

INSM1 在神经内分泌系统和胰腺发育中的调控作用

尤玉慧¹ 蔡涛² 陈翔^{1*}⁽¹⁾温州医学院附属第二医院康复科, 温州 325027; ⁽²⁾美国国立卫生研究院, 贝塞斯达 20892-4322)

摘要 INSM1 (Insulinoma associated-1, IA-1) 是一类含有锌指结构的转录因子。INSM1 在小鼠胚胎神经内分泌细胞和胰岛细胞发育中发挥关键作用。INSM1 在许多神经内分泌肿瘤中有异常高表达。深入理解 INSM1 在神经内分泌细胞和胰岛发育中的分子机制将有助于研究神经内分泌发育、肿瘤等相关疾病的治疗措施。为此, 我们就近年来 INSM1 的研究进展作一综述。

关键词 INSM1; 神经内分泌; 神经发育; 胰岛; 神经内分泌肿瘤

INSM1 (Insulinoma associated-1) 是在 90 年代初从人的胰岛素瘤减数杂交 cDNA 文库中分离到的, 称为胰岛素瘤相关蛋白 1, 即 IA-1 或 INSM1。INSM1 主要表达在发育的神经内分泌系统、胰腺及其相关的肿瘤中, 对神经内分泌系统和胰岛的正常发育发挥重要的调控作用。近年来, 随着神经发育性疾病、内分泌疾病、肿瘤及脑血管疾病的不断增多, INSM1 在神经系统、神经内分泌系统和胰岛发育过程中的作用也越来越受到关注。经过研究人员的积极探索, INSM1 在发育过程中的调控作用被逐渐揭开。为了解 INSM1 的研究现状并为进一步的研究提供理论基础, 我们就近年来有关 INSM1 研究的文献报道作一综述。

1 INSM1 概述

1.1 INSM1 的结构

人 INSM1 基因定位于染色体 20p11.2^[1]。INSM1 的 cDNA 序列包含 2 838 个碱基对(bp), 其中 1 530bp 的开放读码框可以翻译成等电点为 9.1、含 510 个氨基酸序列的蛋白质, 分子量为 62.9 kDa。根据推测的蛋白质序列, INSM1 可以分为两个主要区域。在氨基末端(a.a. 1~250)区, 富含脯氨酸、甘氨酸和丙氨酸残基, 还包括 1 个 SNAG 模体(Motif), 1 个核定位信号序列(a.a. 221~246)、4 个双碱性氨基酸(dibasic amino acid)序列(a.a. 8~9, a.a. 11~12, a.a. 221~222, a.a. 227~228)和 1 个酰胺化信号序列(a.a. 198~201); 在羧基末端区, 存在 5 个 Cys2-His2 锌指蛋白结构域^[2]。

1.2 不同物种的 INSM1 的同源性

基于不同物种的蛋白质序列的进化性研究发现, 人与猩猩的 INSM1 结构有 99.4% 的同源性, 与小鼠的同源性为 90.6%。人与非洲蟾蜍、斑马鱼、果

蝇和线虫的 INSM1 同源性分别为 55.7%、54.8%、22.6% 和 18.2%^[3]。高度进化保守的同源性提示其在生命活动中的重要性。

1.3 INSM1 的表达特点

无论是在非脊椎动物还是在哺乳动物, INSM1 最显著的特征是其主要表达在某些发育阶段的神经内分泌组织。特别是在中枢神经组织、胰岛和神经内分泌肿瘤中有较高的表达^[1,4,5]。INSM1 出现在大多数神经增殖区的神经细胞母细胞和新生神经细胞中, 如胚胎新皮质、外侧神经节隆突、中脑、视网膜、后脑和脊索; 植物神经、背根、三叉神经和螺旋神经节, 嗅上皮和犁鼻器上皮及出生后的下脑。也见于幼年 and 成人的齿状回的颗粒细胞下区、脑室下区、通往嗅球的头端迁移渠道等^[6]。线虫 INSM1 的同源基因 *elg-46* 表达在神经细胞的终末分化期, 并调节其分化增殖过程^[7]。在青鳉鱼(medaka)的神经发育过程中, INSM1 家族成员 OL-insm1b 也存在类似的高表达^[8]。另外, 在甲状腺、肾上腺、胸腺等内分泌器官的发育过程中也发现 INSM1 的表达。

