

文章编号 :1004-0374(2011)01-0096-06

脊椎动物脑发育中糖皮质激素受体功能的研究进展

戴红娟, 胡芳*

(中南大学生物科学与技术学院分子生物学研究中心, 长沙 410078)

摘要:糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)广泛分布在脊椎动物中枢神经系统的多个组织区域中,而且结构及功能保守。在与激素结合的状态下,受体能够特异性地与靶基因的启动子结合影响基因的表达,或通过激活G蛋白偶联的信号途径引起神经递质的释放。外界环境刺激和外源糖皮质激素暴露都能改变GR在脑中的表达,并对神经的发育及功能产生影响,同时也对学习、记忆以及情感等高级神经活动和行为起到重要的作用。该文对脊椎动物糖皮质激素受体的结构和在脑中的分布,以及对神经发育和功能的影响及其中的分子机制的最新研究进展进行综述。

关键词:糖皮质激素受体;脊椎动物;脑;神经发育

中图分类号:R338.2;Q959.3 **文献标识码:**A

The function of glucocorticoid receptor on brain development in vertebrates

DAI Hong-Juan, HU Fang*

(Molecular Biology Research Center, School of Biological Science and Technology, Central South University, Changsha 410078, China)

Abstract: Glucocorticoid receptors (GR) are widely distributed in the central nervous system of vertebrates, the structure and function of which are highly conservative. After binding to hormones these receptors either work specifically with promoters of the target genes and affect gene expression, or activate G protein-coupled signaling pathways that cause neurotransmitter release. Research shows that external environment stimulation or exposure to exogenous glucocorticoid can change GR expression in the brain and influence the development and function of the brain; as a result significantly impact learning, memory, emotion, and behavior. This paper reviewed the latest progresses of the structure and distribution of GR in the brain and GR-mediated effects on brain development and functions in vertebrates, and highlighted the molecular mechanisms underlying the GR-mediated actions.

Key words: glucocorticoid receptor; vertebrates; brain; neuronal development

糖皮质激素(glucocorticoids, GCs)是一类由肾上腺皮质分泌,下丘脑和垂体激素调节的类固醇激素(人类和鱼类主要是皮质醇 cortisol,鼠类和其他脊椎动物是皮质酮 corticosterone,即CORT)。GCs在免疫反应、糖代谢及神经的活动和行为中起了重要作用。GCs的生理功能是由其两种活性配体转录因子来介导的,根据它们的特异性亲和力的不同分为:高亲和力型受体或称盐皮质激素受体(mineral ocorticoid receptor, MR/NR3C2)和低亲和力型受体或称糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR/NR3C1)。GR和MR都属于保守的核受体超家

族中的一员,在与激素结合的状态下,这些受体能够特异性地与靶基因的启动子结合并调节这些启动子的转录活性。因此,这些受体又被称为配体依赖性的转录因子。MR保持应激反应轴的基础活动,

收稿日期:2010-07-19;修回日期:2010-08-17

基金项目:国家自然科学基金面上项目(31071921);湖南省自然科学基金面上项目(10JJ5026);中南大学(2010QYZD0081)

* 通讯作者: E-mail: hu_fang@hotmail.com; Tel: 0731-84805449

GR 则与应激产生的高浓度 GCs 结合,行使对下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamus-pituitary-adrenal axis, HPA; 在低等脊椎动物中为 hypothalamus-pituitary-interrenal, HPI)的负反馈调节功能,在神经的发育和成熟过程中起重要作用。

