

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2008.00821

## bHLH 转录因子家族研究进展

王勇<sup>1</sup>, 陈克平<sup>2</sup>, 姚勤<sup>2</sup>

1 江苏大学食品与生物工程学院, 镇江 212013;

2 江苏大学生命科学研究院, 镇江 212013

**摘要:** bHLH 转录因子在真核生物生长发育调控中具有重要作用, 它们组成了转录因子的一个大家族。已经有 20 种生物基因组中 bHLH 家族的成员得到鉴定, 其中动物 17 种、植物 2 种、酵母 1 种。动物 bHLH 因其调控基因表达的功能不同而被分成 45 个家族; 此外, 根据它们所作用 DNA 元件和自身结构特点又被分成 6 个组。A 组包含 22 个家族, 主要调控神经细胞生成、肌细胞生成和中胚层形成; B 组包含 12 个家族, 主要调控细胞增殖与分化、固醇代谢与脂肪细胞形成以及葡萄糖响应基因的表达; C 组包含 7 个家族, 主要负责调控中线与气管发育和昼夜节律、激活环境毒素响应基因的转录; D 组只有 1 个家族, 它与 A 组 bHLH 蛋白形成无活性的异源二聚体; E 组有 2 个家族, 调控胚胎分节、体节形成与器官发生等; F 组也只有 1 个家族, 调控头部发育、嗅觉神经元生成等。文章综述了 bHLH 转录因子家族分类、起源、功能方面的研究进展情况。

**关键词:** bHLH; 转录因子; 家族

## Progress of studies on bHLH transcription factor families

WANG Yong<sup>1</sup>, CHEN Ke-Ping<sup>2</sup>, YAO Qin<sup>2</sup>

1 School of Food and Biological Engineering, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China;

2 Institute of Life Sciences, Jiangsu University, Zhenjiang 212013, China

**Abstract:** bHLH transcription factors are important players in various developmental processes of eukaryotes. They constitute a large family of transcription factors. bHLH family members have been identified in genomes of 20 organisms including 17 animals, two plants, and one yeast. Animal bHLHs are classified into 45 families based on their different functions in the regulation of gene expression. In addition, they are divided into 6 groups according to target DNA elements they bind and their own structural characteristics. Group A consists of 22 families. They mainly regulate neurogenesis, myogenesis and mesoderm formation. Group B consists of 12 families. They mainly regulate cell proliferation and differentiation, sterol metabolism and adipocyte formation, and expression of glucose-responsive genes. Group C has seven families. They are responsible for the regulation of midline and tracheal development, circadian rhythms, and for the activation of gene transcription in response to environmental toxins. Group D has only one family. It forms inactive heterodimers with group A bHLH proteins. Group E has two families, which regulate embryonic segmentation, somitogenesis and organogenesis etc. Group F also has one family. It regulates head development and formation of olfactory sensory neurons etc. This article presents a brief review on progress achieved in studies related to the classification, origination and functions of bHLH transcription factor families.

收稿日期: 2007-12-04; 修回日期: 2008-02-15

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 30370773)资助[Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30370773)]

作者简介: 王勇(1965-), 男, 浙江人, 副研究员, 博士研究生, 研究方向: 昆虫生物信息学。E-mail: ywang@ujs.edu.cn

姚勤(1961-), 女, 安徽人, 研究员, 研究方向: 昆虫病毒分子生物学。E-mail: yaoqin@ujs.edu.cn

王勇、姚勤同为第一作者。

通讯作者: 陈克平(1962-), 男, 安徽人, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向: 昆虫分子生物学、昆虫生物信息学。E-mail: kpchen@ujs.edu.cn

**Keywords:** bHLH; transcription factor; family

bHLH(basic Helix-Loop-Helix, 碱性螺旋-环-螺旋)转录因子构成了真核生物蛋白质中的一个大家族,其成员在生物的生长发育调控过程中起着极为重要的作用,它们参与调控神经元发生、肌细胞生成、血细胞生成、性别决定和肠组织发育等。bHLH 转录因子的名称来自其结构中的 bHLH 基序。bHLH 基序约含 60 个氨基酸,由一个能与 DNA 结合的碱性区域(Basic region)和 $\alpha$ 螺旋 1-环- $\alpha$ 螺旋 2(Helix 1-Loop-Helix 2)组成,其中环的长度在不同 bHLH 蛋白中会有差异(图 1)。

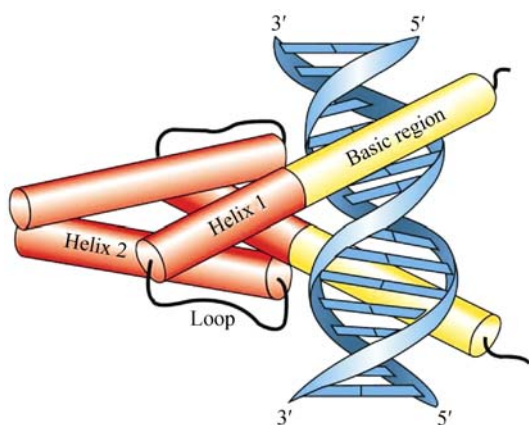


图 1 bHLH 基序及其目标 DNA 复合物<sup>[1,2]</sup>

Fig. 1 A complex formed between bHLH motif and its target DNA<sup>[1,2]</sup>

自从 1989 年第一个 bHLH 蛋白结构被解析以来<sup>[3]</sup>,迄今为止已经有 1 000 多条 bHLH 序列在不同生物中得到鉴定<sup>[4]</sup>。其中,动物 bHLH 因其所调控基因的功能不同而被分成了 45 个家族;同时,根据它们所作用 DNA 元件和自身结构特点又被分成 6 个组。近年来,有不少文章针对部分 bHLH 转录因子家族蛋白结构与功能的研究进展做了介绍。例如,国内作者就 NeuroD 家族在决定视网膜细胞命运中的作用<sup>[5]</sup>、Atonal 家族在内耳发育中的作用<sup>[6]</sup>以及 Ngn 家族与大脑皮质祖细胞分化的关系<sup>[7]</sup>等方面做了综述;国外作者对 MyoD 家族如何调控肌细胞生成<sup>[8]</sup>、SREBP 家族与脂肪合成的关系<sup>[9]</sup>、Hand 家族在心脏形态发生中的作用<sup>[10]</sup>、MITF 家族与黑色素细胞分化<sup>[11]</sup>、AHR 家族在对环境胁迫做出响应中的作用<sup>[12]</sup>以及 HIF 家族在氧气供应不足时如何激活糖

酵解酶基因和造血因子基因的表达<sup>[13]</sup>等撰写了综述文章。相对而言,对整个 bHLH 转录因子大家族研究进展情况的综述很少<sup>[14-16]</sup>,而对于 bHLH 转录因子家族成员的分类情况、已鉴定成员数目、各个家族所拥有成员的功能还没有较为全面的介绍。本文从上述几个方面综述 bHLH 转录因子家族的研究进展。

