



神经调节素 1-ErbB4 信号通路在突触形成过程中的作用

杨建明, 李晓明*

浙江大学医学院神经科学研究所, 杭州 310058

* 联系人, E-mail: lixm@zju.edu.cn

收稿日期: 2014-02-10; 接受日期: 2014-03-13

国家自然科学基金重点项目(批准号: 91132714)和国家自然科学基金(批准号: 30970916, 31070926)资助

doi: 10.1360/052014-46

摘要 *nrg1* 和 *erbb4* 参与神经系统发育的多个环节, 包括在神经元增生、迁移和分化, 神经突起的生长和轴突导向, 以及突触形成和可塑性等过程中发挥重要作用. 同时, *nrg1* 和 *erbb4* 还是精神分裂症的 2 个主要易感基因, 在精神分裂症的发病中具有重要作用. 抗精神分裂症药物也可能通过作用于神经调节素 1-ErbB4 信号通路而起到治疗的作用. 因此, 该信号通路由于其在突触和神经环路发育中的重要作用而备受关注, 也成为当前开发新型抗精神分裂症药物的一个重要靶点.

关键词
发育
精神分裂症
突触发生
神经环路

神经调节素(neuregulin, NRG)是中枢神经系统诸多神经营养因子的一员, 通过结合并激活 ErbB (v-erb-b2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog)受体从而在神经系统发育的诸多环节, 如神经元增生、迁移和分化, 神经突起的生长和轴突导向以及突触形成和可塑性等发挥重要作用^[1]. 最近, 来自不同实验室的独立研究发现, 在皮层敲除 ErbB2 和 ErbB4 受体, 即完全阻断 NRG-ErbB 信号通路, 小鼠的发育未受显著影响^[2]; 大脑皮层的发育也大体正常, 主要是树突棘的数目和形态受到影响^[3]. 皮层环路“联系障碍(dysconnectivity)”是精神分裂症主要病理特征之一^[4,5], 特定脑区, 如前额叶皮层背腹侧区突触和树突棘的结构和功能异常与该病的发生关联紧密^[6-9], 而抗精神病药物(如氯氮平等)可能通过 NRG-ErbB 信号通路逆转突触和树突棘的异常从而达到改善精神分裂症小鼠(*Mus musculus*)模型的类精神分裂症样行为学表型^[3,10,11]. 本文主要对近期有关

NRG1-ErbB4 信号通路在皮层突触环路发育过程中的作用的研究做一简述.

1 NRG1 和 ErbB4 简介

NRG 是上皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)超家族的一员, 4 个基因 *nrg1*~*nrg4* 分别编码 4 种蛋白 NRG1~NRG4. 可能由于编码基因 5'端调节成分和启动子的不同以及选择性剪切, 每种 NRG 都以多种异构体的形式存在, 其中 NRG1 有 6 种亚型(I~VI)30 余种异构体. 尽管各亚型的氨基酸序列存在较大差异, 但都含有与 ErbB 受体结合的 EGF 结构域, 并根据 EGF 样域的不同分为 α 和 β 亚型, 在中枢发挥作用的主要是 β 亚型. NRG 表达后主要先以跨膜蛋白的形式存在, 与受体结合后或在神经活性的作用下发生蛋白水解, EGF 结构域停留在胞外, 而胞内段则可入核调节基因表达^[12,13].

引用格式: 杨建明, 李晓明. 神经调节素 1-ErbB4 信号通路在突触形成过程中的作用. 中国科学: 生命科学, 2014, 44: 371-378

Yang J M, Li X M. The Role of neuregulin 1-ErbB4 signaling in synaptogenesis. SCIENTIA SINICA Vitae, 2014, 44: 371-378, doi: 10.1360/052014-46

ErbB 蛋白属于受体酪氨酸蛋白激酶家族的一员, 由 4 个基因, 即 *erbB1~erbB4* 编码. ErbB1 即 EGF 受体, 只与 EGF 结合. NRG 信号主要经由 ErbB2~ErbB4 传导, 其中 ErbB2 缺少胞外配体结合域, ErbB3 缺少胞内激酶结构域, 只有 ErbB4 既能与受体结合又具有激酶功能. 基因连锁分析和关联研究发现, *erbB4* 变异与精神分裂症存在关联; *erbB4* 而不是 *erbB2/3* 突变的动物模型表现出类似精神分裂症样的症状^[14]. ErbB 蛋白的胞内段含有 PDZ(post synaptic density protein (PSD95), *Drosophila* disc large tumor suppressor(Dlg1), 和 zonula occludens-1 protein(zo-1))结构域, 通过与同样含有 PDZ 域的其他蛋白(如 PSD95)相互作用而锚定在突触后膜上^[15~17], 并借此调节其他蛋白(如 NMDA(N-methyl-D-aspartate))受体的功能. 与配体结合后, ErbB2-4 蛋白形成同/异二/寡聚体, 经自磷酸化激活后主要通过 MAPK(mitogen-activated protein kinase), PI3K(phosphoinositide 3-kinase), CDK5(cyclin-dependent kinase 5)和 JAK(Janus kinase)等途径向胞内传递信号^[1](图 1); 此外, ErbB 蛋白胞内段经水解后可直接入核参与调节基因表达^[18,19].

