

· 脑科学专刊 | ·

## AMPA 受体成像与突触可塑性

龙 帅<sup>1,2,3,4,5\*</sup>, 王金鹏<sup>1,2,3,4,5\*</sup>, 曹 峰<sup>4</sup>, 陶 欣<sup>4</sup>, 张 勇<sup>1,2,3,4,5</sup>

(北京大学 1. 基础医学院神经生物学系, 2. 神经科学教育部重点实验室, 3. 国家卫生与计划生育委员会神经科学重点实验室, 4. 神经科学研究所, 北京 100083; 5. 北京大学 IDG 麦戈文脑科学研究所, 北京 100871)

**张 勇**, 博士, 2008 年在约翰霍普金斯大学医学院获博士学位, 2008~2016 年在约翰霍普金斯大学医学院先后做博士后和助理研究员。2016 年至今, 任北京大学神经科学研究所和北京大学麦戈文脑研究所特聘研究员。先后在 *Nat Neurosci*, *Nat Cell Biol*, *Cell Rep* 等杂志发表系列论文。曾获霍普金斯大学杰出青年科学家奖、国家优秀自费留学生奖学金。实验室主要研究方向是阐述突触可塑性及学习和记忆的分子机制。具体运用双光子活体成像技术研究神经元表面 AMPA 受体动态、神经元活性以及神经元内各种信号通路的活性对动物行为及学习和记忆的影响。



**摘要:** 在中枢神经系统中,  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸 (AMPA) 型谷氨酸受体介导大部分快速兴奋性神经突触传递, 受体插入和离开突触的转运过程高度动态化, 该过程的调节对多种形式的突触可塑性起至关重要的作用。而突触可塑性被认为是包括学习、记忆在内的大脑高级认知行为的关键分子机制。研究表明, 当 AMPA 受体或调控 AMPA 受体转运的蛋白发生遗传突变时, 会导致各种各样的疾病, 包括自闭症、精神分裂症、阿尔茨海默病以及智力障碍等疾病。因此, 阐明 AMPA 受体转运和功能的调控对于理解大脑高级功能有重要意义。以前研究结果表明, 利用连有荧光蛋白标签的 AMPA 受体, 可以直接观察到受体在膜上的转移过程。大多数研究是在体外的原代神经元培养或急性脑片上进行的, 令人欣喜的是, 最近, 活体内突触蛋白的可视化得以实现, 为研究突触可塑性提供了崭新的手段。本文主要讨论 AMPA 受体转运领域的重要发现, 阐述体外成像和体内成像技术的发展对突触可塑性研究的贡献, 并对该领域未来的发展进行展望。

**关键词:** 突触可塑性; AMPA 受体; 双光子成像

中图分类号: R966, R338 文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2017)11-1063-05

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2017.11.005

人类的大脑由亿万个神经元相互联结而成, 可以执行高度复杂的工作。神经元之间通过突触相互连接并传递信号, 大脑中每个神经元可形成上万个突触。突触连接的形成、消失以及突触传递效能的改变可以被各种经历所修饰, 这一高度动态化的过程被称作突触可塑性, 突触可塑性对于学习和记忆等高级大脑功能非常重要<sup>[1-2]</sup>。因此, 理解突触传递和可塑性的分子机制是神经生物学领域的最基本问题之一。

突触传递是由从突触前膜释放的神经递质与突触后膜上的受体相结合这一过程介导的。谷氨酸受体是兴奋性神经元上最重要的突触后受体之一, 包括  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异唑丙酸 ( $\alpha$ -

amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA) 型、*N*-甲 *D*-基天冬氨酸 (*N*-methyl-*D*-aspartate, NMDA) 型和红藻氨酸 (kainate) 型 3 种类型。AMPA 受体是由 4 种亚基 (GluA1, GluA2, GluA3 和 GluA4) 组成的杂合四聚体结构的离子通道, AMPA 受体介导中枢神经系统中大部分快速兴奋性神经突触传递。突触后 AMPA 受体的数量由突触后位点上受体的插入和移除的相互调节所控制。该过程包括质膜上的胞吞作用、胞吐作用以及侧向扩散作用<sup>[3]</sup>。这是一个高度动态化的过程, 每一步都受到紧密调控<sup>[1-2, 4-7]</sup>。大量研究证明, AMPA 受体的功能和转运调节对多种形式的突触可塑性起决定性作用<sup>[8]</sup>。

