

基因转录调控与早期三维生命体模式的构建*

许亚杰

(中国科学院生物物理研究所, 中国科学院视觉信息加工重点实验室, 北京 100101)

摘要 从分子生物学的角度而言, 胚胎发育就是基因的时空调控过程, 从而构建动物的三维模式. 顺式调控是发育基因的基本原理; 转录调控因子的激活与抑制决定了细胞分化与结构形成.

关键词 调控, 转录因子, 增强子, 浓度梯度, 表达模式

学科分类号 Q344

通过基因调控形成三维生命体的机理是现代发育生物学的核心问题. 正如 Scott 所指出^[1], 调控生物体结构形成的基因或基因网络 (gene network) 不但在分子结构上高度保守, 而且在生物体内表达

的时间与空间上也高度保守, 例如, 果蝇胚胎发育中, 在母体局域化调控因子的作用下, *gap* 在宽条纹内表达并呈梯度分布, 使得 A-P 轴的每一部位都有一定数量组合的调控因子, 从而控制 *pair-rule* 在特定部位的表达, 其表达产物又反馈调节 *gap* 的表达. *pair-rule* 继续调控下游基因 *segment-polarity* 的表达. 在这些基因表达过程中具有严格的时空调控. 另外, 某些基因的转录与昼夜节律有关, 如 *c-hairy1* 的转录周期与体节形成保持一致. 基因在体内表达的模式决定于对基因的顺式调控 (*cis-regulation*) 机制, 无论是脊椎动物脊索-体节分界线的确立, 还是果蝇各区段的建立都与顺式调控密切相关. 一些重要的发育基因往往在染色体上排列成簇, 如 *hox-cluster* 基因从 5' 到 3' 端线性排列. 胚胎早期发育过程中, 在特定的时间与空间依次顺式表达, 从而构建出三维动物体的雏形^[2] (图 1). 基因的顺式调控和线性排列在胚胎早期发育过程中表现为: 在不同时间与空间上某种蛋白质浓度梯度的不同分布, 而这种分布受到控制并呈现明显的界限. 本文将讨论早期胚胎中不同基因是如何限制在某一区域进行表达和发挥功能的, 进而促使形成不同组织.

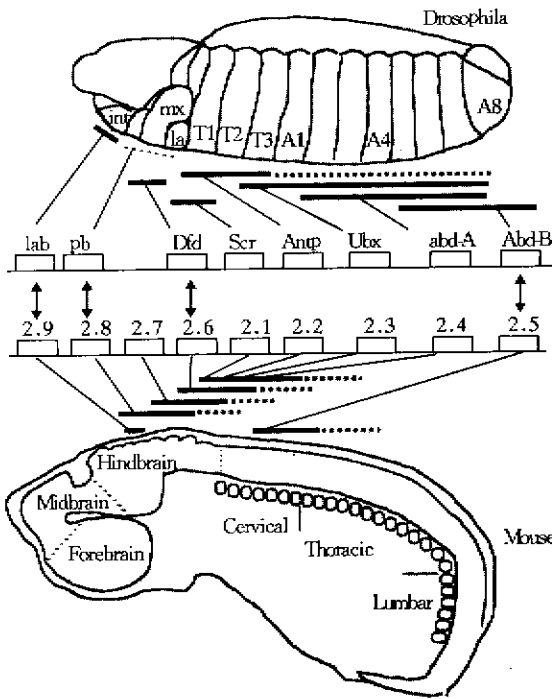


Fig. 1 Expression patterns of HOM-C and Hox-2

图 1 HOM-C 和 Hox-2 的表达模式

上半部分为发育 10 h 的果蝇胚胎, 横线为 HOM-C 在表皮表达区域, 基因产物在 A-P 轴上的分布与其在染色体上的排列 (左-右) 相一致. T1, T2 和 T3 表示胸节, A1~A8 表示腹节. 下半部分为发育 12 d 的鼠胚胎, 横线表示 Hox-2 在胚胎中枢神经系统中的表达区域, 虚线标明这些基因的表达在向后部延伸的过程中有重叠. 因 Hox-2.1、-2.2、-2.3 及 -2.4 在后脑后部的表达区域几乎重合, 其表达区域用同一横线表示 (McGinnis & Krumlauf. Cell, 1992, 68: 283~302).

1 基因的活化

在胚胎发育初期, 由于母体信号因子 (如 Dorsak, Nudel, Windbeutel 等) 的作用^[3], 胚胎内某些特定的基因在一定的时间和区域被激活, 在局部形成表达蛋白质的浓度梯度 (图 2a 和图 2b), 从

*国家自然科学基金 (2001939) 和中国科学院生物技术特别支持基金的资助 (STZ-01-08).

