

# 雪旺氏细胞发育过程中的分子机制

串鑫 王良\*

(浙江大学医学院, 浙江大学神经科学研究中心, 杭州 310012)

**摘要** 雪旺氏细胞作为周围神经系统中主要的胶质细胞, 在发育过程中对轴突结构及功能的维持起着重要作用。雪旺氏细胞分化及其逆向分化已成为近些年来发育神经生物学的研究热点之一。然而调控雪旺氏细胞发育相关的分子机制尚缺乏全面阐释, 不利于后续基础研究及临床转化的开展。该文以发育神经生物学的角度, 对近二十年来雪旺氏细胞发育相关的分子机制进行归纳概述, 以期为相关研究提供理论依据。

**关键词** 周围神经系统; 雪旺氏细胞; 轴突; 髓鞘; 分子机制

## Molecular Mechanisms of Schwann Cells Development

CHUAN Xin, WANG Liang\*

(Center for Neuroscience, College of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310012, China)

**Abstract** As the main glial cells in the peripheral nervous system, Schwann cells play an important role in the structure and function maintaining of the axon. The differentiation and reverse differentiation of Schwann cells have been one of the hotspots in developmental neurobiology in recent years. However, the molecular mechanism of Schwann cells development is not fully understood, posing barriers for further research and clinical translation. In terms of developmental neurobiology, this paper summarizes the molecular mechanism related to Schwann cells development in the past two decades, in order to provide theoretical basis for related studies.

**Keywords** peripheral nervous system; Schwann cells; axon; myelin; molecular mechanisms

作为周围神经系统(peripheral nervous system, PNS)中主要的胶质细胞, 雪旺氏细胞(Schwann cells, SCs)负责包绕PNS中神经元胞体发出的轴突, 参与维持轴突的正常结构及相关功能, 加快动作电位的传导速度。SCs最初于1839年被Theodor Schwann发现, 他首次提出包绕轴突的髓鞘具有细胞特性, 并将其命名为“Schwann cells”。SCs根据其随机包绕轴突的不同被分为两类: (1) 包绕单独大口径轴突形成髓纤维的成髓鞘雪旺氏细胞(myelinating Schwann cells, MSCs); (2) 包绕数个小口径轴突形成无髓纤维

的不成髓鞘雪旺氏细胞(non-myelinating Schwann cells, NMSCs)<sup>[1]</sup>。在过去一段时间, 虽然人们已对成熟雪旺氏细胞(mature Schwann cells, mSCs)的结构及其功能有一定的了解, 但是胚胎期雪旺氏细胞发育及分化过程仍存在部分疑点。胚胎期PNS中SC的发育是一个多因子共同作用的复杂过程, 涉及SCs的产生、迁移、分化和与轴突的相互作用等对PNS发育极其重要的功能。除此之外, 了解SCs的发育过程可能有助于后续对腓骨肌萎缩症(charcot-marie-tooth disease, CMT)及格林-巴利综合征(Guillain-Barre syn-

收稿日期: 2019-12-26 接受日期: 2020-07-06

浙江省自然科学基金(批准号: LY19C090005)和国家重点研发计划(批准号: 2017YFA0104200)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 0571-88981757, E-mail: lwangl@zju.edu.cn

Received: December 26, 2020 Accepted: July 6, 2020

This work was supported by Natural Science Foundation of Zhejiang Province (Grant No. LY19C090005), and the National Key Research and Development Program of China (Grant No. 2017YFA0104200)

