

星形胶质细胞引起神经元超激发的作用机制分析

刘建, 杨利建, 刘望恒, 贾亚

华中师范大学物理科学与技术学院生物物理研究所, 武汉 430079

本文通过“绿色通道”投稿(推荐编委: 肖奕)

收稿日期: 2010-06-24; 接受日期: 2010-06-26

基金项目: 国家自然科学基金项目(10875049)和教育部科学技术研究重点项目(108096)

通讯作者: 贾亚, 电话: (027)67867675, E-mail: jiaay@phy.ccnu.edu.cn

摘要: 实验发现, 星形胶质细胞表面膜上有多种神经递质受体, 能积极参与脑内的信号传导, 并与多种神经性疾病相关。在锥体神经元和星形胶质细胞的耦合网络中, 星形胶质细胞能接受外部刺激。本文研究了在神经元和胶质细胞耦合系统中, 将谷氨酸刺激加载在星形胶质细胞上的情况, 发现神经元出现超激发现象, 而神经元超激发是癫痫疾病的一个重要特征之一; 并分析了耦合强度对该系统的影响, 发现耦合强度是引起神经元超激发的关键因素。这些结果对人们认识癫痫发生的生理机制具有一定的启发作用。

关键词: 星形胶质细胞; 神经元超激发; 三向突触; 癫痫

中图分类号: Q61

引言

神经元-胶质细胞之间的相互作用对于维持中枢和末梢神经系统正常功能起十分重要的作用^[1-3]。星形胶质细胞(astrocyte, AS), 从被认为是对神经元起支撑和营养的从属作用, 到最近成为脑科学研究的重心, 很大一部分原因在于实验发现了AS细胞能整合神经元的输入, 调节突触的活性^[4,5], 积极参与到神经元传导信号的过程中^[6-8]。2008年麻省理工学院的Schummers研究小组^[9]在*Science*杂志上发表论文指出: AS细胞同样能感知外界刺激, 其反应选择性甚至高于相邻神经元。文中提到: “单个AS细胞独特的反应模式完全挑战了过去长期的学术观点”、“在AS细胞被发现100多年后, 它们独特的功能终于被发现了。”^[10]

尽管AS细胞也存在电压依赖的离子通道^[11], 但是膜电压相对稳定。AS对外部刺激不会以电脉冲的形式进行响应, 因为在细胞膜上没有产生动作电位所必需的Na⁺通道, 但AS细胞膜表面有大量的神经递质受体, 能对一系列的神经递质产生响应, 如谷氨酸、ATP^[12]、组胺(histamine)^[13]、GABA(aminobutyric acid)^[14]等。AS细胞存在以细胞内钙浓度为媒介的可兴奋性^[5], 并与突触前和突触后神经元一起形成了“三向突触(tripartite synapses)”。当突触前神经元释放神经递质(通常是谷氨酸Glu), 它不仅激活了突触后神经元膜上的亲

离子受体 (iGluRs), 而且也激活了 AS 细胞上的代谢型受体 (mGluRs)。神经递质与 mGluRs 相互作用导致 AS 细胞内的 IP₃ 产生, 继而导致 IP₃ 依赖的 Ca²⁺ 诱导 Ca²⁺ 从内质网 (ER) 释放。当钙浓度超过某个临界值时触发“胶质递质 (gliatransmitter)” (如谷氨酸 (Glu)、ATP、D- 丝氨酸或 GABA) 的释放, 调节突触传递。胶质释放的谷氨酸与突触后神经元膜上的抑制性谷氨酸受体 (iGluRs) 相互作用, 使得突触后神经元进一步去极化。另外, 因为钙离子被泵入 ER 以及钙诱导钙的释放, 导致 AS 细胞内的钙浓度会产生振荡。

很多病变都是由于神经元 - 胶质细胞之间这种相互作用出现异常导致的, 如癫痫^[16~18]。Tang 等人^[18]通过电子显微镜在分子层次上研究了癫痫病变组织中 mGluRs 的免疫反应性, 发现 AS 细胞的 mGluRs 活性能增加海马区神经元的活性, 可以引起神经元的超激发。Nadkarni 等人^[17]描述了一种癫痫的可能产生机制, 他们通过考虑周围胶质细胞和神经元组成的耦合网络, 模拟得到了在较大耦合强度 r_{IP_3} 下, 神经元受到持续一段时间的外部刺激后, 由网络的反馈作用引起的神经元持续振荡现象, 即神经元超激发。较大的耦合强度 r_{IP_3} 也对应着较大的活性 mGluR 分布密度。这些结果提示人们可以通过 mGluR 拮抗剂帮助治疗癫痫^[18]。

