

综 述

胶质细胞干细胞/前体细胞特性的研究进展

谭子健^{**}, 巨淑慧^{**}, 黄 潇, 谷亚坤, 苏志达^{*}

第二军医大学神经科学研究所, 分子神经生物学教育部重点实验室, 上海 200433

摘 要: 胶质细胞是脑内数量最多的神经细胞, 包括星形胶质细胞、少突胶质前体细胞、NG2胶质细胞等多种类型, 具有维持神经系统内环境稳态、支持和营养神经元、调控神经信号传导等多种重要功能。近年来, 随着研究的深入, 越来越多的证据表明某些特定的胶质细胞在一定条件下表现出干细胞的特性, 发挥干细胞的功能。例如, 在病理损伤条件下, 星形胶质细胞和少突胶质前体细胞均会被活化而出现增殖、分化, 体外分离培养可自我更新形成神经球。这些活化的星形胶质细胞和少突胶质前体细胞形成的神经球能够被诱导分化为星形胶质细胞、少突胶质细胞和神经元。此外, 通过强制性表达外源基因能将星形胶质细胞和NG2胶质细胞转分化为神经元, 这可能也是其干细胞特性的一种体现。本文在已有研究的基础上, 总结了放射状胶质细胞、少突胶质前体细胞、星形胶质细胞、NG2胶质细胞与其它类型胶质细胞的干细胞特性、干细胞特性形成的条件、它们可能产生的子代细胞以及涉及的分子信号调控通路。深入探讨胶质细胞的干细胞特性及生理功能, 有利于促进其在神经系统损伤修复领域的临床应用。

关键词: 胶质细胞; 神经干细胞; 前体细胞; 生物学特性; 功能

中图分类号: R329

Glial cells function as neural stem cells and progenitor cells

TAN Zi-Jian^{**}, JU Shu-Hui^{**}, HUANG Xiao, GU Ya-Kun, SU Zhi-Da^{*}

Institute of Neuroscience and Key Laboratory of Molecular Neurobiology of Ministry of Education, The Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Abstract: Glial cells, including astrocytes, oligodendrocyte progenitor cells (OPCs), NG2-glia, *etc*, are broadly distributed throughout the central nervous system (CNS). Also, it has been well known that glial cells play multi-roles in physiological and pathological processes in the CNS, such as maintaining homeostasis, providing neurotrophins for neurons and regulating neural signal transmission. Recently, increasing evidence showed that glial cells may also function as neural stem/progenitor cells and contribute to adult neurogenesis or neuroregeneration. In pathological conditions, for instance, astrocytes and OPCs could be activated to proliferate and differentiate. When cultured *in vitro*, they could form neurospheres which possess the ability to differentiate into astrocytes, oligodendrocytes and neurons. Additionally, forced expression of exogenous genes in astrocytes and NG2-glia can successfully reprogram them into neurons, which may also be suggestive of their stem/progenitor cell features. Here, we review current knowledge of the stem cell-like properties of glial cells, including what types of glial cells can function as stem/progenitor cells, how they can acquire the stem/progenitor potential and what progenies can be produced. These insights may foster a better understanding of glial cell biology and function in physiological or pathological processes in the CNS and lead to the idea of using the stem/progenitor-like glial cells as endogenous cell source for neural repair.

Key words: glial cell; neural stem cell; progenitor; biological property; function

Received 2016-09-21 Accepted 2016-12-01

Research from the corresponding author's laboratory was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 31671110, 81271352), Shanghai Technological Innovation Program (No. 15JC1400202) and Shanghai Pujiang Program, China (No. 15PJ1410500).

^{**}These authors contributed equally to this review.

^{*}Corresponding author. Tel: +86-21-81871042-506; Fax: +86-21-65492132; E-mail: suzhida@smmu.edu.cn

神经元和胶质细胞是组成神经系统的两种基本细胞成份。以往的观点认为, 神经元能对外界刺激产生反应, 并产生动作电位, 是神经系统发挥神经功能的“主角”; 而胶质细胞不能产生动作电位, 仅表现为对神经元的支持和营养作用, 是神经系统内的“配角”。然而, 随着对胶质细胞研究的进一步深入, 越来越多的证据表明, 胶质细胞在神经系统内微环境稳态维持、神经信号传导、突触结构形成和神经环路可塑性等过程中发挥了重要的功能。尤其值得注意的是, 近年来神经系统内胶质细胞在生理或病理条件下的生物学特性和功能的异质性逐渐引起研究人员的重视。胶质细胞的类型多样性与功能差异性提示, 特定类型的胶质细胞可能具有特定的功能。

神经干细胞 (neural stem cells, NSCs) 是一类具有多种分化潜能的神经细胞, 具有以下几个重要的生物学特点: (1) 能够自我更新; (2) 可分化为多种细胞; (3) 分化不完全。胶质细胞则是一类处于终末分化阶段的细胞。然而, 最近的研究表明, 在特定环境下一些胶质细胞仍可表现出部分干细胞特性。例如, 在发育中的脑和成年脑中, 有些放射状胶质细胞 (radial glial cells, RGCs)、少突胶质前体细胞 (oligodendrocyte progenitor cells, OPCs) 及 NG2 胶

质细胞 (NG2-glia) 能够发挥 NSCs 的作用^[1] (图 1)。另外, 当受到病理性刺激时, 有一部分减数分裂后或者静止的胶质细胞群 (星形胶质细胞和 NG2 胶质细胞) 会被激活, 表现出活跃的增殖能力, 并获得部分干细胞特性^[1] (图 1)。这些有趣的发现, 使得研究人员开始寻找这一现象背后的原因及机制。本文就胶质细胞干细胞特性的相关研究进展作一综述。

1 RGCs

RGCs 是在神经系统发育过程中最先出现的胶质细胞。该细胞拥有很长的放射状突起, 能够形成稳定的脚手架结构对神经元提供支撑作用并引导神经元迁移, 其细胞名称来源于此。

1.1 生理条件下的RGCs

1.1.1 生长发育时期的脑内RGCs

对于脊椎动物, RGCs 起源于早期神经上皮细胞。在胚胎发育过程中, 当神经元生成 (neurogenesis) 开始启动时, RGCs 便出现在几乎所有的脑区内。然而, 在脊髓等部分特定的区域, RGCs 则出现在胶质细胞生成 (gliogenesis) 这一较晚的发育阶段。随着神经元生成这一生物学事件的启动, 神经上皮细胞开始逐渐分化为 RGCs, 表达一些胶质细胞特异性标记物 (如 GFAP、vimentin、GLAST、GLT-1

