

综述与专论

胶质细胞在突触形成及突触传导中的作用

曹慧¹⁾ 陆佩华¹⁾ 盛祖杭^{2)*}¹⁾上海第二医科大学神经生物学实验室, 上海 200025; ²⁾美国国家健康研究院突触功能研究室, 马里兰 20892, 美国)

摘要 近年来, 对胶质细胞功能的研究迅速发展. 诸多研究都表明胶质细胞不仅为神经元功能发挥提供良好环境, 而且还直接影响突触形成及其功能完善. 此外胶质细胞也可以通过自身释放化学递质与神经元形成突触联系, 参与对神经元兴奋性及突触传导的调节.

关键词 胶质细胞, 突触形成, 突触传导

学科分类号 Q421

长久以来, 胶质细胞被认为是一类在神经系统中仅仅起辅助作用的细胞, 尽管它们数目众多 (占成年脑组织细胞的 90%), 但功能只限于支持、营养、修复和吞噬. 近年来研究发现, 当神经元在脑内发挥功能的同时, 胶质细胞也参与其中, 并起着至关重要的作用^[1,2].

化学突触是神经元进行信息交流的重要结构, 它可以通过释放神经递质进行细胞间的信息传递, 其可塑性对脑的学习记忆功能非常重要. 在大脑发育过程中, 突触的形成是一个关键的阶段. 诸多研究表明胶质细胞直接影响了突触形成及其功能完善. 此外, 胶质细胞也可以通过自身释放化学递质与神经元形成突触联系, 参与对神经元兴奋性及突触传导的调节.

1 胶质细胞在突触形成中的作用

神经元在发送和接收化学信号之前, 必须先形成突触结构. 正常发育过程中, 胚胎早期形成的突触并不成熟, 具有很高可塑性. 新生神经元虽然已具备了形成突触的基本条件, 但只有在胶质细胞存在的环境下才能大量形成功能性突触. 胶质细胞不仅可以增加成熟突触的数目^[1], 还能增强突触的功能^[2].

1.1 胶质细胞在突触形成及生长中所起的作用

随着体外培养神经元技术迅速发展, 通过提供生长因子和营养因子, 科学家在没有胶质细胞的环境中, 已成功地培养出视网膜神经节细胞^[3]. 和那些与胶质细胞共同培养的神经元相比, 两类神经元形成的突触在大小、形态上都无区别, 但与胶质

细胞共同培养的神经元形成的突触数目却是单独培养的神经元突触数目的 7 倍^[1].

突触形成时需要一类特定蛋白质的参与^[1]. 通过免疫化学发现, 纯化培养及与胶质细胞共同培养的两种状态下, 神经元中此类蛋白质含量都很充足, 但与胶质细胞共同培养的神经元内, 以聚集状态存在的蛋白质却是单独培养神经元中的 7 倍. 胶质细胞对这些蛋白质的定位有重要作用, 可以使它们聚集于与突触相关的区域, 从而促进了突触的形成.

胶质细胞不仅能帮助神经元形成突触, 同时还能帮助神经元维持已建立的突触^[1]. 实验中若是将星型胶质细胞移走, 突触的数目会在短时间内减少 75%.

体内神经元发育情况与离体细胞培养的观察结果也相一致. 胚胎期 16 天时大多数视网膜神经节细胞的轴突已经伸展到上丘, 但是只有当出生后第 7 天, 星型胶质细胞成熟后, 这些神经元才与其他神经元形成突触^[1].

1.2 胶质细胞在促进突触功能完善中的作用

通过电镜和电生理技术发现, 纯化培养及与胶质细胞共同培养的神经元电活性、树突和轴突的数目以及成活率都一致, 但纯化培养的神经元对于各种形式刺激的反应性却远远小于那些与胶质细胞共同培养的神经元. 那些在无胶质细胞环境中形成的

* 通讯联系人.

