



脑室-室下区两种新型神经胶质细胞的发现

汲娟娟^{1,2)*}

(¹ 中国科学院生物物理研究所, 脑与认知国家重点实验室, 北京 100101; ² 中国科学院大学存济医学院, 北京 101408)

DOI: 10.16476/j.pibb.2022.0142

神经元和神经胶质细胞构成了脑组织, 根据分子表达谱和功能, 这两类细胞各自又具有多样性。在成体脑, 新生的神经元参与修整生理或病理改变中的神经网络, 而新生的胶质细胞为神经系统提供必要的支持。成体脑神经干细胞 (NSC) 是成年个体脑组织适应机体内环境变化、参与神经网络的重组和修复的重要基础。干细胞所在的位置, 决定了产生神经细胞的类型, 而它们的激活还需要各自特定的时相——机体和细胞内环境变化。瑞士巴塞尔大学 (University of Basel) Delgado 等^[1] 通过选择性沉默血小板衍生生长因子受体 β (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR β) 基因, 激活静息 NSC 取得了令人关注的研究结果。

1 研究成果概述

采用选择性敲除 PDGFR β 基因的方法, 作者使小鼠脑室-室下区 (ventricular-subventricular zones, V-SVZ) 内的 NSC 处于易激活状态, 小鼠成年后注射他莫昔芬 (tamoxifen) 诱发脱髓鞘损伤。于是, 在 V-SVZ 发现了多个可以催生高密度且快速增殖的胶质细胞区域, 并在其中鉴定出了一种新的星形胶质细胞 (gorditas) 和一种新的少突胶质细胞祖细胞 (OPCs)。Gorditas 具有圆形的胞体和粗短的 GFAP⁺ 突起, 并在中隔区 (septal side) 密集, 而同样的细胞在野生型脑相应位置不存在; OPCs 为 PDGFR α ⁺, 由 GFAP⁺ 的 NSC 生成, 附着在室管膜腔壁, 这种脑室内少突细胞祖细胞也存在于野生型小鼠。

2 技术更新

Delgado 等的发现得益于选择性缺失脑室-室下区 PDGFR β 的动物模型。PDGFR 家族作为以血小板衍生生长因子为配体的受体酪氨酸激酶, 在胚胎发育、肿瘤发生和治疗中的功能, 早在 30 年前就已引起学术界关注^[2-3]。成体脑 V-SVZ 的 NSC 在生理平衡下一般处于静息状态, 而 PDGFR 的亚型 PDGFR β 在这些 NSC 普遍表达, 并且是其保持静息状态的关键控制因素^[1-2], 这为选择性激活这些 NSC 提供了可行性。

3 讨论

哺乳类脑内的神经干细胞主要定位于海马的齿状回颗粒下层 (subgranular zone) 和 V-SVZ, 它们保留着在成年后产生神经元祖细胞的能力。图 1 显示了在成体啮齿类和人类脑内的神经元和胶质细胞再生的区域、新生细胞的迁移路径和目的地^[4]。在成体脑内, NSC 产生神经元和神经胶质细胞的比例与其所在的部位和被激活的时间密切相关。越靠近脑实质的深处产生新生神经元的比例越大, 而越靠近脑室的部位产生胶质细胞的比例越高; 胶质细胞增殖更普遍地发生在成年哺乳动物的大脑。另外, 在某些情况下, 神经发生和胶质发生之间具有相互作用, 促进胶质细胞转化为神经元谱系。

*通讯联系人。

Tel: 010-64888534, E-mail: jijj@ibp.ac.cn

收稿日期: 2022-04-06, 接受日期: 2022-04-15

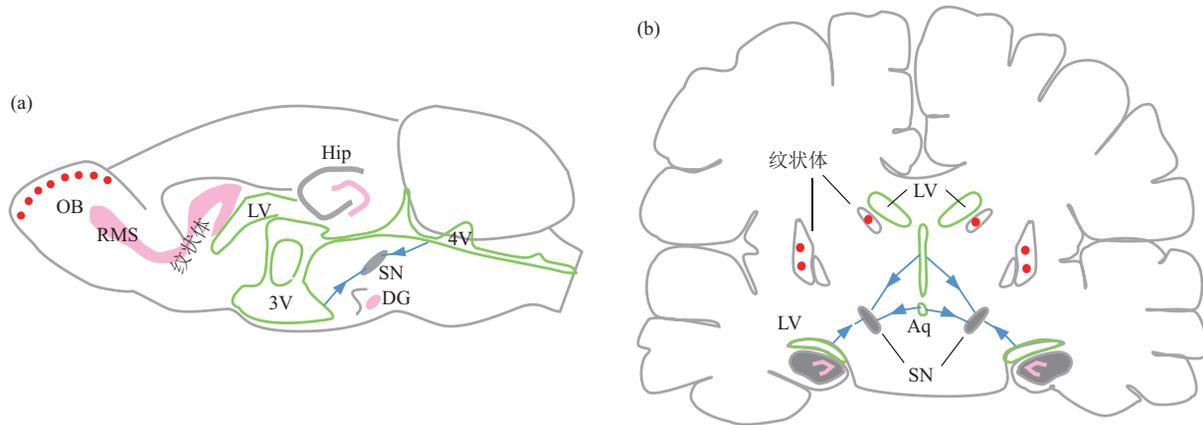


Fig. 1 Potential Neurogenesis and gliogenesis regions described in the adult brain

图1 成体脑内潜在的神经发生和胶质发生区域

(a) 成体啮齿类脑, (b) 成体人脑。粉色实线标示啮齿类脑嘴侧的迁移流, 以及啮齿类和人类脑内主要的神经发生区域。红色圆点标示室管膜下区产生的新神经元可能的最终目的地。带箭头的蓝线提示推测的前体细胞到达目的地之前的迁移路线。缩写: 3V, 第三脑室; 4V, 第四脑室; Aq, 中脑水管; DG, 齿状回; Hip, 海马; LV, 侧脑室; LVIH, 侧脑室下角; OB, 嗅球; RMS, 啮齿类迁移流; SN, 黑质。

尽管作者尚未在所发现的胶质细胞生成结构域阐释这些新生胶质细胞的迁移情况和功能, 但是, 他们所发现的成体小鼠脑内的新的星形胶质细胞和少突胶质细胞祖细胞, 为理解脑室神经干细胞的功能、脑组织损伤与修复、脑神经网络的适应与重构提供了新的着眼点。同时, 通过调控使神经干细胞保持静息状态的特定蛋白质来激活、发现 NSC 的方法, 对于神经科学的基础研究和临床实践具有重要参考价值。

参 考 文 献

- [1] Delgado A C, Maldonado-Soto A R, Silva-Vargas V, *et al.* Release of stem cells from quiescence reveals gliogenic domains in the adult mouse brain. *Science*, 2021, **372**(6547): 1205-1209
- [2] Andrae J, Gallini R, Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes Dev*, 2008, **22**(10): 1276-1312
- [3] Roskoski R Jr. The role of small molecule platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) inhibitors in the treatment of neoplastic disorders. *Pharmacol Res*, 2018, **129**:65-83
- [4] Rusznak Z, Henskens W, Schofield E, *et al.* Adult neurogenesis and gliogenesis: possible mechanisms for neurorestoration. *Exp Neurol*, 2016, **25**(3): 103-112