

趋势

神经科学

CellPress
开放存取

审查

少突胶质细胞前体细胞在神经回路发育和重塑中的新作用

JoAnn Buchanan,¹ Nuno Maçarico da Costa,¹和 Lucas Cheadle^{2,*}

少突胶质细胞前体细胞 (OPC) 是非神经元脑细胞,可产生少突胶质细胞,神经胶质细胞可使大脑神经元的轴突形成髓鞘。

OPCs 因其通过少突树突形成对髓鞘形成的贡献而广为人知,人们越来越认识到 OPCs 在神经系统中发挥多种作用,从血管形成到抗原呈递。在这里,我们回顾了新兴文献,这些文献表明 OPC 可能通过不同于少突胶质细胞产生的机制对发育中和成人大脑中神经回路的建立和重塑至关重要。我们讨论了 OPC 的特殊特征,这些特征将这些细胞定位为整合活动依赖性和分子线索以塑造大脑布线。最后,我们将 OPC 置于一个不断发展的领域的背景下,该领域的重点是了解神经元和神经胶质细胞之间的交流在健康和疾病背景下的重要性。

胶质细胞是神经回路形成、完善和重塑的重要参与者健康的大脑功能依赖于大脑中神经元的精确连接,这些神经元通过突触的形成组装成回路。揭示回路发展的机制是神经科学的主要目标之一,在过去的 125 年里,这方面的主要重点一直是定义神经元及其突触的内在分子、形态学和生理学特性。这些研究重点符合经典概念,即小胶质细胞、星形胶质细胞和少突胶质细胞等非神经元脑细胞(胶质细胞,来自希腊语中的“胶水”)作为神经元的支持系统或结构支架,但不作为电路组织和功能的积极调解人发挥作用。由于最近的方法学突破,包括针对小鼠、斑马鱼和果蝇(以及其他物种)中不同细胞类型和报告基因系的病毒靶向,越来越有可能在保持大脑的细胞异质性。这些技术发展与生物医学研究向日益多学科模型的发展相结合,使神经科学家能够发现神经胶质细胞在大脑发育过程中积极塑造神经回路的重要作用 [1,2]。这些研究还揭示了神经胶质细胞对成人回路重塑以促进感觉处理、记忆和体内平衡的需求[3–5]。因此,在过去的十年中,神经科学领域经历了并将继续经历一场复兴,其定义是对神经胶质细胞在发育和成熟大脑中所扮演的许多角色的认识不断扩大。

亮点少突胶

质细胞前体细胞 (OPC) 在大脑中发挥着多种作用,超越了它们对少突胶质细胞生成和髓鞘形成的经典公认贡献。

在发育中的和成人的视觉系统中,OPC 已被证明可以重塑轴突并通过吞噬作用消除突触。

OPC 吞噬突触受多种因素影响,包括神经活动和来自其他脑细胞的分子信号。

未来的工作需要定义突触被 OPC 吞噬的生物学后果和潜在分子机制。]

¹ 艾伦脑科学研究所,西雅图,
美国西澳大利亚州 98109
² 冷泉港实验室,冷
美国纽约州斯普林港 11724

神经胶质细胞现在被认为在神经回路构建和维护的几乎所有阶段都发挥着重要作用。例如,在胚胎发育过程中,放射状胶质细胞、神经干细胞

*通讯:
cheadle@cshl.edu (L. Cheadle)。

神经科学趋势,2023 月,卷。xx,第 xx 号 <https://doi.org/10.1016/j.tins.2023.05.007> 1个

© 2023 作者。由 Elsevier Ltd. 出版。这是一篇根据 CC BY-NC-ND 许可(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) 开放获取的文章。

新皮层的 (NSCs), 充当通道, 未成熟的神经元通过该通道迁移到离散皮层层内的最终位置[6]。一旦神经元的细胞体就位, 小胶质细胞和星形胶质细胞都会提供信号, 诱导附近神经元形成新生突触[7-11]。在突触形成后的发育阶段, 小胶质细胞和星形胶质细胞通过吞噬过量突触来完善发育回路, 这一过程可确保在成年期建立适当数量和组织的突触 [12-14]。在轴突开始与其目标连接后, 少突胶质细胞将其髓鞘化, 从而提高神经传递的速度和效率[15]。随着大脑成熟, 星形胶质细胞参与谷氨酸再摄取和信号传导以支持突触功能[16], 而小胶质细胞利用其先天免疫能力保护神经回路免受炎症、损伤和疾病的侵害[17]。鉴于大脑中神经胶质功能的广度, 远远超出了这几个例子, 建立和维持神经回路的精确连接可以概念化为涉及神经元和神经胶质之间复杂和精确通信的团队努力。

OPCs 在大脑中的新兴作用虽然神经胶质生物学领域

域的发展迅速推进了我们对非神经元脑细胞功能的理解, 但仍然缺少关键的拼图。例如, 一种长期被忽视的神经胶质细胞是 OPC。基于蛋白聚糖神经胶质细胞抗原 2 (NG2) 的表达, OPCs 也被称为“NG2 神经胶质细胞” [18], 它是少突神经胶质细胞谱系中一类独特的高度增殖细胞, 来源于发育中的大脑中的多个生态位。

这些壁龛包括神经节隆起、前脚内区和大脑皮层[19]。OPCs 也存在于脊髓中, 它们起源于脑室区[20]。虽然成熟的髓鞘形成模式主要在出生后的头几个月 (小鼠) 或几年 (人类) 内建立, 但 OPC 继续占成人脑细胞的 5%, 导致假设这些细胞具有以下功能: 独立于少突[18]。与这个想法一致, 越来越多的研究描述了大脑中 OPC 的各种功能。例如, OPC 已被证明可以促进血管生成、神经胶质瘢痕形成和抗原呈递[21-24]。这些发现在其他地方广泛讨论 (例如, [25]), 强调 OPC 在健康和患病的大脑中发挥独特的功能, 这些功能独立于它们产生少突胶质细胞的能力。

一个关键的悬而未决的问题是 OPC 是否与其他非神经元脑细胞共享在发育过程中主动塑造神经回路并在成人中重塑神经回路的能力。在这篇评论中, 我们讨论了 OPCs 通过不同于 OPCs 分化成熟少突胶质细胞的机制调节神经回路连通性的新证据。我们进一步考虑了 OPC 的独特属性, 这些属性有助于它们影响神经回路的能力。

最后, 我们推测 OPC 介导的电路布线的生物学相关性以及 OPC 可能代表治疗与突触连接受损相关疾病的有效治疗靶标的可能性。最终, 我们的目标是将 OPC 定位在一个不断发展的领域的更广泛背景下, 该领域专注于神经元和神经胶质细胞之间在大脑布线和功能中的通信的多方面作用及其对健康和疾病的影响。