对视觉皮层和海马趾进行形态学研究发现, 不存在单个的非耦合的 AS 细胞, AS 细胞除了与神经元相互作用外, 还与临近的 AS 细胞通过缝隙连接有钙信号的交流。因此, 除文献^[17]所研究的神经元会受到外部刺激外, AS 细胞也能受到临近的 AS 细胞以及其他神经元的输入性刺激。在文献^[17]研究工作的基础上, 本文考虑将外部刺激加载在 AS 细胞上。研究发现在一定耦合强度下, 经一段时间外部刺激 AS 细胞后, 神经元也会出现超激发现象。这表明不仅外部刺激神经元能引起神经元的活性, 外部刺激 AS 细胞也能引起神经元的活性, 癫痫可能源于神经元, 也可能源于胶质细胞。最后, 通过非线性方程的稳态分析研究了耦合强度对神经元 - 胶质细胞耦合系统的影响。

方法与模型

星形胶质细胞的模型

考虑外部刺激 (ATP、谷氨酸等) 作用在细胞膜上, 刺激细胞 IP₃ 的生成, 导致内质网上 IP₃ 依赖的受体 (IP₃R) 通道释放钙离子, 从而引起细胞质钙离子浓度 [Ca²⁺] 振荡。本文采用 Li-Rinzel^[19]模型来描述 AS 细胞质 Ca²⁺ 振荡动力学:

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = -J_{channel}(q) - J_{pump} - J_{leak} \quad (1)$$

$$\frac{dq}{dt} = \alpha_q(1-q) - \beta_q q \quad (2)$$

其中 $J_{channel}(q)$ 为内质网中的钙离子通过 IP₃R 通道流向细胞质的钙离子流, 引起细胞质钙离子浓度的上升, J_{pump} 为质网上的 ATP 依赖的泵流, 将细胞质的钙离子泵回内质网钙库, J_{leak} 为从内质网到细胞质的漏流, q 表示钙离子通道处于打开状态的概率, 方程(1)中各种钙离子流的具体表达式为:

$$J_{channel}(q) = c_{IP_3} v_{IP_3} m^3 n^3 q^3 ([Ca^{2+}] - [Ca^{2+}]_{ER}),$$

$$J_{\text{Pump}} = \frac{v_3 [\text{Ca}^{2+}]^2}{k_3^2 + [\text{Ca}^{2+}]^2}, \quad J_{\text{Leak}} = c_1 v_2 ([\text{Ca}^{2+}] - [\text{Ca}^{2+}]_{\text{ER}}),$$

$$m_{\infty} = \frac{[\text{IP}_3]}{[\text{IP}_3] + d_1}, \quad n_{\infty} = \frac{[\text{Ca}^{2+}]}{[\text{Ca}^{2+}] + d_5},$$

$$\alpha_q = a_2 d_2 \frac{[\text{IP}_3] + d_1}{[\text{IP}_3] + d_5}, \quad \beta_q = a_2 [\text{Ca}^{2+}],$$

其中 IP_3 浓度 $[\text{IP}_3]$ 为控制参数。图 1 给出了该模型的分岔行为, 不难发现当 IP_3 的控制量在 $0.354 \mu\text{mol/L} < \text{IP}_3 < 0.63 \mu\text{mol/L}$ 变化时, 细胞钙离子处于振荡状态。

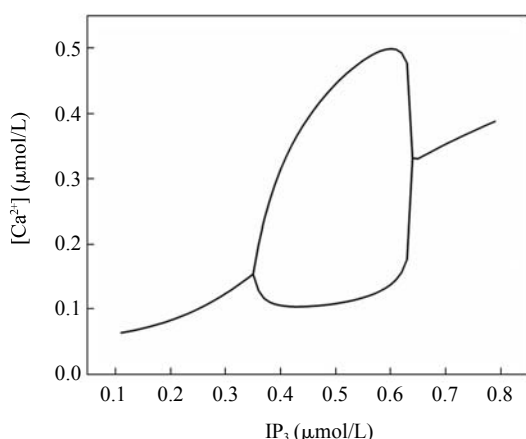


图 1 Li-Rinzel 模型的分岔情况 参数取值为^[1]:

$c_1=0.185$, $v_1=6 \text{ s}^{-1}$, $v_2=0.11 \text{ s}^{-1}$, $v_3=0.9 \mu\text{mol/L} \cdot \text{s}$,
 $k_3=0.1 \mu\text{mol/L}$, $d_1=0.13 \mu\text{mol/L}$, $d_2=1.049 \mu\text{mol/L}$,
 $d_3=0.9434 \mu\text{mol/L}$, $d_5=0.08234 \mu\text{mol/L}$, $a_2=0.2 \mu\text{mol/L} \cdot \text{s}$,
 $c_0=[\text{Ca}^{2+}] + c_1 * [\text{Ca}^{2+}]_{\text{ER}}=2.0 \mu\text{mol/L}$

Fg.1 The bifurcation diagram of the Li-Rinzel model^[1] The control parameter is $[\text{IP}_3]$, The values of parameters are: $c_1=0.185$, $v_1=6 \text{ s}^{-1}$, $v_2=0.11 \text{ s}^{-1}$, $v_3=0.9 \mu\text{mol/L} \cdot \text{s}$, $k_3=0.1 \mu\text{mol/L}$, $d_1=0.13 \mu\text{mol/L}$, $d_2=1.049 \mu\text{mol/L}$, $d_3=0.9434 \mu\text{mol/L}$, $d_5=0.08234 \mu\text{mol/L}$, $a_2=0.2 \mu\text{mol/L} \cdot \text{s}$, $c_0=[\text{Ca}^{2+}] + c_1 * [\text{Ca}^{2+}]_{\text{ER}}=2.0 \mu\text{mol/L}$

星形胶质细胞对神经元的调节机制

AS 细胞的钙离子浓度升高时, 会向细胞间隙释放各种化学物质^[20,21], 而钙依赖的谷氨酸释放机制研究得最多。谷氨酸的释放和 AS 细胞钙离子浓度升高的精确作用机制还没有研究清楚, 实验发现, 阻止 AS 细胞间谷氨酸传递并不能阻止 AS 细胞钙离子浓度升高引起的谷氨酸释放, 这说明谷氨酸是来源于细胞内部的。可以确定的是: 钙离子浓度升高是 AS 细胞释放谷氨酸的必要条件。一般认为钙依赖的谷氨酸释放是一个胞吐的过程, 谷氨酸以及其它化学分子通过囊泡的形式被释放到细胞间隙中, 这些物质可以作为神经递质作用到神经元的亲离子受体 (NMDA、AMPA) 上, 引起神经元去极化并产生动作电位, 影响突触信号的传递。

研究表明^[23], 钙浓度振荡脉冲会释放谷氨酸到细胞间隙, 通过 NMDA 受体媒介的慢的内向电流 (SICs) 与丘脑神经元相关联。在实验上, 人们测定了 AS 细胞中钙离子浓度和加载到附近神经元上的 SICs (用 I_{astro} 表示) 的关系^[4], 其拟合函数形式可表示为^[17]:

$$I_{\text{astro}} = 2.11 \Theta(\ln y) \ln y$$

$$y = [\text{Ca}^{2+}] - 196.69 \quad (3)$$

其中 $\Theta(x)$ 是 Heaviside 函数, 即当 $x > 0$ 时, $\Theta(x) = 1$, 否则 $\Theta(x) = 0$ 。 $[\text{Ca}^{2+}]$ 是 AS 细胞中钙离子浓度, 其单位转换为 $\mu\text{mol/L}$, 电流的单位是 pA。将神经元表面考虑为一个半径为 $25 \mu\text{m}$ 的球体, 则电流密度 I_{astro} 的单位为 $\mu\text{mol/L} \cdot \text{cm}^2$, 与 H-H 模型中电流密度的单位相同。

锥体神经元模型

基于等效电路和枪乌贼巨轴突的实验结果, Hodgkin 和 Huxley 建立了著名的 H-H 神经元模型。这个模型由以下四个常微分方程描述:

$$C_m \frac{dV}{dt} = g_K n^4 (V_K - V) + g_{Na} m^3 h (V_{Na} - V) + g_L (V_L - V) + I \quad (4)$$

$$\frac{dm}{dt} = \alpha_m(V)(1-m) - \beta_m(V)m \quad (5)$$

$$\frac{dh}{dt} = \alpha_h(V)(1-h) - \beta_h(V)h \quad (6)$$

$$\frac{dn}{dt} = \alpha_n(V)(1-n) - \beta_n(V)n \quad (7)$$

式中的 α 和 β 函数满足^[6]:

$$\alpha_m = 0.1 \frac{25-V}{\exp[\frac{25-V}{10}] - 1}; \quad \beta_m = 4 \exp[\frac{-V}{18}]$$

$$\alpha_h = 0.07 \exp[\frac{-V}{20}]; \quad \beta_h = \frac{1}{\exp[\frac{30-V}{10}] + 1}$$

$$\alpha_n = 0.01 \frac{10-V}{\exp[\frac{10-V}{10}] - 1}; \quad \beta_n = 0.125 \exp[\frac{-V}{80}]$$

