

# 神经元轴突因子对成鞘胶质细胞影响的研究进展

曹念<sup>1</sup>, 彭利民<sup>1</sup>, 杨柳扬<sup>1</sup>, 刘运来<sup>2</sup>, 姚忠祥<sup>2</sup>

**[摘要]** 神经元轴突因子对中枢神经系统的髓鞘形成发挥重要作用。髓鞘形成受到正性和负性神经元轴突因子的共同调节。正神经元轴突因子包括神经调节素、神经细胞黏附因子、电活动、神经营养素等,具有促进成鞘胶质细胞增殖和髓鞘增厚的作用;负性神经元轴突因子包括 L1 蛋白、聚唾液酸-神经细胞黏附分子等,具有明显减少髓鞘形成的作用。本文简要介绍一些正性和负性神经元轴突因子及其部分作用机制。

**[关键词]** 神经元轴突因子;成鞘胶质细胞;髓鞘形成;MAPK 信号通路;综述

**Advance in Neuron Axonal Signals on Ensheathing Glial Cells (review)** CAO Nian, PENG Li-min, YANG Liu-yang, et al. Squadron 3 of Cadet Brigade, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

**Abstract:** Neuron axonal signals play an important role in myelination of central nervous system. Myelination depends on a balance between the positive and negative neuron axonal signals. The positive signals, such as neuregulins (NRG), neuron cell adhesion molecule (NCAM), electrical activity and neurotrophins, have a function of promoting the proliferation and the myelination thickness of ensheathing glial cells, while the negative factors like the L1 protein, poly-sialic acid-neuron cell adhesion molecule (PSA-NCAM), will lead a marked decrease in myelination. Here, we mainly present some well-researched neuron axonal factors and their mechanism.

**Key words:** neuron axonal signals; ensheathing glial cells; myelination; MAPK pathway; review

**[中图分类号]** R741.02 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2009)06-0538-03

**[本文著录格式]** 曹念,彭利民,杨柳扬,等. 神经元轴突因子对成鞘胶质细胞影响的研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2009,15(6):538—540.

神经胶质细胞对神经元的作用向来被认为只是支持、营养和保证神经元的长期正常功能状态,其分泌的神经营养因子等对神经元有营养、保护作用,对于神经冲动的传递,只是在有髓神经纤维中的成鞘胶质细胞(少突胶质细胞或施万细胞)发挥绝缘作用时使得神经电活动以跳跃方式进行传导,未介导具体的电活动传导过程的调节。最新研究发现,神经胶质细胞对神经冲动传导有特异的方向选择性(selectively orientation),暗示着神经胶质细胞对适应和学习中的神经反应有长时间的调节。另外还发现,引起精神分裂症(schizophrenia)的原因之一可能是少突胶质细胞的定向分化缺陷。既然神经胶质细胞的功能如此重要,对其研究也日益深入,那么在神经系统内部是否存在一些物质,它们能够对神经胶质细胞、特别是成鞘胶质细胞的生长和功能进行调节呢?

在中枢和周围神经系统中,神经胶质细胞有两种

基金项目:国家自然科学基金(30370164),重庆市自然科学基金(CSTC2007BB5008)

作者单位:1. 第三军医大学学员旅三队,重庆市 400038;2. 第三军医大学组织胚胎学教研室,重庆市 400038。作者简介:曹念(1989-),男,重庆市人,本科,主要从事临床医学学习。通讯作者:姚忠祥(1965-),男,湖北汉川市人,教授,博士生导师,主要从事神经发育与损伤再生研究。

主要存在形式:成鞘类和非成鞘类。在髓鞘形成过程中,形成髓鞘的神经胶质细胞致密地包绕于神经元轴突表面,使得在神经电活动传递的过程中出现快速的跳跃式动作电位传导。而在髓鞘形成过程中,神经元轴突因子(neuron axons signals)扮演重要角色,包括对髓鞘形成具有正性促进和负性抑制作用的各种因子<sup>[1]</sup>,如:神经调节素(neuregulins, NRG)促进神经胶质细胞的增殖,电活动启动成鞘的过程,神经细胞黏附因子(neuron cell adhesion molecule, NCAM)增加神经元与胶质之间的黏附,而聚唾液酸-神经细胞黏附分子(poly-sialic acid-neuron cell adhesion molecule, PSA-NCAM)则阻止细胞间的黏附,等。本文对其中的部分主要神经元轴突因子和信号通路作简要介绍。