神经元与 OPC 建立真正的突触 神经回路细化和重塑的一个重要方面

是这些过程在很大程度上受到单个突触神经活动的数量和模式的影响[26-29]。OPC 最独特的特征之一是, 它们是迄今为止大脑中唯一显示在真正的突触 (以下称为神经元:OPC 突触) 处接收来自神经元的直接突触输入的非神经元细胞。过去三十年的电生理分析表明, OPC 表达谷氨酸和谷氨酸的功能性神经递质受体。

GABA 和 OPCs 对这些神经递质的突触前释放有生理反应[30,31]。尽管大多数 OPC 本身不太可能表现出动作电位（但请参见[32]），但它们的突触与神经元的突触具有多种特性，例如量子神经递质释放、快速激活和多种形式的可塑性[30,33–35]。同样，超微结构分析已经证实 OPC 和神经元之间存在突触连接[30]，并且追踪方法已经开始揭示神经元和 OPC 跨大脑区域的连接性[36]。因此，与其他非神经元细胞类型相比，突触通讯可能允许 OPC 以独特的方式与神经元相互作用。

神经元的功能是什么：OPC 突触？虽然 OPC 的突触神经支配可能会促进细胞增殖和分化[37,38]（在别处进行了广泛综述[39]），但这些结果大多是从髓鞘形成的角度考虑的。除了髓鞘形成之外，OPC 和神经元之间的突触通讯也可能使 OPC 能够重塑神经电路。例如，OPC 很可能从轴突接收突触输入，这些轴突也连接到其微环境中附近的神经元[36]。如果这些突触在发育过程中变得特别活跃，突触神经支配的增加可能会向 OPC 发出信号，以加强、支持和/或保护这些突触。相反，如果 OPC 上的突触相对较弱，神经递质水平降低可能会导致 OPC 消除或重塑其附近的突触。

与神经元的发育调节功能一致：OPC 突触，这些突触在发育过程中更加丰富（尽管仍然存在于成人中）并且 OPC 内神经递质受体的组成随着大脑的成熟而显著变化[40,41]。

鉴于这些观察结果，神经元：OPC 突触的一个功能可能是允许 OPC 以活动依赖的方式调节神经回路的构建和可塑性。

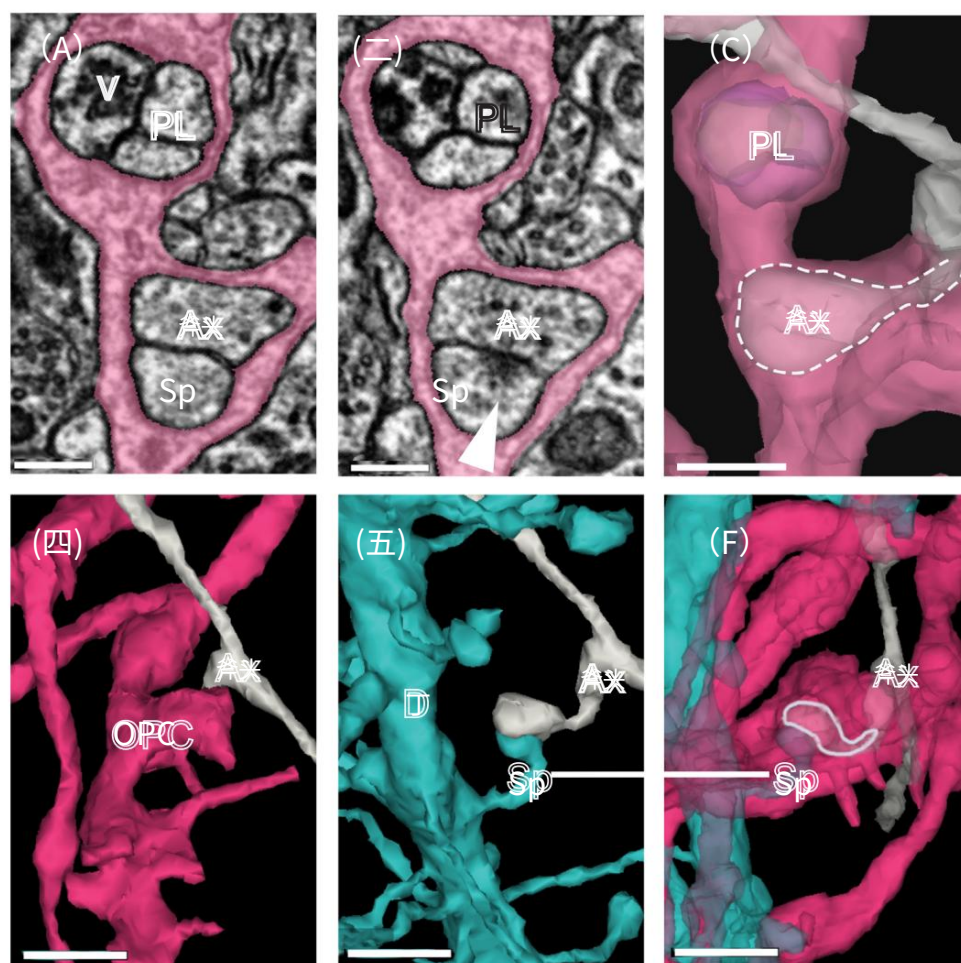
OPCs 重塑斑马鱼的视网膜直立轴突尽管除了少突胶质细胞生

成之外，OPCs 的功能还有很多有待发现，但开创性的工作表明 OPCs 可以重塑视觉系统中的轴突。Xiao 等人利用斑马鱼发育的视网膜电路作为模型的优势。显示视顶盖（一个没有髓鞘的大脑区域）中的 OPCs 对于在发育早期建立视网膜神经节细胞轴突轴的大小和形态是必需的[42]。在发育的后期阶段消融 OPC 不仅足以损害轴突重塑而且损害视觉回路功能。例如，OPC 的激光消融导致轴突轴长度显著减少，并增加了添加到单个轴中的分支过程的数量。在行为层面，顶盖 OPC 已被消融的斑马鱼表现出捕获猎物的能力受损，以及因漂移光栅提示而无法游泳的可能性增加。有和没有 OPCs 的斑马鱼顶盖神经元的钙成像表明，在没有 OPCs 的情况下，神经元对视觉刺激的反应较弱。总而言之，这些数据提供了令人信服的证据，证明 OPC 通过独立于少突发生的机制对神经连接和功能发挥实质性控制作用[42]。