2 INSM1 在发育中的作用

2.1 INSM1 在神经系统发育中的作用

INSM1 在神经系统的发育过程中具有重要的作用。基底干细胞是哺乳动物新皮质神经元的主要来源, INSM1 作为新皮层基底干细胞生物发生的主要调节因子, 在整个大脑具有泛神经分化作用, 能够促进新皮质基底干细胞的形成^[9]。缺失 *Insm1* 基因的小

收稿日期: 2010-08-10 接受日期: 2010-08-19

* 通讯作者。Tel: 0577-88879138, E-mail: Chenxiangnj2005@yahoo.

com.cn

鼠胚胎只有一半数量的基底干细胞并且其皮质板径向厚度明显变薄。抑制 *Insm1* 基因的表达将导致脑室区基底侧神经上皮细胞的有丝分裂并诱导基底干细胞标记物 *Tbr2*(t box brain 2) 的表达。值得注意的是, 这些细胞不表达神经发生干细胞标记物 *Tis21* (TPA-induced sequence 21), 只进行自身扩增而不产生神经元。这提示 INSM1 参与基底干细胞的增殖, 是新皮质发生的标记物^[9]。

2.2 INSM1 在神经内分泌系统发育中的作用

交感肾上腺细胞源于神经嵴细胞并由它们发育成交感神经元和肾上腺嗜铬细胞。交感肾上腺系统前体细胞的分化可以通过神经亚特异性基因如 *Th* (tyrosine hydroxylase) 和 *Dbh* (dopamine beta-hydroxylase) 来评价。*Mash1* (mammalian achaete scute homolog 1)、*Phox2a* (paired-like homeobox 2a)、*Gata3* (GATA binding protein-3) 和 *Hand2* (heart and neural crest derivatives expressed 2) 也控制着交感肾上腺前体细胞的分化。研究发现, 这些基因在 *Insm1* 基因敲除小鼠中表达延缓, 表明 *Insm1* 在交感肾上腺系统前体细胞分化的转录调控网络中发挥作用。*Insm1* 基因敲除小鼠也存在控制儿茶酚胺合成和分泌蛋白基因的表达下调及前体细胞增殖的减少等现象。虽然交感神经元能够最终突破这种阻碍并且成熟, 但交感神经节变得很小。与此同时, *Insm1* 基因突变小鼠嗜铬细胞终末分化也发生了显著变化, 最终导致交感肾上腺系统的发育严重受损。*Insm1* 突变小鼠和 *Mash1* 突变小鼠表型很相似, 提示 INSM1 可能参与 *Mash1* 在交感肾上腺前体细胞亚型特异性分化方面的调控作用^[10]。另外, 儿茶酚胺是小鼠胚胎发育必需的^[11], 在 *Insm1* 基因敲除的纯合子小鼠, 其早期胚胎致死性和儿茶酚胺的合成缺陷也都提示 INSM1 是交感肾上腺系统发育的关键因子^[10]。

单胺能神经元包括中枢 5-羟色胺能神经元和去甲肾上腺素能神经元两种亚型。研究发现, INSM1 是这两种亚型神经元分化的关键调节因子, 特别是在获得他们特有的神经递质表型方面。当后脑单胺能神经元前体细胞进入细胞周期时, *Insm1* 开始表达并与前神经因子 *Ascl1* (achaete-scute homolog 1) 的表达有部分重叠。与此同时, 后脑保守的 *Insm1* 基因顺式调节序列能够被 *Ascl1* 所限制, *Ascl1* 是腹侧后脑 INSM1 表达所必须的调节因子。在 *Insm1* 基因敲除的小鼠模型中, 影响 5-羟色胺能神经元分化命运的 *Pet1* (plasmacytoma expressed transcript 1)、*Lmx11β*

