

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.02.042

· 专论与综述 ·

Sonic Hedgehog 基因及其在发育过程中的调控作用*

张 艳 徐选福 郭传勇[△]

(同济大学附属第十人民医院消化科 上海 200072)

摘要: Sonic Hedgehog (Shh) 基因属于 Hedgehog (Hh) 基因家族, 该家族最早在果蝇体内被发现, 进化上呈高度保守状态。Sonic Hedgehog 定位在 7 号染色体长臂远端(7q36), 其通过细胞表面特殊受体 Patched (Ptc) 和 Smoothened (Smo) 被接收和传导, 从而激活锌指蛋白 C i / G l i 家族。Sonic Hedgehog 基因作为重要的形态发生素, 在胚胎发育、机体器官组织形成的过程中发挥了重要的作用, 它的缺失或者失活会导致一系列严重的遗传疾病。其与体节、神经管、消化道、头面部、上下肢芽的发育以及肿瘤形成等有密切关系。本文主要就 Sonic Hedgehog 基因及其在发育中的调控作用作一综述。

关键词: Sonic Hedgehog; 信号通路; 增强子; 发育

中图分类号: Q75, Q78, R363.1 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)02-358-03

The Regulation of Sonic Hedgehog Gene in the Development Process*

ZHANG Yan, XU Xuan-fu, GUO Chuan-yong[△]

(The Tenth People's Hospital of Tongji University, Department of Gastroenterology, Shanghai, 200072, China)

ABSTRACT: Sonic Hedgehog (Shh) gene belongs to the Hedgehog (Hh) gene family. It was found in fruit flies, and was highly conserved in the evolution. Sonic Hedgehog is positioned at the 7th to distal chromosome (7q36), via cell surface particular receptor Patched (Ptc) and Smoothened (Smo) is received and conduction, thereby activating the zinc finger protein C i / G l i family. Sonic Hedgehog gene as an important form occurs prime, played an important role in the process of embryonic development, the formation of organs and tissues of the body, its absence or inactivation will lead to a series of serious genetic diseases. Somite, neural tube, gastrointestinal, head and face, lower limb bud development and tumor formation are closely related. This review focuses on the the regulation of Sonic Hedgehog gene in the development process.

Key words: Sonic Hedgehog; Signal pathway; Enhancers; Development

Chinese Library Classification: Q75, Q78, R363.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)02-358-03

前言

Sonic Hedgehog (Shh) 基因属于 Hedgehog (Hh) 基因家族, 该家族具有高度保守性, 在许多物种中都有表达。最早的 Hh 基因是在果蝇中被发现的, 1993 年 Echelard 等人研究发现^[1], 在一些无脊椎动物(如果蝇)体内只含一种 Hh 基因; 在脊椎动物体内存在同源 Hh 基因; 而哺乳动物体内则有 3 种类型的 Hh 基因, 它们是 Shh 基因、Ihh 基因和 Dhh 基因。其中 Ihh 调节软骨细胞的增殖, 并特征性地参与围床期对子宫的着床起准备作用, Dhh 在生殖细胞的发育中起到关键作用, 在该家族中 Shh 表达最广泛, 它与脑、脊索、肺脏、毛发、眼、颌面结构、牙齿、四肢等多种器官的形态形成及细胞在神经管发育、肢体、体节中的分化建立有关, 并调节着神经管、肢体、胚胎早期不对称等发育模式和体节的形成模式, 同时, 还与肿瘤发生存在着关系。

