

星形胶质细胞对神经元能量代谢的影响

赵海军 李 燕 卢 岩 王 媛 韩冰冰 王世军

【中图分类号】 Q954.67 R741 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2015)06-0382-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2015.06.020

在神经系统中胶质细胞约占细胞总数的90%，其中星形胶质细胞是其主要的组成部分，其数量约为神经元数量的5倍。过去一直认为大脑中只有神经元具有传递和处理信息的功能，而星形胶质细胞只对神经元起营养、支持、保护及绝缘的作用。但近年来的研究发现，星形胶质细胞在调节神经元能量代谢等方面也起到了至关重要的作用，逐渐成为了神经科学研究的热点^[1]。

1 星形胶质细胞对神经元葡萄糖代谢的影响

大脑的能量需求非常旺盛，尽管只占体重的2%，脑组织却消耗了20%的氧气和25%的葡萄糖。在哺乳动物葡萄糖是脑组织关键的能量来源。神经元获得的葡萄糖有两个来源：一是从血液循环中直接获取；另外是从星形胶质细胞获得的^[2]。

超微结构研究显示，脑实质内所有的毛细血管都被星形胶质细胞的终足包裹，这一结构提示星形胶质细胞是脑摄取血液葡萄糖的最初部位。虽然在生理条件下脑部产生的能量大部分(90%~95%)被神经元所消耗，但是约80%的脑葡萄糖利用发生于星形胶质细胞。

与其他组织中的代谢类似，葡萄糖被葡萄糖转运体(glucose transporters, GLUTs)摄入脑组织细胞，在毛细血管内皮细胞和星形胶质细胞的终足上表达的GLUT1以及在星形胶质细胞其他部位表达的GLUT2能够将血液携带的葡萄糖转运至星形胶质细胞中^[3-4]。在神经元的细胞膜上表达有GLUT3，经由GLUT1和GLUT2转运至星形胶质细胞的葡萄糖由GLUT3转运至神经元，为其能量代谢提供底物。

为了满足其能量需求，神经元需要保持很高的氧化代谢水平^[5]。但研究发现，其糖酵解率与星形胶质细胞相比水平较低。众所周知，6-磷酸果糖激酶1是糖酵解过程中的关键酶，而由6-磷酸果糖激酶2催化生成的2,6-二磷酸果糖是该酶的最强激活剂。Herrero-Mendez A等人的研究表明，由于神经元中存在细胞周期后期促进复合物/周期小体(ana-

phase-promoting complex/cyclosome, APC/C)，而APC/C与其共激活因子Cdh1共同组成E3泛素连接酶APC/C Cdh1，这导致了神经元中6-磷酸果糖激酶2的泛素化降解和低水平表达，进而导致了其糖酵解水平相对较低^[6]。

出现应激时神经元的这种代谢特点并没有改变，其摄取的葡萄糖并不能优先进入糖酵解途径，而是优先进入了磷酸戊糖途径(pentose-phosphate pathway, PPP)^[7]。通过PPP代谢，神经元可以获得还原当量NADPH，提高谷胱甘肽的储备，从而有利于神经元的抗氧化损伤能力^[8]。

显然，神经元的这种能量代谢特点与其高氧化代谢率的特点相矛盾，其氧化代谢的底物从何而来？实际上在大脑中生成大量的葡萄糖中间代谢产物来参与脑组织的能量代谢。而Pellerin L与Magistretti PJ等人发现，神经元的氧化代谢更倾向于以星形胶质细胞生成的乳酸作为底物^[9-10]。

2 星形胶质细胞对神经元乳酸利用的影响

研究发现，尽管星形胶质细胞的能量消耗只占到了全脑的5%~15%，但其对葡萄糖的摄取量与其能量的消耗并不成比例^[11]。实验研究显示，除了可能满足自身的能量需求外，星形胶质细胞中的葡萄糖分解之后生成大量乳酸并释放入细胞外^[12, 13]。星形胶质细胞具有在有氧条件下代谢葡萄糖生成乳酸的特性，称为有氧糖酵解。因此，星形胶质细胞在生理水平能够生成并释放大量的乳酸，这种作用在脑活动增强时以及某些病理情况下得到加强^[14-15]。

