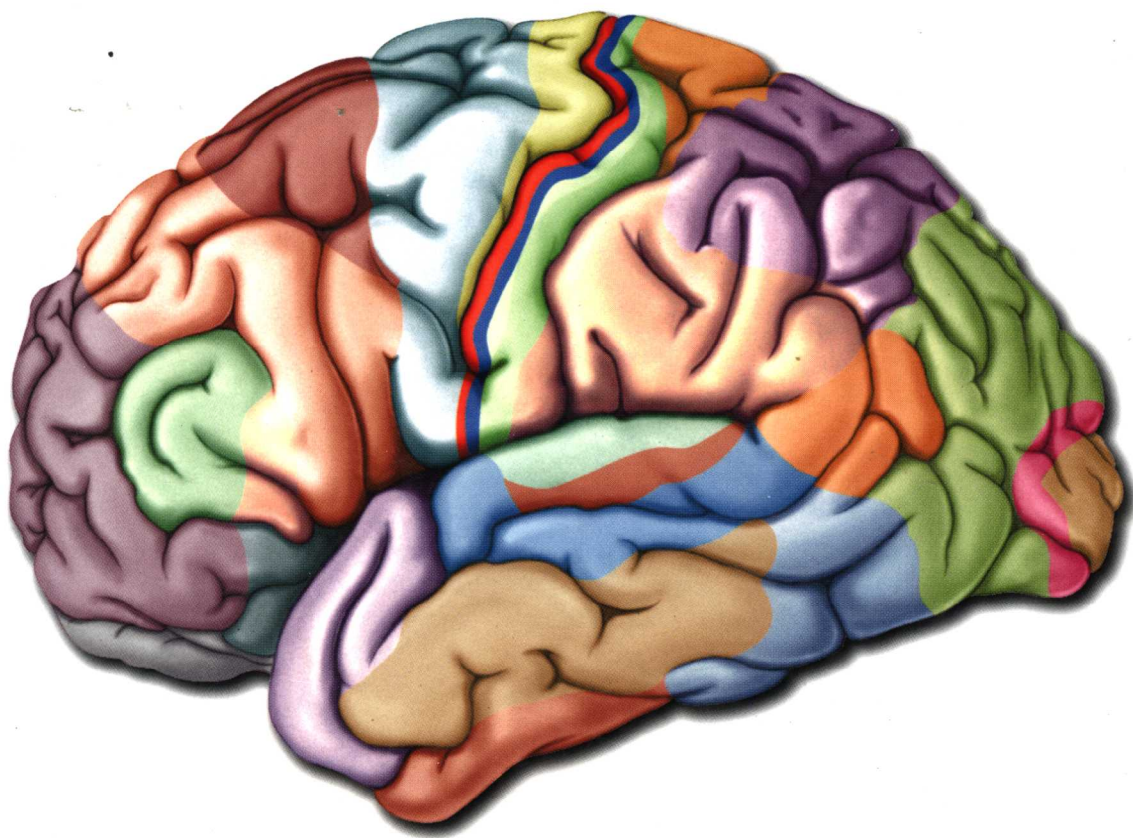


神经科学进展

(三)

王晓民 徐晓明 陈军 梅林 高天明 范明 徐林 主编



高等教育出版社
HIGHER EDUCATION PRESS

图书在版编目(CIP)数据

神经科学进展 3/王晓民等主编. —北京:高等教育出版社,2004.6
ISBN 7-04-015278-9

I. 神… II. 王… III. 神经生理学—文集
IV. R338-53

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 042484 号

策 划 王 莉 责任编辑 王 莉 封面设计 张 楠
版式设计 李 杰 责任印制 宋克学

出版发行	高等教育出版社	购书热线	010-64054588
社 址	北京市西城区德外大街 4 号	免费咨询	800-810-0598
邮政编码	100011	网 址	http://www.hep.edu.cn
总 机	010-82028899		http://www.hep.com.cn
经 销	新华书店北京发行所		
印 刷	北京中科印刷有限公司		
开 本	787×1092 1/16		
印 张	41.5	版 次	2004 年 6 月第 1 版
字 数	1 000 000	印 次	2004 年 6 月第 1 次印刷
插 页	2	定 价	135.00 元

本书如有缺页、倒页、脱页等质量问题,请到所购图书销售部门联系调换。

版权所有 侵权必究

前 言

“同根、同文、同心,携手共圆中华梦;共聚、共事、共勉,谈笑之间论神经。”自“海内外华人中青年学者神经科学研讨会”创始以来,已逾四年。在经历了合肥(2000年)和成都(2002年)两次盛会之后,一方面,海内外神经科学研究依然飞速发展,保持了在生命科学领域的“热点”地位;另一方面,海内外神经科学界的新朋老友越聚越丰,感情、工作交流水乳交融,此现象已在学术界成为一个“亮点”。

