种 iGluR 的亚单位有保守的结构, 一个大的 N 末端细胞外片段、四个疏水片段 (M1~M4) 和一个 C 末端细胞内片段; 胞外片段的 S1 和 M3-M4 间的胞外 S2 区构成了谷氨酸的结合位点 (图 10.2)。用 APV 实验可分离出 AMPA 型 iGluR 介导相对快的突触电流和 NMDA 型 iGluR 介导慢的突触电流 (图 10.3)。在缺少 GluR2 的情况下, AMPA 型 iGluR 可以通透 Na⁺、K⁺; 如果存在 GluR2, M2 片段的 GluR2 (R) 编辑的亚单位是不通透 Ca²⁺ 的, GluR2 (Q) 非编辑的亚单位是 Ca²⁺ 通透的 (图 10.5b)。GluR1~GluR4 亚单位 M4 片段前有一个 115 碱基对的“可变剪接片段”; 上翻型允许更多的离子流动, 下翻型为低离子流动通道 (图 10.5c)。NMDA 型与 AMPA 型 iGluR 的电导比是 30~50:8 (图 10.8 和 10.4); NMDA 型与 AMPA 型 iGluR 对 Ca²⁺ 和 Na⁺、K⁺ 的通透比是高的 (图 10.9); NMDA 受体通道受细胞外镁离子阻断, 膜电位去极化可取消镁离子的阻断作用 (图 10.10); 甘氨酸加强 NMDA 型 iGluR 的反应性。在没有细胞外镁离子的情况下, 谷氨酸能突触有快慢两个反应成分; 而在生理状态下, AMPA 受体介导的去极化有利于 NMDA 受体的激活。

第十一章 代谢型 GABA_B 受体 GABA_B 受体偶联 G 蛋白, 转而作用于效应蛋白, 例如钾离子通道、电压依赖性钙通道和腺苷酸环化酶等。GABA_B 受体属于 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 的第三家族, 它们有一个大的细胞外片段、七个跨膜片段和一个细胞内

螺旋片段。具有功能的 GABA_B 受体是由 GABA_{B1} 受体和 GABA_{B2} 受体通过其胞内螺旋段而偶联成的异源性二聚体；在 Ca²⁺ 的存在下，GABA 结合到 GABA_{B1} 受体的胞外 N 末端；GABA_{B2} 受体偶联到抑制性 G 蛋白（图 11.3）。GABA_B 受体广泛地分布在中枢神经系统的突触前和突触后细胞膜。当 GABA 作用于 GABA_B 受体后，G 蛋白分解为 G_α 和 G_{βγ} 亚单位；G_α 抑制腺苷酸环化酶，G_{βγ} 激活钾离子通道和腺苷酸环化酶，并抑制电压依赖性钙通道（图 11.6～图 11.13）。GABA_B 受体在突触传递中的作用：①产生缓慢的抑制性突触后电流（sIPSC），与激活突触后膜钾离子通道有关；②在突触前膜，通过抑制电压依赖性钙通道抑制多种神经递质的释放，包括谷氨酸、多巴胺、5-羟色胺、去甲肾上腺素和 GABA 本身。

第十二章 代谢型谷氨酸受体 mGluR 有八个家族成员，它们有一个大的细胞外 N 末端片段和信号肽、七个跨膜片段和一个细胞内 C 末端片段；谷氨酸结合到细胞外片段，跨膜区和胞内片段偶联到 G 蛋白；后者偶联到几个效应蛋白。当谷氨酸作用于 mGluR 受体后，G 蛋白分解为 G_α 和 G_{βγ} 亚单位。Gq 蛋白的 G_α 亚单位激活磷脂酶 C，分解膜磷脂为 IP₃ 和 DG，IP₃ 刺激胞内钙库释放钙离子，DG 激活蛋白激酶 C；Gs 和 Gi 蛋白的 G_α 亚单位分别能够激活和抑制腺苷酸环化酶；Gi 蛋白的 G_{βγ} 亚单位抑制电压门控性钙通道电流；G 蛋白的 G_{βγ} 亚单位激活内向整流钾电流。代谢型 GluR 在磷酸化后表现对 Glu 脱敏感。mGluR 通过激活钾通道和抑制钙通道的活动来影响细胞的兴奋性和放电阈值。代谢型 GluR 在突触传递中的作用包括：①在重复刺激突触时，通过激活 TRPC1 诱导一个缓慢的 EPSP；②在突触前末梢，通过抑制钙通道活动来抑制神经递质释放；③在突触后神经元，通过诱发胞内钙释放来升高细胞内钙水平和激活蛋白激酶系统，诱导突触可塑性。

