

黄少勇,蔡润泽,陈永昌. 平面细胞极性通路在神经管缺陷中的作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(7): 102-107.
Huang SY, Cai RZ, Chen YC. Planar cell polarity pathway in neural tube defects [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(7): 102-107.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019. 07. 017

平面细胞极性通路在神经管缺陷中的作用

黄少勇^{1,2}, 蔡润泽^{1,2}, 陈永昌^{1,2*}

(1.昆明理工大学灵长类转化医学研究院,昆明 650500; 2.云南中科灵长类生物医学重点实验室,昆明 650500)

【摘要】 神经管缺陷(neural tube defects,NTDs)是一种常见的神经发育疾病,发病率约为千分之一。该疾病的发病机制较为复杂,是由遗传因素和环境因素共同决定的。研究发现适量补充叶酸能够降低新生儿NTDs的发病率,但尚没有有效的治疗方法。平面细胞极性(planar cell polarity,PCP)信号通路和汇聚延伸(convergent extension,CE)在神经管闭合过程中具有重要作用,一系列遗传因素调控神经管发育,其中SHROOM3、VANGL2和WNT5A这3个基因在PCP信号通路中不可或缺。本文通过综述SHROOM3、VANGL2和WNT5A的研究现状,阐述PCP信号通路在神经管闭合过程中发挥的作用,也对遗传性NTDs动物模型的研究进行了回顾。

【关键词】 神经管缺陷;平面细胞极性通路;动物模型;SHROOM3;VANGL2;WNT5A

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 07-0102-06

Planar cell polarity pathway in neural tube defects

HUANG Shaoyong^{1,2}, CAI Runze^{1,2}, CHEN Yongchang^{1,2*}

(1. Institute of Primate Translational Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China.
2. Yunnan Key Laboratory of Primate Biomedicine Research, Kunming 650500)

【Abstract】 Neural tube defects(NTDs)is a common neurological disease in the world, with an occurrence of about 1/1000. The pathogenesis of this disease is complicated, which is determined by genetic factors and environmental factors. Till now, there is no effective treatment, however supplying folic acid can reduce the incidence of neonatal NTDs. Present studies focused mainly on zebrafish, Xenopus and mouse experiments, and found that the planar cell polarity and convergent extension play an important role in neural tube closure. To better understand the function and molecular mechanism of PCP pathway in the process of neural tube closure, this review summarized the current progress in research of the disease and the relationship between the disease and three genes: SHROOM3, VANGL2 and WNT5A, in addition summarized the animal models of NTDs.

【Keywords】 neural tube defects; planar cell polarity signaling pathways; animal models; SHROOM3; VANGL2; WNT5A

神经管缺陷也被称作神经管畸形(neural tube defects,NTDs),其发病率仅次于先天性心脏病,是最常见先天性畸形^[1]之一,通常是由于胚胎发育早期神经管闭合不完全或者不闭合造成的。NTDs一旦发生则不可逆转,多在孕期流产或出生后很短的时间内死亡^[2]。目前,尽管已有神经管缺陷的产前

[基金项目] 国家自然科学基金项目(U1602224,31571534)。
[作者简介] 黄少勇(1994—),男,硕士,研究方向:发育生物学。E-mail:695952324@qq.com
[通信作者] 陈永昌(1976—),男,教授,博士,研究方向:发育生物学。E-mail:chenyc@lpbr.cn