## 1 bHLH 蛋白自然分类法的提出

自从 1989 年 Murre 等<sup>[3]</sup>从小鼠中首次鉴定出 bHLH 转录因子 E12 和 E47 以来,越来越多的 bHLH 转录因子在线虫、果蝇、小鼠和人类中得到了分离鉴定。最初鉴定出的 bHLH 蛋白大多与 CANNTG(E 框)这样的六核苷酸结合,少数在 bHLH 基序后还有一个亮氨酸拉链。直至 1996 年为止,共获得了 200 多条 bHLH 蛋白序列。由于当时还没有对 bHLH 蛋白进行分类,因此如何描述新鉴定 bHLH 蛋白的功能变得较为困难。

1997 年,Atchley 等<sup>[17]</sup>通过对 242 条 bHLH 蛋白序列的系统发生分析提出了 bHLH 蛋白的自然分类法,它是“一种进化学方法,建立在系统发生、序列数据与功能信息基础上,并对新信息有预见性”。该自然分类法首次将 bHLH 转录因子按照功能不同分成了 27 个家族,其中 2 个来自酵母、1 个来自植物;又根据它们所结合的 DNA 序列不同而分成 A、B、C、D 4 个组。其中 A 组 bHLH 蛋白与 CAGCTG 结合;B 组与 CGCGTG 结合;C 组是在系统发生过程中从 B 组脱离出来而形成的一个独立组;D 组没有碱性区域,D 组蛋白与其他 bHLH 蛋白形成二聚体从而阻碍 bHLH 蛋白与 DNA 结合。

## 2 bHLH 蛋白的预测基序

当越来越多 bHLH 蛋白序列通过实验手段被分离鉴定以后,1998 年 Atchley 等<sup>[18]</sup>开展了 bHLH 蛋白预测基序方面的探索,目的是弄清 bHLH 基序的氨基酸组成有什么特点,以便对未知蛋白是否属于 bHLH 蛋白进行预测。通过对 392 种蛋白 bHLH 基序氨基酸组成的统计分析,Atchley 等找出了其中有高度保守性的 19 个位点(表 1),以此为基础建立了 bHLH 序列的预测基序。验证分析表明:实际的

bHLH 蛋白序列在 19 个保守位点中有大于等于 11 个位点的氨基酸与预测基序相符。据此, 将判别某序列是否属于 bHLH 基序的标准初步定为“在 19 个保守位点中有 11 个以上位点的氨基酸与预测基序相符”。

**表 1 bHLH 基序中 19 个保守位点的氨基酸频率**  
**Table 1 Amino acid frequency at the 19 conserved sites within the bHLH motif**

位点 Position	区域 Region	氨基酸频率 Amino acid frequency(%)
1	碱性 Basic	K (27), R (61)
2	碱性 Basic	K (16), R (77)
9	碱性 Basic	E (93)
10	碱性 Basic	K (14), R (81)
12	碱性 Basic	R (91)
16	螺旋 1 Helix 1	I (35), L (33), V (23)
17	螺旋 1 Helix 1	N (74)
20	螺旋 1 Helix 1	F (72), I (9), L (14)
23	螺旋 1 Helix 1	L (98)
24	螺旋 1 Helix 1	K (35), R (44)
47	环 Loop	K (58), R (24)
50	螺旋 2 Helix 2	K (93)
53	螺旋 2 Helix 2	I (74), T (15), V (7)
54	螺旋 2 Helix 2	L (98)
57	螺旋 2 Helix 2	A (76)
58	螺旋 2 Helix 2	I (31), T (23), V (27)
60	螺旋 2 Helix 2	Y (77)
61	螺旋 2 Helix 2	I (69), L (16), V (8)
64	螺旋 2 Helix 2	L (80), M (7)

### 3 生物基因组中 bHLH 家族成员的鉴定与家族分类的拓展

2000 年, Moore 等<sup>[19]</sup>使用已知 bHLH 蛋白序列对果蝇基因组序列进行 BLAST 搜索, 经过检查搜索到的序列中 19 个保守位点的氨基酸组成, 按照上述判断标准首次用生物信息学方法鉴定出 12 条果蝇 bHLH 序列。之后 Ledent 等<sup>[20]</sup>对线虫、果蝇、小鼠的基因组序列进行了生物信息学分析, 得出线虫、果蝇和小鼠的 bHLH 家族成员数分别是 35 个、56 个和 90 个。由于已经获得的 bHLH 蛋白序列数量有 440 多条, Ledent 等对 bHLH 蛋白进行了重新分类, 将它们分成 44 个家族, 其中 4 个来自植物、2 个来自酵母, 家族名称采用该家族中首次发现的成员名称或者是该家族最熟知成员的名称; 另外根据它们

与 DNA 的结合情况及自身结构特点又将其分成 A、B、C、D、E、F 6 个组, 其中 A、B、C、D 4 个组的 bHLH 蛋白与 DNA 的结合特性与 1997 年 Atchley 等<sup>[17]</sup>首次提出自然分类法时一致, 同时发现 C 组蛋白在 bHLH 基序之后还有 PAS(*Drosophila* Period-human Arnt-*Drosophila* Single-minded)结构域; 新增的 E 组主要包括 Hairy 和 E(spl)家族, 其成员优先与 N 框(CACGCG 或 CACGAG)结合, 并且在羧基末端还有“Orange”结构域和 WRPW 肽片段; 新增的 F 组以含有 COE 结构域为特征, 该结构域在形成二聚体和与 DNA 结合中均发挥重要作用。

2002 年, Ledent 等<sup>[21]</sup>对线虫、河豚、果蝇、小鼠、人类基因组进行生物信息学分析, 从中分别鉴定出了 39、84、58、102、125 个 bHLH 家族成员。同时, 因为酵母与植物的 bHLH 蛋白序列在进化上与动物的 bHLH 蛋白序列关系并不密切, 因此单独对动物的 bHLH 成员进行了重新分类。分类结果是: 动物 bHLH 具有 44 个家族, 其中 A、B、C、D、E、F 组分别含有 20、12、7、1、3、1 个家族。

2007 年, Simionato 等<sup>[4]</sup>鉴定出了更多生物基因组中的 bHLH 家族成员, 同时对果蝇和人类 bHLH 进行了核查, 得到的 bHLH 数目为: 海绵 16 个、星形海葵 68 个、水螅 33 个、人类 118 个、文昌鱼 78 个、紫海胆 50 个、果蝇 59 个、红粉甲虫 50 个、水蚤 57 个、帽贝 63 个、*Capitella* sp. I(一种环节动物)64 个。此外, 在对所获得的 bHLH 序列进行系统发生分析的基础上, 从 MyoR 家族中派生出 MyoRa、MyoRb 和 Delilah 3 个家族, 而 Hairy 和 E(spl)两个家族因为没有足够证据支持它们形成各自的单系群而被合并为一个家族 H/E(spl)。因此, 最新分类结果是: 动物 bHLH 蛋白具有 45 个家族, 其中 A、B、C、D、E、F 组分别含有 22、12、7、1、2、1 个家族(表 2)。