OPCs 吞噬哺乳动物大脑中的神经元轴突和突触与 OPCs 在神经回路重塑中的作用一致，两项

研究提供的证据表明 OPCs 吞噬发育中和成熟小鼠视觉皮层中的突触。在一项研究中，布坎南等人使用体积电子显微镜对相对成熟年龄的转基因小鼠的视觉皮层中的神经元和神经胶质细胞进行详细重建[产后天(P)36 和 P54][43]。这些数据提供了胶质细胞类型的高分辨率视图，包括 OPC 和小胶质细胞。正如预期的那样，突触输入的片段在小胶质细胞分支内是可识别的，在那里它们定位于吞噬溶酶体(PLs)。这是代表吞噬作用最后阶段的酸性隔室[44]。然而，令人惊讶的是，在 OPC 中也发现了神经元轴突片段和突触神经节[43]。突触摄取

OPC 包括代表吞噬作用第一阶段的吞噬体以及溶酶体和大量 PL,其中明显比例的轴突和输入片段很明显 (图 1)。在 OPC 中发现的输入的超微结构最类似于兴奋性而不是抑制性轴突。值得注意的是,对同一数据集中小胶质细胞中 PL 的类似分析表明,尽管小胶质细胞是大脑的主要吞噬细胞,但 OPC 中的 PL 含量是小胶质细胞中的十倍 [43]。这些结果与单核 RNA 测序分析一致,表明 OPC 表达编码在吞噬作用中具有关键作用的蛋白质的基因[45]。总体而言,这些发现表明 OPC 可能



神经科学的趋势神经科学

图 1. 少突胶质细胞前体细胞 (OPC) 吞噬大脑中的突触。小鼠视觉皮层 P36 处 OPC 与完整神经元突触 (即轴突会聚在树突棘上) 之间相互作用的连续电子显微镜图像和 3D 重建。(A) OPC 过程 (粉红色) 包含吞噬溶酶体 (PL), 囊泡簇 (V) 与轴突 (Ax) 和树突棘 (Sp) 之间的吞噬突触相邻。比例尺, 300 纳米。(B) 同一 OPC 过程的不同视图, 再次显示 PL 以及封装轴突和树突棘之间突触的突触后密度 (箭头)。突触前轴突中可见突触小泡。比例尺, 300 纳米。(C) 同一 OPC 过程的 3D 渲染显示了 OPC 细胞质内的 PL 和封装的轴突侧支 (虚线轮廓)。比例尺, 500 纳米。(D) 与 (A) 中相同的 OPC 的 3D 渲染, 轴突显示为灰色。突触 bouton 包裹在 OPC 细胞质内。(E) 树突 (D) 的蓝色 3D 渲染, 表示脊柱与 (D) 中所示的轴突突触。脊柱和侧支轴突分支仍然附着在它们的起源细胞上, 但完全被 OPC 细胞质包围 (未显示)。(F) 所有结构的 3D 渲染 (概述了轴突输入)。比例尺 (D-F), 1 微米。转载自 [43]。

通过吞噬多个年龄段的哺乳动物皮层中的突触来支持神经元回路的精细化或可塑性。

而布坎南等人。揭示了相对成熟小鼠 OPC 内神经元物质的证据, Auguste, Ferro 等人。(此后 Auguste 等人)应用多种成像方法来证明在出生后发育 (P10、P20 和 P27) 和成人 (P90) 期间小鼠视觉皮层的 OPC 内存在丘脑皮质突触 [46]。共聚焦显微复制、结构化照明显微镜和受激发射耗竭显微镜均显示来自皮质 OPC 内丘脑背外侧膝状体核 (通过兴奋性囊泡转运蛋白 vGluT2 的免疫染色鉴定) 的突触前输入。这一发现与 Buchanan 等人的结论一致。OPC 摄取的大多数突触可能是兴奋性的 [43]。除了分析 OPC 介导的固定组织吞噬, tdTomato+ OPC 报告小鼠大脑中 eGFP 标记的丘脑皮层轴突的双光子成像 [CSPG4-Cre(ERT2); Isl-tdTomato 小鼠] 进一步证明轴突和突触输入都位于体内 OPC 内。值得注意的是, 虽然作者观察到小胶质细胞和 OPC 都含有突触, 但成熟的少突胶质细胞几乎不含突触物质, 这与 Buchanan 等人的发现一致。该结果强调了突触摄取是 OPC 在少突胶质细胞谱系的其他细胞中的独特功能。

Xiao 等人、Buchanan 等人和 Auguste 等人的研究一起进行。确定了 OPC 在调节大脑突触连接方面的新作用, 这似乎与它们对少突和髓鞘形成的贡献无关 (图2, 关键图)。

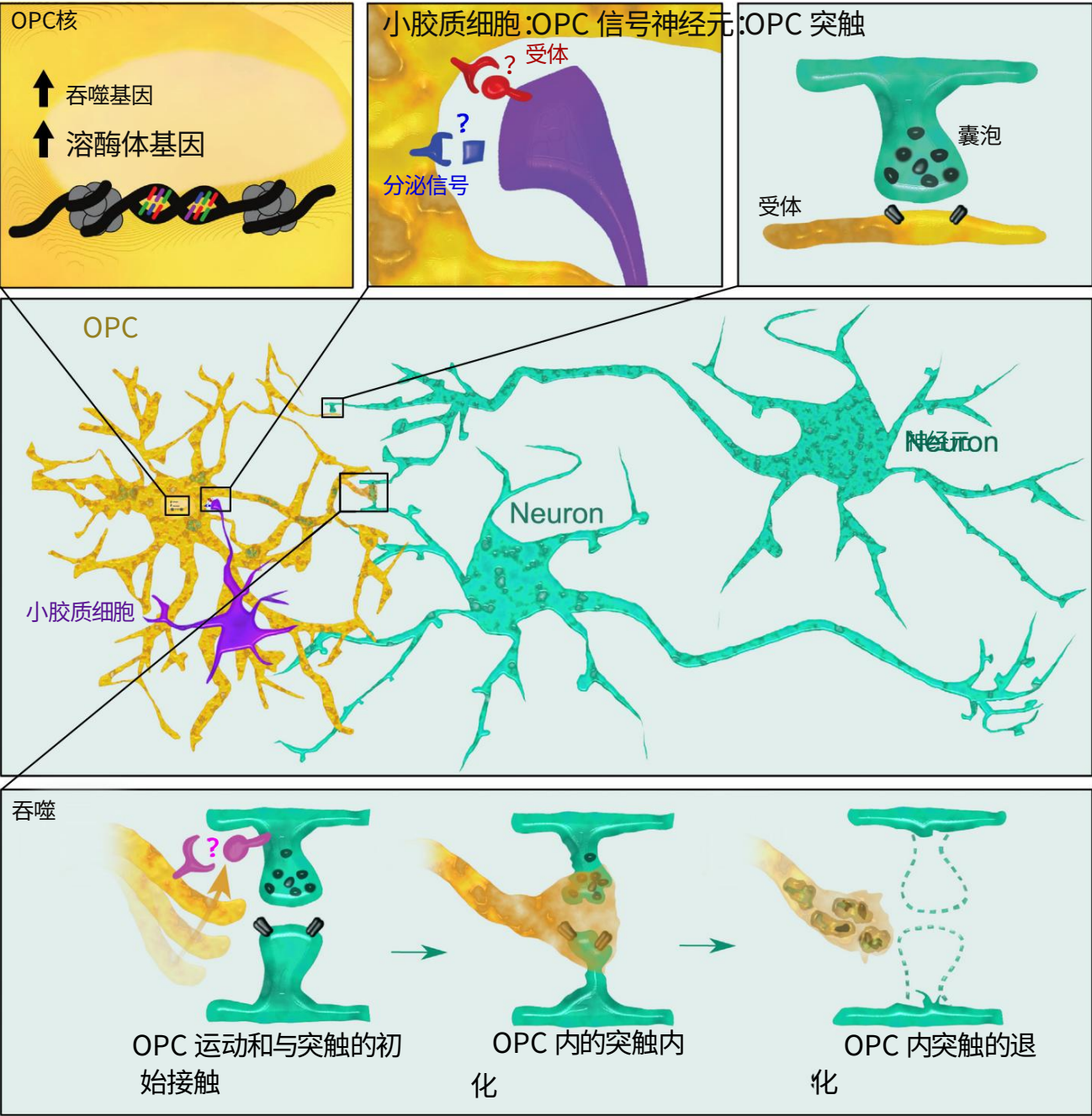
这些发现提出了一个重要问题: 被 OPC 内化的突触和轴突的命运如何? PL 内含有突触小泡的内化布顿残余物的定位表明, 这些输入正处于降解过程中 [43]。根据这一概念, Auguste 等人。观察到 OPC 中很大一部分被吞噬的突触物质与吞噬体和 PL 的分子标记共定位, 包括 EEA1、RAB7 和 LAMP2。作者还使用了一种用于突触消化的体内病毒探针 pSynDig (类似于 ExPre 构造 [3]), 以表明大量被 OPC 吞没的输入位于高酸性区室中, 它们很可能正在这些区室中退化。因此, OPC 至少部分通过吞噬途径摄取和消化突触, 类似于星形胶质细胞和小胶质细胞。

