

# 神经细胞与NG2胶质细胞的突触联系

刘远<sup>1,2</sup>, 叶云<sup>3</sup>, 李明超<sup>2</sup>, 张祚<sup>1</sup>, 周吉银<sup>1</sup>

**摘要** NG2胶质细胞是少突胶质细胞的前体,它们与神经细胞有突触联系。NG2胶质细胞具有高度分枝的形态,从细胞体辐射出大量的轴突,并表达一系列复杂的电压门控通道。神经细胞-NG2胶质细胞突触在分化为髓鞘化的少突胶质细胞中及调控神经网络系统活动方面起着重要作用。

**关键词** 神经细胞;NG2胶质细胞;突触;少突胶质细胞;髓鞘

**中图分类号** R741;R741.02 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.03.008

刘远, 叶云, 李明超, 等. 神经细胞与NG2胶质细胞的突触联系[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(3): 135-137.

NG2胶质细胞具有独特的电生理特性,包括各种电压和配体激活的通路,并赋予这些细胞特定的生理表型。关于NG2胶质细胞表达的受体和通道的类型已有广泛研究,但它们在体内的功能尚未完全定义。特别是在发育及成年的生理和病理条件下,不同的膜信号转导通路是如何集成在NG2胶质细胞上的仍未可知。神经细胞-NG2胶质细胞突触的发现为探讨这一问题以及定义在中枢神经系统中神经细胞和NG2胶质细胞之间的功能关系提供了路径。神经细胞-NG2胶质细胞突触能影响NG2胶质细胞分化为髓鞘化的少突胶质细胞,而少突胶质细胞在髓鞘修复方面有重要作用<sup>[1]</sup>。

## 1 NG2胶质细胞的受体表达

目前,在NG2胶质细胞上发现的受体包括谷氨酸受体、 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric, GABA)受体及神经调节受体(肾上腺素能受体、乙酰胆碱受体、多巴胺受体、甘氨酸受体、嘌呤受体、5-羟色胺受体)。

谷氨酸受体包括离子型及代谢型谷氨酸受体,离子型谷氨酸受体由 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酮酸( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate receptor, AMPA)受体、红藻氨酸受体、N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体和 $\delta$ 受体四个亚家族组成。AMPA受体亚基被命名为GluA1-GluA4,红藻氨酸受体亚基被命名为GluK1-GluK5, NMDA受体亚基被命名为GluN1、GluN2A-GluN2D和GluN3<sup>[2]</sup>。NG2胶质细胞表达AMPA和红藻氨酸受体,AMPA/红藻氨酸受体在NG2胶质细胞形成的直接谷氨酸能突触中被原位激活。目前,NG2胶质细胞是唯一显示能与神经细胞形成直接突触的神经胶质细胞,在所有情况下它们都是突触后的,电镜分析在其轴突中未检测到突触前特异性。AMPA/红藻氨酸受体在体内NG2胶质细胞中的作用尚不清楚,但来自体外研究的证据表明,它们可能调节许多NG2胶质细胞的行为。在体外,AMPA/红藻氨酸受体拮抗剂可刺激NG2胶质细胞迁移,而激动剂可抑制NG2胶质细胞的增殖和分化。在小脑切片,抑制神经细胞活性(从而抑制

谷氨酸释放)或阻断AMPA受体会增加NG2胶质细胞的增殖和分化,但这种分化的增加并未伴随髓鞘形成的增加<sup>[3]</sup>。

功能性NMDA在整个少突胶质细胞谱系中表达,在培养脑片上发现NG2胶质细胞上的NMDA受体是 $\text{Ca}^{2+}$ 通透、对 $\text{Mg}^{2+}$ 敏感,可被NMDA受体特异性拮抗剂MK801或D-APV所阻断<sup>[4]</sup>。但是NG2胶质细胞中NMDA受体的表达不是普遍的(胼胝体中只有60%的细胞对NMDA应答),且受体的密度非常低。NMDA受体表达随NG2胶质细胞分化而下降,如GluN1 mRNA在新形成的少突胶质细胞中的表达比NG2胶质细胞低5倍<sup>[5]</sup>。在神经调节蛋白(neuregulin, NRG)或脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的存在下,少突胶质细胞中NMDA受体介导的谷氨酸信号可促进共培养体系中轴突的活性依赖性髓鞘化,表明NMDA受体在调节髓鞘形成中有重要作用<sup>[6]</sup>。培养条件下,NG2胶质细胞表达I组(mGluR1、mGluR5)、II组(mGluR3)和III组(mGluR4)代谢型谷氨酸受体。代谢型的谷氨酸受体在调节NG2胶质细胞发育和突触可塑性中可能发挥重要作用。