诊断方法,但是全球每年有超过 30 万的 NTDs 婴儿出生,而患有 NTDs 的婴儿有较高的死亡率,十分之一患有 NTDs 的婴儿会在第一年死亡^[3]。神经管畸形可分为无脑儿(anencephaly)、脑膨出(encephalocele)、脊柱裂(spina bifida)和颅脊柱裂(craniorachischisis)等几种类型。NTDs 在全世界范围内的发病率已经达到 0.5‰~2‰^[4],并且在不同的地区发病率也有着较大的差别。神经管闭合依赖于肌球蛋白收缩的细胞运动过程例如根尖收缩,组织和细胞定向重排等过程^[5]。NTDs 的发生不仅受遗传因素影响,也受到环境因素共同影响,目前常用补充叶酸(folic acid, FA)的方法来预防神经管缺陷的发生,妊娠前和妊娠早期补充适量的叶酸可以降低 60%~70%的 NTDs 的发生^[6]。此外,体外胚胎干细胞分化过程中也发现叶酸对神经分化具有促进作用^[7]。因此,在对神经管畸形的发生及其致病机制的研究中,大部分研究的焦点主要集中在叶酸代谢通路及其相关基因,但补充叶酸只能预防 NTDs 并不能阻止它的发生且叶酸预防 NTDs 发生的具体分子机制尚不清楚^[7]。了解研究神经管缺陷的致病机制有助于人们对 NTDs 的治疗。近年来科学家通过对小鼠、非洲爪蟾等神经管畸形动物模型的研究表明,平面细胞极性(planar cell polarity, PCP)信号通路在神经管闭合的过程中起着很重要的作用,PCP 信号通路及其相关基因也成为研究神经管畸形遗传基础的热点之一。因此,建立合适的动物模型对了解神经管缺陷的致病机制,进而更好地研究预防和治疗 NTDs 至关重要。

1 PCP 信号通路

神经胚的形成是胚胎发育中的一个基本过程。神经胚的发育影响神经管的发育,而大脑和脊柱的前体是神经管^[8]。神经管是在胚胎发育过程中由大脑和脊髓的中枢神经形成的一个瞬态结构^[7]。神经管的闭合是由神经板的折叠、升高、结合、在背侧中线处融合,从而形成神经管^[9]。在这一过程中的任何一个步骤发生中断就会导致 NTDs,例如脊柱裂、无脑儿、无脑畸形和颅脊柱裂^[7]。因此在神经管闭合的过程中每一步都显得至关重要,而在整个过程中 PCP 信号通路有着关键作用。PCP 信号通路也被称为非典型 Wnt 信号通路,它调节与基底垂直的上皮片的极性^[10]。最早在果蝇中发现 PCP 信号通路,其影响果蝇翅膀体毛排列和复眼等高度有

序化结构的形成^[11]。在哺乳动物中,节点纤毛的定位以及内耳的纤毛和皮肤上的毛囊中都发现了 PCP 信号通路的存在^[12]。Adler 等人^[13]的研究表明,PCP 信号通路在进化上非常保守。PCP 核心蛋白会形成一个比较复杂的膜复合体,这些蛋白质的数量和亚细胞分布对胚胎发育中原肠胚的形成以及神经胚形成过程中的 PCP 信号通路成员的汇聚延伸(convergent extension, CE)发挥着重要的作用^[14]。CE 是指在原肠胚形成的后期,神经管在后脑与颈部交界的区域闭合,神经管的闭合要求底板细胞群向中线汇聚延伸的一个过程^[15]。CE 是由非典型 Wnt/Frizzled 信号通路控制。与典型 Wnt 信号通路不同的是,非典型 Wnt 信号通路是通过 β -actin 稳定的控制细胞的命运,即果蝇中 PCP 通路^[16],而且 CE 这一过程的发生是由细胞的极化重排驱动的^[17]。因此 PCP 通路驱动 CE 让细胞发生重新形成神经板,SHROOM3、VANGL2 和 WNT5A 基因通过改变细胞形态使神经板折叠直至神经管闭合形成。