(LIM homeobox transcription factor 1, beta) 和 *Gata2* (GATA binding protein-2) 的表达明显降低。尽管 *Insm1* 基因敲除小鼠 5-羟色胺能前体细胞能够开始分化, 但是会因为其缺少 5-羟色胺生物合成的关键酶——色氨酸羟化酶——而不能产生 5-羟色胺。研究发现, INSM1 和 *Ascl1* 共同调节 *Tph2* (tryptophan hydroxylase 2) 的表达。在 INSM1 基因敲除小鼠脑干的去甲肾上腺素能神经元中心, 酪氨酸羟化酶的表达延迟, 并且延髓去甲肾上腺素能神经元胞核明显减少。另外, 研究证实 INSM1 并不是去甲肾上腺素生物合成第二号关键酶(多巴胺 β-羟化酶)的合成所必需的, 该酶的合成主要由 *Ascl1* 控制。因此, INSM1 独立或者和 *Ascl1* 共同调节不同亚型单胺能神经元神经递质的生物合成^[12]。

INSM1 作为一种 Cys2-His2 锌指转录因子, 它在进化中相当保守, 其在线虫和果蝇中的同源基因分别为 *egl-46* 和 *nerfin-1*。*Egl-46* 和 *nerfin-1* 广泛参与神经系统的分化, 包括细胞命运决定、轴突导向和细胞迁移等。研究人员在斑马鱼中发现了两种 INSM1 样基因(*insmla* 和 *insmlb*), 并且分析了它们在胚胎发育过程中的表达模式。斑马鱼 *insmla* 和 *insmlb* 与前神经元标记物 *delta* 具有相似的表达模式, 与神经元标记物 *elav13* 的表达有重叠。斑马鱼胚胎胰腺干细胞发生区也检测到这两种 INSM1 样转录产物的存在。*insmla* 与 *insmlb* 的表达特征及它们在无脊椎动物的功能作用, 提示其参与早期神经发生过程中 INSM1 转录因子家族介导的一条保守信号通路^[13]。在非洲蟾蜍胚胎的研究发现, INSM1 在其去甲肾上腺素能初级神经元形成中起重要作用, 而这些细胞的形成依赖于 BMPs (bone morphogenetic proteins) 并被 Notch 抑制, 同时受到转录因子 *Xash1* (xenopus achaete-scute homolog 1)、*Phox2a* 和 *Hand2* 的调节^[14]。以上研究均提示 INSM1 在神经内分泌系统的发育过程中起重要调控作用。

2.3 INSM1 在胰岛发育中的作用

作为胰腺发育起源的胰腺原基(pancreatic diverticula)由背胰原基(dorsal pancreatic primordium)和腹胰原基(ventral pancreatic primordium)组成, 其内包含能够产生多种细胞的上皮干细胞。在发育过程中, 基因表达的特殊程序既能限制这些干细胞的发育潜能, 也能促进它们的分化。研究发现, INSM1 在小鼠胰腺和小肠内分泌细胞表达并且调控其发育。在 *Insm1* 基因敲除的小鼠胰腺中, 虽可见内分泌前体细

胞的形成且其发育似乎也正常,但是 β 细胞的发育却严重受损,该小鼠只存在少量具有胰岛素分泌能力的 β 细胞。*Insm1*基因敲除小鼠体内与胰岛相关的转录产物也明显减少,这可能是导致胰腺内分泌细胞发育受损的原因。另外,*Insm1*基因敲除小鼠胰腺内分泌前体细胞蓄积并且不能表达任何相关激素。内分泌细胞分化的标志是参与分泌和囊泡运输的蛋白质的积累,但在*Insm1*基因敲除小鼠中许多相关基因的表达显著下降。因此,INSM1控制着参与分泌机制的激素和蛋白质的基因表达程序。最近,Zhang等^[15]在人胰腺癌细胞PANC1的研究中发现,INSM1可以直接或者间接调控多种胰岛转录因子(islet transcription factor, ITFs)家族成员和胰岛素基因的表达。总之,体内外的实验数据都证明INSM1在胰腺内分泌细胞发育中的关键作用^[16]。

3 INSM1的表达调控机制

3.1 INSM1在神经发育中的表达调控

INSM1与Notch信号同步失活研究表明,INSM1参与视网膜基底干细胞分化的起始过程^[17]。同Notch一样,INSM1能够对抗胰腺内分泌细胞发育中的Ngn3(neurogenin 3);对抗正肾上腺神经元前体细胞发育中的Xash1^[14,18]。INSM1在发育的小脑和成神经管细胞瘤细胞中高表达^[19]。成神经管细胞瘤是起源于小脑颗粒细胞层的儿童常见脑肿瘤,它与Sonic Hedgehog(Shh)信号通路的混乱活化有关^[20,21],与此相似,小脑的发育在很大程度上也依赖于Shh信号通路。在小鼠小脑的发育过程中,INSM1能够延长其发育过程中Shh信号通路活化时间窗。另外,用Shh处理培养的小脑颗粒前体细胞能够诱导INSM1的表达,这提供了在小脑发育和成神经管细胞瘤中INSM1与Shh信号通路相关的直接证据^[19]。