\*Corresponding author. Tel: +86-571-88981757, E-mail: lwangl@zju.edu.cn

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5392>

drome, GBS)等PNS疾病的研究。因此, 本文着眼近二十年来SCs发育相关的研究, 展开论述。

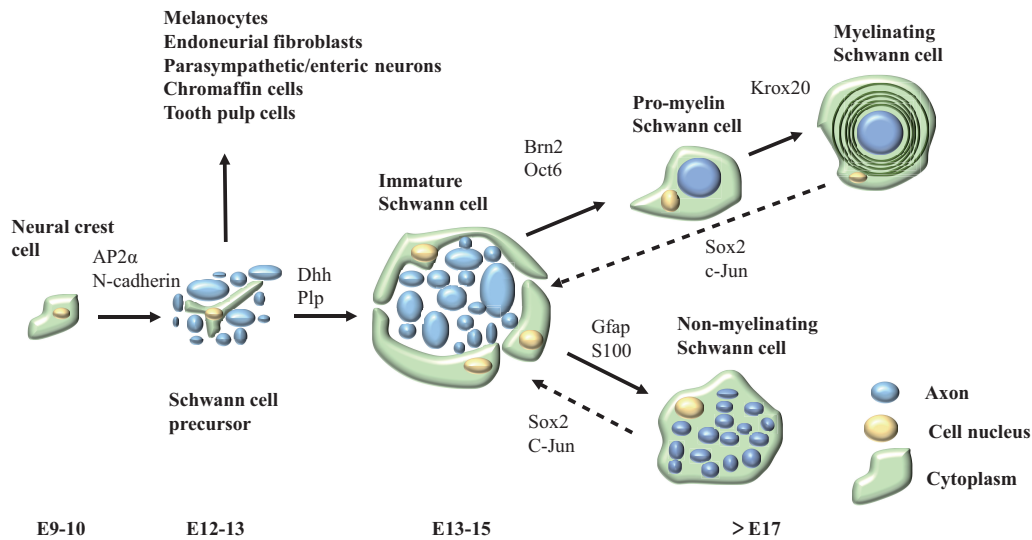
### 1 SCs的发育时间

神经嵴细胞(neural crest cells, NCCs)是脊椎动物特有的临时细胞群, 起源于发育中的脊髓, 负责产生早期胶质细胞, 这群早期胶质细胞与神经元一同建立起PNS, 为中枢神经系统(central nervous system, CNS)连接肢体搭建桥梁。在小鼠胚胎发育过程中, NCCs在胚胎发育9~10天(E9-10)产生, 雪旺氏细胞前体(Schwann cell precursors, SCPs)于E12-13形成, 未成熟的雪旺氏细胞(immature Schwann cells, iSCs)在E13-15产生, mSCs在E17-18分化形成, 接近小鼠的出生时间<sup>[2]</sup>。从发育生物学角度看, SCs的发育主要包括以下三个阶段: 首先, 从NCCs分化为SCPs, 此时的SCPs较为扁平, 且没有明显的胞外空间、基质或基板, 甚至缺乏血液供应<sup>[2-3]</sup>; 随后, 从SCPs分化为iSCs, 其胞外空间含有胶原、成纤维细胞、基板、血管和周膜; 最后, 这些iSCs通过径向排序(radial

sorting, RS)随机包绕不同的轴突, 受各类信号调控分化为mSCs, 由神经内膜和周膜一同包绕保护成年神经(图1)<sup>[4-5]</sup>。

RS是指在PNS发育过程中, SCs对轴突分选排序的过程。在此期间, 有髓纤维由MSCs包绕大口径轴突形成, 而无髓纤维由NMSCs包绕数个小口径轴突形成, 从而对不同直径的轴突进行区分, 为PNS的进一步发育奠定基础<sup>[6]</sup>。RS受多种信号因子调控, 如SCs内*Notch*、*Cdc42*和*Fak*基因缺失会导致SCs增殖率降低, 影响与轴突形成紧密联系的SCs数目, 进而影响RS进程<sup>[7]</sup>。J激活区结合蛋白1(Jun activation domain binding protein 1, Jab1)作为抑制SCs增殖的因子, 通过调控细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂p27kip1含量, 促使SCs分化完成后退出细胞周期, 进而完成RS; 实验显示, Jab1缺乏会导致RS进程受阻<sup>[8-10]</sup>。RS有助于轴突结构发育及功能的完善, 对PNS的正常发育起着极其重要的作用。

在神经受损后, 完成RS的mSCs可以在多种因



本图显示了雪旺氏细胞发育和逆向分化的关键细胞类型。雪旺氏细胞的发育始于神经嵴细胞, 之后发育为雪旺氏细胞前体。其中雪旺氏细胞前体除了产生不成熟的雪旺氏细胞外, 还可以分化为包括黑素细胞、神经内膜成纤维细胞、副交感神经/肠神经细胞、嗜铬细胞和牙髓细胞在内的其他细胞。之后, 不成熟雪旺氏细胞通过径向排序分化为pro-myelinating雪旺氏细胞及不成髓鞘雪旺氏细胞, pro-myelinating雪旺氏细胞后续分化为成髓鞘雪旺氏细胞。成熟雪旺氏细胞具有可塑性, 损伤后可逆向分化不成熟雪旺氏细胞。线箭头: 正常发育。点箭头: 逆分化。

A scheme illustrating key cell types involved in Schwann cell development and dedifferentiation. Schwann cell development begins with neural crest cells. They later develop into Schwann cell precursors. Schwann cell precursors give rise to immature Schwann cells and other cell types including melanocytes, endoneurial fibroblasts, parasympathetic/enteric neurons, chromaffin cells and tooth pulp cells. Then immature Schwann cells start the radial sorting process. After radial sorting, Schwann cells alternatively mature into pro-myelinating Schwann cells that originate myelinating Schwann cells in the following process, or into non-myelinating Schwann cells. Mature Schwann cells are characterized by remarkable plasticity, they can dedifferentiate into immature Schwann cells. Black uninterrupted arrows: normal developmental transitions. Stippled arrows: dedifferentiation transitions.

