

## 微型述评

# 峡视核

## ——研究中枢神经系统发育及细胞凋亡的新模型

肖 泉

(中国科学院生物物理研究所, 北京 100101)

**摘要** 鸟类离中系统的峡视核是近年来研究中枢神经系统发育过程中细胞凋亡的新模型。在其发育过程中,随着核团的形成、折叠及分层,伴有一些与峡视核相关的临时神经通路的形成和消失,与此同时,该核团中神经元有一半以上发生细胞凋亡。研究表明,形成正确的传入和传出联系对神经元的存活十分重要。分子水平上的机制研究揭示,细胞凋亡与一系列神经营养因子及其相应的受体相关。细胞凋亡对中枢神经系统发育过程中正确神经通路的形成有重要意义。

**关键词** 中枢神经系统, 峡视核, 细胞凋亡, 神经发育

**学科分类号** Q255, Q41

细胞凋亡, 又称细胞程序化死亡, 在神经系统的发育中是一种广泛存在的现象。在胚胎发育过程中的形态发生和突触形成时期均存在细胞凋亡。动物利用细胞凋亡消除发育过程中冗余的神经元, 从而在塑造神经通路的同时实现和优化了神经联接的功能。

近年来, 继视网膜之后, 鸟类中脑的峡视核被越来越多地用于研究中枢神经系统发育中的细胞凋亡。峡视核作为研究中枢神经系统发育的模型具有很多优势: 视觉系统是神经系统中极为有代表性和重要的部分; 峡视核本身是中枢核团, 它与视网膜和视顶盖密切联系, 其中视顶盖也是中枢核团; 并且视顶盖和视网膜在胚胎发育的任何阶段都便于操作; 峡视核核团边界清晰, 结构明显; 且核团内神经元与胶质细胞的区别显著, 从而使神经元计数容易; 在胚胎发育的特定阶段 (E12 到 E17), 峡视核中 60% 以上的神经元发生细胞凋亡<sup>[1]</sup>, 同时有许多临时通路产生和消除; 此外作为实验材料的鸡胚胎也更容易获得。关于峡视核的发育及发育过程中细胞凋亡的表现形式、机理和意义, 已有较为广泛和深入的研究, 本文仅做一简要综述。

### 1 峡视核概述及其发育过程

在脊椎动物中, 对视网膜的离中控制以鸟类的峡视核系统最为典型。峡视核位于中脑背侧表面,

是视觉系统离中纤维的主要起源核团, 在地面摄食的鸟类中尤为发达。在鸡、鸽等峡视核发达的鸟类中, 成体动物的核团内神经元胞体排列呈折叠的囊状, 这种囊状结构是在其个体发育过程中逐渐形成的。以家鸡脑的发育为例 (本文非经特别指出, 均为在家鸡中的研究结果), 峡视核的神经元从胚胎第 5 天 (E5) 开始增殖, 从 E7 开始经由细胞迁移到达中脑峡视核的位置<sup>[1]</sup>。在 E14, 由于神经元的移位, 整个核团开始发生折叠并形成层状结构, 同时神经元的树突发生重定向而更为有规则地排列。E11 时, 峡视核神经元的树突已经呈高度极化的排列, 但树突几乎全部指向腹中嘴方向。从 E11 到 E13, 树突逐渐变为指向峡视核囊状结构折叠的中心 (Clarke, 1996 年)。

在成体中, 峡视核主要从同侧视顶盖接受传入, 并投射到对侧视网膜。视网膜、视顶盖和峡视核三者的感受野之间存在着拓扑对应关系, 从而在视网膜、视顶盖和峡视核之间形成闭合的神经环路, 峡视核可经由视网膜对视顶盖的视觉反应进行反馈调控。在发育过程中, 峡视核的传出投射在 E9 到达视网膜, E12 时进入视网膜内核层, 并从 E13 起开始在视网膜形成突触 (Fritsch, 1990 年), 而视顶盖投射到峡视核的纤维也于这个阶段

在峡视核内形成突触<sup>[1]</sup>。除此以外, 峡视核在发育过程中还会形成一些临时的传入和传出通路。这些通路在成体动物并不存在, 而仅在胚胎一定的发育阶段才出现, 它们会随着胚胎发育过程的进行和动物的出生而消失。已经发现的临时通路包括: a. 峡视核→同侧视网膜 (O'Leary, 1982 年); b. 峡视核→同侧视顶盖 (Wizenmann, 1990 年); c. 峡视核→对侧峡视核 (Woodson, 1988 年); d. 视网膜→峡视核 (O'Leary, 1985 年)。

