

转录因子 Oct-4 调控下游靶基因及其与胚胎发育全能 / 多能性的关系

陈艳玫 姚 鑫*

(中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所, 上海 200031)

摘要 作为一个和胚胎发育全能 / 多能性相关的转录因子, Oct-4 通过多种多样的调控机制激活或抑制不同靶基因的转录, 从而在细胞的全能 / 多能性及未分化状态的调控维持中发挥重要的作用。已知受 Oct-4 调控的靶基因中, 不仅有一些重要的转录因子如 *Rex-1*, 而且有一些参与重要细胞活动的基因如 *Fgf-4*, 因此对 Oct-4 调控下游靶基因的研究将有助于对其在分化发育中所起作用的进一步了解, 同时对全能 / 多能性这一发育学基本问题及其调控网络有一个新的认识。

关键词 Oct-4; 靶基因; 全能 / 多能性

哺乳动物是多细胞的复杂有机体, 其胚胎发育由一个受精卵开始, 在个体发育过程中逐步分化产生各种组织和细胞类型。分化是不同基因表达的结果。在正常情况下, 一个个体的各种细胞类群总是按照一定的计划不断进行严格的调控, 关闭某些基因, 开启另一些基因, 使个体发育得以顺利进行; 所以不同细胞的基因表达依类型不同和所处发育阶段的不同而异。而决定基因开关的其中的那些调节蛋白质, 即转录因子可称为生物体分化发育的分子开关。

Oct-4(也称 Oct-3)属于 POU 转录因子家族的一员^[1-3]。POU 家族转录因子都有一个保守的 DNA 结合结构域: POU 结合域。它由于最先在转录因子 Pit-1, Oct-1, Oct-2 和 Unc-86 中发现而命名^[4]。POU 结合域分为两部分: N 端大约 74~82 个氨基酸构成 POU 家族特有的保守结构域: POU_s 结构域; C 端大约 60 个氨基酸构成传统的同源异型结构域: POU_{HD} 结构域。POU_s 和 POU_{HD} 结构域间有连接肽连接。根据 POU 结构域的同源性和连接肽的长度, POU 转录因子家族被分为 7 个亚族, Oct-4 属于第 V 亚族^[5,6]。Oct-4 转录因子是因能与含八聚体模体(octamer motif)的 DNA 结合而命名的, 除 Oct-4 外还有大量蛋白质能与这种八聚体模体结合, 分别从 Oct-1 命名到 Oct-10, 它们有专一的细胞和组织的表达模式, 但都属于 POU 家族^[7]。Oct 转录因子结合的八聚体模体的保守序列是 ATGCAAAT^[8], Oct-

4 转录因子正是通过结合到八聚体模体上而调节基因的转录的。

在小鼠胚胎发育过程中, 卵细胞中有母体 *oct-4* 转录产物和蛋白质的表达, 受精后在 2 细胞和 4 细胞胚胎阶段, 在所有卵裂球胞质中有相对低水平的 Oct-4 蛋白的表达^[9-11]。合子 *oct-4* 的表达在 4 细胞胚胎阶段被激活, 随后直到桑椹胚, 在所有胚胎细胞核中可观察到高水平的 Oct-4 蛋白的表达^[11]。到囊胚时期, *oct-4* RNA 和蛋白质只在内细胞团中维持先前的表达水平, 而在滋养层细胞中表达下降^[9]。随后 *oct-4* RNA 和蛋白质在 ICM 形成的上胚层细胞中一直维持表达, 在下胚层细胞中的表达有暂时性升高, 但随着其分化成脏壁、体壁内胚层细胞而消失^[7,9]。在原肠胚形成的过程中, *oct-4* 在上胚层中的表达从前端向后端逐渐减少, 最后只在原始生殖细胞中表达, 直到其开始性别分化为止^[12,13]。在体外, *oct-4* 只在未分化的胚胎干细胞(ES 细胞)、胚胎癌细胞(EC 细胞)和胚胎生殖细胞(EG 细胞)中表达, 当这些细胞被诱导向体细胞分化时, *oct-4* 表达下降^[1-3,12]。这一特异的表达模式提示我们, *oct-4* 在哺乳动物胚胎发生中是一个关键的调控因子, 而且可能在维持细胞的全能性及未分化状态中起着重要的作用, 并因此提出了全能性种系循环假说,

