
脑智卓越中心等在胶质细胞调控神经轴突再生机制研究方面取得进展

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/22766.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！

脑智卓越中心等在胶质细胞

调控神经轴突再生机制研究方面取得进展。4月6日，《发育细胞》(Developmental Cell)在线发表题为《胶质细胞传递和腺苷信号通路促进神经损伤再生》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研究员李毅团队与美国麻省大学医学院教授相杨团队合作完成。该研究以果蝇幼虫和小鼠作为研究的模型动物，发现了胶质细胞在神经轴突损伤后再生中发挥积极作用，揭示了胶质细胞通过释放腺苷递质(Adenosine, Ado)激活神经元的高频放电及下游Ca²⁺-Ras通路，进而促进轴突再生的分子机制。该研究为进一步理解胶质-神经细胞相互作用提供了新思路，为神经再生领域的应用研究提供了新靶点和新策略。

在成年哺乳动物中枢神经系统中，绝大多数受伤的神经轴突不会再生，这成为中枢神经损伤后功能恢复的主要障碍。一个多世纪以来，科学家一直致力于揭示神经再生失败的细胞分子机制，以期相关再生医学提供潜在药用靶点和修复策略。以往研究表明，神经元内在特性和神经元-胶质细胞相互作用都调节轴突再生，损伤环境中，与胶质瘢痕和髓鞘碎片相关的分子会抑制轴突再生。然而消除或中和这些胶质细胞相关的抑制分子并不能显著增强轴突再生能力，表明神经元内源特性决定再生能力。此外，神经胶质传递能否在中枢神经轴突损伤后发挥促进再生的积极作用仍然未知。

果蝇丰富的遗传学工具及其幼虫体壁四种外周感觉神经元为研究神经轴突再生提供了强大的系统(图1)。前期研究发现，包裹这些感觉神经轴突的胶质细胞是轴突再生必须的，但是胶质细胞促进神经轴突再生的机制仍不清楚。该研究发现，胶质-神经细胞递质传递决定了不同的轴突再生反应(图2上)。通过钙成像技术，研究发现神经元轴突损伤后，周围的胶质细胞会积极响应，产生Ca²⁺尖峰导致ATP/腺苷释放。由于C4da神经元特异表达腺苷受体(AdoR)，可以引发下游由高频簇状放电-Ca²⁺尖峰-Ras组成的促再生通路。阻断其中任一组分会抑制C4da神经元的轴突再生。另一方面，由于C3da神经元缺乏腺苷受体表达，自身无法感受到来自胶质细胞的腺苷信号而启动促再生程序。在C3da神经元中表达腺苷受体可以激活高频电发放-Ca²⁺尖峰-Ras信号通路而显著促进轴突再生。此外，在C3da神经元中利用光控遗传学引入高频簇状放电诱导Ca²⁺尖峰或者遗传学方法激活Ras信号通路都可以促进轴突再生。同时，该研究发现是特异高频电发放，而不是整体的兴奋性提高诱导了轴突再生。因此，研究在果蝇幼虫感觉神经系统阐明了由神经胶质传递激活的特异轴突再生程序，激活该程序可以促使本无再生能力的神经轴突再生。

同时，该研究发现胶质传递和腺苷信号的刺激同样可以促进哺乳动物中枢神经系统损伤后的轴突再生(图2下)。在小鼠视神经夹伤模型中，对照组视神经节细胞几乎不会有任何轴突再生。而通

过玻璃体腔注射腺相关病毒AAV将腺苷受体(Adora2b)过表达于神经节细胞中，同时结合注射腺苷法或者化学遗传法(DREADD)以引发胶质细胞钙尖峰和胶质细胞传递素释放，均可显著促进神经节细胞轴突损伤后再生与存活。通过抑制神经元活性或抑制Ras信号通路的实验，研究证实了在小鼠神经节细胞中，腺苷受体(Adora2b)的激活同样是通过神经元激活和Ras下游通路的刺激进而实现损伤后轴突再生的。

通过平行研究果蝇幼虫感觉神经元和小鼠视网膜神经节细胞，该研究发现神经胶质传递可以以一种保守的机制在多个系统中积极促进轴突损伤再生，这些发现扩展了现有的神经胶质细胞在轴突再生中的作用。该研究所阐明的促再生机制，如腺苷通路、Ras信号的刺激，神经元特定模式的激活等，为今后神经损伤后再生修复提供了潜在的药物靶点与治疗策略。

[论文链接](#)

图1 利用局部的高强度双光子显微镜激光，特异切割果蝇幼虫体壁一种或多种亚型的神经轴突，但仍保留包裹这些感觉神经轴突的胶质细胞(紫色)，从而研究后续的轴突再生及胶质-神经细胞相互作用机制。果蝇幼虫不同亚型的感觉神经在损伤后轴突再生能力不同：伤害性感觉神经元(C4da神经元，蓝色)具有再生能力，而在同一支神经轴突束的温和机械感觉神经元(C3da神经元，绿色)则没有再生能力。

图2 果蝇幼虫体壁感觉神经元轴突再生模式图(上)，小鼠视神经节细胞轴突再生模式图(下)

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](https://www.iikx.com)转发