

神经元的突触可塑性与学习和记忆

陈 燕*

(中国科学院生物物理研究所, 脑与认知科学国家重点实验室, 北京 100101)

摘要 大量研究表明, 神经元的突触可塑性包括功能可塑性和结构可塑性, 与学习和记忆密切相关。最近, 在经过训练的动物海马区, 记录到了学习诱导的长时程增强(long term potentiation, LTP), 如果用激酶抑制剂阻断晚期 LTP, 就会使大鼠丧失训练形成的记忆。这些结果指出, LTP 可能是形成记忆的分子基础。因此, 进一步研究哺乳动物脑内突触可塑性的分子机制, 对揭示学习和记忆的神经基础有重要意义。此外, 在精神迟滞性疾病和神经退行性疾病患者脑内记录到异常的 LTP, 并发现神经元的树突棘数量减少, 形态上产生畸变或萎缩, 同时发现, 产生突变的基因大多编码调节突触可塑性的信号通路蛋白, 故突触可塑性研究也将促进精神和神经疾病的预防和治疗。综述了突触可塑性研究的最新进展, 并展望了其发展前景。

关键词 NMDA 受体相关的突触可塑性, 学习, 记忆, 突触可塑性的机制

学科分类号 Q42

在神经系统中, 大量神经元通过突触相互联系形成神经回路。中枢神经系统的兴奋性突触主要以谷氨酸为递质, 突触前神经元释放谷氨酸, 通过突触后的谷氨酸受体(AMPA 和 NMDA 两种亚型), 将突触前神经元的信号传递到突触后神经元。谷氨酸与 AMPA 受体结合, 使突触后神经元去极化, 从而产生脉冲发放。NMDA 受体与谷氨酸结合, 将突触前电信号转变成突触后神经元内的 Ca^{2+} 信号, 启动一系列生化级联反应, 导致突触的可塑性变化。在神经元树突棘上, 谷氨酸受体及其偶联的信号转导通路, 通过各种支架蛋白形成突触后致密区(PSD), 它含有几百种蛋白质。这种复杂而精巧的棘突结构, 是接收突触前信号并进行生化加工的独立单元。树突棘能对接收的大量信号进行神经计算和整合, 并依据刺激的方式做出反应, 使突触的结构和功能发生相应变化, 即形成突触的可塑性。根据突触功能可塑性变化的性质不同, 它可分为长时程增强(long term potentiation, LTP)和长时程抑制(long term depression, LTD)。它们均能选择性地修饰行使功能的突触, 使突触连接增强或减弱, 因而能贮存大量信息, 被认为是学习和记忆的神经基础。突触可塑性可分为与传递效率有关的功能可塑性和与信息贮存相关的树突棘形态变化的结构可塑性。突触不仅能通过对 AMPA 受体通道的修饰,

以及 AMPA 受体插入和迁出突触来增强或抑制突触的传递效率, 而且能通过树突棘的增大和萎缩以及棘的消失和新棘的形成使传递效率发生变化。突触可塑性因神经细胞种类、发育阶段、激活方式不同而变化, 其形成机制复杂而多样。由于它可能是学习和记忆的神经基础, 长期以来一直都是分子和细胞神经生物学的热门研究领域之一。

虽然通常认为突触可塑性是学习和记忆的分子机制, 但从未在学习和记忆的同时于记忆相关的脑区中记录到相关的 LTP。因为动物的记忆形成要经过多次训练, 测定 LTP 的指标取平均值时可能会模糊了个体之间的明显差异。另外, 动物在进行学习和记忆时, 在大量突触中可能仅有少数或分散的突触被激活, 要记录到活性突触的变化也十分困难。同时, 已知 LTP 和 LTD 均能导致记忆的贮存, 不同突触产生的 LTP 和 LTD 在群体检测中可能相互抵消。最近这方面的研究取得了突破性的进展。Gruart 等^[1]报告, 在用声音引起小鼠的瞬膜条件反射实验中, 声音引起眨眼的同时, 在海马区记录到突触后场电位(postsynaptic field potential) 的

* 通讯联系人。

Tel: 010-64888528 Email: chenwsr@yahoo.com

收稿日期: 2007-10-27, 接受日期: 2007-11-30

增强. Whitlock 等^[2]在经过抑制性躲避训练 (inhibitory avoidance training) 的大鼠海马中, 检测到突触后场电位增强, AMPA 受体的 GluR1/2 亚单位数量的增加, 以及 GluR1 的 Ser831 磷酸化程度增加. 这些变化与高频电刺激诱发的 LTP 的变化相同. Pastalkova 等^[3]的实验表明, 用激酶(PKMz)的专一的抑制剂阻断大鼠海马已形成的晚期 LTP (L-LTP), 能使贮存的空间记忆丧失. 大鼠在训练中学习到的躲避电击位置的记忆与 L-LTP 一起消失了. 这些实验直接表明, LTP 是海马中学习和记忆形成的机制. 如果在贮存长期记忆的皮层注入激酶(PKMz)的专一抑制剂使之失活, 长期的嗅觉记忆也会很快丧失^[4]. 进一步研究哺乳动物脑中各种类型的突触可塑性与不同类型的记忆的关系, 以及不同形式的突触可塑性分子机制, 对认识学习和记忆的分子机制有重要的意义. 值得指出的是, 相当一些与精神迟滞疾病相关的突变基因大多编码突触可塑性信号转导通路中的调节蛋白, 深入研究突触可塑性机制将会对一些精神疾病的治疗提供新的启示. 因而, 研究突触的可塑性及其调节机制有重要意义.

