مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی- مولکولی
دوره دوم، شماره هفتم، تابستان ۱۳۹۱

NCMBJ
Review Article
مقاله مروری

نوروبیولوژی آستروسیت ها

مسعود فریدونی*[۱]، شیرین حسینی[۲]

[۱] دانشیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

[۲] دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

چکیده

آستروسیت ها سلول های گلیال ویژه ای هستند که فراوانی آن ها تقریباً ده برابر جمعیت نورون های سیستم اعصاب مرکزی است طوری که در حدود ۲۵ تا ۵۰ درصد از حجم مغز را اشغال کرده اند. آن ها از نظر ظاهری، ستاره ای شکل بوده و دارای زوائد متعددی هستند که با سطح نورون ها اتصال غیر سیناپسی دارند. این سلول ها دارای پاهای دور عروقی (Perivascular feet) هستند که حدود ۸۵٪ از سطح مویرگ های موجود در سیستم عصبی مرکزی (CNS) را می پوشانند. آستروسیت ها مانند آجرهای بهم پیوسته ای در سرتاسر CNS منظم شده اند و با اتصالات منفذ دار به یکدیگر متصلند و یک سن سیتیوم الکتریکی را ایجاد کرده اند. در دانش پزشکی گذشته، تنها میکروگلیاها را سلول های حساس و مهم CNS می دانستند و آستروسیت ها را سلول هایی کم اهمیت، نگهبان و پرکننده فضاهای خالی در CNS تلقی می کردند. اما مطالعات در ۲۰ سال اخیر نشان داد که آستروسیت ها نه فقط در حمایت فیزیکی و تغذیه نورون ها، بلکه در تکوین عصبی و شکل گیری سیناپس ها، تنظیم جریان خون بافت عصبی و انرژی، تنظیم میانجی های عصبی و حتی پاسخ های ایمنی در سیستم عصبی دارای اهمیت فراوان هستند. این مقاله نقش های مختلف آستروسیت در سیستم عصبی را مرور نموده و مورد بررسی قرار می دهد.

کلمات کلیدی: آستروسیت، سیستم عصبی مرکزی، التهاب، تکوین عصبی، میانجی های عصبی.

مقدمه

سیستم عصبی مجموعه عناصریست که می توانند هماهنگی موجود زنده را با محیط برقرار نموده و نیز سیستم های داخل بدن موجود زنده را با همدیگر هماهنگ نمایند (۲). خواص ویژه آن شامل تأثیرپذیری نسبت به محرک‌های خارجی، ایجاد یک جریان عصبی که نمایانگر تأثیر محرک است، هدایت جریان عصبی از یک نقطه دستگاه به نقطه دیگر و سرانجام انتقال آن از یک واحد عصبی به یک واحد دیگر می باشد (۱). سیستم عصبی از نظر آناتومی به دو بخش قابل تقسیم است: ۱) سیستم عصبی مرکزی[۱] (CNS)، که شامل مغز و نخاع می‌باشد. این ساختار شامل میلیاردها سلول عصبی است که کنترل و تنظیم اعمال تمام اندام‌ها و اعضای بدن را بر عهده دارد. سلول های عصبی را دو دسته سلول که از نظر ساختاری کاملاً متمایز هستند تشکیل می‌دهند، این دو دسته سلول عبارتند از:۱) سلول های تحریک پذیر نورون[۲] ۲.) سلول‌های غیر تحریک پذیر نوروگلی و اپاندیم[۳]. تعداد نورون ها در مغز انسان حدود ۱۰۰ بیلیون و تعداد نوروگلی ها چندین برابر نورون هاست (۱). ۲) سیستم عصبی محیطی[۴] (PNS)، شامل رشته های عصبی خارج از محفظه های استخوانی هستند که با توده های مرکزی مرتبط می باشند نظیر رشته های عصبی مرتبط با نخاع که اعصاب نخاعی[۵] و شامل ۳۱ زوج عصب هستند و رشته های عصبی مرتبط با مغز به نام اعصاب مغزی[۶] و شامل ۱۲ زوج عصب می باشند. البته در این

آدرس نویسنده مسئول:گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
Email: fereidoni@um.ac.ir

تاریخ دریافت مقاله:۱۳۹۰/۱۱/۲۳
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۰۳/۳۰

1- Central Nervous System
2- Excitable Neurons
3- Non-excitable Neuroglia and Ependym
4- Peripheral Nervous System
5- Spinal Nerves
6- Cranial Nerves

بخش رشته ها و عقده های عصبی که ارتباط مستقیم با مغز و نخاع ندارند نیز وجود دارد (۱).

نوروگلیا: نورون ها بوسیله تعداد زیادی از سلول های گلیال احاطه شده اند. در ابتدا سلول های گلیا (چسب= Glia) تنها به عنوان بافت همبند CNS در نظر گرفته می شدند، عملکردهای اصلی سلول های گلیا شامل احاطه کردن نورون ها و درجا نگه داشتن آن ها، تأمین مواد مغذی و اکسیژن برای نورون ها، جدا کردن یک نورون از دیگری و تخریب کردن عوامل بیماری زا و حذف نورون های مرده می باشد (۱۷). بعضی از سلول های گلیا اساساً به عنوان حمایت و پشتیبانی فیزیکی از نورون ها عمل می کنند. برخی دیگر محیط داخلی مغز بخصوص مایع احاطه کننده نورون ها و سیناپس های آن ها را تنظیم و نورون ها را تغذیه می کنند. در طول جنین زایی، سلول های گلیا، مهاجرت نورون ها و تولید مولکول های اصلاح رشد آکسون ها و دندریت ها را هدایت می کنند (۵ ،۶). تحقیقات اخیر نشان می دهند که سلول های گلیای هیپوکامپ و مخچه در انتقال سیناپسی، تنظیم فاصله میانجی های عصبی از شکاف سیناپسی، آزادسازی فاکتورهایی مانند ATP که عملکرد پیش سیناپسی را تنظیم می کنند و حتی در آزاد سازی خود میانجی های عصبی شرکت می کنند (۴۹)، سلول های گلیا در رشد و توسعه سیستم عصبی و در فرایندهایی از قبیل پلاستیسیته سیناپسی و ایجاد سیناپس نیز ضروری می باشند (۵). همچنین سلول های گلیا برخلاف نورون ها قادر به تقسیم میتوز می باشند (۶۹). سلول های گلیا از نظر تکاملی دو منشأ متفاوت دارند. ماکروگلیاها (آستروسیت ها، الیگودندروسیت ها و سلول های اپاندیمال) که منشأ عصبی دارند و میکروگلیاها که از پیش سازهای مونوسیت از بافت مزودرمی اطراف سیستم عصبی منشأ گرفته و به داخل سیستم عصبی در حال تکامل، هجوم می آورند (۴۹).

انواع سلول های گلیا[1]

میکروگلیا: میکروگلیاها ماکروفاژهای خاص CNS هستند که قادر به فاگوسیتوز می باشند و از نورون های CNS محافظت می کند، این سلول ها با تشکیل ۱۰ تا ۲۰٪ از کل سلول های CNS، یک سیستم ایمنی برای آن ایجاد کرده اند و با هرگونه تغییر پاتولوژیک در CNS مانند عفونت، ایسکمی، تروما و بیماری های نورودژنراتیو عصبی فعال می شوند و نقش فاگوسیتوزی ایفا می کنند (۱۰). آستروسیت: فراوان ترین نوع سلول های گلیا می باشند، این سلول ها دارای برآمدگی ها و زوائد بی شماری بوده که نورون ها را به ذخیره خونی شان ثابت نگه می دارند. آن ها محیط شیمیایی بیرونی نورون ها را توسط برداشتن یون های اضافی، خصوصاً پتاسیم و بازیابی میانجی های عصبی آزاد شده در طی انتقال سیناپسی تنظیم می کنند. این سلول ها در تنظیم ایمنی مغز نیز نقش دارند (۸۴).

الیگودندروسیت: الیگودندروسیت ها سلول هایی هستند که آکسون ها را در CNS می پوشانند و به همراه غشای شان، تشکیل یک غشای میلین به نام غلاف میلین می دهند. غلاف میلین، جدا سازی آکسون ها را فراهم می کند و به سیگنال های الکتریکی امکان می دهد تا کار آمدتر گسترش یابند (۱۶).

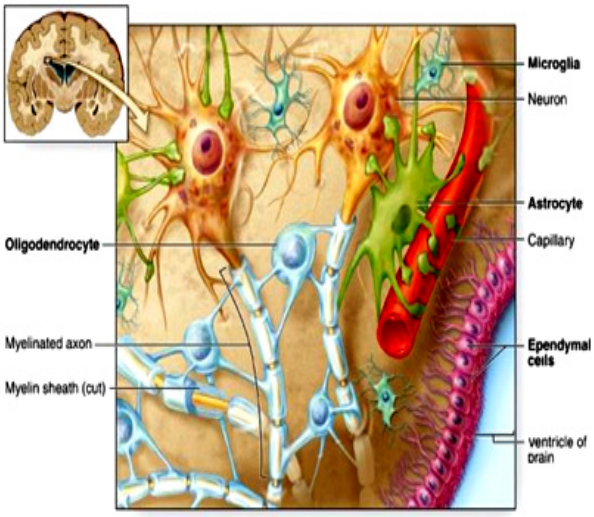
سلول های اپاندیمال: سلول های اپاندیمال، همچنین با نام اپاندیموسیت ها، حفره های CNS را پوشانده و جداره هایی از بطن های مغزی را تشکیل می دهند. این سلول ها مایع مغزی نخاعی[2](CSF) را ایجاد و ترشح کرده و تاژک هایی را برای کمک به گردش و جریان مایع مغزی نخاعی و تشکیل سد مایع مغزی نخاعی- خونی ایجاد می کنند. آن ها همچنین به صورت سلول های ساقه ی نورونی عمل می کنند (۴۳).

گلیا رادیال: سلول های گلیا رادیال از سلول های نورواپیتلیال بعد از شروع نورون زایی سرچشمه می گیرند. در سیستم عصبی در حال رشد، عملکرد گلیا رادیال هم به عنوان پیشگام های نورونی و هم به عنوان چارچوب هنگام حرکت نورون های تازه ایجاد شده عمل می کنند (۲۵).

سلول های شوآن: مشابه عملکرد الیگودندروسیت ها، سلول های شوآن میلیناسیون آکسون ها در PNS را فراهم می کنند. آن ها همچنین فعالیت فاگوسیتوتیک سلولی مشخص دارند که امکان رشد مجدد نورون های سیستم عصبی محیطی را فراهم می کنند (۱۰).

