

哺乳动物少突胶质细胞分化、成熟和功能化的研究进展

谢登峰 邱小燕 熊春霞 李云鑫 褚新月 黄云 李彤 OTIENO Edward 姜江 肖雄*
(西南大学, 动物科技学院, 重庆 400715)

摘要 少突胶质细胞(oligodendrocytes, OLs)是中枢神经系统(central nervous system, CNS)中的一类神经胶质细胞, 具有生成髓鞘、包裹轴突的功能, 对神经信号传导至关重要。OLs的分化调控涉及微小RNA(microRNA, miRNA)、Y染色体性别决定区域相关高迁移率族盒(sex-determining region of Y chromosome related high-mobility-group box, Sox)基因家族和细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin dependent kinases, CDKs)家族成员等。音猬因子(sonic hedgehog, Shh)、Wnt、Notch和骨形态发生蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)信号通路, 以及Olig 1、Sox 5/6、Sox 10、Nkx 2.2、Zfp 24和Hes 5转录因子等参与了OLs成熟和功能化的调节。该文就上述相关调控机制进行了综述, 为深入解析和人工干预OLs的发育进程、防治脱髓鞘疾病提供参考。

关键词 少突胶质细胞; 分化; 成熟; 功能化; 调控机制

Research Progress in Differentiation, Maturation, and Functionalization of Oligodendrocytes in Mammal

XIE Dengfeng, QIU Xiaoyan, XIONG Chunxia, LI Yunxin, CHU Xinye, HUANG Yun, LI Tong, OTIENO Edward, JIANG Jiang, XIAO Xiong*

(College of Animal Science and Technology, Southwest University, Chongqing 400715, China)

Abstract OLs (oligodendrocytes), one type of neuroglial cells, are found in CNS (central nervous system). They contribute to producing axon-wrapping myelin, which is of vital importance to conduct nerve signaling. Regulations for differentiation of OLs involve miRNA (microRNA) and certain members of Sox (sex-determining region of Y chromosome related high-mobility-group box) family and CDKs (cyclin dependent kinase) family. Shh (sonic hedgehog), Wnt, Notch, and BMP (bone morphogenetic protein) signaling pathways, as well as transcription factors, such as Olig 1, Sox 5/6, Sox 10, Nkx 2.2, Zfp 24, and Hes 5 take part in regulating the maturation and functionalization of OLs. Mechanisms of these mentioned factors on OLs were reviewed here to provide references for further understanding and manual intervention of OLs development, prevention and cure of demyelinate diseases.

Keywords OLs (oligodendrocytes); differentiation; maturation; functionalization; regulatory mechanism

收稿日期: 2020-02-26

接受日期: 2020-05-05

国家自然科学基金(批准号: 31572488)、重庆市基础科学与前沿技术研究项目(批准号: cstc2017jcyjAX0477)、中央高校基本科研业务费专项资金(批准号: XDJK2020B011)、重庆市技术创新与应用示范项目(社会民生类一般项目)(批准号: cstc2018jcsx-msybX0240)和西南大学2019年“大学生创新创业训练计划”项目(批准号: X201910635091)资助的课题

*通讯作者。Tel: 023-68251196, E-mail: y1982@swu.edu.cn

Received: February 26, 2020 Accepted: May 5, 2020

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.31572488), the Based and Advanced Research Projects of Chongqing (Grant No.cstc2017jcyjAX0477), the Fundamental Research Funds for the Central Universities (Grant No.XDJK2020B011), Chongqing Technological Innovation and Application Demonstration for Social and Livelihood Development (Grant No.cstc2018jcsx-msybX0240), and the Undergraduate Innovation and Entrepreneurship Training Programs of Southwest University in 2019 (Grant No.X201910635091)

*Corresponding author. Tel: +86-23-68251196, E-mail: y1982@swu.edu.cn

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5319>

脱髓鞘疾病是指以神经髓鞘脱失为主要或始发病变的神经系统疾病,可发生于中枢神经系统(central nervous system, CNS)和周围神经系统,包括:急性播散性脑脊髓炎、急性出血性白质脑炎、弥漫性硬化、同心圆性硬化、多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)等。近年来,这些疾病的发病率呈逐年上升趋势,严重危害患者身心健康。髓鞘为有髓鞘神经纤维(例如:植物神经节前纤维和较大的躯体神经纤维)轴索的外鞘,由髓鞘细胞的细胞膜构成,周围神经纤维的髓鞘细胞为施旺(Schwann)细胞,中枢神经的髓鞘主要由少突胶质细胞(oligodendrocytes, OLs)的细胞膜构成。因此,OLs的发育异常与CNS的脱髓鞘疾病密切相关^[1]。

OLs是由神经干细胞(neural stem cells, NSCs)分化而来的一类神经胶质细胞,具有生成髓鞘的能力,参与大脑的正常发育和脱髓鞘病变的修复。OLs的发育过程相对复杂,受到众多因素的调控^[2]。针对脱髓鞘疾病,常因内源性功能化OLs数量不足,致使受损髓鞘得不到修复而使病情恶化。临床使用的大多数药物仅能抑制疾病的进程,无法达到根治功效,细胞移植治疗也因OLs增殖能力有限、多能干细胞或神经祖细胞来源OLs不成熟等原因而受阻。因此,有必要更为深入地挖掘OLs分化、成熟和功能化的调控机制,为人工干预OLs的发育进程、药物筛选和细胞治疗等奠定基础。

1 OLs的分布、特征及功能

OLs是由少突胶质细胞祖细胞(oligodendrocyte precursor cells, OPCs)分化而来的功能性细胞。OLs的直径为1~3 μm ,体积小于星形胶质细胞,胞突短而少,核圆而小,胞质致密,含有大量游离的核糖体、粗面内质网、高尔基复合体、线粒体和微管,几乎不含神经丝和糖原颗粒;主要位于脑和脊髓灰质中的核周体附近,以及并排在蛋白质的有髓神经纤维之间,构成髓鞘;OLs表达少突胶质细胞系转录因子2(oligodendrocyte lineage transcription factor 2, Olig 2)、髓鞘碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)、2', 3'-环核苷酸3'-磷酸二酯酶(2', 3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase, CNP)、血小板源性生长因子受体 α 多肽(platelet-derived growth factor receptor α , PDGFRA)、性别决定区Y基因相关高可变区基因10(SRY related high mobility group-box gene 10,

Sox 10)等标志蛋白。CNS中OLs的数量主要取决于OPCs的迁移、增殖和分化,以及OLs的损伤和凋亡情况^[3]。髓鞘由脂质及蛋白质组成,具有保护轴索和神经元的功能。通过增加轴突膜的电阻和降低其电容,髓鞘可以为神经信号传导提供绝缘保护作用,协助生物电信号的跳跃式高效传递,研究表明,有髓轴突的信号传导速度快于相同直径的无髓轴突^[4]。当髓鞘形成发生异常或者被破坏时,信号传导则会出现异常,导致脱髓鞘性神经系统疾病^[5]、神经元损伤、精神类疾病、脑肿瘤等。

MS是一种常见的神经中枢脱髓鞘性疾病,临床表现为视神经炎、共济失调、肢体震颤、瘫痪等。检测侵袭性MS患者的病灶,发现存在OPCs和新生OLs,表明机体正尝试利用这些内源性细胞修复受损髓鞘。然而,由于病变处的复杂微环境,大部分OLs无法正常分化成熟,导致髓鞘修复失败,例如:促炎小胶质细胞能够增加白细胞介素1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)的表达,减少OPCs的存活、增殖和分化,抑制OLs的髓鞘再生;活化的神经胶质细胞和其他炎性细胞生成的活性氧类自由基(reactive oxygen species, ROS)和活性氮类自由基(reactive nitrogen species, RNS)能够进一步破坏OLs的存活和髓鞘化;甚至许多患者的病变部位缺乏OLs新生的固有潜力^[1,6-7]。因此,深入探讨OLs分化、成熟和功能化的机制是防治脱髓鞘疾病的关键。

2 OLs的分化

2.1 分化过程

OLs源自侧脑室室管膜下区的胚胎神经上皮干细胞即神经祖细胞(neural progenitor cells, NPCs),经历前少突胶质细胞祖细胞(oligodendrocyte precursor cells, Pre-OPCs)和OPCs两个阶段后最终分化成为OLs^[8](图1)。NPCs是一种能够“自我更新”和分化成为CNS主要类型细胞的干细胞群,表达巢蛋白(nestin)、聚唾液酸化神经细胞黏附分子(polysialylated neural cell adhesion molecule, PS-NCAM)和A2B5等分子标志物。前少突胶质细胞祖细胞呈圆形,表面较为光滑,分裂增殖能力强,表达神经节苷脂GM 1、波形蛋白和PS-NCAM等,可被Olig 2和PDGFRA等的特异性抗体所识别。OPCs为圆形或椭圆形细胞,胞体常呈两极或三极突起,仍具有一

定的分裂增殖能力, 表达神经节苷脂GQ, 可被抗体NG2和A2B5特异性标记。由于OPCs可以在三碘甲状腺氨酸(triiodothyronine, T3)和血清的诱导下, 体外分别分化成为半乳糖脑苷脂(galactocerebroside, GC)阳性的OLs和胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)阳性的II型星形胶质细胞, 因此, OPCs又被称为OL-II型星形胶质细胞祖细胞(oligodendrocyte-type-2 astrocyte progenitor cell, O2A)^[9]。利用*Pdgfra-creER^{T2}/Rosa26-YFP*双重转基因小鼠, 发现NG2⁺细胞可以在体内正常发育为OLs^[10]。但是, 在体内, OPCs鲜有分化成为星形胶质细胞^[11-12]。当OPCs开始表达O4抗原时, 即表明其已向OLs分化, 并失去了分裂增殖能力。

