



心脏连接胶质细胞及其功能的发现

宋丽娟^{1,2)} 杨荣芳^{1,2)} 张树利^{1,2)*}

(¹⁾ 中国科学院生物物理研究所, 脑与认知科学国家重点实验室, 北京 100101; (²⁾ 中国科学院大学, 北京 100049)

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0132

神经胶质细胞在神经系统的发育、信号转导、突触传递以及代谢等多个方面都发挥重要作用^[1-4]。近期, 美国诺特丹大学 Cody J Smith 研究团队^[5] 应用时移共聚焦显微成像技术和命运谱系分析等多种研究方法在斑马鱼的心脏中发现了一种新型的神经胶质细胞, 命名为连接胶质细胞 (nexus glia)。这类胶质细胞可通过 Meteorin 蛋白介导的 Jak/Stat3 信号通路来调控自身的发育和分化, 继而影响心脏节律。该研究结果于 2021 年发表于《PLoS Biology》。心脏连接胶质细胞的发现对于揭示胶质细胞在外周器官中的功能机制具有十分重要的意义。

1 心脏连接胶质细胞的发现

外周神经系统中分布着大量的星型胶质细胞。其中, 较大比例的星型胶质细胞都来源于神经嵴细胞^[6-7]。这些星型胶质细胞能够表达胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP), 该蛋白质被认为是星型胶质细胞的经典标记物, 被广泛用于识别和标记星型胶质细胞^[8-9]。2021 年 Cody J Smith 研究团队在筛查成年斑马鱼的心脏时发现一类新型 *gfap*⁺ 星形胶质细胞, 它位于轴突上方, 与心脏内的神经细胞相伴行。同时, 研究人员也发现, 这类星型胶质细胞较为保守, 在不同物种中均有分布。由于这类星型胶质细胞的形态呈网状, 因此将其命名为连接胶质细胞。心脏内连接胶质细胞发生于后脑神经嵴细胞, 之后迁移至心脏, 并主要集中在心脏流出道 (outflow tract) 结构中。众多的报道指出, 星型胶质细胞在神经细胞发育分化过

程中扮演着重要的角色^[10-11]。在该研究中, 研究人员在心脏发育早期清除掉连接胶质细胞后, 也观察到胚胎心脏中的神经发育速度加快。

2 连接胶质细胞分化的调控通路

Cody J Smith 研究团队应用 RNAScope 方法筛查并发现 *metrn* 基因在多物种中存在, *metrn* 基因编码 Meteorin 蛋白, 它能够调节神经胶质细胞分化、促进神经细胞轴突的延伸^[12-13]。在斑马鱼的心脏中, Meteorin 蛋白表达的位置与心脏连接细胞呈现相同的空间分布, 这提示 *metrn* 基因可能参与心脏连接胶质细胞的分化。更为深入的研究发现, Meteorin 蛋白可通过 Jak/Stat3 信号通路参与调控心脏连接胶质细胞的分化过程 (图 1)。

3 心脏连接胶质细胞的功能作用

心脏连接胶质细胞是心脏节律和心脏稳态的调节者。功能研究结果显示, 应用甲硝唑或激光消融方法清除心脏内连接胶质细胞后, 斑马鱼的心率会显著增加, 并呈现心动过速的病理表征。而通过遗传学方法敲除调控胶质细胞发育的 *metrn* 基因后, 心脏连接细胞的数量会显著减少, 同时引发心脏节律异常。深入研究发现, 连接胶质细胞对于心脏节律的调节是通过影响交感和副交感神经系统的功能活性来实现的 (图 1)。