收稿日期: 2004-02-10 接受日期: 2004-03-26

* 通讯作者。 Tel: 021-54921367, Fax: 021-54921366, E-mail: zhyao@sibs.ac.cn

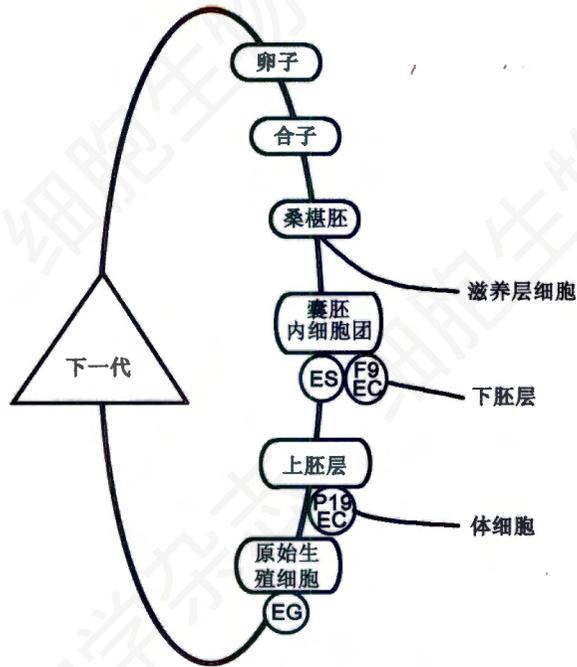


图1 哺乳动物发育的全能性种系循环^[12]

该假说提出：生物体有性繁殖的生殖细胞由于具有能分化形成单倍体配子，再通过受精，胚胎发育而形成新的个体，而被称为具有全能性。在哺乳动物中，生殖细胞是种系通过一系列发育过程逐渐演进而形成的，这一过程被称为全能性种系循环^[12]（图1）。哺乳动物的全能性种系循环包括卵，受精产生的合子，卵裂期和桑椹胚期的卵裂球，囊胚期的内细胞团，上胚层细胞，原始生殖细胞和新的配子等不同发育阶段。在理论上，每个阶段每一类细胞都具有一套完整的发育全能性的基因组，即都是全能性细胞。根据假说，在胚胎发育过程中，丧失 *oct-4* 表达的细胞将分化为体细胞系，而维持 *oct-4* 表达的细胞则维持了全能性并发育成为生殖细胞^[14]。

作为一个在胚胎发育中起着重要作用的转录因子，*Oct-4* 在发育的不同时期、不同的分化过程中发挥着多种生物学功能，其作用是通过其对靶基因的调控来实现的。因此要了解 *Oct-4* 如何调控维持细胞的全能/多能性状态，首先要了解 *Oct-4* 是怎样通过对不同靶基因的转录调控而发挥作用的。近年来对一些 *Oct-4* 的下游靶基因的研究表明，*Oct-4* 可能正调控维持细胞全能/多能性状态所需基因的转录，或者可能负调控与体细胞分化有关基因的转录。本文拟就转录因子 *Oct-4* 下游靶基因的调控研究情况作一简要介绍^[15]（图2）。

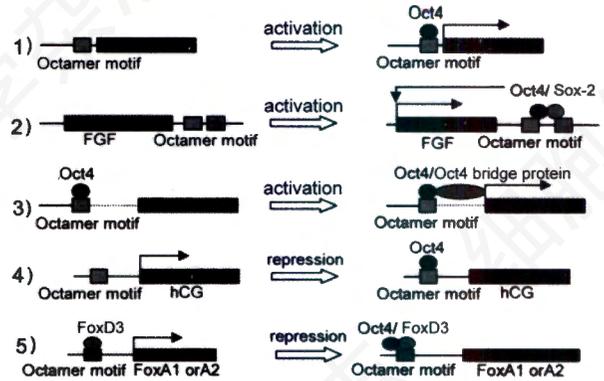


图2 *Oct-4* 对不同靶基因的调控模式(部分摘录于文献[15])