1 脊椎动物 GR 的结构和特点

第一个被克隆的 GR 基因是于 1985 年被克隆的人的 GR。hGR 位于 5 号染色体的长臂(5q31-32),由 9 个高度保守的外显子组成,其中外显子 1 和部分外显子 2 编码 5' 非翻译区序列;外显子 2~8 编码 GR 的主体序列^[1]。迄今为止,在人的基因组中只发现一个编码 GR 蛋白的基因,外显子 9 的选择性剪切产生 hGR α 和 hGR β 两种亚型。它们的区别在于不同 C 末端和 3' 端非翻译区序列。其中 hGR α 包含 777 个氨基酸,能与 GC 结合,激活或抑制糖皮质激素应答基因,是生理条件下 hGR 主要的活性形式;hGR β 只有 742 个氨基酸,不能与糖皮质激素或激动剂结合,也不能激活转录,其功能可能是竞争性抑制 hGR α 介导的转录活化以及在炎症反应中诱发糖皮质激素抵抗^[2]。

小鼠 GR 基因全长约为 110 kb,由 11 个外显子组成,其中 5' 端的前 3 个外显子(1A~C)是选择性的非编码外显子,外显子 2~9 为编码区。mGR 的表达至少受到 3 个启动子的控制,其中 1 个是 T 淋巴细胞专一性的;另外 2 个在各种细胞和组织中都有不同程度的表达^[3]。从对海马组织克隆的大鼠 GR 基因的研究发现,rGR 第一外显子含有 11 个可选择的序列(其中 1₁、1₅、1₉、1₁₀ 相应于小鼠的第一外显子序列);在 rGR 第二外显子的翻译起始点 5' 端有存在于阅读框架内的终止密码子。第一外显子的选择性剪切产生不同的 mRNA 序列,但所有序列均翻译成为共同的 GR 蛋白质^[4]。在啮齿类中没有发现 β 型的 GR。

在鱼类中发现由于基因组的复制,大多有两个 GR 基因(GR1 和 GR2),但是在斑马鱼中只发现一个 GR 基因,而且与 hGR α 极为相似,其 C-末端的剪切差异产生了与 hGR β 类似的 zGR β ,是具有显性负效应(dominant-negative)的突变体^[5]。与 hGR 一样,zGR 也有 9 个外显子,zGR α 在基因和蛋白质水平上与 hGR α 高度相似。

在蛋白质结构上 GR 可分为 3 个主要的功能区:N 端的非配体依赖的 N 末端激活区(AF-1)是与其他转录调节因子互相作用的功能区;中部是高度保守

的 DNA 结合区(DNA binding domain, DBD),它包含两个锌指结构,在受体二聚体的形成和与 DNA 结合中起关键作用;C 端配基结合区(ligand binding domain, LBD),LBD 除能识别配基外,还具有反式激活功能区 2 (AF-2)^[6]。不同的脊椎动物 GR 在 DBD 的保守性最高,其次是 LBD,而在 AF-1 的相似性最低,说明它们在与其它转录因子的相互作用上可能有差异,通过不同的转录激活机制调控基因的转录(图 1)。

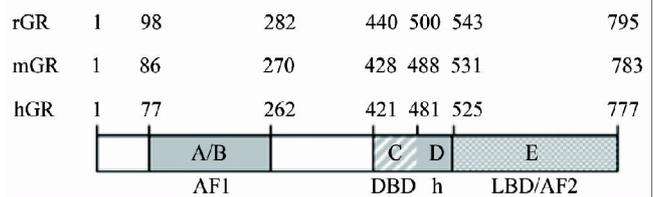


图1 糖皮质激素受体的结构特点

注:人类、小鼠和大鼠 GR 结构包括一个功能活化区(AF1)、一个 DNA 结合区(DBD)、一个连接区(h)和一个配体结合区(LBD),配体依赖的 AF2 区与 LBD 有部分重叠区域^[7]

2 GR 在脊椎动物脑中的分布及在发育过程中的表达变化

GR 在成年哺乳动物脑中的分布是相似的。GR 蛋白和 mRNA 广泛地分布在啮齿类动物的中枢神经系统中。在大鼠大脑皮层、嗅觉椎体层、海马结构、视旁核(PVN)、杏仁核的中央、小脑皮质颗粒层和蓝斑中都有 GR 的高表达^[8]。