2 NRG1-ErbB4 信号通路在胆碱能突触发育过程中的作用

最早在培养的肌细胞上发现 NRG1 具有促进突

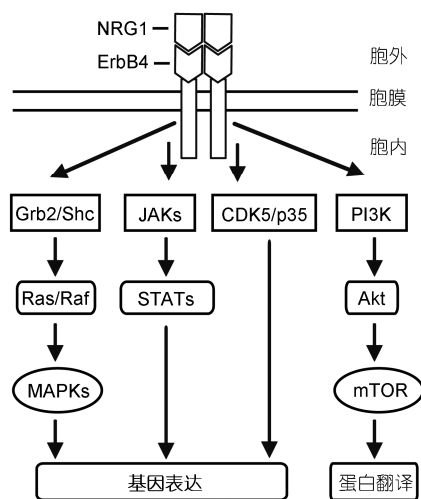


图 1 NRG1-ErbB4 信号通路

NRG1 结合到 ErbB4 受体, 使后者形成同/异二/寡聚体并发生自磷酸化而活化, 进而调控基因表达和蛋白质翻译

触发育的功能, 其作用表现为促进神经肌肉接头(neuromuscular junction, NMJ)突触后膜乙酰胆碱受体(acetylcholine receptors, AChRs)的表达^[20]. NRG-ErbB 信号通路不仅在发育早期促进 AChRs 的合成, 对其在膜上的维持也是必需的^[21]. 多种胞内信号通路, 如 MAPK, PI3K, CDK5 和 JNK 等都可能介导了该信号通路在 NMJ 形成和维持中的作用^[22~26].

NRG1-ErbB4 信号通路在神经元上的胆碱能受体表达过程中也发挥同样的作用. NRG1 增加脚间核神经元 AChRs 的表达^[27]; 并且脊髓交感节前神经元分泌的 NRG 对其所支配的节后交感神经所表达的烟碱型(nicotinic)nAChRs 受体既是必要的也是充分的^[28]. 随后在分离培养的海马 GABA(γ -aminobutyric acid)能中间神经元上的研究发现, NRG1 增加这些神经元胞体和突起上的 $\alpha 7$ nAChRs 的表达, 从而增加 $\alpha 7$ nAChRs 介导的电流; 还可能通过增加突触前胆碱能受体的表达, 增强主要由谷氨酸介导的慢反应电流的幅度和发生概率, 从而增强 GABA 能神经元的兴奋性^[29]. 进一步研究显示, NRG 既增加 $\alpha 7$ nAChRs 的表达, 也促进其在膜上的成簇化, 并且这些作用依赖于神经元活性和 NMDA 受体的激活^[30]. 在诸多亚型中, III型 NRG1 对 $\alpha 7$ nAChRs 在突触前的表达尤为重要^[31,32]. 背根神经节初级感觉神经元轴突末端表达的 III型 NRG1 可通过促进 $\alpha 7$ nAChRs 受体再分布, 从而增加该受体由轴突内受体池向突触前膜上转移, 其机制可能是部分通过激活 PI3K-protein kinase B (PKB)/Akt 信号通路来实现. 同一实验室的后续研究还发现, 在海马投射到伏核的谷氨酸能突触终末表达的 III型 NRG1 促进 $\alpha 7$ nAChRs 受体在突触前膜上的表达^[31]. 最近的研究还显示, 由于对钙离子的高度通透性, $\alpha 7$ nAChRs 受体参与调节谷氨酸能受体的发育^[33,34]. 因此, III型 NRG1 可能通过 $\alpha 7$ nAChRs 对兴奋性突触发育的调控作用而介导海马-伏核和皮层-纹状体环路的发育^[35,36].

