plaque analysis comparison between dual source comouted tomography, micro computed tomography, and histopathology [J]. Eur Radiol Suppl,2006,16(Supp16):L3.
[17] 郭丽君,谭婷婷,毛节明. 冠状动脉心肌桥的临床和预后分析[J]. 中华医学杂志, 2003,83(7):553 - 555.
[18] 党 群,张 萍,金吉喆,等. 心肌桥[J]. 中国循环杂志,2008,23(5):398 - 399.
[19] Juilliere Y, Berder V, Suty-Selton C, et al. Isolated myocardial bridges with angiographic milking of the left anterior descending coronary artery: a long-term follow-up study[J]. Am Heart J,1995,129(4):663 - 665.
[20] 费 军,刘 瑛,陈 宁,等. 应用双源 CT 冠状动脉造影探讨心肌桥与冠状动脉狭窄的关系[J]. 中日友好医院学报,2010,24(3):161 - 163.
[21] 刘世合,李春卫,马子堂. 双源 CT 对心肌桥 - 壁冠状动脉的检测及其临床意义[J]. 中国中西医结合影像学杂志,2009,7(1):20 - 24.
[22] 钟 萍,金 静. 双源 CT 在心脏中的应用 - 开创心脏"一站式"检查时代[J]. 心血管病学进展,2009,30(2):323 - 325.
[23] 瞿利浩,刘 铁. 双源 CT 在亚健康人群中筛查冠心病的意义[J]. 浙江临床医学,2008,7(10):883 - 884.

(编辑:周小林)

室管膜前下区 NSC 向神经元分化相关因素的作用

Role of related factors in differentiation of neural stem cells from anterior subventricular zone into neurons

胡兴峰[1],**余资江**[1],**高方友**[2] (1. 贵阳医学院基础医学院人体解剖学教研室,贵州 贵阳 550004;2. 贵州省人民医院神经外科,贵州 贵阳 550001)

[**关键词**] 室管膜前下区;神经元;分化调控
[**中图分类号**] R329.2;R322.81 [**文献标识码**] B [**文章编号**] 1672-5042(2013)04-0435-02

NSC(neural stem cells,NSCs)是来源于神经组织的具有增值分化成其他神经组织细胞具有干细胞特性的一类细胞[1]。室管膜前下区(SVZa)是 NSC 集聚地,此区 NSC 产生的神经元祖细胞沿着一非常局限化的通道—吻侧迁移流(RMS)迁移至嗅脑,最后在嗅球分化成特定的 γ-氨基丁酸能(GABA)神经元和多巴胺(DA)能神经元[2-3]。在这种迁移分化过程中受到许多因素的影响,目前研究较多的有骨形成蛋白家族(BMPs)、碱性螺旋 - 环 - 螺旋(bHLH)、DLX5、DNA 结合抑制因子 2 等。本文对这些基因在室管膜前下区 NSC 向神经元分化过程中的作用进行综述,为进一步研究提供参考。

1 骨形成蛋白 2 在 SVZa NSC 向神经元分化中的作用

骨形成蛋白(bone morphogenetic protein, BMP)是转化生长因子 β 超家族中最为庞大的一组成员。BMPs 前体蛋白的羧基末端区约含有 100-125 个氨基酸,该区域从前体蛋白上水解释放形成二聚体,至细胞外与机体各处靶细胞表面的相应受体结合,并发挥作用。BMP 即可以促使 NSC 分化成神经元,亦可以使其分化成星形胶质细胞,这主要由神经组织发育的不同阶段和它所表达的特定转录因子所决定。如在 E13,BMP 抑制室管膜区前体细胞的增值,促使其调亡,神经元和神经胶质细胞同比例降低;在 E16,BMP 在 1 ~ 10 ng/mL 时,NSC 向神经元和胶质细胞分化明显增加,当浓度达到 100 ng/mL 时则表现为抑制[4]。BMP-2 是一种分泌性低分子量的多功能糖蛋白,在室管膜下区的表达尤为明显,其受体为跨膜丝氨酸 - 苏氨酸激酶。当 BMP-2 与受体结合后,Smad 蛋白信号通道被激活从而发挥其生物学效应[5]。BMP-2 可促使来源于孕 16 d 大鼠的大脑皮质神经前体细胞向神经元和神经胶质细胞分化,亦可使室管膜层神经前体细胞分化成神经元[6]。BMP-2 也能促进神经组织发育中的神经脊干细胞分化成神经胶质细胞,抑制其分化成少突胶质细胞[7];促进体外培养来源的胚胎干细胞的晚期神经前体细胞向星形胶质细胞分化[8];促进体外培养 4 d 的胎鼠端脑上皮细胞向星形胶质细胞分化[9]。由此可见,不同浓度下的 BMP-2 与不同部位受体结合所产生的效应不同,目前对产生这种差异的机制尚未阐明。

