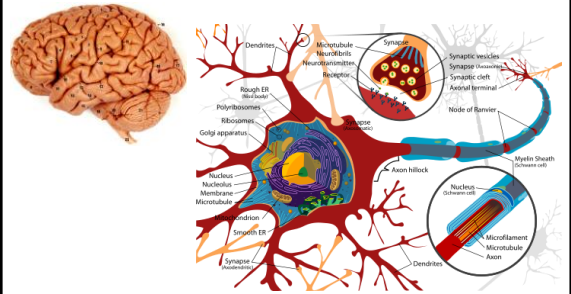


Where is the "MIND"? One body = One soul?



神經細胞的構造與功能



Adapted from Breedlove, Watson, & Rosenzweig (2010)

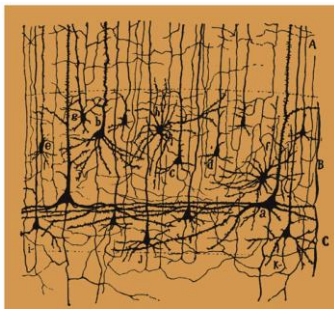
2012 神經與認知科學工作坊的菜單：

I. 神經細胞的構造與功能

1. 什麼是神經細胞和神經膠細胞？
2. 神經細胞的訊息傳遞與功能。
3. 研究神經細胞結構與聯結的染色法。

1. 什麼是神經細胞和神經膠細胞？

十九世紀初西班牙神經解剖學家筆下的神經細胞



Santiago Ramon y Cajal



1852-1934

Biological Psychology 5e, Figure 2.1

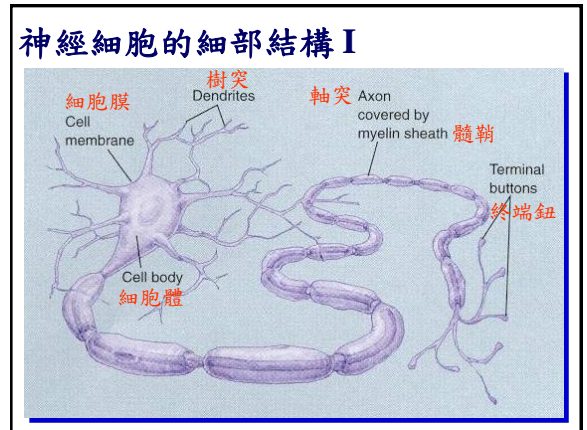
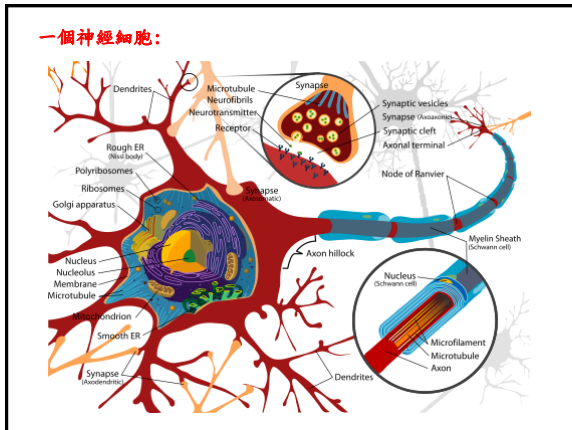
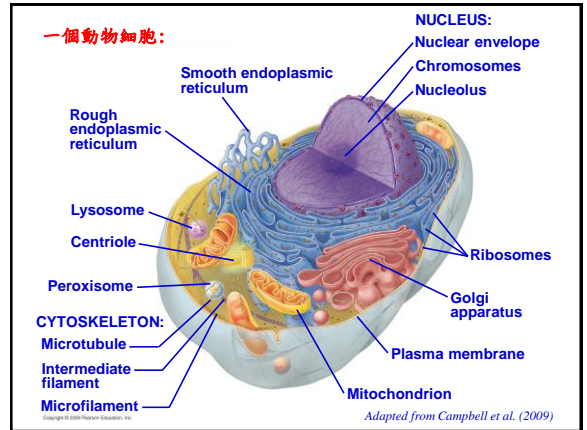
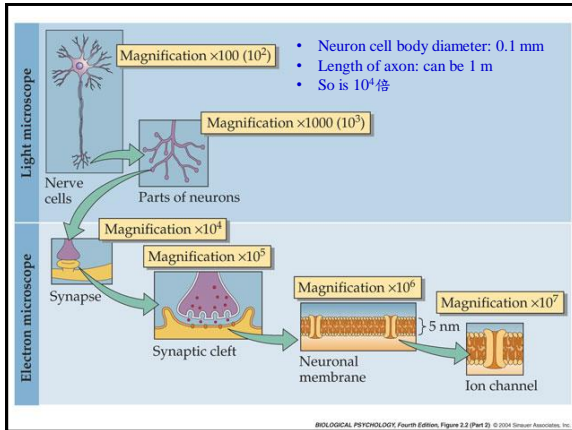
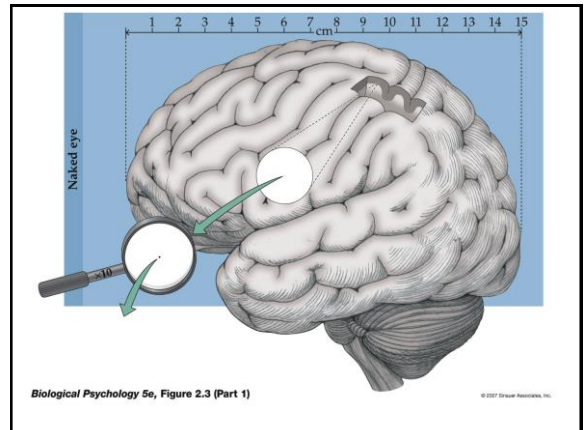
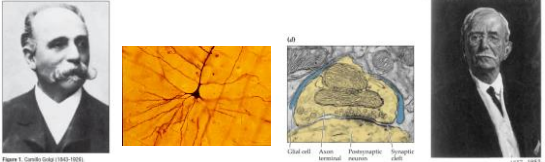
西班牙神經解剖學家 Santiago Ramón y Cajal (1853-1934)

