

**综 述**

## NG2胶质细胞的生物学特性和功能

刘红<sup>1</sup>, 袁一旻<sup>1</sup>, 秦尚尧<sup>1</sup>, 刘韬<sup>2</sup>, 苏志达<sup>1,\*</sup><sup>1</sup>海军军医大学神经生物学教研室, 分子神经生物学教育部重点实验室, 上海 200433; <sup>2</sup>复旦大学附属中山医院神经内科, 上海 200032

**摘要:** NG2胶质细胞是广泛分布于中枢神经系统内的一类胶质细胞。在生理条件下, NG2胶质细胞主要分化成少突胶质细胞, 参与轴突髓鞘化, 故一般称其为少突胶质前体细胞。随着研究深入, 人们发现NG2胶质细胞除了作为少突胶质细胞前体细胞外, 还具有许多其它生物学特性和功能。例如, NG2胶质细胞可以与神经元直接形成突触联系, 还能够参与能量代谢和免疫调控等。在病理条件下, NG2胶质细胞可以分化为星形胶质细胞、施万细胞甚至神经元, 并参与中枢神经损伤与修复过程。因此, 深入了解NG2胶质细胞在生理和病理条件下的生物学特性及功能将有助于其在相关中枢神经损伤和疾病中的治疗应用。本文就近年来NG2胶质细胞生物学特性和功能等方面的研究进展作一综述。

**关键词:** NG2胶质细胞; 生物学特性; 功能; 中枢神经损伤和疾病; 治疗应用

**中图分类号:** R329.2; R338; Q421

## Biological characteristics and functions of NG2-glia

LIU Hong<sup>1</sup>, YUAN Yi-Min<sup>1</sup>, QIN Shang-Yao<sup>1</sup>, LIU Tao<sup>2</sup>, SU Zhi-Da<sup>1,\*</sup><sup>1</sup>Department of Neurobiology and Key Laboratory of Molecular Neurobiology of Ministry of Education, Navy Military Medical University, Shanghai 200433, China; <sup>2</sup>Department of Neurology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

**Abstract:** NG2-glia are a major type of glial cells that are widely distributed in the central nervous system (CNS). Under physiological conditions, they mainly differentiate into oligodendrocytes and contribute to the myelination of axons, so they are generally called oligodendrocyte progenitor cells. Emerging evidence suggests that NG2-glia not only act as the precursors of oligodendrocytes but also possess many other biological properties and functions. For example, NG2-glia can form synapse with neurons and participate in energy metabolism and immune regulation. Under pathological conditions, NG2-glia can also differentiate into astrocytes, Schwann cells and even neurons, which are involved in CNS injury and repair. Therefore, a deeper understanding of the biological characteristics and functions of NG2-glia under physiological and pathological conditions will be helpful for the treatment of CNS injury and disease. This article reviews the recent advances in the biological characteristics and functions of NG2-glia.

**Key words:** NG2-glia; biological characteristics; functions; CNS injury and disease; therapeutic application

1983年, Raff等首次使用A2B5抗体从大鼠视神经中分离出一种细胞, 发现该细胞在不同培养条件下可以分化为少突胶质细胞或星形胶质细胞, 鉴于它们在体外具有较强可塑性, 将其称为少突胶质细胞-II型星形胶质细胞祖细胞<sup>[1]</sup>。进一步研究显示, 这类细胞表面还表达一种硫酸软骨素蛋白聚糖——

I型跨膜糖蛋白NG2<sup>[2]</sup>和血小板衍生生长因子受体 $\alpha$  (platelet-derived growth factor receptor- $\alpha$ , PDGFR $\alpha$ )<sup>[3]</sup>等。相对于脑内其它神经细胞, 该细胞曾经拥有诸多不同的别称, 如多突细胞 (polydendrocytes)、接触细胞 (synantocytes)、NG2前体细胞 (NG2 progenitor cells)、NG2细胞等, 但由于它们在体外培养或者

Received 2020-11-25 Accepted 2021-02-26

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

在体内中枢神经系统发育时期和成年时期都可以分化产生少突胶质细胞, 因此通常被称为少突胶质细胞前体细胞 (oligodendrocyte progenitor cells, OPCs)。目前, 越来越多的研究表明, 在个体发育不同阶段和脑内不同区域, 该细胞除了生成少突胶质细胞外, 还可以产生星形胶质细胞<sup>[4, 5]</sup>, 同时也能保持自我更新能力<sup>[6]</sup>。因为这类细胞具有表达 NG2 的共同特点, 所以学者们现在倾向于将其称为 NG2 胶质细胞 (NG2-glia)。虽然在哺乳动物中枢神经系统中, NG2 胶质细胞和血管周细胞 (pericytes) 均表达 NG2 跨膜糖蛋白<sup>[7]</sup>, 但通过其它蛋白质标记物能够区分这两种细胞类型, 例如用 NG2 和 Olig1 双标来确定 NG2 细胞。

在早期的超微结构研究中, 有学者就已经报道了类似特性的细胞, 并将它们作为卫星细胞, 与脑内的神经元、小胶质细胞、少突胶质细胞和星形胶质细胞并存<sup>[8-11]</sup>。直到上世纪 90 年代, Nishiyama 等在常规处理的组织切片上使用 NG2 免疫标记技术, 才意识到它们可能是存在于脑内的一类新的胶质细胞种群<sup>[3]</sup>。随着进一步深入研究, NG2 胶质细胞已被证实广泛分布于中枢神经系统的白质和灰质中, 是除了星形胶质细胞、成熟少突胶质细胞和小胶质细胞外的脑内第四类胶质细胞<sup>[12-14]</sup>。近年来, 人们还发现在不同的脑区、不同的发育阶段、或不同的病理、生理条件下, NG2 胶质细胞可能分化产生不同的细胞群体, 所以对于它们是否在功能上为单一细胞群体, 是否具有异质性问题一直存在争议。

在新生和成年后的脑内, NG2 胶质细胞是数量最多的一类内源性前体细胞, 约占总细胞数的 5%~10% (取决于具体的脑区)<sup>[15]</sup>。由于 NG2 胶质细胞在成年中枢神经系统大量存在和广泛分布, 并且能够分化成不同的细胞, 提示它们可能具有多种功能。实际上, 越来越多的研究表明, NG2 胶质细胞能够对任何类型的损伤迅速做出“反应 (reaction)”, 并在神经损伤修复过程中发挥重要的作用<sup>[6, 16]</sup>。本文主要总结近年来 NG2 胶质细胞相关生物学特性及功能的研究进展。

## 1 NG2胶质细胞的起源

在早期, 有关 NG2 胶质细胞的起源一直存在争议。为了解决 NG2 胶质细胞的起源问题, Kessaris 等利用 Cre-lox 转基因小鼠对细胞命运谱系进行示踪研究, 发现脑发育时 NG2 胶质细胞会在不同的

时间和空间出现<sup>[17]</sup>。脑内第一波 NG2 胶质细胞祖细胞起源于腹侧前脑的内侧神经节隆起 (medial ganglionic eminence, MGE) 和前足内侧区 (anterior entopeduncular area, AEP), 并在胚胎期第 16 天出现在大脑皮层中, 随后在胚胎期第 18 天之前分布于大脑皮层; 第二波 NG2 胶质细胞出现在外侧/尾部神经节隆起 (lateral and/or caudal ganglionic eminences, LGE/CGE); 最后一波 NG2 胶质细胞来自出生后的的大脑皮层<sup>[17]</sup>。这三波细胞源于不同的神经前体细胞, 分别为 NKx2.1、Gsh2 和 Emx1 前体细胞<sup>[17]</sup>。虽然在前两波中产生的 NG2 胶质细胞随着时间推移而逐渐消失, 但第三波产生的 NG2 胶质细胞会存活并填充整个脑, 并有一部分分化为少突胶质细胞<sup>[17]</sup>。在发育中的脊髓腹侧, NG2 胶质细胞在胚胎第 12.5 天时首次出现, 由 Olig2<sup>+</sup> 运动神经元前体细胞 (motor neuron precursor, pMN) 产生; 而脊髓背侧的 NG2 胶质细胞只在胚胎第 15.5 天才产生<sup>[17, 18]</sup>。有趣的是, pMN 在脊髓腹侧产生 NG2 胶质细胞依赖于 sonic-hedgehog (shh) 的活性, 而在脊髓背侧则观察不到 shh 的活性<sup>[19]</sup>。成年后, 上述来源的 NG2 胶质细胞仍然存在于脑和脊髓内, 它们具有自我更新的能力<sup>[20, 21]</sup>。相对于腹侧来源的 NG2 胶质细胞, 来源于背侧的 NG2 胶质细胞的成髓鞘能力较高; 除此之外, 到目前为止还没有明确的研究表明这两种不同起源的 NG2 胶质细胞存在差异<sup>[22, 23]</sup>。

