

综述

星形胶质细胞调节促性腺激素释放激素神经元

李良娟 武 鑫 何洁玉 胡 玥 吴建云*

(西南大学动物科技学院, 重庆 400715)

摘要 星形胶质细胞(astrocytes, Ast)是一种特殊的胶质细胞,其数量约为神经元的10倍,它们连续地分布于整个中枢神经系统,执行着复杂的功能。近年来,随着学者们对星形胶质细胞的深入研究,其新功能不断被发现和证实。研究发现,星形胶质细胞通过分泌前列腺素E2(prostaglandin 2, PGE2)、转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)等胶质因子,调节促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)神经元的活性和分泌,进而参与对动物繁殖的调控。该文主要综述了星形胶质细胞分泌的PGE2和TGF- β 1对GnRH神经元的调节及其分子机制,试图揭示星形胶质细胞在动物繁殖调控中的作用。

关键词 星形胶质细胞; 促性腺激素释放激素神经元; 促性腺激素释放激素; 繁殖; 前列腺素E2; 转化生长因子- β 1

Progress in Astrocytes Regulating GnRH Neurons

Li Liangjuan, Wu Xin, He Jieyu, Hu Yue, Wu Jianyun*

(College of Animal Science and Technology, Southwest University, Chongqing 400715, China)

Abstract Astrocytes are specialized glial cells that outnumber neurons about 10 to 1. They are continuously distributed throughout the central nervous system and perform complex functions. In recent years, with the further research of astrocytes, new functions of astrocytes in animals were discovered and confirmed. It had been demonstrated that astrocytes participate in the regulation of animal reproduction by secreting PGE2, TGF- β 1 or other glial factors to promote the activity and secretion of GnRH neurons. In this review, we mainly summarize the molecular mechanism of PGE2 and TGF- β 1 so that can illuminate the roles of astrocytes in the regulation of animal reproduction.

Keywords astrocytes; GnRH neurons; GnRH; reproduction; PGE2; TGF- β 1

动物的繁殖机能主要是受促性腺激素释放激素神经元(gonadotropin-releasing hormone neurons, GnRH neurons)控制,啮齿类动物的GnRH主要由丘脑下部弓状核的GnRH神经元合成、分泌,并贮存于正中隆起^[1],受到性刺激或高级中枢神经递质的刺激时,以脉冲式分泌GnRH进入垂体门脉系统或

经脑脊液进入血液。GnRH能促进垂体前叶黄体生成素(luteinizing hormone, LH)和卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)的合成和分泌,进而通过血液循环调节外周靶性腺类固醇激素的产生和配子发生,以调节动物的繁殖活动^[2]。GnRH对生殖过程的神经内分泌调控起着中心作用,是性行为的重要介导者。

研究表明,除了GnRH神经元,星形胶质细胞也参与了下丘脑对繁殖的影响,主要是以一种间接的方式调节繁殖——星形胶质细胞通过调节GnRH神经元的活性和分泌来间接调节动物的繁殖^[3]。

收稿日期: 2015-07-27 接受日期: 2015-09-22

*通讯作者。Tel: 023-68251196, E-mail: jianyun1973@163.com

Received: July 27, 2015 Accepted: September 22, 2015

*Corresponding author. Tel: +86-23-68251196, E-mail: jianyun1973@163.com

网络出版时间: 2015-12-11 17:53:30

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/31.2035.Q.20151211.1753.008.html>

1 星形胶质细胞与促性腺激素释放激素

1.1 星形胶质细胞研究进展

星形胶质细胞^[4](astrocytes, Ast)起源于神经外胚层,广泛分布于中枢神经系统的灰质和白质中,是中枢神经系统内数量最多的细胞,根据胶质丝的含水量以及胞突的形状可将星形胶质细胞分为两种:纤维性星形胶质细胞和原浆性星形胶质细胞。星形胶质细胞自身突起长、分支多,突起的末端常膨大成脚板或称终足,互相连接附于软脑膜内表面构成胶质界膜^[5]。