Patel 等^[9]用原位组织生化法对松鼠猴脑组织进行研究,发现成年松鼠猴的海马 CA1 和 CA2 区、齿状回、膝状体侧部、下丘脑脑室、杏仁体及小脑等区域也有较高水平的 GR mRNA 表达。与大鼠不同的是,松鼠猴中枢 GR mRNA 在大脑皮层呈现特征性的层状分布模式,并且这种模式可能与前额皮质背中线特异性功能以及对 GR 和 MR 的协调作用有关。

在非哺乳动物 GR 的分布研究中,Kova'cs 等^[10]用抗体毒素蛋白技术对日本鹌鹑中 GR 的免疫活性进行研究,发现高密度的 GR 样免疫活性出现在结节-漏斗区域、视旁核、丘脑后中部和外侧部、隔膜侧部以及脑干细胞核。Teitsma 等^[11]用虹鳟鱼 GR 的 N 末端产生的融合蛋白标记物对虹鳟鱼前脑进行研究,在虹鳟鱼的端脑腹侧、视前区、下丘脑内侧

基底部和视觉盖都发现了高密度的免疫阳性GR(Grir),在嗅球内部细胞层和端脑背侧面发现了低密度的GR。

Yao等^[12]用免疫组织化学方法分析了非洲爪蟾(*Xenopus laevis*)大脑内糖皮质激素受体的分布。高表达的GR阳性细胞广泛分布在大脑中间皮层(medium pallium, mp;哺乳动物海马的同源结构)、伏隔核、视前区(preoptic area, POA;哺乳动物视旁核区的同源结构)、小脑的浦肯野细胞层和垂体前叶;少量分布在嗅球颗粒细胞内部,背侧后脑皮层、纹状体、杏仁核的不同分区、终纹床核、视觉盖、被盖核、蓝斑、中缝核、网状核和三叉神经运动神经核等。

GR在哺乳动物和非哺乳动物脑中的分布主要集中在与应激、学习和记忆等密切相关的大脑功能区。它们在分布区域的相似性说明了脊椎动物进化中的神经中枢中GR的表达和功能的高度保守性。

发育过程中GR的表达变化受到激素的调控,这种调控与脑和应激反应轴的发育及成熟水平有关。GR在出生前大鼠的脑中表达较低,而出生后一周开始增加,在出生后两周左右达到成年时期GR的水平,其中产后第一周在下丘脑的视交叉上核和第9至第14天在齿状回的表达显著增加。由于这一段时间内皮质酮对GR的自主负调节能力还未建立,因此GR表达水平的增加与皮质酮水平的增加呈正相关^[13]。在胚胎时期和早期发育的斑马鱼中GR的表达也呈类似的动态变化。GR的转录在胚胎时期(1.5~25 hpf)是降低的,然后显著增高,从49 hpf开始达到稳定的表达水平。这些变化也与这个时期皮质醇水平的上升相关^[14]。在非洲爪蟾的变态发育过程中,GR mRNA的表达在变态发育的前期(premetamorphosis)较低,在变态发育的早期(prometamorphosis)显著上升,然后在变态的过程中保持在一个稳定的水平^[15]。然而,这些时期GR的变化与体内皮质酮的水平呈负相关,说明了此时皮质酮对GR表达的负调控已经建立。

3 GR在神经系统作用的分子机制

GR介导的糖皮质激素作用机制可分为基因组作用(genomic action)和非基因组作用(non-genomic action)两种方式。基因组作用方式主要由分布在细胞质中的GR介导,是GCs作用于脑的主要方式。这是一种相对较慢的作用,在激活受体后15~30 min开始,根据是否有持续的激素刺激,作用持续

的时间从几十分钟到几天不等,其涉及的分子机制是糖皮质激素与细胞质中的GR结合,促使GR与热休克蛋白(heat shock protein, HSP)等伴侣蛋白脱离,然后GR与另一个GR形成GR/GR同二聚体(homodimer)或与MR形成GR/MR异二聚体(heterodimer)并转位到核中。在核内,激素-受体复合物与糖皮质激素反应元件(glucocorticoid responsive elements, GRE)结合,招募基础转录复合物和协同激活或抑制因子(co-activators or co-repressors)以及组蛋白修饰酶,激活或抑制下游基因的转录^[16]。

