

## 缝隙连接与脑功能研究进展

俞韩啸, 虞燕琴 综述  
(浙江大学医学院 生理系, 浙江 杭州 310058)

**[摘要]** 缝隙连接是一些细胞间连接通道的聚合物,它能够让细胞间交流一些物质,如离子、小分子,并实现交换。目前在哺乳动物组织中已发现的缝隙连接蛋白家族大约有20个成员。其中有一半表达在神经系统中,如星型胶质细胞、少突胶质细胞可以表达某些特定的缝隙连接蛋白。已有大量的研究表明:缝隙连接对于胶质细胞间、星型胶质细胞和神经元之间,以及神经元之间的细胞间交流是非常重要的,并与维持正常脑功能密切相关。文中以胶质细胞间和神经元之间,以及胶质细胞和神经元之间的缝隙连接与脑功能的研究进展,作为主题进行论述。

**[关键词]** 缝隙接合部; 神经胶质/细胞学; 脑; 神经元; 缝隙连接; 胶质细胞; 脑功能

**[中图分类号]** R 338 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2012)06-0696-07

### Gap junction and function of brain

YU Han-xiao, YU Yan-qin (Department of Physiology, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China)

**[Abstract]** Gap junction is the aggregate of some intercellular channels, which allows ions and small molecules to transport or transfer between cells. There are about 20 proposed members of the connexin family found in mammalian tissues now, and more than 10 reported are expressed in the nervous system. The astrocytes and oligodendrocytes express some specific connexins. In the present article, we review the recent literatures to illustrate the importance of gap junction for the intercellular communication between glial cells, astrocytes and neurons, and neuronal cells, which is crucial for brain functions.

**[Key words]** Gap junctions; Neuroglia/cytology; Brain; Neurons; Gap junction; Glia; Brain function

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2012, 41(6): 696-702.]

缝隙连接是一种膜通道,几乎存在于哺乳动物的所有细胞之间。它可以让小于1kDa的分子或离子通过,从而使相互连接的两个细胞之间完成物质交换和信息交流。缝隙连接可存在于两种相同类型的细胞间,也能连接两种不同类型的细胞,同时每种细胞都能表达一种以上的缝隙连接蛋白。缝隙连接由12个亚基(缝隙连接蛋白)聚集成簇,而每个亚基又由6个接合质(connexon)形成六聚体结构。经过几

十年大量的研究发现,缝隙连接的真实的一面被渐渐揭开:在大脑中,特定类型的细胞能够表

收稿日期:2012-02-28 修回日期:2012-05-07

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30870834);浙江省自然科学基金项目(Y2110057)

作者简介:俞韩啸(1987-),男,硕士生,从事神经生理学研究。

通讯作者:虞燕琴(1971-),女,博士,副教授,硕导,从事神经生理学研究; E-mail: yanqinyu@zju.edu.cn

达特定类型的缝隙连接蛋白,并且,这些表达的缝隙连接蛋白的作用都是与细胞所在区域的功能相符合的<sup>[1]</sup>。这些通道所形成的电突触不仅能够使细胞间的离子进行直接交换,而且也能让新陈代谢和第二信使分子进行交换。而信号分子的交换对于胶质细胞、胶质细胞与神经元之间的长程信号接收显得尤为重要。脑中的缝隙连接能使相连的两个细胞之间的突触传递加快,同时能使该群细胞的电或机械性的输出得到合适的调节。缝隙连接的另外一个重要功能是:使一群细胞中的新陈代谢需求得到共享,从而缓冲营养物质和信号分子的空间梯度。近来对于胶质细胞间缝隙连接的研究证明:在中枢神经系统中细胞对缝隙连接蛋白表达的调节,可以改变相邻两个细胞的互相交流。随着对缝隙连接的研究的深入,缝隙连接对于神经细胞以及脑功能的真正意义也渐渐为人所熟知。故作者以胶质细胞以及神经元相关的缝隙连接与脑功能的研究进展作为主题进行论述。