该模型可以用于锥体细胞^[17], 参数取值为: $g_N = 120.0 \text{ ms/cm}^2$, $g_K = 36.0 \text{ ms/cm}^2$, $g_L = 0.3 \text{ ms/cm}^2$, $V_{Na} = 115.0 \text{ mV}$, $V_K = -12.0 \text{ mV}$, $V_L = 10.6 \text{ mV}$ 。通过分析 H-H 模型的分岔行为发现, 当 $6.3 \mu\text{mol/L} \cdot \text{cm}^2 < I < 153.4 \mu\text{mol/L} \cdot \text{cm}^2$ 时, 系统处于稳定的振荡态。

锥体神经元对星形胶质细胞的作用机制

当神经元被激活后, 会释放大量的神经递质到细胞间隙, 这些神经递质可以是谷氨酸、ATP 等, 本文主要研究的神经递质是谷氨酸。当谷氨酸被 AS 细胞表面膜上的谷氨酸受体 (mGluR) 所接收到后, 会诱导 AS 细胞 IP_3 的生成, 该过程 IP_3 的变化可用下面的方程进行描述:

$$\frac{d[IP_3]}{dt} = \frac{1}{\tau_{IP_3}} ([IP_3]^* - [IP_3]) + r_{IP_3} \Theta(V - 50.0) \quad (8)$$

$[IP_3]^*$ 是平衡情况下 IP_3 的浓度。参考文献中^[22]该参数的取值为 $[IP_3]^* = 160.0 \text{ nmol/L}$, $1/\tau_{IP_3} = 0.00014 \text{ (m/s)}$, r_{IP_3} 是代表 AS 细胞响应动作电位的效率, 即 IP_3 的产生速率, r_{IP_3} 越大, 表示细胞膜表面的 mGluR 分布密度越大。方程(8)表明只有当神经元产生的动作电位高于 50.0 mV 时, AS 细胞才会对神经元活性响应, 生成 IP_3 。

方程(1)~(8)既是将相互作用项加入模型中得到了耦合系统的方程, 在本文的数值模拟中, 采用了四阶龙格-库塔方法, 时间步长为 0.001 ms 。

模拟结果

外部刺激加载在神经元时

I_{ext} 即为加载在锥体神经元上的外部刺激电流，该耦合模型在不同耦合强度下有不同的动力学行为。当耦合强度 r_{IP_3} 比较大时，可以得到神经元的超激发^[7]。

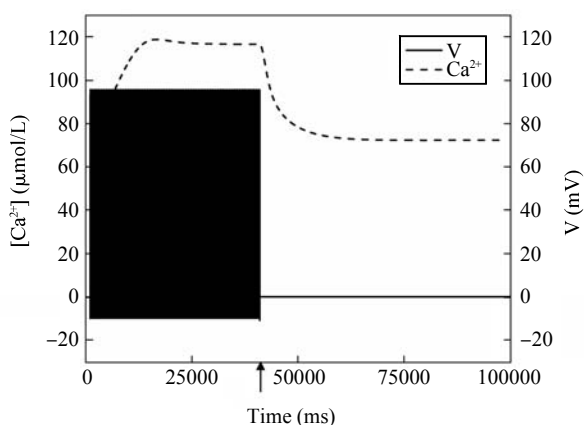


图2 $r_{\text{IP}_3}=0.2$ 时，AS 细胞质钙离子浓度(虚线)和神经元膜电位(实线)的随时演化。箭头前 40 s 加入外部刺激 $I_{\text{ext}}=10.0 \mu\text{mol/L}\cdot\text{cm}^2$ ，箭头之后 $I_{\text{ext}}=0.0 \mu\text{mol/L}\cdot\text{cm}^2$ 。此时没有神经元超激发现象产生。

Fig.2 The time course of the Ca^{2+} concentration in the astrocyte (dash line) and the neuronal membrane potential v (solid line) when $r_{\text{IP}_3}=0.2$. The neuron is stimulated with a dc current, $I_{\text{ext}}=10.0 \mu\text{mol/L}\cdot\text{cm}^2$ for the first 40 s. The arrow indicates the end of the stimulation.