由于神经元自身的糖酵解能力较低，其乳酸主要来自于星形胶质细胞，在星形胶质细胞与神经元之间存在星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭(astrocyte-neuron lactate shuttle, ANLS)^[16]。另外，在神经元的细胞膜上特异性的表达有单羧酸转运体2(monocarboxylate transporter2, MCT2)^[17]。MCT2负责转运乳酸进入神经元内及线粒体内。神经元内还存在乳酸脱氢酶1(lactate dehydrogenase1, LDH1)，从而利于神经元中乳酸的利用。由此可见，神经元和星形胶质细胞协同参与了脑能量代谢循环。

以上的脑部能量代谢方式称之为ANLS假说^[16](图1)。在脑卒中时由于缺血缺氧，脑组织中有大量的乳酸生成^[4]。脑缺血过程中葡萄糖通过无氧酵解的方式产生少量ATP；同时丙酮酸经LDH催化还原生成乳酸。脑内能量耗竭的刺激导致胞外谷氨酸浓度升高，星形胶质细胞通过高亲

基金项目：国家自然科学基金(No81102652, 81373723, 81303053)；中国博士后科学基金资助项目(No2014M561959)

作者单位：250355 济南，山东中医药大学基础医学院[赵海军 王 媛 韩冰冰]，针推学院(卢 岩)，国际教育学院[王世军(通信作者)]；齐鲁工业大学化学与制药工程学院(李 燕)

和力的转运体摄取谷氨酸,同时伴随着 Na^+ 的内流,两者分别激活星形胶质细胞内谷氨酰胺合成酶和 Na^+ , K^+ -ATP 酶。 Na^+ , K^+ -ATP 酶的激活使 ATP 消耗增多,进一步激活星形胶质细胞内的糖酵解相关酶,导致无氧糖酵解加剧,大量乳酸生成。此过程中摄取 1 个谷氨酸分子伴随着 3 个 Na^+ 进入细胞内;酵解 1 个葡萄糖分子产生 2 分子 ATP,并释放 2 分子乳酸^[18]。

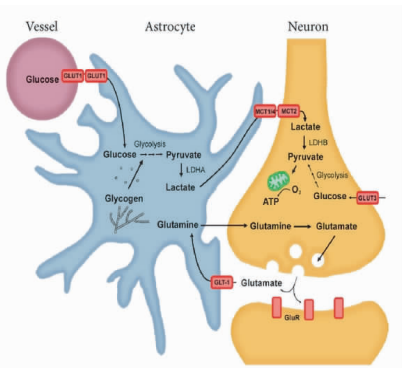


图 1 星形胶质细胞-神经元乳酸穿梭假说^[19]

脑缺血/缺氧后神经元更倾向于利用乳酸而不是葡萄糖。由乳酸形成丙酮酸不需要能量,而且 1 分子丙酮酸可以产生 18 个分子的 ATP 进入三羧酸循环,以启动和支持脑的有氧代谢^[2]。因此,对于脑缺血患者乳酸的生成不仅仅是局部缺氧时的标志,同时也是神经元在缺血/缺氧状态下能量代谢的重要代偿机制。

但也有人认为这一假说并不完全正确^[20]。该观点认为,尽管 ANLS 假说从提出至今已有 20 年的历史,但一直无法在未受损的大脑中找到乳酸穿梭存在的直接证据,且乳酸的细胞来源也不得而知。而相对于基础研究,来自于临床的学者则更看重乳酸的酸性效应,即乳酸堆积导致的酸中毒可通过不同的病理生理途径对神经元造成损伤^[21]。

基于模式研究,另外一些学者提出神经元具有与星形胶质细胞相比更高的葡萄糖摄取能力^[22-23]。按照这种预测,神经元主要依靠葡萄糖摄取来满足静息状态和活动状态下的能量需求,而不是依靠从星形胶质细胞摄取乳酸。

3 星形胶质细胞糖原对神经元的影响

相对于机体其他部位而言,脑组织中的糖原含量比较少^[22]。星形胶质细胞是脑内唯一具有糖原储备的细胞,其从毛细血管摄取葡萄糖一部分用于有氧酵解,而多余的葡萄糖在星形胶质细胞中以糖原的形式贮存起来。研究显示,脑内的糖原酵解氧化生成 ATP 除与谷氨酸的摄取有关外^[23],还与谷氨酸摄取后向谷氨酰胺的转化有关^[24]。星形胶质细胞中的糖原降解酵解形成的丙酮酸要么参与谷氨酸/谷氨酰胺在细胞内的从头合成外^[25],要么生成乳酸,转入神经元被氧化分解^[26]。如前所述,这为神经元提供葡萄糖外的更多