1 突触的功能可塑性

1.1 突触功能的长时程增强(LTP)

神经激活突触后的 NMDA 受体, 可诱导与 NMDA 受体相关的 LTP, 造成突触前递质释放的增加, 突触后 AMPA 受体通道的电导增加和兴奋性突触后电流(EPSCs)的增加, 用荧光免疫法可观察到突触后致密区(PSD)上 AMPA 受体以及突触数量的增加. 这种突触可塑性是研究最深入的一种. 弱刺激引发的早期 LTP(E-LTP)促进了突触前谷氨酸的释放, 增加了突触后 AMPA 受体通道的开启、Na⁺离子的内流以及突触后膜的去极化. 同时, 活化的 CaMK II 使 AMPA 受体 GluR1 亚单位的 Ser831 磷酸化, 增加了单个受体通道的电导, 提高了传递效率. 强直刺激诱导的晚期 LTP(L-LTP), 除了突触效率长时程增强外, 还激活了细胞核内的基因转录和蛋白质合成, 使 LTP 得以长时间维持, 保证记忆的长期贮存或记忆的巩固. 强直刺激造成很强的突触后膜的去极化, 启动快速的神经脉冲发放. 同时活化了 NMDA 受体, 造成 Ca²⁺内流, 激活了通道附近及与通道结合的一些激酶如 CaMK II、ERK1/2、PKA、PKC 等, 通过各种信号转导途径引发一系列的可塑性变化, 如突触后致密区

AMPA 受体的磷酸化修饰, AMPA 受体从质膜下的受体库向 PSD 滑动使受体数量增加^[5], AMPA 受体迁入仅含 NMDA 受体的静息突触, 使之变为功能性突触^[6], 树突棘形态变化, 激活细胞核内基因表达以及新突触的产生. 内流 Ca²⁺与结合在 NMDA 受体通道上的钙调蛋白 (CaM) 结合 (Ca²⁺/CaM), 并与 CaMK II 形成复合物使之激活. CaMK II 迁移到 PSD 与 NMDA 受体的 NR2B 亚单位结合, 使 AMPA 受体 GluR1 亚单位的 Ser831 磷酸化, 导致受体通道的电导增加. Ca²⁺/CaM 还激活腺苷环化酶(AC)使 PKA 活化, 造成 GluR1 亚单位的 Ser845 磷酸化, 增加通道开启的可能性, 同时促进 GluR4 亚单位插入突触中, 增加传递效率. 活化的 CaMK II 和 PKC 还调节 AMPA 受体亚单位从质膜下受体库中向 PSD 转移, 使受体密度增加. 活化的 CaMK II 能激活 Ras-ERK 通路, 内流 Ca²⁺亦能直接激活 Ras 鸟苷交换因子(RasGEF)而活化 Ras-ERK 通路. 这条通路的活化能使质膜上的 K⁺通道磷酸化, 促进 LTP 的启动, 还能调节 AMPA 受体向突触的转运, 增加传递效率. 活化的 CaMK II 和 ERK 都能调节树突棘形态的变化和新突触的产生.

近来还发现了受体通道类型改变的突触可塑性, 即可通透 Ca²⁺的 AMPA 受体可塑性 (calcium-permeable AMPA receptor plasticity, CARP)^[7]. 受神经刺激活化的突触中, 含 GluR2 亚单位的 AMPA 受体数量增加, 取代通透 Ca²⁺的内向整流通道(含 GluR1 的 AMPA 受体), 使突触变为不能通透 Ca²⁺的内向非整流通道(含 GluR2 的 AMPA 受体).

虽然一般认为在 LTP 期间, NMDA 受体的变化对突触传递影响不大, 然而在活性诱导下, NMDA 受体的组分亦发生一定的变化. 含 NR2B 亚单位的 NMDA 受体内部化, 而含 NR2A 亚单位的 NMDA 受体迁入突触补缺, 因迁入的受体少于内部化的受体, 使 LTP 期间 NMDA 受体的反应性减低.

在活性突触中维持 L-LTP 需要与可塑性相关的可塑性因子, 亦称标识(Tag), 使活性增强的突触能捕获维持 LTP 所需的各种组分. L-LTP 期间在突触中能专一地激活标识的产生, 它可能是某些蛋白质、活化的激酶或蛋白质合成装置的组分. 在活性突触中, 它们截获突触新合成的或前次 L-LTP 产生的与突触可塑性相关蛋白, 使 L-LTP得以维

持. 突触之间能相互竞争截获这些蛋白质, 一个突触活性增强会导致另一突触的抑制, 说明 LTP 不仅是一个动态的过程而且是竞争性过程^[7].

维持 L-LTP 所需的基因转录和蛋白质合成是如何调节的? 快速的电信号通过 L 型钙通道 LTCs 和 NMDAR 通道迅速变为流入树突棘的 Ca^{2+} 信号, 形成 Ca^{2+} /CaM 复合物, 通过 CaMKIV、ERK 以及 cAMP/PKA 等激酶的信号转导途径, 将信号转移到细胞核中, 激活核内的转录因子 CREB(cAMP response element binding protein) 和 DREM(downstream regulatory element modulator). 同时内流的 Ca^{2+} 可激活细胞质中 T 淋巴细胞的核因子 NFAT(nuclear factor of activated T cell)使之转移到核中, 它们都能激活基因表达, 产生活性突触中维持 LTP 所需的蛋白质, 以及产生新的功能性突触所需要的蛋白质. 如果在动作电位的刺激下, 同时抑制了 LTCs 和 NMDA 受体的活性, 不产生内流 Ca^{2+} 信号, 就不能引起转录的激活.

1.2 突触功能的长时程抑制(LTD)

有多种方法通过不同的信号转导途径诱发 LTD, 然而经典 LTD 是通过 NMDA 受体诱导的. 持续低频刺激(0.5~5 Hz)下, 在海马 CA1 区激活 NMDA 受体会造成 Ca^{2+} 内流, 但比诱导 LTP 造成的 Ca^{2+} 内流要低得多. Ca^{2+} 高亲和性的磷脂酶 PP1 与 Ca^{2+} 结合后转移到突触且被激活, 使得被 CaMK II、PKA 和 PKC 磷酸化的 AMPA 受体去磷酸化. GluR1 亚单位羧基端 Ser831 的去磷酸化会降低通道的电导, 而 Ser845 的去磷酸化, 使得 AMPA 受体通道开启的可能性降低, 造成传递效率下降. 同时, Ser845 去磷酸化的 GluR1 亚单位, 遭到发动蛋白(dynamin)和网格蛋白(clathrin)调节的内部化, 降低了突触传递效率. 有较多的证据表明, 含 GluR2 亚单位受体的内部化是 LTD 产生的关键. 阻断 NMDA 受体活性或螯合内流的 Ca^{2+} 均能阻断 LTD 的产生.