1 *Oct-4* 依赖的正调控模式

1.1 *Oct-4* 直接激活基因的转录

这是最简单的一种模式，*Oct-4* 直接结合到基因启动子上的八聚体模体位点上，直接激活该基因的转录（图2，例1）。血小板来源的生长因子 α 受体基因(*PDGF α R*)表达的调控就是通过这种模式实现的。*PDGF α R* 在哺乳动物胚胎发育中起着重要的作用。在部分缺失 *PDGF α R* 的老鼠突变体中，中胚层和神经外胚层组织发育严重缺陷，常导致出生前死亡。在早期人胚及未分化的人 Tera2 EC 细胞中，*PDGF α R* 存在 1.5 kb 和 5.0 kb 两个转录本，均由位于 *PDGF α R* 内含子 12 的 P2 启动子产生。在未分化的 Tera2 EC 细胞中 *Oct-4* 能结合到转录起始点附近的八聚体模体位点(ATGCTAAT)上增强 P2 启动子的活性。而在分化了的 Tera2 EC 细胞中，外源表达的 *Oct-4* 也能增强 P2 启动子的活性。由于 *oct-4* 只在未分化的 Tera2 EC 细胞中表达，而在分化了的 Tera2 EC 细胞不表达，因此 *oct-4* 的表达与 Tera2 EC 细胞未分化状态的维持有关^[16]。

1.2 *Oct-4* 与其他因子协同作用激活基因的转录

Sox-2 是 HMG-box (high-mobility group box) 家族转录因子的一员，在对多个 *Oct-4* 靶基因调控表达的研究过程中，发现其能同 *Oct-4* 相互作用，以不同的方式调节不同基因的转录。*Fgf-4*、*Utf-1*、*opn* 提供了 3 个 *Sox-2* 与 *Oct-4* 协同作用调控基因表达的模型。

成纤维生长因子 4 (FGF-4) 是一个在胚胎发育中起重要作用的信号分子，它对着床后鼠胚的存活是必需的，并且是鼠胚后期生长和肢端建成的信号网络中的重要组成成员。*Fgf-4* 在囊胚时期的内细胞团细胞和特异的胚胎组织例如原条，肌节和肢芽中

表达,但在成体组织中却不表达^[17]。有人认为 *Fgf-4* 可能不仅以自分泌的方式刺激内细胞团细胞的生长或/与维持,而且以旁分泌的方式提高从内细胞团分化出去的细胞的存活与增殖,同时它与原始内胚层的形成也有关^[18]。在体外, *Fgf-4* 在 ES、EC 细胞中表达,而随着其分化而表达下调^[19]。*Fgf-4* 干细胞特异的增强子元件定位在它的 3'UTR 区域,其中含有 Oct-4 结合的八聚体模体位点及与之相邻的 Sox-2 的结合位点: **TCTTTGTTTGGATGCTAAT** (黑体代表 Sox-2 的结合位点,斜体代表 Oct-4 的结合位点)。Oct-4 的 POU 结构域与 Sox-2 的 HMG 结构域介导了两者之间直接的蛋白质-蛋白质相互作用,以及与 *Fgf-4* 增强子的结合,从而形成了一个有功能的三元复合物,发挥转录激活的作用(图 2, 例 2)。在缺乏 Sox-2 的情况下, Oct-4 不足以激活 *Fgf-4* 的转录,甚至不能结合到八聚体模体位点上,这充分说明 Oct-4 只有与 Sox-2 协同作用才能激活 *Fgf-4* 的转录^[17,19-21]。

转录共活化子 *Utf-1* 在内细胞团中表达,随后只在胚胎外胚层和胚外外胚层中表达。未分化的 ES 和 EC 细胞中也有 *Utf-1* 的表达,但随着细胞分化而表达下调。*Utf-1* 能通过腺病毒 E2A 启动子上游的 ATF 位点增强其转录;同时,它不仅能与 ATF-2 的激活结构域相互作用,而且能在体内与 TF II D 复合物(由 TBP 和几个 TAF₅ 蛋白质组成)相互作用,作为一个在早期胚胎发生过程中组织特异性的转录共活化子发挥作用^[22]。