第十三章 胞体-树突对突触后电位的编辑处理：生物膜的被动特性 神经元接受许多突触输入，它们中有兴奋性和抑制性突触。细胞膜被动特性的滤波作用、树突直径和长度相关的阻抗、膜电位的驱动作用，以及相邻突触的电位相互作用等，都会影响到突触电位向动作电位始发点的传导和多个突触电信号的整合。突触信号的整合：①兴奋性突触信号的整合可以是线性整合（整合的复合电位等于数学加权，通常是 EPSP 产生在不同部位）和非线性整合（复合电位不等于数学加权，EPSP 产生在邻近部位），后者的原因是先产生的 EPSP 降低了随后 EPSP 的电驱动力；②抑制性突触信号也可以是线性或非线性整合；③兴奋性和抑制性突触信号的整合取决于膜电位水平，如果膜电位水平较 IPSP 逆转电位为正值，整合倾向使膜电位超极化，如果膜电位水平较 IPSP 逆转电位为负值，整合倾向使膜电位去极化。

第十四章 胞体-树突膜上阈下电压门控电流 当膜电位去极化在静息电位和阈电位之间时，树突和胞体的某些离子通道可被激活，包括持续性钠通道、低激活阈钙通道和超极化激活的阳离子通道；它们的活动将影响突触电位向动作电位始发点的传导和多个突触电位的整合。①持续性钠离子通道的激活阈值比静息膜电位高 10～15mV，比动作电位的阈电位低 10mV（图 14.2），当膜电位维持在 -50mV 时通道失活（图 14.3）；②低阈值电压门控性钙通道在膜电位超极化后去极化至 -55mV 便可被激活

(图 14.4), 当膜电位维持在 -50mV 时通道失活 (图 14.5), LVA 的复活需要膜电位超极化并且是时间依赖性的; ③超极化激活的阳离子通道介导缓慢的 Na^+ 和 K^+ 内向电流, 该电流没有时间依赖性失活。以上这些内向电流能够或多或少地放大兴奋性突触后电流。另外, 细胞膜上还有一些阈下电压门控的外向电流通道, 包括快速和慢速失活的钾通道、钙激活的钾通道和去极化激活的钾通道, 它们对兴奋性突触信号的传导与整合有分流作用。内向整流钾离子通道在静息膜电位水平被激活, 维持膜电位接近钾离子平衡电位。

第十五章 低阈值电压门控电流在胞体-树突对突触后电位的编辑处理中的作用

理论上, 膜的被动特性削弱兴奋性突触电流的传导, 阈下电压门控内向电流放大兴奋性突触电流, 两种效应的相互作用将会使得 EPSP 数值不依赖于记录位置。①在大脑皮层, 整合的大于 5mV 兴奋性突触后电位激活持续性钠通道, 后者的活动放大兴奋性突触后电流的幅度和时程, 它主要发生在细胞体。②整合的大于 5mV 兴奋性突触后电位激活低阈值电压门控性钙通道, 后者的活动放大兴奋性突触后电流的幅度和时程, 其主要是发生在树突。值得一提的是 EPSP、 I_{NaP} 和 I_{CaT} 可以互相强化。③当 EPSP 去极化膜电位时, 树突上超极化激活的阳离子通道介导的 Na^+ 和 K^+ 内向电流失活, 因而它们之间没有正性作用。 I_{NaP} 和 I_{CaT} 对 EPSP 的放大作用可以抵消膜被动特性对 EPSP 滤波削弱作用, 并有利于信号的时间和空间整合。