神經系統基本單位—神經細胞或叫神經元

- 神經元 (neuron)：乃神經系統的基本組成方塊 (the basic building block)。
- 神經細胞和人體中的其他細胞有許多相似之處，例如都由細胞膜所保護，且具有內含遺傳物質的神經核以及許多用以支持細胞生命的胞器 (e.g., mitochondria, Golgi apparatus)。然而最大相異之處在於神經細胞被特化做為專門以電或化學的形式來聯絡體內訊息，因此其細胞膜特化成軸突和樹突，並與其他細胞形成突觸來聯絡彼此。
- 其他不同之處：大部分的神經細胞在出生後不久即停止細胞再生，然而細胞和細胞之間終其一生都可以有新的聯結產生 (neural plasticity)。
- 人腦有 $1.0\sim 1.5 \times 10^{11}$ 個神經細胞。更多的神經膠細胞 (glia)。
- 神經細胞是所有細胞中變異分歧最大的。

神經系統基本單位—神經細胞或叫神經元

- Golgi: neural net (Golgi stain)
- Cajal: neuron doctrine
 - Neurons are contiguous, not continuous
 - 神經系統是由結構、功能與代謝相互獨立的小單位所構成。
 - 它們彼此間透過特定的構造與機制相互傳遞訊息 (tiny gaps exist: not interconnected tubes)。
- Golgi 和 Cajal 是1906年的諾貝爾生理醫學獎得主，表彰兩人對於研究神經細胞微細構造的貢獻。
- Sherrington 提出突觸 (synapse; 10^{15}) 的概念。
- Sanford Palay 在電子顯微鏡下證實此一看法。



神經細胞的細部結構 II

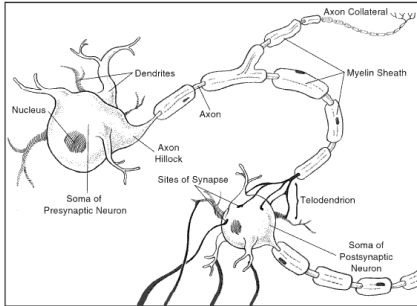
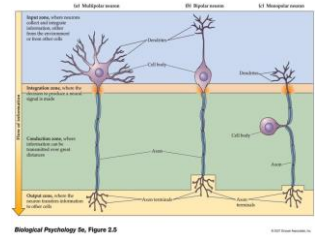


Figure 9-2. Cellular anatomy of a multipolar neuron.

Adapted from Frandson, Wilke, & Falls (2009)

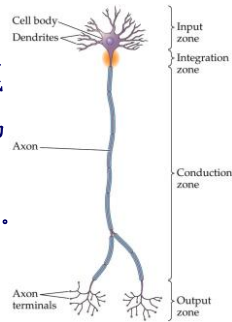
神經細胞的基本分類：

- 形態(shape):
 - 多極神經細胞 (Multipolar neurons): many dendrites & a single axon
 - 雙極神經細胞 (Bipolar neurons): a dendrite & an axon
 - 單極神經細胞 (Unipolar neurons): a single branch extending in two directions
- 大小(size): cell body 10-100 μm
 - Granule
 - Spindle
 - Stellate
 - Pyramidal
 - Golgi type I
 - Purkinje
- 功能(function):
 - Motor neurons
 - Sensory neurons
 - Interneurons



神經細胞的結構與功能

- 含有細胞本體及分支：
 - 樹突(dendrites)：輸入區。
 - 細胞體(soma) $10 \mu\text{m} = 0.1 \text{mm}$ ：輸入與整合，含有胞器，負責細胞的營養與代謝。
 - 粒線體 (mitochondria)：細胞能量的產生。
 - 細胞核 (nucleus)：遺傳與代謝功能的維持。
 - 核糖體 (ribosomes)：蛋白質的合成。
 - 軸突(axon) 1m ：傳遞訊息。長度由幾微米(μm)到幾米(m)。軸突末端(axon terminals)或突觸鈕(synaptic buttons)：負責輸出。

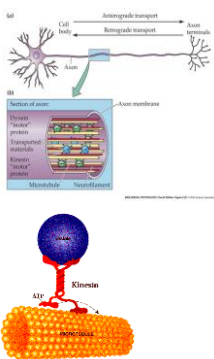


軸突和樹突的區別

TABLE 2.1 Distinctions between Axons and Dendrites

Property	Axons	Dendrites
Number	Usually one per neuron, with many terminal branches	Usually many per neuron
Diameter	Uniform until start of terminal branching	Tapering progressively toward ending
Axon hillock	Present	No hillock-like region
Sheathing	Usually covered with myelin	No myelin sheath
Length	Ranging from practically non-existent to several meters long	Usually much shorter than axons

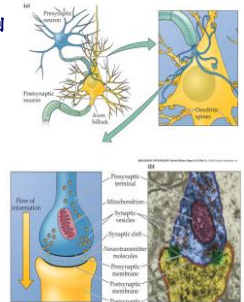
軸突結構



- 軸突：直徑0.5~2 μm
- 軸突丘(axon hillock)：giving rise to the electrical impulses
- 軸突分支(axonal branch)：axon collaterals
- Afferents (arrive; 輸入) vs. efferents (exit; 輸出)
- Axonal transport
 - Speed:
 - Fast (200-400 mm/day)
 - Slow (< 8 mm/per day)
 - Cytoskeleton
 - Microfilaments (7 nm)
 - Neurofilaments (10 nm)
 - Microtubules (20-26 nm)
 - Axonal transport:
 - Anterograde (順向傳輸): motor protein Kinesin
 - Retrograde (逆向傳輸): motor protein Dynein