星形胶质细胞不仅具有支持功能,而且在神经系统的发育、突触传递^[6]、神经组织修复与再生^[7]、维持大脑微环境稳态、调节神经物质代谢^[8]、选择性地去除突触重塑神经回路^[9]、神经免疫及多种神经疾病的病理机制^[10]等方面,都起着十分重要的作用。此外,在调节GnRH神经元的活性和分泌的过程中也有至关重要的作用。

1.2 促性腺激素释放激素的研究进展

促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH),又称促黄体素释放激素(luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH),为下丘脑分泌的十肽激素,是神经、免疫、内分泌三大调节系统互相联系的重要信号分子,也是动物生殖过程中最重要的激素之一^[11]。GnRH广泛分布于神经、内分泌、生殖、消化系统和免疫系统,通过传递信息,使各系统达到协调统一。

2 星形胶质细胞分泌的胶质因子对GnRH神经元的调节作用

研究表明,星形胶质细胞可通过分泌胶质因子调节GnRH神经元的活性和分泌,继而调节动物的繁殖。已证明,星形胶质细胞分泌的两种重要的细胞因子前列腺素E₂(prostaglandin 2, PGE₂)和转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1),以旁分泌的方式作用于GnRH神经元并影响其功能^[12]。

2.1 来源于星形胶质细胞的PGE₂对GnRH神经元的影响

PGE₂是一种脂质分子,由花生四烯酸或其他二十碳不饱和脂肪酸在环加氧酶(cyclo-oxygenase, COX)的作用下产生,能作为激动剂促进GnRH的释放,在下丘脑胶质细胞中,星形胶质细胞是PGE₂的来源之一。下丘脑Ast主要通过COX-2催化PGE₂的产生,是PGE₂合成过程中一个重要的限速酶^[13-15]。

Ojeda等^[16]利用生物化学方法分析证明,在大鼠第一次排卵前期,下丘脑中的COX催化花生四烯酸合成PGE₂,而且证明在新生大鼠中,雌激素能够诱导PGE₂的产生。之后Amateau等^[17]发现,雌激素处理产后雌性大鼠的下丘脑后,上调了COX mRNA的表达和促进其蛋白质合成,进一步证明,雌激素能够通过促进COX的表达来影响PGE₂的合成。

2.1.1 下丘脑星形胶质细胞合成PGE₂的分子机制 星形胶质细胞在受到表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、转化生长因子- α (transforming growth factor- α , TGF- α)、神经调节蛋白(neuregulins, NRGs)、催产素等因子刺激后,这些因子可与星形胶质细胞膜上的生长因子受体酪氨酸激酶ErbB受体结合^[18],诱导受体构象发生变化,使ErbB蛋白形成二聚体,引起C-端的自身酪氨酸磷酸化和反式酪氨酸磷酸化,活化受体ErbB,继而通过激活下游信号通路产生PGE₂(如图1)。产生的PGE₂不能在细胞中储存,直接释放到细胞外,作用于与星形胶质细胞临近的神经元^[19]。

2.1.2 星形胶质细胞释放的PGE₂对GnRH神经元的影响 随着对星形胶质细胞分泌的PGE₂研究得深入,已经证明在产后发育阶段,PGE₂在GnRH调节生殖的过程中起关键作用。

证明PGE₂能调控动物生殖活动的研究已有40年。Harms等^[20]将PGE₂注射到大鼠第三脑室结果发现,PGE₂能够诱导GnRH神经元产生的GnRH通过垂体门脉系统进入腺垂体,而且能够诱导垂体释放的LH进入体循环,首次证明,PGE₂与GnRH神经元的分泌有关。Ojeda等^[16]证明,PGE₂作用于下丘脑的两个主要部位,分别是下丘脑视前区GnRH神经元的胞体及下丘脑结节区和正中隆起处GnRH神经元的神经末梢。最终,通过体外培养下丘脑外植体证明,PGE₂能有效促进正中隆起的GnRH神经末梢释放GnRH。

进一步的研究表明,GnRH神经元缺乏ErbB受体^[21],因此,表皮生长因子家族蛋白不能直接作用于GnRH神经元,而是以胶质细胞作为中介间接影响GnRH神经元的活性和分泌。