3 NRG1-ErbB4 信号通路在谷氨酸能突触形成过程中的作用

NRG 和 ErbB4 都主要在中枢神经系统表达. ErbB4 通过胞内的 PDZ 结构域与谷氨酸能突触后膜标志物 PSD95 相互作用而锚定在膜上^[16,17], 因此, NRG-ErbB 信号通路可能在中枢的兴奋性突触形成

过程中起作用. 来自小脑谷氨酸能苔藓纤维上的结果对该假说提供支持. 苔藓纤维表达 NRG1, 它所投射的目标, 即颗粒细胞表达 ErbB2/4; 在培养的小脑脑中给予 NRG1 β , 明显增加 NMDA 受体 NR2C 亚单位 mRNA 的表达, 但对 NR2B 亚单位则没有作用^[37]. 而在分离培养的小脑颗粒细胞, Ig-NRG 并不能改变 NR2B, NR2C 亚单位 mRNA 的表达水平^[38]; 选择性敲除颗粒细胞上 ErbB2/4 受体, 即完全阻断 NRG-ErbB 信号通路, 小脑的发育几乎不受影响, NR2C 亚单位 mRNA 的表达水平和功能也基本正常^[2]. 造成上述结果差异的原因可能是胶质细胞, 如星形胶质细胞表达 ErbB 受体, NRG 通过作用于胶质细胞促使其分泌“胶质递质”而间接参与神经突触的发育.

nrp1 基因敲除杂合子小鼠前脑组织的 NMDA 受体的表达数量明显减少^[39]. 培养的海马组织中 NMDA 受体的表达水平的改变可能是继发于 AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid)受体的表达的改变^[40]. 在 CA(cornu ammonis) 3-CA1 的兴奋性突触中, NRG1 在活性作用下由 CA3 锥体细胞轴突末端释放, 通过结合到 CA1 锥体细胞的树突棘上的 ErbB4 受体, 激活 NRG-ErbB 信号通路, 进而稳定突触后膜上的 AMPA 受体; 抑制这条信号通路导致突触后膜上的 AMPA 受体减少, NMDA 受体的上膜也随之减少, 同时伴有树突棘数量的降低^[40] (图 2A). 在 ErbB2/4 双敲除的小鼠也观察到皮层树突棘的数目显著减少, 同时单个树突棘的体积变小^[3]. 有意思的是, 外源表达 ErbB4 受体后这条信号通路呈

现过激活, 虽然增加了 AMPA 受体的上膜, 但是不改变 NMDA 受体的上膜, 树突棘的数量也没有改变, 而是单个树突棘的面积增加了^[40], 这就提示, NRG-ErbB 信号通路的作用主要在于促进突触的成熟而非早期形成. 这一假设在培养的海马原代神经元中得到支持. 过表达或敲减(knock-down)*erbb4* 分别增加和减少突触前终末的大小, 但对数目没有影响^[15]; 同时, 表达 ErbB4 的 COS7 细胞系与原代神经元共培养后发现, 投射到 COS7 细胞上的突触前终末的数量并没有增加^[15]. 因此, 上述研究提示, 对兴奋性突触形成而言, NRG1-ErbB4 信号通路既非必要也不是充分的因素. 最新研究还显示, 锥体细胞过表达 NRG1 可通过不依赖于 ErbB4 的途径降低海马 CA1 区锥体细胞兴奋性突触的释放概率, 这种异常可在成年小鼠通过恢复 NRG1 的表达水平而得以逆转^[41].

在中枢神经系统, 尽管早期的很多工作都集中在锥体细胞上, 现在基本共识是 ErbB4 主要由中间神经元表达, 而锥体细胞基本上不表达或表达很少^[42-45]. 在对前脑和海马的中间神经元上的兴奋性突触发育的研究中发现, 在体过表达 NRG1 促进海马中间神经元胞体兴奋性突触的形成, *erbb4* 敲除后观察到相反的结果^[43,46,47], ErbB4 受体的酪氨酸激酶在突触形成过程中起着不可或缺的作用^[46] (图 2B); 而腹腔注射 NRG1, 投射到额叶皮层中间神经元的兴奋性突触也有所增加^[48]. 本实验室最近在小鼠前脑选择性敲除中间神经元上的 ErbB4 受体后发现, 中间神经元上的兴奋性突触早期形成并不受明显的影响, 主

