

Nature | Drd2-KO 与 Drd2-CKO 小鼠模型在大脑免疫应答研究中的应用

利用Drd2基因敲除小鼠模型的研究发现，星形胶质细胞在多巴胺 D2受体（Drd2）缺失的情况下也会主导炎症反应的发生。星形胶质细胞的两面性，关键就取决于该细胞中的多巴胺D2受体（Drd2）。这项研究成果发表于2012年12月16日，《Nature》杂志，题为：Suppression of neuroinflammation by astrocytic dopamine D2 receptors via α B-crystallin。

在人的大脑中，神经元只占10%，而胶质细胞占绝大多数(90%左右)，其中一半为星形胶质细胞。大脑正常生理功能和状态的稳定维持离不开脑内胶质细胞（包括小胶质细胞和星形胶质细胞）的精细调节和保护，但这两种胶质细胞的异常活化和多种炎症因子的释放所构成了神经炎症反应常常对大脑健康不利。无论在自然衰老还是中枢神经系统退行性疾病（如老年痴呆、帕金森病等）的大脑中，神经炎症反应均普遍存在，并异常活跃，促进免疫功能的失调和疾病的发生发展。大脑的免疫应答功能为什么会在中老年逐渐失调？其中的原因迄今不为人所知。

在哺乳动物的中枢神经系统中，小胶质细胞和星形胶质细胞发挥免疫调节作用。学术界一般认为，小胶质细胞在大脑炎症反应中发挥主导作用，而星形胶质细胞则起着辅助作用。有研究提示，多巴胺D2受体(Drd2)能影响CD4⁺ 阳性的T淋巴细胞的活化。老年人大脑神经递质多巴胺及Drd2水平均明显下降，并且Drd2也表达在小胶质细胞和星形胶质细胞中，提示Drd2可能参与了中枢神经系统固有免疫的调节。

利用Drd2基因敲除小鼠模型的研究发现，星形胶质细胞在多巴胺 D2受体（Drd2）缺失的情况下也会主导炎症反应的发生。星形胶质细胞的两面性，关键就取决于该细胞中的多巴胺D2受体（Drd2）。这项研究成果发表于2012年12月16日，《Nature》杂志，题为："Suppression of neuroinflammation by astrocytic dopamine D2 receptors via α B-crystallin"。

利用Drd2 全身性基因敲除（Drd2 KO, Drd2^{-/-}）小鼠模型，在Drd2缺失的情况下，小鼠脑内多个区域呈现显著的炎症反应，这一反应随着年龄的增加逐渐增强。而在神经毒素MPTP所致的帕金森病小鼠动物模型中，Drd2的缺失加剧了胶质细胞的激活，使炎症反应更趋严重，中脑多巴胺能神经元对神经毒素更加敏感，死亡率上升，说明Drd2正常情况下可以抑制中枢神经系统的炎症反应，维持脑的免疫稳态。

