

转录因子 Snail 的作用机制及其生理功能

胡士军 马兴红 杨增明*

(东北农业大学生命科学学院, 哈尔滨 150030)

摘要 Snail 为起负调节作用的锌指转录因子, 其序列和功能在不同种属动物中十分保守。Snail 超家族成员在胚胎着床、胚胎发生、肿瘤发生、细胞命运决定、细胞周期调控、左右不对称发育及创伤愈合等生理或病理过程发挥重要作用。对 Snail 的进一步研究, 不仅可以阐明 Snail 超家族的作用机制, 而且可以为探究 Snail 相关的肿瘤治疗策略提供重要的理论基础。

关键词 Snail; 锌指; 上皮细胞-间充质细胞转换; 胚胎发生; 肿瘤发生

Snail 为 Snail 家族的第一个成员, 首先是在果蝇中发现的, 在中胚层的形成过程中发挥重要作用。随后发现, Snail 的同源分子在许多种属的动物中均存在。在脊椎动物中, Snail 超家族包括两个亚族: Snail 家族和 Scratch 家族。脊椎动物的 Snail 家族包括两个成员, Snail 和 Slug。Scratch 非常保守, 在脊椎动物和非脊椎动物神经发育过程中发挥重要作用, 线虫的细胞死亡特化基因 *ces-1* 是其同源基因。在果蝇中, 除了 Snail 和 Scratch, Snail 超家族基因还编码其他两个相关的锌指蛋白 Escargot 和 Worniu^[1]。

Snail 家族成员编码具有锌指结构的转录因子。这些转录因子都具有类似的结构, 包括含有 4~6 个锌指结构的高度保守的羧基末端区域和多变的氨基酸末端区域, 其中 Cys-His(C₂H₂) 锌指结构中的 2 个半胱氨酸和 2 个组氨酸残基能与 Zn²⁺ 形成配键, 可以通过序列特异的 DNA 连接构象发挥作用。锌指由 2 个 β 折叠片、1 个 α 螺旋和含有 1 个 DNA 连接凹槽的氨基酸末端区域构成。最近的研究表明, 在人的 Snail 序列中存在 2 个糖原合酶激酶(GSK)-3 β 保守位点, GSK-3 β 的磷酸化可调节 Snail 的稳定性和亚细胞定位^[2]。Snail 可与靶基因上含有 CAGGTG 核心碱基序列的 E-box 作用元件结合, 从而调节其表达。当结合到 E-box 后, Snail 家族成员充当转录抑制因子而发挥作用。在脊椎动物中, Snail 的抑制活性不仅依赖于锌指区域, 并且也依赖于氨基酸末端的一个叫做 Snail/Gfi(SNAG) 的功能区。果蝇的 Snail 缺少 SNAG 功能区, 但它的抑制活性受羧基末端结合蛋白(carboxy-terminal binding protein, CtBP) 所调节^[1]。

大量的研究表明, Snail 家族分子具有促进细胞迁移的作用, 其中包括上皮细胞-间充质细胞转换(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。在发生 EMT 的过程中, 特定区域的上皮细胞基因表达发生彻底转变, 其中 E-钙黏蛋白(E-cadherin) 的下调似乎是关键事件^[3]。发生 EMT 的细胞失去细胞极性和细胞间连接, 细胞外基质成分发生降解, 细胞变得具有迁移性, 可从上皮上游离下来并迁移到不同的部位。EMT 以严格的时空调节方式发生于正常胚胎发育的特殊时期, 如原肠胚形成、神经嵴形成和其他组织形态发生过程, 并在癌症扩散、伤口愈合等过程中也发挥着很重要的作用。在多数肿瘤和胚胎的形态发生过程中, EMT 可由 Snail 从不同途径得到启动。Snail 在这个过程中发挥核心作用, 协调不同的信号通路。

1 Snail 的靶基因

E-钙黏蛋白被认为是 Snail 直接作用的靶基因。Snail 通过直接抑制 E-钙黏蛋白的表达, 将上皮细胞转换为间充质细胞。E-钙黏蛋白是典型的单次跨膜糖蛋白——钙黏蛋白(cadherin) 家族的成员, 可以调节 Ca²⁺ 依赖性细胞之间的黏合, 在发育、细胞极化和组织形成等方面发挥重要作用。同亲性的 E-钙黏蛋白细胞外区域相互作用后, 细胞内通过与连环蛋白(catenin) 相互作用, 在黏合连接处直接或间接地与肌动蛋白细胞骨架相连接。在许多癌症发生