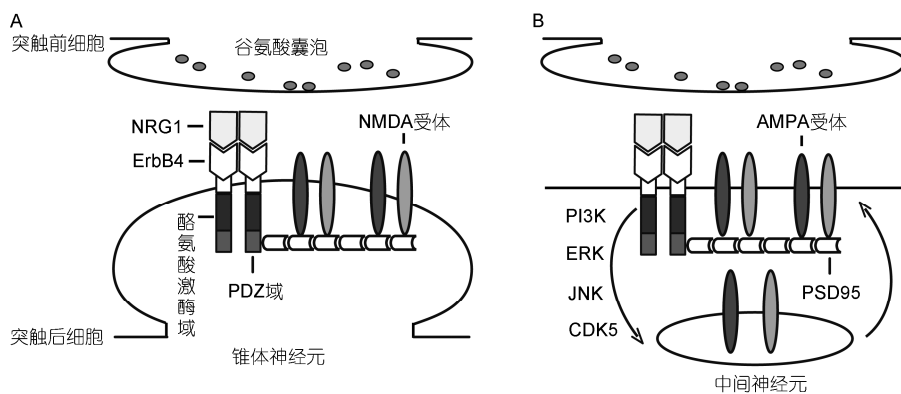


图 2 NRG1-ErbB4 信号通路在谷氨酸能突触形成过程中的作用

A: 在锥体细胞谷氨酸能突触后膜上^[40], ErbB4 受体的 PDZ 域通过结合并稳定 AMPA 受体而促进 NMDA 受体在膜上的表达; B: 在中间神经元谷氨酸能突触后膜上^[46], ErbB4 受体可能通过酪氨酸激酶域激活 PI3K, ERK, JNK 和/或 CDK5 等信号通路促进 AMPA 受体和 NMDA 受体在突触后膜的表达

要是发育后期的成熟受阻^[49]。上述研究提示, NRG1-ErbB4 信号通路在谷氨酸能突触发育过程中的作用可能存在脑区和细胞种类特异性。

4 NRG1-ErbB4 信号通路在 GABA 能突触形成过程中的作用

最早提示 NRG-ErbB 信号通路可能对 GABA 能突触发育有作用的研究是来自脊髓交感节前神经元分泌的 NRG 对其所支配的节后交感神经所表达的 GABA_A 受体的作用^[28]。交感神经元经 Ig-NRG 孵育后, GABA 所诱导的电流显著增加, 提示 Ig-NRG 可能上调某种 GABA_A 受体的表达。随后在研究自高尔基细胞投射到小脑颗粒细胞的 GABA 能突触中发现, Ig-NRG 能选择性增加 GABA_A 受体 $\beta 2$ 亚单位 mRNA 和蛋白的表达并且增强 GABA 诱导的全细胞电流峰值, 而对 $\alpha 1$, $\gamma 2$ 亚单位则没有显著作用^[38]。后续的研究发现, Ig-NRG 可能与 ErbB4 受体结合后激活 MAPK, PI3K 和 CDK5 等 3 种途径向胞内传递信号以调节 $\beta 2$ 亚单位的表达^[50]。其中, CDK5 的作用部分是通过磷酸化 PSD95, 继而增加 PSD95 与 ErbB4 受体的结合, 而这种作用并不依赖于 MAPK 通路^[51], 提示这些信号通路之间并不一定存在交叉。与小脑观察到的结果所不同的是, 在培养的海马脑片组织, 外源 Ig-NRG1 的作用则是下调 GABA_A α 亚单位的表达^[52]; 但是, 在海马原代培养神经元过表达 NRG1 则促进锥体细胞胞体和轴突起始段 GABA 能突触形成的增加, ErbB4 敲除后则观察到相反的结果^[43]; 而过表达 ErbB4 对突触数目并没有影响^[15]。在体的结果则出人意料, 小脑选择性敲除颗粒细胞的 ErbB2/4 受体, $\beta 2$ 亚单位的表达与正常无异^[2]; 本实验室在前脑选择性敲除中间神经元上的 ErbB4 受体后发现, 抑制性环路的发育也没有受到明显影响^[49]; 体外给予 NRG1, 额叶皮层锥体细胞微小抑制性突触后电流 (miniature inhibitory postsynaptic currents, mIPSCs) 的频率没有改变^[48], 提示抑制性突触的数目和/或递质释放概率不变; 而锥体细胞过表达 NRG1, 海马 CA1 锥体细胞 mIPSCs 的频率虽然不变, 但幅度明显减小, 同时 GABA_A 受体 $\alpha 1$ 亚单位蛋白表达水平显著降低, 并且这些改变在成年可以通过恢复 NRG1 的表达水平而得到纠正^[41]。目前还不清楚是什么原因导致 NRG1-ErbB4 信号通路在 GABA 能突触发育过程中

作用的差异性, 一种可能的解释是 NRG1-ErbB4 信号通路的活化需要保持在一个最佳的水平, 过低或过高活化水平均可能导致环路功能的异常^[53]。

5 讨论

对 NRG1-ErbB4 信号通路在突触形成过程中的作用的研究, 在体外条件下如培养的细胞、组织切片等观察到的结果与在体的实验结果经常不一致, 目前认为, 一种可能的解释是胶质细胞上的 NRG-ErbB 信号通路起到部分的代偿功能^[1]; 还有一种可能是其他生长因子如, BDNF(brain-derived neurotrophic factor), FGF(fibroblast growth factor)等信号通路与 NRG1 可能存在交叉效应^[3]。另一个值得考虑的原因是, NRG-ErbB 信号通路在突触形成过程中的作用可能存在脑区、细胞种类以及发育阶段等的特异性。