AMPA 受体的转运、调控和突触可塑性的机制一直是神经生物学领域的研究热点<sup>[9]</sup>。分子水平上, 突触可塑性最主要的表现形式为长时程增强

基金项目: 国家自然科学基金(31771125)

通讯作者: 张 勇, E-mail: yongzhang@hsc.pku.edu.cn

\*共同第一作者

(long term potentiation, LTP)和长时程抑制(long term depression, LTD)。研究表明,突触后表面AMPA受体的数量和活性对调控LTP和LTD的表达起决定性作用<sup>[10]</sup>。因此,AMPA受体膜转运的调控在突触可塑性及学习和记忆中是一项十分重要的细胞学机制<sup>[8,11]</sup>。

AMPA受体功能或转运紊乱会导致突触功能异常,进而影响学习和记忆。人类遗传学证据表明,当AMPA受体或调控AMPA受体转运的蛋白发生遗传突变时,会导致各种神经和精神性疾病,包括自闭症、精神分裂症、阿尔茨海默病以及智力障碍。因此,阐明介导AMPA受体转运和调控的分子机制对理解大脑功能和神经性疾病的细胞基础具有重要的意义。本综述将讨论AMPA受体转运领域的重要发现,阐述体外成像和体内成像技术的发展对突触可塑性研究的贡献,并比较各自技术的优缺点。

## 1 体外AMPA受体转运的动力学成像研究

研究者通过生物化学、细胞生物学以及电生理记录等研究手段,在很大程度上促进了人们对神经元突触可塑性的细胞与分子机制的研究。近年来,随着荧光显微镜的发展,研究者可以通过显微镜直接对细胞和分子进行观察。NMDA和AMPA型谷氨酸受体抗体的双标免疫共定位研究结果显示,2受体在一些突触共定位<sup>[9]</sup>。只有NMDA受体而缺乏AMPA受体的突触称为沉默型突触,而同时具有NMDA受体和AMPA受体的突触称为活跃型突触,AMPA受体的插入会介导沉默型突触到活跃型突触的转变,该转变也被认为是LTP的一种重要形式。此外,Nusser等<sup>[12]</sup>利用免疫金标记技术确定了大鼠海马区域突触AMPA受体的数量和变异性。虽然大脑切片离体培养的原代神经元的免疫组化研究能确定AMPA受体在突触上的空间位置<sup>[13]</sup>,但是由于AMPA受体转运是一个复杂的动态化过程,只有实时成像才能观测到每个突触的精细变化<sup>[14]</sup>。

AMPA受体和荧光蛋白的重组技术已广泛用于AMPA受体亚基在神经元细胞里动态变化的研究<sup>[6,15-16]</sup>。绿色荧光蛋白(green fluorescence protein, GFP)和共聚焦显微镜的联合使用极大地促进了活细胞中受体转运的动力学研究<sup>[17]</sup>。为了观察活神经元中AMPA受体的动态变化过程,Shi等<sup>[18]</sup>将AMPA受体的GluA1亚基连接上GFP。GFP-GluA1蛋白具有正常的功能并且可在海马CA1区的神经元中瞬时表达。利用双光子激光扫描显微镜(two

photon laser scanning microscope, TPLSM)观察显示GFP-GluA1模拟了内源性GluA1的分布,并发现GluA1的分布受神经元活性的调节。

成像方法并不能区分GFP蛋白偶联的AMPA受体定位于胞内还是位于质膜表面。然而,只有嵌合在质膜上的AMPA受体才具有活性并且参与突触的传递。因此,区分这2种位于不同细胞位置的AMPA受体非常关键。Passafaro等<sup>[6]</sup>在离体培养的海马神经细胞中,采取凝血酶裂解实验并结合抗体标签来测量AMPA受体亚基表面表达的速率和位置,进而区分位于不同区域的AMPA受体。然而,该技术存在一定的局限性。为了有效地选择性观察镶嵌在膜上的AMPA受体,可使用对pH值敏感的GFP(super ecliptic phluorin, SEP)来研究膜表面AMPA受体的变化。SEP是GFP蛋白亚型,在胞内转运过程中由于转运囊泡内的酸性环境,SEP的荧光被淬灭,当SEP通过转运嵌入到神经元表面暴露于胞外中性环境时,其荧光强度大大增加<sup>[19]</sup>。