2.2 分化调控因子

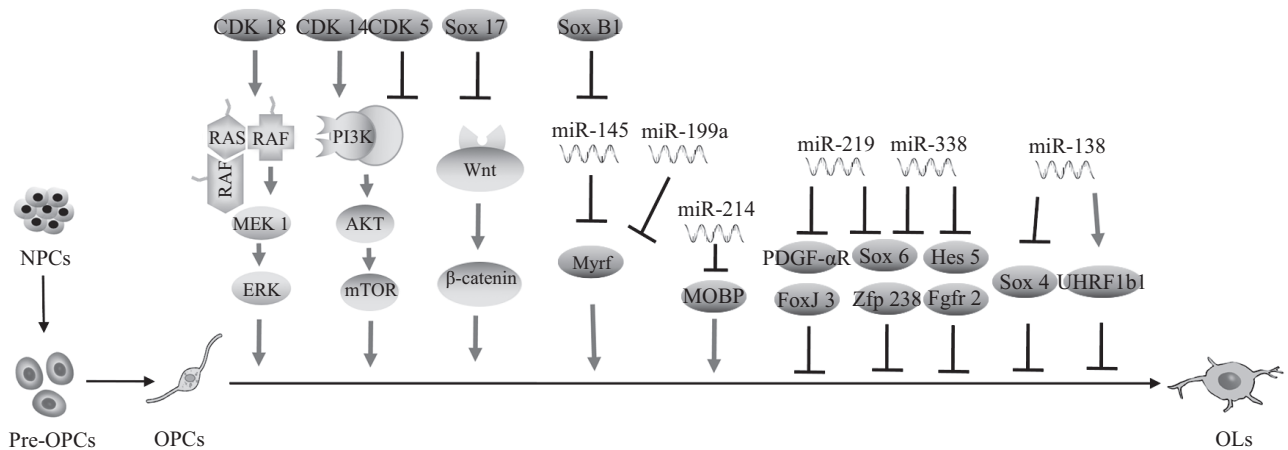
OLs作为终末分化的功能性细胞, 无法通过分裂增殖来增加其数量。OPCs的正常分化是补充OLs的重要途径^[13], 该过程受到众多因子的严格调控(图1)。

2.2.1 微小RNA(microRNA, miRNA) miRNA属于非编码RNA(non-coding RNA, ncRNA), 平均长度为21~25个核苷酸, 通常由非编码蛋白内含子转录生成, 需要经过两个RNase III酶(Drosha和Dicer)的剪切加工后才能成熟。miRNA通过与靶基因mRNA分子的3'端未翻译区域(untranslated region, UTR)特异性结合, 负性调控基因表达, 为一类重要的转录后调控因子^[14]。miRNAs被认为是OPCs向OLs分化的关

键调控因素, 通过与转录因子、信号分子和基因的相互作用, 决定OPCs的命运^[15](表1)。

miR-145、miR-199a-5p、miR-214和miR-9等在OPCs中高水平表达, 通过抑制髓鞘成分[例如: 髓鞘相关少突胶质细胞碱性蛋白(myelin-associated oligodendrocyte basic protein, MOBP)、外周髓鞘蛋白22(peripheral myelin protein 22, PMP 22)]和成熟促进因子[例如: 髓鞘调节因子(myelin regulatory factor, Myrf)/11号染色体开放阅读框9(chromosome 11 open reading frame 9, C11Orf 9)]的表达, 阻碍OPCs向成熟前OLs的分化^[16]。miR-145可以靶向结合并调控Sox 9和Myrf的表达, 抑制OPCs分化成为OLs; Sox B1转录因子能够降低miR-145的水平, 阻止其对促分化因子(例如: Myrf和Med 12)的抑制作用, 促进OPCs来源OLs的生成^[17]。

miRNA微阵列检测结果表明, OLs分化期间miR-199a-5p与miR-145的表达模式相似, miR-199a-5p也可能通过与Myrf结合对OLs的分化起一定的调控作用^[15]。miR-199a-5p和miR-145还能够靶向作用和下调*C11Orf9*基因的表达水平, 抑制OLs的成熟和髓鞘生成^[18]。此外, NPCs高水平表达miR-214-3p, miR-214-3p在新皮质发育期间呈现出动态调节, miR-214可以通过其靶基因*Quaking*维持NPCs增殖与分化之间的平衡^[19]。在OPCs的分化初期, miR-214的表达量降低了约34倍, 该miRNA可能通过靶



NPCs: 神经祖细胞; Pre-OPCs: 前少突胶质细胞祖细胞; OPCs: 少突胶质细胞祖细胞; OLs: 少突胶质细胞; Myrf: 髓鞘调节因子; MOBP: 髓鞘相关少突胶质细胞碱性蛋白; PDGF-αR: 血小板衍生化生长因子-α受体; Fgfr 2: 成纤维生长因子受体2; —▶: 促进, —|: 抑制。

NPCs: neural progenitor cells; Pre-OPCs: oligodendrocyte pre-precursor cells; OPCs: oligodendrocyte precursor cells; OLs: oligodendrocytes; Myrf: myelin regulatory factor; MOBP: myelin-associated oligodendrocyte basic protein; PDGF-αR: platelet-derived growth factor α receptor; Fgfr 2: fibroblast growth factor receptor 2; —▶: promotion, —|: inhibition.

图1 OLs分化的调控机制

Fig.1 Regulatory mechanisms of OLs differentiation

表1 OLs分化所涉及主要miRNAs的调控机制

Table 1 Regulatory mechanisms of major miRNAs involved in differentiation of OLs

miRNAs	预测靶点 Predicted targets	作用机理 Action mechanisms	参考文献 References
miR-9	PMP 22	Inhibiting the production of PMP 22 protein to block the differentiation of OLs	[29]
miR-19b	PTEN	Suppressing the <i>PTEN</i> gene and increasing Akt phosphorylation to promote OPC proliferation	[30]
miR-23	LMNB1	Repressing <i>LMNB1</i> expression. <i>LMNB1</i> , a normally down-regulated gene during OLs differentiation, and overexpression of it inhibits the normal morphological differentiation of OLs	[26]
miR-138	Sox 4, UHRF1bp1	Promoting the initiation of OLs differentiation via inhibiting <i>Sox 4</i> , while suppressing the late stage of differentiation through promoting <i>UHRF1bp1</i>	[24]
miR-145	Sox 9, Myrf	Reducing the expression of Sox 9 and Myrf to inhibit OLs differentiation	[17]
miR-199a	Myrf	Reducing the expression of Myrf to inhibit OLs differentiation	[20]
miR-214	MOBP	Repressing MOBP expression, MOBP acts as a structural support for myelin	[15,20]
miR-219	PDGF- α R, Sox 6, FoxJ 3, Zfp 238	Suppressing the production of several OPC-expressed proteins (such as: PDGF- α R, Sox 6, FoxJ 3, and Zfp 238) that normally hinder OLs differentiation	[22-23]
miR-338	Sox 6, Hes 5, Zfp 238, Fgfr 2	Promoting OLs differentiation through repressing the expression of Sox 6, Hes 5, Zfp 238, and Fgfr 2	[25]
miR-184	Sox 1, BCL2L1, LINGO1	Repressing positive regulators of neural and astrocyte differentiation, i.e., Sox 1 and BCL2L1, respectively. Inhibiting the negative regulator of myelination, LINGO1	[28]

PMP 22: 外周髓鞘蛋白; PTEN: 第10号染色体上缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物; LMNB1: 核纤层蛋白B1; UHRF1bp1: 泛素样含PHD和环指域蛋白1结合伴侣1; Myrf: 髓鞘调节因子; MOBP: 髓鞘相关少突胶质细胞碱性蛋白; PDGF- α R: 血小板衍生生长因子- α 受体; Fgfr 2: 成纤维生长因子受体2。

PMP 22: peripheral myelin protein 22; PTEN: phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten; LMNB1: lamin B1; UHRF1bp1: ubiquitin like with PHD and ring finger domains binding partner 1; Myrf: myelin regulatory factor; MOBP: myelin-associated oligodendrocyte basic protein; PDGF- α R: platelet-derived growth factor α receptor; Fgfr 2: fibroblast growth factor receptor 2.

向下调MOBP, 抑制OLs的分化^[20]。PMP 22 mRNA存在于CNS中, 但是, 缺乏其蛋白表达, 这与受到miR-9的沉默有关, OPCs中富含的miR-9能够通过抑制PMP 22的表达进而影响OLs的成熟^[21]。

miR-219、miR-138、miR-338和miR-23等对OPCs向OLs的分化起促进作用。miRNA微阵列检测结果显示, 在OLs分化过程中, miR-219、miR-138和miR-338的表达量分别上升了100倍、30倍和30倍^[15]。miR-219通过直接抑制OPCs的增殖维持相关蛋白[包括: PDGF- α R、Sox 6、FoxJ 3和锌指蛋白238(zinc-finger protein 238, Zfp 238)等]的表达, 促进OPCs开始分化。此外, miR-219还可以靶向Elvol 7脂肪酸延长酶, 调节OLs的成熟和髓磷脂的生成^[22-23]。miR-138能够通过抑制Sox 4的表达, 促进OLs的早期分化, 增加MBP的表达量。但是, miR-138会抑制OLs的晚期分化, 致使髓鞘少突胶质糖蛋白(myelin oligodendro-

cyte glycoprotein, MOG)的表达量减少, 这可能与促进泛素样含PHD和环指域1结合蛋白1(ubiquitin-like protein containing PHD and RING finger domains 1 binding protein 1, UHRF1bp1)的表达有关, 导致OLs晚期分化受阻^[24]。miR-338则通过下调OLs的分化抑制剂例如: Hes 5、Sox 6、Zfp 238和成纤维生长因子受体2(fibroblast growth factor receptor 2, Fgfr 2)等的水平, 促进OLs的形成^[25]。

核纤层蛋白B1(lamin B1)基因*LMNB1*的大量复制增加了其mRNA和蛋白水平, 从而使髓鞘基因表达下降、髓鞘蛋白错位分布, OLs发生成熟前的分化停滞, 致使成人发作型常染色体显性遗传脑白质营养不良(adult-onset autosomal dominant leukodystrophy, ADLD)患者大脑内出现严重的髓鞘丢失。miR-23能够负向调节lamin B1的水平, 消除其对OLs发育的不利影响^[26]。miR-23a过表达小鼠表现出OLs分