1 Sonic Hedgehog 的跨膜信号转导

人类胚胎发育过程中, Sonic Hedgehog 信号通路在调控细

胞增殖和组织分化上起到主要作用。该信号通路主要包括: Shh 配体、由跨膜蛋白受体 (Patched, Ptc) 和跨膜蛋白圆滑蛋白基因 (Smoothened, Smo) 组成的复合物, 丝氨酸 / 苏氨酸激酶 Fused (Fu), Suppressor of Fused [Su (Fu)], Costal 2 (Cos2) 以及转录因子 Gli 蛋白。对于该信号的响应主要通过细胞膜上 Patched (Ptc) 和 Smoothened (Smo) 两个转录元件所介导。该信号通路具体包括 2 种传导过程: (1) Shh 配体信号不存在, 细胞膜上的 Ptc 受体与 Smo 蛋白结合, 抑制 Smo 蛋白的活性, 同时, 在细胞浆内的 Gli 蛋白与 Fu, Su (Fu), Cos2 结合形成复合物, Gli 蛋白被蛋白酶水解并产生转录抑制蛋白, 后者进入细胞核内抑制目标基因的转录; (2) Shh 配体信号存在, Shh 配体与 Ptc 受体结合, Ptc 受体与 Smo 蛋白分离后, 处于激活状态的 Smo 蛋白可引起 Fu 和 Cos2 过度磷酸化, 抑制了 Gli 蛋白的水解, Gli 蛋白进入细胞核内诱导目标基因的转录表达。

2 Shh 基因表达中不同组织的增强子

在胚胎发育中, 存在着不同高度保守 DNA 序列, 它们起到

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81270515; 81101579; 81072005; 81172312);

上海市科委重点课题(11430702400); 上海市卫生局课题(2011287; 2012107)

作者简介: 张艳(1985-), 女, 硕士研究生, 主要研究方向: 肝病, 电话: 18817366319, E-mail: 86092151@163.com

△ 通讯作者: 郭传勇, E-mail: Guochuan-yong@sina.com

(收稿日期: 2013-03-07 接受日期: 2013-03-30)

了增强子的功能,调控着 Shh 多样化的表达模式,形成由不同组织特异性增强子驱动的基因表达模式^[2]。在 Shh 基因的第二个内含子内部存在 Shh 脑部增强子 Shh Brain Enhancer1 (SBE1), 特异性地驱动报告基因在中脑腹侧和间脑后侧表达;在 Shh 基因转录起始位点上游 400kbp 以上存在 SBE2、SBE3、SBE4,特异性地驱动报告基因在神经管的前后轴表达^[3];在 Shh 基因的第二个内含子中间存在两个 Shh 底板增强子 Shh Floor Plate Enhancer(SFPE-1&2),特异性地驱动报告基因在后脑和脊索的底板表达;在 Shh 基因转录起始位点上游 1Mbp 的位置存在哺乳动物 - 鱼类保守序列 Mammal-Fish Conserved Sequence1 (MFCS1), 特异性表达肢芽组织^[4-7]。此外,2009 年 T. Sagai 等人发现了几个新的跨物种保守序列, 它们分别为: MACS1、MFCS2、MFCS3、MFCS4 和 MRCS1,其特异性地驱动报告基因主要是在上皮组织表达。

3 Shh 在发育过程中的调控作用

在胚胎发育、机体器官组织形成的过程中,Shh 基因发挥了重要的形态发生素作用,它的缺失或者失活可导致一系列严重的遗传病。胚胎发育的早期,Shh 的表达集中在个体的结点、脊索和底板等中线位置上,调控着胚胎左右轴和背腹轴的发育模式。对于肢芽发育,Shh 表达于间充质的极化区 (the zone of polarizing activity, ZPA),控制肢干远端元件的形成模式。Shh 的表达在发育的后期则主要影响大部分上皮组织的发育^[8]。

3.1 调控神经发育

Shh 信号通路调控着大多数神经细胞的分化方向和空间分布。在神经管形成早期,能够在脊椎动物的脊索和底板的中线细胞中检测到大量的 Shh 蛋白,作为一种促细胞有丝分裂的信号,它诱导着各种类型神经细胞的定向分化^[9]。在胚胎后期和出生后,Shh 的表达主要位于小脑、新皮质、顶盖等背侧脑组织处。其中受体 Ptc 的表达是沿 D-V 轴由背部向腹部呈递增的趋势,最后通过调节下游的转录因子在神经前体细胞内的表达来控制其增殖。神经前体细胞到了一定阶段会停止分裂,并且向终末细胞定向分化。当终末细胞达到一定数量后启动了负反馈调节系统,抑制了 Shh 的分泌,减弱了相应的神经前体细胞的增殖分裂能力。机体就是通过这种精确调节 Shh 信号通路基因表达量来实现对发育中脑组织的大小和形状控制的。

