

认知基础

Cognitive Foundation

第二章

脑认知的神经基础

Neural Basis of Brain Cognition

史忠植

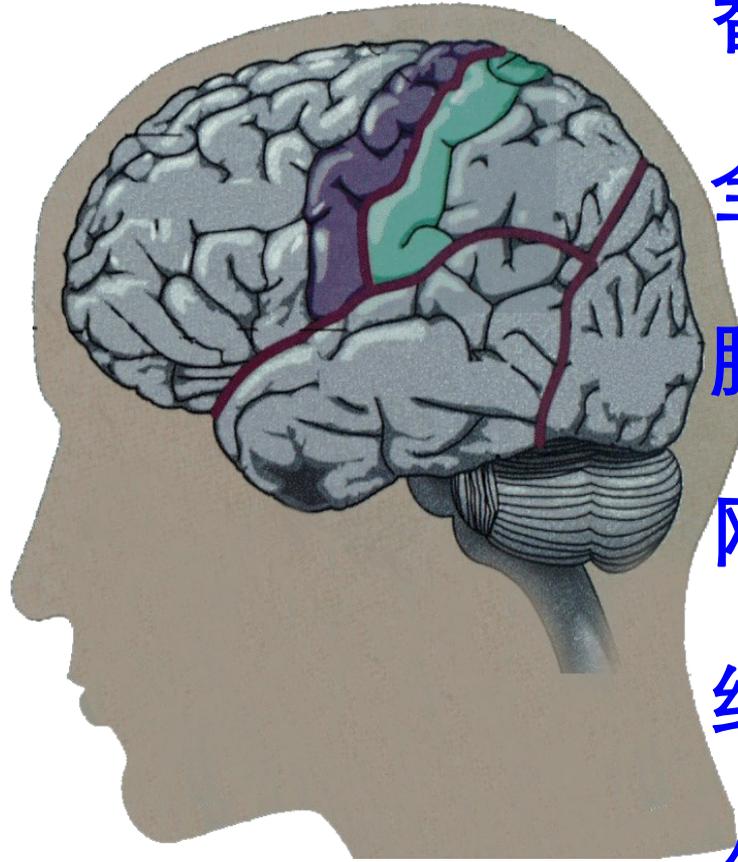
中国科学院计算技术研究所
<http://www.intsci.ac.cn/>

内容提要

- 脑系统
- 神经组织
- 突触传递
- 神经递质
- 信号跨膜转导
- 静息膜电位
- 动作电位
- 离子通道

神经生理基础

神经生理基础旨在阐明智能的脑生理基础，以揭示智能与脑的关系。



智能的认知层面

全脑层面

脑区层面

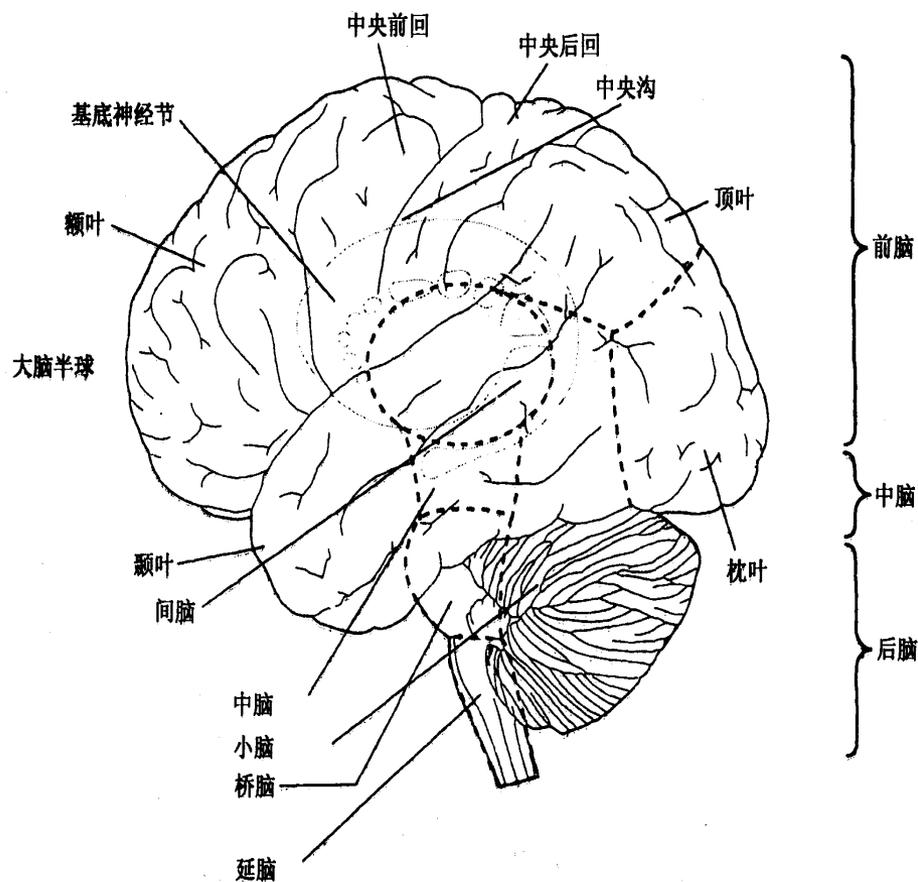
网络层面

细胞层面

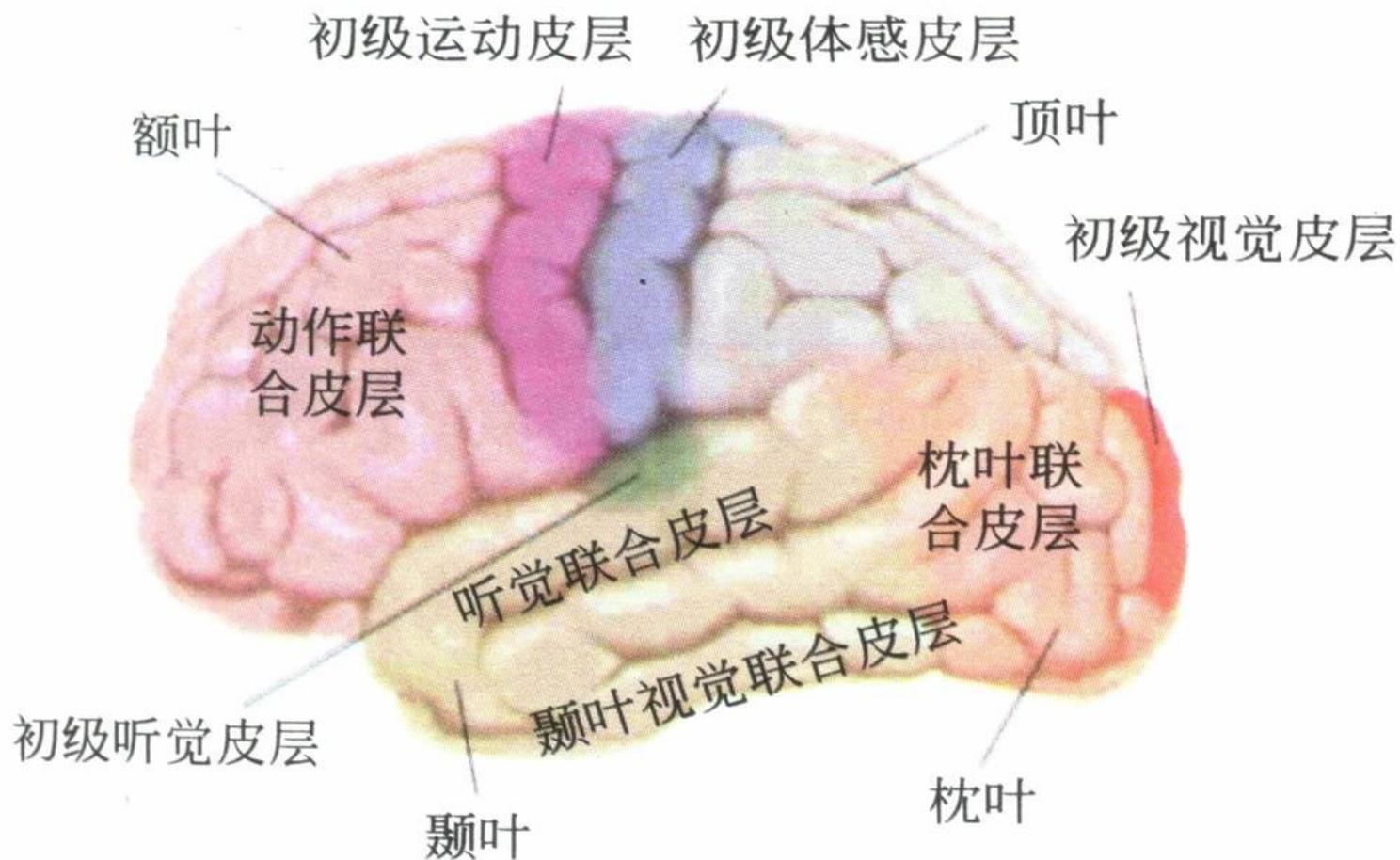
分子层面

脑系统

人脑由前脑、中脑、后脑所组成。脑的各部分承担着不同的功能，并有层次上的差别。脑的任何部分都与大脑皮层有联系，通过这种联系，把来自各处的信息汇集在大脑皮层进行加工、处理。前脑包括大脑半球和间脑。



大脑组成



皮质的功能定位

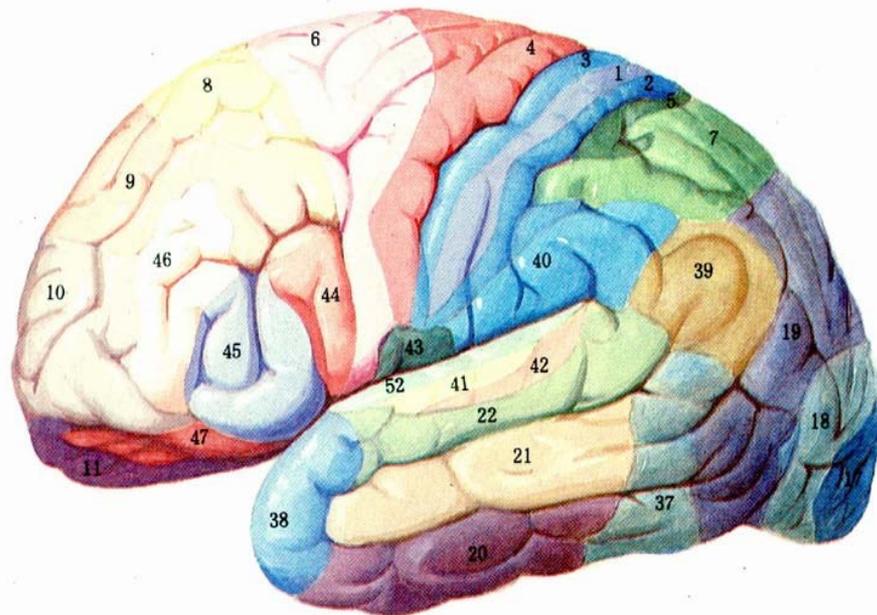
Brodmann分区：按细胞构筑和神经纤维的分布分52个不同脑区：

1、第I躯体运动区

位置：中央前回、
中央旁小叶前部（4、6）

2、第I躯体感觉区：□

位置：中央后回、
中央旁小叶后部
(3、1、2)



皮质的功能定位

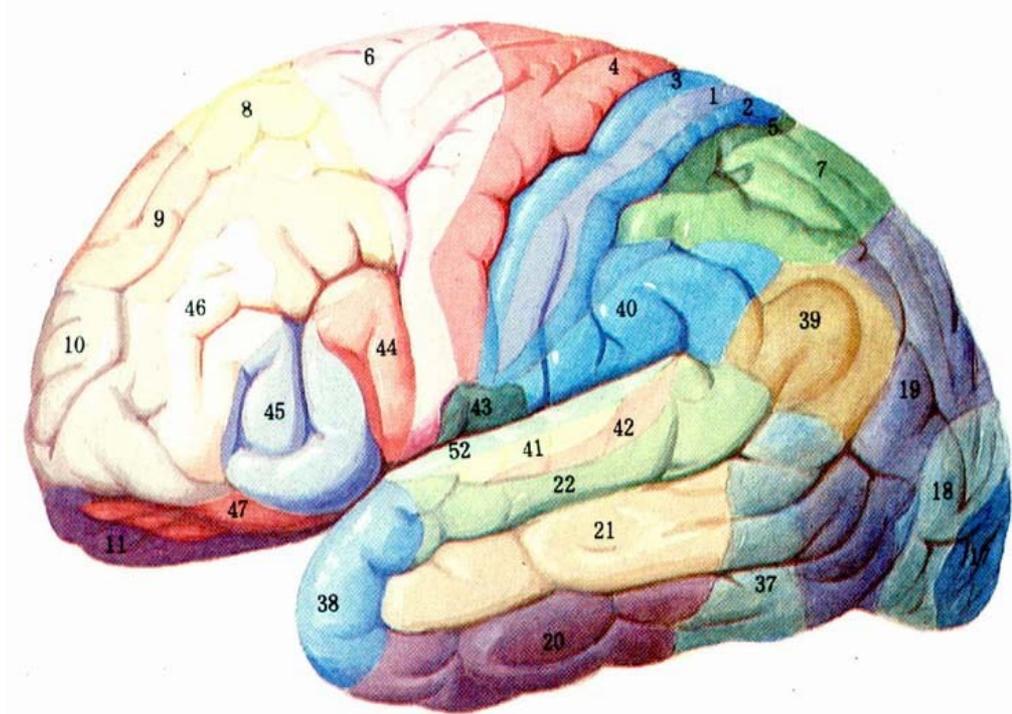
3、视区

位置：枕叶距状沟二侧皮质
(17)