3.2 INSM1在神经内分泌系统发育中的表达调控

Mash1、*Phox2a/b*、*Hand2*和*Gata2/3*是交感肾上腺系统(sympathetic-adrenal-system, SA)发育所必需的基因。如前所述,*Insm1*和*Mash1*基因敲除小鼠的表型很相似,提示INSM1可能介导*Mash1*在交感肾上腺前体细胞亚型特异性分化方面的作用^[10]。因此,INSM1可能是*Mash1*调节的直接目标^[22]。在*Phox2b*和*Mash1*基因敲除小鼠SA发育中,*Insm1*基因表达不能正确开始,这提示*Phox2b*和*Mash1*是SA发育过程中INSM1的上游调节子。由此可见,INSM1作为一个新的控制交感神经元和嗜铬细胞分化的转

录因子,应定位于SA转录控制链的*Mash1/Phox2b*和*Phox2a/Hand2/Gata3*转录因子之间^[10]。

3.3 INSM1在胰岛发育中的表达调控

生化分析表明,INSM1能够与大量的目标基因结合并抑制其目标基因的转录。INSM1也能结合到自己基因的启动子序列,提示其存在自身反馈调节机制^[23]。在NeuroD/ β 2(neurogenic differentiation D/ β 2)和胰岛素基因启动子近端区域存在功能性的INSM1结合区。染色质免疫沉淀试验(chromatin immunoprecipitation, ChIP)证明,INSM1蛋白能结合内源性胰岛素基因和NeuroD/ β 2的启动子序列^[23,24]。INSM1转录抑制的分子机制是通过募集cyclinD1和组蛋白去乙酰基酶3(Histone deacetylase 3, HDAC-3)选择性增强组蛋白H4的乙酰化。这虽不同于NeuroD1和Pdx-1(pancreatic duodenal homeobox-1)偏好于增强组蛋白H3的乙酰化,但H3和H4组蛋白的乙酰化都能够提高胰岛素基因的表达^[15]。*Insm1*基因的表达与胰岛特异性转录因子密切相关^[25-27]。应用GG替代*Insm1*在鼠胰岛素I/II启动子核心结合区的AT,这种突变的胰岛素启动子比野生型胰岛素启动子的活性高3~20倍。但*Insm1*的过表达对突变的胰岛素启动子没有抑制作用。体内ChIP分析表明,INSM1占据了内源性胰岛素启动子的INSM1结合区。在人胰岛中,INSM1与胰岛素启动子的结合能够抑制大约50%的胰岛素信号转导。*Insm1*与鼠的胰岛素I/II启动子介导的基因共转染研究表明,该受体40%~50%的活性被抑制^[25]。以上数据表明,INSM1介导早期胰岛发育中的胰岛素基因的转录。

分析INSM1基因自身的启动子序列发现,*Insm1*基因的三个E-box元件是其组织特异性启动子活性的结构基础。bHLH(basic-helix-loop-helix)转录因子2/E47和Ngn3/E47协调与E3-box的结合可强烈激活*Insm1*基因的表达^[4,27]。Ngn3可诱导INSM1和NeuroD/ β 2的表达。因为在内分泌腺中Ngn3只是短暂表达,所以当Ngn3不表达时NeuroD/ β 2维持INSM1的表达^[27-29]。同时INSM1又能够负性调节NeuroD/ β 2和其本身,所以INSM1很可能是NeuroD/ β 2的关键调节因子并且最终抑制INSM1自身基因在成年组织中的表达。Mellitzer等^[27]通过研究Ngn3基因敲除小鼠的胰岛发育过程,发现*Insm1*基因是Ngn3的下游目标基因,但处于NeuroD/ β 2、*Pax4*(Paired box 4)、*Arx*(aristaless related homeobox)、*Pax6*基因的上游。最近研究人员还发现,INSM1可以通过