图1 雪旺氏细胞主要发育阶段(根据参考文献[13]修改)

Fig.1 Main transitions of Schwann cells development (modified from reference [13])

子的调控下逆向分化为iSCs<sup>[11]</sup>。重度周围神经损伤包括以下两类。(1) 轴突受损,但其基板管及结缔组织鞘未受损,受损轴突在20~30天内即可恢复<sup>[12]</sup>。(2) 神经断裂,其基板管、结缔组织鞘、轴突均因割裂受损,此时,MSCs将去分化,重新进入细胞周期,即停止增殖的MSCs因神经断裂可以逆向分化,产生类似iSCs的表型<sup>[11]</sup>。

## 2 SCs的发育差异

不同分化阶段的SC可以利用以下五类标志物进行区分(表1): (1) 存在于SC发育全过程的标志物,例如转录因子Sox10(SRY-box transcription factor 10); (2) 仅在NCCs及SCP表达的标志物,例如活化蛋白2 $\alpha$ (activator protein 2 $\alpha$ , AP2 $\alpha$ ); (3) 只在SCPs上表达的标志物,如钙黏着蛋白19(cadherin 19, Cad19); (4) 在SCPs及mSCs上存在表达,在NCCs上却不表达的标志物,如脑型脂肪酸结合蛋白(brain fatty acid-binding protein, BFABP); (5) 在其他阶段表达低或者不表达,仅在mSCs上高表达的标志物,如S100钙结合蛋白(S100 calcium binding protein)<sup>[13-14]</sup>。以上标志物的发现有助于科研工作者进一步探索PNS的发育机制,为后续的临床应用奠定理论基础。

各分化阶段的SCs均具备以下特点: 首先, NCCs较其他阶段的SCs相比,和轴突联系更弱;其次,迁移的NCCs和SCPs对同一信号因子的反应不同,如在早期NCCs迁移时表达的转录因子FoxD3(forkhead box D3, FoxD3),能够在促进胶质细胞分化的同时抑制黑色素细胞和神经元的发育<sup>[15]</sup>。目前,调控NCCs发育为SCPs的相关分子机制尚未明晰。近期研究表明,肿瘤抑制因子肝激酶B1(liver kinase B1, LKB1)通过mTORC1信号通路参与调控SCPs的形成<sup>[16]</sup>。另外,SCPs在胚胎发育过程中可以生成SCs以外的细

胞<sup>[17]</sup>。体外实验显示,鹌鹑胚胎PNS中髓磷脂零蛋白(myelin protein zero, MPZ/P0)阳性的MSCs可以培养出黑色素细胞<sup>[18]</sup>。在体实验进一步验证了这点,内皮素能诱导雪旺氏细胞髓鞘蛋白(Schwann cell myelin protein, SMP)阳性的鸡胚SCPs生成黑色素细胞<sup>[19-20]</sup>。SCPs不仅能分化为iSCs,还可分化为包括副交感神经元(parasympathetic neurons)、肠神经元(enteric neurons)、黑色素细胞(melanocytes)、肾上腺髓质嗜铬细胞(chromaffin cells)、神经内膜成纤维细胞(endoneurial fibroblasts)、牙髓细胞(tooth pulp cells)在内的其他细胞类型<sup>[21]</sup>。最近的一项研究发现,NCCs的细胞分化过程包括以下三个阶段: 竞争性遗传程序的激活、逐渐偏向其中一个程序以及最终的细胞定型。这个过程涉及多个决定细胞分化类型的转录状态的改变<sup>[22]</sup>。SCPs阶段形成的基板尚需要进一步发育,主要通过旁分泌的神经调节蛋白1(neuroregulin 1, NRG1)等轴突源性信号来维持其生存。SCs阶段的基板发育逐步完善,进一步以自分泌方式分泌营养因子,保证其生存<sup>[23]</sup>。这些自分泌信号分子在神经损伤时对SCs的保护起重要作用。SCs从旁分泌到自分泌方式的转变有着重要的生物学意义:前者主要调控轴突和SCPs相互作用时配对数目的分子机制,而后者主要在神经损伤时让SCs为轴突的再生提供充足营养支持。

## 3 SCs发育的调控机制

在PNS的发育过程中,SCs的分化受到了包括Notch、Sox10、BMP2、NRG1和BMP4在内的多种信号通路的调控<sup>[24]</sup>。以上信号通路中,Sox10作为唯一的唯一一种从NCCs到mSCs全过程中持续表达的基因,由早期NCCs表达,在PNS中的黑色素细胞及各种胶质细胞上持续表达,在神经元和其他NCCs相

表1 在体雪旺氏细胞特异性标志物(根据参考文献[14]修改)

Table 1 Special markers of *in vivo* Schwann cells (modified from reference [14])

雪旺氏细胞阶段 Schwann cell stage	标志物 Markers
NCCs (neural crest cells)	Sox10, AP2 $\alpha$
SCPs (Schwann cell precursors)	Sox10, AP2 $\alpha$ , Cad19, BFABP, GAP43, Oct6, Sox2, MPZ
iSCs (immature Schwann cells)	Sox10, S100, GAP43, P75NTR, NCAM, Sox2, Oct6, MPZ
pro-mSCs (pro-myelin Schwann cells)	Sox10, S100, Krox20, Oct6
mSCs (myelinating Schwann cells)	Sox10, S100, BFABP, Krox20, Oct6, MBP, MPZ
nmSCs (non-myelinating Schwann cells)	Sox10, S100, BFABP, GAP43, P75NTR, NCAM, Oct6



