
脑智卓越中心等发现星形胶质细胞调控睡眠新机制

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/21868.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

脑智卓越中心等发现星形胶质细胞调控睡眠新机制。2月7日，Cell

Discovery在线发表了题为[Adenosine-Independent Regulation of the Sleep-Wake Cycle by Astrocyte Activity](#)

的研究论文。该研究由中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心（神经科学研究所）徐敏研究组和上海交通大学医学院张思宇研究组合作完成。该研究采用光纤记录、化学遗传、基因敲除和脑片电生理等技术，结合新型腺苷、ATP荧光探针，发现基底前脑星形胶质细胞可双向调控睡眠-觉醒行为，且该过程不依赖胞外腺苷信号。该研究为剖析星形胶质细胞在睡眠-觉醒中的作用与机制提供了新线索。

以往研究表明，星形胶质细胞通过腺苷途径调控睡眠-觉醒行为。这些研究主要通过星形胶质细胞中表达dnSNARE抑制其胞吐作用，并结合药理学手段拮抗腺苷受体，间接探究了星形胶质细胞来源的腺苷对睡眠-觉醒行为的调控作用。然而，介导dnSNARE在星形胶质细胞中表达GFAP启动子导致外源基因在神经元中异位表达。神经元和星形胶质细胞均可调控胞外腺苷浓度，而二者之间的相对贡献尚不清楚。此外，最新研究发现，睡眠-觉醒行为关键调控脑区基底前脑（basal forebrain, BF）的神经元是胞外腺苷的重要来源。系列研究提示星形胶质细胞是胞外腺苷重要来源这一经典观点可能不准确，星形胶质细胞可能不是通过腺苷途径调控睡眠-觉醒行为。

为探究BF星形胶质细胞调控睡眠-觉醒行为的机制，研究建立了可在BF介导星形胶质细胞特异基因表达的方法。研究通过系统性的测试发现，既往研究采用的多种转基因小鼠或病毒策略均在BF脑区导致严重神经元漏表达，原本设计为靶向星形胶质细胞的基因却表达在神经元中，而AAV5+GfaABC1D启动子可在BF介导星形胶质细胞高度特异的基因表达。

为揭示BF星形胶质细胞对睡眠-觉醒周期的调控作用，研究通过光纤记录测量了BF星形胶质细胞在睡眠-觉醒周期中的活动模式，发现BF星形胶质细胞在觉醒期非常活跃，提示其可能参与觉醒维持。研究采用化学遗传和条件性敲除IP3R2受体两种方法，分别激活和抑制BF星形胶质细胞的钙活动，并记录分析小鼠睡眠-觉醒行为的变化情况。实验发现，激活BF星形胶质细胞导致小鼠NREM睡眠碎片化，REM睡眠时长减少，表明小鼠睡眠质量下降，整体觉醒水平增加；而抑制BF星形胶质细胞则显著降低小鼠的觉醒水平。上述研究表明，BF星形胶质细胞可双向调节睡眠-觉醒行为。

在确定BF星形胶质细胞对睡眠-觉醒行为的调控作用后，研究人员探讨了腺苷信号是否在该过程中发挥重要作用。既往研究认为，星形胶质细胞通过分泌ATP，之后ATP通过一系列胞外酶降解为腺苷。因此，科研人员采用北京大学教授李毓龙团队开发的腺苷和ATP探针，测量了胞外腺苷

、ATP和星形胶质细胞钙活动之间的相关性。实验发现，星形胶质细胞钙活动与胞外腺苷及ATP信号高度相关，星形胶质细胞钙活动与ATP信号在时程具有一致性，且均提前于腺苷信号。这提示星形胶质细胞可能通过释放ATP驱动了胞外腺苷浓度上升。

