

# 發育演化論文評介

臨床醫學研究所/王弘毅副教授

## **Human-Chimpanzee Differences in a FZD8 Enhancer Alter Cell-Cycle Dynamics in the Developing Neocortex**

**J. Lomax Boyd, Stephanie L. Skove, Jeremy P. Rouanet, Louis-Jan Pilaz, Tristan Bepler, Raluca Gordân, Gregory A. Wray, Debra L. Silver**

**<sup>1</sup> Department of Molecular Genetics and Microbiology, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710, USA**

**<sup>2</sup> Center for Genomic and Computational Biology, Duke University, Durham, NC 27708, USA**

**<sup>3</sup> Department of Biostatistics and Bioinformatics, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710, USA**

**<sup>4</sup> Department of Biology, Duke University, Durham, NC 27708, USA**

**<sup>5</sup> Department of Evolutionary Anthropology, Duke University, Durham, NC 27708, USA**

**<sup>6</sup> Department of Cell Biology, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710, USA**

**<sup>7</sup> Department of Neurobiology, Duke University Medical Center, Durham, NC 27710, USA**

**<sup>8</sup> Duke Institute for Brain Sciences, Durham, NC 27710 USA**

*Received 16 May 2014, Revised 28 August 2014, Accepted 16 January 2015, Available online 19 February 2015*

*Published: February 19, 2015*

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960982215000731>

## Summary

The human neocortex differs from that of other great apes in several notable regards, including altered cell cycle, prolonged corticogenesis, and increased size [[1](#), [2](#), [3](#), [4](#) and [5](#)]. Although these evolutionary changes most likely contributed to the origin of distinctively human cognitive faculties, their genetic basis remains almost entirely unknown. Highly conserved non-coding regions showing rapid sequence changes along the human lineage are candidate loci for the development and evolution of uniquely human traits. Several studies have identified human-accelerated enhancers [[6](#), [7](#), [8](#), [9](#), [10](#), [11](#), [12](#), [13](#) and [14](#)], but none have linked an expression difference to a specific organismal trait. Here we report the discovery of a human-accelerated regulatory enhancer (*HARE5*) of *FZD8*, a receptor of the Wnt pathway implicated in brain development and size [[15](#) and [16](#)]. Using transgenic mice, we demonstrate dramatic differences in human and chimpanzee *HARE5* activity, with human *HARE5* driving early and robust expression at the onset of corticogenesis. Similar to *HARE5* activity, *FZD8* is expressed in neural progenitors of the developing neocortex [[17](#), [18](#) and [19](#)]. Chromosome conformation capture assays reveal that *HARE5* physically and specifically contacts the core *Fzd8* promoter in the mouse embryonic neocortex. To assess the phenotypic consequences of *HARE5* activity, we generated transgenic mice in which *Fzd8* expression is under control of orthologous enhancers (*Pt-HARE5::Fzd8* and *Hs-HARE5::Fzd8*). In comparison to *Pt-HARE5::Fzd8*, *Hs-HARE5::Fzd8* mice showed marked acceleration of neural progenitor cell cycle and increased brain size. Changes in *HARE5* function unique to humans thus alter the cell-cycle dynamics of a critical population of stem cells during corticogenesis and may underlie some distinctive anatomical features of the human brain.

說到人類與其它生物的區別，一般人很難不聯想到我們獨特的大腦。跟人類的近親黑猩猩比較，我們腦部發育有許多獨特的地方，例如細胞週期加快，皮層新生(corticogenesis)時期延長，以及特大的新皮層(neocortex)。雖然早在1975年King與Wilson就提出這些獨特的變化主要是由於基因表達量的改變，而非基因本身編碼區改變所造成，時至今日吾人對於人類腦部特化的遺傳基礎仍然所知有限。

近期的研究發現，許多高度保守的非編碼調節區，例如啟動子(promoter)與強化子(enhancer)，在人類譜系中有快速演化的現象。此外，這些快速改變的調節區，經常位於與腦部發育有關基因的附近。總總現象似乎支持，改變基因組中控制基因表達的非編碼區域，對於人類特化的大腦有重要的貢獻。於是尋找在靈長類之間高度保守，卻在人類演化歷程中快速改變的非編碼調節區域，並研究其功能，也許可以解開人類大腦特化之謎。

本文作者發現長度約1,200 bp的強化子HARE5 (human-accelerated regulated enhancer)，在人類與黑猩猩分道揚鑣之後，在前者累積了10個變異，但是在黑猩猩中僅有6個變異，這個現象符合上述候選基因的標準。除此之外，HARE5還有兩個值得注意的地方；(1)HARE5可以在新皮層發育時期活化下游的基因；(2) HARE5位於Frizzled 8 (FZD8)基因的上游，FZD8是Wnt訊號傳遞路徑中的一個成員，而Wnt訊號傳遞路徑在新皮層發育時期扮演非常重要的角色。因此合理的推測，HARE5在人類的快速演化的結果可以增加FZD8的表現，進而改變人類新皮層的發育。

為了研究HARE5在人類腦部特化的角色，研究人員首先分別將人類與黑猩猩的HARE5轉殖至小鼠，並發現在皮質新生的過程中，人類的HARE5活性高於黑猩猩的HARE5。進一步的實驗也證實HARE5區域確實會與FZD8的啟動子接觸。

研究人員於是分別建構受人類、黑猩猩、以及小鼠HARE5控制的小鼠FZD8基因片段，並且產生基因轉殖小鼠。結果發現，帶有人類HARE5的基因轉殖鼠在皮質新生時，神經元先驅細胞的細胞週期有加快的現象。此外，神經細胞的數目也增加了，這或許與細胞週期的加速有關。最後，這些小鼠的皮質區比起帶有黑猩猩HARE5的基因轉殖鼠增大約12%。

這個研究支持16年前Pasko Rakic 所提出的模型：神經元先驅細胞的差異是造成人類特異於其它靈長類腦部的關鍵。HARE5加速細胞週期而造成神經元先驅細胞以及神經細胞增加。增多的神經細胞會影響細胞排列以及結構，最後導致新皮層的增大。

當然，人類大腦的特化一定牽涉許多層面的改變，因此HARE5的故事不可能解釋所有的現象。不過這個研究確實提供我們解開人類特化之謎的一個例子。