¹⁾ Tel: 021-63846590-776448, E-mail: chmail2001@yahoo.com

²⁾ Tel: 0301-435496, E-mail: shengZ@ninds.nih.gov

收稿日期: 2002-10-08, 接受日期: 2002-11-29

突触, 其一过性突触兴奋性很低, 而且激发突触传导的失败率也非常高. 相反, 与胶质细胞共同培养形成的突触上, 一过性突触后电位的频率、强度分别提高 70 倍及 5 倍, 同时传导失败率也大大降低^[2]. 尽管纯化培养的神经元在生长发育过程中可以形成少量不成熟的突触, 但只有在与胶质细胞共同培养的环境中才能形成大量成熟的功能性突触.

除中枢神经系统的胶质细胞 (星型胶质、小胶质细胞) 外, 外周胶质细胞也可以提高神经元的功能性及促进突触的形成. 将出生后大鼠的雪旺氏细胞 (SC) 与胚胎 5-羟色胺 (5-HT) 能神经元共同培养, 发现雪旺氏细胞可以通过一种可溶性因子提高神经元的存活率并促进其生长^[4].

1.3 胶质细胞促进突触形成及其功能完善的机理

胶质细胞在神经元突触的形成、生长发育以及功能完善中起着重要的决定性作用, 其中的具体机制一直是研究的热点. 胶质细胞与神经元共同培养时, 即使胶质细胞未能与神经元接触, 后者对于各种类型刺激的反应性已经有很大的增强. 经深入研究后发现, 向神经元中加入曾经有星型胶质细胞或少突胶质细胞生长的营养液 (GCM) 后, 突触后电位的强度、频率都有成倍增长. 推测胶质细胞可能是通过多种可溶性因子发挥其作用^[4,5].

对于这些神经胶质因子的研究正在进行中, 在最新的研究中, 较为确定的一类因子是由载脂蛋白 E 包裹的脂蛋白运输的胆固醇^[6]. 胆固醇通过增加突触囊泡、突触释放部位等突触前成分促进了突触的形成.

中枢神经系统神经元可以合成足够的胆固醇用于生长和分化出轴突、树突, 以及形成一些不成熟突触. 但是大量成熟的功能性突触形成却需要胶质细胞提供额外的胆固醇. 由于中枢神经系统的胆固醇主要来源于原位合成, 而不是从血液中获得, 因此在发育中的大脑, 大量成熟突触的形成要延迟到胶质细胞分化完成后^[6].

2 胶质细胞在突触传导中的作用

20 世纪 80 年代和 90 年代的很多报道证明胶质细胞膜上表达大量不同类型递质受体^[7,8], 包括谷氨酸、 γ -氨基丁酸 (GABA)、5-羟色胺及乙酰胆碱等化学递质受体. 胶质细胞通过神经递质受体可以直接接收突触信号^[9]. 此外, 胶质细胞在神经元兴奋性作用下还能自身释放神经递质, 从而在由

突触相关的胶质细胞和突触前及突触后神经末梢构成的三向突触中负反馈于神经元, 调节后者的突触传导^[10].

2.1 神经递质诱导的胶质细胞内钙离子升高

早期实验就证明胶质细胞在神经递质诱导下胞内钙离子浓度会升高^[11,12]. 在少突胶质细胞前体细胞 (OPCS) 上有谷氨酸的直接兴奋性受体——低亲和力 AMPA 受体, 该受体激活后可开放钙离子通道使离子通过^[10]. 在哺乳动物的海马中, CA3 区的锥形神经元与 CA1 区的 OPC 能形成快速谷氨酸能突触. 当刺激海马神经元中的兴奋性轴突时, 可以使含有谷氨酸的突触囊泡胞裂外排, 通过 AMPA 受体的介导, 使 OPC 细胞产生内向电流, 钙离子浓度升高. 这种胶质细胞-神经元突触的传导功能与传统的神经元-神经元突触传导功能是一致的. 它们在人类大脑发育最高层部位占有最大的比例.

星形胶质细胞上也表达谷氨酸受体, 另外还表达神经元功能性乙酰胆碱能 N 受体 (nAChRs)^[13], 后者可以容许钙离子的通过. 研究发现, 胶质细胞上的乙酰胆碱能 N 受体第 7 亚单位 (7-nAChRs) 的密度小于神经元上的同类受体, 而且受体激活后, 钙离子浓度的升高在两种细胞上是通过两种不同机制完成的^[13].