2.1.3 星形胶质细胞释放的PGE₂调控GnRH神经元的分子机制 近年来,Clasadonte等^[22]通过膜片钳技术证明,Ast来源的PGE₂调节GnRH神经元功能的分子机制。通过培养正中隆起外植体和GnRH神经元

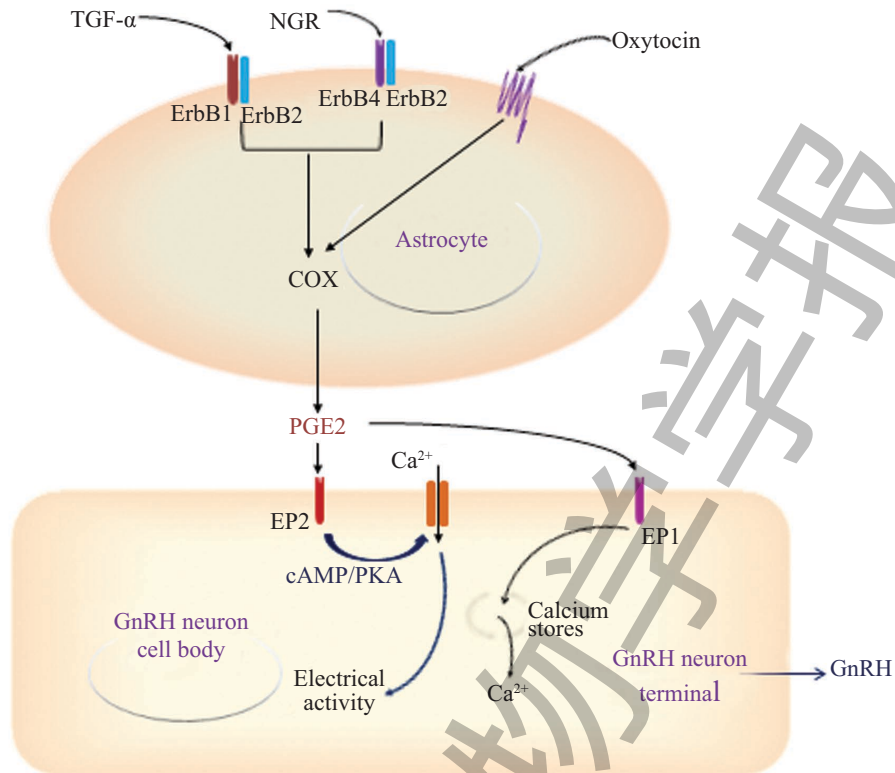


图1 星形胶质细胞通过PGE2调节GnRH神经元的功能(根据参考文献[11]修改)

Fig.1 Astrocytes modulate GnRH function via the release of PGE2 (modified from reference [11])

发现,星形胶质细胞产生的PGE2释放到细胞外后会与临近的GnRH神经元上的PGE2受体(E-prostanoid receptors, EP)结合。EP属于G蛋白偶联受体,具有七次跨膜结构域,分为EP1、EP2、EP3、EP4四种亚型,GnRH神经元主要表达EP1和EP2。

PGE2诱导GnRH神经元神经末梢GnRH的释放,可能是通过激活EP1型受体和调节胞内Ca²⁺;PGE2也能够作用于GnRH神经元的胞体并调节其电生理活动^[22]。研究表明,PGE2与胞体上的EP2结合并激活cAMP/PKA信号通路^[23],影响GnRH的释放,最终延缓动物青春期,扰乱成年动物的生殖功能(图1)。用氟乙酸选择性抑制星形胶质细胞的代谢活动或通过阻断其ErbB信号通路影响PGE2的产生后,GnRH神经元的自发性电活动受到抑制,该结果表明,PGE2是一种新的胶质递质,而且星形胶质细胞能够调节GnRH神经元的活性。然而,星形胶质细胞是如何调节GnRH神经元的电生理活动来进一步影响其末梢GnRH的释放仍不清楚。

