

神经元信号转导

Neuronal signal transduction

神经生物教研室

教学目的：掌握神经元信号传导、离子通道的概念；电压门控离子通道的分类及钠通道的结构特点；化学性突触传递的过程及其机制；第二信使的种类。

教学重点：化学性突触传递的过程与机制

教学难点：化学突触传递中电信号与化学信号的相互转变

● 使用教材：

《医学神经生物学基础》，阮怀珍主编

● 参考资料：

《神经生物学---从神经元到脑》，杨雄里等译

《神经科学基础》，李继硕主编

设计理念

从结构入手，逐步剖析

- 一个重点：跨突触信号转导 ▲
- 两个过程：突触前、后传递过程 ★
- 三个结合：形态与功能、静态与动态、基础与临床

Contents

一. 神经元信息传递的突触机制

1. 神经元电信号传导

2. 神经元化学信号转导

二. 跨突触的神经元信号转导

1. 突触前过程

2. 突触后过程

一、神经元信息传递的突触机制

Mechanism of synaptic transmission

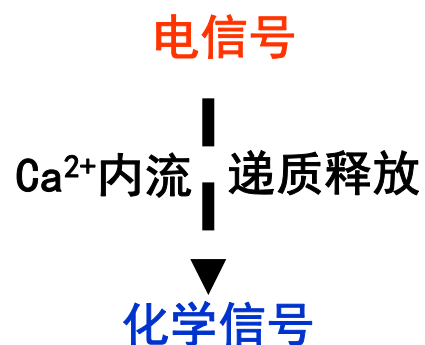
Brief introduction

Signal transduction refers to any process by which a cell converts one kind of signal or stimulus into another.

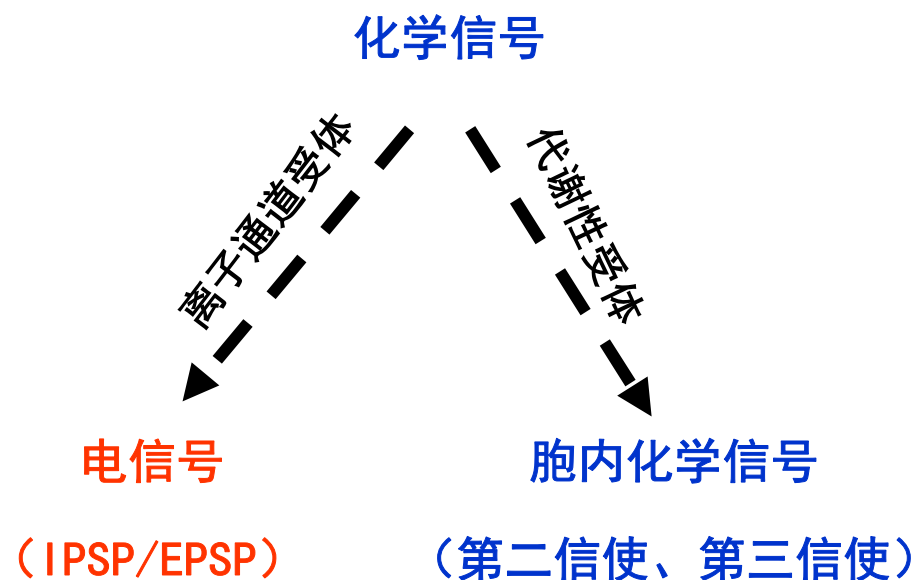
神经元信号转导是指胞外环境条件（包括神经递质、激素、细胞因子等）作用于神经元引起细胞反应的过程。