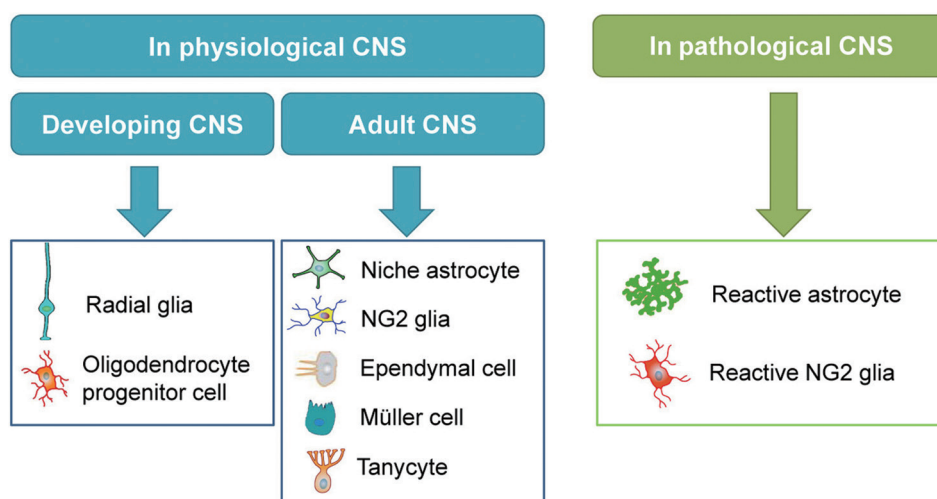


图 1. 正常与损伤中枢神经系统内具有干细胞特性的胶质细胞

Fig. 1. Glial cells as stem and progenitor cells in the healthy and injured central nervous system (CNS). In the developing brain, radial glia and oligodendrocyte progenitor cells are shown to function as stem/progenitor cells. In the adult mammalian brain, endogenous neurogenesis still persists in few niches like the subependymal zone in the lateral wall of the lateral ventricle, the subgranular zone in the dentate gyrus and the hypothalamus, where radial glia (niche astrocytes), NG2 glia, ependymal cells, Müller cells and Tanycytes are identified as stem/progenitor cells. Upon certain injured conditions, a distinct subset of quiescent astrocytes and NG2 glia is reactivated and clearly displays some stem cell-like properties.

和 GS 等)。研究人员利用荧光蛋白分选、组织切片成像与在体示踪等技术发现, 在大多数脑区内 RGCs 具有干细胞的生物学特性, 能够分裂生成多种细胞, 如神经元、发育后期的胶质细胞 (包括星形胶质细胞、室管膜细胞和 OPCs 等)^[2, 3]。但是, 在脊髓和视网膜内, RGCs 因为出现比较晚, 只能生成胶质细胞^[4]。值得注意的是, 在大脑发育过程中, 不同部位的 RGCs 分化生成的神经元类型略有不同, 如端脑背侧以生成谷氨酸能锥体神经元为主, 而在端脑腹侧则主要是 GABA 能投射神经元与中间神经元^[1]。

1.1.2 成年时期的脑内RGCs

在绝大多数成年哺乳动物大脑中, RGCs 在产生室管膜细胞、星形胶质细胞与 OPCs 后消失。但在部分神经元持续生成的脑区, 仍有部分 RGCs 的存在^[5]。这些 RGCs 的分布部位主要局限于前脑, 例如排列于下丘脑脑室表面, 它们也被称为脑室膜细胞^[6]。下丘脑处有两种脑室膜细胞, 而仅有 GLAST⁺ 细胞在体外培养环境下才能表现出长期的自我更新能力与多能性^[7]。在成年非哺乳动物大脑中, RGCs 仍广泛存在, 并能够持续进行细胞分裂、分化。例如, 在成年斑马鱼大脑内, 有些 RGCs 保持静息状态, 而另外有些 RGCs 则进行不对称分裂, 因此能够在保持自身数量稳定的条件下不断生成神经细胞^[8]。总体而言, 不管是哺乳动物还是非哺乳动物, 成年后大脑内的 RGCs 都类似于发育过程中的 NSCs, 具备 NSCs 的部分生物学特性^[5]。

1.2 病理条件下的RGCs

在脊椎动物中, 有研究表明在损伤的条件下或当 Notch 信号通路被抑制时, 那些处于静息状态的 RGCs 可以被激活, 从而继续进行增殖、分化并产生新的神经元, 补充、替代变性坏死的神经元^[9]。以斑马鱼为例, 当前脑或皮层发生损伤时, RGCs 及其后代细胞 (transit-amplifying progenitors, TAPs) 会被激活而加速增殖过程, 在原有神经元生成的基础上产生更多的神经细胞, 可以补充、替代病灶处损伤的神经细胞并长时间存活^[10]。然而, 在脊椎动物中 (以小鼠为例), 大脑损伤发生后并无广泛的神经元生成。侧脑室室管膜下区 (subependymal zone, SEZ) 的 RGCs 虽然能产生一些成神经细胞, 但它们很少能分化为合适的成熟神经元, 并且存活时间都较短^[11]。另外, 小鼠 SEZ 一般只能生成特定的嗅球中间神经元, 而无法按损伤部位的需要产

生相应特定类型的神经元, 这与无脊椎动物形成了鲜明的对比^[10, 11]。另外, 无脊椎动物大脑损伤后, RGCs 不会向损伤处迁移而产生反应性星形胶质细胞并形成胶质疤痕包裹病灶使其局限化; 而脊椎动物大脑损伤后, 会引起脑内反应性星形胶质细胞增生, 并以此抑制 RGCs 的代偿作用^[12]。有些研究人员也发现, 脊椎动物脑内的部分反应性星形胶质细胞起源于脑室处细胞, 这些细胞可以表现出类似 RGCs 的促神经存活、收缩创口等作用^[13]。

2 OPCs

OPCs 作为中枢神经系统髓鞘化细胞的前体细胞, 在大脑内约占所有神经细胞数量的 5%~8%^[14]。一般认为, OPCs 特异性表达血小板源性生长因子 α 受体 (platelet-derived growth factor receptor α , PDGFR α)、硫酸软骨素蛋白多糖 NG2 以及 Olig1、Olig2、Sox10 等一些关键性转录因子^[15]。

2.1 生长发育时期的脑内OPCs

在神经发育过程中, OPCs 出现的时间与 RGCs 差不多, 大约在神经元生成开始启动几天后。现有研究表明, OPCs 有多种起源^[16]。在神经发育的不同时期, OPCs 先后来源于脊髓与大脑的腹、背侧神经上皮层, 随后迁入中央神经系统的各个部位分化为少突胶质细胞, 形成髓鞘包裹神经元轴突, 发挥绝缘和促进动作电位传导等相关作用。不同脑区来源的 OPCs 略有不同, 如在基因表达、子代生物学特点等方面存在一定差异, 但其功能尚未发现存在差异。另外, 利用细胞敲除技术清除特定部位的 OPCs 时, 其功能可被其它区域的 OPCs 完全补偿。

2.2 成年时期的脑内OPCs

在成年中枢神经系统中, OPCs 数量维持在一个相对稳定的水平, 但 EdU 标记实验证实 OPCs 仍进行持续而缓慢的分裂增殖活动^[17]。因此, OPCs 被认为是成年中枢神经系统中处于细胞周期的主要细胞之一。随着年龄的增长, 少突胶质细胞不断衰老凋亡, 而 OPCs 可以持续增殖、分化生成新的少突胶质细胞来维持髓鞘结构的稳定^[18]。Penderis 等人研究显示, 反复的脱髓鞘病变并不会导致 OPCs 数量的减少^[19], 这也说明了 OPCs 具有充足的自我更新和补充能力。在应激或损伤的情况下, OPCs 受到周围细胞分泌的有丝分裂原及趋化因子等的刺激而被活化, 其增殖能力明显增强, 并可分化成多种细胞以修复病灶。