2 PCP 通路的相关基因

PCP 通路包括以下 6 个核心基因:FRIZZLED (FZ), DISHEVELLED (DSH/DVL), STRABISMUS / VANGOGH (STAM/VANGL), FLAMINGO (FMI)/ CELSR, PRICKLE (PK) 和 DIEGO (DGO) 等^[20]。果蝇 FZ 基因在多年前就被发现能调节平面极性^[21],而且 FZ 蛋白参与了几乎所有的 Wnt 信号通路。但不同的 FZ 蛋白参与不同的通路,在中枢神经中神经轴突的生长以及方向定位中就有 FZD3 蛋白在发挥着作用^[22]。DSH 基因是 Wnt 信号通路的关键组成部分,可能也有其他的功能,DSH 是 Wnt 信号的关键因素,这些信号来源于 Wnt 受体家族,即卷曲蛋白。DSH 能指挥来自于细胞质膜的信号进入正确的细胞内通路^[23]。VANGL 基因是 PCP 通路中第一个确定与人类 NTDs 有关的基因,并且有 VANGL1 和 VANGL2 两个亚型。非洲爪蟾同源人类 VANGL1 和 VANGL2 负性调节 Wnt β -catenin 信号通路,编码 Wnt 受体 β 信号通路负调控基因的功能突变会导致肿瘤发生^[24]。FMI 基因也是在果蝇中发现的,并且与 PCP 通路相关,FMI 基因在果蝇的神经系统发育中起着很重要的作用^[25]。Chen 等人^[26]对 184 例中国 NTDs 病人的基因分析,他们发现 3 个 CELSR 基因(CELSR1, CELSR2 和 CELSR3)发挥重要作用,这 3 个基因的突变会导致 NTDs 患病的风险大大增加。

PK 基因在细胞层影响 *VANGL1* 的不对称动力学,因此,*PK* 基因控制自己的定位与 *VANGL1* 产生共同的影响^[27]。*DGO* 蛋白在脊椎动物上的同源物是 *DVL*,而 *DVL* 与 *Wnt* 信号通路和非经典 *Wnt* 信号通路都有关^[28],目前在 *NTDs* 上研究不多,这些基因都是与 *PCP* 信号通路有关。还有一些基因在神经管闭合这一过程中也起着比较重要的作用,例如 *SHROOM3* 和肌醇代谢中的 *PIP5K1* 等基因,Wang 等^[7]发现在 *PIP5KL* 缺失的小鼠中,神经管闭合有缺陷,而且神经上皮排列混乱。

3 *PCP* 信号通路与 *NTDs*

已知 *PCP* 信号通路核心基因对 *NTDs* 的重要性,但除此之外,还有许多基因也对神经管的闭合有着很重要的作用,例如:*SHROOM3* 和肌醇代谢中的 *PIP5K1* 等基因,Wang 等人^[7]发现在 *PIP5KL* 缺失的小鼠中,神经管闭合有缺陷,而且神经上皮排列混乱。下面对 *SHROOM3*,*VANGL2* 和 *WNT5A* 这三个基因是如何影响 *PCP* 信号通路,进而导致 *NTDs* 的发生进行阐述。

Jeffrey 等^[29]对小鼠的 *SHROOM3* 基因研究发现,*SHROOM3* 基因的严重突变会导致严重的大脑畸形。因此,*SHROOM3* 基因可能对神经管闭合过程中是一个关键的因素。在大多数脊椎动物中它 *SHROOM3* 基因的正常表达是神经管形成的必要因素,该基因在进化上是保守的。在该研究中,*SHROOM3* 基因的功能的丧失会导致小鼠发生无脑畸形、脑膨出、脊柱裂等畸形,说明神经管闭合失败。其原因是 *SHROOM3* 的功能丧失会使神经折叠结构向外部扩展而不能在背侧中线处汇合成。*SHROOM3* 编码一个 PDZ 结构域的蛋白质,并且从多层次来调节细胞结构。首先,内源性 *SHROOM3* 蛋白黏附于细胞骨架上;第二,局部表达的 *SHROOM3* 蛋白改变纤维肌动蛋白的分布,并且该蛋白质可以与纤维肌动蛋白结合;第三,*SHROOM3* 蛋白直接结合肌动蛋白;最后,神经上皮的细胞骨架会影响突变体的胚胎^[30]。*SHROOM3* 基因的缺失会阻断神经胚的形成,导致神经管闭合失败,由此引发的神经管闭合缺陷并不能通过叶酸补充来预防,反而大剂量的补充会增高死亡率。目前,*SHROOM3* 基因在胚胎发育过程中发挥功能的机制尚不清楚。除了 *SHROOM3* 基因之外,Chen 和他的团队^[31]对 *NTDs* 的病人研究发现,*SHROOM2* 基因