联系与功能：接受外侧膝状体的纤维□

4、听区

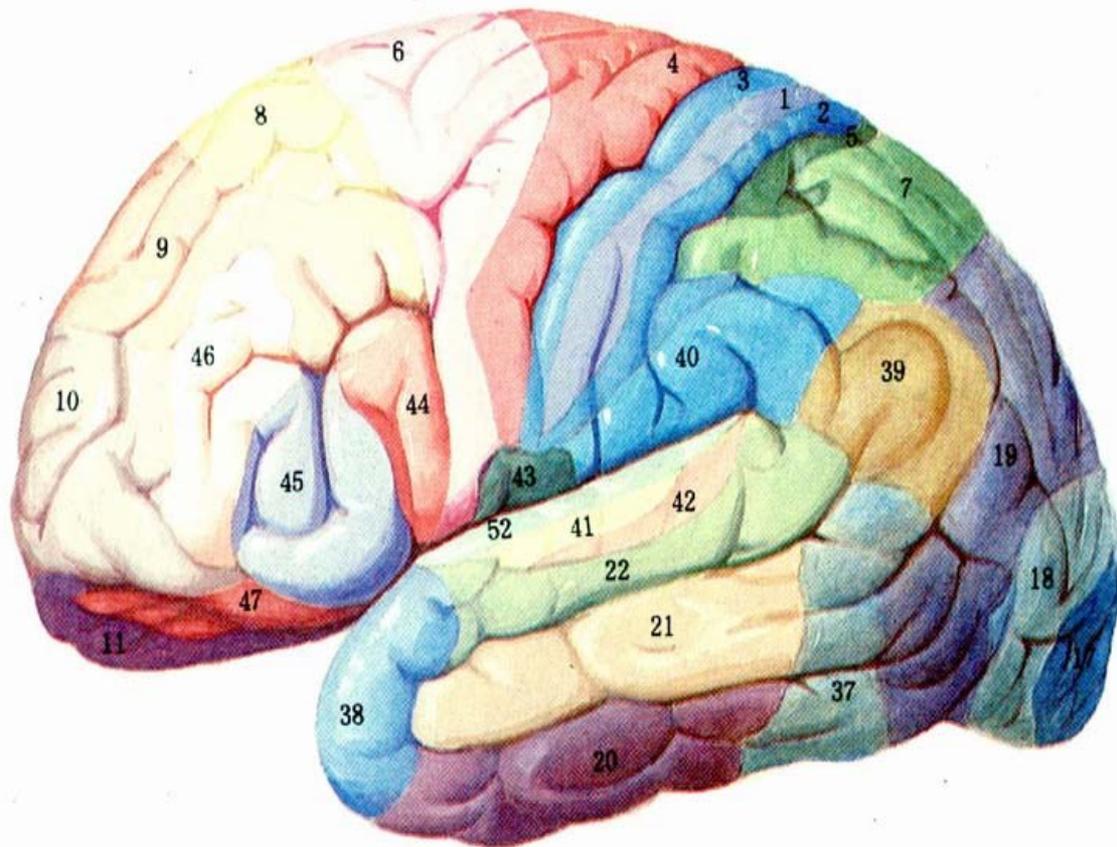
位置：颞叶颞横回(41. 42)
接受：内侧膝状体的纤维，
双耳听觉信息



皮质的功能定位

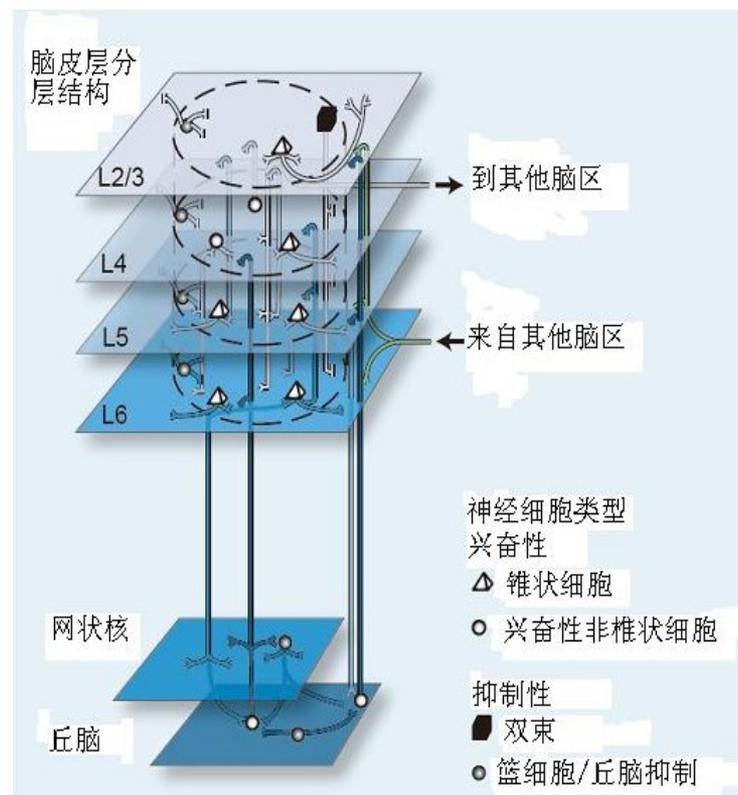
5、语言区

- ①运动性语言中枢：
额下回后部
(44. 45)
- ②听觉性语言中枢
颞上回后部 (22)
- ③书写中枢：
额中回后部 (8)
- ④视觉性语言中枢：
角回 (39)



大脑皮质

人的大脑皮质（cerebral cortex）表面有许多沟回，皮质厚度依部位而异，平均厚度为2—3mm，大脑皮质由无数神经元、神经纤维、神经胶质细胞等所构成。人类大脑皮质的神经元在大脑皮质内分层排列，一般有6层结构。神经元的数量为140亿，而神经胶质细胞数是其10倍。



大脑皮质细胞

(1) 锥体细胞 (pyramidal cell) : 胞体呈锥体形, 尖端向皮质表面, 底向髓质, 大小不等, 可分为大、中、小三型锥体细胞, 大锥体细胞可达 $80\sim 100\ \mu\text{m}$ 。

(2) 颗粒细胞 (granular cell)

胞体较锥体细胞小, 直径 $4\sim 18\ \mu\text{m}$, 虽颗粒状, 细胞的形态多样, 有星形细胞、篮细胞和水平细胞, 以星形细胞最多。

(3) 梭形细胞 (fusiform cell)

数量较少, 主要分布在皮质深层, 胞体呈梭形, 树突自胞体的上、下两端发出, 分别与皮质表面垂直, 达皮质表层及深部。

大脑皮质的分层

大脑皮质的细胞构筑基本上是 6 层结构。在不同区域，略有差异和特点，如中央前回的第 4 层不明显，第 5 层内有巨大锥体细胞；视皮质第 4 层发达，而第 5 层细胞较小。皮质从表向里的 6 层结构如下：

(1) **分子层** (molecular layer) :神经细胞较少，胞体小。有水平细胞和星形细胞。此层神经纤维丰富，形成切线纤维丛、是来自深层的锥体细胞和梭形细胞的树突以及上行轴突细胞的轴突。

(2) **外颗粒层** (external granular layer) :此层较厚主要由许多颗粒细胞和少量小锥体细胞所组成。小锥体细胞的顶树突进入分子层，轴突下行可达各层，此层在感觉区明显。

大脑皮质的分层

(3) **锥体细胞层** (pyramidal layer) :此层较厚, 主要由中、小型锥体细胞所组成。锥体细胞顶树突伸入分子层, 轴突下达皮质深层。

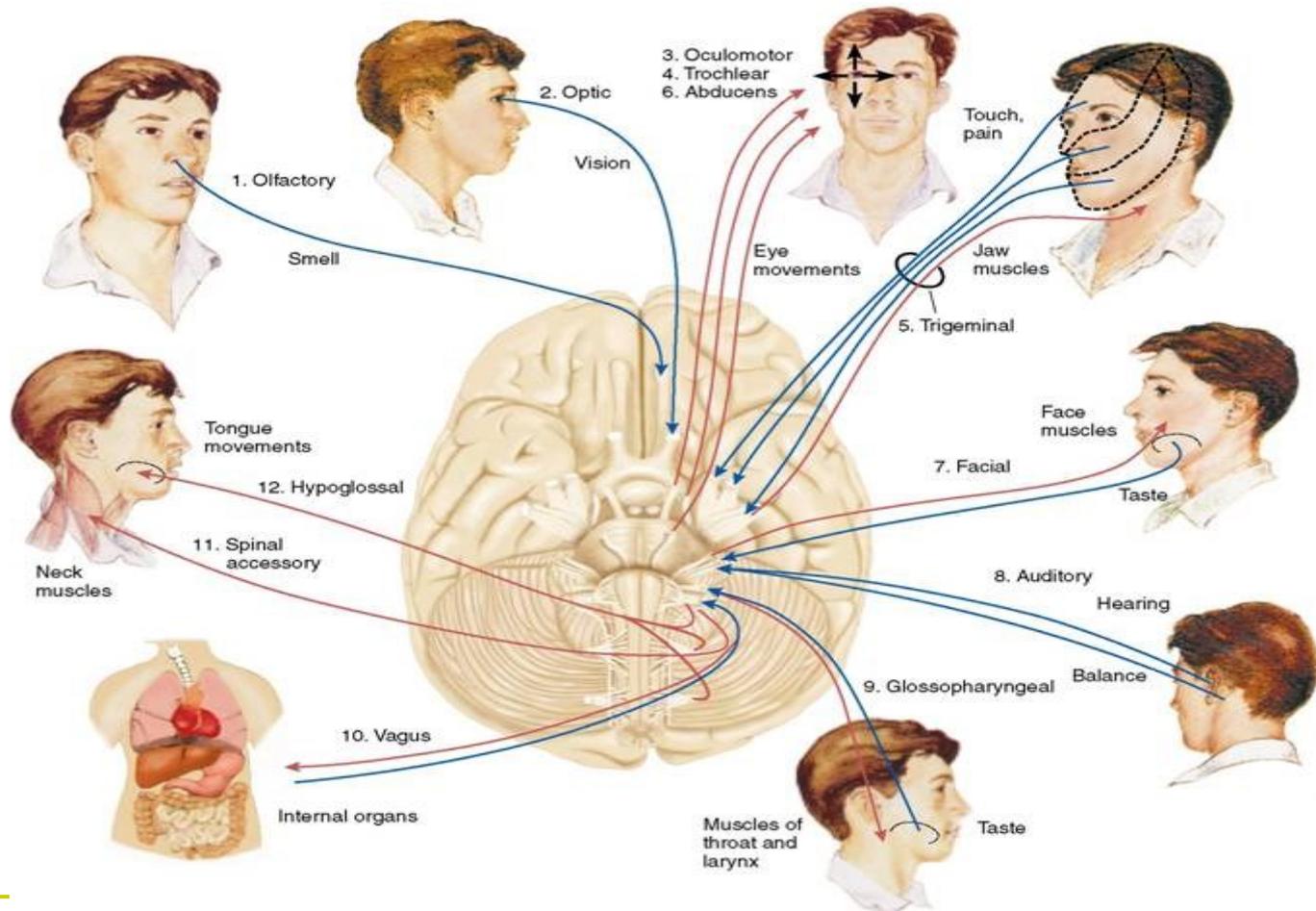
(4) **内颗粒层** (internal granular layer) :此层细胞密集, 多为直径 $8\sim 10\ \mu\text{m}$ 的小型颗粒细胞, 轴突较短, 多在本层分支。从丘脑传入的纤维, 在此层水平分支, 形成密集的水平纤维丛, 称柏氏 (Baillarger) 外线。

大脑皮质的分层

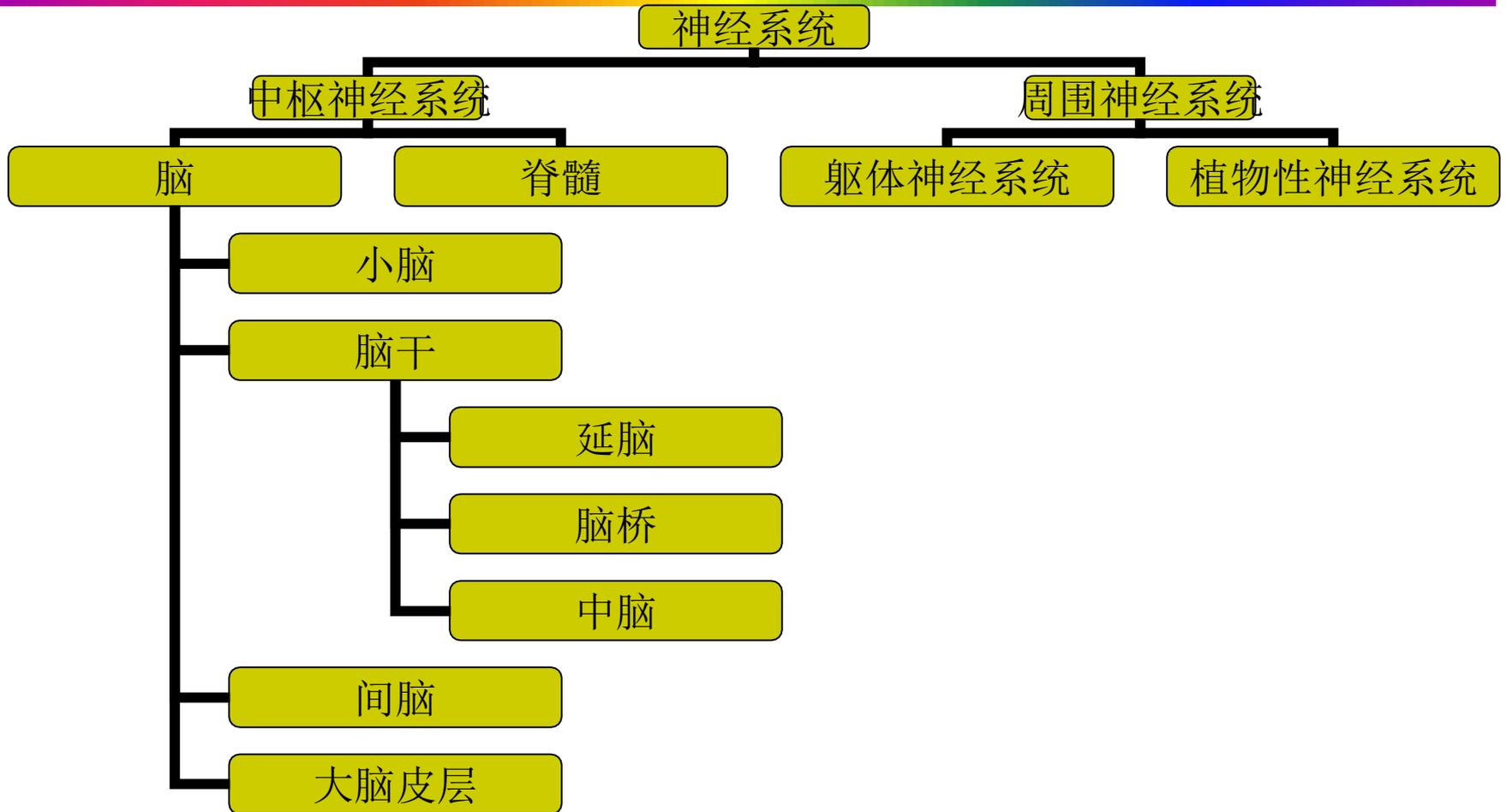
(5) **节细胞层** (ganglionic layer) : 此层神经细胞分布疏散, 主要由大、中型锥体细胞所组成。在中央前回的运动区, 有直径80—120 μm 的力巨大锥体细胞。这些细胞的顶树突终止于分子层, 轴突在皮质发出侧支后下行进入髓质, 形成投射纤维或联合纤维, 在此层有一明显的横行纤维丛, 是来自多方面的纤维所构成的, 称柏氏内线。