GABAA受体是由两个 $\alpha$ 、两个 $\beta$ 和一个 $\gamma$ 亚基组成的异戊酰胺。亚基组成影响受体复合物的敏感性、动力学、药理学特征和细胞表面分布。含85%的NG2胶质细胞的混合胶质细胞培养物中检测到的mRNA有 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 、 $\gamma 2$ 、 $\gamma 3$ 和低水平 $\gamma 1$ 、 $\alpha 3$ 亚基表达最高,不表达 $\alpha 6$ ,故NG2胶质细胞具有低亲和力、激活缓慢的受体。突触定位相关的 $\gamma 2$ 亚基的表达随年龄增长而下降与皮质NG2胶质细胞的GABA能突触联系频率随年龄增长而减少相关<sup>[7]</sup>。

神经调节受体的表达主要通过外源性激动剂在培养或脑切片中的应用来证明。这些受体在原位或体内的自发激活未被报道。不像谷氨酸和GABA,神经调节剂如去甲肾上腺素和5-羟色胺通常由神经细胞静脉曲张状态远距离投射释放出来,可能通过相关受体影响广泛区域的神经细胞和胶质细胞。但ATP例外,它可由星形胶质细胞和突触囊泡在本地释放。虽然编码神经调节受体的

**作者单位**

1. 陆军军医大学第二附属医院国家药物临床试验机构  
重庆 400037

2. 西南医科大学药学院

四川 泸州 646000

3. 西南医科大学附属医院药剂科

四川 泸州 646000

**基金项目**

国家自然科学基金(No. 81770806, 81471040);重庆市基础与前沿研究计划重点项目(No. cstc2015jcyjBX0138)

**收稿日期**

2018-05-02

**通讯作者**

周吉银

zhoujiyin@gmail.

com

mRNA 很少,但这些受体所表现出的高信号扩增可能使少数受体在NG2胶质细胞中产生巨大改变。神经调节剂的释放与脑状态的变化有关,如情绪、注意力和睡眠。这些状态的改变对NG2胶质细胞行为的调控很少有研究,但神经调节剂受体的表达表明它们有可能受到影响,并且可能受到神经递质诱导而有助于神经回路的可塑性。

这些NG2胶质细胞表达的受体的发现提示NG2胶质细胞可能参与某些特殊的功能。对于NG2胶质细胞上的受体的研究是了解NG2胶质细胞及其在中枢神经系统中功能的一个基本而又重要的方向。

## 2 神经细胞-NG2胶质细胞突触的分布

在发育和成年的小鼠海马中,NG2胶质细胞接受来自兴奋神经细胞的突触,这些突触的功能一直是许多研究的对象。转基因序列的实现及基因特异性敲除大大地促进生理学研究,并为神经细胞-NG2突触的研究提供支持。从生理、形态和超微结构方面已证实NG2胶质细胞与神经细胞有直接的突触联系。然而,NG2胶质细胞在发育和成年中枢神经系统中的作用尚未完全定义,故神经细胞-NG2胶质细胞突触的生理作用很大程度上也不能确定。总结这些突触在哪个部位、什么时间能在NG2胶质细胞上发现,这可能很大程度上阐明NG2胶质细胞在发育中和神经细胞-NG2胶质细胞关系中的作用。

### 2.1 在灰质

在大脑的多个区域NG2胶质细胞可接收到谷氨酸能突触,包括海马、大脑皮质、脑干、胼胝体、小脑白质和小脑皮质。在海马,CA1区的NG2胶质细胞可接收CA3区锥体神经元的突触。在大脑皮质的桶状皮质丘脑皮质投射与NG2胶质细胞形成突触<sup>[8]</sup>。在小脑皮质的分子层,攀缘纤维释放的谷氨酸引发AMPA受体通道介导的电流<sup>[9]</sup>。在所有的灰质区域NG2胶质细胞的兴奋性突触,如谷氨酸电流,显示一些共同的特点包括:小振幅、快速动力学和对AMPA受体拮抗剂的高敏感性。然而,不同大脑区域NG2胶质细胞突触的功能差异仍需进一步研究。

