

突触的发生与神经退行性病变

吴 萍 周 洁 邓锦波

突触是神经元与神经元之间、神经元与感受器或效应器之间的信号传导机关。神经系统常常被喻为神经网络系统,而突触在神经网络形成与功能等方面发挥着极其重要的作用。在人脑中,大约有 10^{11} 的神经元之间要形成至少 10^{15} 个突触,由于突触在神经系统中的特殊作用,突触的发生历来是神经科学的热点问题。神经肌接头(neuromuscular junction, NMJ)是研究突触发生理想模型。神经肌接头发生对理解中枢神经系统突触的发生有积极的意义,它们在结构和功能上与中枢神经系统突触有许多许多相似性^[1]。但中枢性突出与 NMJ 之间仍然存在着某种差别,如:中枢神经突触释放的递质以及突触后膜分布的受体与 NMJ 绝然不同。中枢神经系统突触释放的递质种类较多,如谷氨酸、GABA、多巴胺等,而神经肌接头释放的神经递质主要为乙酰胆碱。由于中枢神经系统突触的改变常常是神经退行性疾病的主要表现,故研究中枢神经系统突触发生及其病理变化对深入了解神经退行性病变有极其重要的理论与实际价值。本文试图就突触的发生及其与神经退行性病变关系文献做一回顾,旨在从突触发生以及突触结构与功能变化的角度来理解神经退行性疾病的病理基础。

一、树突棘与突触

1. 树突棘参与兴奋性突触的形成:早在一百多年前 Cajal 就描述过位于小脑 Purkinje 细胞表面的树突棘(dendritic spine)的存在。Cajal 推测树突棘的表面可能存在与其他神经元接触的位点。现在我们知道神经元之间的这种接触位点就是突触,哺乳动物神经细胞的树突棘表面就存在大量的兴奋性突触^[2]。树突棘是位于神经细胞树突表面的棘状突起,它是中枢神经接受突触传入信号的特殊结构。树突棘具有极

高的能动性(motility),这种形态学上的能动性与细胞骨架中肌动蛋白有关。树突棘有 3 种主要的形态:丝状伪足(filopodium)、纤细状树突棘(thin spine)和蘑菇状树突棘(mushroom spine)。新生神经元的丝状伪足通常可与许多轴突联系,而成熟神经元的丝状伪足较少,可能是新生突触形成能力减低的缘故。树突棘的能动性还表现在丝状伪足可以改变形状成为蘑菇状树突棘,而蘑菇状树突棘分布有大量的谷氨酸受体,它们是突触递质作用的主要靶目标^[3,4]。

2. 树突棘的可塑性:树突棘的形态不是一成不变的,而是在不断的变化中。树突棘的可塑性变化反应了突触的功能变化,如突触的强度、稳定性等。同时,树突棘的能动性非常强,且呈年龄依赖性和活动依赖性。年龄依赖的可塑性指的就是树突棘的能动性与年龄变化相关联,在刚出生时树突棘能动性较大,以后逐步下降,成年以后降至低点,其意义主要是参与突触的形成与解离等生理过程^[5]。树突棘和突触可塑性还呈活动依赖性,如机体的学习与记忆过程中就可以影响到突触可塑性。如感觉、经验和学习可以改变树突棘的形态,在丰富环境下饲养的大鼠可以增加它们的感受经历,可以增加树突棘的大小和数量;相反在暗室环境下饲养的动物视皮质内树突棘密度降低,而且树突棘变短,头部增宽^[6]。感觉剥夺实验可以导致树突棘的能动性降低,如:拔须可致小鼠皮质桶状区的树突棘和丝状突起的能动性大大降低,视力剥夺也可以引起视皮质树突棘能动性改变。突触的活动通常下调树突棘的能动性,在小鼠开眼之前单侧或双侧剥夺小鼠的视力可以引起视皮质在突触发生的关键时期树突棘能动性增强。这种现象的产生可能是基于对新生突触形成的稳定作用而产生的^[7]。用河豚毒素(tetrodotoxin, TTX)阻断突触神经递质的释放,可以导致树突棘能动性增加。相反,激活 AMPA 或 NMDA 受体可以减少树突棘的能动性^[8]。树突棘的活动依赖可塑性的电生理学基础可能与长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)相关。例如,树突棘的

