

· 综述 ·

胶质细胞源性递质介导的神经元与胶质细胞间的对话

郭慧 综述,毛萌 审校

(四川大学华西第二医院儿科,四川 成都 610041)

[中图分类号] R329.2⁺8 [文献标识码] A [文章编号] 1008-8830(2010)04-0313-03

近年来随着对星形胶质细胞(astrocyte, AS)研究的深入,发现除支持营养作用外,AS 还在神经元兴奋、异源性突触抑制、脑血管形成等过程中起着重要作用^[1-2]。AS 对这些进程的调节均是通过调节Ca²⁺依赖的胶质细胞源性递质(gliotransmitter)谷氨酸和三磷酸腺苷(adenosine-triphosphate, ATP)的释放来实现的^[3]。谷氨酸及ATP可能是AS源性信号传递的关键分子,它们都与钙信号的变化密切相关,调控上述两个关键分子有可能实现对AS信号网络的调控^[4],从而为神经系统疾病的研究开辟一个全新的思路。因此,本文就gliotransmitter(谷氨酸和ATP)的释放机制及其调节神经信号传递方面的研究进展作一综述。

1 Gliotransmitter 的发现

AS是中枢神经系统内数目占绝对优势的一类大胶质细胞,被认为在神经元的整个发育过程中起重要作用。1994年Parpura等^[5]研究发现,实验性诱导AS胞内Ca²⁺上调可诱导其邻近的神经元胞内Ca²⁺浓度增加,而这一进程的实现源于AS胞内Ca²⁺依赖的化学递质ATP和谷氨酸的释放,这些化学递质也因此被命名为gliotransmitter。这些具有突破性的发现在稍后的几个独立研究中均被复制,从而为研究神经元和AS之间的相互作用提供了一个崭新的视角。

2 Gliotransmitter 释放的前提——钙信号

AS和神经元一样具有可兴奋性,其兴奋性有两种表现形式:一种是在神经递质作用下产生的,即依赖于神经元的兴奋性,是对神经元刺激的反应^[6];另一种是自发的兴奋性^[7]。AS内的Ca²⁺浓度升高

是其兴奋性的基础^[6]。

越来越多的研究显示,AS不仅能感受神经元的活动,对神经元突触释放的递质产生相应的反应,即[Ca²⁺]_i振荡,而且这种Ca²⁺浓度的升高能在几百微米内的AS之间传播,称之为钙波(calcium wave)。钙波能以Ca²⁺依赖的机制激发AS合成和释放gliotransmitter如谷氨酸、ATP等,将信号反馈到神经元,直接或间接影响神经元的活动。

3 神经元活动依赖的AS胞内Ca²⁺浓度增加的机制

3.1 代谢型谷氨酸受体(mGluRs)的激活

神经元突触释放的神经递质谷氨酸可以激活AS膜上的mGluRs,主要是mGluR5,后者与磷脂酶C(Phospholipase C, PLC)偶联,激活PLC, PLC分解磷脂酰肌醇为二磷酸甘油和三磷酸肌醇(inositol triphosphate, IP3), IP3作用于内质网上的三磷酸肌醇受体(inositol triphosphate receptor, IP3R),刺激胞内钙库释放Ca²⁺,使胞内Ca²⁺浓度瞬时升高^[8]。

IP3R是由4个亚基构成的配体门控Ca²⁺通道蛋白,存在于内质网中,是胞内钙贮存库。当与其配体IP3结合后该通道蛋白即发生构象改变,通道开放,内质网中的储备钙被释放到胞质中,胞质游离Ca²⁺浓度升高^[9]。

3.2 离子型谷氨酸受体(iGluRs)的激活

iGluRs包括N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-Methyl-d-aspartate receptor, NMDAR)、海人藻酸受体和α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酮酸受体(α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor, AMPAR),它们都与离子通道相偶联,形成受体通道复合物,激活后对Ca²⁺、Na⁺和K⁺通透,介导信号传递。

NMDAR是一种独特的双重门控通道,它的开

放既受膜电位控制也受其他神经递质控制。被激活后,主要对 Ca^{2+} 有通透性,介导持续、缓慢的去极化过程。在突触传递过程中,NMDAR 的激活需要非 NMDA 受体的参与,其中主要是 AMPAR 的参与。当刺激达到一定强度时,突触前膜释放的谷氨酸作用于 AMPAR,通过 AMPAR 通道的离子流增强,使得邻近 AMPAR 的突触后膜局部去极化,进而解除 Mg^{2+} 对 NMDAR 的阻断作用,这时谷氨酸与 NMDAR 的结合便可使通道打开,大量 Ca^{2+} 内流^[10]。