2.2 胶质细胞调节神经细胞兴奋性

胶质细胞能释放多种化学递质, 其中包括了中枢神经系统中最重要的兴奋性递质——谷氨酸. 当刺激培养的海马星形胶质细胞上谷氨酸受体, 胶质细胞内钙离子流即升高, 从而可以引起钙离子依赖性的谷氨酸释放^[14]. 同时在另一类胶质细胞——背侧神经节分离出的雪旺氏细胞上也发现有同样的钙离子诱导的谷氨酸释放^[15]. 星形胶质细胞在神经递质诱导下释放的谷氨酸不仅能将信号传递给其他星形胶质细胞, 引起钙离子的变化, 还可以使邻近的神经元产生大量谷氨酸能兴奋性电流, 使神经元的兴奋性升高^[16,17].

2.3 胶质细胞调节突触传导

胶质细胞不仅通过神经递质影响邻近神经元的兴奋性, 还能调节突触传导及神经元的递质释放. 在中枢神经系统中星型胶质细胞包裹在突触末梢, 因而可以与突触形成有效的联系. 以往的研究结果证实, 突触活化后能引起胶质细胞的反应, 但胶质细胞能否随之产生负反馈却没能得到证实.

随着细胞培养技术的发展, 科学家在谷氨酸能

及 GABA 能神经元突触上检测到, 当相邻神经元间的突触传导引起邻近星型胶质细胞内钙离子流变化, 使星型胶质细胞兴奋后, 神经元上标志突触递质释放的动作电位值随之会降低^[10]. 同时也发现这种由星形胶质细胞介导的对谷氨酸能突触传递的调节, 可以被谷氨酸 mGluR 受体拮抗剂所阻断, 而早期的实验就证明谷氨酸可以作用于神经元突触, 产生突触前抑制^[18], 因此证实了, 由突触相关的胶质细胞和突触前及突触后神经末梢构成了一种三向突触^[19]. 当神经元兴奋后使邻近的胶质细胞内钙离子流升高, 化学递质释放, 同时这种由胶质细胞自身释放的化学递质又可以负反馈于神经元, 产生突触前抑制, 影响神经元的兴奋性和调节突触传导.

然而在中枢神经系统中, 星形胶质细胞的潜在调节能力并不仅限于负反馈, 除了能激动突触前谷氨酸 mGluR 受体, 实验证明在适当的条件下胶质细胞还能通过激活 N-甲基-D-天门冬氨酸盐 (NMDA) 受体提高微型突触后电流的频率^[20].

因此星形胶质细胞通过释放神经递质, 选择性激活谷氨酸的突触前受体, 产生 mGluR 受体依赖的递质释放抑制^[12]和 NMDA 受体依赖的递质释放促进^[20], 在对突触的调节中产生了两种相反的作用.

3 结 语

近年来对胶质细胞的研究已经成为科学家们关注的热点. 目前关键是进一步了解胶质细胞在突触形成中如何发挥作用, 以及星形胶质细胞在神经元兴奋性作用下钙离子流升高, 随后释放的谷氨酸又在哪一种条件下选择性激活 NMDA 受体或 mGluR 受体, 从而激动或抑制突触传导. 我们相信, 对胶质细胞及神经元间联系的具体机制的进一步了解, 必然推动关于神经系统的发育及学习记忆过程中神经元一系列反应的研究.