3.2 调控四肢发育

肢芽后部的极化区(the zone of polarizing activity, ZPA)是一个在肢体发育过程中影响延前后轴形成正常形态的特定信号中心,该极化区细胞产生大量与生长相关的生长因子对调节肢干远端发育起到重要作用。1972 年 Saunders 等人研究发现,若在肢芽的前半部分移植入 ZPA 则可以形成前后相似的镜像形态,并且 ZPA 移植后的表现与 Shh 异常表达所引起现象相似,这一现象提示 Shh 信号通路是 ZPA 的重要信号分子。另外,Shh 信号通路在肢体发育过程中发挥重要作用的又一个有力证明是对多指(趾)综合症的研究。Shh 的异位表达在临床上可出现为:(1)Greig 综合症:是一种罕见的常染色体显性遗传疾病,对肢体和颅面发育的影响较为显著,主要表现为颅面的异常合并手指的轴后性多趾或脚趾的并指等;(2)Pallister-Hall 综合症是一种少见的常染色体显性遗传疾病,主要表现为垂体功

能紊乱,颅面异常及轴后性多指;(3)常染色体显性轴后性多趾(指)畸形主要包括 A/B 型和轴前性多趾 IV 型。

3.3 调控消化系统发育

肠道及其附属器官的发生分化是通过 Shh 配体蛋白在肠道四个轴向上的浓度差异诱导的。在头尾轴向上,分化产生食道、胃、小肠以及结肠等,在左右侧轴向以及头腹侧轴向上,分化产生胰腺、肝脏、胆囊等附属脏器,在放射轴向上,分化产生肠道隐窝绒毛结构^[10,11]。Melton(2000)等人报道 Shh 基因的异常表达在临床上可出现:(1)胃肠缺陷:主要表现为平滑肌减少、十二指肠狭窄、环状胰腺、胃蠕动不良、肠化生、闭锁肛门;(2)前肠缺陷:主要表现为气管-食管瘘、食管闭锁/狭窄、单叶肺裂片和肺发育不全。相关研究表明,Shh mRNA 在许多胃底腺细胞和少部分的小肠和结肠隐窝中存在着高表达。此外,早期的胰腺分泌和后续调控胰岛素分泌也离不开 Shh 信号通路调控作用^[12]。

3.4 与肿瘤形成的关系

Shh 不但在胚胎中起作用,也能在成体系统中起作用,尤其是对有关肿瘤的成体发育作用重大。研究发现^[13],异常的 Shh 信号通路参与恶性肿瘤的生长和维持。同时,Rubin 在近期的 Nature 中报道^[14],在肿瘤形成过程中 Shh 信号通路异常的激活和作用方式有 3 种模式:第 1 种模式为自分泌形式,即一部分肿瘤细胞或肿瘤干细胞自身分泌 Shh 蛋白并作用于自身的 Ptc 受体,从而引起通路活化。第 2 种模式为旁分泌模式,肿瘤细胞自身分泌 Shh 配体到周围的间质细胞,使得间质细胞被激活,进而分泌一系列细胞生长因子来支持肿瘤细胞的生长。第 3 种模式,由编码下游膜受体信号分子的 Ptc 基因发生突变失活,或者编码信号转导分子的 Smo 基因以及转录因子的 Gli 基因发生突变激活,从而导致 Shh 信号通路的异常活化。此外,在对多种来源于内胚层的组织器官研究发现,Shh 信号转导通路异常激活可以诱发该器官组织的肿瘤,如肝癌、乳腺癌、结直肠癌和肺癌等,这类肿瘤约占肿瘤的三分之一以上^[15-17]。

