

微型述评

Vax 基因与视觉神经系统的早期发育

刘 阳 赫荣乔

(中国科学院生物物理研究所, 视觉信息加工开放实验室, 北京 100101)

摘要 视觉神经系统的发育与形成是一个相当复杂的过程, 其基因调控机理是神经发育生物学领域的研究热点. Vax 基因家族是新近发现的一类与视觉神经系统发育密切相关的同源异型盒基因, 调控前脑、眼原基、视泡、视柄以及视网膜的发育. Vax-1 参与色素上皮和视柄的分化; Vax-2 则在视网膜及视神经背腹轴建立方面起重要作用. Vax 基因的研究将对阐明视觉神经系统发育调控机制提供新的认识.

关键词 视觉神经系统, Vax, 同源异型盒基因, 发育, Pax

学科分类号 Q344

研究发现, Pax (paired box-containing), Rx (retinal homeobox), Vax (ventral anterior homeobox), Lhx (LIM homeobox), Chx (cycloheximide) 以及某些上游基因与视觉神经系统的发育及形成有关^[1~3]. 这些基因都具有一段长 180 bp 的保守序列, 属于同源异型盒基因^[4]. 其中, Vax 是近两年发现的新基因家族, 本文着重介绍 Vax 基因的结构、表达模式及与其他视觉发育调控基因的关系.

1 Vax 基因结构

1998 年, Hallonet 等^[5]从小鼠脑文库中分离出一种新基因. 在胚胎发育早期, 该基因主要在前神经板及其衍生结构内表达, 因而命名为 Vax-1. Barbieri 等^[6] (1999 年) 观察到果蝇相关表达序列 Dres-93 (*Drosophila*-related expressed sequence) 含有与 Ems (empty spiracles) 相似的同源异型盒, 并与 Vax-1 同源, 因此命名为 Vax-2. 此后, 在小鼠、鸡、爪蟾以及人类胚胎中分别筛选出了 mVax-1、cVax-1、VAX-1、mVax-2、cVax-2 以及 VAX-2 基因.

Vax-1 与 Vax-2 各含有 3 个外显子, 且外显子/内含子连接位点具有高度的保守性, 其中第二个剪切位点与 Emx (Ems-related homeobox), Dbx (divergent homeobox) 等其他同源异型盒基因的位置相同. Vax-1 内含子 1 和 2 的长度分别为 1.3 kb 和 2.0 kb, Vax-2 两个内含子的长度分别为 21 kb 和 4.5 kb, 使得 Vax-1 的跨度为 4.3 kb, 而 Vax-2 至少有 26 kb^[7].

小鼠 mVax-1 定位于第 19 号染色体末端区域,

与 Pax-2、Fgf-8 (fibroblast growth factor) 及 Aop-1 (antioxidant protein) 等基因连锁, 并与 Emx-2 紧密连锁. 该区域与人染色体 10q25-26 相当. 人 Emx-2 位于此区域, 因此, 推测人 Vax-1 可能也定位于此^[5]. 小鼠 mVax-2 在第 6 号染色体上, 定位于 D6Mit3 与 D6Mit8 之间. 94 例减数分裂实验显示, Vax 与 Emx 无重组现象发生, 并且这两种基因的序列高度相似, 表明它们可能具有共用区域.

Vax-1 与 Vax-2 表达产物分别为 35.1 ku 和 31.7 ku. 二者的同源异型盒核苷酸序列同一性为 85%, 但其同源域的氨基酸序列却完全相同, 并且有一段长约 110 氨基酸残基的序列 (包括同源异型盒) 十分保守. 由此推测, 它们识别的靶 DNA 序列可能相同或至少相似^[7].

Emx 与 Vax 是相互关系最为接近的同源异型盒基因家族, 二者的外显子/内含子排列方式也非常相似. mVax-1-Emx-2 在小鼠染色体上的连锁以及 Emx-1 与 Vax-2 连锁的可能性暗示, 在动物体内存在 Vax-Emx 基因簇. 尽管在进化过程中这些基因的连锁结构被保留下来, 但 Vax 和 Emx 基因的顺式调节方式却出现了差异. Emx-1 与 Emx-2 表达区域具有较高的重叠, 小鼠 Emx 敲除证明了它们在功能上的冗余性. 相比之下, mVax-1 与 mVax-2 的表达区域则不同, 并且在 10.5 dpc (days post coitum, 交配后天数) 后未见重叠^[7].