中枢神经系统敲除 ErbB4 和 ErbB2 后观察到的锥体细胞树突棘的异常改变^[3,40]并没有在锥体细胞特异性敲除 ErbB4 的实验中得到验证^[43,54], 提示 ErbB2 可能起了功能代偿; 另一种解释是锥体细胞树突棘的这种异常改变可能是继发于抑制环路的异常后兴奋环路的一种代偿性变化^[54,55]; 最近有研究提示, III 型 NRG1 在锥体细胞树突发育过程中扮演“受体”的角色, 因此也不能排除 ErbB3 的功能代偿^[56]。

精神分裂症通常在青春期后期或成年早期发病。在这个时期, 受该病影响最大的脑区, 如额叶皮层、海马等结构不仅有大量的新突触形成, 同时有大约 25% 的突触经修剪被去除^[6,57]。在精神分裂症病人所观察到的突触减少究竟是由于形成减少还是过度修剪所致? 当前研究 NRG1-ErbB4 信号通路在突触发育过程中的作用, 主要集中在突触形成方面; 尚不清楚该信号通路是否在突触修剪过程中扮演角色。例如, 通过 Src, Fyn 和 Pyk2 等非受体酪氨酸激酶改变 NMDA 受体的磷酸化^[58-61], 以改变神经元的活性, 继而影响活性依赖性的突触修剪过程^[62,63]。

在精神分裂症病人的脑组织观察到的 NRG1 和 ErbB4 mRNA 和蛋白表达水平往往是升高的, 并且 NRG1-ErbB4 信号通路功能活动通常也是增强的^[58,64-67]; 而当前诸多通过改变 NRG1-ErbB4 信号通路而建立的小鼠精神分裂症模型多是下调或抑制该信号通路^[3,10,36,39,68,69]。最近在小鼠过激活 NRG1-

ErbB4 信号通路也观察到了精神分裂症样改变^[41,70-72]。有意思的是, 在成年, 通过恢复 NRG1 的表达水平可以逆转由 NRG1 过表达引起的精神分裂症样行为学