3.5 调控其他组织器官发育

Shh 参与早期的心血管系统的建立。研究表明,Shh 的表达在正常胚胎发育形成循环之前,仅在左侧,同时诱导产生了节状形成素,该形成素诱导心血管从右向左的循环过程的建立。而 Smo 和 Shh-Ihh 复合突变小鼠不能形成从右向左的循环,且合并有独眼等其他畸形心^[18]。Shh 与皮肤正常分化密切相关。Shh 过度表达的转基因小鼠,在皮肤发育的过程中表现出家族性基底细胞癌综合症的许多特征,这表明 Shh 可以诱导正常的皮肤上皮细胞向癌细胞转化。在哺乳动物肺的发育过程中,Shh 基因的表达有助于肺的形态发生以及气管分化^[19]。1998 年 Litington 等^[20]关于 Shh 基因敲除后对小鼠肺发育早期影响的研究表明,喉气管食管隔不能形成,肺芽的发育明显滞后,左、右肺仅能各发育形成一叶,阻碍了随后的发育过程中气管分支以及肺间充质细胞的增殖。此外,Shh 还参与动物的视觉系统发育,包括神经元及神经胶质分化、视网膜分层、视泡和晶状体发育等^[21,22]。

4 展望

综上所述,Sonic Hedgehog 基因构成的信息网络调节着发

育的各个方面,探索研究 Shh 及其相关蛋白不仅可以进一步了解该信息网络中各蛋白质之间的关系,对于我们深入了解发育具有启发性的意义,同时,指引我们找到针对该通路的特异性靶向治疗,从而探索治疗临床上难治性疾病新措施,应用前景广阔。

参考文献(References)

- [1] Echelard Y, Epstein DJ, St-Jacques B, et al. Sonic hedgehog, a member of a family of putative signaling molecules, is implicated in the regulation of CNS polarity[J]. *Cell*, 1993, 75(7): 1417-1430
- [2] Varjosalo M, Taipale J. Hedgehog: functions and mechanisms[J]. *Genes Dev*, 2008, 22(18): 2454-2472
- [3] Jeong Y, El-Jaick K, Roessler E, Muenke M, Epstein DJ. A functional screen for sonic hedgehog regulatory elements across a 1 Mb interval identifies long-range ventral forebrain enhancers [J]. *Development*, 2006, 133(4): 761-772
- [4] Sha H, Xu J, Tang J, et al. Disruption of a novel regulatory locus results in decreased Bdnf expression, obesity, and type 2 diabetes in mice[J]. *Physiol Genomics*, 2007, 31(2): 252-263
- [5] Long X, Miano JM. Remote control of gene expression [J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(22): 15941-15945
- [6] Vernimmen D, De Gobbi M, Sloane-Stanley JA, Wood WG, Higgs DR. Long-range chromosomal interactions regulate the timing of the transition between poised and active gene expression[J]. *EMBO J*, 2007, 26(8): 2041-2051
- [7] Gurnett CA, Bowcock AM, Dietz FR, Morcuende JA, Murray JC, Dobbs MB. Two novel point mutations in the long-range SHH enhancer in three families with triphalangeal thumb and preaxial polydactyly[J]. *Am J Med Genet A*, 2007, 143(1): 27-32
- [8] Hausmann G, von MC, Basler K. The hedgehog signaling pathway: where did it come from[J]. *PLoS Biol*, 2009, 7(6): e1000146
- [9] Clement V, Sanchez P, de Tribolet N, Radovanovic I, Ruiz iAA. HEDGEHOG-GLI1 signaling regulates human glioma growth, cancer stem cell self-renewal, and tumorigenicity[J]. *Curr Biol*, 2007, 17(2): 165-172
- [10] McLin VA, Henning SJ, Jamrich M. The role of the visceral mesoderm in the development of the gastrointestinal tract[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(7): 2074-2091
- [11] Ishizuya-Oka A, Hasebe T. Sonic hedgehog and bone morphogenetic protein-4 signaling pathway involved in epithelial cell renewal along the radial axis of the intestine[J]. *Digestion*, 2008, 77 (Suppl): 42-47
- [12] Morton JP, Mongeau ME, Klimstra DS, et al. Sonic hedgehog acts at multiple stages during pancreatic tumorigenesis [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(12): 5103-5108
- [13] Kasper M, Regl G, Frischauf AM, Aberger F. GLI transcription factors: mediators of oncogenic Hedgehog signalling [J]. *Eur J Cancer*, 2006, 42(4): 437-445
- [14] Patil MA, Zhang J, Ho C, et al. Hedgehog signaling in human hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Biol Ther*, 2006, 5(1): 111-117
- [15] Lees CW, Satsangi J. Hedgehog, paneth cells, and colon cancer: a cautionary note for the use of systemic agonists/antagonists [J]. *Gastroenterology*, 2006, 131(5): 1657-1658
- [16] Ma X, Sheng T, Zhang Y, et al. Hedgehog signaling is activated in subsets of esophageal cancers[J]. *Int J Cancer*, 2006, 118(1): 139-148
- [17] Huang S, He J, Zhang X, et al. Activation of the hedgehog pathway in human hepatocellular carcinomas[J]. *Carcinogenesis*, 2006, 27(7): 1334-1340
- [18] Rubin LL, de Sauvage FJ. Targeting the Hedgehog pathway in cancer [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5(12): 1026-1033
- [19] Schatton T, Frank MH. Cancer stem cells and human malignant melanoma[J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2008, 21(1): 39-55
- [20] Litingtung Y, Lei L, Westphal H, et al. Sonic hedgehog is essential to foregut development[J]. *Nat Genet*, 1998, 20(1): 58-61
- [21] Walshe TE, Connell P, Cryan L, et al. Microvascular retinal endothelial and pericyte cell apoptosis in vitro: role of hedgehog and Notch signaling[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(7): 4472-4483
- [22] Qian YS, Chu RY, Hu M, et al. Sonic hedgehog expression and its role in form-deprivation myopia in mice [J]. *Curr Eye Res*, 2009, 34(8): 623-635