* 通讯联系人。

Tel: 010-64888326, E-mail: shulizhang@ibp.ac.cn

收稿日期: 2022-04-02, 接受日期: 2022-04-12

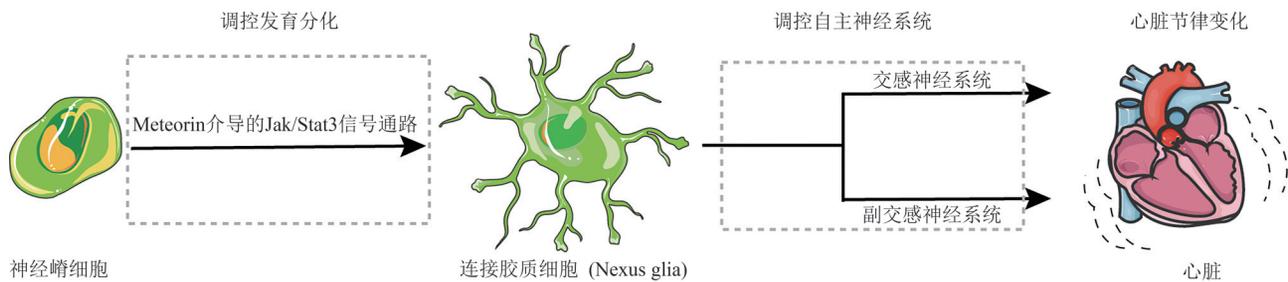


Fig. 1 Schematic of the development and functions of Nexus glia

图1 心脏连接胶质细胞发育分化及其功能模式图

神经嵴细胞通过Meteorin介导的Jak/Stat3信号通路发育分化成为心脏连接胶质细胞，分化成熟的心脏连接胶质细胞可调节自主神经系统的活性，继而影响心脏的节律变化。

4 研究意义和展望

该研究在心脏中发现的连接胶质细胞，是心脏节律和心脏稳态的重要调节者。这种新型的神经胶质细胞在不同种属中具有相似的功能。心脏连接胶质细胞的发现，在一定程度上拓展了胶质细胞在心脏发育过程中的功能作用。这为今后深入研究这类星型胶质细胞的功能机制提供了重要的物质基础，同是也为临床维持心脏稳态和控制心脏自主节律提供了潜在的药物靶标。

参 考 文 献

- [1] Freeman M R, Doherty J. Glial cell biology in *Drosophila* and vertebrates. Trends Neurosci, 2006, **29**(2): 82-90
- [2] Funfschilling U, Supplie L M, Mahad D, et al. Glycolytic oligodendrocytes maintain myelin and long-term axonal integrity. Nature, 2012, **485**(7399): 517-521
- [3] Lebon V, Petersen K F, Cline G W, et al. Astroglial contribution to brain energy metabolism in humans revealed by ¹³C nuclear magnetic resonance spectroscopy: elucidation of the dominant pathway for neurotransmitter glutamate repletion and measurement of astrocytic oxidative metabolism. J Neurosci, 2002, **22**(5): 1523-1531
- [4] Pannasch U, Vargova L, Reingruber J, et al. Astroglial networks scale synaptic activity and plasticity. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, **108**(20): 8467-8472
- [5] Kikel-Coury N L, Brandt J P, Correia I A, et al. Identification of astroglia-like cardiac nexus glia that are critical regulators of cardiac development and function. PLoS Biol, 2021, **19**(11): e3001444
- [6] Martik M L, Bronner M E. Riding the crest to get a head: neural crest evolution in vertebrates. Nat Rev Neurosci, 2021, **22**(10): 616-626
- [7] Hoppler S, Wheeler G N. Developmental biology. It's about time for neural crest. Science, 2015, **348**(6241): 1316-1317
- [8] Osman I, Wang L, Hu G, et al. GFAP (glial fibrillary acidic protein)-positive progenitor cells contribute to the development of vascular smooth muscle cells and endothelial cells-brief report. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2020, **40**(5): 1231-1238
- [9] Xie A X, Lee J J, Mccarthy K D. Ganglionic GFAP (+) glial Gq-GPCR signaling enhances heart functions *in vivo*. JCI Insight, 2017, **2**(2): e90565
- [10] Molofsky A V, Krencik R, Ullian E M, et al. Astrocytes and disease: a neurodevelopmental perspective. Genes Dev, 2012, **26**(9): 891-907
- [11] Clarke L E, Barres B A. Emerging roles of astrocytes in neural circuit development. Nat Rev Neurosci, 2013, **14**(5): 311-321
- [12] Nishino J, Yamashita K, Hashiguchi H, et al. Meteorin: a secreted protein that regulates glial cell differentiation and promotes axonal extension. EMBO J, 2004, **23**(9): 1998-2008
- [13] Lee H S, Han J, Lee S H, et al. Meteorin promotes the formation of GFAP-positive glia *via* activation of the Jak-STAT3 pathway. J Cell Sci, 2010, **123**(Pt 11): 1959-1968