## 2 NG2胶质细胞的异质性

近年来, NG2 胶质细胞的异质性逐渐引起大家的关注。在研究 NG2 胶质细胞异质性时, 一般采用两种方法对其进行示踪: 一是使用特定的转基因小鼠, 这种小鼠在 NG2 胶质细胞谱系特异性启动子下可以诱导表达 Cre 重组酶; 另外, 也可以用 5-溴脱氧尿嘧啶核苷 (BrdU) 对其进行标记, 这样可以比较直观地显示 NG2 胶质细胞增殖、分化的区域性差异。研究表明, 尽管在宏观水平上, 不同脑区 NG2 胶质细胞的形态和表达的细胞标志物 (如 NG2 和 PDGFR $\alpha$  等) 没有明显的差异, 但是不同脑区 NG2 胶质细胞在分化、增殖、电压依赖性离子通道和配体依赖性离子通道表达等方面却存在一定的差异。例如, 在脑的白质和灰质中, 或不同脑区的白质和灰质中, NG2 胶质细胞表现出不同的生物学特性。位于成年大脑皮层白质的 NG2 胶质细胞大多数分化为成熟的成髓鞘少突胶质细胞; 而灰质

中的 NG2 胶质细胞则只有极少数分化为成熟的少突胶质细胞, 大部分仍为 NG2 胶质细胞<sup>[6, 24, 25]</sup>。进一步研究表明, 动物不同脑区和不同年龄段的 NG2 胶质细胞分化为成熟少突胶质细胞的速率也不一样, 白质中 NG2 胶质细胞的分化速度要快于灰质, 年轻的 NG2 胶质细胞分化速度要快于年长的<sup>[5, 6, 24–26]</sup>。2013 年, Viganò 等的移植实验证实了白质和灰质这两个不同区域的 NG2 胶质细胞分化存在内在差异<sup>[27]</sup>。他们将来自成年小鼠大脑白质的 NG2 胶质细胞分别移植入白质和灰质中, 发现该细胞不受外界微环境的影响, 均能够分化为成熟的成髓鞘少突胶质细胞, 且分化效率相似; 但是, 当来自灰质的 NG2 胶质细胞分别移植入白质和灰质中时, 却没有表现出上述相同的特性, 被移植到白质环境中时能分化为成熟的少突胶质细胞, 而被移植到灰质环境中时却很难分化为成熟的少突胶质细胞<sup>[27]</sup>。

除了分化能力存在异质性外, NG2 胶质细胞的增殖能力也表现出异质性。NG2 胶质细胞的细胞周期不仅在同一脑区的白质和灰质中存在一些差异, 在不同脑区的白质或灰质中也不一样。虽然在白质和灰质中处于增殖状态的 NG2 胶质细胞所占的百分比基本相同<sup>[6, 25, 28]</sup>, 但是 Young 等利用 BrdU 和 EdU 对小鼠体内增殖细胞进行标记时, 发现出生后白质中 NG2 胶质细胞的细胞周期比灰质的短<sup>[29]</sup>。他们在小鼠出生 21 (P21) 或者 60 d (P60) 时, 分别在饮用水中加入 EdU (连续 50 d), 发现 P21 小鼠大脑皮层白质 (胼胝体) 中 NG2 胶质细胞的细胞周期约为 3 d, 而灰质 (运动皮层) 中 NG2 胶质细胞的细胞周期则有 19 d; P60 小鼠脑内白质和灰质 NG2 胶质细胞的细胞周期分别为 10 和 36 d<sup>[29]</sup>。另外, 他们通过对大脑皮层和脊髓的白质进行比较分析, 发现 P60 小鼠脊髓白质内 NG2 胶质细胞的细胞周期为 14.9 d, 而在大脑皮层白质内则为 9.5 d; 但是, 在大脑皮层和脊髓的灰质中, 其比较结果却是相反的, 大脑皮层灰质中 NG2 胶质细胞的细胞周期相对较长<sup>[29]</sup>。Garcia-Marques 等进一步研究发现, 来自大脑皮层的单个 NG2 胶质细胞在体外培养中形成的克隆细胞数从 40 到 340 不等, 提示每个 NG2 胶质细胞的增殖能力存在明显差异<sup>[30]</sup>。Hill 等的研究表明, 血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 会影响来自白质的 NG2 胶质细胞的增殖, 但对来自灰质的 NG2 胶质细胞的增殖却不产生作用<sup>[31]</sup>。目前, 有关 NG2 胶质细胞增

殖能力异质性的原因尚不清楚, 可能同一脑区内存在不同亚型的 NG2 胶质细胞, 也可能它们的增殖能力会受到周围微环境的影响。

另外, 不同脑区 NG2 胶质细胞内在的异质性也会导致它们对外界微环境中各类因子的反应敏感性存在差异。有研究表明, 无论从形态学上还是基因表达水平上, 灰质中 NG2 胶质细胞的成熟度低于白质中 NG2 胶质细胞<sup>[32]</sup>。当暴露于星形胶质细胞分泌的因子时, 白质 NG2 胶质细胞的迁移能力会下降, 而灰质 NG2 胶质细胞则不会<sup>[32]</sup>。 $\gamma$  干扰素 (interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 对 NG2 胶质细胞增值、分化和突起分支具有抑制作用, 而白质 NG2 胶质细胞比灰质 NG2 胶质细胞对 IFN- $\gamma$  的反应更加敏感<sup>[32, 33]</sup>。灰质和白质 NG2 胶质细胞存在的这些差异可能有助于我们理解为何脱髓鞘的灰质比白质具有更高的髓鞘再生效率。

### 3 NG2胶质细胞的生理功能

#### 3.1 多潜能分化能力

正如前文所述, 增殖分化成少突胶质细胞是中枢神经系统内 NG2 胶质细胞最主要的一个分化成熟方式, 而其产生的大量少突胶质细胞有助于神经轴突的髓鞘化, 在中枢神经系统中发挥重要的作用, 为神经元细胞提供代谢和功能性支持。侧脑室下区 (subventricular zone, SVZ) 的多能神经干细胞 (neural stem cell, NSC) 分化为 NG2 胶质细胞, 之后迁移到整个脑组织, 经过增殖、分化形成少突胶质细胞<sup>[34, 35]</sup>。即使在成年期, 中枢神经系统中仍然存在大量的 NG2 胶质细胞, 它们能够自我维持其干细胞特性, 并且在整个生命过程中都具有分化产生少突胶质细胞的能力<sup>[36]</sup>。一般来说, 每个少突胶质细胞可通过其突起包绕 30 个或更多的神经轴突形成髓鞘, 髓鞘呈有规则的节段, 每个髓鞘节段沿轴突延伸 50~100  $\mu\text{m}$ , 两个髓鞘节段之间形成郎飞氏结 (nodes of Ranvier)<sup>[37]</sup>。郎飞氏结处的电阻要比结间小得多, 动作电位可在相邻的郎飞氏结之间形成跳跃性传导, 从而极大地加快传导速度<sup>[38]</sup>。

随着对 NG2 胶质细胞的深入研究, 研究者们发现 NG2 胶质细胞除了能分化产生少突胶质细胞外, 还有一些其它功能, 比如在一定条件下能够分化产生星形胶质细胞。有研究者利用转基因小鼠研究 NG2 胶质细胞的细胞命运在发育过程中随时间的变化, 发现出生后脑内 NG2 胶质细胞仅产生

NG2 胶质细胞或少突胶质细胞, 而胚胎期脑内 NG2 胶质细胞除了产生 NG2 胶质细胞和少突胶质细胞外, 在前脑中央灰质中还会产生大量的星形胶质细胞, 特别是腹侧前脑灰质 (包括皮层、纹状体、丘脑和下丘脑), 虽然随着脑的生长, 这些星形胶质细胞的密度会有所下降, 但会一直在脑内存在<sup>[5, 26, 39]</sup>。在背侧大脑和白质神经束中 (如胼胝体), 由 NG2 胶质细胞分化产生的星形胶质细胞非常少, 而在前侧大脑的其它区域 (如脑干、小脑及嗅球) 则没有星形胶质细胞产生<sup>[26]</sup>。然而, 当采用 Olig2-CreERT2 和 PDGFR $\alpha$ -CreERT2 等类似 NG2-CreERT2 的转基因小鼠进行研究时, 却没发现有星形胶质细胞生成<sup>[24, 25, 40]</sup>。值得注意的是, 除了在体内能分化成上述常见的星形胶质细胞 (I 型星形胶质细胞) 外, NG2 胶质细胞在体外还被发现能分化成 II 型星形胶质细胞, 此类细胞可能有助于郎飞氏结的形成<sup>[1]</sup>。II 型星形胶质细胞不同于常见的 I 型星形胶质细胞, 它们的细胞膜表达 A2B5, 而不表达 GFAP 和 Ran2<sup>[41-43]</sup>。