Tel: 010-64889876, E-mail: herq@sun5.ibp.ac.cn

收稿日期: 2001-08-29, 接受日期: 2001-10-18

而对生物体特定结构的形成产生影响。多个调控胚胎发育的基因构成级联信号 (graded signal) 系统, 在组织分化中起重要作用; 同时, 某些系统中的信号表现为可扩散的转录因子, 作用于胚胎中特定区域的细胞使之定向发育。

在胚胎特定区域形成某一转录因子的浓度梯

度, 是形成特定组织的关键。目前认为形成这种浓度梯度的分子机理有三种。我们以果蝇转录激活因子 Bicoid (决定头与胸的形成)^[4]及 Dorsal (决定背-腹模式的形成)^[3]为例, 讨论转录因子在胚胎前后轴上形成这种浓度梯度的分子机制。

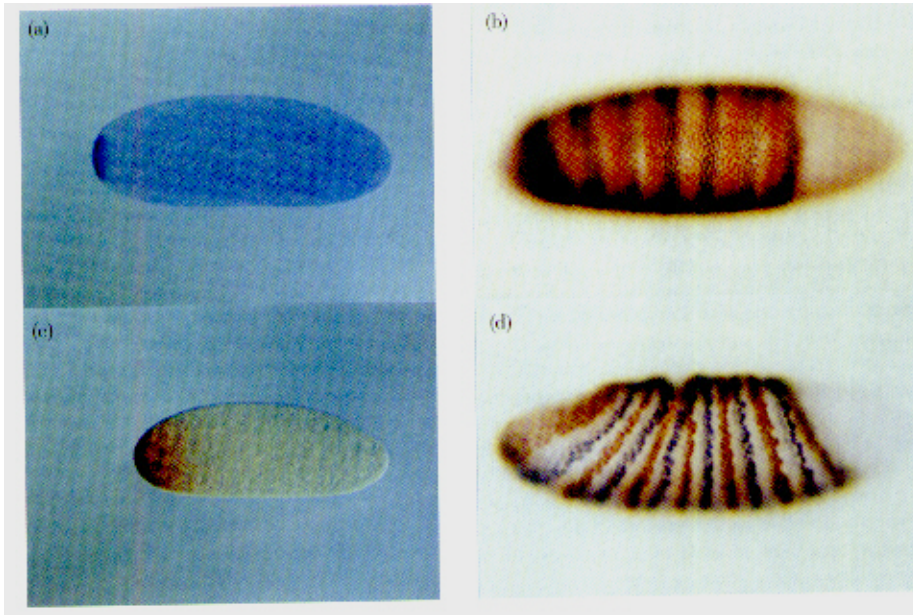


Fig.2 The gradient of transcription factors in early embryonic development

图2 部分转录调节因子在果蝇早期胚胎中的浓度梯度分布

(a) *nanos* 的转录首先在果蝇卵的尾部进行 (第3核分裂阶段); (b) Nanos 在第8核分裂阶段的浓度梯度; (c) *ftz* (褐色) 和 *eve* (灰色) 在胚盘期的表达分布情况; (d) 在胚盘期后 1 h *ftz* 和 *eve* 的表达被逐渐限制并形成明显的区域化 (Lewin.

Gene V. Oxford University Press.)

a. 靶基因结合位点的亲和力: 在上游转录因子的作用下, 当 Bicoid 在局部达到激活转录的浓度时, 具有高亲和力结合位点的下游靶基因首先被激活, 这样其表达产物在此部位就形成了高浓度分布。而结合位点亲和力较低的靶基因, 则需要高浓度的 Bicoid 才能被激活。来源于 *hunchback* (决定头与胸的形成)^[4] 基因家族的启动子 (包括增强子) 对 Bicoid 具有不同的亲和力。在早期果蝇胚胎中, 连接不同亲和力启动子的报告基因表现出了不同的活性, 即具有高亲和力启动子的报告基因表现出明显的表达, 反之就没有明显表达。另外, Jiang 等^[5] 发现 *twist* 的增强子对上游调控因子 Dorsal 的亲和力低, 使得二者的结合限制在胚胎的腹部核内, 在此部位高浓度 Dorsal 的作用下, *twist* 基因才被启动。而对 Dorsal 亲和力较高的 *rhomboid* 基因, 却在低浓度 Dorsal 作用下, 就可以在胚胎中被激活表达。所以, 下游靶基因结合位