3.3 G-蛋白偶联受体(GPCR)的激活

GPCR 是具有 7 个跨膜螺旋的蛋白质受体,因其信号转导作用要通过偶联与 GTP 结合的调节蛋白,故称为 GPCR。

研究表明,神经末梢释放的神经递质如 ATP 或腺嘌呤能激活 AS 上的 GPCR,使位于胞膜内侧的磷脂酰肌醇水解,产生 IP_3 , IP_3 和 IP_3R 结合,内质网中的储备钙被释放到胞质中,胞质游离 Ca^{2+} 浓度升高^[9];刺激 G 蛋白能减少突触前神经递质的释放,抑制 G 蛋白则能对抗这种抑制作用;上述作用可能与一氧化氮释放相关,其最终效应是调节神经末梢的递质释放并影响突触传递^[11]。

3.4 嘌呤 P2X7 受体的激活

嘌呤受体分为 P1 和 P2 两大类。P1 受体主要由腺苷激活,P2 受体主要由 ADP 或 ATP 激活。P2 受体按其作用机理的不同又分为 P2X 和 P2Y 受体。P2X7 受体是 P2X 受体家族中独特的一员,在其配体 ATP 刺激下可形成贯通胞膜的孔道,调节细胞通透性、细胞因子的释放以及细胞凋亡^[12]。P2X7 受体激活后允许快速无选择性的跨膜离子流动,从而引起细胞内 Ca^{2+} 浓度的快速升高及膜的去极化^[13]。应激、缺氧/缺血或者机械性刺激均可引起可兴奋性细胞和不可兴奋细胞释放 ATP,局部 ATP 水平的升高可能诱导了 P2X7 受体介导的细胞兴奋毒性损伤^[14-15]。

4 AS Ca^{2+} 浓度的升高启动活化信号,引起 gliotransmitter 的释放

作为对神经元活动的回应,AS 内 Ca^{2+} 浓度升高,而胞内 Ca^{2+} 浓度的升高又触发 gliotransmitter 的释放,后者反馈调节神经元之间的突触效能^[7-8]。越来越多的证据表明, $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 振荡是胶质细胞之间及胶质细胞与神经元之间双向对话的主要方式。神经元和 AS 间的相互作用对调节兴奋性和抑制性突触传递的平衡有着重要作用。

4.1 AS 释放谷氨酸

4.1.1 AS 释放谷氨酸的机制 研究发现,AS Ca^{2+} 依赖的谷氨酸的释放参与了神经元活动的调节。然而,AS 通过什么机制释放谷氨酸仍存在争议。存在如下几个假说:与突触小泡相似的蛋白锚定系统通过胞吐作用释放^[16]、缝隙连接半通道^[17]、P2X 受体通道^[18]、胱氨酸/谷氨酸交换^[21]、容积敏感性非选择性通道^[20]等。

4.1.2 谷氨酸对神经元活动/突触信号的调节

体外实验发现:AS 释放的谷氨酸一方面可作用于突触外神经元的 NMDAR,激活神经元^[22];同时还能够作用于神经元的 I 型 mGluRs,增加神经末梢递质的释放^[23]。这些研究发现,一系列引起 AS $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 震荡的刺激均可以诱发 CA1 区椎体神经元产生 NMDAR 介导的短暂内向电流,使神经元去极化。

除了直接激活神经元产生内向电流外,AS 释放的谷氨酸还可以调节突触传递。Fiacco 等^[23]的研究表明 AS 来源的谷氨酸可增强突触前膜 Ca^{2+} 内流,使总的囊泡释放数增加并改变突触蛋白的分布,从而加强神经元突触的功能。

4.2 AS 释放 ATP

4.2.1 AS 释放 ATP 的机制 在神经元,充满着 ATP 的囊泡通过胞吐作用将 ATP 释放到胞外,但非神经元细胞释放 ATP 的机制颇有争议。讨论中的转运机制包括通过 ATP 结合转运体、连接蛋白半通道、以及囊泡释放等。谷氨酸可诱导 AS 以 Ca^{2+} 依赖的胞吐作用释放 ATP^[24]。AS 的溶酶体储存有大量的 ATP,溶酶体 Ca^{2+} 依赖的胞吐作用也参与 ATP 的释放^[25]。