NMDA 受体的 NR2A 和 NR2B 亚单位分别和多种信号转导组分相结合, 形成复杂的复合物, 以此调节 LTP 和 LTD. 一些实验指出, NR2B 亚单位与突触中的 RasGAP(Ras 的 GTP 酶激活蛋白)即 SynGAP 结合, 内流的 Ca^{2+} 通过 SynGAP 调节 Rap/P38MAPK 信号通路使 GluR2/3、GluR1 亚单位内部化, 产生 LTD. 最近有报告指出, NMDA 受体活化激活的 P38MAPK, 促进调节内吞的小 GTPase Rab5 与结合 GDP 的抑制因子 GDI 结合,

使之活化并转移到突触后 PSD 外的胞吞区, 与网格蛋白(clathrin)及接头蛋白 AP2 结合, 调节 GluR2/3、GluR1 亚单位内部化^[9]. 但对 NR2B 亚单位与什么信号转导通路结合, 调节 LTP 还是 LTD 存在不同的见解. Palmer 等^[10]指出, hippocalin 是仅在中枢神经系统中存在的高亲和性 Ca^{2+} 结合蛋白, 在海马 CA1 区锥体细胞中最富集, 诱导 LTD 时它是 NMDA 受体内流 Ca^{2+} 的传感器, 通过直接与接头蛋白 AP2 复合物中的 $\beta 2$ -adaplin 亚单位结合, 调节活性相关的 AMPA 受体的内吞. LTD 期间 AMPA 受体的内部化机理受到关注但远未清楚.

LTP 期间主要是含 GluR1 的 AMPA 受体迁入突触, 而 LTD 期间主要是含 GluR2 的 AMPA 受体从突触迁出. 突触的双向可塑性是分别通过 AMPA 受体的两种不同亚单位的进入和迁出来调节的. 那么, 下一轮激活突触双向可塑性如何能继续发生? McCormak 等^[11]最近证明, 活性诱导含 GluR1 的 AMPA 受体向突触迁入的同时, 发生了与活性无关的含 GluR1 的 AMPA 受体和含 GluR2 的 AMPA 受体的对等交换. 在含 GluR1 的 AMPA 受体迁入的同时携带了帮助 AMPA 受体在突触后插入的插座蛋白(slot protein), 以利于受体交换时含 GluR2 的 AMPA 受体的插入. 这种与活性无关的受体的对等交换缓慢地进行, 它不改变突触的强度, 但能改变 AMPA 受体中亚单位的组分, 以利于下次突触可塑性的诱导.

虽然现已报告了许多类型的 LTP 和 LTD, 但它们都与什么类型的记忆相关还需要进行大量深入的研究.

2 AMPA 受体向活性突触的转运是调节突触功能可塑性的重要途径

2.1 AMPA 受体向活性突触的转运

除了突触 PSD 上 AMPA 受体的修饰改变通道的传导特性之外, 突触后 AMPA 受体的数量在更大程度上决定了突触的快速兴奋性传导的效率, 它在突触后的密度受神经活性的调节. AMPA 受体亚单位的转录和蛋白质的合成, 受体亚单位向突触的转运及内部化, 均受到神经活性调节.

AMPA 受体是由 4 种亚单位(GluR1~GluR4)组成的四聚体, 通常由 2 个同源或异源二聚体(GluR1/1、GluR2/2 或 GluR1/2、GluR2/3)组成. GluR1 亚单位羧基端是长尾的, GluR3 亚单位羧基

端是短尾的, 而 GluR2 和 GluR4 因剪接方式不同羧基端有的是长尾, 有的是短尾. AMPA 受体亚单位在内质网合成后经糖基化修饰就组成了二聚体或四聚体, 经过在高尔基体中进一步糖基化修饰, 定向转运到突触外质膜下的受体库中或直接插入突触中. 羧基端是长尾的受体亚单位 GluR1/4 的二聚体以及 GluR1-GluR2 异源二体在神经活性调节下迁入和迁出突触. 短尾的 GluR2/3 通过组成性循环直接插入到突触中, 不受神经活性的调节, 而 GluR2/3 的内吞受神经活性调节. 这些受体亚单位都不含马达结构域, 不能独立地迁移到突触中. 神经元中存在大量支架蛋白和辅助蛋白协助它们转运. 一般说来, 含有 80 个氨基酸的 PDZ 结构域的支架蛋白, 能与 AMPA 受体亚单位羧基端的 PDZ 结合位点结合, 帮助受体亚单位转运到突触中并促进它们在突触后 PSD 中的定位和聚集. 在内质网上新合成的 GluR1 亚单位通过羧基端的 PDZ 结合位点与含 PDZ 结构域的支架蛋白 SAP-97 结合, 有利于 GluR1 亚单位向突触外的质膜下受体库中转运, 亦有利于 LTP 期间被磷酸化的 GluR1 迁入到突触中. GluR1 亚单位羧基端的 PDZ 结合位点又能与 4 次跨膜的蛋白 stargazin 结合^[12], 内质网中新合成的 GluR1 就与 stargazin 结合, 有利于受体亚单位的多聚及从内质网中释放出来. Stargazin 作为受体的辅助亚单位, 帮助含 GluR1 亚单位的受体从质膜上运送到突触外的质膜下受体库中. 库中贮存了胞内近 90% 的含 GluR1 亚单位的受体, stargazin/GluR1 亚单位复合物在质膜上可自由滑动, 复合物中的 stargazin 一旦与 PSD-95 结合就将受体复合物插入到突触表面. 在基础条件下这种插入是很缓慢的^[12]. 在神经活性诱导下激活的 PKC 使 GluR1 的 Ser818 磷酸化, 这是受体亚单位插入突触的关键步骤^[13]. 同时活化的 CaMK II 及 PKC 使 stargazin 羧基端的多个 Ser 磷酸化, 磷酸化的 stargazin 羧基端的 PDZ 结合位点与支架蛋白 PSD-95 结合, 保证了磷酸化的 GluR1 转移到突触中且聚集在突触表面^[14]. 在活性诱导下 GluR1-GluR2 异源二聚体依 GluR1 的方式聚集于突触中. 反之, stargazin 的去磷酸化会造成 GluR 亚单位从突触中迁出, 导致 LTD. Elias 等^[15]最近报告在未成熟的棘中 AMPA 受体亚单位通过 stargazin 与 SAP-97 结合转运到突触中. 在成熟的棘中, AMPA 受体亚单位通过与 PSD-95 和 PSD-93 的结合转运到突触中. Schlüter 等^[16]发现 PSD-95 和

SAP-97 因 N 端修饰不同有 α 和 β 两种异构体. PSD-95 以 α PSD-95 为主, N 端的两个半胱氨酸都棕榈酰基化, 以活性无关的方式调节突触中 AMPA 受体的转运. 而 β SAP-97 是 N 端含 L27 结构域的异构体, 它以 CaMK II 活性相关的方式调节突触中 AMPA 受体的数量.