表型^[41], 这意味着调控 NRG1-ErbB4 信号通路也可能应用于精神分裂症的治疗中, 因此也为临床研究开发新型抗精神分裂症药物提供一个重要靶点。

参考文献

- 1 Mei L, Xiong W C. Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9: 437-452
- 2 Gajendran N, Kapfhammer J P, Lain E, et al. Neuregulin signaling is dispensable for NMDA- and GABA(A)-receptor expression in the cerebellum *in vivo*. *J Neurosci*, 2009, 29: 2404-2413
- 3 Barros C S, Calabrese B, Chamero P, et al. Impaired maturation of dendritic spines without disorganization of cortical cell layers in mice lacking NRG1/ErbB signaling in the central nervous system. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009, 106: 4507-4512
- 4 Sigurdsson T, Stark K L, Karayiorgou M, et al. Impaired hippocampal-prefrontal synchrony in a genetic mouse model of schizophrenia. *Nature*, 2010, 464: 763-767
- 5 Meyer-Lindenberg A. From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia. *Nature*, 2010, 468: 194-202
- 6 Penzes P, Cahill M E, Jones K A, et al. Dendritic spine pathology in neuropsychiatric disorders. *Nat Neurosci*, 2011, 14: 285-293
- 7 Rosoklija G, Toomayan G, Ellis S P, et al. Structural abnormalities of subicular dendrites in subjects with schizophrenia and mood disorders: preliminary findings. *Arch Gen Psychiat*, 2000, 57: 349-356
- 8 Glantz L A, Lewis D A. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiat*, 2000, 57: 65-73
- 9 Garey L J, Ong W Y, Patel T S, et al. Reduced dendritic spine density on cerebral cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiat*, 1998, 65: 446-453
- 10 Wen L, Lu Y S, Zhu X H, et al. Neuregulin 1 regulates pyramidal neuron activity via ErbB4 in parvalbumin-positive interneurons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 1211-1216
- 11 Rimer M, Barrett D W, Maldonado M A, et al. Neuregulin-1 immunoglobulin-like domain mutant mice: clozapine sensitivity and impaired latent inhibition. *Neuroreport*, 2005, 16: 271-275
- 12 Bao J, Lin H, Ouyang Y, et al. Activity-dependent transcription regulation of PSD-95 by neuregulin-1 and Eos. *Nat Neurosci*, 2004, 7: 1250-1258
- 13 Bao J, Wolpowitz D, Role L W, et al. Back signaling by the Nrg-1 intracellular domain. *J Cell Biol*, 2003, 161: 1133-1141
- 14 Gerlai R, Pisacane P, Erickson S. Heregulin, but not ErbB2 or ErbB3, heterozygous mutant mice exhibit hyperactivity in multiple behavioral tasks. *Behav Brain Res*, 2000, 109: 219-227
- 15 Krivosheya D, Tapia L, Levinson J N, et al. ErbB4-neuregulin signaling modulates synapse development and dendritic arborization through distinct mechanisms. *J Biol Chem*, 2008, 283: 32944-32956
- 16 Huang Y Z, Won S, Ali D W, et al. Regulation of neuregulin signaling by PSD-95 interacting with ErbB4 at CNS synapses. *Neuron*, 2000, 26: 443-455
- 17 Garcia R A, Vasudevan K, Buonanno A. The neuregulin receptor ErbB-4 interacts with PDZ-containing proteins at neuronal synapses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 3596-3601
- 18 Sardi S P, Murtie J, Koirala S, et al. Presenilin-dependent ErbB4 nuclear signaling regulates the timing of astrogenesis in the developing brain. *Cell*, 2006, 127: 185-197
- 19 Ni C Y, Murphy M P, Golde T E, et al. gamma-Secretase cleavage and nuclear localization of ErbB-4 receptor tyrosine kinase. *Science*, 2001, 294: 2179-2181
- 20 Jessell T M, Siegel R E, Fischbach G D. Induction of acetylcholine receptors on cultured skeletal muscle by a factor extracted from brain and spinal cord. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1979, 76: 5397-5401
- 21 Sandrock A W Jr, Dryer S E, Rosen K M, et al. Maintenance of acetylcholine receptor number by neuregulins at the neuromuscular junction *in vivo*. *Science*, 1997, 276: 599-603
- 22 Fu A K, Fu W Y, Cheung J, et al. Cdk5 is involved in neuregulin-induced AChR expression at the neuromuscular junction. *Nat Neurosci*, 2001, 4: 374-381
- 23 Si J, Wang Q, Mei L. Essential roles of c-JUN and c-JUN N-terminal kinase (JNK) in neuregulin-increased expression of the acetylcholine receptor epsilon-subunit. *J Neurosci*, 1999, 19: 8498-8508
- 24 Altiok N, Altiok S, Changeux J P. Heregulin-stimulated acetylcholine receptor gene expression in muscle: requirement for MAP kinase