(6) **多形细胞层** (multiform layer) : 此层以梭形细胞为主, 尚有少量锥体细胞和颗粒细胞、梭形细胞轴突伸入髓质, 形成投射纤维或联合纤维。

周围神经系统



神经通路



内容提要

- 脑系统
- 神经组织
- 突触传递
- 神经递质
- 信号跨膜转导
- 静息膜电位
- 动作电位
- 离子通道

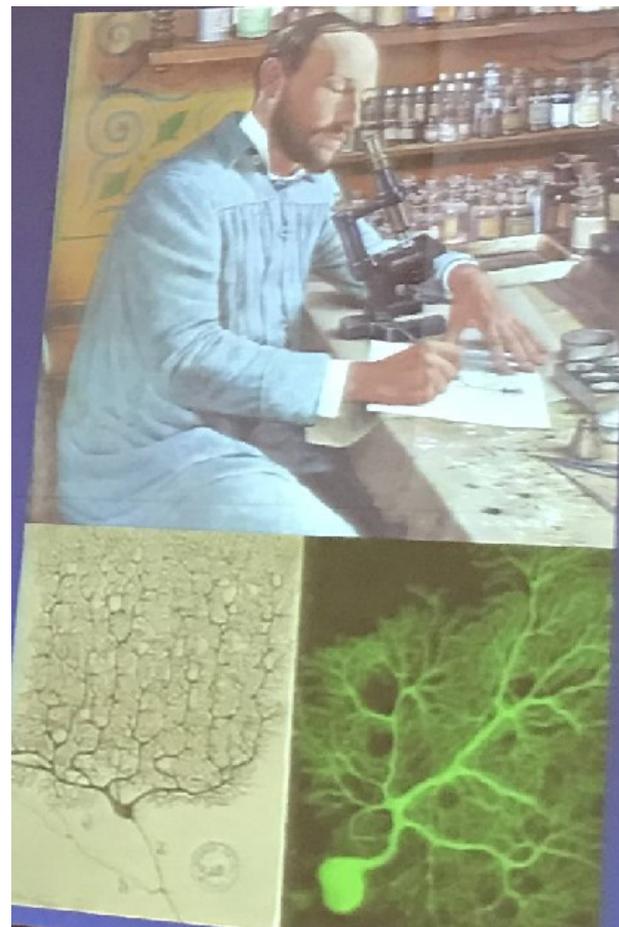
神经组织

卡哈尔：神经元

Ramony Cajal (1852-
1934)

1934年获诺贝尔奖

神经系统是由独立的神经
细胞组成的



神经组织

神经系统的主要细胞组成是神经细胞和神经胶质细胞。神经系统表现出来的一切兴奋、传导和整合等机能特性都是神经细胞的机能。胶质细胞占脑容积一半以上，数量大大超过了神经细胞，但在机能上只起辅助作用。

神经元的基本组成

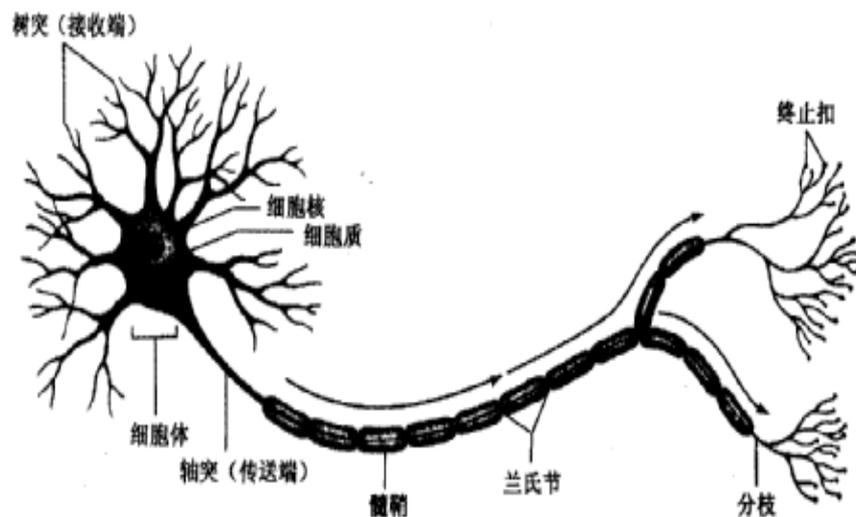
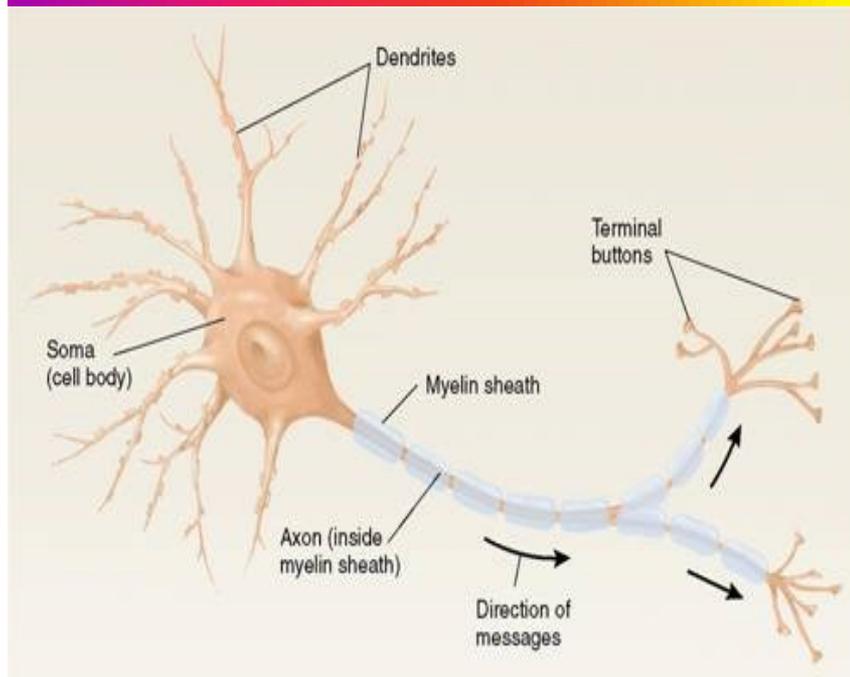
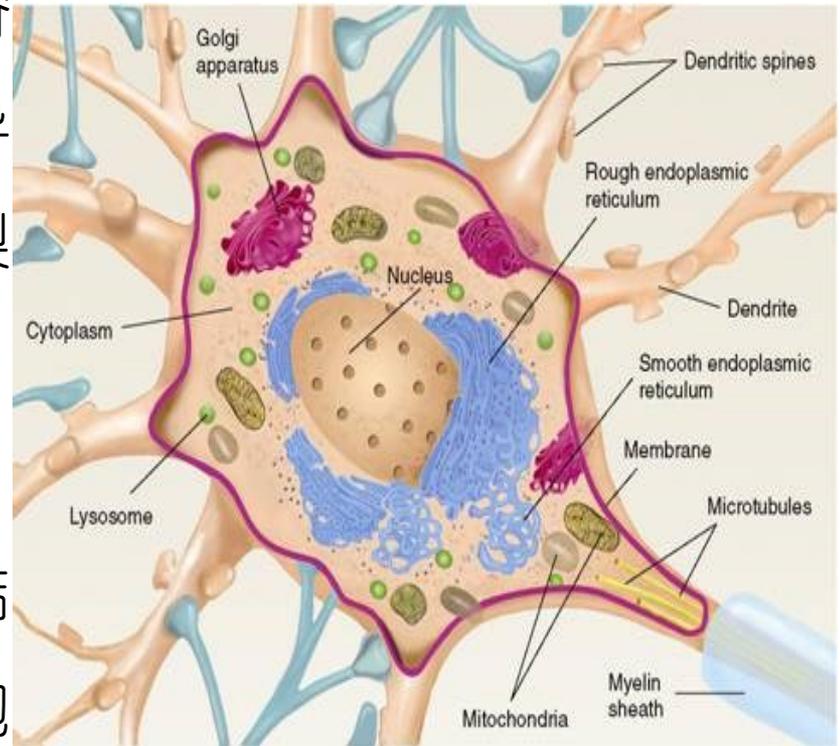


图 2-6 神经元的结构

神经细胞是构成神经系统最基本的单位，故通称为神经元。一般包括神经细胞体(soma)、轴突(axon)和树突(dendrites)三部分

神经元胞体

神经元的胞体（soma）在于脑和脊髓的灰质及神经节内，其形态各异，常见的形态为星形、锥体形、梨形和圆球形状等。胞体大小不一，直径在5—150 μm 之间。胞体是神经元的代谢和营养中心。胞体的结构与一般细胞相似，有核仁、细胞膜、细胞质和细胞核。



细胞膜

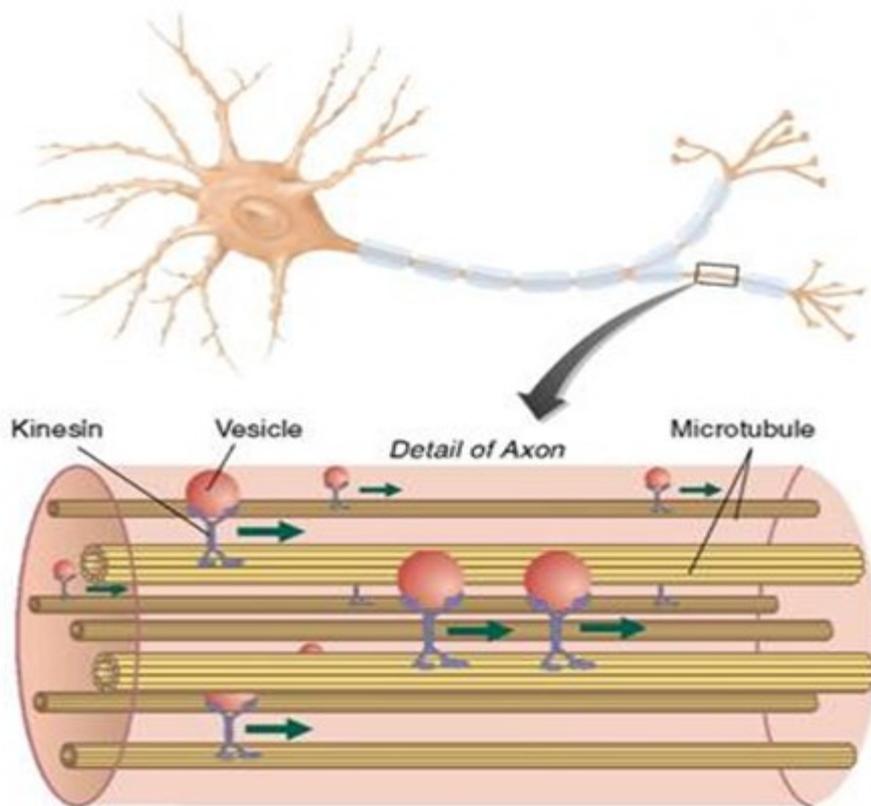
胞体的胞膜和突起表面的膜，是连续完整的细胞膜。除突触部位的胞膜有特优的结构外，大部分胞膜为单位膜结构。神经细胞膜的特点是一个敏感而易兴奋的膜。在膜上有各种受体 (receptor) 和离子通道 (ionic channel)，二者各由不同的膜蛋白所构成。形成突触部分的细胞膜增厚。膜上受体可与相应的化学物质神经递质结合。当受体与乙酰胆碱递质或 γ -氨基丁酸递质结合时，膜的离子通透性及膜内外电位差发生改变，胞膜产生相应的生理活动：兴奋或抑制。

细胞核

细胞核多位于神经细胞体中央，大而圆，异染色质少，多位于核膜内侧，常染色质多，散在于核的中部，故着色浅，核仁1~2个，大而明显。细胞变性时，核多移向周边而偏位。

突起

突起 神经元的突起是神经元胞体的延伸部分，由于形态结构和功能的不同，可分为树突和轴突



树突

树突 (dendrite)：是从胞体发出的一至多个突起，呈放射状。胞体起始部分较粗，经反复分支而变细，形如树枝状。树突的胞质内含有尼氏体，线粒体和平行排列的神经原纤维等，但无高尔基复合体。在特殊银染标本上，树突表面可见许多棘状突起，长约 $0.5\sim 1.0\ \mu\text{m}$ ，粗约 $0.5\sim 2.0\ \mu\text{m}$ ，称树突棘 (dendritic spine)，是形成突触的部位。一般电镜下，树突棘内含有数个扁平的囊泡称棘器 (spine apparatus)。树突的分支和树突棘可扩大神经元接受刺激的表面积。树突具有接受刺激并将冲动传入细胞体的功能。

