

小胶质细胞：发送危险信号

受损伤的神经元释放出热激蛋白HSP60，激活Toll样受体4（Toll-like receptor 4, TLR4）信号通路，从而刺激小胶质细胞的活化，造成神经退行性病变（neurodegeneration）。



小 胶质细胞可能参与介导了因感染和创伤的刺激所引起的天然免疫反应。但小胶质细胞并非

一直扮演神经系统保护者的角色，它被激活后反而促使神经退行性变的发生，具体机制目前尚不清楚。最近，Lehnardt等人报道了受损伤的神经元会释放出热激蛋白HSP60，从而内源性地激活小胶质细胞并导致神经元死亡。

研究人员发现，从TLR4信号通路不能活化的缺陷小鼠中分离得到的神经元，并不容易发生由于分离过程的损伤所导致的细胞死亡，而TLR4与先天免疫反应有关。研究人员们据此猜测可能是损伤神经元释放出TLR4内源配体，从而导致细胞死亡。

此前的研究表明，HSP60可以与TLR4结合，依赖TLR4介导的信号通路起到促炎症反应的效应。而本研究的作者发现神经元在发生凋亡或者坏死的时候会释放出HSP60，不论是受损神经元培养基里含有HSP60的上清还是重组的HSP60蛋白，都对与小胶质细胞混合培养的神经元有神经毒性作

用，而对纯化培养的神经元则没有影响。更重要的是，在TLR4发生突变或是去除了上清中的HSP60作用（通过小RNA干扰或者使用单克隆抗体）的混合培养细胞中，研究人员观察不到这种神经毒性作用，这进一步证实了这种神经毒性效应是通用HSP60作用于小胶质细胞的TLR4后所产生的。

我们已经知道激活的TLR会募集接头蛋白MyD88，诱导具有神经毒性的NO的产生和释放。该研究显示，在混合培养的小鼠Myd88缺失神经元细胞或者是NO的生成被抑制的野生型神经元细胞里，HSP60都不能发挥引起细胞死亡的效应。这些结果表明，HSP60引起神经元死亡的效应是依赖于小胶质细胞内MyD88和NO的释放。

越来越多的证据表明，通过抑制小胶质细胞的激活来减弱中枢神经系统的炎症反应，能够帮助神经退行性疾病和受外伤患者的治疗。这一研究论文阐明了一条连接免疫系统激活和神经退行性变的通路，可能在多种类型的神经损伤中普遍存在。

原文检索：<http://www.signaling-gateway.org/>

 Sirius/编译