关细胞中被抑制。利用*Sox10*基因敲除小鼠进行在体实验,鼠胚胎前期神经元数量正常,SCPs和卫星胶质细胞数量却大幅度减少,表明*Sox10*对胶质细胞发育分化起着促进作用,缺乏*Sox10*导致小鼠的NCCs数量增多进而产生神经元。离体实验进一步确认了*Sox10*能有效促进胶质细胞表型的建立及维持<sup>[25-26]</sup>。在缺失*Sox10*的突变体中,观察到ErbB3(epidermal growth factor receptor 3)的表达下调,提示*Sox10*可能通过促进NRG1与ErbB3的相互作用,来促进NCCs分化形成胶质细胞<sup>[25]</sup>。研究表明,NCCs源性的神经元及胶质细胞的发育也受NRG1调控。将NCCs进行体外培养,可以观察到NRG1对神经元的发育起抑制作用,可能间接促进胶质细胞增多<sup>[27]</sup>。在体实验显示,NRG1缺失会导致交感神经节发育不全,表明NRG1参与调控NCCs的迁移路径<sup>[28]</sup>,帮助其准确经过背根神经节迁移至腹部交感神经节位点;NRG1缺失导致SCPs及其分化形成的SCs数量大幅度减少,表明NRG1对SCPs增殖有促进作用<sup>[29]</sup>。离体实验进一步确认了这一观点,培养时加入NRG1能有效刺激SCPs大量增殖<sup>[30]</sup>,甚至还能在神经受损时抑制SCPs的死亡<sup>[31]</sup>。近期研究表明,位于NRG1信号通路下游的转录因子Maf参与调控髓磷脂中胆固醇的合成<sup>[32]</sup>。后续研究利用缺乏III型NRG1异构体的小鼠进行实验,结果显示,E14的SCPs数量显著减少,提示III型NRG1异构体对SCPs的正常发育起着至关重要的作用<sup>[30,33]</sup>。CLARK等<sup>[34]</sup>的研究表明,大鼠源SCs与人源神经元共培养,通过ErbB抑制剂阻断NRG1/ErbB通路,导致髓鞘生成受损。最新研究证明,在先天性髓鞘发育不良性神经病模型(congenital hypomyelinating neuropathy, CHN)和腓骨肌萎缩症1B亚型(CMT1B)模型中过表达III型NRG1有助于改善病痛,表明III型NRG1可能具有治疗潜力<sup>[35-36]</sup>。

除NRG1外,Notch信号因子也参与调控胶质细胞的形成<sup>[37]</sup>。在NCCs体外培养时,与NRG1信号类似,Notch信号通路也是通过刺激SCPs分化为SCs,间接抑制神经元生成,促进SCs增殖<sup>[38]</sup>。鉴于之前有研究表明转录因子RBPJ对Notch信号通路十分重要,而在体实验结果表明,Notch1或RBPJ基因失活的小鼠中的SCs延迟形成,Notch信号增强小鼠中的SCs提早形成,提示Notch信号参与调控SCPs分化为SCs的过程。进一步研究表明,Notch信号通路能有效增加SCPs中的ErbB3水平,进而激活NRG1/ErbB3信号通

路增加SCs的数目<sup>[39]</sup>。

PNS中同时存在BMP2和BMP4等抑制胶质细胞生成的信号因子。体外培养NCCs时,利用BMPs信号因子能在抑制胶质细胞生成的基础上,促进其生成神经元,尤其是对交感神经元的生成产生极大影响<sup>[40]</sup>。

在PNS发育过程中,SCs除了受以上信号通路的调控外,还需利用神经营养因子3(neurotrophin 3, NT3)、白血病抑制因子(leukaemia inhibitory factor, LIF)、血小板源性生长因子 $\beta$ (platelet-derived growth factor  $\beta$ , PDGF $\beta$ )、溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)和胰岛素样生长因子2(insulin-like growth factor 2, IGF2)等自分泌形成的生长因子混合物维持生存<sup>[13]</sup>。这些生长因子帮助SCs在神经受损后持续生存,有助于受损神经的再生。近期研究发现,前列腺素D2(prostaglandin D2, Pgd2)也参与调控斑马鱼外周神经的再生<sup>[41]</sup>。

