

特约综述

BMP 信号通路在中枢神经系统发育过程中的作用

景乃禾* 盛能印 谢治慧

(中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所, 上海 200031)

摘要 脊椎动物的中枢神经系统发育是一严谨有序而又复杂的过程, 主要可以分为神经诱导和神经发生两个阶段。阐明全能性干细胞向神经干细胞的定向分化以及神经干细胞增殖维持和分化的分子机制, 不仅有助于我们理解神经系统的发育过程, 而且能为神经系统疾病的细胞治疗提供理论基础。本文分别简要阐述 BMP 信号通路在神经诱导(神经干细胞的形成)和神经发生(神经干细胞的增殖维持和分化)两个重要阶段发挥作用的研究进展, 并讨论其在上述过程中与其他信号通路之间的对话, 以及其发挥调控作用的可能分子机制。

关键词 BMP 信号; 神经诱导; 神经发生; 神经干细胞

转化生长因子(transforming growth factor β , TGF- β)超家族包括近 30 种与生长和分化相关的分子成员, 主要由骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)、activins 和 TGF- β s 三个亚家族组成。研究表明, 该家族成员在三胚层命运决定、以后的各组织器官发育形成, 以及癌症发生过程中均发挥关键的调控作用^[1]。作为 TGF- β 超家族的成员之一, BMP 最早被发现是与骨骼系统的发育形成过程密切相关, 而越来越多的研究表明, BMP 信号通路在中枢神经系统发育的各不同阶段也起着关键的调控作用。BMP 不仅和早期神经与非神经命运决定直接相关, 在神经干细胞的增殖、分化以及神经系统各亚型细胞的形成过程中, BMP 也与其他信号通路如 Wnt、Shh 等一起协同发挥作用^[2]。脊椎动物发育过程在许多因素的严谨调控下, 分步骤、有次序地进行, 而中枢神经系统发育也不例外, 其过程主要可以分为两个阶段, 第一阶段为神经诱导阶段(neural induction), 早期胚胎的原始外胚层(primitive ectoderm)发育分化为神经外胚层, 形成神经板样结构。在此过程中, 多潜能的原始外胚层细胞经过神经命运决定过程发育分化为神经干细胞。随后神经板卷曲成管状形成神经管, 其中的神经干细胞保持未分化状态, 并通过快速增殖不断扩大细胞数量。当神经管中的神经干细胞扩增到一定数量后, 一部分神经干细胞在外界信号的作用下分化为各种不同类型的神经细胞, 包括神经元(neuron)、星形胶质细胞(astrocyte)和少突胶质细胞(oligodendrocyte), 这一从神经干细胞到各种类型神经

细胞的分化过程, 就是神经发育的第二阶段——神经发生阶段(neurogenesis)。之后神经细胞会在特定信号指导下迁移至它们最终所处的位置, 相互之间通过正确的突触联系形成功能性的神经环路, 从而构成整个中枢神经系统。由此可以看出, 中枢神经系统发育的调控过程是严谨而又复杂的, BMP 信号通路在神经诱导和神经发生两个重要阶段均发挥重要作用(图 1)。本文主要就这两个方面的研究进展作简要阐述, 并讨论其在上述过程中与其他信号通路之间的对话, 以及其发挥调控作用的可能分子机制。

1 BMP 信号通路

BMP 蛋白作为配体首先与其具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性的 II 型受体(BMPRII 和 ActRIIB)结合, 再招募 I 型受体(ALK3/BMPRIA、ALK6/BMPRI 和 ALK2/ActRI)并使之磷酸化。磷酸化的 BMPRI 也具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性, 然后再招募效应分子 Smad1/5/8 (R-Smads), 并使 R-Smads C 末端磷酸化。磷酸化的 R-Smads 与 Smad4 结合并转运至核内, 在其他转录因子的协同作用下, 形成转录复合物结合至靶基因的调控区域, 从而调控靶基因的表达以发挥生物学效应^[4]。BMP 信号通路本身在多个层次上受到调控: 在胞外 Noggin 等拮抗剂可与 BMP 结合以抑制后者与受体相互作用, 从而弱化 BMP 信号的激活^[5]。