Utf-1 的增强子元件定位于其 3'UTR 区域,它含有相邻的 Oct-4 与 Sox-2 的结合位点: **ACTAGCATAACAATG** (斜体代表 Oct-4 的结合位点,黑体代表 Sox-2 的结合位点),其结构与 *Fgf-4* 中的不同。虽然在体外 Oct-1、Oct-4 和 Oct-6 都能结合到此位点上,但由于 Oct-1 和 Oct-6 的结合需要占据 Sox-2 的结合位点,而且在体内 *oct-1*、*oct-6* 和 *Utf-1* 是在不同的组织中表达,因此只有 Oct-4 才能与 Sox-2 同时结合上去,协同作用激活 *Utf-1* 的转录^[23]。

骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是一种包含 GRGDS 结构域的胞外磷蛋白。OPN 由着床前胚胎的细胞分泌,在骨、肾、蜕膜和各种上皮细胞中含量丰富。其 GRGDS 结构域能与特异的整合素亚型结合,促进细胞的黏附与迁移,可能对囊胚在子宫壁上的着床很重要。*opn* 在内细胞团细胞和 ES、EC 细胞中

表达,而在原始内胚层细胞中随着 *oct-4* 表达升高而升高。

opn 的 Oct-4 调控的增强子元件在其第一个内含子中,它含有一个特殊的回文结构,称作 PORE (palindromic Oct factor recognition element)。PORE 含有一个八聚体模体 ATGCAAAT 和一个反转的半位点 CAAAT,有一个碱基的分隔。Oct-4 必须以二聚体形式结合到 PORE 上激活 *opn* 的转录。在 PORE 附近也有一个 Sox-2 的结合位点,但与 *Fgf-4* 增强子中的作用相反,Sox-2 可能通过干扰 Oct-4 二聚体的形成而抑制 *opn* 的转录。因为 *sox-2* 在干细胞中的下调先于 *oct-4*,所以当 *sox-2* 对 *oct-4* 的干扰作用被解除时,标志着原始内胚层谱系的系列基因如 *opn* 等的表达便得以升高^[24]。

Tokuzawa 等^[25]新近发现 *Fbx15* 基因也受 Oct-4 与 Sox-2 的调控。*Fbx15* 是编码包含 F-box 蛋白基因家族的一员。虽然它在 ES 细胞的自我更新和小鼠的发育中似乎不起重要作用,但它可能参与泛素蛋白酶体(ubiquitin-proteasome)降解途径,在决定与多能性至关重要的调控蛋白的表达水平方面发挥作用。*Fbx15* 的表达模式和 *oct-4* 很相似,在未分化的 ES 细胞、早期胚胎和睾丸中均有表达。

在 *Fbx15* 基因的 5'UTR 区域含有 Oct-4 的结合位点以及相邻的 Sox-2 的结合位点: **TTTATCAT AACAATG** (斜体代表 Oct-4 的结合位点,黑体代表 Sox-2 的结合位点),Oct-4 与 Sox-2 协同作用可激活 *Fbx15* 基因在 ES 细胞中的表达^[25]。这表明有很大一部分 Oct-4 的下游靶基因可能都是通过类似的方式进行调控的。而同一套转录因子的协同作用,在不同的情况和不同的组织细胞中,对不同的靶基因可以起转录激活或者抑制的作用,充分体现了生物体经济的原则,也表明了 Oct-4 与 Sox-2 在胚胎发育中确实起着非常重要的作用。

Oct-4 不仅能同 Sox-2 协同作用激活基因的转录,也能同其他因子起作用调控基因的转录。这说明在发育过程中存在着复杂的调控网络,少数关键性的调控分子和不同的因子相互作用从而调控不同基因的表达。

Rex-1 是一个带有锌指结构的转录因子,在小鼠囊胚,滋养外胚层,成年鼠睾丸的生殖细胞,未分化的 ES、EC 细胞中均能检测到其表达。Oct-4 的结合位点位于 *Rex-1* 的 5'UTR 区域,而 *Rox-1* 的结合位点紧靠 Oct-4 结合位点的 5' 上游。Oct-4 能以