基金项目:国家自然科学基金面上项目(30771140,30670688);河南省教育厅自然科学研究项目(2007180008);河南大学自然科学基金资助项目(2008YBGG048,05YBZR031)

作者单位:475005 开封,河南大学神经生物学研究所

通讯作者:邓锦波,教授,博士生导师。电子信箱:jinbo_deng@henu.edu.cn

迅速膨大通常由 LTP 所引发,而棘状突起的收缩则与 LTD 相关联。长时程增强效应还可以诱导某些学习与记忆区域树突棘数量和形态的改变,LTP 诱导后在进行电镜观察发现在海马和新皮质树突棘增多,体积增大;LTP 还可以诱导突触终扣增多。这些现象都提示 LTP 诱导新突触的形成。

二、突触的发生

1. 突触发生的一般过程:在突触发生过程中,前突触终末与树突棘之间的接触是最关键步骤。有两种假设用来解释突触发生的机制和过程,一种观点认为突触的发生主要是通过前突触终末及其丝状伪足主动搜寻树突棘,最终导致突触前成分与突触后成分的连接与突触的形成。另一种观点则认为树突棘的主动搜寻在突触发生和形成过程中起着关键作用^[9]。一般认为前突触终末是由生长锥发育而来。生长锥具有两种功能。一是在神经纤维寻径(path finding)过程中对神经纤维生长起着导航作用,二是在轴突的生长发育过程中,生长锥可以转化成前突触终末^[10]。另一方面,树突树(dendritic arbor)在突触的发生过程中也发挥着极其重要的作用。一般说来突触的发生需要经历两个连续的步骤,首先是前突触终末或生长锥与树突棘相互识别,这种识别产生了两者最初的接触;然后,位于轴突和树突的特异性蛋白产生并且聚集于这种最初的接触部位,形成功能上的突触连接。

突触发生的活细胞观察比较困难,尤其是对前突触终末和树突棘同时进行观察,故一般研究都是分别对前突触终末和树突棘生长与发育进行 time-lapse 观察也能推断出突触形成的过程。透明状的非洲蟾蜍蝌蚪是研究树突发育和稳定化的理想模型,蟾蜍蝌蚪在幼虫早期发育阶段是透明的,这就有利于在活体动物整体水平对标记的神经元进行连续观察数小时到数天。Gao 等^[11]曾对非洲蟾蜍顶盖内神经元树突分枝和树突树的形成进行过观察,他们观察了发育过程中树突树分枝及其稳定程度,有助我们了解突触形成规律。他们发现:顶盖内神经元长出轴突之后的数小时,树突开始分枝,然后,树突迅速分枝。几天后,树突分枝速率开始下降,仅为先前的一半左右。缩时电影显示树突快速分枝发生在树突发育的早期阶段,限制或增强树突形成都可能影响到神经元的整体活性。树突树的发生除了有不断的分枝和增长外,还有树突的回撤(retraction)。当神经元趋于成熟后,树突树生长与回撤都减少^[12]。树突树形成过程

中伴着突触的发生,当突触前后成分互相接触,膜连接分子开始特异性表达在突触前后膜上,例如:突触主要标志物 neurexins/neuroligins, cadherins/integrins 开始出现在突触连接上,同样,突触支架蛋白 CASK 和 PSD-95 也可以表达在突触前后膜上。然后,突触逐步成熟,神经营养因子配体与受体相结合,突触小泡在前突触末端聚集,递质受体也在突触后膜上聚集。最后,突触达到结构与功能上的完全成熟^[13]。观察还表明,从前突触终末与树突棘接触开始到超微结构意义上的突触形成,至少要 2h 以上。