除了上述鉴定出的 bHLH 蛋白序列以外, Satou 等<sup>[22]</sup>报道了在玻璃海鞘基因组中鉴定出 46 个编码 bHLH 蛋白的基因, 王勇等<sup>[23]</sup>从家蚕、蜜蜂基因组中分别鉴定出 52 个和 51 个 bHLH 家族成员。这样, 基因组中编码 bHLH 蛋白的 DNA 序列得到鉴定的动物总共已有 17 种。

### 4 bHLH 转录因子的系统发生

在获得了一定数量 bHLH 蛋白序列以后, 人们很自然会提出的一个问题是: 这些序列是如何产生

的? 关于 bHLH 转录因子的系统发生, Atchley 等<sup>[17]</sup>认为, B 组最有可能是 bHLH 蛋白序列的祖先, 认为从 B 组出发演化产生 A 和 C 两组, 而 D 组可能来源

于 A 组。当时掌握的序列支持这一进化路线, 因为 B 组 bHLH 蛋白在动物、植物和酵母中均有, A、C 和 D 3 组 bHLH 蛋白仅在动物中存在。

表 2 动物 bHLH 转录因子家族分类及其主要功能

Table 2 Families and major functions of animal bHLH transcription factors

组别 Group	家族名称 Family	英文全名 Full name	主要功能 Major function (s)	首次报道 First report(s)
A	ASCa	Achaete-Scute <u>C</u> omplex <u>a</u>	神经细胞生成、神经元前体决定 Neurogenesis, determination of neuronal precursors	果蝇 <sup>[24]</sup> Fruit fly
	ASCb	Achaete-Scute <u>C</u> omplex <u>b</u>	神经细胞生成、神经元前体决定 Neurogenesis, determination of neuronal precursors	线虫 <sup>[21, 25]</sup> Nematode
	MyoD	Myogenic <u>D</u> ifferentiation	肌细胞生成 Myogenesis	小鼠 <sup>[26]</sup> Mouse
	E12/E47	E proteins	神经细胞生成、性别决定、肌细胞生成调控 Neurogenesis, sex determination, regulation of myogenesis	小鼠 <sup>[3]</sup> Mouse
	Ngn	Neurogenin	神经元决定早期控制 Control early stages of neuronal determination	蟾蜍 <sup>[27]</sup> Xenopus
	NeuroD	Neurogenic <u>D</u> ifferentiation	神经细胞生成 Differentiation factor for neurogenesis	蟾蜍 <sup>[28]</sup> Xenopus
	Atonal	—	弦音器形成 Formation of chordotonal organs	果蝇 <sup>[29]</sup> Fruit fly
	Mist	—	MyoD 活性的负调控 Negative regulation of MyoD activity	小鼠 <sup>[30]</sup> Mouse
	Beta3	—	NeuroD 和 MyoD 响应基因的负调控 Negative regulation of NeuroD and MyoD-responsive genes	仓鼠 <sup>[31]</sup> Hamster
	Oligo	Oligodendrocyte transcrip- tion factor	少突胶质细胞谱系决定 Oligodendrocyte lineage determination	小鼠 <sup>[32]</sup> Mouse
	Net	—	维持交错翅脉发育 Maintain intervein development	果蝇 <sup>[33]</sup> Fruit fly
	Delilah	—	调控表皮细胞分化成肌肉 Differentiation of epidermal cells into muscle	果蝇 <sup>[34]</sup> Fruit fly
	Mesp	<u>M</u> esoderm posterior	早期中胚层形成 Early mesoderm formation	小鼠 <sup>[35]</sup> Mouse
	Twist	—	中胚层谱系的特化 Specification of mesoderm lineages	果蝇 <sup>[36]</sup> Fruit fly
	Paraxis	<u>P</u> araxial <u>m</u> esoderm	轴旁中胚层模式化 Patterning of the paraxial mesoderm	小鼠 <sup>[37]</sup> Mouse
	MyoRa	Myogenic <u>R</u> epressor <u>a</u>	MyoD 作用的拮抗物 Antagonize the actions of MyoD	小鼠 <sup>[38]</sup> Mouse
	MyoRb	Myogenic <u>R</u> epressor <u>b</u>	MyoD 作用的拮抗物 Antagonize the actions of MyoD	人 <sup>[4, 39]</sup> Human
	Hand	—	心脏形态发生 Heart morphogenesis	小鼠 <sup>[40]</sup> Mouse
	PTFa	<u>P</u> ancreas <u>T</u> ranscription <u>F</u> actor <u>a</u>	决定胰腺细胞生成 Commit cells to a pancreatic fate	大鼠 <sup>[41]</sup> Rat
	PTFb	<u>P</u> ancreas <u>T</u> ranscription <u>F</u> actor <u>b</u>	决定胰腺细胞生成 Commit cells to a pancreatic fate	人 <sup>[21, 25]</sup> Human
	SCL	<u>S</u> tem <u>C</u> ell Leukaemia gene	血细胞生成 Hematopoiesis	人 <sup>[42]</sup> Human
	NSCL	<u>N</u> eurological <u>S</u> CL gene	神经发育 Neurological development	小鼠 <sup>[42]</sup> Mouse
B	SRC	<u>S</u> teroid <u>R</u> eceptor Coactivator	骨骼肌分化 Skeletal muscle differentiation	小鼠 <sup>[43]</sup> Mouse
	Figa	<u>F</u> actor in the germline <u>a</u>	卵泡形成、受精能力和早期发育 Follicle formation, fertility and early mouse development	小鼠 <sup>[44]</sup> Mouse