## 2 峡视核发育过程中的细胞凋亡

早在 1968 年, Cowan 就发现峡视核在发育过程中存在神经元的死亡。组织形态学上的表现就是峡视核内神经元数目的减少。其中部分神经元前体细胞在细胞增生刚刚完成时便会死亡 (Carr, 1982 年), 正常情况下, 在从 E12 到 E17 的阶段内, 峡视核要损失一半以上的神经元, 其神经元数目从 22 000 减至 9 500<sup>[1]</sup>。这种神经元在数量上的丧失是由于细胞凋亡引起的, 而不是由于核团内神经元迁出或皱缩等其他原因造成的。伴随着峡视核神经元的细胞凋亡, 峡视核也同时发生分层和折叠 (Pequignot, 1992 年)。此外, 处于细胞凋亡过程中的神经元还有一系列细胞学表现: 如这些神经元的胞体和树突的胞质中会出现大量大小不一的由胞吞作用形成的胞质空泡 (Hornung, 1989 年)。与此同时, 细胞凋亡中神经元的细胞核也发生皱缩, 在细胞凋亡的早期会有皱缩小球 (pyknotic ball) 形成。发生细胞凋亡的峡视核神经元的细胞核几乎失去其一半以上的 DNA, 而失去的 DNA 则有可能通过细胞核的出芽进入胞质空泡 (Clarke, 1989 年)。与这一系列的形态学和细胞学表现相关的, 凋亡中的细胞在分子水平上也表现为一些相关基因的表达和蛋白质的合成。例如, 在细胞凋亡的早期, 有 p75 (一种神经生长因子受体) 和 TrkB (一种脑源神经营养因子受体) 的表达<sup>[2]</sup>。细胞凋亡过程中, 神经元的细胞核内虽也有与 DNA 修复相关的酶产生, 但并不足以弥补凋亡中丧失的 DNA (Clarke, 1989 年)。我们最近的工作发现, 一氧化氮合成酶在峡视核细胞凋亡中也可能扮有重要的角色 (Xiao, 2000 年)。

## 3 峡视核细胞凋亡的可能机制

研究表明, 有许多因素会引发和影响峡视核发育过程中的细胞凋亡。采用在胚胎发育过程中的不

同阶段损伤或移去眼杯, 或损伤视顶盖等方法, 显示以下因素均可影响峡视核神经元的细胞凋亡<sup>[1]</sup>: a. 神经元投射到错误 (同侧) 的视网膜; b. 神经元投射到视网膜错误的对应区域; c. 神经元轴突末梢之间的竞争; d. 神经元未能接受正确的顶盖传入。这些实验表明形成正确的传出和传入联接对峡视核神经元的生存很重要。从视网膜来的逆向信号与视顶盖来的顺向信号对峡视核细胞凋亡均有影响, 但二者作用于峡视核的表现并不相同, 发生作用的阶段也并不相同<sup>[1]</sup>。视网膜来的逆向信号对细胞凋亡的影响主要表现在峡视核神经元凋亡的早期, 由 E10 至 E15 峡视核神经元的生存对视网膜的依赖性在逐步增强, E15 以后减弱 (Catsicas, 1987 年); 而视顶盖来的顺向信号的影响则开始得较晚, 要从 E14 才开始 (Clarke, 1985 年)。

正如其他发育过程中的神经元对被其支配的靶细胞的依赖一样, 发育中的峡视核神经元的生存在很大程度上依赖于从对侧视网膜而来的逆向传输信号。去除胚胎的视网膜会使发育中的峡视核神经元全部死亡, 而外周组织的移入则会增强峡视核神经元的存活 (Boydston, 1979 年)。现已发现存在两类由视网膜来的逆向传输信号, 一类快相 (fast-acting) 的促死亡信号和一类慢相 (slow-acting) 的促存活信号<sup>[3]</sup>。其中的快相信号由钙流引起, 而慢相信号则由神经营养因子介导<sup>[4]</sup>。这些营养因子包括神经生长因子 (NGF)、脑源神经营养因子 (BDNF) 以及神经营养因子-3 (NT-3)<sup>[5]</sup>。BDNF 和 NT-3 在较低剂量时就可以被有效地传输<sup>[2]</sup>, 在体实验中二者均有助于峡视核神经元的存活, 离体实验中也可以促进峡视核神经元突起的生长<sup>[5]</sup>。可是 NGF 的传输则需在较高的浓度下才能进行<sup>[2]</sup>, 在体实验对峡视核神经元的细胞凋亡却有增强作用, 并且其作用的强弱呈剂量相关性<sup>[5]</sup>。峡视核神经元在其靶依赖期间表达 trkB 和 p75 受体, 这两种受体均参与神经营养因子的从视网膜的逆向传输, 并且 trkB 的激活对神经营养因子的促存活效应是必需的<sup>[2]</sup>。