自2002年第二届研讨会在成都召开以来,曾经与会的老朋友又有了新的成绩,今年在广州参加第三届研讨会的新朋友将展现新的风采。正如在《神经科学进展》(二)前言中曾经提到的,“两载岁月不经意,又是硕果满枝头”。应前日之约,赴今日之会,把酒叙旧,华山论剑。值得一提的是,本次会议除了会聚众多基础神经科学学者之外,更加强了临床神经科学学者的参与,使覆盖面更加广泛,理论与应用的结合更加紧密。相信各位与会同仁都必将大有斩获,将新的思路、新的技术和新的朋友带回自己的工作之中。

在前两次会议经验的基础上,我们认识到神经科学领域的研究进展是日新月异的,虽然《神经科学进展》(一)(科学出版社,2002)和(二)(高等教育出版社,2003)在历次会后出版也取得了广泛影响,但是如果能够会前出版,则更能展现“进展”的魅力,并可以作为会议中的一道大餐以饕读者。为了实现《神经科学进展》(三)在会前出版的愿望,第三届研讨会学术委员会的全体委员们,做了大量准备工作,海内外广揽众贤——“互动参与”,互联网大显身手——“汇集成卷”,终得善果,最终在2004年2月底汇集由135名海内外作者参与撰写的70篇综述大作,形成此卷。根据每一篇稿件的具体内容,编者将该书分为六个部分:第一部分,神经发育、生长与老化(第1~11章);第二部分,神经损伤与修复(第12~21章);第三部分,神经信号跨突触、跨膜和胞内转导机制(第22~33章);第四部分,感觉与运动(第34~51章);第五部分,高级脑功能(第52~57章);第六部分,神经退行性疾病发病机理与治疗(第58~70章)。

在此,我们代表所有即将与会者和读者对海内外支持我们这一工作的全体同仁表示衷心地感谢,也感谢中国神经科学学会和中国生理学会、国家自然科学基金委和国家科技部等领导部门对本工作的具体指导与鼓励。第一军医大学在会议准备上做了大量组织工作,第四军医大学全军神经科学研究所疼痛研究中心的同志们在此书的初级编辑、稿件编排和打印等工作上做了许多具体工作,在此一并感谢。

最后,特别感谢高等教育出版社的林金安编审和王莉编辑,感谢他(她)们的慧眼识珠,在本书的出版中给予的大力帮助。同时也向所有关心神经科学事业的朋友们表示衷心的感谢。

编 者

2004年3月

目 录

第一部分 神经发育、生长与老化

1. 成体神经干细胞 毛利民 王 强(1)
2. Development of Topographic Axon Projection Maps and Neural Pathways
..... Renping Zhou, Ira Black(9)
3. 小鼠大脑新皮质锥体神经元的新来源——大脑皮质套层 武胜昔(24)
4. Origin and Molecular Specification of Oligodendrocytes in the Spinal Cord
..... Jun Cal, Mengsheng Qiu(30)
5. Development and Compensation in the Gravity Sensing System: Implications on Neural Plasticity
..... Y.S. Chan, C.H. Lal, T.K.Y. Ng, D.K.Y. Shum(39)
6. Rho Family of Small GTPases—Central Regulators of Neurite Outgrowth
..... Brad Bryan, Yi Cai, Mingyao Liu(56)
7. Signaling Mechanisms in Synapse Formation Qiang Wang, Zhen G. Luo, Lin Mei(71)
8. Axoglial Communication via Neurite Outgrowth Inhibitors and Their Receptors at Nodes of
Ranvier Duyu Nie, Yeekong Ng, Zhicheng Xiao(82)
9. Roles of FAK Family Kinases in Nervous System Wencheng Xiong(96)
10. Death Receptors in Neurodegeneration
..... Ping He, Kristina Lindholm, Jason Zhong, Yong Shen(107)
11. Critical Roles of Ca^{2+} and K^{+} Homeostasis in Apoptosis Shanping Yu(115)

第二部分 神经损伤与修复

12. 成年中枢神经再生的研究现状及应用前景 冯锦丽, 朱心红, 高天明(135)
13. Axonal Membrane Disruption and Repair: Significance in Brain and Spinal Cord Trauma
..... Riyi Shi(146)
14. Towards Spinal Cord Repair: Strategies to Overcome the Glial Scar
..... C.H. Chau, D.K.Y. Shum, X.M. Xu(157)
15. 脊髓损伤的炎症和免疫反应 程希平, 游思维(170)
16. Regeneration of Endocrine Neurons in the Neurohypophyseal System after Axotomy

- Qiuju Yuan, Wutian Wu(175)
17. Electrophysiological Responses of Interneurons after Transient Global Ischemia
..... Zhiping Pang, Ping Deng, Zaocheng Xu(192)
18. 脑缺血损伤后的神经自修复 朱东亚(202)
19. Transplantation of Emtryonic Stem Cells as Potential Treatment of Ceretral Ischemic Stroke
..... Ling Wei(210)
20. 病毒载体在中枢神经系统损伤后修复中的应用 张承武, 崔 岐(221)
21. 麻风分枝杆菌与施万细胞相互作用及导致外周神经损伤的免疫病理机制
..... 谢建平, 胡昌华, 乐 军, 王洪海(226)