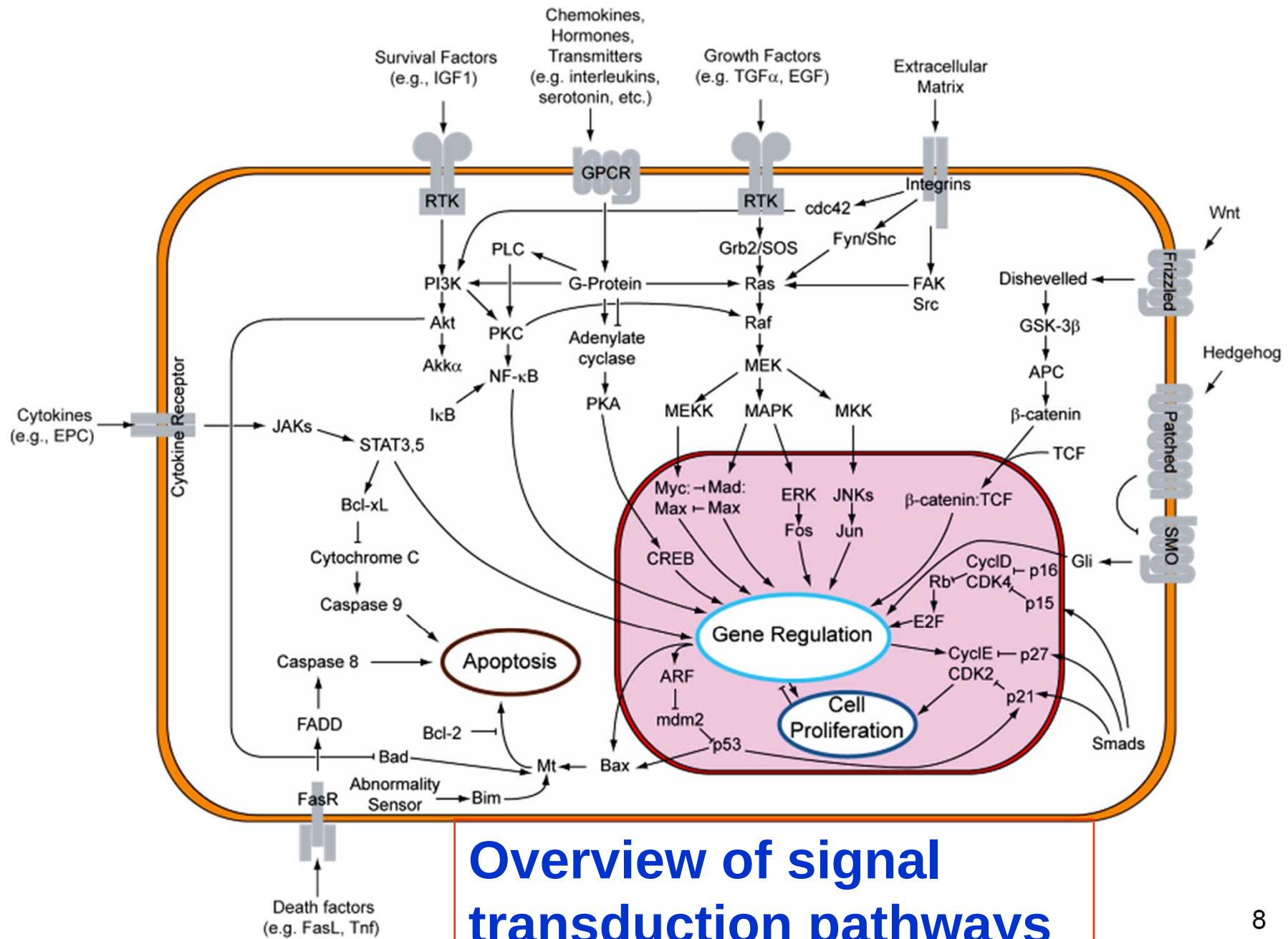
包括两个过程：

突触前过程



突触后过程



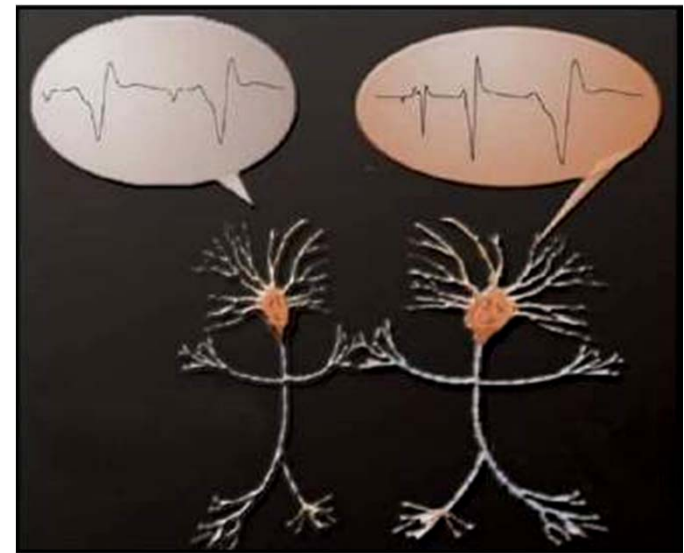


Overview of signal transduction pathways

根据其特性可分为生物电反应过程和生物化学反应过程，因此神经元信号传导可相应地分为：

◆神经元电信号转导

◆神经元化学信号转导



（一） 神经元电信号传导

神经元电信号传导的主要物质基础是电压门控离子通道和配体（化学）门控离子通道。

离子通道是神经、肌肉、腺体等许多组织细胞膜上的基本兴奋单元。它们能产生电信号，也能将细胞外的化学刺激、电刺激以及细胞内产生的化学信号转变成电信号。

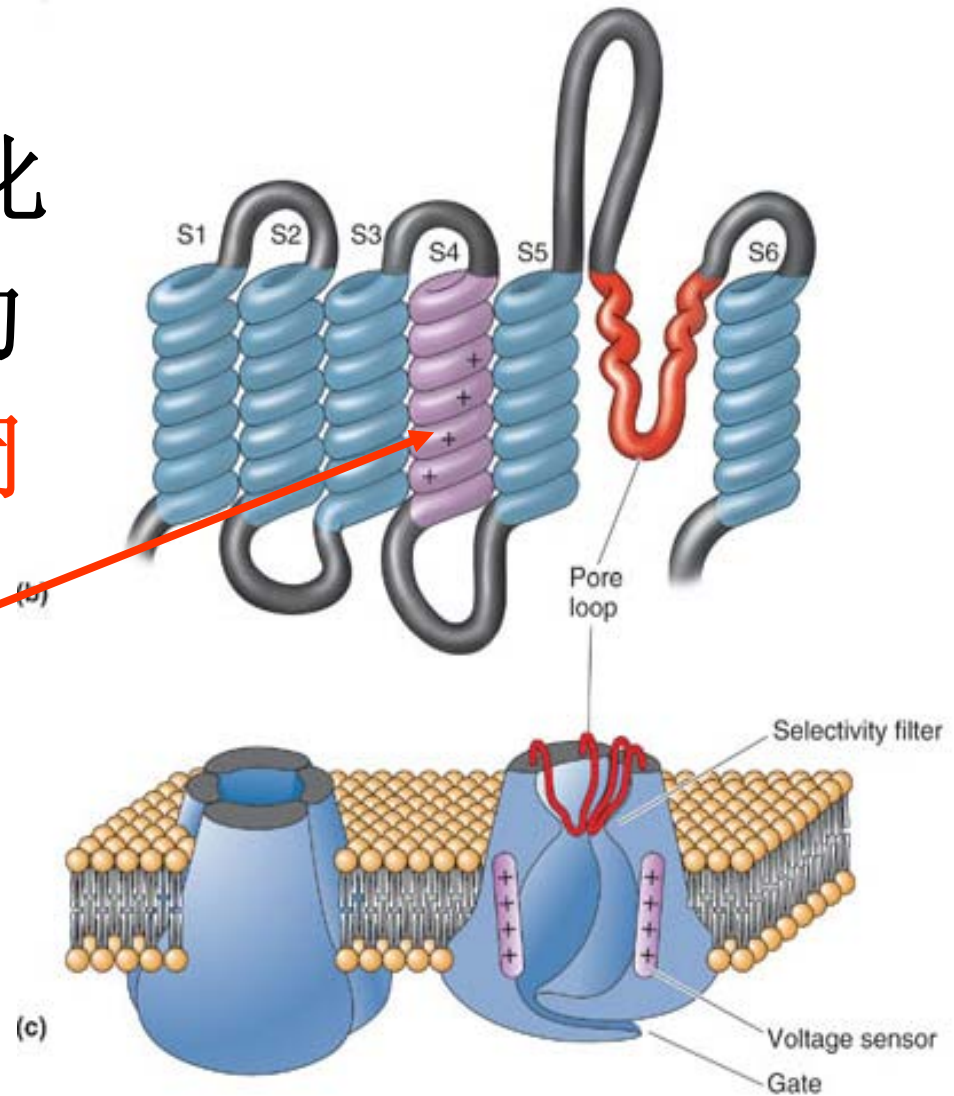
基本特性：对离子的特异性以及对调节的易感性。



1. 电压门控离子通道

定义：由电压的变化
而改变离子通道的
状态：开放或关闭

电压感受器



以最易通过的离子命名：

➤ **钠通道(sodium channel)**

在动作电位的形成和传播中具有重要作用；

➤ **钾通道(potassium channel)**

能控制兴奋性和电信号的形式；

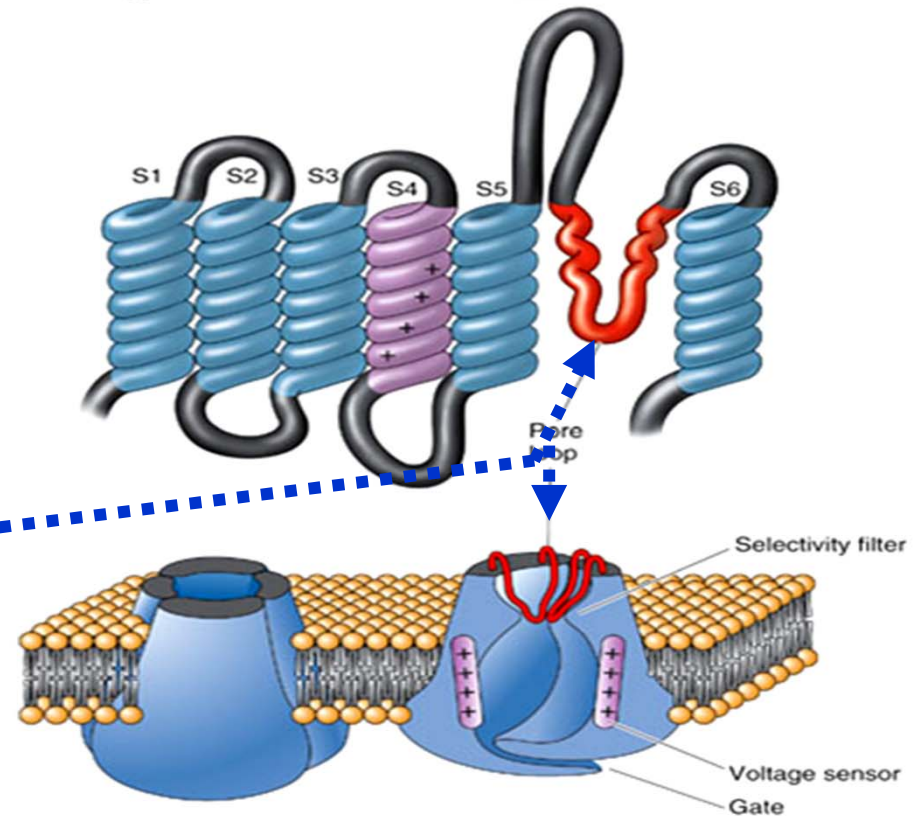
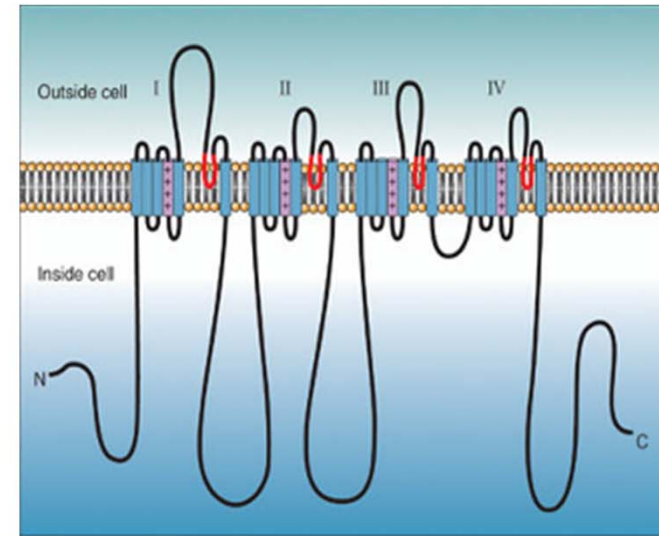
➤ **钙通道(calcium channel)**

调节细胞内 Ca^{2+} 水平，从而触发递质释放和调制其它细胞功能。

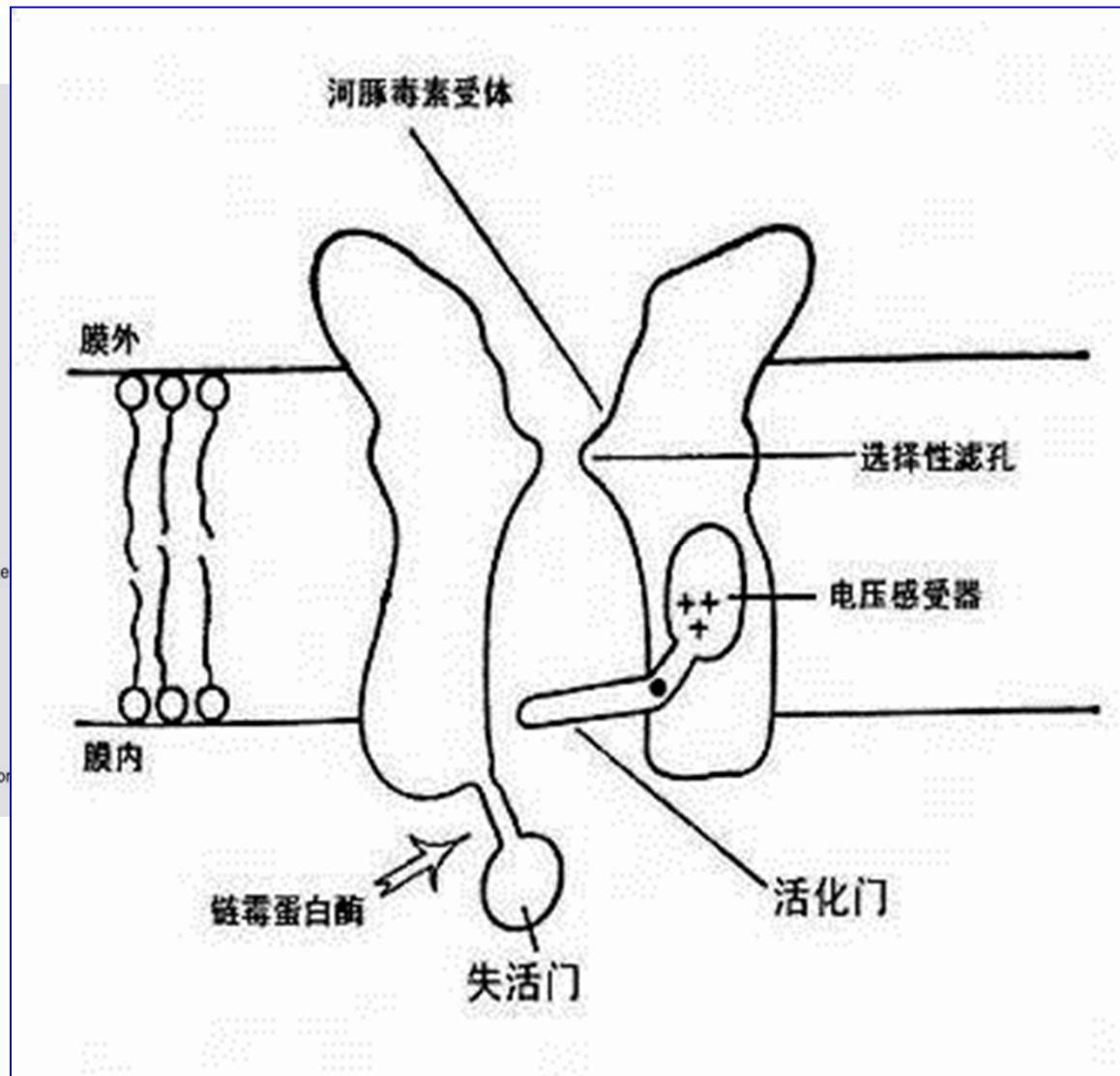
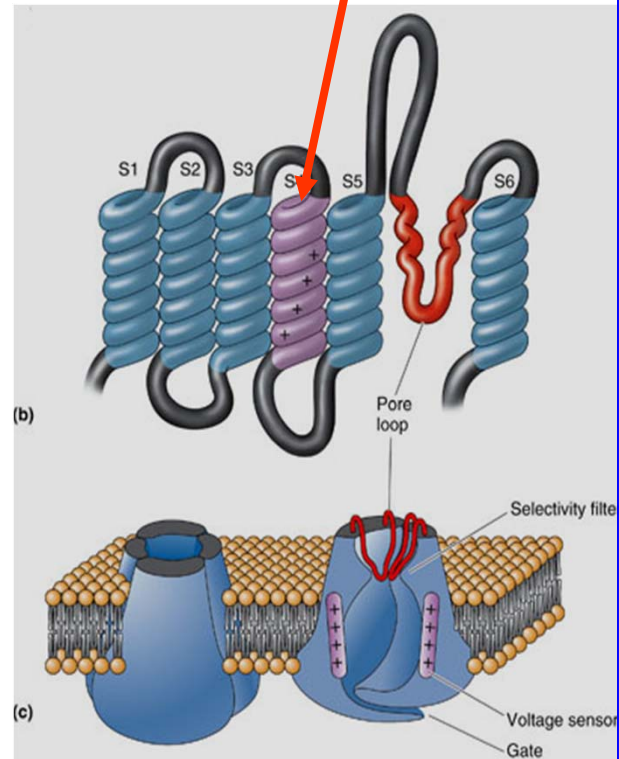
Na⁺通道的分子结构

- 1820个氨基酸残基组成的单肽链，260kD
- 有4个结构域，各由6个跨膜 α -螺旋组成
- 24条跨膜螺旋形成四重对称结构，中央形成钠通道(4个S2亚区围绕)

Pore loop孔袢



电压感受器



在整个动作电位时程中，**Na⁺**通道至少经历**3种**不同状态的循环转换：

静息关闭状态

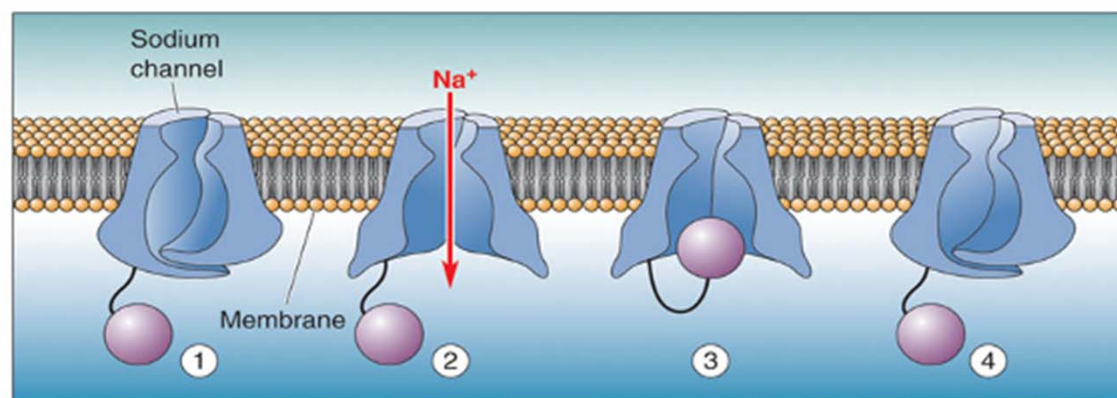
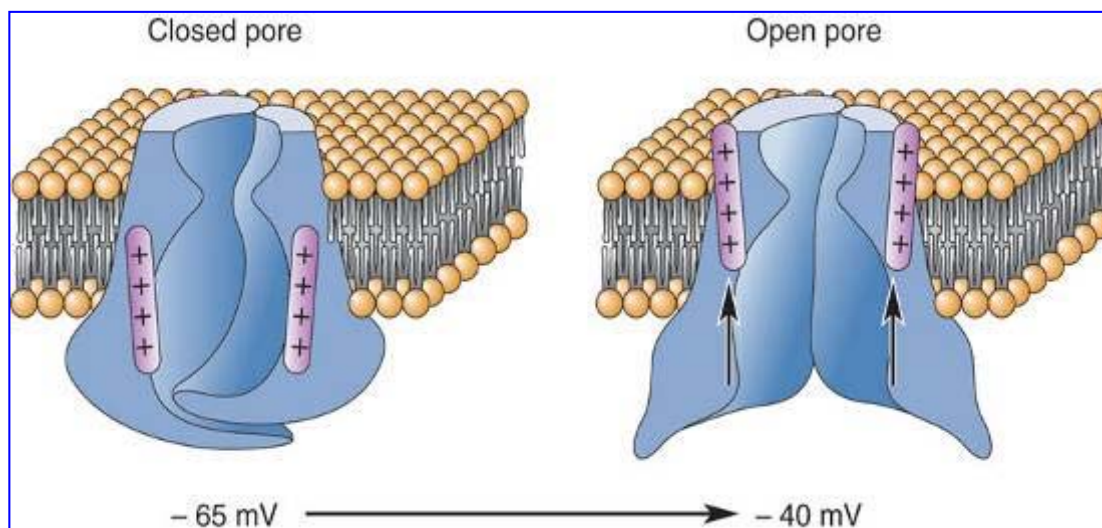
激活activation

开放状态

失活inactivation

失活关闭状态

复活reactivation



(c)

钠通道开放的特点：

“全或无” **all or none**

作用于钠通道的神经毒素和药物：

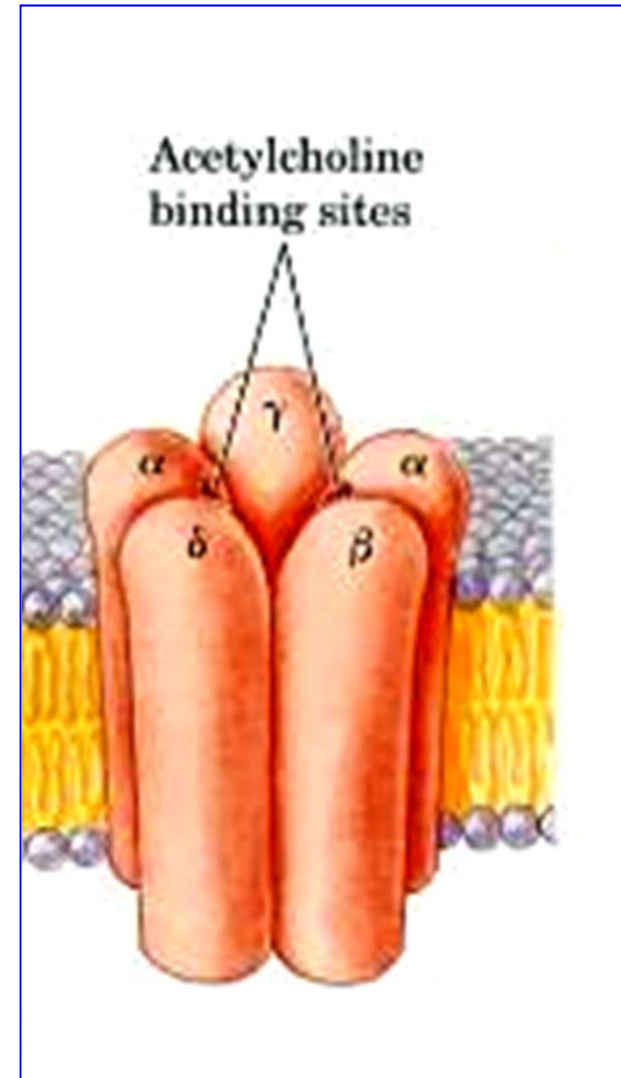
- 河豚毒素(阻断离子传导)；普鲁卡因
安定类；黎芦碱、乌头碱 (使 Na^+ 通道持续活化)等
- 钠通道抑制剂治疗PD