NG2 胶质细胞在生理条件下是否能分化为神经元, 目前还存在争议。有研究报道, 来自白质的 NG2 胶质细胞进行体外培养时, 在一定条件下可以分化为少突胶质细胞、星形胶质细胞和神经元<sup>[44-46]</sup>。但是, Zhu 等采用 NG2-dsRed 转基因小鼠进行示踪研究时, 发现纯化的 NG2 胶质细胞在体外培养的条件下不能分化产生神经元<sup>[4]</sup>, 鉴于上述体外研究结果, 人们开始关注 NG2 胶质细胞在体内是否具有分化为神经元的潜能。然而, 不同的研究者同样得出不同的结论。2008 年, Rivers 等通过 PDGFR $\alpha$ -CreERT2 转基因小鼠进行细胞谱系示踪, 首次报道在梨状皮层中的 NG2 胶质细胞可以分化产生神经元<sup>[40]</sup>。但是, 其他研究者采用另一个不同的 PDGFR $\alpha$ -CreERT2 转基因小鼠进行研究时, 在相同的脑区却没有观察到 NG2 胶质细胞分化生成神经元<sup>[25, 28]</sup>。Huang 等的研究显示, 来自早期胚胎脑的 NG2 胶质细胞只有向胶质细胞分化的潜能, 出生后不会分化为神经元<sup>[47]</sup>。

### 3.2 与神经元形成突触联系

NG2 胶质细胞具有独特的电生理特性, 细胞膜上表达多种电压和配体激活的通道, 这些通道赋予了 NG2 胶质细胞特定的生理表型。另外, NG2 胶质细胞上还存在谷氨酸、 $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric, GABA) 受体和神经调节受体, 这些 NG2 胶质细胞表达的受体和通道的类型已被广泛研究, 但尚未完

全确定它们在体内的功能<sup>[48, 49]</sup>。NG2 胶质细胞的这些特有性质, 促使我们去重新认识该细胞, 它可能是一种介于神经元和星形胶质细胞之间的细胞。

2000 年, Bergles 等首次报道 NG2 胶质细胞与神经元之间能形成突触<sup>[50]</sup>。他们在幼年和成年小鼠海马中均发现 NG2 胶质细胞与兴奋性神经元的突起直接接触, 并通过生理学、形态学和超微结构研究发现 NG2 胶质细胞与神经元形成突触联系<sup>[50]</sup>。随后, 研究者们在齿状回<sup>[51]</sup>、大脑皮层<sup>[52]</sup>、脑干<sup>[53]</sup>、胼胝体<sup>[54]</sup>以及小脑白质<sup>[55]</sup>和皮质<sup>[56]</sup>等其它脑区也发现 NG2 胶质与谷氨酸能神经元形成突触联系。例如, 脑干中的 NG2 胶质细胞与梯形体内侧核的兴奋性神经元突起末端形成突触联系<sup>[53]</sup>; 小脑皮质的分子层中, 来自浦肯野细胞的树突可以与 NG2 胶质细胞形成突触联系, 并通过释放谷氨酸神经递质作用于 NG2 胶质细胞上的  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸 ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid, AMPA) 受体<sup>[56]</sup>; 在白质中 (如视神经中), 未髓鞘化的轴突和 NG2 胶质细胞之间也存在突触联系, 它们可能参与白质中神经元和神经胶质祖细胞之间的发育信号传递<sup>[57]</sup>。在 SVZ 中, 虽然 NG2 胶质细胞对来自多种细胞的信号能产生应答, 但它们不与神经元形成突触结构<sup>[58]</sup>。另外, NG2 胶质细胞除了与谷氨酸能神经元形成突触联系之外, 还可以与海马体的齿状回和皮层中的 GABA 能神经元形成突触联系<sup>[51, 59]</sup>。例如, 在海马 CA1 区的 NG2 胶质细胞能够与 GABA 能神经元形成突触联系, 并直接接收来自神经元的 GABA 能输入, 从而活化细胞膜上的 GABA<sub>A</sub> 受体通道, 诱发抑制性突触后电流 (inhibitory postsynaptic currents, IPSCs)<sup>[60]</sup>。值得注意的是, 虽然神经元与 NG2 胶质细胞形成的突触能够通过激活 AMPA 或 GABA<sub>A</sub> 受体使 NG2 胶质细胞去极化, 但这些受体更可能作为离子流动的途径, 而不是去极化的电流源, 因为该突触瞬变振幅很小, 且 NG2 胶质细胞的静息膜电位为负值<sup>[60]</sup>。谷氨酸和 GABA 在体外对 NG2 胶质细胞的形态、生理和发育的影响表明, 神经元-NG2 胶质细胞突触介导的这种快速信号传导形式可能在调节 NG2 胶质细胞的行为以适应体内邻近神经元的需要方面发挥重要作用。例如, 在小鼠大脑桶状皮层 (barrel cortex) 形成过程中, NG2 胶质细胞接受来自丘脑皮质纤维的谷氨酸能突触, 感觉剥夺减少了 NG2 胶质细胞的丘脑皮质输入, 从

而促进它们的增殖并使其在相应的脑区分布更加均匀,提示早期感觉经验能够调节神经元对 NG2 胶质细胞的支配,影响它们在发育过程中的增殖和分布<sup>[52]</sup>。有趣的是,相关研究表明,脑内大约 50% 的 NG2 胶质细胞每三天会分裂一次,但不管在灰质还是白质里,分裂增殖的 NG2 胶质细胞在分化和重新定位时能够维持原有的突触联系<sup>[61]</sup>。

### 3.3 调节能量代谢

下丘脑分泌的一些激素参与维持体内能量代谢稳态,影响食物的摄入和身体能量支出,而下丘脑内存在大量的 NG2 胶质细胞,提示 NG2 胶质细胞可能参与体内能量代谢。Djogo 等研究发现,位于下丘脑正中隆起的 NG2 胶质细胞对下丘脑弓状核中表达瘦素受体 (ObR) 的神经元感应瘦素能力的维持有重要的作用<sup>[62]</sup>。当他们采用阿糖胞苷 (AraC) 药物、X 射线照射下丘脑区和转基因小鼠等方式敲除成年小鼠下丘脑内的 NG2 胶质细胞时,发现弓状核中的 ObR 神经元不能顺利投射到正中隆起处,导致其无法感应到瘦素,对瘦素产生抵抗性,从而使食物摄入量急剧提高,体重也随之增加<sup>[62]</sup>。然而,当敲除下丘脑内除正中隆起外其它区域的 NG2 胶质细胞时,Djogo 等发现小鼠的食物摄入量和体重并未明显增加<sup>[63]</sup>。上述研究结果表明,下丘脑正中隆起处的 NG2 胶质细胞在调控食欲和体重中发挥关键的作用。进一步采用 AraC 处理过的小鼠下丘脑脑片进行电生理检测,结果显示食欲失调是因为弓状核神经元对瘦素的敏感性完全丧失了,而下丘脑其它部位表达瘦素受体的细胞群体则保持完整的瘦素感应能力,表明该缺陷仅限于弓状核神经元<sup>[62, 64]</sup>。有趣的是,尽管小鼠停止 AraC 给药,一到两周后 NG2 胶质细胞数量及覆盖范围逐步完全恢复到给药前水平,但食欲和体重的改变却已经无法恢复,说明其影响是永久性的<sup>[62]</sup>。NG2 胶质细胞调节能量代谢的具体机制目前还不清楚,神经元-NG2 胶质细胞的突触联系可能在其中发挥了重要的作用。

### 3.4 参与免疫调控

中枢神经系统的免疫稳态对于维持正常的神经功能至关重要,神经炎症反应是中枢神经系统用来消除有害刺激(如病原体和受损组织)的一种重要保护机制。小胶质细胞被认为是类似于外周巨噬细胞的一种免疫细胞,是中枢神经系统的第一道也是最主要的一道免疫防线。近年来的研究表明,NG2

胶质细胞也参与中枢神经系统的免疫调控。例如,NG2 胶质细胞已被证实表达一系列免疫调节分子,包括各种细胞因子、趋化因子、补体和补体受体分子等<sup>[33, 65]</sup>。

最近,越来越多的研究证实 NG2 胶质细胞在维持小胶质细胞稳态中具有重要的作用。例如,Liu 等借助小分子化合物和基因操作的手段抑制 PDGF 信号通路在脑片或体内特异地敲除 NG2 胶质细胞,发现其会诱发小胶质细胞失去稳态<sup>[66]</sup>。同样,Zhang 等利用白喉毒素/白喉毒素受体系统特异性地敲除 NG2 胶质细胞,发现在细菌脂多糖诱导的炎症模型中,NG2 胶质细胞敲除的小鼠脑内促炎症因子表达水平显著升高,小胶质细胞激活程度比单纯 LPS 所引起的更为剧烈<sup>[67]</sup>。这两项研究表明,NG2 胶质细胞在调节小胶质细胞稳态中发挥了重要作用,在脑内具有抑制炎症的功能,可能是脑内免疫稳态失衡的一个“刹车”。