* 通讯作者。Tel: 021-54921381, E-mail: njing@sibs.ac.cn

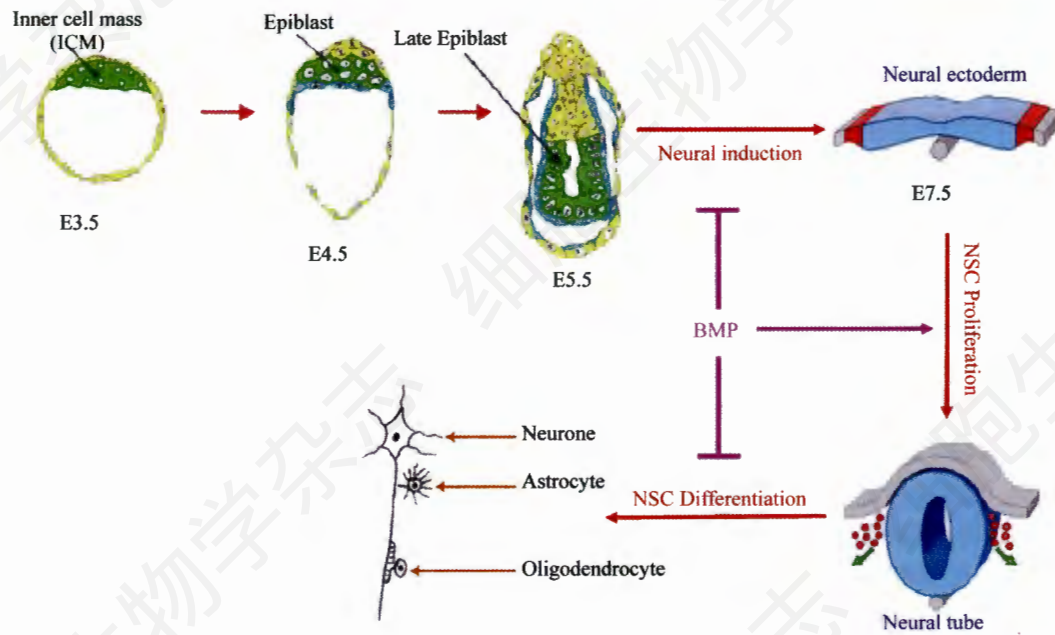


Fig.1 The development of mouse central nervous system and the function of BMP signaling pathway during this process (modified from ref.^[3])

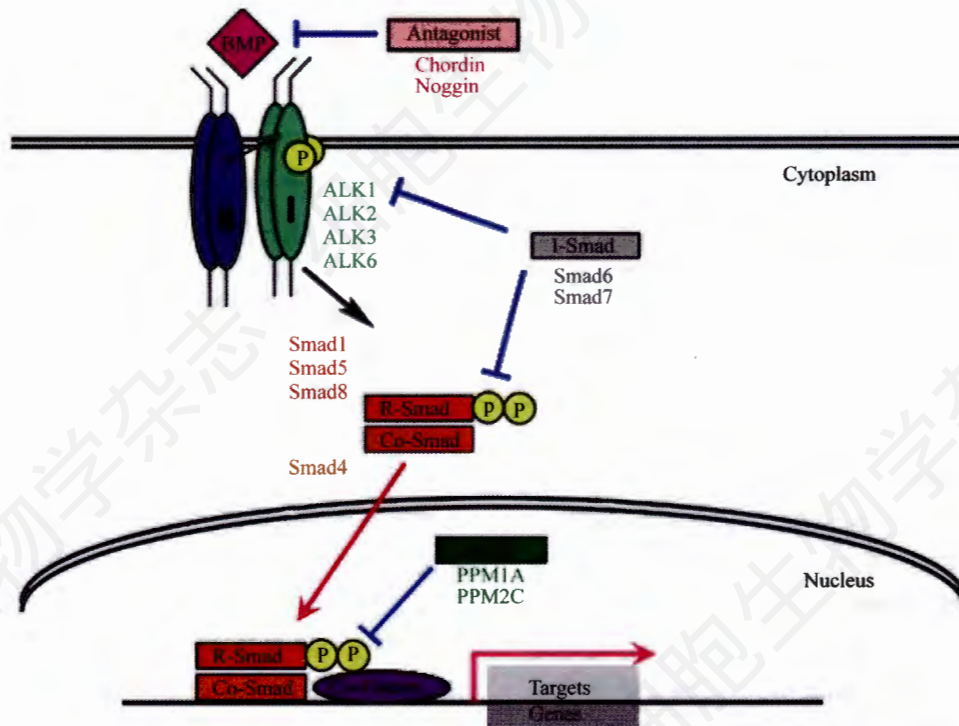


Fig.2 The BMP/Smad signaling pathway and its regulation (modified from ref.^[8])

细胞内的抑制型 Smad (I-Smads: Smad6 和 Smad7) 可以通过与 Smad4 竞争结合 R-Smads, 也可与 R-Smads 或 I 型受体结合后促进其泛素化降解, 从而发挥抑制作