GRE是有回文结构的保守序列,其共有序列是5'AGAACA_nnTGTCT3'(其中n代表任意脱氧核糖核苷酸)。GR二聚体中的2个DNA结合区通过锌指结构分别与GRE回文结构中的半位点(half site)结合达到与DNA相互作用的目的。已知的GRE根据其激活或抑制转录的功能分为正性(positive GREs)或负性GRE(negative GRE, nGRE),一般认为GR与nGRE的结合介导的转录抑制作用是GC对HPA的负反馈调节的主要分子基础。GR分别与下丘脑的促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)基因启动子和垂体促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)的前体分子proopiomelanocortin(POMC)基因启动子的nGRE结合,抑制CRH和POMC的表达^[17]。

与其他激素的作用类似,GC还通过非基因组作用方式发挥其功能。GC在神经系统,特别是海马通过膜GR介导的非基因组作用方式对神经生理和行的影响已经在两栖类、鸟类和哺乳类有报道^[16,18,19]。非基因组作用通常是一种通过G-蛋白偶联的膜受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)诱导的信号途径产生的快速作用方式(数秒钟至数分钟)。这种作用通常不被蛋白质合成抑制剂阻断,说明没有涉及到蛋白质的合成。大鼠在新环境下的运动行为、雄性大鼠的攻击性行为以及蝶螈的求偶行为等都是由膜GR介导的非基因组作用方式引起。在两栖类粗皮蝶螈(rough-skinned newt)*Taricha granulosa*中的研究发现,皮质酮通过结合髓质神经细胞膜上的GPCR激活腺嘌呤环化酶,产生cAMP及增加PKA的活性,使突触后细胞合成和释放大麻醇(endocannabinoid),后者反向抑制突触前神经元释放谷氨酸而促使GABA释放,快速地抑制蝶螈的交配和抱握行为(clasping behavior)^[18]。

由于脑结构和GCs本身的信号途径的复杂性,对于GR靶基因的寻找还远远没有完成。初始的GCs

对神经递质的释放和长时程增强(long-term potentiation, LTP)的诱导作用可能是通过膜GR介导,而接下来的作用则可能是通过核内GR介导的转录调控。通过活化GR引起的下游基因的表达是一个动态的过程。通过DNA芯片研究皮质酮处理的海马组织和BC12细胞均发现处理1 h后主要诱导靶基因群表达下调,3 h处理既有基因上调也有基因下调,5 h后基因的表达又回到基础状态^[20,21]。这些对GCs处理快速反应的基因群包括参与能量代谢、信号转导、细胞结构、神经递质的代谢和细胞黏附等功能的基因,还包括编码神经营养因子及受体的基因和参与GCs信号途径的基因等^[19]。

4 GR介导的神经发育

脑内GR主要集中在分布区之一是海马,而海马直接参与应激、学习、记忆以及情感等高级神经活动。海马的GR能介导GCs对空间记忆的提取,GR活化能增强海马锥体神经元突起的生长,参与记忆固化和长期记忆,影响神经元兴奋性和突触可塑性,而基底外侧杏仁核(basolateral amygdale, BLA)和海马腹侧的GR的活化对恐惧长期记忆的形成有重要的作用。在脑发育的关键时期,如出生前(prenatal)和出生后(postnatal)GCs通过GR影响神经元的形态、发育和功能,而且这些影响与刺激的种类和持续时间的长短相关。短时和温和的刺激可能有利于神经的分化和发育,促进记忆的形成;而长期的和剧烈的刺激则会损害神经的发育和功能^[22,23]。