第三部分 神经信号跨突触、跨膜和胞内转导机制

22. 突触可塑性及其功能 陈建国(235)
23. PICK1 在 AMPA 受体功能及突触可塑性中的作用 夏 军(241)
24. The Kinetics of Synaptic Vesicle Endocytosis Linggang Wu(245)
25. Molecular Mechanisms of Subcellular Synapse Targeting Zuoshi Josh Huang(249)
26. 甘氨酸与 GABA 共释放及其在突触后受体水平的相互作用 徐天乐(258)
27. 肽类钠通道调制剂对伤害性感受的调制作用及其细胞与分子机制
..... 白占涛, 张旭英, 吉永华(266)
28. Molecular Genetic Analyses of Dopamine D1 and D3 Receptor Function in Drug Addiction
..... Ming Xu(273)
29. 毒品成瘾性的分子调控机制 张 璐, 刘怒云(281)
30. 神经营养因子的功能及信号转导 叶海虹(290)
31. 神经营养素受体 p75^{NTR}介导的生物学效应及其信号转导
..... 刘秀杰, 张 勇, 何 成(297)
32. 甾体激素免疫调节作用的非基因组机制研究 周 建, 蒋春雷(304)
33. 微管相关蛋白与神经细胞的形态构建 滕俊琳, 陈建国(310)

第四部分 感觉与运动

34. Molecular and Synaptic Mechanisms for Pathological Pain Min Zhuo(319)
35. 胎儿及新生儿疼痛的发育生物学 李萌萌, 陈 军(331)
36. “一年被蛇咬, 十年怕井绳”——痛的情绪反应和痛的记忆 张玉秋(346)
37. 再论异位电活动与慢性神经病理痛 孙 钱, 涂会引, 万 有(356)
38. Inflammatory Cytokines and Pathological Pain Junming Zhang(364)

39. NMDA 受体在慢性疼痛中作用的分子机制 Yuanxiang Tao(377)
40. 脊髓背角 C 纤维诱发电位长时程增强的诱导和维持的初步研究 刘先国(384)
41. Synaptic Transmission and Modulation in Spinal Cord Dorsal Horn: Slice Patch Clamp
Recording Ceng Luo, Zhen Li, Jun Chen(390)
42. 骶髓后连合核神经元的电生理学和药理学特性 王殿仕,洪 楨(397)
43. 内啡肽在中枢神经系统发挥镇痛作用的机理 陈 涛,冷冬妮,李云庆(403)
44. Supraspinal Control of Spinal Cord Plasticity
..... Xiangyang Chen, Jonathan R. Wolpaw(410)
45. Information Encoding in Visceral Mechanosensors Jerry Yu(428)
46. 全麻药对脊髓运动神经元作用机制的研究进展 汪萌芽,杨克春,任双来(438)
47. 小脑参与机体非躯体性活动调节的研究进展 王建军,朱景宁,张月萍(443)
48. Modifications of Synapses between Retinal Cones and Horizontal Cell
..... Shiyong Huang, Peiji Liang(451)
49. How Does Auditory Cortex Process Time - Varying Signals? Xiaoqin Wang(455)
50. 蝙蝠听觉离皮层系统的调节作用及其可塑性 肖中举(466)
51. Slow Oscillation in the Auditory Thalamus 刘春华,贺菊芳(473)

第五部分 高级脑功能

52. 陈述性记忆的形成和 β -受体的作用 李葆明(485)
53. 应激导致的异常牢固记忆 徐 林(495)
54. 汉语认知的脑功能成像及其神经信息网络 唐一源,张武田,Yijun Liu(501)
55. Genetic Studies of Learning and Memory in the Mouse Yaping Tang(512)
56. Orexin 的促觉醒作用及其细胞机制研究 胡志安,宋承辉(518)
57. Applications of Functional Magnetic Resonance Imaging in Neuropharmacology Shijiang Li(523)

第六部分 神经退行性疾病发病机理与治疗

58. The Pathogenesis of Huntington's Disease, an Inherited Neurodegenerative Disorder
..... Xiaojiang Li(539)
59. 蛋白质组学与神经退行性疾病研究 郭继光,沈 琰,周嘉伟(553)
60. NF- κ B 与中枢神经系统退变性疾病 龚云涛,王晓民(562)
61. 低氧性细胞坏死的体积调节机制 马子敏,范 明(570)
62. 趋化因子及其受体的神经免疫调节作用及其在神经系统疾病发生中的可能作用
..... 秦晓梅,王 宪(574)