化的增强和髓鞘形成, miR-23a的作用靶点包括第10号染色体上缺失的磷酸酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)和长链非编码RNA 2700046G09Rik^[27]。此外, miR-184能够通过抑制髓鞘形成负向调节因子LINGO1、神经元分化正向调节因子Sox 1以及星形胶质细胞分化正向调节因子BCL2L1, 促进OLs的分化^[28]。

2.2.2 Sox基因家族 Sox基因家族是在鱼类、两栖类、爬行类、鸟类以及哺乳类动物中被发现的一类编码转录因子的基因家族, 其最大的特点是具有一个保守的基序即HMG-box。根据HMG-box的保守性, Sox基因家族可分为两大类: 含有多重序列的HMG-box和以TCF、Sox、MATA等为代表的单个HMG基序。目前已发现该家族的至少50种成员, 它们分别参与性别决定(例如: *SRY*基因^[31])、神经发育(例如: Sox 2^[32])、软骨和多种组织器官的形成(例如: Sox 5^[33]、Sox 6^[34])等。

许多Sox基因家族成员也是OLs分化中的关键调控因子, 包括: Sox 17、Sox 9和Sox 10等。Sox 17属于HMG-box转录因子F亚群, 与Sox 7和Sox 18的关系最为紧密, 是早期胚胎发育期间内胚层形成的关键调节因子, 同时也参与了胎儿造血干细胞的维持。在Sox 17转基因小鼠出生后的早期发育过程中, 过表达Sox 17会抑制Wnt/ β 连环蛋白信号通路, 下调髓鞘相关主要基因的表达, 导致分化所得OLs的数量降低, 小鼠CNS中的髓鞘严重减少^[35]; CHEW等^[36]研究表明, 采用PDGFR α CreER^{T2}消除小鼠CNS中的Sox 17, 会损害OLs的发育和再生, Sox 17通过调节Notch信号通路和TCF7L2分别介导OPCs的增殖和成熟。除了参与软骨细胞分化、雄性性别发育、抗苗勒氏管激素基因转录等调控外, Sox 9在大脑发育的调节方面也起着重要作用。Sox 9能够增加Wwp1、Wwp2和miR-140的表达, 诱导新生神经细胞进入皮质板, 调节大脑皮层神经元的轴突形成和分枝, 促使OPCs向星形胶质细胞分化。Sox 9是成年脑神经发生区域外的星形胶质细胞的特异性标志物。但是, 在脊髓中, Sox 9也涉及到与Sox 10一起促进OLs的分化。Sox 10是髓鞘特异性调节网络的必要成分, 能够抑制Sox 9介导的星形胶质细胞分化过程, 促使OPCs向OLs分化^[37-38]。Myrf是Sox 10的一个特异性靶物, Ep400与Sox 10相互作用后, 结合到

Myrf基因的调控区, 协同激活髓鞘特异性基因, 参与髓鞘形成的调节^[39]。Sox 10还可以与Olig 1一起调节MBP和Pdgfra的表达, 与Krox 20合作参与施旺细胞的髓鞘形成^[40]。

此外, Sox B1家族成员(包括: Sox 1、Sox 2和Sox 3)也参与了OLs的发育调节。Sox 1是促进干细胞分化和肿瘤形成的关键细胞因子, 同时在神经细胞命运决定和分化中发挥直接作用。过表达Sox 1足以诱导NPCs向神经元谱系细胞分化, miR-184能够直接抑制Sox 1的作用, 阻碍神经元的分化, 提升OLs分化的效率^[28]。Sox 2不仅表达于出生后不久的OPCs中, 而且在成年脑的OPCs中也有表达, 在新生成的OLs中也呈现出短暂上调。在OPCs中条件性敲除Sox 2, 则会减少新生OLs的数量, 降低OPCs的增殖。如果在成熟OLs中敲除Sox 2, 将导致OLs的分化和髓鞘形成受阻。Sox 2可能通过激活细胞周期调控因子(regulator of cell cycle, Rgcc)和蛋白激酶C θ (protein kinase C θ , PKC θ)促进OPCs的增殖。Sox 2对OLs分化的影响与其抑制miR-145的作用有关^[41]。OPCs和早期分化的OLs表达Sox 3, Sox 3可以弥补出生后小鼠脊髓发育期间Sox 2缺失的影响, 维持脊髓中OLs的分化^[17]。在脊髓中, Sox 3能够抑制Sox 9和核因子IA(nuclear factor IA, NFIA)对星形胶质细胞基因的协同激活作用, 然后, Sox 9和Sox 10以组合的方式激活OLs的相关基因^[42]。

2.2.3 CDK家族 细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin dependent kinases, CDKs)是一类包含细胞周期蛋白结合域的激酶, 属于蛋白质激酶家族。目前已经发现其有20多个成员, 其中, 大部分成员与细胞增殖和分化过程相关。CDKs可以与周期蛋白结合形成复合物, 磷酸化特异靶蛋白, 激发细胞周期正常运转。当细胞周期蛋白缺乏或存在抑制物时, CDKs则失去活性, 细胞增殖停滞, 甚至诱发细胞死亡。根据功能的不同, CDK家族可以分为两类: (1)与细胞周期相关的CDKs, 例如: Cdk 1、Cdk 4和Cdk 5, 在G₁期进入S期、G₂期进入M期这两个检验点的过渡中发挥重要作用。CDKs通过与周期蛋白结合诱导成熟促进因子(maturation promoting factor, MPF)的生成, 使细胞中多种蛋白质的底物发生磷酸化, 促进细胞渡过检验点进入后续循环过程; (2)转录相关CDKs, 例如: Cdk 8、Cdk 11和Cdk 19, 直接调控RNA聚合酶II复合物的活性。CDKs与肿瘤的发生有着密切联系,

因此, 针对CDKs的肿瘤靶向治疗是现代医学的一个研究热点。

CDKs也参与了CNS发育过程的调节。Cdk 5在神经元分化、皮质片层化、神经元迁移、轴突延长、OLs的分化、成熟和髓鞘化等的调节方面发挥关键作用。Cdk 5的抑制剂Roscovitine能够阻碍OLs的分化。条件性敲除*Cdk5*会导致OLs的分化受阻, 使小鼠髓鞘形成减少, 但是不会影响OPCs的增殖和迁移^[43]。在OLs的分化期间, 随着Cdk 5活性的升高, 其激活剂p39的含量也会选择性上调。利用小干扰RNA(small interfering RNA, siRNA)特异性下调p39的表达, 将显著降低Cdk 5的活性和OLs的分化, p39^{-/-}小鼠也表现出体内髓鞘再生受损, 表明OLs分化期间Cdk 5的活化呈现出p39的依赖性^[44]。Cdk 5的另一个激活剂p35的缺失也会导致OLs分化延迟、突起延伸缩短、p35^{-/-}小鼠CNS中髓鞘形成的模式和程度受扰。p35和p39同时缺失则会完全抑制OPCs的分化和髓鞘形成, 过表达Cdk 5也无法消除这种抑制作用^[45]。Cdk 5还可以直接磷酸化黏着斑蛋白-桩蛋白(paxillin)的Ser244, 降低其与黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)的相互作用, 参与OLs分化的调节^[46]。此外, *Cdk 5*条件性敲除小鼠无法进行髓鞘再生, 这可能与蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路的减弱和糖原合成酶激酶3 β (glycogen synthase kinase-3 beta, Gsk-3 β)信号通路的增强有关^[47]。

Cdk 14通过抑制磷脂酰肌醇3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/AKT而阻碍OLs的分化^[48]。Cdk 14又被称为PFTAIRE蛋白激酶1(PFTAIRE protein kinase 1, PFTK1), 高表达于脑、胰腺、肾脏、心脏、睾丸和卵巢中。虽然Cdk 14与Cdk 5具有50%的相同氨基酸, 但是, 两者对于OLs分化的作用相反。不同神经细胞的RNA测序结果表明: Cdk 18特异性地表达于新生成和具有髓鞘形成功能的OLs中, 与OPCs的分化密切相关^[49]。在溶血磷脂酰胆碱(lysophosphatidylcholine, LPC)诱导的脱髓鞘小鼠体内, 随着髓鞘的形成, OLs中Cdk 18的表达水平逐渐升高。体外过表达和干扰试验表明, Cdk 18通过激活大鼠肉瘤(rat sarcoma, Ras)/丝裂原活化蛋白激酶激酶1(mitogen-activated protein kinase kinase 1, MEK1)/细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号通路, 直接促进OPCs的分化, 但不影响其增殖和凋亡^[50]。