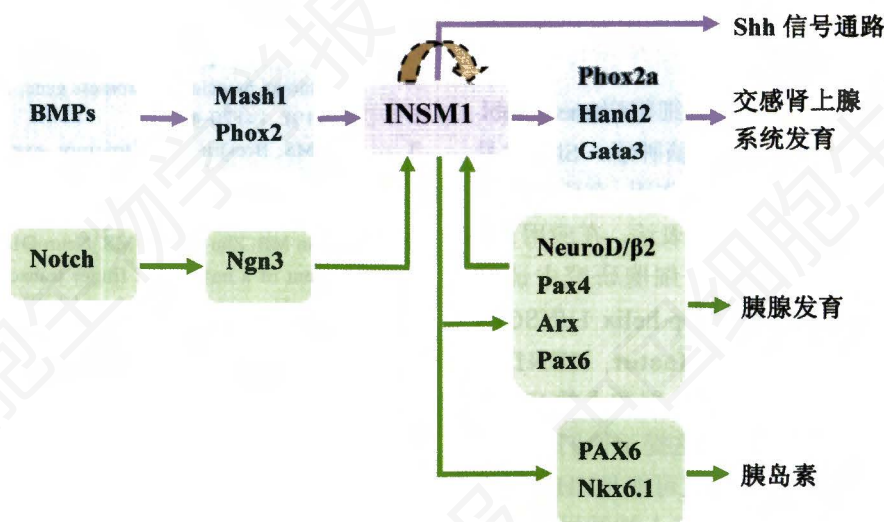


Fig. 1 INSM1 transcriptional network

INSM1 transcriptional network is involved in the development of neuron and neuroendocrine systems (as indicated by the purple arrows) and also in the development of pancreatic islets (green arrows). In the regulatory cascade of the development of the sympathico-adrenal system, INSM1 is found to be a crucial molecule between the transcription factors Mash1/Phox2b and Phox2a/Hand2/Gata3. In the development of the pancreatic islets, INSM1 expression is directly activated by Ngn3 in early stage of developing pancreas and then regulated by NeuroD1/ β 2 in the absence of Ngn3. INSM1 can bind to its own promoter as a self-control feedback mechanism. Upstream regulators include the BMPs and Notch in the neuron and neuroendocrine systems.

上调 ITFs 的 PAX6 和同源转录因子(NK-6 family homeodomain transcription factor, Nkx6.1), 下调胰腺十二指肠同源框 1(PDX-1)、Nkx2.2、NeuroD1, PAX4 和 Ngn3 在内的其他 ITFs 使得胰岛素基因的表达增加^[15]。这些研究结果均提示 INSM1 在胰岛的发育过程及胰岛素的合成过程中发挥重要的调控作用。

4 INSM1与细胞周期的调节

INSM1 对胰岛 β 细胞发育有重要作用, 对细胞周期也有明显的影响。近来研究证明, cyclinD1 与 INSM1 的直接结合有利于 HDAC-3 的募集, 致使组蛋白 H3H4 去乙酰化提高转录抑制活性^[23,24]。cyclinD1 与 INSM1 结合揭示了 INSM1 在细胞周期和信号通路中的双重作用^[24], 而 cyclinD1 与细胞周期依赖蛋白激酶 4 (cyclin-dependent kinase 4, CDK4) 的结合是进入细胞周期的关键。INSM1 与 cyclinD1 蛋白质的结合部位在 cyclin box, cyclin box 也是 CDK4 的结合区域^[30]。免疫沉淀作用揭示 INSM1 与 cyclinD1 的结合阻断了 cyclinD1 和 CDK4 的结合并诱导了视网膜母细胞瘤蛋白的去磷酸化。INSM1 介导的细胞周期的阻断能够被 cyclinD1 和 CDK4 过表达而逆转。INSM1 N 端的脯氨酸富含区是其与 cyclinD1 结合所必需的。脯氨酸的突变将使得 INSM1 不能与 cyclinD1 结合并且