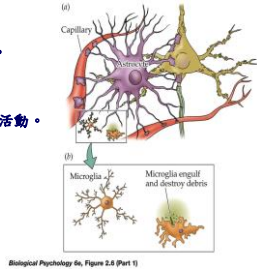
神經聯結—突觸 (Synapses)

- 一個神經細胞在細胞本體與樹突上會接受很多的輸入。
 - 1mm^2 /synapse, 5,000-10,000, 最多可以到 100,000
- 輸入的聯結稱為突觸(synapses)
 - 突觸前細胞膜(presynaptic membrane)
 - > 突觸胞囊(synaptic vesicle) 30-140 nm
 - > 神經傳導素(neurotransmitter)
 - 突觸溝(synaptic cleft)：20-40 nm
 - 突觸後細胞膜(postsynaptic membrane)
 - > 受體分子(receptor molecule)
 - > 興奮性或抑制性訊號
 - > 樹突脊(dendritic spines)
 - > 神經可塑性(neural plasticity)



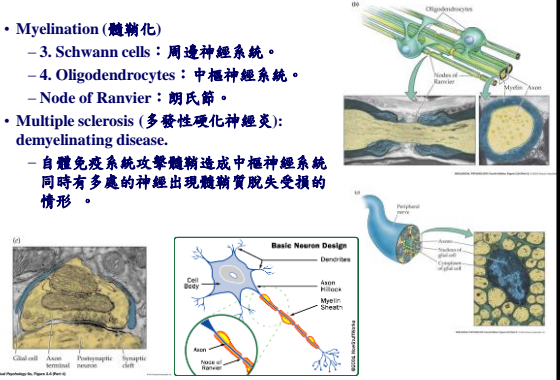
神經膠細胞 Glia

- 功能主要為支持神經細胞之活動(produced throughout life)
- 1. 星狀膠細胞(astrocyte)
 - 控制血管與神經細胞間物質交換。
 - 調節突觸傳遞與傳導素之代謝。
 - 神經元重整及新突觸成形。
 - 透過 neuron-glia 連接，監控神經活動。
 - 彼此聯絡
- 2. 微膠細胞(microglia)
 - 非常微小
 - 在神經受傷時將受傷組織移除。



髓鞘 Glia for myelin sheath

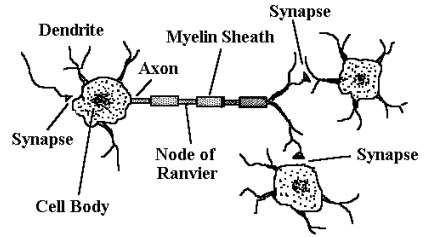
- Myelination (髓鞘化)
 - 3. Schwann cells: 周邊神經系統。
 - 4. Oligodendrocytes: 中樞神經系統。
 - Node of Ranvier: 朗氏節。
- Multiple sclerosis (多發性硬化神經炎): demyelinating disease.
 - 自體免疫系統攻擊髓鞘造成中樞神經系統同時有多處的神經出現髓鞘質脫失受損的情形。



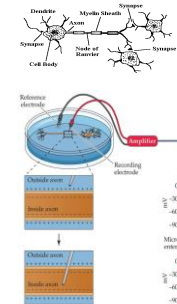
2. 神經系統的訊息傳遞與功能

神經細胞彼此間如何傳遞訊息？

- 電流模式 (electrical mode)
- 化學模式 (chemical mode)



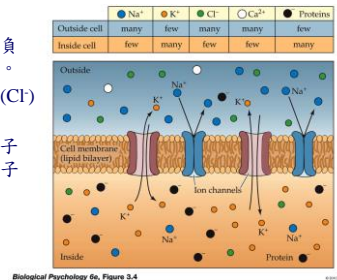
神經細胞膜電位



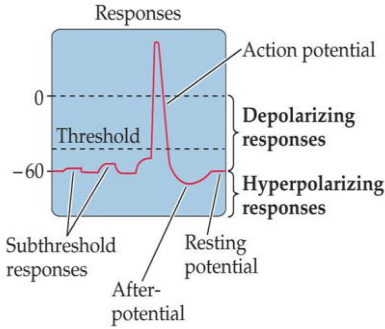
- 神經電訊號產生的原因在於神經細胞膜具有電位興奮性(electrical excitable)。
- 神經細胞膜在靜止時是帶電荷的，謂之靜止膜電位(resting membrane potential)。
 - 將電極插入神經細胞膜內會記錄到內外有65 mV之電位差異，此一電位差異是外正內負，此稱之為靜止電位或極化(polarization)
 - 滲透壓 = 靜電力(Osmotic pressure = Electrostatic force)
- 受到刺激時，此一電荷的分佈會有所改變，稱之為活動電位(action potential)。
 - 活動電位可以在軸突上傳導。

神經細胞內外離子濃度的差異

- 神經細胞膜內外正負離子種類分布不均。
- 外部有較多氯離子(Cl⁻)與鈉離子(Na⁺)。
- 內部有較多的鉀離子(K⁺)與蛋白質負離子(anion⁻)。



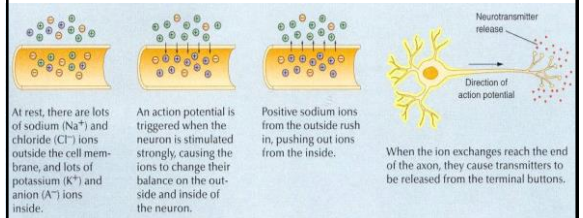
活動電位 (Action Potential)



- 活動電位
- 靜止膜電位
- 去極化
- 過極化
- 閾限

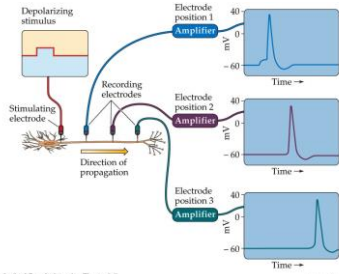
神經活動的基本訊號是活動電位

- 活動電位(Action potential)：神經衝動Neural impulses
 - 離子(Ions)進出離子管道(ion channels)
 - 全或無律(All-or-none law)
 - 自行前進(self-propagated)
 - 不衰減(non-decremental)