羧基端短尾的亚单位 GluR2-GluR3, 能与多种含 PDZ 结构域的蛋白质结合. 在胞质内转运受体亚单位的滤泡中 GluR2-GluR3 就与谷氨酸受体结合蛋白(GRIP)、AMPA 受体结合蛋白(ABP)及蛋白激酶 C α 结合蛋白 PICK1 结合, 有助于受体亚单位向突触的转运. GluR2/3 羧基端的 PDZ 结合位点能与 N-乙酰马来酰亚胺-敏感的融合蛋白(N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein, NSF)结合. 滤泡中的 GluR2/3 是通过 NSF 相关的滤胞膜与胞质膜的融合插入到突触的 PSD 上. 在突触表面和细胞质之间形成快速的不受神经活性调节的组成性循环. GRIP 及 ABP 都是带有 6 个 PDZ 结构域的蛋白质, 其中, 3、5、6 的 PDZ 结构域与 GluR2/3 羧基端的 PDZ 结合位点结合. GRIP 和 ABP 亦以 PDZ 结构域互相结合, 形成 AMPA 受体的超分子复合物, 通过抑制受体的内吞使它们定位并聚集于突触表面. 这种结合受到神经活性的调节, 神经活性激活的 PKC 可使 GluR2 的 PDZ 结合位点中 Ser880 磷酸化而解离与 GRIP/ABP 的结合, 且促进含 PDZ 结构域的 PICK 与 GluR2 的结合, 减少 AMPA 受体的聚集, 使受体亚单位 GluR2/3 内部化, 造成长时程抑制(LTD). 同时 SNAP(NSF 的结合蛋白)与 GluR1 的结合会使 PICK 离解, 有利于 AMPA 受体在突触上的稳定. GRIP/ABP 与 GRIP 相关蛋白 GRASP-1(一种鸟苷交换因子 RasGEF)的结合, 有可能通过 Ras 信号传导来调节 AMPA 受体的分布.

最近, Ju 等^[17]利用二砷酸染料与羧基端带有 4 个半胱氨酸的 AMPA 受体亚单位(GluR1 和 GluR2)的结合, 在神经活性诱导下, AMPA 受体向突触转运时, 区别出已存在于胞内的 AMPA 受体和在突触中新合成的 AMPA 受体向突触的转运. 进一步证实了神经活性的诱导会激活树突中新的受体亚单位的合成, 树突内 AMPA 受体的亚单位和新合成受体的亚单位均向活性突触中转运, 这是突触传递效率增强的一个重要原因.

2.2 调节 AMPA 受体转运的信号通路

GluR1 受体亚单位向突触的转运受神经活性的

调节,神经活性激活 NMDA 受体产生内流的 Ca^{2+} 信号,通过多种信号转导途径调节 GluR1 受体亚单位的胞吞、胞吐和向突触的迁移.一条重要的通路是内流的 Ca^{2+} 与 CaM 结合后,激活结合在 NMDA 受体 NR2B 亚单位上的 CaMK II 激酶,活化的 CaMK II 调节 RasGEF 或 RasGAP 的活性,从相反的两个方向调节 Ras-ERK 通路活性,促进 AMPA 受体迁入突触或内吞^[18].同时结合了 Ca^{2+} 的钙调蛋白(Ca^{2+} /CaM)亦可直接激活结合在 NMDA 受体 NR2B 亚单位上的 RasGEF (RasGRF1)使 Ras 活化,激活 Ras-ERK 通路,使 AMPA 受体的 GluR1 及 GluR1/ GluR2 亚单位在神经活性的驱动下向突触中迁移^[19].使人们意外的是,与细胞增殖和分化相关的信号转导通路 Ras-ERK 的激酶 ERK1/2 在成熟的神经元中大量富集,在一个不再增殖和分化的神经元中,这条信号通路调节着树突棘的功能和结构变化.用 MEK (MAPK/ERK 的激酶)的抑制剂 P98059 和 U0126 处理海马神经元,抑制 ERK1/2 活性的同时检测到 NMDA 受体相关的 LTP 被阻断.用定时的成像技术可观察到在重复的去极化形成 LTP 的海马神经元中,有丝状伪足和新棘的形成.用 U0126 处理就观察不到丝状伪足和新棘的形成.说明 Ras-ERK 通路不仅与突触的功能可塑性相关,与突触结构可塑性也相关^[19].Ras 还能激活膜结合的 ERK1/2 库,使质膜上的 $\text{Kv}4.2 \text{ K}^+$ 通道磷酸化而促进 LTP 的起始.海马 CA1 区和 CA3 区中 NMDA 受体无关的 LTP,以及扁豆体中的 LTP 都与 Ras-ERK 信号通路相关.单眼剥夺后,对侧视皮层优势柱重建突触联系时亦要求 Ras-ERK 信号通路的转导.RasGEF 敲除小鼠,在水迷宫训练中丧失了记忆水下平台的能力.这些都表明损坏这条信号转导通路就破坏了记忆,RAS-ERK 信号通路调节着突触传递的变化和新的突触回路的形成.

突触中活化的 CaMK II 可将质膜下受体库中谷氨酸受体亚单位的结合蛋白 stargazin 磷酸化,而活化的 PP1 可使 stargazin 去磷酸化,从两个方向调节 AMPA 受体进出突触.这是 GluR1 及 GluR1/ GluR2 亚单位迁入或迁出突触的另一种调节方式^[21].突触中内流的 Ca^{2+} 还可以激活 PI3K 信号转导通路.内流 Ca^{2+} 激活 CaMK II /Ras,活化的 Ras 结合到邻近的与 AMPA 受体结合的肌醇磷脂激酶 (PI3K)上,使它活化并产生三磷酸肌醇磷脂(IP3),IP3 结合到转运 AMPA 受体的滤泡膜上,促进滤胞

的胞吐,使突触中 AMPA 受体增加^[20].

近年来随着对 LTP 和 LTD 调节机理的深入研究,人们发现 PSD 上的 NMDA 受体和与它相关的多种信号传导通路的组分之间有着精细和复杂的结构联系,使它们能自如地控制 LTP 和 LTD 的产生.突触中 Ras 超家族的小 GTPase(Ras, Rap)受到它们的活化因子(GEF)和失活因子(GAP)的调节,能在结合 GTP 的活性状态和结合 GDP 的失活状态之间转换,是控制 AMPA 受体转运的分子开关.活化的 NMDA 受体通道如有大量 Ca^{2+} 内流,能激活 RasGEF 与 NMDA 受体亚单位的结合,活化 Ras.如仅有低水平 Ca^{2+} 内流则激活 RapGEF 与 NMDA 受体亚单位的结合活化 Rap.活化的 Ras 激活 P42/P44MAPK,调节含 GluR1 亚单位的受体进入突触,而活化的 Rap 激活 P38MAPK 调节含 GluR2 的 AMPA 受体内部化,是两个作用相反的信号传导通路^[21].