与SCs保持紧密联系的轴突也对其发育起着不可或缺的作用。SCs和神经元共培养研究显示,轴突源性的TGF $\beta$ 和NRG1对SCs的增殖起促进作用<sup>[42]</sup>。取E19的转化生长因子 $\beta$ 的II型受体(TGF $\beta$  type II receptor, *T $\beta$ R-II*)基因敲除小鼠坐骨神经进行实验,可以明显观察到SCs数目减少,提示TGF $\beta$ 参与调控SCs增殖过程<sup>[43]</sup>。蛋白层面的研究表明,TGF $\beta$ 通过与层黏连蛋白的相互作用调控SCs的增殖<sup>[42]</sup>。减少新生动物轴突与SCs的联系时,SCs的增殖水平显著下降<sup>[42]</sup>,进一步表明,轴突对SCs发育有着重要作用。

#### 4 髓鞘发育相关分子机制

在PNS发育过程中,MSCs发育形成由多层致密膜结构组成的髓鞘的同时,特异性包绕部分感觉轴突与运动轴突,大幅度提升动作电位的传导速度。科研工作者通常利用轴突直径与髓鞘厚度的比值(即g ratio)来表示髓鞘厚度,g ratio值固定在0.68左右,比值稳定表明SCs发育形成的髓鞘厚度由轴突直径决定<sup>[44]</sup>。后续研究表明,神经源性NRG1通过调控PI3K/Akt/mTORC1信号通路与SCs上的ErbB受体结合调控SCs的细胞大小,从而影响与轴突形成紧密联系的髓鞘的发育<sup>[45-46]</sup>。III型NRG1基因敲除小鼠神经传导速度显著降低,主要因其部分轴突髓鞘化程度降低,提示NRG1/ErbB信号通路通过调控MSCs细胞大小,进而影响髓鞘厚度<sup>[47]</sup>;后续研究显示,III型

NRG1能促进与直径<1 mm的小口径轴突形成紧密联系的iSCs分化为MSCs,表明该信号通路参与调控SCs的分化<sup>[31,48]</sup>。MSCs形成的髓鞘是节段式分布的,神经元上每隔数毫米就会出现的没有髓鞘的部分叫做郎飞结,其内含有高浓度的Na<sup>+</sup>电压门控通道蛋白,神经元胞体发出的动作电位沿着有髓鞘轴突由一个郎飞结传导到下一个郎飞结的过程称为“跳跃式传导”。这种传导方式在不增加轴突直径且节省能量的基础上,大幅度提高动作电位传导速度;NMSCs包绕轴突产生的无髓纤维若要提升至同一速度,需将直径提升至有髓纤维的40倍,在此基础上耗能需增加5 000倍<sup>[49]</sup>。在PNS发育过程中,E18的大鼠胚胎中即可观察到iSCs与轴突形成紧密联系,但直到出生后3天才观察到髓鞘的初步发育。CATALA等<sup>[50]</sup>观察到,人类胚胎期前20周并未出现有髓纤维,直到第21周才观察到存在髓鞘化的神经,胎儿在之后的发育过程中,有髓纤维数目持续增多。后续研究表明,以下人类疾病可能是因髓鞘相关基因的突变引起的:编码蛋白PMP22(OMIM#118220)的基因突变可能导致腓骨肌萎缩症1A亚型(CMT1A);编码髓鞘的蛋白P0(OMIM#118200)基因突变可能引起腓骨肌萎缩症1B亚型(CMT1B)<sup>[50]</sup>;髓鞘相关蛋白*S-periaxin*基因突变可能导致腓骨肌萎缩症4F亚型(CMT4F)的发生<sup>[51]</sup>。近几年有研究表明,神经生长因子突变可能导致遗传性感觉自主神经病V型(hereditary sensory and autonomic neuropathies, HSN-V),表现为深部疼痛和体温降低<sup>[52-53]</sup>。

在胚胎发育过程中,NMSCs负责包绕所有交感神经及部分小口径感觉神经形成remak bundle。NMSCs沿着部分伤害性感受器发出的感觉神经纤维及自主神经纤维延伸时,其移动过程可能受BDNF、NRG1、NT3和IGFs等信号因子的调控。因小口径轴突相对于大口径轴突而言,其表达的NRG1水平较低,所以包绕小口径轴突的SCPs不会收到促进髓鞘化的相关信号因子<sup>[31,54]</sup>。近期研究表明,小口径神经纤维细胞中的层黏连蛋白-211通过抑制蛋白激酶A下调ErbB2,进而对III型NRG1起拮抗作用,达到防止小口径轴突的异常髓鞘化的目的<sup>[55]</sup>。最近,研究人员又发现了一类特殊的皮肤SCs,在感知机械伤害性刺激方面起着作用<sup>[56]</sup>。