健康大脑中 OPC 对神经元物质的吞噬与 OPC 在炎症性脱髓鞘和神经退行性疾病背景下可以采用免疫活性状态的证据一致 [22, 47, 48]。例如, OPC 已被证明可以呈递抗原, 这种功能可能涉及吞噬轴突和突触以外的细胞外物质 [22, 47]。OPC 还通过吞噬受体 LRP1 的表达直接促进神经炎症, 表明在这种情况下 OPC 功能的潜在吞噬机制 [49]。最后, OPC 表达编码吞噬作用介质的基因, 进一步支持其在突触吞噬中的作用 [45, 50]。总之, OPCs 在小鼠视觉系统中吞噬突触的能力 [43, 46], 结合 OPCs 对斑马鱼视觉回路重塑的要求 [42], 表明 OPCs 在神经回路发育中的关键作用。

OPC 在吞噬活性和转录组学方面具有异质性单细胞转录组研究表明, OPC 是一种异质细胞类别, 在动物的整个生命周期中变得更加多样化 [40, 41, 51–53]。这种异质性增加的模式可以说与小胶质细胞的模式形成对比, 根据一些研究, 小胶质细胞随着年龄的增长变得不那么异质 [54]。这些观察结果提出了一个问题, 即某些 OPC 是否专用于吞噬突触而其他则不是。为了解决这个

关键人物

少突胶质细胞前体细胞 (OPC) 在大脑中的相互作用



神经科学的趋势 神经科学
(请参见下一页底部的图例。)

问题,奥古斯特等人。开发了一种基于高通量流式细胞术的方法来一次分析超过 25 000 个 OPC 中的突触前物质的数量。该分析表明,大约 20% 的 OPC 不包含突触输入,75% 的 OPC 包含中等数量的输入,5% 的 OPC 是“重吞噬者”,吞噬了特别多的突触 [46]。尽管组成这三组的 OPC 之间的其他潜在差异尚不清楚,但在转录组学和功能水平上揭示这些亚群的不同特性是了解 OPC 吞噬突触的生物学相关性的关键下一步。

OPC 功能受神经活动和与其他神经胶质细胞相互作用的调节若干证据表明 OPC 功能可受神经活动影响。例如,小鼠大脑中神经元的电活动对 OPC 增殖和分化为少突胶质细胞具有显著影响[37] (在别处综述[39])。同样,在斑马鱼中,药理学上增加的活性会诱导 OPC 增殖[51]。与这些发现一致,对先前黑暗饲养的小鼠进行急性视觉刺激显著增加了被 OPC 吞没的突触数量,表明该活动影响 OPC 的规范和非规范功能 [46]。有趣的是,就像神经元提供促进 OPC 增殖和吞噬活动的活动介导信号一样,OPC 向神经元提供反馈以通过蛋白聚糖 NG2 胞外域的脱落来塑造其电生理特性。NG2 的基因缺失或药物抑制抑制了电流振幅并降低了躯体感觉皮层神经元的长期增强[55]。除了 NG2 脱落外,OPC 已被证明可以通过抑制性神经递质 GABA 的定向释放来调节神经元的活动[56]。这些结果表明神经元和 OPC 之间的双向关系受到神经活动的严格调节,并且可能涉及神经元:OPC 突触的主动交流。

除了神经活动之外,OPC 功能还受 OPC 与其他类型神经胶质细胞 (例如星形胶质细胞和小胶质细胞)的相互作用的影响。这些多细胞相互作用促进了维持组织和回路稳态的协作环境[57-59]。例如,星形胶质细胞分泌各种生长因子,包括血小板衍生生长因子 (PDGF) 和表皮生长因子 (EGF),它们刺激 OPC 的生长和存活[60]。PDGF 是一种特别值得注意的星形胶质细胞和神经元衍生分子,它与 OPC 上的 PDGFR α 受体结合以影响 OPC 的发育和存活,同时还促进 OPC 分化和成熟少突胶质细胞的髓鞘形成 [61-65] (综述见 [66])。星形胶质细胞还通过物理接触和释放促进髓鞘形成的可溶性信号来促进 OPC 的成熟[58,67-71]。