丧失诱导细胞周期阻滞的作用。因此, cyclinD1 是 INSM1 结合的必需基团, 两者结合阻断细胞周期信号通路从而抑制细胞增殖^[31]。适当时间的 INSM1 表达有利于细胞及时退出细胞周期并进入正常的神经内分泌细胞分化。最近对小鼠大脑发育的研究^[9]支持这一假说, 在胚胎 E10.5 天抑制 NE 细胞中 INSM1 的表达导致了脑室区尿苷结合细胞降低了 20%, 这说明抑制 INSM1 表达不是阻断细胞周期而是延长了细胞周期。同时, INSM1 的异位表达能够减少进入 G₂/M 期的细胞数量从而阻滞了细胞周期的循环^[15], 这在进化中好像是相当保守的。对青鳉鱼的研究表明, OL-insm1b 在该动物神经和胰腺发生中高表达, 在发育中 INSM1 下调细胞的增殖并且参与终止细胞周期而不触发细胞凋亡。另外, 将 OL-insm1b mRNA 注射入两细胞胚胎期的一个细胞出现了令人惊讶的现象: 它不在所有子代细胞中均匀扩增, 只是局限在最初注射卵裂细胞的子代细胞的细胞质内。该研究提示 INSM1 是细胞增殖的负性调节因子^[8]。

5 INSM1与肿瘤

INSM1 最初是从人的胰岛素瘤中分离出来的^[1]。现已发现, 存在 INSM1 高表达的神经内分泌肿瘤还有小细胞肺癌、垂体瘤、嗜铬细胞瘤、髓状甲状

腺瘤、成神经管细胞瘤、成神经母细胞瘤和视网膜母细胞瘤等^[1,4]。

小脑发育异常引起的成神经管细胞瘤(medulloblastoma, MB)是儿童最常见的恶性脑肿瘤。Shh 信号通路在小脑的发育过程中起到重要作用,有研究表明在MB中存在Shh信号通路的异常表达。在应用Shh处理诱导培养的小脑颗粒细胞干细胞研究中证实INSM1和Nhlh1(nescient helix loop helix 1)/NSCL1(helix-loop-helix transcription factor, HEN1)是Hedgehog(HH)新的作用靶点。在小鼠和人的HH依赖MBs中也发现这些基因上调,这提示他们可能是HH诱导肿瘤发生过程的一部分,也可能是HH依赖性肿瘤发生的另一特异性通路^[19]。在人神经母细胞瘤细胞系中Ngn3和CREB(cAMP response element-binding)结合蛋白(CREB binding protein, CBP)共同激活因子结合INSM1启动子导致组蛋白H3/H4的过乙酰化。另外在胰腺导管癌-1细胞内,腺病毒携带的Ngn3能诱导内源性INSM1的表达,该作用是通过募集CBP结合到INSM1的启动子序列,增加INSM1启动子序列的乙酰化实现的^[28]。

6 小结及展望

INSM1作为新发现的锌指转录调节因子,受到了研究人员的广泛关注。从许多试验中得到的关于INSM1在细胞分化和器官发育方面的信息(特别是对神经细胞分化和胰岛细胞的形成等)给了我们很多的启示。但INSM1在细胞分化和形成过程中的作用和调控机制,还未完全阐明。例如,INSM1在成人神经细胞增殖区的表达特征和调节机制,在神经细胞分化和胰岛细胞形成中的表观遗传及调控机制等。鉴于人们对先天性神经发育疾病、糖尿病及神经内分泌肿瘤等疾患尚缺乏有效的治疗措施,故对INSM1全面深入的研究必将对这些疾病的病理生理机制以及对脑血管疾病和糖尿病的治疗产生积极的影响。

7 致谢

特此感谢Michael S. Lan教授对本文的指导和建议。

参考文献(References)