活動電位的傳導方向

- 除非是用人為的方式在神經的中間或末梢刺激，否則活動電位一定是從細胞本體往軸突末梢的方向傳遞。
- 活動電位沿著軸突主動地生成。



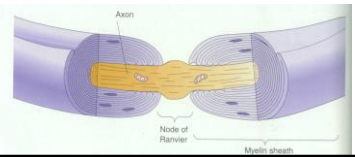
Biological Psychology 6e, Figure 3.7

髓鞘(myelin)的功能

- 髓鞘發展是一個加速神經傳導又不加粗神經的方法。脊椎動物便採用這個策略：
- 減少膜電容。降低停駐于膜上的電量。
- 增加膜電阻，增加在神經軸突內傳導的電流。
- 禁止離子的交換，所以鈉鉀幫浦不必運作耗費能量。
- 髓鞘不會全程包裹著軸突，而是每隔0.2到2.0 mm停下來一段，在這所謂的朗氏節(node of Ranvier)中，離子可以自由的交換。這便造成所謂的跳躍式傳導(saltatory conduction)。

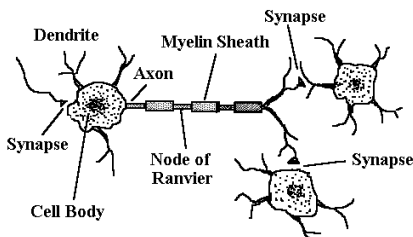
Figure 4.12

The myelin sheath and node of Ranvier. The electrical insulation provided by myelin helps speed action potential conduction from node to node. Voltage-gated sodium channels are concentrated in the axonal membrane at the nodes of Ranvier.

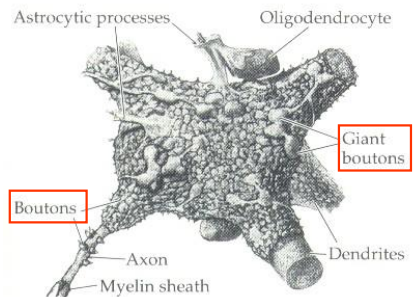


神經細胞彼此間如何傳遞訊息？

- 電流模式 (electrical mode)
- 化學模式 (chemical mode)

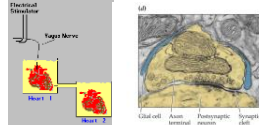


突觸傳遞 (Synaptic Transmission)

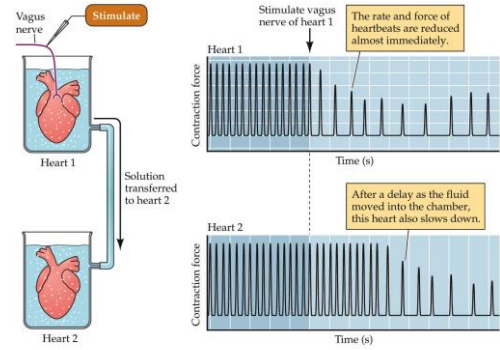


何以見得有突觸 (synapses)?

- Cajal 發現神經受損後，退化不會無限制擴展至整個系統。
- Sherrington (1897) 以下列之證據顯示神經與神經間的聯繫非直接而提出**突觸**存在的看法：
 - 延宕作用：0.5 – 2 ms.
 - 時間加成作用：先後以閾下值刺激同一地方可以引起反射。
 - 空間加成作用：同時以閾下值刺激幾個不同的地方可以引起反射。
 - 反向作用：同一次刺激，興奮某些肌肉抑制另一些肌肉，刺狗的一隻腳，該隻腳會收縮，另三腳會撐直。EPSP VS. IPSP。
- 生物學家奧圖·羅威 (Otto Loewi, 1921) 發現青蛙心臟的迷走神經是用化學物質在傳遞。他稱此物質為 Vagusstoff，後來證實是乙酰膽鹼。
- Fushpan & Potter (1959) 證實 electrical synapses 存在。
- Palay 電子顯微鏡下看到確實兩個神經鏈接有縫隙存在。

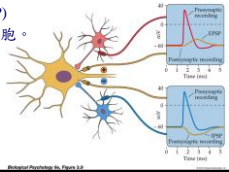


Loewi's Demonstration of a Chemical Messenger



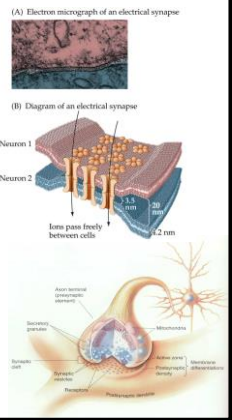
神經系統的化學傳遞

- Chemical messages: 神經元之間藉化學物質傳遞訊息。
 - 突觸 (Synapse): 神經與神經間聯絡的結構。
 - 突觸溝 (Synaptic cleft): 神經突觸間的縫隙 (20 nm)，使得神經訊號需透過化學物質傳遞。
 - 神經傳導素 (Neurotransmitters): 在突觸間傳遞神經訊息的化學物質。
 - 神經調節素 (Neuromodulators): 調節神經傳遞功能的物質。
 - 突觸加成作用 (Synaptic summation): 時間與空間。
 - 突觸電位 (Synaptic potential): 興奮性與抑制性。
 - Excitatory postsynaptic potential (EPSP)
 - EPSP: 引發鈉離子 (Na⁺) 進入細胞。
 - Inhibitory postsynaptic potential (IPSP)
 - IPSP: 引發氯離子 (Cl⁻) 進入細胞。