应用 NMDA 受体亚单位 NR2A 和 NR2B 的专一性抑制剂,研究突触可塑性的调节机理,Liu 等^[22]发现 NR2A 亚单位调节突触的增强(LTP)而 NR2B 亚单位则调节突触的抑制(LTD).Krapivinsky 等^[18]报告 NMDA 受体的 NR2B 亚单位与 Ras 的鸟苷交换因子 RasGRF1 结合,使 ERK 信号通路直接与 NMDA 受体结合.NMDA 受体活化形成的 Ca^{2+} /CaM 与 RasGRF1 结合使 Ras 活化,激活了 Ras/ERK 通路引发 LTP.随后有研究指出,出生后至 7 天的海马神经元突触中,NMDA 受体以 NR2B 亚单位为主,NR2B 亚单位通过 RasGEF 激活 Ras-ERK 通路调节 LTP.在成熟的海马神经元 (> P21) 的突触中 NMDA 受体以 NR2A 亚单位为主,由 NR2A 亚单位通过 CaMK II 及 RasGEF 调节 Ras-ERK 通路,引发突触的 LTP.但 NR2A 亚单位与 Ras-ERK 信号通路的偶联还不清楚.而 P7~P8 的海马神经元通过 PKA 调节 LTP,且与 CaMK II 无关.最近 Barria 等^[23]指出,突触中 NMDA 受体 NR2 亚单位的羧基端都能直接与 CaMK II 结合,并与 Ras-ERK 信号通路偶联.NR2B 亚单位的羧基端以高亲和力与 CaMK II 结合,而 NR2A 亚单位与 CaMK II 结合的亲和力较低,活化的 NR2B 亚单位激活 CaMK II /Ras/ERK 通路诱发 LTP 要比 NR2A 亚单位通过该通路诱发 LTP 强得多.当有充分 Ca^{2+} 进入突触时,NR2A 亚单位可以诱发 LTP.同时,突触中存在的异源 NMDA 受体如 NR1/NR2A/NR2B 和 NR1/NR2B 都

含有 NR2B 亚单位, 它们与 CaMK II 的结合能诱发 LTP. NMDA 受体中 NR2A/2B 亚单位含量的变化调节着由 CaMK II 活性诱发的 LTP 的强度.

然而 Massey 等^[24]和 Kim 等^[25]指出, 无论皮层或海马神经元中 NMDA 受体的 NR2B 亚单位均能与突触中的 RasGAP 即 SynGAP 形成一个复合物, 主要定位在突触外质膜上. 如果抑制了突触间隙中谷氨酸的回摄, 突触外含 NR2B 亚单位的 NMDA 受体被谷氨酸激活, 通过 SynGAP/Rap/P38MAPK 通路使 Glu2/3 及 GluR1 内吞而诱发 LTD^[25]. 在突触中则以含 NR2A 亚单位的 NMDA 受体为主, 它的活化通过 Ras/ERK 通路促进 GluR1 亚单位向突触中积聚而诱发 LTP.

Krapivinsky 等^[26]进一步报告, PSD 上的 NMDA 受体的 NR2B 亚单位与一个含有 13 个 PDZ 结构域的支架蛋白 MUPP1 结合, SynGAP 及 CaMK II 也分别与 MUPP1 结合, 它们形成了一个与受体结合的大的复合物(SynGAP-MUPP1-CaMK II complex), 以此与 Rap-P38MAPK 信号通路偶联. 基础条件下, 复合物中的 SynGAP 被 CaMK II 磷酸化而失活, 激活了 Rap 及 P38MAPK, 会使 AMPA 受体亚单位的内吞增加, 降低突触的传递效率. 而 NMDA 受体活化后 $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$ 就与复合物中的 CaMK II 结合, 使 CaMK II 解离下来, 与受体结合的 SynGAP 去磷酸化而活化, 从而使 Rap 及 P38MAPK 失活, 抑制了 AMPA 受体亚单位的内吞, 使 PSD 上受体的点状聚集增加, 突触的传递效率增加, 引起 LTP. 他们还发现, SynGAP 调节 Rap 活性的能力远高于 Ras. Berberich 等^[27]注意到电刺激过表达 NR2B 亚单位的转基因小鼠, 诱导的 LTP 明显增强, 学习和记忆的能力亦增强. 同时过表达转运 NR2B 亚单位的动力蛋白 FIK17 的转基因小鼠, 亦可造成 NR2B 亚单位表达的增强、LTP 的增强以及学习和记忆的增强. 为研究 NR2 亚单位对诱导突触可塑性的作用, 最近他们用 NMDA 受体 NR2 亚单位的专一抑制剂进行实验, 发现用抑制剂 NVP-AAM077 阻断 NR2A 亚单位通道活性, 强直刺激仍能诱导 LTP, 说明 NR2B 亚单位的激活能诱发 LTP. 无论 NR2A 和 NR2B 亚单位的专一抑制剂或非专一性抑制剂都只能减低 40% 的 LTP, 不能全部阻断 LTP. 说明 NR2 的 2 个亚单位对诱导 LTP 并无选择性.

以上结果还有不少的矛盾, 但不能排除采用的神经元和实验条件上存在差异. 虽然对 NMDA 受

体的 NR2B 亚单位与哪种信号通路偶联, 它诱导突触的增强还是减弱有着不同的看法, 且 NR2A 亚单位与 Ras/ERK 通路的连接还不清楚, 但可以确定突触中 NR2A 亚单位的激活可以诱发 LTP, 突触中 NR2B 亚单位的激活亦可以诱发 LTP, 同时突触外 NR2B 亚单位与 SynGAP 的结合通过 Rap/P38MAPK 通路可诱发 LTD.