第十六章 高电压激活的去极化电流在胞体-树突对突触后电位的编辑处理中的作用 ①高电压激活的电压门控性钠通道分布在脑中锥体神经元的树突, 整合的大于 15mV 兴奋性突触后电位和由胞体方向传来的动作电位可激活这种钠离子通道, 其去极化电流可以放大 EPSP 的幅度和时程。②小脑浦氏细胞树突有高密度的高电压激活的电压门控性钙通道, 爬行纤维突触的兴奋性突触后电位和由胞体方向传来的动作电位可激活这种 P 型钙通道, 诱发树突钙动作电位; 这一电位可以放大 EPSP 的幅度和时程。 I_{Na} 和 I_{Ca} 对 EPSP 的放大作用可以抵消膜被动特性对 EPSP 滤波作用, 并有利于信号的时间和空间整合。另外, 小脑浦氏细胞树突钙动作电位将升高细胞内钙离子水平, 通过信号转导系统诱发神经元和突触可塑性。

第十七章 神经元放电模式 中枢神经系统的大多数神经元在静息状态下是沉默的, 它们发放动作电位模式取决于兴奋性抑制性突触输入与其内在特性 (阈下电压门控电流和高电压激活电流) 的整合。①在新纹状体树突棘中间神经元, 兴奋性突触输入将其由沉默态转向活动态, AMPA 受体介导的突触电流和阈下电压门控钾电流决定去极化水平以及放电模式。②在下橄榄神经元, 膜电位的阈上去极化在轴突诱导钠通道介导的动作电位和在树突诱导钙通道介导的平台电位, 钙依赖钾通道介导复极化和后超极化; 随后超极化激活的阳离子通道介导的 Na^+ 、 K^+ 内向电流和低阈值钙通道电流构成起搏电流, 后者诱发下一个 Na/Ca 动作电位。③在小脑浦氏细胞, 来自爬行纤维的兴奋性突触后电位在轴突诱导钠通道介导的动作电位和在树突诱导钙通道介导电位, 钙依赖钾通道介导复极化和后超极化; 随后超极化激活的阳离子通道介导的内向电流和低阈值持续钠通道电流构成起搏电流, 后者诱发下一个动作电位。钙依赖钾通

道的持续激活可抑制其内在特性，导致一个沉默期。④丘脑神经元有两种发放模式，紧张型和簇状型；前者依赖于低阈值持续钠通道电流，后者在钙电位和钙依赖钾通道的作用下，依赖于超极化激活的阳离子通道介导的内向电流和低阈值钙通道电流构成的起搏电流。

第十八章 突触可塑性 突触传递的效能是可塑的，可塑性改变可以是长时程或短时程，可以是强化或压抑。①短时程突触传递易化是突触反应随刺激次数的渐进性增加（图 18.1），其产生与突触前末梢内的残余钙有关。②长时程突触传递强化（LTP）是在突触的高频活动后所表现的传递效能增强，主要产生在中枢神经突触，尤其是海马和皮层的谷氨酸能突触（图 18.3）。LTP 的核心机理是突触前神经递质释放增加和突触后受体的反应性/密度增加。LTP 的诱导与突触后 NMDA 受体激活和胞内钙离子升高有关，高频活动诱发 mGluR 的激活可增加细胞内钙释放；LTP 的维持需要胞内钙信号级联反应介导的突触后受体的反应性/密度增加；引起突触前递质释放增加的机理尚不清楚。③长时程突触传递压抑（LTD）是在突触的连续低频活动后所表现的传递效能减弱，主要产生在小脑平行纤维-浦氏细胞的谷氨酸能突触（图 18.12）。LTD 的诱导需要突触后细胞内钙离子升高和 mGluR 激活增加细胞内钙释放，转而激活蛋白激酶系统；LTD 的表达伴有 AMPA 受体反应性减弱（图 18.17）。