2.2 来源于星形胶质细胞的TGF-β1对GnRH神经元的影响

TGF-β参与细胞增殖和分化、组织炎症、损伤

修复及调控细胞周期等多种生物学作用,是一种多效的多肽细胞因子。TGF-β有五个亚型:TGF-β1、TGF-β2、TGF-β3、TGF-β4和TGF-β5,而哺乳动物仅有前三种亚型。这三个高度保守、结构相似的亚型抑制大多数类型细胞增殖。在大多数脑损伤的疾病中TGF-β1含量都明显增高。

培养大脑星形胶质细胞并检测其培养液,发现在星形胶质细胞的条件培养液中有2/3无活性的TGF-β1和1/3被激活的TGF-β1^[24]。

2.2.1 下丘脑星形胶质细胞合成TGF-β1的分子机制
已知17β-雌二醇(17β-estradiol, 17β-E2)作用于星形胶质细胞后,能触发GnRH和LH释放峰^[24],深入研究发现,这是由于17β-E2与星形胶质细胞表面的雌激素受体结合诱导TGF-β1的释放,释放的TGF-β1作用于GnRH神经元影响其活性和分泌,进一步影响动物的生殖活动。雌激素主要通过与其靶细胞中的雌激素受体(estrogen receptor, ER)发挥作用,ER分为雌激素核受体和雌激素膜受体,雌激素膜受体GPR30(G protein-coupled receptor 30)能够在一些特定环境下介导雌激素快速非基因组效应,通过第二信使及一些信号通路如ERK/MAPK信号通路,cAMP-PKA信

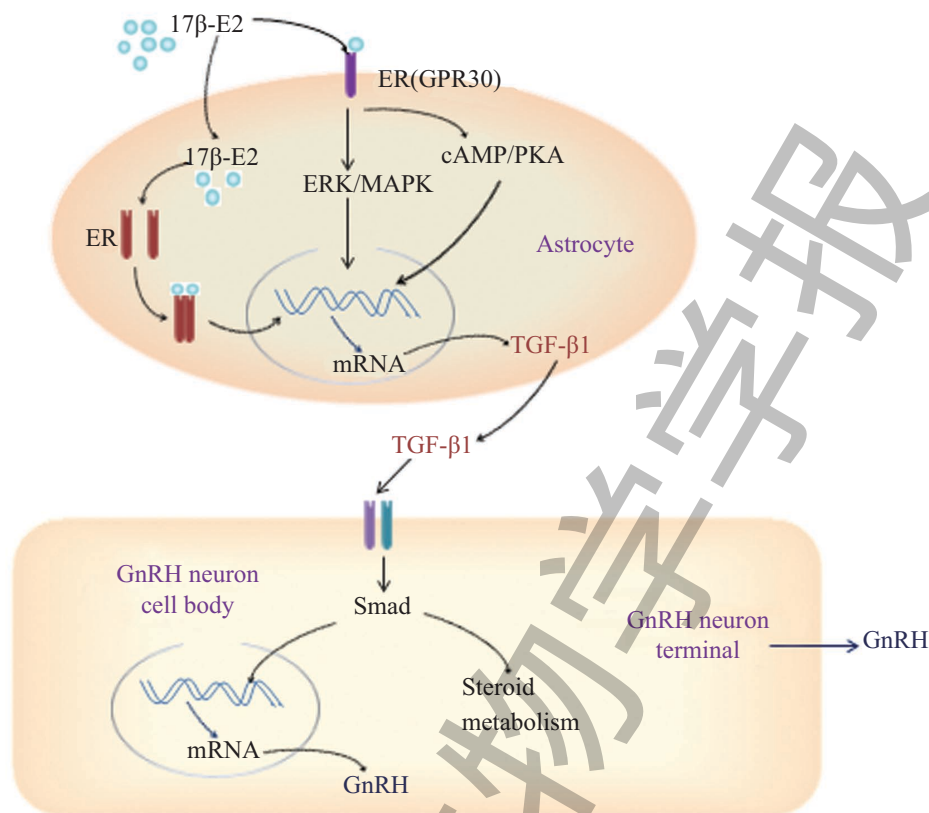


图2 星形胶质细胞通过TGF- β 1调节GnRH神经元的功能(根据参考文献[11]修改)

