参 考 文 献

[1] Hooper NM, 1999, *Mol. Membr. Biol*, **16**: 145 – 156.

[2] Roch AM, Couderc R, 2000, *Ann. Biol. Clin. Paris.*, **58**: 141 – 146.

[3] Engelman JA, Zhang XL, Galbiati F, et al., 1998, *EFBS. Lett.*, **429**: 330 – 336.

[4] Engelman JA, Zhang XL, Lisanti MP, 1998, *FEBS-Lett.*, **436**: 403 – 410.

[5] Sotgia F, Minetti C, Lisanti MP, 1999, *FEBS. Lett.*, **452**: 177 – 180.

[6] Scherer PE, Okamoto T, Chun M, et al., 1996, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **93**: 131 – 135.

[7] Mora R, Bonilha VL, Marmorstein A, et al., 1999, *J. Biol. Chem.*, **274**: 25708 – 25717.

[8] Tang Z, Scherer PE, Okamoto T, et al., 1996, *J. Biol. Chem.*, **271**: 2255 – 2261.

[9] Li S, Okamoto T, Chun M, et al., 1995, *J. Biol. Chem.*, **270**: 15693 – 15701.

[10] Drab M, Verkade P, Elger M, et al., 2001, *Science.*, **293**: 2449 – 2452.

[11] Fra AM, Williamson E, Simons K, et al., 1995, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **92**: 8655 – 8659.

[12] Thyberg J, Calara F, Dimayuga P, et al., 1998, *Lab. Invest.*, **78**: 825 – 837.

[13] Uittenbogaard A, Ying Y, Smart EJ, 1998, *J. Biol. Chem.*, **273**: 6525 – 6532.

[14] Uittenbogaard A, Smart EJ, 2000, *J. Biol. Chem.*, **275**: 25595 – 25599.

[15] Okamoto T, Schlegel A, Scherer PE, et al., 1998, *J. Biol. Chem.*, **273**: 5419 – 5422.

[16] Smart ET, Graf GA, McNiven MA, et al., 1999, *Mol. Cell. Biol.*, **19**: 7289 – 7304.

[17] Ghosh S, Gachhui R, Crooks C, et al., 1998, *J. Biol. Chem.*, **273**: 22267 – 22271.

[18] Speed CJ, Mitchell CA, 2000, *J. Cell. Sci.*, **113**: 2631 – 2638.

[19] Engelman JA, Lee RJ, Karnezis A, et al., 1998, *J. Biol. Chem.*, **273**: 20448 – 20455.

[20] Roy S, Luetterforst R, Harding A et al., 1999, *Nat. Cell. Biol.*, **1**: 98 – 105.

[21] Yamamoto M, Toya Y, Schwencke C, et al., 1998, *J. Biol. Chem.*, **273**: 26962 – 26968.

[22] Iwanishi M, Haruta T, Takata Y, et al., 1993, *Diabetologia.*, **36**: 414 – 422.

[23] Andoh A, Saotome T, Sato H, ey al., 2001, *Inflamm. Bowel. Dis.*, **7**: 210 – 214.

[24] Razani B, Wang XB, Engelman JA, et al., 2002, *Mol. Cell. Biol.*, **22**: 2329 – 2344.

[25] Galbiati F, Engelman JA, volonte D, et al., 2001, *J. Biol. Chem.*, **276**: 21425 – 21433.

[26] Galbiati F, Razami B, Lisanti MP, 2001, *Trends. Mol. Med.*, **7**: 435 – 441.

[27] Tateyama M, Aoli M, Nishimo I, et al., 2002, *Neurology.*, **58**: 839.

[28] Marx J, 2001, *Science.*, **294**: 1864.

[29] Galbiati F, Volonte D, Chu JB, et al., 2000, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**: 9689 – 9694.

[30] Bossuyt J, Taylor BE, James-Kracke M, et al., 2002, *FEBS. Lett.*, **511**: 113 – 117.

[31] Matsuda C, Hayashi YK, Ogawa M, et al., 2001, *Hum. Mol. Genet.*, **10**: 1761 – 1766.

[32] Sotiga F, Das K, Bedford M, et al., 2000, *J. Biol. Chem.*, **275**: 38048 – 38058.