## 1 神经调节素 I (neuregulins I, NRG1)

**1.1 NRG1 的分子结构特点** 表皮生长因子类似物 NRG1 编码基因位于第 8 号染色体短臂上,通过不同的转录、翻译、选择性剪切得到。NRG1 为一多肽而非蛋白质,其主要的特殊结构包括:种类特异性序列、表皮生长因子样结构域(EGF-like domain)、链间连接器、胞质内尾等。NRG1 的功能段是表皮生长因子样结构域在活化阶段扮演 ErBb 配体角色,能够与膜外部表面的 ErBb 受体(ErbB receptors)结合。其中人类表皮生长因子受体(ErBb)基因家族,包括表皮生长因

子受体 EGFR、ErbB1(HER1)、ErbB2(HER2)、ErbB3(HER3)和 ErbB4(HER4)基因等。ErbB 基因家族所编码肽链的主要结构包括:富含半胱氨酸的胞外区和具备酪氨酸激酶(PTK)活性的胞内区。ErbB3 和 ErbB4 为 NRG1 的直接受体,ErbB1 和 ErbB2 为辅助受体,活化的 ErbB 还具有自动磷酸化位点(auto-phosphorylation site)。ErbB 配体可诱导 ErbB 同族之间形成异源二聚体(heterodimer formation),并可被 SH2/SH3 结合。SH2(src homology 2)结构域是 100 个左右的氨基酸组成的模体结构,能识别磷酸化的酪氨酸(如上述的活化 ErbB)并将自身 C 端的 3-6 氨基酸与之结合。在某些信号分子如酪氨酸激酶、磷酸化酶、信号适配子、转录因子中极为常见。而 SH3 结构域则参与受体结合型蛋白相互作用的过程。如 GTP 酶的动力活性是在结合多个 SH3 后被激活的。这暗示 SH3 结构域的功能不仅仅只是介导蛋白质相互作用,同样可能参与 GTP 结合蛋白的调节。

**1.2 NRG1 促进神经胶质细胞增殖** NRG1-ErbB 信号通路在个体胚胎的神经系统发育过程中能调节形成髓鞘的神经胶质细胞的增殖、分化及轴突的髓鞘化;施万细胞在成年个体,则参与神经递质受体和离子通道的调节及突触可塑性形成相关调节。基因组连锁研究与微阵列分析表明,NRG1 基因是精神分裂症的易感基因之一。因此,推测 NRG1/ErbB 信号系统异常可能与精神分裂症的发病有关。

NRG1 作为一个能激活神经胶质细胞形成髓鞘的神经调节因子,可由神经元分泌也可由胶质细胞自身分泌(本文以轴突分泌型为讨论对象)。含有 NRG1 编码基因的染色体经不同转录、mRNA 剪接,至少可编码 15 种不同功能的神经调节素蛋白。NRG1 激活的信号系统可最终通过对转录因子的调节使神经胶质细胞的分化、增殖加强,以保证正常形成髓鞘时所需的神经胶质细胞量。具体信号通路可形象的表示为:NRG1/ErbB/SOS/MAPK 通路<sup>[2]</sup>。

活性 NRG1 均具有一个 EGF 样结构域,可与下游信号物质异源二聚体 ErbB2/ErbB3 结合(只能通过先形成异源二聚体,然后通过被激活的 ErbB3 间接激活 ErbB2),后者被存在于胞内的自我磷酸化结构域磷酸化。然后,NRG1/ErbB 信号借助 MAPK-通路向下级传递信号。MAPK 级联的最终产物 MEK1 被转导进入细胞核,作用于基因转录调控子。通过将调控因子磷酸化、上调靶基因(包括神经胶质细胞相关特异性基因、其增强子活性调节子等)的表达水平。最终,为周围神经系统(PNS)和中枢神经系统(CNS)的轴突周围的髓鞘形成从神经胶质细胞数量上得到保证。