在体内, OPCs 分化的终末细胞主要是少突胶质细胞。但是, 有研究人员发现, OPCs 也可以分化成雪旺细胞 (Schwann cells) 或星形胶质细胞。Zawadzka 等人研究显示, 参与中枢神经系统再髓鞘化过程的雪旺细胞有一大部分来自于 OPCs^[20]; 但在实验性变态反应性脑脊髓炎 (experimentally allergic encephalomyelitis, EAE) 模型中, 只有少量的雪旺细胞来源于 OPCs^[21]。已有研究表明, 在胚胎发育过程中, 部分腹侧脊髓与前脑灰质的原浆型星形胶质细胞来源于 OPCs, 但在动物出生后, 中枢神经系统中并未发现此类型星形胶质细胞^[15, 22]。另外, 在中枢神经系统损伤时, 病灶处也发现有极少量来自于 OPCs 的星形胶质细胞^[20, 21]。以往认为, 在成年哺乳动物脑内新生神经元的产生主要来源于侧脑室下区 (subventricular zone, SVZ) 和海马颗粒层下区 (subgranular zone, SGZ) NSCs^[23], 其它脑区是否也具有类似的作用还存在争议。Guo 等的研究表明, 成年小鼠梨状皮层内的 OPCs 表达有 Sox2 和 Pax6 等 NSCs 标记物分子, 同时还表达低水平的未成熟神经元标记物分子 Doublecortin (DCX)^[24]。利用遗传命运图谱示踪技术 (genetic fate mapping) 研究发现, 梨状皮层处的 OPCs 能够分化为 NeuN⁺ 的成熟神经元, 呈现出类似梨状投射神经元的形态, 这些神经元能够整合到皮层神经环路中并发挥功能^[24], 但也有研究未能得到类似的结果^[18]。另外, 近年来发现下丘脑也具有产生新生神经元的能力。Robins 等研究显示, 下丘脑处的 OPCs 表达有 NSCs 标记物分子 Sox2, 它们也能分化为神经元并整合到局部的下丘脑神经环路里^[25]。

2.3 体外培养条件下的OPCs

在体外培养条件下, OPCs 的干细胞特性更为明显。早期的研究就已发现, 从体内分离的 OPCs 在体外培养时, 可分化为少突胶质细胞和 II 型星形胶质细胞^[26]。Kondo 等人从新生大鼠视神经分离出 OPCs, 以胎牛血清或骨形态生成素 (bone morphogenetic protein, BMP) 处理并续以碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 刺激后, 发现这些细胞可形成悬浮生长的细胞球 (神经球), 而将细胞球打散后产生的单细胞可以分化成少突胶质细胞、星形胶质细胞和神经元^[27]。但也有部分学者对此提出不同的意见, 他们认为 OPCs 在体外培养条件下生成的多种神经细胞, 是细胞重编程的结果, 而非 OPCs 多潜能的表现^[28]。

另外, 有研究发现部分 OPCs 可以发生非对称性细胞分裂, 这也是干细胞的特性之一。Sugiarto 等研究人员发现, 有丝分裂 G2 期时 NG2 抗原集中于 OPCs 表面的一侧, 形成了类新月型分布, 而另一侧则无此抗原的存在。这种 OPCs 产生的两个子细胞命运也不相同: NG2⁺ 的子细胞继续进行依赖于 bEGF 的增殖与自我更新, 而 NG2⁻ 的子细胞开始分化^[29]。然而, 此项结果尚无细胞活体成像结果的支持, 还有待进一步研究证实。

3 星形胶质细胞

星形胶质细胞是脑实质中数量最多的一类胶质细胞, 具有支持与营养神经元、调节细胞外离子浓度、调控脑血流量、协助神经突触传递、参与血脑屏障形成等重要功能, 广泛参与各种神经生理及病理过程。近年来的研究发现, 星形胶质细胞在发育起源、基因表达、生物功能等方面都存在明显的异质性^[30]。

3.1 反应性星形胶质细胞

一般认为, 成熟的星形胶质细胞是一种处于终末分化的永久细胞, 在正常情况下不会进入细胞周期, 因此也不会出现增殖、分化等现象。有研究报道, 在中枢神经损伤 (如创伤性或缺血性脑损伤) 时出现的增殖细胞中, 部分细胞具有星形胶质细胞的形态并表达有 GFAP、GLAST、Aldh1L1 和 S100 β 等星形胶质细胞的特异标记物^[31–33]。这些研究提示, 在病理损伤的条件下星形胶质细胞可能会被激活而重新进入细胞周期。然而, 有些学者对这一说法提出了异议, 他们认为上述细胞可能来源于 NG2 胶质细胞, 而非星形胶质细胞重新进入细胞周期并进行增殖。后来, 基于 BrdU 与 Ki67 免疫标记的实验证明, 皮层灰质内的星形胶质细胞在大脑损伤后确实会出现增殖并生成子代原浆型星形胶质细胞^[31, 34]; 而该星形胶质细胞只能进行一次分裂, 这与能够分裂 3~4 次的 NSCs 具有一定的差异^[35]。在小鼠体内, 利用谱系示踪与活体成像技术研究表明, 皮层灰质内星形胶质细胞虽然在损伤后出现增殖并表达部分未成熟细胞标记物 (如 Nestin 和 DSD1), 但其产生的子代细胞仍为星形胶质细胞^[31, 35]。体内实验的结果表明, 虽然反应性星形胶质细胞可以重新进入细胞周期并进行增殖分裂, 但其增殖能力与分化潜能均明显受限。然而, 当在体外培养时, 结果则明显不同。脑损伤后, 将被激活的反应性星形胶质细胞

分离出来，采用标准的神经球培养环境进行培养，发现约有 5% 的细胞形成神经球，并表现出 NSCs 的特性，即具有自我更新能力（可持续增殖超过五代）与多分化潜能（可分化生成神经元、少突胶质细胞与星形胶质细胞）^[31]。Sirko 等人研究发现，反应性星形胶质细胞形成的神经球在体外培养时约只有三分之一会分化成神经元，明显低于神经球分化产生神经元的比例；而且，将这些反应性星形胶质细胞形成的神经球移植到脑内 SEZ 区时，其后代中并无神经元出现^[34]。综上所述，反应性星形胶质细胞在体内和体外条件下体现出的干细胞特性存在明显差异。在体内，反应性星形胶质细胞只表现出一定的自我更新能力与分化潜能；在体外，反应性星形胶质细胞的干细胞特性则相对显著，基本符合干细胞的生物学特征。

3.2 星形胶质细胞重编程

细胞重编程是最近出现的一项新技术，该技术给干细胞与再生医学研究带来了革命性的变化。利用细胞重编程，我们可以将体细胞转分化为多潜能干细胞和其它特定类型的前体细胞或体细胞。近年来，已有较多研究报道将星形胶质细胞通过细胞重编程转分化为神经元、NSCs 及其它细胞^[36]（表 1）。

在体外，通过过表达一个或多个关键转录因子，可以将星形胶质细胞转分化为神经元。例如，Ascl1 主要表达于腹侧端脑内神经前体细胞，是生成 γ -氨基丁酸能神经元所需的一个重要转录因子，在星形胶质细胞内过表达 Ascl1 能够将其直接转分化为神经元^[37]。进一步的研究表明，在体内 Ascl1 也能将星形胶质细胞重编程转分化为神经元^[38]。另外，Brn2, Myt1l, Ngn2 和 NeuroD1 等转录因子也被证实能够将星形胶质细胞直接重编程产生神经元^[39, 40]。直接转分化并不需要细胞增殖，因此每生成一个神经元将消耗一个胶质细胞^[41]。有些研究人员担心这样会干扰神经系统内正常的胶质细胞和神经元比例，因此探索出了另一种重编程方式，即将胶质细胞去分化为前体细胞或多能干细胞状态。Magnusson、Niu 和 Su 等的研究显示，阻断 Notch1 信号通路或过表达转录因子 Sox2 能够将大脑或脊髓内的星形胶质细胞重编程为可以增殖的成神经细胞 (neuroblast)^[42-44]。Magnusson 等人观察到，一个星形胶质细胞在激活后，经过大量的增殖可以产生 30~40 个成神经细胞，而且通过这种方式生成的新生神经元与原有的神经元并无差异，它们能够整合入局部神经环路^[42]。另外，Corti 等的研究表明，通过过表