在iSCs中存在部分抑制髓鞘生成信号通路,这些信号通路在髓鞘发生前非常活跃,在髓鞘发生时

则被抑制<sup>[23]</sup>。研究表明,c-Jun氨基端激酶(c-Jun-amino N-terminal kinase, JNK)信号通路在E18的SCs中十分活跃,因信号通路的激活需要轴突源性的NRG1和TGFβ,所以单个SCs无法激活该信号通路。研究发现,JNK信号通路依赖转录因子Krox20(early growth response protein 2)启动髓鞘的形成,SCs和神经元共培养过程中,如果抑制Krox20或环腺苷酸等亲髓鞘信号,JNK信号通路就算活跃也无法提升髓鞘基因的表达<sup>[57]</sup>。与JNK信号通路类似,Notch信号通路在SCs髓鞘化前能有效促进iSCs的增殖,但在髓鞘发生时则被抑制,若阻止对Notch信号的抑制作用,SCs形成髓鞘的进程将被中断<sup>[58]</sup>。转录因子Sox2及Pax3在髓鞘生成前的SCs中高表达,对其增殖起促进作用,而在髓鞘生成后的SCs中低表达,对髓鞘的形成起抑制作用<sup>[58]</sup>。神经元及SCs的共培养实验表明,轴突源性的ATP也会延缓髓鞘生成,对其起抑制作用<sup>[59]</sup>。因此,髓鞘的发生需要亲髓鞘通路激活的同时,降低包括Ski、Krox20、Brn2、Oct6、Nab1/2和PI3K在内的抑制髓鞘生成相关信号的表达<sup>[60]</sup>。

## 5 总结和展望

科研工作者们于180年前第一次发现SCs,于20年前对SCs的发育过程有所了解,认识到各分化阶段所独有的细胞类型,并意识到SCs的形成髓鞘受特定转录因子的调控。自此,我们对PNS中SCs发育的认知逐渐深入,意识到由NCCs迁移分化为MSCs和NMSCs的发育过程受多种信号通路调控,且每个发育阶段能够通过细胞类型、组织结构和蛋白表达进行明确定义。尽管目前已发现了数个参与调控SCs发育的信号因子,仍有很多疑问尚未解决,如SCs径向排序过程的形成机制及相关信号蛋白,SCs与神经病理性疼痛的具体关联等。本文有助于研究人员系统全面地了解SCs的发育过程,进而开展SCs相关领域的深入研究。

## 参考文献 (References)

- [1] WILSON E R, DELLA-FLORA NUNES G, WEAVER M R, et al. Schwann cell interactions during the development of the peripheral nervous system [J]. *Dev Neurobiol*, 2020, doi: 10.1002/dneu.22744.
- [2] JESSEN K R. Glial cells [J]. *Int J Biochem Cell B*, 2004, 36(10): 1861-7.
- [3] MIRSKY R, JESSEN K R. Isolation of Schwann cell precursors from rodents. In: *Schwann Cells* [M]. Berlin: Springer, 2018: 3-15.