能量底物及还原当量^[27](图 2)。

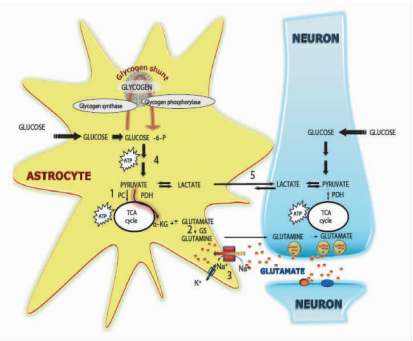


图 2 星形胶质细胞糖原对神经元能量及神经递质代谢稳态的作用^[24]

星形胶质细胞中的糖原不仅在病理生理条件下作为一种能量底物,还与神经元诸如学习行为和记忆的巩固等功能有关。研究发现,感官刺激和识别记忆等认知需求可以增加星形胶质细胞的数量,且与该细胞内的糖原分解有关^[28]。Suh 等人对大鼠在空间记忆工作的评估显示,星形胶质细胞糖原酵解是有选择性地增加长期而不是短期记忆^[29]。脑特异性糖原合成酶基因敲除小鼠的长期记忆形成受损的实验结果也可显示星形胶质细胞内糖原对维持神经元功能具有重要意义^[30]。

4 结束语与展望

随着对脑组织能量代谢的深入研究,人们逐渐认识到脑缺血时仅保护神经元的疗效并不显著。这种情况下研究星形胶质细胞对神经元代谢的影响则显得尤为重要。神经元在不同状态下的能量代谢是值得深入研究的课题,这对于在脑梗死等病理条件下如何更好地保护神经元、最终保护脑功能具有重要的理论意义和临床价值。

参 考 文 献

- 1 Seth P, Koul N. Astrocyte, the star avatar; redefined. *J Biosci*, 2008, 33(3): 405-421.
- 2 Newman LA, Korol DL, Gold PE. Lactate produced by glycogenolysis in astrocytes regulates memory processing. *PLoS One*, 2011, 6(12): e28427.
- 3 Benarroch EE. Neuron-astrocyte interactions; partnership for normal function and disease in the central nervous system. *Mayo Clin Proc*, 2005, 80(10): 1326-1338.
- 4 Dong JH, Chen X, Cui M, et al. Beta2-Adrenergic Receptor and Astrocyte Glucose Metabolism. *J Mol Neurosci*, 2012, 48(2): 456-463.
- 5 Boumezbeur F, Petersen KF, Cline GW, et al. The contribution of blood lactate to brain energy metabolism in humans measured by dynamic ^{13}C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosci*, 2010, 30(42): 13983-13991.
- 6 Herrero-Mendez A, Almeida A, Fernandez E, et al. The bioenergetic and antioxidant status of neurons is controlled by continu-