在围产期,持续应激抑制新生大鼠神经发生和海马神经元突起的分化,并通过激活核GR,直接损害子代大鼠海马CA1区的LTP以及易化长时程抑制(long-term depression, LTD),影响记忆和学习能力^[23]。在成人阶段精神紧张时,GR的过度激活可损害海马CA1区的LTP而诱导LTD,从而改变海马的功能,损害学习记忆的形成过程。

GCs在海马齿状回的发育过程中也有着重要的作用,特别是在相对幼小的个体中。用小剂量皮质酮在个体的不同发育阶段进行处理发现对海马结构完整性和功能都有积极的意义。肾上腺切除导致血浆皮质酮水平降低不止损伤了学习功能,同时使得齿状回发生退行性改变;小剂量的皮质酮做短期处理可以加速小鼠齿状回的发育^[24]。

GR活化也能改变下丘脑神经细胞的形态。Fujioka等^[25]研究发现给予怀孕15~17 d的母鼠持续3 d每天30 min的刺激,可促使胎鼠大脑中下丘脑

室旁神经元的分化,增加胞体突起的数量和长度。而每天240 min的长时刺激则造成细胞的凋亡和胞体突起的显著缩短^[25]。长时间应激也改变海马CA3区的细胞形态和减少树状突起,然而在BLA可能增加突起的长度和棘的发生^[23]。

除了影响神经元的形态外,GR还介导了与神经分化和形成有关的基因的表达。我们在非洲爪蟾和小鼠中的研究发现了在脑部GR活化能够调控与神经突的延伸和发枝有关的转录因子Krüppel like factor 9 (KLF9)的表达,并且影响神经的发生、发育和可塑性^[26]。KLF9是Sp/Krüppel-like 锌指家族的成员之一,也是甲状腺激素的靶基因。GCs能够加强TH对KLF9基因的表达,说明了作为核受体家族成员之一,GR与甲状腺激素受体(TR)之间存在着相互的作用,这种相互作用可能对神经系统和个体的发育以及相关基因的表达调控起重要作用。

5 早期应激或外源性GCs改变脑中GR的表达对生理和行为的长期影响

环境能够改变个体的某些表型特征,这种环境对发育的编程能对动物的生理结构和功能产生永久性地改变。近年来提出的疾病发生的发育起源学说(the developmental origins of health and disease, DOHaD)认为生命早期(如胚胎期)的环境刺激,包括社会家庭因素、环境污染、营养条件等,可通过引起母亲持续的精神紧张,造成个体早产、出生体重低、子宫内和出生后发育迟缓等后果,并与成年后出现的疾病,如精神疾病、心血管病、糖尿病、肥胖等的发生有着密切的联系^[27,28]。现在大量的证据显示这些疾病的产生与早期不良环境刺激引起母亲异常的GCs分泌、胎儿脑发育和HPA的活动与功能的改变、应激反应代偿和免疫功能下降等有极大的关系^[29,30]。对哺乳动物模型的研究分析认为,这些病理生理的改变可能与脑中海马回和下丘脑等处GR的表达改变,并导致GCs水平及对HPA负反馈调节作用改变有关^[29,31,32]。

早期的产前压力可能通过胎盘功能和胎儿发育对雄性神经发育失常产生影响。Mueller和Bale^[33]通过对有压力影响的早期、中期和后期胎儿做测试,发现胎儿的经历可能导致易染病体质。雄性胎儿在妊娠期早期受到压力会产生适应不良压力的反应,兴趣缺失和选择性血清素再摄取抑制剂作用的敏感度的改变。老鼠体内CRF和GR表达的长期改变,导致HPA轴反应性增加的现象也和压力敏感度相关^[33]。