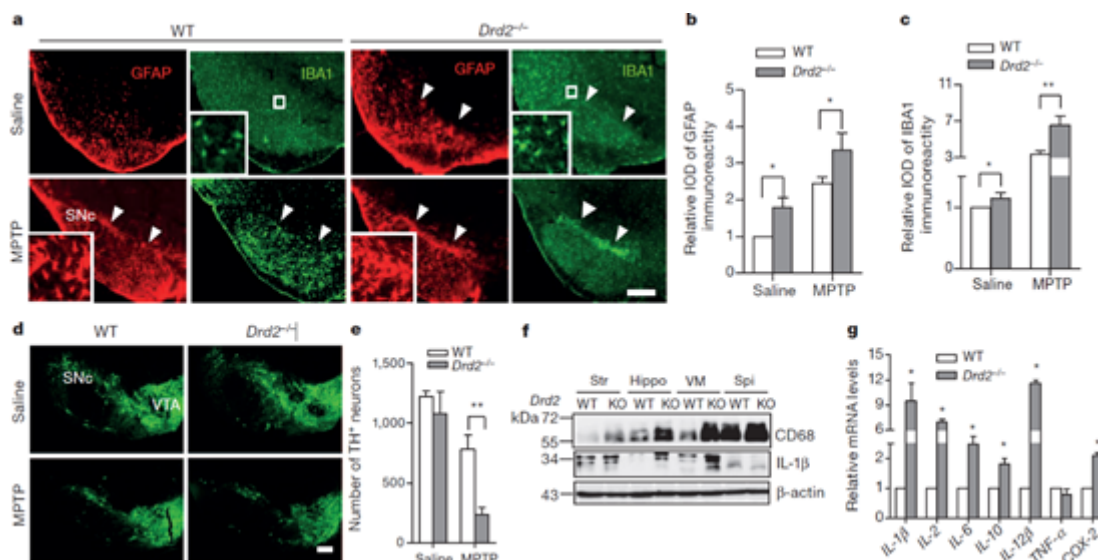


Fig1. More severe activation of astrocytes and microglia and pronounced inflammatory responses in global *Drd2*-deficient mice.

*Drd2*主要在哪种细胞中行使抑制炎症的作用呢？利用原代培养*Drd2*敲除的小胶质细胞和星形胶质细胞，以及在星形胶质细胞内特异敲除 *Drd2*的条件性敲除小鼠（*Drd2*^{hGFAP}CKO）发现，缺失*Drd2*的星形胶质细胞在基础状态下产生的促炎症分子水平就已经上升，在给予免疫刺激时，它们的反应更强烈，而小胶质细胞对免疫刺激的反应性却并没有明显的改变，提示*Drd2*主要是通过星形胶质细胞起到抑制炎症的作用的。

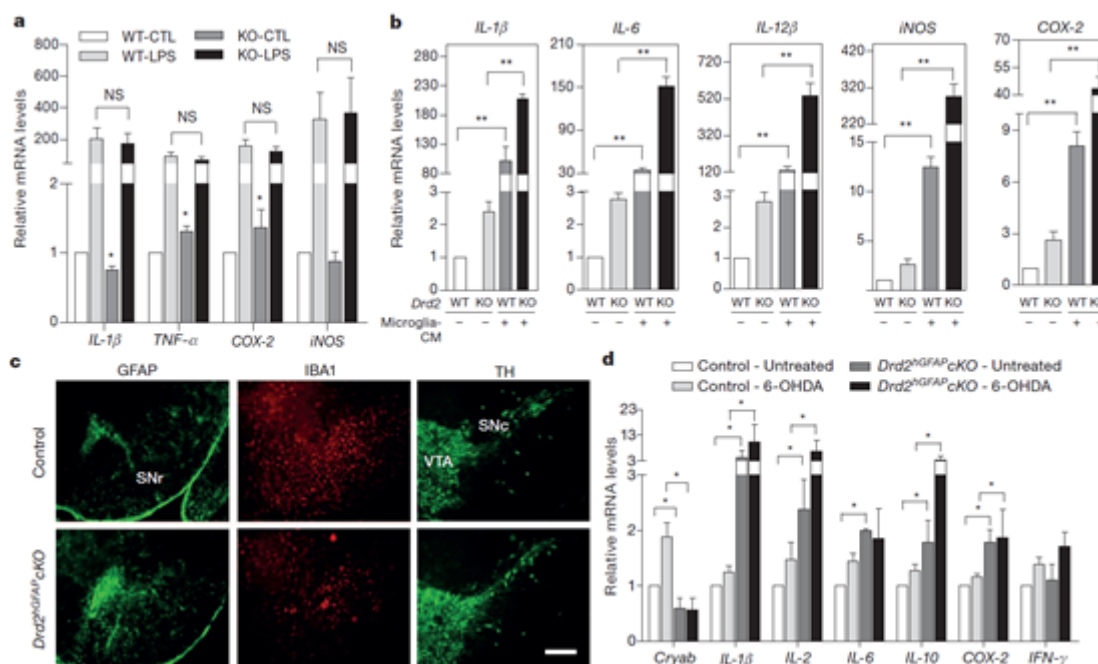


Fig2. Astrocytes from global *Drd2*^{-/-} mice are hyper-responsive.