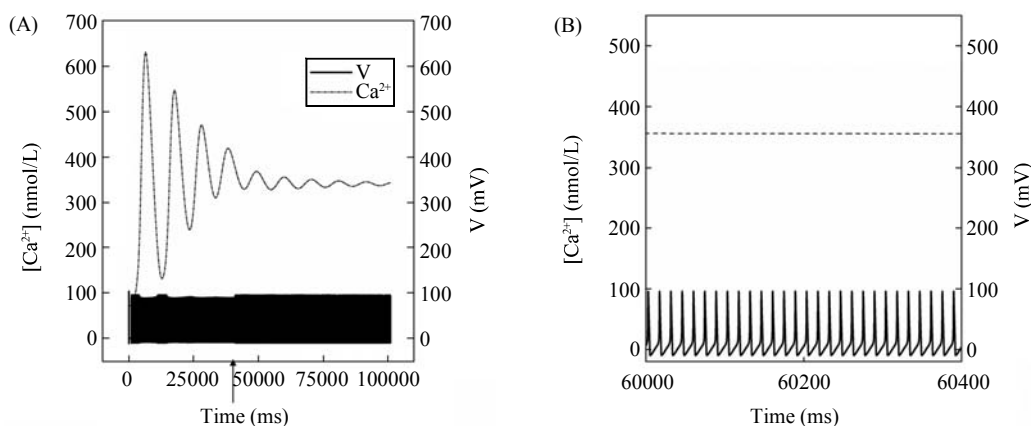


图3 $r_{\text{IP}_3}=0.8$ 时，AS 细胞质钙离子浓度(虚线)和神经元膜电位(实线)的随时演化。箭头前 40 s 加入外部刺激 $I_{\text{ext}}=10.0 \mu\text{mol/L}\cdot\text{cm}^2$ ，箭头之后 $I_{\text{ext}}=0.0 \mu\text{mol/L}\cdot\text{cm}^2$ 。此时出现了神经元超激发。(B)为(A)图的放大图。

Fig.3 The time course of the Ca^{2+} concentration in the astrocyte (dash line) and the neuronal membrane potential v (solid line) when $r_{\text{IP}_3}=0.8$. The neuron is stimulated with a dc current, $I_{\text{ext}}=10.0 \mu\text{mol/L}\cdot\text{cm}^2$ for the first 40 s. The arrow indicates the end of the stimulation. Fig.B is a magnification of Fig.A.

对比图 2 和图 3 可以发现，耦合强度对系统的性质有重要的影响。当 $r_{\text{IP}_3}=0.2$ 时，外部刺激结束后 AS 细胞钙离子浓度处于一个低稳态，使 I_{astro} 不足以维持神经元膜电压的振荡；而当 $r_{\text{IP}_3}=0.8$ 时，外部刺激结束后 AS 细胞钙离子浓度稳定在高稳态， I_{astro} 足够大，神经元膜电压持续振荡。

将刺激加载在 AS 细胞上

神经元能接收外部刺激，分泌神经递质作用到 AS 细胞上，对 AS 细胞产生影响；而

AS细胞也能接收到外部刺激，分泌化学物质到细胞外，影响附近的神经元^[23,24]。本文考虑将外部刺激加载在 AS 细胞上，观察耦合系统的动力学行为。

按已报道的方法^[25]引入外部刺激对 AS 细胞的影响：

$$\frac{d[IP_3]}{dt} = \frac{1}{\tau_{IP_3}}([IP_3]^* - [IP_3]) + r_{IP_3} \Theta(V - 50.0) + \frac{v_g S^n}{k_g^n + S^n} \quad (9)$$

$\frac{v_g S^n}{k_g^n + S^n}$ 即为加入外部刺激谷氨酸引起的 IP_3 的产生项。其中 v_g 为谷氨酸引起 IP_3 的最大产生速率， n 为 Hill 系数， k_g 为解离常数， S 为实验中培养 AS 细胞的谷氨酸浓度。参数取值为： $v_g = 0.062 \mu\text{mol/L}\cdot\text{s}$ ， $S = 100 \mu\text{mol/L}$ ， $n = 0.3$ ， $k_g = 0.78 \mu\text{mol/L}$ 。