表1. 转录因子介导的星形胶质细胞和NG2胶质细胞重编程
Table 1. Transcription factor-mediated reprogramming of astrocytes and NG2 glia

Glia source	Transcription factor	Induced cell	References
<i>In vitro</i>			
Postnatal mouse cortical astrocyte	Ascl1, Dlx2	GABAergic neuron	[37, 46]
Postnatal mouse cortical astrocyte	Ngn2	Glutamatergic neuron	[37, 46]
Postnatal mouse cortical astrocyte	NeuroD1	Glutamatergic neuron	[40]
Postnatal mouse midbrain astrocyte	Ascl1	GABAergic neuron	[38]
Human astrocyte	NeuroD1	Glutamatergic neuron	[40]
Human cortical astrocyte	Oct4, Sox2, Nanog	Neural stem cell	[45]
Postnatal rat NG2 glia	Ngn2	Glutamatergic neuron	[47]
Postnatal mouse NG2 glia	NeuroD1	Glutamatergic and GABAergic neuron	[40]
<i>In vivo</i>			
Adult rat striatal and neocortex astrocyte	Ngn2	Neuron	[48]
Adult mouse cortical astrocyte	NeuroD1	Glutamatergic neuron	[40]
Adult mouse cortical astrocyte	Ngn2	Glutamatergic neuron	[49]
Adult mouse midbrain astrocyte	Ascl1	GABAergic neuron	[38]
Adult mouse striatal astrocyte	Sox2	Neuroblast	[43]
Adult mouse spinal astrocyte	Sox2	Neuroblast	[44]
Human astrocyte	Ascl1, Brn2, Myt1l	Neuron	[50]
Adult mouse cortical NG2 glia	NeuroD1	Glutamatergic and GABAergic neuron	[40]
Adult mouse cortical NG2 glia	Sox2	GABAergic neuron	[51]
Adult mouse striatal NG2 glia	Ascl1, Lmx1a, Nurr1	GABAergic neuron	[52]

达 Oct4, Sox2 或 Nanog 等转录因子能够将星形胶质细胞重编程为 NSCs, 它们在体内、外均能分化为神经元、少突胶质细胞和星形胶质细胞^[45]。

4 NG2胶质细胞

NG2 胶质细胞是一类表达 NG2 抗原, 即硫酸软骨素蛋白多糖 4 (chondroitin sulfate proteoglycan 4, CSPG4) 的细胞, 在成年大脑中分布广泛, 约占大脑胶质细胞总数的 5%~10%。NG2 抗原最先被认为是少突胶质细胞的特异标记分子, 但后来证实 NG2 除了在 OPCs 上表达外, 同时也表达于其它多种细胞, 如巨噬细胞、血管周细胞、未成熟的雪旺细胞等, 甚至在非神经系统细胞 (如肌前体细胞) 也有表达^[53]。NG2 胶质细胞一开始曾被认为是 OPCs, 但通过转基因小鼠的相关研究发现, 在体内 NG2 胶质细胞不仅能够分化为少突胶质细胞, 还能分化为原浆型星形胶质细胞, 在特定条件下甚至能产生神经元^[54]。另外, 在发育和成年的中枢神经系统中, NG2 胶质细胞能够和神经元之间形成独特的突触联系^[55]。目前, 学术界倾向于将 NG2 胶质细胞区别于神经元、少突胶质细胞、星形胶质细胞和小胶质细胞, 把它定义为一类新的细胞亚群。NG2 胶质细胞的相关研究还比较少, 其功能仍不是很清楚, 它是一种未成熟的细胞, 可受不同环境影响而产生不同的成熟后代细胞^[28]。

4.1 生理条件下的NG2胶质细胞

如前所述, OPCs 表面同时表达有 NG2 与 PDGFR α , 故认为部分 NG2 细胞即为 OPCs, 其分化产生少突胶质细胞。实际上, NG2 胶质细胞可以向多种细胞分化, 比如在腹侧前脑的灰质与脊髓中, 约 40% 的原浆型星形胶质细胞来源于 NG2 胶质细胞^[15]。因此, NG2 胶质细胞至少可以产生 OPCs 与星形胶质细胞这两类细胞。研究显示, 由新生脑组织取材获得的 NG2 胶质细胞在体外培养条件下可分化成神经元、星形胶质细胞和少突胶质细胞等三种细胞^[28]。

在成年小鼠脑实质中, 约有 4%~9% 的前体细胞为 NG2 胶质细胞。通过 BrdU、Ki67 等标记发现, 这些细胞在体内可持续增殖, 但其分裂速度较慢, 细胞周期可达数周^[56]。通过遗传命运图谱追踪技术研究发现, 这些增殖的细胞分化为成熟的少突胶质细胞。而对于成年后 NG2 胶质细胞是否能分化生成星形胶质细胞这一问题, 在不同的转基因小鼠模

型中有着不同的研究结果: PDGFR α -creERT2BA 转基因鼠内没有发现由 NG2 胶质细胞转化而来的星形胶质细胞, 而 Olig2-creERTM、NG2-creERTMBAC 与 PLP-creERT2 转基因小鼠体内都发现少数星形胶质细胞来源于 NG2 胶质细胞^[18, 57, 58]。值得注意的是, 不同实验所用的动物模型差异明显, 这极可能是造成研究结果出现差异的主要原因。另外, 关于 NG2 胶质细胞是否可以产生神经元这一问题也存在着明显争议。Rivers 等人首次发现, NG2 胶质细胞可以产生梨状皮层神经元^[58], 但该实验结果并未得到同一实验室 Clarke 等人的证实^[59]。Guo 等人基于 PLP-creERT 和 Olig2-creERTM 转基因小鼠的实验也发现了部分来自 NG2 胶质细胞的神经元^[60], 它们位于梨状皮层或者大脑的腹侧区。同样, 也有学者对此持有不同观点。他们认为, 在上述转基因小鼠注射 Tamoxifen 诱导后出现神经元的时间很早 (3~4 天), 明显短于 NSCs 分化所需的时间 (一般 10~14 天 NSCs 才会分化为 NeuN⁺ 的成熟神经元)^[61]; 并且, 这些新生神经元的数量基本保持恒定, 并不随着时间的推移而持续增加^[62], 这与其新生身份不符。同时, 这些神经元都不能被 BrdU 标记^[33], 说明它们并非由细胞增殖而来, 而更像是某类前体细胞直接转化的结果。然而, Robins 等的最近研究发现, 在下丘脑处有少量的 NG2 胶质细胞表达干细胞标记分子 Sox2, 它们可以直接产生少量的可被 BrdU 标记的神经元^[25]。

4.2 病理条件下的NG2胶质细胞

一般而言, NG2 胶质细胞对各种损伤或病变刺激都会发生形态学改变、细胞周期变化等反应, 但其反应特点与损伤性质、时间等各种因素息息相关, 即在不同损伤环境下 NG2 胶质细胞的反应存在差异。目前, 关于 NG2 胶质细胞在损伤过程中作用的研究主要集中在创伤及脱髓鞘病变两个方面。在中枢神经系统受到创伤后, NG2 胶质细胞迅速 (1~3 天内) 表现出明显的增殖反应, 可达到其正常增殖速率的 100 倍左右。事实上, 在损伤发生后的 24~48 h 内, 即可见到 NG2 胶质细胞的活化, 表现为细胞肥大、分裂与迁移^[63]。NG2 胶质细胞进行增殖后, 虽然有部分细胞分化为成熟的少突胶质细胞, 但绝大多数细胞仍维持在 NG2 胶质细胞的状态。在阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 等神经退行性变中, NG2 胶质细胞的增殖和分化能力明