除了谷氨酸能突触,在海马和皮质,NG2胶质细胞也接受GABA能突触。在海马CA1区,NG2胶质细胞直接收到中间神经元输出的GABA能,它们的输入通过激活GABA<sub>A</sub>受体通道引发NG2胶质细胞抑制性突触后电流(inhibitory postsynaptic currents, IPSCs)<sup>[10]</sup>。

### 2.2 在白质

在白质区域,NG2胶质细胞占很大数量,它们通过一系列复杂的发育过程和细胞的改变最终合成髓鞘包围轴突,分化成少突胶质细胞。有研究报道,在胼胝体轴突和NG2胶质细胞形成的直接兴奋性突触联系有功能性的相互作用<sup>[11]</sup>。这种突触也在无髓鞘轴突和NG2胶质细胞中发现,这表明它们可能介导白质中神经细胞和NG2胶质细胞间的发育信号。由于无髓鞘轴突只占胼胝体轴突总数的30%,与这部分无髓鞘轴突优先联系的NG2胶质细胞可能与髓鞘形成过程有关。在白质神经递质释放与神经细胞间突触囊泡融合更相似,都依赖于动作电位的

强度和传播及Ca<sup>2+</sup>微信号。此外,在白质NG2胶质细胞表达Ca<sup>2+</sup>通透性的AMPA受体通道使其更好地应对谷氨酸能输入引起的大量突触后反应和相关的Ca<sup>2+</sup>依赖的细胞内事件。在白质NG2胶质细胞上GABA能突触的存在仍不能确定。在胼胝体,自发或诱发的GABA受体介导的反应未得到证实<sup>[12]</sup>。其他的白质区域,包括其他皮质下区和小脑仍需更深的探索。

值得注意的是,突触和非突触这两种不同类型的神经细胞-NG2胶质细胞联系可能同时发生在白质。最近有项关于清醒有行为能力小鼠的前运动皮质的研究显示,选择性光刺激该皮质区域的神经细胞导致前运动皮质的深层和皮下白质的NG2胶质细胞的增殖、少突胶质细胞生成和髓鞘形成增多<sup>[13]</sup>。这种活动依赖性的髓鞘形成也会使对应肢体的运动功能增强,暗示这种活动依赖性的少突胶质细胞生成和髓鞘形成与行为的改进有因果联系。在出生后白质的成熟过程中,突触和非突触机制对NG2胶质细胞发育和功能的影响可能会发生改变。需要进一步研究以确定这些机制是如何集成在NG2胶质细胞上的以及怎样影响少突胶质细胞生成和髓鞘形成。

### 2.3 在侧脑室室管膜下区

功能性的突触联系似乎发生在所有的神经细胞和NG2胶质细胞间,那么是否有某个区域NG2胶质细胞不接受神经细胞的突触。NG2胶质细胞大量存在于侧脑室室管膜下区,尽管它们应答多种细胞外信号,但不接受神经细胞突触。因此,推测NG2胶质细胞在迁移前不易形成突触联系,迁移可能与突触的存在不相容。这个假设通过一个脱髓鞘模型验证,相邻的胼胝体局灶性脱髓鞘使NG2胶质细胞迁移出侧脑室室管膜下区大大增加,发现侧脑室室管膜下区的NG2胶质细胞和迁移到胼胝体前的迁移的NG2胶质细胞都未与神经细胞建立突触联系<sup>[14]</sup>。然而,一旦到达白质在分化为髓鞘化少突胶质细胞前,它们通过谷氨酸能突触与轴突建立功能性联系。这些突触的功能与胼胝体本地NG2胶质细胞与轴突间建立相似。

这些发现引出有关调控神经细胞-NG2胶质细胞突触形成的细胞和分子机制的问题,在发育过程中这些突触如何被调控。特别是,这些突触是否维持在NG2胶质细胞的整个发育过程中,如增殖、迁移和分化。

## 3 神经细胞-NG2胶质细胞突触的功能

神经细胞很可能通过突触联系调控NG2胶质细胞的发育和功能,那么NG2胶质细胞是否调控神经细胞的功能?在特定神经回路中神经细胞-NG2胶质细胞突触更详细的功能分析基础上,产生了一些有趣的假设。

有一些关于NG2胶质细胞上突触前末梢的类型和起源的详细研究。是突触的输入还是突触前神经细胞激活NG2胶质细胞和其他神经细胞,这个问题很重要,可以想象共享相同的突触前输入会增加NG2胶质细胞和特定神经细胞群体上同步的突触后活动的可能性。Mangin等<sup>[15]</sup>研究出生后3~21 d小鼠海马齿状回门区NG2胶质细胞上突触前末梢的起源,发现在灰质NG2胶质细胞与中间神经细胞联系密切。这种结构上的联系