2. 突触发生的超微结构变化:众所周知,成熟的突触的超微结构由突触前成分、突触后成分以及它们之间的突触间隙构成。典型的兴奋性突触由以下几部分构成:①前后突触活化区,即突触前后膜的增厚和特化;②前后突触活化区之间的约 20nm 宽的突触间隙;③前突触终末内的球形突触小泡(35~45nm)。突触后活化区常常特化为突触后致密结构(postsynaptic density, PSD),在这致密区存在大量的神经递质受体、离子通道和相关蛋白^[14,15]。但在突触发生早期,对突触的辨别并非易事,因为,新生突触(nascent synapse)并不是那么典型。一般认为新生突触有以下超微结构特征:①新生的突触常常存在于树突丝状伪足的表面;②突触后的特化区(突触后膜致密)不太明显;③突触前成分内有呈簇状的多形小泡(pleomorphic vesicle cluster),多形小泡形态多样,包括管状小泡和致密小泡均;④突触间隙结构不典型,常常很窄狭^[16]。

我们曾经对小鼠视皮质的突触发生进行过超微结构观察,在胚胎 15 天(E15)小鼠视皮质就可以发现原始前突触终末开始形成,轴突内可以见囊泡状结构^[17]。这些囊泡簇状聚集通常呈圆形或卵圆状直径较大(约 41~45nm)。这些囊泡可能就是所谓的新生突触内的多形囊泡。最初,这些前突触终末常常呈游离状,不与其他细胞或树突接触。后来,可以发现这些原始的前突触终末与其他神经元胞体或突起接触,但突触前膜和突触后膜尚未特化,特别是突触间隙不典型,仅约 5~10nm 宽。到 E18 突触前膜和突触后膜开始变厚,但突触后膜尚未特化成突触后致密区,突触前与突触后膜之间的间隙增宽至 15~20nm。与此同时,前突触终末内的突触小泡也逐渐变小。到了 P₀,前突触终末内的多形囊泡变小,直径约 40~44nm,而突触间隙变得更宽达 18~22nm。到 P₇,小鼠视皮质出现了典型的突触超微结构,前突触终末内

有大量的约 33 ~ 36nm 大小的突触小泡,突触间隙变得更宽达到 25 ~ 30nm。突触前膜和突触后膜进一步特化变厚,尤其是突触后膜更加增宽致密,形成突触后致密区。到 P₀, Gray' I 型和 Gray' II 型突触可以清楚辨别出来。上述结果反映了突触发生过程中,突触在结构上逐步成熟的过程。随着发育突触数量也逐渐增多,但这种增长曲线成 S 形变化,到生后 15 天突触数量迅速达到顶峰以后不再有明显的增加。

3. 突触发生的调节机制:在机体的整个生命过程中几乎都有突触的发生,但生后早期发育突触却呈爆炸式产生,这一时期对个体来说是可谓生命的关键时期(critical period)。在这一时期,形成的过量突触,机体必须对其进行修剪。这就是突触发生的调节机制,突触的发生受多种因素的调节,它们包括:周围的环境因素调节;活动依赖性(activity dependent)调节和受体调节等。脑内的一些化学分子可以直接调节突触的发生,例如脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF),它可以在突触发育过程中发挥一系列的调节功能,包括递质释放增强,突触小泡增多。BDNF 基因敲除突变小鼠表现出明显的突触形成障碍。神经营养素(neurotrophins)和细胞黏附分子也是突触发生所必须的,位于突触前成分的细胞黏附分子可以引发突触后膜的特化。突触的发生及其发育也是活动依赖性的。首先,树突树的发育及其稳定化(stabilization)与接收突触信息传入的强度密切相关;树突树的稳定性也是神经元及其突触的成熟表现。突触的活性如何调节树突树分布范围还不是十分清楚,一般认为,突触的功能活动促进进一步的树突支架的稳定完善。活体观察树突发育,证明突触的输入信号可以增加树突树的发育与稳定性,而突触输入信号的减弱可以使树突树的生长停顿,就象使用 TTX 的效果一样^[18]。树突发育和突触发生还受受体的调节,在这些受体中比较重要有 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体^[19]。NMDAR 和 AMPAR 的活性对于树突树的成熟非常重要,新生神经元中 AMPA/NMDA 率较低,而成熟神经元 AMPA/NMDA 率较高^[20]。NMDA 受体的激活还可以启动突触的发生,其机制可能是通过钙内流的第 2 信使产生作用。