进一步研究表明,NG2 胶质细胞维持脑内的免疫稳态,是由转化生长因子- $\beta$ 2 (transforming growth factor- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 2) 和 TGF- $\beta$ II 型受体 (TGFBR2) 介导的。NG2 胶质细胞来源的 TGF- $\beta$ 2 能够通过小胶质细胞表达的 TGFBR2 显著降低 LPS 引起的小胶质细胞过度激活<sup>[67]</sup>。增强 TGF- $\beta$ 2/TGFBR2 通路活性可明显降低 LPS 引起的脑内炎症反应,而阻断该信号通路则可显著增强 LPS 引起的炎症反应,这一作用与小胶质细胞稳态维持关键基因紧密相关<sup>[67]</sup>。因此,NG2 胶质细胞是成年小鼠脑内神经炎症的重要负调控因子,而 TGF- $\beta$ 2/TGFBR2 通路在 NG2 胶质细胞介导的免疫抑制作用中起着不可或缺的作用。

## 4 NG2 胶质细胞在病理反应中的作用

在不同的损伤情况和病理条件下,NG2 胶质细胞的细胞形态和增殖速率都会发生相应改变,而且不同条件下它们的改变也呈现多种多样,提示它们在相关的病理过程中可能具有重要的作用。

### 4.1 在急性损伤中的作用

在许多急性损伤的情况下,如脑外伤<sup>[6, 24, 68]</sup>、脑卒中<sup>[69]</sup>和脊髓外伤<sup>[70]</sup>等,NG2 胶质细胞的形态学和增殖速率通常在损伤后一天内就会快速产生变化。损伤部位附近的 NG2 胶质细胞会被活化,细胞突起变得短而肥厚,细胞体积也会增大,且对 NG2 蛋白多糖的免疫染色更敏感<sup>[71]</sup>。发生由脱髓

鞘或激光照射引起的损伤时, 脑内成像显示 NG2 胶质细胞处于高度活化状态, 并且这些细胞会向损伤处迁移<sup>[72, 73]</sup>。NG2 胶质细胞的上述迁移过程往往伴随着细胞增殖能力的增强, 而随着细胞数量的增加将导致 NG2 胶质细胞在损伤后短时间内聚集于损伤处<sup>[71, 74]</sup>。

关于 NG2 胶质细胞在中枢神经系统损伤中的作用, 目前还存在争议。有研究者认为其对于损伤修复是有利的, 但也有研究者认为是有害的。活化的 NG2 胶质细胞可以通过在损伤处构建一个高密度细胞区域, 从而促进伤口愈合和疤痕形成, 有助于中枢神经损伤修复<sup>[13]</sup>。但是, 由于该细胞上表达的 NG2 蛋白多糖会抑制轴突的再生<sup>[75, 76]</sup>, 所以有研究者认为 NG2 胶质细胞的存在不利于中枢神经损伤修复。Rhodes 等采用 AraC 药物抑制损伤处 NG2 胶质细胞的增殖, 发现轴突的再生能力明显增强<sup>[77]</sup>。然而, 也有研究者证实 NG2 蛋白聚糖具有相反的作用, 认为它可以为轴突生长锥提供粘性底物, 从而促进轴突再生<sup>[78]</sup>。目前, 普遍被大众接受的观点是: 不管在脑外伤、脊髓外伤还是脑局部缺血中, NG2 胶质细胞都可以通过分化生成少突胶质细胞来促进其修复<sup>[79-82]</sup>。

#### 4.2 在神经退行性疾病中的作用

除急性损伤外, 在一些神经退行性疾病中, NG2 胶质细胞也会发生形态和增殖能力等方面的变化。有趣的是, 在一些神经退行性疾病模型中, 在症状发生之前少突胶质细胞代谢和髓鞘稳定性已经受损<sup>[83-85]</sup>。在携带超氧化物歧化酶 1 (superoxide dismutase 1, SOD1) 突变基因的肌萎缩脊髓侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 小鼠模型中, 尽管少突胶质细胞发生退化和死亡, 但 NG2 胶质细胞的增殖和分化也同时增加, 所以少突胶质细胞的数目不会发生明显变化<sup>[86-88]</sup>。然而, 由于新生少突胶质细胞无法正常分化成熟, 它们在轴突髓鞘化、代谢以及营养支持等方面均不能发挥正常作用, 从而引起功能紊乱<sup>[86, 88]</sup>。当突变的 SOD1 基因被特异地从少突胶质细胞系移除时, ALS 的疾病发作将会明显延迟, 小鼠的存活时间也会显著延长, 提示少突胶质细胞内的 SOD1 突变蛋白在 ALS 中发挥了重要的作用<sup>[86]</sup>。

在阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 小鼠模型中, 髓鞘异常同样也发生在疾病发作之前。髓鞘缺失是 AD 病理中常见的现象, 可能与 AD 相关的

认知功能下降密切相关。脑内 NG2 胶质细胞是髓鞘修复的一个潜在来源, 但有关该细胞在人类 AD 或是小鼠 AD 模型中的病理反应还知之甚少。在 AD 的 APP/PS1 小鼠模型中, Behrendt 等发现这两种蛋白的突变虽然都局限于神经元, 但可以观察到神经元轴突髓鞘缺失, 并且和 ALS 模型类似, NG2 胶质细胞呈现显著的增殖和分化, 这有助于 AD 脑内少突胶质细胞数量的恢复和髓鞘异常的修复<sup>[83]</sup>。尽管在慢性淀粉样变性模型中观察到 NG2 胶质细胞增殖增加的现象, 但增殖的数量比侵入性病变 (如刺伤) 要少得多, 提示 NG2 胶质对不同病理损伤的反应及机制存在差异<sup>[13]</sup>。值得注意的是, Cruz 等和 Sirko 等研究显示, AD 的 CK/p25 小鼠模型中 p25 过表达可引起大脑皮层中大量神经元死亡, 但他们发现这种小鼠模型中 NG2 胶质细胞的形态和增殖均未出现明显变化<sup>[89-91]</sup>。另外, 在帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 大鼠模型的中脑黑质区域, NG2 胶质细胞数量也只有轻微的增加<sup>[92]</sup>。因此, 仅神经元细胞死亡可能不会引起 NG2 胶质细胞的反应, 提示在 AD 和 ALS 中观察到的 NG2 胶质细胞的反应是由于脱髓鞘而不是神经元变性引起的。

另外, NG2 胶质细胞的免疫调节功能异常也是神经退行性疾病病理机制中的一个关键因素。大脑衰老和神经退行性疾病的一个明显特征是小胶质细胞失去稳态, 越来越多的实验结果表明, 小胶质细胞表型的调节是高度区域化的, 具有不同细胞状态的小胶质细胞共存于老年大脑或受神经退行性疾病影响的大脑中<sup>[93-96]</sup>。例如, 在 AD 患者脑内, 与  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $A\beta$ ) 斑块相关的小胶质细胞相对于相邻脑区的小胶质细胞, 维持其稳态的相关调节基因表达显著下调<sup>[95, 96]</sup>, 表现出以炎症小体激活为特征的强促炎表型<sup>[97]</sup>。最近的一项研究显示, AD 脑中  $A\beta$  斑块相关的 NG2 胶质细胞表现出衰老的表型, 提示在斑块微环境中 NG2 胶质细胞功能可能受损<sup>[98]</sup>。值得注意的是, 在 AD 患者死后的脑标本中, NG2 胶质细胞的免疫反应性明显降低, 且与小胶质细胞的免疫反应性呈负相关<sup>[89]</sup>。

#### 4.3 在脱髓鞘/髓鞘再生中的作用

在上述 AD 和 ALS 小鼠模型中, 脱髓鞘会导致 NG2 胶质细胞发生变化。其实早在上世纪 90 年代, 已经有研究者认为 NG2 胶质细胞会对所有造成脱髓鞘化的疾病产生反应, 出现形态肥大、快速增殖, 并分化为具有成髓鞘能力的少突胶质细胞<sup>[80, 99]</sup>。值

得注意的是, 中枢神经系统发生脱髓鞘化后, 不仅局部的 NG2 胶质细胞会参与髓鞘再生过程, 来自于室管膜下区 (subependymal zone, SEZ) 的 NG2 胶质细胞也可以分化成少突胶质细胞参与髓鞘再生, 不过后者形成的髓鞘会明显比前者厚<sup>[100]</sup>。

尽管内源性 NG2 胶质细胞能够对病理性脱髓鞘产生反应, 表现出很强的增殖和分化能力, 并促进髓鞘再生, 但该髓鞘再生过程却不完全, 它们能够有效地修复急性脱髓鞘, 却不能完全修复慢性损伤造成的脱髓鞘<sup>[101]</sup>。那么, 为什么内源性 NG2 胶质细胞不能使病理状态下脱髓鞘而裸露的轴突完全实现髓鞘再生呢? 对于这个问题, 目前还没有统一的认识。McDonald 和 Belegu 认为, 尽管 NG2 胶质细胞能够聚集到损伤处, 但由于缺乏诱导分化成熟所需的关键分子和髓鞘再生所需的生长因子, 或者由于病变后处于一个抑制性微环境, 这些都可能影响它们向少突胶质细胞分化并介导髓鞘再生<sup>[102]</sup>。也有研究者认为, NG2 胶质细胞被耗尽导致不能成功地实现完全髓鞘再生<sup>[103]</sup>。然而, Armstrong 等在 Cuprizone 诱导的脱髓鞘模型中却观察到相反的现象, 即慢性脱髓鞘后 NG2 胶质细胞的数量反而是增加的<sup>[104]</sup>。值得注意的是, NG2 胶质细胞分化能力具有区域异质性, 这可能导致它们的再髓鞘化能力在某些脑区受到限制<sup>[27]</sup>。