Hedgehog 基因家族与动物发育及发育异常

滕春波[*,**] 杨增明[*]

([*] 东北农业大学生命科学学院 哈尔滨 150030) ([**] 中国水产科学院黑龙江水产研究所 哈尔滨 150070)

在动物正常发育过程中信号的级联反应是十分重要的,其中的一个通路起始于 hedgehog(Hh)分泌蛋白家族,它们在靶细胞中导致 Cubitus interruptus/Gli 基因家族的转录因子的激活或抑制。在胚胎发生过程中 Hh 以组织特异的方式促进细胞的增殖,决定胚胎模式的形成,并且是胚胎诱导中起主要作用的分子之一。它们也调节其他的过程,包括生殖细胞的迁移以及在骨形成中传导机械压力等。Hh 信号传导通路的调节失误可能导致严重的疾病,包括各种发育缺陷和癌症等[1]。

E-mail: tengchunbo@yahoo.com.cn

Hedgehog 最早在果蝇中被鉴定为体节极性基因,它的突变导致幼虫体节极性形成的破坏。在 *hh* 突变纯合体中,幼虫表皮覆盖有齿状表皮外突物,像刺猬一样,因此这个基因叫做 *hedgehog*。果蝇中只有一种 Hh,在胚胎中的主要作用是在每个体节单位的边界维持 *wingless* 的转录,Wingless 蛋白从此边界扩散进入体节,决定外胚层细胞的命运[2]。

其他动物如水蛭,海胆,线虫及文昌鱼中也已发现 hh 基因。在新小杆线虫属的 *Caenorhabditis elegans* 中没有 *hh* 同源物,但是存在有与 Hh 受体 patched 同源的一些编码基因。在鸡和小鼠中有三种 Hh 基因:*sonic hedgehog*(*shh*),*indian hedgehog*,(*ihh*)和 *desert hedgehog*(*dhh*)。*dhh* 与果蝇的 *hh* 最相近,*ihh* 和 *shh* 之间更为相近,代表了一个进化上较近的基因复制事件。对三种 Hh 蛋白进行比较研究表明它们与 Hh 结合蛋白的亲和力相同。在发育中的组织及成体组织中,不同 Hh 的表达存在着复杂的调控关系。三种 Hh 蛋白可以相互代替,但是它们都有自己独特的功能。Shh 是一种细胞内信号分子,在发育过程中有多种功能,在胚胎诱导、模式形成和细胞增殖中起作用。Dhh 和 Ihh 的作用较为严格,Dhh 在精子发生及生殖细胞的迁移中起作用,Ihh 调节软骨细胞和成骨细胞的分化,在早期妊娠子宫上皮中作为基质细胞一个旁分泌生长因子起作用等[3,4]。

一、Hedgehog 的信号转导

Shh 蛋白的生化特性在信号分子中是十分独特的。Hh 家族被合成为 45kD 的前体蛋白,受前体的 C 末端部分催化进行自动剪切,产生 29kD 的 C 末端片端,目前没有已知的功能;而 19kD 的 N 末端片段具有足够的 Shh 蛋白信号活性。胆固醇共价连接到 Hh-N 的 C 末端,表示为 Hh-Np。Hh-Np 在 N 末端半胱氨酸进一步棕榈酰化,棕榈酰化能促进它的信号活性。这种修饰在果蝇中也被发现,表明它是高度保守的[5]。Rasp 是一个新发现的果蝇体节极性基因,它编码一个多次跨膜蛋白,依赖于 rasp 的乙酰化对于产生一个具有完全活性的 hh 蛋白是必须的[6]。

Hh 信号的独特之处在于它虽然连接在胆固醇上,但兼具有短距离和长距离信号活性。Hh 的脂类修饰可能使它们定位于作为细胞膜内起分类和信号转导平台作用的微区域脂类筏上,新发现一种可溶形式的 ShhNp 蛋白,以自由扩散的多聚体 ShhNp 形式存在。多聚体可能通过 ShhNp 聚集在脂类筏上形成,这种可溶形式的 ShhNp 从合成位点可自由扩散,在肢芽模式形成和运动神经元的形成中提供长距离的模式形成信息。

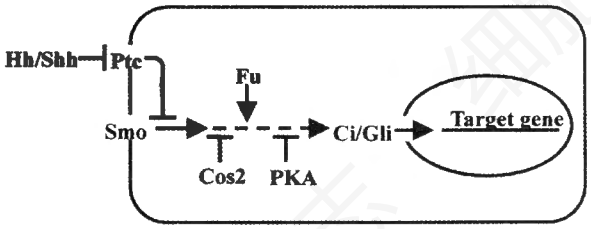

图 1 Hedgehog 信号通路示意图

Patched 为 Hh 的受体,属于整合膜蛋白家族,有一个胆固醇敏感域。在果蝇中只有一种 patched 基因,而脊椎动物有两种 Patched 家族成员,即 Patched -1、Patched-2,它们都能结合所有的 Hh 蛋白。Patched-2 在许多组织中以自分泌信号环起作用,与 Patched-1 的功能可能有差异。Hh 结合到 Patched 上后,Hh-Patched 复合体被应答细胞内吞。内吞发生后,两种蛋白至少在一些细胞类型中的靶目标似乎是溶酶体[7]。