在峡视核神经元的支配区, 视网膜细胞突触后膜的电活动会影响峡视核存活所依赖的逆向信号, 这种影响是通过调节神经营养因子的合成及其从突触后膜的释放 (Pequignot, 1992 年; Primi, 1997 年) 实现的。近年来的研究发现, 突触前膜 (即峡视核神经元的轴突末梢) 的电活动也会对逆向信号产生影响。例如在 E14 时以蛤蚌毒素 (saxitoxin)

阻断突触前膜的电活动, 会在减少峡视核神经元细胞凋亡的同时阻碍核团的分层 ( Primi, 1997 年 ), 而影响核团分层和影响神经元的细胞凋亡似乎有着各自独立的作用机制 ( Pequignot, 1992 年 ).

#### 4 结 语

神经发育是现代生物学中最具意义和挑战性的课题之一. 细胞凋亡在神经系统发育过程中广泛存在. 在峡视核中, 早先产生的神经元中半数以上将在发育的过程中被消除, 其意义究竟何在? 从上文可知, 发生凋亡的神经元尽管有各种不同的现象作为表征, 但其根本上的共同点是没有能够形成正确的神经回路联接, 它们或者没有投射到正确的视网膜支配区, 或者没有能从视顶盖接受正确的传入支配. 通过这些神经元的凋亡可以去除发育过程的错误, 余下的神经元由于具有正确的传入和传出联系, 于是保证了成体动物中的峡视核具有正常的形态结构和生理功能. 正是神经元的细胞凋亡保障了峡视核在发育过程中与其他相关核团和脑区形成正常的功能联接, 从而使动物的个体能够更好地适应外界环境, 个别细胞的死亡使动物整体的生存成为可能.

在这一领域还有许多课题等待我们去探索: 峡视核发育过程中产生的众多的临时通路的作用是什么? 峡视核神经元细胞凋亡过程中的更进一步的分子机理是什么? 与峡视核一样, 视网膜和视顶盖在发育过程中也存在细胞凋亡 ( Cellerino, 1995 年 ), 在这三者的发育过程之间是如何进行协调和相互影响的? 随着研究工作的不断深入, 这些奥秘都将被揭示.

#### 参 考 文 献

- 1 Clarke P G H. Neuron death in the developing avian isthmo-optic nucleus, and its relations to the establishment of functional circuitry. *J Neurobiol*, 1992, **23** ( 9 ): 1140 ~ 1158
- 2 von Bartheld C S, Williams R, Lefcort F, *et al.* Retrograde transport of neurotrophins from the eye to the brain in chick embryos: Roles of the p75NTR and trkB receptors. *J Neurosci*, 1996, **16** ( 9 ): 2995 ~ 3008
- 3 Primi M P, Clarke P G H. Early retrograde effects of blocking axoplasmic transport in the axons of developing neurons. *Brain Res Dev Brain Res*, 1997, **99** ( 2 ): 259 ~ 262
- 4 Clarke P G H, Posada A, Primi M P, *et al.* Neuronal death in the central nervous system during development. *Biomed Pharmacother*, 1998, **52** ( 9 ): 356 ~ 362
- 5 von Bartheld C S, Kinoshita Y, Prevet D, *et al.* Positive and negative effects of neurotrophins on the isthmo-optic nucleus in chick embryos. *Neuron*, 1994, **12** ( 3 ): 639 ~ 654

**The Isthmo-optic Nucleus: a New Model to Study the Development and Apoptosis of Central Nervous System.** XIAO Quan ( *Laboratory of Visual Information Processing, Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China* ).

**Abstract** In recent years, the isthmo-optic nucleus ( ION ) in the avian centrifugal system became a new model to study the apoptosis and the development of central nervous system ( CNS ). During its development, together with the formation, folding and laminating of the nucleus, there exist some temporal pathways linked to the nucleus. More than half of its neurons befall apoptosis in this period. Researches show that proper efferent and afferent projections are essential to the survival of neurons. The molecular mechanism indicates that apoptosis is related to a series of neurotrophins and their receptors. Apoptosis plays an important role in the development of CNS.

**Key words** central nervous system ( CNS ), isthmo-optic nucleus, apoptosis, neurodevelopment