星形胶质细胞上的Drd2是如何发挥上述作用的？为回答这一问题，利用基因芯片筛选了可能介导Drd2作用的下游信号分子。结果显示， α B晶状体蛋白(α B-crystallin, Cryab)在Drd2敲除的小鼠脑内明显降低。利用在星形胶质细胞中敲除Drd2的小鼠(Drd2^{hGFAP}CKO)证实，星形胶质细胞表达的Drd2为维持Cryab的表达所必需。将在星形胶质细胞中过表达Cryab的转基因小鼠与Drd2敲除的小鼠杂交，可以显著地抑制由于Drd2缺失所导致的促炎症因子的产生。

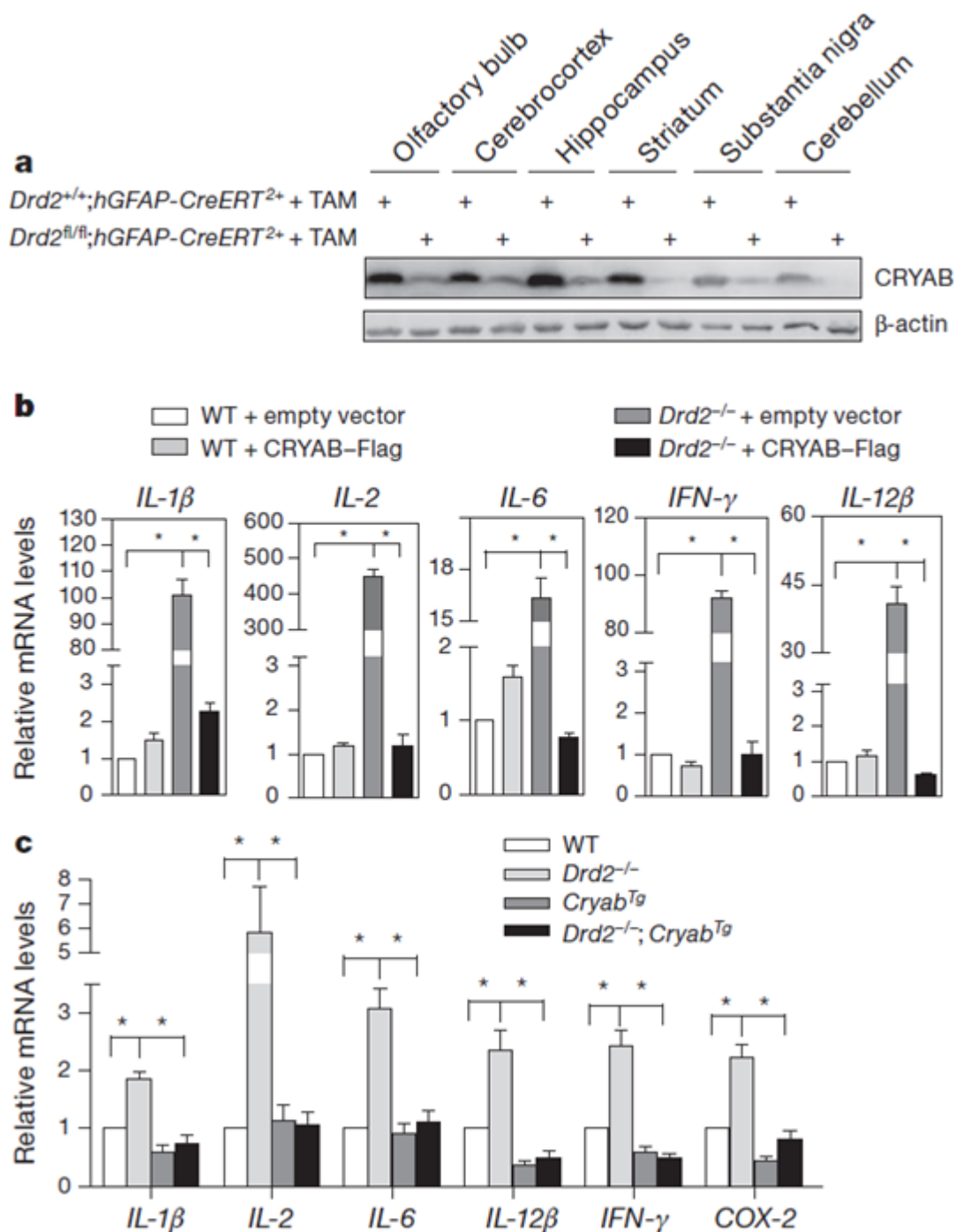