#### 4.4 其它作用

NG2 胶质细胞除了可以分化为少突胶质细胞参与髓鞘再生外, 近年来的研究表明它们还有可能分化成其它细胞参与神经病理反应和损伤修复。有研究表明, 在脑和脊髓中有极少量的星形胶质细胞来源于 NG2 胶质细胞<sup>[80]</sup>; 但也有研究者认为 NG2 胶质细胞不能分化产生星形胶质细胞<sup>[6, 24, 25]</sup>。Magnus 等从 ALS 模型小鼠脑内分离出 NG2 胶质细胞进行体外培养, 发现炎症因子能够诱导它们分化为星形胶质细胞, 提示其可能是导致 ALS 小鼠脑内反应性星形细胞增多的一个原因<sup>[87]</sup>。Huang 等利用转基因小鼠研究发现, 脊髓中的 NG2 胶质细胞在发育过程中主要分化为少突胶质细胞, 但在成年脊髓急性损伤后, 有部分 NG2 胶质细胞会分化成星形胶质细胞<sup>[105, 106]</sup>。Rodriguez 等在 NG2 胶质细胞中特异地敲除  $\beta$ -Catenin 基因, 发现脊髓损伤后 NG2 胶质细胞的增殖明显减少, 胶质瘢痕形成也明显减轻, 从而促进轴突再生<sup>[107]</sup>。然而, Kang 等利用 PDGFR $\alpha$ -CreERT2 小鼠对体内的 NG2 胶质细胞命运谱

系进行分析, 发现绝大多数 (即使不是全部) NG2 胶质细胞属于少突胶质细胞谱系, 提示它们在星形胶质细胞增生和反应性星形胶质细胞形成中并不发挥主要作用<sup>[25]</sup>。Komitova 等利用 NG2-CreERT 小鼠在 NG2 胶质细胞中特异地敲除 Olig2 转录因子, 大脑皮层针刺伤后并没有观察到星形胶质细胞的数量明显增加, 这个结果进一步支持了 NG2 胶质细胞不是反应性星形胶质细胞的主要来源这一观点<sup>[80]</sup>。Tatsumi 等研究显示, Olig2-CreERT 小鼠大脑皮层冷冻伤后, NG2 胶质细胞产生了大量形成胶质疤痕的反应性星形胶质细胞, 但没有分化为少突胶质细胞<sup>[108]</sup>。然而, 在相同品系小鼠中造成脑刺伤则只有极少数 NG2 胶质细胞会分化形成反应性星形胶质细胞<sup>[24]</sup>。上述差异可能是不同损伤类型介导不同的信号导致不同的 NG2 胶质细胞命运, 或者不同的 NG2 胶质细胞亚群具有不同的特定分化潜能。值得注意的是, 除了分化为中枢神经细胞外, 有研究还显示在脊髓损伤后, NG2 胶质细胞可以分化为施万细胞——外周神经系统中的成髓鞘细胞<sup>[109]</sup>。

## 5 NG2胶质细胞的治疗应用

### 5.1 促进髓鞘再生

NG2 胶质细胞大量、广泛地分布于成年人脑内, 其主要功能是分化为少突胶质细胞, 介导轴突髓鞘化, 从而促进神经传导并发挥稳态调节作用。当机体受到刺激或损伤时, NG2 胶质细胞可以快速增殖、分化为少突胶质细胞, 替代损伤的细胞, 使轴突再髓鞘化, 所以临床上经常利用 NG2 胶质细胞治疗一些脱髓鞘相关的损伤和疾病<sup>[73]</sup>。NG2 胶质细胞分化异常时, 会导致髓鞘再生障碍<sup>[110–112]</sup>。

脱髓鞘疾病最常见的是多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS)。MS 是一种自身免疫性疾病, 由于少突胶质细胞死亡和髓鞘崩解, 导致中枢神经系统白质脱髓鞘。这种病理损伤可以诱导内源性 NG2 胶质细胞产生一系列的变化, 分化为少突胶质细胞并使部分裸露的轴突再髓鞘化, 但新形成的髓鞘不如生理条件下形成的髓鞘厚, 不够致密, 且节间较短<sup>[13]</sup>。尽管这样有缺陷的髓鞘无法与正常髓鞘具有相同的性能, 但在一定程度上能够保护裸露的轴突免于变性, 并提高神经传导速度。因此, 提高内源性 NG2 神经胶质的髓鞘再生能力可能有益于髓鞘再生和功能恢复。鉴于髓鞘再生在相关疾病治疗方面具有很大的潜能, 探索脱髓鞘或健康脑内调节

NG2 胶质细胞增殖和分化的机制是该领域的一个研究热点。

## 5.2 促进神经元再生

某些损伤或疾病不仅会导致中枢神经系统内的少突胶质细胞死亡,也会造成神经元死亡。与少突胶质细胞不同,因为神经元细胞增殖和分化能力都特别低,且缺乏分化为神经元的祖细胞或者其它可以代替神经元发挥作用的细胞,所以机体一旦发生神经元死亡,往往会造成不可逆的神经功能损伤。

近年来,虽然 NG2 胶质细胞在生理条件下是否能分化为神经元还存在争议,但在病理条件下或通过一定的干预是否可以诱导它们分化为神经元却引起了研究者的极大关注。Ju 等研究显示,脊髓损伤后抑制表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 可以诱导大量 NG2 胶质细胞获得神经元表型,最终促使动物的相关行为功能得到改善<sup>[113]</sup>。Buffo 等报道,大脑皮层损伤后 Olig2 的表达会明显上调,而抑制 Olig2 表达可以使 NG2 胶质细胞分化为未成熟的神经元,这为内源性神经元修复提供了可能<sup>[68]</sup>。值得注意的是,最近的研究证实利用细胞重编程技术也可以将 NG2 胶质细胞转分化为神经元。小鼠脑损伤后,Heinrich 等在 NG2 胶质细胞中过表达转录因子 Sox2 和 Ascl1,发现该细胞能够被重编程为神经元<sup>[114]</sup>。但是,只有在损伤的大脑皮层中能够观察到这种重编程现象,在正常的大脑皮层内则没有<sup>[114]</sup>。另外,在脑针刺伤或 AD 的小鼠中,Guo 等将转录因子 NeuroD1 特异地在 NG2 胶质细胞中过表达,发现 NG2 胶质细胞可以被重编程为谷氨酸能和 GABA 能神经元,且这些重编程所得的神经元具备相应的电生理功能,并能形成突触整合到神经环路中<sup>[115]</sup>。

## 6 总结与展望

NG2 胶质细胞是中枢神经内数量较多、分布较广、具有分化潜能的一类神经胶质细胞,对其生物学特性进行深入研究将有利于该细胞在相关神经损伤和疾病治疗中的应用。目前,随着广大研究者的不断努力,人们对 NG2 胶质细胞的了解日益增加,逐步揭开其神秘的面纱,但仍有很多问题尚待解决。比如,关于 NG2 胶质细胞的异质性问题,还不清楚这种异质性是由发育起源不同引起,还是因为细胞长期暴露在不同微环境而导致的。其次,关于 NG2 胶质细胞分化成少突胶质细胞的具体机制,目

前已经在脱髓鞘病变组织中发现了几种生长因子,它们在发育过程中能够明显影响 NG2 胶质细胞的增殖、迁移和分化,但这些因子的具体作用及机制不明了;在生理或病理条件下,发育期和成年期 NG2 胶质细胞对不同的膜信号传导途径的整合作用不清楚;疾病或损伤导致轴突脱髓鞘时,如何更好地促进轴突再髓鞘化。这些问题都有待进一步深入研究。再次,虽然在一些特殊情况下,有研究者观察到 NG2 胶质细胞可以分化为神经元<sup>[45]</sup>,但这还需要进一步确证。另外,尽管近年来的研究表明 NG2 胶质细胞能被一些转录因子重编程为神经元<sup>[114, 116]</sup>,但这些新生成的神经元是否能够完全整合到突触网络和神经回路中,真正发挥功能并修复行为认知障碍,这也有待进一步深入研究。最后,NG2 胶质细胞与神经元可以形成突触,但我们还应该进一步探索在中枢神经系统中神经元和 NG2 胶质细胞之间的功能关系,以及神经元-NG2 胶质细胞突触这种结构在神经回路中发挥的作用。