第十九章 成体海马网络 从断面看，海马由两部分组成：Ammon 氏角和齿状回；Ammon 氏角包含锥体细胞带（CA1-CA3），齿状回由颗粒细胞组成；这些细胞是谷氨酸能神经元，它们中散在一定数量的 GABA 能抑制性中间神经元（篮状细胞、轴突-轴突细胞和顶-基树突支配细胞等）。海马中典型的三突触环路是 EC-GC、GC-CA3 和 CA3-CA1，这些神经元接受突触前输入是呈层状分布的。GABA 能中间神经元通过前馈和反馈模式抑制锥体细胞的活动（图 19.7 和图 19.16）；基于支配到锥体细胞的不同部位，抑制性突触后电位的动力学是有差异的（图 19.9～图 19.12）；GABA_A 受体介导早时相 IPSP，GABA_B 受体介导晚时相 IPSP。兴奋性锥体神经元通过谷氨酸能突触激活抑制性中间神经元。海马神经环路的电活动震荡是在抑制性神经元节律性活动基础上的兴奋性神经元的协同活动。

第二十章 海马神经网络的成熟 海马网络中各类神经元和突触传递的成熟规律如下：①GABA 能神经元增殖分化较谷氨酸能神经元早，后者的顺序是 CA3、CA1 和 GC；GABA 能突触的形成和功能表达较谷氨酸能突触早。②在发育和成熟脑中，GABA_A 受体和 GABA_B 受体介导的突触反应是不同的。在未成熟海马，GABA_A 受体介导大的去极化电流，去极化电流的产生是由于细胞内高 Cl⁻ 水平，该电流激活电压门控性钙通道、NMDA 受体通道和簇状发放动作电位（图 20.6）；在未成熟海马，GABA_B 受体介导的 IPSP 表达较晚，这是由于受体未能偶联到 G 蛋白和钾通道，该电流在突触前抑制 GABA 的释放。③在未成熟的海马神经网络，有大的 GABA_A 受体和谷氨酸受体自发放活动介导的去极化电流，后者诱发动作电位产生，细胞内钙离子浓度的升高有利于神经元的成熟。

Foreword

This excellent and highly acclaimed textbook by Hammond and co-authors, now in its third edition, remains faithful to its central philosophy that teaching science cannot simply rely on the presentation of facts, but must also include the intellectual journey that gives birth to key discoveries and results in the solution of long-standing puzzles. Science is in constant motion, and neuroscience, in particular, cannot be understood without appreciating how ground-breaking experiments were designed to test novel hypotheses using a combination of intuition, knowledge and experience. Readers will greatly appreciate this book for several reasons. Chief among them is that the text introduces them to the core scientific process, beyond simply presenting solutions to problems. A unique aspect of this textbook is that most figures are reproduced from the original papers that first demonstrated a given finding. This is an excellent didactic approach, because these original figures not only convey information concerning particular experimental arrangements and results, but they also introduce students to the history of neuroscience first hand. At the bottom of each figure legend, for example, readers will find the full reference

including the authors, title, and journal for the paper that reported the particular discovery. There is no better way to teach students integrity and self-confidence than to introduce them to the original papers.

Because the current edition contains many updated chapters and appendices, students will learn about experiments performed by pioneering authors whom they can actually meet in person at scientific conferences. This is where the true power of the book lies, as this approach enables students to familiarize themselves with the ever-changing, flesh-and-blood frontlines of cutting-edge research, while they are still in the process of studying the key concepts of molecular and cellular neuroscience. The topics range from elementary properties of excitable cells to detailed discussions of ion channels, receptors, and synaptic transmission, all the way to dendritic integration and various forms of neuronal plasticity. This book is a concise, yet in-depth, highly informative text that will continue to inspire present and future practitioners of neuroscience.

Ivan Soltesz, PhD
University of California, Irvine

Acknowledgements

The authors would like to thank all those who have contributed to this edition and the following individuals who have contributed to previous editions of the book:

Andrea Nistri, International School for Advanced Studies (SISSA), Trieste, Italy and Aron Gutman (deceased)

formerly Kaunas Medical Academy, Kaunas, Lithuania (previous Chapter 4, now part of Chapter 3); Gautam Bhave and Robert Gereau, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA (Chapter 12); Yusuf Tan, Bogazici University, Istanbul, Turkey (Appendix 5.1); Charles Bourque.