3 突触的结构可塑性

树突棘是树突上兴奋性突触的突触后部分. 棘头通过一个细小的颈部与树突的轴连接, 是含有谷氨酸受体的功能单位, 亦是一个整合输入信息和进行生化加工过程的独立单元, 人们相信它可能是记忆贮存的地方. 用定时的双光子激光扫描显微镜(time-lapse two photon laser-scanning microscopy)可连续观察树突棘变化. 绿色荧光蛋白标记神经元的 actin, 观察到静息条件下树突棘是一个不断运动着的结构, 大小和形状各异. 棘中富含 actin 纤维, 在棘颈和棘头的中心 actin 纤维成束状排列, 棘头的周围 actin 纤维成网络状排布. 棘中的 actin 处于永恒的变化中, 仅有 5% 的 actin 是稳定的, 绝大部分的 actin 在 2 min 内全部转换. 棘的形状和大小决定了棘中 AMPA 受体的数量. 蘑菇状的大棘头中 AMPA 受体高度聚集在 PSD 上(150 个 AMPA 受体/棘), 是高效传递的突触. 小棘头及丝状伪足中仅有 NMDA 受体, 不含 AMPA 受体, 可能是静息突触. 大部分树突棘在几个月期间是稳定的, 约 5% 的棘会出现发生或消失的变化. 在神经活性诱导下可见到棘形态的双向变化及棘的发生和消失. 这种结构可塑性的改变伴随着突触强度的可塑性变化^[28].

经典的电生理方法无法检测单个棘的突触后谷氨酸受体的敏感性, 也不能直接测定 AMPA 受体数量. 封闭的硝基咪唑谷氨酸甲氧基衍生物(MN1-glutamate)可被双光子激光激活, 能从三维方向对单个树突棘释放谷氨酸, 并通过荧光成像观察被激活的树突棘的变化^[29]. 在谷氨酸诱导 LTP 期间, 刺激后 20 s 即可见到棘变大, 变化高峰在 60 s, 有些棘的变化持续 1 h 以上. 蘑菇状棘头(大棘)瞬时变大, 但会较快恢复原状. 仅含 NMDA 受体的小棘会持续增大且伴有 AMPA 受体迁入. 进一步研究发现, 棘颈的形态(长度和直径)决定了活化的突触中内流 Ca^{2+} 的浓度和维持的时间. 蘑菇状大棘的棘颈短粗, 突触后内流 Ca^{2+} 升高后容易扩

散,使树突中的浓度下降很快,故造成棘头瞬时变大,突触传递瞬间增强.小棘的棘颈细而长,LTP期间内流的 Ca^{2+} 能较长时间保留在棘中且维持高浓度,使棘头能持续变大,突触传递增强的时间较长^[30].

实验已经证明,LTP期间有AMPA受体迁入静息突触,使它转变成功能性突触.用电生理方法检测AMPA受体和NMDA受体在传导上的差别或用免疫金标记AMPA受体和NMDA受体的亚单位进行细胞学观察,都证明了不含AMPA受体的静息突触的存在,且在活性诱导下向功能性突触转变.对表达绿色荧光蛋白标记的GluR1海马CA1区培养神经元进行成像观察,可见到LTP期间胞质中存在的绿色荧光标记的GluR1迁移到棘中,呈点状聚集在PSD,本无绿色荧光蛋白标记的静息突触转变成为有绿色荧光蛋白标记的突触.近来Marie等^[31]报告将携带CaMKIV或CREB的cDNA的Sindbis病毒转染海马神经元,增加它们的表达,会产生新的静息突触.静息条件下,电生理方法检测到NMDA受体的反应性显著增加而AMPA受体的反应性却无明显变化.同时树突上NMDA受体的免疫化学染色明显增加,AMPA受体的免疫着色却无明显变化.这些都表明增加活化的CaMKIV,会增加核内磷酸化的CREB,促进基因转录和蛋白质合成,产生新的静息突触.动物学习过程在记忆脑区中确会发生树突棘增大、新的丝状伪足和新棘的形成.然而,仅以现有的研究结果来确定棘的形态变化和记忆的保持与巩固之间的相关性,理由还不充分,有些研究结果甚至相互矛盾,还需大量深入的研究.

培养神经元在诱导LTD期间,可见到树突棘内actin纤维减少、棘萎缩和棘密度降低,突触中绿色荧光蛋白标记的GluR1聚集点明显减少.谷氨酸受体亚单位GluR2/3受神经活性调节而内部化^[32].

4 结构可塑性的调节

现已公认,通过树突棘中富集的actin细胞骨架的动态变化可以调节棘的结构和形态.Actin细胞骨架以一定的组织方式维系着棘的形状.用绿色荧光蛋白标记actin对神经元进行观察,LTP期间随着棘头的增大可见到actin细胞骨架增多、actin聚合增加以及棘头外围actin网络的增加.LTD期间随着树突棘的萎缩和消失,棘中actin细胞骨架

减少,actin纤维断裂并解聚.突触可塑性期间如何实现这种动态调节?RhoGTPase家族中Rac、Cdc42和RhoA被公认是重要的细胞骨架动态变化的调节因子.它们像是分子开关,在结合了GTP的活性形式和结合了GDP的失活形式之间转换.神经活性和细胞表面的受体通过控制树突棘内 Ca^{2+} 的浓度和Rho因子的活性调节树突棘的运动.

树突棘中 Ca^{2+} 的浓度决定于可通透 Ca^{2+} 离子通道和棘内的 Ca^{2+} 库.树突棘内中等的或瞬时的 Ca^{2+} 浓度变化造成棘的生长和新棘的发生.树突棘中高浓度 Ca^{2+} 会造成棘的萎缩.Rac的活化促进树突扁平伪足的形成,棘的形成和增大.Cdc42的活化促进丝状伪足的形成.导向分子的引导可促进这些伪足突起伸长.RhoA的活化则抑制树突棘的形成和生长,造成应力纤维和黏着斑的形成,排斥导向分子的作用,促进“变形”的运动.Rnd1是RhoGTPase家族的另一个成员,它的过表达会使树突棘伸长.这些RhoGTPase在突触后受Db1家族的GEFs激活,被GAPs抑制活性.Ras和Rap亦参与了棘的动态调节.