2 Mash1 在 SVZa NSC 向神经元分化中的作用

碱性螺旋 - 环 - 螺旋(basic helix-loop-helix,bHLH)是一类转录调控因子,该类基因参与很多组织与细胞的发育与分化,特别是在中枢神经系统发育中更是非常重要。其基因分为抑制型(Hes 家族)和激活型(Mash-1,ngns,Math 家族等),两者在体内共同协调 NSC 的分化,并控制 NSC 分化的类型。Mash-1是 bHLH 基因家族重要成员,能与 E 蛋白结合启动下游基因的转录[10]。Mash-1 主要表达在 SVZa 细胞的早期阶段,参与 SVZa NSC 向嗅脑迁移的整个过程,维持细胞在迁移过程中的未分化状态。Mash-1 在嗅球的周围细胞表达较强,中心表达

doi:10.11659/jjssx.1672-5042.201304037
[**基金项目**] 贵州省社会发展科技攻关计划项目(黔科合 SY 字[2009]3067 号)
[**收稿日期**] 2013-02-10 [**修回日期**] 2013-04-20

较弱,使神经元前体细胞进一步分化成神经元,同时抑制神经元祖细胞向星形胶质细胞分化[11]。嗅觉的感觉神经元的产生也有赖于 Mash-1 的作用,Mash-1 发生突变时,产生无嗅觉前体细胞[12]。Mash-1 在 SVZa NSC 向神经元的分化过程中有着至关重要的作用,对其进一步研究具有重要的临床价值。

3 DLX5 对 SVZa NSC 向神经元分化中的作用

DLX 基因家族是另一类与中枢神经系统发育密切相关的转录因子类基因,特别是 DLX5 基因,高表达于 SVZa 及嗅脑,并且在 SVZa NSC 向嗅脑迁移过程中,该基因与 BMP-2 基因可以重叠分布,表明该基因与 BMP-2 基因及细胞的迁移都有紧密的联系[13]。DLX5 基因敲除后的新生鼠脑,SVZa NSC 迁移至嗅脑却不能向神经元分化,同时 GABA 能神经元和 DA 能神经元出现缺乏,但当 DLX5 基因重新转染后,细胞的分化得以恢复[14]。SVZa NSC 产生嗅球中间神经元也主要依赖于 DLX5 基因,DLX5 基因缺失的鼠脑嗅区 NSC 的正常分化会受到明显影响[15]。体外研究结果显示 SVZa NSC 传代至第 4 代时,DLX5 基因表达就开始明显降低甚至缺失,神经元的分化比例显著降低;当传代细胞植入外源性 DLX5 基因后,则 NSC 将重新出现向神经元分化[16]。DLX5 基因能促进 NSC 向神经元分化,但是这种作用机制并没有阐明。

4 Id2 在 SVZa NSC 向神经元分化中的作用

有一些因子在 SVZa NSC 向神经元分化中,起负性调控作用,如 DNA 结合抑制因子 2(Id2)等。由于 Id2 蛋白没有结合 DNA 的碱性结构,所以其对细胞的分化起抑制作用,但可以促进细胞的增殖,特别在神经系统的发育过程中比较明显[17]。Id2 在 SVZa NSC 向神经元分化过程中不同时期的表达存在差异,其中在 RMS 时表达最强[18]。这对于 NSC 从 SVZa 向嗅脑迁移始终保持祖细胞的特性具有重要意义。体外实验证实 Id2 能够抑制 SVZa NSC 的分化[19]。Id2 的这种作用机制也将成为下一步研究的重点。

蛋白酶体是一种多价复合物,在 SVZa NSC 增殖中的作用是新近关注的对象之一。由于蛋白酶体功能缺陷,导致 SVZa NSC 向神经元分化障碍,可引起中枢神经系统退行性疾病[20]。MG132 是典型的蛋白酶体抑制剂,对小鼠侧脑室注射 MG132 后发现 SVZ 蛋白酶体活性明显降低, NSC 的增殖能力明显受到影响,说明蛋白酶体与 SVZa NSC 的增殖能力有密切联系[21]。目前,对 NSC 研究取得了很大进展,但 NSC 分化调控的机制没有完全弄清楚,有待进一步探索。

[参考文献]

[1] 刘 靖,曲 静,徐晓静,等. NSC 迁移的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报,2012,34(3):201 – 211.