显增强,以维持少突胶质细胞的数量与功能^[64]。在脱髓鞘病变中,也能观察到类似的现象。除了生成少突胶质细胞,NG2 胶质细胞也生成星形胶质细胞。一项基于 ALS 的研究发现,部分 NG2 胶质细胞在体外培养条件下可以生成星形胶质细胞^[65]。在皮层发生冰冻伤时,也发现病灶周围大部分星形胶质细胞来源于 NG2 胶质细胞^[66]。关于 NG2 胶质细胞是否可以产生神经元这一问题,目前尚存在争议。Buffo 等人报道,中枢神经损伤后在增殖的胶质细胞内过表达转录因子 Olig2 可以诱导 NG2 胶质细胞产生神经元^[31]。上述研究提示,NG2 胶质细胞可能具有较强的神经元生成潜能。

4.3 NG2胶质细胞重编程

在胶质细胞中,除了星形胶质细胞可以通过细胞重编程转分化为其它类型细胞外,最近也有研究表明 NG2 胶质细胞同样能够通过外源性表达特定的神经源性转录因子将其重编程为神经元(表 1)。Blum 等在体外培养的 NG2 胶质细胞内过表达转录因子 Ngn2,发现它可以将 NG2 胶质细胞重编程而转分化为谷氨酸能神经元,该神经元能够产生动作电位,并形成功能性神经突触联系^[47]。NeuroD1 是一类与神经细胞分化和神经系统发育紧密相关的调控因子。在体外,通过高表达外源性 NeuroD1 可将 NG2 胶质细胞重编程为谷氨酸能或 γ -氨基丁酸能神经元(GABAergic neuron)^[40]。同时,NeuroD1 也能将体内的 NG2 胶质细胞诱导转分化为神经元^[40]。Heinrich 等的研究表明,利用逆转录病毒在细胞内联合过表达转录因子 Sox2 和 Ascl1 (或单独过表达 Sox2) 可以将损伤的成年皮层内 NG2 胶质细胞重编程为神经元,该神经元能形成功能性突触联系并整合到皮层内已有的局部神经环路^[51]。另外,Torper 等借助脑内腺病毒注射,在小鼠纹状体的 NG2 胶质细胞中表达转录因子 Ascl1、Lmx1a 和 Nurr1,发现它们能将 NG2 胶质细胞诱导转分化为具有功能性的神经元^[52]。

5 其它胶质细胞

5.1 室管膜细胞

室管膜细胞构成了中枢神经系统腔室和脊髓中央管的表面,一般被认为是一种终末分化的细胞^[67]。室管膜细胞由神经上皮细胞或 RGCs 产生,但在成年小鼠脑内,SVZ 区细胞也可以继续生成室管膜细胞^[68]。胚胎发育过程中,室管膜细胞增殖活跃,促

进脑室及中央管的延长;在动物成熟后,这些细胞就转为静息状态。在生理情况下,室管膜细胞仍处于缓慢增殖之中,但这一现象仅出现于脊髓中央管的背侧,且细胞数量较少^[69]。在体外培养条件下,室管膜细胞会表现出干细胞特性并形成神经球,并且生成神经前体细胞;而将这些前体细胞移植入中枢神经损伤处后,它们不仅可以产生新的神经元与原有神经元形成功能环路,并且也可以明显促进功能改善^[70]。有意思的是,室管膜细胞对于不同的损伤反应不同:在脑卒中缺血发生后,室管膜细胞进入细胞周期并且逐渐凋亡^[71];而在脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)时,室管膜细胞迅速增殖,在修复室管膜细胞层的同时产生部分子代细胞迁移进入病灶^[69]。脊髓损伤时,室管膜细胞的增殖特性与多潜能性出现了明显的变化。命运图谱示踪实验表明,FoxJ1⁺的室管膜细胞可以生成胶质疤痕中央的星形胶质细胞与病灶周围白质内的少突胶质细胞^[69, 72]。在胶质疤痕中,室管膜来源的星形胶质细胞约占 50%,并且表现出一定的神经保护作用^[69]。这一结果也得到了 Sabelström 等的研究证实,他们在 FoxJ1-rasless 模型中阻断室管膜细胞的增殖时,胶质疤痕的形成明显受阻^[13]。在大鼠侧脑室,当脑内注射 6-羟多巴胺(6-OHDA)诱导损伤并给予 TGF α 时,发现室管膜细胞可以进行非对称分裂,用以维持自身数量稳定并产生子代细胞进入 SVZ 区发挥作用^[73]。然而,在鱼、蜥蜴等低等脊椎动物体内,室管膜细胞仍保持着 RGCs 的形态,并且在动物成年后仍具有产生神经元的功能^[74]。

5.2 Müller细胞

Müller 细胞是视网膜中的主要胶质细胞,发挥着维持视网膜结构与稳态的作用^[75]。一般认为,Müller 细胞起源于多能前体细胞,但也有研究表明部分 Müller 来源于神经嵴。虽然 Müller 细胞仍保持着 RGCs 的形态,但在视网膜的发育过程中却无前体细胞的作用^[76]。尽管如此,仍有研究发现 Müller 细胞表现出部分干细胞的特性,它们具有类似于干细胞的基因表达谱和增殖反应,在特殊条件下能够获得神经元再生能力。Müller 细胞的干细胞特性在不同动物之间差异较大。在鱼类中,Müller 细胞可以进行缓慢增殖,产生杆状感光细胞前体细胞并补充视网膜。发生神经损伤时,Müller 细胞能够进行非对称分裂增殖,在维持自我更新的同时产生前体细胞。这些细胞快速增殖,最终产生大量的

前体细胞。在成年鸟类视网膜中, Müller 细胞可以在发生损伤时进行增殖并产生少量的神经元^[77]。然而, 在哺乳动物视网膜中, 病理损伤条件下的 Müller 细胞虽然会出现类似干细胞的增殖反应和基因表达改变, 但其无法生成视网膜前体细胞^[78]。有报道指出, 在 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (*N*-methyl-*D*-aspartic acid, NMDA) 诱导的视网膜毒性损伤模型中, 可以观察到部分 Müller 细胞发生去分化, 重新进入细胞周期并最后生成双极细胞与感光细胞^[79]。在体外培养条件下, 也有研究者报道人 Müller 细胞可以产生视网膜神经节细胞, 并且在移植入模型动物体内后发挥出一定的修复、再生能力^[80]。

6 总结与展望

正常情况下, 成年啮齿或灵长类动物中枢神经系统内只有 SVZ 区和 SGZ 区存在神经元再生的能力。在这两个神经元发生区之外的脑实质内, 一般没有持续性的神经元生成。然而, 随着研究的深入, 近年来研究人员发现即使在成熟的脑或脊髓实质中, 也存在着一些可以增殖或去分化的胶质细胞。这些胶质细胞在合适的体内或体外条件下会表现出部分类似于神经干/前体细胞的特性, 包括自我更新和多潜能分化(可分化为神经元、星形胶质细胞与少突胶质细胞等)。受这些现象的启发, 研究人员开始考虑这样一个问题: 在非增殖区的中枢神经系统内, 可能存在着一些具有干细胞特性的胶质细胞, 它们在正常情况下保持静息状态, 但在特定环境中可以被激活获得干细胞特性以发挥原位神经组织再生与修复功能。