2. 化学门控性离子通道

定义：神经递质通过与通道蛋白某个位点(受体)的结合可以调节离子通道的开放和关闭。

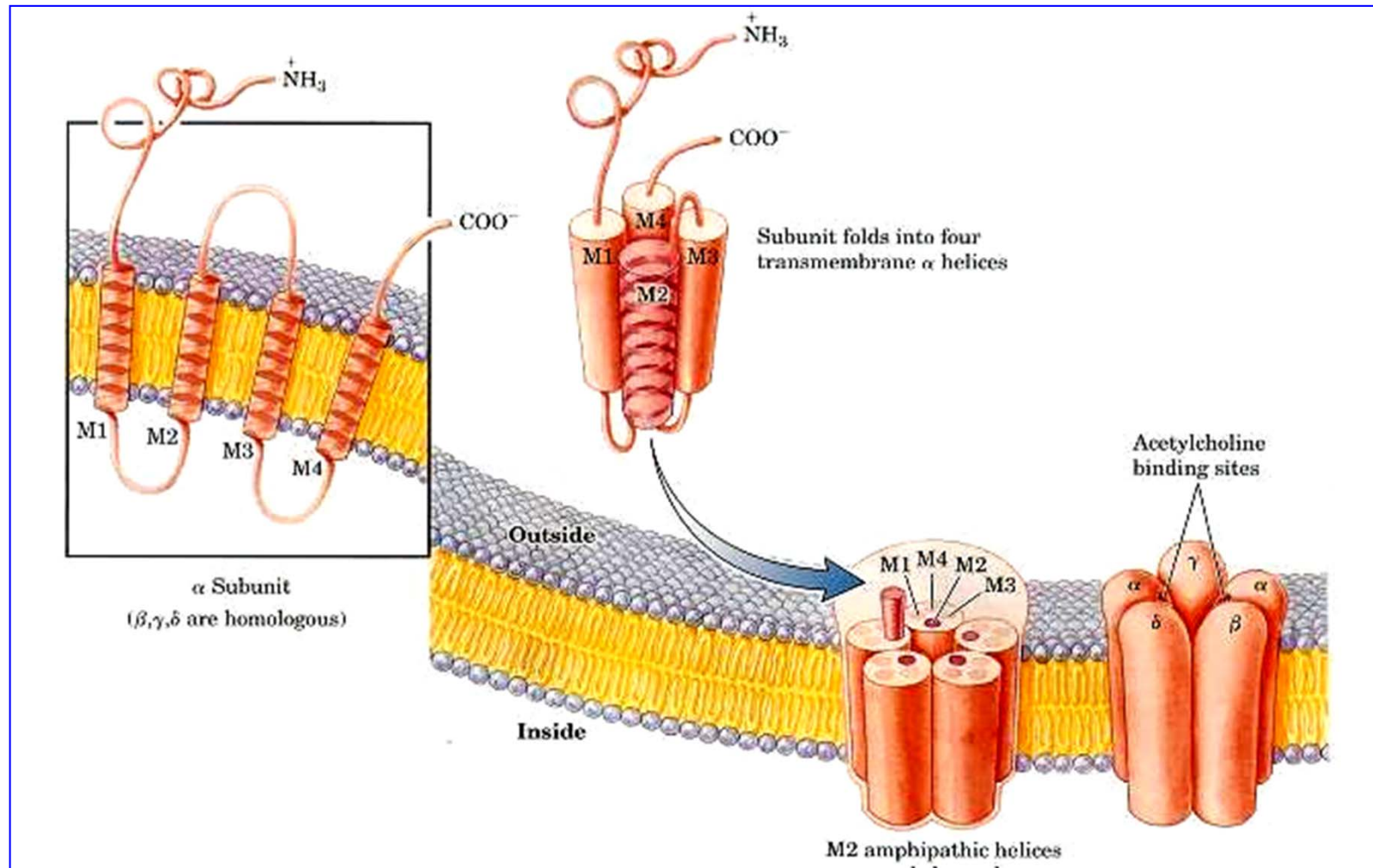
受体只对其配体敏感，对电刺激不起反应；通常与离子通道偶联。

常以启动它的递质和受体命名，如N-乙酰胆碱受体、甘氨酸受体等



- 与突触传递有关，可介导突触传递的快速启动和恢复。
- AMPAR和KAR、N-乙酰胆碱受体N-AChR、5-HT₃R是配体门控的Na⁺/K⁺通道受体
- MDAR是配体门控的Na⁺/K⁺和Ca²⁺通道受体
- 甘氨酸受体、GABA_AR是配体门控的氯离子通道受体

N-AChR



由四种不同亚单位($\alpha\beta\gamma\delta$)构成的五聚体
每一亚单位含四个跨膜片段(M1-M4)

电压门控离子通道与化学门控离子通道的比较

特性 \ 通道类型	电压性	化学性
刺激源	膜电位	化学物质
离子选择	高	低
电导	不稳定	稳定

3. 静息膜电位

- 在静息状态下，各种离子通过离子泵、离子交换体、离子通道等机制在膜内外的转运处于一种动态平衡状态，从而使膜电位处于一个相对稳定的水平，称之为**静息膜电位**。
- 产生于细胞膜对特异离子的通透性和跨膜离子浓度梯度。

- 主要特点:

- ◆ 离子跨膜作不对称分布: 膜外表面有多余的正电荷, 膜内表面有多余的负电荷, 即膜电位
- ◆ 静息状态 K^+ 通透性大于 Na^+
- ◆ Na^+-K^+ 泵的主动活动: 维持静息膜电位的稳定

4. 突触后电位

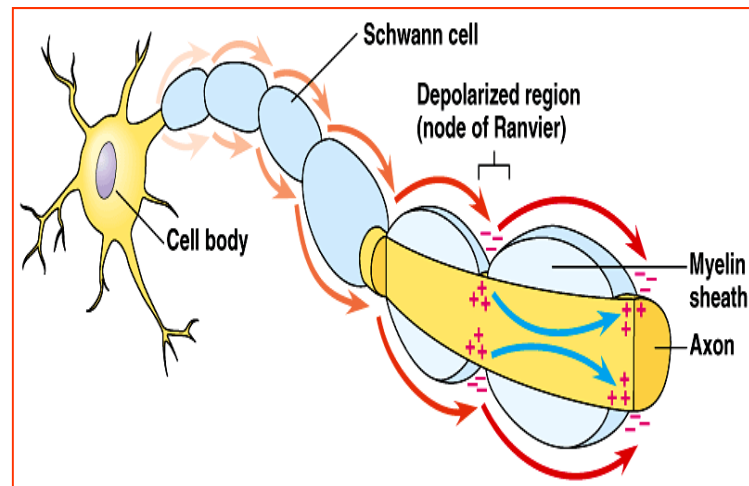
对神经元突触传递而言，神经递质是导致细胞膜电位变化的最主要因素。

由神经递质引起的细胞膜电位变化习惯称为**突触后电位**。其性质上为一种局部电位，主要特点是局部兴奋可以互相叠加、不是“全或无”、不能远距离传播。

类型：EPSP和IPSP

5. 动作电位

由钠通道和钾通道协同作用产生，其主要特点是全或无(all or none)。传导速度大约为**20m/s**



动作电位的跳跃式传导



博尔特: $\sim 10\text{m/s}$

（二）神经元化学信号转导

细胞外界的信息分子特异地与细胞膜表面的受体结合，刺激细胞产生胞内调节信号，并传递到细胞特定的反应系统而产生生理应答，这一过程称为细胞跨膜信息传递。

具有信息传递功能的分子称为信使物质。根据其存在的部位分为第一信使、第二信使和第三信使。

- **第一信使**：指细胞外信使物质,包括经典的神经递质、神经肽、多肽激素和细胞因子等
- **第二信使**：第一信使作用于靶细胞后刺激胞浆内产生的信息分子，是细胞外信息与细胞内效应之间必不可少的中介物，包括**cAMP、cGMP、Ca²⁺、IP3/DAG、NO**等

神经元跨膜化学信号转导的四个环节

1. 膜受体
 - 离子通道受体
(电信号)
 - 代谢性受体
 - (化学信号)
 - G蛋白偶联受体
 - 生长因子类受体
2. 跨膜信号转导分子 (G蛋白)
3. 胞浆信号转导分子 (第二信使)
4. 胞核信号转导分子 (第三信使)

信息传递的公共通路 --可逆性蛋白质磷酸化

第二信使的功能大部分是通过**蛋白激酶**途径影响可逆性蛋白质**磷酸化**实现

❖ **蛋白激酶(protein kinase, PK)**如 PKA、PKC、MAPK、CaMK等

丝氨酸/苏氨酸类蛋白激酶→催化底物蛋白的丝氨酸/苏氨酸残基磷酸化

酪氨酸蛋白激酶则催化底物蛋白的酪氨酸残基磷酸化。

❖ **磷酸酶 (phosphatase)**

底物蛋白磷酸酯键的断裂，使底物去磷酸化。

二、跨突触的神经元信号转导

- 跨突触的神经元信号转导是电信号与化学信号的相互转化过程。
- 在突触前，电信号转变为化学信号，导致神经递质释放到突触间隙。

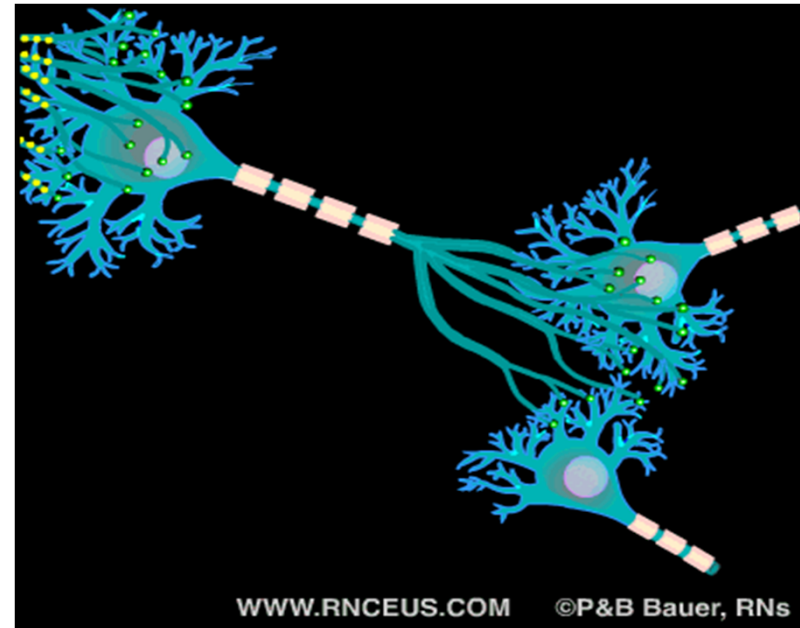
➤ 突触前释放的神经递质可以与突触后膜上的：

➤ 代谢型受体结合，通过第二信使、第三信使引发相应的生物学反应，或者

➤ 离子通道受体结合，引起突触后电位的改变，将电信号传递下去

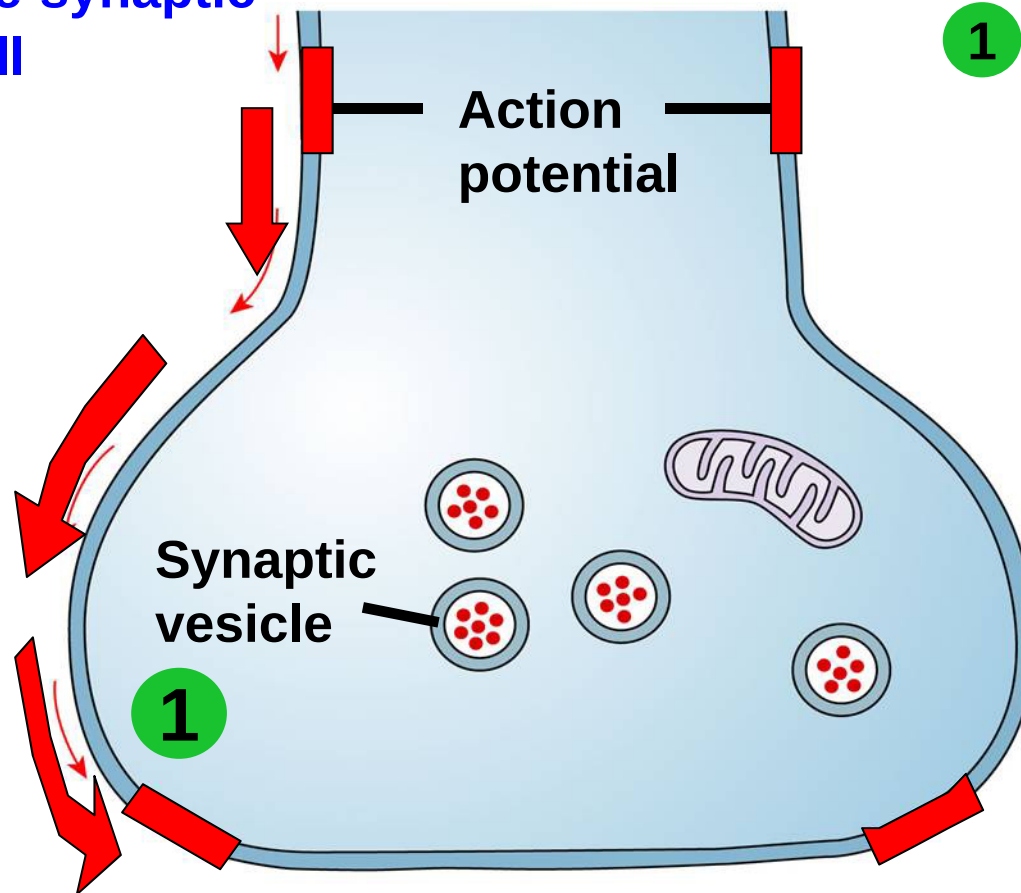
1 突触前过程

电信号 $\Rightarrow$ 化学信号



What happens when action potential arrives at the pre-synaptic membrane ?