1- Glial Cells
2-Cerebellar Spinal Fluid

سلول های اقماری: سلول های کوچکی هستند که نورون ها را در گانگلیای حسی، سمپاتیک و پاراسمپاتیک احاطه می کنند. این سلول ها در تنظیم محیط شیمیایی خارجی کمک می نمایند. مانند آستروسیت ها، آن ها توسط سیناپس های الکتریکی به هم مرتبط شده و به ATP با ارزیابی تمرکز درون سلولی یون های کلسیم پاسخ می دهند. آن ها نسبت به آسیب و التهاب بسیار حساس می باشند و به نظر می رسد که در وضعیت های بیماری زایی مانند درد مزمن نقش داشته باشند (۳۶). سلول های گلیا آنتریک (روده ای): این سلول ها نقش های زیادی در سیستم آنتریک (روده ای) دارند، برخی مربوط به همئوستازی و فرایندهای گوارشی مولکولی می باشند (شکل ۱) (۴۲).



شکل ۱- طرح شماتیک سلول های نوروگلیا در مغز (۴۹).

آستروسیت ها: یکی از فراوان ترین انواع سلول های گلیا می باشند، این سلول ها به نسبت ۱۰ به ۱ بسیار بیشتر از نورون ها هستند (۸۷) و در حدود ۲۵ تا ۵۰ درصد از حجم مغز را اشغال کرده اند و از نظر ظاهری، ستاره ای شکل بوده (ستاره=astron) و دارای زوائد متعددی هستند که با سطح نورون ها اتصال غیر سیناپسی دارند. این سلول ها دارای پاهای دور عروقی[1] هستند که حدود ۸۵٪ از سطح مویرگ های موجود در CNS را می پوشانند (۸۷،۹۲). این سلول ها دارای دسته ای از فیلامنت های حد واسط ۹ nm می باشند که از پروتئین اسیدی رشته ای گلیال[2] (GFAP) ساخته شده اند که باعث تقویت ساختمان آن ها می شود. GFAP، مارکر شناسایی آستروسیت ها می باشد. آستروسیت ها سلول های گلیال ویژه ای هستند که مانند آجرهای پیوسته ای در سرتاسر CNS قرار گرفته اند و رویهم افتادگی ندارند (۳۲). این سلول ها گیرنده های مختلفی مانند گیرنده های یونوتروپیک NMDA و non-NMDA، گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات (mGluR3, mGluR5)، گیرنده های پورینرژیک و گیرنده های ماده P را بیان می کنند همچنین آن ها ناقل هایی مانند گلوتامات ترانسپورتر ۱ (GLT-۱) و گلوتامات – آسپارتات ترانسپورتر (GLAST) را بیان می کنند (۲۸، ۴۴). آستروسیت ها دو نوع هستند:

آستروسیت های رشته ای: در ماده سفید قرار دارند و دارای اندامک های نسبتاً کمی می باشند، این نوع غالباً دارای انتهای رگی می باشد که سلول ها را به بخش خارجی دیواره مویرگ زمانی که در مجاورت آن هاست متصل می کند. سلول هایی دارای ۵۰ تا ۶۰ زائده بلند با انشعابات کم هستند.

آستروسیت های پروتوپلاسمیک[6]: در ماده خاکستری قرار دارند، دارای اندامک های بیشتری هستند و زوائد کوچک و شاخه شاخه فراوانی دارند. این آستروسیت ها نورون ها را احاطه می کنند. آستروسیت های رشته ای[3] نسبت به آستروسیت های پروتوپلاسمیک GFAP بیشتری دارند (۱۵، ۷۲). در دانش پزشکی گذشته میکروگلیاها را سلول های حساس و مهم CNS می دانستند و آستروسیت ها را سلول هایی کم اهمیت، نگهبان و پرکننده فضاهای خالی در CNS تلقی می کنند، اما مطالعات در ۲۰ سال اخیر نشان داد که آستروسیت ها سلول های بسیار مهمی می باشند و نقش های فراوانی را در CNS ایفا می کنند. این سلول ها تنها سلول های مغز هستند که مولکول های پرانرژی گلیکوژن را ذخیره می کنند. آستروسیت ها بوسیله اتصالات منفذ دار[4] به هم متصل می شوند و یک سن سیتیوم الکتریکی ایجاد می کنند (۲۶). همچنین دارای منافذ آبی یا آکوآپورین[5] هستند که آن ها را به یون ها

1- Perivascular Feet
2- Glial Fibrillary Acidic Protein
3- Fibrous Actrocytes
4- Gap junction
5-Aqua Porin (AQP)
6- Protoplasmic Astrocytes

و سایر مولکول ها با وزن مولکولی کمتر از ۱۰۰۰ دالتون نفوذپذیر می کنند. گستره وسیعی از مولکول های مهم شامل نوکلئوتیدها، قندها، آمینواسیدها، پپتیدهای کوچک،cAMP ، Ca^{+2} و اینوزیتول تری فسفات از این مسیر عبور می کنند (۷۷ ،۷۴). چنین ارتباطات بین سلولی باعث هماهنگ کردن فعالیت های سلول های هم جوار و فعالیت های الکتریکی و بیو شیمیایی در خود سلول می گردد. نفوذپذیری اتصالات منفذ دار به شدت بوسیله اسیدیته خارج سلولی و یا افزایش Ca^{+2} خارج سلولی کاهش می یابد (۷۳، ۷۶). پتانسیل استراحت غشای آستروسیت ها نسبت به نورون ها منفی تر است. برای مثال پتانسیل استراحت غشای آستروسیت ها در حدود ۸۵ mv- است، در حالی که پتانسیل استراحت غشای نورون ها در حدود ۶۵ mv- است. سلول های گلیا انواع مختلفی از کانال های پتاسیمی را دارند که این کانال ها نقش بسیار مهمی در تنظیم پتانسیل استراحت غشاء دارند. این کانال ها به ولتاژ حساس هستند و باز می باشند. آستروسیت ها کانال های یونی وابسته به ولتاژ دیگری هم دارند اما مفهوم کانال های وابسته به ولتاژ سدیمی و کلسیمی در سلول های گلیا هنوز ناشناخته است چون که نسبت کانال های سدیمی به پتاسیمی در آستروسیت های بالغ بسیار کم است. آستروسیت ها قابلیت احیاء کردن پاسخ های الکتریکی مانند پتانسیل عمل را ندارند و افزایش میزان کلسیم داخل سلولی $[Ca^{2+}]i$ نشان دهنده فرم تحریکی آن هاست. ولتاژ غشای آستروسیت ها نسبت به تغییرات غلظت پتاسیم خارج سلولی $[K^+]_O$ بسیار حساس می باشد بطوری که وقتی $[K^+]_O$ از ۴ mv به ۲۰ mv می رسد، آستروسیت ها در حدود ۲۵ mv دپلاریزه می شوند، در حالی که نورون ها فقط در حدود ۵ mv دپلاریزه می شوند. این عدم حساسیت پتانسیل استراحت نورون ها به تغییرات $[K^+]_O$ در محدوده فیزیولوژیک، نمایانگر قدرت تطابق آن هاست که در رویارویی با افزایش آنی $[K^+]_O$ پتانسیل استراحت آن ها پایدار بماند. در مقابل تغییرات عادی مانند دیدن اشیای مورد هدف بینایی می توانند باعث دپلاریزه شدن به میزان بیش از ۱۰ mv در آستروسیت های کورتکس بینایی شوند. انباشته شدن $[K^+]_O$ در اثر فعالیت ثانویه نورون ها ممکن است علامتی را به سلول های گلیا بفرستد که متناسب با مقدار فعالیت آن ها است، برای مثال یک افزایش جزئی در $[K^+]_O$ باعث شکستن گلیکوژن در سلول های گلیا می گردد که شاید این مسئله سوخت لازم برای فعالیت نورون های همسایه را تأمین می کند (۳۹ ،۴۶، ۷۷). نورون ها و سلول های گلیا عملکردهای سیناپسی و ارتباط از طریق اتصالات منفذ دار با یکدیگر ندارند و ارتباط این سلول ها با هم توسط فضای باریک خارج سلولی[1] (ECS) بین آن ها صورت می گیرد. در CNS پستانداران، ECS یک جزء بسیار کوچک است که بوسیله غشای سلول های همجوار بوجود می آید و بطور میانگین فضایی در حدود ۰/۰۲ µm می باشد. ECS مغز یک بخش بسیار فعال است، در این بخش میزان بسیاری از مولکول های آزاد شده از یک سلول مانند یون ها، متابولیت های انرژی، میانجی های عصبی و ... به طور سریع به سلول های هم جوار انتشار می یابد و بدین وسیله ارتباط بین نورون ها و سلول های گلیا کنترل می گردد. هر نورون در مغز ECS مشترکی با آستروسیت های هم جوار دارد و فعالیت های آستروسیتی کاملاً سیناپس ها را احاطه می کنند. آستروسیت ها گیرنده های فراوانی را برای طیف وسیعی از مولکول های اطلاعاتی مانند میانجی های عصبی بیان و آزاد می کنند و بدین وسیله نقل و انتقال های سیناپسی را دریافت و تعدیل می کنند و بصورت لایه لایه های نفوذپذیر سیناپس های نورونی را احاطه می کنند (۷ ،۵۹).

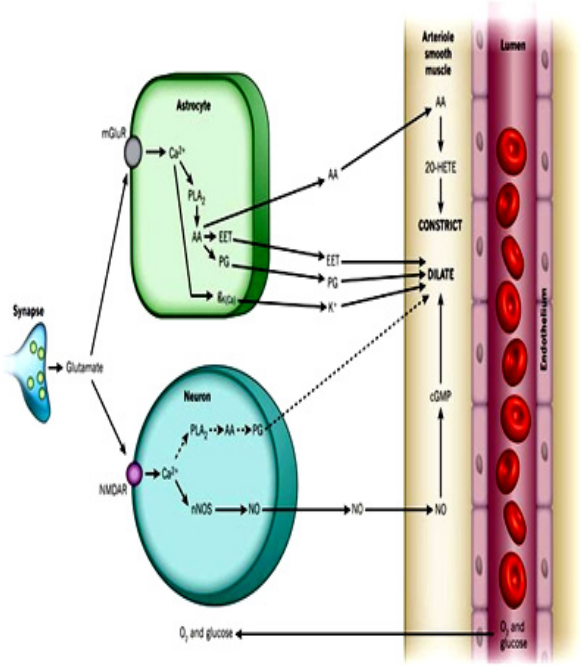
نقش های آستروسیت ها در CNS

تکوین CNS: پس از شکل گیری نورون ها در نواحی مختلف CNS، آستروسیت ها شروع به شکل گیری می کنند، اگرچه آستروسیت ها در تکوین نورون ها نقش دارند. آن ها در تکوین ماده سفید و خاکستری CNS نقش عمده ای را ایفا می کنند بطوری که اختلال در عملکرد اتصالات منفذ دار بین آستروسیت ها یا Connexin های موجود در این اتصالات باعث اختلال در فرآیند میلین سازی شده و بدنبال آن در شکل گیری ماده سفید ها در ابتدای تکوین CNS مسیرهای

1- Extracellular Space

و خاکستری CNS اختلال ایجاد می گردد. همچنین آستروسیت لازم برای مهاجرت آکسون ها و نوروبلاست ها را ایجاد می کنند (۹۰). آستروسیت ها از طریق رها سازی مولکول های سیگنالینگ ترومبوسپوندین[1]، نقش بسیار ضروری و مهمی در شکل گیری و عملکرد سیناپس های بین نورون ها ایفا می کنند. TSP[1] یک گلیکوپروتئین چند دمینی است که در Synaptogenesis نقش اساسی دارد (۷۰).