## 1 脑内的缝隙连接蛋白

到目前为止,在大鼠中已经发现的缝隙连接蛋白多达15种,分别是 $\alpha$ 群: Cx33、Cx37、Cx40、Cx43、Cx45、Cx46、Cx50、Cx57和 $\beta$ 群: Cx26、Cx30、Cx30.3、Cx31、Cx31.1和Cx32,以及最近发现由神经元表达的 $\gamma$ 群——Cx36。 $\alpha$ 和 $\beta$ 群主要表达在胶质细胞间<sup>[2]</sup>,所有这些缝隙连接蛋白都是由同一基因家族所编码的。其中大约有9种缝隙连接蛋白: Cx26、Cx32、Cx33、Cx36、Cx37、Cx40、Cx43、Cx45在神经系统中大量表达<sup>[1]</sup>。目前对于缝隙连接蛋白基本的三维结构也有较形象、清楚的了解,从早期低分辨率的显微镜到高分辨率的电子显微镜,并以这些实验数据为依据构建出了缝隙连接的三维模拟结构,这都有了长足的进步<sup>[3]</sup>。各种不同的缝隙连接蛋白都有各自不同的功能性质,如:电压敏感性、渗透性等。细胞类型不同而表达的缝隙连接蛋白也会不同,缝隙连接蛋白在细胞分裂、分化过程中表达的改变对于脑的生理功能是非常重要的。

不同的缝隙连接蛋白对信号分子、第二信使等一些小分子物质的通透性也是不同的,它

们具有对某些分子通透的特异性。在细胞的发育过程中,细胞所分泌的缝隙连接蛋白也有所不同,不同种类的缝隙连接蛋白之间可能存在相互各异的交流方式<sup>[4]</sup>。有些细胞可特定表达某些缝隙连接蛋白,因此缝隙连接蛋白也可作为这些细胞的标记物,如Cx30和Cx43可作为星型胶质细胞的标记物,Cx32和Cx45则可作为少突胶质细胞的标记物,而Cx26则特定表达在中枢神经系统的脑膜组织中,但是对于其研究却较少<sup>[5]</sup>。新的证据表明胶质细胞也能分泌神经元特异性的缝隙连接蛋白,这些蛋白可以作为神经元与胶质细胞之间的沟通桥梁<sup>[6]</sup>。一般将存在于神经元之间的缝隙连接也称作电突触,这种缝隙连接是一种离子流和小分子的互补通路,还能介导一群神经元细胞波峰活动的同步化<sup>[7]</sup>。但现在越来越多的研究也表明缝隙连接与电突触并不是相互独立的,它们之间存在着紧密联系。

## 2 胶质细胞之间的缝隙连接及其功能

目前研究较多的几种缝隙连接蛋白,主要存在于两种胶质细胞中:星型胶质细胞和少突胶质细胞。但是缝隙连接的交流并不是只局限于星型胶质细胞与星型胶质细胞,少突胶质细胞与少突胶质细胞之间,它们也存在于这两种甚至其它两种不同的细胞之间<sup>[6]</sup>。由于之前的研究认为,星型胶质细胞主要起缓冲神经元周围钾离子浓度的作用,因此其缝隙连接被假定为一条用于分配钾离子的直接通路。虽然目前有大量报道,星型胶质细胞的缝隙连接广泛存在于中枢神经系统中,但是对于它们异质性(即由两种不同缝隙连接蛋白组成)的功能意义仍不是十分清楚<sup>[1]</sup>。

**2.1 胶质细胞之间的缝隙连接蛋白** 现在已经基本确定,星型胶质细胞主要表达了connexin43(Cx43)。Cx43广泛又异质地分布于大鼠的中枢神经系统中,也是成年大鼠脑中主要的缝隙连接蛋白。Cx43的异质性更主要集中在神经元胞体、树突、突触小泡周围。星型胶质细胞表达的Cx43不论在体内还是体外培养环境下都能很好的进行连接。但是,Cx43的表达水平和连接强度是和星型胶质细胞所在大