的突变会破坏 *PCP* 信号通路,进而改变细胞骨架后重塑导致 *NTDs* 风险增加。

VANGL2 基因是 1988 年 Taylo^[32]在从果蝇的基因组发现的,根据表型不同,最先发现的基因而被命名为 *STBM* 或 *VANGL2*。随着研究的深入,Kibar 和他的同事^[33]推测人类的 *NTDs* 由 *VANGL1* 及 *VANGL2* 基因突变引起的,这两个基因在小鼠中与平面细胞极性有关。在 *NTDs* 患者中发现了多种 *VANGL2* 基因突变,证实了 *NTDs* 的发生与 *VANGL2* 基因有密切的关系^[34]。在脊椎动物的早期胚胎发育过程中,*CE* 驱动胚胎轴和神经板的收缩和延长。在几种模式生物的原肠胚中,*VANGL2* 在 *CE* 过程中起着决定性的作用^[35]。Park 等人^[36]发现在爪蟾胚胎中过表达 *VANGL2* 能够抑制 *CE* 的发生。如果在这一过程中 *VANGL2* 基因发生严重突变,可能导致高度组织特异性的上皮结构失去正常的极性,从而导致不同程度的神经管缺陷的发生。Gabriel L Galea 和他的团队^[37]在 *VANGL2* 突变的纯合小鼠中发现,*VANGL2* 的突变阻止了小鼠神经管的正常闭合,导致了 *NTDs* 的发生。因此,阐明 *VANGL2* 基因在神经管闭合的过程中的分子作用机制,才能有效的预防或者阻止 *NTDs* 的发生。

1999 年,Yamaguchi 等^[38]发现 *WNT5A* 基因的缺失会导致胚胎在发育过程出现差错从而导致新生儿的死亡。Shimizu^[39]发现,在果蝇中 *WNT* 基因作用于 *PCP* 信号通路的上游。*Wnt* 信号通路非常保守,且与神经管畸形密切相关。Kimura-Yoshida 等^[7]发现 *Wnt* 信号调制器 *DKK1* 和 *KREMEN1* 定位在神经板边界。Kilian 等人^[40]发现 *WNT5A* 是后内胚层如脊索中 *CE* 过程所需要的。Mcgreevy 等^[41]发现 *WNT5A* 是 *PCP* 通路中的一个配体,在 *WNT5A* 敲除的小鼠中呈现特有的 *CE* 过程,*WNT5A* 和 *SHROOM3* 在遗传上是相互作用的。2017 年对小鼠的研究发现,*PCP* 通路的一些组分会调节 *WNT5A*,使皮质脊髓轴突成长成圆锥细胞^[5]。

4 *NTDs* 动物模型

NTDs 的致病原因相当复杂,与单基因控制的疾病不同,遗传因素和环境因素共同作用于 *NTDs*。在遗传因素中,虽然发现了许多基因与神经管闭合有关,但是这些基因具体如何发挥作用导致 *NTDs* 尚不清楚。建立合适的动物模型是探究相关基因及信号通路、营养因素等与 *NTDs* 相关性的重要手段。