تنظیم جریان خون CNS: آستروسیت ها و نورون ها جریان خون موضعی CNS را با توجه به میزان فعالیت خود تنظیم می کنند. آستروسیت ها ارتباطات گسترده ای با عروق خونی دارند و مولکول های میانجی را آزاد می کنند که روی ماهیچه صاف عروق تأثیر می گذارند و گلوکز و O۲ را برای سلول ها فراهم می کنند (۴۷). وقتی فعالیت نورون ها در CNS افزایش می یابد میزان گلوتامات آزاد شده توسط نورون پیش سیناپسی افزایش می یابد، این گلوتامات در فضای سیناپسی از طریق گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات mGluR وارد آستروسیت ها می شود، بدنبال ورود گلوتامات به درون آستروسیت میزان یون کلسیم در آن افزایش می یابد، افزایش یون کلسیم باعث می شود از طریق فسفولیپاز A۲ آراشیدونیک اسید (AA) تولید شود، آراشیدونیک اسید توسط COX-2[2] به پروستاگلاندین و از طریق اپوکسیژناز P_{450} به EET[3] تبدیل می شود و باعث گشاد شدن عروق و افزایش میزان جریان خون می گردد، از طرفی خود آراشیدونیک اسید بوسیله ω- هیدروکسیلاز به 20-HETE[4] تبدیل می گردد که باعث انقباض عروق خونی می گردد (۴۷،۴۸،۹۵). همچنین افزایش کلسیم در آستروسیت باعث فعال شدن کانال دریچه دار کلسیم پتاسیم ((gK(Ca)) می گردد که باعث آزاد شدن یون K^+شده و در نتیجه عروق خونی گشاد می شود (شکل۲) (۴۷) و بدین صورت آستروسیت ها قادرند در پاسخ به فعالیت نورون ها میزان جریان خون را تغییر بدهند و باعث استمرار فعالیت یا کاهش آن شوند. تنظیم جریان خون توسط آستروسیت ها با توجه به میزان فعالیت توسط تکنیک fMRI کورتکس بینایی ثابت گردید (۸۲).



شکل۲- تنظیم جریان خون موضعی CNS توسط آستروسیت ها و نورونها. نورون پیش سیناپسی گلوتامات آزاد می کند، گلوتامات به گیرنده NMDA روی نورون پس سیناپسی متصل می شود، $Ca۲^+$ داخل سلولی افزایش یافته و nNOS تولید NO را می افزاید و باعث اتساع عروق می گردد، از طرفی افزایش $Ca۲^+$ از طریق فسفولیپاز A۲ تولید آراشیدونیک اسید (AA) را افزایش داده و AA توسط Cox-2 به پروستاگلاندین (PG) تبدیل شده که باعث اتساع عروق می گردد. این روند در آستروسیت ها هم وجود دارد و افزایش $Ca۲^+$ داخل سلولی در اثر اتصال گلوتامات به گیرنده های متابوتروپیک mGluR منجر به اتساع و انقباض عروق می گردد و جریان خون موضعی بسته به میزان فعالیت نورون ها توسط آن ها و آستروسیت ها تنظیم می گردد (۴۷).

همئوستازی[5] مایعات، یون ها و pH: آستروسیت ها قادر به حفظ محیط داخلی سیستم عصبی[5] هستند که این کار را با برداشتن یون های K^+ اضافی یا میانجی های عصبی از محیط خارج سلولی و تنظیم pH آن انجام می دهند (۹۵). فعالیت مداوم نورون ها باعث آزاد شدن گلوتامات از نورون های پیش سیناپسی و اتصال آن به گیرنده های یونوتروپیک نورون پس سیناپسی شده و موجب وارد شدن یون پتاسیم به فضای خارج سلولی می شود. تجمع این یون ها موجب دپلاریزاسیون نورون های مجاور می گردد. آستروسیت های احاطه کننده نورون ها، گلوتامات را از طریق ناقل های EAAT1[6] و EAAT2 دریافت می کنند و آن ها یون پتاسیم انباشته شده در فضای خارج سلولی را

1- Thrombospondin
2- Cyclooxygenase2
3- Epoxyeicosatrienoic acid
4- 20-hydroxyeicosatetraenoic acid
5- Homeostasis
6-Excitatory amino acid transporter

برداشته و با اضافه کردن یون کلر بار الکتریکی را خنثی می کنند و از طریق اتصالات منفذ دار بین آستروسیت ها می توانند یون پتاسیم را به آستروسیت ها و الیگودندروسیت های مجاور فرستاده و توسط پاهای دور عروقی به داخل مویرگ ها بفرستند و موجب اتساع آن ها شوند. این عمل منجر به یک مکانیسم خود تنظیمی شده که به موجب آن جریان خون و مقدار اکسیژن با فعالیت نورونی افزایش می یابد (۴۸، ۸۳، ۸۰). یون پتاسیم از نورون های برانگیخته آزاد می شود و از سه طریق در آستروسیت ها انباشته می گردد:

۱) پمپ سدیم پتاسیم که به صورت مستقیم به انرژی ATP نیاز دارد و باعث انتقال فعال یون پتاسیم به درون آستروسیت می گردد،

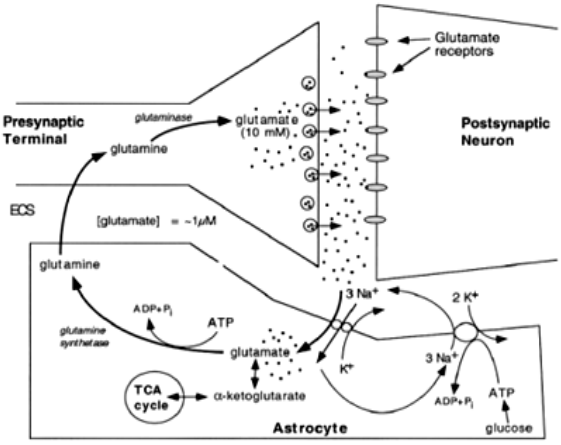
۲) ناقل آنیونی که بصورت غیر مستقیم از انرژی حاصل از گرادیان Na^+ استفاده می کند و یون پتاسیم را وارد آستروسیت می کنند.

۳) کانال های کلر و پتاسیم که به تعادل دونان اجازه می دهد که جریان KCl بر قرار شود و یون پتاسیم وارد آستروسیت می گردد (۳۹).

آستروسیت ها انواع مختلفی از کانال های پتاسیمی دارند که پتاسیم انباشته شده در فضای خارج سلولی را پاک می کنند. اگر آستروسیت ها از طریق سه راه گفته شده در بالا یون پتاسیم را پاکسازی نکنند، نورون ها طبق معادله گلدمن دپلاریزه می مانند و این افزایش پتاسیم غیرعادی و فعالیت مایعات، نورون ها در بیماران صرعی دیده می شود. همچنین آستروسیت ها از طریق AQP4 نقش مهمی در تنظیم همئوستازی مایعات دارند و در ادم سیتوتوکسیک و ادم وازوژنیک نقش دارند (۹۵).

تولید و باز جذب میانجی های عصبی:

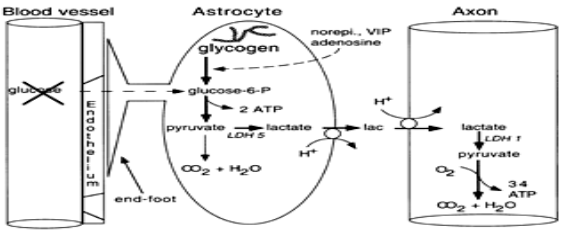
آستروسیت ها نقش های فراوانی در تولید و باز جذب میانجی های عصبی دارند، آن ها ناقل های فراوانی برای میانجی های عصبی مانند گلوتامات، GABA و گلایسین دارند (۳۳). آستروسیت ها در متابولیسم و باز جذب گلوتامات شرکت می کنند. با افزایش فعالیت نورون پیش سیناپسی میزان گلوتامات در فضای سیناپسی افزایش می یابد، گلوتامات از طریق ناقل های اسید آمینه تحریکی EAAT وارد آستروسیت می گردد، این ناقل همراه با انتقال گلوتامات، سه یون سدیم را وارد آستروسیت می کند و یک یون پتاسیم را از آن خارج می کند (۳۵، ۶۰)، این سدیم وارد شده به آستروسیت از طریق پمپ سدیم پتاسیم و با مصرف ATP خارج می گردد (۱۳). گلوتامات انباشته شده در آستروسیت توسط آنزیم گلوتامین سنتتاز با مصرف یک مولکول ATP به گلوتامین تبدیل می شود، گلوتامین مجدداً از آستروسیت وارد پایانه پیش سیناپسی شده و در آنجا توسط گلوتامیناز به گلوتامات تبدیل شده و در دسترس نورون قرار می گیرد. همچنین در آستروسیت ها توسط فعالیت چرخه کربس در مرحله تبدیل اگزالواستات به آسپارتات، α- کتوگلوتارات به گلوتامات تبدیل شده و منجر به تولید این میانجی عصبی در آن ها می گردد (شکل۳) (۸۱،۱۳،۸).



شکل۳- نقش شماتیک آستروسیت ها در تولید و باز جذب میانجی عصبی گلوتامات. گلوتامات از نورون پیش سیناپسی آزاد می شود توسط ناقلهای گلوتاماتی وارد آستروسیت شده و در آنجا با مصرف یک مولکول ATP به گلوتامین تبدیل می شود و گلوتامین مجددا وارد نورون پیش سیناپسی می گردد. همچنین طی فعالیت چرخه کربس در آستروسیت گلوتامات تولید می شود (۸).