3 OLs的成熟与功能化

3.1 成熟和功能化过程

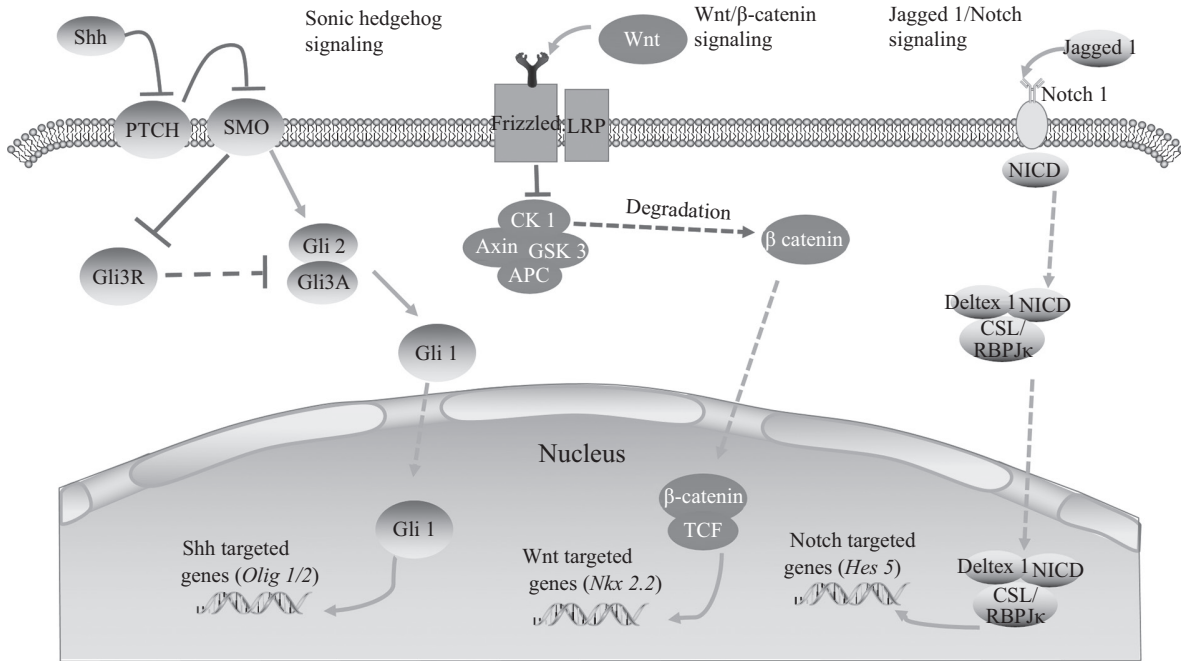
当OPCs分化成为OLs后, 将失去分裂增殖能力, 成为不成熟或成熟的功能化细胞。不成熟的OLs通常有4~5个较粗突起, 表面残留A2B5标志物, 同时又表达O1和O4, 但不具备生成髓鞘的功能。随着进一步的发育, OLs表面突起逐渐增多, 形成蛛网状, 并开始大量表达GC、蛋白脂蛋白(proteolipid protein, PLP)、MOG和MBP等, 具备髓鞘化包裹轴突的功能, 即为成熟的OLs^[8]。在这一过程中, 一系列信号通路, 例如: Shh、Wnt和Notch等被激活或抑制, 并作用于下游转录因子, 从而促进OLs的成熟以及髓鞘化(图2)。

3.2 成熟和功能化的调控机制

3.2.1 信号通路 刺猬(hedgehog, Hh)因子是一种局域性蛋白质配体, 参与调控细胞的命运、增殖与分化, 异常激活时易引发肿瘤。在哺乳动物中, 存在三种Hh的同源基因: 音猬因子(sonic hedgehog, *Shh*)、印度刺猬因子(Indian hedgehog, *Ihh*)和沙漠刺猬因子(desert hedgehog, *Dhh*)。Shh通过与其受体Ptc(patchd)结合, 解除Ptc对下游分子G蛋白偶联受体蛋白Smo(smoothened)的抑制作用, 从而启动复杂的细胞内信号级联反应(涉及胶质瘤相关致癌基因Gli家族转录因子), 或者与Gli介导转录无关的非经典机制, 参与胚胎发育及组织再生的调控, 包括胚胎期脑和脊髓的发育。

在胚胎发育期间, Shh信号通路参与了前脑背侧神经祖细胞分化成为新大脑皮层OLs的调控, 条件性敲除该通路的效应物*Smo*, 将显著减少OLs的数量。但是, 随着时间的推移, 成熟OLs的数量可以得到部分恢复。Shh信号通路缺失对前脑背侧OLs细胞系的影响大于前脑腹侧^[51]。出生后, Shh信号通路仍可以促进胼胝体OLs的发生, 从而有助于发育期间该部位髓鞘的形成和成年时损伤髓鞘的修复^[52]。将Shh重组蛋白注入胼胝体 and 大脑皮质, 可使Olig1⁺细胞中*Ptc*基因的转录水平上调; 通过构建腺病毒载体, 侧脑室内注射*Shh*基因, OLs的标志物——DM20⁺细胞的数量增加50%^[53]。单细胞RNA-Seq表明, GANT61短暂和部分抑制NSCs中的Gli 1, 通过激活细胞骨架重排通路的基因: *ARP2/3*、*TIMP1*和*ITGB1*, 促进OPCs的迁移、分化和成熟, 在体内、外生成完整的髓鞘^[54]。

Wnt信号通路是调节细胞增殖、决定细胞命



Shh: 音猬因子; LRP: 低密度脂蛋白受体相关蛋白; NICD: Notch胞内区域; TCF: T-细胞因子; —▶: 促进, ---▶: 转移, —|: 直接抑制, ----|: 间接抑制。

Shh: sonic hedgehog; LRP: low density lipoprotein receptor related protein; NICD: Notch intracellular domain; TCF: T-cell factor; —▶: promotion, ---▶: transfer, —|: direct inhibition, ----|: indirect inhibition.

图2 OLs成熟过程中的信号通路
Fig.2 Signaling pathways in OLs maturation

运的基本机制之一, 常见于胚胎发育和癌症的调控, 同时也参与肠道细胞更新、毛发生长和骨密度维持等生理过程。在哺乳动物中, 经典Wnt/ β -链蛋白(β -catenin)信号通路主要包括: Wnt配体、Wnt受体(例如: Frizzled家族蛋白和低密度脂蛋白受体相关蛋白)、 β -catenin和淋巴增强因子(lymphoid enhancer factor, LEF)/T-细胞因子(T-cell factor, TCF)转录因子。当Wnt配体与其受体结合后, 激活Wnt信号通路, 阻止 β -catenin降解, β -catenin在细胞质中积累, 随后进入细胞核与LEF/TCF转录因子结合, 激活下游基因(例如: *Nkx 2.2*), 参与细胞发育的调控^[55]。

Wnt信号通路对OPCs分化的调控作用具有阶段敏感性。在胶质细胞发生之前, 在神经祖细胞中激活 β -catenin会抑制小鼠OPCs的生成。一旦OPCs已经生成, 则其分化为OLs的过程需要 β -catenin的参与, *Olig 1^{Cre}*-介导的Wnt/ β -catenin信号通路的破坏会导致OLs成熟的显著滞后^[56]; *Tcf7l2*为 β -Catenin的转录伙伴, 在OLs分化开始时, *Tcf7l2*与转录辅助抑制因子Kaiso/Zbtb33相互作用阻碍 β -Catenin信号通路; 然而, 在OLs成熟期间, *Tcf7l2*则募集Sox 10, 并与之合作促进髓鞘化; *Tcf7l2*可以直接激活胆固醇生物合成

基因, 部分恢复*Tcf7l2*条件性敲除小鼠中OLs分化的缺陷^[57]。此外, 低至中等水平地激活Wnt, 能够促进OPCs的发育, 过高或过低水平的Wnt激活则会对此产生抑制作用^[3]。在OLs的富集培养中添加Wnt 1或Wnt 3a, 可以分别使PLP的表达量增加3.5倍和2倍^[58]。氯化锂(lithium chloride, LiCl)也能够通过调节Akt/CREB和 β -catenin信号通路, 增加小鼠OLs中PLP和MBP的表达, 刺激OLs的成熟, 促进小脑器官型脑片培养中溶血卵磷脂诱导性脱髓鞘的再生^[59]。因此, Wnt信号通路参与了OLs的成熟调控。

Notch信号通路是大多数多细胞生物体内的高度保守的信号转导系统, 由Notch受体、Notch配体、CSL DNA结合蛋白、其余效应物和Notch调节分子等组成; 哺乳动物有4种Notch受体(Notch 1~4)和5种Notch配体(Delta-like 1、Delta-like 3、Delta-like 4、Jagged 1和Jagged 2)。Notch受体蛋白横穿细胞膜, 分为胞外域和胞内域, 配体蛋白与胞外域结合, 诱导Notch受体蛋白切断并释放胞内域, 离开细胞膜后的胞内域与转录因子CSL/RBP-J κ 相连, 激活*Hes*基因, 也可以通过ankyrin重复序列与Deltex 1(Notch信号通路负性调节物)结合, 进入细胞核内调控基因表

达。*Hes*基因为一种抑制型碱性螺旋-环-螺旋(basic helix-loop-helix, *bHLH*)基因, 不仅能够调节NSCs的功能, 而且对胶质细胞的形成至关重要。Notch信号通路与神经发生、记忆形成、突触可塑性、急性脑损伤和慢性神经退行性疾病有关, 也参与了OLs的成熟调控。

小鼠脊髓中的OPCs短暂表达Notch 1、Notch 3和Hes 5。过表达Notch细胞内结构域(Notch intracellular domain, NICD)和Hes 5蛋白能够抑制内源性和Sox 10-诱导性髓鞘基因的表达, 但不会阻碍Sox 10诱导Olig 2的表达以及Myrf诱导MBP的表达, 表明NICD/Hes 5信号通路对于Sox 10激活下游靶基因具有选择性的抑制作用^[60]。生长期大鼠视神经的OLs和OPCs表达Notch 1受体, 与视网膜神经节细胞表达的配体Jagged 1结合, 抑制视神经的髓鞘化; 随着机体的发育, Jagged 1的表达量减少, 出生6天时, OLs大量分化成熟, 产生髓鞘包裹轴突, 表明Notch 1/Jagged 1信号通路抑制OLs的成熟^[61]。在脱髓鞘损伤区域, 重新活化的星形胶质细胞高度表达内皮素-1(endothelin-1, ET-1), 上调Jagged 1的表达, 促进OPCs中Notch的活化, 减少髓鞘再生, 表明ET-1是OPCs分化和髓鞘化的负性调节因子^[62]。对急性脱髓鞘小鼠注射siRNA-Notch 1质粒, 能够减少OPCs、成熟前OLs和星形胶质细胞的数量, 增加成熟OLs的生成, 下调Notch信号通路相关蛋白——Hes和Jagged 1的表达, 提升Sox 10的水平, 使小鼠恢复平衡和运动能力, 表明抑制Notch 1基因能够加速髓鞘再生^[63]。