Fig3. CRYAB overexpression suppresses Drd2 deficiency-induced inflammation.

野生型小鼠在给予Drd2激动剂Quinpirole后，可以部分缓解MPTP等神经毒素导致的急性神经炎症反应以及多巴胺能神经元死亡。而Drd2 KO小鼠和Cryab KO小鼠则不响应Quinpirole的保护作用。

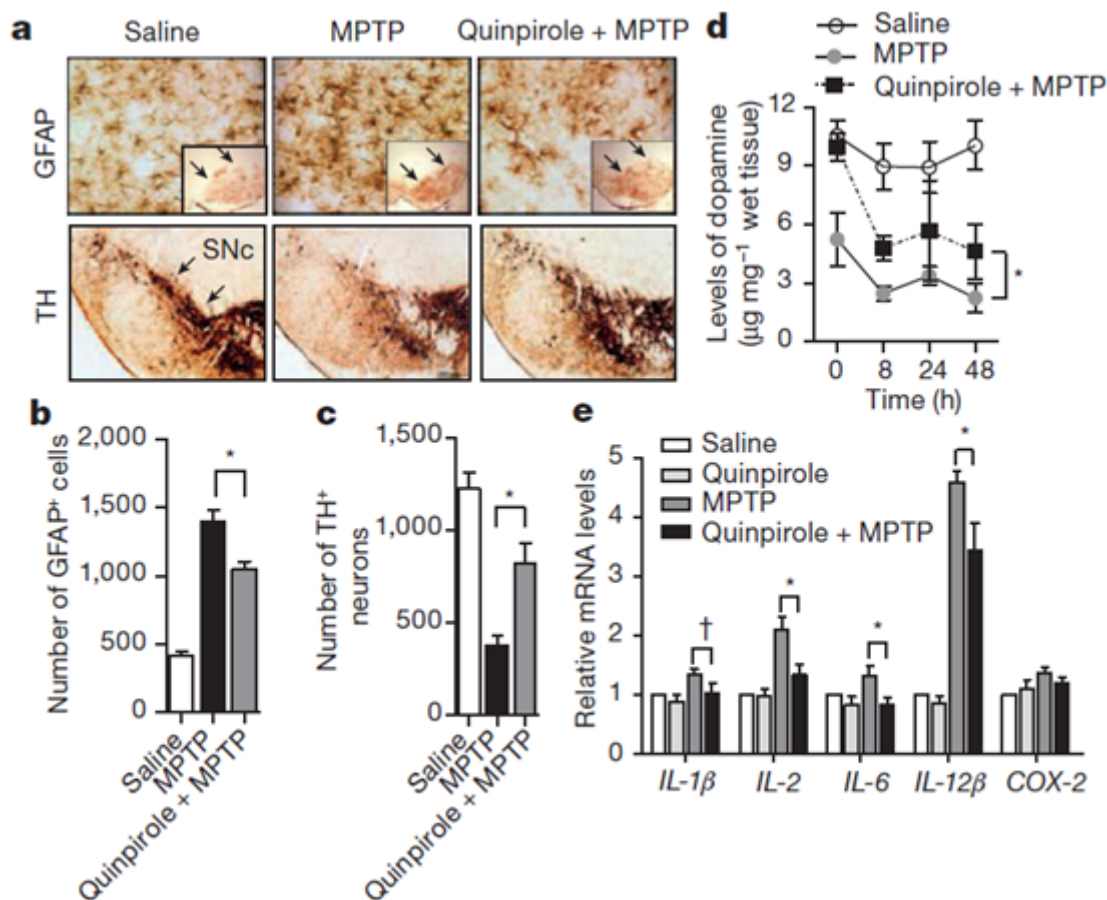


Fig4. In vivo activation of DRD2 inhibits astrogliosis and inflammation elicited by MPTP treatment.