用^[6]。最新研究发现, PPM 磷酸酶家族中的 PPM1A 和 PPM2C 对磷酸化的 R-Smads 具有 C 末端去磷酸化作用, 从而下调 BMP 信号通路的激活^[7] (图 2)。

2 BMP信号与神经诱导

神经诱导机制的研究起始于上世纪二十年代德国胚胎学家 Hans Spemann 的胚胎移植实验。Spemann 在蝾螈原肠运动时期将其胚孔的背唇移植到另一含不同色素的蝾螈腹侧,继续培养则产生一个具有两个体轴的胚胎,并且发现第二体轴几乎所有的神经组织都来自于受体细胞,而不是供体的移植部分。这一经典实验促使 Spemann 提出了著名的神经诱导假说,即移植的背唇组织可以诱导受体胚胎的腹侧表皮外胚层发育分化为神经组织。进一步的研究发现,在大部分脊椎动物早期胚胎中都存在类似的具有神经诱导功能的组织,统称为“组织者(organizer)”。在不同种属的胚胎之间,组织者也具有完全的神经诱导能力,表明神经诱导的机制在脊椎动物中是保守的^[9]。为寻找组织者中的神经诱导分子,科学家们进行了不懈的努力。直到上世纪九十年代才发现,背唇组织表达并分泌三种具有神经诱导功能的因子: Noggin、Chordin 和 Follistatin。进一步的研究表明,这些因子是通过与 BMP 蛋白的结合,抑制 BMP 信号而达到神经诱导作用的^[5,10,11]。与此相一致的是, BMP 蛋白自身也可以抑制神经诱导过程,促进胚胎外胚层向表皮分化^[12]。在此基础上,人们提出了神经诱导的“default model”假说:即原始外胚层中的多潜能干细胞具有自发分化为神经组织的默认趋向,而这一神经分化潜能则被 BMP 信号所抑制。在将要发育为神经组织的区域,背唇分泌的 BMP 抑制因子阻断 BMP 信号,使其发育分化为神经组织^[13]。

随后的一系列研究工作都支持神经诱导的“default model”。如:在爪蟾原肠运动早期 BMP4 在整个外胚层广泛表达,在组织者形成后,将要发育为神经板的区域 BMP4 的表达消失^[14];在早期鸡胚中, BMP4 和 BMP7 主要在将来发育为表皮的外胚层中表达^[15];在小鼠早期胚胎中,代表 BMP 信号活性的下游因子 Smad1/5/8 的磷酸化会逐步从将要发育为神经板的部位消失^[16]。如果在早期爪蟾胚胎中过表达 BMP4 或其效应分子如 Smad5 等,神经诱导则被抑制,整个胚胎表现为极度的腹方化,神经组织几乎全部消失^[17]。在鸡胚将要发育为神经板的区域过表达 BMP4 则可以抑制神经板的标记基因 Sox3 表达,并影响其正常发育^[18]。但 Noggin 和 Chordin 双基因敲除小鼠的表型分析表明,除前脑发育异常外,中枢神经系统的其余部分基本正常^[19],提示神经诱导过程中可能还有其他信号的协同作用。虽然随后的一些研究

表明,除 BMP 信号外,其他如 FGF、Wnt 信号通路等都参与神经诱导过程,但最新的研究结果显示, BMP 信号的抑制对神经诱导是充分必要的。深入的研究证明的确如此,在爪蟾胚胎发育早期,如果用 morpholino 同时抑制 BMP 的拮抗剂 Noggin、Chordin 和 Follistatin 的表达,神经诱导则被极度抑制,整个神经板几乎全部消失^[20]。与此相反,将 BMP 家族中的四个重要成员 BMP2、BMP4、BMP7 和 ADMP 同时用 morpholino 抑制后,中枢神经系统发育异常,几乎整个胚胎都有神经组织的性质^[21]。在 BMP I 型受体基因敲除小鼠(BMPRIA^{-/-})的早期胚胎中,原始外胚层全能性标记基因表达消失,而神经外胚层标记基因的表达区域扩大^[16]。更值得我们注意的是,FGF/MAPK 和 Wnt/GSK 信号通路都已证明参与神经诱导过程,深入的分子机制研究揭示,它们分别通过 MAPK 和 GSK 两个激酶磷酸化 R-Smads 的 linker 区域,进而调控 BMP 信号下游效应分子 Smad1/5/8 的活性,发挥它们在神经诱导过程中的促进或抑制功能^[22,23]。我们实验室利用多潜能干细胞 P19 细胞的体外神经分化研究神经诱导过程中的分子机制,发现重要信号分子 FGF8 可以通过激活 ERK 信号通路,并促进 Smad1 的 linker 区磷酸化而抑制其入核,从而达到弱化 BMP 信号通路的作用^[24]。这些结果表明, BMP 信号通路在早期胚胎发育的神经与非神经区域模式化过程中占据了中心的位置,它的主要功能是:抑制非神经区域的原始外胚层细胞分化为神经干细胞,保持其多能性,使得其他胚层的分化以及整个胚胎的正常发育成为可能。