63. 脑淀粉样血管病变在阿尔茨海默病发病机理中的作用	田金洲, 时 晶, 朱爱华, David M. A. Mann(584)
64. Alzheimer Amyloid β Peptide-Induced Hippocampal Synaptic Dysfunction	Cuiwei Xie(593)
65. 脊髓小脑变性 3 型的研究进展	王光辉(602)
66. Why Does the Brain Need a Specialized ATPase?	Junping Liu(607)
67. 从脑红蛋白(NGB)与胞红蛋白(CGB)的发现重新认识机体氧利用	张成岗, 徐文琳, 李中秋, 陈婷方, 侯 冰(612)
68. 参与脑铁代谢的两种新蛋白——DMT1 和 FP1	谢俊霞, 姜 宏, 王 俊(619)
69. Motor Neuron Degeneration in ALS Disease: Fast Biochemical Action, Slow but Progressive Pathogenesis	Rugao Liu(626)
70. Experimental Therapies for SAH and Cerebral Vasospasm	John H. Zhang(635)
附: 通讯作者名录	(646)

第一部分

神经发育、生长与老化

成体神经干细胞

毛利民 王 强

University of Missouri-Kansascity



【作者简介】 王强博士,1978年初至1983年初同济医科大学医学系学生(77级),毕业后考入同济医科大学生理学教研室硕士研究生,1985年底考入上海医科大学生理学教研室博士研究生。在徐丰彦和李鹏教授指导下研究中枢神经系统对心血管反射活动的调节,期间发表综述和科研论文十余篇(其中8篇发表在 *Brain Res.* 等英文杂志),并获得上海医科大学第一届叔萍奖学金。1989年1月进入北京医科大学生理学博士后流动站,师从中国现代著名神经科学家、教育家韩济生教授,从事针刺镇痛神经化学原

理的研究,期间在国际英文刊物上发表十余篇科研论文(*Pain*, *Neuropharmacology*, *Brain Res.*, etc.)。其博士和博士后的工作均被评为国家教育部科学技术进步奖一等奖。1990年8月去美,先后在数所大学做博士后,1997年应聘为 Howard University 医学院药理学助理教授,1998年转入 University of Missouri-Kansascity 任药理系助理教授,现为药理学副教授,获终身教职。目前主持一个9人研究小组,主要研究药物成瘾的分子机制以及神经干细胞的分裂、分化和功能,其研究项目受两个 RO1 NIH 基金资助。以第一作者或通讯作者发表 120 多篇论文和综述,主编《药物成瘾》(*Humana Press*)一书,为 NIH、美国能源部、中国自然科学基金委以及其他北美和欧洲的卫生研究机构评审基金。2001年获密执根大学助理教授奖。除科研外,还担任较繁重的教学和行政工作。现担任一门本科生和牙科学院药理学课程以及另外两门研究生课程的 Course Coordinator,主管学院的研究生工作。

代表性论文

1. Mao L, Wang J Q. Metabotropic glutamate receptor subtype 5-regulated Elk-1 phosphorylation and immediate early gene expression in striatal neurons. *J Neurochem*, 2003, 85: 1 006 ~ 1 017
2. Mao L, Wang J Q. Group I metabotropic glutamate receptor-mediated calcium signaling and immediate early gene expression in cultured striatal neurons. *Eur J Neurosci*, 2003, 17: 741 ~ 750
3. Mao L, Wang J Q. Phosphorylation of cAMP response element-binding protein in cultured striatal neurons by metabotropic glutamate receptor subtype 5. *J Neurochem*, 2003, 84: 233 ~ 243
4. Mao L, Wang J Q. Glutamate cascade to cAMP response element-binding protein phosphorylation in cultured striatal neurons through calcium-coupled group I mGluRs. *Mol Pharmacol*, 2002, 62: 473 ~ 484

5. Choe E S, Chung K T, Mao L, Wang J Q. Amphetamine increases phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase and transcription factors in the rat striatum via group I metabotropic glutamate receptors. *Neuropsychopharmacology*, 2002, 27: 565 ~ 575

成体神经干细胞的概念

尽管已经几十年的争议和修订,干细胞(stem cell)的概念对一般人来说仍比较模糊,一般意义上的干细胞是指那些能够相对无限或较长时间自我更新(self-renewal)的细胞,并且新复制的细胞可以分化成一种以上的功能细胞系。通常,干细胞和成熟细胞之间存在有一些分裂与分化能力较低的祖细胞(progenitor cell 或 precursor cell)。简单的说,神经干细胞是指那些能够自我复制和具有神经定向分化能力的细胞(Gage, 2000)。

成体神经干细胞(adult neural stem cell, ANSC)是指那些发现于成体神经系统内,具有干细胞特征的细胞(Johansson *et al*, 1999)。与胚胎神经干细胞相比,ANSC 的原始性并不清楚,分裂与分化能力可能也有限,不过这些 ANSC 确实可以分裂增生并分化成神经元(neurogenesis 或者 neuronogenesis)或神经胶质细胞(gliogenesis)。例如,近年来陆续发现在成体海马以及侧脑室壁层存有大批具高度分裂分化能力的细胞(Gage *et al*, 1995; Reynolds and Weiss, 1992)。少量 ANSC 也见于大脑皮层、视网膜、纹状体和脊髓等处。在正常情况下,这些部位的 ANSC 即可不断分裂产生新的 ANSC 或分化细胞。有资料显示,海马每天可以新生 5000 个左右的神经细胞。新生成的细胞通常经 3 周左右可分化成熟为神经元或胶质细胞。因此,在成体神经系统内存有自然的和区域特异性的神经细胞再生和新陈代谢,这一认知完全更新了过去认为的成体神经组织缺乏再生能力的概念。