- Goto Y, De Silva MG, Toscani A, Prabhakar BS, Notkins AL, Lan MS. A novel human insulinoma-associated cDNA, IA-1, encodes a protein with "zinc-finger" DNA-binding motifs. J Biol Chem 1992; 267(21): 15252-7.
- Lan MS, Li Q, Lu J, Modi WS, Notkins AL. Genomic organization, 5'-upstream sequence, and chromosomal localization of an insulinoma-associated intronless gene, IA-1. J Biol Chem 1994; 269(19): 14170-4.
- Lan MS, Breslin MB. Structure, expression, and biological function of INSM1 transcription factor in neuroendocrine differentiation. FASEB J 2009; 23(7): 2024-33.
- Breslin MB, Zhu M, Lan MS. NeuroD1/E47 regulates the E-box element of a novel zinc finger transcription factor, IA-1, in developing nervous system. J Biol Chem 2003; 278(40): 38991-7.
- Xie J, Cai T, Zhang H, Lan MS, Notkins AL. The zinc-finger transcription factor INSM1 is expressed during embryo development and interacts with the Cbl-associated protein. Genomics 2002; 80(1): 54-61.
- Duggan A, Madathany T, de Castro SC, Gerrelli D, Guddati K, Garcia-Anoveros J. Transient expression of the conserved zinc finger gene INSM1 in progenitors and nascent neurons throughout embryonic and adult neurogenesis. J Comp Neurol 2008; 507(4): 1497-520.
- Wu J, Duggan A, Chalfie M. Inhibition of touch cell fate by egl-44 and egl-46 in *C. elegans*. Genes Dev 2001; 15(6): 789-802.
- Candal E, Alunni A, Thermes V, Jamen F, Joly JS, Bourrat F. Olinsm1b, a SNAG family transcription factor involved in cell cycle arrest during medaka development. Dev Biol 2007; 309(1): 1-17.
- Farkas LM, Haffner C, Giger T, Khaitovich P, Nowick K, Birchmeier C, et al. Insulinoma-associated 1 has a panneurogenic role and promotes the generation and expansion of basal progenitors in the developing mouse neocortex. Neuron 2008; 60(1): 40-55.
- Wildner H, Gierl MS, Strehle M, Pla P, Birchmeier C. Insm1 (IA-1) is a crucial component of the transcriptional network that controls differentiation of the sympatho-adrenal lineage. Development 2008; 135(3): 473-81.
- Zhou QY, Quaife CJ, Palmiter RD. Targeted disruption of the tyrosine hydroxylase gene reveals that catecholamines are required for mouse fetal development. Nature 1995; 374(6523): 640-3.
- Jacob J, Storm R, Castro DS, Milton C, Pla P, Guillemot F, et al. Insm1 (IA-1) is an essential component of the regulatory network that specifies monoaminergic neuronal phenotypes in the vertebrate hindbrain. Development 2009; 136(14): 2477-85.
- Lukowski CM, Ritzel RG, Waskiewicz AJ. Expression of two insm1-like genes in the developing zebrafish nervous system. Gene Expr Patterns 2006; 6(7): 711-8.
- Parlier D, Ariza A, Christulia F, Genco F, Vanhomwegen J, Kricha S, et al. Xenopus zinc finger transcription factor IA1 (Insm1) expression marks anteroventral noradrenergic neuron progenitors in Xenopus embryos. Dev Dyn 2008; 237(8): 2147-57.
- Zhang T, Wang H, Saunee NA, Breslin MB, Lan MS. Insulinoma-associated antigen-1 zinc-finger transcription factor promotes pancreatic duct cell trans-differentiation. Endocrinology 2010; 151(5): 2030-9.
- Gierl MS, Karoulias N, Wende H, Strehle M, Birchmeier C. The zinc-finger factor Insm1 (IA-1) is essential for the development