脑区域有关的,如海马的 Cx43 在表达水平和强度上都要高于皮层的。Cx43 蛋白一般有 1~3 h 的半衰期,但是尚不清楚它是如何维持自身更新的过程。最近的研究认为,蛋白激酶 B (Akt) 能够控制 Cx43 的稳定,对于 Cx43 自身稳定有较大作用<sup>[8]</sup>。也有研究发现,Cx43 蛋白基因敲除小鼠的星型胶质细胞,会表达另外的缝隙连接蛋白,如 Cx45,以补偿 Cx43 蛋白缺失的作用。另外一种大型胶质细胞——少突胶质细胞,则主要表达 Cx32,而它在表达范围上不及 Cx43 广泛。在成年哺乳动物的中枢神经系统中,Cx32 蛋白主要存在于髓鞘的郎飞氏结处<sup>[9]</sup>。但是与少突胶质细胞有关的缝隙连接却很多,曾有人观察到,单个少突胶质细胞的胞体能连接 100 个以上的缝隙连接<sup>[2]</sup>,而几乎所有的与少突胶质细胞有关的缝隙连接都是异质性的,它们大多是和星型胶质细胞连接形成,单纯的少突胶质细胞之间的缝隙连接则比较少见。Cx32 蛋白在少突胶质细胞与星型胶质细胞连接上的不匀称性也说明:少突胶质细胞多与星型胶质细胞形成缝隙连接,这也与 Cx32 和 Cx45 由少突胶质细胞表达,但是没有表达 Cx43,星型胶质细胞表达了 Cx43 和 Cx30 蛋白,但是没有表达 Cx32 这些实验证据相一致。

## 2.2 胶质细胞之间的缝隙连接功能

因为缝隙连接能够使一些离子或小分子物质通过,它具有了胶质细胞间直接交流的形态基础,因此它也组成了胶质细胞间信号通路。尽管胶质细胞不能像神经元一样形成动作电位,也没有动作电位,但由于缝隙连接蛋白通道的存在,能够使膜电位的改变从一个细胞传递到相邻的另一个细胞。特别对于星型胶质细胞,它已有多种方式改变细胞内钙的浓度,从而像神经元一样能够感应细胞外的刺激,并做出相应变化,这种变化还能从单个星型胶质细胞传递到邻近的多个细胞。也有研究报道了,在没有连接的两个细胞间,这种以钙波形式的传递会在两个细胞未连接处速度减慢甚至停止<sup>[10]</sup>。

Cx43 除了具备普通缝隙连接蛋白的正常功能外,还具备了一些特殊功能:如 Cx43 与一些炎症疾病有关,它参与了神经系统炎症过程中星型胶质细胞与小胶质细胞的缝隙连接的交

流<sup>[11]</sup>,但是也有研究认为,在炎症过程中虽然细胞通透性升高了,但缝隙连接功能并没有被抑制,反而胶质细胞间通过异质性的 Cx43 蛋白达到了更多的细胞交流<sup>[12]</sup>。

胶质细胞在过去一直被认为是对神经元起支持和供给作用,并具有电惰性,但随着对它们的研究的深入,胶质细胞其实有许多更重要的功能。胶质细胞的多种重要功能都是由缝隙连接的作用而体现的。譬如,星型胶质细胞的终足(endfeet)包裹着血管,提供神经元营养物质,而星型胶质细胞之间的缝隙连接更有利于其靠近脉管结构<sup>[13]</sup>。也有证据表明在血管收缩或扩张时,星型胶质细胞内的钙离子浓度会上升<sup>[14-15]</sup>。这与缝隙连接的半通道对血流调节的功能相似<sup>[16]</sup>。而且,缝隙连接也被认为在髓鞘的产生和维持上起着重要作用<sup>[17]</sup>。也有报道指出,海马中的星型胶质细胞的缝隙连接,能够加速钾离子的清除,并在神经元被激动同时限制钾离子的堆积<sup>[18]</sup>。