成体神经干细胞分裂分化的调节

自然的 ANSC 分裂分化活动受到多种因素的调节(Morrison *et al*, 1997)。已有的动物实验结果表明,生长因子是一类较强的 ANSC 分裂分化促进剂。系统或局部提高上皮生长因子或成纤维细胞生长因子水平即可明显增强侧脑室壁或海马 ANSC 的分裂(Calza *et al*, 1998; Wagner *et al*, 1999),并可改变新生细胞的分化,使之产生更多的胶质细胞。Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) 是另一类 ANSC 分裂的刺激剂。除了生长因子外,神经递质的活动也明显影响 ANSC 的分裂分化,脑内分布最广的兴奋性递质谷氨酸即可抑制海马 ANSC 的分裂(Cameron *et al*, 1995)。我们最近的实验也发现前脑的多巴胺能投射系统也可抑制纹状体内胶质神经干细胞的分裂活动(见下)。有趣的是,跑步锻炼或增加社会活动可以提高大鼠海马神经元的再生(Praag *et al*, 1999; Kempermann *et al*, 1998),这个发现似乎是对人类晚年生活的安排有非常积极的参考价值。其他可以影响 ANSC 活动的因素还包括应激、癫痫、局部缺血、药物滥用(见下)和神经缺损性疾病(见下)。

成体神经干细胞的生物学意义

由于 ANSC 是一新生事物,它的生物学意义自然还缺乏全面思考和实验探索。目前可以想像得到的是,在生理条件下,通过 ANSC 的新陈代谢,替代正常衰老死亡的细胞以维持某种特定细胞的数量基础。其情形很像我们的上皮组织,而且新陈代谢率相对较高的脑细胞对 ANSC 的

依赖就越高。在海马处维持较高的新细胞生产能力特别有意义,因为海马作为学习和记忆中心,每天要处理大量的新资料,其新资料的贮存恐怕就得依赖新生的细胞(Shers *et al*, 2001),这就像扩建图书馆以贮存更多的图书。侧脑室壁拥有脑内最高密度 ANSC,邻近侧脑室使这些 ANSC 可以及时感知脑脊髓传来的信息。而且,此处的 ANSC 被发现具有高分裂低分化性质,所以可以想象,侧脑室壁就像一个大工厂,它不断复制 ANSC 本身,并且把新生的 ANSC 的一部分通过一个目前还未完全确定的通道,送往脑内任何所需的部位,到达终点的 ANSC 即可根据局部环境的需求和指导,分化成熟,承接功能(Doetsch *et al*, 1999)。

相对于正常生理条件,ANSC 在神经疾患中的反应和功能更让人感兴趣。以一个代表性的帕金森神经缺损性疾病为例,其中脑至前脑纹状体多巴胺投射系统的缺损可能会促进中脑或纹状体内潜藏的 ANSC,或者刺激两处病灶内已存的 ANSC 分裂分化,使之产生新的多巴胺能神经元,替补缺损后的空缺,达到一种原位自我修复(self-repair)。这种 ANSC 主导的修复很明显要比各种药物及手术治疗或目前还在研究的异体多巴胺能神经元移植术,以及还在实验阶段的困难重重的基因治疗都要理想。

以任何事物都是一分为二的观点来看,ANSC 也可能促成或恶化某些神经疾患,Markakis (1999) 和 Parent(1997)的实验就提供了这方面的证据。他们发现癫痫期的新生海马神经元可以参与形成一个局部回路,支配长时程的癫痫活动。更多的动物实验还在紧张进行以阐明 ANSC 的病理生理作用。

黑质-纹状体多巴胺投射系统的成神经干细胞

除了受到广泛注意的海马和侧脑室壁层的 ANSC 外,脑内其他部位的 ANSC 系统正在被一一发现并确定其性质。两年前,本实验室开始对中脑黑质-纹状体多巴胺投射系统是否有活跃的 ANSC 活动进行了初步探讨(Mao and Wang, 2001)。此系统的黑质部分含有多巴胺能投射神经元,其轴突投射至纹状体的尾壳核(caudate putamen)。利用一种胸腺嘧啶的类似物 BrdU,就可以检测活体组织内新生细胞的数量。其原理是注入体内并进入脑组织的 BrdU 可以替代胸腺嘧啶整合入新合成的 DNA 分子内,利用抗 BrdU 抗体进行免疫组化实验就可以轻而易举地在含有纹状体的脑切片上染出含有新合成 DNA 的细胞,即 ANSC 分裂所产生的新细胞,利用此方法我们发现整个纹状体内确有少许散在的细胞分裂现象,新生存的细胞在所测验的 1~2 个月内一直成活,这个实验结果第一次证实纹状体内 ANSC 的存在,尽管在正常情况下,他们的分裂活动相对较低。利用双标记荧光组化技术,我们进一步发现,一小部分新生细胞(10%~20%)具有一定的分化潜能,可以分化成星形胶质细胞,剩下的新生细胞在 3 周观察期内未有选择其分化方向。与我们的料想相悖的是,未发现明显的神经元再生。看来,纹状体内 ANSC 系统有其自身的特征,与海马相比,纹状体内 ANSC 的分裂能力低,分化活动弱,并且缺乏活跃的神元的新陈代谢。中脑黑质内,ANSC 的分裂分化活动较难见到。