انرژی و متابولیسم: آستروسیت ها نقش بسیار مهمی در تولید انرژی و متابولیسم CNS دارند. آن ها از یک سو به عروق خونی و از سوی دیگر به جسم سلولی نورون ها متصلند، این سلول ها گلوکز و سایر متابولیت های انرژی زا را از خون می گیرند

و در اختیار نورون ها قرار می دهند (۶۷). نورون ها بدنبال فعالیت زیاد دچار کمبود انرژی و گلوکز می شوند و نیازمند انرژی هستند. برای جبران کمبود انرژی نورون ها، دو راه وجود دارد. ATP از طریق فرآیند گلیکولیز و فسفریلاسیون اکسیداتیو در میتوکندری، در نورون ها و آستروسیت ها ایجاد می گردد و در بسیاری از واکنش ها و نقل و انتقالات سلولی مصرف می گردد (۶۷، ۷۸). هم چنین گلوکز از طریق ناقل گلوکز GLUT وارد آستروسیت می گردد و طی فرآیند گلیکولیز در آستروسیت ATP تولید می کند، ATP از طریق پمپ سدیم پتاسیم و ناقل EAAT مصرف می گردد و مجدداً در آستروسیت ATP تولید می گردد، و این ATP در دسترس نورون ها قرار می گیرد. از طرفی در آستروسیت جذب گلوتامات از طریق EAAT افزایش می یابد، بدنبال آن سدیم وارد آستروسیت می گردد، سدیم اضافه از طریق پمپ سدیم پتاسیم با مصرف ATP از سلول خارج می گردد و در نتیجه میزان ADP در آستروسیت افزایش می یابد، همچنین گلوتامات توسط گلوتامین سنتتاز با مصرف ATP به گلوتامین تبدیل می گردد و باز هم ADP در آستروسیت تجمع می یابد، بدنبال افزایش ADP گلیکولیز در آستروسیت افزایش یافته و ATP و لاکتات در آستروسیت تولید می گردد، سپس آستروسیت ها لاکتات را در اختیار نورون ها قرار می دهند و لاکتات در نورون به صورت سوخت هوازی مصرف می گردد و انرژی تولید می کند (شکل۴) (۲۲، ۴۸،۶۱). همچنین آستروسیت ها محل ذخیره گلیکوژن هستند و در شرایط کمبود انرژی نورون ها، گلیکوژن به گلوکز تبدیل شده و طی فرآیند گلیکولیز، از گلوکز لاکتات تولید می گردد و لاکتات به عنوان منبع انرژی در دسترس نورون ها قرار می گیرد (۲۲).



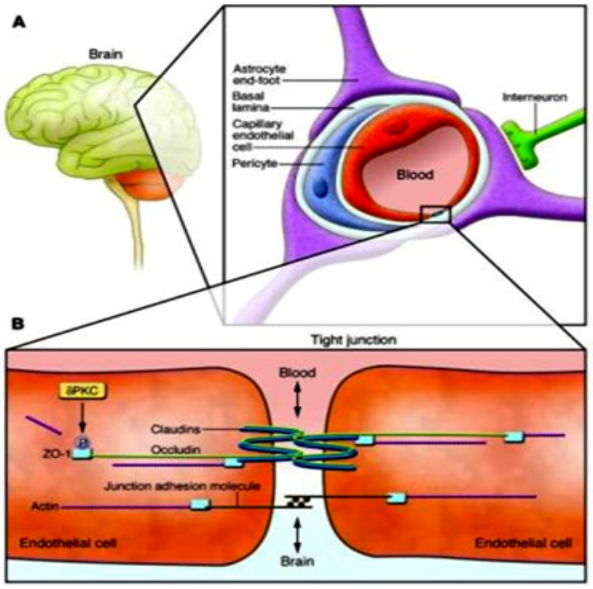
شکل۴- نقش آستروسیت ها در تأمین انرژی مورد نیاز نورون های در حال فعالیت. آستروسیت ها می توانند گلوکز را از مویرگ های خونی گرفته و طی فرآیند گلیکولیز لاکتات را تولید و در اختیار نورون ها قرار دهند همچنین در غیاب گلوکز، آستروسیت ها از ذخایر گلیکوژن خود انرژی لازم را در اختیار نورون ها قرار می دهند (۶۷).

سد خونی- مغزی [1](BBB):

سلول های اندوتلیال مویرگ های مغزی با اتصالات محکم[2] به یکدیگر متصل شده اند و به هر مولکولی اجازه ی انتشار به درون پارانشیم مغز را نمی دهند (۹۴). این سلول ها سد قابل انتشاری را ایجاد می کنند و به مولکول های خاصی بر اساس قطبیت و اندازه، اجازه انتشار می دهند و جلوی ورود بسیاری از مولکول ها به جز O۲، CO۲، آب، الکل و استروئیدها را می گیرند (۱۴، ۹۴). این سلول ها بوسیله اجزای غیر رگی شامل لایه بازال، پایانه های آستروسیت ها، پری سیت ها و اینترنورون ها احاطه شده اند. پروتئین های غشایی مثل Claudin و Occludin و مولکول های چسباننده نیز در اتصالات محکم سلول های اندوتلیال نقش دارند و C- ترمینال این پروتئین ها به اکتین سیتواسکلتی متصل است. فاکتور ZO-1[3] به پروتئین های غشایی متصل است که تحریکات پاتولوژیکی باعث می گردد آنزیم پروتئین کیناز C فعال شده و بدنبال فسفریلاسیون فاکتور ZO-1 اتصالات محکم باز شوند (شکل۵) (۳، ۵۲). نقش آستروسیت ها هنوز بصورت کاملاً روشن در BBB شناخته نشده است اما تحقیقات نشان داده است که این سلول ها فاکتورهایی را تولید و ترشح می کنند که بسته به شرایط باعث فعال شدن یا عدم فعالیت PKC می شوند و همین امر باعث کنترل BBB می گردد (۹۴). در بیماری های نورودژنراتیو مانند آلزایمر، پارکینسون و ... تخریب سلول های اندوتلیال باعث اختلال در BBB می گردد و آستروسیت ها پری سیت ها در بازسازی آن ها نقش عمده ای دارند (۵۷،۸۷،۹۱).

عملکرد سیناپس ها: آستروسیت ها در نقل و انتقالات سیناپسی از طریق رها سازی گلوتامات، پورین ها (ATP و آدنوزین)، GABA و D- سرین نقش بسیار ضروری دارند (۵۸). در مورد نقش آستروسیت ها در تنظیم عملکرد سیناپس ها شواهدی مبنی بر فرضیه سیناپس سه جزئی [4] وجود دارد بدین صورت که هر سیناپس از سه جزء شامل پایانه پیش سیناپسی، پایانه پس سیناپسی و پایانه آستروسیتی تشکیل یافته است و

1- Blood Brain Barrier
2- Tight junction
3- Zonula Occludens-1
4- Tripartite Synapse



شکل۵- (A) طرح شماتیک سد خونی–مغزی و اجزای تشکیل دهنده آن. (B) اتصالات محکم بین سلول های اندوتلیال مویرگ های مغزی و اجزای تشکیل دهنده آن (۳).

از این طریق آستروسیت روی عملکرد سیناپس ها اثر مستقیم و فعال دارد (۹، ۳۴). به دنبال فعالیت نورون گلوتامات در فضای سیناپسی انباشته می گردد، این گلوتامات به گیرنده های متابوتروپیک گلوتامات mGluR متصل شده و وارد آستروسیت می گردد بدنبال ورود گلوتامات آنزیم فسفولیپاز C فعال شده و IP3 ایجاد شده و یون Ca^{+2} از دخایر داخل شبکه آندوپلاسمی آزاد می گردد و افزایش آن موجی را در آستروسیت ها به راه می اندازد و از طریق اتصالات منفذ دار کلسیم از سلولی به سلول دیگر می رود. امواج کلسیمی باعث می شود ATP به فضای خارج سلولی وارد شود و نورون ها انرژی لازم برای فعالیت را داشته باشند و سیناپس ها اثر طولانی مدت و قدرتمندی بیابند (۵۸،۶۱،۹۱).

سیستم ایمنی: در مطالعات اخیر آستروسیت ها به عنوان سلول ایمنی در CNS شناخته می شوند، این سلول ها هم قادر به فاگوسیتوز عوامل مخرب و سلول های مرده و هم بیان آنتی ژن های مختلف می باشند (۲۹). همچنین آستروسیت ها قادرند شمار زیادی از مولکول های شرکت کننده در پاسخ های ایمنی را تولید کنند. آن ها می توانند B_7 و CD_{40} که در بیان آنتی ژن ها توسط T-cell ها نقش دارند را تولید کنند (۴). به هرحال هنوز هم نقش دقیق آستروسیت ها به عنوان یک سلول بیان کننده ی آنتی ژن و سلول تولیدکننده مولکول های محرک سیستم ایمنی، ناشناخته است. آستروسیت ها قادرند گیرنده های دخیل در ایمنی ذاتی مانند TLR [1] را بیان کنند و طیف وسیعی از کموکاین ها و سیتوکاین های عمل کننده به عنوان میانجی ایمنی را تولید کنند، بعلاوه آن ها قادرند به فعالیت های التهابی (بوسیله LPS) پاسخ دهند (۲۹،۵۳). به هرحال در مطالعات ۲۰ سال اخیر آستروسیت ها را به عنوان یکی از سلول های مهم دخیل در ایمنی مغز به شمار می آورند (۸۷).

التهاب عصبی[2] و آستروسیت ها:

التهاب عصبی واکنشی است که در آن مغز به عفونت ها، بیماری ها و آسیب های مخرب پاسخ می دهد. دو گروه از سلول های ایمنی در واکنش های التهاب عصبی درگیر هستند: گروه اول شامل لنفوسیت ها، مونوسیت ها و ماکروفاژها در سیستم خونی و گروه دوم شامل میکروگلیاها و آستروسیت ها در CNS می باشد. در CNS میکروگلیاها مسئولیت اصلی ایمنی ذاتی و پاسخ به سیگنال های التهابی را بر عهده دارند، آن ها گیرنده هایی مانند TLR ها را دارند که با کمک آن ها قادرند سیگنال های اخطاری را دریافت نموده و نسبت به عوامل مخرب آگاه شوند. به هرحال شواهد زیادی هم مبنی بر دخالت آستروسیت ها در ایمنی ذاتی مغز وجود دارد (۳۰، ۳۷). التهاب عصبی باعث شکسته شدن BBB می گردد و اجازه می دهد که سلول های خونی از جریان خون خارج شوند و به نواحی آسیب دیده راه بیابند. سلول های ایمنی با حذف کردن بقایای ضایعات و تولید و فعال سازی موادی مانند کمپلمان ها، سیتوکاین ها، کموکاین ها، گلوتامات، اینترلوکین ها، نیتریک اکساید، گونه های حاوی اکسیژن فعال و فاکتورهای رشد به بیمار کمک می کنند تا بهبود یابد. این مواد آزاد شده هم اثر مفید و هم اثر مضری روی سایر سلول ها دارند و گاهی باعث آسیب بیشتر می گردند. آستروسیت های بالغ در التهاب عصبی بدنبال آسیب CNS فعال می شوند، اعتقاد بر این است که فعالیت آستروسیت ها برای پایداری و ادامه پاسخ های ایمنی و بازسازی BBB و