Fig.2 Astrocytes modulate GnRH function via the release of TGF- β 1 (modified from reference [11])

号通路, 磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)-Akt信号通路等发挥间接的转录调控功能^[25], 影响下游效应分子在相应的靶细胞中发挥作用(图2)。雌激素核受体ER分为ER α 、ER β 两种亚型, 核受体也可见于细胞膜上。雌二醇诱导的TGF- β 1的表达是ER β 依赖性。

2.2.2 星形胶质细胞释放的TGF- β 1对GnRH神经元的影 研究表明, 单独培养下丘脑星形胶质细胞, 分别在6、12、18、24 h检测培养液中TGF- β 1的含量, 结果显示, TGF- β 1随时间的变化逐渐增加^[24]。当用培养星形胶质细胞的培养液培养GnRH神经元时, 分别在6、12、18、24 h检测GnRH的分泌量, 结果显示, 随时间的增加GnRH也呈梯度变化。但是, 用通过过滤方法去除TGF- β 1的星形胶质细胞培养液培养GnRH神经元, 发现释放的GnRH与对照组相比无显著变化。同样, 用TGF- β 1抗体免疫中和TGF- β 1后, GnRH的释放量与对照相比亦无明显变化, 这就表明, 下丘脑星形胶质细胞释放的胶质因子TGF- β 1能影响GnRH神经元的活性。

由此认为, TGF- β 1也是一种神经胶质生长因子, 可由星形胶质细胞产生并调节GnRH神经元分泌

GnRH。

2.2.3 星形胶质细胞释放的TGF- β 1调控GnRH神经元的分子机制 Messi等^[26]使用RT-PCR和Western blot方法分析证明, GnRH神经元有TGF- β 受体mRNA的转录及其蛋白质的合成, 检测到的受体是TGF- β 1受体和TGF- β 2受体。体内研究也证明, GnRH神经元表面存在TGF- β 1受体(transforming growth factor- β 1 type-I receptor, TGF- β 1-RI), 进一步证明, TGF- β 1能直接作用于GnRH神经元。而且, TGF- β 1-RI只存在于GnRH神经元的胞体上, 在神经末梢上没检测到有TGF- β 1-RI的表达, 因此, TGF- β 1不能直接调节GnRH从神经元的神经末梢释放。此外, 研究发现, 外源性的TGF- β 1也能够调节GnRH神经元的活性与分泌。

星形胶质细胞分泌的TGF- β 1与GnRH神经元上的受体结合并激活TGF- β 1-RI, 进而激活下游的特殊蛋白家族——Smad^[27](图2)。目前, 已知有九种Smad, 而在TGF- β 1信号通路中仅有Smad2、Smad3、Smad4和Smad7四种蛋白质参与。激活的TGF- β 1-RI作用于Smad2和Smad3并将其激活, 之后Smad2和Smad3与Smad4结合形成复合物, 该复合物进入

细胞核直接调节基因转录, 或者与其他调节因子相互作用共同影响基因转录。Smad也能作为转录调节因子结合到特殊的DNA片段上[如Smad结合元件SBE(Smad binding element)], 直接调节*GnRH*基因的转录。抑制Smad7后对上述过程亦有影响, 说明Smad7也参与其中。

此外, TGF- β 1 作用于GnRH神经元也能通过Smad非依赖途径激活其他信号通路, TGF- β 1能够激活Rho家族GTP酶^[28]、磷脂酶A2以及MAPK信号通路^[29]。但有趣的是, 研究发现, MAPK信号通路能够募集Smad^[30], c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)能够磷酸化Smad。该信号通路在小鼠垂体瘤细胞系-1(mouse pituitary tumor cell lines-1, GT1-1)中已被证明^[31]。