纹状体成体神经干细胞与药物成瘾

成瘾药物包括名目繁多的药品和化学物质,例如吗啡、海洛因、可卡因、amphetamine、阿片、大麻甚至酒类。长期使用这些药物可造成伤害极大的成瘾效应。几十年来的研究表明,这些药物的主要生物学效应是影响多巴胺投射系统的功能。大多数药物可以提高纹状体内多巴胺递质的

浓度,进而刺激纹状体神经元。至于慢性成瘾机制,长期研究均未获得满意结果。近期提出的 ANSC 概念是我们第一次有机会从干细胞的角度来探讨此课题,纹状体内含有两种投射神经元和多种中间神经元和神经胶质细胞,因此可以假想成瘾药物通过影响促进或抑制其中一种或多种神经元或胶质细胞的新陈代谢或生老病死,从而改变纹状体的功能,促成药物依赖(Mao and Wang, 2002)。对于这种革命性的假设,Nestler 和本实验室首先做了一些有意义的尝试,Nestler 小组发现吗啡与海洛因可以抑制大鼠海马神经元的再生(Eisch *et al*, 2000)。我们发现 amphetamin 可以抑制纹状体内细胞的分裂(Mao and Wang, 2001),这是首先揭示成瘾药物可以直接影响多巴胺系统内干细胞的分裂活动,这一结果正式开启了 ANSC 在成瘾机制中的研究。值得进一步关注的是,上述的干细胞与成瘾药物的思维模式,可被广泛应用到神经科学的各个领域,可以这样说,只要在我们所关心的神经结构中有 ANSC 的活动,你就可以尝试从 ANSC 的角度探讨你所关心的课题。

成体神经干细胞在帕金森病中的研究

作为一种代表性的神经缺损性疾病,帕金森病中 ANSC 的活动是一个极富兴趣和治疗意义的课题。首先,渐进性病变可以成为唤醒病灶内 ANSC 的最佳信号;其次,如果通过增加的 ANSC 的分裂分化,真能从形态和功能上取代缺失的神经组织,那么局部细胞再生就可以造成最理想的原位修复。利用目前流行的帕金森病动物模型(6-羟多巴胺对大鼠多巴胺神经元的毁损和 MPTP 对小鼠多巴胺神经元的毁损),对如下问题进行了先期的研究,这些问题包括:①多巴胺系统毁损在诱发病灶内 ANSC 的分裂分化;②新生的神经元是否能从形态学上取代死亡神经元(包括轴突投射和细胞间的各种联系);③新生神经元是否能从生化和生理功能上取代死亡的多巴胺神经元。Kayand Blum(2000)最先检测了 MPTP 毁损对黑质和纹状体内 ANSC 的影响,他们发现单剂量 MPTP 就可明显增加病灶区细胞的分裂活动,而且纹状体内新生细胞可以迅速分化成胶质细胞,黑质新生细胞也分化成不同的胶质细胞。不过,一次性 MPTP 注射可能造成的毁损有限,其行为、化学及形态学指标多能在短期内恢复正常,因此,难以激发神经元再生加入修复,由此我们建立了一种亚急性和慢性 MPTP 模型(Petroske *et al*, 2001),这些模型可以造成更严重甚至不可逆的多巴胺系统毁损。利用此模型,我们发现大量的胶质细胞再生,此构成干细胞的主要反应,但是神经元的再生仍然少见,即使新生细胞存活 60 天以上也难见到神经元方向的分化现象(Mao *et al*, 2001)。看来内源性神经元的再生在病变后受到某种抑制,这可能正是病变恶化的机理之一。可以想像,当细胞死亡主导死亡/再生的平衡时,神经元就会逐渐减少,那么有没有办法纠正这个平衡?大量的胶质细胞再生又意味着什么?在研究的起步阶段,问题提出的速度恐怕比回答问题的速度还要快。

未来的研究方向

ANSC 的发现与确立为对干细胞了解较少的神经科学家提供了一个涉及干细胞的研究机会,也为神经科学各领域提供了许多划时代的课题,尤其是对海马主导的学习和记忆和神经退行性病变的发生发展和修复,ANSC 的研究更具潜力。目前对于神经元毁损是否会激发内源性神经元再生尚难下定论,如内源性神经元确定难以激发,那么外源性补充生长因子、激素或递质是否可以激发特定神经元再生;还有,在病灶内自体质如来自其他组织(骨髓、上皮甚至肌肉组织)的干