\* \* \*

**致谢:** 本综述受国家自然科学基金 (No. 81971161, 82171386) 资助。

## 参考文献

- 1 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.
- 2 Stallcup WB, Beasley L. Bipotential glial precursor cells of the optic nerve express the NG2 proteoglycan. *J Neurosci* 1987; 7(9): 2737-2744.
- 3 Nishiyama A, Lin XH, Giese N, Heldin CH, Stallcup WB. Co-localization of NG2 proteoglycan and PDGF alpha-receptor on O2A progenitor cells in the developing rat brain. *J Neurosci Res* 1996; 43(3): 299-314.
- 4 Zhu X, Bergles DE, Nishiyama A. NG2 cells generate both oligodendrocytes and gray matter astrocytes. *Development* 2008; 135(1): 145-157.
- 5 Zhu X, Hill RA, Dietrich D, Komitova M, Suzuki R, Nishiyama A. Age-dependent fate and lineage restriction of single NG2 cells. *Development* 2011; 138(4): 745-753.
- 6 Simon C, Götz 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.
- 7 Ozerdem U, Grako KA, Dahlin-Huppe K, Monosov E, Stallcup WB. NG2 proteoglycan is expressed exclusively



- by mural cells during vascular morphogenesis. *Dev Dyn* 2001; 222(2): 218–227.
- 8 Mugnaini E, Walberg F. Ultrastructure of neuroglia. *Ergeb Anat Entwicklungsgesch* 1964; 37: 194–236.
- 9 Vaughn JE. An electron microscopic analysis of gliogenesis in rat optic nerves. *Z Zellforsch Mikrosk Anat* 1969; 94(3): 293–324.
- 10 Skoff RP, Price DL, Stocks A. Electron microscopic autoradiographic studies of gliogenesis in rat optic nerve. I. Cell proliferation. *J Comp Neurol* 1976; 169(3): 291–312.
- 11 Reyners H, Gianfelici de Reyners E, Maisin JR. The beta astrocyte: a newly recognized radiosensitive glial cell type in the cerebral cortex. *J Neurocytol* 1982; 11(6): 967–983.
- 12 Sakry D, Neitz A, Singh J, Frischknecht R, Marongiu D, Binamé F, Perera SS, Endres K, Lutz B, Radyushkin K, Trotter J, Mittmann T. Oligodendrocyte precursor cells modulate the neuronal network by activity-dependent ectodomain cleavage of glial NG2. *PLoS Biol* 2014; 12(11): e1001993.
- 13 Dimou L, Gallo V. NG2-glia and their functions in the central nervous system. *Glia* 2015; 63(8): 1429–1451.
- 14 Viganò F, Dimou L. The heterogeneous nature of NG2-glia. *Brain Res* 2016; 1638(Pt B): 129–137.
- 15 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.
- 16 Filous AR, Tran A, Howell CJ, Busch SA, Evans TA, Stallcup WB, Kang SH, Bergles DE, Lee SI, Levine JM, Silver J. Entrapment via synaptic-like connections between NG2 proteoglycan<sup>+</sup> cells and dystrophic axons in the lesion plays a role in regeneration failure after spinal cord injury. *J Neurosci* 2014; 34(49): 16369–16384.
- 17 Kessar N, Fogarty M, Iannarelli P, Grist M, Wegner M, Richardson WD. Competing waves of oligodendrocytes in the forebrain and postnatal elimination of an embryonic lineage. *Nat Neurosci* 2006; 9(2): 173–179.
- 18 Rowitch DH, Kriegstein AR. Developmental genetics of vertebrate glial-cell specification. *Nature* 2010; 468(7321): 214–222.
- 19 Cai J, Qi Y, Hu X, Tan M, Liu Z, Zhang J, Li Q, Sander M, Qiu M. Generation of oligodendrocyte precursor cells from mouse dorsal spinal cord independent of Nkx6 regulation and Shh signaling. *Neuron* 2005; 45(1): 41–53.
- 20 Butt AM, Papanikolaou M, Rivera A. Physiology of oligodendroglia. *Adv Exp Med Biol* 2019; 1175: 117–128.
- 21 Kelenis DP, Hart E, Edwards-Fligner M, Johnson JE, Vue TY. ASCL1 regulates proliferation of NG2-glia in the embryonic and adult spinal cord. *Glia* 2018; 66(9): 1862–1880.
- 22 Crawford AH, Tripathi RB, Richardson WD, Franklin RJM. Developmental origin of oligodendrocyte lineage cells determines response to demyelination and susceptibility to age-associated functional decline. *Cell Rep* 2016; 15(4): 761–773.
- 23 Tripathi RB, Clarke LE, Burzomato V, Kessar N, Anderson PN, Attwell D, Richardson WD. Dorsally and ventrally derived oligodendrocytes have similar electrical properties but myelinate preferred tracts. *J Neurosci* 2011; 31(18): 6809–6819.
- 24 Dimou L, Simon C, Kirchhoff F, Takebayashi H, Götz 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.
- 25 Kang SH, Fukaya M, Yang JK, Rothstein JD, Bergles DE. NG2<sup>+</sup> CNS glial progenitors remain committed to the oligodendrocyte lineage in postnatal life and following neurodegeneration. *Neuron* 2010; 68(4): 668–681.
- 26 Huang W, Zhao N, Bai X, Karram 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.
- 27 Viganò F, Möbius W, Götz M, Dimou L. Transplantation reveals regional differences in oligodendrocyte differentiation in the adult brain. *Nat Neurosci* 2013; 16(10): 1370–1372.
- 28 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.
- 29 Young KM, Psachoulia K, Tripathi RB, Dunn SJ, Cossell L, Attwell D, Tohyama K, Richardson WD. Oligodendrocyte dynamics in the healthy adult CNS: evidence for myelin remodeling. *Neuron* 2013; 77(5): 873–885.
- 30 García-Marqués J, Núñez-Llaves R, López-Mascaraque L. NG2-glia from pallial progenitors produce the largest clonal clusters of the brain: time frame of clonal generation in cortex and olfactory bulb. *J Neurosci* 2014; 34(6): 2305–2313.
- 31 Hill RA, Patel KD, Medved J, Reiss AM, Nishiyama A. NG2 cells in white matter but not gray matter proliferate in response to PDGF. *J Neurosci* 2013; 33(36): 14558–14566.
- 32 Lentferink DH, Jongsma JM, Werkman I, Baron W. Grey matter OPCs are less mature and less sensitive to IFN $\gamma$  than white matter OPCs: consequences for remyelination. *Sci Rep* 2018; 8(1): 2113.
- 33 Kirby L, Jin J, Cardona JG, Smith MD, Martin KA, Wang J,