三、胶质细胞在突触发生过程中的功能

1. 神经胶质细胞可以促进突触的发生:研究表明,胶质细胞在调控突触数量同时对突触的稳定性的维持起着重要作用。长期以来人们一直认为突触的

发生仅仅是神经元与神经元之间相互作用的结果^[21]。在中枢神经系统内,大部分神经元所支配靶部位在形成突触的前 1 周已经发生,而且突触的发生常常在胶质细胞的产生之后才开始形成。例如,在小鼠视网膜节细胞大约在妊娠 16 天(E16)左右开始到达四叠体上丘,P₀ 大部分细胞都已经到达了四叠体上丘。尽管轴突已经到达了这些靶部位,它们的突触形成却发生在生后 1 周之后,在这一时间,星形胶质细胞开始产生并且增殖。这种节细胞与胶质细胞在四叠体内发生的时空关系,强烈提示胶质细胞产生的信号可能会激发突触的发生^[22]。细胞培养的证据也证实了这一推断,在缺乏胶质细胞的情况下视网膜节细胞很少产生兴奋性突触后电流(excitatory postsynaptic currents, EPSCs),说明它们的突触活性减低,如与胶质细胞共同培养视网膜突触活性明显增加^[23]。与胶质细胞培养的节细胞之间形成的突触是无胶质细胞培养的 7 倍。上述证据充分说明胶质细胞对突触活性、突触的发生以及数量的维持是必不可少的。胶质细胞通过两种通路影响突触的发生。首先,胶质细胞释放蛋白质信号,如血小板反应蛋白(thrombospondin, TSP)等,而血小板反应蛋白可以直接导致培养的神元之间突触数量增加。这种蛋白具有胆固醇相似的功能,它可与 APOE 结合,参与前突触的形成^[24]。第 2 种途径是:胶质细胞可以产生还不清楚的信号通过增强突触后反应区增加突触功能,使它们由静止状态进入活动状态^[25]。胶质细胞还可以影响到突触的成熟。在共培养实验表明胶质细胞可以释放一些分子,而这些分子对于维持突触的结构成熟和功能激动时必须的。在中枢系统细胞外基质分子中(perineuronal nets, PNN)。PNN 的功能包括产生多种阳离子缓冲(polyanionic ion-buffering)效应,从而捕捉集聚在当地的生长因子和营养。PNN 还认为可以产生氧化剂刺激的保护作用,调节皮质缺血的反应。在突触 PNN 可能作为对细胞外信号分子(包括神经递质)发挥扩散屏障作用,PNN 也可以在稳定突触和突触可塑性过程中发挥作用^[26,27]。

2. 胶质细胞与突触之间的解剖与功能上的联系:Spacek 在 30 多年前就发现胶质细胞对突触有包裹作用,在电镜下,胶质细胞可以伸出突起围绕突触^[28,29]。后来小脑和海马内胶质细胞与突触的关系的三维结构也被建立^[30]。它们这种密切关系引发了人们对胶质细胞新功能的猜测,并且提出了突触的三位一体(tripartite theory)假说^[31],这一学说认为完整

的突触由前突触成分、后突触成分以及附近的胶质细胞构成,胶质细胞是突触连结中不可分割的部分,它们参与了突触的形成,并且部分或全部包裹着的突触的前成分和突触后成分,对突触间隙可以起着密封作用。三位一体学说除超微结构证据外,还得到了来自发生、发育方面的证据的支持。大部分突触产生于出生后的前 3 周,这一时期恰好是胶质细胞的形成时期,提示胶质细胞对于突触的发生是必不可少的^[32]。值得提醒的是,这种突触发生与胶质细胞的分化主要适合于谷氨酸能突触,而 GABA 能神经元建立的神经网络主要发生在胚胎时期,早于胶质细胞的分化,因此,GABA 能的神经元的突触连结可能独立于胶质细胞的而产生^[33]。