通过缝隙连接的胶质细胞网络在整个大脑回路中起着重要作用:它们能综合神经元信号,释放钙离子并兴奋,从而达到传递信息的作用<sup>[19-20]</sup>。同时,在激动的星型胶质细胞中的钙离子实际上能促使许多兴奋性神经元分子的释放,如谷氨酸<sup>[21]</sup>。通过缝隙连接形成的胶质细胞的网络的形状和范围也会受包括发育阶段等因素的影响,在出生第一周动物的海马和皮层,星型胶质细胞间的缝隙连接会增加<sup>[22]</sup>。同时神经元的活动也会调节者该网络的形状和范围。如果大脑神经元遭受某些伤害时,星型胶质细胞网络又会发生某些重构,有报道称在癫痫发作时,不同于 Cx36 蛋白,邻近星型胶质细胞会交错成“混合领域”从而影响整个星型胶质细胞网络结构<sup>[23]</sup>。

## 3 神经元之间的缝隙连接及其功能

缝隙连接不仅仅存在于胶质细胞与胶质细胞之间,也存在于神经元之间、神经元与胶质细胞之间,甚至其中有部分缝隙连接蛋白是由神经元表达的。随着电子显微镜和冻蚀法等技术的进步,对于神经元之间缝隙连接的电生理和形态学研究也越来越多,即使在成年哺乳动物

中枢神经系统中,仍有神经元的缝隙连接广泛存在<sup>[7 24-25]</sup>。

**3.1 神经元之间的缝隙连接** 神经元之间的缝隙连接提供了一种简单的信号分子传递机制,这相比化学突触的复杂化学递质的释放显得更方便有效<sup>[26]</sup>。神经元间的缝隙连接也能够树突与树突之间,或者轴突与轴突之间,甚至树突和胞体之间。在电或混合型的突触中的缝隙连接可能会对神经网络性质产生同步性的改变,如在海马中的锥体神经元之间的缝隙连接会有助于同步神经元活动的产生<sup>[27]</sup>。

在过去几年,超微结构的证据显示在海马和皮层的中间神经元与锥体细胞拥有缝隙连接。之后更多的研究表明,海马锥体神经元和齿状回颗粒细胞的电信号相互传导需要通过缝隙连接<sup>[28]</sup>。之前一直认为皮层的锥体神经元之间是有连接的,但一直少有电生理的证据表明在皮层中间神经元之间是否也存在连接。最近的研究结果显示,在皮层中间神经元之间存在电信号的连接,说明这种神经元群体具有神经网络性质<sup>[29]</sup>。

到目前为止,基本确定的神经元缝隙连接蛋白主要有Cx36、Cx45、Cx57,而对Cx36的研究开始较早,了解的也较为全面。Cx36是由神经元主要表达的一类特殊的缝隙连接蛋白。通过对表达Cx36细胞的标记发现,被标记细胞在皮层的各个层之间分布不一,在表层(1层)分布较少,而在4~6层则分布较密集。这与之前普遍的认识相一致:即在出生后早期,皮层的神经元主要通过缝隙连接的方式进行交流,并且这种方式要优于化学递质的传递。表达Cx36的神经元细胞在皮层的分布的分散程度,也恰恰说明神经元表达功能性缝隙连接的能力要比之前认识的更强大。另外皮层的Cx36与某些疾病也有关系,如癫痫。有研究称通过阻断神经元的Cx36通道,能够抑制大鼠皮层的癫痫发作,对于活跃的癫痫灶点也有抗惊厥作用<sup>[30]</sup>。Cx36在海马神经元中的表达则证明了:类似 $\gamma$ 频率的震荡波不能在缝隙连接不接触的两个单元之间直接传递<sup>[31-32]</sup>。在Cx36基因敲除的小鼠上的研究认为,因Cx36蛋白的缺失而阻断了 $\gamma$ 频率震荡的传播,使电信号减弱了<sup>[33]</sup>。通过

对Cx36蛋白表达量的研究发现:Cx36的蛋白表达量与其功能的多样性有密切关系,这同时也促进了对哺乳动物各个脑区Cx36蛋白功能的更深入的研究<sup>[34]</sup>。