有关 NTDs 代表性动物研究模型构建见表 1。从表中我们可以得出目前大部分研究 NTDs 的动物模型都集中在小鼠、非洲爪蟾和斑马鱼等低等模式动物。因为 NTDs 的发生是在神经发育早期发生的,用其他的模式动物很难观察到神经管闭合的过程。而上述三种动物模型则可以很清楚和直观的观察神经管闭合过程中的变化,并且敲除这些动物的与 NTDs 相关的基因很容易实现,因此很多科学家用这些动物来研究 NTDs。在这些研究模型中,很多研究的基因是 PCP 信号通路中的主要基因,也有其它一些重要基因如 *SHROOM3*, *TRPM6*, 和 *PAX3* 等基因。在表中的这些基因都与神经管闭合的过程中的 PCP 信号通路以及 CE 过程有着很重要的关系。由于基因编辑技术的发展,这些动物模型的建立更加容易,但是也存在一些局限性。小鼠、非洲爪蟾和斑马鱼的大脑发育有着很大的差别,一些基因表达的时间和空间也不尽相同。对于人类 NTDs 来说,这些模式动物的大脑发育和人类大脑发育有着天壤之别。在这些模式动物中,某些与 NTDs 相关基因的突变可以导致它们发生神经管闭合不全,但是这些结果不一定在人类上可以发生。由于非人灵长类动物的大脑和人发育的相似度很高,所以研究人类疾病的动物模型非人灵长类动物是最好的选择。但是由于嵌合体的问题,在非人灵长类动物上产生人类 NTDs 有着很大的难题。因此,研究与人类大脑发育及其相似的非人灵长类动物模型迫在眉睫。

5 问题与展望

本文通过 *SHROOM3*, *VANGL2* 和 *WNT5A* 三个基因来阐明 PCP 信号通路在神经管缺陷中的一些作用和分子机制。在正常的发育过程中,细胞表达 *SHROOM3* 蛋白,产生的蛋白使细胞呈楔型,并且变长,引起神经板卷曲。还有一些细胞如附近的皮肤和表皮细胞等,则推动和形成折叠,从而促使神经管的闭合。*VANGL2* 基因参与了 CE 这个过程,而 CE 又是 PCP 信号通路的一个重要组成部分,因此 *VANGL2* 基因的突变也会导致神经管的闭合不全。而 *WNT5A* 基因作用与 PCP 信号通路的上游来参与神经管闭合这一过程,但是 *WNT5A* 基因突变不一定会导致神经管缺陷的发生。

目前世界各国采用给育龄妇女补充 FA 来预防 NTDs 的发生,虽然达到了一定的预防效果,但还是不能阻止 NTDs 的发生。问题在于 NTDs 的致病原因复杂,而且与之相关的基因较多。补充叶酸可以预防由 *VANGL2* 基因突变导致的 NTDs,但是还有很多基因的突变导致的 NTDs 是叶酸所不能预防的。近年来,很多科学家都投入到研究 NTDs 的工作中,虽然取得了很大的成功,但是离治疗还有很大一段路要去探索。目前研究的 NTDs 的动物模型只有小鼠,大鼠和斑马鱼等模式生物,这些动物模型只能帮助了解和探索 NTDs 的发病机制和作用机理。但是,这些动物模型与人类的发育有着很大的差别,因此建立非人灵长类 NTDs 模型至关重要,而且一个成功的 NTDs 非人灵长类动物模型对发现新的治疗方法和预防 NTDs 的发生有着十分重要的意义。

表 1 主要 NTDs 动物模型及相关基因
Table 1 The main animal models of NTDs and related genes

物种 Species	基因 Genes	作者 Authors	年份 Year	参考文献 References
非洲爪蟾 <i>Xenopus laevis</i>	<i>TRPM6</i>	Komiya et al.	2017	[42]
小鼠 Mouse	<i>PAX3</i>	Ohnishi et al.	2017	[7]
小鼠 Mouse	<i>LRP2</i>	Sanatino et al.	2017	[43]
非洲爪蟾 <i>Xenopus laevis</i>	<i>FOLR1</i>	Balashova et al.	2017	[44]
小鼠 Mouse	<i>WNT2B</i> , <i>WNT7B</i>	Bai et al.	2016	[7]
小鼠 Mouse	<i>SHROOM3</i> , <i>VANGL2</i> , <i>WNT5A</i>	Megreevy et al.	2015	[5]
小鼠 Mouse	<i>VANGL2</i> , <i>SCRIB</i> , <i>CELSR1</i>	Murdoch et al.	2014	[7]
小鼠 Mouse	<i>BAF155</i>	Harmacek et al.	2014	[7]
非洲爪蟾 <i>Xenopus laevis</i>	<i>RFX7</i>	Mcanojlovi et al.	2014	[7]
非洲爪蟾 <i>Xenopus laevis</i>	<i>XLER2</i>	Hong et al.	2011	[7]
斑马鱼 Zebrafish	<i>PLXNB2A</i> , <i>PLXNB2B</i>	Perala et al.	2010	[7]
小鼠 Mouse	<i>CECR2</i>	Banting et al.	2005	[7]