Pre-synaptic
cell



1 动作电位使突触前膜去极化

Synaptic
cleft



Post-synaptic cell

**Pre-synaptic
cell**

**Voltage-gated
 Ca^{2+} channel**

Ca^{2+}

**Action
potential**

**Synaptic
vesicle**

2

1

**Synaptic
cleft**

Post-synaptic cell

1

动作电位使突触前膜去极化

2

突触前膜去极化使电压门控的 Ca^{2+} 通道开放， Ca^{2+} 内流 进入突触前膜



Pre-synaptic
cell

Voltage-gated
 Ca^{2+} channel

Ca^{2+}

Action
potential

Ca^{2+}

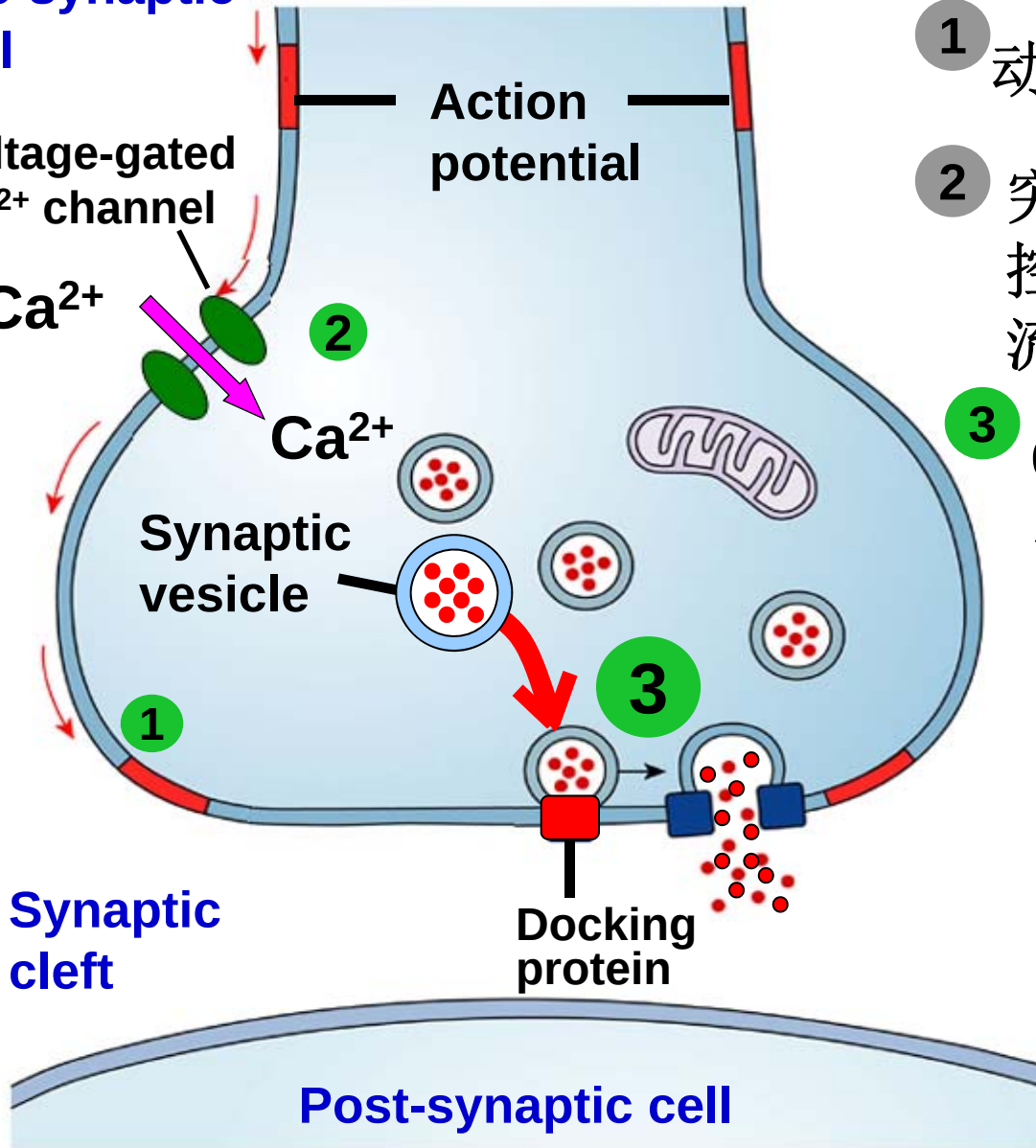
Synaptic
vesicle

Docking
protein

Synaptic
cleft

Post-synaptic cell

- 1 动作电位使突触前膜去极化
- 2 突触前膜去极化使电压门控的 Ca^{2+} 通道开放， Ca^{2+} 内流 进入突触前膜
- 3 Ca^{2+} 进入使突触囊泡移动，与前膜结合后释放囊泡内的递质