SEP标签蛋白的发现极大地促进了不同AMPA受体亚基表面位置的研究和在LTP或LTD的条件下的AMPA受体膜转运的研究,同时也促进对受体插入事件的可视化。在离体培养的原代神经元和急性海马切片中,通过化学药物刺激,如甘氨酸或腺苷酸环化酶激活剂可引起突触强化;另外,通过谷氨酸用于单个树突棘也可引起突触连接的增强。研究发现,通过来自树突干受体的侧向扩散或通过受体胞吐作用都可增加树突棘表面的AMPA受体的含量,树突棘上GluA1和GluA2的含量增加将介导LTP。Yudowski等<sup>[20]</sup>对海马切片中连有SEP-GFP的GluA1进行成像研究,使其对AMPA受体的个体膜插入事件可视化。研究发现,胞吐作用主要发生在胞体和树突干部位,而由以上部位释放的AMPA受体可扩散到树突棘部位。综上,突触的AMPA受体数量的动态平衡是通过突触后位点受体的插入和移除来调节。这些过程是高度动态化和紧密调控的,涉及到脂膜的胞吞作用、胞吐作用和侧向扩散的调控<sup>[1-2,4-7]</sup>。

使用NMDA处理离体培养的原代海马神经元会诱导LTD并且会导致AMPA受体的GluA1亚基去磷酸化和内吞<sup>[21]</sup>。但由于NMDA的使用会引起胞内环境的快速酸化,影响AMPA受体的SEP荧光强度的改变,所以要谨慎使用NMDA<sup>[8]</sup>。虽然荧光蛋白的使用极大地促进了AMPA受体转运的研究,但是荧光蛋白的引入通常是通过过表达实现的。避免过表达的方法是构建敲入小鼠品系,使得荧光蛋白融合的AMPA受体的表达受内源基因启动子调控。

活细胞成像技术很好地促进了 AMPA 受体转运的动力学的研究,并且为研究 AMPA 受体转运的分子机制提供了一个新途径。通过对 AMPA 受体本身或互作蛋白进行点突变, Lin 等<sup>[22]</sup>发现, AMPA 受体结合蛋白 4.1N 对 AMPA 受体转运和突触可塑性具有重要的功能。其中 4.1N 蛋白通过提供肌动蛋白细胞骨架和 AMPA 受体连接来实现对 AMPA 受体转运的调控。除了 4.1N 外, PICK1 和 GRIP1/2 等多种结合蛋白都在调节 AMPA 受体的上膜和转运过程中起着关键的作用<sup>[23-24]</sup>。

## 2 体内 AMPA 受体转运实时成像

### 2.1 体内神经元结构和突触分子的实时成像

如上所述,在离体培养的神经元和大脑切片中,已进行了很多 AMPA 受体的成像研究。但体外系统远远不能模拟整体大脑的复杂网络结构。为更好地理解突触可塑性以及大脑的功能,活体动物 AMPA 受体的动态化研究非常必要。

目前, TPLSM 成像已经广泛地用于突触可塑性的研究,在完整的神经组织中,可获得高分辨率和高灵敏的荧光成像。TPLSM 已经被用于活体细胞水平和亚细胞水平对神经元结构和神经元活动可视化研究。Chen 等<sup>[25]</sup>利用遗传编码的荧光钙离子指示剂,比如 GCaMP,对神经元的活性进行可视化研究。研究发现,在小鼠视觉皮质 2 和 3 层的锥形神经元中, GCaMP6 稳定地检测到在胞体的放电活动。

在小鼠发育和学习过程中,利用 TPLSM 和 Thy1-GFP 转基因小鼠,可对神经元结构的变化进行持续数天到数月的观察<sup>[26]</sup>。树突棘与树突干相通,但也是一个相对隔离的特殊区域。树突棘是神经突触尤其是兴奋性突触富集的结构。树突棘的更替可以直接通过同一神经元的重复成像来追踪<sup>[27]</sup>。研究发现,树突棘随着时间推移可消失和重现。树突棘的动态化对于动物的正常发育和大脑功能都非常重要;另外,感觉的丧失、环境丰富以及学习等过程都会改变树突棘的更替。