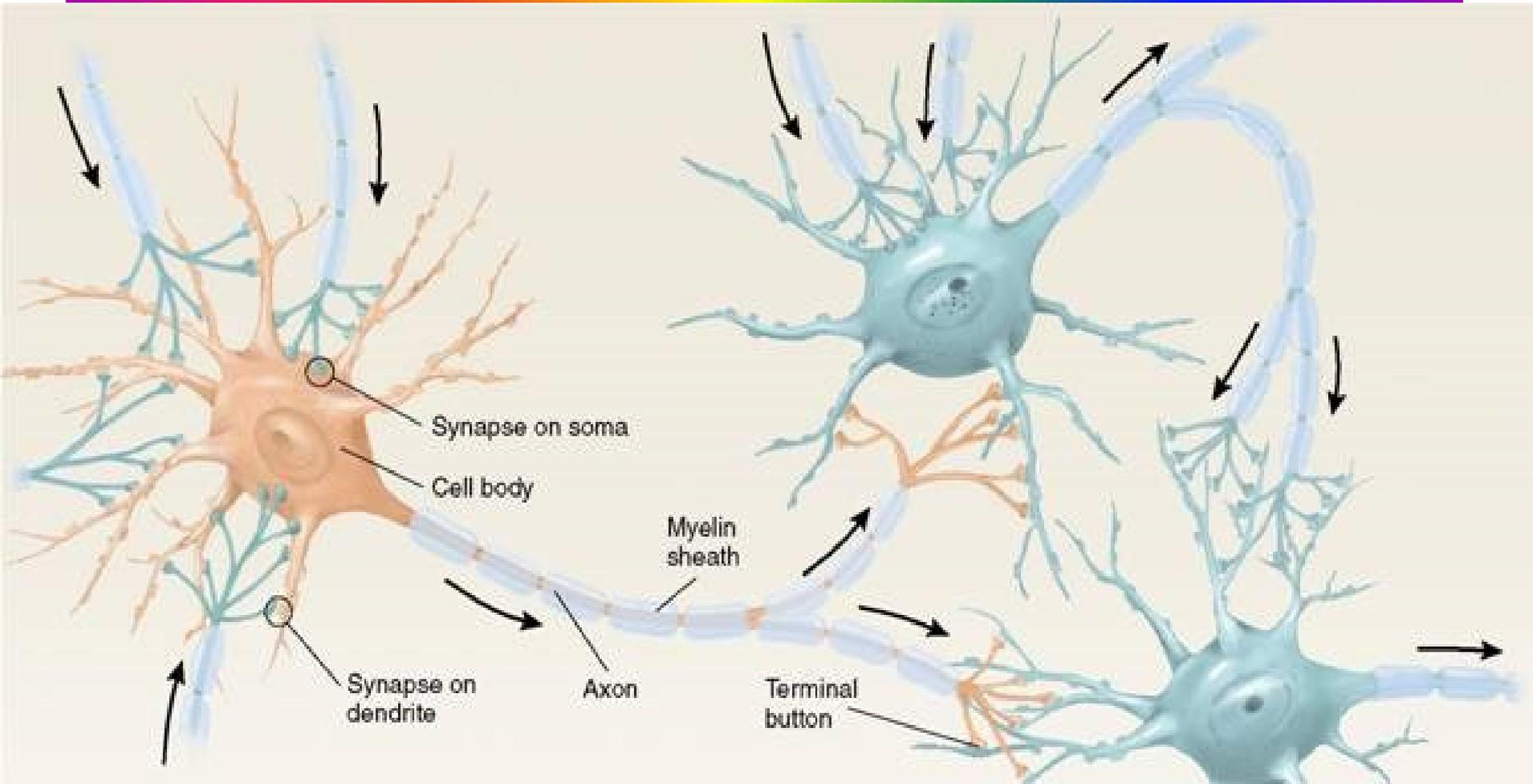
轴突

轴突 (axon) 每个神经元只有一根胞体发出轴突的细胞质部位多呈贺锥形，称轴丘 (axon hillock)，其中没有尼氏体，主要有神经原纤维分布。轴突自胞体伸出后，开始的一段，称为起始段 (initial segment)，长约 $15\sim 25\ \mu\text{m}$ ，通常较树突细，粗细均一，表面光滑，分支较少，无髓鞘包卷。离开胞体一定距离后，有髓鞘包卷，即为有髓神经纤维。

轴突

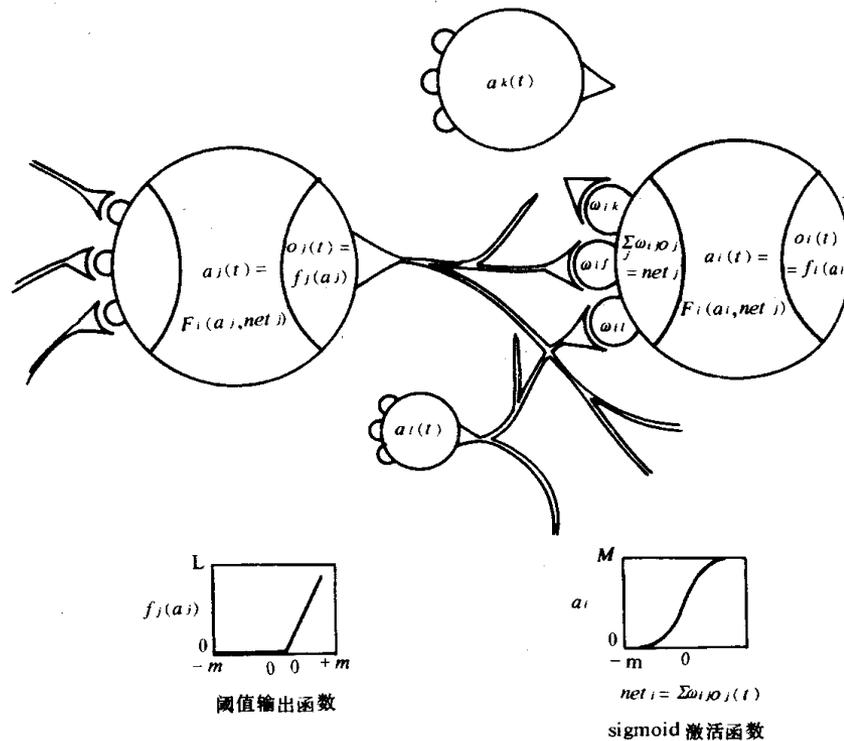
轴突末端多呈纤细分支称轴突终末（axon terminal），与其他神经元或效应细胞接触。轴突表面的细胞膜，称轴膜（axolemma），轴突内的胞质称轴质（axoplasm）或轴浆。轴质内有许多与轴突长袖平行的神经原纤维和细长的线粒体，但无尼氏体和高尔基复合体，因此，轴突内不能合成蛋白质。轴突成分代谢更新以及突触小泡内神经递质，均在胞体内合成，通过轴突内微管、神经丝流向轴突末端。

神经元连接



并行分布式理论框架

1986年，美国加州大学圣地亚哥分校（UCSD）Rumelhart, McClelland, Hinton: **Parallel and Distributed Processing**, MIT Press, Cambridge



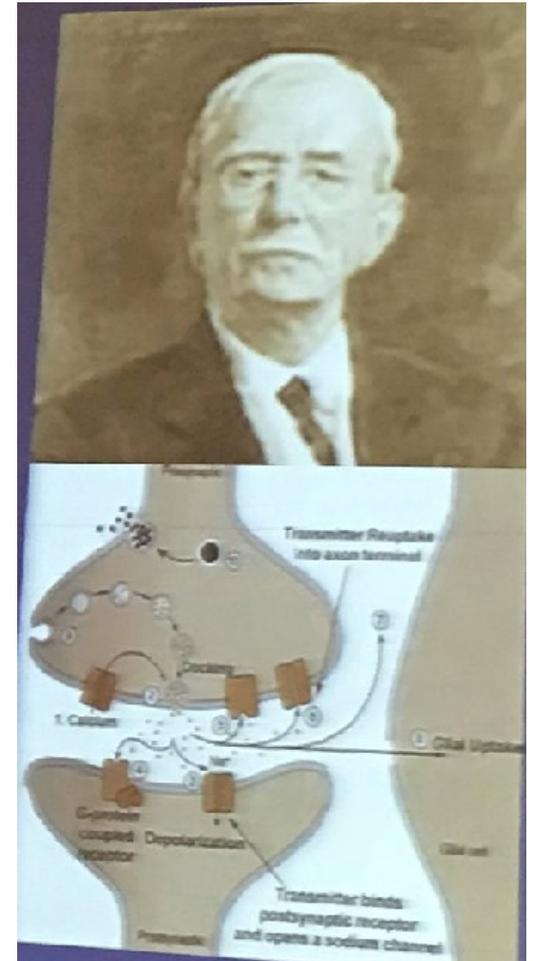
内容提要

- 脑系统
- 神经组织
- 突触传递
- 神经递质
- 信号跨膜转导
- 静息膜电位
- 动作电位
- 离子通道

谢灵顿：突触

谢灵顿 (Sherrington C. S.)
(1857-1952)

在卡哈尔 (Cajal) 创立的神经元学说基础上，于 1897 年提出使用突触 (synapse) 这个术语来描述 一个神经元与另一个神经元之间的接触部位，并认为神经元与神经元之间在这个部位进行信息沟通。

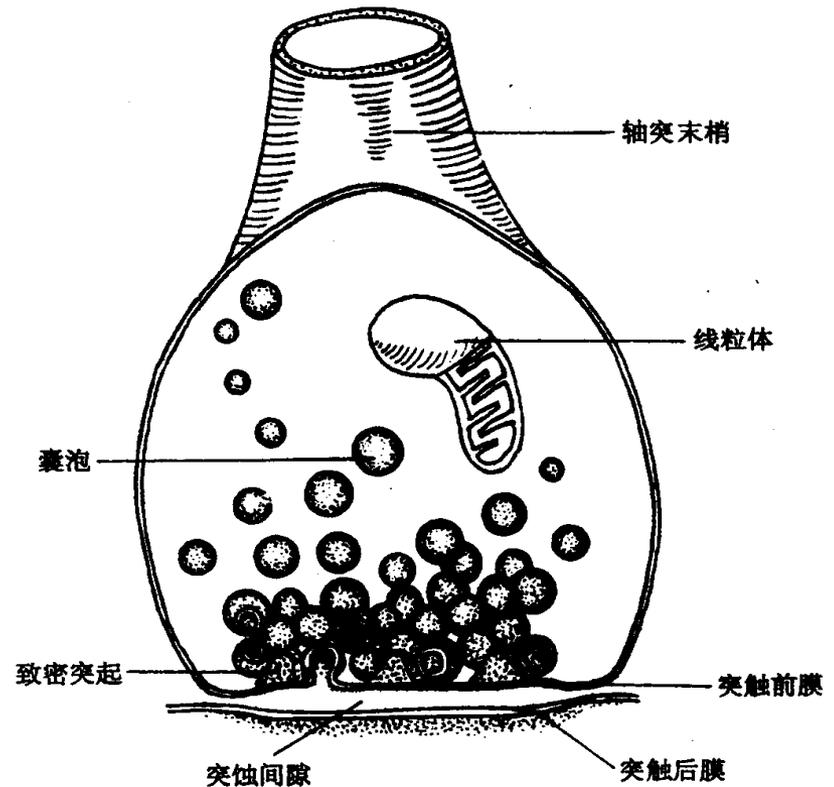


神经系统的建筑师谢灵顿

- 1893 年，谢灵顿就已发现肌肉、肌腱和关节等处具有感觉功能，并提出了本体感觉（ proprioception ）这一术语。他认为本体感觉的信息由传入神经纤维传至中枢后可决定肌肉的紧张度。
- 对神经系统结构功能进行了系统研究与深入探索，1906年，谢灵顿出版了他的不朽著作《神经系统的整合作用》。
- 由于谢灵顿在神经系统研究工作中的杰出成就，他与埃德加·阿德里安（Edgar Douglas Adrian）共享了1932年诺贝尔生理学或医学奖。

突触传递

神经元与神经元之间，或神经元与非神经细胞（肌细胞、腺细胞等）之间的一种特化的细胞连接，称为突触（synapse）。它是神经元之间的联系和进行生理活动的关键性结构。突触可分两类，即化学性突触（chemical synapse）和电突触（electrical synapse）。通常所说的突触是指前者而言。



突触的结构与功能

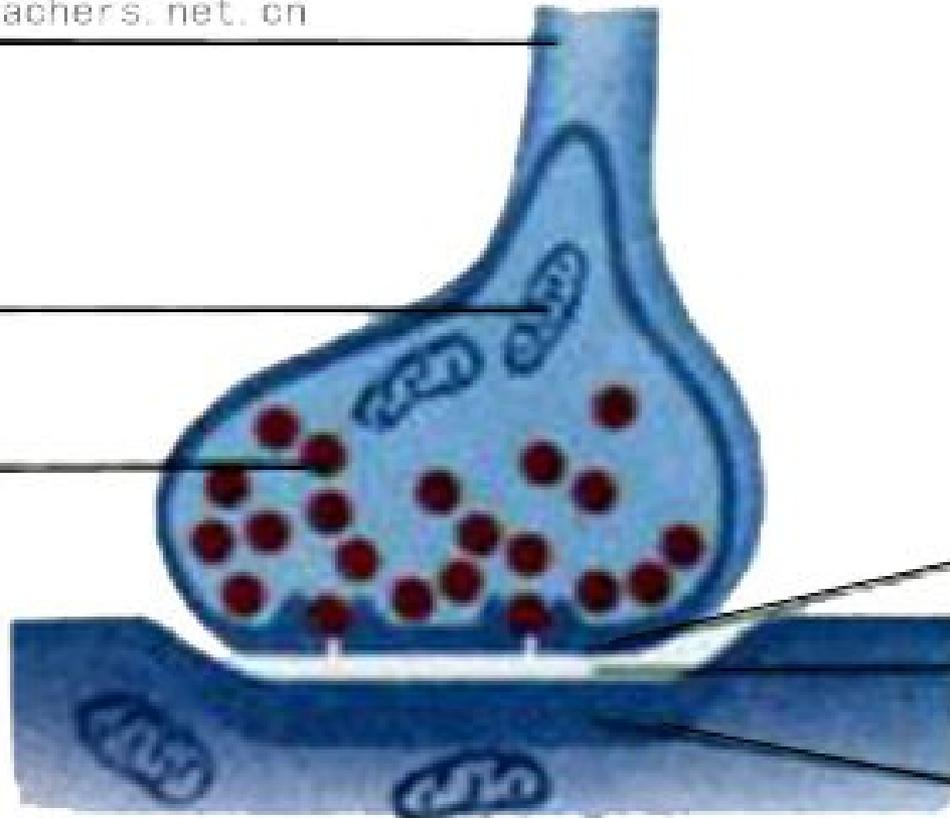


<http://www.teachers.net.cn>

轴突

线粒体

突触小泡



突触前膜

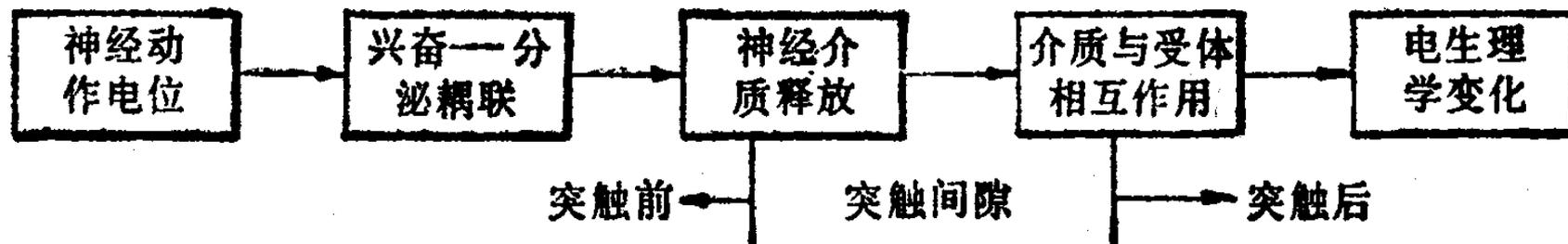
突触间隙

突触后膜

突触的亚显微结构模式图

电—化学—电的传递过程

突触前神经元兴奋→突触前膜去极化 →细胞外 Ca^{2+} 进入前膜→递质释放并在突触间隙内扩散→与后膜上的受体结合→ 后膜上某些离子通道开放→ 某些离子进入胞内→突触后膜去极化或超极化。