- and evidence for a parallel inhibitory pathway independent of electrical activity. *EMBO J*, 1997, 16: 717–725
- 25 Tansey M G, Chu G C, Merlie J P. ARIA/HRG regulates AChR epsilon subunit gene expression at the neuromuscular synapse via activation of phosphatidylinositol 3-kinase and Ras/MAPK pathway. *J Cell Biol*, 1996, 134: 465–476
- 26 Si J, Luo Z, Mei L. Induction of acetylcholine receptor gene expression by ARIA requires activation of mitogen-activated protein kinase. *J Biol Chem*, 1996, 271: 19752–19759
- 27 Wietasch K. Regulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors in the interpeduncular nucleus. Doctor Dissertation. Cambridge: Harvard University, 1997
- 28 Yang X, Kuo Y, Devay P, et al. A cysteine-rich isoform of neuregulin controls the level of expression of neuronal nicotinic receptor channels during synaptogenesis. *Neuron*, 1998, 20: 255–270
- 29 Liu Y, Ford B, Mann M A, et al. Neuregulins increase alpha7 nicotinic acetylcholine receptors and enhance excitatory synaptic transmission in GABAergic interneurons of the hippocampus. *J Neurosci*, 2001, 21: 5660–5669
- 30 Kawai H, Zago W, Berg D K. Nicotinic alpha 7 receptor clusters on hippocampal GABAergic neurons: regulation by synaptic activity and neurotrophins. *J Neurosci*, 2002, 22: 7903–7912
- 31 Zhong C, Du C, Hancock M, et al. Presynaptic type III neuregulin 1 is required for sustained enhancement of hippocampal transmission by nicotine and for axonal targeting of alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. *J Neurosci*, 2008, 28: 9111–9116
- 32 Hancock M L, Canetta S E, Role L W, et al. Presynaptic type III neuregulin1-ErbB signaling targets $\alpha 7$ nicotinic acetylcholine receptors to axons. *J Cell Biol*, 2008, 181: 511–521
- 33 Lozada A F, Wang X, Gouk N V, et al. Glutamatergic synapse formation is promoted by alpha7-containing nicotinic acetylcholine receptors. *J Neurosci*, 2012, 32: 7651–7661
- 34 Lin H, Vicini S, Hsu F C, et al. Axonal alpha7 nicotinic ACh receptors modulate presynaptic NMDA receptor expression and structural plasticity of glutamatergic presynaptic boutons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 16661–16666
- 35 Nason M W Jr, Adhikari A, Bozinoski M, et al. Disrupted activity in the hippocampal-accumbens circuit of type III neuregulin 1 mutant mice. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36: 488–496
- 36 Chen Y J, Johnson M A, Lieberman M D, et al. Type III neuregulin-1 is required for normal sensorimotor gating, memory-related behaviors, and corticostriatal circuit components. *J Neurosci*, 2008, 28: 6872–6883
- 37 Ozaki M, Sasner M, Yano R, et al. Neuregulin-beta induces expression of an NMDA-receptor subunit. *Nature*, 1997, 390: 691–694
- 38 Rieff H I, Raetzman L T, Sapp D W, et al. Neuregulin induces GABA(A) receptor subunit expression and neurite outgrowth in cerebellar granule cells. *J Neurosci*, 1999, 19: 10757–10766
- 39 Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, et al. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet*, 2002, 71: 877–892
- 40 Li B, Woo R S, Mei L, et al. The neuregulin-1 receptor erbB4 controls glutamatergic synapse maturation and plasticity. *Neuron*, 2007, 54: 583–597
- 41 Yin D M, Chen Y J, Lu Y S, et al. Reversal of behavioral deficits and synaptic dysfunction in mice overexpressing neuregulin 1. *Neuron*, 2013, 78: 644–657
- 42 Neddens J, Fish K N, Tricoire L, et al. Conserved interneuron-specific ErbB4 expression in frontal cortex of rodents, monkeys, and humans: implications for schizophrenia. *Biol Psychiat*, 2011, 70: 636–645
- 43 Fazzari P, Paternain A V, Valiente M, et al. Control of cortical GABA circuitry development by Nrg1 and ErbB4 signalling. *Nature*, 2010, 464: 1376–1380
- 44 Vullhorst D, Neddens J, Karavanova I, et al. Selective expression of ErbB4 in interneurons, but not pyramidal cells, of the rodent hippocampus. *J Neurosci*, 2009, 29: 12255–12264
- 45 Yau H J, Wang H F, Lai C, et al. Neural development of the neuregulin receptor ErbB4 in the cerebral cortex and the hippocampus: preferential expression by interneurons tangentially migrating from the ganglionic eminences. *Cereb Cortex*, 2003, 13: 252–264
- 46 Ting A K, Chen Y, Wen L, et al. Neuregulin 1 promotes excitatory synapse development and function in GABAergic interneurons. *J Neurosci*, 2011, 31: 15–25
- 47 Del Pino I, Garcia-Frigola C, Dehorter N, et al. Erbb4 deletion from fast-spiking interneurons causes schizophrenia-like phenotypes. *Neuron*, 2013, 79: 1152–1168
- 48 Abe Y, Namba H, Kato T, et al. Neuregulin-1 signals from the periphery regulate AMPA receptor sensitivity and expression in GABAergic interneurons in developing neocortex. *J Neurosci*, 2011, 31: 5699–5709
- 49 Yang J M, Zhang J, Chen X J, et al. Development of GABA circuitry of fast-spiking basket interneurons in the medial prefrontal cortex of