Thy1-GFP 转基因动物成像在很大程度上促进了对突触结构的理解。但是,要想阐述突触可塑性的详细机制,需要转向分子水平进行进一步研究。Gray 等<sup>[28]</sup>对青年小鼠的突触后网架蛋白 PSD-95 研究发现,树突棘上的 PSD-95 蛋白在小鼠早期发育是稳定存在的。但将 PSD-95 连接 GFP 标签成像后研究发现,突触 PSD-95 可迅速地重新分配,并随着动物发育而持续增加,在阻断感觉信息摄入后突触

PSD-95 则会减少。

### 2.2 体内 AMPA 受体转运的实时成像

树突棘和突触结构蛋白的可视化虽揭示了突触的结构改变,但对突触功能以及突触强度的相关信息仍不清楚。因此,活体动物突触受体即时成像非常必要。

为了研究 AMPA 受体的转运, Mayford<sup>[29]</sup> 实验室建立了 GFP-GluA1 的转基因小鼠,他们发现条件化恐惧记忆可以引起新合成的 GFP-GluA1 在蘑菇状树突棘富集。遗憾的是该转基因小鼠的 GFP-GluA1 表达量比较低,即使在大脑切片中也需要通过荧光染色才能观测到 GFP 信号,并不适合活体成像。Malinow 实验室利用胚胎电转的方法对 SEP-AMPA 受体进行了成像研究,他们发现感觉信息能特异性地引起区域性树突棘的增强效应<sup>[30]</sup>。该研究虽然止步于脑片成像,但为活体 AMPA 受体活体成像提供了新的思路。转基因小鼠 AMPA 受体表达量并不尽如人意, AAV 或 Lenti 病毒包装 GFP-AMPA 受体可以实现,但即使在体外原代神经元中,荧光信号也很弱。为了解决这些难题, Hugarin 实验室对胚胎电转的方法进行了进一步的探索和尝试,最终实现了 AMPA 受体的活体成像。具体来讲,首先将 SEP 融合的 GluA1 亚基、myc 融合的 GluA2 亚基和荧光蛋白 dsRed2 导入胎鼠的感觉皮质 2 和 3 层的神经元,再对 10~12 周小鼠进行开颅手术后,然后利用双光子成像对活体内 AMPA 受体的动态变化进行了实时监测<sup>[31]</sup>。研究发现,感觉刺激引起树突棘和树突干表面的 AMPA 受体的 GluA1 亚基荧光强度显著增加,而树突棘的大小只发生了轻微的变化。有趣的是,在接受感觉刺激后,树突棘和树突干表面 GluA1 亚基的荧光强度变化呈现正相关。该感觉刺激引起的树突棘表面 AMPA 受体荧光强度的增加具有持久性和 NMDA 受体依赖性。以往的研究只能以树突棘结构的动态变化作为衡量突触可塑性的标准,然而只监测树突棘的更替,可能错过发生在稳定树突棘中的关键可塑性事件。在成年动物中,发生在稳定存在的树突棘中的可塑性比树突棘更替引起的可塑性可能更为普遍。活体内 AMPA 受体的可视化开辟了一种崭新的更加精确的研究突触可塑性的方法。

## 3 展望

荧光标记 AMPA 受体已经被广泛应用于观察神经元表面 AMPA 受体动态变化。体外 AMPA 受体转运的成像加深了对突触和突触外受体转运的

理解,而体内AMPA受体转运的可视化真正实现了活体内突触可塑性的实时观测。药理学或电刺激等易于操作的技术非常适用于AMPA受体转运和突触可塑性更深层次的分子机制研究。除此之外,活体成像可实现对小鼠在学习任务中突触变化的实时监控,从而提供突触变化和相应行为的直接联系。在学习任务下研究小鼠体内AMPA受体动态、神经元活性以及相关神经环路的变化,将会有助于更深入地理解突触可塑性以及大脑功能,同时也会对突触功能异常导致多种认知疾病的致病机制有更好的阐述。