**3.2 神经元之间的缝隙连接的功能** 现在认为神经元之间的缝隙连接通道主要功能是:通过使一大块区域的神经元在不同频率波段的某种活动发生同步化,而这一功能也被认为构成了包括学习与记忆等感觉处理功能在内的基础。尽管兴奋性或抑制性的化学通路已经足够满足同步震荡活动,但是有研究发现在缺少缝隙连接的地方,这种精细的活动还是减少了<sup>[25]</sup>。在海马的锥体神经元之间存在连接树突的缝隙连接,也有轴突之间的缝隙连接,而 $\gamma$ 波则主要依赖锥体神经元轴突-轴突的缝隙连接,或者中间神经元的树突-树突之间的缝隙连接。相较于海马的神经元缝隙连接,通过药理学的实验证明,缝隙连接对于兴奋性或抑制性的信号输入,并产生节律性或同步性的震荡波是十分必要的<sup>[25]</sup>。在视网膜中的缝隙连接有着更为复杂的连接和调控,每个缝隙连接由5种不同类型的神经元相互间连接形成,这种缝隙连接受到自然节律光照的调节,同时它又能激活细胞内的信号通路<sup>[35]</sup>。也有新的研究发现,神经元的缝隙连接会受到谷氨酸的调控,并且在神经元损伤引起的细胞死亡方面起着重要作用<sup>[36]</sup>。

高频振荡(100-600Hz)在记忆形成过程中发挥重要作用<sup>[37]</sup>。在Cx36基因敲除的小鼠海马脑片上记录到的高频振荡减小。行为学研究表明,Cx36基因敲除的小鼠在运动平衡和行为上与普通小鼠没有区别,但是在区别新旧事物上则明显不如正常小鼠<sup>[26]</sup>。说明缝隙连接与重要脑功能如学习记忆有密切关系。

缝隙连接在癫痫急性发作方面的作用一直是近年来研究的重点,一般认为通过药物抑制缝隙连接具有抗惊厥等作用。通过药理学的方法阻断GABA<sub>A</sub>受体后,引起了缝隙连接的表达和功能的上升,同时也增加了癫痫样放电,说明缝隙连接在癫痫的引起过程中起到重要的作用<sup>[38]</sup>。目前国内外不少实验室的研究发现,特异敲除某些缝隙连接蛋白后,能减少癫痫的发

作,提示缝隙连接在癫痫的发作和开发新型癫痫药物上有重要作用。在 Cx36 基因敲除的小鼠脑片上研究发现,由 4-AP 诱发的癫痫样放电有所减小,在海马脑片上的同步锐波和低频振荡(高频振荡是癫痫急性发作的一个标志)都有所减小。以上研究结果表明脑内的缝隙连接参与产生异常的脑功能如癫痫。

#### 4 胶质细胞与神经元之间的缝隙连接及其功能

对于胶质细胞和神经元之间存在广泛的缝隙连接的假说由来已久,但是实际能证明这种连接真实存在的证据却并不多。之前也有人通过电生理和免疫组织化学等方法提示,在神经元和胶质细胞之间可能存在的缝隙连接,但这对于需要深入研究这种缝隙连接还是显得十分勉强。目前,对神经元和胶质细胞之间缝隙连接研究较多的是针对神经元和星型胶质细胞之间的。

**4.1 胶质细胞与神经元之间的缝隙连接** 在胶质细胞与神经元之间一般认为有两种连接方式,一种是以化学突触的方式连接,另外一种就是通过缝隙连接进行交流。有研究称在发育的早期,胶质细胞与神经元之间以缝隙连接的方式交流较多,并且提示了胶质细胞通过改变其表达的缝隙连接蛋白以影响神经元的兴奋性反应<sup>[39]</sup>。有人报道,通过电生理对神经元和星型胶质细胞的记录,与对缝隙连接的超微结构的分析,试图证明这种连接的存在,而且组成的缝隙连接蛋白可能是 Cx26 和 Cx32,但是由于本身技术局限性和人们对通过金滴染色方法准确性的质疑,使其结果难以令人信服<sup>[40]</sup>。同时也有人做过类似的实验,但是并不能验证在星型胶质细胞和神经元之间存在缝隙连接蛋白<sup>[6]</sup>。