类似于星形胶质细胞在 OPC 分化中的作用,小胶质细胞表达分泌因子,如肿瘤坏死因子 α (TNF α)、白细胞介素家族成员和血管内皮生长因子 (VEGF),这些因子已被证明可促进 OPC 分化和生长 [72-75]。小胶质细胞还结合并吞噬髓鞘以在发育过程中改变髓鞘形成[76]。虽然这项工作的大部分重点是小胶质细胞促进 OPC 存活和分化的方式,但大脑中小胶质细胞的消耗显著降低了 OPC 的突触吞噬活性,这表明小胶质细胞对 OPC 功能的多个方面都很重要 [46]。然而,在这种情况下连接小胶质细胞和 OPC 的具体机制在很大程度上是未知的。

图 2. OPC (金色)广泛接触大脑中的其他细胞类型,包括小胶质细胞 (紫色,中上)和神经元 (蓝绿色)。OPC 表达参与吞噬作用和溶酶体加工的基因 (左上),接收来自神经元的直接突触输入 (右上)和吞噬突触 (下)。OPCs 与小胶质细胞相互作用的分子通路 (中上;细胞表面受体,红色;分泌的信号通路,蓝色)以及 OPCs 靶向和吞噬突触的机制 (底部:假定的“吃我”信号,粉红色)很大程度上仍未定义。

虽然 OPC 吞噬突触的分子机制仍然是个谜,但这一过程可能受到一些与介导 OPC 分化和增殖的相同因素的影响。事实上,这两个过程都可能涉及 OPC 的细胞骨架重组,因为为了使 OPC 成为功能性少突胶质细胞,它们必须经历显著的形态变化。这些变化涉及其分支的重组、核形态的转变、髓鞘碱性蛋白 (MBP) 的产生以及将轴突包裹在螺旋状包裹中的细胞质过程的扩展[77-79] (综述见[80])。此外,OPCs 具有初级纤毛、基于微管的细胞表面突起,它们是非运动的,可以作为 OPCs 和其他细胞类型之间信号相互作用的位点。例如,PDGF-PDGFR α 串扰和 Sonic Hedgehog (Shh) 信号通过位于 OPC 表面的初级纤毛传输[81]。特别是,Shh 促进 OPC 分化并增加 OPC 和表达 NG2 的髓鞘形成前 OL 的数量。一旦完成从 OPC 到少突胶质细胞的转变,初级纤毛就会分解[81]。总之,OPC 和其他神经胶质细胞之间相互作用的星座,以及影响 OPC 的过多信号分子,暗示了这些神秘细胞的复杂性。

OPCs 作为神经系统疾病的潜在治疗靶点作为少突胶质细胞谱系的一部分,OPCs 长期以来一直被认为会导致与蛋白质病理和脱髓鞘相关的疾病,例如多发性硬化症[82]。最近的研究表明 OPCs 在神经回路重塑中的作用提出了一个问题,即 OPC 功能障碍是否也可能是其他神经系统疾病的促成因素,从自闭症等神经发育障碍到包括阿尔茨海默病在内的神经退行性疾病。例如,对处于阿尔茨海默病进展不同阶段的人类患者的转录扰动进行的单核 RNA 测序分析揭示了髓鞘形成和炎症相关基因的广泛破坏 [48,83-85]。特别是,阿尔茨海默病患者大脑中的 OPC 亚群的特征是抗原呈递基因的上调[48]。阿尔茨海默病患者的 OPCs 也富含负调节细胞死亡的基因,这可能代表保护受损神经元的补偿反应[85]。如果是这样,则 OPC 可以在治疗上用于治疗神经退行性疾病是可行的。与这种可能性一致,在阿尔茨海默氏病动物模型中开展的工作揭示了在疾病进展的相对早期阶段 OPC 形态、衰老和分化的变化[86-91]。这些破坏与 OPC 中基因表达的显著改变相对应,表明至少一些 OPC 可以呈现炎症特征,从而导致神经退行性病变。鉴于阿尔茨海默病与健康突触的病理性丧失有关,确定 OPC 吞噬突触是否会导致阿尔茨海默病和相关病症的神经生物学缺陷很重要。

OPCs 参与的另一个病理背景是脑瘤,特别是神经胶质瘤。OPCs 代表大脑中数量最多的增殖细胞,这一特征可能是有利的,也可能是危险的。通常,OPC 维持一致的细胞稳态细胞群,部分地通过主动排斥分支来维持区域[92] 来平铺大脑。OPCs 在整个生命周期中分裂和分化的能力使这些细胞成为一个无穷无尽的前体池,可以在受伤或疾病后的损伤后协助髓鞘再生。然而,OPCs 的增殖能力也可能增加导致癌症的虚假突变的可能性。事实上,OPCs 已被确定为神经胶质瘤的主要起源细胞 (尽管星形胶质细胞和 NSCs 的贡献并未被排除) [93,94]。具体而言,通过肿瘤抑制基因神经纤维瘤病 1 (NF1) 和 P53 的缺失激活 OPC 在小鼠疾病模型中引起神经胶质瘤[94]。神经胶质瘤可以快速生长,使其难以治疗,并且在儿童和成人中都有发现[95]。OPCs 在神经胶质瘤中的作用

指向新的治疗方法,以利用这些细胞强大的增殖能力来治疗癌症和其他疾病,包括神经退行性疾病。

OPC 还参与 CNS 对大脑和脊髓损伤的反应。例如,通过 OPC 上的 β -连环蛋白受体的 Wnt 信号传导对于损伤诱导的 OPC 增殖以及损伤区域内活化的小胶质细胞、巨噬细胞和星形胶质细胞的积累是必需的 [24]。此外,有条件地从 OPC 中选择性去除 β -连环蛋白可抑制神经胶质瘢痕形成,并使轴突在视神经损伤后更容易再生 [24]。在另一项研究中,OPCs 显示与蛋白多糖 NG2 结合以捕获神经元并在脊髓损伤后稳定营养不良的轴突长达数周 [96]。有趣的是,受伤的轴突和 OPC 之间的物理关联类似于突触样连接,这表明受伤的轴突和 OPC 之间的突触可能有助于塑造 OPC 对损伤的长期反应 [96]。进一步研究确定 OPCs 对 CNS 损伤反应的直接贡献可能揭示治疗受伤大脑的新治疗方向。

结束语和未来展望新出现的证据表明 OPC 是一种动态的异质细胞类别,在发育中和成熟的大脑中具有多种功能。特别是,对小鼠和斑马鱼的研究揭示了 OPC 在电路重塑中的新作用,OPC 可能至少部分通过吞噬突触来促进这一功能。在正在进行的和未来的研究中,确定 OPC 吞噬突触对大脑布线 and 功能的生物学后果至关重要。例如,两个关键问题是:(i) OPC 消除突触对于在大脑神经元之间建立适当数量和组织的突触是否必要?以及 (ii) OPC 吞噬突触如何影响神经元在生理水平上对外部刺激做出反应的能力?

