

特约综述



正常脑发育过程涉及众多参与多个信号转导途径的信号分子,这些分子可相互连接或调控,进而形成复杂的信号调节网络。目前,已发现一部分信号分子的突变可以导致生理代谢以及脑发育异常。我们实验室利用在信号转导领域的专长,结合不同的模式动物(例如:小鼠、大鼠、果蝇等),近年来开始进行神经发育生物学研究。目前,我们的研究重点是多个信号通路和神经干细胞发育以及脑发育疾病的相关性。有关研究将为个体正常发育的分子机理提供新见解,同时为疾病的预防和治疗提供理论依据。

http://sourcedb.genetics.cas.cn/zw/zjrck/200907/t20090721_2130952.html

大脑皮层发育畸形及分子遗传机理研究进展

王 硕 许执恒*

(中国科学院遗传与发育生物学研究所,北京 100101)

摘要 大脑皮层(cerebral cortex)发育是一个非常复杂的过程,主要包括神经干细胞的自我更新、分化、迁移和成熟等步骤。目前,已知多种因素可影响大脑皮层的正常发育并导致畸形的发生,并且随着产妇平均孕龄的不断增高和食品及环境因素的改变,大脑发育畸形的发病率正不断增加。充分了解大脑正常发育的分子机理和各种皮层畸形的发病机制对于人类相关疾病的早期诊断和治疗及优生优育都极为重要。该文首先简单总结了可能参与调控大脑皮层发育过程的多条信号通路,然后阐述了八种常见的人类皮层发育畸形的基本临床特征和分子遗传机理方面的研究进展,以期在今后相关领域的研究提供一些有用的参考信息。

关键词 皮层发育;畸形;分子机理;信号通路

大脑皮质,又称大脑(新)皮层,简称为皮质或皮层,位于端脑背侧,属于脑乃至整个神经系统进化上最晚出现、功能上最为复杂的一部分。大脑皮层由多层次细胞组成,它是由锥体神经元和局部电路神经元(又可称作中间神经元)在水平方向上铺展开来而形成的。这些神经元在垂直方向上排列成柱状而且在水平及垂直维度上相互联系,并共同承担着和外部沟通的功能^[1-2]。

在所有的哺乳动物大脑皮层的发育过程中,组成皮层的神经元都不是由皮层自身产生的。神经元皆产自位于大脑皮层侧脑室表层区的室管膜层(ventricular zone, VZ)和亚室管膜层(subventricular zone, SVZ)。在这里,神经前体细胞经过增殖和分化后,跨过中间带(intermediate zone, IZ),沿着暂时存在的辐射状胶质细胞(radial glial)的纤维迁移到固定细胞层,并最终分化为具有各自功能的神经元^[3](图1A)。

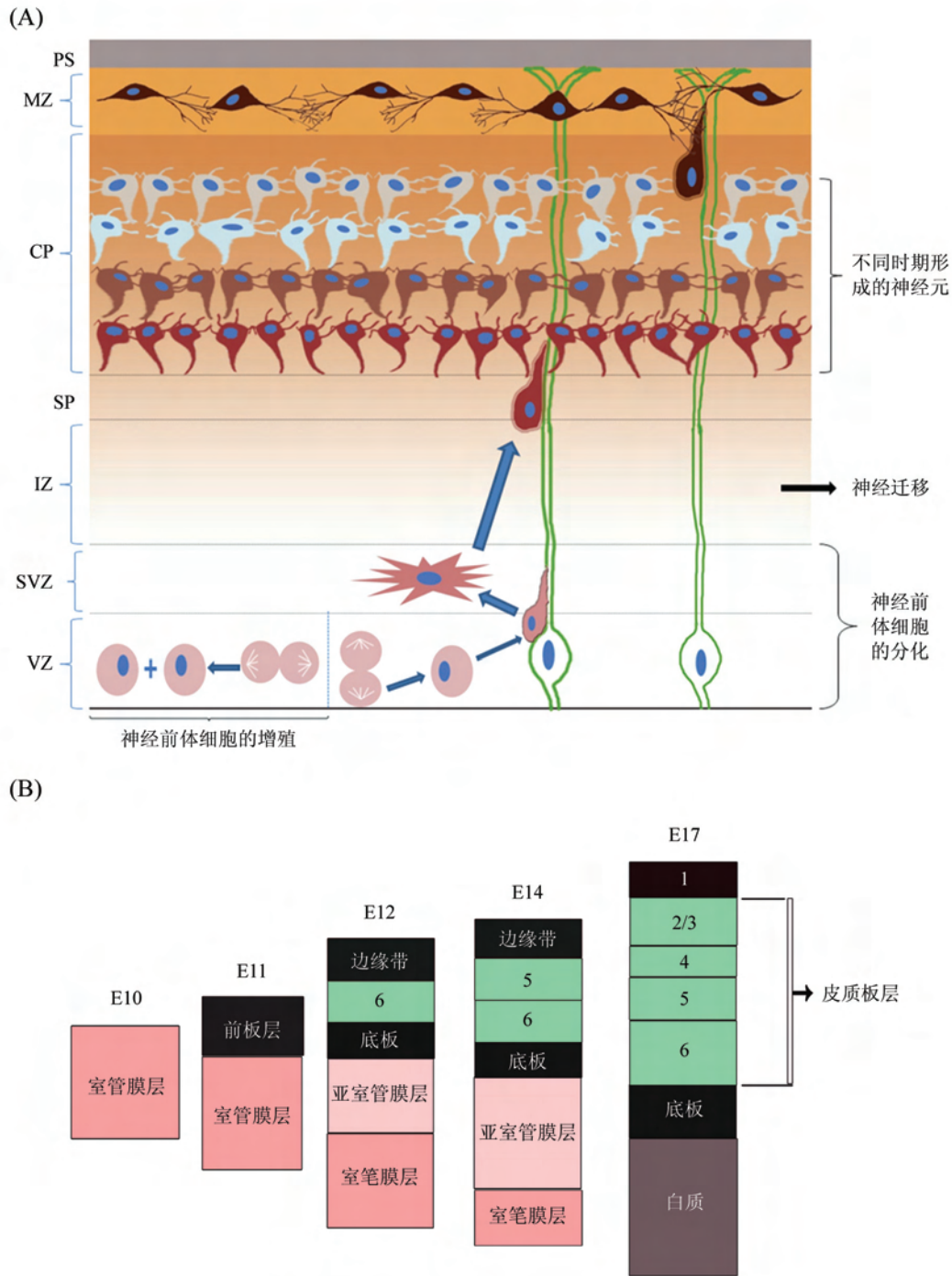
1 正常的大脑皮层发育和相关信号通路

1.1 正常的大脑皮层发育

皮层神经细胞以先到内侧后到外侧的模式迁移(inside-outside)(图1B),即后生成的神经元跨过先生成的神经元迁移到更靠近大脑表面的位置^[4],这种现象在灵长类动物中显得尤为突出。同一时间产生的神经元会在皮层中形成比较狭窄的一层。在这种神经生成模式中,灵长类动物(比如人类)同实验中常用的啮齿动物相比有一明显不同,即新皮层的第一层分子层的神经发生在整个大脑皮层形成时期内是持续进行的^[5]。