如前文所述, 星形胶质细胞与 NG2 胶质细胞在脑实质内都会表现出部分干细胞特性, 它们也是脑内含量较多、分别较广的两类胶质细胞。生理条件下, 成年脑内星形胶质细胞并不增殖或表现出干细胞特性, 但在病理损伤时则可表现出类神经干/前体细胞的特点。这些星形胶质细胞在体内一般最终分化为星形胶质细胞; 但在体外培养时, 它们不仅能够自我更新, 还可以产生神经元。与星形胶质细胞不同的是, 体内 NG2 胶质细胞在生理或病理情况下都可以实现增殖并生成少突胶质细胞, 在特定情况下也可以产生星形胶质细胞。在体外培养环境条件下, NG2 胶质细胞还能产生神经元。这些结果提示, 我们将来有望利用星形胶质细胞和 NG2 胶质细胞的干细胞潜能以促进损伤或疾病时的神经再

生和功能修复。然而, 现阶段对于细胞类型的辨认主要依据细胞(表面)特异蛋白分子的表达, 假设干细胞或前体细胞在特定条件下表达胶质细胞特异蛋白, 那么它们就有可能被误认为是具有干细胞特性的胶质细胞。因此, 有关胶质细胞的干细胞特性还有待进一步深入研究。

参考文献

- 1 Dimou L, Gotz M. Glial cells as progenitors and stem cells: new roles in the healthy and diseased brain. *Physiol Rev* 2014; 94(3): 709–737.
- 2 Malatesta P, Gotz M. Radial glia - from boring cables to stem cell stars. *Development* 2013; 140(3): 483–486.
- 3 Malatesta P, Hack MA, Hartfuss E, Kettenmann H, Klinkert W, Kirchhoff F, Gotz M. Neuronal or glial progeny: regional differences in radial glia fate. *Neuron* 2003; 37(5): 751–764.
- 4 McDermott KW, Barry DS, McMahon SS. Role of radial glia in cytotogenesis, patterning and boundary formation in the developing spinal cord. *J Anat* 2005; 207(3): 241–250.
- 5 Grandel H, Brand M. Comparative aspects of adult neural stem cell activity in vertebrates. *Dev Genes Evol* 2013; 223(1–2): 131–147.
- 6 Ninkovic J, Gotz M. Fate specification in the adult brain--lessons for eliciting neurogenesis from glial cells. *Bioessays* 2013; 35(3): 242–252.
- 7 Robins SC, Stewart I, McNay DE, Taylor V, Giachino C, Goetz M, Ninkovic J, Briancon N, Maratos-Flier E, Flier JS, Kokoeva MV, Placzek M. alpha-Tanycytes of the adult hypothalamic third ventricle include distinct populations of FGF-responsive neural progenitors. *Nat Commun* 2013; 4: 2049.
- 8 Rothenaigner I, Krecsmarik M, Hayes JA, Bahn B, Lepier A, Fortin G, Gotz M, Jagasia R, Bally-Cuif L. Clonal analysis by distinct viral vectors identifies bona fide neural stem cells in the adult zebrafish telencephalon and characterizes their division properties and fate. *Development* 2011; 138(8): 1459–1469.
- 9 Chapouton P, Skupien P, Hesl B, Coolen M, Moore JC, Madelaine R, Kremmer E, Faus-Kessler T, Blader P, Lawson ND, Bally-Cuif L. Notch activity levels control the balance between quiescence and recruitment of adult neural stem cells. *J Neurosci* 2010; 30(23): 7961–7974.
- 10 Marz M, Schmidt R, Rastegar S, Strahle U. Regenerative response following stab injury in the adult zebrafish telencephalon. *Dev Dyn* 2011; 240(9): 2221–2231.
- 11 Thored P, Arvidsson A, Cacci E, Ahlenius H, Kallur T, Darsalia V, Ekdahl CT, Kokaia Z, Lindvall O. Persistent production of neurons from adult brain stem cells during recovery

- after stroke. *Stem Cells* 2006; 24(3): 739–747.
- 12 Baumgart EV, Barbosa JS, Bally-Cuif L, Gotz M, Ninkovic J. Stab wound injury of the zebrafish telencephalon: a model for comparative analysis of reactive gliosis. *Glia* 2012; 60(3): 343–357.
 - 13 Sabelstrom H, Stenudd M, Reu P, Dias DO, Elfineh M, Zdunek S, Damberg P, Goritz C, Frisen J. Resident neural stem cells restrict tissue damage and neuronal loss after spinal cord injury in mice. *Science* 2013; 342(6158): 637–640.
 - 14 Dawson MR, Polito A, Levine JM, Reynolds R. NG2-expressing glial progenitor cells: an abundant and widespread population of cycling cells in the adult rat CNS. *Mol Cell Neurosci* 2003; 24(2): 476–488.
 - 15 Zhu X, Bergles DE, Nishiyama A. NG2 cells generate both oligodendrocytes and gray matter astrocytes. *Development* 2008; 135(1): 145–157.
 - 16 Lopez Juarez A, He D, Richard Lu Q. Oligodendrocyte progenitor programming and reprogramming: Toward myelin regeneration. *Brain Res* 2016; 1638(Pt B): 209–220.
 - 17 Young Kaylene M, Psachoulia K, Tripathi Richa B, Dunn SJ, Cossell L, Attwell D, Tohyama K, Richardson William D. Oligodendrocyte dynamics in the healthy adult CNS: evidence for myelin remodeling. *Neuron* 2013; 77(5): 873–885.
 - 18 Kang SH, Fukaya M, Yang JK, Rothstein JD, Bergles DE. NG2⁺ CNS glial progenitors remain committed to the oligodendrocyte lineage in postnatal life and following neurodegeneration. *Neuron* 2010; 68(4): 668–681.
 - 19 Penderis J, Shields SA, Franklin RJ. Impaired remyelination and depletion of oligodendrocyte progenitors does not occur following repeated episodes of focal demyelination in the rat central nervous system. *Brain* 2003; 126(Pt 6): 1382–1391.
 - 20 Zawadzka M, Rivers LE, Fancy SPJ, Zhao C, Tripathi R, Jamen F, Young K, Goncharevich A, Pohl H, Rizzi M, Rowitch DH, Kessaris N, Suter U, Richardson WD, Franklin RJM. CNS-resident glial progenitor/stem cells produce schwann cells as well as oligodendrocytes during repair of CNS demyelination. *Cell Stem Cell* 2010; 6(6): 578–590.
 - 21 Tripathi RB, Rivers LE, Young KM, Jamen F, Richardson WD. NG2 glia generate new oligodendrocytes but few astrocytes in a murine experimental autoimmune encephalomyelitis model of demyelinating disease. *J Neurosci* 2010; 30(48): 16383–16390.
 - 22 Zhu X, Hill RA, Nishiyama A. NG2 cells generate oligodendrocytes and gray matter astrocytes in the spinal cord. *Neuron Glia Biol* 2008; 4(1): 19–26.
 - 23 Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science* 2000; 287(5457): 1433–1438.
 - 24 Guo F, Maeda Y, Ma J, Xu J, Horiuchi M, Miers L, Vaccarino F, Pleasure D. Pyramidal neurons are generated from oligodendroglial progenitor cells in adult piriform cortex. *J Neurosci* 2010; 30(36): 12036–12049.
 - 25 Robins SC, Trudel E, Rotondi O, Liu X, Djogo T, Kryzskaya D, Bourque CW, Kokoeva MV. Evidence for NG2-glia derived, adult-born functional neurons in the hypothalamus. *PLoS One* 2013; 8(10): e78236.
 - 26 Raff MC, Miller RH, Noble M. A glial progenitor cell that develops *in vitro* into an astrocyte or an oligodendrocyte depending on culture medium. *Nature* 1983; 303(5916): 390–396.
 - 27 Kondo T, Raff M. Oligodendrocyte precursor cells reprogrammed to become multipotential CNS stem cells. *Science* 2000; 289(5485): 1754–1757.
 - 28 Richardson WD, Young KM, Tripathi RB, McKenzie I. NG2-glia as multipotent neural stem cells: fact or fantasy? *Neuron* 2011; 70(4): 661–673.
 - 29 Sugiarto S, Persson Anders I, Munoz Elena G, Waldburger M, Lamagna C, Andor N, Hanecker P, Ayers-Ringler J, Phillips J, Siu J, Lim DA, Vandenberg S, Stallcup W, Berger Mitchell S, Bergers G, Weiss William A, Petritsch C. Asymmetry-defective oligodendrocyte progenitors are glioma precursors. *Cancer Cell* 2011; 20(3): 328–340.
 - 30 Hu X, Yuan Y, Wang D, Su Z. Heterogeneous astrocytes: active players in CNS. *Brain Res Bull* 2016; 125: 1–18.
 - 31 Buffo A, Rite I, Tripathi P, Lepier A, Colak D, Horn AP, Mori T, Gotz M. Origin and progeny of reactive gliosis: A source of multipotent cells in the injured brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105(9): 3581–3586.
 - 32 Sirko S, Neitz A, Mittmann T, Horvat-Brockner A, von Holst A, Eysel UT, Faissner A. Focal laser-lesions activate an endogenous population of neural stem/progenitor cells in the adult visual cortex. *Brain* 2009; 132(Pt 8): 2252–2264.
 - 33 Simon C, Gotz M, Dimou L. Progenitors in the adult cerebral cortex: cell cycle properties and regulation by physiological stimuli and injury. *Glia* 2011; 59(6): 869–881.
 - 34 Sirko S, Behrendt G, Johansson PA, Tripathi P, Costa M, Bek S, Heinrich C, Tiedt S, Colak D, Dichgans M, Fischer IR, Plesnila N, Staufenbiel M, Haass C, Snapyan M, Saghatelian A, Tsai LH, Fischer A, Grobe K, Dimou L, Gotz M. Reactive glia in the injured brain acquire stem cell properties in response to sonic hedgehog. [corrected]. *Cell Stem Cell* 2013; 12(4): 426–439.
 - 35 Shimada IS, LeCompte MD, Granger JC, Quinlan NJ, Spees JL. Self-renewal and differentiation of reactive astrocyte-derived neural stem/progenitor cells isolated from the cortical peri-infarct area after stroke. *J Neurosci* 2012; 32(23): 7926–7940.
 - 36 Li H, Chen G. *In vivo* reprogramming for CNS repair: regen-