续表

组别 Group	家族名称 Family	英文全名 Full name	主要功能 Major function(s)	首次报道 First report(s)
C	Myc	Myc protooncogene	与 Max 蛋白形成二聚体 Dimerize with Max protein	人 <sup>[45]</sup> Human
	Mad	Max dimerization protein	Myc 转录活性的拮抗物 Antagonize transcriptional activity of Myc	小鼠 <sup>[46]</sup> Mouse
	Mnt	–	Myc 转录活性的拮抗物 Antagonize transcriptional activity of Myc	小鼠 <sup>[47]</sup> Mouse
	Max	Myc associated factor X	细胞增殖、分化, 肿瘤发生 Cell proliferation, differentiation; oncogenesis	小鼠 <sup>[48]</sup> Mouse
	USF	Upstream Stimulatory Factor	调控端粒酶基因的表达 Regulate expression of telomerase	小鼠 <sup>[49]</sup> Mouse
	MITF	Microphthalmia-associated Transcription Factor	黑色素细胞分化 Melanocyte differentiation	小鼠 <sup>[50]</sup> Mouse
	SREBP	Sterol-Responsive Element-Binding Protein	固醇代谢、脂肪细胞决定 Sterol metabolism; adipocyte determination	人 <sup>[51, 52]</sup> Human
	AP4	Activating enhancer binding Protein 4	增强病毒和细胞基因的活性 Enhance viral and cellular gene activation	人 <sup>[53]</sup> Human
	Mlx	Max-like protein x	调控葡萄糖响应基因的表达 Regulate expression of glucose-responsive genes	人 <sup>[54]</sup> Human
	TF4	Transcription Factor-like protein 4	激活免疫球蛋白重链基因的转录 Activate transcription of immunoglobulin heavy chain gene	人 <sup>[55]</sup> Human
	Clock	–	调控昼夜节律 Regulate circadian rhythms	小鼠 <sup>[56]</sup> Mouse
	Bmal	Brain-muscle-arnt-like-protein	调控昼夜节律 Regulate circadian rhythms	人 <sup>[57]</sup> Human
	AHR	Aryl Hydrocarbon Receptor	激活二氧杂苈响应基因的转录 Activate gene transcription in response to dioxin	小鼠 <sup>[58]</sup> Mouse
	ARNT	Aryl hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator	激活二氧杂苈响应基因的转录 Activate gene transcription in response to dioxin	小鼠 <sup>[58]</sup> Mouse
	Sim	Single-minded gene	调控中线发育 Regulate midline development	果蝇 <sup>[59]</sup> Fruit fly
	Trh	Trachealess	调控气管发育 Regulate tracheal development	果蝇 <sup>[60]</sup> Fruit fly
	HIF	Hypoxia-inducible factor	低氧细胞中促红细胞生成素基因的转录 Erythropoietin gene transcription in hypoxic cells	人 <sup>[61]</sup> Human
	Emc	Extramacrochaete	与 A 组 bHLH 蛋白形成无活性异源二聚体 Form inactive heterodimers with group A bHLH proteins	果蝇 <sup>[62]</sup> Fruit fly
	Hey	Hairy/E(spl)-related with YRPW motif	神经细胞生成、体节形成、器官发生 Neurogenesis, somitogenesis and organogenesis	小鼠 <sup>[63]</sup> Mouse
	H/E(spl)	Hairy and Enhancer of split	胚胎分节、成虫刚毛图式 Embryonic segmentation and adult bristle patterning	果蝇 <sup>[64, 65]</sup> Fruit fly
F	COE	Collier / Olfactory-1 / Early B-cell factor	头部发育 / 嗅觉神经元生成 / B 细胞发育 Head development / Olfactory sensory neurons / B-cell development	果蝇/小鼠/人 <sup>[66, 67]</sup> Fruit fly / Mouse / Human

2001 年, Ledent 等<sup>[20]</sup>对 bHLH 蛋白序列进行重新分类时发现, 动物和植物 bHLH 系谱形成是独立进行的, 因为有 36 个 bHLH 家族只在动物中找到了它们的成员, 而所有拟南芥 *bHLH* 基因不属于其中任何一个家族。原口动物(Protostomes)和后口动物(Deuterostomes)在 38 个 bHLH 家族都具有成员这一事实表明, 在寒武纪生物辐射(Cambrian radiation)之前就已经存在 *bHLH* 基因。而 2002 年 Ledent 等<sup>[21]</sup>对更多 bHLH 序列所做的系统发生分析进一步证实了原口动物和后口动物的祖先已经具有 bHLH 基因

的推测。

Simionato 等<sup>[4]</sup>对寒武纪之前 *bHLH* 基因的进化情况进行了深入研究, 他们分别从海绵、刺胞动物、棘皮动物、环节动物、节肢动物、脊索动物中选取了代表生物, 从这些生物的基因组中鉴定出各自的 *bHLH* 基因。系统发生分析发现: 后生动物与真菌之间没有共同的 bHLH 直系同源家族, 说明这两个谱系是单独形成的; 因此, 认为真菌和后生动物的共同祖先原始后生鞭毛生物(Uropisthokonta)中至少已经有一个 *bHLH* 基因了。这个 *bHLH* 基因极有可能

属于 B 组, 因为所有真菌的 bHLH 都属于 B 组。之后, bHLH 家族的第一次扩张发生在真菌与后生动物谱系发生分离之后和海绵从后生动物分离之前, 其结果是原始后生动物(Urmetazoa)中出现 10~14 个 *bHLH* 基因; 第二次扩张发生在海绵从其他动物分离之后、刺胞动物与二侧对称动物趋异之前, 其结果是在原始真后生动物中出现 29~33 个 *bHLH* 基因; 第三次扩张基本上只发生在 A 组 bHLH 中, 估计发生在刺胞动物与其他真后生动物趋异之后, 其结果是在原始扁形动物中出现 44 个 *bHLH* 基因。

## 5 动物 bHLH 转录因子的主要功能

bHLH 转录因子在调控生物生长发育中起着非常重要的作用, 动物 bHLH 转录因子各家族各有其主要的生物学功能, 而各家族不同成员在功能上也有一定的差异(表 2)。例如, E12/E47 家族的不同成员在神经细胞生成、性别决定、肌细胞生成调控方面都能发挥作用; COE 家族的不同成员则分别在头部发育、嗅觉神经元生成、B 细胞发育中起调控作用。另外, 各家族 bHLH 转录因子的作用机理也不尽相同, Massari 等<sup>[14]</sup>根据 bHLH 转录因子发挥作用的方式不同将其作用机理分为 4 大类。第 I 类: bHLH 蛋白与细胞特异性激活蛋白形成二聚体后直接激活 p300/CBP 蛋白的 HAT(组氨酸乙酰转移酶)活性, 例如 E12/E47 家族; 第 II 类: bHLH 蛋白通过形成同型二聚体后直接激活 SAGA 蛋白复合体的 HAT 活性、或间接激活 p300/CBP 蛋白的 HAT 活性, 例如 MyoD、Beta3 家族; 第 III 类: 以 Myc 家族为代表, 它们与 Max 家族蛋白形成异型二聚体后激活 SAGA 蛋白复合体的 HAT 活性, 同时激活染色质重塑复合体 Swi-Snf 中的 hSNF5 组分; 第 IV 类: bHLH 蛋白主要起阻遏作用, 例如 Emc 蛋白与 A 组 bHLH 蛋白结合从而防止它们与 DNA 结合; H/E(spl)家族蛋白二聚体结合到 DNA 上后召集辅阻遏蛋白 Groucho 来激活 Rpd3 蛋白的 HDAC(组蛋白脱乙酰基酶)活性; Mad 蛋白与 Max 形成异型二聚体、结合到 DNA 上后召集 Sin3-N-CoR-HDAC 复合体而发挥阻遏作用。有关每种机理的详细作用方式, 文献[14]中有详尽的描述。