表1 Oct-4与其他因子协同作用激活基因的转录^[27]

| 靶基因 | 正调控/负调控 | 胚胎细胞类型 | 协同子 |
|---------------|----------------------------------|----------------------|-------|
| <i>Fgf-4</i> | 正 | 内细胞团, ES 细胞 | Sox-2 |
| <i>Opn</i> | Oct-4 二聚体: 正 Oct-4 / Sox-2: 负 | 原始内胚层 内细胞团, ES 细胞 | Sox-2 |
| <i>Utf-1</i> | 正 | 内细胞团, ES 细胞 | Sox-2 |
| <i>Fbx-15</i> | 正 | ES 细胞 | Sox-2 |
| <i>Rex-1</i> | 正 | ES 细胞 | Rox-1 |

剂量依赖的方式调控 *Rex-1* 的表达: 在维甲酸处理的 P19EC 细胞中检测不到 *oct-4* 的内源表达, 外源转入的 Oct-4 就与 Rox-1 协同作用激活 *Rex-1* 启动子的活性; 而在 F9EC 细胞中 *oct-4* 的内源表达水平较高, 外源转入的 Oct-4 则抑制 *Rex-1* 启动子的活性, 而 E1A 加强了这种抑制作用^[26]。由此可见, Oct-4 之所以能在激活转录和抑制转录的角色之间进行转换, 不仅取决于所处的细胞环境, 其本身表达的量, 而且取决于与之相互作用的蛋白质(表 1)^[27]。

1.3 由未知的细胞因子将在 DNA 远端结合的 Oct-4 结合到转录起始复合物上, 从而激活转录

在干细胞中, Oct-4 能在转录起始点的近端或远端激活转录活性, 但在分化细胞中, 只能在近端激活转录活性^[28], 表明在干细胞中可能表达一些特异的桥蛋白将在 DNA 远端结合的 Oct-4 结合到转录起始复合物上(图 2, 例 3)。研究发现腺病毒蛋白 E1A 具有类似的结合 Oct-4 的协同子活性, 在表达 E1A 的 293 细胞中 Oct-4 能在转录起始位点的远端激活转录活性^[28]。Oct-4 和 E1A 的这种协同作用需要 Oct-4 的 POU 结构域和 E1A 的 CR3 结构域, 但最近的研究表明还需其他结构域的参与。缺失 CR3 的 E1A 与 Oct-4 结合的亲合性只比野生型 E1A 低 3 倍, 表明 E1A 和 Oct-4 的协同促转录活性作用并不只是两个因子的简单结合, 还需要两个因子结合后构象的改变。POU 结构域和 CR3 结构域的作用形成了一个更具促转录活性的构象, 但完全活性构象的形成还需其他结构域上的位点的参与。研究还发现其他一些病毒癌基因, 如 SV40-T 抗原和 HPV16E7 蛋白也具有类似 E1A 的活性^[29]。在表达 SV40-T 抗原的 COS 细胞和表达 HPV16E7 蛋白的 HeLa 细胞中, Oct-4 都能在转录起始位点的远端激活转录活性。HPV16E7 蛋白也与 Oct-4 的 POU 结构域相互结合, 表明 Oct-4 的 POU 结构域是这些病毒癌基因共活化子结合的共同靶位点。但是 POU 结构域上哪些氨基酸残基是 Oct-4 与病毒癌基因共活化子结合所必需的, 以及

Oct-4 与病毒癌基因共活化子结合后如何改变 Oct-4 的活性构象影响其促转录活性, 还需进一步深入研究。

2 Oct-4 依赖的负调控模式

2.1 Oct-4 直接抑制基因的转录

在高等灵长目动物包括人中, 绒毛膜促性腺素 (CG) 是一个催乳因子, 在怀孕早期阻止黄体的退化, 并是母婴识别的初级信号。在人绒毛膜癌中, Oct-4 通过位于其启动子近端的八聚体模体抑制人绒毛膜促性腺素 (hCG) α , β 转录^[30,31](图 2, 例 4)。在着床前, hCG α , β 在将来产生滋养层和胎盘的滋养外胚层细胞中表达, 因此 *oct-4* 在桑椹胚外围细胞中表达的下调减轻了对 hCG 转录的抑制作用, 这可能是滋养层谱系细胞新的基因表达模式的起始事件之一。