细胞是否可以分裂分化达到再生性修复的目的;再有,能不能够返祖病灶内参与的成熟细胞,使之转化为具有高度分裂分化能力的干细胞,以达到原位修复的目的。总之,ANSC 的研究才刚刚起步,可以预期更广泛深入的研究将逐步揭开 ANSC 在人类生活和疾病防治中的意义。

参考文献

1. Calzà L, Giardino L, Pozza M, Bettelli C, Micera A, Aloe L. Proliferation and phenotype regulation in the subventricular zone during experimental allergic encephalomyelitis: *in vivo* evidence of a role for nerve growth factor. PNAS USA, 1998, 95: 3 209 ~ 3 214
2. Cameron H A, McEwen B S, Gould E. Regulation of adult neurogenesis by excitatory input and NMDA receptor activation in the dentate gyrus. J Neurosci, 1995, 15: 4 687 ~ 4 692
3. Doetsch F, Caille I, Lim D A, Garcia-Verdugo J M, Alvarez-Buylla A. Subventricular zone astrocytes are neural stem cells in the adult mammalian brain. Cell, 1999, 97: 703 ~ 716
4. Busch A J, Baitot M, Schad C, Self D W, Nestler E L. Opiates inhibit neurogenesis in the adult rat hippocampus. PNAS, USA, 2000, 97: 7 579 ~ 7 584
5. Gage F R. Mammalian neural stem cells. Science, 2000, 287: 1 433 ~ 1 438
6. Gage F H, Ray I, Fisher L J. Isolation, characterization, and use of stem cells from the CNS. Annu Rev Neurosci, 1995, 18: 159 ~ 192
7. Gould E, Reeves A J, Graziano M S A, Gross C G. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. Science, 1999, 286: 548
8. Johansson C B, Momma S, Clarke D L, Risling M, Lendahl U, Risen L. Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system. Cell, 1999, 96: 25 ~ 34
9. Kay J N, Blum M. Differential response of ventral midbrain and striatal progenitor cells to lesions of the nigrostriatal dopaminergic projection. Dev Neurosci, 2000, 22: 56 ~ 67
10. Kern Kempner G, Kuhn H G, Gage F H. Experience-induced neurogenesis in the senescent dentate gyms. J. Neurosci, 1998, 18: 3 206 ~ 3 212
11. Mao L, Wang J Q. Gliogenesis in the striatum of the adult rat: alteration in neural progenitor population after psychostimulant exposure. Dev Brain Res, 2001, 130: 41 ~ 51
12. Wang J Q, Mao L, Lau J S. Adult neural stem cells in the forebrain: implications for psychostimulant dependence and medication. In: Wang J Q, ed. Drugs of Abuse: Neurological Reviews and Protocols. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2003. 33 ~ 42
13. Mao L, Lau Y S, Petroske K, Wang J Q. Profound astrogenesis in the striatum of adult mice following nigrostriatal dopaminergic lesion by repeated MPTP administration. Dev Brain Res, 2001, 131: 57 ~ 65
14. Markakis E, Gage F H. Adult-generated neurons in the dentate gyrus send axonal pr to field CA3 and are surrounded by synaptic vesicles. J Comp Neurol, 1999, 406: 449 ~ 460
15. Morrison S J, Shah N M, Anderson D L. Regulatory mechanisms in stem cell biology. Cell, 1997, 88: 287 ~ 298
16. Parent J M, Yu T W, Leibowitz T, Geschwind D H, Sloviter S, Lowenstein D. II. Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus. I. Neurosci, 1997, 17: 3 727 ~ 3 738
17. Petroske E, Meredith G E, Callen S, Totterdell S, Lau Y S. Mouse model of parkinsonism: a comparison between subacute MPTP and chronic MPTP/probenecid treatment. Neuroscience, 2001, 106: 141 ~ 153
18. Praag van H, Christie B, Sejnowski T J, Gage R H. Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation

- in mice. PNAS, USA, 1999, 96: 13 427 ~ 13 431
19. Reynolds B A, Weiss S. Generation of neurons and astrocytes from isolated cells of the adult mammalian central nervous system. Science, 1992, 255: 1 707
20. Shors T J, Miesegaes C, Beylin A, Zhao M, Rydel T, Gould E. Neurogenesis in the adult is involved in the formation of trace memories. Nature, 2001, 410:372 ~ 376
21. Wagner J P, Black I D, DiCicco-Bloom E. Stimulation of neonatal and adult brain neurogenesis by subcutaneous injection of basic fibroblast growth factor. J Neurosci, 1999, 19: 6 006 ~ 6 016

Development of Topographic Axon Projection Maps and Neural Pathways

Renping Zhou^{1,2} Ira Black²

¹Department of Chemical Biology, College of Pharmacy, Rutgers University

²Department of Neuroscience and Cell Biology, Robert Wood Johnson Medical School



【作者简介】 周仁平, 1962 年出生于江苏仪征。1982 年毕业于南京师范大学生物系, 获学士学位。1983 年到加州伯克利大学就学, 师从美国科学院院士 Peter Duesberg, 从事肿瘤产生的分子机理研究。1989 年获分子生物学博士。1990—1993 在美国国立肿瘤研究所, 美国科学院院士 George Vande Woude 实验室做博士后, 研究细胞增殖与分化的调控。1993 年被聘为 Rutgers 大学药学院助理教授, 1998 年升为副教授, 并授于终生职位。2001 年被聘为中国医学科学院放射医学研究所客座教授。