## 6 植物 bHLH 转录因子家族

有关植物 bHLH 转录因子家族, 目前已知拟南芥和水稻基因组序列中分别有 147 个和 167 个 *bHLH*

基因并且已被定位到了染色体上<sup>[68, 69]</sup>。其他植物因为基因组测序工作开展得较晚, 对基因组中的 bHLH 蛋白编码序列尚未见报道。以实验手段鉴定出的植物 bHLH 蛋白序列, 2003 年总共是 46 条, 其中包括玉米 6 条, 矮牵牛、高粱和大豆各 2 条<sup>[70]</sup>。我们对 GenBank 中其他植物 bHLH 蛋白序列的搜索发现, 直至 2007 年 11 月 10 日为止, 又有 23 条 bHLH 蛋白序列被从不同植物中鉴定出来, 其中玉米、矮牵牛、大豆分别新增 1、5、3 条, 花椰菜 4 条、胡椒 3 条、小麦和番茄各 2 条、大麦、油菜和甘蓝各 1 条。

对所有已知植物 *bHLH* 基因序列的系统发生分析表明, 它们均与动物 bHLH 的 B 组成员有共同的祖先。而由于植物与动物 bHLH 转录因子的系统发生是相互独立的, 因此植物 bHLH 转录因子的分类采用了与动物不同的方式, 其结构与功能也有差别。然而, 由于已知植物 *bHLH* 基因序列主要来源于拟南芥和水稻两种, 对植物 bHLH 蛋白功能的研究开展得也较少, 所以尚没有为各个家族命名相应的名称。最初, Buck 和 Atchley<sup>[70]</sup>将植物 bHLH 基因分为 15 个进化枝, 而 Heim 等<sup>[71]</sup>将拟南芥的 133 个基因分为 12 个主要组(Major groups); Toledo-Oritz 等<sup>[69]</sup>则将拟南芥的 147 个 *bHLH* 基因分为 21 个家族。最近, Li 等<sup>[72]</sup>将水稻的 167 个 *bHLH* 基因分为 22 个家族, 而将水稻与拟南芥的所有 *bHLH* 基因分成了 25 个家族; 并且发现 87.4% 的水稻基因在 bHLH 基序中有内含子, 其基因结构的演化情况支持内含子早现说<sup>[68]</sup>。

植物 bHLH 蛋白的功能只有少部分得到了解析, 例如已知 PIF3、PIF4、HFR1 在光敏色素信号传导中起作用, SPT 和 ALC 与雌蕊发育有关, TT8 在调控类黄酮生物合成中发挥作用, GL3 在三色分化中起作用, AMS 在花粉粒发育中起作用, AtMYC2 与脱落酸诱导的基因表达有关, ATR2 在色氨酸合成中起作用, BEE1、BEE2、BEE3 在油菜素类固醇信号传导中起作用, ICE1 在寒冷与冰冻耐受性响应方面起作用。植物 bHLH 转录因子极有可能在一个很广的范围内参与了对植物生活史中所有生长和发育过程的调控作用<sup>[69]</sup>。

## 7 展望

过去 10 多年的研究虽然在认识 bHLH 转录因子家族分类、起源与功能方面取得了可喜的进展, 但

要全面认识 bHLH 转录因子家族还有许多工作要做,包括:

(1) 植物 bHLH 转录因子家族的分类及其功能。根据结构与功能不同,动物 bHLH 转录因子可以分为 6 个组 45 个家族,而植物 bHLH 转录因子家族的分类还不确定,相关研究基于对植物 bHLH 序列的系统发生分析人为将其分为 12、15、21 或 25 个组/家族<sup>[69-72]</sup>。已知植物 bHLH 转录因子的系谱发生是独立进行的,植物 bHLH 蛋白的结构、功能与动物的也有明显差别,但由于对植物 bHLH 蛋白的功能了解甚少,目前还不能根据其功能情况对植物 bHLH 转录因子家族进行分类。这就需要更多植物 bHLH 蛋白的结构与功能开展研究,以便建立基于结构与功能的植物 bHLH 转录因子家族分类系统。

(2) 其他生物 bHLH 家族成员的鉴定。随着更多生物基因组测序工作的完成,将会有更多生物的 *bHLH* 基因序列得到鉴定。得益于 bHLH 预测基序的提出<sup>[18]</sup>和 tBlastn 等搜索程序<sup>[73]</sup>的应用,对那些基因组序列已知的生物而言, *bHLH* 基因序列很快可以鉴定出来。这将大大增加已知 *bHLH* 基因序列的总体数量,为了解不同生物 *bHLH* 基因的进化关系研究提供良好的素材,也为进一步弄清整个 bHLH 大家族的进化历史提供更多的分析材料。其中,近缘物种之间 *bHLH* 基因序列的比较研究能为我们提供物种演化历史的有关线索,例如:已有 12 个品系的果蝇基因组序列被测出,对它们的 *bHLH* 基因进行系统发生分析有助于了解不同品系之间的进化关系。而关于 bHLH 超家族的起源与演化虽然已经有了比较深入的了解,但正如 Simionato 等<sup>[4]</sup>指出的那样,其演化历史中的一些节点还有待对诸如 *Monosiga brevicollis* 和 *Monosiga ovata* 两种领鞭虫类动物 bHLH 序列的分析来加以证实。

(3) *bHLH* 基因结构的研究。*bHLH* 基因是一类非常古老的基因,所有真核生物都具有一定数量的 *bHLH* 基因,这为研究基因结构进化历史提供了很好的材料。例如,作者通过对不同动物中 *Emc* 基因结构的分析发现,该基因序列中内含子的数目随着动物进化水平的提高而减少,内含子长度也呈下降的趋势(数据未发表)。从这一点看,动物 *bHLH* 基因结构的进化支持内含子早现说,与植物 bHLH 中观察到的现象一致<sup>[68]</sup>。我们相信,随着越来越多 *bHLH* 基因结构得到解析, *bHLH* 基因超家族在结构上的进化路线会变得越来越清晰,人们对生物基因结构进

化历史的认识也将因此而更为深入。

(4) bHLH 蛋白功能的研究。动物 *bHLH* 基因超家族由 45 个家族组成,虽然各家族的不同成员其功能存在较大的差异,但对各家族成员的功能已经有了比较清楚的认识(表 2)。有鉴于此,未来关于 bHLH 蛋白功能的研究将更侧重于其作用机理,以便弄清诸如 bHLH 蛋白如何与其它转录因子家族协同作用来调控基因的表达以及它们如何重塑染色质的结构、细胞表面受体如何调控 *bHLH* 基因的表达等问题。例如,Seo 等(2006 年)报导, Geminin 蛋白可以通过与 Swi/Snf 复合体结合并召集 HADC 或其他辅阻遏蛋白而使控制神经元发生的 bHLH 蛋白不能发挥作用<sup>[74]</sup>。Fischer 等<sup>[75]</sup>报导, Hey 家族 *bHLH* 基因的表达受 Notch 信号传导途径的调控, Notch 这一跨膜蛋白在与膜外配体结合后导致其膜内功能域的脱离,该膜内功能域随后进入细胞核激活 Hey 基因的转录;此外, H/E(spl)家族的 bHLH 蛋白能够以多种方式影响 C 组 bHLH 蛋白的作用。