收稿日期: 2005-06-29 接受日期: 2005-12-05

国家自然科学基金资助项目(No.30270163)

* 通讯作者。Tel: 0451-55191416, Fax: 0451-55103336, E-mail:

zmyang@neau.edu.cn

中, E-钙黏蛋白的表达下调或缺失, 钙粘蛋白-连环蛋白黏合复合物的破坏与许多病理和临床特征相关^[4]。在 Snail 表达细胞中, 内源性 E-钙黏蛋白的启动子富含脱乙酰基组蛋白 H3 和 H4。Snail 对 E-钙黏蛋白的抑制作用可通过古柳菌素 A(trichostatin A, TSA) 处理来解除。体内和体外实验都证明, 依赖于 Snail 的 SNAG 构象。小鼠 Snail 与 HDAC1/2 和共抑制物 mSin3A 可形成多分子的抑制复合物, 从而改变染色质的局部结构来抑制 E-钙黏蛋白表达^[5]。

Snail 表达后导致的上皮细胞间连接的破坏不局限于对黏合连接的破坏, 还可能与紧密连接的破坏有很大的关系。在 MDCK 细胞中, Snail 不仅下调 E-钙黏蛋白, 还可下调 claudin-1、occludin 和 ZO-1 等紧密连接蛋白的表达。与 E-钙黏蛋白被 Snail 抑制的方式类似, occludin 的下调发生在转录水平, 而 claudin-1 和 ZO-1 的抑制却只发生在蛋白质水平。虽然小鼠和人 claudin-1 的启动子区域都有两个 E-box, 但 claudin-1 的启动子活性并不受 Snail 过表达的影响^[6]。然而, Snail 对 claudin 家族的其他成员 claudin-3、claudin-4 和 claudin-7 的抑制不仅发生在转译水平, 而且可以抑制它们的启动子活性, 从而抑制其 mRNA 表达^[7]。虽然这些 claudins 都含有 E-box DNA 序列, 但 Snail 对它们的抑制机制却有所不同。

至今, 已发现一系列 Snail 直接或间接调节的其他靶基因。Snail 可以下调桥粒蛋白(desmoplakin)、上皮黏蛋白1(Muc-1)和细胞角蛋白18(cytokeratin 18)等上皮标志分子, 并导致波形蛋白(vimentin)和纤连蛋白(fibronectin)等间充质细胞标志分子的上调或重新分配^[1]。最近的研究表明, 维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)^[8]和 p21^[9]可能是 Snail 抑制的靶基因之一。在肝癌细胞^[10]和扁平细胞肿瘤^[11]中, Snail 的转染可以上调基质金属蛋白酶-2(MMP-2)的基因表达。然而, 在 MMPs 基因家族的启动子区域并不存在 E-box 结合位点, 所以 Snail 很可能不是直接作用于 MMPs 的转录。

2 胚胎着床与胚胎发生

我们的结果表明, Snail 在小鼠胚胎着床和蜕膜化过程中起重要作用。在妊娠早期, Snail 在小鼠胚胎着床位点的腔上皮皮下基质中呈强表达, 而在非着床位点未检测到其表达。此外, 在假孕的小鼠子

宫中也未检测到其表达。当胚胎处于休眠状态时, 并无 Snail 表达。只有当用雌激素处理激活胚胎并启动胚胎着床后, 才可在子宫中检测到 Snail 的特异表达^[12]。Snail 不仅具有阻止细胞死亡的作用^[13], 还具有抑制紧密连接相关蛋白表达的功能^[7], 因此在胚胎着床位点处表达的 Snail 不仅可防止该处的细胞发生死亡, 又可阻止在该处形成紧密连接, 从而有利于胚胎穿过内膜, 而与血管建立联系。此外, 由于 Snail 家族成员可以调节多种细胞外基质^[14], 并且 MMPs 家族成员在胚胎着床过程中发挥着重要作用^[15], Snail 可能协调 MMPs 等着床相关分子的表达, 从而在胚胎着床过程中发挥重要作用。

在动物的胚胎发生过程中, 新生组织器官的形成与细胞大规模规律性的运动密切相关。中胚层和神经嵴是由原条和神经管等原始组织再分层并迁移而形成的。再分层是由 EMT 启动并调节的, 将上皮细胞转换成间充质细胞, 并通过细胞外基质迁移形成特异性组织。在野生型小鼠的胚胎发生过程中, Snail 表达于将要发生细胞迁移的细胞群中, 包括原条、中胚层、体节、神经嵴和肢芽细胞等。并且在发生 EMT 的区域, E-钙黏蛋白的表达受到抑制^[16]。