除了具有抑制作用的Jagged 1/Notch 1信号通路外, F3/contactin作为Notch的功能性配体, 能够介导Notch的细胞内结构域移位至细胞核, 特异性地启动Notch/Delta 1信号通路, 上调OLN-93细胞中髓鞘相关蛋白MAG的表达, 促进OLs成熟和髓鞘化^[64]。此外, Notch信号通路还参与调节髓鞘的结构。在成熟OLs中, 当内源性*HRas*基因被突变型*HRasG12V*条件性替代后, 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)、一氧化氮(nitric oxide, NO)和Notch信号通路的作用增强, 使髓鞘结构松散, 抑制这些通路有助于改善髓鞘的致密度^[65]。LÓPEZ-JUÁREZ等^[66]也证明了, 阻断MAPK、NO和Notch信号通路, 能够恢复I型神经纤维瘤(neurofibromatosis type 1, *NFI*)基因突变小鼠的渐进性髓鞘结构缺陷和行为异常。

BMPs是一群分泌蛋白, 属于转化生长因子(transforming growth factor, TGF)超家族成员, 在神经发育和胶质细胞发生中发挥关键作用。与经典Wnt信号通路类似, BMP信号通路也能抑制OLs的分化成熟。Wnt3a和BMP4均能体外阻碍OLs的分化, 阻断BMP信号通路可以解除两者的抑制作用。然而, 阻断Wnt信号通路, 却无法改变BMP4对OLs分化的抑制效果, 表明BMP信号通路可能在Wnt信号通路的下游, 抑制OLs的分化^[67]。BMPs通过增加DNA结合抑制因子2(inhibitor of DNA binding 2, Id 2)的表达、下调Oilg 1/2的水平, 阻止NSCs向OLs分化。骨髓基质细胞(bone marrow stromal cell, BMSCs)能够阻断BMP/Smad信号通路, 促进NSCs分化成为OLs^[68]。采用LDN-193189选择性阻断BMP4信号通路, 能够显著促进体内OLs的分化和髓鞘再生; 在原代OPCs中选择性敲除IA型BMP受体(BMP receptor type IA, *BMPRIA*), 也能显著增强它们的体外分化能力, 提升轴突髓鞘化水平。因此, BMP4能够通过OPCs内的BMPRIA抑制OLs的分化^[69]。

凝血因子纤维蛋白原沉积在MS早期和脱髓鞘之前, 除了直接作用于小胶质细胞、星形胶质细胞和神经元, 促进神经炎症和胶质疤痕形成外, 还能够诱导Smad 1/5/8磷酸化, 抑制OPCs体外分化成为成熟OLs; 在OPCs中敲除Dorsomorphin同系物1(Dorsomorphin homolog 1, *DMH1*)或I型激活素A受体(activin A receptor type I, *ACVRI*)能够抑制I型BMP受体, 恢复纤维蛋白原的作用; 治疗性降低纤维蛋白原的含量, 能够减弱BMP信号通路的作用, 增强体内轴突的髓鞘化^[70]。

CXCL 1和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)等信号通路也与OLs的成熟和功能化相关。OLs中的CXCR 2与趋化因子CXCL 1结合, 参与正常髓鞘发生的调控; 雌激素受体 β (estrogen receptor β , ER β)的配体能够诱导CXCL 1的表达, 促进EAE小鼠轴突的髓鞘再生^[71]。在脱髓鞘小鼠的髓鞘再生期间, 胍体内OLs谱系细胞的胆固醇合成通路呈现明显上调, ER β 配体处理或条件性敲除ER β 均能增加OLs中胆固醇合成基因的表达, 诱导髓鞘形成^[72]。mTOR与上游的PI3K/Akt通路相互协调, 参与OLs髓鞘化的调控。CNS的髓鞘化主要依赖于*mTORC1*的功能, 特异性敲除*mTORC1*, 小鼠OLs中MOG、MAG和PLP的蛋白表达量均会减少;

通过去除突变结节性硬化症复合物蛋白1(tuberous sclerosis complex 1, TSC1), 在OLs中特异性地过度激活mTORC1, 能够降低髓鞘形成, 下调Akt信号通路和脂肪生成^[73]。

3.2.2 转录因子 Olig 1为B组bHLH转录因子, 是Olig家族的一员, 受到Shh信号通路的调控, 具有促进OLs分化、髓鞘特异性基因转录、髓鞘发生和再生的功能。细胞核内的Olig 1能够促进MBP的表达和OLs分化, Olig 1螺旋-环-螺旋结构域中丝氨酸138的磷酸化, 使其定位在胞质内, 增强膜扩张和突起形成, 加快髓鞘形成^[74]。在大鼠大脑动脉栓塞模型中, 最初24 h期间Olig 1显著下降, 随后恢复正常并维持达28天; Olig 1从细胞质移位进入细胞核, MBP的表达水平在第1周逐渐下降, 后呈上升趋势, 4周后仍低于对照组, 表明Olig 1能够促进髓鞘形成, 但不足以完全修复损伤的髓鞘; 通过干扰Olig 1的表达, 促使其向胞质内转移, 有望促进内源性髓鞘再生^[75]。

Olig 1启动子的活性与OLs分化和成熟密切相关, 受到DNA甲基化的抑制。核因子I/A(nuclear factor I/A, NF IA)可以使Olig1启动子去甲基化, 调控OLs分化和成熟的时机^[76]。髓鞘转录因子1样蛋白(myelin transcription factor 1 like, Myt1L)主要表达于神经元, 与智障、精神分裂症和抑郁症有关。在髓鞘发生和再生期间, Myt1L也表达于OLs的谱系细胞, 其在NG2⁺ OPCs中的表达水平显著高于成熟的CC1⁺ OLs。Myt1L能够结合到Olig 1的启动子上, 调节Olig 1的表达, 促进溶血卵磷脂诱导髓鞘模型小鼠体内的髓鞘再生^[77]。从地黄中提取的梓醇属于环烯醚萜苷, 能够降低EAE小鼠脑部的炎性细胞浸润, 增强Olig 1和Olig 2的表达, 从而促进髓鞘再生并改善神经功能^[78]。

Sox 10是Sox蛋白家族的成员, 常表达于色素细胞中, 可用于恶性黑色素瘤的诊断。Sox 10还是调控OLs分化和成熟的重要因子, 与MBP的启动子结合促进其转录。过表达Sox 10可以使人胚胎干细胞快速分化成为O4⁺和MBP⁺的成熟OLs^[79]。Sox 10通常与Sox 8、Sox 9协同调节OLs的分化与成熟。单独敲除Sox 8不会明显影响OLs的成熟, 但会短暂延迟髓鞘的形成。Sox 9能够促进OPCs分化成为星形胶质细胞, 这与Sox 10抑制该过程的作用相反, 其表达水平与Sox 10呈负相关^[37-38]。Sox 10的表达会引起miR335和miR338水平的上调, 这些miRNAs能够

识别和结合Sox 9 mRNA的3'-UTR, 降低Sox 9的表达水平^[80]。Sox 10与miRNA-204的共同作用能够抑制大鼠和小鼠OPCs的增殖, 迫使其退出细胞周期并分化成为OLs^[81]。Sox 10的缺失则会导致小鼠绝大部分OPCs不表达髓鞘蛋白。同时敲除Sox 8和Sox 10, 则更多OLs的终末分化将被延迟, 一周龄脱髓鞘小鼠的症状无法得到明显改善^[82]。

染色质解旋酶DNA结合蛋白7(chromodomain-helicase-DNA-binding protein 7, Chd 7)是Olig 2和Smarca4/Brg1的直接转录靶物, 为CNS髓鞘发生和再生适时开始所必需的蛋白。Chd 7与Sox 10相互作用, 靶向重要的髓鞘生成基因(例如: *Osterix/Sp7*和*Creb3l2*)的增强子, 增加这些基因的表达, 促进OLs的成熟^[83]。Nfat蛋白为Sox 10的靶物, 是啮齿类动物和人OLs分化的调节子, 其活性依赖于钙调磷酸酶的活化。Nfat蛋白与Sox 10的协同作用可以解除Olig 2与Nkx 2.2之间的相互抑制, 促进OLs的分化和髓鞘发生^[84]。在双环己酮草酰二胺诱导脱髓鞘小鼠的大脑中, 注射表达Sox 10-GFP的慢病毒颗粒, 可以重编程星形胶质细胞成为OLs样细胞^[85]。

同源域蛋白NK2同源盒2(NK2 homeobox 2, Nkx 2.2)蛋白包含三个高度保守的区域: tinman(TN)结构域、同源域(HD)和NK2-特异性结构域(SD); 其中, SD结构域与C-端相连, N-端的TN结构域为12个氨基酸残基。在CNS的发育中, Nkx 2.2作为转录抑制剂, 调控着OLs的分化和髓鞘基因表达。N-端TN结构域和C-端结构域可能通过招募不同的转录辅阻遏剂或表观因子, 包括: 断裂Groucho 3增强子(enhancer of split Groucho 3, GRG3)、组蛋白去乙酰化酶1(histone deacetylase 1, HDAC1)和DNA甲基转移酶3 α (DNA methyltransferase 3 α , DNMT3A)等, 协同促进OLs分化^[86]。Nkx 2.2是OLs分化时序的关键调节器。在早期OPCs中, 诱导Nkx 2.2的表达会导致OLs过早分化, 条件性敲除Nkx 2.2则会短暂延迟OLs的成熟。Nkx 2.2能够直接与PDGFRA的启动子结合, 抑制其表达。遗传学敲除PDGFRA能够模拟Nkx 2.2过表达的效应, 加速发育期脊髓中OPCs的分化。因此, Nkx 2.2作为OPCs中关闭PDGFRA信号通路的主要开关, 启动OLs分化的固有程序^[87]。