虽然 BMP 信号通路在胚胎早期发育过程中具有十分重要的功能,但到目前为止,人们对 BMP 信号是通过哪些下游靶基因发挥作用的仍然知之甚少。传统神经诱导领域的研究主要集中在 BMP 等细胞外分泌信号具体的功能以及它们之间的相互调控关系等方面。但胞外信号最终都需要反应到细胞核内发挥作用,而在神经诱导过程中细胞核经历了什么样的变化?核内转录因子在原始外胚层细胞的神经与非神经命运决定过程中起着怎样的作用?哪些特定的转录因子起着重要的调控作用?这些都是发育生物学家们急待回答的问题。同样对于神经诱导过程而言,表观遗传调控(microRNA 表达变化、DNA 甲基化、组蛋白的甲基化和乙酰化修饰)肯定也发挥着重要的作用。那么在此过程中, BMP 信号与表观遗传调控间是否存在联系? BMP 信号是否通过改变表观遗传

调控网络发挥功能? 这些问题都是目前神经诱导领域研究的热点和难点问题。

3 BMP 信号与神经发生

神经诱导产生的神经干细胞是一种具有维持自我更新能力的多潜能细胞, 可以进一步分化为各种不同类型的神经细胞如神经元和神经胶质细胞, 这一过程即为神经发生。在神经发生过程中, 神经干细胞随着发育阶段的不同变换着它们的响应性和发育潜能。在早期扩增阶段, 神经干细胞主要进行广泛的增殖来扩大细胞群体^[25,26]。随着发育的进行, 一些神经干细胞在区域性神经分化信号的作用下起始了神经元特异性基因的表达, 从而将多潜能的神经干细胞的命运决定为神经元。随着这些特异性基因的表达, 神经管中原本相对均一的神经干细胞群体开始形成差异, 那些开始表达特异性基因的神经干细胞分化为神经元前体细胞, 而未表达的细胞仍然维持神经干细胞状态^[27,28]。随着发育分化的进一步进行, 神经元前体细胞开始退出细胞周期, 迁移至神经管外侧并分化为神经元。而神经干细胞仍然维持未分化状态直到神经发生后期, 再在特定诱导信号的作用下分化为晚期的神经细胞类型, 如星型胶质细胞和少突胶质细胞^[29]。维持一个适当规模的神经干细胞群体对于神经发育的正常进行至关重要, 如果神经干细胞提前分化则会导致严重的神经系统发育缺陷。由于神经干细胞没有得到充分的扩增, 会导致最终神经细胞总量的下降。同时, 神经干细胞提前分化只产生早期的神经细胞类型, 导致晚期神经细胞类型的缺失, 从而不能建立正常的中枢神经系统^[30]。除此之外, 神经干细胞强大的分化潜能和自我更新能力使其在医学上还具有应用于神经损伤或神经退行性疾病治疗的潜力。因此, 对于神经干细胞维持机制的研究一直以来都是国内外神经科学研究的热点问题。

神经干细胞的增殖维持和后续的神经细胞分化是一个严谨有序的过程, 研究表明 BMP 信号通路在各个阶段都发挥重要的调控作用, 并且在不同的时期、在不同的部位所起的作用不尽相同, 有时甚至是相反的。如既可以促进增殖, 也可以导致有丝分裂的阻滞, 这可能是由于不同时期的神经干细胞对 BMP 信号的响应性差异造成的^[31]。在中枢神经系统发育过程中, BMP 基因早期是在神经板的两侧高表达, 从而发挥限定神经外胚层区域的功能, 当神经板闭合形成神经管后, 其主要在背侧中线即顶板部位高