参 考 文 献

- Ullian E M, Sapperstein S K, Christopherson K S, *et al.* Control of synapse number by glia. *Science*, 2001, **291** (5504): 657~661
- Pfrierger F W, Barres B A. Synaptic efficacy enhanced by glial cells *in vitro*. *Science*, 1997, **277** (5332): 1684~1687
- Barres B A, Silverstein B E, Corey D P, *et al.* Immunological, morphological, and electrophysiological variation among retinal ganglion cells purified by panning. *Neuron*, 1988, **1** (9): 791~803
- Pellitteri R, Zicca A, Mancardi G L, *et al.* Schwann cell-derived factors support serotonergic neuron survival and promote neurite outgrowth. *Eur J Histochem*, 2001, **45** (4): 367~376
- Nagler K, Mauch D H, Pfringer F W. Glia-derived signals induce synapse formation in neurons of the rat central nervous system. *J Physiol*, 2001, **533** (Pt 3): 665~679
- Mauch D H, Nagler K, Schumacher S, *et al.* CNS synaptogenesis promoted by glia-derived cholesterol. *Science*, 2001, **294** (5545): 1354~1357
- Steinhauser C, Gallo V. News on glutamate receptors in glial cells. *Trends Neurosci*, 1996, **19** (8): 339~345
- Rosewater K, Sontheimer H. Fibrous and protoplasmic astrocytes express GABA receptors that differ in benzodiazepine pharmacology. *Brain Res*, 1994, **636** (1): 73~80
- Bergles D E, Roberts J B, Somogyi P, *et al.* Glutamatergic synapses on oligodendrocyte precursor cells in the hippocampus. *Nature*, 2000, **405** (6783): 187~191
- Araque A, Parpura V, Sanzgiri R P, *et al.* Glutamate-dependent astrocyte modulation of synaptic transmission between cultured hippocampal neurons. *Eur J Neurosci*, 1998, **10** (6): 2129~2142
- Cornell-Bell A H, Finkbeiner S M, Cooper M S, *et al.* Glutamate induces calcium waves in cultured astrocytes: long-range glial signaling. *Science*, 1990, **247** (4941): 470~473
- Cornell-Bell A H, Finkbeiner S M. Ca^{2+} waves in astrocytes. *Cell Calcium*, 1991, **12** (2~3): 185~204
- Sharma G, Vijayaraghavan S. Nicotinic cholinergic signaling in hippocampal astrocytes involves calcium-induced calcium release from intracellular stores. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98** (7): 4148~4153
- Parpura V, Haydon P G. Physiological astrocytic calcium levels stimulate glutamate release to modulate adjacent neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97** (15): 8629~8634
- Parpura V, Liu F, Jęftinija K V, *et al.* Neuroglia-derived calcium-dependent release of excitatory amino acids from Schwann cells. *J Neurosci*, 1995, **15** (8): 5831~5839
- Parpura V, Basarsky T A, Liu F, *et al.* Glutamate-mediated astrocyte-neuron signalling. *Nature*, 1994, **369** (6483): 744~747
- Pasti L, Volterra A, Pozzan T, *et al.* Intracellular calcium oscillations in astrocytes: a highly plastic, bidirectional form of communication between neurons and astrocytes *in situ*. *J Neurosci*, 1997, **17** (20): 7817~7830
- Forsythe I D, Clements J D. Presynaptic glutamate receptors depress excitatory monosynaptic transmission between mouse hippocampal neurones. *J Physiol*, 1990, **429**: 1~16
- Araque A, Parpura V, Rita P, *et al.* Tripartite synapses: glia, the unacknowledged partner. *Trends Neurosci*, 1999, **22** (5): 208~215
- Araque A, Sanzgiri R P, Parpura V, *et al.* Calcium elevation in astrocytes causes an NMDA receptor-dependent increase in the frequency of miniature synaptic currents in cultured hippocampal neurons. *J Neurosci*, 1998, **18** (17): 6822~6829

Functions of Glia in Synptogenesis and Synaptic Neurotransmission

CAO Hui¹⁾, LU Pei-Hua¹⁾, SHENG Zu-Hang^{2)*}

¹⁾ Department of Neurobiology, Shanghai Second Medical University, Shanghai 200025, China;

²⁾ Synaptic Function Unit, National Institutes of Health, Maryland 20892, USA

Abstract More and more researches show that glial cells not only provide an ideal environment for neuronal cell but help neurons to build synapse and enhance synaptic efficacy directly. In addition, glial cells can release chemical transmitters and are intimately involved in the active control of neuronal activity and synaptic neurotransmission.

Key words glia cells, build synapse, synaptic neurotransmission

* Corresponding author.