目 录

前言

致谢

第 1 章	神经元	1
第 2 章	神经元-胶质细胞	21
第 3 章	离子梯度、离子电流和膜电位	29
第 4 章	电压门控性钠离子通道与动作电位	45
第 5 章	电压依赖式钙离子通道与动作电位	83
第 6 章	化学性突触	111
第 7 章	神经递质释放	134
第 8 章	离子型乙酰胆碱受体 (AChR)	160
第 9 章	离子型 GABA _A 受体	186
第 10 章	离子型谷氨酸受体	209
第 11 章	代谢型 GABA _B 受体	232
第 12 章	代谢型谷氨酸受体	256
第 13 章	胞体-树突对突触后电位的编辑处理： 生物膜的被动特性	271
第 14 章	胞体-树突膜上阈下电压门控电流	279
第 15 章	低阈值电压门控电流在胞体-树突对突触后电位的编辑处理中的作用	294
第 16 章	高电压激活的去极化电流在胞体-树突对突触后电位的编辑处理中的作用	308
第 17 章	神经元放电模式	325
第 18 章	突触可塑性	342
第 19 章	成体海马网络	368
第 20 章	海马神经网络的成熟	386

Contents

List of Contributors vii

Foreword ix

Acknowledgements x

- | | | |
|----|---|-----|
| 1 | Neurons | 1 |
| 2 | Neuron–glial cell cooperation | 21 |
| 3 | Ionic gradients, membrane potential and ionic currents | 29 |
| 4 | The voltage-gated channels of Na^+ action potentials | 45 |
| 5 | The voltage-gated channels of Ca^{2+} action potentials: Generalization | 83 |
| 6 | The chemical synapses | 111 |
| 7 | Neurotransmitter release | 134 |
| 8 | The ionotropic nicotinic acetylcholine receptors | 160 |
| 9 | The ionotropic GABA_A receptor | 186 |
| 10 | The ionotropic glutamate receptors | 209 |
| 11 | The metabotropic GABA_B receptors | 232 |
| 12 | The metabotropic glutamate receptors | 256 |
| 13 | Somato-dendritic processing of postsynaptic potentials I: Passive properties of dendrites | 271 |
| 14 | Subliminal voltage-gated currents of the somato-dendritic membrane | 279 |
| 15 | Somato-dendritic processing of postsynaptic potentials II: Role of subliminal depolarizing voltage-gated currents | 294 |
| 16 | Somato-dendritic processing of postsynaptic potentials III: Role of high-voltage-activated depolarizing currents | 308 |
| 17 | Firing patterns of neurons | 325 |
| 18 | Synaptic plasticity | 342 |
| 19 | The adult hippocampal network | 368 |
| 20 | Maturation of the hippocampal network | 386 |

Contributors

Ben Ari (Chapter 20)
Directeur de Recherche Inserm
Institut de Neurobiologie de la Méditerranée
163 route de Luminy, BP 13
13273 Marseille 9
France

Monique Esclapez, PhD (Appendix 6.2)
INSERM U751
Faculté de Médecine Timone
27, boulevard Jean Moulin
13385 Marseille Cedex 05
France

Laurent Fagni, PhD (Chapter 12)
Institut de Génétique Fonctionnelle
Dépt. de Pharmacologie Moléculaire
UMR 5203 CNRS – U 661 INSERM –
Université Montpellier I & II
141, rue de la cardonille
34094 Montpellier Cedex 05
France

Constance Hammond (Chapters 1–10, 13–19)
Directeur de Recherche Inserm
Institut de Neurobiologie de la Méditerranée
163 route de Luminy, BP 13
13273 Marseille 9
France

Roustem Khazipov (Appendix 9.2)
Directeur de Recherche Inserm
Institut de Neurobiologie de la Méditerranée
163 route de Luminy, BP 13
13273 Marseille 9
France

François Michel (Appendices 5.1 and 18.1)
Ingénieur
Université Aix-Marseille II
Directeur de Recherche Inserm
Institut de Neurobiologie de la Méditerranée
163 route de Luminy, BP 13
13273 Marseille 9
France