#### 参考文献:

- [1] Nicoll R. A Brief history of long-term potentiation [J]. *Neuron*, 2017, **93**:281-290.
- [2] Yasuda R. Biophysics of biochemical signaling in dendritic spines: implications in synaptic plasticity [J]. *Biophys J*, 2017, **113**:2152-2159.
- [3] Widagdo J, Guntupalli S, Jang SE, Anggono V. Regulation of AMPA receptor trafficking by protein ubiquitination [J]. *Front Mol Neurosci*, 2017, **10**:347.
- [4] Granger AJ, Nicoll RA. Expression mechanisms underlying long-term potentiation: a postsynaptic view, 10 years on [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2013, **369**:20130136.
- [5] Kauer JA, Malenka RC. Synaptic plasticity and addiction [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, **8**:844-858.
- [6] Passafaro M, Piëch V, Sheng M. Subunit-specific temporal and spatial patterns of AMPA receptor exocytosis in hippocampal neurons [J]. *Nat Neurosci*, 2001, **4**(9):917-926.
- [7] Penn AC, Zhang CL, Georges F, Royer L, Breillat C, Hosy E, *et al*. Hippocampal LTP and contextual learning require surface diffusion of AMPA receptors [J]. *Nature*, 2017, **549**:384-388.
- [8] Huganir RL, Nicoll RA. AMPARs and synaptic plasticity: the last 25 years [J]. *Neuron*, 2013, **80**(3):704-717.
- [9] Shepherd JD, Huganir RL. Regulation of AMPA receptors during synaptic plasticity [J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2007, **23**:613-643.
- [10] Lledo PM, Zhang X, Südhof TC, Malenka RC, Nicoll RA. Postsynaptic membrane fusion and long-term potentiation [J]. *Science*, 1998, **279**(5349):399-403.
- [11] Anggono V, Huganir RL. Regulation of AMPA receptor trafficking and synaptic plasticity [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2012, **22**(3):461-469.
- [12] Nusser Z, Lujan R, Laube G, Roberts JD, Molnar E, Somogyi P. Cell type and pathway dependence of synaptic AMPA receptor number and variability in the hippocampus [J]. *Neuron*, 1998, **21**(3):545-559.
- [13] Ma YY, Wang X, Huang Y, Marie H, Nestler EJ, Schlüter OM, Dong Y. Re-silencing of silent synapses unmasks anti-relapse effects of environmental enrichment [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, **113**:5089-5094.
- [14] Roth RH, Zhang Y, Huganir RL. Dynamic imaging of AMPA receptor trafficking *in vitro* and *in vivo* [J]. *Curr Opin Neurobiol*. 2017, **45**:51-58.
- [15] Lissin DV, Gomperts SN, Carroll RC, Christine CW, Kalman D, Kitamura M, *et al*. Activity differentially regulates the surface expression of synaptic AMPA and NMDA glutamate receptors [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**(12):7097-7102.
- [16] Díaz-Alonso J, Sun YJ, Granger AJ, Levy JM, Blankenship SM, Nicoll RA. Subunit-specific role for the amino-terminal domain of AMPA receptors in synaptic targeting [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, **114**:7136-7141.
- [17] Ashby MC, De La Rue SA, Ralph GS, Uney J, Collingridge GL, Henley JM. Removal of AMPA receptors (AMPA receptors) from synapses is preceded by transient endocytosis of extrasynaptic AMPARs [J]. *J Neurosci*, 2004, **24**(22):5172-5176.
- [18] Shi SH, Hayashi Y, Petralia RS, Zaman SH, Wenthold RJ, Svoboda K, *et al*. Rapid spine delivery and redistribution of AMPA receptors after synaptic NMDA receptor activation [J]. *Science*, 1999, **284**(5421):1811-1816.
- [19] Miesenböck G, De Angelis DA, Rothman JE. Visualizing secretion and synaptic transmission with pH-sensitive green fluorescent proteins [J]. *Nature*, 1998, **394**(6689):192-195.
- [20] Yudowski GA, Puthenveedu MA, Leonoudakis D, Panicker S, Thorn KS, Beattie EC, *et al*. Real-time imaging of discrete exocytic events mediating surface delivery of AMPA receptors [J]. *J Neurosci*, 2007, **27**(41):11112-11121.
- [21] Lee HK, Kameyama K, Huganir RL, Bear MF. NMDA induces long-term synaptic depression and dephosphorylation of the GluR1 subunit of AMPA receptors in hippocampus [J]. *Neuron*, 1998, **21**(5):1151-1162.
- [22] Lin DT, Makino Y, Sharma K, Hayashi T, Neve RL, Takamiya K, *et al*. Regulation of AMPA receptor extrasynaptic insertion by 4.1N, phosphorylation and palmitoylation [J]. *Nat Neurosci*, 2009, **12**(7):879-887.