神经活性经由不同的信号通路,通过GEFs和GAPs来调节RhoGTPase的活性.NMDA受体和Eph受体本身或通过支架蛋白能够与鸟苷交换因子Intersectin^[33]、GEFT^[34]、Kalirin^[35]、Tiam1^[36]及 $\beta/\alpha\text{PIX}$ ^[37,38]结合,受体同时还能与结合了Rac、Cdc42的actin结合蛋白N-WASP或WAVE结合.神经活性及胞外信号激活鸟苷交换因子而活化的Rac、Cdc42和Rnd1,可通过N-WASP或WAVE将actin相关蛋白Arp2/3活化,起始actin的聚合和分枝.此外,NMDA受体的活化能使结合了蛋白磷酸酶(pp1)的actin结合蛋白Neurabin和Spinophilin与微管上解离下来的鸟苷交换因子Lfc结合^[39],并转移到活性突触中.Lfc激活RhoA,调节actin纤维的剪切、解聚及棘的缩短和萎缩.而RhoGAP oligophrenin的活化则失活RhoA,抑制actin纤维的剪切和解聚.此外,受体激活的Ras和Rap与Rac、Cdc42及RhoA相同,它们都能活化下游的激酶和效应分子来调节actin细胞骨架的聚合、分枝或它的剪切和解聚.它们都能激活下游的激酶使肌球蛋白轻链磷酸化,促进肌动球蛋白actomyosin收缩,以此调节树突棘的形成、生长或萎缩和消失.这方面已有了较为详细的研究,不再赘述.

棘和突触的结构变化由棘中极其丰富的细胞骨

架的变化来调节. 受神经活性调节, 树突棘的形态变化伴随着 AMPA 受体和受体插座的支架蛋白运入突触, 为突触的功能可塑性变化创造条件. 因此, 突触的结构可塑性和功能可塑性是密不可分的相关过程. 已有报告指出, 在突触可塑性期间调节 AMPA 受体转运的信号通路也调节树突棘的发生或萎缩. 如 CaMK II 的活化既能促进 AMPA 受体迁入突触又能促进棘的生长, 抑制 SynGAP 的活性造成 AMPA 受体插入突触并促进棘的生长, 增加棘的密度. SynGAP 的活化既促进 AMPA 受体的内吞又能抑制棘的生长促进其萎缩. PKC 的活化增加 AMPA 受体的传递效率同时促进棘的形成和棘头增大. 这些通路调节突触传递的机制较为清楚, 但它们调节棘形态的机制还不清楚. 最近的研究^[40]发现, 能调节突触中 AMPA 受体转运的 Rap1 又可调节树突棘的形态变化. 活化的 Rap1 以高亲性与它的效应蛋白 AF-6 的 RA 结构域结合, 并将 AF-6 蛋白招募到质膜上, 能诱导棘颈的增长. 失活的 Rap1 使 AF6 从质膜上解离, 诱导棘的增大. 这种结构的变化与活化的 Rap1 诱导突触中 AMPA 受体减少, 而失活的 Rap1 诱导突触中 AMPA 受体增加是一致的.

虽然人们对突触可塑性进行了大量的研究, 特别是近来对分子机制的研究有了较大的进展. 但多数研究是在离体的培养细胞中进行的, 还需要在活体中进一步证实. 不同类型的突触可塑性分子机制的研究有待于进一步深入, 以利于对脑中不同记忆的分子机制的认识. 人的树突棘的功能及形态的异常对认知和记忆有重大影响. 已发现造成人的精神迟滞疾病和神经退行性疾病的突变基因中, 有较多的突变基因是编码调节树突棘结构的信号通路的组分, 如 α -PIX 的基因 ARHGEH6、Pak 激酶的基因 PAK3、Cdc42 鸟苷交换因子基因 (faciogenital dysplasia gene 1, FDG1) 以及 RhoGAP Oligophrenin 的基因 OPHN1. 这些患者的脑中树突棘发育不正常, 棘细而长, 形态及功能不受神经活性的调节. 因而进一步对突触可塑性的分子机制的研究不仅能增进对学习和记忆的分子机制的理解, 同时期待为精神疾病的治疗提供新的启示.

参 考 文 献

- Gruart A, Muñoz M D. Involvement of the CA3-CA1 synapse in the acquisition of associative learning in behaving mice. *J Neurosci*, 2006, **26**(4): 1077~1087
- Whitlock J R, Heynen A J. Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science*, 2006, **313**: 1093~1097
- Pastalkova E, Serrano P, Pinkhasova D, *et al.* Storage of spatial information by the maintenance mechanism of LTP. *Science*, 2006, **313**: 1141~1144
- Shema R, Sacktor T C, Dudai Y. Rapid erasure of long-term memory associations in the cortex by an inhibitor of PKMz. *Science*, 2007, **317**: 951~953
- Bredt D S, Nicoll R A. AMPA receptor trafficking at excitatory synapses. *Neuron*, 2003, **40**: 361~379
- Poncer J C. Hippocampal long term potentiation: silent synapses and beyond. *J Physiol Paris*, 2003, **97**: 415~422
- Gardner S M, Takamiya K. Calcium-permeable AMPA receptor plasticity is mediated by subunit-specific interactions with PICK1 and NSF. *Neuron*, 2005, **45**: 903~915
- Fonseca R, Nägerl U V, Morris R G M, *et al.* Competing for memory: hippocampal LTP under regimes of reduced protein synthesis. *Neuron*, 2004, **44**: 1011~1020
- Brown T C, Tran I C. NMDA receptor-dependent activation of the small GTPase Rab5 drives the removal of synaptic AMPA receptors during hippocampal LTD. *Neuron*, 2005, **5**: 81~94
- Palmer C L, Lim W, Hastie P G R, *et al.* Hippocampal functions as a calcium sensor in hippocampal LTD. *Neuron*, 2005, **47**: 487~494
- McCormack S G, Stornetta R T, Zhu J J. Synaptic AMPA receptor exchange maintains bidirectional plasticity. *Neuron*, 2006, **50**: 75~88
- Bats C, Groc L, Choquet D. The interaction between stargazin and PSD-95 regulates AMPA receptor surface trafficking. *Neuron*, 2007, **53**: 719~734
- Boehm J, Kang M G, Johnson R C, *et al.* Synaptic incorporation of AMPA receptors during LTP is controlled by a PKC phosphorylation site on GluR1. *Neuron*, 2006, **51**: 213~225
- Tomita S, Stein V, Stocker T J, *et al.* Bidirectional synaptic plasticity regulated by phosphorylation of stargazin-like TARPs. *Neuron*, 2005, **45**: 269~277
- Elias G M, Funke L, Stein V, *et al.* Synapse-specific and developmentally regulated targeting of AMPA receptors by a family of MAGUK scaffolding proteins. *Neuron*, 2006, **52**: 307~320
- Schlüter O M, Xu W, Malenka R C. Alternative N-terminal domains of PSD-95 and SAP97 govern activity-dependent regulation of synaptic AMPA receptor function. *Neuron*, 2006, **51**: 99~111
- Ju W, Morishita W, Tsui J, *et al.* Activity-dependent regulation of dendritic synthesis and trafficking of AMPA receptors. *Nature Neurosci*, 2004, **7**: 244~253
- Krapivinsky G, Krapivinsky L, Manasian Y, *et al.* The NMDA receptor is coupled to the ERK pathway by a direct interaction between NR2B and RasGRF1. *Neuron*, 2003, **40**: 775~784
- Thomas G M, Huganir R L. MAPK cascade signaling and synaptic plasticity. *Nature Neurosci*, 2004, **5**: 173~183
- Man H Y, Wang Q H, Lu W Y, *et al.* Activation of PI3-Kinase is required for AMPA receptor insertion during LTP of mEPSCs in cultured hippocampal neurons. *Neuron*, 2003, **38**: 611~624
- Zhu J J, Qin Y, Zhao M M, *et al.* Ras and rap control AMPA