1- Toll-Like Receptor
2- Neuroinflammation

تقلیل مرگ بیشتر نورون ها ضروری می باشد (۳۰). همچنین آستروسیت ها گیرنده هایی مانند TLR۲، TLR۳ و TLR۴ را بیان می کنند که با تحریک آن ها قادر به تولید سیتوکاین های پیش التهابی بالقوه سیتوتوکسیک هستند. بعلاوه تکثیر آستروسیت ها در محل ضایعه باعث تشکیل اسکار گلیا شده که از رشد آکسونی در محل ممانعت می کند. هم چنین در التهاب عصبی آستروسیت ها سلولهای بیان کننده آنتی ژن (APC)[1] هستند و نیز آنها می توانند (MHC (I, II را بیان کنند (۲۰، ۶۴). در CNS، التهاب عصبی در پی ضایعات تروماتیک مغزی، ضایعات طناب نخاعی و سکته های مغزی ایجاد می گردد، شواهد نشان می دهد که التهاب مغزی در بسیاری از بیماری هایی نورودژنراتیو مانند آلزایمر، آمیوتروفیک اسکلروزیز جانبی، پارکینسون، افسردگی، صرع، هانتینگتون، مالتیپل اسکلروزیز و ... نیز وجود دارد. در این بیماری ها پروتئین هایی تجمع می یابند که می توانند سلول های ایمنی را فعال کنند مثلاً در بیماری آلزایمر این پروتئین ها می توانند از طریق سیگنال هایی که به گیرنده های RAGE[2] ارسال می کنند، منجر به تولید طیف وسیعی از فاکتورهای پیش برنده التهاب از آستروسیت ها شوند (۵۱، ۵۶، ۵۷). آستروسیت های فعال TGF-β1، TGF-β3، IL-1،10، MCP۱، TNF-α، RANTES و ... را تولید می کنند و این سلول ها در وضعیت های پاتولوژیکی و التهاب عصبی فعالیت خود را از یک سلول حامی به یک سلول ایمنی تغییر می دهند و نقش عمده ای در پاسخ التهاب عصبی دارند (۶۲، ۹۳، ۹۷).

TLR: گیرنده های سطحی سلول هستند و برای القای پاسخ ایمنی ذاتی در مقابل اجزای غشای میکروبی عمل می کنند. این گیرنده ها ساختمان های نوکلئیک اسید، پپتید، کربوهیدرات و لیپید که به وسیله گروه های مختلف میکروارگانیسم ها بیان می شوند را شناسایی می کنند (۵۰). خانواده TLR ها دارای ۱۱ گیرنده کلون شده می باشند (TLR1-TLR11) و به محض فعال شدن، فرآیندهای شبه ایمنی مانند القاء آزادسازی سیتوکاین های التهابی (TNF-α، IL-1β و IL-6) و فاگوسیتوز را آغاز می کنند. TLR2 به لیپوتیکوئیک اسید، TLR4 به LPS، TLR5 به فلاژلین و TLR7 به RNA ویروسی تک رشته حساس می باشند. سلول های میکروگلیا گیرنده های (TLR1-TLR9) را بیان می کنند که این گیرنده ها سلول های مذکور را در برابر هر نوعی از باکتری ها و ویروس ها حساس می کنند (۴۰، ۵۰). TLR4 حساس به LPS به وسیله میکروگلیاها و آستروسیت ها بیان می شود. فعال شدن ژن های فرودست TLR4 یک آبشار سیگنالی شامل JNK, P38, ERK, IRAK, MYD88 را فعال می کند که در نهایت منجر به تنظیم نسخه برداری از طریق پروتئین NF-κB و راه اندازی سیستم التهابی می گردد. فعالیت TLR ها در CNS ارتباط نورون – گلیا را تنظیم می کنند (۳۸، ۷۵، ۸۹).

آستروسیت ها منبع سیتوکاین ها کموکاین ها:

سیتوکاین ها و کموکاین ها پروتئین های ترشحی با نقش های دخیل در رشد، تمایز و فعالیت سلولی هستند که پاسخ های ایمنی ذاتی را تنظیم می کنند. این پروتئین ها ترافیک سلول های ایمنی را کنترل کرده و جزء اصلی سلول های اندام های مربوط به ایمنی می باشند. سیتوکاین ها بطور حتمی در فعالیت های ایمنی و التهابی در گیر هستند و از نظر عملکردی بسته به تعادل اثرات آن ها در سیستم ایمنی به دو گروه عوامل پیش التهابی و ضد التهابی تقسیم می گردند (۱۹). در CNS سیتوکاین ها ممکن است تأثیرات خود را بصورت مستقیم با حضور در مغز و یا بصورت غیر مستقیم بوسیله اثرات ثانویه که نتیجه فعالیت سیتوکاین ها در بافت هدف است، نشان دهند. در CNS سیتوکاین ها و گیرنده های آن ها در هر دو حالت نرمال و پاتولوژیک بصورت دائم بیان می شوند اما بیان بیش از حد سیتوکاین ها در مغز یک فاکتور مهم در نورودژنراسیون بشمار می آید. از سیتوکاین هایی که در CNS بیان می شوند می توان به IL-1, -5, -6، TNF-α، IFN-δ، TGF-β، GM-CSF و M-CSF اشاره کرد (۸۸). اما کموکاین ها یک خانواده بزرگ از سیتوکاین های کوچک با چهار سیستئین متصل به سولفید می باشند. کموکاین ها از نظر ساختاری بسته به تنوع در موتیف سیستئین خود به چهار دسته γ ،β ،α و δ تقسیم

1- Antigen-Presenting Cell
2- Receptor of Glycation endoproduct

می شوند. شماری از کموکاین های مؤثر در CNS نقش اساسی در پیشرفت بیماری آلزایمر دارند (۱۲). آستروسیت ها قادرند طیف وسیعی از سیتوکاین ها شامل IL-۱, ۴, ۵, ۶, ۱۰, ۱۲ و IFN-α/β و γ، فاکتورهای محرک کلونی M-CSF، GM-CSF و TGF-β، TNF-α، G-CSF و کموکاین هایی مانند RANTES، MCP-1، IL-8 و IP-10 را بیان و تولید کنند. سیتوکینازها می توانند تولید شمار زیادی از سیتوکاین ها و کموکاین ها را القاء کنند. این سیتوکاین ها و کموکاین ها نقش بسیار مهمی در پیشرفت التهاب و بیماریهای نورودژنراتیو در CNS دارند (۵۷،۹۶).

آستروسیت ها منبع رادیکال های آزاد اکسیژن

رادیکال های آزاد به مولکول ها یا اجزای مولکولی اطلاق می شود که دارای الکترون های جفت نشده در اوربیتال های مولکولی یا اتمی بوده و این الکترون های جفت نشده، خاصیت واکنشی بالایی به رادیکال های آزاد می بخشد. این رادیکال ها اغلب عوامل اکسید کننده قدرتمند و زیانباری می باشند که می توانند عامل مرگ سلولی و سایر آسیب های جبران ناپذیر شوند (۱۱). مهم ترین گروه رادیکال های آزاد سوپراکسیدها و هیدروکسیل ها هستند، اگرچه پراکسید هیدروژن و پراکسی نیتریت جزء رادیکال های آزاد نیستند اما می توانند در واکنش های کاهشی سلول شرکت کنند. واژه گونه های اکسیژن[1] فعال برای رادیکال های آزادی همچون سوپراکسید اکسیژن ($O_2^{\bullet-}$)، هیدروکسیل ($OH^{\bullet}$)، پراکسیل ($RO_2^{\bullet}$) و الکوکسیل ($RO^{\bullet}$) و مولکول های غیر رادیکالی اکسید کننده که خیلی راحت می توانند به رادیکال های آزاد تبدیل شوند مانند HOCl، O3، پراکسی نیتریت ($ONOO^-$) ، اکسیژن یکتایی ($^1O_2$) و H_2O_2 به کار می رود (۴۵). زمانی که آنتی اکسیدانت های سلولی به اندازه کافی برای نگهداری رادیکال های آزاد زیر آستانه سمی حمایت نمی شوند، استرس اکسیداتیو بوجود می آید. استرس اکسیداتیو مهمترین مکانیسم درگیر در تخریب CNS می باشد. افزایش میزان رادیکال های آزاد باعث تخریب لیپیدها، پروتئین ها، DNA و القای نکروز و آپوپتوز می شود (۱۱). آستروسیت ها مانند میکروگلیاها قادرند ROS را تولید کنند و در پاسخ به صدمات و آسیب ها بطور مشخصی میزان تولید ROS را افزایش دهند. این افزایش ROS می تواند بصورت مستقیم باعث تخریب اکسید اتیو غشای سلولی، DNA و ارگانل های سلولی و سرانجام باعث مرگ نورون گردد. هم چنین افزایش ROS بصورت غیر مستقیم بوسیله افزایش میزان فعالیت آستروسیت ها و میکروگلیاها در تولید سیتوکاین ها می تواند منجر به مرگ نورونی شود. آستروسیت های فعال شده قادرند سیتوکاین های پیش التهابی و ROS را تولید کنند، تولید رادیکال های آزاد سمی توسط آن ها منجر به انباشته شدن ROS در سلول و آسیب به DNA میتوکندریایی، هسته، غشاء و پروتئین های سیتوپلاسمیک شود. این تخریب اکسیداتیو توسط ROS می تواند پروتئین ها را فعال یا غیرفعال کند اما با تخریب لیپیدها سیالیت غشای سلولی را کاسته و نفوذپذیری آن را نسبت به یون های Ca^{+2} کاهش می دهد (۶۳). آیا ROS همیشه برای سلول مضر است؟ در حالی که ROS به طور برجسته ای در مرگ سلولی شرکت می کند، نقش فیزیولوژیکی مهمی در چندین جنبه از سیگنالینگ و تنظیم داخلی سلولی بازی می کند. به عنوان مثال سلول ها قادر به تولید دائمی ROS بوده که در القاء و حفظ مسیرهای سیگنالینگ دخیل در رشد و تمایز سلولی مورد استفاده قرار می گیرد. بیشتر سلول ها زمانی که توسط سیتوکاین ها، فاکتورهای رشد، اینترلوکین ها مانند IL3، IL-β1، TNF-α و IL6، فاکتور رشد عصبی (NGF)، فاکتور رشد تغییر دهنده (TGF-1β)، فاکتور تحریک کننده کولونی گرانولوسیت ماکروفاژ (GM-CSF) و فاکتور رشد فیبروبلاستی (FGF-2) تحریک می شوند، مقدار کمی ROS تولید می کنند که نقش فیزیولوژیکی مهمی به عنوان پیامبر ثانویه دارد. گفتنی است که میزان کم ROS در دفاع سلول علیه عوامل عفونی و عملکرد تعدادی از سیستم های سیگنالینگ سلولی به کار می رود و در شرایط پاتولوژیک میزان ROS افزایش یافته و منجر به استرس اکسیداتیو می گردد (۲۷،۸۶).