反映这些细胞类型生理上的相互作用,包括门区中间神经细胞和接受颗粒细胞和CA3区锥体神经细胞兴奋性输入的NG2胶质细胞。在门区NG2胶质细胞,出生后前3周自发兴奋性突触后电流(spontaneous excitatory postsynaptic currents, sEPSCs)的频率和幅度会增加;反之,sEPSCs增强和衰减的时间显著缩短,表明NG2胶质细胞上的谷氨酸能突触经历一个成熟的过程并与同一时期对应的神经细胞相似。GABA能拮抗剂诱导的动作电位在两种细胞类型上同步发生,且振幅呈正相关。此外,氨甲酰胆碱增加的兴奋性突触后电流(excitatory postsynaptic current, EPSC)活动,彼此靠得更近的细胞比相隔超过200 μm的细胞更容易表现出同步的EPSC。

大脑其他区域的研究显示NG2胶质细胞常与神经细胞共享突触前末梢。例如,在斜方体内侧核(medial nucleus of trapezoid body, MNTB),来自Held花萼(CoH)的谷氨酸能末端会与MNTB的一个主要的神经细胞形成轴体突触。在该区域,NG2胶质细胞也接受来自CoH的兴奋性输入。然而,不同于神经细胞接受谷氨酸能和GABA能输入,NG2胶质细胞只接受AMPA受体介导的突触输入<sup>[16]</sup>。与海马齿状回一样,对神经细胞和NG2胶质细胞的同时记录表明它们接受同步自发的输入。另外发现小脑NG2胶质细胞和浦肯野细胞也共享突触前输入,它们同时被攀缘纤维末端支配<sup>[9]</sup>。一个浦肯野细胞只与一个攀缘纤维联系,而NG2胶质细胞可接受多个攀缘纤维的输入,使之能够监控并整合多个邻近的浦肯野细胞产生的活动。

NG2胶质细胞不仅与神经细胞同步活动,也直接参与长时程增强(long-term potentiation, LTP)。神经细胞-NG2胶质细胞突触也经历活动依赖性的改变,相当于神经细胞兴奋性突触的LTP<sup>[17]</sup>。研究证实Schaffer侧支和NG2胶质细胞在大鼠海马CA1区有活性依赖的可塑性。用theta低频刺激(theta burst stimulation, TBS)刺激Schaffer侧支引起NG2胶质细胞的EPSCs持续增强,这个50%左右的EPSCs增强和在CA1区锥体神经元上记录到的LTP相似,而且只发生在Schaffer侧支和CA1区NG2胶质细胞的神经细胞-NG2胶质细胞突触中。不同于神经细胞-神经细胞突触,神经细胞-NG2胶质细胞突触LTP的诱导和表达依赖于NG2胶质细胞上Ca<sup>2+</sup>通透性AMPA受体的激活,这就意味着持续的兴奋需要Ca<sup>2+</sup>的不断内流,但这种正反馈的机制还不是很清楚。NG2蛋白多糖可通过谷氨酸受体结合蛋白(glutamate receptor-interacting protein, GRIP)与突触后AMPA受体结合,暗示在NG2胶质细胞膜上NG2蛋白和AMPA受体的表达可能被共调控。因此,LTP可能被不同水平的NG2蛋白多糖调控。

NG2胶质细胞通过NG2蛋白多糖参与周围神经细胞的双向串扰,这有助于阐明NG2胶质细胞在神经细胞网络中的功能<sup>[18]</sup>。NG2蛋白被α-分泌酶ADAM10切割释放细胞外结构域于细胞外基质。药理阻断这一过程或敲除NG2基因导致躯体感觉皮质锥体神经细胞上NMDA和AMPA受体电流及NMDA依赖的LTP大量减少。同样,NG2敲除小鼠也表现出异常的感觉运动功能。虽然,NG2蛋白细胞外功能区调控NMDA和AMPA受体