表达^[32]。研究表明顶板对神经管的闭合、神经管中神经干细胞的增殖和分化的调控是十分重要的, 顶板分泌的 BMP 蛋白在神经管中由背侧至腹侧形成由高到低的浓度梯度, 从而在上述过程中发挥关键性的调控作用。因为 *BMPRIA* 完全敲除会导致小鼠胚胎在原肠运动时期致死^[33], 无法进行后期神经发生过程的研究, 而 *BMPRIIB* 是在 E9.0 天才开始表达^[34], 所以通常都采用条件性敲除 *BMPRIA* 来研究 BMP 信号在神经发生阶段的功能。有研究结果表明, 如果通过前脑特异基因 *Foxg1(BF1)* 的启动子调控的 Cre 酶, 将 *BMPRIA* 在小鼠胚胎发育早期的前脑部位条件性敲除, 则会导致背侧中线发育缺陷^[35]。也有研究表明 BMP 信号在大脑皮层神经前体细胞的形成过程中发挥正性调控作用^[36,37]。而如果在小鼠胚胎中将 *BMPRIIB* 完全敲除, 同时通过 *Brn4* 启动子调控的 Cre 酶将 *BMPRIA* 在 E8.5 天开始条件性敲除, 则导致小脑和脊髓部分发育异常。在此 *BMPRIA* 和 *BMPRIIB* 双敲除小鼠胚胎中, 小脑明显萎缩, 其中的颗粒细胞数目急剧减少; 而在脊髓部位, 背侧中间神经元 D1 型前体细胞完全消失, 随后的 DI1/2 型中间神经元也无法正常发育形成^[37,38]。但是在这些研究中通过上述方法阻断 BMP 信号通路后, 产生的缺陷表型远不如我们所期待的那么严重, 而且都是在较迟的神经前体细胞维持阶段, 而对早期的神经干细胞影响不明显, 这可能是由于上述对 *BMPRIA* 的条件性敲除都是在相对较迟阶段发生, 而在此之前 BMP 信号通路已经发挥一定的作用, 产生了一定的代偿效果。另外通过转基因分析表明, 如果利用 *Nestin* 的神经特异增强子在小鼠神经发生早期调控组成型激活 *BMPRIA* 的表达以增强 BMP 信号通路的激活, 则导致神经干细胞增殖能力的加强以及数目的大幅增加^[34]。同样在鸡胚神经发生时期, 在小脑部位过表达组成型激活的 *BMPRIA* 可以造成颗粒细胞数目的增加^[39]。这些研究结果都表明, 在神经发育过程中, BMP 信号通路的激活对神经干细胞增殖而言是充分必要的。BMP 信号最终都是通过调控其下游靶基因发挥作用的, 研究表明 Wnt 至少部分介导了 BMP 信号维持神经前体细胞增殖的作用, 如通过激活 *BMPRIA* 可以促进 *Wnt1* 基因的表达^[34]; 而在顶板部位通过 *Noggin* 抑制 BMP 信号通路, 在抑制增殖的同时可以下调 *Wnt1/3* 的表达, 并且特异的抑制 Wnt 信号通路也表现出抑制增殖的现象^[40]。也有研究发现作为 BMP 信号的响应基因, *Zic1* 可以通过抑制 proneural 基因 *Math1* 的表达从

而抑制神经前细胞的终末分化^[41]。神经干细胞多能性维持的经典机制是 Notch 信号通路介导的侧面抑制模型: 新生神经元表面开始表达 Notch 的配体 Delta, 从而通过细胞间相互接触激活相邻神经干细胞的 Notch 信号通路, 进而启动神经干细胞维持基因 *Hes1* 的表达。通过这种机制, 新生神经元可以有效抑制相邻神经干细胞的提前分化, 维持一定数量的神经干细胞^[42]。我们实验室的研究结果表明, *Ids* 作为 BMP 信号的靶分子在神经干细胞的维持过程中发挥重要作用, 而其发挥作用的方式就是通过与 Notch 信号下游分子 *Hes1* 直接相互作用, 从而解除 *Hes1* 的自反馈抑制, 维持 *Hes1* 基因的高表达, 从而揭示了在神经干细胞多能性维持过程中 BMP 和 Notch 信号的协同作用及对话机制^[43]。