## 参考文献(References):

- [1] Ma PC, Rould MA, Weintraub H, Pabo CO. Crystal structure of MyoD bHLH domain-DNA complex: perspectives on DNA recognition and implications for transcriptional activation. *Cell*, 1994, 77(3): 451-459. [\[DOI\]](#)
- [2] Weaver RF. *Molecular Biology*. McGraw-Hill, 1999: 351-353.
- [3] Murre C, McCaw PS, Baltimore D. A new DNA binding and dimerizing motif in Immunoglobulin enhancer binding, Daughterless, MyoD, and Myc proteins. *Cell*, 1989, 56(5): 777-783. [\[DOI\]](#)
- [4] Simionato E, Ledent V, Richards G, Thomas-Chollier M, Kerner P, Coornaert D, Degnan BM, Vervoort M. Origin and diversification of the basic helix-loop-helix gene family in metazoans: insights from comparative genomics. *BMC Evol Biol*, 2007, 7: 33. [\[DOI\]](#)
- [5] ZHANG Kun, GAO Ling. Effect of basic helix-loop-helix transcription factors on retinal cell fate decisions. *International Journal of Ophthalmology*, 2007, 7(3): 759-762. 张锟, 高玲. bHLH 转录因子对视网膜细胞命运决定的作用. *国际眼科杂志*, 2007, 7(3): 759-762.
- [6] HAN Chao, CHI Fang-Lu. Research development of Math1 a member of bHLH family of transcription factors in inner ear. *Fudan Univ J Med Sci*, 2007, 34(4): 623-626. 韩朝, 迟放鲁. bHLH 转录因子家族成员 Math1 及其在内耳的研究进展. *复旦学报(医学版)*, 2007, 34(4): 623-626.
- [7] SUN Hai-Ji, MA Xiao-Li. bHLH transcription factors and

- the differentiation of cerebral cortical progenitor cells. *Foreign Medical Sciences - Section of Pathophysiology and Clinical Medicine*, 2004, 24(4): 337–340.
- 孙海基, 马晓丽. bHLH 转录因子与大脑皮质祖细胞分化. 国外医学: 生理、病理科学与临床分册, 2004, 24(4): 337–340.
- [8] Berkes CA, Tapscott SJ. MyoD and the transcriptional control of myogenesis. *Semin Cell Dev Biol*, 2005, 16(4-5): 585–595. [\[DOI\]](#)
- [9] Hitoshi S. Lipid synthetic transcription factor, SREBP. *Nippon Rinsho*, 2005, 63(5): 897–907.
- [10] Firulli AB, Conway SJ. Combinatorial transcriptional interaction within the cardiac neural crest: a pair of HANDs in heart formation. *Birth Defects Res C Embryo Today*, 2004, 72(2): 151–161. [\[DOI\]](#)
- [11] Steingrímsson E, Copeland NG, Jenkins NA. Melanocytes and the microphthalmia transcription factor network. *Annu Rev Genet*, 2004, 38: 365–411. [\[DOI\]](#)
- [12] Furness SG, Lees MJ, Whitelaw ML. The dioxin (aryl hydrocarbon) receptor as a model for adaptive responses of bHLH/PAS transcription factors. *FEBS Lett*, 2007, 581(19): 3616–3625. [\[DOI\]](#)
- [13] Doedens A, Johnson RS. Transgenic models to understand hypoxia-inducible factor function. *Methods Enzymol*, 2007, 435: 87–105. [\[DOI\]](#)
- [14] Massari ME, Murre C. Helix-loop-helix proteins: regulators of transcription in eucaryotic organisms. *Mol Cell Biol*, 2000, 20(2): 429–440. [\[DOI\]](#)
- [15] Jones S. An overview of the basic helix-loop-helix proteins. *Genome Biol*, 2004, 5(6): 226–231. [\[DOI\]](#)
- [16] HE Qiang, WANG Li-Feng. Functions of bHLH protein families. *Foreign Medical Sciences-Section of Pathophysiology and Clinical Medicine*, 2004, 24(6): 545–547.
- 贺强, 王立峰. bHLH 蛋白家族的功能. 国外医学: 生理、病理科学与临床分册, 2004, 24(6): 545–547.
- [17] Atchley WR, Fitch WM. A natural classification of the basic helix-loop-helix class of transcription factors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(10): 5172–5176. [\[DOI\]](#)
- [18] Atchley WR, Terhalle W, Dress A. Positional dependence, cliques, and predictive motifs in the bHLH protein domain. *J Mol Evol*, 1999, 48(5): 501–516. [\[DOI\]](#)
- [19] Moore AW, Barbel S, Jan LY, Jan YN. A genomewide survey of basic helix-loop-helix factors in *Drosophila*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(19): 10436–10441. [\[DOI\]](#)
- [20] Ledent V, Vervoort M. The basic helix-loop-helix protein family: comparative genomics and phylogenetic analysis. *Genome Res*, 2001, 11(5): 754–770. [\[DOI\]](#)
- [21] Ledent V, Paquet O, Vervoort M. Phylogenetic analysis of the human basic helix-loop-helix proteins. *Genome Biol*, 2002, 3(6): research0030.
- [22] Satou Y, Imai KS, Levine M, Kohara Y, Rokhsar D, Satoh N. A genomewide survey of developmentally relevant genes in *Ciona intestinalis*. I. Genes for bHLH transcription factors. *Dev Genes Evol*, 2003, 213(5-6): 213–221. [\[DOI\]](#)
- [23] Wang Y, Chen KP, Yao Q, Wang WB, Zhu Z. The basic helix-loop-helix transcription factor family in *Bombyx mori*. *Dev Genes Evol*, 2007, 217(10): 715–723. [\[DOI\]](#)
- [24] Alonso MC, Cabrera CV. The achaete-scute gene complex of *Drosophila melanogaster* comprises four homologous genes. *EMBO J*, 1988, 7(8): 2585–2591.
- [25] *C.elegans* Sequencing Consortium. Genome sequence of the nematode *C. elegans*: a platform for investigating biology. *Science*, 1998, 282(5396): 2012–2018. [\[DOI\]](#)
- [26] Weintraub H, Dwarki VJ, Verma I, Davis R, Hollenberg S, Snider L, Lassar A, Tapscott SJ. Muscle-specific transcriptional activation by MyoD. *Genes Dev*, 1991, 5(8): 1377–1386. [\[DOI\]](#)
- [27] Sommer L, Ma Q, Anderson DJ. Neurogenins, a novel family of atonal-related bHLH transcription factors, are putative mammalian neuronal determination genes that reveal progenitor cell heterogeneity in the developing CNS and PNS. *Mol Cell Neurosci*, 1996, 8(4): 221–241. [\[DOI\]](#)
- [28] Kho CJ, Huggins GS, Endege WO, Patterson C, Jain MK, Lee ME, Haber E. The polymyositis-scleroderma autoantigen interacts with the helix-loop-helix proteins E12 and E47. *J Biol Chem*, 1997, 272(20): 13426–13431. [\[DOI\]](#)
- [29] Jarman AP, Grau Y, Jan LY, Jan YN. Atonal is a proneural gene that directs chordotonal organ formation in the *Drosophila* peripheral nervous system. *Cell*, 1993, 73(7): 1307–1321. [\[DOI\]](#)
- [30] Lemercier C, To RQ, Carrasco RA, Konieczny SF. The basic helix-loop-helix transcription factor Mist1 functions as a transcriptional repressor of myoD. *EMBO J*, 1998, 17(5): 1412–1422. [\[DOI\]](#)
- [31] Peyton M, Stellrecht CM, Naya FJ, Huang HP, Samora PJ, Tsai MJ. BETA3, a novel helix-loop-helix protein, can act as a negative regulator of BETA2 and MyoD-responsive genes. *Mol Cell Biol*, 1996, 16(2): 626–633.
- [32] Zhou Q, Wang S, Anderson DJ. Identification of a novel family of oligodendrocyte lineage-specific basic helix-loop-helix transcription factors. *Neuron*, 2000, 25(2): 331–343. [\[DOI\]](#)
- [33] Brentrup D, Lerch H, Jackle H, Noll M. Regulation of *Drosophila* wing vein patterning: net encodes a bHLH protein repressing rhomboid and is repressed by rhomboid-dependent Egfr signalling. *Development*, 2000, 127(21): 4729–4741.
- [34] Armand P, Knapp AC, Hirsch AJ, Wieschaus EF, Cole MD. A novel basic helix-loop-helix protein is expressed in muscle attachment sites of the *Drosophila* epidermis. *Mol Cell Biol*, 1994, 14(6): 4145–4154.
- [35] Saga Y, Hata N, Kobayashi S, Magnuson T, Seldin MF, Taketo MM. MesP1: a novel basic helix-loop-helix protein expressed in the nascent mesodermal cells during mouse