Pre-synaptic
cell

Voltage-gated
 Ca^{2+} channel

Ca^{2+}

Action
potential

Ca^{2+}

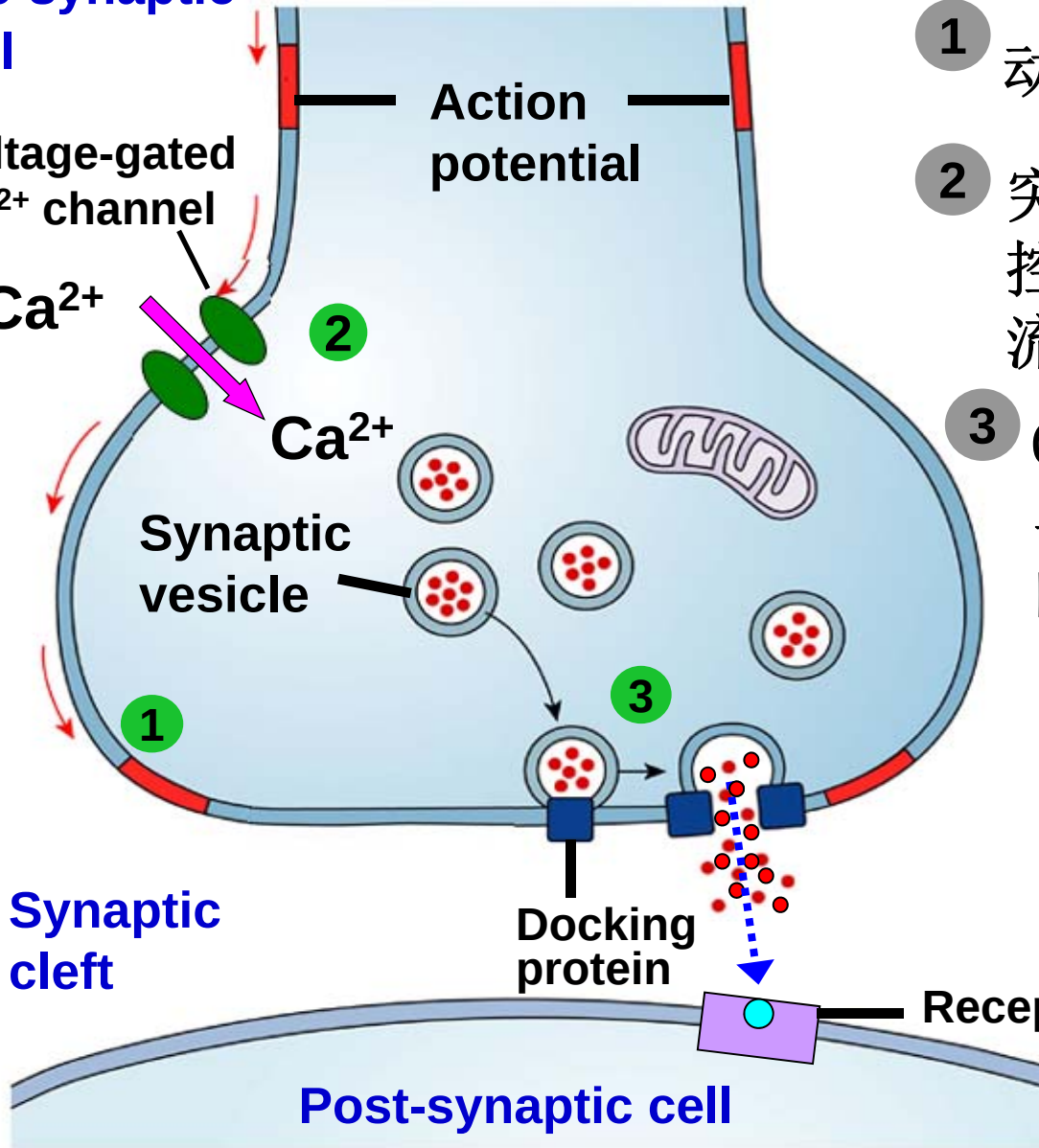
Synaptic
vesicle

Synaptic
cleft

Docking
protein

Receptor

Post-synaptic cell



1 动作电位使突触前膜去极化

2 突触前膜去极化使电压门控的 Ca^{2+} 通道开放， Ca^{2+} 内流 进入突触前膜

3 Ca^{2+} 进入使突触囊泡移动，与前膜融合后释放囊泡内的递质

Pre-synaptic cell

Voltage-gated Ca^{2+} channel

Ca^{2+}

Action potential

Synaptic vesicle

Docking protein

1

动作电位使突触前膜去极化

2

突触前膜去极化使电压门控的 Ca^{2+} 通道开放， Ca^{2+} 内流 进入突触前膜

3

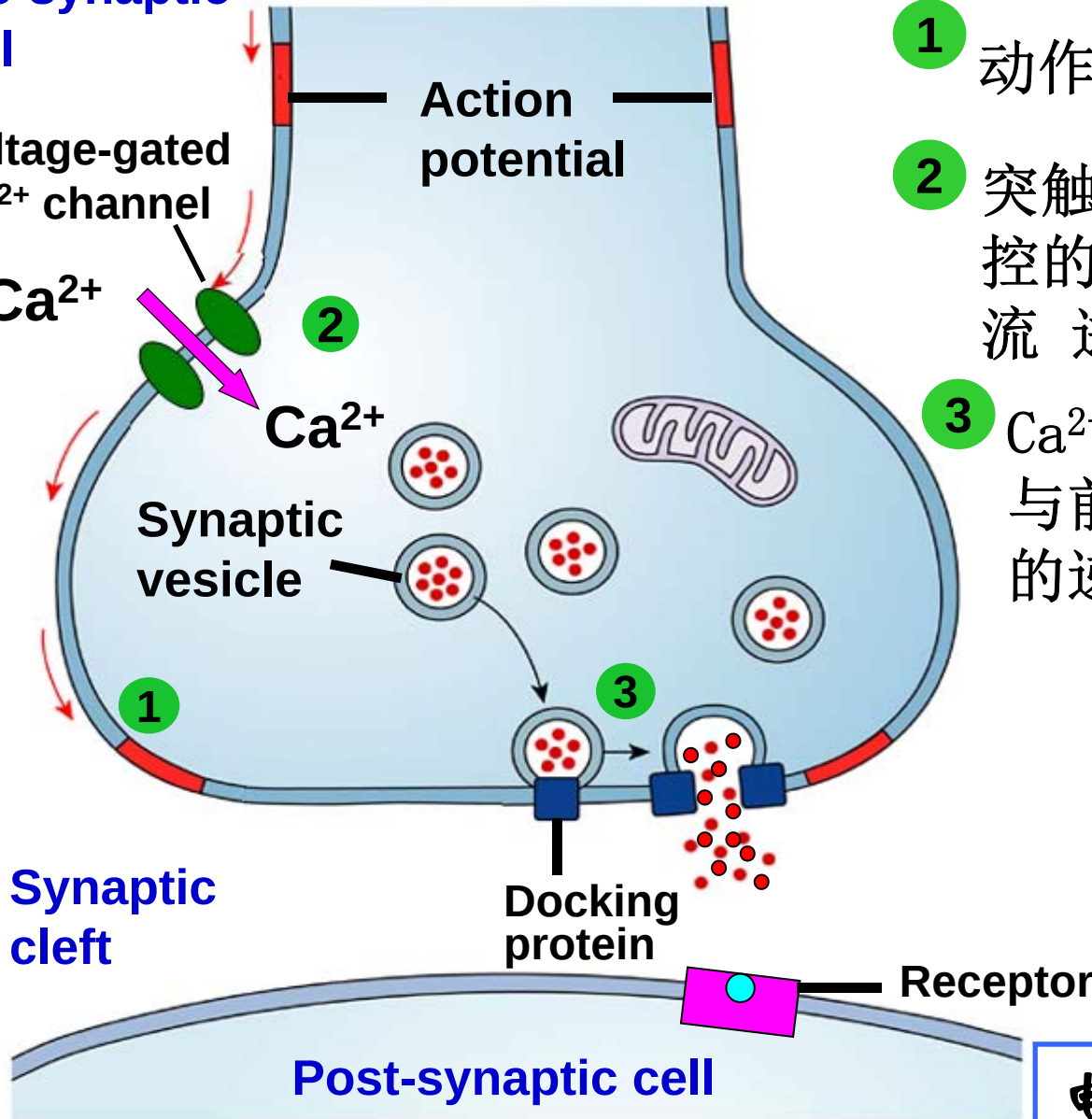
Ca^{2+} 进入使突触囊泡移动，与前膜融合后释放囊泡内的递质

Synaptic cleft

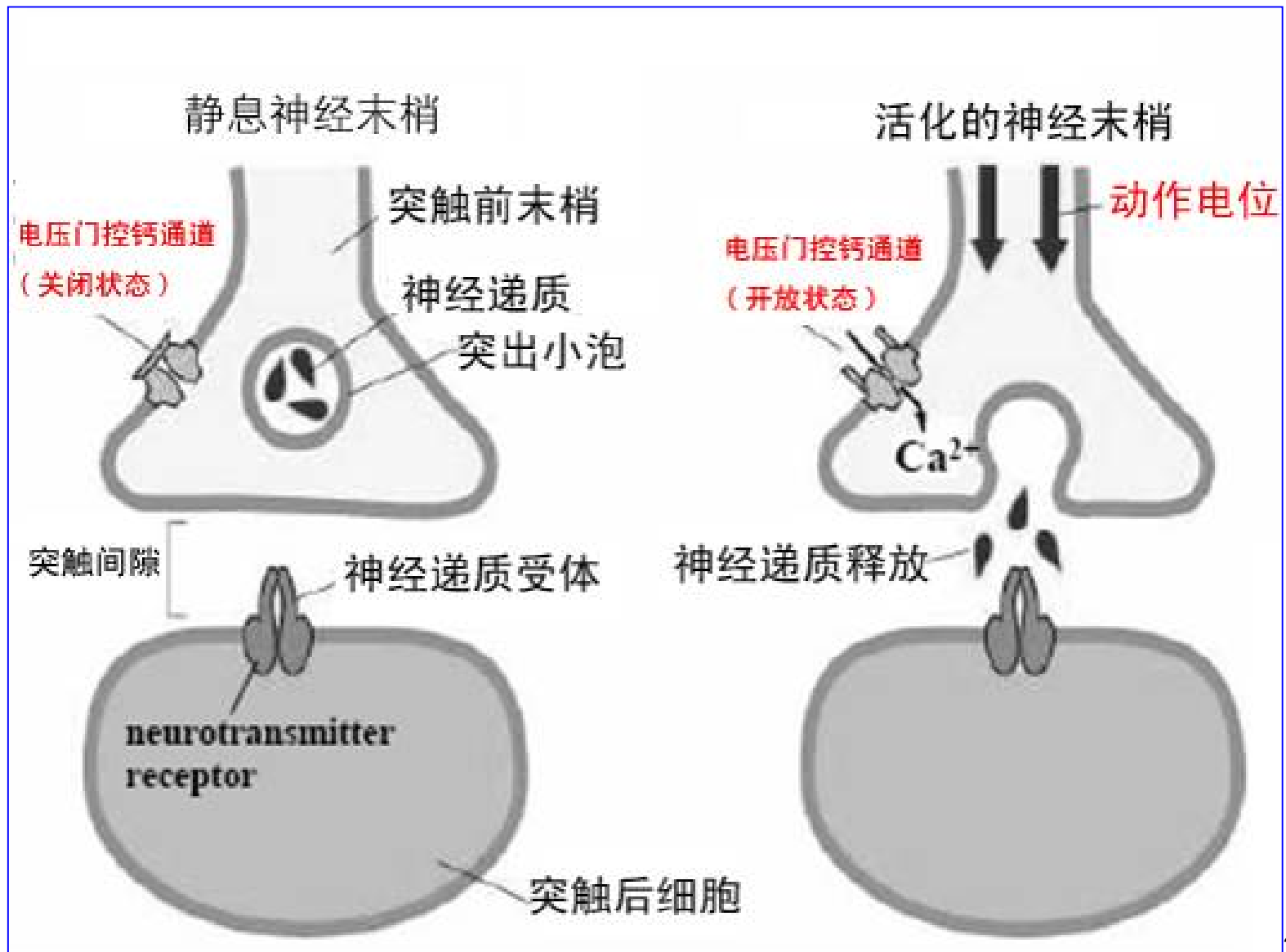
Post-synaptic cell

Receptor

电信号 $\Rightarrow$ 化学信号

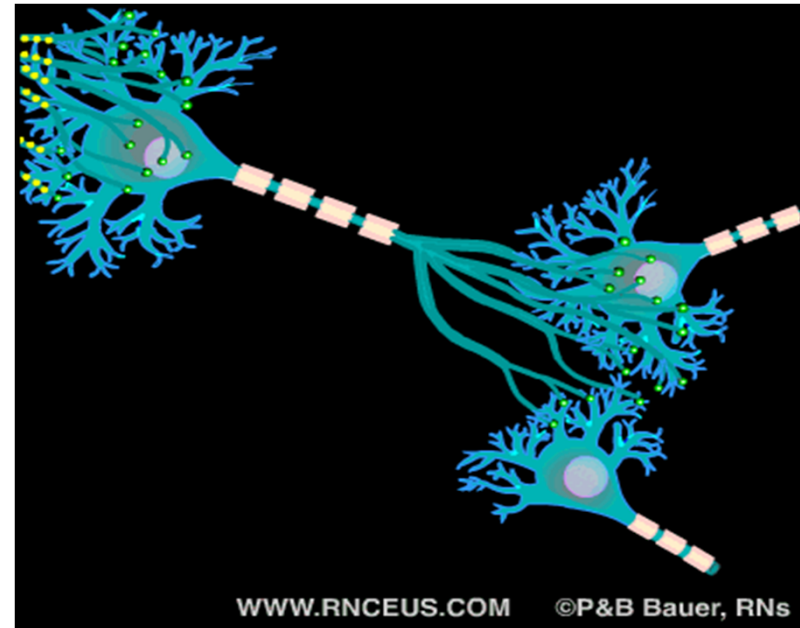


在突触前，电信号转变为化学信号，引起递质释放



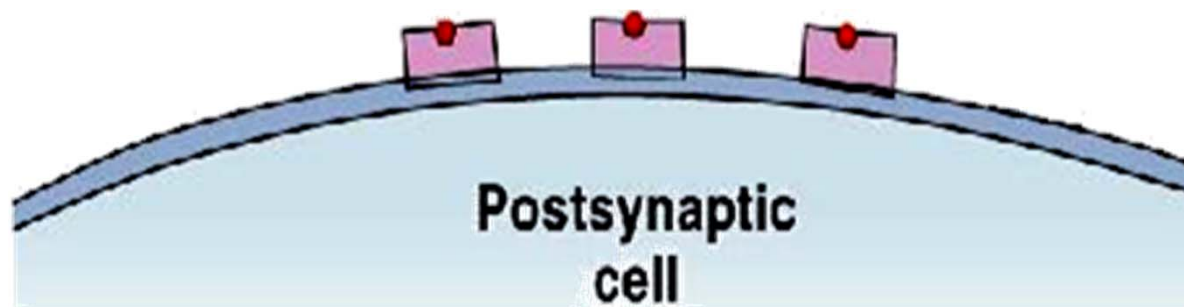
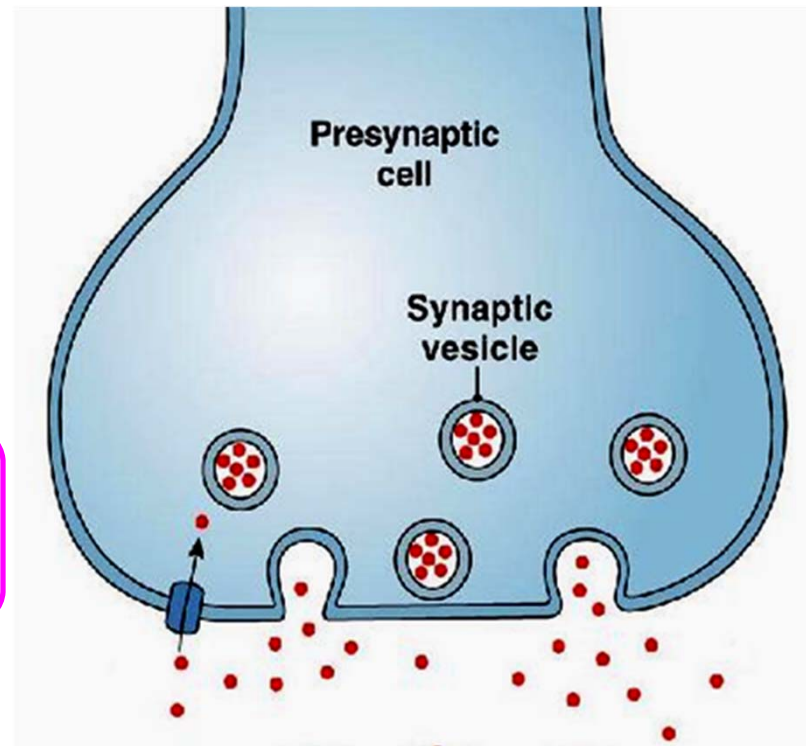
2 突触后过程

化学信号  电信号
化学信号



What happens when
neurotransmitters arrive at the
post-synaptic membrane?

Postsynaptic response

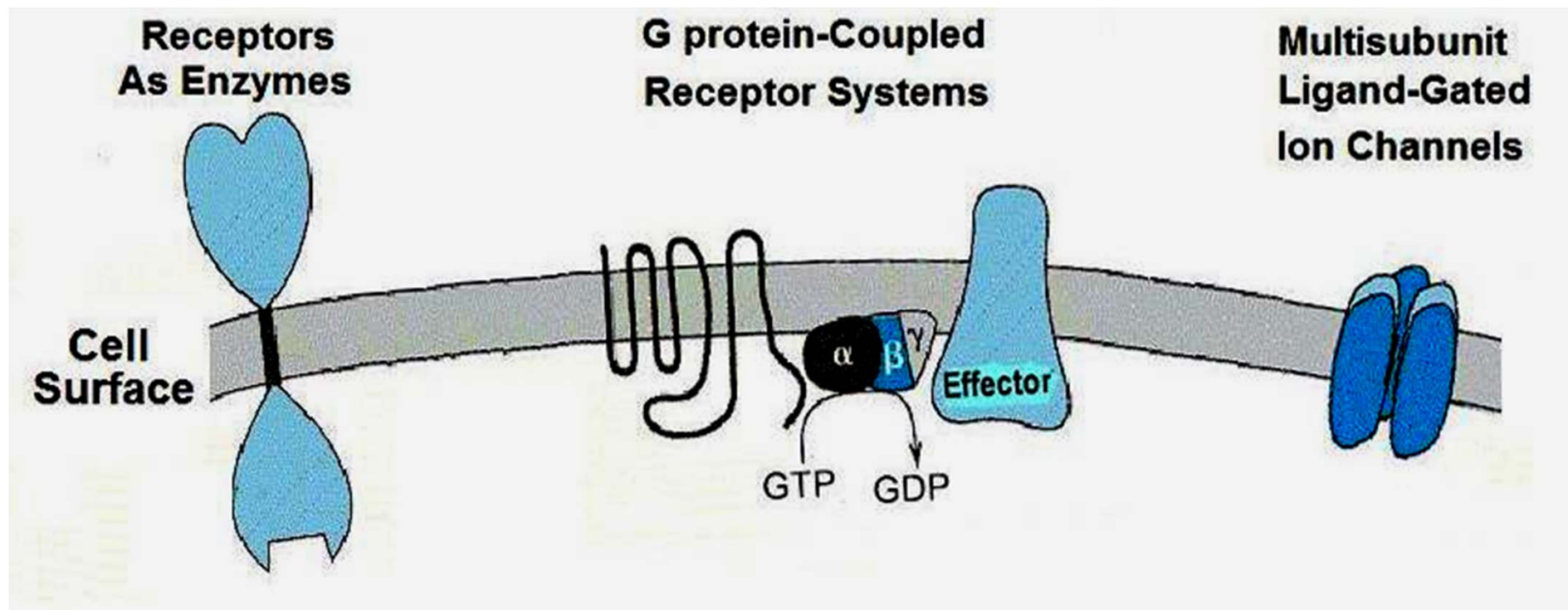


(1) .突触后膜上的受体 (Receptors)