四、突触病变与神经精神性疾病

神经元与神经元之间的信号传导要依靠突触加以完成,因此精确地控制突触的发育对于维持神经网络的活动和脑的正常功能具有重要意义。一般认为,大脑的信息需要经过突触的化学变化才能得以传递与储存,突触的结构与化学改变主要是通过新突触生成与旧突触的清除加以实现。这种突触的生成与清除过程被称之为突触的可塑性,它是学习与记忆的基础^[34]。不言而喻,突触稳定性的丧失可以导致神经环路的中断并产生脑的疾患。如巨树突(megaden-drites)形成就可以导致严重的智力迟缓^[35]。无论是遗传、药物滥用、老化过程、病毒感染和其他原因,神经元之间的信息交流的异常可能是许多神经精神性疾病[如:精神分裂症、帕金森症、自闭症(autism)、阿尔茨海默病、毒品成瘾等]所共有。最近的研究表明许多神经性疾病都是以突触的病理改变为特征的,这些改变包括密度异常、树突棘的形态异常、突触丢失、突触信号传导和突触的可塑性异常^[36]。本文试图就某些神经精神性疾病的突触改变做简单的介绍:①阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD):AD 突触的病变可能是由于 A β (β -amyloid)淀粉样变引起的,突触的丢失与该疾病认知的下降直接关连。AD 的突触结构与功能发生一系列改变,如:不正常的树突棘形态,树突棘数目减少^[37],量化超微结构研究表明 AD 患者患病 2~4 年之后在颞部和前皮质区,突触密度降低 15%~35%,在海马竟高达 44%~55% 的突触丧失,故突触常被看作是治疗和缓解该疾病进行性认知下降的靶部位之一^[38];②自闭症系列紊乱(autism spectrum disorder, ASDs):包括自闭症、Asperger 综合征和广泛性发育紊乱(pervasive developmental

disorder)。它们的诊断主要根据以下行为特征,社交能力低下、语言能力下降和刻板。自闭症系列紊乱被认为突触水平的改变可能是其主要病理特点^[39]。现已证实在这些患者中某些突触细胞黏附分子如 NRXN 和 NLGN 缺乏也是该疾病病因之一。NRXNs 是突触前受体,而 NLGNs 则是 NRXNs 的配体,它存在于突触膜一侧,它们可以与 PSD-95 相互作用,也可以和 SAPAP 合 Shank 结合;③智力发育迟滞:如:Downs 症和自闭症系列病变造成的中枢神经系统内大范围功能失调,也可以引发树突棘的形态和数量的变化^[40]。脆性 X 综合征(fragile X syndrome, FXS),FXS 是一种常见的遗传性智力发育迟滞。它表现在智力减低、多动,对感受刺激高度敏感、焦虑、立体空间视觉损害、发育迟缓。一般认为三核苷酸(CGG)重复序列扩增,X 染色体上未激活的 FMR1 基因导致了脆性 X 精神迟滞蛋白(fragile X mental retardation protein, FMRP)的缺失导致了 FXS。Neuroligin 蛋白的基因缺陷也认为是自闭症原因之一。对患者和动物模型的研究已证实了树突棘形态发生了明显的改变。一些研究指出异常的细长树突棘经常可见到,说明 FXS 患者突触形态与功能发生了改变^[41];代谢型谷氨酸受体(mGluRs)mRNA 的转录、翻译紊乱,突触蛋白如 PSD-95、细胞骨架蛋白(如增长因子 Ia、SAPAP3/4 的异常都导致突触形态的改变^[42];④毒品的成瘾性,一些在体实验表明一些成瘾性药品,如可卡因、尼古丁和乙醇都可以引起突触可塑性。乙醇暴露动物模型证明,妊娠乙醇暴露可以诱导生后小鼠突触丧失,还可以导致视皮质椎体细胞树突棘减少,树突棘长度增长^[43]。