突触传递的特征

1. **单向传布**：从突触前膜到突触后膜。
但最近研究提出也有双向性（如NO等）。
2. **突触延搁**：所需时间为0.3~0.5ms，
主要是经过环节多。
3. **总和**：时间性总和和空间性总和。

突触传递的特征

4. **兴奋节律的改变**：反射活动中，传入神经与传出神经的冲动频率不同，因中枢可改变兴奋的节律。

5. **对内环境变化敏感和易疲劳**：突触部位易受内环境理化因素变化的影响，也是反射弧中最易发生疲劳的环节。

6. **后发放**：刺激停止，传出神经仍然发放冲动，主要原因为神经元之间的环状联系以及中间神经元的作用。

突触的可塑性

1. **定义**：指突触传递的功能可发生较长时程的增强或减弱。

2. 强直后增强

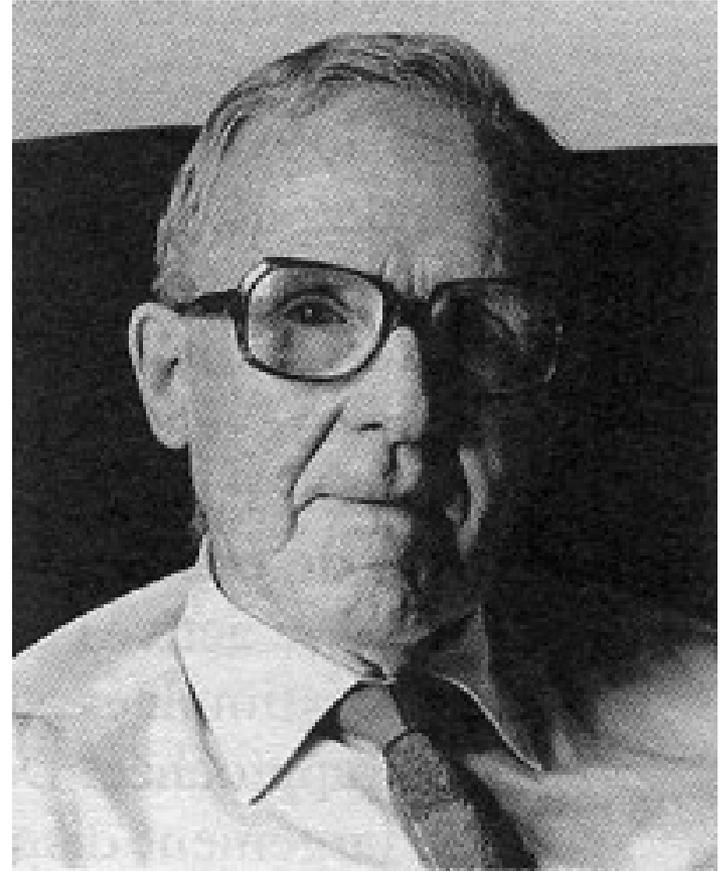
在突触前末梢受到一短串强直性刺激后在突触后神经元上产生的突触后电位增强，其持续时间可延长60s。

3. 产生机制

强直性刺激，突触前神经元内 Ca^{2+} 积累，胞内 Ca^{2+} 的结合位点全占据，突触前末梢持续释放神经递质，突触后电位增强。

赫布学习规则

- 1949年，加拿大心理学家唐纳德·赫布（D. O. Hebb）发表论著《行为的组织》，提出神经元之间突触联系是可变的假说——Hebb学习律。说明经验如何塑造某个特定的神经回路。赫布也因为这篇论文被视为神经网络之父。



赫布获奖



1958年
获得华伦
奖章



1961年
获美国心理学会颁
发的杰出科学贡献
奖



1952

当选为加
拿大心理
学会主席



1960

当选为美
国心理学
会主席



1979

当选为美
国国家科
学院院士



1985年

1985年8月
20日逝于
加拿大新斯
科舍省

主要的理论



细胞集合

知觉获知是在神经系统中的表征是一个细胞群而不是一个细胞，因此这是一个较为分散的表征系统。



阶段顺序

阶段顺序是一连串交互关联的细胞组合。即在一个环境中，一连串的事件典型地同时发生，这在神经层次上则代表着阶段顺序。



记忆

赫布相信有两种记忆——长期记忆和短期记忆。短期记忆持续时间不超过一分钟，如果一个经验重复足够的次数，此经验就可储存在长期记忆中。



感觉剥夺

感觉剥夺阻碍了正常的认知功能，因为它阻碍了在神经回路和环境之间的关系。



儿童语言发展

在儿童语言发展研究方面，他支持先天与后天相互作用论。

赫布学习规则

- 受巴甫洛夫著名的狗实验的启发，赫布的理论认为在同一时间被激发的神经元间的联系会被强化。
- 当神经元A的轴突和神经元B足够接近并反复或持续激发它时，其中一个或两个神经元就会发生增长或新陈代谢的变化，例如激发B的神经元之一——A efficiency——会增加。

赫布学习规则

- 当神经元接收这样一个信号时，它的树突上的跨膜电位差轻微地升高，这种膜电位的局部改变被称为神经元突触的“激发”。
- 当突触快速、高频地激发，就会发生一过性强化，即在短时记忆形成过程中观察到的变化。
- 但是通常单个突触短暂地激发不足以使一个神经元发放冲动，即术语称的动作电位。

赫布学习规则

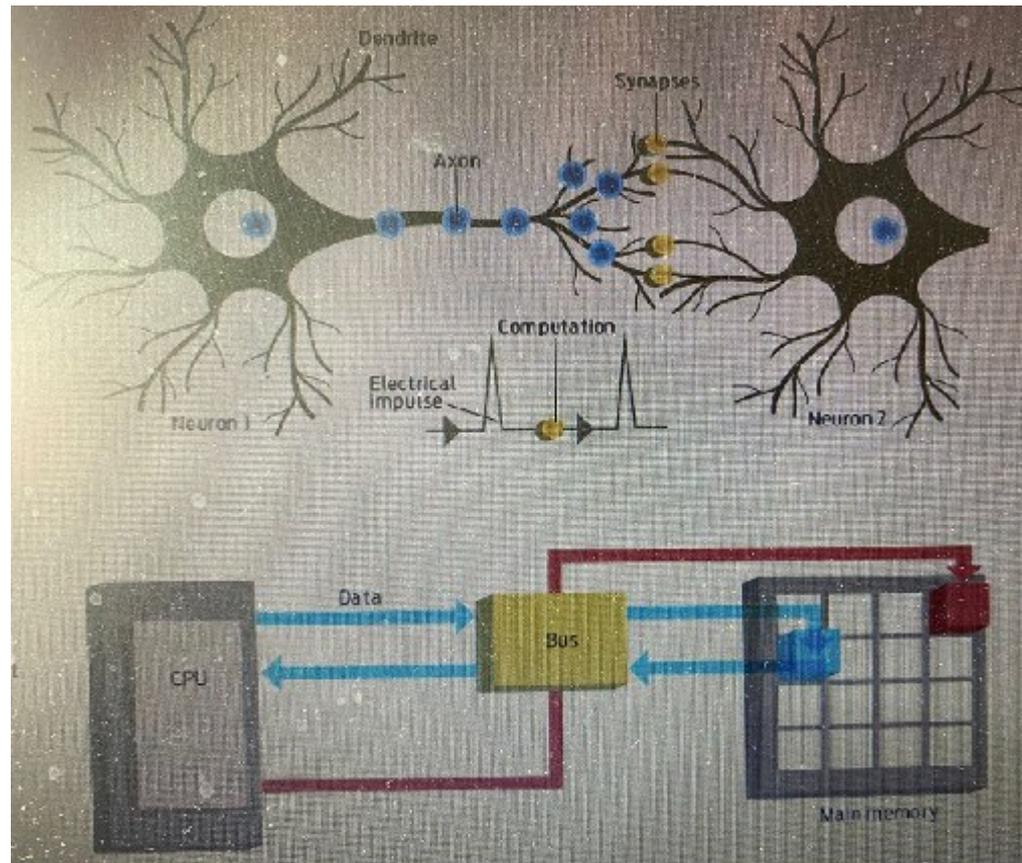
- 当神经元的许多突触一起激发，共同的作用下就会改变神经元膜电位，产生动作电位，把信号传递到回路中的另一个神经元。
- 那些同步激发的突触——其强度足以使神经元发放动作电位——就会被强化。这样一来，大脑根据神经冲动流的方向，发展神经回路，逐步精化和完善，建立起大脑神经元间的网络联系。

赫布学习规则

- 赫布学习规则是认知科学中最早最经典且基础的学习算法，也是人类对神经网络建模的一个重要依据，影响了计算神经科学等方面的发展。
- 著作：
 - 《行为的组织》 (The Organization of Behavior, 1949),
 - 《驱力和中枢神经系统》 (Drive and the C.N.S. Conceptusl Nervous System, 1955)
 - 《心理学入门》 (Text of Psychology, 1972)

人脑和计算机

上面是人脑神经网络连接，下面是计算机的体系结构



内容提要

- 脑系统
- 神经组织
- 突触传递
- 神经递质
- 信号跨膜转导
- 静息膜电位
- 动作电位
- 离子通道

神经递质

指由突触前末梢释放，作用于突触后神经元或效应器细胞上的特异受体，引起信息从突触前传递到突触后的一些化学物质。

神经递质

神经系统内存在着许多化学物质，但它们不一定是递质。作为神经递质 (Neurotransmitter)，必须具备几个基本条件：

(1) 被认为是递质的物质应特异性地存在于以该物质为递质的神经元中，而且，在这种神经元的末梢有合成该递质的酶系统；

(2) 递质在神经末梢内合成以后，通常是集中贮存在囊泡 (vesicle) 内，这样可以防止被胞浆内的其它酶所破坏；

(3) 当神经冲动到来时，神经末梢内的递质就自突触前膜释放入突触间隙；

神经递质

(4) 递质通过突触间隙，作用于突触后膜的叫做受体的特殊部位，引起突触后膜离子通透性改变以及电位变化；

(5) 神经递质在发挥上述效应后，其作用应该迅速终止，以保证突触传递的高度灵活。作用的终止有几种方式：一是被酶所水解，失去活性；其次是被突触前膜“重摄取”，或是一部分为后膜所摄取；也有的部分进入血液循环，在血中一部分被酶所降解破坏。

目前已知的神经递质种类很多，但主要的有乙酰胆碱、儿茶酚胺类(去甲肾上腺素和多巴胺)、5-羟色胺、GABA、某些氨基酸和寡肽等。

主要神经递质

氨基酸	单胺	多肽
γ -氨基丁酸(GABA)	乙酰胆碱(ACh)	胆囊收缩素(CCK)
谷氨酸(Glu)	多巴胺(DA)	强啡肽
甘氨酸(Gly)	肾上腺素	脑啡肽(Enk)
	组胺	N-Acetylaspartylglutamate(NAAG)
	去甲肾上腺素(NE)	神经肽 Y
	5-羟色胺(5-HT)	生长抑素
		P 物质
		促甲状腺素释放激素
		血管活性肠肽(VIP)

神经递质

神经递质

外周递质：由传出神经末梢所释放的神经递质。

中枢递质：在中枢神经系统内参与突触传递的递质。

受体

受体 (receptor) 的概念最早是由英国药理学家兰格列 (Langley) 于1905年提出的。他观察到箭毒虽可拮抗烟碱引起的肌肉收缩，但不能阻遏直接电刺激肌肉引起的收缩，由此他设想这两种试剂都只和细胞中非神经性和非肌肉性的特定物质相结合，所不同的只是烟碱与该特定物质结合可进一步产生生物效应，即肌肉收缩，但箭毒结合所产生的效应则是拮抗烟碱引起的肌肉收缩。他把该特定物质称为接受物质。事实上，兰格列 (Langley) 当时提出的关于接受物质 (受体) 的概念现在看来仍是正确的，因为他已指出了受体的二个重要特征，即识别特定物质和产生生物效应。

内容提要

- 脑系统
- 神经组织
- 突触传递
- 神经递质
- 信号跨膜转导
- 静息膜电位
- 动作电位
- 离子通道

信号跨膜转导

- 生命信号转导简言之就是：外环境刺激因子和机体、胞间通讯信号分子——激素、神经递质等第一信使、配体，到达并作用于机体细胞表面或胞内受体部位后，跨膜信号转换，形成胞内第二信使，以及经过其后的信息、信号途径组份级联传递（蛋白质可逆磷酸化传递信息），通过胞内信号将信息传递到特定效应部位而起作用，引起细胞生理反应和诱导基因表达的过程。其经典转导途径简示如下：
 - 外、内刺激→配体→受体→跨膜→第二信使→磷酸化传递信息→调节细胞机体

转导蛋白

- 1958年苏瑟兰德 (Sutherland) 发现，胰高血糖素和肾上腺素促使肝细胞糖原分解作用都是通过一种由他发现的新物质，即cAMP (cyclic adenosine monophosphate, 环单磷酸腺苷) 实现的。这两种激素与各自的受体结合都激活位于膜中的腺苷酸环化酶 (Acase)，由后者催化ATP生成cAMP。他还发现cAMP是激活cAMP依赖蛋白激酶 (cAMP-dependent protein kinase, PAK) 所必需，由活化的PAK再激活磷酸酯酶从而催化肝糖原的分解。

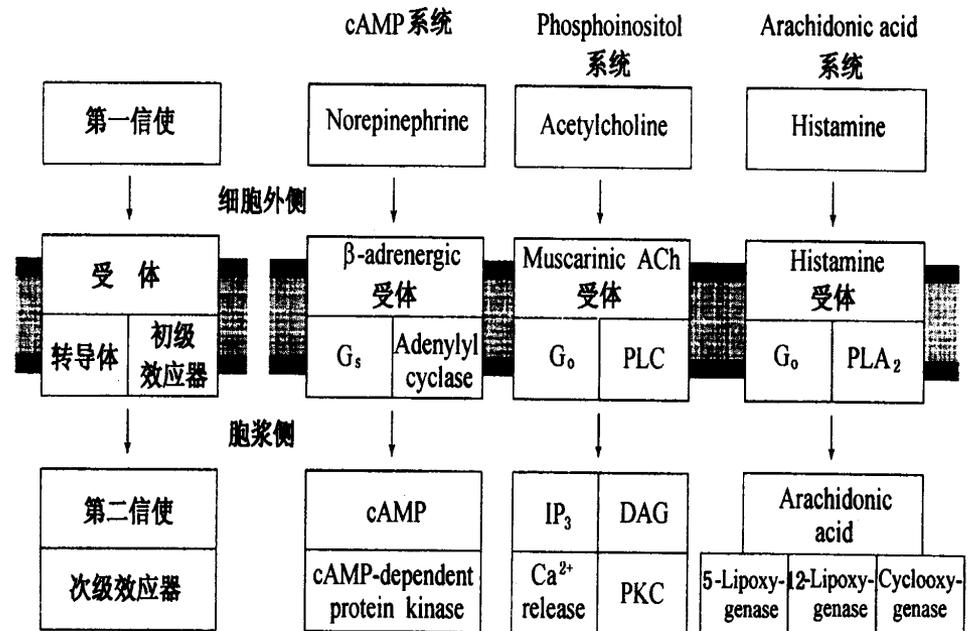
第二信使

作为第一信使的递质及内源性活性物质已有近百种，它们的受体总数可达2至3倍之多，其中多数是以某种形式依靠G蛋白与效应器耦联的，即代谢调节型受体。已知膜磷脂水解而生成的第二信使有：三磷酸肌醇（inositol triphosphate, IP3）和甘油二酯（diacyl glycerol, DG）以及花生四烯酸（arachidonic acid）等，信号的跨膜转导也相应地被分为：cAMP、磷酸肌醇和花生四烯酸系统。近年来又发现作为第二信使的尚有一氧化氮合成酶催化生成的NO，还可能有CO。