半乳糖酰基鞘氨醇(galactosylceramide, GalCer)为髓鞘中的主要鞘糖脂, 对于髓鞘的精确排列至关重要。半乳糖神经酰胺转移酶(ceramide galactos-

yltransferase, CGT)是GalCer合成的一种关键酶,在OLs中的表达受到严格限制。Nkx 2.2能够激活CGT启动子,上调CGT mRNA的表达, Olig 2则会抑制CGT的表达, Nkx 2.2和Olig 2参与了髓鞘形成阶段性的调控^[88]。在OPCs中诱导主要负性调控因子1(dominant negative mastermind-like 1, *dnMAML1*)基因的表达,可以完全阻断Notch信号通路。*dnMAML1*可能通过上调Nkx 2.2的表达和下调Pdgfra的表达,导致OLs过早分化和脊髓轴突髓鞘过早形成;*dnMAML1*能够显著增强双环己酮草酰二胺诱导脱髓鞘小鼠的髓鞘再生^[89]。

Zfp 24是一种C2H2型锌指蛋白,广泛表达于脑、心脏和肾脏等组织,参与细胞的生长发育,曾被称为Zfp 191。*Zfp 24*和*MBP*基因位于18号染色体的同一个区域,该区域的丢失会导致脱髓鞘疾病——儿童脑白质营养不良症。*Zfp 24*能够结合到OLs分化和髓鞘发生相关重要基因的邻近DNA序列,增强这些基因的表达,*Zfp 24*与DNA的结合受到其磷酸化的调控。在OPCs中主要存在磷酸化的*Zfp 24*,无法与DNA结合。随着OPCs分化成熟为OLs,*Zfp 24*去磷酸化,然后与OLs成熟相关重要基因的调节区结合,参与调控OLs的分化和CNS的髓鞘发生。而且,*Zfp 24*与*Myrf*、*Sox 10*、*Olig 2*具有重叠的基因组结合位点^[90]。*Zfp 24*缺失小鼠的OLs仍可正常分化,但与*Olig 1*、*Sox 10*或*Myrf*等缺失的OLs相比,其分化停滞期更为靠后,*MBP*、*PLP*、*MOG*和*MOBP*的表达量降低,导致OLs的成熟和髓鞘生成减少^[91]。因此,*Zfp 24*对于髓鞘化的后期至关重要。在出生后第7天的Nbn缺陷小鼠中,因共济失调毛细血管扩张突变基因(*ataxia telangiectasia mutated gene*, *ATM*基因)-*Chk2*-*P53*-*P21*信号通路和Akt/mTOR信号通路的调节作用,增强了成熟OLs的凋亡,*HDAC*、*Zfp 24*和*Myrf*的蛋白水平显著下降,造成大脑和胼胝体神经纤维的髓鞘生成减少^[92]。

*Myrf*是一种膜相关转录因子,与噬菌体尾刺蛋白的自溶分子内伴侣结构域相关的蛋白结构域可以介导*Myrf*的水解,使包含跨膜结构域的C-端区域与靶向细胞核的N-端区域分离,N-端裂解产物可以直接结合到靶基因的增强子区域,促进与OLs分化和髓鞘发生相关的基因的表达。在OLs中,*Sox 10*和*Myrf*的结合区域存在大量重叠,两者能够联合激活双特异性蛋白磷酸酶15(dual specificity protein phos-

phatase 15, *Dusp15*)基因的启动子,上调髓鞘基因的表达^[93]。因此,*Myrf*是髓鞘诱导和维持的重要调节因子。

除了*Sox 10*和*Myrf*共同结合到相同调节区诱导OLs的分化和髓鞘形成外,*Myrf*还能抑制*Sox 10*对OLs早期发育阶段所需基因的激活,这主要发生在缺乏*Myrf*结合位点的基因中,*Myrf*和*Sox 10*因物理空间的隔离而产生抑制作用。因此,*Myrf*可以改变*Sox 10*的靶基因,从OPCs的活化基因转为OLs的成熟和功能化相关基因,促进髓鞘的形成^[94]。在成年CNS的成熟OLs中敲除*Myrf*,会导致CNS严重脱髓鞘、小胶质细胞和巨噬细胞浸润、轴突损伤和出现临床症状;*PLP*、*MAG*、*MBP*和*MOG*等基因的转录快速下调,数周后部分重组OLs凋亡,存活的OLs也逐渐丧失成熟标志物(例如:CC1抗原)的表达和髓鞘形成,表明*Myrf*对于维持成熟OLs的特性和CNS轴突髓鞘的完整性至关重要。与*Olig 1*、*Sox 10*和*Zfp 24*等不同,*Myrf*仅在有丝分裂后的阶段进行特异性表达,其可能在髓鞘形成的起始阶段起着决定性作用^[95]。

*Hes 5*是*Hes*家族的成员,为bHLH型转录抑制因子,负向调节神经和OLs分化,促进NSCs维持。*Hes 5*为*Sox 4*的靶基因,*Sox 4*通过结合到其启动子区域,增加*Hes 5* mRNA的表达,抑制OPCs分化成为成熟OLs^[96]。*Hes 5*敲除小鼠的髓鞘蛋白基因表达上调,OPCs中过表达*Hes 5*则会降低髓鞘蛋白水平,表明*Hes 5*抑制OLs的功能化。除了调控bHLH转录因子*Mash1*的表达外,*Hes 5*还可以调节*Sox 10*的水平。在*Sox 10*水平较低的祖细胞中,*Hes 5*通过转录抑制和直接隔离的方式,进一步减少*Sox 10*的生物利用度;如果增加OPCs中*Sox 10*的水平,*Sox 10*则能够通过与*Hes 5*结合,使之从髓鞘相关基因的启动子脱离,解除其对髓鞘发生的抑制作用^[97]。*Hes 5*是Notch信号通路的主要下游转录因子,Notch-*Hes 5*信号通路通过选择性地对抗*Sox 10*的功能,抑制OLs的终端分化和髓鞘基因表达^[60]。

*Sox 5/6*是D组*Sox*转录因子,能够促进OPCs的迁移。此外,它们还可以激活*PDGFRA*的表达,抑制OPCs的分化和OLs的成熟。*Sox 5/6*缺失小鼠的OPCs分化提前,*PLP*⁺和*MBP*⁺ OLs的数量相应增加了40%~70%。*Sox 5/6*可以干扰*Sox 10*与*MBP*启动子的结合,从而下调*MBP*的表达,抑制OLs的成熟,

影响髓鞘的生成^[98]。Sox D家族的另一成员Sox 13在功能上与Sox 5/6有部分重叠,能够在一定程度上增强Sox 5/6对OLs成熟的调控作用^[99]。

此外,还有许多因子参与调控OLs的发育,例如: Id 2和Id 4能够介导抑制性细胞外信号的影响,阻止OPCs的分化和OLs的髓鞘化^[100]; Zfp 488能够促进NSCs分化成为OLs,使体外培养背根神经节神经元和Shiverer鼠(一种脱髓鞘病变小鼠)的大脑髓鞘化^[101]。因此,OLs的成熟和功能化涉及复杂的多因素调控过程。

4 问题与展望

OLs作为髓鞘生成细胞,对于脱髓鞘疾病的修复至关重要。然而,由于炎症细胞浸润、细胞因子和趋化因子增多、信号蛋白和转录因子紊乱等,致使局部微环境复杂,极易导致内源性OPCs分化受阻和OLs的修复失败。因此,促进体内OLs的发育成熟、移植OPCs或功能化OLs有望成为治疗脱髓鞘疾病的新策略。目前,人为调控OLs的分化、成熟和功能化仍存在许多亟待解决的问题,例如:如何靶向调控OPCs的体内增殖、迁移和分化,以生成足量的功能化OLs满足修复需求?如何减弱疾病微环境对OLs发育和髓鞘形成的负面影响?如何避免基因编辑OPCs和OLs存在的免疫排斥反应和安全隐患?因此,有必要深入挖掘OPCs的增殖与分化、以及OLs的成熟和功能化机制,为研发防治脱髓鞘疾病新方法奠定坚实基础。

参考文献 (References)