参考文献:

- [1] Detrait ER, George TM, Etchevers HC, et al. Human neural tube defects: developmental biology, epidemiology, and genetics [J]. *Neurotoxicol Teratol*, 2005, 27(3): 515-524.
- [2] 王秀伟, 王建华, 牛勃. 神经管畸形动物模型的研究进展 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2011, 19(2): 4-6.
- [3] Wang F, Xu C, Reece EA, et al. Protein kinase C- α suppresses autophagy and induces neural tube defects via miR-129-2 in diabetic pregnancy [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 15182.
- [4] Greene ND, Stanier TP, Copp AJ. Genetics of human neural tube defects [J]. *Hum Mol Genet*, 2009, 18(2): 113-129.
- [5] McGreevy EM, Vijayraghavan D, Davidson LA, et al. Shroom3 functions downstream of planar cell polarity to regulate myosin II distribution and cellular organization during neural tube closure [J]. *Biol Open*, 2015, 4(2): 186-196.
- [6] MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study [J]. *Lancet*, 1991, 338(8760): 131-137.
- [7] Chen Y, Wang Z, Xie Y, et al. Folic acid deficiency inhibits neural rosette formation and neuronal differentiation from rhesus monkey embryonic stem cells [J]. *J Neurosci Res*, 2012, 90(7): 1382-1391.
- [8] Copp AJ, Greene ND, Murdoch JN. The genetic basis of mammalian neurulation [J]. *Nat Rev Genet*, 2003, 4(10): 784-793.
- [9] Yamaguchi Y, Miyazawa H, Miura M. Neural tube closure and embryonic metabolism [J]. *Congenit Anom*, 2017, 57(5): 134-137.
- [10] Mlodzik M. Planar polarity in the *Drosophila* eye: a multifaceted view of signaling specificity and cross-talk [J]. *EMBO J*, 2014, 18(24): 6873-6879.
- [11] Gubb D, Garcia-Bellido A. A genetic analysis of the determination of cuticular polarity during development in *Drosophila melanogaster* [J]. *J Embryol Exp Morphol*, 1982, 68(5): 37-57.
- [12] Li D, Wang J. Planar cell polarity signaling in mammalian cardiac morphogenesis [J]. *Pediatr Cardiol*, 2018, (7): 1-11.
- [13] Adler PN. Planar signaling and morphogenesis in *Drosophila* [J]. *DEV Cell*, 2002, 2(5): 525-535.
- [14] Carreira-Barbosa F, Concha ML, Takeuchi M, et al. Prickle 1 regulates cell movements during gastrulation and neuronal migration in zebrafish [J]. *Development*, 2003, 130(17): 4037-4046.
- [15] Dias MS, Partington M. Embryology of myelomeningocele and anencephaly [J]. *Neurosurg Focus*, 2004, 16(2): E1.
- [16] Colas JF, Schoenwolf GC. Towards a cellular and molecular understanding of neurulation [J]. *Dev Dyn*, 2001, 221(2): 117-145.
- [17] Elul T, Keller R. Monopolar protrusive activity: a new morphogenic cell behavior in the neural plate dependent on vertical interactions with the mesoderm in *Xenopus* [J]. *Dev Biol*, 2000, 224(1): 3-19.
- [18] Kibar Z, Capra V, Gros P. Toward understanding the genetic basis of neural tube defects [J]. *Clin Genet*, 2007, 71(4): 295-310.
- [19] Suzuki M, Morita H, Ueno N. Molecular mechanisms of cell shape changes that contribute to vertebrate neural tube closure [J]. *Dev Growth Differ*, 2012, 54(3): 266-276.
- [20] Mlodzik M. Planar cell polarization: do the same mechanisms regulate *Drosophila* tissue polarity and vertebrate gastrulation? [J]. *Trends Genet*, 2002, 18(11): 564-571.
- [21] Vinson CR, Conover S, Adler PN. A *Drosophila* tissue polarity locus encodes a protein containing seven potential transmembrane domains [J]. *Nature*, 1989, 338(6212): 263-264.
- [22] 杨章民, 王丽娜, 杨雪艳, 等. 平面细胞极性通路核心基因与神经管畸形的相关性 [J]. *陕西师范大学学报(自然科学版)*, 2013, 41(2): 59-64.
- [23] Mlodzik M. The Dishevelled protein family: still rather a mystery after over 20 years of molecular studies [J]. *Curr Top Dev Biol*, 2016, 117: 75-91.
- [24] Katoh M. Strabismus (STB)/Vang-like (VANGL) gene family (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2002, 10(1): 11-15.
- [25] Senti KA, Usui T, Boucke K, et al. Flamingo regulates R8 axon-axon and axon-target interactions in the visual system [J]. *Curr Biol*, 2003, 13(10): 828-832.
- [26] Chen Z, Lei Y, Cao X, et al. Genetic analysis of Wnt/PCP genes in neural tube defects [J]. *BMC Med Genomics*, 2018, 11(1): 1-9.
- [27] Butler MT, Wallingford JB. Control of vertebrate core planar cell polarity protein localization and dynamics by Prickle 2 [J]. *Development*, 2015, 142(19): 3429-3439.
- [28] Gao B, Yang Y. Planar cell polarity in vertebrate limb morphogenesis [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2013, 23(4): 438-444.
- [29] Hildebrand JD, Soriano P. Shroom, a PDZ domain-containing actin-binding protein, is required for neural tube morphogenesis in mice [J]. *Cell*, 1999, 99(5): 485-497.
- [30] Hildebrand JD. Shroom regulates epithelial cell shape via the apical positioning of an actomyosin network [J]. *J Cell Sci*, 2005, 118(22): 5191-5204.
- [31] Chen Z. Genetic and functional analysis of SHROOM1-4 in a Chinese neural tube defect cohort [J]. *Hum Genet*, 2018, 137(3): 195-202.
- [32] Wolff T, Rubin GM. Strabismus, a novel gene that regulates tissue polarity and cell fate decisions in *Drosophila* [J]. *Development*, 1998, 125(6): 1149-1159.
- [33] Lei YP, Zhang T, Li H, et al. VANGL2 mutations in human cranial neural-tube defects [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(23): 2232-2235.
- [34] Kibar Z, Torban E, McEdearid JR, et al. Mutations in VANGL1 associated with neural-tube defects [J]. *N Engl J Med*,