[2] Aguirre A, Rubio ME, Gallo V. Notch and EGFR pathway interaction regulates neural stem cell number and self-renewal[J]. Nature, 2010, 467(7313):323 – 327.

[3] Gonzalez Perez O, Jauregui Huerta F, Galvez Contreras AY. Immune system modulates the function of adult neural stem cells[J]. Curr Immunol Rev, 2010, 6 (3):167 – 173.

[4] 陈锦华,杨 辉,尹昌林,等. BMP2 在 SVZa NSC 向 GABA 能神经元分化中的调控作用[J]. 第三军医大学学报,2007,29(8):699 – 701.

[5] Zwijsen A, Verschueren K, Huyle broeck D. New intracellular components of bone morphogentic protein/Smad signaling cascades[J]. FEBS Lett, 2003, 546(1):113 – 139.

[6] Sailer MH, Hazel TG, Panchision DM, et al. BMP2 and FGF2 cooperate to induce neural-crest-like fates from fetal and adult CNS stem cells [J]. J Cell Sci, 2005, 118(PT24):5849 – 5860.

[7] Doss MX, Chen S, Winkler J, et al. Transcriptomic and phenotypic analysis of murine embryonic stem cell derived BMP2 + lineage cells: an insight into mesodermal patterning[J]. Genome Biol, 2007, 8(9):R184.

[8] Gossrau G, Thiele J, konang R, et al. Bone morphogenetic protein-mediated modulation of lineage diversification during neural differentiation of embryonic stem cells[J]. Stem Cells, 2007, 25(4):939 – 949.

[9] Fukuda S, Abematsu M, Mori H, et al. Potentiation of astrogliogenesis by STAT3-mediated activation of bone morphogenetic protein-Smad signaling in neural stem cells[J]. Mol Cell Biol, 2007, 27(13):4931 – 4937.

[10] Ross SE, Greenberg ME, Stiles CD. Basic helix-loop-helix factors in cortical development[J]. Neuron, 2003, 39 (1):13 – 25.

[11] 张治元,杨 辉,刘世勇,等. Mash1 在室管膜前下区 NSC 向神经元分化中的作用[J]. 中华神经医学杂志,2006,5 (5):471 – 474.

[12] 王若冰,杨 雪,金玫萍,等. NSC 分化调节机制与应用前景[J]. 中国病理生理杂志,2007,23(2):403 – 407.

[13] 刘胜华,周 政,冯宝海. 室管膜前下区 NSC 向神经元分化中骨形成蛋白 2 及 DLX5 的作用[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2010,14(14):2627 – 2630.

[14] Levi G, Puche AC, Mantero S, et al. The Dlx5 homeodomain gene is essential for olfactory development and connectivity in the mouse[J]. Mol Cell Neruosci, 2003, 22(4):530 – 543.

[15] Perera M, Merlo GR, Verardo S, et al. Defective neuronogenesis in the absence of Dlx5[J]. Mol Cell Neurosci, 2004, 25:153 – 161.

[16] 高方友,杨 辉,张治元,等. Dlx5mRNA 在室管膜前下区 NSC 中的表达规律及其对神经元分化的影响[J]. 中华创伤杂志,2006,22(5):367 – 371.

[17] Kitajima K, Takahashi R, Yokota Y. Localization of Id2 mRNA in the adult mouse brain[J]. Brain Res, 2006, 1073 – 1074:93 – 102.

[18] 陈兴书,刘宏亮,蔡其燕,等. DNA 结合抑制因子 2 在大鼠脑室管膜前下区 NSC 发育中的表达[J]. 解剖学报,2008,39(2):137 – 141.

[19] 张治元,杨 辉,刘世勇,等. Id2 在 SVZa NSC 向神经元分化中的作用[J]. 第三军医大学学报,2006,28(10):1080 – 1083.

[20] Matsuda N, Tanaka K. Does impairment of the ubiquitin-proteasome system or the autophagy-lysosome pathway predispose individual to neurodegen-erative disorders such as parkinson's disease? [J]. J Alzheimers Dis, 2010, 19 (1):1 – 9.

[21] 赵云鹤,张卫国,朱 茜,等. 蛋白酶体抑制剂 MG132 对脑室室管膜下区 NSC 增值潜能的影响[J]. 中国病理生理杂志,2011,27(9):1704 – 1707.

(编辑:兰阳军)