总之, 研究表明, 星形胶质细胞分泌的TGF- β 1能够作用于GnRH神经元并激活其Smad的表达, 影响GnRH神经元的活性, 继而调节动物的生殖活动。

3 星形胶质细胞通过其他方式影响GnRH神经元的活性与分泌

大量的研究表明, 星形胶质细胞通过多种方式影响GnRH神经元的生理功能。星形胶质细胞除了主要通过分泌多种胶质细胞因子与GnRH神经元上的受体结合影响其功能, 继而调控动物的生殖活动外, 星形胶质细胞也可借助黏附分子^[32-33]与GnRH神经元结合, 通过旁分泌来影响神经元功能。此外, 包裹GnRH神经元的星形胶质细胞通过结构重塑亦可影响GnRH神经元的活性和分泌^[34-35]。

3.1 星形胶质细胞通过黏附分子与GnRH神经元相互作用

聚唾液酸神经细胞黏附因子(polysialylated-neural cell adhesion molecule, PSA-NCAM)是一种细胞黏附糖蛋白^[32], 在成年雌性动物的GnRH神经元和星形胶质细胞中大量表达, 能够通过重塑星形胶质细胞的形态来调节GnRH神经元的活性和分泌, 但目前对其调节机制仍不清楚。

受体蛋白酪氨酸磷酸酶 β /接触蛋白/接触蛋白相关蛋白复合物(receptor protein tyrosine phosphatase β /contactin/contactin-associated protein 1 complex, RPTP β /Contactin/CASPR1 complex)通过体内外实验

研究非灵长类动物和小鼠发现, 下丘脑星形胶质细胞与GnRH神经元通过RPTP β /Contactin/CASPR1复合物复合物相互接触^[33]。下丘脑星形胶质细胞表达RPTP β 跨膜蛋白, 该蛋白质与GnRH神经元上表达的接触蛋白/CASPR1二聚体结合, 使星形胶质细胞与GnRH神经元相互作用。

突触细胞黏附因子1(synaptic cell adhesion molecule 1, SynCAM1)在星形胶质细胞和GnRH神经元上都有表达, SynCAM1调节细胞与细胞黏附的分子机制是由亲同种抗原的胞外结构域所介导, 将细胞间的突触连接在一起, 加强了星形胶质细胞和GnRH神经元之间的联系^[36]。

3.2 星形胶质细胞结构和功能的重塑对GnRH神经元的影响

星形胶质细胞和GnRH神经元之间有着密切的联系, 大部分的星形胶质细胞膜表面通常都与神经元紧密接触。事实上, 一个星形胶质细胞有可能覆盖着成千上万的突触, 这种结构上的密切接触使得两者在功能上必定会发生联系。如脊髓背角星形胶质细胞的活化与神经元的敏化之间相互促进, 形成了慢性疼痛过程中脊髓背角的一个正反馈过程。研究已经证明, 星形胶质细胞具有高度重塑性, 在受到体内外刺激后, 其形态和功能发生变化, 之后通过突触联系影响被其包裹的GnRH神经元的活性^[35], 最终影响动物的繁殖。但包裹GnRH神经元的星形胶质细胞调节GnRH神经元活性的分子机制仍需进一步研究。

4 展望

星形胶质细胞功能长期以来一直被认为仅限于为神经元提供营养。近年来, 人们越来越重视星形胶质细胞的作用, 而且, 有关星形胶质细胞功能的研究取得了很大的进展, 星形胶质细胞通过调节GnRH神经元的活性和分泌来影响动物生殖活动已成为研究热点。该研究方向使人们更深入地了解星形胶质细胞对GnRH神经元的影响, 进一步认识星形胶质细胞在生殖调控中的作用, 对动物繁殖生产性能的研究极其重要, 为动物生殖系统疾病提供新的治疗途径, 也对丰富和发展动物神经-免疫-内分泌网络结构具有重要意义。而且, 我们研究发现, 星形胶质细胞也可直接分泌GnRH来调控动物生殖活动, 但其相关分子机制尚待揭示。

参考文献 (References)