第二信使

第二信使通路有共同的转导方式。3个系统的活动方式都可分为3个步骤：

- (1) 从胞外的第一信使；
- (2) 经膜上的受体，和结合在膜内侧的转导蛋白和膜中的初级效应器（酶）；
- (3) 到胞内的第二信使和次级效应器。通过某种G蛋白的转导，激活各自的初级效应器，传至相应的第二信使，再激活次级效应器等。



内容提要

- 脑系统
- 神经组织
- 突触传递
- 神经递质
- 信号跨膜转导
- 静息膜电位
- 动作电位
- 离子通道

静息膜电位

- 英国生理学家霍奇金 (A. L. Hodgkin) 和赫胥黎 (Huxley) 将毛细玻璃管电极从切口纵向插入该巨轴突内首次实现了静息电位和动作电位的胞内记录，并在对这两种电位的精确定量分析的基础上，证实并发展了勃斯特恩 (Bernstein) 关于静息电位膜学说的同时，又提出了动作电位的钠学说。
- 接着他们又进一步应用电压钳技术在乌贼巨轴突上记录了动作电流，并证明它可被分成Na与K电流两个成份。在此研究的基础上他们又提出了双离子通道模型，指引了离子通道分子生物学的研究。

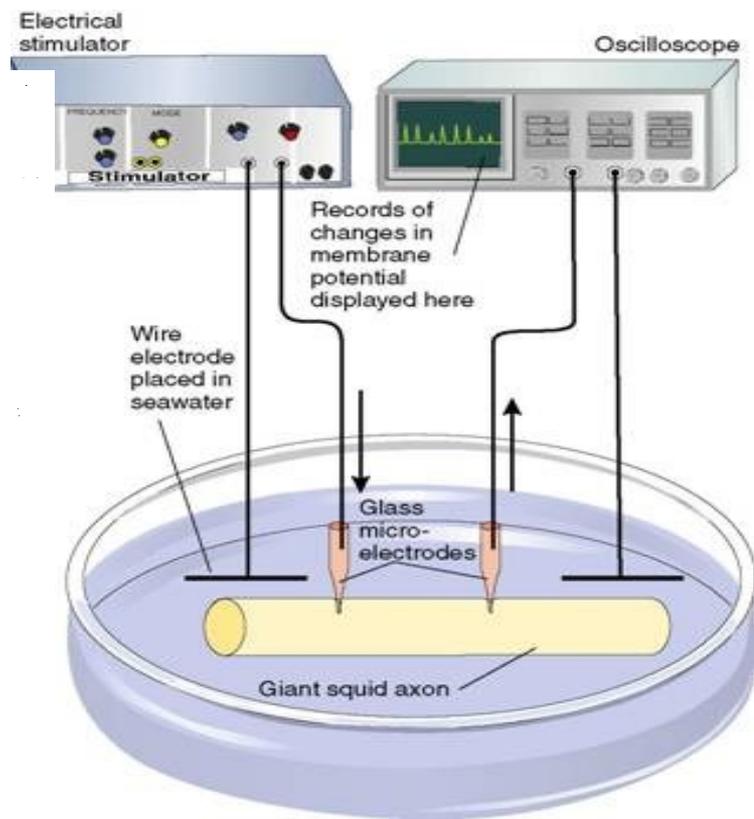
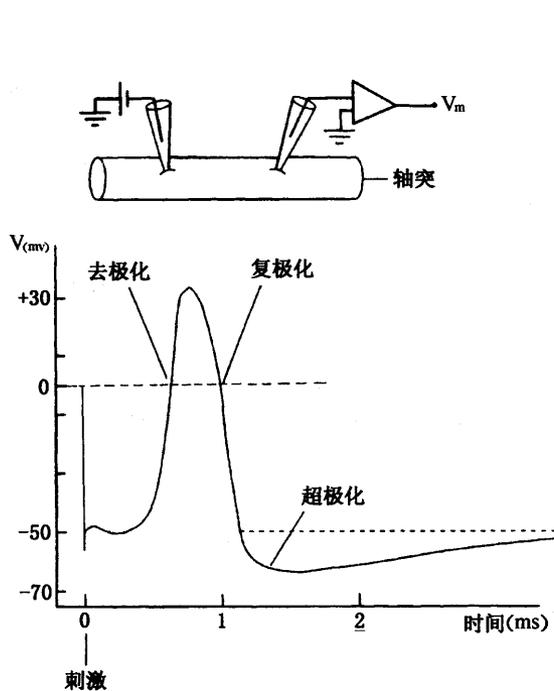
静息膜电位

- 在微电极记录技术的推动下，神经细胞生理学的研究又步入了新的发展时期。埃克勒斯(Eccles)开始应用玻璃微电极对脊髓神经元及其突触的在位的电生理研究，发现了兴奋性和抑制性突触后电位。基于对神经生理学研究的贡献，霍奇金(A. L. Hodgkin)、赫胥黎(Huxley)和埃克勒斯(Eccles)三人分享了1963的生理学或医学诺贝尔奖。

静息膜电位

- 珈兹 (Katz) 则开始应用微电极技术开展了神经肌肉接头突触的研究，为此于1970年也获得了诺贝尔奖。在神经系统研究的蓬勃发展的基础上，于20世纪60年代便形成了神经系统研究的综合学科，即神经生物学和神经科学。
- 静息膜电位是神经与肌肉等可兴奋细胞的最基本的电现象，因为它们活动时所发生的各类瞬时电变化，如感受器电位、突触电位和动作电位等都是在此静息膜电位的基础上所发生的瞬时变化。为了描述方便通常把胞膜两侧存在电位差的状态称为极化，并且将静息膜电位绝对值向增加方向的变化称为超极化，以及向减少方向的变化称为去极化

胞膜两侧存在的电位差



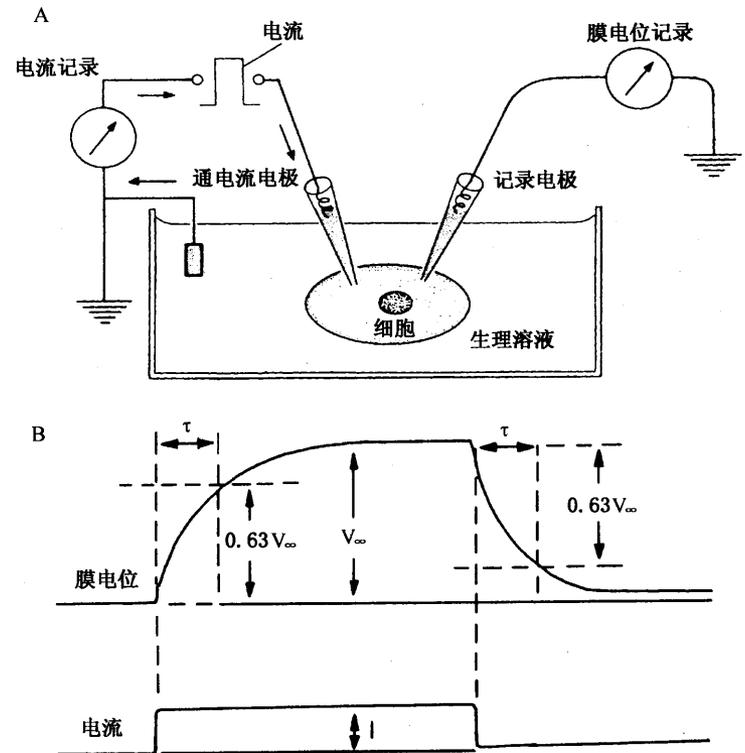
测量轴突电位

- 电极
- 微电极
- 膜电位
- 示波器

胞膜两侧存在的电位差

● 神经元胞膜对电流起着电阻作用。这种电阻称膜电阻。除电阻作用外，胞膜尚起着电容器作用。这种电容称膜电容。当向胞膜通电流或断去电流时都要分别地先经电容器的充电或放电过程，从而使得电紧张电位的上升和下降时均以指数曲线变化。如在 $t=0$ 将电流注射入胞内，经任意时间 t 所记录到的电位为 V_t

$$V_t = V_{\infty} (1 - e^{-t/\tau})$$



内容提要

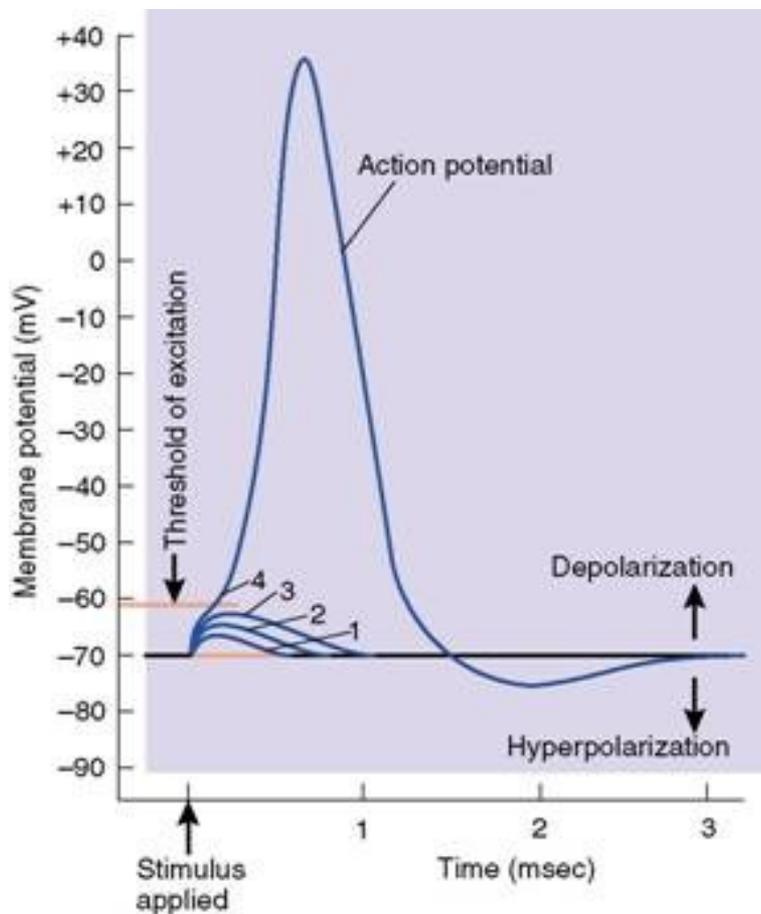
- 脑系统
- 神经组织
- 突触传递
- 神经递质
- 信号跨膜转导
- 静息膜电位
- 动作电位
- 离子通道

动作电位

- 生命过程中普遍存在着电现象，而离子是传递电信号的重要媒介，生物电的产生是由于细胞膜两侧的离子发生流动形成了浓度差，从而导致了细胞膜内外电位差变化。
- 当可兴奋细胞受到刺激时，在静息电位的基础上会产生可扩布电位变化过程，这一过程叫做动作电位（action potential）。动作电位由峰电位和后电位组成，通常意义上主要指峰电位。
- 通过对动作电位传导问题的研究，发现它具有“全有或全无”的性质。

动作电位

- 神经元具有两种基本特性：兴奋和传导。当神经元的某一部分受到某种刺激时，在受刺激的部位就产生兴奋。这种兴奋会沿着神经元散布开来，并在适当的条件下通过突触传达到与之相联的神经细胞，或传达到其它细胞，从而使最后传达到器官的活动或状态发生变化。



动作电位

- 细胞受刺激后在静息电位基础上发生的一次膜两侧电位快速倒转和复原，称动作电位。一定强度的阈下刺激所诱发的局部电位是随刺激的增强而变大，但动作电位则不同，在阈下刺激时根本不出现。当刺激一旦达到阈值以及超过阈值，便在局部电位的基础上出现，并且自我再生地快速达到固定的最大值，旋即恢复到原初的静息膜电位水平。这种反应方式称全或无反应。

动作电位

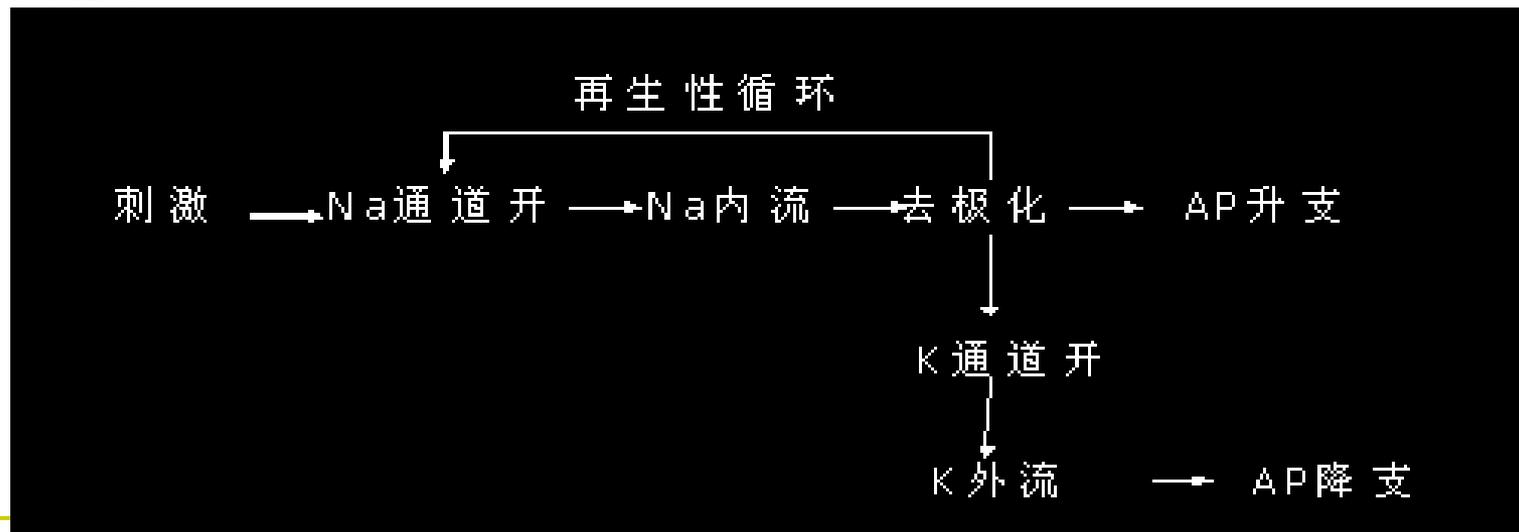
- 动作电位另一个特性是不衰减传导。动作电位作为电脉冲，它一旦在神经元的一处发生，则该处的膜电位便爆发式变为内正外负，于是该处便成为电池，对仍处于静息膜电位（内负外正）的相邻部位形成刺激，并且其强度明显超过阈值。因此相邻部位随因受到阈上刺激而进入兴奋状态，并且也随之产生全或无式动作电位。