- gastrulation. *Development*, 1996, 122(9): 2769–2778.
- [36] Tapanes-Castillo A, Baylies MK. Notch signaling patterns *Drosophila* mesodermal segments by regulating the bHLH transcription factor twist. *Development*, 2004, 131(10): 2359–2372. [\[DOI\]](#)
- [37] Burgess R, Cserjesi P, Ligon KL, Olson EN. Paraxis: a basic helix-loop-helix protein expressed in paraxial mesoderm and developing somites. *Dev Biol*, 1995, 168(2): 296–306. [\[DOI\]](#)
- [38] Lu J, Webb R, Richardson JA, Olson EN. MyoR: a muscle-restricted basic helix-loop-helix transcription factor that antagonizes the actions of MyoD. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96(2): 552–557. [\[DOI\]](#)
- [39] Yokota Y, Mori S, Narumi O, Kitajima K. *In vivo* function of a differentiation inhibitor, Id2. *IUBMB Life*, 2001, 51(4): 207–214. [\[DOI\]](#)
- [40] Thomas T, Yamagishi H, Overbeek PA, Olson EN, Srivastava D. The bHLH factors, dHAND and eHAND, specify pulmonary and systemic cardiac ventricles independent of left-right sidedness. *Dev Biol*, 1998, 196(2): 228–236. [\[DOI\]](#)
- [41] Knofler M, Krapp A, Hagenbuchle O, Wellauer PK. Constitutive expression of the gene for the cell-specific p48 DNA-binding subunit of pancreas transcription factor 1 in cultured cells is under control of binding sites for transcription factors Sp1 and alphaCbf. *J Biol Chem*, 1996, 271(36): 21993–22002. [\[DOI\]](#)
- [42] Lecuyer E, Herblot S, Saint-Denis M, Martin R, Begley CG, Porcher C, Orkin SH, Hoang T. The SCL complex regulates c-kit expression in hematopoietic cells through functional interaction with Sp1. *Blood*, 2002, 100(7): 2430–2440. [\[DOI\]](#)
- [43] Chen SL, Dowhan DH, Hosking BM, Muscat GE. The steroid receptor coactivator, GRIP-1, is necessary for MEF-2C-dependent gene expression and skeletal muscle differentiation. *Genes Dev*, 2000, 14(10): 1209–1228. [\[DOI\]](#)
- [44] Dean J. Oocyte-specific genes regulate follicle formation, fertility and early mouse development. *J Reprod Immunol*, 2002, 53(1-2): 171–180. [\[DOI\]](#)
- [45] Kaddurah-Daouk R, Greene JM, Baldwin ASJ, Kingston RE. Activation and repression of mammalian gene expression by the c-myc protein. *Genes Dev*, 1987, 1(4): 347–357. [\[DOI\]](#)
- [46] Ayer DE, Kretzner L, Eisenman RN. Mad: a heterodimeric partner for Max that antagonizes Myc transcriptional activity. *Cell*, 1993, 72(2): 211–222. [\[DOI\]](#)
- [47] Hurlin PJ, Queva C, Eisenman RN. Mnt, a novel Max-interacting protein is coexpressed with Myc in proliferating cells and mediates repression at Myc binding sites. *Genes & Development*, 1997, 11(1): 44–58. [\[DOI\]](#)
- [48] Blackwood EM, Eisenman RN. Max: a helix-loop-helix zipper protein that forms a sequence-specific DNA-binding complex with Myc. *Science*, 1991, 251(4998): 1211–1217. [\[DOI\]](#)
- [49] Reisman D, Rotter V. The helix-loop-helix containing transcription factor USF binds to and transactivates the promoter of the p53 tumor suppressor gene. *Nucleic Acids Res*, 1993, 21(2): 345–350. [\[DOI\]](#)
- [50] Nobukuni Y, Watanabe A, Takeda K, Skarka H, Tachibana M. Analyses of loss-of-function mutations of the MITF gene suggest that haploinsufficiency is a cause of Waardenburg syndrome type 2A. *Am J Hum Genet*, 1996, 59(1): 76–83.
- [51] Yokoyama C, Wang X, Briggs MR, Admon A, Wu J, Hua X, Goldstein JL, Brown MS. SREBP-1, a basic-helix-loop-helix-leucine zipper protein that controls transcription of the low density lipoprotein receptor gene. *Cell*, 1993, 75(1): 187–197.
- [52] Hua X, Yokoyama C, Wu J, Briggs MR, Brown MS, Goldstein JL, Wang X. SREBP-2, a second basic-helix-loop-helix-leucine zipper protein that stimulates transcription by binding to a sterol regulatory element. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(24): 11603–11607. [\[DOI\]](#)
- [53] Hu YF, Lüscher B, Admon A, Mermod N, Tjian R. Transcription factor AP-4 contains multiple dimerization domains that regulate dimer specificity. *Genes Dev*, 1990, 4(10): 1741–1752. [\[DOI\]](#)
- [54] Stoeckman AK, Ma L, Towle HC. Mlx is the functional heteromeric partner of the carbohydrate response element-binding protein in glucose regulation of lipogenic enzyme genes. *J Biol Chem*, 2004, 279(15): 15662–15669. [\[DOI\]](#)
- [55] Bjerknes M, Cheng H. TCFL4: a gene at 17q21.1 encoding a putative basic helix-loop-helix leucine-zipper transcription factor. *Gene*, 1996, 181(1-2): 7–11. [\[DOI\]](#)
- [56] King DP, Zhao Y, Sangoram AM, Wilsbacher LD, Tanaka M, Antoch MP, Steeves TD, Vitaterna MH, Kornhauser JM, Lowrey PL. Positional cloning of the mouse circadian clock gene. *Cell*, 1997, 89(4): 641–653. [\[DOI\]](#)
- [57] Katzenberg D, Young T, Lin L, Finn L, Mignot E. A human period gene (HPER1) polymorphism is not associated with diurnal preference in normal adults. *Psychiatr Genet*, 1999, 9(2): 107–109. [\[DOI\]](#)
- [58] Hankinson O. The aryl hydrocarbon receptor complex. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1995, 35: 307–340. [\[DOI\]](#)
- [59] Muralidhar MG, Callahan CA, Thomas JB. Single-minded regulation of genes in the embryonic midline of the *Drosophila* central nervous system. *Mech Dev*, 1993, 41(2-3): 129–138. [\[DOI\]](#)
- [60] Wilk R, Weizman I, Shilo BZ. Trachealess encodes a bHLH-PAS protein that is an inducer of tracheal cell fates in *Drosophila*. *Genes Dev*, 1996, 10(1): 93–102. [\[DOI\]](#)
- [61] Liu CJ, Ding B, Wang H, Lengyel P. The MyoD-inducible p204 protein overcomes the inhibition of myoblast differentiation by Id proteins. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(9): 2893–2905. [\[DOI\]](#)