- erating neurons from endogenous glial cells. *Neuron* 2016; 91(4): 728–738.
- 37 Berninger B, Costa MR, Koch U, Schroeder T, Sutor B, Grothe B, Gotz M. Functional properties of neurons derived from *in vitro* reprogrammed postnatal astroglia. *J Neurosci* 2007; 27(32): 8654–8664.
 - 38 Liu Y, Miao Q, Yuan J, Han S, Zhang P, Li S, Rao Z, Zhao W, Ye Q, Geng J, Zhang X, Cheng L. *Ascl1* converts dorsal midbrain astrocytes into functional neurons *in vivo*. *J Neurosci* 2015; 35(25): 9336–9355.
 - 39 Wapinski Orly L, Vierbuchen T, Qu K, Lee Qian Y, Chanda S, Fuentes Daniel R, Giresi Paul G, Ng Yi H, Marro S, Neff Norma F, Drechsel D, Martynoga B, Castro Diogo S, Webb Ashley E, Südhof Thomas C, Brunet A, Guillemot F, Chang Howard Y, Wernig M. Hierarchical mechanisms for direct reprogramming of fibroblasts to neurons. *Cell* 2013; 155(3): 621–635.
 - 40 Guo Z, Zhang L, Wu Z, Chen Y, Wang F, Chen G. *In vivo* direct reprogramming of reactive glial cells into functional neurons after brain injury and in an Alzheimer's disease model. *Cell Stem Cell* 2014; 14(2): 188–202.
 - 41 Di Tullio A, Graf T. C/EBP α bypasses cell cycle-dependency during immune cell transdifferentiation. *Cell Cycle* 2012; 11(14): 2739–2746.
 - 42 Magnusson JP, Göritz C, Tatarishvili J, Dias DO, Smith EMK, Lindvall O, Kokaia Z, Frisén J. A latent neurogenic program in astrocytes regulated by Notch signaling in the mouse. *Science* 2014; 346(6206): 237–241.
 - 43 Niu W, Zang T, Zou Y, Fang S, Smith DK, Bachoo R, Zhang CL. *In vivo* reprogramming of astrocytes to neuroblasts in the adult brain. *Nat Cell Biol* 2013; 15(10): 1164–1175.
 - 44 Su Z, Niu W, Liu ML, Zou Y, Zhang CL. *In vivo* conversion of astrocytes to neurons in the injured adult spinal cord. *Nat Commun* 2014; 5: 3338.
 - 45 Corti S, Nizzardo M, Simone C, Falcone M, Donadoni C, Salani S, Rizzo F, Nardini M, Riboldi G, Magri F, Zanetta C, Faravelli I, Bresolin N, Comi GP. Direct reprogramming of human astrocytes into neural stem cells and neurons. *Exp Cell Res* 2012; 318(13): 1528–1541.
 - 46 Heinrich C, Blum R, Gascon S, Masserdotti G, Tripathi P, Sanchez R, Tiedt S, Schroeder T, Gotz M, Berninger B. Directing astroglia from the cerebral cortex into subtype specific functional neurons. *PLoS Biol* 2010; 8(5): e1000373.
 - 47 Blum R, Heinrich C, Sanchez R, Lepier A, Gundelfinger ED, Berninger B, Gotz M. Neuronal network formation from reprogrammed early postnatal rat cortical glial cells. *Cereb Cortex* 2011; 21(2): 413–424.
 - 48 Grande A, Sumiyoshi K, Lopez-Juarez A, Howard J, Sakthivel B, Aronow B, Campbell K, Nakafuku M. Environmental impact on direct neuronal reprogramming *in vivo* in the adult brain. *Nat Commun* 2013; 4: 2373.
 - 49 Gascon S, Murenu E, Masserdotti G, Ortega F, Russo GL, Petrik D, Deshpande A, Heinrich C, Karow M, Robertson SP, Schroeder T, Beckers J, Irmeler M, Berndt C, Angeli JP, Conrad M, Berninger B, Gotz M. Identification and successful negotiation of a metabolic checkpoint in direct neuronal reprogramming. *Cell Stem Cell* 2016; 18(3): 396–409.
 - 50 Torper O, Pfisterer U, Wolf DA, Pereira M, Lau S, Jakobsson J, Bjorklund A, Grealish S, Parmar M. Generation of induced neurons via direct conversion *in vivo*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013; 110(17): 7038–7043.
 - 51 Heinrich C, Bergami M, Gascon S, Lepier A, Vigano F, Dimou L, Sutor B, Berninger B, Gotz M. Sox2-mediated conversion of NG2 glia into induced neurons in the injured adult cerebral cortex. *Stem Cell Reports* 2014; 3(6): 1000–1014.
 - 52 Torper O, Ottosson DR, Pereira M, Lau S, Cardoso T, Grealish S, Parmar M. *In vivo* reprogramming of striatal NG2 glia into functional neurons that integrate into local host circuitry. *Cell Rep* 2015; 12(3): 474–481.
 - 53 Nishiyama A, Yang Z, Butt A. Astrocytes and NG2-glia: what's in a name? *J Anat* 2005; 207(6): 687–693.
 - 54 Nishiyama A, Boshans L, Goncalves CM, Wegrzyn J, Patel KD. Lineage, fate, and fate potential of NG2-glia. *Brain Res* 2016; 1638(Pt B): 116–128.
 - 55 Sakry D, Karram K, Trotter J. Synapses between NG2 glia and neurons. *J Anat* 2011; 219(1): 2–7.
 - 56 Psachoulia K, Jamen F, Young KM, Richardson WD. Cell cycle dynamics of NG2 cells in the postnatal and ageing brain. *Neuron Glia Biol* 2009; 5(3–4): 57–67.
 - 57 Dimou L, Simon C, Kirchhoff F, Takebayashi H, Gotz M. Progeny of Olig2-expressing progenitors in the gray and white matter of the adult mouse cerebral cortex. *J Neurosci* 2008; 28(41): 10434–10442.
 - 58 Rivers LE, Young KM, Rizzi M, Jamen F, Psachoulia K, Wade A, Kessar N, Richardson WD. PDGFRA/NG2 glia generate myelinating oligodendrocytes and piriform projection neurons in adult mice. *Nat Neurosci* 2008; 11(12): 1392–1401.
 - 59 Clarke LE, Young KM, Hamilton NB, Li H, Richardson WD, Attwell D. Properties and fate of oligodendrocyte progenitor cells in the corpus callosum, motor cortex, and piriform cortex of the mouse. *J Neurosci* 2012; 32(24): 8173–8185.
 - 60 Guo F, Ma J, McCauley E, Bannerman P, Pleasure D. Early postnatal proteolipid promoter-expressing progenitors produce multilineage cells *in vivo*. *J Neurosci* 2009; 29(22): 7256–7270.
 - 61 Zhao C, Deng W, Gage FH. Mechanisms and functional im-