动作电位

- 动作电位主要生理功能为：
 - (1) 作为快速而长距离地传导的电信号；
 - (2) 调控神经递质的释放、肌肉的收缩和腺体的分泌等。
- 各种可兴奋细胞的动作电位虽有共同性，但它们的振幅、形状和甚至产生的离子基础也有一定程度的差异。

动作电位

- 动作电位的形成如图所示。当膜电位超过阈电位，能引起Na通道大量开放而爆发动作电位的临界膜电位水平。有效刺激本身可以引起膜部分去极化，当去极化水平达到阈电位时，便通过再生性循环机制而正反馈地使Na⁺通道大量开放。



动作电位

- 神经冲动是指沿神经纤维传导着的兴奋。实质是膜的去极化过程，以很快速度在神经纤维上的传播，即动作电位的传导。感受性冲动的传导，按神经纤维的不同，有两种情况：一种是无髓纤维的冲动传导，当神经纤维的某一段受到刺激而兴奋时，立即出现锋电位，即该处的膜电位暂时倒转而去极化（内正外负），因此在兴奋部位与邻近未兴奋部位之间出现了电位差，并发生电荷移动，称为局部电流，这个局部电流刺激邻近的安静部位，使之兴奋，即产生动作电位，这个新的兴奋部位又通过局部电流再刺激其邻近的部位，依次推进，使膜的锋电位沿整个神经纤维传导；另一种是有髓神经纤维的冲动传导，其传递是跳跃性的。

内容提要

- 脑系统
- 神经组织
- 突触传递
- 神经递质
- 信号跨膜转导
- 静息膜电位
- 动作电位
- 离子通道

离子通道

18世纪后半叶：Michel Adanson，莱顿瓶电容器和电鳗储存电的原理相同；Volta，鱼的电器官和电池有结构的相似性；Galvani，电流引起蛙腿的生物反应

19世纪晚期：Ernst Brucke在解释细胞膜的渗透性时第一次提出细胞膜包含通道或孔；William Bayliss提出离子是通过膜上充满水的通道进入细胞的。

1952年，Hodgkin和Huxley用电压钳技术测量了枪乌贼巨神经轴突的离子电流，首次提出了离子通道的概念

1976年，Erwin Neher和Bert Sakmann因发现细胞内离子通道并开创膜片钳技术而获得诺贝尔生理学奖

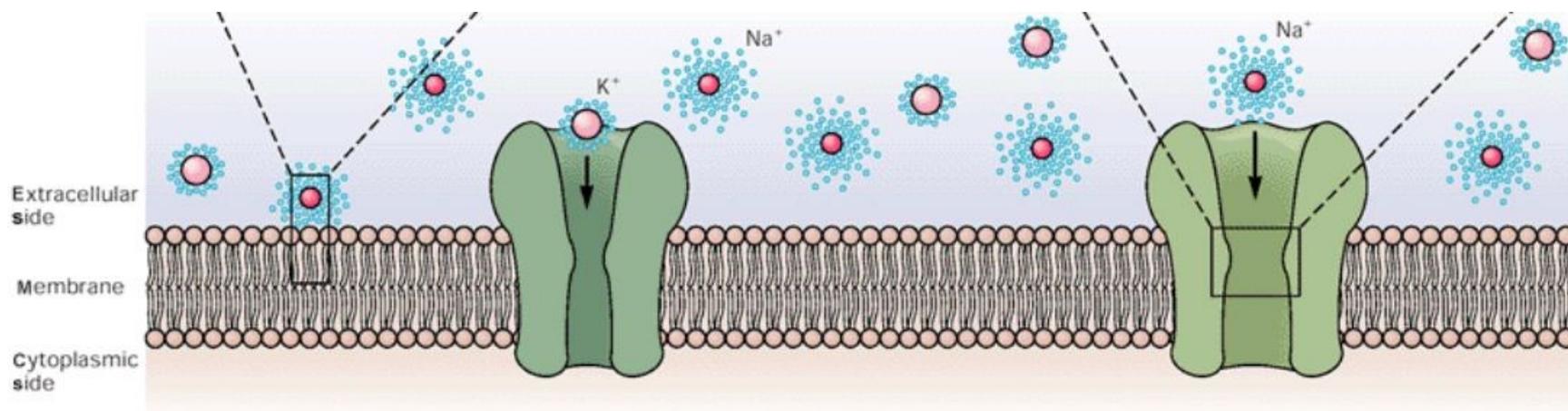
离子通道

- 1976年尼赫(Erwin Neher) 和萨克曼(Bert Sakman)合作, 用新建立的膜片钳技术成功地记录了nAChR单离子通道电流, 开创了直接实验研究离子通道功能的先河。结果发现当离子通过细胞膜上的离子通道的时候, 产生十分微弱的电流。尼赫(Erwin Neher) 和萨克曼(Bert Sakman)在实验中, 利用与离子通道直径近似的钠离子或氯离子, 最后达到共识: 离子通道是存在的, 以及它们如何发挥功能。

离子通道

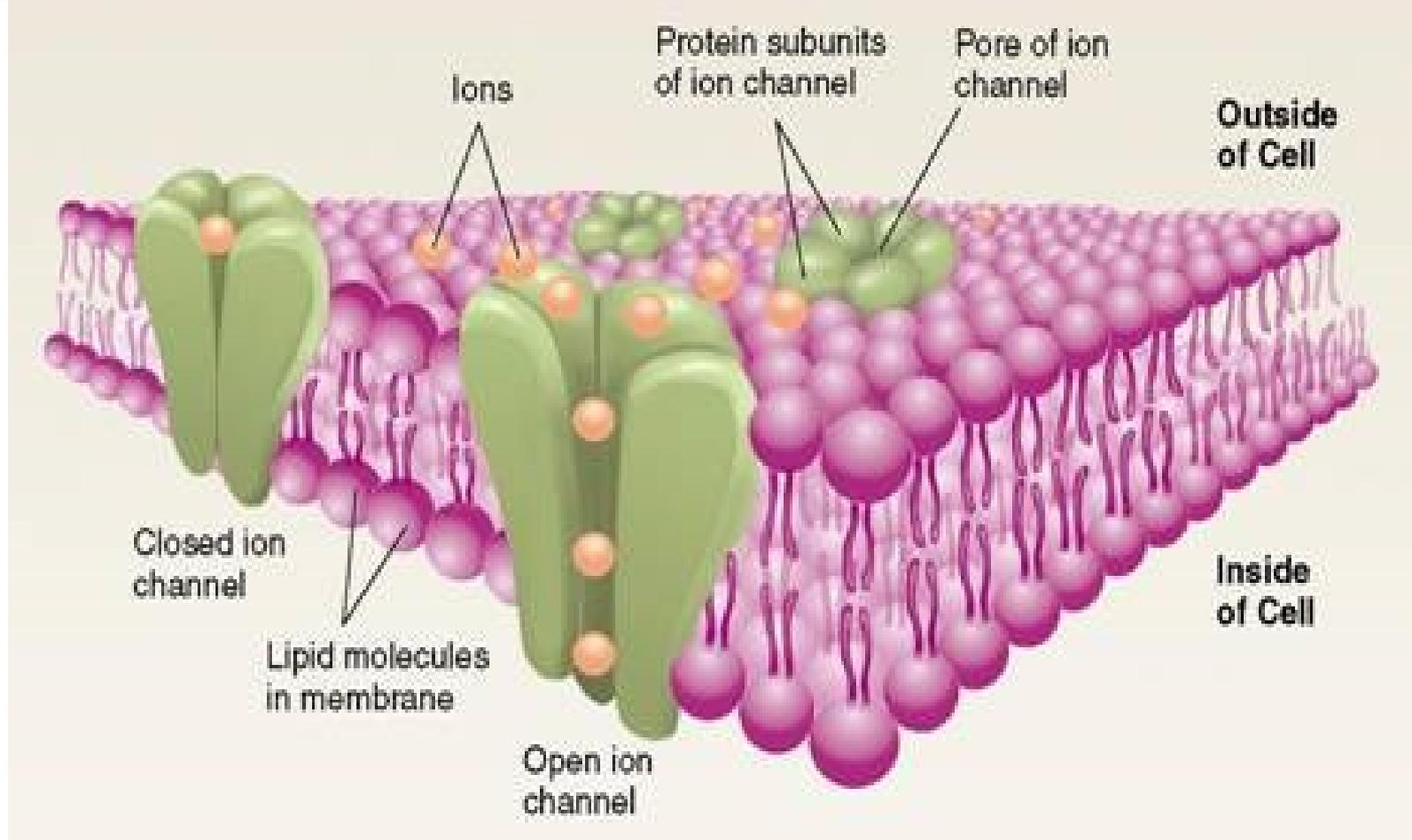
- 1991年10月7日年诺贝尔奖金颁奖大会上，诺贝尔生理学奖授予给了尼赫(Erwin Neher) 和萨克曼(Bert Sakman)，因为他们的重大成就——细胞膜上单离子通道的发现。细胞是通过细胞膜与外界隔离的，在细胞膜上有很多通道，细胞就是通过这些通道与外界进行物质交换的。这些通道由单个分子或多个分子组成，允许一些离子通过。通道的调节影响到细胞的生命和功能。

离子通道

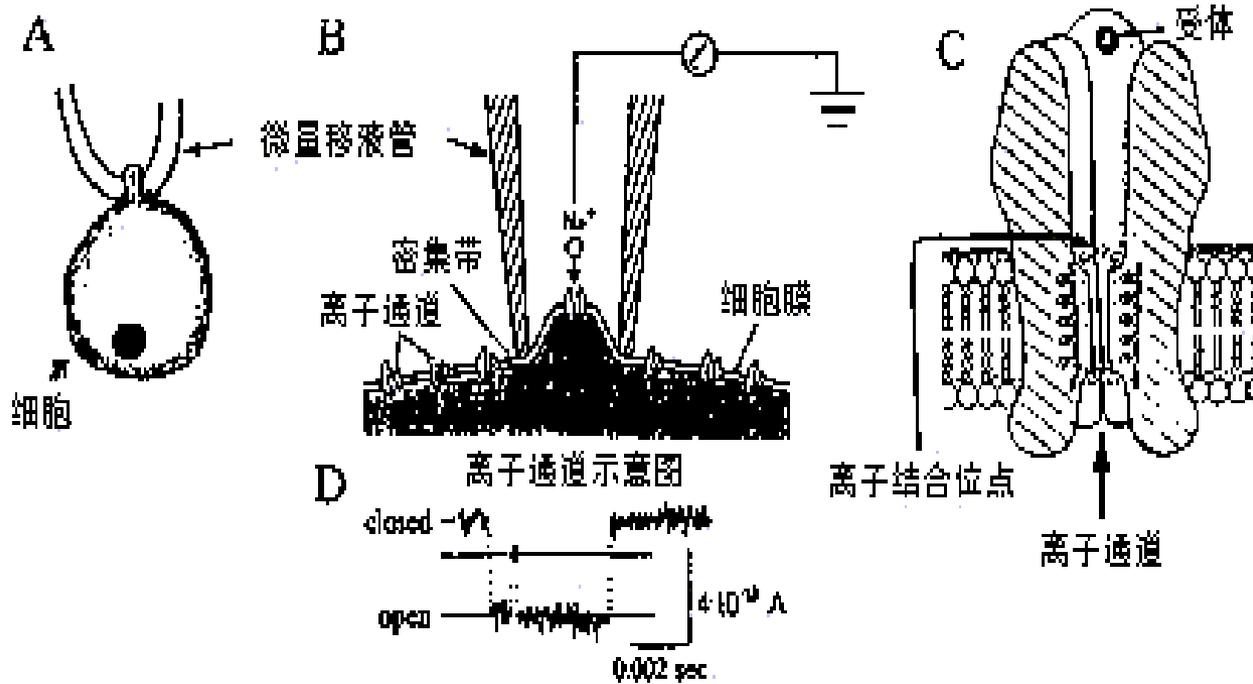


生物膜离子通道 (ion channels of biomembrane) 是各种无机离子跨膜被动运输的通路。生物膜对无机离子的跨膜运输有被动运输（顺离子浓度梯度）和主动运输（逆离子浓度梯度）两种方式。被动运输的通路称离子通道，主动运输的离子载体称为离子泵。生物膜对离子的通透性与多种生命活动过程密切相关。

离子通道



离子通道



离子门控通道

电压门控通道：通道启闭由两侧的电位差所决定，
如常见的 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 等通道。