- erbB4*-mutant mice. *J Neurosci*, 2013, 33: 19724–19733
- 50 Xie F, Raetzman L T, Siegel R E. Neuregulin induces GABAA receptor beta2 subunit expression in cultured rat cerebellar granule neurons by activating multiple signaling pathways. *J Neurochem*, 2004, 90: 1521–1529
- 51 Xie F, Padival M, Siegel R E. Association of PSD-95 with ErbB4 facilitates neuregulin signaling in cerebellar granule neurons in culture. *J Neurochem*, 2007, 100: 62–72
- 52 Okada M, Corfas G. Neuregulin1 downregulates postsynaptic GABAA receptors at the hippocampal inhibitory synapse. *Hippocampus*, 2004, 14: 337–344
- 53 Role L W, Talmage D A. Neurobiology: new order for thought disorders. *Nature*, 2007, 448: 263–265
- 54 Yin D M, Sun X D, Bean J C, et al. Regulation of spine formation by ErbB4 in PV-positive interneurons. *J Neurosci*, 2013, 33: 19295–19303
- 55 Cooper M A, Koleske A J. ErbB4 localization to interneurons: clearer insights into schizophrenia pathology. *Biol Psychiat*, 2011, 70: 602–603
- 56 Chen Y, Hancock M L, Role L W, et al. Intramembranous valine linked to schizophrenia is required for neuregulin 1 regulation of the morphological development of cortical neurons. *J Neurosci*, 2010, 30: 9199–9208
- 57 Huttenlocher P R. Synaptic density in human frontal cortex—developmental changes and effects of aging. *Brain Res*, 1979, 163: 195–205
- 58 Hahn C G, Wang H Y, Cho D S, et al. Altered neuregulin 1-erbB4 signaling contributes to NMDA receptor hypofunction in schizophrenia. *Nat Med*, 2006, 12: 824–828
- 59 Pitcher G M, Kalia L V, Ng D, et al. Schizophrenia susceptibility pathway neuregulin 1-ErbB4 suppresses Src upregulation of NMDA receptors. *Nat Med*, 2011, 17: 470–478
- 60 Bjarnadottir M, Misner D L, Haverfield-Gross S, et al. Neuregulin1 (NRG1) signaling through Fyn modulates NMDA receptor phosphorylation: differential synaptic function in NRG1^{+/-} knock-outs compared with wild-type mice. *J Neurosci*, 2007, 27: 4519–4529
- 61 Geddes A E, Huang X F, Newell K A. Reciprocal signalling between NR2 subunits of the NMDA receptor and neuregulin1 and their role in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat*, 2011, 35: 896–904
- 62 Zhang L I, Poo M M. Electrical activity and development of neural circuits. *Nat Neurosci*, 2001, 4: 1207–1214
- 63 Hua J Y, Smith S J. Neural activity and the dynamics of central nervous system development. *Nat Neurosci*, 2004, 7: 327–332
- 64 Chong V Z, Thompson M, Beltaifa S, et al. Elevated neuregulin-1 and ErbB4 protein in the prefrontal cortex of schizophrenic patients. *Schizophr Res*, 2008, 100: 270–280
- 65 Hashimoto R, Straub R E, Weickert C S, et al. Expression analysis of neuregulin-1 in the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *Mol Psychiat*, 2004, 9: 299–307
- 66 Law A J, Kleinman J E, Weinberger D R, et al. Disease-associated intronic variants in the ErbB4 gene are related to altered ErbB4 splice-variant expression in the brain in schizophrenia. *Hum Mol Genet*, 2007, 16: 129–141
- 67 Law A J, Lipska B K, Weickert C S, et al. Neuregulin 1 transcripts are differentially expressed in schizophrenia and regulated by 5' SNPs associated with the disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 6747–6752
- 68 Golub M S, Germann S L, Lloyd K C. Behavioral characteristics of a nervous system-specific erbB4 knock-out mouse. *Behav Brain Res*, 2004, 153: 159–170
- 69 Karl T, Duffy L, Scimone A, et al. Altered motor activity, exploration and anxiety in heterozygous neuregulin 1 mutant mice: implications for understanding schizophrenia. *Genes Brain Behav*, 2007, 6: 677–687
- 70 Deakin I H, Law A J, Oliver P L, et al. Behavioural characterization of neuregulin 1 type I overexpressing transgenic mice. *Neuroreport*, 2009, 20: 1523–1528
- 71 Deakin I H, Nissen W, Law A J, et al. Transgenic overexpression of the type I isoform of neuregulin 1 affects working memory and hippocampal oscillations but not long-term potentiation. *Cereb Cortex*, 2012, 22: 1520–1529
- 72 Kato T, Kasai A, Mizuno M, et al. Phenotypic characterization of transgenic mice overexpressing neuregulin-1. *PLoS One*, 2010, 5: e14185

The Role of Neuregulin 1-ErbB4 Signaling in Synaptogenesis

YANG JianMing & LI XiaoMing

Institute of Neuroscience, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310058, China

Neuregulin 1 (NRG1)-ErbB4 signaling has been hypothesized to play a pivotal role in mediating diverse neural developmental processes ranging from neural proliferation and migration to neurite outgrowth and synapse formation. Both *nrg1* and *erbb4* are candidate risk genes for schizophrenia and are regarded to play important roles in schizophrenia. Recent findings suggest that antipsychotics may function through ErbB4 signals. Thus, much attention has been focused on the functions of NRG1-ErbB4 signaling in synapse and neural circuit development. ErbB4 signals have thus become a potential target for novel antipsychotic treatments.

development, schizophrenia, synaptogenesis, neural circuit

doi: 10.1360/052014-46