在包括人类在内的大多数哺乳动物中,皮层的发育主要在出生前后完成。皮层的神经元一旦到达了它们最终所处的位置,在整个生命周期中就不会

*通讯作者。Tel: 010-64840829, E-mail: zhxu@genetics.ac.cn



A: 显示了皮层发育中的几个关键步骤: 神经前体细胞的增殖(对称性分裂)和分化(源自非对称性分裂)以及神经元的迁移。PS: 软膜表面; MZ: 边缘带; CP: 皮质板; SP: 底板; IZ: 中间带; SVZ: 亚室管膜层; VZ: 室管膜层; RG: 放射状神经胶质细胞; B: 以小鼠为例显示了先内层后外层的神经迁移模式, 即皮层发育时先形成内层, 后形成靠近边缘的外层。E10、E11、E12、E14、E17分别指小鼠胚胎期的第10、11、12、14、17天。
 A: key steps in cerebral cortex development: the proliferation and differentiation of neural precursors and the migration of neurons. PS: pial surface; MZ: marginal zone; CP: cortical plate; SP: subplate; IZ: intermediate zone; SVZ: subventricular zone; VZ: ventricular zone; RG: radial glia; B: neurons migration motif was showed using mice as model organisms. When development, cerebral cortex forms the endothecium first and then the strata externum. E10, E11, E12, E14, E17 stand for the 10 d, 11 d, 12 d, 14 d, 17 d of the embryo state.

图1 皮层发育示意图

Fig.1 The sketch map of cerebral cortex development

被取代了^[6]。在大脑皮质板形成后,神经细胞逐步形成树突、轴突和突触,并在胶质细胞的帮助下逐渐建立起细胞之间的联系。随着神经元体积的增大,轴突及树突数量的增多,以及相互间连接的增加,大脑皮层的表面积随之增加。为适应较为狭小的大脑体积,皮层就会褶皱起来。在人类妊娠的21周到40周之间,皮层脑回形成^[7]。

1.2 常见的参与调控皮层发育的信号通路

目前,人们已经发现多条信号通路参与大脑皮层的发育过程。其中常见的有以下几种。

1.2.1 Notch和Shh信号通路 Notch信号通路是最早发现与大脑皮层的发育有关的信号通路之一。该信号通路控制皮层中已分化神经元神经突的生长,促进神经元树突分支并促进神经干细胞的增殖^[8-10]。Notch信号通路和Shh信号通路协同调控皮层神经干细胞保持在未分化的增殖状态^[11]。而Shh信号通路则调控室管膜层干细胞和神经前体细胞的细胞周期^[12]。

1.2.2 Reelin信号通路 与Notch信号通路相互交叉联系的另一条信号通路是Reelin信号通路^[13]。络丝蛋白(Reelin)是由边缘区的Cajal-Retzius细胞产生的,负责调控神经的迁移、皮层的分层、稳定成熟的神经回路、调控突触的可塑性以及诱导丝切蛋白(cofilin)磷酸化从而稳定肌动蛋白细胞骨架^[14]。

1.2.3 MAPK信号通路 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)调控锥体神经元的树突生长^[15]。有研究显示, BDNF需通过激活MAPK信号转导途径且磷酸化转录因子cAMP效应元件结合蛋白(CREB)进而调节或诱导树突的生长^[16]。

1.2.4 FGF信号通路 纤维母细胞生长因子(FGF)信号通路在皮层发育中参与皮层模式的形成和神经发生^[17]。

1.2.5 Wnt信号通路 在皮层发育中,放射状神经胶质细胞前体中的Wnt/ β 连环蛋白(β -catenin)信号通路的激活可导致中间神经元前体细胞数量的减少并促进其分化^[18-19]。而Wnt5a蛋白则促进皮层轴突的生长并同时抑制轴突的旋转^[20]。另外, DISC1蛋白通过调控经典的Wnt通路协调神经前体细胞由增殖到迁移状态间的过渡^[21]。

1.2.6 BMP-SMAD信号通路 我们实验室的最新研究显示了大脑皮层发育过程中的一个新的调控机制,即BMP-SMAD信号通路直接调控下游分子CRMP2的表达,而CRMP2是神经前体细胞正常

发育所必需的。在此基础上,我们提出一个模型: BMP-SMAD信号通路通过抑制CRMP2的转录,进而参与大脑皮层的发育过程^[22]。

2 大脑皮层发育异常与疾病发生机制

在大脑皮层发育过程中,如果所参与的某个基因或蛋白等发生突变或异常,就可能会导致大脑皮层发育畸形(malformation of cortical development, MCD)。遗传因素、酒精、辐射、饮食以及病毒或细菌的感染等都可能对人类大脑皮层发育产生影响^[23]。MCD具备非常宽泛的组织形态学改变、不同的临床表现和各式各样的神经放射学或影像学表象。MCD在临床上最常见的表现为智能发育低下或癫痫。目前,被公认的MCD分类方式是由Barkovich等^[24]定义的,该分类方式基于胚胎大脑发育的三个过程:神经元和胶质细胞的增殖、分化和凋亡;神经元的迁移;皮层的组织形成。这些胚胎学过程是连续的,而疾病的分类则是基于畸形(包括病理学、遗传和核磁共振成像诊断等方面的结果)发生所处的最初阶段^[25]。

尽管人类大脑和啮齿动物有较大不同,但由于现今科技水平和伦理学方面的限制,我们了解大脑发育的细胞学和病理学机制方式,仍然主要依赖于在动物模型中的研究结果,并结合临床数据的统计。属于前文所提到的始于发育第一阶段的畸形,即由神经元和胶质细胞的增殖、分化和凋亡这个阶段发育异常导致的畸形,主要包括头小畸形、局灶性皮质发育不良和侧巨脑症;属于第二阶段发生的畸形包括异位和无脑回畸形;属于皮层组织的畸形主要包括多小脑回和脑裂。而结节状硬化症既可以由第一个阶段的异常引起,也可以由第二个阶段的异常所致。

2.1 局灶性脑皮质发育不良(focal cortical dysplasia, FCD)