David D. Mott, PhD (Chapter 11)
Assistant Professor
Department of Pharmacology, Physiology and
Neuroscience
School of Medicine
University of South Carolina
Columbia, SC 29208

Jean-Philippe Pin, PhD (Chapter 12)
Directeur de Recherche – CNRS
Institut de Génétique Fonctionnelle
Dépt. de Pharmacologie Moléculaire
UMR 5203 CNRS – U 661 INSERM –
Université Montpellier I & II
141, rue de la cardonille
34094 Montpellier Cedex 05
France

Neurons

By using the silver impregnation method developed by Golgi (1873), Ramon y Cajal studied neurons, and their connections, in the nervous system of numerous species. Based on his own work (1888) and that of others (e.g. Forel, His, Kölliker and Lenhossék) he proposed the concept that neurons are isolated units connected to each other by contacts formed by their processes: 'The terminal arborizations of neurons are free and are not joined to other terminal arborizations. They make contacts with the cell bodies and protoplasmic processes of other cellular elements.'

As proposed by Cajal, neurons are independent cells making specific contacts called *synapses*, with hundreds or thousands of other neurons sometimes greatly distant from their cell bodies. The neurons connected together form circuits, and so the nervous system is composed of neuronal networks which transmit and process information. In the nervous system there is another class of cells, the glial cells, which surround the various parts of neurons and cooperate with them. Glial cells are discussed in Chapter 2.

Neurons are *excitable* cells. Depending on the information they receive, neurons generate electrical signals and propagate them along their processes. This capacity is due to the presence of particular proteins in their plasma membrane which allow the selective passage of ions: the ion channels.

Neurons are also *secretory* cells. Their secretory product is called a *neurotransmitter*. The release of a neurotransmitter occurs only in restricted regions, the synapses. The neurotransmitter is released in the extracellular space. The synaptic secretion is highly focalized and directed specifically on cell regions to which the neuron is connected. The synaptic secretion is then different (with only a few exceptions) from other secretory cells, such as from hormonal and exocrine cells

which respectively release their secretory products into the general circulation (endocrine secretion) or the external environment (exocrine secretion). Synapses are discussed in Chapter 6.

Neurons are *quiescent* cells. When lesioned, most neurons cannot be replaced, since they are postmitotic cells. Thus, they renew their constituents during their entire life, involving the precise targeting of mRNAs and proteins to particular cytoplasmic domains or membrane areas.

1.1 NEURONS HAVE A CELL BODY FROM WHICH EMERGE TWO TYPES OF PROCESSES: THE DENDRITES AND THE AXON

Although neurons present varied morphologies, they all share features that identify them as neurons. The cell body or *soma* gives rise to processes which give the neuron the regionalization of its functions, its polarity and its capacity to connect to other neurons, to sensory cells or to effector cells.

1.1.1 The somatodendritic tree is the neuron's receptive pole

The soma of the neuron contains the nucleus and its surrounding cytoplasm (or *perikaryon*). Its shape is variable: pyramidal soma for pyramidal cells in the cerebral cortex and hippocampus; ovoid soma for Purkinje cells in the cerebellar cortex; granular soma for small multipolar cells in the cerebral cortex, cerebellar cortex and hippocampus; fusiform soma for neurons in the pallidal complex; and stellar or multipolar soma for motoneurons in the spinal cord (Figure 1.1).