**1.3 Ⅲ型 NRG1 调节髓鞘的厚度** 由于有不同的转

录起始点和各异的 mRNA 剪接体存在,体内基因可至少编码 15 种不同功能的 NRG1,但其 I、II 和 III 型最为重要,其中 I、II 型为游离型,III 型为胞膜结合型。因 III 型 NRG1 不具有 Ig 样结构域而有富含半胱氨酸结构域(cysteine-rich domain),故又名 CRD-NRG1。轴突因子在周围神经系统发育过程中起着很重要的调节作用。一方面,随着周围神经系统中的施万细胞不断膨胀、增殖,与轴突相连接的膜型 III 型 NRG1 对其是否形成髓鞘的定向分化有极为重要的作用。同时也包括所形成髓鞘厚度的控制。研究者在小鼠模型中已经证明此种调节关系:在下调 NRG1(特别是 III 型 NRG1)基因表达水平的小鼠体内,神经系统所形成髓鞘的厚度在很大程度上薄于正常型小鼠。而在过度表达 III 型 NRG1 基因的转基因小鼠体内,所形成的髓鞘厚度则比通常的要厚得多。如果轴突 III 型 NRG1 一直保持在较低水平并一直在阈浓度之下,则相关的轴突就不会被形成髓鞘的神经胶质细胞包裹,而相关神经胶质细胞亦呈功能停滞状态,导致在轴旁成团聚集而不能形成髓鞘。

**1.4 NRG1 与相关疾病** 最新研究显示,冰岛精神分裂症家系染色体 8p112p22 的 NRG15'末端及上游在内的一个连锁不平衡区为精神分裂症的易感位点,从而确定 NRG1 为精神分裂症的候选易感基因<sup>[3]</sup>。目前,对此公认的解释是这些非编码区域通过影响 NRG1 基因的转录、剪接、mRNA 的降解或翻译,从而参与疾病的发生过程。另外,NRG1/ErbB 功能低下小鼠的行为异常与 PCP 诱发的精神分裂症小鼠模型的行为特点以及精神分裂症患者的某些临床表现相似,这从行为学角度支持 NRG1/ErbB 信号转导系统异常可能与精神分裂症发病有关,提示该信号系统异常可以产生部分精神分裂症性症状。而科学家也正在探究 NRG1-ErbB 系统在精神分裂症发病中的可能机制。对于热点问题—神经元损伤修复,当前认为神经元是可以再生的,他们之所以受伤后不能够维持正常的形态和功能,主要原因是神经胶质细胞的过度增殖、阻挡轴突方向特异性生长,使得神经元不能够完成轴突间连接而阻断电冲动传递。从理论上同样可通过调节 NRG1/ErbB 信号转导系统,既能使神经胶质细胞在数量上保持正常从而使得轴突能够再生,又能调节形成髓鞘的神经胶质细胞形成髓鞘的功能活性,而不至于有过多的不参与髓鞘形成的神经胶质细胞堆积从而使神经元轴突再生困难。

## 2 神经细胞黏附因子(NCAM)

**2.1 NCAM 的分子结构特点** 神经细胞黏附分子(NCAM)属  $\text{Ca}^{2+}$  非依赖型细胞黏附分子(CAMs)中的免疫球蛋白家族,人体内由位于 11 号染色体上的单基

因编码。NCAM 由一组多肽链组成、每条肽链含 5 个连续的同源区,其中 5 个同源区中的 I 和 IV 区相互作用是同种亲合的结构基础,但具体的结构位置还不清楚。区内含有一条链内二硫键,连续同源区后为类似于纤维粘连蛋白 VIII (fibronectin VIII) 的重复系列区。它的结合活性区位于 Frl 片段 ( $6.5 \times 10^4$  U),不超过 400 残基、含氨基末端,无大量的 PSA。NCAM 的三维结构电镜分析表明,分子末段有一铰链结构,这种铰链结构有助于在细胞形态改变时易化跨膜同种亲合。 $\alpha$ -2,8-PSA 在 NCAM 中的作用源于产生的静电负电荷、巨大的排斥力量,从而满足对有复杂膜结构细胞的多重同种亲合的调节。

**2.2 NCAM 通过改变细胞可塑性使神经元与神经胶质细胞间黏附** 有研究表明,神经细胞黏附分子 (NCAM) 介导的信号传递在神经胶质细胞生长、分化和行为方面有重要作用,并有可能介入经典的传导途径。神经细胞黏附分子可改变神经胶质细胞胞内的 pH 和 cAMP,对胞内  $\text{Ca}^{2+}$  的影响更引人注目;它对轴突生长的影响是通过 G 蛋白和 L 型、N 型钙通道的调节完成的。下面重点从它在神经系统可塑性中的调节作用及其机制<sup>[4]</sup> 进行分析。