2 Vax 基因的功能

Vax 基因在小鼠内的表达模式具有严格的时间与空间特异性 (表 1), 并且与爪蟾内的表达模式非常相似, 表明该基因家族可能与前脑的分化以及图式形成密切相关. Vax-1 与 Vax-2 都在视泡区域

表达并作用于视杯的发育. 视泡内陷产生双层结构的视杯, 外层发育为色素上皮层, 内层为神经视网膜. Vax-1 表达于视柄和视杯外层, Vax-2 则为视杯内层. 这种互不重叠的表达方式表明它们分别参与了视柄、色素上皮层及神经视网膜的各自分化.

表 1 Vax 基因在小鼠中的表达模式^[5,7]

	Vax1	Vax2
8.5 dpc	神经板最前端, 包括前神经嵴和临近的外胚层	
9.5 dpc	神经板衍生结构及嗅板间外胚层部位	眼原基、视泡、视柄
10.5~11.5 dpc	神经板衍生结构、视杯外层 (色素上皮层) 及嗅板头端内侧	视泡、视柄及视杯内层 (神经视网膜层) 腹侧
12.5 dpc 及以后	在外胚层衍生结构的表达逐渐消失, 而仅限于神经板衍生结构	视柄区域的表达消失, 仅限于神经视网膜所有细胞层 (内核层、外核层、神经节细胞层、感光层) 腹侧

xVax-2 在爪蟾胚胎内的过表达 (over-expression) 导致眼部发育畸形, 使视网膜背侧按腹侧的局部特征分化, 并导致腹侧视裂不能闭合, 且视柄异常膨大. 该基因的过表达还导致局限于视网膜腹侧的 xPax-2 表达区域延伸到视网膜背侧, 而视网膜背侧标记 xVent-2 的表达却明显减弱. 此外, 视杯的发生也出现畸形, 腹侧视网膜不能正确包绕晶状体, 反而向背侧脑部延伸并分化出网状层和感光层. 这些结果表明 Vax-2 在眼睛发育和形成中, 尤其是视泡腹侧的分化过程中发挥极为重要的作用^[6].

型盒基因, Chx-10 缺失的纯合型小鼠中, 视网膜双极细胞出现缺失. Pax-6 在视泡及预定晶状体外层 (presumptive lens ectoderm) 表达, Pax-6 导致的小眼突变型纯合小鼠, 眼原基在 9.5 dpc 后出现退化.

从 9.5 dpc 至视网膜发育成熟的过程中, Vax-2 的表达只局限在视泡和神经视网膜的腹侧. 研究表明, Vax-2 参与了背腹轴的形成及视神经局部投射的基因调控. 视神经沿鼻颞轴⁸和背腹轴的投射分别受到不同基因的调控, Vax-2 则在背腹轴位置信息的确立方面发挥重要作用. 除 Vax-2 外, 还发现其他一些基因 (Tbx-5 (T-box), GH-6) 同样沿视网膜背腹轴的形成顺序表达. 这些基因功能的分析将有助于揭示视觉神经系统背腹轴发育的机制^[6].

Pax-6 与 Vax-1 在前脑的表达区域互补, 在皮层纹状体内尤为明显. 发育初期, Pax-6 在皮层及外侧神经突 (lateral ganglionic eminences, LGE) 后部表达, Vax-1 则在 LGE 中部表达, 暗示这两种基因之间存在交叉调节 (cross regulation). Pax-6 缺失使 Vax-1 在皮层纹状体界面处的表达延伸到皮质区, 但在 LGE 侧面室区的界限依然清晰. 由此可见, Pax-6 对于 Vax-1 在 LGE 室区的表达不是必需因素, 但可维持和稳定 Vax-1 在室区以外的表达. 另外, Pax-6 通过调节细胞粘着性来影响前脑的发育, 因此 Pax-6 缺失导致 Vax-1 的异位表达可能是细胞异常迁移的缘故^[5].