为了解决这些问题,抑制 OPC 介导的突触吞噬而不显着影响少突发生的方法将非常有用。其他细胞类型(如小胶质细胞)的作用已通过细胞耗竭方法进行了表征,在这种方法中,特定的细胞类别被完全或大部分从大脑中移除 [97]。然而,这些方法已被证明难以用于研究 OPC,因为 OPC 具有增殖和替换变得不健康或经历细胞死亡的细胞的能力,因此对修饰具有高度抵抗力 [92,98]。一种更精确的方法可能是揭示控制突触被 OPC 吞噬的分子机制,然后有条件地从 OPC 中专门去除这些分子,并询问这如何影响大脑布线。尽管 OPC 参与吞噬突触的分子途径仍然未知,但可以想象,其中一些途径与星形胶质细胞和/或小胶质细胞吞噬突触所使用的途径重叠。例如,OPC 表达 MERTK,一种在发育中的小鼠大脑中介导星形细胞吞噬突触的受体。然而,OPC 不表达小胶质细胞吞噬调节剂补体 1q 或 Fractalkine 受体,这表明 OPC 和小胶质细胞吞噬突触的机制至少部分不重叠 [45,50]。未来工作的另一个重要目标是解决 OPC 介导的突触吞噬对神经系统疾病的可能贡献,特别是与突触数量病理变化相关的病症,如自闭症和阿茨海默病(参见未解决的问题)。

在概念层面上,鉴于小胶质细胞和星形胶质细胞通过吞噬突触参与回路重塑,确定为什么生物需要三种细胞类别来执行看似相似的功能也很重要。虽然回答这个问题需要更多的实验数据,但可能的原因之一是

悬而未决的问题OPC 介导的突触吞噬的生物学后果是什么? OPC 对突触的吞噬作用如何影响神经电路的连通性和功能?

OPC 会吞噬鼠标视觉系统之外的突触吗?

神经元和 OPC 之间的突触连接是否会影响 OPC 吞噬突触的能力?

OPC 是只吞噬神经元之间的突触,还是吞噬神经元:OPC 突触?

在实验上,如何将 OPC 对髓鞘形成的影响与其对电路布线的影响区分开来?

为什么有些 OPC 会吞噬突触而不是其他的?

OPC 介导的突触吞噬失调是否会导致以突触连接缺陷为特征的神经系统疾病?

能否利用 OPC 独特的增殖特性来治疗此类疾病?

突触修剪和重塑的过程高度依赖于上下文。就这一点而言,每种吞噬细胞类别在调节神经回路重塑方面的有效性可能会因过多的变量而异,例如年龄、性别、突触类型和所讨论的大脑区域。比较 OPC 在各种条件下介导突触消除的程度的其他研究将揭示 OPC 的特定特征,这些特征允许它们在健康和疾病中以依赖于上下文的方式消除突触。

致谢我们感谢 Vance

Soares 协助制作图2。这项工作得到以下资金来源 (对 LC)的支持:R00MH120051、DP2MH132943、R01NS131486、Rita Allen 学者奖、McKnight 学者奖、Klingenstein-Simons 神经科学奖学金,以及大脑和行为基金会 NARSAD 拨款。NMC 感谢 NIH 1RF1MH128840-01 和 NSF NeuroNex 2 奖 2014862 的支持。

利益申报

作者声明没有竞争利益。

参考

1. Allen, NJ and Lyons, DA (2018) Glia 作为中枢神经系统形成和功能的建筑师。科学 362, 181–185 2. Neniskyte, U. and Gross, CT (2017) Errant gardeners: glial-cell dependent synaptic pruning and neurodevelopmental disorders. 纳特.神经科学教师。 18, 658–670

3.李,J.H 等。(2021) 星形胶质细胞吞噬成年海马体突触以实现电路稳态。自然 590, 612–617 4. Wang, C. 等人。(2020) 小胶质细胞通过补体依赖性突触消除介导遗忘。科学 367, 688–694 5. Badimon, A. 等人。(2020) 神经元的负反馈控制

小胶质细胞的活动。自然 586, 417–423

6. Noctor, SC 等人。(2001) 来自放射状神经胶质细胞的神经元在新皮质中建立放射状单位。自然 409, 714–720 7. 克里斯托弗森, 堪萨斯等人。(2005) 血小板反应蛋白是星形胶质细胞分泌的蛋白质,可促进中枢神经系统突触发生。单元格 120, 421–433

8. Eroglu, C. 等人。(2009) 加巴喷丁受体 $\alpha 2\delta-1$ 是一种负责兴奋性中枢神经系统突触发生的神经元血小板反应蛋白受体。单元格 139, 380–392 9. Gallo, NB 等人。(2022) 小胶质细胞调节树形

吊灯细胞轴突突触发生。过程。国家队。学院。科学。美国 119, e2114476119

10. 宫本 A. 等人。(2016) 小胶质细胞接触在发育中的体感皮层中诱导突触形成。纳特.公社。 7, 12540 _

11. Nakayama, H. 等人。(2018) 小胶质细胞通过在发育中的大脑中促进 GABA 能抑制来允许攀爬纤维消除。纳特.公社。 9, 2830

12. Schafer, DP 等人。(2012) 小胶质细胞以活动和补体依赖的方式塑造产后神经回路。神经元 74, 691–705 13. Chung, WS 等人。(2013) 星形胶质细胞通过 MEGF10 和 MERTK 通路介导突触消除。自然 504, 394–400

14. Paolicelli, RC 等人。(2011) 小胶质细胞的突触修剪对于正常的大脑发育是必要的。科学 333, 1456–1458

15. Bercury, KK and Macklin, WB (2015) 中枢神经系统髓鞘形成的动力学和机制。开发。单元格 32, 447–458 16. Chung, WS 等。(2015) 星形胶质细胞控制突触的形成、功能和消除。冷泉港。透视。生物学。 7, a020370

17. Hammond, TR 等人。(2018) 小胶质细胞和大脑:发育和疾病中的互补伙伴。安奴。 Rev. Cell Dev.生物学。 34, 523–544

18. Bergles, DE and Richardson, WD (2015) 少突胶质细胞发育和可塑性。冷泉港。透视。生物学。 8, a020453

19. Kessaris, N. 等人。(2006) 前脑中少突胶质细胞的竞争波和胚胎系年龄的出生后消除。纳特.神经科学。 9, 173–179

20. Richardson, WD 等人。(2006) 少突胶质细胞战争。纳特.教师 神经科学。 7, 11–18

21. Yuen, TJ 等人。(2014) 少突胶质细胞编码的 HIF 功能耦合产后髓鞘形成和白质血管生成。单元格 158, 383–396

22. Falcao, AM 等。(2018) 疾病特异性少突胶质细胞系年龄细胞出现在多发性硬化症中。纳特.医学。 24, 1837–1844 23. Bradbury, EJ and Burnside, ER (2019) 超越神经胶质疤痕进行脊髓修复。纳特.公社。 10, 3879 24. Rodriguez, JP 等人。(2014) 废除少突胶质细胞前体细胞中的 β -连环蛋白信号可减少神经胶质瘢痕形成并促进中枢神经系统损伤后的轴突再生。 J. Neurosci。 34, 10285–10297