- [4] WOODHOO A, SOMMER L. Development of the Schwann cell lineage: from the neural crest to the myelinated nerve [J]. *Glia*, 2008, 56(14): 1481-90.
- [5] SIMOES-COSTA M, BRONNER M E J D. Establishing neural crest identity: a gene regulatory recipe [J]. *Development*, 2015, 142(2): 242-57.
- [6] BHATHEJA K, FIELD J. Schwann cells: origins and role in axonal maintenance and regeneration [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2006, 38(12): 1995-9.
- [7] WOODHOO A, ALONSO M B D, DROGGITI A, et al. Notch controls embryonic Schwann cell differentiation, postnatal myelination and adult plasticity [J]. *Nat Neurosci*, 2009, 12(7): 839-47.
- [8] STEVENS B, FIELDS R D J T N. Regulation of the cell cycle in normal and pathological glia [J]. *Neuroscientist*, 2002, 8(2): 93-7.
- [9] PORRELLO E, RIVELLINI C, DINA G, et al. Jab1 regulates Schwann cell proliferation and axonal sorting through p27 [J]. *J Exp Med*, 2014, 211(1): 29-43.
- [10] LI H, YANG H, LIU Y, et al. The cyclin-dependent kinase inhibitor p27 Kip1 is a positive regulator of Schwann cell differentiation *in vitro* [J]. *J Mol Neurosci*, 2011, 45(2): 277.
- [11] GEUNA S, RAIMONDO S, RONCHI G, et al. Histology of the peripheral nerve and changes occurring during nerve regeneration [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2009, 87(2): 27-46.
- [12] BURNETT M G, ZAGER E L. Pathophysiology of peripheral nerve injury: a brief review [J]. *Neurosurg Focus*, 2004, 16(5): 1-7.
- [13] JESSEN K R, MIRSKY R. The origin and development of glial cells in peripheral nerves [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6(9): 671-82.
- [14] LIU Z Y, JIN Y Q, CHEN L L, et al. Specific marker expression and cell state of Schwann cells during culture *in vitro* [J]. *PLoS One*, 2015, doi: 10.1371/journal.pone.0123278.
- [15] NITZAN E, PFALTZGRAFF E R, LABOSKY P A, et al. Neural crest and Schwann cell progenitor-derived melanocytes are two spatially segregated populations similarly regulated by Foxd3 [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(31): 12709-14.
- [16] RADU A G, TORCH S, FAUVELLE F, et al. LKB1 specifies neural crest cell fates through pyruvate-alanine cycling [J]. *Sci Adv*, 2019, 5(7): eaau5106.
- [17] JOSEPH N M, MUKOUYAMA Y S, MOSHER J T, et al. Neural crest stem cells undergo multilineage differentiation in developing peripheral nerves to generate endoneurial fibroblasts in addition to Schwann cells [J]. *Development*, 2004, 131(22): 5599-612.
- [18] SHERMAN L, STOCKER K M, MORRISON R, et al. Basic fibroblast growth factor (bFGF) acts intracellularly to cause the transdifferentiation of avian neural crest-derived Schwann cell precursors into melanocytes [J]. *Development*, 1993, 118(4): 1313-26.
- [19] DUPIN E, REAL C, GLAVIEUX- PARDANAUD C, et al. Reversal of developmental restrictions in neural crest lineages: transition from Schwann cells to glial-melanocytic precursors *in vitro* [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(9): 5229-33.
- [20] DUPIN E, GLAVIEUX C, VAIGOT P, et al. Endothelin 3 induces the reversion of melanocytes to glia through a neural crest-derived glial-melanocytic progenitor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(14): 7882-87.
- [21] FURLAN A, ADAMEYKO I. Schwann cell precursor: a neural crest cell in disguise [J]? *Dev Biol*, 2018, 444: S25-35.
- [22] SOLDATOV R, KAUCKA M, KASTRITI M E, et al. Spatiotemporal structure of cell fate decisions in murine neural crest [J]. *Science*, 2019, 364(6444): 937-8.
- [23] WANNER I B, GUERRA N K, MAHONEY J, et al. Role of N-cadherin in Schwann cell precursors of growing nerves [J]. *Glia*, 2006, 54(5): 439-59.
- [24] MORRISON S J, PEREZ S E, QIAO Z, et al. Transient Notch activation initiates an irreversible switch from neurogenesis to gliogenesis by neural crest stem cells [J]. *Cell*, 2000, 101(5): 499-510.
- [25] BRITSCH S, GOERICH D E, RIETHMACHER D, et al. The transcription factor Sox10 is a key regulator of peripheral glial development [J]. *Genes Dev*, 2001, 15(1): 66-78.
- [26] PARATORE C, GOERICH D E, SUTER U, et al. Survival and glial fate acquisition of neural crest cells are regulated by an interplay between the transcription factor Sox10 and extrinsic combinatorial signaling [J]. *Development*, 2001, 128(20): 3949-61.
- [27] SHAH N M, MARCHIONNI M A, ISAACS I, et al. Glial growth factor restricts mammalian neural crest stem cells to a glial fate [J]. *Cell*, 1994, 77(3): 349-60.
- [28] MIYAMOTO Y, TORII T, TANOUE A, et al. Neuregulin-1 type III knockout mice exhibit delayed migration of Schwann cell precursors [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(2): 506-13.
- [29] DUPIN E, SOMMER L J D B. Neural crest progenitors and stem cells: from early development to adulthood [J]. *Dev Biol*, 2012, 366(1): 83-95.
- [30] WOLPOWITZ D, MASON T B, DIETRICH P, et al. Cysteine-rich domain isoforms of the neuregulin-1 gene are required for maintenance of peripheral synapses [J]. *Neuron*, 2000, 25(1): 79-91.
- [31] MICHAILOV G V, SEREDA M W, BRINKMANN B G, et al. Axonal neuregulin-1 regulates myelin sheath thickness [J]. *Science*, 2004, 304(5671): 700-3.
- [32] KIM M, WENDE H, WALCHER J, et al. Maf links Neuregulin1 signaling to cholesterol synthesis in myelinating Schwann cells [J]. *Genes Dev*, 2018, 32(9-10): 645-57.
- [33] BIRCHMEIER C. ErbB receptors and the development of the nervous system [J]. *Exp Cell Res*, 2009, 315(4): 611-8.
- [34] CLARK A J, KALLER M S, GALINO J, et al. Co-cultures with stem cell-derived human sensory neurons reveal regulators of peripheral myelination [J]. *Brain*, 2017, 140(4): 898-913.
- [35] BELIN S, ORNAGHI F, SHACKLEFORD G G, et al. Neuregulin 1 type III improves peripheral nerve myelination in a mouse model of congenital hypomyelinating neuropathy [J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28(8): 1260-73.
- [36] SCAPIN C, FERRI C, PETTINATO E, et al. Enhanced axonal neuregulin-1 type-III signaling ameliorates neurophysiology and hypomyelination in a charcot-marie-tooth type 1B mouse model [J]. *Hum Mol Genet*, 2019, 28(6): 992-1006.
- [37] WANG S, BARRES B A. Up a notch: instructing gliogenesis [J]. *Neuron*, 2000, 27(2): 197-200.
- [38] WAKAMATSU Y, MAYNARD T M, WESTON J A. Fate determination of neural crest cells by NOTCH-mediated lateral inhibition and asymmetrical cell division during gangliogenesis [J]. *Development*, 2000, 127(13): 2811-21.