#### 4.2 胶质细胞与神经元之间的缝隙连接功能

星型胶质细胞的缝隙连接交流需要钙离子的动态平衡,而钙离子是单向地从星型胶质细胞流向神经元的<sup>[1]</sup>。最近有研究认为,钙波从星型胶质细胞传递需要细胞释放钙依赖性的谷氨酸,之后被传递到神经元的谷氨酸受体,从而引起神经元的兴奋<sup>[41]</sup>。这之间就需要神经元与胶质细胞的缝隙连接的参与。另外也有报道称,在这种缝隙连接处检测到了电流,作者还认

为这种缝隙连接还参与了神经元的分化过程<sup>[25]</sup>。同时对神经元是否与星型胶质细胞连接交流两种情况比较,发现神经元细胞凋亡数目表现出明显差异,说明星型胶质细胞与神经元之间的缝隙连接似乎对神经元的保护也起到了一定作用<sup>[42]</sup>。这些证据说明,星型胶质细胞与神经元之间可能通过缝隙连接相互影响的。

#### 5 结语和展望

综上所述,以膜蛋白聚集形成的缝隙连接通道,从最初被认为没有选择性的小分子通道,到之后大量的实验证据证明其可能具有电突触的性质与功能;从最早发现的十几种缝隙连接蛋白,到现在发现二十多种;从缝隙连接可能只存在于同种胶质细胞之间的连接,到不同质的缝隙连接,到现在发现神经元也能表达某些缝隙连接蛋白,并且能够与胶质细胞形成缝隙连接;缝隙连接的研究取得了长足的进步,也为以后缝隙连接的更深入的研究铺平了道路。

但是关于缝隙连接更多的功能与作用,我们目前知道的还是比较浅显,缺乏足够而有力的实验证据来证实。如缝隙连接通道在分子扩散方面仅仅起到的是通道的作用,还是具有某种开关式的调节方式?某些缝隙连接蛋白在出生早期和成年有不同的表达形式,那么它们是如何受调控的?缝隙连接蛋白在神经元与胶质细胞之间,以及整个胶质细胞网络之间又起了什么重要的作用?以上种种都是需要我们今后去探索的。为了解决这些问题,除了常规的方式方法外,还要利用转基因老鼠,定点或者组织特异性敲除某些缝隙连接的表达基因,从而针对性地研究该基因相对应的缝隙连接蛋白的功能。另外,我们也需要积极寻找新的、更精密的实验手段,如利用激光共聚焦显微镜与在电生理技术相结合的方式研究胶质细胞与缝隙连接的功能<sup>[32]</sup>。随着技术的进步,和大量实验证据的发现,我们对缝隙连接的功能和作用会有一个全新全面的认识。

#### References:

- [1] ROZENTAL R, GIAUME C, SPRAY D C. Gap junctions in the nervous system [J]. *Brain*