¹⁾ Tel: 86-21-63846590-776448, E-mail: chmail2001@yahoo.com; ²⁾ Tel: 86-301-435496, E-mail: shengZ@ninds.nih.gov

Received: October 8, 2002 Accepted: November 29, 2002

知识与动态

Src 蛋白对细胞行为的调控

谢捷 龚兴国

(浙江大学生命科学院, 杭州 310027)

病毒癌基因 $v\text{-src}$ 具有致癌性, 与其同源的 $c\text{-src}$ 基因是人或动物细胞中的正常基因, 蛋白质产物由 N 端豆蔻酰化序列、SH2 域、SH3 域、激酶域 (含正调节自磷酸化位点 Y416) 和 C 端调节域 (含负调节磷酸化位点 Y527) 组成。SH2 域和激酶域为细胞信号转导所必需, SH3 域则对细胞骨架的重组具有重要作用。Src 蛋白在调控细胞的生长、运动和胞内信号转导等方面扮演重要角色。

细胞运动: 用温敏 RSV 突变体转化成纤维细胞, 发现在特定温度范围以外, $ts\ v\text{-Src}$ 蛋白能解除自身抑制, 借助 SH3 域与肌动蛋白应力纤维的结合, 从核周区运至粘着斑。该蛋白质的激活产生两种效应。其一是 p190RhoGAP 的磷酸化以及粘着斑肌动蛋白应力纤维的分解, 从而形成丝足体 (podosomes) 结构。其二是磷酸化粘着斑激酶 (FAK), 使之能被钙蛋白酶 calpains 识别, 引发粘着斑的瓦解及下游信号通路的终止。细胞的迁移即是后方粘着斑瓦解和前方新粘着斑形成 (与 Rac1、RhoA、Cdc2 有关) 综合作用的结果。 $c\text{-Src}$ 蛋白的激酶活性受 C 端负调节域的严格控制, 因而其生物学效应不完全相同于 $v\text{-Src}$ 蛋白。其活化后, 运至粘着斑且激活该处的 PI-3K, 调控细胞骨架的重组。

细胞增殖: Src 蛋白主要以两种方式调控细胞周期。a. 偶联胞外信号 (胞外基质、IL-3 等) 与 Ras/MEK/ERK 通路, 促进周期素 A、D, 周期素 D1、D3/CDK4/6 复合体和周期素 A/CDK2 复合体的表达, 抑制 P27 表达, 使 Rb 超

磷酸化, 加速 G1 期 → S 期的过渡。b. 偶联胞外信号 (PDGF、EGF、G 蛋白偶联受体等) 与 STATs/ $c\text{-Myc}$ 通路, 激活 $c\text{-myc}$ 基因的转录, 促进 DNA 的合成。此外还发现, 小窝蛋白 (caveolin) 参与 EGF 诱导的细胞增殖, 当被 Src 蛋白磷酸化后, 即无法促使 EGFR 内陷, 致使胞外信号持久刺激。

细胞存活: 在 VEGF 的诱导下, Src 蛋白能激活 PI-3K/PKB 通路。PKB 活化并分别磷酸化凋亡促进基因 BAD、转录因子 FKHR1 和蛋白水解酶 caspase 9, 从而阻止了 BAD 与早期凋亡蛋白 (Bcl-2 和 Bcl-xl) 的相互作用, 并抑制凋亡诱导基因的表达和蛋白水解酶的活性, 最终引起内皮细胞的存活及血管生成。

胞内运输: 在 A431 癌细胞系中发现 Src 蛋白与质膜共同作用, 将 EGFR 摄入细胞, 除影响胞吞作用外, Src 蛋白还磷酸化突触蛋白、发动蛋白等多种参与小泡运输的蛋白质, 影响胞吐作用。

在多种癌细胞中均发现 Src 蛋白的高度活化和/或过量表达。但是, $c\text{-Src}$ 蛋白的活化和/或高表达并不总诱导癌细胞的增殖, 有时仅起减弱胞间粘连的作用。那么从细胞癌变到肿瘤形成再到转移, $c\text{-Src}$ 蛋白活化的具体作用如何? 它在粘着斑、质膜、核周高尔基体、胞质等不同亚细胞的定位和相应功能, 以及调控细胞行为的分子机制等方面仍有待进一步研究。