25. Akay, LA 等人。(2021) 各行各业的细胞:突触、血管和免疫功能中的少突胶质前体细胞。基因开发 35, 180–198 26. Katz, LC and Shatz, CJ (1996) 突触活动和皮质回路的构建。科学 274, 1133–1138 27. Hooks, BM and Chen, C. (2020) 小鼠视觉系统中依赖于经验的可塑性的电路。

神经元 107, 986–987

28. Logiacco, F. 等人。(2021) 小胶质细胞通过产后早期海马体中的 GABA 感知神经元活动。细胞代表 37, 110128 29. Liu, H. 等人。(2016) 小胶质细胞上的神经递质受体。中风血管。神经元。 1, 52–58

30. Bergles, DE 等人。(2000) 海马中寡聚树突状细胞前体细胞的谷氨酸能突触。自然 405, 187–191

31. Lin, SC and Bergles, DE (2004) 海马体中 GABA 能中间神经元和少突胶质细胞前体细胞之间的突触信号。纳特.神经科学。 7, 24–32

32. Karadottir, R. 等人。(2008) CNS 白质中少突胶质细胞前体胶质细胞的尖峰和非尖峰类别。纳特.神经科学。 11, 450–456

33. De Biase, LM 等。(2010) 少突胶质细胞谱系中的兴奋性和突触通讯。 J. Neurosci。 30, 3600–3611 34. Osterstock, G. 等人。(2018) 在脊髓神经胶质生成开始时,神经胶质突触形成于先驱少突胶质细胞前体细胞上。胶质细胞 66, 1678–1694

35. Ge, WP 等。(2006) 由 Ca^{2+} 可渗透 AMPA 受体介导的神经元-神经胶质突触的长期增强。科学 312, 1533–1537 36. Mount, CW 等人。(2019) 单突触追踪映射全脑传入少突胶质细胞前体细胞连接。 eLife 8, e49291

37. Gibson, EM 等人。(2014) 神经元活动促进哺乳动物大脑中的少突和适应性髓鞘形成。科学 344, 1252304 38. Nagy, B. 等人。(2017) 不同的神经元活动模式触发胼胝体少突胶质前体细胞的
不同反应。公共科学图书馆生物学。 15.e2001993 39. Moura,DMS 等。(2021) 神经元到少突胶质细胞前体细胞突触:少突胶质细胞发育和髓鞘形成的主角,以及治疗目标。正面。神经科学。 15.779125 _

40. de la Fuente, AG 等。(2020) 少突胶质细胞祖细胞蛋白质组随衰老的变化。摩尔。细胞。蛋白质组学 19, 1281-1302

41. Spitzer, SO 等人。(2019) 随着年龄的增长,少突胶质细胞祖细胞变得具有区域多样性和异质性。神经元101, 459-471

42. Xiao, Y. 等。(2022) 少突胶质细胞前体细胞通过调节轴突重塑来塑造视觉系统。纳特。神经科学。 25.280-284 43. Buchanan, J. 等人。(2022) 少突胶质细胞前体细胞
摄取小鼠新皮质中的轴突。过程。国家院。学院。科学。美国 119.e2202580119

44. Kinchen, JM 和 Ravichandran, KS (2008) Phagosome maturation: going thing through the acid test.纳特。摩尔。教师细胞生物学。 9.781-795 _

45. Yao, Z. 等。(2021) 跨等皮层和海马结构的转录组细胞类型的分类。单元格 184, 3222-3241

46.奥古斯特,YSS 等。(2022) 少突胶质细胞前体细胞在小鼠神经回路重塑过程中吞噬突触。纳特。神经科学。 25, 1273-1278 47. Kirby, L. 等人。(2019) 少突胶质前体细胞呈
递抗原并且是炎症性脱髓鞘中的细胞毒性靶点。
纳特。公社。 10.3887 48.
Pandey, S. 等人。(2022) 跨神经退行性疾病的疾病相关少突胶质细胞反应。细胞代表 40, 111189

49. Fernandez-Castaneda, A. 等人。(2020) OPC 对神经炎症的积极贡献由 LRP1 介导。神经病理学报。 139.365-382 50. Hrvatin, S. 等人。(2018) 小鼠视觉皮层中依赖于经验的转录
组学状态的单细胞分析。
纳特。神经科学。 21, 120-129

51. Marisca, R. 等人。(2020) 功能不同的寡聚树突状胶质细胞前体细胞亚群整合
神经活动并执行髓磷脂形成。纳特。神经科学。 23.363-374

52. Huang, W. 等人。(2020) 人类少突胶质前体细胞的起源和增殖状态。单元格 182, 594-608 53. Beiter, RM 等。(2022) 成年小鼠大脑中少
突胶质细胞祖细胞异质性的证据。科学。众议院 12, 12921 54. Hammond, TR 等人。(2019) 小鼠整个生命周期和受伤大脑中小胶质细胞的单细胞 RNA 测序揭示
了复杂的细胞状态变化。免疫力 50, 253-271 55. Sakry, D. 等人。(2014) 少突
胶质细胞前体细胞通过神经胶质 NG2 的活性依赖性胞外域裂解来调节神经网络。公共科学图书馆生物学。 12.e1001993

56. Zhang, X. 等。(2021) NG2 胶质细胞衍生的 GABA 释放调节和抑制性突触并导致
压力引起的焦虑。
纳特。公社。 12, 5740 57.
Peferoen, L. 等人。(2014) 少突胶质细胞-小胶质细胞在中枢神经系统中的串扰。免疫学 141, 302-313 58. Pang, Y. 等人。(2013) 星形胶质细胞和小
胶质细胞在体外支持少突胶质细胞发育和髓鞘形成中的不同作用。脑行为。 3, 503-514

59. Li, J. 等人。(2016) 少突胶质细胞谱系发育和白质病理学中的星形胶质细胞。
正面。细胞。神经科学。 10, 119 60. Durand, B. 和 Raff, M. (2000) 在少突胶质细胞发育过程中运行的细胞内在计时器。生物论文 22.64-71 61. Baron, W. 等人。(2000) 少突胶质细胞祖细胞中的 PDGF 和 FGF-2 信号:通过多种
细胞内信号通路调节增殖和分化。摩尔。细胞。
神经科学。 15.314-329