化学门控通道（配基门控通道）：通道启闭则受膜
环境中某些化学物质（如神经递质、
膜内 Ca^{2+} 浓度等）所决定。

机械门控通道：通道启闭受膜的局部机械性刺激，
如触觉的神经末梢、听觉的毛细胞、血管壁
上的内皮细胞及骨骼肌细胞等都存在这类通道。

离子选择性

通道理论：离子通道根据分子筛原理选择可通透离子

载体理论：运输蛋白结合离子将其运输过膜——Bernard

Katz和Ricardo Miledi测量神经肌肉接头处的离子流动速度是每秒钟一千万个离子

孔道理论：离子选择性地和孔壁上带电氨基酸形成较弱的化学键，键抵消脱去水消耗的能量，在电化学力的驱动下通过孔

通道孔径大小

离子和通道蛋白之间特异的化学相互作用

门控特性

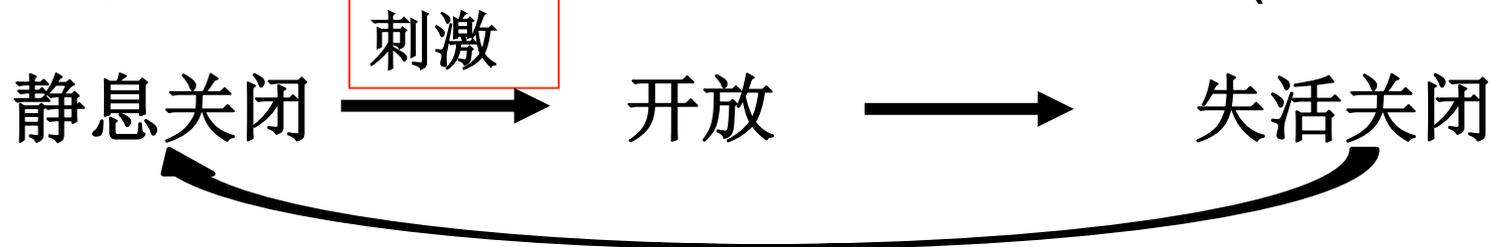
门控：离子通道不同状态之间的转换

分类：

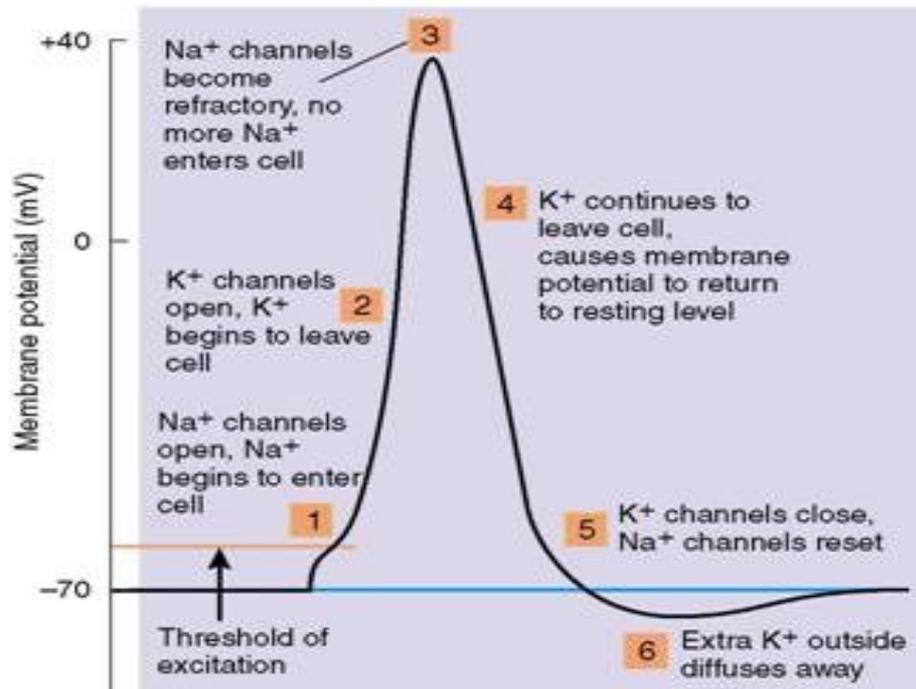
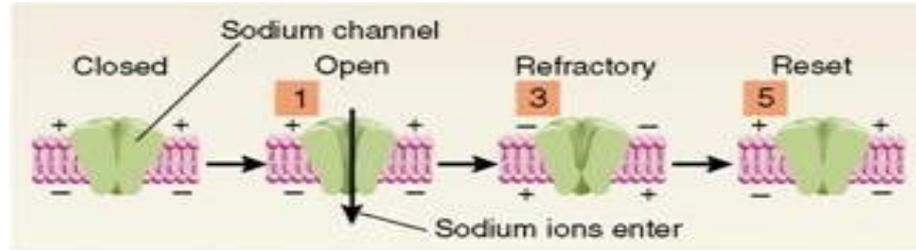
- 1、电压门控离子通道——动作电位，closed resting state, open state, closed inactive state。膜电场引起通道蛋白带电片段的移动
- 2、配体门控离子通道——突触后电位。递质的结合引起通道蛋白化学自由能的改变
- 3、机械门控离子通道——膜的拉伸通过细胞骨架或脂质双分子层的拉力传递到通道蛋白

离子通道

在整个动作电位时程中，离子通道至少经历三种不同状态的循环转换，即**静息关闭状态(closed resting state)**、**开放状态(open state)**，**失活关闭状态(closed inactive state)**。处于静息关闭状态的通道遇到适宜的刺激时即可进入开放状态，即**激活过程(activation)**。有的通道在开放后将随着时间逐渐进入失活关闭状态，即**失活过程(inactivation)**。失活关闭状态的通道不能直接进入开放状态而处于一种不应期。只有使通道从失活关闭状态进入到静息关闭状态后，通道才能再度接受外界刺激而激活开放，这一过程称为**复活(reactivation)**。

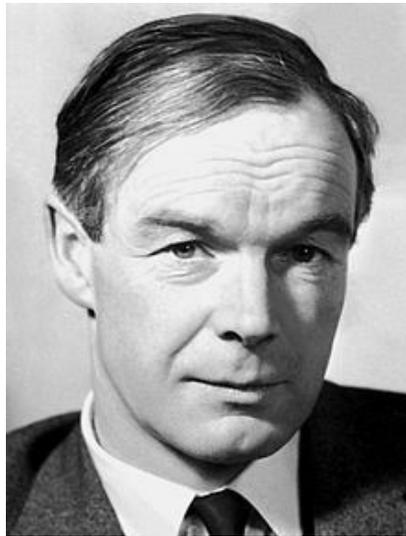


离子通道

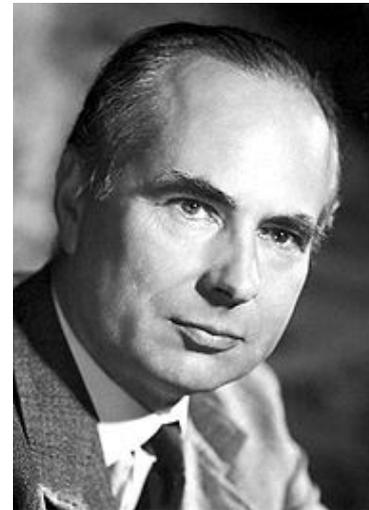


Hodgkin-Huxley模型

- 1952年霍奇金（Hodgkin）和赫胥黎（Huxley）利用乌贼轴突的电压钳位实验数据建立了经典的Hodgkin-Huxley定量模型。



Sir Alan Lloyd 霍奇金 (Hodgkin)



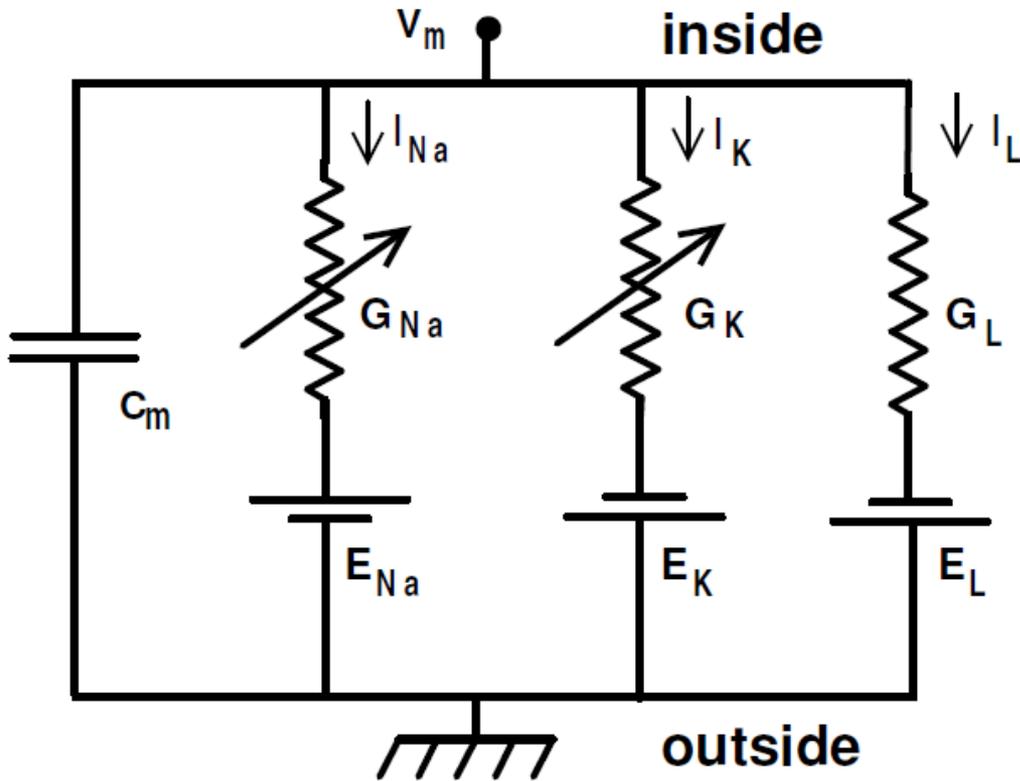
Sir Andrew 赫胥黎 (Huxley)

Hodgkin-Huxley模型

Hodgkin-Huxley定量模型不仅复制了电压钳位数据本身，同时能仿真传播的动作电位，为可兴奋生物细胞的电生理特性的定量研究做出了开创性贡献，所以这两位研究者凭此获得1961年的诺贝尔生理学医学奖。

Hodgkin-Huxley模型

等效电路图



细胞膜上流过的电流主要取决于离子通道的阻抗以及细胞膜上的电容，总离子电流主要是由 Na^+ 、 K^+ 和 Cl^- 组成。

$$I = C_m \cdot \frac{dV}{dt} + I_{Na} + I_K + I_L$$

Hodgkin-Huxley模型

根据实验数据分析可知， I_{Na} 、 I_K 和 I_L 之间没有耦合关系，故可以用下面的方程表示：

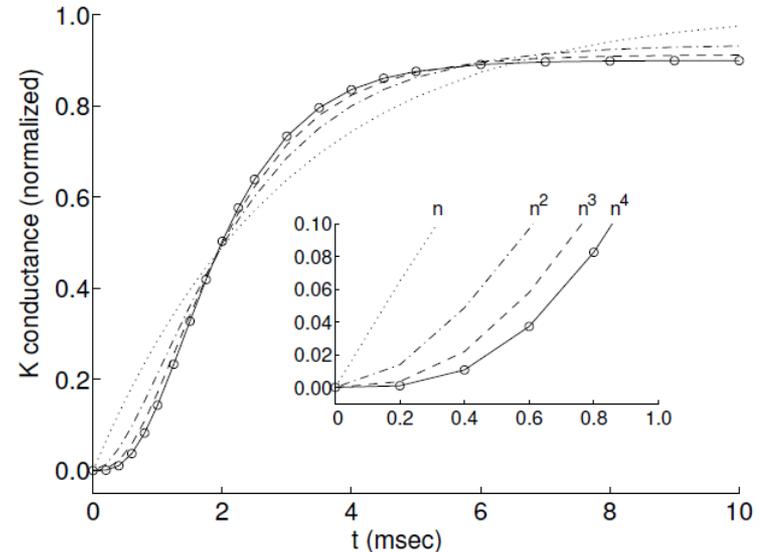
$$I_{ion} = G_{Na}(V - E_{Na}) + G_K(V - E_K) + G_L(V - E_L)$$

首先看K通道的电导：经过对数据的拟合，它的表达式中只有一个激活型参量 n 。

$$G_K = g_{K,max} \cdot n^4$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n \cdot (1 - n) - \beta_n \cdot n$$

$$\alpha_n = \frac{0.1 - 0.01V}{e^{1-0.1V} - 1}; \beta_n = 0.125 \cdot e^{-V/80}$$



Hodgkin-Huxley模型

●根据实验数据分析可知， I_{Na} 、 I_K 和 I_L 之间没有耦合关系，故可以用下面的方程表示：

$$I_{ion} = G_{Na} (V - E_{Na}) + G_K (V - E_K) + G_L (V - E_L)$$

再看漏电流：H-H模型中漏电流的作用是在没有任何去极化发生时维持固定的细胞膜静息电位，它的电导中不含激活型参量，表达式为

$$I_L = g_L \cdot (V - E_L)$$

Hodgkin-Huxley模型

●根据实验数据分析可知， I_{Na} 、 I_K 和 I_L 之间没有耦合关系，故可以用下面的方程表示：

$$I_{ion} = G_{Na} (V - E_{Na}) + G_K (V - E_K) + G_L (V - E_L)$$

最后，钠通道电流的电导中含有两个参量，即失活变量 h 和激活变量 m ，它们通过两个一阶微分方程来控制，即

$$G_{Na} = g_{Na} \cdot m^3 \cdot h$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m \cdot (1 - m) - \beta_m \cdot m$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h \cdot (1 - h) - \beta_h \cdot h$$

$$\alpha_m = \frac{2.5 - 0.1V}{e^{2.5 - 0.1V} - 1}; \beta_m = 4 \cdot e^{-V/18}$$

$$\alpha_h = 0.07 \cdot e^{-V/20}; \beta_h = \frac{1}{1 + e^{3 - 0.1V}}$$

Hodgkin-Huxley模型

$$\left\{ \begin{aligned}
 C_m \frac{dV}{dt} &= -g_L(V - E_L) - g_{Na}m^3h(V - E_{Na}) - g_Kn^4(V - E_K) + I_{inject} \\
 \frac{dm}{dt} &= \alpha_m \cdot (1 - m) - \beta_m \cdot m \\
 \frac{dh}{dt} &= \alpha_h \cdot (1 - h) - \beta_h \cdot h \\
 \frac{dn}{dt} &= \alpha_n \cdot (1 - n) - \beta_n \cdot n
 \end{aligned} \right.$$

参数：

i	Na	K	L
$g_i/\text{mS} \cdot \text{cm}^{-2}$	120	36	0.3
E_i/mV	115	-12	10.6

- 通常取 $C_m = 1\mu\text{F}/\text{cm}^2$ ，电位差 V 的单位为 mV ，时间的单位为 ms 。
- I_{inject} 为外加刺激电流项，单位为 $\mu\text{A}/\text{cm}^2$ 。

Hodgkin-Huxley模型

1. 描述神经细胞受激发膜内外电压与离子电流
2. H-H模型还能反映能量、离子流通量等信息
3. 根据H-H模型，没有外加电信号，神经元处于静息状态，当电流刺激高于某一阈值时产生动作电位；动作电位的频率随着刺激电流的增大而增大。
4. 若由实际测得的数据求出的参数与正常不同，则说明该细胞的离子通道发生病变，此为在医学方面的用途。

思考题

2-1 试述脑系统的构成。

2-2 什么是突触？它是如何进行信息加工？

2-3 什么是神经递质？常见的神经递质有哪些？

2-4 动作电位有哪些生理功能？

2-5 请给出霍奇金-赫胥黎方程及其等效电路图。

2-6 在大脑进化过程中，大脑皮层哪个区域变化最大？

Thank You