伴随着 GR 表达和 HPA 活动的改变等生理变化, 个体的情绪、行为和认知能力等也发生改变。幼年时过早断奶的成年猪表现出异常且富有攻击性的行为, 并伴有一定程度的认知缺陷。在对断奶和与社会环境隔离的不同年龄猪的海马区和额叶皮质的 GR、MR 以及 11β -羟类固醇脱氢酶 1 和 2 的基因表达测定发现, GR mRNA 的表达减少。离开母亲越早, 它的额叶 GR mRNA 的表达减少越明显, 而 MR mRNA 的表达减少则越不明显^[34]。Wilber 等^[35]发现新出生幼体雄性小鼠过早与母亲分离会损害其成年眨眼反射。这种损害与控制眨眼反射的关键部位小脑中位核后部的 GR 过多表达有关, 但是这种改变不会出现在雌性个体中。

DNA 的甲基化和组蛋白的修饰如乙酰化、甲基化等在维持正常细胞的功能、遗传印记的保持和个体发育等过程中都起着极其重要的作用。生命早期的环境因素可能通过改变 DNA 的甲基化水平对动物的发育、组织器官的功能以及生理和行为产生影响^[36,37], 比如出生后母亲的行为可能通过 5-羟色胺诱导的信号转导途径和 DNA 甲基化对脑中 GR 的表达, 进而对后代的生理和行为产生影响。Szyf 等^[38]研究发现母亲与刚出生的幼鼠长期分离可引起幼鼠海马回 GR 启动子 CpG 岛的高甲基化, GR 表达受到抑制; 然而母鼠的关怀可逆转这种状态, 使 DNA 去甲基化和组蛋白乙酰化, GR 的表达相应地升高^[38]。Mueller 和 Bale^[33]报道出生前母亲受到紧张刺激, 一方面可降低新生大鼠 CRH 基因 CpG 岛的 DNA 甲基化使其表达升高; 另一方面可提高 GR 的甲基化水平, 使 GR 的表达降低。这些重要基因(如 CRH 和 GR)启动子的 DNA 甲基化水平的改变都与实验动物相应的 HPA 活动和功能的改变(表现在激素水平的变化上) 以及代谢和行为活动的改变相关。McGowan 等^[40]首次在人类中发现了在童年时期受到的虐待可能通过 DNA 甲基化机制导致成年后大脑海马回部位 GR 表达的降低, 同时也可能与这些早年受虐待者成年后异常的行为方式(酗酒、药物滥用、自杀等) 相关。

关于早期的应激对动物生理和行为的影响在其他脊椎动物中的研究还极其有限。我们利用 *Xenopus laevis* 作为模式动物的研究发现, 将处于变态发育前期的蝌蚪直接暴露在高生理浓度的皮质酮或饲养在食物缺乏的环境中有类似的效果, 表现在蝌蚪阶段发育缓慢, 在完成变态时体重明显低于对照组, 然而在变态后的发育过程中, 体重的增加明显

高于对照组, 出现追赶性生长的现象, 反映了进食行为及代谢活动的变化。利用免疫组化方法我们发现大脑中 GR-ir 的水平在 mp、POA 和垂体中明显低于对照组^[41]。这些结果说明蝌蚪时期的环境可能通过皮质酮的作用降低 GR 在脑中的表达, 改变 HPA 的活动和功能, 从而对个体的发育和代谢等产生长期的影响, 这种适应机制在脊椎动物中具有保守性。

6 总结及展望

GR 在脊椎动物脑中的分布以及其在神经发育中作用的研究已经取得了很大的进展。通过研究 GR 基因的结构特点、作用途径以及作用机制, 我们对 GR 介导的神经发育以及对生理和行为的影响有了新的认识。受到外界环境的刺激或早期的应激能够改变 GR 在脑部的表达, 可能与相关疾病的发生有关。今后深入研究与神经发育有关的 GR 的靶基因及作用的分子机制, 研究环境改变对包括 GR 在内的基因群的表达将不仅为脑和神经发育的研究提供有价值的参考, 同时也为临床诊断和治疗有关神经系统疾病提供很好的科学依据。

[参 考 文 献]