- 2007, 356(14): 1432–1437.
- [35] Torban E, Kor C, Gros P. Van Gogh-like2 (Strabismus) and its role in planar cell polarity and convergent extension in vertebrates [J]. Trends Genet, 2004, 20(11): 570–577.
- [36] Park M, Moon RT. The planar cell-polarity gene *stbm* regulates cell behaviour and cell fate in vertebrate embryos [J]. Nat Cell Biol, 2002, 4(1): 20–25.
- [37] Galea GL, Nychyk O, Mole MA, et al. Vangl2 disruption alters the biomechanics of late spinal neurulation leading to spina bifida in mouse embryos [J]. Dis Model Mech, 2018, 11(3): 1–10.
- [38] Yamaguchi TP, Bradley A, McMahon AP, et al. A Wnt5a pathway underlies outgrowth of multiple structures in the vertebrate embryo [J]. Development, 1999, 126(6): 1211–1223.
- [39] Shimizu K, Sato M, Tabata T. The Wnt5/planar cell polarity pathway regulates axonal development of the Drosophila mushroom body neuron [J]. J Neurosci, 2011, 31(13): 4944–4954.
- [40] Kilian B, Mansukoski H, Barbosa FC, et al. The role of Ppt/Wnt5 in regulating cell shape and movement during zebrafish gastrulation [J]. Mech Dev, 2003, 120(4): 467–476.
- [41] Duan X, Gao Y, Liu Y. Ryk regulates Wnt5a repulsion of mouse corticospinal tract through modulating planar cell polarity signaling [J]. Cell Discov, 2017, 3: 17015.
- [42] Komiya Y, Bai Z, Cai N, et al. A nonredundant role for the TRPM6 channel in neural tube closure [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 15623.
- [43] Sabatton JA, Stokes BA, Zohe IE. Prevention of neural tube defects in Lrp2 mutant mouse embryos by folic acid supplementation [J]. Birth Defects Res, 2017, 109(1): 16–26.
- [44] Balashova OA, Visina O, Borodinsky LN. Folate receptor 1 is necessary for neural plate cell apical constriction during Xenopus neural tube formation [J]. Development, 2017, 144(8): 1518–1530.