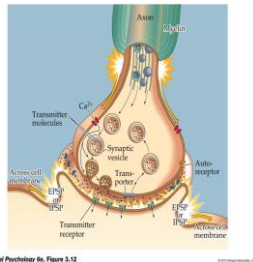
突觸的種類

- 導電突觸 (electrical synapses):
 1. 兩個神經元之間相距只有 3 nm，可以透過所謂的 **Gap Junction** 將電流直接由突觸前的神經元傳到突觸後的神經元。
 2. 導電突觸在神經細胞中不常見，但在神經膠細胞、表皮細胞、平滑肌、心肌與肝臟細胞常存在。
 3. 在發展中的神經系統常出現，他使得發育中彼此相鄰近的細胞可以共享相似的電流與化學環境訊號，協調彼此的生長與成熟過程。
 4. 多半用在無脊椎動物或脊椎動物的逃避反射中感覺神經到運動神經的突觸中。
- 化學突觸，具有下列的特性：
 1. 單向傳導。
 2. 訊號放大。
 3. 訊號可逆轉：由興奮變抑制。



化學傳遞的要旨

- 任何的突觸要使用化學物質傳遞訊息，需要有下列的機制：
 - 要有合成神經傳導素的機制。
 - 神經傳導素必須封裝於固定的結構內：vesicles。
 - 要有釋放神經傳導素的機制。
 - 神經傳導素要有作用的機制：receptors。
 - 神經傳導素需有消失作用的機制。



神經傳導物質的種類與其受器

Neurotransmitters: ligand (key)



- 幾類重要的神經傳導物質是如何合成的？
- 有幾種受體？
- 如何去除活性？
- 在大腦中的合成部位？
- 主要生理功能為何？

神經傳導素的總類:

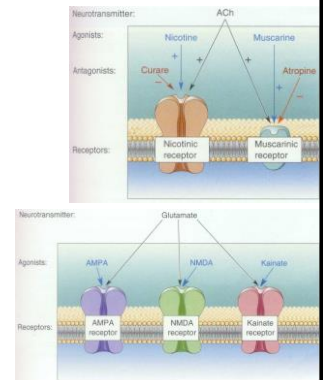
- 胺類 (Amines):
 - Acetylcholine (乙醯膽鹼)
 - Norepinephrine (正腎上腺素)
 - Epinephrine (腎上腺素)
 - Dopamine (多巴胺)
 - Serotonin (血清素)
 - Melatonin (褪黑激素)
- 氨基酸 (Amino Acids):
 - GABA
 - Glutamate (麩氨酸)
 - Glycine
 - Histamine
- 肽類 (Neuropeptides)
 - Opioids: enkephalins, endorphins, dynorphins
 - Peptide Hormones: oxytocin, substance P, CCK, vasopressin, neuropeptide Y (NPY), etc.
- 氣體 gases (NO · CO)

TABLE 4.1 Some Synaptic Transmitters and Families of Transmitters (Part I)

Family and subfamily	Transmitter(s)
AMINES	
Quaternary amines	Acetylcholine (ACh)
Monoamines	Catecholamines 兒茶酚胺類 Norepinephrine (NE) Epinephrine (adrenaline) Dopamine (DA) Indoleamines 吲哚胺類 Serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) Melatonin
AMINO ACIDS	
	Gamma-aminobutyric acid (GABA) Glutamate Glycine Histamine
NEUROPEPTIDES	
Opioid peptides	Enkephalins Met-enkephalin Leu-enkephalin Endorphins β-endorphin Dynorphins Dynorphin A
PEPTIDE HORMONES	
	Oxytocin Substance P Cholecystokinin (CCK) Neurotensin Neuropeptide Y (NPY) Hypothalamic releasing hormones
GASES	
	Nitric oxide Carbon monoxide

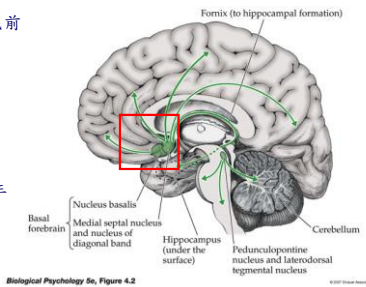
受體有專屬的刺激與阻礙的藥物: 受體的藥理研究

- 乙醯膽鹼 (Acetylcholine):
 - Nicotinic 尼古丁
 - Muscarinic 麩菇鹼
- 麩氨酸 (Glutamate):
 - AMPA
 - NMDA
 - Kainate 海人酸
- 多巴胺 (Dopamine):
 - D₁, D₅
 - D₂, D₃, D₄
- 正腎上腺素 (Norepinephrine)
 - α₁, α₂
 - β₁, β₂
- 血清素 (5-HT)
 - 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃
- GABA (γ-Aminobutyric acid)
 - GABA_A, GABA_B



乙醯膽鹼神經分佈及功能

- 細胞本體:
 - Basal forebrain (基底前腦)。
- 神經纖維:
 - Hippocampus
 - Amygdala
 - Thalamus
 - Cerebral Cortex
- Alzheimer's Disease 老年癡呆症: the cholinergic hypothesis vs. prion。



單胺類 (Monoamines)

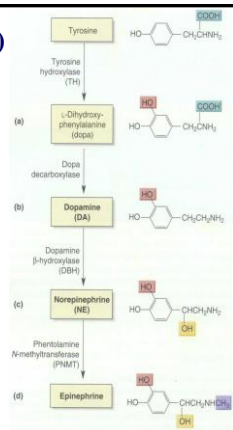
- 單胺 monoamines:
 - Catecholamines (兒茶酚胺):
 - Norepinephrine (正腎上腺素)
 - Epinephrine (腎上腺素)
 - Dopamine (多巴胺)
 - Indoleamines:
 - serotonin (血清素)
 - Melatonin (褪黑激素)
- 這一類神經傳導素都可被單胺類氧化酶 (MAO, monoamine oxidase) 所分解。

TABLE 4.1 Some Synaptic Transmitters and Families of Transmitters (Part I)