由此可见, Vax 基因在视泡形成, 视柄、视网膜分化以及视网膜背腹轴确立等方面具有多重作用.

Pax-2 与 Vax-2 均在视泡腹侧表达, 可作为腹侧标记分子. Vax-2 参与视网膜在背腹轴上的分化. 视杯形成后, Pax-2 的表达延伸到整个视柄, 这对视裂闭合以及沿视柄建立轴突通道是不可缺少的因素, Vax-2 过表达可导致 Pax-2 在视网膜上的广泛异位表达. 因此, Vax-2 过表达可改变视网膜的背腹模式, 使背侧视网膜按腹侧的局部特征进行分化^[3].

3 Vax 与其他同源异型盒基因的相互作用

Rx 表达于前脑区和视基板, Rx 敲除导致视泡不能外翻. Lhx-2 作为 LIM 家族成员之一, 在发育中的前脑和视泡区域表达, 其突变导致无眼畸形. Chx-10 是另一类与视觉神经系统发育相关的同源异

4 展 望

自从 Vax 基因被发现以来, 由于其功能的器官及组织特异性而引起国际同行的广泛兴趣. 视觉系统的发育是多种基因共同作用的结果, 进一步研究

Vax 家族与其他基因的相互作用对阐明视觉神经系统的发育机制至关重要。

参 考 文 献

- 1 Macdonald R, Wilson S W. Pax proteins and eye development. *Curr Opin Neurobiol*, 1996, **6** (1): 49 ~ 56
- 2 华 茜. Rx 同源异型盒基因与视觉神经系统发育的关系. *生物化学与生物物理进展*, 1999, **26** (3): 199 ~ 201
HUA Q. *Prog Biochem Biophys*, 1999, **26** (3): 199 ~ 201
- 3 Liu Y, Xue J X, Zhang W, *et al.* qBrain-2, a POU domain gene expressed in quail embryos. *Biochim Biophys Acta*, 2000, **1491** (1): 27 ~ 36
- 4 Bürglin T R. *A Guidebook of Homeobox Genes*. Oxford: Oxford University Press, 1994. 25 ~ 72
- 5 Hallonet M, Hollemann T, Wehr R, *et al.* Vax1 is a novel homeobox-containing gene expressed in the developing anterior ventral forebrain. *Development*, 1998, **125** (14): 2599 ~ 2610
- 6 Barbieri A M, Lupo G, Bulfone A, *et al.* A homeobox gene, vax2, controls the patterning of the eye dorsoventral axis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96** (19): 10729 ~ 10734
- 7 Ohsaki K, Morimitsu T, Ishida Y, *et al.* Expression of the Vax family homeobox genes suggests multiple roles in eye development. *Genes to Cells*, 1999, **4** (5): 267 ~ 276
- 8 Yuasa J, Hirano S, Yamagata M, *et al.* Visual projection map specified by topographic expression of transcription factors in the retina. *Nature*, 1996, **382** (6592): 632 ~ 635

Early Morphogenesis of Visual System Is Related to Vax Family. LIU Yang, HE Rong-Qiao (*Laboratory of Visual Information Processing, Institute of Biophysics, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China*).

Abstract Development and morphogenesis of visual system is a complicated procedure, and the gene regulation is widely paid attentions by neurodevelopmental biologists. Vax (ventral anterior homeobox) family was found in 1998, which is related to development of forebrain, optic vesicle, eye-predium, optic stalk and neuroretina. Vax-1 is involved in differentiation of pigmented epithelium and optic stalk, while Vax-2 could function in the establishment of the dorso-ventral axis of the retina and visual system. Investigation of Vax genes will be helpful to understand the mechanism of molecular events, which happened during the early development of the visual system.

Key words visual system, ventral anterior homeobox (Vax), homeobox, development, paired box-containing gene (Pax)