下面模拟了在不同耦合强度下，耦合系统的动力学性质：

与刺激神经元模型一样，当耦合强度比较小， $r_{IP_3} = 0.2$ 时，神经元膜电位最终会稳定在静息态，如图 4 所示；当刺激结束后，神经元膜电位持续振荡了大约 5 s 后才恢复到静息电位。这是因为在公式(9)中考虑了谷氨酸的作用，导致细胞内 $[Ca^{2+}]$ 处于振荡状态，当刺激结束时 $[Ca^{2+}]$ 比较高，其下降到稳态还需要一个过程，所以神经元膜电位要持续振荡几秒之后才恢复到静息态。当耦合强度足够大时，最后会引起神经元膜电位的持续振荡，如图 5 所示。

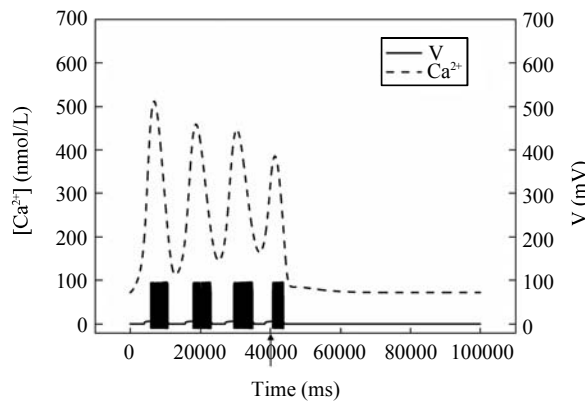


图 4 耦合强度 $r_{IP_3} = 0.2$ 时，AS 细胞钙离子浓度的随时演化(虚线)及神经元动作电位的随时演化(实线) 外部刺激时间长度为 40 s。此时没有神经元超激发现象产生
Fig.4 The time course of the Ca^{2+} concentration in the astrocyte (dash line) is compared with the neuronal membrane potential v (solid line) when $r_{IP_3} = 0.2$ The astrocyte is stimulated with glutamate for the first 40 s

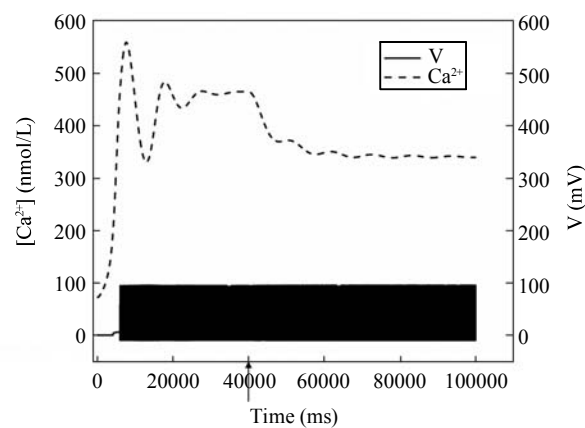


图 5 耦合强度 $r_{IP_3} = 0.8$ 时，AS 细胞钙离子浓度的随时演化(虚线)及神经元动作电位的随时演化(实线) 外部刺激时间长度为 40 s。此时出现了神经元超激发
Fig.5 The time course of the Ca^{2+} concentration in the astrocyte (dash line) is compared with the neuronal membrane potential v (solid line) when $r_{IP_3} = 0.8$ The astrocyte is stimulated with glutamate for the first 40 s. The arrow indicates the end of the stimulation

讨 论

不论将外部刺激加载在神经元上还是加载在 AS 细胞上, 当耦合强度比较大时, 都能得到神经元的超激发; 当耦合强度比较小时, 都不能得到神经元超激发。为了分析耦合强度 r_{IP_3} 对耦合系统动力学性质的影响, 本文计算了该耦合模型中神经元膜电位的分岔图, 如图 6 所示。当 $r_{IP_3} > 0.78$ 时, 外部刺激 AS 细胞 40 s 之后可以得到神经元的超激发。

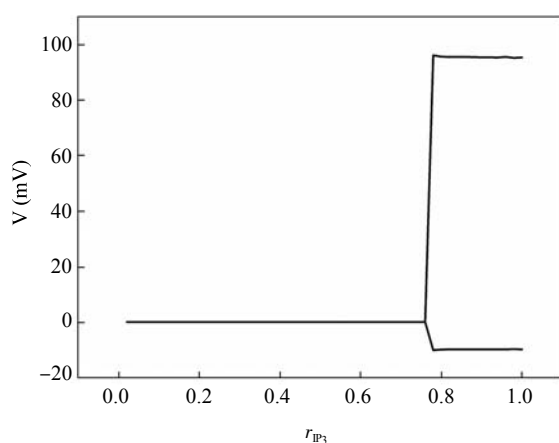


图 6 外部刺激 AS 细胞 40 s 时, 神经元动作电位随耦合强度的分岔情况

Fig.6 The bifurcation diagram of the neuron membrane potential with the coupling strength r_{IP_3} . It is clear shown that when $r_{IP_3} > 0.78$, the neuronal membrane potential v is in oscillating state. The astrocyte is stimulated with glutamate for the first 40 s