- [62] Ellis HM. Embryonic expression and function of the *Drosophila* helix-loop-helix gene, extramacrochaetae. *Mech Dev*, 1994, 47(1): 65–72. [\[DOI\]](#)
- [63] Leimeister C, Externbrink A, Klamt B, Gessler M. Hey genes: a novel subfamily of hairy- and Enhancer of split related genes specifically expressed during mouse embryogenesis. *Mech Dev*, 1999, 85(1-2): 173–177. [\[DOI\]](#)
- [64] Paroush Z, Finley RL, Jr., Kidd T, Wainwright SM, Ingham PW, Brent R, Ish-Horowicz D. Groucho is required for *Drosophila* neurogenesis, segmentation, and sex determination and interacts directly with hairy-related bHLH proteins. *Cell*, 1994, 79(5): 805–815. [\[DOI\]](#)
- [65] Maier D, Marte BM, Schafer W, Yu Y, Preiss A. *Drosophila* evolution challenges postulated redundancy in the E(spl) gene complex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(12): 5464–5468. [\[DOI\]](#)
- [66] Crozatier M, Valle D, Dubois L, Ibensouda S, Vincent A. Collier, a novel regulator of *Drosophila* head development, is expressed in a single mitotic domain. *Curr Biol*, 1996, 6(6): 707–718. [\[DOI\]](#)
- [67] Kudrycki K, Stein-Izsak C, Behn C, Grillo M, Akeson R, Margolis FL. Olf-1-binding site: characterization of an olfactory neuron-specific promoter motif. *Mol Cell Biol*, 1993, 13(5): 3002–3014.
- [68] Li X, Duan X, Jiang H, Sun Y, Tang Y, Yuan Z, Guo J, Liang W, Chen L, Yin J. Genome-wide analysis of basic/helix-loop-helix transcription factor family in rice and *Arabidopsis*. *Plant Physiol*, 2006, 141(4): 1167–1184. [\[DOI\]](#)
- [69] Toledo-Ortiz G, Huq E, Quail PH. The *Arabidopsis* basic/helix-loop-helix transcription factor family. *Plant Cell*, 2003, 15(8): 1749–1770. [\[DOI\]](#)
- [70] Buck MJ, Atchley WR. Phylogenetic analysis of plant basic helix-loop-helix proteins. *J Mol Evol*, 2003, 56(6): 742–750. [\[DOI\]](#)
- [71] Heim MA, Jakoby M, Werber M, Martin C, Weisshaar B, Bailey PC. The basic helix-loop-helix transcription factor family in plants: a genome-wide study of protein structure and functional diversity. *Mol Biol Evol*, 2003, 20(5): 735–747. [\[DOI\]](#)
- [72] Li T, Brouwer M. Hypoxia-inducible factor, gSHF, of the grass shrimp *Palaemonetes pugio*: molecular characterization and response to hypoxia. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*, 2007, 147(1): 11–19. [\[DOI\]](#)
- [73] Altschul SF, Madden TL, Schäffer AA, Zhang J, Zhang Z, Miller W, Lipman DJ. Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs. *Nucleic Acids Res*, 1997, 25(17): 3389–3402. [\[DOI\]](#)
- [74] Seo S, Kroll KL. Geminin's double life: chromatin connections that regulate transcription at the transition from proliferation to differentiation. *Cell Cycle*, 2006, 5(4): 374–379.
- [75] Fischer A, Gessler M. Delta–Notch—and then? Protein interactions and proposed modes of repression by Hes and Hey bHLH factors. *Nucleic Acids Res*, 2007, 35(14): 4583–4596. [\[DOI\]](#)

## •遗传咨询•

### 近亲结婚能否通过基因检测来判断孩子是否患病?

问: 我和老公是姨表兄妹, 想请问是否可以通过做基因检测, 判断将来的孩子是否健康或患病几率?

答: 近亲结婚对后代的影响主要针对常染色体隐性遗传病, 近亲双方表现正常, 但由于从共同祖先那里可能获得相同的致病基因, 遗传给子女后, 患病几率为 1/4。如果没有明确家族中的特定遗传病, 无法提供针对性的基因检查。这种情况下, 要进行基因检查相对困难, 由于人类的基因有 2 万多个, 现阶段虽然技术上有全部将其排查一遍的可能, 但实际应用中由于费用昂贵、技术要求较高, 只有极少数大规模基因测序中心可以完成, 还不能在医院常规开展。

### 黑尿病是怎样遗传的?

问: 女方的父母为近亲结婚, 女方为黑尿病患者, 男方及其父母均正常, 那么下一代患病的几率是多少?

答: 黑尿病又称尿黑酸尿症, 是由于编码尿黑酸氧化酶的基因突变而导致该酶无法将肾脏中产生的尿黑酸代谢分解, 使血液尿黑酸浓度增加, 在结缔组织中沉积而使皮肤呈棕色 (又称褐黄症), 并在尿中大量排除, 经过静置或碱化后尿呈黑色。同时该病可累及关节和心血管系统等, 表现出相应症状, 一些患者可出现肾结石。该病属于常染色体隐性遗传, 多发生在近亲结婚家庭, 近亲结婚后代有 1/4 机会患病, 患者将致病基因遗传给后代而成为携带者, 但不发病。该病目前无根治办法, 口服大量维生素 C 可以适当缓解皮肤色素沉着。

(中国科学院遗传与发育生物学研究所 李巍)