- plications of adult neurogenesis. *Cell* 2008; 132(4): 645–660.
- 62 Huang W, Zhao N, Bai X, Karraam K, Trotter J, Goebbels S, Scheller A, Kirchhoff F. Novel NG2-CreERT2 knock-in mice demonstrate heterogeneous differentiation potential of NG2 glia during development. *Glia* 2014; 62(6): 896–913.
 - 63 Hill RA, Patel KD, Goncalves CM, Grutzendler J. Modulation of oligodendrocyte generation during a critical temporal window after NG2 cell division. *Nat Neurosci* 2014; 17(11): 1518–1527.
 - 64 Kang SH, Li Y, Fukaya M, Lorenzini I, Cleveland DW, Ostrow LW, Rothstein JD, Bergles DE. Degeneration and impaired regeneration of gray matter oligodendrocytes in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Neurosci* 2013; 16(5): 571–579.
 - 65 Magnus T, Carmen J, Deleon J, Xue H, Pardo AC, Lepore AC, Mattson MP, Rao MS, Maragakis NJ. Adult glial precursor proliferation in mutant SOD1G93A mice. *Glia* 2008; 56(2): 200–208.
 - 66 Tatsumi K, Takebayashi H, Manabe T, Tanaka KF, Makinodan M, Yamauchi T, Makinodan E, Matsuyoshi H, Okuda H, Ikenaka K, Wanaka A. Genetic fate mapping of Olig2 progenitors in the injured adult cerebral cortex reveals preferential differentiation into astrocytes. *J Neurosci Res* 2008; 86(16): 3494–3502.
 - 67 Bauchet L, Lonjon N, Vachier-Lahaye F, Boularan A, Privat A, Hugnot JP. Isolation and culture of precursor cells from the adult human spinal cord. *Methods Mol Biol* 2013; 1059: 87–93.
 - 68 Kuo CT, Mirzadeh Z, Soriano-Navarro M, Rasin M, Wang D, Shen J, Sestan N, Garcia-Verdugo J, Alvarez-Buylla A, Jan LY, Jan YN. Postnatal deletion of Numb/Numbl like reveals repair and remodeling capacity in the subventricular neurogenic niche. *Cell* 2006; 127(6): 1253–1264.
 - 69 Barnabe-Heider F, Goritz C, Sabelstrom H, Takebayashi H, Pfrieger FW, Meletis K, Frisen J. Origin of new glial cells in intact and injured adult spinal cord. *Cell Stem Cell* 2010; 7(4): 470–482.
 - 70 Hofstetter CP, Holmstrom NA, Lilja JA, Schweinhardt P, Hao J, Spenger C, Wiesenfeld-Hallin Z, Kurpad SN, Frisen J, Olson L. Allodynia limits the usefulness of intraspinal neural stem cell grafts; directed differentiation improves outcome. *Nat Neurosci* 2005; 8(3): 346–353.
 - 71 Carlen M, Meletis K, Goritz C, Darsalia V, Evergren E, Tanigaki K, Amendola M, Barnabe-Heider F, Yeung MS, Naldini L, Honjo T, Kokaia Z, Shupliakov O, Cassidy RM, Lindvall O, Frisen J. Forebrain ependymal cells are Notch-dependent and generate neuroblasts and astrocytes after stroke. *Nat Neurosci* 2009; 12(3): 259–267.
 - 72 Meletis K, Barnabe-Heider F, Carlen M, Evergren E, Tomilin N, Shupliakov O, Frisen J. Spinal cord injury reveals multilineage differentiation of ependymal cells. *PLoS Biol* 2008; 6(7): e182.
 - 73 Gleason D, Fallon JH, Guerra M, Liu JC, Bryant PJ. Ependymal stem cells divide asymmetrically and transfer progeny into the subventricular zone when activated by injury. *Neuroscience* 2008; 156(1): 81–88.
 - 74 Tanaka EM, Ferretti P. Considering the evolution of regeneration in the central nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10(10): 713–723.
 - 75 Reichenbach A, Bringmann A. New functions of Muller cells. *Glia* 2013; 61(5): 651–678.
 - 76 Weissman T, Noctor SC, Clinton BK, Honig LS, Kriegstein AR. Neurogenic radial glial cells in reptile, rodent and human: from mitosis to migration. *Cereb Cortex* 2003; 13(6): 550–559.
 - 77 Fischer AJ, Reh TA. Muller glia are a potential source of neural regeneration in the postnatal chicken retina. *Nat Neurosci* 2001; 4(3): 247–252.
 - 78 Roesch K, Jadhav AP, Trimarchi JM, Stadler MB, Roska B, Sun BB, Cepko CL. The transcriptome of retinal Muller glial cells. *J Comp Neurol* 2008; 509(2): 225–238.
 - 79 Ooto S, Akagi T, Kageyama R, Akita J, Mandai M, Honda Y, Takahashi M. Potential for neural regeneration after neurotoxic injury in the adult mammalian retina. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(37): 13654–13659.
 - 80 Jayaram H, Jones MF, Eastlake K, Cottrill PB, Becker S, Wiseman J, Khaw PT, Limb GA. Transplantation of photoreceptors derived from human Muller glia restore rod function in the P23H rat. *Stem Cells Transl Med* 2014; 3(3): 323–333.