BMP 除了在神经发生早期促进神经干细胞的增殖, 在神经发生后期也影响神经前体细胞的最终分化命运。体外原代培养的神经前体细胞对 BMP 信号还表现出年龄依赖性, 这和体内各亚细胞种类的分化进程上是一致的^[31]。如对于从 E10-10.5 天小鼠胚胎中所分离的神经前体细胞, BMP 可以促进其凋亡^[44], 却促进妊娠中期的神经前体细胞向神经元分化^[45], 而对于妊娠后期以及成年神经前体细胞, BMP 促进其向胶质细胞的命运决定^[46]。有研究提示这可能是因为在不同时期由不同的 BMPRI 介导了 BMP 信号通路, 在中枢神经发育过程中, 开始只表达 *BMPRIA*, *BMPRIB* 从 E9.0 天才开始表达, 而且其表达可能是受 *BMPRIA* 调控的。与上述组成型激活 *BMPRIA* 的转基因小鼠胚胎表型不一样的是, 如果在早期通过组成型激活的 *BMPRIB* 激活 BMP 信号通路, 则引起神经前体细胞退出细胞周期, 导致凋亡细胞增多; 而在后期则促进神经前体细胞向神经元方向分化^[34]。在中枢神经发育过程中, 神经管的顶板部位始终保持较高的 BMP 和 *Wnt* 基因表达, 从而形成由上至下的浓度梯度, 它们对维持其中的神经干细胞的增殖和神经管的模式化都是至关重要的^[47]。并且在小鼠胚胎中通过条件性过表达 β -连环蛋白基因或条件性敲除 β -连环蛋白基因, 分别激活或抑制 *Wnt* 信号通路的活性, 所得到的表型和上述影响 BMP 信号通路的表型是一致的^[48]。因此在神经分化过程中, BMP 和 *Wnt* 信号的活性都必须弱化, 以保证神经发生的正常进行。我们最新研究结果表明抑制型 Smad 之一的 Smad6 在神经管发育过程中有一特异的表达模式, 该蛋白在抑制 BMP 信号通路的同时, 也可以抑制 *Wnt* 信号通路的活性,

从而提示了一种新的 BMP 与 *Wnt* 信号通路间的对话方式(数据待发表)。

虽然已经有大量的工作揭示 BMP 信号通路在神经发生不同阶段的功能, 并且对其作用的细胞内机制也有所研究, 但是 BMP 信号在神经发生过程中的功能是相当复杂, 其在神经发生不同阶段的功能差异性可能是由于调控了不同的靶基因的结果。在神经发生的不同阶段 BMP 信号通路分别激活了哪些下游靶基因? 哪些因素造成这种 BMP 信号响应的差异性? 这些问题的解决将有助于我们进一步认识神经发生过程的程序性, 为神经系统疾病的细胞治疗提供理论基础。

4 小结

作为重要分泌性因子, BMP 在中枢神经系统发育过程的各个阶段都发挥重要的调控作用, 虽然我们对于 BMP 信号在各个阶段的作用已有一定的认识, 但基于中枢神经系统发育的阶段性和连续性, 特别是神经发生过程的复杂性, 我们仍需要进一步深入研究 BMP 信号对各种神经前体细胞以及各种类型神经细胞的影响。并且由于 BMP 信号通路本身的复杂性, 其作用的方式具有一定的环境依赖性, 因此其在神经发育各时期发挥作用的分子机制应该是特异的, 而我们对于这方面的了解还远远不够。目前, 将胚胎干细胞定向分化为各种神经前体细胞和神经细胞, 是神经退行性疾病治疗一个新的研究热点。由于 BMP 信号在整个神经发育不同阶段都发挥作用, 因此对其作用方式和机制的深入研究将有助于我们通过特异性地调控 BMP 信号, 把胚胎干细胞定向诱导为所需要的细胞类型, 从而使得干细胞治疗成为可能。

参考文献(References)

- [1] Massagué J: TGF-beta signal transduction, *Annu Rev Biochem*, 1998, 67: 753-791
- [2] Liu A, Niswander LA. Bone morphogenetic protein signalling and vertebrate nervous system development, *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6(12): 945-954
- [3] Niwa H. How is pluripotency determined and maintained?, *Development*, 2007, 134(4): 635-646
- [4] Shi Y, Massague J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus, *Cell* 2003, 113(6): 685-700
- [5] Zimmerman LB, De Jesus-Escobar JM, Harland RM. The Spemann organizer signal noggin binds and inactivates bone morphogenetic protein 4, *Cell*, 1996, 86(4): 599-606
- [6] Massague J, Seoane J, Wotton D. Smad transcription factors, *Genes Dev*, 2005, 19(23): 2783-2810