Smoothened 的活性对于果蝇和脊椎动物中 Hh 信号是必须的。Smoothened 属于 G 蛋白偶联的受体超家族,是多次跨膜蛋白。Hh 结合到 Patched 上可以消除 Patched 对 Smoothened 的抑制作用。在果蝇中 Smoothened 活性的靶点是由体节极性基因 cubitus interruptus 编码的转录因子,Hh 在果蝇胚胎和成虫盘中的所有已知功能都是通过调节 Cubitus interruptus 活性转导的。脊椎动物有三种 Cubitus interruptus 相关蛋白(Gli1、Gli2 及 Gli3),它们介导各种 Hh 蛋白活性。Gli 蛋白全长的转录激活因子能激活 Hh 靶基因的转录,在缺乏 Hh 的情况下 Gli 被蛋白水解剪切,形成截顶的转录抑制因子的形式存在。许多蛋白包括 Costal2(Cos2),Fused(Fu),蛋白激酶 A(PKA)和 Slimb,参与 Smo 的下游事件而控制 Gli 的功能。在缺乏 Hh 的情况下,果蝇的 Ci 与驱动蛋白样蛋白 Cos2 和 Fu 形成一个大的微管结合复合体,它与 Ci 的蛋白剪切有关。Ci 的剪切也依赖于 PKA 的磷酸化及一种泛素连接酶 Slimb 的作用。在 Hh 信号存在时,Ci 的剪切被抑制,稳定的全长的 Ci 进入细胞核激活基因的转录。在脊椎动物中这个复合体具有相似的功能,但由于存在三种 Gli 基因而更加复杂化[8]。Gli 可能不是腹部神经管内 Shh 信号的专有介导者,已有证据表明 COUPTFII 在运动神经元中的表达是依赖于 Shh 的。在神经

上皮细胞及神经管的腹部底板，megalin与shh共表达。megalin是N-Shh的一个有效的细胞内受体，而且，它可能作为一个shh信号通路的新的调节成分[9,10]。

二、Hedgehog与动物的胚胎诱导、模式的形成和细胞命运的决定

细胞分化的命运决定和空间组织是发育过程中任何组织形成的基本方式，不同细胞类型空间位置信息的获得是通过作为位置信号的形态发生决定子(morphogen)获得的。形态发生决定子是分泌性信号分子，能够组织周围区域的细胞进行模式形成。它们从一定的信号源发出，在细胞外形成浓度梯度，根据细胞所感知的形态发生决定子的不同浓度决定应答细胞命运的安排。形态发生决定子包括Hh，Decapentaplegic，Wingless等，即位置信息携带者[11]。

1. Hh决定果蝇的体节极性、附肢及成体结构的形成

在果蝇中Hh指导体节、翅、足、眼和果蝇脑区的模式形成。在早期胚胎发育中维持每个体节单位边界的*wingless*的转录，Wingless蛋白从此边界扩散进入体节，决定外胚层细胞的命运；在晚期胚胎发育中，以剂量依赖的方式决定背部表皮细胞的命运。它直接起作用或通过其他的信号分子如Decapentaplegic和Wingless起作用[2]。

在果蝇的幼虫体节表面有一些齿状突起带，每个齿状带都有其独特的大小，形状和极性，这样为体节的前后轴提供准确的位置标记。在hh突变的胚胎中，这种齿状带的多样性丢失，表明上皮细胞通过Hh进行空间位置的定位。在胚胎外胚层中鉴定的Hh和Wg的靶基因中最重要的是ser和rho，它们各自编码一个Notch和EGFR的配体激活因子，对体节专一的每行齿状物的分化中是必须的。

在果蝇的肢体和眼成虫盘中，Hh信号的传送通过TGFβ家族成员的形态发生决定子Decapentaplegic的表达而对位置决定起长距离的作用。在翅的形成过程中，Hh能穿过多个细胞直径以剂量依赖的方式激活不同的靶基因(如omb和spalt)在一定的空间内表达[12]。