- [39] BRENNAN A, DEAN C, ZHANG A, et al. Endothelins control the timing of Schwann cell generation *in vitro* and *in vivo* [J]. *Dev Biol*, 2000, 227(2): 545-57.
- [40] MEULEMANS D, BRONNER-FRASER M. Gene-regulatory interactions in neural crest evolution and development [J]. *Dev Cell*, 2004, 7(3): 291-9.
- [41] BREMER J, SKINNER J, GRANATO M. A small molecule screen identifies *in vivo* modulators of peripheral nerve regeneration in zebrafish [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): 1-17.
- [42] LYONS D A, POGODA H M, VOAS M G, et al. *erbb3* and *erbb2* are essential for Schwann cell migration and myelination in zebrafish [J]. *Curr Biol*, 2005, 15(6): 513-24.
- [43] D'ANTONIO M, DROGGITI A, FELTRI M L, et al. TGF $\beta$  type II receptor signaling controls Schwann cell death and proliferation in developing nerves [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(33): 8417-27.
- [44] SHERMAN D L, BROPHY P J. Mechanisms of axon ensheathment and myelin growth [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6(9): 683.
- [45] GOEBBELS S, OLTROGGE J H, KEMPER R, et al. Elevated phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate in glia triggers cell-autonomous membrane wrapping and myelination [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(26): 8953-64.
- [46] SHERMAN D L, KROLS M, WU L M N, et al. Arrest of myelination and reduced axon growth when Schwann cells lack mTOR [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(5): 1817-25.
- [47] LA MARCA R, CERRI F, HORIUCHI K, et al. TACE (ADAM17) inhibits Schwann cell myelination [J]. *Nat Neurosci*, 2011, 14(7): 857-65.
- [48] TAVEGGIA C, ZANAZZI G, PETRYLAK A, et al. Neuregulin-1 type III determines the ensheathment fate of axons [J]. *Neuron*, 2005, 47(5): 681-94.
- [49] GARBAY B, HEAPE A, SARGUEIL F, et al. Myelin synthesis in the peripheral nervous system [J]. *Prog Neurobiol*, 2000, 61(3): 267-304.
- [50] CATALA M, KUBIS N. Gross anatomy and development of the peripheral nervous system. *Handb Clin Neurol*, 2013, 115: 29-41.
- [51] 任页玫, 石亚伟. 双分子荧光互补系统分析S-periaxin蛋白的聚合[J]. *中国细胞生物学学报*(REN Y M, SHI Y W. Analysis of protein interaction between S-periaxin by bimolecular fluorescence complementation assay [J]. *Chinese J Cell Biol*), 2014, 36(8): 1060-7.
- [52] SUNG K, YANG W, WU C. Uncoupling neurotrophic function from nociception of nerve growth factor: what can be learned from a rare human disease [J]? *Neural Regen Res*, 2019, 14(4): 570-3.
- [53] YANG W, SUNG K, ZHOU F, et al. Targeted mutation (R100W) of the gene encoding NGF leads to deficits in the peripheral sensory nervous system [J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 373.
- [54] GARRATT A N, VOICULESCU O, TOPILKO P, et al. A dual role of *erbB2* in myelination and in expansion of the Schwann cell precursor pool [J]. *J Cell Biol*, 2000, 148(5): 1035-46.
- [55] GHIDINELLI M, POITELON Y, SHIN Y K, et al. Laminin 211 inhibits protein kinase A in Schwann cells to modulate neuregulin 1 type III-driven myelination [J]. *PLoS Biol*, 2017, 15(6): e2001408.
- [56] ABDO H, CALVO-ENRIQUE L, LOPEZ J M, et al. Specialized cutaneous Schwann cells initiate pain sensation [J]. *Science*, 2019, 365(6454): 695-9.
- [57] PARKINSON D B, BHASKARAN A, DROGGITI A, et al. Krox-20 inhibits Jun-NH2-terminal kinase/c-Jun to control Schwann cell proliferation and death [J]. *J Cell Biol*, 2004, 164(3): 385-94.
- [58] WOODHOO A, ALONSO M B D, DROGGITI A, et al. Notch controls embryonic Schwann cell differentiation, postnatal myelination and adult plasticity [J]. *Nat Neurosci*, 2009, 12(7): 839.
- [59] FIELDS R D, STEVENS B. ATP: an extracellular signaling molecule between neurons and glia [J]. *Trends Neurosci*, 2000, 23(12): 625-33.
- [60] ATANASOSKI S, NOTTERPEK L, LEE H Y, et al. The protooncogene *Ski* controls Schwann cell proliferation and myelination [J]. *Neuron*, 2004, 43(4): 499-511.