酶耦联受体

G蛋白耦联受体

离子型受体



代谢型受体

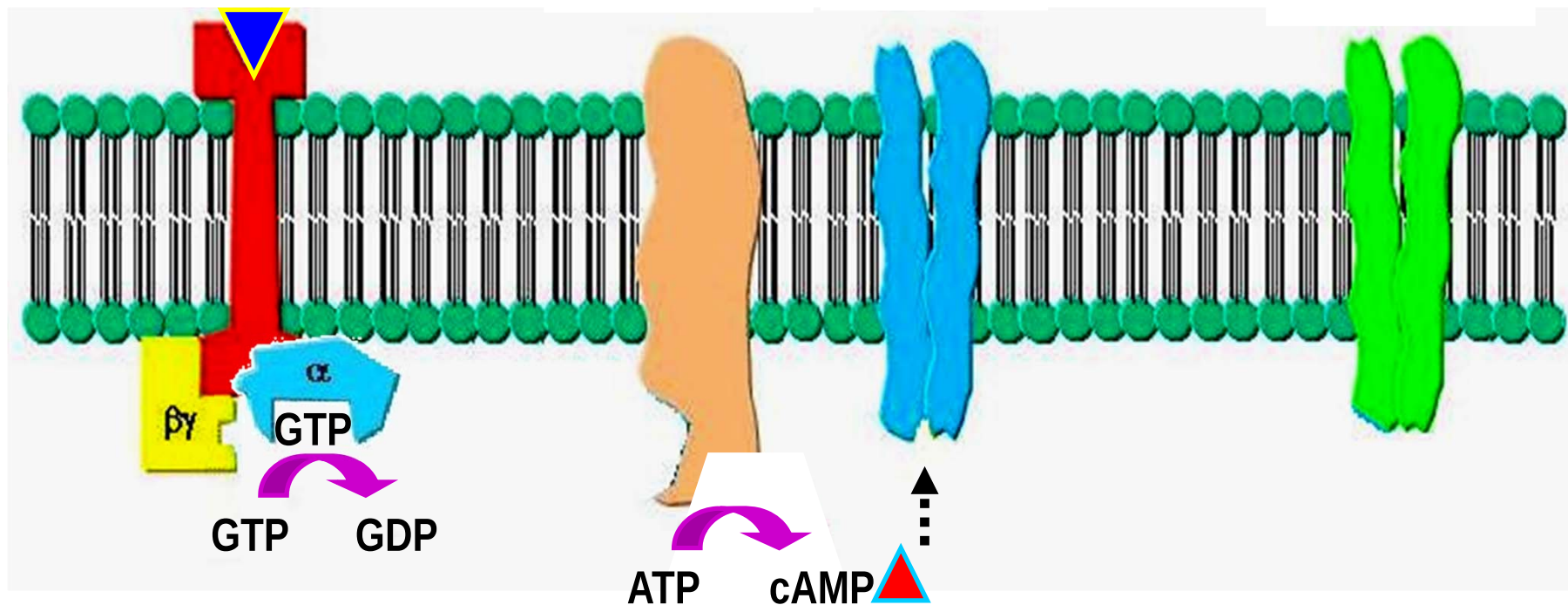
1) G蛋白耦联受体可以调节离子通道

神经递质 ▼

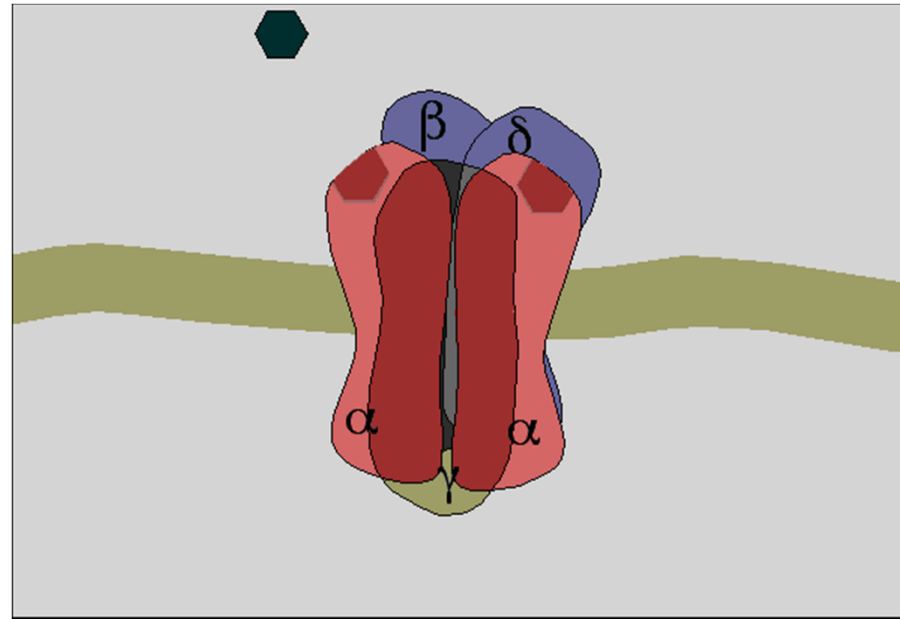
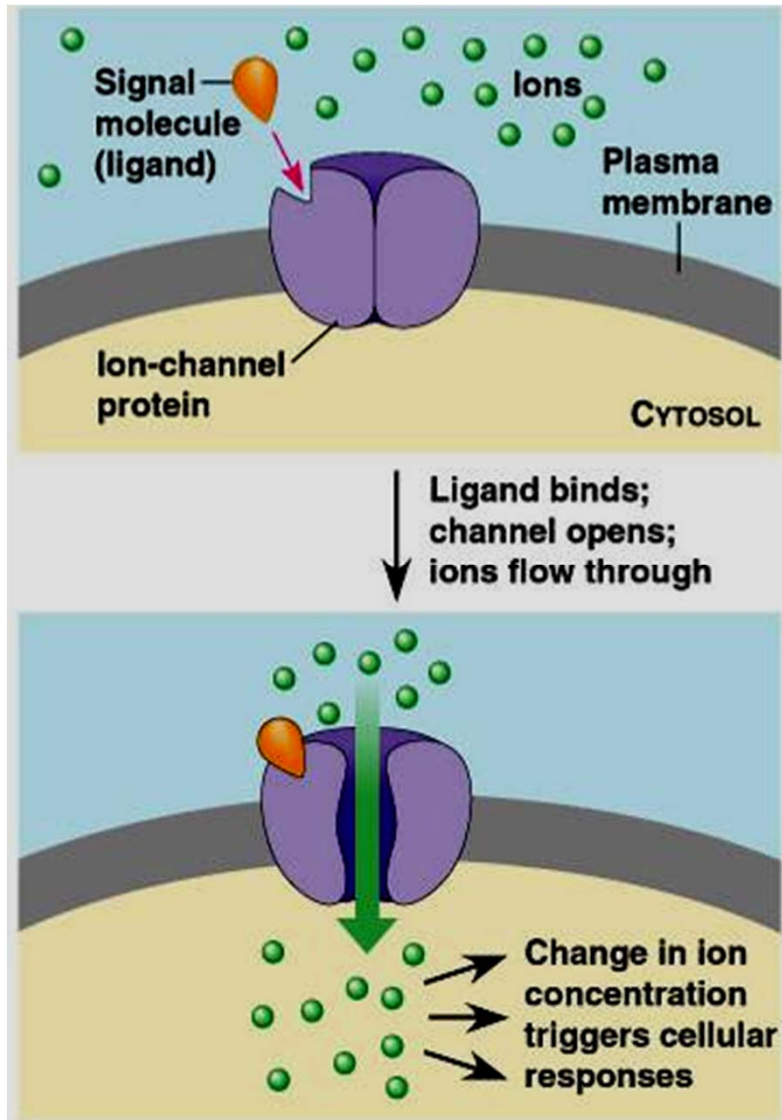
腺苷酸
环化酶

cAMP敏感
通道

K^+ 、 Ca^{2+}
离子通道



2) 离子型受体直接介导离子通道的开闭



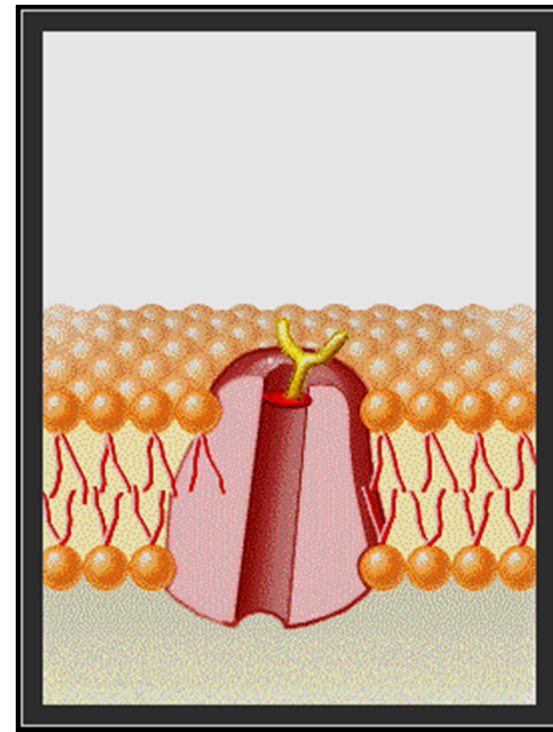
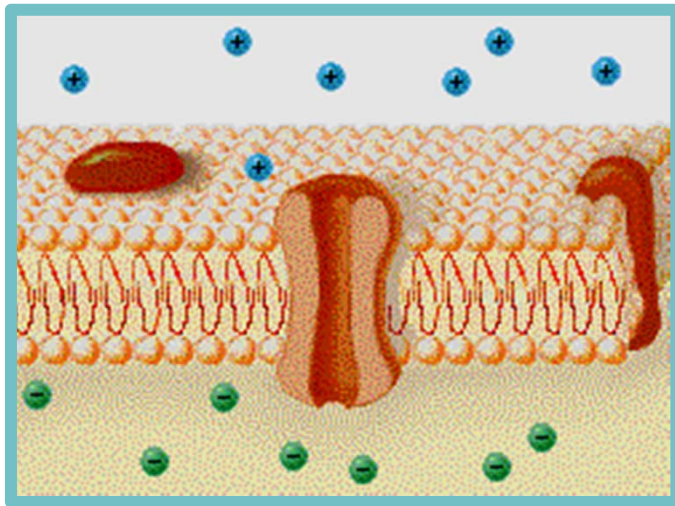
离子型受体也称配体门控性离子通道；
神经递质通过与通道蛋白某个位点的结合调节离子通道的开放和关闭；

受体只对其配体敏感，通常与离子通道相偶联，或者自身构成离子通道。

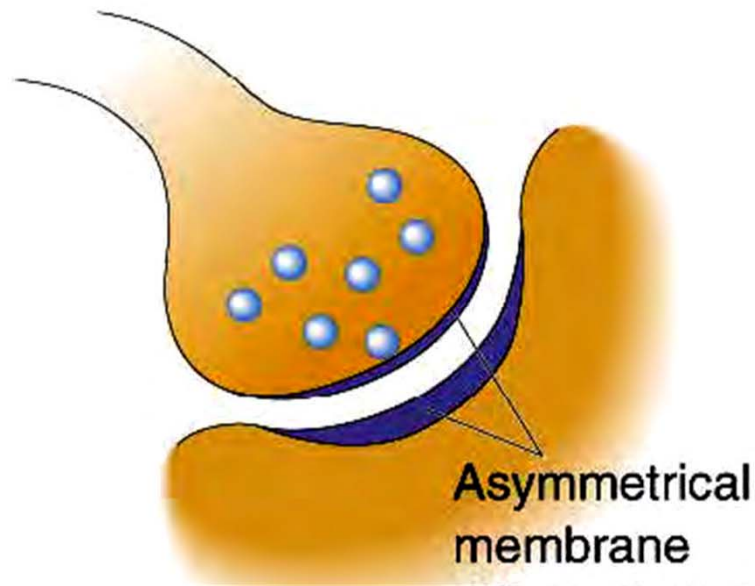
☆ 离子型受体的两个特点:

对离子的特异性

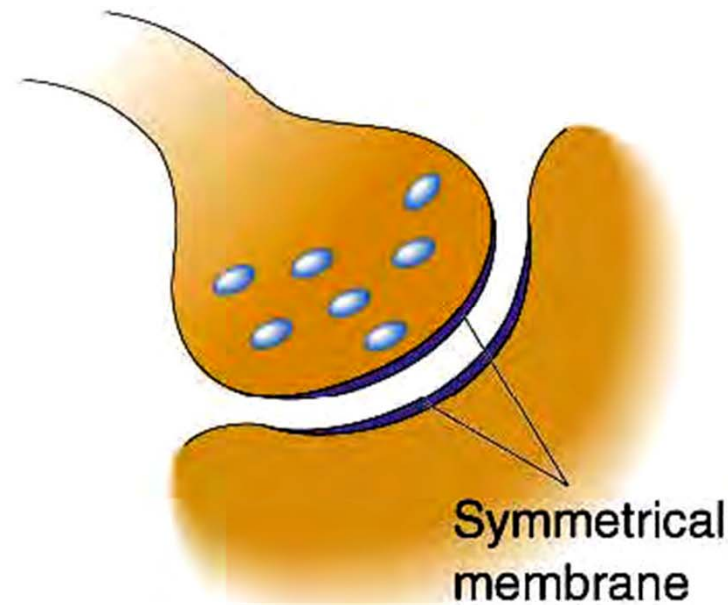
对调节的易感性



离子型受体与神经递质结合后介导的突触后反应可能是兴奋性的，也可以是抑制性的。 **Depends on:**

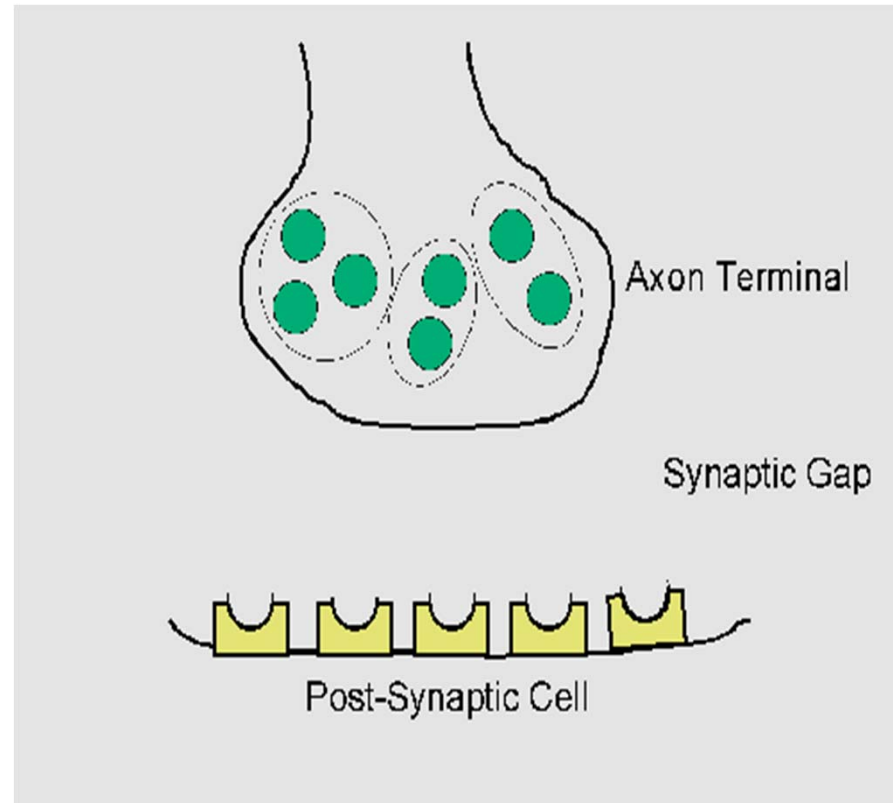


兴奋性突触

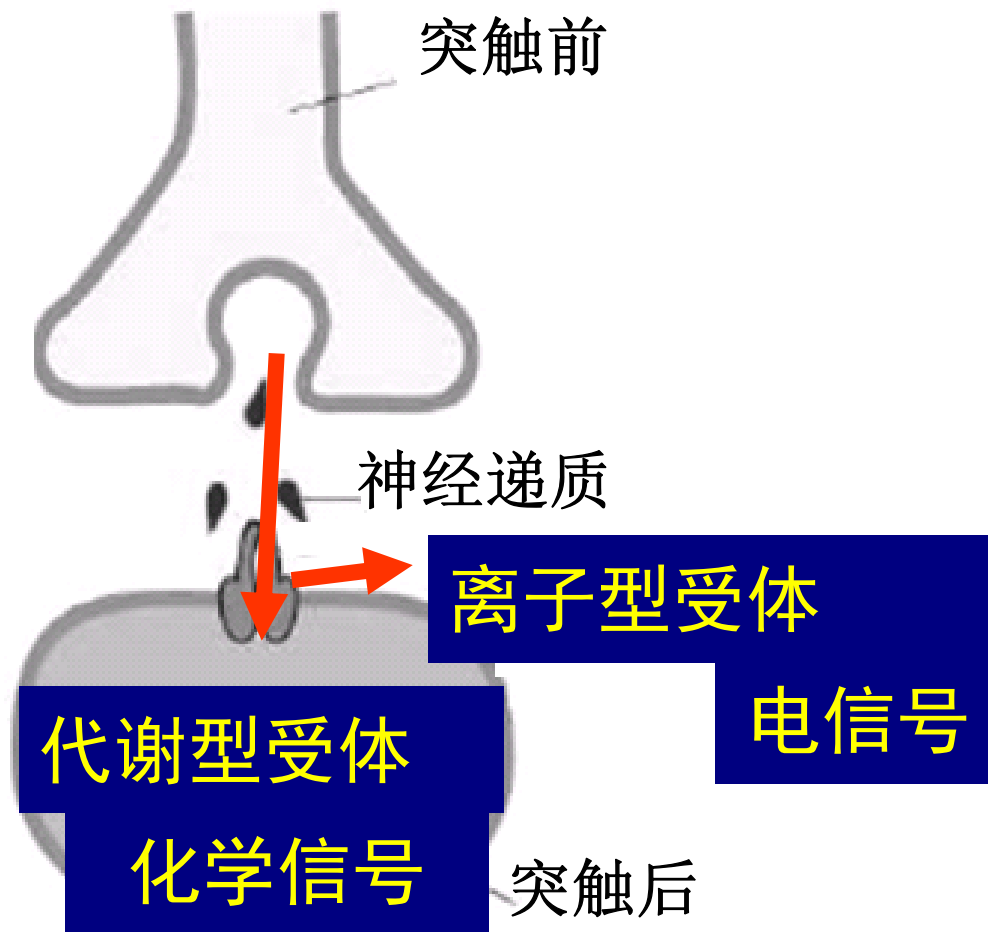


抑制性突触

Neurotransmitter
⊕
Receptor
↓
Postsynaptic response



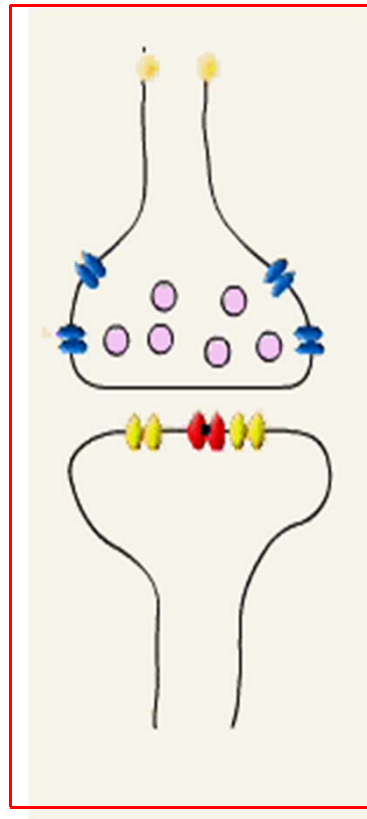
因此，在突触后化学信号转变为化学信号或电信号
取决于神经递质和突触后的受体类型



Summary

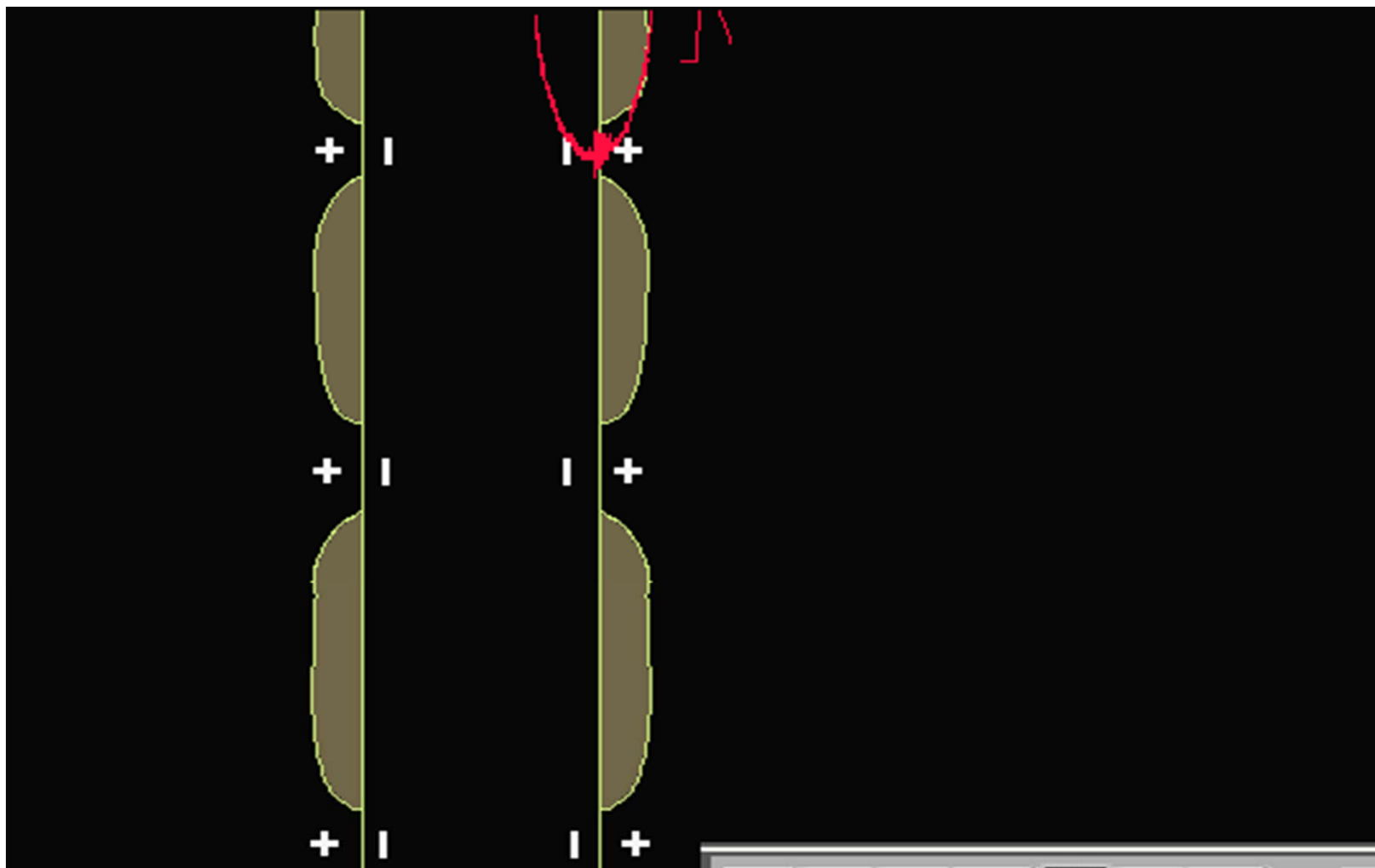
递质的代谢
囊泡的循环

突触前过程

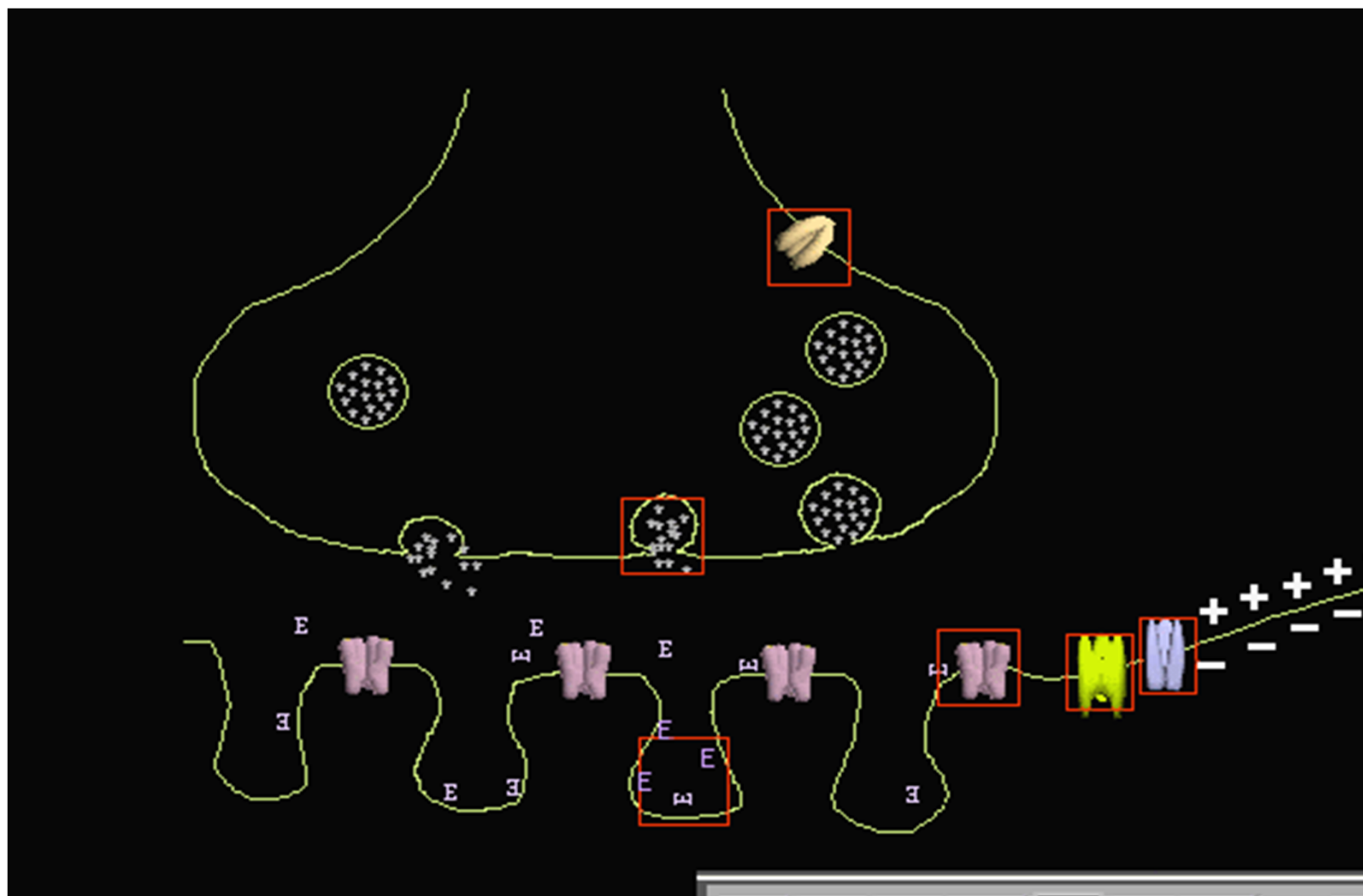


受体的效应
通道的开闭

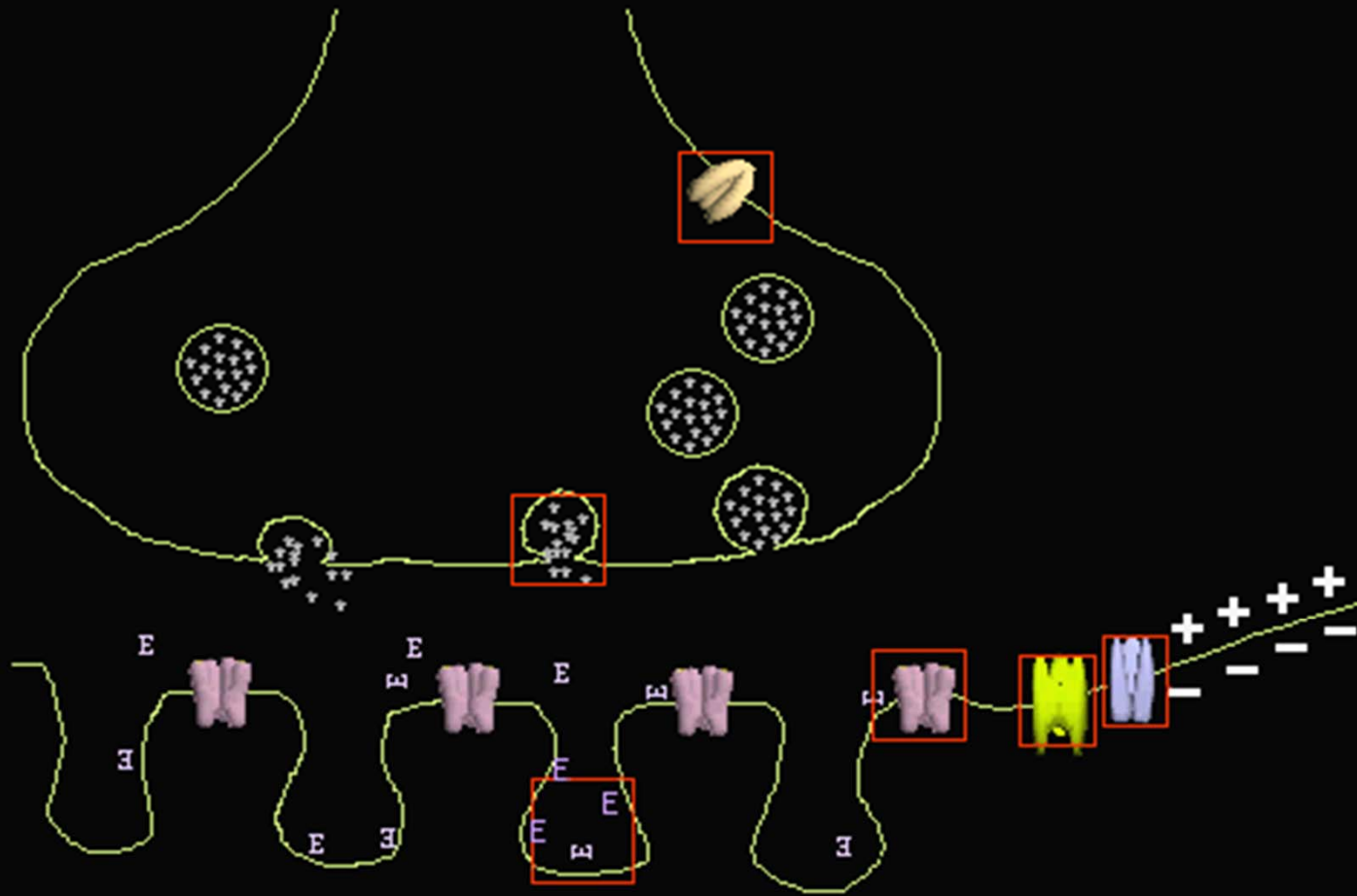
突触后过程