- ous degradation of a key glycolytic enzyme by APC/C-Cdh1. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(6): 747-752.
- 7 Bola os JP, Almeida A. The pentose-phosphate pathway in neuronal survival against nitrosative stress. *IUBMB Life*, 2010, 62(1): 14-18.
 - 8 Celsi F, Pizzo P, Brini M, et al. Mitochondria, calcium and cell death: a deadly triad in neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1787(5): 335-344.
 - 9 Pellerin L. Food for thought: the importance of glucose and other energy substrates for sustaining brain function under varying levels of activity. *Diabetes Metab*, 2010, 36 (Suppl 3): S59-63.
 - 10 Rodriguez-Rodriguez P, Fernandez E, Almeida A, et al. Excitotoxic stimulus stabilizes PFKFB3 causing pentose-phosphate pathway to glycolysis switch and neurodegeneration. *Cell Death Differ*, 2012, 19(10): 1582-1589.
 - 11 Wyss MT, Jolivet R, Buck A, et al. In vivo evidence for lactate as a neuronal energy source. *J Neurosci*, 2011, 31(20): 7477-7485.
 - 12 Barros LF, Courjaret R, Jakoby P, et al. Preferential transport and metabolism of glucose in Bergmann glia over Purkinje cells; a multiphoton study of cerebellar slices. *Glia*, 2009, 57(9): 962-970.
 - 13 Sickmann HM, Walls AB, Schousboe A, et al. Functional significance of brain glycogen in sustaining glutamatergic neurotransmission. *J Neurochem*, 2009, 109 (Suppl 1): 80-86.
 - 14 Walls AB, Heimburger CM, Bouman SD, et al. Robust glycogen shunt activity in astrocytes: effects of glutamatergic and adrenergic agents. *Neuroscience*, 2009, 158(1): 284-292.
 - 15 Vaishnavi SN, Vlassenko AG, Rundle MM, et al. Regional aerobic glycolysis in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(41): 17757-17762.
 - 16 Pellerin L, Pellegrini G, Bittar PG, et al. Evidence supporting the existence of an activity-dependent astrocyte-neuron lactate shuttle. *Dev Neurosci*, 1998, 20(4-5): 291-299.
 - 17 Hertz L, Dienel GA. Lactate transport and transporters: general principles and functional roles in brain cells. *J Neurosci Res*, 2005, 79(1-2): 11-18.
 - 18 Kreft M, Bak LK, Waagepetersen HS, et al. Aspects of astrocyte energy metabolism, amino acid neurotransmitter homeostasis and metabolic compartmentation. *ASN Neuro*, 2012, 4(3): 187-199.
 - 19 Jordan TN, Richard AH, Robert CC. Reevaluating Metabolism in Alzheimer's Disease from the Perspective of the Astrocyte-Neuron Lactate Shuttle Model. *J Neurodegener Dis*, 2013, 2013(2013): 1-13.
 - 20 Dienel GA. Lactate shuttling and lactate use as fuel after traumatic brain injury: metabolic considerations. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(11): 1736-1748.
 - 21 Marcoux J, McArthur DA, Miller C, et al. Persistent metabolic crisis as measured by elevated cerebral microdialysis lactate-pyruvate ratio predicts chronic frontal lobe brain atrophy after traumatic brain injury. *Crit Care Med*, 2008, 36(10): 2871-2877.
 - 22 DiNuzzo M, Mangia S, Maraviglia B, et al. Changes in glucose uptake rather than lactate shuttle take center stage in subserving neuroenergetics: evidence from mathematical modeling. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30(3): 586-602.
 - 23 Mangia S, Simpson IA, Vannucci SJ, et al. The in vivo neuron-to-astrocyte lactate shuttle in human brain: evidence from modeling of measured lactate levels during visual stimulation. *J Neurochem*, 2009, 109 (Suppl 1): 55-62.
 - 24 Brown AM. Brain glycogen re-awakened. *J Neurochem*, 2004, 89(3): 537-552.
 - 25 Sickmann HM, Walls AB, Schousboe A, et al. Functional significance of brain glycogen in sustaining glutamatergic neurotransmission. *J Neurochem*, 2009, 109 (Suppl 1): 80-86.
 - 26 Sickmann HM, Waagepetersen HS. Effects of diabetes on brain metabolism - is brain glycogen a significant player? *Metab Brain Dis*, 2015, 30(1): 335-343.
 - 27 Sickmann HM, Waagepetersen HS, Schousboe A, et al. Brain glycogen and its role in supporting glutamate and GABA homeostasis in a type 2 diabetes rat model. *Neurochem Int*, 2012, 60(3): 267-275.
 - 28 Tarczykuk MA, Nagel DA, O'Neil JD, et al. Functional astrocyte-neuron lactate shuttle in a human stemcell-derived neuronal network. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33(9): 1386-1393.
 - 29 Dinuzzo M, Mangia S, Maraviglia B, et al. The role of astrocytic glycogen in supporting the energetics of neuronal activity. *Neurochem Res*, 2012, 37(11): 2432-2438.
 - 30 Dienel GA, Cruz NF. Contributions of glycogen to astrocytic energetics during brain activation. *Metab Brain Dis*, 2015, 30(1): 281-298.
 - 31 Suh SWA, Bergher JP, Anderson CM, et al. Astrocyte glycogen sustains neuronal activity during hypoglycemia: studies with the glycogen phosphorylase inhibitor CP-316,819 ([R-R*, S*]-5-chloro-N-[2-hydroxy-3-(methoxymethylamino)-3-oxo-1-(phenylmethyl)propyl]-1H-indole-2-carboxamide). *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 321(1): 45-50.
 - 32 Duran J, Saez I, Gruart A, et al. Impairment in long-term memory formation and learning-dependent synaptic plasticity in mice lacking glycogen synthase in the brain. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33(4): 550-556.

(2015-01-26 收稿)