电流的机制仍不能确定,但这揭示NG2胶质细胞在调节突触可塑性的新生理作用还可推测NG2胶质细胞可能通过释放因子影响突触活动来调控发育和成熟大脑的突触网络。

#### 4 总结

NG2胶质细胞上的突触输入可通过调节髓鞘形成进而提高传导速度来提高神经回路的效率,并且神经细胞-NG2胶质细胞突触具有可塑性。因此,本文概述NG2胶质细胞上的受体表达以及神经细胞与NG2胶质细胞的突触联系和功能,对于阐明NG2胶质细胞在神经网络和中枢神经系统损伤修复中的作用,以及解释学习和记忆的分子基础具有重要意义。

#### 参考文献

- [1] Czepiel M, Boddeke E, Copray S. Human oligodendrocytes in remyelination research[J]. *Glia*, 2015, 63: 513-530.
- [2] Larson VA, Zhang Y, Bergles DE. Electrophysiological properties of NG2(+) cells: Matching physiological studies with gene expression profiles[J]. *Brain Res*, 2016, 1638: 138-160.
- [3] Fannon J, Tarmier W, Fulton D. Neuronal activity and AMPA-type glutamate receptor activation regulates the morphological development of oligodendrocyte precursor cells[J]. *Glia*, 2015, 63: 1021-1035.
- [4] Tamura Y, Kataoka Y, Cui Y, et al. Multi-directional differentiation of doublecortin- and NG2-immunopositive progenitor cells in the adult rat neocortex in vivo[J]. *Eur J Neurosci*, 2007, 25: 3489-3498.
- [5] Zhang Y, Chen K, Sloan SA, et al. An RNA-sequencing transcriptome and splicing database of glia, neurons, and vascular cells of the cerebral cortex[J]. *J Neurosci*, 2014, 34: 11929-11947.
- [6] Lundgaard I, Luzhynskaya A, Stockley JH, et al. Neuregulin and BDNF induce a switch to NMDA receptor-dependent myelination by oligodendrocytes[J]. *PLoS Biol*, 2013, 11: e1001743.
- [7] Balia M, Velez-Fort M, Passlick S, et al. Postnatal down-regulation of the GABAA receptor gamma2 subunit in neocortical NG2 cells accompanies synaptic-to-extrasynaptic switch in the GABAergic transmission mode[J]. *Cereb Cortex*, 2015, 25: 1114-1123.
- [8] Mangin JM, Li P, Scafidi J, et al. Experience-dependent regulation of NG2 progenitors in the developing barrel cortex[J]. *Nat Neurosci*, 2012, 15: 1192-1194.
- [9] Lin SC, Huck JH, Roberts JD, et al. Climbing fiber innervation of NG2-expressing glia in the mammalian cerebellum[J]. *Neuron*, 2005, 46: 773-785.
- [10] Dimou L, Gallo V. NG2-glia and their functions in the central nervous system[J]. *Glia*, 2015, 63: 1429-1451.
- [11] Kukley M, Capetillo-Zarate E, Dietrich D. Vesicular glutamate release from axons in white matter[J]. *Nat Neurosci*, 2007, 10: 311-320.
- [12] Ziskin JL, Nishiyama A, Rubio M, et al. Vesicular release of glutamate from unmyelinated axons in white matter[J]. *Nat Neurosci*, 2007, 10: 321-330.
- [13] Gibson EM, Purger D, Mount CW, et al. Neuronal activity promotes oligodendrogenesis and adaptive myelination in the mammalian brain[J]. *Science*, 2014, 344: 1252304.
- [14] Etxeberria A, Mangin JM, Aguirre A, et al. Adult-born SVZ progenitors receive transient synapses during remyelination in corpus callosum[J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13: 287-289.
- [15] Mangin JM, Kunze A, Chittajallu R, et al. Satellite NG2 progenitor cells share common glutamatergic inputs with associated interneurons in the mouse dentate gyrus[J]. *J Neurosci*, 2008, 28: 7610-7623.
- [16] Muller J, Reyes-Haro D, Pivneva T, et al. The principal neurons of the medial nucleus of the trapezoid body and NG2(+) glial cells receive coordinated excitatory synaptic input[J]. *J Gen Physiol*, 2009, 134: 115-127.
- [17] Ge WP, Yang XJ, Zhang Z, et al. Long-term potentiation of neuron-glia synapses mediated by Ca<sup>2+</sup>-permeable AMPA receptors[J]. *Science*, 2006, 312: 1533-1537.
- [18] Sakry D, Neitz A, Singh J, et al. Oligodendrocyte precursor cells modulate the neuronal network by activity-dependent ectodomain cleavage of glial NG2[J]. *PLoS Biol*, 2014, 12: e1001993.