- [1] ALIZADEH A, KARIMI-ABDOLREZAEE S. Microenvironmental regulation of oligodendrocyte replacement and remyelination in spinal cord injury [J]. *J Physiol*, 2016, 594(13): 3539-52.
- [2] MATHEWS E S, APPEL B. Oligodendrocyte differentiation [J]. *Methods Cell Biol*, 2016, 134: 69-96.
- [3] SOOMRO S H, JIE J, FU H. Oligodendrocytes development and Wnt signaling pathway [J]. *Int J Hum Anat*, 2018, 1(3): 17-35.
- [4] BRADL M, LASSMANN H. Oligodendrocytes: biology and pathology [J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 119(1): 37-53.
- [5] HUANG N X, SHEN Y A A, MEI F. Modeling CNS myelination using micropillar arrays. In: Woodhoo A, eds. *Myelin: Methods in molecular biology* [M]. New York: Humana Press, 2018, 169-77.
- [6] STANGEL M, KUHLMANN T, MATTHEWS P M, et al. Achievements and obstacles of remyelinating therapies in multiple sclerosis [J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(12): 742-54.
- [7] YEUNG M S Y, DJELLOUL M, STEINER E, et al. Dynamics of oligodendrocyte generation in multiple sclerosis [J]. *Nature*, 2019, 566(7745): 538-42.
- [8] STANGEL M. Transplantation of myelinating cells as regenerative therapy for multiple sclerosis-experimental basis and present state of clinical studies [J]. *Der Nervenarzt*, 2002, 73(10): 937-45.
- [9] RAFF M C, MILLER R H, NOBLE M. A glial progenitor cell that develops *in vitro* into an astrocyte or an oligodendrocyte depending on culture medium [J]. *Nature*, 1983, 303(5916): 390-6.
- [10] RIVERS L E, YOUNG K M, RIZZI M, et al. PDGFRA/NG2 glia generate myelinating oligodendrocytes and piriform projection neurons in adult mice [J]. *Nat Neurosci*, 2008, 11(12): 1392-401.
- [11] MATTHIAS K, KIRCHHOFF F, SEIFERT G, et al. Segregated expression of AMPA-type glutamate receptors and glutamate transporters defines distinct astrocyte populations in the mouse hippocampus [J]. *J Neurosci*, 2003, 23(5): 1750-8.
- [12] GRASS D, PAWLOWSKI P G, HIRRLINGER J, et al. Diversity of functional astroglial properties in the respiratory network [J]. *J Neurosci*, 2004, 24(6): 1358-65.
- [13] POLITO A, REYNOLDS R. NG2-expressing cells as oligodendrocyte progenitors in the normal and demyelinated adult central nervous system [J]. *J Anat*, 2005, 207(6): 707-16.
- [14] MICHLEWSKI G, CÁCERES J F. Post-transcriptional control of miRNA biogenesis [J]. *RNA*, 2019, 25(1): 1-16.
- [15] FITZPATRICK J M, ANDERSON R C, MCDERMOTT K W. MicroRNA: key regulators of oligodendrocyte development and pathobiology [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2015, 65: 134-8.
- [16] BARCA-MAYO O, LU Q R. Fine-tuning oligodendrocyte development by microRNAs [J]. *Front Neurosci*, 2012, 6: 13.
- [17] HOFFMANN S A, HOS D, KUSPERT M, et al. Stem cell factor Sox 2 and its close relative Sox 3 have differentiation functions in oligodendrocytes [J]. *Development*, 2014, 141(1): 39-50.
- [18] CHO K H T, XU B, BLENKIRON C, et al. Emerging roles of miRNAs in brain development and perinatal brain injury [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 227.
- [19] SHU P, FU H, ZHAO X, et al. MicroRNA-214 modulates neural progenitor cell differentiation by targeting Quaking during cerebral cortex development [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8014.
- [20] LETZEN B S, CYNDI L, THAKOR N V, et al. microRNA expression profiling of oligodendrocyte differentiation from human embryonic stem cells [J]. *PLoS One*, 2010, 5(5): e10480.
- [21] GALLOWAY D A, MOORE C S. miRNAs as emerging regulators of oligodendrocyte development and differentiation [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2016, 4: 59.
- [22] OMAR DE FARIA J R, CUI Q L, BIN J M, et al. Regulation of miRNA 219 and miRNA Clusters 338 and 17-92 in oligodendrocytes [J]. *Front Genet*, 2012, 3: 46.
- [23] WANG H, MOYANO AL, MA Z, et al. miR-219 Cooperates with miR-338 in myelination and promotes myelin repair in the CNS [J]. *Dev Cell*, 2017, 40(6): 566-82.
- [24] DUGAS J C, NOTTERPEK L. microRNAs in oligodendrocyte and Schwann cell differentiation [J]. *Dev Neurosci*, 2011, 33(1): 14-20.
- [25] ZHAO X, HE X, HAN X, et al. microRNA-mediated control of oligodendrocyte differentiation [J]. *Neuron*, 2010, 65(5): 612-26.
- [26] LIN S T, FU Y H. miR-23 regulation of lamin B1 is crucial for oligodendrocyte development and myelination [J]. *Dis Model*

- Mech, 2009, 2(3/4): 178-88.
- [27] LIN S T, HENG M Y, PTÁČEK L J, et al. Regulation of myelination in the central nervous system by nuclear lamin B1 and non-coding RNAs [J]. *Transl Neurodegener*, 2014, 3(1): 4.
- [28] AFRANG N, TAVAKOLI R, TASHAROFI N, et al. A critical role for miR-184 in the fate determination of oligodendrocytes [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 112.
- [29] LAU P, VERRIER J D, NIELSEN J A, et al. Identification of dynamically regulated microRNA and mRNA networks in developing oligodendrocytes [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(45): 11720-30.
- [30] PAINTLIA A S, PAINTLIA M K, SINGH A K, et al. Activation of PPAR- γ and PTEN cascade participates in lovastatin-mediated accelerated differentiation of oligodendrocyte progenitor cells [J]. *Glia*, 2010, 58(14): 1669-85.
- [31] SONG Y, XU Y, LIANG M, et al. CRISPR/Cas9-mediated mosaic mutation of SRY gene induces hermaphroditism in rabbits [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(2): BSR20171490.
- [32] IIDA H, FURUKAWA Y, TERAMOTO M, et al. Sox2 gene regulation via the D1 enhancer in embryonic neural tube and neural crest by the combined action of SOX2 and ZIC2 [J]. *Genes Cells*, 2020, 25: 242-56.
- [33] XU L, ZHENG L, WANG Z, et al. TNF- α -induced Sox5 upregulation is involved in the osteogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells through Klf4 signal pathway [J]. *Mol Cells*, 2018, 41(6): 575-81.
- [34] SHI Y, HAN Y, NIU L, et al. MiR-499 inhibited hypoxia/reoxygenation induced cardiomyocytes injury by targeting SOX6 [J]. *Biotechnol Lett*, 2019, 41(6/7): 837-47.
- [35] FAUVEAU M, WILMET B, DEBOUX C, et al. SOX17 transcription factor negatively regulates oligodendrocyte precursor cell differentiation [J]. *Glia*, 2018, 66(10): 2221-32.
- [36] CHEW L J, MING X, MCELLIN B, et al. Sox17 regulates a program of oligodendrocyte progenitor cell expansion and differentiation during development and repair [J]. *Cell Rep*, 2019, 29(10): 3173-86.
- [37] GLASGOW S M, ZHU W, STOLT C C, et al. Mutual antagonism between Sox10 and NFIA regulates diversification of glial lineages and glioma subtypes [J]. *Nat Neurosci*, 2014, 17(10): 1322-9.
- [38] MOLOFSKY A V, GLASGOW S M, CHABOUB L S, et al. Expression profiling of Aldh111-precursors in the developing spinal cord reveals glial lineage-specific genes and direct Sox9-Nfe2l1 interactions [J]. *Glia*, 2013, 61(9): 1518-32.
- [39] ELSESSER O, FRÖB F, KÜSPERT M, et al. Chromatin remodeler Ep400 ensures oligodendrocyte survival and is required for myelination in the vertebrate central nervous system [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(12): 6208-24.
- [40] HORNIG J, FRÖB F, VOGL M R, et al. The transcription factors Sox10 and Myrf define an essential regulatory network module in differentiating oligodendrocytes [J]. *PLoS Genet*, 2013, 9(10): e1003907.
- [41] KUHNBANDNER K. Uncovering the role of Sox2 in oligodendroglia [J]. *J Neurosci*, 2018, 38(19): 4460-1.
- [42] KLUM S, ZAOUTER C, ALEKSEENKO Z, et al. Sequentially acting SOX proteins orchestrate astrocyte- and oligodendrocyte-specific gene expression [J]. *EMBO Rep*, 2018, 19(11): e46635.
- [43] HE X, TAKAHASHI S, SUZUKI H, et al. Hypomyelination phenotype caused by impaired differentiation of oligodendrocytes in Emx1-cre mediated Cdk5 conditional knockout mice [J]. *Neurochem Res*, 2011, 36(7): 1293-303.
- [44] BANKSTON A N, LI W, ZHANG H, et al. p39, the primary activator for cyclin-dependent kinase 5 (Cdk5) in oligodendroglia, is essential for oligodendroglia differentiation and myelin repair [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(25): 18047-57.
- [45] LUO F, ZHANG J, BURKE K, et al. The activators of cyclin-dependent kinase 5 p35 and p39 are essential for oligodendrocyte maturation, process formation, and myelination [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(10): 3024-37.
- [46] MIYAMOTO Y, YAMAUCHI J, CHAN J R, et al. Cdk5 regulates differentiation of oligodendrocyte precursor cells through the direct phosphorylation of paxillin [J]. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt 24): 4355-66.
- [47] LUO F, BURKE K, KANTOR C, et al. Cyclin-dependent kinase 5 mediates adult OPC maturation and myelin repair through modulation of Akt and GSK-3 β signaling [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(31): 10415-29.
- [48] YANG H J, WANG L, WANG M, et al. Serine/threonine-protein kinase PFTK1 modulates oligodendrocyte differentiation via PI3K/AKT pathway [J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 55(4): 977-84.
- [49] ZHANG Y, CHEN K, SLOAN S A, et al. An RNA-sequencing transcriptome and splicing database of glia, neurons, and vascular cells of the cerebral cortex [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(36): 11929-47.
- [50] PAN Y, JIANG Z, SUN D, et al. Cyclin-dependent kinase 18 promotes oligodendrocyte precursor cell differentiation through activating the extracellular signal-regulated kinase signaling pathway [J]. *Neurosci Bull*, 2019, 35(5): 802-14.
- [51] WINKLER C C, FRANCO S J. Loss of Shh signaling in the neocortex reveals heterogeneous cell recovery responses from distinct oligodendrocyte populations [J]. *Dev Biol*, 2019, 452(1): 55-65.
- [52] SANCHEZ M A, ARMSTRONG R C. Postnatal Sonic hedgehog (Shh) responsive cells give rise to oligodendrocyte lineage cells during myelination and in adulthood contribute to remyelination [J]. *Exp Neurol*, 2018, 299(Pt A): 122-36.
- [53] LOULIER K, RUAT M, TRAIFFORT E. Increase of proliferating oligodendroglial progenitors in the adult mouse brain upon Sonic hedgehog delivery in the lateral ventricle [J]. *J Neurochem*, 2006, 98(2): 530-42.
- [54] NAMCHAIW P, WEN H, MAYRHOFER F, et al. Temporal and partial inhibition of GLI1 in neural stem cells (NSCs) results in the early maturation of NSC derived oligodendrocytes *in vitro* [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10: 272.
- [55] GALLUZZI L, SPRANGER S, FUCHS E, et al. WNT signaling in cancer immune-surveillance [J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(1): 44-65.
- [56] DAI Z M, SUN S, WANG C, et al. Stage-specific regulation of oligodendrocyte development by Wnt/beta-catenin signaling [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(25): 8467-73.
- [57] ZHAO C, DENG Y, LIU L, et al. Dual regulatory switch through interactions of Tcf7l2/Tcf4 with stage-specific partners propels oligodendroglial maturation [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10883.
- [58] TAWK M, MAKOUKJI J, BELLE M, et al. Wnt/beta-catenin signaling is an essential and direct driver of myelin gene expres-