局灶性脑皮质发育不良,往往在幼年时期或童年时期发病。尽管常伴有线性表皮痣的发生,但该病仍很难通过简单的体检予以诊断。FCD可以在大脑的任何区域发病,但常常在大脑额叶和颞叶处被发现^[26]。借助于高分辨率的核磁共振成像,经过细致识别FCD的影像学特征性表现,可以确定该病具有局部皮质增厚并伴随信号增高、灰质白质界限模糊以及局部白质萎缩、脑沟加深和脑回增宽等特征。

从组织病理学的角度,可以发现巨大锥形神经元、分布杂乱无章且发育不良的神经元、“气球”细胞(含有嗜酸性细胞质,形似气球,大的圆形细胞)、无序的薄层结构和聚集成簇的神经细胞的产生^[26]。FCD可以弥散分布,也可以局限于一个或者数个脑沟、脑回或者呈现跳跃性分布。

2.2 侧巨脑症(hemimegalencephaly, HME)、单边巨脑症(unilateral megalencephaly)

该病指一侧皮层半球部分或全部增大^[26]。患者在出生的时候往往有巨头表型,并在童年时期出现难以治愈的癫痫、神经发育延迟、同侧身体肥胖和偏身轻瘫。有的患者还伴随着多发性神经纤维瘤、结节性脑硬化或局灶性秃头症等并发症^[27]。更让人棘手的是,该病经常在童年时期从患病的一侧脑半球蔓延到另一侧正常的脑半球^[26]。

从组织学角度来看,层状皮层组织完全改变,在皮层和其下的白质部分可发现巨大神经元和“气球”细胞^[27]。白质体积增大,皮层增厚,脑沟变浅类似于无脑回或巨脑回,灰质白质界限模糊,以及侧脑室形不规则化^[26]。

2.3 结节状硬化症(tuberous sclerosis)

结节状硬化症患者的大脑皮层中有结节状硬化症复合体(tuberous sclerosis complex, TSC),该病是常染色体显性遗传病。基因的突变不仅会引发早期细胞生长和增殖的异常,还会导致后期神经迁移的异常,从而产生异位神经元在皮质下或室周区域形成异位结节^[7]。

以上所提到的局灶性皮质发育不良、侧巨脑症和结节状硬化症同属于局灶性大脑畸形,故三种病的发病机制类似,且相互之间有关联。这三种表象在患者身上同时存在或其中两种伴随出现。尽管,先前认为局灶性大脑畸形是由于低氧或病毒感染等产前大脑损伤造成,但发病原因大多还是和遗传因素相关。局灶性大脑畸形的发病机理往往是机体细胞内雷帕霉素的靶标信号通路,即mTOR通路发生了改变。在病人中,FCD、HME和TSC往往都显示出活性较高的mTOR信号,并显示出无序的皮层薄板,巨大细胞的形成以及顽固性癫痫等共同特征。mTOR信号通路是一条经典的信号通路,在多种组织系统中参与细胞生长、增殖、吞噬、氧化应激、细胞凋亡等生物学过程,并调控多种与神经迁移有关的蛋白的表达。在多种胞外营养因子、生长因子

刺激下,IGF-1、PI3K、PDK1及AKT等分子活性增强,进而激活mTOR通路;而在营养缺乏或缺乏能量的条件下,LKB1、STRAD和AMPK被激活进而抑制mTOR的活性。无论哪条通路,都需要通过不同程度地磷酸化TSC1-TSC2复合体而调控mTOR信号通路。此外,PTEN会抑制PI3K对Akt/PKB的激活进而抑制mTOR通路,PTEN基因的突变也会导致mTOR通路的异常(图2)。因此,mTOR的抑制因子,如雷帕霉素已经被考虑用在癫痫病的临床治疗^[27-29]。

最近的报道显示,局灶性发育不良和结节状硬化症还与Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)信号通路的异常有关。在临床上,局灶性发育不良和结节状硬化症中都检测出TLR信号通路的过度激活^[30-31]。TLR信号通路的过量激活会导致发育不良及癫痫病。作为核染色体常见组分之一的高移动性群体盒1(high-motility group box 1, HMGB1)经由坏死的细胞释放,激活TLR2以及TLR4,产生癫痫。

2.4 神经异位(heterotopia)

神经异位是MCD中最常见的一种,常见于女性。起因是神经元无法从室管膜层正常迁移或迁移不完全,并在异位区出现神经元结节。根据核磁共振成像,异位被分为三类:室周结节状异位:常伴有其他种类MCD;局灶性皮质下异位:常发生于皮质下白质;带状异位:皮质下白质和灰质之间多出一细层白质^[26]。从组织学角度来看,异位的神经元形态大体正常,以孤立或成簇的状况存在,但缺乏适当的突触间联系^[32]。

有报道称,X染色体上的FLNA基因异常可以导致心脏主动脉瓣机能不全以及发育中室管膜层的神经元迁移障碍。现已发现绝大部分的异位都是由FLNA基因突变导致的^[33]。

异位常常伴随着小范围畸形的产生而出现,比如多小脑回、巨脑症和胼胝体发育不良。这些畸形可以间接导致异位的发生^[34]。在人类中,ARFGEF2基因的突变会引发常染色体隐性室周区域的异位并伴着头小畸形。ARFGEF2是ADP核糖基化因子-鸟嘌呤核苷酸交换蛋白之一,负责ADP核糖基化因子的激活。ARFGEF2基因的突变导致大脑畸形的机制还未知,但在小鼠模型的研究中发现,该基因在老鼠早期的胚胎发育中至关重要。缺乏该基因的卵子和缺乏该基因的精子结合后的受精卵未发育到胚胎的四细胞时期就夭折了^[35]。