Family and subfamily	Transmitter(s)
AMINES	
Quaternary amines	Acetylcholine (ACh)
Monoamines	Catecholamines Norepinephrine (NE) Epinephrine (adrenaline) Dopamine (DA) Indoleamines Serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) Melatonin
AMINO ACIDS	
	Gamma-aminobutyric acid (GABA) Glutamate Glycine Histamine

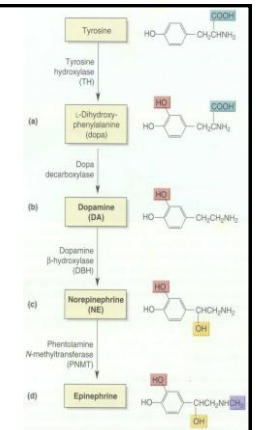
兒茶酚胺 (Catecholamines)

- 包括三種神經傳導素:
 - 多巴胺 (dopamine)
 - 正腎上腺素 (norepinephrine)
 - 腎上腺素 (epinephrine)
- 神經細胞集中於少數神經核內。
- 投射的軸突遍佈全腦, 分支很多, 沿途產生突觸, 形成 varicosities (瘤狀物), 而非 terminal button
- 前趨物 (precursor)。

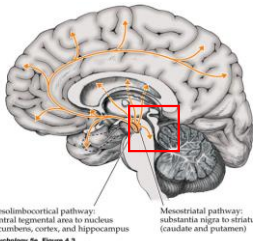


兒茶酚胺的合成與分解

- Tyrosine hydroxylase (TH): 將酪氨酸 (tyrosine) 變成左旋多巴 (L-DOPA)。
- Dopa-decarboxylase (DDC): 將多巴變成多巴胺 (DA)。
- Dopamine-β-hydroxylase (DBH): 將多巴胺轉變成正腎上腺素。
- Phenolamine-N-methyl-transferase (PNMT): 正腎上腺素轉變成腎上腺素。
- 被神經末梢回收使用。
- 被單胺類氧化酶 (MAO, monoamine oxidase) 所分解。



多巴胺 (Dopamine) 的分佈及功能

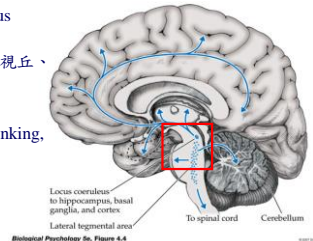


- Mesostriatal system:
 - 黑質體 Substantia nigra (A_9) 到紋狀體 striatum。
 - Motor control。
 - Parkinson Disease。
 - (L-DOPA) 治療。
- Mesolimbocortical system:
 - 腹頂蓋區 Ventral tegmental area (VTA, A_{10}) 到杏仁核 amygdala, 海馬 hippocampus, 依核 nucleus accumbens, cortex (including the insula)。
 - Reward & Reinforcement (D_2)。
 - Cognitive functions。
 - 精神分裂症 Schizophrenia (D_2)。

Biological Psychology 9e, Figure 4.3

正腎上腺素 (Norepinephrine) 分佈及其功能

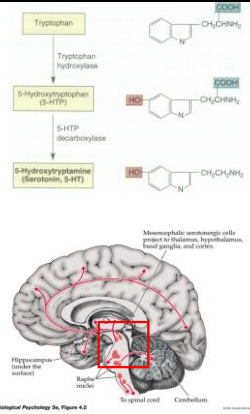
- Dorsal noradrenergic bundle:
 - 主要細胞在藍斑核 (locus coeruleus)。
 - 投射至杏仁核、皮層、視丘、小腦、脊髓等處。
- Arousal, vigilance, sleep.
- Motivation: feeding, sex, drinking, aggression.
- Mood: depression.



Biological Psychology 9e, Figure 4.4

血清素 (Serotonin)

- 血清素 (Serotonin) 在二十世紀中葉才被發現，因它會造成血管收縮，所以便將拉丁文中的血 (serum) 與拉緊 (tonus) 兩字合併成為 serotonin，後來又發現血清素會造成腸收縮和調節由其他神經傳導物質所引發的反應。
- 又稱 5-hydroxytryptamine (5-HT; 色胺酸)。
- 血清素的前身是色氨酸 (Tryptophan, Trp, 又稱色氨酸)，它是人體無法自行製造而必須從食物攝取的必需氨基酸，如果缺少了腦化氨基酸，大腦的化學反應和情緒都會產生變化。
- 細胞集中於腦幹之縫合核 (raphe nucleus)。
- 投射範圍遍及全腦，尤其是來自 dorsal raphe 者。
- 控制情緒、動機功能：
 - Mood
 - Anxiety
 - Eating
 - Sleep (Why eating turkey make you sleepy? tryptophan)
 - Arousal
 - Aggression
 - Pain



Biological Psychology 9e, Figure 4.5

氨基酸類 (Amino Acids)

- 氨基酸 Amino Acids:
 - GABA (伽瑪-氨基丁酸)
 - Glutamate (麩氨酸)
 - Glycine (甘氨酸)
 - Histamine (組織胺)

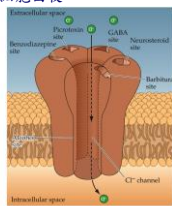
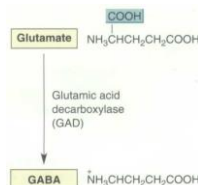
TABLE 4.1 Some Synaptic Transmitters and Families of Transmitters (Part 1)

Family and subfamily	Transmitter(s)
AMINES	
Quaternary amines	Acetylcholine (ACh)
Monoamines	Catecholamines Norepinephrine (NE) Epinephrine (adrenaline) Dopamine (DA)
Indolamines	Serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) Melatonin
AMINO ACIDS	
	Gamma-aminobutyric acid (GABA) Glutamate Glycine Histamine

BRADYKININ, PHOSPHOLIPASE, AND OTHERS, 1st Edition, © 2011 Sinauer Associates, Inc. and W. H. Freeman & Co.