由于在很多动物中均具有 Snail 同源基因, Snail 很可能在这些动物的中胚层发育过程中发挥重要作用。在小鼠的原肠胚形成过程中, E-钙黏蛋白的下调对于中胚层细胞的内移非常重要。Snail 基因剔除后, 小鼠胚胎死于原肠胚时期。这些胚胎中 E-钙黏蛋白表达异常, 导致中胚层细胞维持上皮细胞的特征, 如细胞具有极性及细胞之间存在黏合连接等^[17]。因此, 在原肠胚时期 Snail 可抑制 E-钙黏蛋白的表达, 并对原肠胚形态发生过程中的 EMT 起重要作用。而在鸡胚中, Slug 取代 Snail 发挥引导 EMT 的作用。在爪蟾中, Snail 和 Slug 都表达于原肠作用迁移前的细胞群中。海鞘类和文昌鱼等脊索动物虽然没有神经嵴, 但在这些脊索动物的背侧神经细胞中也表达 Snail, 而这些细胞正是脊椎动物神经嵴形成的位置^[1]。果蝇中, 4 个 Snail 超家族的基因(snail、escargot、worniu 和 scratch)主要在神经系统中表达^[18]。最近的研究表明, 果蝇脑的正常发育需要 worniu 的参与^[19]。因此, Snail 家族在脊椎动物和非脊椎动物的原肠运动及神经发育过程中发挥十分保守的作用。

Notch 信号网络在胚胎发育过程中具有促进 EMT

的作用。哺乳动物中存在4个Notch基因,分别编码4个单次跨膜受体蛋白(Notch1、Notch2、Notch3及Notch4)。当Notch蛋白受体与其配体结合后即可激活Notch信号通路,使膜上释放的Notch胞内区部分(NotchIC)转位于细胞核内,与转录因子CBF-1(C-promoter binding protein-1)/RBP-Jk(recombination signal binding protein-J Kappa)结合调节基因表达^[20]。对Notch1及其相关的转录因子RBP-Jk突变的小鼠胚胎的分析表明,缺少Notch信号的胚胎呈现出严重的心脏内Snail表达缺失、心脏内细胞间连接复合物的异常维持和心脏瓣膜发育过程中EMT的失败。在猪动脉内皮(pig aortic endothelial, PAE)细胞系和野生型小鼠胚胎的成纤维细胞中,Notch1依赖于RBP-Jk可以激活Snail启动子^[21]。另外的研究表明,在上皮肿瘤细胞中Ras可以作为Notch上游分子发挥作用,也能激活Snail启动子^[22]。因为Ras也调节心脏中的EMT,所以Notch信号通路在心内膜中可能处于Ras下游,可调节Snail的激活。

哺乳动物中腭的融合是一个复杂的过程,包括一系列协调的细胞事件——细胞凋亡和EMT。野生型小鼠中,正在发育的腭间质细胞和中线上皮缝(midline epithelial seam)的一些细胞亚群表达的Snail,可下调E-钙黏蛋白的表达,并可以启动EMT过程中表型的改变,从而发育成正常的腭表型。而转化生长因子- β 3(TGF- β 3)剔除的小鼠胚胎中,在腭处异常表达的诱导分子TGF- β 1能激活中嵴上皮(medial edge epithelium)细胞表达Snail,并且使这些细胞存活下来,从而分化成为后来的角质化上皮层,最终发育成分开的腭^[23]。此外,在MDCK细胞中,依赖于促分裂原活化蛋白激酶(MAPK)和3-磷酸磷脂酰肌醇激酶(PI3K)活性,TGF- β 1可以通过激活Snail启动子活性来诱导Snail表达,最终激活EMT^[22]。在毛囊形态发生(hair follicle morphogenesis)过程中,TGF- β 2可以瞬时地诱导Snail表达,并能激活Ras-MARK通路^[24]。作为TGF- β 下游关键的信号转导元件,Smad3突变后可防止由单侧输尿管梗阻(unilateral ureteral obstruction, UUO)而导致的肾小管间质性纤维化(tubulointerstitial fibrosis),破坏EMT^[25],并可阻止晶状体上皮向间充质的形态表型的改变^[26]。在体外培养的上皮细胞中,TGF- β 2抗体可以封闭Snail及其他上皮标志分子的表达。Snail表达的干扰和Smad3的表达缺失,致使EMT不能正常进行。