- 1 Terasawa E, Kurian JR, Guerriero KA, Kenealy BP, Hutz ED, Keen KL. Recent discoveries on the control of gonadotrophin-releasing hormone neurones in nonhuman primates. *J Neuroendocrinol* 2010; 7(22): 630-8.
- 2 Su S, Sun X, Zhou X, Fang F, Li Y. Effects of gonadotrophin-releasing hormone immunization on the reproductive axis and thymulin. *J Endocrinol* 2015; 21(4): 282-92.
- 3 Sharif A, Baroncini M, Prevot V. Role of glia in the regulation of gonadotropin-releasing hormone neuronal activity and secretion. *Neuroendocrinology* 2013; 1(98): 1-15.
- 4 Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: Biology and pathology. *Acta Neuropathologica* 2010; 1(119): 7-35.
- 5 Dhandapani KM, Mahesh VB, Brann DW. Astrocytes and brain function: Implications for reproduction. *Exp Biol Med* 2003; 228(3): 253-60.
- 6 Stevens B, Allen NJ, Vazquez LE, Howell GR, Christopherson KS, Nouri N, *et al.* The classical complement cascade mediates CNS synapse elimination. *Cell* 2007; 6(131): 1164-78.
- 7 Tsai HH, Li H, Fuentealba LC, Molofsky AV, Taveira-Marques R, Zhuang H, *et al.* Regional astrocyte allocation regulates CNS synaptogenesis and repair. *Science* 2012; 6092(337): 358-62.
- 8 Montgomery DL. Astrocytes: Form, functions, and roles in disease. *Vet Pathol* 1994; 2(31): 145-67.
- 9 Chung WS, Clarke LE, Wang GX, Stafford BK, Sher A, Chakraborty C, *et al.* Astrocytes mediate synapse elimination through MEGF10 and MERTK pathways. *Nature* 2013; 7048(504): 394-400.
- 10 Molofsky AV, Krencik R, Ullian EM, Tsai HH, Deneen B, Richardson WD, *et al.* Astrocytes and disease: A neurodevelopmental perspective. *Genes Dev* 2012; 9(26): 891-907.
- 11 Schwanzel-Fukuda M, Jorgenson KL, Bergen HT, Weesner GD, Pfaff DW. Biology of normal luteinizing hormone-releasing hormone neurons during and after their migration from olfactory placode. *Endocr Rev* 1992; 4(13): 623-34.
- 12 Eroglu C. The role of astrocyte-secreted matricellular proteins in central nervous system development and function. *J Cell Commun Signal* 2009; 3(3): 167-76.
- 13 Clasadonte J, Sharif A, Baroncini M, Prevot V. Gliotransmission by prostaglandin e(2): A prerequisite for GnRH neuronal function? *Front Endocrinol* 2011; 1(2): 91.
- 14 Font-Nieves M, Sans-Fons MG, Gorina R, Bonfill-Teixidor E, Salas-Perdomo A, Marquez-Kisinousky L, *et al.* Induction of COX-2 enzyme and down-regulation of COX-1 expression by lipopolysaccharide (LPS) control prostaglandin E2 production in astrocytes. *J Biol Chem* 2012; 9(287): 6454-68.
- 15 Labhsetwar AP, Zolovick A. Hypothalamic interaction between prostaglandins and catecholamines in promoting gonadotrophin secretion for ovulation. *Nat New Biol* 1973; 150(246): 55-6.
- 16 Ojeda SR, Campbell WB. An increase in hypothalamic capacity to synthesize prostaglandin E2 precedes the first preovulatory surge of gonadotropins. *Endocrinology* 1982; 4(111): 1031-7.
- 17 Amateau SK, McCarthy MM. A novel mechanism of dendritic spine plasticity involving estradiol induction of prostaglandin-E2. *J Neurosci* 2002; 19(22): 8586-96.
- 18 Prevot V, Rio C, Cho GJ, Lomniczi A, Heger S, Neville CM, *et al.* Normal female sexual development requires neuregulin-erbB receptor signaling in hypothalamic astrocytes. *J Neurosci* 2003; 1(23): 230-9.
- 19 Clasadonte J, Poulain P, Hanchate NK, Confas G, Ojeda SR, Prevot V. Prostaglandin E-2 release from astrocytes triggers gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neuron firing via EP2 receptor activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 38(108): 16104-9.