总之,突触是神经网络中神经元与神经元之间连结的关键结构,有着十分重要的生理功能。突触的发生对于神经系统的发育功能建立至关重要。突触发生障碍可导致神经系统功能障碍,某些神经退行性疾病的重要病理改变就是突触的结构改变和数量的减少以及突触功能障碍。研究突触的发生及其病变具有重要的理论与临床价值。

参考文献

- Sanes JR, Lichtman JW. Development of the vertebrate neuromuscular junction. *Annu. Rev. Neurosci.* 1999, 22: 389-442
- Carlisle HJ, Kennedy MB. Spine architecture and synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* 2005, 28(4):182-187
- Proepper C, Johannsen S, Liebau S, *et al.* Abelson interacting protein 1 (Abi-1) is essential for dendrite morphogenesis and synapse formation. *EMBO J.* 2007, 26(5):1397-1409

- 4 Toni N, Teng EM, Bushong EA, *et al.* Synapse formation on neurons born in the adult hippocampus". *Nat. Neurosci.* 2007, 10 (6): 727 – 734
- 5 Penzes P, Jones KA. Dendritic spine dynamics——a key role for kalirin – 7. *Trends Neurosci.* 2008, 31(8): 419 – 427
- 6 Leggio M G, Mandolesi L, Federico F, *et al.* Environmental enrichment promotes improved spatial abilities and enhanced dendritic growth in the rat. *Behav. Brain Res.* 2005, 163: 78 – 90
- 7 Harms KJ, Dunaevsky A. Dendritic spine plasticity: looking beyond development. *Brain Res.* 2007, 1184: 65 – 71
- 8 Oertner T G, Matus A. Calcium regulation of actin dynamics in dendritic spines. *Cell Calcium*, 2005, 37: 477 – 482
- 9 Deng J, Dunaevsky A. Dynamics of dendritic spines and their afferent terminals: spines are more motile than presynaptic boutons. *Dev Biol*, 2005, 277(2): 366 – 377
- 10 Geraldo S, Gordon – Weeks PR. Cytoskeletal dynamics in growth – cone steering. *J Cell Sci*, 2009, 122: 3595 – 3604
- 11 Gao FB, Brenman JE, Jan LY, *et al.* Genes regulating dendritic outgrowth, branching, and routing in *Drosophila*. *Genes Dev*, 1999, 13: 2549 – 2561
- 12 Wu G – Y, Zou DJ, Rajan I, *et al.* Dendritic dynamics in vivo change during neuronal maturation. *J Neurosci*, 1999, 19: 4472 – 4483
- 13 Munno DW, Syed NI. Synaptogenesis in the CNS: an odyssey from wiring together to firing together. *J Physiol*, 2003, 552(Pt 1): 1 – 11
- 14 胡人义, 范淑荣. 突触小泡膜表面突起与微管联系的超微结构研究. *神经解剖学杂志*, 1998, 14(4): 356 – 358
- 15 胡人义, 范淑荣, 程建华. 关于脑内突触超微结构研究的几个问题. *解剖科学进展*, 1995, 1(1): 1 – 12
- 16 Ahmari SE, Smith SJ. Knowing a nascent synapse when you see it. *Neuron*, 2002, 34(3): 333 – 336
- 17 Li M, Cui Z, Niu Y, *et al.* Synaptogenesis in the developing mouse visual cortex. *Brain Res Bull*, 2010, 81(1): 107 – 113
- 18 Reh T, Constantine – Paton M. Eye – specific segregation requires neural activity in three – eyed *Rana pipiens*. *J Neurosci*, 1985, 5: 1132 – 1143
- 19 Ghiani CA, Beltran – Parrazal L, Sforza DM, *et al.* Genetic program of neuronal differentiation and growth induced by specific activation of NMDA receptors. *Neurochem. Res.* 2007, 32(2): 363 – 376
- 20 Rajan I, Cline HT. Glutamate receptor activity is required for normal development of tectal cell dendrites in vivo. *J Neurosci*, 1998, 18: 7836 – 7846
- 21 Scheiffele P. Cell – cell signaling during synapse formation in the CNS. *Ann Rev Neurosci*, 2001, 26: 485 – 508
- 22 Ullian EM, Sapperstein SK, Christopherson KS, *et al.* Control of synapse number by glia. *Science*, 2001, 291: 657 – 661