2.2 Oct-4 通过抑制其他因子的转录激活作用而抑制基因的转录

Forkhead Box (Fox) 家族的成员可能在早期胚胎谱系决定, 特别是内胚层发育及随后的内胚层来源的器官形成中起着重要作用。Fox 家族中的一员 FoxD3 能结合并激活本家族中另两个成员 *FoxA1* 和 *FoxA2* 的转录。*FoxA1* 和 *FoxA2* 对内胚层前肠器官如肝和肺的胚胎发育是至关重要的^[32]。Guo 等^[33]报道 Oct-4 通过与 FoxD3 的 DNA 结合结构域相互作用从而抑制 *FoxA1* 和 *FoxA2* 的表达。但是 Oct-4 不直接结合或激活 *FoxA1* 和 *FoxA2* 的启动子, 而是通过作为谱系特异的转录因子如 FoxD3 的辅阻遏物来阻止 ES 细胞谱系分化基因的表达(图 2, 例 5)。

干扰素基因 (*IFN τ*) 在牛胚胎的滋养外胚层中特异地表达, 并由 Ets-2 激活其转录。Oct-4 的 POU 结构域与 Ets-2 的 DNA 结合结构域相互作用形成复合物从而抑制了 Ets-2 的转录激活作用^[34,35]。在滋养外胚层细胞中 *oct-4* 的下调减弱了这种抑制作用, 从而使得滋养外胚层特异的基因如 *IFN τ* 得以表达。这些结果说明: Oct-4 可以负调控与体细胞分化有关基因的转录, 而发育中的转换可以通过 Oct-4 对关键基因抑制作用的丧失而达到。

除了上述这些研究得比较多的靶基因外, 还有一些 Oct-4 的可能的靶基因的报道, 如 *Etn052*^[2], *Glut3/slc2a3*^[36], *Creatin kinase B*^[37] 等, 但研究尚不够充分, 对其调控机制的解释还需深入。

综上所述, 我们可以看到 Oct-4 作为转录因子

发挥转录调控作用的机制是多种多样的, 它可以在转录起始位点的近端或者远端作用于基因的转录; 它可以激活基因的表达, 也可以抑制基因的表达; 它可以直接作用于基因的启动子, 也可以与不同的蛋白质因子协同作用激活转录, 还可以抑制其他蛋白质因子的激活作用。同时 Oct-4 调控表达的基因并不仅仅是一些重要的转录因子, 如 *Rex-1*, 还有一些参与重要细胞活动的基因, 如 *Fgf-4*, *opn* 等。而 Oct-4 的下游基因能参与调控细胞不同部位, 不同水平的细胞活动, 并不令人惊奇, 因为 *oct-4* 是干细胞全能/多能性状态与分化状态转变的标志。这一转变包含大量基因的结构, 表达模式, 表达调控和功能的变化。对 Oct-4 及其下游基因的功能了解越多, 将使我们对于这一转变的过程和全能/多能性的分子本质有更深入的了解。然而对于 Oct-4 靶基因的研究仍然是远远不够的, Oct-4 是胚胎细胞全能/多能性的关键调控子, 但目前已知的一些 Oct-4 的靶基因, 还未发现具有直接参与调控胚胎细胞全能/多能性的作用, 就是对已知的一些靶基因的研究也是不甚清晰的。Oct-4 可能激活某些维持细胞全能/多能性相关的基因, 又可能抑制某些体细胞分化相关基因的转录, 如果能分别找到这样一些重要的靶基因, 那么对于全能性这一发育学基本问题及其调控网络都将会会有一个新的认识。

参考文献 (References)