- 20 Harms PG, Ojeda SR, McCann SM. Prostaglandin involvement in hypothalamic control of gonadotropin and prolactin release. *Science* 1973; 4101(181): 760-1.
- 21 Seifert G, Steinhauser C. Neuron-astrocyte signaling and epilepsy. *Exp Neurol* 2013; 1(244): 4-10.
- 22 Clasadonte J, Poulain P, Hanchate NK, Confas G, Ojeda SR, Prevot V. Prostaglandin E2 release from astrocytes triggers gonadotropin-releasing hormone (GnRH) neuron firing via EP2 receptor activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 38(108): 16104-9.
- 23 Fiebich BL, Schleicher S, Spleiss O, Czygan M, Hull M. Mechanisms of prostaglandin E2-induced interleukin-6 release in astrocytes: Possible involvement of EP4-like receptors, p38 mitogen-activated protein kinase and protein kinase C. *J Neurochem* 2001; 5(79): 950-8.
- 24 Buchanan CD, Mahesh VB, Brann DW. Estrogen-astrocyte-luteinizing hormone-releasing hormone signaling: A role for transforming growth factor-beta(1). *Biol Reprod* 2000; 6(62): 1710-21.
- 25 Bouret S, de Seranno S, Beauvillain JC, Prevot V. Transforming growth factor beta1 may directly influence gonadotropin-releasing hormone gene expression in the rat hypothalamus. *Endocrinology* 2004; 4(145): 1794-801.
- 26 Messi E, Galbiati M, Magnaghi V, Zucchi I, Martini L, Melcangi RC. Transforming growth factor beta2 is able to modify mRNA levels and release of luteinizing hormone-releasing hormone in a immortalized hypothalamic cell line (GT1-1). *Neurosci Lett* 1999; 3(270): 165-8.
- 27 Galbiati M, Saredi S, Romano N, Martini M, Motta M, Melcangi RC. Smad proteins are targets of transforming growth factor beta1 in immortalised gonadotrophin-releasing hormone releasing neurones. *J Neuroendocrinol* 2005; 11(17): 753-60.
- 28 Bhowmick NA, Ghiassi M, Bakin A, Aakre M, Lundquist CA, Engel ME, *et al.* Transforming growth factor-beta1 mediates epithelial to mesenchymal transdifferentiation through a RhoA-dependent mechanism. *Mol Biol Cell* 2001; 1(12): 27-36.
- 29 Yu L, Hebert MC, Zhang YE. TGF-beta receptor-activated p38 MAP kinase mediates Smad-independent TGF-beta responses. *EMBO J* 2002; 14(21): 3749-59.
- 30 Massague J. How cells read TGF-beta signals. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2000; 3(1): 169-78.
- 31 Yakymovych I, Ten Dijke P, Heldin CH, Souchelnyskiy S. Regulation of Smad signaling by protein kinase C. *Faseb J* 2001; 3(15): 553-5.
- 32 Rutishauser U, Landmesser L. Polysialic acid in the vertebrate nervous system: A promoter of plasticity in cell-cell interactions. *Trends Neurosci* 1996; 10(19): 422-7.

- 33 Parent AS, Mungenast AE, Lomniczi A, Sandau US, Peles E, Bosch MA, *et al.* A contactin-receptor-like protein tyrosine phosphatase beta complex mediates adhesive communication between astroglial cells and gonadotrophin-releasing hormone neurones. *J Neuroendocrinol* 2007; 11(19): 847-59.
- 34 Allen NJ, Barres BA. Signaling between glia and neurons: Focus on synaptic plasticity. *Current Opin Neurobiol* 2005; 5(15): 542-8.
- 35 Theodosis DT, Poulain DA, Oliet SH. Activity-dependent structural and functional plasticity of astrocyte-neuron interactions. *Physiol Rev* 2008; 3(88): 983-1008.
- 36 Sandau US, Mungenast AE, McCarthy J, Biederer T, Corfas G, Ojeda SR. The synaptic cell adhesion molecule, SynCAM1, mediates astrocyte-to-astrocyte and astrocyte-to-GnRH neuron adhesiveness in the mouse hypothalamus. *Endocrinology* 2011; 6(152): 2353-63.

中国细胞生物学杂志