氨基酸 (Amino Acid) 神經傳導素

- 興奮性氨基酸：麩氨酸鹽 (Glutamate)，天門冬氨酸 (Aspartate)
 - Glutamate receptor: A receptor involved in long-term memory.
- 抑制性氨基酸：甘氨酸 (glycine), GABA
 - GABA receptor: 結構類似乙醯膽鹼尼古丁受體，但讓氯離子 (Cl^-) 通過。
 - GABA 與焦慮及神經系統抑制功能有關。
 - GABA receptor: 抗焦慮劑、麻醉劑 (Barbiturates)、酒精與癲癇症狀有關。
- 氨基酸神經傳導素使用後是由神經末梢或者神經膠細胞回收。



Biological Psychology 9e, Figure 4.11

其他神經傳導素: peptides

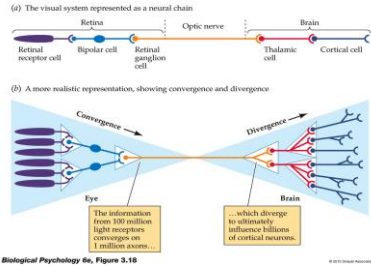
- Opioid peptides (鴉片類肽):
 - Enkephalins
 - Endorphins
 - Dynorphins
- Peptide hormones (肽類賀爾蒙):
 - Oxytocin (催產素)
 - Substance P
 - Cholecystokinin (CCK, 膽囊收縮素)
 - Vasopressin (血管加壓素)
 - Neuropeptide Y
 - Hypothalamic releasing hormones

其他神經傳導素:

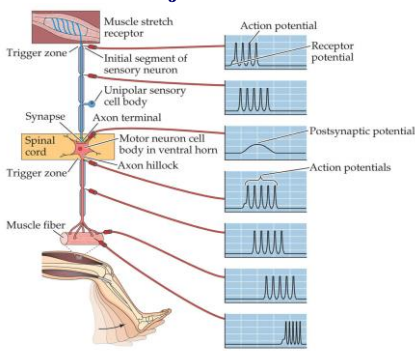
- Gases: 一氧化氮 (NO), 一氧化碳 (CO)。
- NO由arginine經NO合成酶(NO synthase)製造而成。
- 極大的穿透性與擴散性, 可作用於較遠的所在。
- 很快消失, 作用時間短。
- 釋放不經vesicle放出。
- 可以由內皮細胞分泌。
- 具有神經傳導與非神經傳導兩種功能:
 - 控制腸壁之肌肉收縮。
 - 性器官勃起。
 - 舒放腦中之血管肌肉, 以便更多之血液流往active之處。
 - 逆向神經訊號(由突觸後通知突觸前), 興奮cGMP。

神經迴路 (Neural Circuit)

- 行為是一群神經活動的結果, 達成一特定活動之神經群謂之神經迴路。最簡單的迴路是膝跳反射(knee jerk reflex)。多數的中樞迴路較此複雜。如視覺訊息的傳遞就涉及一連串的神經, 成為神經鏈(neural chain)。
- 在神經鏈中, 常有匯聚(convergence)與發散(divergence)的現象。同一層級的神經常有旁側抑制(lateral inhibition)的現象出現, 使得神經活動更為複雜。



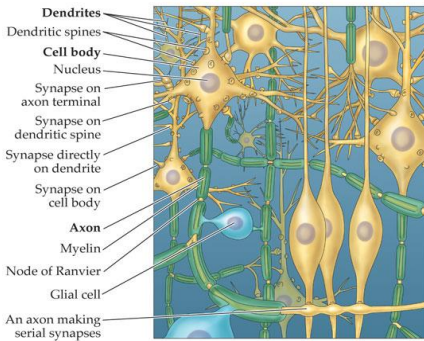
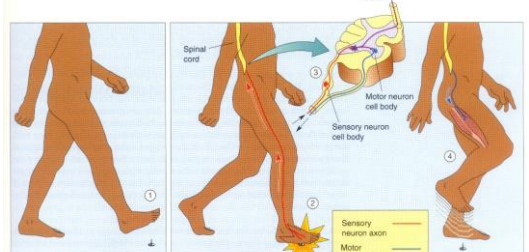
Neurons and synapse combine to make circuits: knee jerk reflex



神經系統的功能

Descartes, On Man

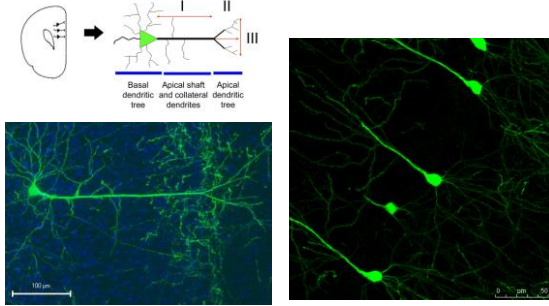
- 神經細胞的功能是接收、整合與數指訊息。
- 此一功能透過神經電訊號來達成。
- 由刺激到反應神經訊息經過感覺神經元 (Sensory neurons)、中介神經元 (Interneuron)、運動神經元 (Motor neurons)。
- 痛覺受器-感覺神經元-背根-中介神經元-腹根-運動神經元-肌肉收縮



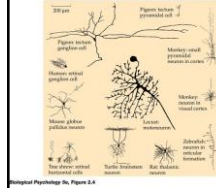
- 神經細胞組成迴路, 這些迴路的成分及功能是可變的, 他們會反映經驗---Neural Plasticity。