- [1] Scholer HR *et al. Nature*, 1990, **344**: 435
- [2] Okamoto K *et al. Cell*, 1990, **60**:461
- [3] Rosner MH *et al. Nature*, 1990, **345**: 686
- [4] Herr W *et al. Genes Dev*, 1988, **2**: 1513
- [5] Herr W *et al. Genes Dev*, 1995, **9**: 1679
- [6] Rosenfeld MG. *Genes Dev*, 1991, **5**: 897
- [7] Scholer HR. *Trends Genet*, 1991, **7**: 323
- [8] Verrijzer CP *et al. Biochim Biophys Acta*, 1993, **1173**: 1
- [9] Palmieri SL *et al. Dev Biol*, 1994, **166**: 259
- [10] Pesce M *et al. Mech Dev*, 1998, **71**: 89
- [11] Yeom YI *et al. Mech Dev*, 1991, **35**: 171
- [12] Yeom YI *et al. Development*, 1996, **122**: 881
- [13] Pesce M *et al. Bioessays*, 1998, **20**: 722
- [14] Pesce M *et al. Stem Cells*, 2001, **19**: 271
- [15] Pan GJ *et al. Cell Res*, 2002, **12**: 321
- [16] Kraft HJ *et al. J Biol Chem*, 1996, **271**: 12873
- [17] Ambrosetti DC *et al. J Biol Chem*, 2000, **275**: 23387
- [18] Wilder PJ *et al. Dev Biol*, 1997, **192**: 614
- [19] Yuan H *et al. Genes Dev*, 1995, **9**: 2635
- [20] Ambrosetti DC *et al. Mol Cell Biol*, 1997, **17**: 6321
- [21] Johnson LR *et al. Mol Reprod Dev*, 1998, **50**: 377
- [22] Okuda A *et al. EMBO J*, 1998, **17**: 2019
- [23] Nishimoto M *et al. Mol Cell Biol*, 1999, **19**: 5453
- [24] Botquin V *et al. Genes Dev*, 1998, **12**: 2073
- [25] Tokuzawa Y *et al. Mol Cell Biol*, 2003, **23**: 2699
- [26] Ben-shushan E *et al. Mol Cell Biol*, 1998, **18**: 1866
- [27] Pesce M *et al. Mol Reprod Dev*, 2000, **55**: 452
- [28] Scholer HR *et al. Cell*, 1991, **66**: 291
- [29] Brehm A *et al. Mol Cell Biol*, 1999, **19**: 2635
- [30] Liu L *et al. J Biol Chem*, 1996, **271**: 16683
- [31] Liu L *et al. Mol Endocrinol*, 1997, **11**: 1651
- [32] Hromas R *et al. Crit Rev Oncol Hematol*, 1995, **20**: 129
- [33] Guo Y *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**: 3663
- [34] Yamamoto H *et al. Genes Dev*, 1998, **12**: 1315
- [35] Ezashi T *et al. Mol Cell Biol*, 2001, **21**: 7883
- [36] Saijoh Y *et al. Genes Cells*, 1996, **1**: 239
- [37] Du Z *et al. Biochem Biophys Res Comm*, 2001, **282**: 701

Regulation of Downstream Target Genes of Transcription Factor Oct-4 and Its Relationship with Toti/pluripotency of Embryonic Development

Yan-Mei Chen, Zhen Yao*

(Institute of Biochemistry and Cell Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences,
Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract As a transcription factor related to toti/pluripotency of embryonic development, Oct-4 activates or represses different target genes via diverse modulation mechanism, thereby plays important roles in regulation and maintenance of cell toti/pluripotent and undifferentiated state. Among the known target genes regulated by Oct-4, there are not only some important transcription factors, for example *Rex-1*, but also some genes participate in important cellular activities such as *Fgf-4*. So researches on regulation of downstream target genes of Oct-4 will help us to find out it's role in differentiation and development, and provide new insights into the understanding of toti/pluripotency and it's regulatory net in development.

Key words Oct-4; target gene; toti/pluripotency

Received: February 10, 2004 Accepted: March 26, 2004

*Corresponding author. Tel: 86-21-54921367, Fax: 86-21-54921366, E-mail: zhyao@sibs.ac.cn