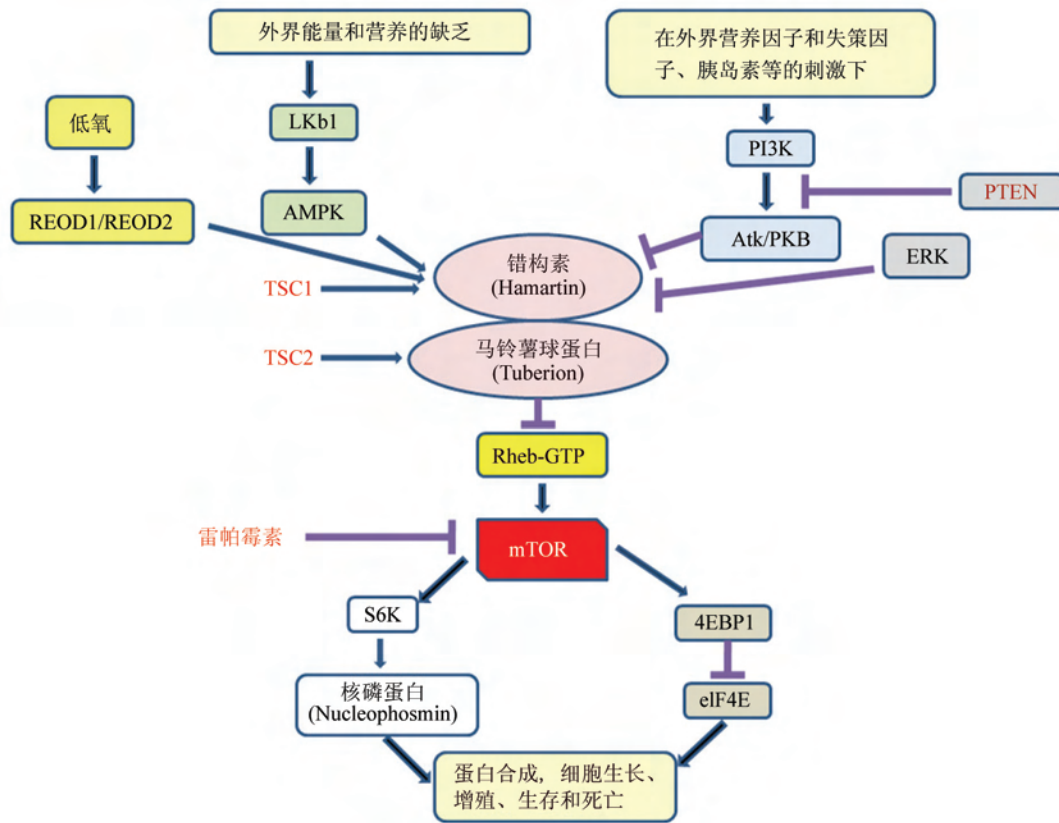


图2 与皮层发育异常有关的mTOR信号通路的生理调节

Fig.2 The mTOR signaling pathway in connection with cerebral cortex heteroplasia

2.5 无脑回畸形(lissencephaly)

无脑回畸形是一种非常罕见的、会导致严重癫痫、智力障碍和早逝的神经疾病。由于神经元迁移异常而导致大脑表面光滑, 白质体积减少^[26]。

无脑回畸形被分为两类: I型无脑回畸形是由于神经元迁移障碍或基本不迁移而导致皮层加厚并且与白质的边缘不清楚, 同时神经元细胞核也表现异常^[7]。皮层的增厚也使脑回加厚增大, 裂缝变浅。I型无脑回畸形也被称为不完全的无脑回畸形或脑回肥厚(agyria-pachygyria)^[26]。II型无脑回畸形也被称作鹅卵石皮质, 是由于神经元迁移过量导致的^[7]。皮层表面的脑回完全消失, 因此也被称作完全无脑回畸形^[26]。

杂合子LIS1基因的突变是引发人类无脑回畸形最常见的原因。该突变包括LIS1基因的删除、环形染色体的形成或者亲代非平衡异位染色体的遗传^[36]。LIS1表达一种非典型性的微管相关蛋白, 该蛋白包括一段WD40重复结构域, LIS1、NDEL1和14-3-3ε蛋白组成的复合体共同调控动力蛋白的运动机能和

微管的动态^[37-38]。

DCX/XLIS基因的突变是性联遗传的无脑回畸形的最主要原因。DCX基因编码表达Doublecontin, DCX蛋白的保守串联重复序列和组成型微管结合区都会结合在微管蛋白上以稳定微管, 并在神经迁移和神经发育时和LIS1相互作用。在小鼠中将LIS1基因、NDEL1基因、14-3-3ε基因和DCX的基因分别突变后, 每种突变鼠都显示出细胞周期、细胞粘附和细胞骨架组织方式的改变。有些则表现出突触发生, 细胞形态和免疫炎症反应的改变^[37-38]。

TUBA1A是α-微管蛋白基因, 其三磷酸鸟苷酸结合区域的突变会引起神经迁移的异常。大约只有1%~4%的无脑回畸形是由该基因的突变造成的^[38-39]。由于该基因编码的蛋白TUBA1A是微管蛋白的一个关键结构的亚单位。该基因的一些突变会造成微管蛋白异源二聚体组装途径的缺陷。有些突变则会破坏微管相关蛋白的结合位点, 阻断该蛋白和微管动力蛋白的相互作用^[39]。

LIS1、DCX和TUBA1A基因的突变和I型无脑回

畸形有关, 而*TUBB2B*的杂合错义突变则会导致II型无脑回畸形, *TUBB2B*蛋白是 β -微管蛋白同源体蛋白, 在分化的神经元里高度表达。目前的研究结果是, *TUBB2B*基因的突变会影响伴侣蛋白和微管蛋白的相互作用及微管蛋白异源二聚体的形成^[40]。

有报道显示, 在两个患有无脑回畸形并伴随着小脑发育不全、海马和脑干损伤的同族的家庭中发现了*RELN*基因的两个位点的突变^[41]。*VLDLR*的纯合子缺失也会导致该病。*VLDLR*是Reelin信号通路的一部分, 该信号通路的异常也会直接或间接导致大脑畸形^[38]。

此外, 无脑回畸形还和*PAFAH1B1*基因的丢失或突变相关。该基因在胚胎发育中和神经迁移有关。该基因的丢失可以进一步使*CRK*基因(*v-crk*肉瘤病毒*CT10*致癌基因的同源基因)和*YWHAE*基因丢失, 而*CRK*和*YWHAE*这两个基因位于*PAFAH1B1*基因靠近端粒一侧的部位^[36]。无脑回畸形还会伴随异位的发生, 最近又有报道称*YWHAE*基因和室周异位畸形有关^[42-43]。

2.6 多小脑回(polymicrogyria, PMG)

患者皮层表面出现了过多的小脑回, 不仅和癫痫有关, 还和神经发育延迟、失用症和先天性轻型偏瘫有关^[32]。多小脑回往往位于脑裂或脑穿孔的边缘, 提示该病与氧不足缺血性损坏有关。同时, 该病还与巨细胞病毒的感染和创伤有关。

从组织学角度来看, 患者皮层增厚、脑沟变浅、灰白质交界不规则: 在灰白质交界处有异位的神经元或结节, 脑回粗糙、病灶区的软脑膜可能正常, 但常常显示增厚、血管增生、软脑膜异位^[7,26]。有的多小脑回的皮层只分四层, 有的则干脆不分层。有的分层数介于四层和一层之间^[26]。