长期从事大脑内神经通路的发育和调节机理的研究。已发表论文 40 余篇, 多见于国际著名学术刊物包括 *Science*, *Proceedings of the National Academy of Science (USA)*, *Molecular and Cellular Biology*, *Journal of Neuroscience*, *Journal of Biological Chemistry* 等。1993 年至今已获得 16 项科研项目经费, 其中包括美国国立卫生研究所和美国自然科学基金会。曾多次作为美国国立卫生研究所, 美国国立肿瘤研究所和美国自然科学基金会基金评委。曾应邀为 *Nature*, *Journal of Neuroscience*, *Development*, *Journal of Biological Chemistry* 等多家学术杂志审稿。在 Rutgers 大学参与大学生与研究生的教学, 是发育生物学、药理学和神经生物学等学科的博士生导师。曾训练过多名博士生和博士后。曾应邀到 NIH, Max-Planck Institute, University of Pittsburgh, Albert Einstein 医学院等二十几所著名大学和研究所进行学术报告。1991 年获 Robert & Claire Pasarow 博士后奖学金。1994 年获 Johnson & Johnson 发明奖和 Trophix Pharmaceuticals 研究奖。2001 年获 Michael J. Fox 帕金森病研究基金和中国杰出青年科学基金。

代表性论文

1. Yue Y, Widmer D A J, Halladay A K, Cerretti D P, Wagner G C, Dreyer J L, **Zhou R**. Specification of distinct dopaminergic neural pathways: roles of the Eph family receptor EphB1 and ligand ephrin-B2. *J Neurosci*, 1999, 19:2 090 ~ 2 101
2. Gao P P, Yue Y, Cerritti D P, Dreyfus C, **Zhou R**. Ephrin-dependent growth and pruning of hippocampal axons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96:4 073 ~ 4 077

3. Yue Y, Chen Z Y, Gale N W, Blair-Flynn J, Hu T J, Yue X, Cooper M, Crockett D P, Yancopoulos G D, Tessarollo L, **Zhou R**. Mistargeting hippocampal axons by expression of a truncated Eph receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99:10 777 ~ 10 782
4. Hu Z, Yue X, Yue Y, Crockett D P, Egger M D, Tessarollo L, **Zhou R**. Corpus Callosum Deficiency in Transgenic Mice Expressing A Truncated EphA5 Receptor. *J Neuosci*, 2003 23: 10 963 ~ 10 970
5. Chen Z Y, Sun C, Bergemann A, Henkemeyer M, **Zhou R**. Regulation of Hippocampal Axon Defasciculation by EphB Receptor Tyrosine Kinases. 2004(in press)

ABSTRACT

The structural bases of cognition, neural circuits, are organized in a highly ordered fashion. The spatial order of neurons is often preserved by their axonal termini in target tissues, forming topographic projection maps. During the development of these maps, axons are guided by multiple mechanisms to travel long distances to specific targets. The guidance cues can be attractive or repulsive, and can be diffusible or membrane-bound. Among the many guidance molecules, two families have emerged as key factors regulating topographic map formation: they are tyrosine kinase family receptors and ligands, and cell adhesion molecules. In the tyrosine kinase family, neurotrophins are candidates for attractive cues, while the Eph sub-family receptors and ligands serve as either positive or negative cues, depending on specific receptors. The specificity of maps comes from the graded distribution of the Eph receptors and ligands in the pre-and post-synaptic fields, and repulsive or attractive effects for axonal growth generated from the ligand-receptor interactions. Properly distributed axon termini may be stabilized by cell adhesion molecules expressed in both the projecting and target neurons through homophilic interactions. Thus, the concerted actions of multiple guidance molecules are necessary for the construction of topographic maps during development.

INTRODUCTION

The concept that sensory information is encoded in the brain as topographic maps, which reflect the external world and morphology of sensory organs, has existed since the time of Descartes (1644 and 1647). Such topographic encoding is critical for brain functions, as evidenced by orderly representations of sensory surfaces and body effectors in the sensory and motor systems, and by experience-dependent plastic changes of these representations (Kaas, 1991). Recent studies using modern histological and tracing techniques have demonstrated that topographic mapping is a basic principle of brain architecture. Neuronal inputs to the central nervous system (CNS) are topographic in many sensory systems including the visual, the auditory, and the somatosensory projections (Udin and Fawcett, 1988). Topographic maps are not restricted to sensory systems. They also exist in the limbic circuits which mediate learning, memory, and emotions. One of the major limbic components, the hippocampus for example, is connected to its subcortical target, the septum, in a highly organized manner (Swanson *et al*, 1987). Similarity in organizing principles between limbic circuits and sensory systems suggests that learning, memory, and emotions are governed by the same spatial constraints as sensory information processing.