- [1] Hollenberg SM, Weinberger C, Ong ES, et al. Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. *Nature*, 1985, 318: 635-41
- [2] Duma D, Jewell CM, Cidlowski JA. Multiple glucocorticoid receptor isoforms and mechanisms of post-translational modification. *Steroid Biochem Mol Biol*, 2006, 102(1-5): 11-21
- [3] Strahle U, Schmidt A, Kelsey G, et al. At least three promoters direct expression of the mouse glucocorticoid receptor gene. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89: 6731-5
- [4] McCormick JA, Lyons V, Jacobson MD, et al. Heterogeneity of glucocorticoid receptor messenger RNA is tissue specific: differential regulation of variant transcripts by early-life events. *Mol Endocrinol*, 2000, 14: 506-17
- [5] Schaaf MJM, Chatzopoulou A, Spink HP. The zebrafish as a model system for glucocorticoid receptor research. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 2009, 153: 75-82
- [6] Schoneveld OJLM, Ingrid C, Lamers WH. Mechanisms of glucocorticoid signalling. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1680: 114-28
- [7] Kassel O, Herrlich P. Crosstalk between the glucocorticoid receptor and other transcription factors: molecular aspects. *Mol Cell Endocrinol*, 2007, 275: 13-29
- [8] Ahima RS, Harlan RE. Charting of type II glucocorticoid receptor like immunoreactivity in the rat central nervous system. *Neuroscience*, 1990, 39: 579-604
- [9] Patel PD, Lopez JF, Lyons DM, et al. Glucocorticoid and