2. Hh与脊椎动物神经系统的发生

在动物的发育过程中，Hh最初在小鼠胚胎的原节细胞表达，然后在腹部中线下的轴中胚层表达，对维持脊索和索前中胚层是必须的。另外在诱导沿着神经管前后轴不同位置形成的底板和腹部神经元群中起作用。

脊椎动物神经系统来源于神经板，神经板受来自于神经上皮内部和外部的各种因子的作用在腹部中线弯曲，Hh参与调节神经管的闭合[13]。脊索来源的Shh在神经管腹方中线处能诱导一组特化的细胞——底板细胞的分化。底板是一个瞬时的胚胎组织中心，对于脊椎动物的中枢神经系统的发育有深远的影响，Shh失活的小鼠不能形成中枢神经系统的腹方细胞类型[14]。

脊索和底板产生的Shh作为短距离及长距离的形态发生因子以浓度依赖的方式决定不同的细胞命运。靠近腹方神经管的Shh信号决定腹方化的细胞前体产生运动神经元、腹方中间神经元和少突胶质细胞等腹侧细胞类型的分化。另外，小脑蒲肯野细胞产生的Shh对于诱导Bergmann神经胶质细胞的分化是必须的，胎儿中脑神经胶质来源的Shh信号有利于多巴胺能神经元的分化，雪旺氏细胞分泌的Dhh能诱导间充质细胞形成外周神经的鞘膜[15,16]。

Hedgehog信号通路除了在胚胎发育中指导生长和模式的形成以及诱导分化外，还可以促进细胞的增殖和抑制分化。在晚期胚胎发生时，小脑颗粒细胞前体的增殖依赖于蒲肯野细胞分泌的Shh。离体条件下，Shh强烈抑制小鼠小脑颗粒细胞前体的终末分化，保持其高增殖率。Shh是新生大脑皮质和顶盖前体细胞的有丝分裂原，它调节背部脑区的增殖。此外Shh还能促进神经视网膜的视网膜前体细胞的增殖[15,17]。

3. Hh与动物空间模式的形成和体轴的决定

Shh是脊椎动物神经管的一个腹部化信号，决定神经管的背腹模式的建立。Shh在腹部神经管的模式形成作用可扩展到脑区，在脑的背-腹方式形成中起重要作用。用电穿孔法对鸡脑的发育研究表明，Shh的位置信号能建立一个完整的中脑腹方细胞类型形成的方式，Shh在脑发育中能够协调形状的大小和空间模式的形成[18,19]。

脊椎动物胚胎发生中身体形成复杂性的一个重要表现在于第三轴即左右轴的不对称性。脊椎动物内部器官如心、胃、肠等都有不对称的结构，它们在体腔中的分布也是不对称的。鸡的左右不对称现象首先在亨氏结附近被检测到。在亨氏节的左侧表达的Shh能诱导原节左侧特异基因的表达，所以Shh在鸡中被作为一个左侧的决定子。在小鼠中*shh*作

为 *lefty*-1 的上游基因在原节和中线的左侧表达，Shh 突变小鼠胚胎表现为左侧特异的基因在右侧的异位表达。但它在小鼠中对早期的左侧决定功能不如在鸡中的左侧决定功能保守[20]。Hh 信号还影响心脏和内脏等多种器官的不对称性，不同器官对于中线来源信号的级联反应的应答是独立的[21]。

对蛙、鱼、小鼠和鸡的研究表明，Shh 在动物肢体前后极性的调节中起作用。极化活性区(ZPA)是位于肢芽顶部后面的间充质细胞群，在调节肢体前后极性中起作用，这种作用是由 ZPA 中的一小群中胚层细胞合成的 Shh 控制下的进行的[22]。

4. Hh 诱导细胞分化和组织及器官的形成

胚胎发育中，Hh 还在神经系统之外的其他组织、器官建成及脊椎动物成体组织再生和更新中起作用。

在小鼠的原肠胚形成时，原始内胚层分泌的 Ihh 可以诱导造血细胞和血管内皮细胞的的形成，在卵黄囊的血管发生中起作用。Shh 能作为原始造血细胞的调节因子，调节造血细胞和胸腺细胞的分化。Hh 信号通路也存在于成体心血管组织中，在活体情况下被激活可以诱导不同直径的血管发生[23,24]。

Shh/Ihh 信号在生骨节的发育及骨的形态建成中也起作用。Ihh 突变小鼠软骨内造骨细胞的发育受阻，软骨细胞的增殖和成熟显著减少。Shh 在软骨细胞分化中与 Ihh 有相同的功能。在多能间充质细胞系 C3H10T1/2 中，Shh 能促进多能间充质细胞定型成为造骨细胞系[25]。在肌肉发生中，正常的背部体节、轴上肌肌肉发生转录因子基因 myf5 的表达依赖于 Shh[26]。