- [7] Chen HB, Shen J, Ip YT, *et al.* Identification of phosphatases for Smad in the BMP/DPP pathway, *Genes Dev*, 2006, 20(6): 648-653
- [8] Varga AC, Wrana JL. The disparate role of BMP in stem cell biology, *Oncogene*, 2005, 24(37): 5713-5721
- [9] Stern CD. Neural induction: old problem, new findings, yet more questions, *Development*, 2005, 132(9): 2007-2021
- [10] Piccolo S, Sasai Y, Lu B, *et al.* Dorsal patterning in *Xenopus*: inhibition of ventral signals by direct binding of chordin to BMP-4, *Cell*, 1996, 86(4): 589-598
- [11] Fainsod A, Deissler K, Yelin R, *et al.* The dorsalizing and neural inducing gene follistatin is an antagonist of BMP-4, *Mech Dev*, 1997, 63(1): 39-50
- [12] Wilson PA, Hemmati-Brivanlou A. Induction of epidermis and inhibition of neural fate by Bmp-4, *Nature*, 1995, 376(6538): 331-333
- [13] Hemmati-Brivanlou A, Melton D. Vertebrate embryonic cells will become nerve cells unless told otherwise, *Cell*, 1997, 88(1): 13-17
- [14] Fainsod A, Steinbeisser H, De Robertis EM. On the function of BMP-4 in patterning the marginal zone of the *Xenopus* embryo, *EMBO J*, 1994, 13(21): 5015-5025
- [15] Streit A, Lee KJ, Woo I, *et al.* Chordin regulates primitive streak development and the stability of induced neural cells, but is not sufficient for neural induction in the chick embryo, *Development*, 1998, 125(3): 507-519
- [16] Di-Gregorio A, Sancho M, Stuckey DW, *et al.* BMP signalling inhibits premature neural differentiation in the mouse embryo, *Development*, 2007, 134(18): 3359-3369
- [17] Suzuki A, Chang C, Yingling JM, *et al.* Smad5 induces ventral fates in *Xenopus* embryo, *Dev Biol*, 1997, 184(2): 402-405
- [18] Linker C, Stern CD. Neural induction requires BMP inhibition only as a late step, and involves signals other than FGF and Wnt antagonists, *Development*, 2004, 131(22): 5671-5681
- [19] Bachiller D, Klingensmith J, Kemp C, *et al.* The organizer factors Chordin and Noggin are required for mouse forebrain development, *Nature*, 2000, 403(6770): 658-661
- [20] Khokha MK, Yeh J, Grammer TC, *et al.* Depletion of three BMP antagonists from Spemann's organizer leads to a catastrophic loss of dorsal structures, *Dev Cell*, 2005, 8(3): 401-411
- [21] Reversade B, De Robertis EM. Regulation of ADMP and BMP2/4/7 at opposite embryonic poles generates a self-regulating morphogenetic field, *Cell*, 2005, 123(6): 1147-1160
- [22] Pera EM, Ikeda A, Eivers E, *et al.* Integration of IGF, FGF, and anti-BMP signals via Smad1 phosphorylation in neural induction, *Genes Dev*, 2003, 17(24): 3023-3028
- [23] Fuentealba LC, Eivers E, Ikeda A, *et al.* Integrating Patterning Signals: Wnt/GSK3 Regulates the Duration of the BMP/Smad1 Signal, *Cell*, 2007, 131(5): 980-993
- [24] Wang C, Xia C, Bian W, *et al.* Cell aggregation-induced FGF8 elevation is essential for P19 cell neural differentiation, *Mol Biol Cell*, 2006, 17(7): 3075-3084
- [25] Gage FH. Mammalian neural stem cells, *Science*, 2000, 287(5457): 1433-1438
- [26] Alvarez-Buylla A, Garcia-Verdugo JM, Tramontin AD. A unified hypothesis on the lineage of neural stem cells, *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2(4): 287-293
- [27] Bertrand N, Castro DS, Guillemot F. Proneural genes and the specification of neural cell types, *Nat Rev Neurosci*, 2002, 3(7): 517-530
- [28] Guillemot F. Cellular and molecular control of neurogenesis in the mammalian telencephalon, *Curr Opin Cell Biol*, 2005, 17(6): 639-647
- [29] Temple S. The development of neural stem cells, *Nature*, 2001, 414(6859): 112-117
- [30] Kageyama R, Ohtsuka T, Hatakeyama J, *et al.* Roles of bHLH genes in neural stem cell differentiation, *Exp Cell Res*, 2005, 306(2): 343-348
- [31] Chen HL, Panchision DM. Concise review: bone morphogenetic protein pleiotropism in neural stem cells and their derivatives — alternative pathways, convergent signals, *Stem Cells*, 2007, 25(1): 63-68
- [32] Liem KF Jr, Tremml G, Roelink H, *et al.* Dorsal differentiation of neural plate cells induced by BMP-mediated signals from epidermal ectoderm, *Cell*, 1995, 82(6): 969-979
- [33] Mishina Y, Suzuki A, Ueno N, *et al.* Bmpr encodes a type I bone morphogenetic protein receptor that is essential for gastrulation during mouse embryogenesis, *Genes Dev*, 1995, 9(24): 3027-3037
- [34] Panchision DM, Pickel JM, Studer L, *et al.* Sequential actions of BMP receptors control neural precursor cell production and fate, *Genes Dev*, 2001, 15(16): 2094-2110
- [35] Hébert JM, Mishina Y, McConnell SK. BMP signaling is required locally to pattern the dorsal telencephalic midline, *Neuron*, 2002, 35(6): 1029-1041
- [36] Monuki ES, Porter FD, Walsh CA. Patterning of the dorsal telencephalon and cerebral cortex by a roof plate-Lhx2 pathway, *Neuron*, 2001, 32(4): 591-604
- [37] Qin L, Wine-Lee L, Ahn KJ, *et al.* Genetic analyses demonstrate that bone morphogenetic protein signaling is required for embryonic cerebellar development, *J Neurosci*, 2006, 26(7): 1896-1905
- [38] Wine-Lee L, Ahn KJ, Richardson RD, *et al.* Signaling through BMP type I receptors is required for development of interneuron cell types in the dorsal spinal cord, *Development*, 2004, 131(21): 5393-5403
- [39] Ming JE, Elkan M, Tang K, *et al.* Type I bone morphogenetic protein receptors are expressed on cerebellar granular neurons and a constitutively active form of the type IA receptor induces cerebellar abnormalities, *Neuroscience*, 2002, 114(4): 849-857
- [40] Chesnutt C, Burrus LW, Brown AM, *et al.* Coordinate regulation of neural tube patterning and proliferation by TGFbeta and WNT activity, *Dev Biol*, 2004, 274(2): 334-347
- [41] Ebert PJ, Timmer JR, Nakada Y, *et al.* Zic1 represses Math1 expression via interactions with the Math1 enhancer and modulation of Math1 autoregulation, *Development*, 2003, 130(9): 1949-1959
- [42] Yoon K, Gaiano N. Notch signaling in the mammalian central nervous system: insights from mouse mutants, *Nat Neurosci*, 2005, 8(6): 709-715
- [43] Bai G, Sheng N, Xie Z, *et al.* Id sustains Hes1 expression to inhibit precocious neurogenesis by releasing negative autoregulation of Hes1, *Dev Cell*, 2007, 13(2): 283-297