如果是遗传的原因造成的多小脑回, 往往是不对称性的、双边的多小脑回形式^[44-45]。

粘附因子GPCRs是哺乳动物中G蛋白偶联受体家族中第二大的亚家族, 共有30多个成员。G蛋白偶联受体56 (*GPR56*)是这个亚家族的成员之一, 包括一个长的胞外结构域(ECD)、一个GPCRs蛋白水解位点(GPS)和一个7次跨膜结构域(7TM)。现今所知的*GPR56*突变引起的双侧额顶骨多小脑回都是在*GPR56*蛋白的胞外区既ECD、GPS和7TM发生错义突变而造成的, 和多小脑回有关的*GPR56*的突变还包括剪切位点的突变、移码突变等, 而错义突变会

造成表面受体表达的降低、GPS蛋白水解位点的丢失、胞外受体脱落和蛋白配体相互作用的能力丧失或者是因脂筏的异常而不同程度地干扰7TM的部分功能^[46]。最近的研究显示, *GPR56*的突变还会影响蛋白质的运输、颗粒细胞与胞外基质分子的粘附和神经前体细胞的迁移^[47-49]。

最新的报道显示, 三个微管蛋白基因*TUBB2B*、*TUBA8*和*TUBB3*的改变会导致双边不对称多小脑回^[50]。

2.7 脑裂(schizencephaly, SCH)

脑裂是指从脑室表面到软膜表面经皮层区开裂的一种神经系统疾病。开裂区在灰质部位, 其边缘常常还伴有多小脑回^[26], 并且透明隔、视神经、胼胝体和海马区也存在畸形。单边脑裂的病情较轻, 但双边脑裂常伴随着头小畸形和严重的发育延迟^[51]。脑裂多是由于母亲在怀孕25周前出车祸, 血管破损、未遂的流产和绒毛膜绒毛取样等原因造成的局部缺血而导致的^[52]。

有研究称, *Shh*信号通路的异常会造成脑裂的发生, 其中, 有三个至关重要的基因即*SHH*(Sonic hedgehog homolog)、*ZIC2*(Zic家族成员2)和*SIX3*(Sine oculis homeobox homolog 3)的突变形式都已经在脑裂患者中被发现了^[53]。此外, *EMX2*基因的杂合突变也会造成脑裂的发生^[54]。通过对*EMX2*基因的突变体和表达谱的分析得知, 该基因在室管膜层的正在增殖的细胞中表达或者在边缘层的Cajal-Retzius细胞中表达, 在前脑发育过程中的每一步都起着非常重要的作用。同时, 该基因还在间脑发育和皮质分层中起作用。位于该基因前面的增强子对于*EMX2*的表达起重要的调控作用^[55]。

2.8 头小畸形(microcephaly, MCPH)

头小畸形是指患者头部较小但身体其它部位都发育正常。脑部的结构或者正常或者出现轻微简单化的脑回^[56]。头小畸形可以由先天遗传或后天环境两方面因素造成。头的大小很大程度上决定于细胞增殖和凋亡的相对比率。目前, 已知的至少有7个基因(*MCPH1*、*CDK5RAP2*、*ASPM*、*CENJ*、*STIL*等)会在遗传上造成MCPH^[57]。而目前只对其中5个基因在分子机理上有较清楚的了解。

*MCPH1*基因编码头小畸形素(microcephalin)。MCPH1蛋白上的BRCT结构域是演化上保守的磷酸肽结合氨基酸串联重复域, 在控制细胞周期从G₂期向M期过渡中起重要作用^[58]。同时, MCPH1蛋白

与DNA损伤激活蛋白共定位,比如DNA损伤检验点调控蛋白1(MDC1)、肿瘤抑制蛋白p53结合蛋白1(p53BP1)^[59]。MCPH1是CHK1信号转导通路的下游因子,调控细胞分裂周期蛋白25A(Cdc25A)^[60]。一些研究还发现,MCPH1是染色体凝聚的调控者。在G₂早期染色质过早地凝聚,以及有丝分裂后延迟的染色体解聚都会导致头小畸形的发生^[61]。

*MCPH3(CDK5RAP2)*基因编码的蛋白是与依赖于细胞周期素激酶5有关的蛋白2,也被称作CDK5激活因子结合蛋白C48(C48)。该蛋白在人类和鼠中都有发现,尤其是在15.5天的胎鼠中大量表达^[57]。最近发现CDK5RAP2会减少纺锤体检验点蛋白BUBR1和MAD2的表达,从而抑制APC蛋白降解CDC20,使得细胞周期无法从中期进入后期^[62]。CDK5RAP2还可以直接抑制CDK5蛋白^[57],而CDK5对于神经迁移是非常重要的并且与突触传导和神经退行性病变有关。

*MCPH5(ASPM)*基因编码的蛋白为asp (abnormal spindle) homolog, microcephaly associated (ASPM)。ASPM在有丝分裂纺锤体功能中起到裂开面的定向功能,并促进减数分裂时纺锤体的组装,而且能中止有丝分裂^[57,63]。*ASPM*基因的突变是最主要的引发人类头小畸形的因素。Aspm蛋白位于有丝分裂纺锤体和中间体上。当*ASPM*突变后,在细胞周期的M期,Aspm蛋白就不再位于中间体上,会引发不对称性细胞分裂和过早的细胞分化,从而导致细胞数量的减少及头型变小。在*ASPM*突变体小鼠中发现皮层分层正常,但每一皮层变薄,说明该病和皮层组织及神经迁移异常无关^[64]。

*MCPH6(CENPJ、CAPA、LAP、LIP1)*基因编码着丝粒蛋白J(CENPJ),该蛋白可以和p65的N末端结构域相互作用。p65是NF- κ B家族成员之一,是对于许多细胞事件诸如炎症、免疫反应、增殖和凋亡等都十分重要的转录因子。CENPJ是NF- κ B调控的转录反应的协同激活因子,可以协同诱导肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达^[65]。

*MCPH7(STIL、SIL)*基因是SCL/TAL-1打断位点基因,编码一种功能上未被完全了解的细胞质蛋白。有报道称,该蛋白的C末端结构域和TGF- β 相似^[66]。*STIL*基因的纯合子突变体会在人类中引发MCPH^[67]。*STIL*位于Shh信号通路中Patched蛋白的下游,*STIL*的突变体可以引发Shh、Patched、Lefty2(左右决定因子2)

等蛋白的异常表达,从而增加细胞凋亡而减少增殖,使神经管闭合延迟而形成前脑无裂畸形和异常的左右侧发育^[68]。

上述的不同MCPH蛋白之间会有相互作用,直接的或者通过信号转导通路间接相互作用。除了这五种导致头小畸形的蛋白之外,还有很多基因比如*EOMES*编码的蛋白是转录调节子,人类中该基因突变会导致常染色体隐性头小畸形综合征^[69]。*CDK19*基因所在的染色体区域发生臂间倒位能导致先天性双边镰刀状视网膜褶皱、智力迟缓以及头小畸形。在果蝇中,*CDK19*的直系同源基因是*CDK8*,研究发现,*CDK8*在树突分枝和树突形态决定中起重要作用。由此说明,*CDK19*也可能在人类的神经发育中起重要作用^[70]。最近发现,人类染色体12q24.31至q24.33区域的缺失也会导致头小畸形,该区域已知的基因有50多种,至于是其中哪个或哪些基因在起作用还不得而知^[71]。