- Research Reviews** 2000 32: 11-15.
- [2] NAGE J I ,RASH J E. Connexin and gap junctions of astrocytes and oligodendrocytes in the CNS [J]. **Brain Research Reviews** 2000 32: 29-44.
- [3] UNGER V M ,KUMAR N M ,GILULA N B ,et al. Three-dimensional structure of a recombinant gap junction membrane channel [J]. **Science** ,1999 , 283: 1176-1180.
- [4] ELFGANG C ,ECKERT R ,LITHTENBERG-FRATE H , et al. Specific permeability and selective formation of gap junction channels in connexin-transfected HeLa Cells [J]. **J Cell Biol** ,1995 ,129 ( 3) : 805-817.
- [5] NAGY J I ,DUDEK F E ,RASH J E. Update on connexins and gap junctions in neurons and glia in the mammalian nervous system [ J ]. **Brain Research Reviews** 2004 47: 191-215.
- [6] RASH J E ,YASUMURA T ,DUDEK F E ,et al. Cell-specific expression of connexins and evidence of restricted gap junctional coupling between glial cells and between neurons [J]. **J Neurosci** ,2001 , 21( 6) : 1983-2000.
- [7] CONNORS B ,LONG M A. Electrical synapses in the mammalian brain [J]. **Annu Rev Neurosci** , 2004 27: 393-418.
- [8] DUNN C A ,SU V ,LAU A F ,et al. Activation of Akt , not connexin 43 protein ubiquitination , regulates gap junction stability [J]. **J Biol Chem** , 2012 287( 4) : 2600-2607.
- [9] PASTOR A ,KREMER M ,MÖLLER T ,et al. Dye coupling between spinal cord oligodendrocytes: differences in coupling efficiency between gray and white matter [J]. **Glia** ,1998 24: 108-120.
- [10] BENNETT M V L , CONTRERAS J E , BUKAUSKAS F F ,et al. New roles for astrocytes: gap junction hemichannels have something to communicate [J]. **Trends in Neurosciences** , 2003 26( 11) : 610-617.
- [11] KIELIAN T ,ESEN N. Effects of neuroinflammation on glia-glia gap junctional intercellular communication: a perspective [J]. **Neurochemistry International** 2004 45: 429-436.
- [12] RETAMAL M A ,FROGER N ,PALACIOS-PRADO N ,et al. Cx43 hemichannels and gap junction channels in astrocytes are regulated oppositely by proinflammatory cytokines released from activated microglia [J]. **J Neurosci** 2007 27( 50) : 13781-13792.
- [13] ORELLANA J A ,S&EZ P J ,SHOJI K F ,et al. Modulation of brain hemichannels and gap junction channels by pro-inflammatory agents and their possible role in neurodegeneration [J]. **Antioxid Redox Signal** 2009 11( 2) : 369-399.
- [14] GORDAN G J ,MULLIGAN S J ,MACVICAR B A. Astrocyte Control of the cerebrovasculature [J]. **Glia** 2007 55: 1214-1221.
- [15] KOEHLER R C ,ROMAN R J ,HARDER D R. Astrocytes and the regulation of cerebral blood flow [J]. **Trends in Neurosciences** ,2009 ,32 ( 3) : 160-169.
- [16] SRIENC A I ,KORNFIELD T E ,MISHRA A ,et al. Assessment of glial function in the in vivo retina [J]. **Astrocytes: Methods and Protocols** ,2012 , 814: 499-514.
- [17] MENICHELLA D M ,GOODENOUGH D A , SIRKOWSKI E ,et al. Connexins are critical for normal myelination in the CNS [J]. **J Neurosci** , 2003 23( 13) 5963-5973.
- [18] WALLRAFF A ,KÖHLING R ,HEINEMANN U ,et al. The impact of astrocytic gap junctional coupling on potassium buffering in the hippocampus [J]. **J Neurosci** 2006 26( 20) : 5428-5447.
- [19] HAYDON P G , CARMIGNOTO G. Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling [J]. **Physiological Reviews** ,2006 ,86 ( 3) : 1009-1031.
- [20] PEREA G , NAVARRETE M , ARAQUE A. Tripartite synapses: astrocytes process and control synaptic information [ J ]. **Trends in Neurosciences** 2009 32( 8) : 421-431.
- [21] BEZZI P ,GUNDERSON V ,GALBETE J L ,et al. Astrocytes contain a vesicular compartment that is competent for regulated exocytosis of glutamate [J]. **Nature Neuroscience** ,2004 ,7 ( 6) : 613-620.
- [22] HOUADES V ,KOULAKOFF A ,EZAN P ,et al. Gap junction-mediated astrocytic networks in the mouse barrel cortex [J]. **J Neurosci** ,2008 ,28 ( 20) : 5207-5217.
- [23] OBERHEIM N A ,TIAN Guo-feng ,HAN Xiao-ning ,et al. Loss of astrocytic domain organization in the epileptic brain [J]. **J Neurosci** ,2008 ,28