3. 研究神經細胞結構與聯結的染色法

一個神經細胞的真面目



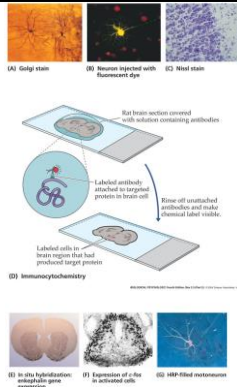
神經細胞



- 神經細胞是神經系統結構與功能的基本單位
- 神經細胞有兩百種以上的型態。
- 神經細胞彼此間的聯結扮演重要的功能角色。
- 描述神經細胞及其彼此間的連接需要染色及放大。
 - 神經細胞過小。
 - 神經細胞與背景不易分開。
- 染色法：
 - 染細胞本體。
 - 染神經纖維，或追蹤纖維走向。
 - 染細胞內的神經化學活動。

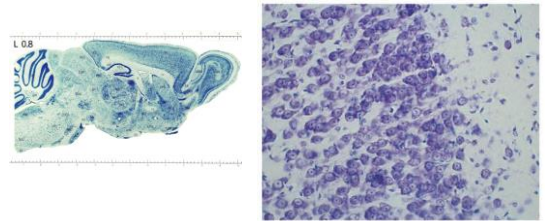
不同的染色方式

- Nissl stain：細胞本體 (RNA in nucleus)。
- Golgi stain：細胞本體及分支。
- Fluorescent dye：細胞本體及分支。
- Autoradiography：吸收特定放射性物質的腦組織。
- Immunocytochemistry：染特定之蛋白質分子；可能位於神經細胞本體或軸突末梢。
- In situ hybridization：細胞本體之基因表現 (mRNA)。
- HRP (horseradish peroxidase)：被軸突末梢吸收，逆向沿著神經纖維回到細胞本體；逆向追蹤 (retrograde labeling)。
- Amino acids：打入細胞本體，順著神經纖維傳送至軸突末梢；順向追蹤 (anterograde labeling)。



Nissl stain

- 可以染出細胞核 (nucleus) 及內質網而呈現細胞結構，甚至可用來區分大腦內不同區域的神經元分布。
- Dyes are attracted to RNA, which encircles the nucleus.
- 可用於測量細胞體大小及單位面積中神經細胞之密度。



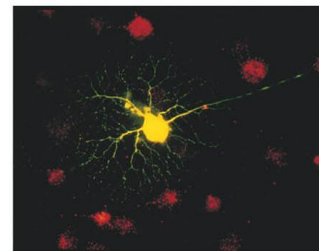
Golgi stain

- 可以染出大腦的神經元群 (或是 glia cells) 及神經元細胞之間的連結 (interconnecting circuitry)。
- 因為神經元樹突上的 spine 也可以染出來，所以也可以用 Golgi stain 來研究神經元細胞樹突上 spine 數目的變化。
- 可用於分類神經細胞的種類。
- 由於未知的因素，Golgi stain 一次只染了一小部分的神經細胞。



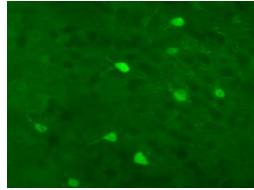
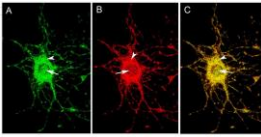
Fluorescent dye

- 將帶有螢光之染劑直接注入所欲觀察之神經細胞。
- 可產生類似 Golgi 的效果。



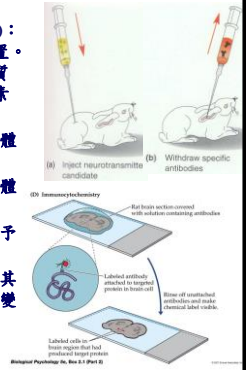
Immunocytochemistry/Immunohistochemistry

- 則是運用特殊的抗體(antibody)來染特定的抗原(某特定蛋白質)，以觀察具此蛋白質之特定組織結構的方法。
- 可看見特殊之蛋白質及其生成部位。



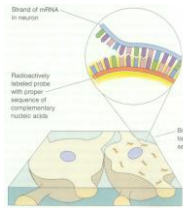
神經傳導素及合成酵素定位方式

- Immunocytochemistry (免疫細胞化學)：檢定某一蛋白質在細胞或組織中的位置。如果一個神經內可染出某神經化學物質之合成酵素和受體，則其為神經傳導素的可能性便很高。
 - 把某神經傳導物質之合成酵素或受體加以純化，
 - 注入兔子身體中，產生抗體，將抗體純化出來。
 - 讓其戴上染料或顯色物質，將其施予腦部切片中，
 - 抗體自動會和抗原(神經傳導素或其合成酵素)結合。有該抗原的細胞變化產生顯色的反應。



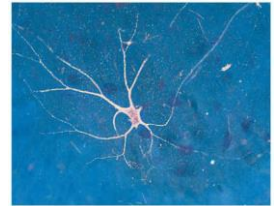
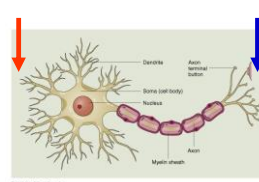
原位撮合法 (in situ hybridization)

- 原位撮合法 (in situ hybridization)：檢定mRNA之位置。神經傳導素或是神經傳導素的合成酵素由核仁中的DNA將訊息轉錄到mRNA (AUGC) 上，然後在核糖體製造蛋白質。
 - 依據mRNA的核甘酸順序製造一與其相對應的RNA序列，稱為probe。
 - 將probe戴上放射性，將其施予腦部切片中，這些放射性probe便會自動與目標之mRNA相互結合。
 - 利用autoradiography顯影，便可知何處細胞具有該蛋白質之mRNA。



Tracing pathways in the brain

- Tracer: anterograde (順向) VS. retrograde (逆向) labeling
 - From cell body to axon terminal (anterograde), e.g. Fluoro-Ruby, or fluorescein/radioactively labeled amino acids.
 - From axon terminal back to cell body (retrograde), e.g. Horseradish Peroxidase (HRP, 山葵過氧化酵素或辣根過氧化酶)。



HRP-filled motor neuron

New methods

- Gene gun
- GFP transgenic animal/GFP transfection neurons: e.g. 螢光魚 (邨港科技)、螢光鼠及螢光豬