- sion and myelinogenesis [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(10): 3729-42.
- [59] MEFFRE D, MASSAAD C, GRENIER J. Lithium chloride stimulates PLP and MBP expression in oligodendrocytes via Wnt/ β -catenin and Akt/CREB pathways [J]. *Neuroscience*, 2015, 284: 962-71.
- [60] XIAO G, DU J, WU H, et al. Differential inhibition of Sox10 functions by Notch-Hes pathway [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(4): 653-62.
- [61] WANG S, SDRULLA A D, DISIBIO G, et al. Notch receptor activation inhibits oligodendrocyte differentiation [J]. *Neuron*, 1998, 21(1): 63-75.
- [62] HAMMOND T R, GADEA A, DUPREE J, et al. Astrocyte-derived endothelin-1 inhibits remyelination through Notch activation [J]. *Neuron*, 2014, 81(6): 1442.
- [63] FAN H, ZHAO J G, YAN J Q, et al. Effect of Notch1 gene on remyelination in multiple sclerosis in mouse models of acute demyelination [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(11): 9284-94.
- [64] HU Q D, ANG B T, KARSAK M, et al. F3/contactin acts as a functional ligand for Notch during oligodendrocyte maturation [J]. *Cell*, 2003, 115(2): 163-75.
- [65] TITUS H E, LÓPEZ-JUÁREZ A, SILBAK S H, et al. Oligodendrocyte RasG12V expressed in its endogenous locus disrupts myelin structure through increased MAPK, nitric oxide, and notch signaling [J]. *Glia*, 2017, 65(12): 1990-2002.
- [66] LÓPEZ-JUÁREZ A, TITUS H E, SILBAK S H, et al. Oligodendrocyte Nf1 controls aberrant Notch activation and regulates myelin structure and behavior [J]. *Cell Rep*, 2017, 19(3): 545-57.
- [67] FEIGENSON K, REID M, SEE J, et al. Canonical Wnt signalling requires the BMP pathway to inhibit oligodendrocyte maturation [J]. *ASN Neuro*, 2011, 3(3): 147-58.
- [68] SONG P, XIA X, HAN T, et al. BMSCs promote the differentiation of NSCs into oligodendrocytes via mediating Id2 and Olig expression through BMP/Smad signaling pathway [J]. *Biosci Rep*, 2018, 38(5): BSR20180303.
- [69] GOVIER-COLE A E, WOOD R J, FLETCHER J L, et al. Inhibiting bone morphogenetic protein 4 type I receptor signaling promotes remyelination by potentiating oligodendrocyte differentiation [J]. *eNeuro*, 2019, 6(2): e0399-18.
- [70] PETERSEN M A, RYU J K, CHANG K J, et al. Fibrinogen activates BMP signaling in oligodendrocyte progenitor cells and inhibits remyelination after vascular damage [J]. *Neuron*, 2017, 96(5): 1003-12.
- [71] KARIM H, KIM S H, LAPATO A S, et al. Increase in chemokine CXCL1 by ER β ligand treatment is a key mediator in promoting axon myelination [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(24): 6291-6.
- [72] VOSKUHL R R, ITOH N, TASSONI A, et al. Gene expression in oligodendrocytes during remyelination reveals cholesterol homeostasis as a therapeutic target in multiple sclerosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(20): 10130-9.
- [73] LEBRUN-JULIEN F, BACHMANN L, NORRMÉN C, et al. Balanced mTORC1 activity in oligodendrocytes is required for accurate CNS myelination [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(25): 8432-48.
- [74] NIU J, MEI F, WANG L, et al. Phosphorylated olig1 localizes to the cytosol of oligodendrocytes and promotes membrane expansion and maturation [J]. *Glia*, 2012, 60(9): 1427-36.
- [75] ZHAO H, GAO X Y, LIU Z H, et al. Effects of the transcription factor Olig1 on the differentiation and remyelination of oligodendrocyte precursor cells after focal cerebral ischemia in rats [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(5): 4603-11.
- [76] SEMI K, SANOSAKA T, NAMIHIRA M, et al. Nuclear factor I/A coordinates the timing of oligodendrocyte differentiation/maturation via Olig1 promoter methylation [J]. *HAYATI J Biosci*, 2018, 25(2): 70-8.
- [77] SHI Y, SHAO Q, LI Z, et al. Myt1L promotes differentiation of oligodendrocyte precursor cells and is necessary for remyelination after lysolecithin-induced demyelination [J]. *Neurosci Bull*, 2018, 34(2): 247-60.
- [78] YANG T, ZHENG Q, WANG S, et al. Effect of catalpol on remyelination through experimental autoimmune encephalomyelitis acting to promote Olig1 and Olig2 expressions in mice [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 240.
- [79] GARCÍA-LEÓN JA, KUMAR M, BOON R, et al. SOX10 single transcription factor-based fast and efficient generation of oligodendrocytes from human pluripotent stem cells [J]. *Stem Cell Rep*, 2018, 10(2): 655-72.
- [80] REIPRICH S, CANTONE M, WEIDER M, et al. Transcription factor Sox10 regulates oligodendroglial Sox9 levels via microRNAs [J]. *Glia*, 2017, 65(7): 1089-102.
- [81] WITTSTATT J, WEIDER M, WEGNER M, et al. MicroRNA miR-204 regulates proliferation and differentiation of oligodendroglia in culture [J]. *Glia*, 2020, 68(10): 2015-27.
- [82] TURNESCU T, ARTER J, REIPRICH S, et al. Sox8 and Sox10 jointly maintain myelin gene expression in oligodendrocytes [J]. *Glia*, 2018, 66(2): 279-94.
- [83] HE D, MARIE C, ZHAO C, et al. Chd7 cooperates with Sox10 and regulates the onset of CNS myelination and remyelination [J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19(5): 678-89.
- [84] WEIDER M, STAROST L J, GROLL K, et al. Nfat/calcineurin signaling promotes oligodendrocyte differentiation and myelination by transcription factor network tuning [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 899.
- [85] MOKHTARZADEH KHANGHAHI A, SATARIAN L, DENG W, et al. *In vivo* conversion of astrocytes into oligodendrocyte lineage cells with transcription factor Sox10: promise for myelin repair in multiple sclerosis [J]. *PLoS One*, 2018, 13(9): e0203785.
- [86] ZHANG C, HUANG H, CHEN Z, et al. The transcription factor NKX2-2 regulates oligodendrocyte differentiation through domain-specific interactions with transcriptional co-repressors [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(7): 1879-88.
- [87] ZHU Q, ZHAO X, ZHENG K, et al. Genetic evidence that Nkx2.2 and Pdgfra are major determinants of the timing of oligodendrocyte differentiation in the developing CNS [J]. *Development*, 2014, 141(3): 548-55.
- [88] OKAHARA K, KIZUKA Y, KITAZUME S, et al. Ceramide galactosyltransferase expression is regulated positively by Nkx2.2 and negatively by Olig2 [J]. *Glycobiology*, 2014, 24(10): 926-34.
- [89] GE X, XIAO G, HUANG H, et al. Stage-dependent regulation of oligodendrocyte development and enhancement of myelin repair by dominant negative Master-mind 1 protein [J]. *Glia*, 2019, 67(9): 1654-66.
- [90] ELBAZ B, AAKER JD, ISAAC S, et al. Phosphorylation state

- of ZFP24 controls oligodendrocyte differentiation [J]. *Cell Rep*, 2018, 23(8): 2254-63.
- [91] HOWNG S Y, AVILA R L, EMERY B, et al. ZFP191 is required by oligodendrocytes for CNS myelination [J]. *Genes Dev*, 2010, 24(3): 301-11.
- [92] LIU B, CHEN X, WANG Z Q, et al. Nbn gene inactivation in the CNS of mouse inhibits the myelinating ability of the mature cortical oligodendrocytes [J]. *Glia*, 2014, 62(1): 133-44.
- [93] MUTH K N, PIEFKE S, WEIDER M, et al. The dual-specificity phosphatase Dusp15 is regulated by Sox10 and Myrf in myelinating oligodendrocytes [J]. *Glia*, 2016, 64(12): 2120-32.
- [94] APRATO J, SOCK E, WEIDER M, et al. Myrf guides target gene selection of transcription factor Sox10 during oligodendroglial development [J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(3): 1254-70.
- [95] KOENNING M, JACKSON S, HAY C M, et al. Myelin gene regulatory factor is required for maintenance of myelin and mature oligodendrocyte identity in the adult CNS [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(36): 12528-42.
- [96] BRACCIOLI L, VERVOORT S J, PUMA G, et al. SOX4 inhibits oligodendrocyte differentiation of embryonic neural stem cells *in vitro* by inducing Hes5 expression [J]. *Stem Cell Res*, 2018, 33: 110-9.
- [97] LIU A, LI J, MARIN-HUSSTEGE M, et al. A molecular insight of Hes5-dependent inhibition of myelin gene expression: old partners and new players [J]. *EMBO J*, 2006, 25(20): 4833-42.
- [98] STOLT C C, SCHLIERF A, LOMMES P, et al. Sox D proteins influence multiple stages of oligodendrocyte development and modulate Sox E protein function [J]. *Dev Cell*, 2006, 11(5): 697-709.
- [99] BAROTI T, SCHILLINGER A, WEGNER M, et al. Sox13 functionally complements the related Sox 5 and Sox 6 as important developmental modulators in mouse spinal cord oligodendrocytes [J]. *J Neurochem*, 2016, 136(2): 316-28.
- [100] EMERY B, LU Q R. Transcriptional and epigenetic regulation of oligodendrocyte development and myelination in the central nervous system [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2015, 7(9): a020461.
- [101] BISWAS S, CHUNG S H, JIANG P, et al. Development of glial restricted human neural stem cells for oligodendrocyte differentiation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 9013.