- [23] Xia J, Zhang X, Staudinger J, Huganir RL. Clustering of AMPA receptors by the synaptic PDZ domain-containing protein PICK1 [J]. *Neuron*, 1999, **22**(1):179-187.
- [24] Dev KK, Nakajima Y, Kitano J, Braithwaite SP, Henley JM, Nakanishi S. PICK1 interacts with and regulates PKC phosphorylation of mGluR7 [J]. *J Neurosci*, 2000, **20**(19):7252-7257.
- [25] Chen TW, Wardill TJ, Sun Y, Pulver SR, Renninger SL, Baohan A, *et al.* Ultrasensitive fluorescent proteins for imaging neuronal activity [J]. *Nature*, 2013, **499**(7458):295-300.
- [26] Holtmaat A, Svoboda K. Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, **10**(9):647-658.
- [27] Lendvai B, Stern EA, Chen B, Svoboda K. Experience-dependent plasticity of dendritic spines in the developing rat barrel cortex *in vivo* [J]. *Nature*, 2000, **404**(6780):876-881.
- [28] Gray NW, Weimer RM, Bureau I, Svoboda K. Rapid redistribution of synaptic PSD-95 in the neocortex *in vivo* [J]. *PLoS Biol*, 2006, **4**(11):e370.
- [29] Matsuo N, Reijmers L, Mayford M. Spine-type-specific recruitment of newly synthesized AMPA receptors with learning [J]. *Science*, 2008, **319**:1104-1107.
- [30] Makino H, Malinow R. Compartmentalized *versus* global synaptic plasticity on dendrites controlled by experience [J]. *Neuron*, 2011, **72**:1001-1011.
- [31] Zhang Y, Cudmore RH, Lin DT, Linden DJ, Huganir RL. Visualization of NMDA receptor-dependent AMPA receptor synaptic plasticity *in vivo* [J]. *Nat Neurosci*, 2015, **18**:402-407.

## Imaging of AMPA receptors and synaptic plasticity

LONG Shuai<sup>1,2,3,4,5\*</sup>, WANG Jin-peng<sup>1,2,3,4,5\*</sup>, CAO Feng<sup>4</sup>, TAO Xin<sup>4</sup>, ZHANG Yong<sup>1,2,3,4,5</sup>

(1. Department of Neurobiology, School of Basic Medical Sciences and Neuroscience Research Institute, 2. Key Lab for Neuroscience, Ministry of Education of China, 3. National Committee of Health and Family Planning of China, 4. Neuroscience Research Institute, Peking University, Beijing 100083, China; 5. PKU-IDG/McGovern Institute for Brain Research, Peking University, Beijing 100871, China)

**Abstract:** In the central nervous system, ionotropic AMPA receptors mediate the majority of the fast excitatory synaptic transmission. Trafficking of AMPA receptors into and out of synapses is a highly dynamic process, which plays a key role in synaptic plasticity that is critical for higher brain functions such as learning and memory. Genetic alterations in AMPA receptor or proteins that regulate AMPA receptors trafficking have been implicated in various diseases, including autism spectrum disorders, schizophrenia, Alzheimer's disease, and intellectual disability. Thus, elucidating the regulation of AMPA trafficking and function is vital to understanding higher brain functions. Many studies have used live imaging of fluorescently tagged AMPA receptors to directly monitor their membrane trafficking in real time, but most of these studies were performed *in vitro* using neuronal cell cultures or brain slices. Recent technological advances have allowed the imaging of synaptic proteins *in vivo* in intact organisms, which enables the visualization of synaptic plasticity at a molecular level in living animals. In this review, we mainly discuss the latest development in AMPA receptors trafficking studies and elucidate the contributions of receptor imaging *in vitro* and *in vivo* to understanding the molecular mechanisms underlying synaptic plasticity.

**Key words:** synaptic plasticity; AMPA receptors; two photon imaging

**Foundation item:** The Project supported by National Natural Science Foundation of China (31771125)

**Corresponding author:** ZHANG Yong, E-mail: yongzhang@hsc.pku.edu.cn

\*co-first author.

(收稿日期: 2017-11-04 接受日期: 2017-11-23)

(本文编辑: 贺云霞)