神经细胞黏附分子参与神经系统可塑性调节有两个机制:其一为它所介导的神经细胞骨架动力的改变,涉及活动依赖的突触重建。N-粘着蛋白的胞浆区直接与细胞骨架作用,而 NCAM、L1 的胞内区直接与 ankyrins (位于特异胞膜区的胞浆表面的 spectrin 结合蛋白家族的一员) 相连,从而实现神经元与神经胶质细胞间的黏附。其二为胞内信号系统。这种胞内信号有如下的特点:胞内信号的改变可反馈到突触后膜,通过 CAM 调控细胞与细胞的黏附,以迅速地改变突触的结构和效率。随后胞内蛋白水解酶 Calpain 水解 NCAM 的胞内区能较快地解除和重新组织突触的结构联系。

### 3 聚唾液酸-神经黏附分子共聚合物 (PSA-NCAM)

许多因素已被证明可以促进髓鞘形成,但对负性调节因子的研究却很少。PSA-NCAM 可能对髓鞘的形成起到负性调节作用<sup>[5]</sup>。聚唾液酸 (Polysialic acid, PSA) 是一以  $\alpha$ -2,8 或  $\alpha$ -2,9 键相连的 N-乙酰基唾液酸苷酶。不同的 NCAM 亚型在表达过程中都受到精确地调节,但均能够通过第 5 区的 Ig 样结构域与以  $\alpha$ -2,8 键结合、不同聚合度的聚唾液酸结合,形成聚唾液酸-神经黏附因子共聚合物。NCAM 上的 PSA 不仅阻止同种神经黏附分子的相互亲和,而且还更广泛地诱导神经元产生更多的髓鞘形成负性因子。在一个共培养系统中,PSA-NCAM 从轴突表面的消失现象和形成

髓鞘的神经胶质细胞的沉积、聚集是同步的。而进一步以特殊的抗体方法证实,抑制唾液酸与神经黏附分子的聚合有促进髓鞘形成的作用。因此,认为在神经系统中聚唾液酸-神经黏附因子的共表达在神经元轴突表面是一个抑制髓鞘形成的负性因子,其机制是通过阻止形成髓鞘的神经胶质细胞向神经元轴突迁移、粘合从而抑制髓鞘的形成。目前,其负性调节的信号传递过程还不清楚。

### 4 结语

随着对神经胶质细胞研究的日趋深入,其各种功能效用和作用机制变得明朗。其功能主要集中在对神经元的功能及效应上,而在神经元轴突上同样存在着一些可以调控神经胶质细胞的物质——轴突因子,可分为正性和负性调节因子,其功能是上调和下调神经胶质细胞的增殖和髓鞘形成,而相关研究可能对一些神经精神疾病如精神分裂症、神经元再生障碍等提供一些新的研究和治疗思路。遗憾的是,过去绝大部分的研究都集中在轴突对成髓鞘前期的正性调节方面,而对其最本质的问题:形成髓鞘的神经胶质细胞是如何使自身的膜发生卷曲并不断地包裹于神经元轴突上的,还没有相关的实验结果和研究证明。相信随着对神经胶质细胞研究的不断深入,该核心问题将成为神经胶质细胞未来研究的重要方向。

### [参考文献]

- [1] Coman I, Barbin G, Charles P, et al. Axonal signals in central nervous system myelination, demyelination and remyelination[J]. J Neurol Sci, 2005, 233(1-2): 67-71.
- [2] Nave KA, Trapp BD. Axon-glial signaling and the glial support of axon function[J]. Annu Rev Neurosci, 2008, 31: 535-561.
- [3] Walsh T, McClellan JM, McCarthy SE, et al. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia[J]. Science, 2008, 320(5875): 539-543.
- [4] Bonfanti L, Olive S, Poulain DA, et al. Mapping of the distribution of polysialylated neural cell adhesion molecule throughout the central nervous system of the adult rat: an immunohistochemical study[J]. Neuroscience, 1992, 49(2): 419-436.
- [5] Varea E, Castillo-Gómez E, Gómez-Climent MA, et al. Chronic antidepressant treatment induces contrasting patterns of synaptophysin and PSA-NCAM expression in different regions of the adult rat telencephalon[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2007, 17(8): 546-557.

(收稿日期:2009-04-01)