- mineralocorticoid receptor mRNA expression in squirrel monkey brain. *J Psychiat Res*, 2000, 34: 383-92
- [10] Kova' cs KJ, Westphal HM, Peczely P. Distribution of glucocorticoid receptor-like immunoreactivity in the brain, and its relation to CRF and ACTH immunoreactivity in the hypothalamus of the Japanese quail, *Coturnix coturnix japonica*. *Brain Res*, 1989, 505: 239-45
- [11] Teitsma CA, Anglade I, Toutirais G, et al. Immunohistochemical localization of glucocorticoid receptors in the forebrain of the rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *J Comp Neurol*, 1998, 401: 395-410
- [12] Yao M, Hu F, Robert RJ. Distribution and corticosteroid regulation of glucocorticoid receptor in the brain of *Xenopus laevis*. *J Comp Neurol*, 2008, 508: 967-82
- [13] Meaney MJ, Sapolsky RM, McEwen BS. The development of the glucocorticoid receptor system in the rat limbic brain. I. Ontogeny and autoregulation. *Brain Res*, 1985, 350: 159-64
- [14] Alsop D, Vijayan MM. Development of the corticosteroid stress axis and receptor expression in zebrafish. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008, 294: 711-9
- [15] Krain LP, Denver RJ. Developmental expression and hormonal regulation of glucocorticoid and thyroid hormone receptors during metamorphosis in *Xenopus laevis*. *J Endocrinol*, 2004, 181: 91-104
- [16] Falkenstein E, Tillmann H, Christ M, et al. Multiple actions of steroid hormones—a focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacol Rev*, 2000, 52: 513-55
- [17] Datson NA, Morsink MC, Meijer OC, et al. Central corticosteroid actions: search for gene targets. *Eur J Pharmacol*, 2008, 583: 272-89
- [18] Denver RJ. Endocannabinoids link rapid, membrane-mediated corticosteroid actions to behavior. *Endocrinol*, 2007, 148(2): 490-2
- [19] Tasker JG, Di S, Malcher-Lopes R. Rapid glucocorticoid signaling via membrane-associated receptors. *Endocrinol*, 2006, 147(12): 5549-56
- [20] Morsink MC, Joels M, Sarabdjitsingh RA, et al. The dynamic pattern of glucocorticoid receptor mediated transcriptional responses in neuronal PC12 cells. *J Neurochem*, 2006a, 99: 1282-98
- [21] Morsink MC, Steenbergen PJ, Vos JB, et al. Acute activation of hippocampal glucocorticoid receptors results in different waves of gene expression throughout time. *Neuroendocrinol*, 2006b, 18: 239-52
- [22] Fenoglio KA, Brunson KL, Tallie Z, et al. Hippocampal neuroplasticity induced by early-life stress: functional and molecular aspects. *Front Neuroendocrinol*, 2006, 27: 180-92
- [23] Joels M, Karst H, Krugers HJ, et al. Chronic stress: implications for neuronal morphology, function and neurogenesis. *Front Neuroendocrinol*, 2007, 28: 72-96
- [24] Xiao L, Chen Y. Culture condition and embryonic stage dependent silence of glucocorticoid receptor expression in hippocampal neurons. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2008, 111(1-2): 147-55
- [25] Fujioka T, Sakata Y, Yamaguchi K, et al. The effect of prenatal stress on the development of hypothalamic paraventricular neurons in fetal rats. *Neuroscience*, 1999, 92: 79-88
- [26] Bonett RM, Hu F, Bagamasbad P, et al. Stressor and glucocorticoid-dependent inductions for the immediate early gene Kruppel-like factor 9 (KLF9): implications for neural development and plasticity. *Endocrinol*, 2009, 150: 1757-65
- [27] Baker DJP. The malnourished baby and infant. *Brit Med Bull*, 2001, 60: 69-88
- [28] Barker DJP. The origins of the developmental origins theory. *Intern Med*, 2007, 261: 412-7
- [29] Matthews SG, Owen D, Kalabis G, et al. Fetal glucocorticoid exposure and hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) function after birth. *Endocr Res*, 2004, 30: 827-36
- [30] Sloboda DM, Newnham JP, Moss TJM, et al. The fetal hypothalamic-pituitary-adrenal axis: relevance to developmental origins of health and disease[M]// Gluckman PD, Hanson MA, ed. *Developmental origins of health and disease*. Cambridge: Cambridge University Press, 2006
- [31] Seckl JR. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *Eur J Endocrinol*, 2004, 151: U49-U62
- [32] Fowden AL, Forhead AJ. Hormones as epigenetic signals in developmental programming. *Exp Physiol*, 2009, 94: 607-25
- [33] Mueller BR, Bale TL. Sex-specific programming of offspring emotionality after stress early in pregnancy. *J Neurosci*, 2008, 28: 9055-65
- [34] Poletto R, Steibel JP, Siegford JM, et al. Effects of early weaning and social isolation on the expression of glucocorticoid and mineralocorticoid receptor and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 and 2 mRNAs in the frontal cortex and hippocampus of piglets. *Brain Res*, 2006, 1067: 342-62
- [35] Wilber AA, Wellman CL. Neonatal maternal separation alters the development of glucocorticoid receptor expression in the interpositus nucleus of the cerebellum. *Int J Dev Neurosci*, 2009, 27: 649-54
- [36] Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet*, 2003, 33: 245-54
- [37] Meaney MJ, Szyf M, Seckl JR. Epigenetic mechanisms of perinatal programming of hypothalamic-pituitary-adrenal function and health. *Trends Mol Med*, 2007, 13: 269-77
- [38] Szyf M, Weaver ICG, Champagne FA, et al. Maternal programming of steroid receptor expression and phenotype through DNA methylation in the rat. *Front Neuroendocrinol*, 2005, 26: 139-62
- [39] Weaver ICG, D' Alessio AC, Brown SE, et al. The transcription factor nerve growth factor-inducible protein A mediates epigenetic programming: altering epigenetic marks by immediate-early genes. *J Neurosci*, 2007, 27: 1756-68
- [40] McGowan PO, Sasaki A, D' Alessio AC, et al. Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nat Neurosci*, 2009, 12: 342-8
- [41] Hu F, Crespi EJ, Denver RJ. Programming neuroendocrine stress axis activity by exposure to glucocorticoids during postembryonic development of the frog, *Xenopus laevis*. *Endocrinol*, 2008, 149: 5470-81