[收稿日期]2019-02-16

(上接第 95 页)

- [35] Hyam SR, Lee IA, Gu W, et al. Arctigenin ameliorates inflammation in vitro and in vivo by inhibiting the PI3K/AKT pathway and polarizing M1 macrophages to M2-like macrophages [J]. Eur J Pharmacol, 2013, 708(1–3):21–29.
- [36] Yue S, Rao J, Zhu J, et al. Myeloid PTEN deficiency protects livers from ischemia reperfusion injury by facilitating M2 macrophage differentiation [J]. J Immunol, 2014, 192(11): 5343–5353.
- [37] Cheng Y, Tian Y, Xia J, et al. The role of PTEN in regulation of hepatic macrophages activation and function in progression and reversal of liver fibrosis [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2017, 317:51–62.
- [38] Li N, Qin JF, Han X, et al. miR-21a negatively modulates tumor suppressor genes PTEN and miR-200c and further promotes the transformation of M2 macrophages [J]. Immunol Cell Biol, 2018, 96(1): 68–80.
- [39] Ghesquière B, Wong BW, Kuchnio A. Metabolism of stromal and immune cells in health and disease [J]. Nature, 2014, 511(7508):167–176.
- [40] Thwe PM. The role of nitric oxide in metabolic regulation of Dendritic cell immune function [J]. Cancer Lett, 2018, 412:236–242.
- [41] Pearce EL. Metabolic pathways in immune cell activation and quiescence [J]. Immunity, 2013, 38(4):633–643.
- [42] Saha S, Shalova IN. Metabolic regulation of macrophage phenotype and function [J]. Immunol Rev, 2017, 280(1):102–111.
- [43] Artyomov MN, Sergushichev A. Integrating immunometabolism and macrophage diversity [J]. Semin Immunol, 2016, 28(5): 417–424.
- [44] Ortega-Molina A. PTEN in cancer, metabolism, and aging [J]. Trends Endocrinol Metab, 2013, 24(4):184–189.
- [45] Qiu W, Federico L, Naples M, et al. Phosphatase and tensin homolog (PTEN) regulates hepatic lipogenesis, microsomal triglyceride transfer protein, and the secretion of apolipoprotein B-containing lipoproteins [J]. Hepatology, 2008, 48(6): 1799–1809.
- [46] Linke M, Fritsch SD, Sukhbaatar N, et al. mTORC1 and mTORC2 as regulators of cell metabolism in immunity [J]. FEBS Lett, 2017, 591(19):3089–3103.

[收稿日期]2019-02-25