下面通过非线性稳态分析研究了 r_{IP_3} 的作用:

$$\frac{d[IP_3]}{dt} = \frac{1}{\tau_{IP_3}} ([IP_3]^* - [IP_3]) + r_{IP_3} \Theta(V - 50.0)$$

膜电位的变化相对于 $[IP_3]$ 的变化是一个快变量, 因此 $r_{IP_3} \Theta(V - 50.0 \text{ mV})$ 可以等效于一个常数 $C(r_{IP_3})$, 显然 r_{IP_3} 越大, $C(r_{IP_3})$ 越大。稳态时:

$$\begin{aligned} \frac{d[IP_3]}{dt} &= \frac{1}{\tau_{IP_3}} ([IP_3]^* - [IP_3]) + r_{IP_3} \Theta(V - 50.0) = 0 \\ \Rightarrow \frac{1}{\tau_{IP_3}} ([IP_3]^* - [IP_3]) + C(r_{IP_3}) &= 0 \\ \Rightarrow [IP_3] &= \tau_{IP_3} \times C(r_{IP_3}) + [IP_3]^* \end{aligned} \quad (10)$$

由方程(10)可见, r_{IP_3} 越大, 稳定后的 $[IP_3]$ 越大; 当 r_{IP_3} 足够大时, $[IP_3]$ 就可以越过 Li-Rinzel 模型 $[IP_3]$ 分岔图的上 HB 分叉点, 这时对应的细胞质钙离子浓度稳定在高稳态, 能提供足够大的 I_{astro} 使神经元持续振荡, AS 细胞与神经元相互激活从而得到了超激发现象。

本文结果表明: 不论外部刺激加载在神经元上还是加载在 AS 细胞上, 都能引起神经元的超激发。这说明不仅外部刺激神经元能引起神经元的活性, 外部刺激 AS 细胞也能引起神经元的活性, 癫痫可能源于神经元, 也可能源于胶质细胞, 而耦合强度则是引起神经元超激发的关键因素。耦合强度 r_{IP_3} 大也对应着活性 mGluR 分布密度比较大, 在实验上, Tang 等人^[18]已经发现癫痫病变组织中 AS 细胞的 mGluRs 活性增加, 而 mGluRs 活性能增加海马区神经元的活性, 可以引起神经元的超激发。总之, 刺激 AS 细胞也是产生癫痫疾病的一种可能的生理机制。

参考文献:

1. Haydon PG. GLIA: Listening and talking to the synapse. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2(3): 185~193
2. Fields RD, Stevens-Graham B. Neuroscience: New insights into neuron-glia communication. *Science*, 2002, 298(5593): 556~562
3. Bonvento G, Giaume C, Lorenceau J. Neuron-glia interactions: From physiology to behavior. *J Physiol*, 2002, 96(3): 167~168
4. Parpura V, Haydon PG. Physiological astrocytic calcium levels stimulate glutamate release to modulate adjacent neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97 (15): 8629~8634
5. Smith SJ. Neural signalling: Neuromodulatory astrocytes. *Curr Biol*, 1994, 4(9): 807~810
6. Charles AC, Merrill JE, Dirksen ER, Sandersont MJ. Intercellular signaling in glial cells: Calcium waves and oscillations in response to mechanical stimulation and glutamate. *Neuron*, 1991, 6(6): 983~992
7. Cornell-Bell AH, Finkbeiner SM, Cooper MS, Smith SJ. Glutamate induces calcium waves in cultured astrocytes: Long-range glial signaling. *Science*, 1990, 247 (4941): 470~473
8. Dani JW, Chernjavsky A, Smith SJ. Neuronal activity triggers calcium waves in hippocampal astrocyte networks. *Neuron*, 1992, 8(3): 429~440
9. Schummers J, Yu H, Sur M. Tuned responses of astrocytes and their influence on hemodynamic signals in the visual cortex. *Science*, 2008, 320(5883): 1638~1643
10. Wolf F, Kirchhoff F. Imaging astrocyte activity. *Science*, 2008, 320(5883): 1597~1599
11. Barres B. New roles for glia. *J Neurosci*, 1991, 11(12): 3685~3694
12. Zhang J, Wang H, Ye C, Ge W, Chen Y, Jiang Z, Wu C. ATP released by astrocytes mediates glutamatergic activity-dependent heterosynaptic suppression. *Neuron*, 2003, 40(5): 971~982
13. Shelton MK, McCarthy KD. Hippocampal astrocytes exhibit Ca^{2+} -elevating muscarinic cholinergic and histaminergic receptors *in situ*. *J Neurochem*, 2001, 74(2): 555~563
14. Kang J, Jiang L, Goldman SA, Nedergaard M. Astrocyte-mediated potentiation of inhibitory synaptic transmission. *Nat Neurosci*, 1998, 1: 683~692
15. Agulhon C, Petravic J, McMullen AB, Sweger EJ. What is the role of astrocyte calcium in neurophysiology? *Neuron*, 2008, 59(6): 932~946
16. Tian GF, Azmi H, Takano T, Xu Q, Peng W, Lin J, Oberheim N, Lou N, Wang X, Zielke HR, Kang J, Nedergaard M. An astrocytic basis of epilepsy. *Nat Med*, 2005, 11(9): 973~981
17. Nadkarni S, Jung P. Spontaneous oscillations of dressed neurons: A new mechanism for epilepsy? *Phys Rev Lett*, 2003, 91(26): 268101
18. Tang FR, Lee WL, Yeo TT. Expression of the group I metabotropic glutamate receptor in the hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurocytol*, 2002, 30(5): 403~411
19. Li YX, Rinzel J. Equations for InsP3 receptor-mediated $[Ca^{2+}]_i$ oscillations derived from a detailed kinetic model: A Hodgkin-Huxley like formalism. *J Theor Biol*, 1994, 166(4): 461~473
20. Bezzi P, Carmignoto G, Pasti L, Vesce S, Rossi D, Rizzini BL, Pozzan T, Volterra A. Prostaglandins stimulate calcium-dependent glutamate release in astrocytes. *Nature*, 1998, 391(6664): 281~285
21. Pasti L, Volterra A, Pozzan T, Carmignoto G. Intracellular calcium oscillations in astrocytes: A highly plastic, bidirectional form of communication between neurons and astrocytes *in situ*. *J Neurosci*, 1997, 17(20):7817~7830
22. Stevens CF, Wang Y. Facilitation and depression at single central synapses. *Neuron*, 1995, 14(4): 795~802
23. Parri HR, Gould TM, Crunelli V. Spontaneous astrocytic Ca^{2+} oscillations *in situ* drive NMDAR-mediated neuronal excitation. *Nat Neurosci*, 2001, 4(8): 803~812
24. Zhang Q, Haydon PG. Roles for gliotransmission in the nervous system. *J Neural Transm*, 2005, 112(1): 121~125
25. Ullah G, Jung P, Cornell-Bell AH. Anti-phase calcium oscillations in astrocytes via inositol (1,4,5)-trisphosphate regeneration. *Cell Calcium*, 2006, 39(3): 197~208

An Analysis on The Mechanism of Astrocytes Cause Neuronal Hyper-Excitability

LIU Jian, YANG Lijian, LIU Wangheng, JIA Ya

Department of Physics and Institute of Biophysics Huazhong Normal university, Wuhan 430079, China

Communication by editorial board members (XIAO Yi)

This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (10875049), and The Key Project of Chinese Ministry of Education (108096).

Received: Jun 24, 2010 **Accepted:** Jun 26, 2010

Corresponding author: JIA Ya, Tel: +86(27)67867675, E-mail: jia@phy.ccnu.edu.cn

Abstract: It is found in experiments that glial cells have a variety of neuro-transmitter receptors on their membrane. Glial cells can integrate synaptic information and are related to multi- neuron diseases. Based on the existing theoretical work, we investigate the coupling mechanism of astrocytes and neurons by theoretical and numerical method. By stimulating the astrocytes, we got the hyper-excitable state of the neuron, and hyper-excitability is an important feature of epilepsy. Then we analyze the effects of coupling strength on the system, and find that the coupling strength is the key factor leading the neuronal hyper-excitable. These results may give some suggestions when people try to find out the physiological mechanism of epilepsy.

Key Words: Epilepsy; Hyper-excitability; Tripartite synapses; Astrocyte