- Strasburger H, Herbst L, Alexis M, Karnell J, Davidson T, Dutta R, Goverman J, Bergles D, Calabresi PA. Oligodendrocyte precursor cells present antigen and are cytotoxic targets in inflammatory demyelination. *Nat Commun* 2019; 10(1): 3887.
- 34 Azim K, Angonin D, Marcy G, Pieropan F, Rivera A, Donega V, Cantù C, Williams G, Berninger B, Butt AM, Raineteau O. Pharmacogenomic identification of small molecules for lineage specific manipulation of subventricular zone germinal activity. *PLoS Biol* 2017; 15(3): e2000698.
- 35 van Bruggen D, Agirre E, Castelo-Branco G. Single-cell transcriptomic analysis of oligodendrocyte lineage cells. *Curr Opin Neurobiol* 2017; 47: 168–175.
- 36 Almeida RG, Lyons DA. On myelinated axon plasticity and neuronal circuit formation and function. *J Neurosci* 2017; 37(42): 10023–10034.
- 37 Ransom BR, Butt AM, Black JA. Ultrastructural identification of HRP-injected oligodendrocytes in the intact rat optic nerve. *Glia* 1991; 4(1): 37–45.
- 38 Zhang C, Rasband MN. Cytoskeletal control of axon domain assembly and function. *Curr Opin Neurobiol* 2016; 39: 116–121.
- 39 Suzuki N, Sekimoto K, Hayashi C, Mabuchi Y, Nakamura T, Akazawa C. Differentiation of oligodendrocyte precursor cells from Sox10-Venus mice to oligodendrocytes and astrocytes. *Sci Rep* 2017; 7(1): 14133.
- 40 Rivers LE, Young KM, Rizzi M, Jamen F, Psachoulia K, Wade A, Kessaris N, Richardson WD. PDGFRA/NG2 glia generate myelinating oligodendrocytes and piriform projection neurons in adult mice. *Nat Neurosci* 2008; 11(12): 1392–1401.
- 41 Kondo T, Raff M. Oligodendrocyte precursor cells reprogrammed to become multipotential CNS stem cells. *Science* 2000; 289(5485): 1754–1757.
- 42 Johnstone SR, Levi G, Wilkin GP, Schneider A, Ciotti MT. Subpopulations of rat cerebellar astrocytes in primary culture: morphology, cell surface antigens and [3H]GABA transport. *Brain Res* 1986; 389(1–2): 63–75.
- 43 Raff MC, Abney ER, Cohen J, Lindsay R, Noble M. Two types of astrocytes in cultures of developing rat white matter: differences in morphology, surface gangliosides, and growth characteristics. *J Neurosci* 1983; 3(6): 1289–1300.
- 44 Aguirre A, Gallo V. Postnatal neurogenesis and gliogenesis in the olfactory bulb from NG2-expressing progenitors of the subventricular zone. *J Neurosci* 2004; 24(46): 10530–10541.
- 45 Belachew S, Chittajallu R, Aguirre AA, Yuan X, Kirby M, Anderson S, Gallo V. Postnatal NG2 proteoglycan-expressing progenitor cells are intrinsically multipotent and generate functional neurons. *J Cell Biol* 2003; 161(1): 169–186.
- 46 Nunes MC, Roy NS, Keyoung HM, Goodman RR, McKhann G 2nd, Jiang L, Kang J, Nedergaard M, Goldman SA. Identification and isolation of multipotential neural progenitor cells from the subcortical white matter of the adult human brain. *Nat Med* 2003; 9(4): 439–447.
- 47 Huang W, Guo Q, Bai X, Scheller A, Kirchhoff F. Early embryonic NG2 glia are exclusively gliogenic and do not generate neurons in the brain. *Glia* 2019; 67(6): 1094–1103.
- 48 Bakiri Y, Attwell D, Karadottir R. Electrical signalling properties of oligodendrocyte precursor cells. *Neuron Glia Biol* 2009; 5(1–2): 3–11.
- 49 Bergles DE, Jabs R, Steinhäuser C. Neuron-glia synapses in the brain. *Brain Res Rev* 2010; 63(1–2): 130–137.
- 50 Bergles DE, Roberts JD, Somogyi P, Jahr CE. Glutamatergic synapses on oligodendrocyte precursor cells in the hippocampus. *Nature* 2000; 405(6783): 187–191.
- 51 Mangin JM, Kunze A, Chittajallu R, Gallo V. Satellite NG2 progenitor cells share common glutamatergic inputs with associated interneurons in the mouse dentate gyrus. *J Neurosci* 2008; 28(30): 7610–7623.
- 52 Mangin JM, Li P, Scafidi J, Gallo V. Experience-dependent regulation of NG2 progenitors in the developing barrel cortex. *Nat Neurosci* 2012; 15(9): 1192–1194.
- 53 Müller J, Reyes-Haro D, Pivneva T, Nolte C, Schaette R, Lübke J, Kettenmann H. The principal neurons of the medial nucleus of the trapezoid body and NG2<sup>+</sup> glial cells receive coordinated excitatory synaptic input. *J Gen Physiol* 2009; 134(2): 115–127.
- 54 Etxeberria A, Mangin JM, Aguirre A, Gallo V. Adult-born SVZ progenitors receive transient synapses during remyelination in corpus callosum. *Nat Neurosci* 2010; 13(3): 287–289.
- 55 De Biase LM, Nishiyama A, Bergles DE. Excitability and synaptic communication within the oligodendrocyte lineage. *J Neurosci* 2010; 30(10): 3600–3611.
- 56 Lin SC, Huck JH, Roberts JD, Macklin WB, Somogyi P, Bergles DE. Climbing fiber innervation of NG2-expressing glia in the mammalian cerebellum. *Neuron* 2005; 46(5): 773–785.
- 57 Kukley M, Capetillo-Zarate E, Dietrich D. Vesicular glutamate release from axons in white matter. *Nat Neurosci* 2007; 10(3): 311–320.
- 58 Young SZ, Taylor MM, Bordey A. Neurotransmitters couple brain activity to subventricular zone neurogenesis. *Eur J Neurosci* 2011; 33(6): 1123–1132.
- 59 Tanaka Y, Tozuka Y, Takata T, Shimazu N, Matsumura N, Ohta A, Hisatsune T. Excitatory GABAergic activation of

- cortical dividing glial cells. *Cereb Cortex* 2009; 19(9): 2181–2195.
- 60 Lin SC, Bergles DE. Synaptic signaling between neurons and glia. *Glia* 2004; 47(3): 290–298.
- 61 Kukley M, Kiladze M, Tognatta R, Hans M, Swandulla D, Schramm J, Dietrich D. Glial cells are born with synapses. *FASEB J* 2008; 22(8): 2957–2969.
- 62 Djogo T, Robins SC, Schneider S, Kryzskaya D, Liu X, Mingay A, Gillon CJ, Kim JH, Storch KF, Boehm U, Bourque CW, Stroh T, Dimou L, Kokoeva MV. Adult NG2-Glia are required for median eminence-mediated leptin sensing and body weight control. *Cell Metab* 2016; 23(5): 797–810.
- 63 Borg ML, Lemus M, Reichenbach A, Selathurai A, Oldfield BJ, Andrews ZB, Watt MJ. Hypothalamic neurogenesis is not required for the improved insulin sensitivity following exercise training. *Diabetes* 2014; 63(11): 3647–3658.
- 64 Schneider S, Gruart A, Grade S, Zhang Y, Kröger S, Kirchhoff F, Eichele G, Delgado García JM, Dimou L. Decrease in newly generated oligodendrocytes leads to motor dysfunctions and changed myelin structures that can be rescued by transplanted cells. *Glia* 2016; 64(12): 2201–2218.
- 65 Falcão AM, van Bruggen D, Marques S, Meijer M, Jäkel S, Agirre E, Samudyata, Floriddia EM, Vanichkina DP, Ffrench-Constant C, Williams A, Guerreiro-Cacais AO, Castelo-Branco G. Disease-specific oligodendrocyte lineage cells arise in multiple sclerosis. *Nat Med* 2018; 24(12): 1837–1844.
- 66 Liu Y, Aguzzi A. NG2 glia are required for maintaining microglia homeostatic state. *Glia* 2020; 68(2): 345–355.
- 67 Zhang SZ, Wang QQ, Yang QQ, Gu HY, Yin YQ, Li YD, Hou JC, Chen R, Sun QQ, Sun YF, Hu G, Zhou JW. NG2 glia regulate brain innate immunity via TGF- $\beta$ 2/TGFBR2 axis. *BMC Med* 2019; 17(1): 204.
- 68 Buffo A, Vosko MR, Ertürk D, Hamann GF, Jucker M, Rowitch D, Götz M. Expression pattern of the transcription factor Olig2 in response to brain injuries: implications for neuronal repair. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(50): 18183–18188.
- 69 Zhang R, Chopp M, Zhang ZG. Oligodendrogenesis after cerebral ischemia. *Front Cell Neurosci* 2013; 7: 201.
- 70 McTigue DM, Wei P, Stokes BT. Proliferation of NG2-positive cells and altered oligodendrocyte numbers in the contused rat spinal cord. *J Neurosci* 2001; 21(10): 3392–3400.
- 71 Levine JM. Increased expression of the NG2 chondroitin-sulfate proteoglycan after brain injury. *J Neurosci* 1994; 14(8): 4716–4730.
- 72 Hill RA, Patel KD, Goncalves CM, Grutzendler J, Nishiyama A. Modulation of oligodendrocyte generation during a critical temporal window after NG2 cell division. *Nat Neurosci* 2014; 17(11): 1518–1527.
- 73 Hughes EG, Kang SH, Fukaya M, Bergles DE. Oligodendrocyte progenitors balance growth with self-repulsion to achieve homeostasis in the adult brain. *Nat Neurosci* 2013; 16(6): 668–676.
- 74 Matsumoto H, Kumon Y, Watanabe H, Ohnishi T, Shudou M, Chuai M, Imai Y, Takahashi H, Tanaka J. Accumulation of macrophage-like cells expressing NG2 proteoglycan and Iba1 in ischemic core of rat brain after transient middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008; 28(1): 149–163.
- 75 Chen ZJ, Negra M, Levine A, Ughrin Y, Levine JM. Oligodendrocyte precursor cells: reactive cells that inhibit axon growth and regeneration. *J Neurocytol* 2002; 31(6–7): 481–495.
- 76 Tan AM, Zhang W, Levine JM. NG2: a component of the glial scar that inhibits axon growth. *J Anat* 2005; 207(6): 717–725.
- 77 Rhodes KE, Moon LD, Fawcett JW. Inhibiting cell proliferation during formation of the glial scar: effects on axon regeneration in the CNS. *Neuroscience* 2003; 120(1): 41–56.
- 78 Yang Z, Suzuki R, Daniels SB, Brunquell CB, Sala CJ, Nishiyama A. NG2 glial cells provide a favorable substrate for growing axons. *J Neurosci* 2006; 26(14): 3829–3839.
- 79 Ishii K, Toda M, Nakai Y, Asou H, Watanabe M, Nakamura M, Yato Y, Fujimura Y, Kawakami Y, Toyama Y, Uyemura K. Increase of oligodendrocyte progenitor cells after spinal cord injury. *J Neurosci Res* 2001; 65(6): 500–507.
- 80 Komitova M, Serwanski DR, Lu QR, Nishiyama A. NG2 cells are not a major source of reactive astrocytes after neocortical stab wound injury. *Glia* 2011; 59(5): 800–809.
- 81 Tanaka K, Nogawa S, Suzuki S, Dembo T, Kosakai A. Upregulation of oligodendrocyte progenitor cells associated with restoration of mature oligodendrocytes and myelination in peri-infarct area in the rat brain. *Brain Res* 2003; 989(2): 172–179.
- 82 Watanabe M, Toyama Y, Nishiyama A. Differentiation of proliferated NG2-positive glial progenitor cells in a remyelinating lesion. *J Neurosci Res* 2002; 69(6): 826–836.
- 83 Behrendt G, Baer K, Buffo A, Curtis MA, Faull RL, Rees MI, Götz M, Dimou L. Dynamic changes in myelin aberrations and oligodendrocyte generation in chronic amyloidosis in mice and men. *Glia* 2013; 61(2): 273–286.
- 84 Desai MK, Sudol KL, Janelsins MC, Mastrangelo MA, Frazer ME, Bowers WJ. Triple-transgenic Alzheimer's disease mice exhibit region-specific abnormalities in brain myelination patterns prior to appearance of amyloid and tau