上述结果表明，

(1) Drd2除了表达在多巴胺能神经元突触前和突触后神经元上传导神经信号外，还表达在星形胶质细胞中起到抑制神经炎症的作用。

(2) Drd2对神经炎症的调控是通过作用于星形胶质细胞而不是小胶质细胞实现的。Drd2决定了星形胶质细胞作用的两面性——Drd2缺失可使星形胶质细胞从生理状态下神经元的支持细胞转化为对神经元不利的促炎症细胞。

(3)在星形胶质细胞中，Drd2是通过 Drd2/Cryab信号转导通路来抑制炎症因子的产生的，这与传统的Drd2细胞内信号转导通路截然不同（如下图所示）。

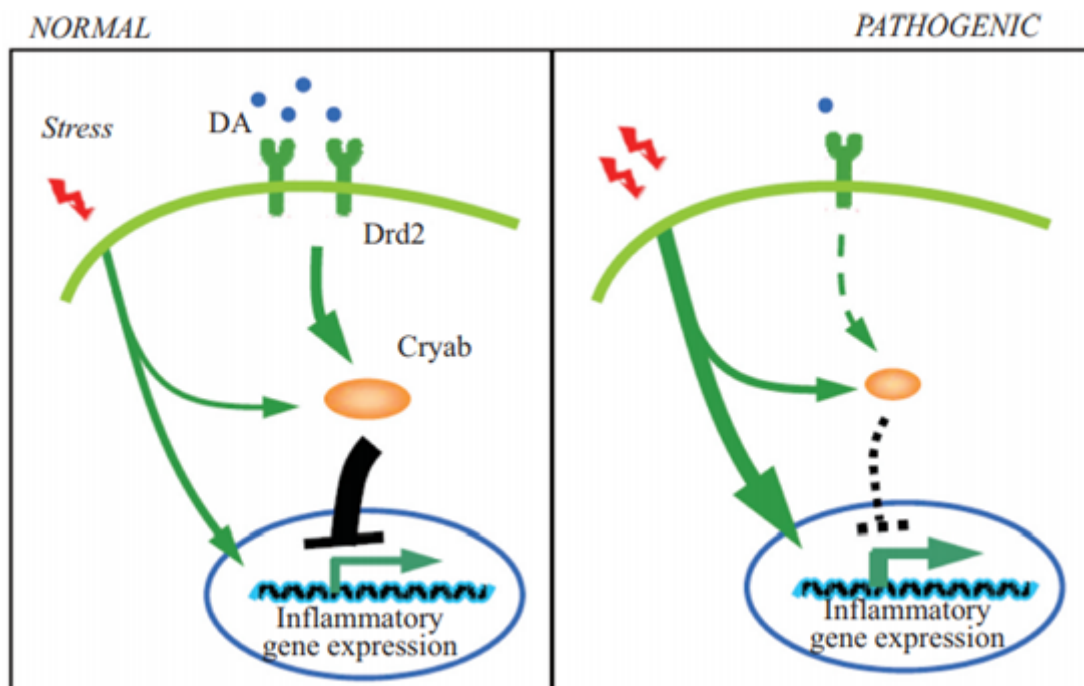


Figure 5. Schematic diagram of astrocytes Drd2/Cryab signal transduction inhibiting pro-inflammatory cytokine production under physiological and pathological conditions.

上文节选自论文第一作者张淑珍、邵炜及中国科学院上海生命科学研究院神经科学研究所神经科学国家重点实验室周嘉伟研究员为《中国细胞生物学学报》所写文章《星形胶质细胞表达的多巴胺D2受体在抑制神经炎症反应中的作用》。

[原文链接](#)