尽管临床上将大脑皮质畸形分为8种,但8种畸形很少是独自发生的。大多数患者同时患有两种甚至两种以上的大脑皮层发育畸形。很多患者还同时伴有身体其它部位的异常。与此同时,一个基因的突变也往往导致多种畸形的发生。比如,最近有研究发现,*WDR62*基因的突变会同时导致头小畸形、脑回肥厚和胼胝体发育不良的发生。*WDR62*基因在鼠类和人类胚胎大脑的室管膜层和亚室管膜层大量表达。该蛋白位于核内,但却不位于中心体上,它可以和c-Jun的N末端激酶(JNK)相互作用,可能在*MAPK*信号通路中起作用。但该基因的详细功能和特征还不得而知,需要进一步的研究^[72]。

3 结论与展望

除了以上提到的8种皮层发育异常以外,在临床上,还有多种神经疾病在现有的技术条件下,尚未发现明显的解剖学发育异常,诸如,一些精神分裂症、阅读障碍症等。但是,越来越多的人相信这些疾病往往可能与大脑皮层发育异常有关,但仍需进一步的研究才能得到肯定的结论。就目前的研究结果来看,大脑皮层发育畸形可能和*Shh*、*mTOR*、*Reelin*、*NF- κ B*、*TGF β* 等信号通路及细胞周期调控的异常有着密切关系。我们知道信号通路之间都直接或间接地发生着联系,所以每一种大脑皮质发育畸形的致病机理都是复杂的,还需要更细致地研究

才能揭开谜底。只有在动物模型中对致病分子机理研究的不断加深,才能为大脑皮质发育畸形的预防与治疗提供新的认识和可靠的对策。

参考文献 (References)

- 1 Mountcastle VB. The evolution of ideas concerning the function of the neocortex. *Cereb Cortex* 1995; 5: 289-95.
- 2 Goldman-Rakic PS. Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory in *Handbook of Physiology. The nervous system, higher functions of the brain*. Md: Am Physiol Soc, 1987: 373-417.
- 3 Rakic P. Evolution of the neocortex: Perspective from developmental biology. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10(10): 724-73.
- 4 Angevine JB Jr, Sidman RL. Autoradiographic study of cell migration during histogenesis of cerebral cortex in the mouse. *Nature* 1961; 192: 766-8.
- 5 Zecevic N, Rakic P. Development of layer I neurons in the primate cerebral cortex. *J Neurosci* 2001; 21: 5607-19.
- 6 Rakic P. Pre and post-developmental neurogenesis in primates. *Clinical Neurosci Res* 2002; 2: 29-39.
- 7 Squier LW, Jansen A. Abnormal development of the human cerebral cortex. *J Anat* 2010; 217: 312-23.
- 8 Redmond L, Oh SR, Hicks C, Weinmaster G, Ghosh A. Nuclear Notch1 signaling and the regulation of dendritic development. *Nat Neurosci* 2000; 3: 30-40.
- 9 Sestan N, Artavanis-Tsakonas S, Rakic P. Contact-dependent inhibition of cortical neurite growth mediated by notch signaling. *Science* 1999; 286: 741-6.
- 10 Gaiano N, Nye JS, Fishell G. Radial glial identity is promoted by Notch1 signaling in the murine forebrain. *Neuron* 2000; 26: 395-404.
- 11 Dave RK, Ellis T, Toumpas MC, Robson JP, Julian E, Adolphe C, *et al*. Sonic Hedgehog and Notch signaling can cooperate to regulate neurogenic divisions of neocortical progenitors. *PLoS One* 2011; 6(2): e14680.
- 12 Komada M, Saitsu H, Kinboshi M, Miura T, Shiota K, Ishibashi M. Hedgehog signaling is involved in development of the neocortex. *Development* 2008; 135(16): 2717-27.
- 13 Hashimoto-Torii K, Torii M, Sarkisian MR, Bartley CM, Shen J, Radtke F, *et al*. Interaction between Reelin and Notch signaling regulates neuronal migration in the cerebral cortex. *Neuron* 2008; 60(2): 273-84.
- 14 Frotscher M. Role for Reelin in stabilizing cortical architecture. *Trends Neurosci* 2010; 33(9): 407-14.
- 15 Martin JL, Finsterwald C. Cooperation between BDNF and glutamate in the regulation of synaptic transmission and neuronal development. *Commun Integr Biol* 2011; 4(1): 14-6.
- 16 Finsterwald C, Fiumelli H, Cardinaux JR, Martin JL. Regulation of dendritic development by BDNF requires activation of CRTCL1 by glutamate. *J Biol Chem* 2010; 285(37): 28587-95.
- 17 Iwata T, Hevner RF. Fibroblast growth factor signaling in development of the cerebral cortex. *Dev Growth Differ* 2009; 51(3): 299-323.
- 18 Mutch CA, Schulte JD, Olson E, Chenn A. Beta-Catenin signaling negatively regulates intermediate progenitor population numbers in the developing cortex. *PLoS One* 2010; 5(8): e12376.
- 19 Munji RN, Choe Y, Li G, Siegenthaler JA, Pleasure SJ. Wnt signaling regulates neuronal differentiation of cortical intermediate progenitors. *J Neurosci* 2011; 31(5): 1676-87.
- 20 Li L, Hutchins BI, Kalil K. Wnt5a induces simultaneous cortical axon outgrowth and repulsive turning through distinct signaling mechanisms. *Sci Signal* 2010; 3(147): pt2.
- 21 Ishizuka K, Kamiya A, Oh EC, Kanki H, Seshadri S, Robinson JF, *et al*. DISC1-dependent switch from progenitor proliferation to migration in the developing cortex. *Nature* 2011; 473(7345): 92-6.
- 22 Sun Y, Fei T, Yang T, Zhang F, Chen YG, Li H, *et al*. The suppression of CRMP2 expression by bone morphogenetic protein (BMP)-SMAD gradient signaling controls multiple stages of neuronal development. *J Biol Chem* 2010; 285(50): 39039-50.
- 23 Squier M, Chamberlain P, Zaiwalla Z, Anslow P, Oxbury J, Gould S, *et al*. Five cases of brain injury following amniocentesis in mid-term pregnancy. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42(8): 554-60.
- 24 Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology* 2005; 65(12): 1873-87.
- 25 de Wit MC, Lequin MH, de Coe IF, Brusse E, Halley DJ, van de Graaf R, *et al*. Cortical brain malformations: Effect of clinical, neuroradiological, and modern genetic classification. *Arch Neurol* 2008; 65(3): 358-66.
- 26 Kanekar S, Gent M. Malformations of cortical development. *Arq Neuropsiquiatr* 2011; 69(1): 130-8.
- 27 Crino PB. Focal brain malformations: Seizures, signaling, sequencing. *Epilepsia* 2009; 50: 3-8.
- 28 Huang J, Manning BD. The TSC1-TSC2 complex: A molecular switchboard controlling cell growth. *Biochem J* 2008; 412(2): 179-90.
- 29 Wong M. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition as a potential antiepileptogenic therapy: From tuberous sclerosis to common acquired epilepsies. *Epilepsia* 2010; 51(1): 27-36.
- 30 Zurolo E, Iyer A, Maroso M, Carbonell C, Anink JJ, Ravizza T, *et al*. Activation of toll-like receptor, RAGE and HMGB1 signaling in malformations of cortical development. *Brain* 2011; 134(pt4): 1015-32.
- 31 Maroso M, Balosso S, Ravizza T, Liu J, Aronica E, Iyer AM, *et al*. Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ontogenesis and can be targeted to reduce seizures. *Nat Med* 2010; 16(4): 413-9.
- 32 Sisodiya SM. Malformations of cortical development: Burdens and insights from important causes of human epilepsy. *Lancet*