آستروسیت ها منبع گونه های نیتروژن واکنشی[1]

گونه های نیتروژن واکنشی شامل نیتریک اکساید ($NO^{\bullet}$)،

1- Reactive Nitrogen Species (RNS)

($ONOO^-$)، دی اکسید نیتروژن ($NO_2^•$) و سایر اکسیدهای نیتروژن و محصولاتی که از واکنش $NO^•$ با $O_2^{•-}$ ایجاد می شوند، می باشند. آنزیم های مسئول تولید رادیکال های آزاد سمی شامل NADPH اکسیداز و نیتریک اکساید سینتاز می باشند. NOS سنتز NO را از تبدیل L- آرژنین به L- سیترولین کاتالیز می کند که در این فرآیند اکسیژن و NADPH به عنوان کوفاکتور لازم هستند (۸۵). دو فرم کلی از آنزیم NOS وجود دارد که براساس فعالیت آن ها یا نوع بافتی که اولین بار در آن کشف شده اند نامگذاری می شوند، فرم ساختمانی (cNOS) شامل NOS عصبی (nNOS) و NOS های اندوتلیالی (eNOS) و فرم قابل القاء (iNOS). فرم قابل القاء در آستروسیت های فعال شده قابل بیان می باشد. دو آنزیم nNOS و eNOS اساساً در سلول های پستانداران بیان می شوند وNO را در واکنش به افزایش سطوح کلسیم داخل سلولی سنتز می کنند اما در بعضی شرایط در واکنش به تحریک مثل تنش اصطکاکی دیواره اندوتلیال شریان ها توسط جریان خون این آنزیم ها می توانند بدون وابستگی به سطوح کلسیم، تولیدNO را افزایش دهند. فعالیت آنزیم iNOS به مقدار کلسیم در سلول ها وابسته نیست اما فعالیت آن شبیه همه ایزوفرم های NOS به متصل شدن به کالمودولین وابسته است. افزایش کلسیم سلولی منجر به افزایش سطح کالمودولین و افزایش احتمال اتصال کالمودولین به nNOS و eNOS می شود و این اتصال ضعیف موجب افزایش

تولید NO توسط این آنزیم ها می گردد. در عوض، iNOS می تواند حتی در غلظت کم کلسیم در سلول به کالمودولین محکم متصل شود. بنابراین فعالیت iNOS به تغییرات سطوح کلسیم در سلول پاسخ نمی دهد. تولید NO توسط iNOS نسبت به دیگر ایزوفرم ها زمان بیشتری می برد و غلظت های بالاتری ازNO در سلول تولید می کند. تولیدNO توسط iNOS می تواند در سطح نسخه برداری کنترل شود. در اکثر سلول ها سطوح پروتئینی iNOS بسیار پائین و ناشناخته است اما تحریک این سلول ها با سیتوکاین ها یا فاکتورهای رشد منجر به افزایش نسخه برداری ژن های iNOS و متعاقباً تولید غلظت بالایی از NO می شود (۱۸). iNOS در سطح رونویسی در پاسخ به محرک های مختلف مانند IL-1β و TNF-α بیان می شود و در نتیجه باعث تولید NO توسط آستروسیت فعال می گردد. پروتئین NOS در حالت عملکردی یک دیمر شکل گرفته از دو زیر واحد یکسان است که سه بخش نابرابر در هر زیر واحد آن وجود دارد که عبارتند از بخش ردوکتاز، بخشی برای اتصال با کالمودولین و بخش اکسیژناز. بخش ردوکتاز شامل FAD و FMN است و در انتقال الکترون ها از NADPH به بخش اکسیژنازی عمل می کند. گفتنی است که بخش ردوکتازی، الکترون ها را به بخش اکسیژنازی زیرواحد دیگر دیمر منتقل می کند. بخش اتصال به کالمودولین برای فعالیت همه ایزوفرم های NOS لازم است چون تغییرات سطوح کلسیم داخل سلولی را شناسایی می-کند اگر چه عملکرد کامل و دقیق آن در هر یک از سه ایزوفرم، کمی متفاوت است. بخش اکسیژناز شامل جایگاه اتصال برای تتراهیدرو بیوپترین، هِم و آرژنین است. در بخش اکسیژنازی آنزیم NOS، تغییر آرژنین به سیترولین و تولید NO کاتالیز می گردد. سنتز NO در سلول ها در دو سطح تنظیم بیان ژن NOS و تنظیم فعالیت آنزیمی یا تغییر در سوبسترا یا کوفاکتورهای موجود، کنترل می گردد (۸۵).NO یک مولکول گازی محلول و فعال است که در واکنش های شیمیایی و فیزیکی در اتمسفر و توسط سلول های جانوری و گیاهی از اسید آمینه آرژنین بوجود می آید و بدلیل کوچک و قابل انتشار بودن می تواند از غشای سلولی عبور کند و بعنوان یک سیگنال بیولوژیکی استفاده شود. این مولکول یک مولکول مهم سیگنالینگ در CNS می باشد که می تواند به عنوان میانجی عصبی و وازودیلاتور عمل کند. NO مولکول دو وجهی بسیار مهمی است که در اغلب بافت ها برای تنظیم فرایندهای فیزیولوژیکی بسیاری از جمله گشاد شدن رگ ها، عملکرد عصبی، التهاب و عملکرد ایمنی فعالیت می کند و از آنجایی که هم در محیط آبی و هم در محیط چربی محلول است، به آسانی از سیتوپلاسم و غشای پلاسمایی انتشار می یابد. اما غلظت های غیر مجاز NO دارای اثرات مضر است و در تنظیم مرگ تدریجی سلول درگیر می باشد. اثرات مرگ تدریجی سلول متنوع است و به مقدار NO و نوع سلول بستگی دارد و نشان داده شده که NO از مرگ تدریجی سلول در انواع سلول ها مثل لوکوسیت ها، هپاتوسیت ها، تروفوبلاست ها و سلول های

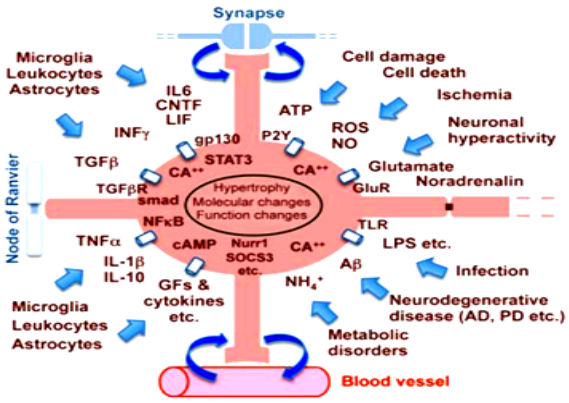
اندوتلیال جلوگیری می کند (۲۴). عموماً اثرات ضد مرگ NO برای سلول در طی تعدادی از مکانیسم ها مثل نیتروزیلاسیون و فعال شدن بعضی از کاسپازها [1] از جمله کاسپازهای ۳،۱ و ۸ رخ می دهد. اما NO از طریق فعال شدن p53، تنظیم پروتئین ۷۰ ، تنظیم Bcl-۲ و Bcl-XL و فعال شدن cGMP باعث ایجاد مرگ سلولی می گردد، محصول cGMP منجر به فعال سازی پروتئین های وابسته به cGMP می شود و احتمالاً بیان پروتئین های مربوط به مرگ تدریجی سلول را افزایش می دهد. سنتز NO در سلول-ها در سطوح تنظیم بیان ژن و تنظیم فعالیت آنزیمی یا تغییر در سوبسترا یا کوفاکتورهای موجود قابل تنظیم است (۱۸). مولکول NO در وضعیت های پاتولوژیک توسط iNOS تولید می شود و می تواند نوروتوکسیک باشد. مطالعات نشان می-دهد در شرایط پاتولوژیک کاهش ATP وابسته به NO در نورون ها می تواند منجر به از دست رفتن انرژی نورون و بدنبال آن مرگ نورون می شود. از اثرات مخرب NO می توان به تخریب DNA و پراکسیداسیون نورون ها، جدا شدن آهن از فریتین، واکنش با گروه های تیول پروتئین ها و تخریب کمپلکس آهن – پروتئین، اشاره کرد (۴۱). NO می تواند باعث القای فعالیت سیکلواکسیژناز شود، NO تولید شده از هر دو نوع فرم cNOS و iNOS می تواند باعث فعال شدن سیکلواکسیژناز گردد، این آنزیم در وضعیت های پاتولوژیک مغزی افزایش می یابد. در طی چرخه کاتالیتیک سیکلواکسیژناز رادیکال های آزاد رها می شوند و در این چرخه پروستاگلاندین ها (PGs) هم تولید می شوند که این دو مورد نیز در التهاب عصبی بسیار نقش دارند (۷۹).

عوامل تحریک کننده آستروسیت ها

مطالعات نشان می دهد که عوامل مختلفی که از سلول های آسیب دیده رها می شوند باعث فعال شدن آستروسیت ها می گردند (شکل۶). به عنوان مثال نورون های آسیب دیده سیگنال هایی تحت عنوان Alarmin آزاد می کنند که این سیگنال ها باعث ایجاد واکنش های آبشاری در آستروسیت ها شده و آن ها را فعال می کنند (۶۲). همچنین در بسیاری از بیماری های نورودژنراتیو التهابی مانند آلزایمر و هانتینگتون که با پروتئینوپاتی همراه هستند، در CNS پروتئین هایی پاتولوژیک مانند آمیلوئید (Aβ) β و Modified AGE تجمع می یابند که این پروتئین ها از طریق ارسال سیگنال های تحریکی از خلال گیرنده های آستروسیت مانند RAGE منجر به تولید دامنه گسترده ای از فاکتورهای پیش برنده التهاب در آستروسیت ها و بدنبال آن فعالیت آن ها می شوند (۹۷). یکی از مهم ترین فاکتورهای فعال کننده آستروسیت ها سیگنال های میکروبی می باشد، LPS یک لیپوپلی ساکارید مشخصه دیواره سلولی باکتری ها می باشد که در لایه خارجی غشای سلول باکتری ها قرار دارد و در یکپارچگی غشای خارجی و محافظت سلول در مقابل نمکهای صفراوی و آنتی بیوتیک های چ ربی دوست نقش دارد. این گلیکولیپید مشتق شده از غشای خارجی باکتری قادر به القای فعالیت های التهابی در CNS و آستروسیت ها می باشد (۵۵،۷۱). LPS با اتصال به گیرنده TLR۴ در آستروسیت ها با فعال کردن یک آبشار سیگنالی، در نهایت منجر به فعال شدن فاکتور رونویسی، NF-κB شده و از طریق ترشح مقدار زیادی از سیتوکین ها، کموکاین ها، نیتریک اکساید و پروتئازها به LPS پاسخ داده و فعال می شوند (۸۹). ویروس ها نیز بسیار بیشتر از باکتری ها توانایی هجوم به بافت های عصبی را دارند در این میان ویروس HIV-1 را می توان نام برد که از طریق فعال کردن گیرنده های کموکاین، باعث فعال شدن آستروسیت ها می گردد (۳۱). از دیگر عوامل فعال کننده آستروسیت ها می توان به ATP خارج سلولی اشاره کرد. ATP در خارج سلول یک جریان کاتیونی را القاء می کند و اثر آن از طریق گیرنده های P۲X و P۲Y آستروسیت ها میانجیگری می شود. گیرنده های P۲X کانال های یونی دریچه دار لیگاندی هستند و گیرنده های P۲Y کوپل شونده با G پروتئین ها می باشند. فعالیت گیرنده های P۲X و P۲Y از طریق ATP باعث القاء اثرات متعددی همچون سیگنال های کلسیم و تولید و رهاسازی سیتوکاین ها، منجر به فعال سازی آستروسیت ها می گردند (۲۱ ،۲۳). همچنین مطالعات نشان می دهد که گیرنده های فعال شونده با پروتئازها[1] نقش بسیار مهمی در تنظیم عملکرد مغز دارند. این گیرنده ها در التهاب عصبی از طریق انتقال سیگنال هایی از آنزیم های پروتئولیتیک مانند ترومبین و تریپسین نقش دارند،