- [44] Furuta Y, Piston DW, Hogan BL. Bone morphogenetic proteins (BMPs) as regulators of dorsal forebrain development, *Development*, 1997, 124(11): 2203-2212
- [45] Li W, Cogswell CA, LoTurco JJ. Neuronal differentiation of precursors in the neocortical ventricular zone is triggered by BMP, *J Neurosci*, 1998, 18(21): 8853-8862
- [46] Gross RE, Mehler MF, Mabie PC, *et al.* Bone morphogenetic proteins promote astroglial lineage commitment by mammalian subventricular zone progenitor cells, *Neuron*, 1996, 17(4): 595-606
- [47] Ulloa F, Briscoe J. Morphogens and the control of cell proliferation and patterning in the spinal cord, *Cell Cycle*, 2007, 6(21): 2640-2649
- [48] Chenn A, Walsh CA. Regulation of cerebral cortical size by control of cell cycle exit in neural precursors, *Science*, 2002, 297(5580): 365-369

The Function of BMP Signaling Pathway during the Central Nervous System Development

Nai-He Jing*, Neng-Yin Sheng, Zhi-Hui Xie

(*Institute of Biochemistry and Cell Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China*)

Abstract The development of vertebrate central nervous system is a complex and precisely regulated process, which includes two key stages of neural induction and neurogenesis. It is a research focus in the field of development biology to study the molecular mechanism of the pluripotent stem cell committed differentiation to neural stem cell (NSC), and the proliferation maintenance and differentiation of NSC. This will not only help us to learn more about the developmental process of nervous system, but also provide the theoretical basis for cell therapy of neurodegenerative diseases. In this review, we will briefly elucidate the research progresses of the function of BMP signaling pathway during the above two key processes, the neural induction (the formation of NSC) and neurogenesis (the proliferation maintenance and differentiation of NSC). Also we will discuss the cross-talk between BMP and other signaling pathways, as well as its functional molecular mechanisms.

Key words BMP signaling pathway; neural induction; neurogenesis; neural stem cell

*Corresponding author. Tel: 86-21-54921381, E-mail: njing@sibs.ac.cn