- Neurol 2004; 3(1): 29-38.
- 33 Sheen VL, Dixon PH, Fox JW, Hong SE, Kinton L, Sisodiya SM, *et al.* Mutations in the X-linked filamin 1 gene cause periventricular nodular heterotopia in males as well as in females. *Hum Mol Genet* 2001; 10(17): 1775-83.
- 34 van Kogelenberg M, Ghedia S, McGillivray G, Bruno D, Leventer R, Macdermot K, *et al.* Periventricular heterotopia in common microdeletion syndromes. *Mol Syndromol* 2010; 1(1): 35-41.
- 35 Grzmil P, Enkhbaatar Z, Gundsambuu B, Oidovsambuu O, Yalcin S, Wolf S, *et al.* Early embryonic lethality in gene trap mice with disruption of the *Arfgef2* gene. *Int J Dev Biol* 2010; 54(8/9): 1259-66.
- 36 Kim YJ, Byun SY, Jo SA, Shin YB, Cho EH, Lee EY, *et al.* Miller-Dieker syndrome with der(17)t(12;17)(q24.33;p13.3)pat presenting with a potential risk of mis-identification as a *de novo* submicroscopic deletion of 17p13.3. *Korean J Lab Med* 2011; 31(1): 49-53.
- 37 Pramparo T, Libiger O, Jain S, Li H, Youn YH, Hirotsune S, *et al.* Global developmental gene expression and pathway analysis of normal brain development and mouse models of human neuronal migration defects. *PLoS Genetics* 2011; 7(3): e1001331.
- 38 Friocourt G, Marcorelles P, Sauquier-Veber P, Quille ML, Marret S, Laquerrière A. Role of cytoskeletal abnormalities in the neuropathology and pathophysiology of type I lissencephaly. *Acta Neuropathol* 2011; 121(2): 149-70.
- 39 Kumar RA, Pilz DT, Babatz TD, Cushion TD, Harvey K, Topf M, *et al.* TUBA1A mutations cause wide spectrum lissencephaly (smooth brain) and suggest that multiple neuronal migration pathways converge on alpha tubulins. *Hum Mol Genet* 2010; 19(14): 2817-27.
- 40 Tischfield MA, Engle EC. Distinct α - and β -tubulin isoforms are required for the positioning, differentiation and survival of neurons: new support for the "multi-tubulin" hypothesis. *Biosci. Rep* 2010; 30(5): 319-30.
- 41 Chang BS, Duzcan F, Kim S, Cinbis M, Aggarwal A, Apse KA, *et al.* The role of RELN in lissencephaly and neuropsychiatric disease. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B(1): 58-63.
- 42 Cardoso C, Leventer RJ, Ward HL, Toyo-Oka K, Chung J, Gross A, *et al.* Refinement of a 400-Kb critical region allows genotypic differentiation between isolated lissencephaly, Miller-Dieker syndrome, and other phenotypes secondary to deletions of 17p13.3. *Am J Hum Genet* 2003; 72(4): 918-30.
- 43 Mignon-Ravix C, Cacciagli P, El-Waly B, Moncla A, Milh M, Girard N, *et al.* Deletion of YWHAE in a patient with periventricular heterotopias and pronounced corpus callosum hypoplasia. *J Med Genet* 2010; 47(2): 132-6.
- 44 Jaglin XH, Chelly J. Tubulin-related cortical dysgeneses: Microtubule dysfunction underlying neuronal migration defects. *Trends Genet* 2009; 25(12): 555-66.
- 45 Santos NF, Secolin R, Brandão-Almeida IL, Silva MS, Torres FR, Tsuneda SS, *et al.* A new candidate locus for bilateral perisylvian polymicrogyria mapped on chromosome Xq27. *Am J Med Genet A* 2008; 146A(9): 1151-7.
- 46 Chiang NY, Hsiao CC, Huang YS, Chen HY, Hsieh IJ, Chang GW, *et al.* Disease-associated GPR56 mutations cause bilateral frontoparietal polymicrogyria via multiple mechanisms. *J Biol Chem* 2011; 286(16): 14215-25.
- 47 Koirala S, Jin Z, Piao X, Corfas G. GPR56-regulated granule cell adhesion is essential for rostral cerebellar development. *J Neurosci* 2009; 29(23): 7439-49.
- 48 Iguchi T, Sakata K, Yoshizaki K, Tago K, Mizuno N, Itoh H. Orphan G protein-coupled receptor GPR56 regulates neural progenitor cell migration via a G alpha 12/13 and Rho pathway. *J Biol Chem* 2008; 283(21): 14469-78.
- 49 Jin Z, Tietjen I, Bu L, Liu-Yesucevitz L, Gaur SK, Walsh CA, *et al.* Disease-associated mutations affect GPR56 protein trafficking and cell surface expression. *Hum Mol Genet* 2007; 16(16): 1972-85.
- 50 Poirier K, Saillour Y, Bahi-Buisson N, Jaglin XH, Fallet-Bianco C, Nabbout R, *et al.* Mutations in the neuronal beta tubulin subunit TUBB3 result in malformation of cortical development and neuronal migration defects. *Hum Mol Genet* 2010; 19(22): 4462-73.
- 51 Kuzniecky RI, Jackson GD. *Magnetic resonance in epilepsy*, 2ed. Oxford: Elsevier, 2005.
- 52 Curry CJ, Lammer EJ, Nelson V, Shaw GM. Schizencephaly: Heterogeneous etiologies in a population of 4 million California births. *Am J Med Genet A* 2005; 137(2): 181-9.
- 53 Hehr U, Pineda-Alvarez DE, Uyanik G, Hu P, Zhou N, Hehr A, *et al.* Heterozygous mutations in SIX3 and SHH are associated with schizencephaly and further expand the clinical spectrum of holoprosencephaly. *Hum Genet* 2010; 127(5): 555-61.
- 54 Brunelli S, Faiella A, Capra V, Nigro V, Simeone A, Cama A, *et al.* Germline mutations in the homeobox gene EMX2 in patients with severe schizencephaly. *Nat Genet* 1996; 12(1): 94-6.
- 55 Suda Y, Kokura K, Kimura J, Kajikawa E, Inoue F, Aizawa S. The same enhancer regulates the earliest Emx2 expression in caudal forebrain primordium, subsequent expression in dorsal telencephalon and later expression in the cortical ventricular zone. *Development* 2010; 137(17): 2939-49.
- 56 Mochida GH. Genetics and biology of microcephaly and lissencephaly. *Semin Pediatr Neurol* 2009; 16(3): 120-6.
- 57 Kaindl AM, Passemard S, Kumar P, Kraemer N, Issa L, Zwirner A, *et al.* Many roads lead to primary autosomal recessive microcephaly. *Prog Neurobiol* 2010; 90(3): 363-83.
- 58 Yu X, Chini CC, He M, Mer G, Chen J. The BRCT domain is a phosphoprotein binding domain. *Science* 2003; 302(5645): 639-42.
- 59 Rai R, Dai H, Multani AS, Li K, Chin K, Gray J, *et al.* BRIT1 regulates early DNA damage response, chromosomal integrity, and cancer. *Cancer Cell* 2006; 10(2): 145-57.