点亲和力的高低是决定胚胎发育方向的重要因素之一。

b. 靶基因结合位点的协同作用: 在 Bicoid 的靶基因中, 相对于 *hunchback* 和 *orthodenticle*, *knirps* 可被低浓度 Bicoid 激活。实验表明, 在 *knirps* 的顺式调控域 (*cis*-regulatory domain) 中, Bicoid 的结合位点以串联的方式排列, 这种排列有利于与 Bicoid 结合时的彼此协同作用, 产生 *bicoid* 的下游调控效应。遗传工程实验结果表明, 将靶基因的 Bicoid 结合位点以串联的方式排列后, 靶基因转录活性增强。

c. 转录因子间的协同作用: 在发育过程中, 多个转录因子可能共同作用于一个靶基因, 在胚胎的特定区域启动表达。以 Dorsal 靶基因 *rhomboid* (上皮发育所必需) 为例^[6], 其增强子对 Dorsal 亲和力较低。事实上, *rhomboid* 在胚胎腹部的表达水平较高, 其原因可能是腹部细胞核内高浓度的

Dorsal 可激活转录 *twist*, 转译出的 Twist 则与 Dorsal 相互协同作用, 共同激活 *rhomboid*.

2 基因活化区域的限制机制

基因激活后表达的蛋白质, 最初在胚胎的某区域内呈梯度分布, 随后的抑制作用使其明显区域化, 以至出现组织间的界限 (图 2c 和图 2d). 局部转录抑制作用在组织分化过程中具有非常关键的作用, 背-腹部组织形成与 Dorsal 的转录抑制有密切关系. 因为 Dorsal 在胚胎的不同区域展现不同浓度梯度, 在外胚层为低浓度, 非神经性外胚层为中浓度, 中胚层为高浓度. 局部抑制作用不仅沿着前后轴影响组织分化, 同时在背腹轴中胚层的分化过程中也是不可缺少的. 编码转录抑制子 Snail (介导果蝇中枢神经系统形成) 的基因^[7], 可被高浓度 Dorsal 激活而抑制 *rhomboid* 等基因转录, 使其表达局限在神经原性外胚层, 否则这些基因就会在整个腹部区域表达, 导致胚胎畸形. 在分子水平上对于 Dorsal 的浓度有两个不同的阈值导致形成了三种不同的细胞形态. 当细胞核内没有 Dorsal 时, *zen* 与 *dpp* 出现非特异部位表达; 当 Dorsal 浓度达到第一个阈值时, *zen* 与 *dpp* 被抑制; 当 Dorsal 浓度达到第二个阈值时, *twist* 与 *snail* 被启动.

3 转录激活子与转录抑制子的转变

实验表明, 某些蛋白质因子可以是转录激活子也可以是转录抑制子. 例如 Dorsal 能在腹部核内活化 *twist*, 然而在腹部和侧部核内却抑制 *zen* 的表达. 目前认为转录激活子与转录抑制子相互转换的机理有两种: 一是转录因子受到附近其他因子的影响而改变其生物学效应, 如 Dorsal 与 *zen* 的增强子结合形成复合物, 该复合物受到抑制子 Groucho 的影响, 从而抑制了 *zen* 的转录, 这可能是在胚胎发育过程中 *zen* 只能在背部外胚层进行转录的机理. 二是通过结合 Groucho 这样强辅助抑制子在 DNA 长距离范围内起作用, 这与局部抑制效应而产生的转录抑制现象不同.

4 展 望

以上结果大都来自对果蝇等低等动物胚胎的研

究, 目前对于脊椎动物发育的分子调控模型尚需开展大量的工作. 但是, 国内外同行对脊椎动物发育调控的研究已经初见成效, 大部分工作集中在组织特异性的增强子上, 这些增强子由正反馈效应而保持活性^[8-13]. *hox* 基因家族就是这方面的例子, 其进展来源于对控制胚胎前后轴形成的各个基因表达的描述. 采用实验胚胎学和分子生物学等技术, 分析脊椎动物发育过程中的基因起始反应, 结果表明, 脊椎动物胚胎早期发育在分子机理上与果蝇, 甚至与线虫同源.