Shh 在前肢芽的异位存在能以剂量依赖的方式诱导另外的趾(指)的形成。脊椎动物的上皮附属物如毛发、羽毛、牙齿、味蕾等从扁平上皮生长成为复杂的器官过程中，Shh 对于诱导和分化不是必需的，但对于细胞增殖(形状的调节)、分支的形态发生、间充质的收缩、命运决定(分节)以及极性形成是十分重要的[27]。

内胚层来源的 Shh 介导的信号指导相关的肠中胚层的发育潜能和分化，在原肠形成及随后的内胚层分化为胰岛组织过程中，瞬时的 Shh 信号是必须的[28]。在生殖系统中，Shh 能调节生殖结节向外生长为外生殖器的起始及随后的分化。Hh 作为吸引信号诱导生殖细胞迁移到合适的部位。Dhh 能调节精子的发生，在早期妊娠子宫上皮中 Ihh 作为基质细胞的一个旁分泌生长因子起作用等[4,29]。

三、Hedgehog 基因家族与发育异常

起始于 Hh 分泌性蛋白的信号级连反应在正常的发育过程中是十分重要的，Shh，Ihh 和 Dhh 参与胚胎模式的形成和许多组织和器官的发生。Hh 信号的丢失或减弱导致靶基因的激活或抑制，从而可能导致各种发育缺陷、功能的缺失及癌症发生。

在人的内生软骨瘤病中，甲状旁腺激素/甲状旁腺激素Ⅰ型受体突变能组成性激活 Hh 信号，过多的 Hh 信号能导致形成内生软骨瘤样损害[30]。ihh 突变可以引起 A 型-1 短指(趾)畸形，从而导致中指(趾)骨的缩短或缺失[31]。最近发现 dhh 的外显子 1 中的转录起始密码子发生同源错译突变而导致性腺发育障碍症[32]。Shh 信号通路的激活也被认为与小脑肿瘤的形成有关[33]。

基底细胞痣综合征(Gorlin's 综合征，BCC)是一种常染色体显性疾病，其特征是有发育缺陷或某种肿瘤。最常见的形态异常是多指畸形或多趾畸形、颚和肋的缺陷及脊柱裂等，最常见的肿瘤是基底细胞癌、髓母细胞瘤和脑(脊)膜瘤。一些证据已经表明 Hh 通路的激活导致基底细胞痣综合征的形成。基底细胞癌的来源还处于争论中，它可能来源于未分化的毛囊上皮细胞。毛囊的形态建成能被瞬间异常表达的 Shh 所刺激，导致毛囊干细胞样细胞的依赖性增殖[34]。

Patched 是 Shh 受体复合体的抑制成分，已经证实为 Gorlin's 综合征的肿瘤抑制因子。小鼠的 Patched 定点突变的杂合子形成小脑肿瘤。人的 Patched 无效突变与 Hh 信号通路的激活和促进未分化细胞群体肿瘤式的增殖有关。患者 Gorlin's 综合症的儿童是由遗传性的 Patched 突变引起，Hh 信号转导的异位激活是增殖促进的原因，但这种作用仅发生于胚胎期。Hh 相互作用蛋白(HIP)和 ptc 基因的表达特异性的与 BCC 的形成有关[35]。

人偶发的或遗传的 Shh 突变已被表明可以导致前脑无裂畸变(HPE)，前脑无裂畸变病人缺少鼻子仅有一只眼睛。前脑无裂畸变是人胎儿出生前死亡的最常见原因，通过检测发现 1/250 诱导夭折，出生后的存活率仅为 1/6000[36]。

四、展 望

Hh 作为信号分子被发现已经 10 多年了，越来越多的与 Hh 信号转导有关的分子正在被鉴定出

来,这些分子的结构和功能在果蝇和脊椎动物中是高度保守的。大量的证据表明,Hh/Shh 刺激的细胞应答不仅仅被 Cubitus interruptus/Gli 所介导,还存在其他的信号转导分子参与 Hh 信号通路的应答,导致其作用的更加多样性。鉴定这些信号通路的相关分子能深入了解 Hh 在动物发育中的作用,并且阐明 Hh 信号转导的机制将有助于研究疾病的发生机理,对于治疗人类疾病有重要意义。