- 60 Alderton GK, Galbiati L, Griffith E, Surinya KH, Neitzel H, Jackson AP, *et al.* Regulation of mitotic entry by microcephalin and its overlap with ATR signalling. *Nat Cell Biol* 2006; 8(7): 725-33.
- 61 Trimborn M, Richter R, Sternberg N, Gavvovidis I, Schindle D, Jackson AP, *et al.* The first missense alteration in the MCPH1 gene causes autosomal recessive microcephaly with an extremely mild cellular and clinical phenotype. *Hum Mutat* 2005; 26(5): 496.
- 62 Zhang X, Liu D, LvS, Wang H, Zhong X, Liu B, *et al.* CDK5RAP2 is required for spindle checkpoint function. *Cell Cycle* 2009; 8(8): 1206-16.
- 63 van der Voet M, Berends CW, Perreault A, Nguyen-Ngoc T, Gönzcy P, Vidal M, *et al.* NuMA-related LIN-5. ASPM-1, calmodulin and dynein promote meiotic spindle rotation independently of cortical LIN-5/GPR/Galpha. *Nat Cell Biol* 2009; 11(3): 269-77.
- 64 Pulvers JN, Bryk J, Fish JL, Wilsch-Bräuninger M, Arai Y, Schreier D, *et al.* Mutations in mouse *Aspm* (abnormal spindle-like microcephaly associated) cause not only microcephaly but also major defects in the germline. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(38): 16595-600.
- 65 Koyanagi M, Hijikata M, Watashi K, Masui O, Shimotohno K. Centrosomal P4.1-associated protein is a new member of transcriptional coactivators for nuclear factor-kappaB. *J Biol Chem* 2005; 280(13): 12430-7.
- 66 Karkera JD, Izraeli S, Roessler E, Dutra A, Kirsch I, Muenke M. The genomic structure, chromosomal localization, and analysis of SIL as a candidate gene for holoprosencephaly. *Cytogenet Genome Res* 2002; 97(1/2): 62-7.
- 67 Kumar A, Girimaji SC, Duvvari MR, Blanton SH. Mutations in STIL, encoding a pericentriolar and centrosomal protein, cause primary microcephaly. *Am J Hum Genet* 2009; 84(2): 286-90.
- 68 Izraeli S, Lowe LA, Bertness VL, Campaner S, Hahn H, Kirsch IR, *et al.* Genetic evidence that Sil is required for the Sonic Hedgehog response pathway. *Genesis* 2001; 31(2): 72-7.
- 69 Baala L, Briault S, Etchevers HC, Laumonnier F, Natiq A, Amiel J, *et al.* Homozygous silencing of T-box transcription factor EOMES leads to microcephaly with polymicrogyria and corpus callosum agenesis. *Nat Genet* 2007; 39(4): 454-6.
- 70 Mukhopadhyay A, Kramer JM, Merx G, Lugtenberg D, Smeets DF, Oortveld MA, *et al.* CDK19 is disrupted in a female patient with bilateral congenital retinal folds, microcephaly and mild mental retardation. *Hum Genet* 2010; 128(3): 281-91.
- 71 Al-Zahrani J, Al-Dosari N, Abudheim N, Alshidi TA, Colak D, Al-Habit O, *et al.* Chromosome 12q24.31-q24.33 deletion causes multiple dysmorphic features and developmental delay: First mosaic patient and overview of the phenotype related to 12q24qter defects. *Mol Cytogenet* 2011; 4(1): 9.
- 72 Bilgüvar K, Oztürk AK, Louvi A, Kwan KY, Choi M, Tatli B, *et al.* Whole-exome sequencing identifies recessive WDR62 mutations in severe brain malformations. *Nature* 2010; 467(7321): 207-10.

Progress in the Study of Molecular Mechanisms of Developmental Cortex Malformations

Wang Shuo, Xu Zhiheng*

(Institute of Genetics and Developmental Biology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 10010, China)

Abstract Brain cortex development is a very complicated process involving the self-renew, differentiation, migration and maturation of neuronal stem cells. In the last several years, many factors including environment, damage, genetics and others have been found to play roles in abnormal cortical development and cortex malformation disorders. It is therefore vital to fully understand the underlying molecular mechanisms of brain development in order to make progresses in early diagnosis and treatment of related diseases. Here we concisely reviewed the signaling pathways involved in normal cerebral cortex development, and the basic clinical features and genetic mechanisms of eight different cortical malformations were summarized in detail. We hope that the review will be helpful for investigators in the related fields.

Key words cortical development; malformation; molecular genetics mechanisms; signaling pathway

*Corresponding author. Tel: 86-10-64840829, E-mail: zhxu@genetics.ac.cn