4.2.2 ATP 对神经元活动/突触信号的调节

ATP 作为一种重要的神经递质,通过 P2 嘌呤受体调节神经细胞的生理功能^[26]。P2X 包括 7 个亚型,是一种配体偶联的阳离子型受体;P2Y 是一类 G 蛋白偶联受体,激活后使偶联的 G 蛋白激活,调节 Ca^{2+} 从胞内钙库的释放。AS 表面存在 P2X 受体和 P2Y 受体,它们可以促进 Ca^{2+} 通过胞膜上的离子通道从胞外进入胞浆,也可使 Ca^{2+} 从胞内钙库释放入胞浆。

AS 释放的 ATP 及其降解后的腺苷对突触传递主要起抑制作用。较低浓度的 ATP 可以通过抑制兴奋性递质谷氨酸释放、促进抑制性递质 GABA 释放,发挥神经保护作用;但高浓度的 ATP 则可以增强脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)诱发的肿瘤坏死因子释放^[27],甚至可以直接刺激 P2X7 受体释放谷氨酸^[28],加剧神经组织的损伤。在组织缺氧条件下,AS 可直接释放腺苷,激活突触前膜的 A1 腺苷受

体,减少神经递质的释放,抑制兴奋性突触传递^[29]。

5 目前存在的问题和研究展望

以往对脑损伤的研究多以神经元为中心,而忽略了AS在脑损伤中的作用。随着近年来对AS研究的深入,发现AS在许多中枢神经系统疾病中起着关键作用,对AS起特异性调控的药物可能成为今后治疗许多神经系统疾病的新药^[30]。因此,阐明gliotransmitter作用于神经元的具体机制不但有助于我们重新评估AS在神经系统中的作用和地位,而且可能成为研究神经系统疾病的一个突破口。

同时,我们也应注意到:一方面,gliotransmitter的激活及释放过程是一个复杂的信号网络;另一方面,gliotransmitter在神经元损伤修复中的作用可能是双向的。今后,如何进一步明确gliotransmitter在神经元损伤修复过程中的内在机制并调控其发展方向,可能会为脑损伤的修复带来乐观前景。

[参 考 文 献]

[1] Postnov DE, Koreshkov RN, Brazhe NA, Brazhe AR, Sosnovtseva OV. Dynamical patterns of calcium signaling in a functional model of neuron-astrocyte networks[J]. J Biol Phys, 2009, 35(4):425-445.

[2] Andersson M, Blomstrand F, Hanse E. Astrocytes play a critical role in transient heterosynaptic depression in the rat hippocampal CA1 region[J]. J Physiol, 2007, 585(3):843-852.

[3] Montana V, Malarkey EB, Verderio C, Matteoli M, Parpura V. Vesicular transmitter release from astrocytes [J]. Glia, 2006, 54(7):700-715.

[4] Fellin T, Carmignoto G. Neurone-to-astrocyte signalling in the brain represents a distinct multifunctional unit[J]. J Physiol, 2004, 559(1):3-15.

[5] Parpura V, Basarkey TA, Liu F, Jęftinija K, Jęftinija S, Haydon PG. Glutamate-mediated astrocyte-neuron signalling[J]. Nature, 1994, 369(6483):744-747.

[6] Sharma G, Vijayaraghavan S. Nicotinic cholinergic signaling in hippocampal astrocytes involves calcium-induced calcium release from intracellular stores[J]. Proc Natl Acad Sci, 2001, 98(7):4148-4153.

[7] Hirase H, Qian L, Bartho P, Buzsaki G. Calcium dynamics of cortical astrocytic networks in vivo[J]. PLoS Biol, 2004, 2(4):E96.

[8] Fiacco TA, McCarthy KD. Astrocyte calcium elevations: properties, propagation, and effects on brain signaling[J]. Glia, 2006, 54(7):676-690.

[9] Rubini P, Pinkwart C, Franke H, Gerevich Z, Nörenberg W, Illes P. Regulation of intracellular Ca²⁺ by P2Y1 receptors may depend on the developmental stage of cultured rat striatal neurons [J]. J Cell Physiol, 2006, 209(1):81-93.

[10] Lalo U, Pankratov Y, Kirchhoff F, North RA, Verkhratsky A. NMDA receptors mediate neuron-to-glia signaling in mouse cortical astrocytes[J]. J Neurosci, 2006, 26(10):2673-2683.