- receptor trafficking during synaptic plasticity. *Cell*, 2002, **110**: 443~455
- 22 Liu L, Wong T P, Pozza M F, *et al.* Role of NMDA receptor subtypes in governing the direction of hippocampal synaptic plasticity. *Science*, 2004, **304**: 1021~1024
 - 23 Barria A, Malinow R. NMDA receptor subunit composition controls synaptic plasticity by regulating binding to CaMK II. *Neuron*, 2005, **48**: 289~301
 - 24 Massey P V, Johnson B E, Moulton P R, *et al.* Differential roles of NR2A and NR2B-containing NMDA receptors in cortical long-term potentiation and long-term depression. *J Neurosci*, 2004, **24** (36): 7821~7828
 - 25 Kim M J, Dunah A W, Wang Y T, *et al.* Differential roles of NR2A- and NR2B-containing NMDA receptors in Ras-ERK signaling and AMPA receptor trafficking. *Neuron*, 2005, **46**: 745~760
 - 26 Krapivinsky G, Medina I, Krapivinsky L, *et al.* SynGAP-MUPP1-CaMK II synaptic complexes regulate p38 MAP kinase activity and NMDA receptor-dependent synaptic AMPA receptor potentiation. *Neuron*, 2004, **43**: 563~574
 - 27 Berberich S, Punnakkal P, Jensen V, *et al.* Lack of NMDA receptor subtype selectivity for hippocampal long-term potentiation. *J Neurosci*, 2005, **25**(29): 6907~6910
 - 28 Nägerl U V, Eberhorn N, Cambridge S B, *et al.* Bidirectional activity-dependent morphological plasticity in hippocampal neurons. *Neuron*, 2004, **44**: 759~767
 - 29 Matsuzaki M, Honkura N. Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature*, 2004, **429**: 761~766
 - 30 Noguchi J, Matsuzaki M. Spine-neck geometry determines NMDA receptor-dependent Ca^{2+} signaling in dendrites. *Neuron*, 2005, **46**: 609~622
 - 31 Marie H, Morishita W, Yu X, *et al.* Generation of silent synapses by acute *in vivo* expression of CaMKIV and CREB. *Neuron*, 2005, **45**: 741~752
 - 32 Zhou Q, Homma K J. Shrinkage of dendritic spines associated with long-term depression of hippocampal synapses. *Neuron*, 2004, **44**: 749~757
 - 33 Irie F, Yamaguchi Y. EphB receptors regulate dendritic spine development via intersectin cdc42 and N-WASP. *Nature Neuroscience*, 2002, **5**: 1117~1119
 - 34 Bryan B, Kumar V, Stafford L J, *et al.* GEFT, A Rho family guanine nucleotide exchange factor regulates neurite outgrowth and dendritic spine formation. *J Biol Chem*, 2004, **279**(44): 45824~45832
 - 35 Penzes P, Beeser A, Chernoff J, *et al.* Rapid induction of dendritic spine morphogenesis by trans-synaptic EphrinB-EphB receptor activation of the Rho-GEF Kalirin. *Neuron*, 2003, **37**: 263~274
 - 36 Tolia K F, Bikoff J B, Burette A, *et al.* The Rac1-GEF Tiam1 couples the NMDA receptor to the activity-dependent development of dendritic arbors and spines. *Neuron*, 2005, **45**: 525~538
 - 37 Zhang H, Webb D J, Asmussen H, *et al.* A GIT1/PIX/Rac/PAK signaling module regulates spine morphogenesis and synapse formation through MLC. *J Neurosci*, 2005, **25**(13): 3379~3388
 - 38 Zhang H, Webb D J, Asmussen H, *et al.* Synapse formation is regulated by the signaling adaptor GIT1. *J Cell Biol*, 2003, **161**: 131~142
 - 39 Ryan X P, Alldritt J, Svenningsson P, *et al.* The Rho-specific GEF Lfc interacts with neurabin and spinophilin to regulate dendritic spine morphology. *Neuron*, 2005, **47**: 85~100
 - 40 Xie Z, Haganir R L, Penzes P. Activity-dependent dendritic spine structural plasticity is regulated by small GTPase Rap1 and its target AF-6. *Neuron*, 2005, **48**: 605~618

Neuronal Synaptic Plasticity, Learning and Memory

CHEN Yan*

(State Key Laboratory of Brain and Cognitive Science, Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

Abstract Extensive studies have indicated that synaptic plasticity of neurons, including functional and structural plasticity, is intimately related to learning and memory. Recently, a long-term potentiation (LTP) induced by learning was successfully recorded in hippocampal neurons of the trained rats, which lost their retention memory if the late LTP was blocked by a kinase inhibitor. These results show that LTP may be a molecular mechanism underlying memory. Therefore, further studies on synaptic plasticity in the mammalian brain are of significance to revealing molecular mechanisms underlying learning and memory. Furthermore, abnormal morphology, shrinkage and reduced density of dendritic spines and defects in LTP were observed in brains of the patients suffering from mental retardation and neurodegenerative diseases; many mutant genes found from these patients encode component proteins of signal transduction for neuronal plasticity. These studies on synaptic plasticity would certainly promote making the effective prevention and treatment procedures for mental and neurodegenerative diseases. Advances in synaptic plasticity studies and looks into the future of this research field are reviewed.

Key words NMDA receptor-dependent synaptic plasticity, learning, memory, mechanism of synaptic plasticity

*Corresponding author.

Tel: 86-10-64888528, E-mail: chenwsr@yahoo.com

Received: October 27, 2007 Accepted: November 30, 2007