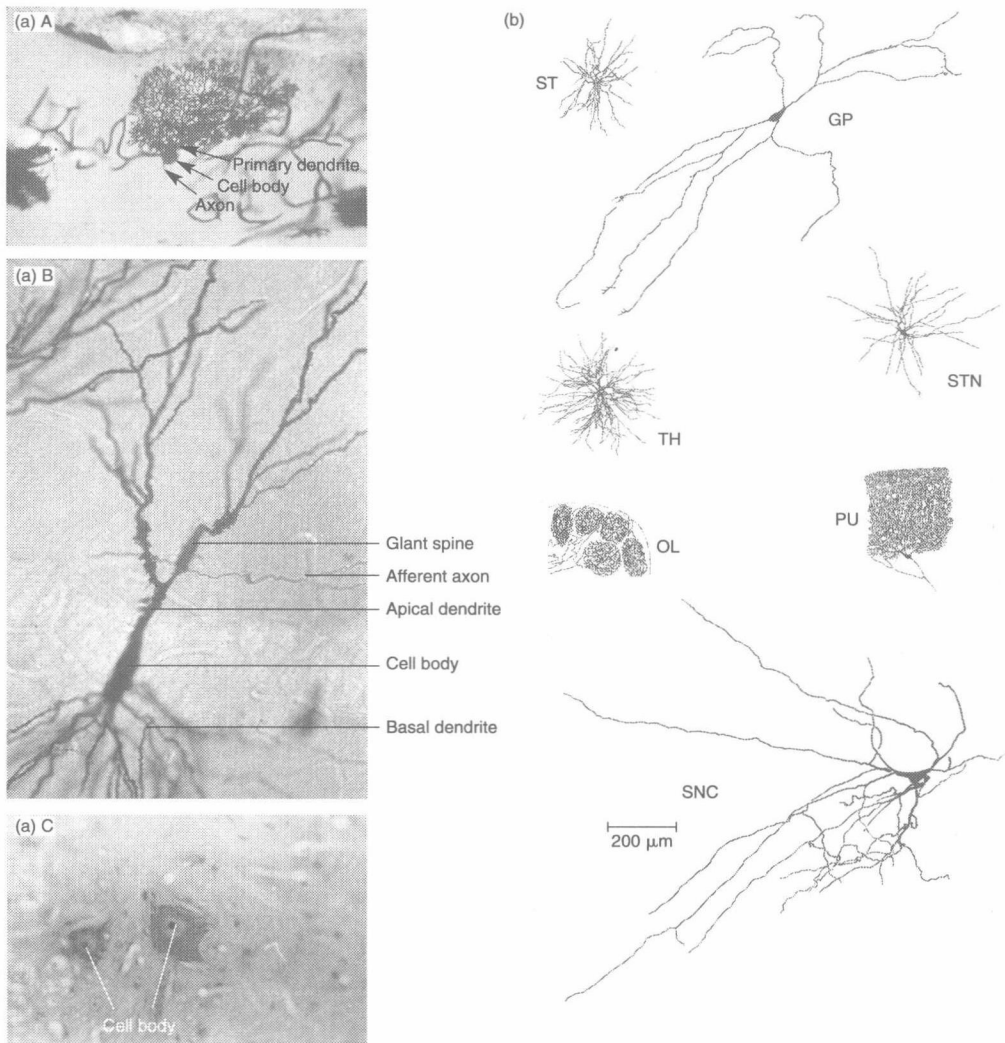


FIGURE 1.1 The neurons of the central nervous system present different dendritic arborizations.

(a) Photomicrographs of neurons in the central nervous system as observed under the light microscope. A – Purkinje cell of the cerebellar cortex; B – pyramidal cell of the hippocampus; C – soma of a motoneuron of the spinal cord. Golgi (A and B) and Nissl (C) staining. The Golgi technique is a silver staining which allows observation of dendrites, somas and axon emergence. The Nissl staining is a basophile staining which displays neuronal regions (soma and primary dendrites) containing Nissl bodies (parts of the rough endoplasmic reticulum). (b) Camera lucida drawings of neurons in the central nervous system of primates, revealed by the Golgi silver impregnation technique and reconstructed from serial sections: ST, medium spiny neuron of the striatum; GP, neuron of the globus pallidus; TH, thalamocortical neuron; STN, neuron of the subthalamic nucleus; OL, neurons of the inferior olivary complex; PU, Purkinje cell of the cerebellar cortex; SNC, dopaminergic neuron of the substantia nigra pars compacta. All these neurons are illustrated at the same magnification. Photomicrographs by Olivier Robain (aA and aB) and Paul Derer (aC). Drawings by Jérôme Yelnik, except OL and PU by Ramon Y Cajal (1911).