- 23 Pfrieger FW, Barres BA. Synaptic efficacy enhanced by glial cells in vitro. *Science*, 1997, 277: 1684 – 1687
- 24 Christopherson KS, Ullian EM, Mallowney C, *et al.* Identification of two proteins involved in astrocyte – induced synaptogenesis. *Society for Neurosci Abstract*, 2003, 691: 3
- 25 Ullian EM, Christopherson KS, Barres BA. Role for glia in synaptogenesis. *Glia*, 2004, 47(3): 209 – 216
- 26 Frischknecht R, Seidenbecher C I, The crosstalk of hyaluronan – based extracellular matrix and synapses. *Neuron Glia Biol*, 2008, 4: 249 – 257
- 27 Frischknecht R, Heine M, Perraiss D, *et al.* Brain extracellular matrix affects AMPA receptor lateral mobility and short – term synaptic plasticity. *Nat. Neurosci*, 2009, 12: 897 – 904
- 28 Araque A, Parpura V, Sanzgiri R P, *et al.* Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. *Trends Neurosci*, 1999, 22, 208 – 215
- 29 Haydon, P G. GLIA: listening and talking to the synapse. *Nat. Rev. , Neurosci*, 2001, 2: 185 – 193
- 30 Witcher, M R, Kirov S A, Harris K M. Plasticity of perisynaptic astroglia during synaptogenesis in the mature rat hippocampus. *GLIA*, 2007, 55: 13 – 23
- 31 Faissner A, Pyka M, Geissler M, *et al.* Frischknecht R, Gundelfinger ED, Seidenbecher C. Contributions of astrocytes to synapse formation and maturation – Potential functions of the perisynaptic extracellular matrix. *Brain Res Rev*, 2010, 63(1 – 2): 26 – 38
- 32 Miller F D, Gauthier A S. Timing is everything: making neurons versus glia in the developing
- 33 Pfrieger FW. Role of glial cells in the formation and maintenance of synapses. *Brain Res Rev*, 2010, 63(1 – 2): 39 – 46
- 34 Yuste R, Bonhoeffer T. Morphological changes in dendritic spines associated with long – term synaptic plasticity. *Annu Rev Neurosci*, 2001, 24: 1071 – 1089
- 35 Kaufmann WE, Moser HW. Dendritic anomalies in disorders associated with mental retardation. *Cereb Cortex*, 2000, 10: 981 – 991
- 36 Baird DH, Hatten ME, Mason CA. Cerebellar target neurons provide a stop signal for afferent neurite extension in vitro. *J Neurosci*, 1992, 12: 619 – 634
- 37 Lau CG, Zukin RS. NMDA receptor trafficking in synaptic plasticity and neuropsychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(6): 413 – 426
- 38 Arendt T. Synaptic degeneration in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*, 2009, 118(1): 167 – 179
- 39 Abrahams BS, Geschwind DH. Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nat Rev Genet*, 2008, 9(5): 341 – 355
- 40 Persico AM, Bourgeron T. Searching for ways out of the autism maze: genetic, epigenetic and environmental clues. *Trends Neurosci*, 2006, 29(7): 349 – 358
- 41 Pfeiffer BE, Huber KM. The state of synapses in fragile X syndrome. *Neuroscientist*, 2009, 15(5): 549 – 567
- 42 Bassell GJ, Warren ST. Fragile X syndrome: loss of local mRNA regulation alters synaptic development and function. *Neuron*, 2008, 60(2): 201 – 214
- 43 Cui ZJ, Zhao KB, Zhao HJ, *et al.* Prenatal alcohol exposure induces long – term changes in dendritic spines and synapses in the mouse visual cortex. *Alcohol Alcohol*. 2010, 45(4): 312 – 319

(收稿: 2010 – 09 – 10)

(修回: 2010 – 11 – 22)