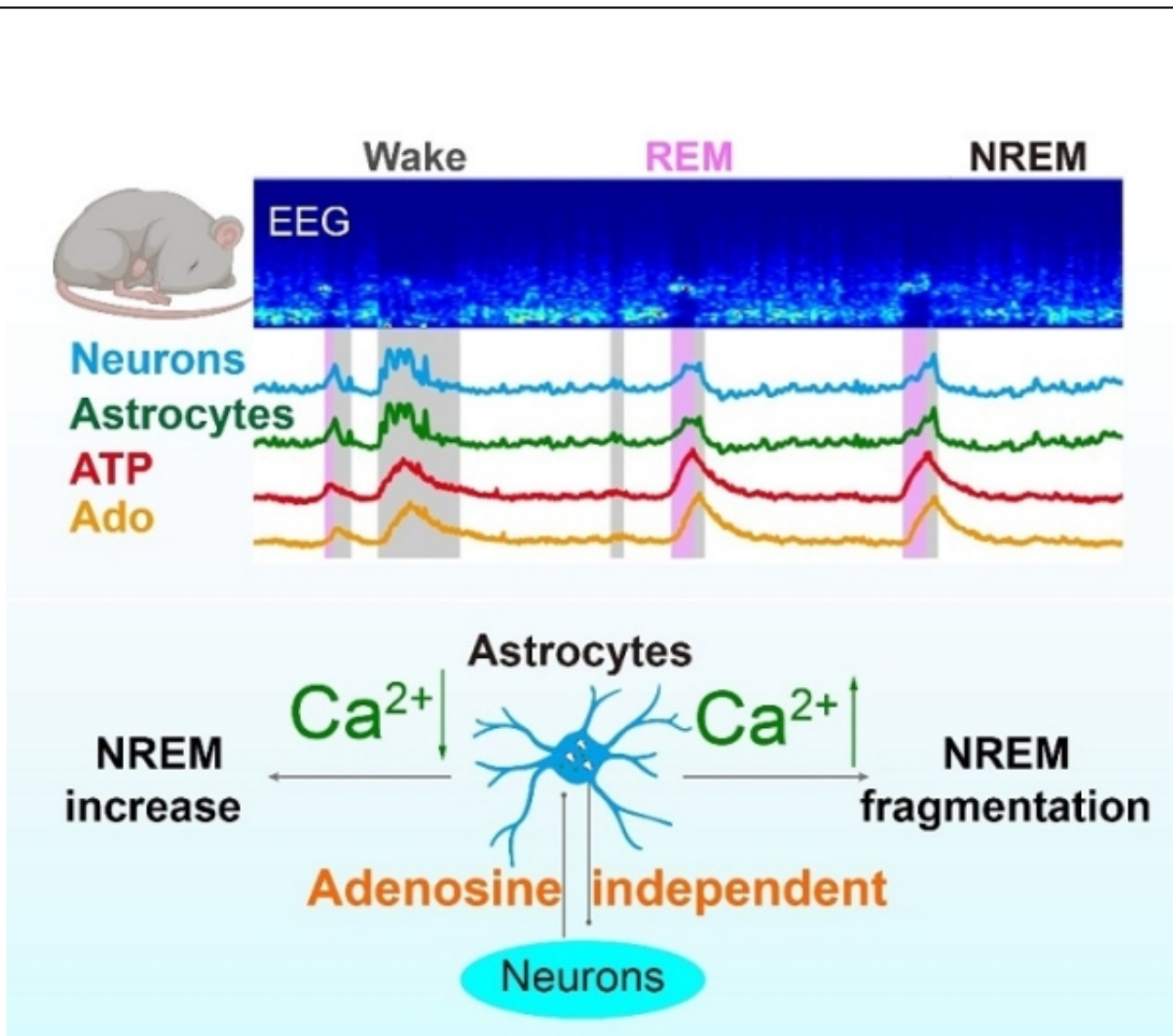
为验证星形胶质细胞钙活动是否可驱动胞外腺苷水平上升，研究人员采用光遗传方法激活星形胶质细胞，却未发现胞外腺苷水平显著上升。敲除介导ATP向腺苷转化的关键酶——CD73也未能影响胞外腺苷水平。以上实验提示，BF星形胶质细胞可能不是胞外腺苷的重要来源。

光遗传激活星形胶质细胞引起的钙活动可能与生理钙信号存在一定差异，且ATP也可能通过CD73以外的酶被转化为腺苷。因此，研究人员进一步采用条件敲除IP3R2受体的方法直接抑制BF星形胶质细胞钙活动，以观察其对胞外腺苷浓度的影响。研究发现，抑制星形胶质细胞钙活动只影响胞外ATP水平，并不影响胞外腺苷浓度。该实验表明星形胶质细胞极有可能不是胞外腺苷浓度上升的重要因素，进一步提示星形胶质细胞可能通过非腺苷依赖的途径调控了睡眠-觉醒行为。

此外，研究人员进一步探究了BF星形胶质细胞活动与神经元活动之间的相互影响，发现星形胶质细胞活动主要由BF脑区内的神经活动引起，且化学遗传激活星形胶质细胞可改变持续性抑制（tonic GABA current）和BF脑区的突触传递。研究初步探索了BF脑区之外的星形胶质细胞影响睡眠-觉醒周期的机制。

星形胶质细胞可通过多种机制调控睡眠-觉醒行为，其中腺苷信号被认为发挥了重要作用。然而，既往研究采用非特异的GFAP-Cre小鼠，导致无法区分实验结果是星形胶质细胞还是神经元活动改变所致。当前研究采用病毒介导的高度特异表达体系，结合最新开发的腺苷和ATP荧光探针以及多种转基因小鼠，探索BF脑区星形胶质细胞调控睡眠-觉醒行为的机制，发现星形胶质细胞不是胞外腺苷的重要来源，提示“星形胶质细胞通过非腺苷途径调控了睡眠-觉醒行为”。

研究工作得到中科院、科技部、国家自然科学基金和上海市等的支持。



星形胶质细胞对睡眠-觉醒周期的调控

脑智卓越中心等发现星形胶质细胞调控睡眠新机制

研究团队单位：脑科学与智能技术卓越创新中心

更多 科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发