- of pancreatic beta cells and intestinal endocrine cells. *Genes Dev* 2006; 20(17): 2465-78.
- 17 Nelson BR, Hartman BH, Georgi SA, Lan MS, Reh TA. Transient inactivation of Notch signaling synchronizes differentiation of neural progenitor cells. *Dev Biol* 2007; 304(2): 479-8.
- 18 Murtaugh LC, Stanger BZ, Kwan KM, Melton DA. Notch signaling controls multiple steps of pancreatic differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(25): 14920-5.
- 19 De Smaele E, Fragomeli C, Ferretti E, Pelloni M, Po A, Canetti G, *et al.* An integrated approach identifies *Nhlh1* and *Insm1* as Sonic Hedgehog-regulated genes in developing cerebellum and medulloblastoma. *Neoplasia* 2008; 10(1): 89-98.
- 20 Wetmore C. Sonic hedgehog in normal and neoplastic proliferation: insight gained from human tumors and animal models. *Curr Opin Genet Dev* 2003; 13(1): 34-42.
- 21 Ferretti E, De Smaele E, Di Marcotullio L, Screpanti I, Gulino A. Hedgehog checkpoints in medulloblastoma: the chromosome 17p deletion paradigm. *Trends Mol Med* 2005; 11(12): 537-45.
- 22 Castro DS, Skowronska-Krawczyk D, Armant O, Donaldson IJ, Parras C, Hunt C, *et al.* Proneural bHLH and Brn proteins coregulate a neurogenic program through cooperative binding to a conserved DNA motif. *Dev Cell* 2006; 11(6): 831-44.
- 23 Breslin MB, Zhu M, Notkins AL, Lan MS. Neuroendocrine differentiation factor, IA-1, is a transcriptional repressor and contains a specific DNA-binding domain: identification of consensus IA-1 binding sequence. *Nucleic Acids Res* 2002; 30(4): 1038-45.
- 24 Liu WD, Wang HW, Muguira M, Breslin MB, Lan MS. INSM1 functions as a transcriptional repressor of the *neuroD/beta2* gene through the recruitment of cyclin D1 and histone deacetylases. *Biochem J* 2006; 397(1): 169-77.
- 25 Wang HW, Muguira M, Liu WD, Zhang T, Chen C, Aucoin R, *et al.* Identification of an INSM1-binding site in the insulin promoter: negative regulation of the insulin gene transcription. *J Endocrinol* 2008; 198(1): 29-39.
- 26 Zhu M, Breslin MB, Lan MS. Expression of a novel zinc-finger cDNA, IA-1, is associated with rat AR42J cells differentiation into insulin-positive cells. *Pancreas* 2002; 24(2): 139-45.
- 27 Mellitzer G, Bonne S, Luco RF, Van De Castele M, Lenne-Samuel N, Collombat P, *et al.* IA1 is NGN3-dependent and essential for differentiation of the endocrine pancreas. *EMBO J* 2006; 25(6): 1344-52.
- 28 Breslin MB, Wang HW, Pierce A, Aucoin R, Lan MS. Neurogenin 3 recruits CBP co-activator to facilitate histone H3/H4 acetylation in the target gene INSM1. *FEBS Lett* 2007; 581(5): 949-54.
- 29 Huang HP, Liu M, El-Hodiri HM, Chu K, Jamrich M, Tsai MJ. Regulation of the pancreatic islet-specific gene *BETA2* (*neuroD*) by neurogenin 3. *Mol Cell Biol* 2000; 20(9): 3292-307.
- 30 Zwicker J, Brusselbach S, Jooss KU, Sewing A, Behn M, Lucibello FC, *et al.* Functional domains in cyclin D1: pRb-kinase activity is not essential for transformation. *Oncogene* 1999; 18(1): 19-25.
- 31 Zhang T, Liu WD, Saunee NA, Breslin MB, Lan MS. Zinc finger transcription factor INSM1 interrupts cyclin D1 and CDK4 binding and induces cell cycle arrest. *J Biol Chem* 2009; 284(9): 5574-81.

The Role of INSM1 in Neurosecretory Systems and Pancreatic Islet Development

Yu-Hui You¹, Tao Cai², Xiang Chen^{1*}

¹Rehabilitation Department, The 2nd Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325027, China;

²Experimental Medicine Section, Oral Infection and Immunity Branch, National Institute of Dental and Craniofacial Research, National Institutes of Health, Bethesda 20892-4322, USA)

Abstract INSM1 (insulinoma associated-1, also known as IA-1) is a transcription factor containing five Zn-finger motifs. Recent reports demonstrated that INSM1 plays an important role in early embryonic neurogenesis and pancreatic islet development. INSM1 has been found highly expressed in many neuroendocrine tumors including insulinoma and medulloblastoma. Further studies of the molecular mechanism of INSM1 in embryonic neurogenesis and pancreatic islet development are helpful for developing novel therapeutic measurements of neuroendocrine diseases and cancers. In this paper, we reviewed a recent progress of INSM1 studies.

Key words INSM1; neurosecretory; neurogenesis; pancreas; neuroendocrine tumors

Received: August 10, 2010 Accepted: August 19, 2010

*Corresponding author. Tel: 86-577-88879138, E-mail: chenxiangnj2005@yahoo.com.cn