1- caspase

عضو ویژه ای از این گیرنده ها به نام PAR-2[1] در آستروسیت ها حضور دارند که توسط تریپسین تحریک شده و به دنبال آن با افزایش فعالیت MAPKs مانند P38، ERK و JNK باعث افزایش در بیان و فعالیت iNOS و افزایش تولید نیتریک اکساید شده و به دنبال آن، فعال شدن آستروسیت ها می گردد (۵۴، ۶۵، ۶۶).



شکل۶- عوامل فعال کننده آستروسیت ها (۱۵).

نتیجه گیری کلی

آستروسیت ها در CNS علاوه بر نقش های حفاظتی و تغذیه، در ایمنی و حفظ همئوستازی آن نیز نقش دارند. همچنین این سلول ها تنظیم کننده جریان خونی- مغزی هستند، از طرفی آستروسیت ها با آزاد کردن فاکتورهای نوروتروفیک روی عملکرد نورون ها تأثیر می-گذارند و در متابولیسم میانجی های عصبی هم شرکت می کنند همچنین این سلول ها pH خارج سلولی و میزان سطح یون K^+ را نیز تنظیم می کنند (۸۴، ۸۷). زمانی که آستروسیت ها، خود ملتهب شوند (آستروسیت های واکنشی[2]) به عنوان مثال در بیماری های نورودژنراتیو و یا عفونت HIV، عملکرد فیزیولوژیکی آن ها تغییر کرده و انواع سیتوکاین ها، کموکاین های پیش برنده التهاب مانند اینترلوکین های ۱، ۶ و ۱۰ ، TNFα[3] و میانجی های نوروتوکسیک (NO) و گونه های اکسیژن فعال را تولید می کنند (۵۴). NO، یک گاز قابل انتشار است که در بسیاری از وضعیت های فیزیولوژیک و پاتولوژیک دیده می شود، NO در غلظت های کم در انتقال عصبی[4] و شل شدن عروق[5] نقش دارد و مفید است اما در غلظت های زیاد، پاتولوژیک و نوروتوکسیک می باشد، همچنین NO قادر است تولید IL-6، TNF-α و IL-1β را که در مراحل اولیه التهاب CNS تولید می شوند، تعدیل کند (۵۷). با توجه به حقایق فوق آستروسیت ها در عملکرد طبیعی و تغییرات پاتوفیزیولوژیک سیستم عصبی نیازمند توجه ویژه هستند تا ضمن آشکار شدن کلیه جنبه های اعمال آن ها در کارکرد درست سیستم عصبی و یا بیماری های مربوطه، افق های جدیدی در رابطه با تأمین بهداشت و پیشگیری از بیماری ها و درمان نقایص وابسته به آستروسیت در سیستم عصبی در مقابل دیدگاه بشر گشوده شود.

1-Protease Activated Receptor (PAR)
2- Reactive Astrocytes
3- Tumor Necrosis Factor-α
4- Neurotransmission
5- Vasodilatation

منابع

(۱) بربرستانی م، عمیدی ف، ساکی ق، علیزاده ز، نصیری الف،زنگنه نیا ف. نوروآناتومی پزشکی پایه و بالینی، چاپ اول مؤسسه فرهنگی انتشاراتی نور دانش، تهران، ۱۳۷۹.
(۲) صادقی ی. نوروآناتومی برای دانشجویان پزشکی، چاپ دوم انتشارات جعفری، تهران، ۱۳۸۴.

(3) Abbott NJ, Ronnback L, Hansson E. Astrocyte-Endothelial Interactions at The Blood-Brain Barrier, Nat Rev Neurosci, 2006; 7: 41-53.
(4) Abraham RT, Karnitz LM, Secrist JP, Leibson PJ. Signal Transduction Through the T-cell Antigen Receptor, Trends Biochem Sci, 1992; 17: 434-438.
(5) Allen NJ, Barres BA. Signaling Between Glia and Neurons: Focus on Synaptic Plasticity, Curr Opin Neurobiol, 2005; 15: 542-548.
(6) Allen NJ, Barres BA. Neuroscience: Glia - More Than Just Brain Glue, Nature, 2009; 457: 675-677.
(7) Alvarez-Maubecin V, Garcia-Hernandez F, Williams JT, Functional Coupling Between Neurons and Glia, J Neurosci, 2000; 20: 4091-4098.
(8) Anderson CM, Swanson RA. Astrocyte Glutamate Transport: Review of Properties, Regulation, and Physiological Functions,Glia, 2000; 32: 1-14.
(9) Araque A, Parpura V, Sanzgiri RP, Haydon PG.Tripartite Synapses: Glia, the Unacknowledged Partner. Trends Neurosci, 1992; 22: 208-215.
(10)Azevedo FA, Carvalho LR, Grinberg LT, Farfel JM, Ferretti RE, Leite RE, JacobFilho W, Lent R, Herculano-Houzel S. Equal Numbers of Neuronal and Non-neuronal Cells Make The Human Brain an Isometrically Scaled-up Primate Brain. J Comp Neurol, 2009; 513: 532-541.
(11)Babior B. NADPH Oxidase: An Update, Blood, 1992; 93: 1464-1476.
(12)Baggiolini M, Dewald B, Moser B.Human Chemokines: An Update, Annu Rev Immunol, 1992; 15: 675-705.
(13)Balazs R, Machiyama Y, Hammond BJ. The Operation of the Gamma-Aminobutyrate by Path of the Tricarboxylic Acid Cycle in Brain Tissue in vitro. Biochem J, 2001; 116: 445-461.
(14)Ballabh P, Braun A, Nedergaard M. The Blood-Brain Barrier: An Overview: Structure, Regulation, and Clinical Implications, Neurobiol Dis, 2004; 16: 1-13.
(15)Barres BA, The Mystery and Magic of Glia: A Perspective on Their Roles in Health and Disease, Neuron, 2008; 60: 430-440.
(16)Baumann N, Pham-Dinh D. Biology of Oligodendrocyte and Myelin in The Mammalian Central Nervous System, Physiol Rev, 2001; 18: 871-927.
(17)Bignami A. Glial Cells in the Central Nervous System. Discussions in Neuroscience, 1991; 1-45.
(18)Blaise GA, Gauvin D, Gangal M, Authier S. Nitric oxide, Cell Signaling and Cell Death,Toxicology, 2005; 208: 177-192.
(19)Borish L, Steinke J. Cytokines and Chemokines, J Allergy Clin Immunol, 2003; 111: 460-475.
(20)Bowman CC, Rasley A, Tranguch SL, Marriott I. Cultured Astrocytes Express Toll-like Receptors for Bacterial Products. Glia, 2003; 43: 281-291.
(21)Brautigam VM, Frasier C, Nikodemova M , Watters JJ. Purinergic Receptor Modulation of BV-2 Microglial Cell Activity: Potential Involvement of p38 MAP Kinase and CREB. J Neuroimmunol, 2005; 166: 113-125.
(22)Brown AM, Ransom BR. Astrocyte Glycogen and Brain Energy Metabolism. Glia, 2007; 55: 1263-1271.
(23)Burnstock G. Introduction: P2 Receptors, Curr Top Med Chem, 2004; 4: 793-803.
(24)Buskila Y, Amitai Y. Astrocytic iNOS-Dependent Enhancement of Synaptic Release in Mouse Neocortex, J Neurophysiol, 2010; 103: 1322-1328.
(25)Campbell K, Götz M. Radial glia: Multi-Purpose Cells for Vertebrate Brain Development, Trends Neurosci, 2002; 25: 235-238.
(26)Cataldo AM, Broadwell RD. Cytochemical Identification of Cerebral Glycogen and Glucose-6-Phosphatase Activity Under Normal and Experimental Conditions. II. Choroid Plexus and Ependymal Epithelia, Endothelia and Pericytes, J Neurocytol, 1986; 15: 511-524.
(27)Christen Y. Oxidative Stress and Alzheimer Disease, Am J Clin Nutr, 2000; 71: 621S-629S.
(28)Daehyun J, Chapman CR, Alan RL. Glial Mechanisms of Neuropathic Pain and Emerging Interventions, Korean J