摘 要

Hedgehog 蛋白是在果蝇中首先发现的分泌蛋白,在脊椎动物中一些 Hedgehog 类似物已经被鉴定出来,形成一个 Hedgehog 蛋白家族。Hedgehog 家族与动物发育的许多过程有关,包括与果蝇幼虫体节极性的形成及成虫附肢等器官的形成有关。在脊椎动物胚胎诱导、模式形成和许多不同组织的形态发生中起作用。另外,hedgehog 通路的异常活化可以导致发育异常及基底细胞痣综合征和前脑无裂畸变等一些严重的疾病的发生。

参 考 文 献

[1] Villavicencio EH et al., 2000, *Am J Hum Genet*., **67**: 1047-1054.
[2] Ingham PW., 1998, *EMBO* J., **17**:3505-3511.
[3] Matsumoto, H. et al., 2002, *Dev. Biol*., **1245**: 280-290.
[4] Pathi, S. et al., 2001, *Mech Dev*., **106**:107-117.
[5] Ingham, P., 2001, *Science*, **294**:1879-1881.
[6] Micchelli CA et al., 2002, *Development*. **129**:843-851.
[7] Zeng X et al., 2001, *Nature*, **411**:716-720.
[8] Monnier V et al., 2002, *BMC Dev Biol*., **2**:4.
[9] Mastronardi F et al., 2000, *Neuroreport*, **11**:581-585.
[10] McCarthy RA et al., 2002, *J Biol Chem*. 8 (epub ahead of print).
[11] Gurdon JB and Bourillot PY., 2001, *Nature*, **413**:797-803.
[12] Ingham PW and McMahon AP. 2001, *Genes Dev*., **15**: 3059-3087.
[13] Ybot-Gonzalez P et al., 2002, *Development*, **129**:2507-2517.
[14] Marti, E. and Bovolenta, P., 2002, *Trends Neurosci*, **25**: 89-96.
[15] Ruiz I Altaba A et al., 2002, *Nat Rev Neurosci*., **3**:24-33.
[16] Mirsky, R. et al., 2002, *Physiol Paris*. **96**:17-24.
[17] Ohkubo, Y. et al., 2002, *Neuroscience*, **111**:1-17.
[18] Agarwala, S. et al., 2001, *Science*, **291**:2147-2150.
[19] Britto J et al., 2002, *Nat Neurosci*., **5**:103-110.
[20] Vogan KJ et al., 2000, *Cell*, **101**:9-21.
[21] Schilling TF et al., 1999, *Dev. Biol*., **210**:277-287.
[22] Chiang C et al., 2000, *Dev. Biol*., **236**:421-435.
[23] Byrd N et al., 2002, *Development*, **129**:361-372.
[24] Bhardwaj G et al., 2001, *Nat Immunol*., **2**:172-180.
[25] Spinella-Jaegle S et al., 2001, *J Cell Sci*., **114**: 2085-2094.
[26] Gustafsson MK et al., 2002, *Genes Dev*., **16**:114-126.
[27] Chuong CM et al., 2000, *Cell Mol. Life Sci*., **57**:1672-1681.
[28] diIorio PJ et al., 2002, *Dev. Biol*., **244**:75-84.
[29] Deshpande G et al., 2001, *Cell*, **106**:759-769.
[30] Hopyan, S. et al., 2002, *Nat Genet*. **30**:306-310.
[31] Gao, B. et al., 2001, *Nat Genet*. **28**:386-388.
[32] Umehara, F. et al., 2002, *Cell Mol Biol*. **48**:187-189.
[33] Pomeroy SL et al., 2002, *Nature*, **415**:436-442.
[34] Taipale J and Beachy PA., 2001, *Nature*, **411**:349-354.
[35] Tojo M et al., 2002, *Br J Dermatol*., **146**:69-73.
[36] Heussler HS et al., 2002, *Arch Dis* Child., **86**:293-296.

MITF 与黑素细胞的发育、分化和功能调节

刘 栋* 朱文元
(南京医科大学第一附属医院皮肤科 南京 210029)

MITF(Microphthalmia-associtated transcription factor, MITF)是小眼畸形相关转录因子,具有基本-螺旋-环-螺旋-亮氨酸拉链(basic-helix-loop-helix-leucine zipper, bHLHZip)结构[1]。研究发现 MITF 参与了多种细胞包括色素细胞、肥大细胞、破骨细胞的发育、分化和功能调节,其中尤其在色素细胞中起

* 联系人。E-mail: ruohualiu@yahoo.com.cn