因此在TGF- β -Smad3信号通路诱导EMT的过程中,Snail是一个关键的早期作用因子。

成纤维细胞生长因子(FGF)信号在原肠胚形成时期的中胚层迁移和模式形成(patterning)过程中起重要作用。在原条中,FGF受体1通过控制Snail和E-钙黏蛋白的表达来调节EMT和中胚层的形态发生。在FGF受体1突变的小鼠胚胎中,到原条后期时Snail的表达下调,从而导致E-钙黏蛋白的表达异常。尽管Wnt3a表达于原条后期,但Wnt信号通路的直接靶基因却不能被激活。异常表达的E-钙黏蛋白与细胞内游离的 β -连环蛋白结合后,可使Wnt3a的表达减弱。通过干扰E-钙黏蛋白的表达,能够在原条处恢复内源性Wnt的表达^[16]。Snail对E-钙黏蛋白表达的抑制作用与FGF和Wnt信号的通路之间密切相关。典型的Wnt信号通路的激活可稳定胞质中的 β -连环蛋白,从而使其可以与TCF/LEF转录因子结合,并一起转位细胞核后调节基因表达。然而,高水平的E-钙黏蛋白可使 β -连环蛋白从细胞膜上的黏合复合物中分离下来^[27]。E-钙黏蛋白作为 β -连环蛋白信号的调节分子,和转录因子LEF-1一样,都可与 β -连环蛋白形成复杂的复合物,并竞争相同的胞内信号库。所以,在原肠胚形成期的原条中,FGF信号通过维持Snail表达以及降低E-钙黏蛋白的水平,不仅可调节EMT和中胚层中原始细胞的迁移,也在局部允许胞质中 β -连环蛋白水平快速的、非抑制性的积累,从而促进Wnt信号。最近的研究表明,Snail含有 β -连环蛋白样模体,从而Wnt信号也可以稳定Snail,调控EMT^[28]。这些研究表明,FGF和Wnt信号通路在小鼠原肠胚形成过程中与Snail和E-钙黏蛋白密切相关,在胚胎发生的细胞黏着过程中起重要作用。

3 肿瘤发生

肿瘤转移初期的重要事件之一是肿瘤细胞之间特异连接的破坏,导致肿瘤细胞侵入到周围的组织和血管,继而进行扩散。大量的实验证明,EMT在恶性上皮肿瘤的发育和进展过程中发挥重要作用,Snail在肿瘤中可以激活EMT。Snail表达的增加与肿瘤细胞的侵入能力呈正相关。在多数肿瘤组织以及从口腔扁平细胞肿瘤、乳腺癌、胰腺癌、结肠癌、肝癌、膀胱癌和黑素瘤等癌症分离出的细胞系中,均可以检测到Snail和E-钙黏蛋白的负相关表达关系^[29]。

在多种扁平上皮肿瘤细胞(squamous carcinoma cells, SCC)系中, Wnt-5a 在其中的 HOC719-NE、HOC313 或 TSU 细胞系中大量表达, 同时伴随着 Snail 上调、E-钙黏蛋白下调和间充质细胞标志分子——波形蛋白的表达升高^[30]。因此, Wnt-5a 上调后诱导的 Snail 表达可能是人类扁平上皮肿瘤恶性表型的标志事件之一。卵巢癌细胞系 SKOV3 和 OVCAR3 中, 在缺氧和正常给予氧的细胞培养条件下, 均有不同程度的 E-钙黏蛋白 mRNA 和蛋白质的表达降低, 并伴随着 Snail mRNA 的表达水平上调^[31]。缺氧-HIF-1 α 和缺氧-Snail-钙黏蛋白系统可能为恶性卵巢肿瘤的分子机制研究提供了新的方向。Fujita 等^[32]证实, 乳腺上皮细胞中 MTA3 作为一种依赖于雌激素途径的 Mi-2/NuRD 转录抑制复合物成分, 能以组蛋白去乙酰化酶(HDAC)依赖性的机制直接抑制 Snail 转录。在雌激素受体(ER)阴性的乳腺癌中, ER 和 MTA3 的缺失导致转录抑制因子 Snail 的异常表达, 从而导致 E-钙黏蛋白的表达缺失, 使上皮组织发生重建并表现为侵入性生长。虽然 MTA3 转录及其蛋白质的内源性表达都依赖于 ER 的活性, 然而似乎 MTA3 基因不是由 ER 直接激活, 关键的一些中间因子也许应答 ER 后, 并进而激活 MTA3 的基因表达。这一结果阐述了雌激素和 Snail 表达之间的关系, 并认为 ER 的丢失可能促进肿瘤的生长。