(上接第 315 页)

- [10] 姜道彬, 邱明, 龙平华, 等. 经皮肾镜取石术治疗肾结石的研究进展[J]. *海南医学*, 2012, 2(1): 113-115
Jiang Dao-bin, Qiu Ming, Long Ping-hua, et al. The research progress of Percutaneous nephrolithotomy lithotomy in the treatment of kidney stones[J]. *Hainan Medical*, 2012, 2(1): 113-115
- [11] 钱庆鹤, 张晓春, 那彦群. 经皮肾镜取石术的并发症与对策 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2007, 7: 491-493
Qian Qing-he, Zhang Xiao-chun, Na Yan-qun. Complications of percutaneous nephrolithotomy and their management [J]. *Journal of Clinical Urology*, 2007, 7: 491-493
- [12] 张慕淳, 朱继红, 朴奇彦, 等. 微创经皮肾镜取石术后迟发大出血的原因及防治策略[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2010, 12: 822-824
Zhang Mu-chun, Zhu Ju-hong, Pu Qi-yan, et al. Cause and management of delayed hemorrhage after minimally invasive percutaneous nephrolithotomy[J]. *Chinese Journal of Urology*, 2010, 12: 822-824
- [13] 梅骅, 陈凌武, 高新. 泌尿外科手术学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 793-800
Mei Hua, Chen Ling-wu, Gao Xin. Department of urology surgery operation[M]. People's medical publishing house, 2008: 793-800
- [14] 万银绪, 张永富, 赵阳, 等. 彩超定位微造瘘在经皮肾镜取石术中的临床价值[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2011, 26(2): 113-115
Wan Yin-xu, Zhang Yong-fu, Zhao Yang, et al. The clinical value of color Doppler positioning minimally invasive percutaneous nephrolithotomy lithotomy[J]. *Journal of Clinical Urology*, 2011, 26(2): 113-115
- [15] Basiri A, N arail TV, Mohammadi SM, et al. Spontaneous resolution of Severe hemorrhagic intrarenal pseudoaneurysm after percutaneous nephrolithotomy[J]. *Urol J*, 2010, 7(1): 10-11
- [16] Rastinehad AR Andonian S, Smith AD, et al. Management of hemorrhagic complications associated with percutaneous nephrolithotomy[J]. *J Endourol*, 2009, 23(10): 1763-1767