- pathology. *Glia* 2009; 57(1): 54–65.
- 85 Mackenzie IR, Ansorge O, Strong M, Bilbao J, Zinman L, Ang LC, Baker M, Stewart H, Eisen A, Rademakers R, Neumann M. Pathological heterogeneity in amyotrophic lateral sclerosis with FUS mutations: two distinct patterns correlating with disease severity and mutation. *Acta Neuropathol* 2011; 122(1): 87–98.
- 86 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.
- 87 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.
- 88 Philips T, Bento-Abreu A, Nonneman A, Haeck W, Staats K, Geelen V, Hersmus N, Küsters B, Van Den Bosch L, Van Damme P, Richardson WD, Robberecht W. Oligodendrocyte dysfunction in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2013; 136(Pt 2): 471–482.
- 89 Cruz JC, Tseng HC, Goldman JA, Shih H, Tsai LH. Aberrant Cdk5 activation by p25 triggers pathological events leading to neurodegeneration and neurofibrillary tangles. *Neuron* 2003; 40(3): 471–483.
- 90 Cruz JC, Kim D, Moy LY, Dobbin MM, Sun X, Bronson RT, Tsai LH. p25/cyclin-dependent kinase 5 induces production and intraneuronal accumulation of amyloid beta *in vivo*. *J Neurosci* 2006; 26(41): 10536–10541.
- 91 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.
- 92 Steiner B, Winter C, Hosman K, Siebert E, Kempermann G, Petrus DS, Kupsch A. Enriched environment induces cellular plasticity in the adult substantia nigra and improves motor behavior function in the 6-OHDA rat model of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 2006; 199(2): 291–300.
- 93 Liu Y, Aguzzi A. Immunotherapy for neurodegeneration? *Science* 2019; 364(6436): 130–131.
- 94 Sala Frigerio C, Wolfs L, Fattorelli N, Thrupp N, Voytyuk I, Schmidt I, Mancuso R, Chen WT, Woodbury ME, Srivastava G, Möller T, Hudry E, Das S, Saido T, Karran E, Hyman B, Perry VH, Fiers M, De Strooper B. The major risk factors for Alzheimer's disease: Age, sex, and genes modulate the microglia response to A $\beta$  plaques. *Cell Rep* 2019; 27(4): 1293–1306.e6.
- 95 Krasemann S, Madore C, Cialic R, Baufeld C, Calcagno N, El Fatimy R, Beckers L, O'Loughlin E, Xu Y, Fanek Z, Greco DJ, Smith ST, Tweet G, Humulock Z, Zrzavy T, Conde-Sanroman P, Gacias M, Weng Z, Chen H, Tjon E, Mazaheri F, Hartmann K, Madi A, Ulrich JD, Glatzel M, Worthmann A, Heeren J, Budnik B, Lemere C, Ikezu T, Heppner FL, Litvak V, Holtzman DM, Lassmann H, Weiner HL, Ochoa J, Haass C, Butovsky O. The TREM2-APOE pathway drives the transcriptional phenotype of dysfunctional microglia in neurodegenerative diseases. *Immunity* 2017; 47(3): 566–581.e9.
- 96 Keren-Shaul H, Spinrad A, Weiner A, Matcovitch-Natan O, Dvir-Szternfeld R, Ulland TK, David E, Baruch K, Lara-Astaiso D, Toth B, Itzkovitz S, Colonna M, Schwartz M, Amit I. A unique microglia type associated with restricting development of Alzheimer's disease. *Cell* 2017; 169(7): 1276–1290.e17.
- 97 Heneka MT, Kummer MP, Stutz A, Delekate A, Schwartz S, Vieira-Saecker A, Griep A, Axt D, Remus A, Tzeng TC, Gelpi E, Halle A, Korte M, Latz E, Golenbock DT. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature* 2013; 493(7434): 674–678.
- 98 Zhang P, Kishimoto Y, Grammatikakis I, Gottimukkala K, Cutler RG, Zhang S, Abdelmohsen K, Bohr VA, Misra Sen J, Gorospe M, Mattson MP. Senolytic therapy alleviates A $\beta$ -associated oligodendrocyte progenitor cell senescence and cognitive deficits in an Alzheimer's disease model. *Nat Neurosci* 2019; 22(5): 719–728.
- 99 Guo F, Maeda Y, Ma J, Delgado M, Sohn J, Miers L, Ko EM, Bannerman P, Xu J, Wang Y, Zhou C, Takebayashi H, Pleasure D. Macrogial plasticity and the origins of reactive astroglia in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurosci* 2011; 31(33): 11914–11928.
- 100 Jackson EL, Garcia-Verdugo JM, Gil-Perotin S, Roy M, Quinones-Hinojosa A, VandenBerg S, Alvarez-Buylla A. PDGFR alpha-positive B cells are neural stem cells in the adult SVZ that form glioma-like growths in response to increased PDGF signaling. *Neuron* 2006; 51(2): 187–199.
- 101 Wilson HC, Scolding NJ, Raine CS. Co-expression of PDGF alpha receptor and NG2 by oligodendrocyte precursors in human CNS and multiple sclerosis lesions. *J Neuroimmunol* 2006; 176(1–2): 162–173.
- 102 McDonald JW, Belegu V. Demyelination and remyelination after spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2006; 23(3–4): 345–359.
- 103 Mason JL, Toews A, Hostettler JD, Morell P, Suzuki K, Goldman JE, Matsushima GK. Oligodendrocytes and

- progenitors become progressively depleted within chronically demyelinated lesions. *Am J Pathol* 2004; 164(5): 1673–1682.
- 104 Armstrong RC, Le TQ, Flint NC, Vana AC, Zhou YX. Endogenous cell repair of chronic demyelination. *J Neuro-pathol Exp Neurol* 2006; 65(3): 245–256.
- 105 Huang W, Bai X, Stopper L, Catalin B, Cartarozzi LP, Scheller A, Kirchoff F. During development NG2 glial cells of the spinal cord are restricted to the oligodendrocyte lineage, but generate astrocytes upon acute injury. *Neuroscience* 2018; 385: 154–165.
- 106 Kirdajova D, Anderova M. NG2 cells and their neurogenic potential. *Curr Opin Pharmacol* 2020; 50: 53–60.
- 107 Rodriguez JP, Coulter M, Miotke J, Meyer RL, Takemaru K, Levine JM. Abrogation of  $\beta$ -catenin signaling in oligodendrocyte precursor cells reduces glial scarring and promotes axon regeneration after CNS injury. *J Neurosci* 2014; 34(31): 10285–10297.
- 108 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.
- 109 Bartus K, Burnside ER, Galino J, James ND, Bennett DLH, Bradbury EJ. ErbB receptor signaling directly controls oligodendrocyte progenitor cell transformation and spontaneous remyelination after spinal cord injury. *Glia* 2019; 67(6): 1036–1046.
- 110 Abu-Rub M, Miller RH. Emerging cellular and molecular strategies for enhancing central nervous system (CNS) remyelination. *Brain Sci* 2018; 8(6): 111.
- 111 Franklin RJM, Ffrench-Constant C. Regenerating CNS myelin - from mechanisms to experimental medicines. *Nat Rev Neurosci* 2017; 18(12): 753–769.
- 112 Snaidero N, Simons M. The logistics of myelin biogenesis in the central nervous system. *Glia* 2017; 65(7): 1021–1031.
- 113 Ju P, Zhang S, Yeap Y, Feng Z. Induction of neuronal phenotypes from NG2<sup>+</sup> glial progenitors by inhibiting epidermal growth factor receptor in mouse spinal cord injury. *Glia* 2012; 60(11): 1801–1814.
- 114 Heinrich C, Bergami M, Gascón S, Lepier A, Viganò F, Dimou L, Sutor B, Berninger B, Götz M. Sox2-mediated conversion of NG2 glia into induced neurons in the injured adult cerebral cortex. *Stem Cell Reports* 2014; 3(6): 1000–1014.
- 115 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.
- 116 Tai W, Wu W, Wang LL, Ni H, Chen C, Yang J, Zang T, Zou Y, Xu XM, Zhang CL. *In vivo* reprogramming of NG2 glia enables adult neurogenesis and functional recovery following spinal cord injury. *Cell Stem Cell* 2021; 28(5): 923–937.e4.