在人结肠癌中, Snail 通过位于维生素 D 受体启动子区域的 3 个 E-box 类似序列, 可以抑制并阻断 1 α ,25-二羟维生素 D₃(1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃)类似物的抗肿瘤作用^[8]。由于 1 α ,25-二羟维生素 D₃类似物可以促进 E-钙黏蛋白的表达, 所以在人结肠癌的发生过程中, VDR 和 SNAIL 表达的平衡关系对于 E-钙黏蛋白的表达调节至关重要。Zhou 等^[2]利用大量的肿瘤细胞系证明, Snail 序列含有 2 个 GSK-3 β 的保守基序, 可以作为 GSK-3 β 的底物。模体 1 中 2 个丝氨酸的磷酸化调节 β -Trecp 引起的泛素化(ubiquitination), 而模体 2 则含有 4 个丝氨酸残基并邻近于 1 个细胞核外转运信号(nuclear export signal, NES), 调控 Snail 的亚细胞定位。通过在体和离体实验证明, 核内 GSK-3 β 磷酸化 Snail 的模体 2, 促进 Snail 转位到核外。然而, 胞质内的 GSK-3 β 磷酸化模体 1 并诱导 β -Trecp 的识别, 继而泛素化并降解。此外, Snail 的磷酸化和亚细胞分布也由与细胞本身相连的细胞外基质所调节^[33]。由此可见, 在

肿瘤细胞中, 非转录水平上存在一个依赖于细胞外环境的、有效调节 Snail 的机制。

4 细胞存活

研究证明, Snail 超家族成员在调节细胞的存活方面发挥一定的作用。在线虫神经原中, CES-2 可以抑制 CES-1 功能, 从而使细胞死亡激活因子 EGL-1 抑制存活基因 CED-9, 并使细胞死亡蛋白 CED-4 和 CED-3 活化, 导致神经元细胞死亡^[1]。在哺乳动物中已经证明, Snail 可以阻止细胞周期并使细胞可以抵抗由于生存因子的缺失或由前凋亡信号诱导的细胞死亡^[13]。当大鼠胎儿肝细胞在 TGF- β 存在情况下培养时, 大多数细胞发生凋亡, 但其中的一个细胞亚群可存活下来, 并伴随着 Snail 的表达^[34]。因此, Snail 超家族成员也可作为抗凋亡因子发挥作用。

5 其他功能

在果蝇原肠胚形成过程中, 与腹沟形成相关的细胞形态的改变伴随着有丝分裂的抑制。Tribbles 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 依赖于 Snail 的功能, 能够中和 String, 而 String 是 CDC25 磷酸酶的同源物, 是有丝分裂过程中必需的。因此, Snail 可能作为有丝分裂抑制因子。Escargot 和小鼠的 Snail 参与了一些组织多倍性的调控, 其中包括果蝇成虫盘细胞、小鼠滋养层细胞和人类巨核细胞, 这两种蛋白质都可以抑制细胞核内 DNA 复制^[1]。Snail 短暂且不对称地表达于鸡胚右侧中胚层。在小鼠胚胎中, 也存在短暂的 Snail 的左右不对称表达。用 Snail 的反义核苷酸处理早期鸡胚, 可导致心脏位置的随机选择, Snail 可能作为 TGF- β 超家族成员 Nodal 下游分子及转录因子 Pitx-2 的上游分子, 从而发挥两侧机体不对称作用。其中 Pitx-2 是一个 bicoid 同源盒蛋白, 负责激活左侧特异性的分化过程^[35]。在成体创伤皮肤的重新上皮化过程中, 也存在类似 EMT 的一些特征, 如细胞骨架网络的重新调整、细胞黏着结构的改造和细胞运动性的出现。通过小鼠和人的在体或离体实验证明, Slug 可以调节在皮肤创伤中重新上皮化过程的 EMT 样事件^[36]。

Snail 超家族分子在不同种属动物中发挥着各种各样的功能。在生理或病理过程中, 虽然已经得到了大量有关 Snail 信号通路的实验数据, 但还需要深入探究 Snail 超家族各成员的作用机制。由于 Snail 与多种信号通路发生联系, 涉及的相关分子也很