[11] Robitaille R. Modulation of synaptic efficacy and synaptic depression by glial cells at the frog neuromuscular junction[J]. Neuron, 1998, 21(4):847-855.

[12] Narcisse L, Scemes E, Zhao Y, Lee SC, Brosnan CF. The cytokine IL-1 β transiently enhances P2X7 receptor expression and function in human astrocytes[J]. Glia, 2005, 49(2):245-258.

[13] Alloisio S, Aiello R, Ferroni S, Nobile M. Potentiation of native and recombinant P2X7-mediated calcium signaling by arachidonic acid in cultured cortical astrocytes and human embryonic kidney 293 cells[J]. Mol Pharmacol, 2006, 69(6):1975-1983.

[14] Franke H, Illes P. Involvement of P2 receptors in the growth and survival of neurons in the CNS[J]. Pharmacol Ther, 2006, 109(3):297-324.

[15] Franke H, Krügel U, Illes P. P2 receptors and neuronal injury [J]. Pflugers Arch, 2006, 452(5):622-644.

[16] Jourdain P, Bergersen LH, Bhaukaurally K, Bezzi P, Santello M, Domercq M, et al. Glutamate exocytosis from astrocytes controls synaptic strength [J]. Nat Neurosci, 2007, 10(3):331-339.

[17] Ye ZC, Wyeth MS, Baltan-Tekkok S, Ransom BR. Functional hemichannels in astrocytes: a novel mechanism of glutamate release [J]. J Neurosci, 2003, 23(9):3588-3596.

[18] Fellin T, Pozzan T, Carmignoto G. Purinergic receptors mediate two distinct glutamate release pathways in hippocampal astrocytes [J]. J Biol Chem, 2006, 281(7):4274-4284.

[19] Cavelier P, Attwell D. Tonic release of glutamate by a DIDS-sensitive mechanism in rat hippocampal slices[J]. J Physiol, 2005, 564(2):397-410.

[20] Takano T, Kang J, Jaiswal JK, Simon SM, Lin JH, Yu Y, et al. Receptor-mediated glutamate release from volume sensitive channels in astrocytes [J]. Proc Natl Acad Sci, 102(45):16466-16471.

[21] Kato H, Narita M, Miyatake M, Yajima Y, Suzuki T. Role of neuronal NR2B subunit-containing NMDA receptor-mediated Ca²⁺ influx and astrocytic activation in cultured mouse cortical neurons and astrocytes[J]. Synapse, 2006, 59(1):10-17.

[22] Perea G, Araque A. Astrocytes potentiate transmitter release at single hippocampal synapses [J]. Science, 2007, 317(5841):1083-1086.

[23] Fiacco TA, McCarthy KD. Intracellular astrocyte calcium waves in situ increase the frequency of spontaneous AMPA receptor currents in CA1 pyramidal neurons[J]. J Neurosci, 2004, 24(3):722-732.

[24] Pangrsic T, Potokar M, Stenovec M, Kreft M, Fabbretti E, Nistri A, et al. Exocytotic release of ATP from cultured astrocytes [J]. J Biol Chem, 2007, 282(39):28749-28758.

[25] Zhang Z, Chen G, Zhou W, Song A, Xu T, Luo Q, et al. Regulated ATP release from astrocytes through lysosome exocytosis [J]. Nat Cell Biol, 2007, 9(8):945-953.

[26] Illes P, Alexandre Ribeiro J. Molecular physiology of P2 receptors in the central nervous system [J]. Eur J Pharmacol, 2004, 483(1):5-17.

[27] Kucher BM, Neary JT. Bi-functional effects of ATP/P2 receptor activation on tumor necrosis factor- α release in lipopolysaccharides-stimulated astrocytes [J]. J Neurochem, 2005, 92(3):525-535.

[28] Duan S, Anderson CM, Keung EC, Chen Y, Chen Y, Swanson RA. P2X7 receptor-mediated release of excitatory amino acids from astrocytes [J]. J Neurosci, 2003, 23(4):1320-1328.

[29] Martín ED, Fernández M, Perea G, Pascual O, Haydon PG, Araque A, et al. Adenosine released by astrocytes contributes to hypoxia-induced modulation of synaptic transmission [J]. Glia, 2007, 55(1):36-45.

[30] Miller G. The dark side of glia[J]. Science, 2005, 308(5723):778-781.

(本文编辑:王庆红)