参 考 文 献

- 1 Scott E F, Richard M H. The molecular metamorphosis of experimental embryology. *Cell*, 2000, **100** (1): 41~55
- 2 He R Q, Yao J L. Divergence in homodomain of Hox genes and Von Bear's law. *Protein and Peptide Letters*, 2000, **7** (2): 123~131
- 3 Schmidt-Ott U. Different ways to make a head. *Bioessays*, 2001, **23** (1): 8~11
- 4 Flores-Saib R D, Jia S, Courey A J. Activation and repression by the C-terminal domain of Dorsal. *Development*, 2001, **128** (10): 1869~1879
- 5 Jiang J, Levine M. Binding affinities and cooperative interactions with bHLH activators delimit threshold responses to the dorsal gradient morphogen. *Cell*, 1993, **72** (5): 741~752
- 6 Baonza A, Casci T, Freeman M. A primary role for the epidermal growth factor receptor in ommatidial spacing in the *Drosophila* eye. *Curr Biol*, 2001, **11** (6): 396~400
- 7 Cai Y, Chia W, Yang X. A family of snail-related zinc finger proteins regulates two distinct and parallel mechanisms that mediate *Drosophila* neuroblast asymmetric divisions. *EMBO J*, 2001, **20** (7): 1704~1714
- 8 Liu W, He R Q, Xue Z G. Developmental expression of POU transcription factor qBrn-2 during somitic myogenesis in quail. *Int J Dev Biol*, 2001, **45** (2): 415~420
- 9 Liu W, Xue J X, He R Q, et al. qBrn-2, a POU III gene in quail: Distinct developmental expression revealed by a specific antibody. *Mech Develop*, 2001, **100** (2): 349~352
- 10 Liu W, He R Q, Xue Z G. Expression of the N-terminal segment of qbrn-2 in *E. coli* and tips on preparation of a recombinant protein. *Protein and Peptide Letters*, 2001, **8** (1): 27~32
- 11 Liu Y, Lupo G, Marchitello A, et al. Expression of the Xvax2 gene demarcates presumptive telencephalon and specific visual structures in *Xenopus laevis*. *Mech Develop*, 2001, **100** (1): 115~118
- 12 刘 阳. Vax 基因与视觉神经系统的早期发育. *生物化学与生物物理进展*, 2000, **27** (4): 345~347
Liu Y. *Prog Biochem Biophys*, 2000, **27** (4): 345~347
- 13 殷咏仪. 视网膜发育与形成的镶嵌模型. *生物化学与生物物理进展*, 2001, **28** (2): 137~139
Yin Y Y. *Prog Biochem Biophys*, 2001, **28** (2): 137~139

Formation of an Early Three-dimensional Embryonic Pattern is Dependent upon Gene Transcriptional Regulation*

XU Ya-Jie

(Laboratory Visual Information Processing , Academic Center of Brain and Cognition , Institute of Biophysics ,
The Chinese Academy of Sciences , Beijing 100101 , China)

Abstract In the view of molecular biology on morphogeny of a three-dimensional embryo , morphogenesis and development are dependent upon activation of transcription of involving genes followed by the inactivation in a specific part of embryo at a certain time. It has been demonstrated that *cis*-acting elements of genes can act to provide sharply defined patterns. Simultaneously , it is accepted as an important mechanism that both activation and repression of transcription factors are closely related to cell differentiation and morphogenesis.

Key words regulation , transcription factor , enhancer , graded concentration , expression pattern

*This work was supported by grants from the National Natural Foundation of Sciences (2001939) and Life Science Special Fund of CAS Supported by the Ministry of Finance (STZ-01-08).

** Corresponding author. Tel : 86-10-64889876 , E-mail : herq@sun5. ibp. ac. cn

Received : August 29 , 2001 Accepted : October 18 , 2001

第六届细胞信号转导专题学术讨论会

经细胞生物学会细胞信号转导专业委员会主持召开首次筹备会 (武汉 , 2001 年 5 月 19 日) 讨论决定 , 原 “ 钙与细胞功能暨细胞信号转导专题学术讨论会 ” 改名为 “ 细胞信号转导专题学术讨论会 ” , 届时将请多名国内外知名教授作报告 . 会议欢迎跨学科 (物理 , 化学等专业) 专家、研究生参加 . 本会第六届会议将于 2002 年 10 月在武汉召开 , 主办单位为武汉大学生命科学学院 , 会议名誉主席为该学院杨弘远院士 . 会议主题内容为 :

- 1 钙与细胞功能
- 2 细胞信号转导与细胞生长发育调节
- 3 细胞信号转导与人类疾病
- 4 细胞信号转导与植物抗逆性

论文摘要收稿截止日期 : 2002 年 6 月 31 日 , 详见第一轮通知 .

会议主办单位联系人 : 孙蒙祥教授 (武汉大学生命科学学院 , 武汉 430072 ; 电话 : 027-87682378 ;

E-mail : mxsun@whu. edu. cn)

会议筹备会主任 : 孙大业 (河北师范大学生物系 , 石家庄 050016 ; 电话 : 0311-5820649 ;

E-mail : sundaye@heinfo. ent)

副主任 : 薛红卫 (中国科学院上海植物生理研究所 , 上海 200032 ; 电话 : 021-64042090-4411 ;

E-mail : hwxue@iris. sipp. ac. cn)

副主任 : 孙蒙祥 (兼秘书长)