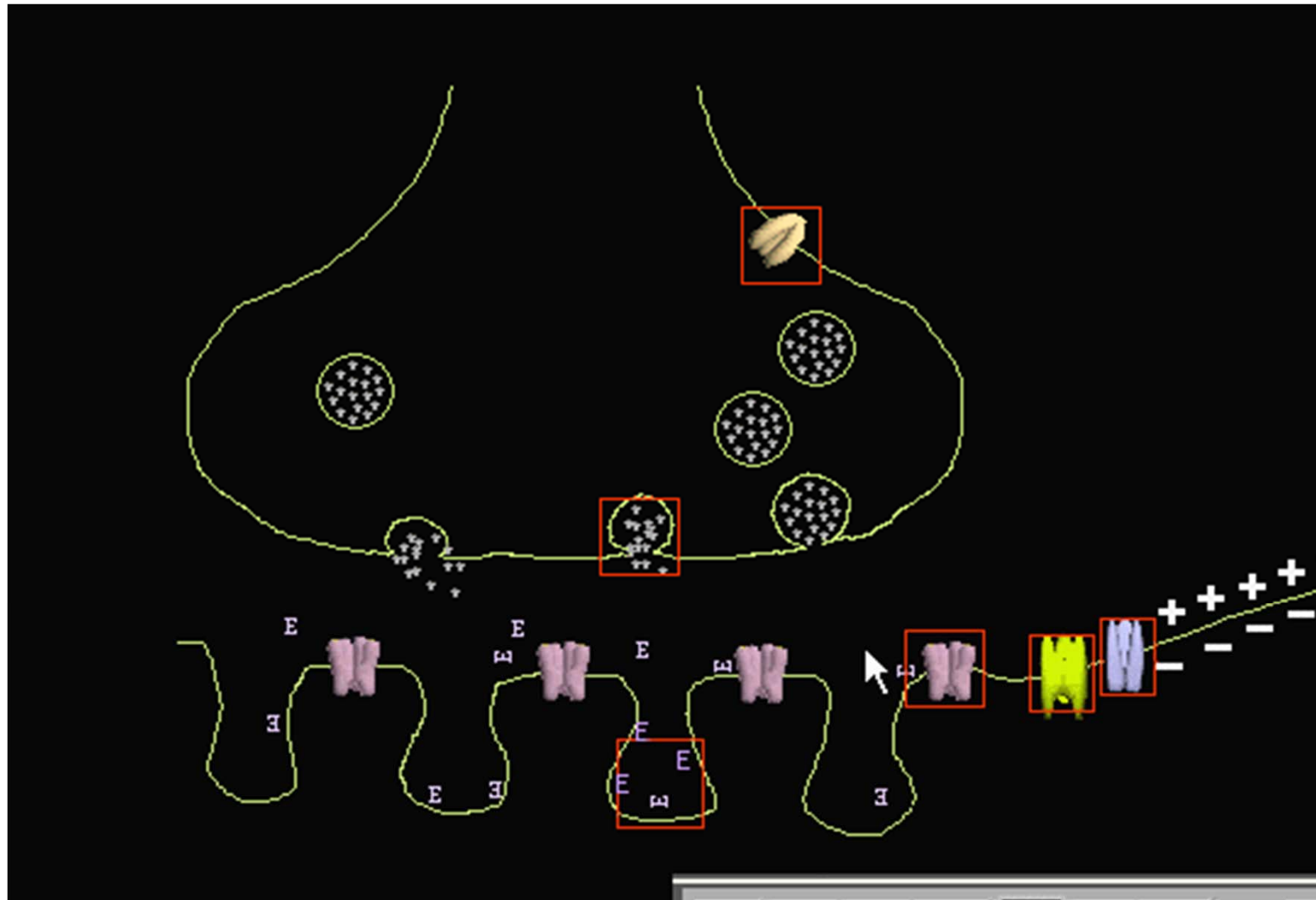
N-M接头处的兴奋传递过程



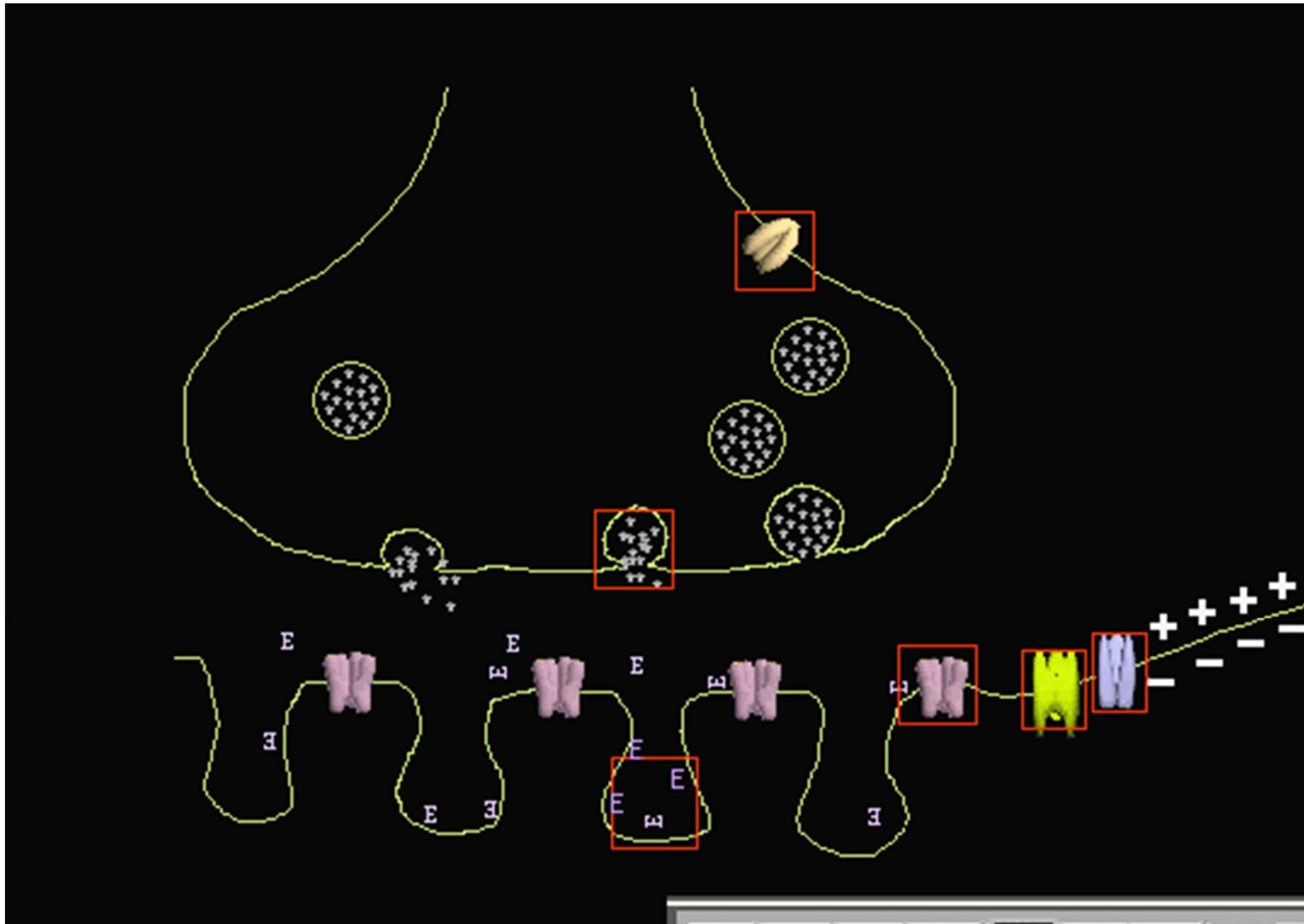
膜 Ca^{2+} 通道开放，膜外 Ca^{2+} 向膜内流动



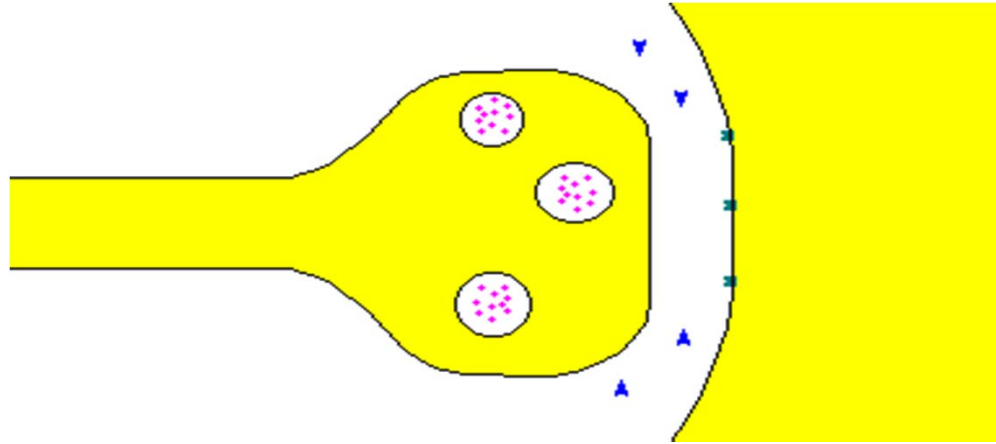
**接头前膜内囊泡移动、融合、破裂，
囊泡中的ACh释放(量子释放)**



ACh与膜上的N₂受体结合，
受体蛋白分子构型改变



后膜对 Na^+ 、 K^+ (尤其是 Na^+) 通透性 $\uparrow$



突触前末梢去极化是诱发递质释放的**关键因素**

Ca²⁺是前膜兴奋和递质释放过程的**耦联因子**

囊泡膜的循环利用是突触传递持久进行的**必要条件**

突触后的受体是决定神经元兴奋或抑制的**主要结构**

突触可塑性是实现脑高级活动的功能基础

Homework

1. 什么是神经元信号转导？
2. 试比较静息膜电位、突触后电位和动作电位的特点
3. 试比较电压门控性离子通道与配体门控性离子通道的区别
4. 简述神经元跨膜信号传导过程中电信号与化学信号之间的关系。
5. 什么是第一信使、第二信使？

Thank you !