- (13): 3264-3276.
- [24] BENNETT M V L, ZUKIN R S. Electrical coupling and neuronal synchronization in the mammalian brain [J]. **Neuron** 2004, 41: 495-511.
- [25] HORMUZDI S G, FILIPPOVE M A, MITROPOULOU G, et al. Electrical synapses: a dynamic signaling system that shapes the activity of neuronal networks [J]. **Biochimica et Biophysica Acta** 2004, 1662: 113-137.
- [26] SöHL G, MAXEINER S, WILLECKE K. Expression and functions neuronal gap junctions [J]. **Nature Reviews Neuroscience**, 2005, 6: 191-200.
- [27] BENNETT M V L. Seeing is relieving: electrical synapses between visualized neurons [J]. **Nature Neuroscience** 2000, 3(1): 7-9.
- [28] YANG Qi-zong, MICHELSON H B. Gap junctions synchronize the firing of inhibitory interneurons in guinea pig hippocampus [J]. **Brain Research**, 2001, 907: 139-143.
- [29] GIBSON J R, BEIERLEIN M, CONNORS B W. Two networks of electrically coupled inhibitory neurons in neocortex [J]. **Nature**, 1999, 402: 75-79.
- [30] GAJAD Z, SZUPERA Z, BLAZS G, et al. Quinine, a Blocker of neuronal Cx36 channels, suppresses seizure activity in rat neocortex in vivo [J]. **Epilepsia** 2005, 46(10): 1581-1591.
- [31] SCHMITZ D, SCHUCHMANN S, FISAHN A, et al. Axo-axonal coupling: a novel mechanism for ultrafast neuronal communication [J]. **Neuron**, 2001, 31: 831-840.
- [32] TRAUB R D, BIBBIG A, FISAHN A, et al. A model of gamma-frequency network oscillations induced in the rat CA3 region by carbachol in vitro [J]. **European Journal of Neuroscience**, 2000, 12: 4093-4106.
- [33] HORMUZDI S G, PAIS I, LEBEAU F E N, et al. Impaired electrical signaling disrupts gamma frequency oscillations in connexin 36-deficient mice [J]. **Neuron** 2001, 31: 487-495.
- [34] CONDORELLI D F, BELLUARDO N, TROVATO-SALINARO A, et al. Expression of Cx36 in mammalian neurons [J]. **Brain Research Reviews** 2000, 32: 72-85.
- [35] BLOOMFIELD S A, V LGYI B. The diverse functional roles and regulation of neuronal gap junctions in the retina [J]. **Nature Reviews Neuroscience** 2009, 10: 495-506.
- [36] WANG Yongfu, SONG Ji-hoon, DENISOVA JV, et al. Neuronal gap junction coupling is regulated by glutamate and plays critical role in cell death during neuronal injury [J]. **J Neurosci**, 2012, 32(2): 713-725.
- [37] JIN M M, CHEN Z. Role of gap junctions in epilepsy [J]. **Neurosci Bull**, 2011, 27(6): 389-406.
- [38] SAMOILOVA M, LI J, PELLETIER M R, et al. Epileptiform activity in hippocampal slice cultures exposed chronically to bicuculline: increased gap junctional function and expression [J]. **J Neurochem** 2003, 86: 687-699.
- [39] BEZZI P, VOLTERRA A. A neuron glia signalling network in the active brain [J]. **Current Opinion in Neurobiology** 2001, 11(3): 387-394.
- [40] MAUBCIN V A, HERNANDEZ F G, WILLIAMS J T, et al. Functional coupling between neurons and glia [J]. **J Neurosci** 2000, 20(11): 4091-4098.
- [41] FRESM M, CORREIA A H P, ABREU J G, et al. Gap-junctional coupling between neurons and astrocytes in primary central nervous system cultures [J]. **PNAS**, 1999, 96: 7541-7546.
- [42] BLANC E M, KELLER A J B, MATTSON M P. Astrocytic gap junctional communication decreases neuronal vulnerability to oxidative stress-induced disruption of  $Ca^{2+}$  homeostasis and cell death [J]. **J Neurochem**, 1998, 70(3): 958-970.

[责任编辑 张荣连]