Pain, 2009; 22: 1-15.
(29)Dong Y, Benveniste EN. Immune Function of Astrocytes. Glia, 2001; 36: 180-190.
(30)Eddleston M, Mucke L. Molecular Profile of Reactive Astrocytes: Implications for Their Role in Neurologic Disease, Neuroscience, 1993; 54: 15-36.
(31)Esiri MM, Drummond CW, Morris CS. Macrophages and Microglia in HSV-1 Infected Mouse Brain. J Neuroimmunol, 1995; 62: 201-205.
(32)Fiacco TA, Agulhon C, McCarthy KD. Sorting out Astrocyte Physiology from Pharmacology. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2008; 49: 151-74.
(33)Fornum F. Glutamate: A Neurotransmitter in Mammalian Brain. Journal of Neurochemistry, 1984; 42: 1–11.
(34)Halassa MM, Fellin T, Haydon PG. The Tripartite Synapse: Roles for Gliotransmission in Health and Disease. Trends Mol Med, 2007; 13: 54-63.
(35)Hamberger AC, Chiang GH, Nylen ES. Glutamate as A CNS Transmitter. I. Evaluation of Glucose and Glutamine as Precursors for the Synthesis of Preferentially Released Glutamate. Brain Res, 2005; 168: 513-530.
(36)Hanani M. Satellite Glial Cells in Sensory Ganglia: from Form to Function. Brain Res Rev, 2005; 48: 457-476.
(37)Hanisch UK. Microglia as A Source and Target of Cytokines. Glia, 2002; 40: 140-155.
(38)Hanke ML, Kielian T. Toll-like Receptors in Health and Disease in The Brain: Mechanisms and Therapeutic Potential. Clin Sci, 2011; 121: 367-387.
(39)Hof PR, Pascale E, Magistretti PJ. K+ at Concentrations Reached in The Extracellular Space During Neuronal Activity Promotes a Ca2+-dependent Glycogen Hydrolysis in Mouse Cerebral Cortex. J Neurosci, 2000; 8: 1922-1928.
(40)Hurst J, Landenberg P. Toll-like Receptors and Autoimmunity. Autoimmun Rev, 2008; 7: 204-208.
(41)Ignarro LJ. A Novel Signal Transduction Mechanism for Transcellular Communication. American Heart Association, 1990; 16: 477-483.
(42)Jessen KR, Mirsky R. Glial Cells in The Enteric Nervous System Contain Glial Fibrillary Acidic Protein. Nature, 1980; 286: 736-737.
(43)Jessen KR, Mirsky R. The Origin and Development of Glial Cells in Peripheral Nerves. Nat Rev Neurosci, 2005; 6: 671-682.
(44)Katzung BG. Basic and Clinical Pharmacology. 10th ed, 1999.
(45)Keller J, Hanni K, Gabbita S, Friebe V, Mattson M and Kindy M. Oxidized Lipoproteins Increase Reactive Oxygen Species Formation in Microglia and Astrocyte Cell Lines. Brain Res, 1999; 830: 10-15.
(46) Kelly JP, Van Essen DC. Cell Structure and Function in The Visual Cortex of The Cat. J Physiol, 2001; 238: 515-547.
(47) Koehler RC, Roman RJ, Harder DR. Astrocytes and The Regulation of Cerebral Blood Flow. Trends Neurosci, 2009; 32: 160-169.
(48) Kreft M, Bak LK, Waagepetersen HS and Schousboe A. Aspects of Astrocyte Energy Metabolism, Amino Acid Neurotransmitter Homoeostasis and Metabolic Compartmentation. ASN Neuro, 2012; 4: 187-199.
(49) Kuffler SW, Nicholls JG. The Physiology of Neuroglial Cells. Ergebnisse Physiology (Berlin), 2000; 57: 1-9.
(50) Kumar H, Kawai T, Akira S. Toll-like Receptors and Innate Immunity. Biochem Biophys Res Comm, 2009; 388: 621-625.
(51) Lasiene J, Yamanaka K. Glial Cells in Amyotrophic Lateral Sclerosis. Neurology Research International, 2011; 10: 1-7.
(52) Liebner S, Czupalla CJ, Wolburg H. Current Concepts of Blood-Brain Barrier Development. Int J Dev Biol, 2012; 55: 467-476.
(53) Liu MH, Lin YS, Sheu SY, Sun JS. Anti-inflammatory Effects of Daidzein on Primary Astroglial Cell Culture. Nutr Neurosci, 2009; 12: 123-134.
(54) Maragakis NJ, Rothstein JD. Mechanisms of Disease: Astrocytes in Neurodegenerative Disease. Nature Clinical Practice. Neurology, 2006; 12: 679-689.
(55) Mayer H. Analysis of Lipopolysaccharides of Gram-Negative Bacteria. Meth Microbiol, 1985; 18: 157-207.
(56) Molofsky AV, Krenick R, Ullian E, Tsi HH, Deneen B, Richardson WD, Barres BA, Rowitch DH. Astrocytes and Disease: A Neurodevelopmental Perspective. Gene Dev, 2012; 26: 891-907.
(57) Murphy S. Production of Nitric Oxide by Glial Cells: Regulation and Potential Roles in the CNS. Glia, 2000; 29: 1-13.
(58) Nedergaard M, Ransom B, Goldman SA. New roles for Astrocytes: Redefining the Functional Architecture of the

Brain. Trends Neurosci, 2003; 26: 523-530.
(59) Nicholson C. Extracellular Space as The Pathway for Neuronglial Cell Interaction. In: Neuroglia. New York, Oxford UniversityPress, 2003.
(60) Norenberg MD, Martinez-Hernandez A. Fine Structural Localization of Glutamine Synthetase in Astrocytes of Rat Brain. Brain Res, 1979; 161: 303-310.
(61) Occhipinti R, Somersalo E, Calvetti D. Astrocytes as The Glucose Shunt for Glutamatergic Neurons at High Activity. J Neurophysiol, 2009; 101: 2528-2538.
(62) Oppenheim JJ, Yang D. Alarmins: Chemotactic Activators of Immune Responses. Curr Opin Immunol, 2005; 17: 359-365.
(63) Pahan K, Sheikh F, Namboodiri A, Singh I. Inhibitors of Protein Phosphatase 1 and 2A Differentially Regulate the Expression of Inducible Nitric-Oxide Synthase in Rat Astrocytes and Macrophages. J Biol Chem, 2005; 273: 12219-12226.
(64) Paris D, Townsend KP, Obregon DF, Humphrey J, Mullan M. Proinflammatory Effect of Freshly Solubilized Beta-Amyloid Peptides in The Brain. Prostag Other Lipid Mediat, 2002; 70: 1-12.
(65) Park GH, Jeon SJ, Ryu JR, Shin CY, Choi MS, Han BH, Kim HC,Yang SI. Essential Role of Mitogen-Activated Protein Kinase Pathways in Protease Activated Receptor-2 Mediated Nitric Oxide Production from Rat Primary Astrocytes. Nitric Oxide, 2009; 21: 110-119.
(66) Park GH, Ryu JR, Shin CY, Choi MS, Han BH, Kim HC, Ko KH. Evidence That Protease-Activated Receptor-2 Trypsin-Induced Reversal of Stellation in Cultured Rat Astrocytes. Neurosci Res, 2006; 54: 15-23.
(67) Pellerin L, Bouzier-Sore AK, Aubert A, Serres S, Merle M, Costalat R, Magistretti PJ. Activity-Dependent Regulation of Energy Metabolism by Astrocytes. Glia, 2007; 55: 1251-1262.
(68) Perea G, Navarrete M, Araque A. Tripartite Synapses: Astrocytes Process and Control Synaptic Information. Trends Neurosci, 2009; 32: 421-431.
(69) Peters A, Palay SL, Webster HD. The Fine Structure of The Nervous System. New York, Oxford University Press, 1991.
(70) Powell EM, Geller HM. Dissection of Astrocyte-Mediated Cues in Neuronal Guidance and Process Extension. Glia, 2003; 26: 73-83.
(71) Raetz CRH. Biochemistry of Endotoxins. Annu Rev Biochem, 1990; 59: 129-170.
(72) Ramon Y, Cajal S. Histologie du Systeme Nerveux de L'homme et Des Vertebres. Maloine, Paris 1909.
(73) Ransom BR. Gap junctions. In: Neuroglia. New York, Oxford University Press, 1995; 299–318.
(74) Ransom BR, Sontheimer H. The Neurophysiology of Glial Cells. J Clin Neurophysiol, 1992; 9: 224-251.
(75) Rivest S. Molecular Insights on The Cerebral Innate Immune System. Brain Behav Immun, 2003; 17: 13-19.
(76) Rohlmann A, Wolff JR. Sub Cellular Topography and Plasticity of Gap Junction Distribution on Astrocytes. In: Gap junctions in The Nervous System. RG Landes Company, 1996; 175-192.
(77) Rose CR, Ransom BR. Regulation of Intracellular Sodium in Cultured Rat Hippocampal Neurones. J Physiol, 1997; 499: 573-587.
(78) Rouach N, Koulakoff A, Abudara V, Willecke K, Giaume C. Astroglial Metabolic Networks Sustain Hippocampal Synaptic Transmission. Science, 2008; 322: 1551-1555.
(79) Saha RN, Pahan K. Signals for The Induction of Nitric Oxide Synthase in Astrocytes. Neurochem Int, 2006; 49: 154-163.
(80) Sattler R, Rothstein JD. Regulation and Dysregulation of Glutamate Transporters. Handbook Exp Pharmacol, 2006; 175: 277-303.
(81) Schousboe A, Westergaard N. Transport of Neuroactive Amino Acids in Astrocytes. In: Neuroglia. New York, Oxford University Press, 2000; 246-258.
(82) Schummers J, Yu H, Sur M. Tuned Responses of Astrocytes and Their Influence on Hemodynamic Signals in The Visual Cortex. Science, 2008; 320: 1638-1643.
(83) Seifert G, Schilling K, Steinhauser C. Astrocyte Dysfunction in Neurological Disorders: a Molecular Perspective. Nat Rev Neurosci, 2006; 7: 194-206.
(84) Seth P, Koul N. Astrocyte, The Star Avatar: Redefined. J Biosci, 2008; 33: 405-421.
(85) Sidney M, Morris JR. Arginine Metabolism: Boundaries of Our Knowledge. J Nutr, 2007; 6: 1602-1609.
(86) Simonian N, Coyle J. Oxidative Stress in Neurodegenerative Diseases. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2003; 36: 83-106.

(87) Sofroniew, MV, Vinters HV. Astrocytes: Biology and Pathology. Acta Neuropathol, 2010; 119: 7-35.
(88) Szelényi J. Cytokines and The Central Nervous System. Brain Res Bull, 2001; 54: 329-338.
(89) Takeda K, Akira S. TLR Signaling Pathways. Semin Immunol, 2004; 16: 3-9.
(90) Ullian EK, Sapperstein SK, Christopherson KS and Barres BA. Control of Synapse Number by Glia. Science, 2001; 291: 657-661.
(91) Villalba RM, Smith Y. Neuroglial Plasticity at Striatal Glutamatergic Synapses in Parkinson's Disease. Front Syst Neurosci, 2011; 68: 1-9.
(92) Volterra A, Meldolesi J. Astrocytes, from Brain Glue to Communication Elements: The Revolution Continues. Nature Reviews. Neuroscience, 2005; 6: 626-640.
(93) Wang Z, Li DD, Liang YY, Wang DS, Cai NS. Activation of Astrocytes by Advanced Glycation End Products: Cytokines Induction and Nitric Oxide Release. Acta Pharm acol Sin, 2002; 23: 974-980.
(94) Weidenfeller C, Svendsen CN, Shusta EV. Differentiating Embryonic Neural Progenitor Cells Induce Blood-Brain Barrier Properties. J Neurochem, 2007; 101: 555-565.
(95) Wolf F, Kirchhoff F. Neuroscience: Imaging Astrocyte Activity. Science, 2008; 320: 1597-1599.
(96) Xia M, Hyman B. Chemokines/Chemokine Receptors in The Central Nervous System and Alzheimer's Disease. J Neurovirol, 1999; 5: 32-41.
(97) Yan SD, Bierhaus A, Nawroth PP, Stern DM. RAGE and Alzheimer's Disease: A Progression Factor for Amyloid-Beta-Induced Cellular Perturbation Alzheimer's Disease Review, 2009; 16: 833-843.