多, 进一步研究 Snail 与 Snail 超家族其他成员之间的关系, 以及 Snail 所涉及的信号通路, 对了解正常的发育过程以及病理过程具有重要的意义, 并可能为发现新的肿瘤治疗策略提供理论基础。

参考文献 (References)

- [1] Nieto MA. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2002, **3**: 155
- [2] Zhou BP *et al.* *Nat Cell Biol*, 2004, **6**: 931
- [3] Jechlinger M *et al.* *Oncogene*, 2003, **22**: 7155
- [4] Fearon ER. *Cancer Cell*, 2003, **3**: 307
- [5] Peinado H *et al.* *Mol Cell Biol*, 2004, **24**: 306
- [6] Ohkubo T *et al.* *J Cell Sci*, 2004, **117**: 1675
- [7] Ikenouchi J *et al.* *J Cell Sci*, 2003, **116**: 1959
- [8] Palmer HG *et al.* *Nat Med*, 2004, **10**: 917
- [9] Takahashi E *et al.* *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, **325**: 1136
- [10] Miyoshi A *et al.* *Br J Cancer*, 2004, **90**: 1265
- [11] Yokoyama K *et al.* *Int J Oncol*, 2003, **22**: 891
- [12] Ma XH *et al.* *Mol Reprod Dev*, 2006, **73**: 133
- [13] Vega S *et al.* *Genes Dev*, 2004, **18**: 1131
- [14] Seki K *et al.* *J Biol Chem*, 2003, **278**: 41862
- [15] Dey SK *et al.* *Endocr Rev*, 2004, **25**: 341
- [16] Ciruna B *et al.* *Dev Cell*, 2001, **1**: 37
- [17] Carver EA *et al.* *Mol Cell Biol*, 2001, **21**: 8184
- [18] Hemavathy K *et al.* *Dev Biol*, 2004, **269**: 411
- [19] Ashraf SI *et al.* *Dev Dyn*, 2004, **231**: 379
- [20] Weng AP *et al.* *Curr Opin Genet Dev*, 2004, **14**: 48
- [21] Timmerman LA *et al.* *Genes Dev*, 2004, **18**: 99
- [22] Peinado H *et al.* *J Biol Chem*, 2003, **278**: 21113
- [23] Martinez-Alvarez C *et al.* *Dev Biol*, 2004, **265**: 207
- [24] Jamora C *et al.* *PLoS Biol*, 2005, **3**: e11
- [25] Sato M *et al.* *J Clin Invest*, 2003, **112**: 1486
- [26] Saika S *et al.* *Am J Pathol*, 2004, **164**: 651
- [27] Nelson WJ *et al.* *Science*, 2004, **303**: 1483
- [28] Yook JI *et al.* *J Biol Chem*, 2005, **280**: 11740
- [29] Jiao W *et al.* *Br J Cancer*, 2002, **86**: 98
- [30] Taki M *et al.* *Cancer Sci*, 2003, **94**: 593
- [31] Imai T *et al.* *Am J Pathol*, 2003, **163**: 1437
- [32] Fujita N *et al.* *Cell*, 2003, **113**: 207
- [33] Dominguez D *et al.* *Mol Cell Biol*, 2003, **23**: 5078
- [34] Valdes F *et al.* *Mol Cancer Res*, 2002, **1**: 68
- [35] Capdevila J *et al.* *Cell*, 2000, **101**: 9
- [36] Savagner P *et al.* *J Cell Physiol*, 2005, **202**: 858

The Mechanism and Physiological Function of Transcriptional Factor Snail

Shi-Jun Hu, Xing-Hong Ma, Zeng-Ming Yang*

(College of Life Science, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

Abstract Snail is a transcription factor of the zinc-finger type as a negatively regulator, and very conservative in different species. Snail superfamily plays important roles in the physiological and pathological progresses, such as embryo implantation, embryogenesis, carcinogenesis, cell fate determination, cell cycle regulation, left-right asymmetry, wound healing and so on. Further study on Snail not only illuminates the functions of Snail superfamily, but also offers theoretical foundations for exploring tumor therapeutic strategies.

Key words Snail; zinc-finger; epithelial-mesenchymal transition; embryogenesis; carcinogenesis

Received: June 29, 2005 Accepted: December 5, 2005

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30270163)

*Corresponding author. Tel: 86-0451-55191416, Fax: 86-0451-55103336, E-mail: zmyang@neau.edu.cn