62. Baron, W. 等人。(2002) 少突胶质细胞前体有丝分裂原PDGF 通过激活 alpha (v) beta3整合素刺激增殖。 EMBO J. 21, 1957-1966

63. Richardson, WD 等人。(1988) 血小板衍生长因子在中枢神经系统正常胶质细胞生成中的作用。单元格53, 309-319 64. Noble, M. 等人。(1988) 血小板
衍生长因子
促进分裂和运动并抑制少突胶质细胞/2 型星形胶质细胞祖细胞的过早分化。自然 333, 560-562

65.拉夫,MC 等。(1988) 来自星形细胞的血小板衍生长因子驱动培养少突胶质细胞发育的时钟。自然 333, 562-565 66. Gaesser, JM 和 Fyffe-Maricich, SL (2016) Intracellular signal ing
pathway regulation of the myelination and remyelination in the CNS. Exp。神经元。 283.501-511

67. Bhat, S. 和 Pfeiffer, SE (1986) 通过富含星形胶质细胞的培养物提取物刺激少突胶质细胞。 J. Neurosci. 水库。 15.19-27

68. Ishibashi, T. 等人。(2006) 星形胶质细胞响应电脉冲促进髓鞘形成。神经元 49, 823-832

69. Iacobas, S. 和 Iacobas, DA (2010) 星形胶质细胞接近调节少突胶质细胞的髓鞘形成基因结构。神经元胶质细胞生物学。 6, 157-169

70. Sakurai, Y. 等人。(1998) 少突胶质细胞的分化发生在与星形胶质细胞接触时。 J. Neurosci. 水库。 52.17-26 71. Corley, SM 等人。(2001) 星形胶质细胞通过 alpha(6) 整合素-层粘连蛋白依赖机制在体外减弱少突胶质细胞死亡。胶质细胞 36, 281-294 72. Arnett, HA 等人。(2001) TNF alpha 促进少突胶质细胞祖细胞的增殖和髓鞘
再生。纳特。神经科学。 4, 1116-1122

73. Hayakawa, K. 等人。(2011) 血管内皮生长因子调节少突胶质前体细胞的迁移。 J. Neurosci。 31, 10666-10670

74. Sung, HY 等。(2019) 白细胞介素 33 在少突胶质前体细胞中的表达下调会损害少突胶质细胞谱系进展。 J. 神经化学。 150, 691-708 75. Zhang, Y. 等人。(2014) 大脑皮层神经胶质细胞、神经元和血管细胞的RNA 测序
转录组和剪接数据库。 J. Neurosci。 34, 11929-11947

76. Hughes, AN 和 Appel, B. (2020) 小胶质细胞吞噬髓鞘以改变发育性髓鞘形成。纳特。神经科学。 23.1055-1066 _

77. Osterhout,DJ 等。(1999) 少突胶质细胞的形态分化需要激活 Fyn 酪氨酸激酶。 J. 细胞生物学。 145, 1209-1218

78. Marton, RM 等人。(2019) 寡聚树突状胶质细胞在人类三维神经培养中的分化和成熟。纳特。
神经科学。 22.484-491

79. Zuchero, JB 等人。(2015) CNS 髓鞘包裹是由
肌动蛋白分解。开发。单元格 34, 152-167

80. El Waly, B. 等人。(2014) 正常和病理性中枢神经系统中的少突。正面。神经科学。 8, 145 81. Falcon-Urrutia, P. 等人。(2015) 通过初级纤毛的 Shh 信号调节大量少突胶质细胞分化。 PLoS —10,e0133567

82. Psenicka,MW 等人。(2021) 连接多发性硬化症中的神经炎症和神经变性:少突胶质细胞前体细胞是否与疾病有关?正面。细胞。神经科学。 15.654284 83.
Mathys, H. 等人。(2019) 单细胞转录组学分析
阿尔茨海默氏病。自然 570, 332-337

84. Sadick, JS 等。(2022) 星形胶质细胞和少突胶质细胞在阿尔茨海默病中发生
dergo 亚型特异性转录变化。神经元 110, 1788-1805

85. Grubman, A. 等人。(2019) 阿尔茨海默病患者的内嗅皮层单细胞图谱揭示了细胞
类型特异性基因表达调控。纳特。神经科学。 22, 2087-2097 86. Zhang, P. 等人。(2019) Senolytic 疗法可减轻阿尔茨海默病模型中Aβ 相关的少突
胶质细胞祖细胞衰老和认知缺陷。纳特。神经科学。 22.719-728 _

87. Vanzulli, I. 等人。(2020) 少突胶质细胞祖细胞的破坏是阿尔茨海默病三重转基因
小鼠模型病理学的早期迹象。神经生物学。 94 岁。130-139 岁 88. 德赛,MK 等。
(2010) 阿尔茨海默病小鼠的早期少突胶质细胞/髓磷脂病理学构成了一种新的
治疗目标。是。 J. 帕索尔。 177, 1422-1435

89. Nihonmatsu-Kikuchi, N. 等人。(2021) plexin-B3 (+) 少突胶质前体细胞在阿尔茨海默病发病机制中的重要作用。公社。生物学。 4,870

90. Chacon-De-La-Rocha, I. 等人。(2020)阿尔茨海默病样病理学APP/PS1 模型中少突胶质前体细胞营养不良和衰变加速。正面。细胞。神经科学。 14、575082 91. Kenigsbuch, M. 等人。(2022)多种 CNS 病理之间共享的与疾病相关的寡聚树突状细胞特征。纳特。神经科学。 25,876–886

92. 休斯,EG 等。(2013) 少突胶质细胞祖细胞通过自我排斥平衡生长,以实现成人大脑的稳态。纳特。神经科学。 16,668–676

93. Zong, H. 等人。(2015) 恶性神经胶质瘤的起源细胞及其在治疗发展中的意义。冷泉港。透视。生物学。 7,a020610

94. Liu, C. 等人。(2011) 双标记镶嵌分析揭示了神经胶质瘤中的肿瘤细胞来源。单元格 146,209–221 95. Monje, M. 和 Karadottir, RT (2021)髓鞘可塑性的光明面和黑暗面:健康和疾病中的神经元-胶质细胞相互作用。研讨会。细胞开发生物学。 116,10–15

96. Filous,AR 等。(2014) 通过NG2 蛋白多糖 + 细胞和病灶中营养不良的轴突之间的突触样连接的截留在脊髓损伤后的再生失败中起作用。 J. Neurosci。 34, 16369–16384

97. Spangenberg, E. 等人。(2019) CSF1R 抑制剂持续耗竭小胶质细胞会损害阿尔茨海默病模型中的实质斑块发育。纳特。公社。 10,3758 98.邢,YL 等。(2023)成年小鼠中枢神经系统少突胶质祖细胞的高效药物遗传学消融。细胞代表方法 3, 100414