

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2010.00656

## *Hoxc13* 在毛囊发育中的作用

吴江鸿<sup>1,2</sup>, 闫祖威<sup>2,3</sup>, 胡斯乐<sup>1</sup>, 张文广<sup>1,2</sup>, 李金泉<sup>1,2</sup>

1. 内蒙古农业大学动物科学院, 呼和浩特 010018;
2. 内蒙古自治区动物遗传育种与繁殖重点实验室, 呼和浩特 010018;
3. 内蒙古农业大学理学院, 呼和浩特 010018

**摘要:** *Hoxc13* 属于 *Hox*(Homobox) 基因家族 Abd-B 类成员之一, 与毛囊形成和毛发生长密切相关。毛发结构蛋白 KP(角蛋白)和 KAP(角蛋白关联蛋白)的表达都受 *Hoxc13* 的严格调控, *Hoxc13* 表达水平会直接影响毛发的特性, 对维持毛囊的正常形态也至关重要。文章就 *Hoxc13* 的表达水平对毛囊发育和毛发生长的影响及 *Hoxc13* 与相关基因的调控进行了综述。

**关键词:** *Hoxc13*; 毛囊; 角蛋白/角蛋白关联蛋白; 基因通路

## *Hoxc13* and the development of hair follicle

WU Jiang-Hong<sup>1,2</sup>, YAN Zu-Wei<sup>2,3</sup>, Husile<sup>1</sup>, ZHANG Wen-Guang<sup>1,2</sup>, LI Jin-Quan<sup>1,2</sup>

1. College of Animal Science, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010018, China;
2. Key Laboratory of Animal Genetics, Breeding and Reproduction of the Nei Mongol Autonomous Region, Hohhot 010018, China;
3. College of Science, Inner Mongolia Agricultural University, Hohhot 010018, China

**Abstract:** *Hoxc13* belongs to the Abd-B class of Hox gene family, which participated in the hair follicle formation and hair growth regulation process. The structural protein of hair KP (keratin) and KAP (keratin-associated protein) expression is under regulation of *Hoxc13*, and then changes the characteristics of hair by regulating the composition of these two types of hair proteins and maintaining the normal morphology of hair follicle. In this review, we summarized that the relationship between the expression level of *Hoxc13* and hair follicle development/hair growth and the mechanism under the controlling of *Hoxc13* and relevant genes.

**Keywords:** *Hoxc13*; hair follicle; KP/KAP; genes pathway

毛是哺乳动物所特有的结构, 为表皮角化的产物, 由毛干及毛根组成。毛干由皮质部和髓质部构成, 毛根着生于毛囊里, 外被毛鞘, 末端膨大呈球状称毛球, 其基部为真皮细胞构成的毛乳头, 内有丰富的血管, 可输送毛发生长所必须的营养物质<sup>[1]</sup>。毛囊的生长发育贯穿一生, 历经退行、再生的周期性

变化<sup>[2]</sup>。毛发的生长及毛囊的发育涉及大量不同类型细胞的协同作用, 其中毛囊干细胞、表皮角质化细胞、黑色素细胞、毛乳头细胞等都参与毛囊发育和毛发的维持<sup>[3,4]</sup>, 这些细胞间存在错综复杂的分子调控作用。在毛囊发育和再生过程中涉及到大量基因通路和调控分子, 如 *Shh*、*Wnt* 和 *Delta/Notch* 途

收稿日期: 2009-10-10; 修回日期: 2010-01-30

基金项目: 国家科技部项目(编号:2007AA10Z151, 2007BAD56B03, 30660122)资助

作者简介: 吴江鸿(1982-), 男, 在读博士, 研究方向: 动物遗传育种和分子生物学。E-mail: wujianghonglong@126.com; Tel: 15047996076

通讯作者: 张文广(1973-), 男, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 基因网络与生物信息学。E-mail: atcgnmbi@yahoo.com.cn

李金泉(1957-), 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 绒山羊育种。E-mail: lijinquan\_nd@126.com

径, BMPs、FGFs 和 Hox 等蛋白都参与了调控<sup>[5]</sup>。其中, Hox 蛋白是一类进化上高度保守的同源蛋白, 共有 61 个氨基酸残基组成的蛋白结构域, 对器官的发育和再生不可或缺。

胚胎发育期, *Hox* 基因与动物的头尾轴和背负轴的发育相关, 其表达受到间隔基因(gap genes)与对控基因(pair-rule genes)的调控, 以时空共线性模式表达, 不同浓度的同一转录因子对同一簇的不同 *Hox* 基因的调控作用也不尽相同。在成体中, *Hox* 基因对组织器官的作用不同于胚胎发育期。在毛囊的发育和周期循环过程中, *Hox* 基因在毛囊形态发生和周期循环的不同阶段、不同类型的细胞群中功能发生了分化。由于 *Hox* 基因活化都有一定的节律, 因此需要一个复杂的控制机制, 对 *Hox* 基因的时空定量表达进行调节。到目前为止, 与毛发发育相关的 *Hox* 基因家族中, 只有 *Hoxc13* 基因的敲除鼠和转基因鼠可以成活, 其他 *Hox* 成员的转基因个体在出生前就夭折<sup>[6]</sup>。*Hoxc13* 的突变鼠与过表达的小鼠均在毛囊发育方面存在缺陷, 表明 *Hoxc13* 对于毛囊的发育和毛发的生长至关重要。*Hoxc13* 可以通过直接调控角蛋白(Keratin protein, KP)和角蛋白关联蛋白(Keratin associated protein, KAP)来控制毛囊的发育, 其表达量在皮肤与毛囊的发育过程中是被严格调控的<sup>[7, 8]</sup>, 但其调控的分子机理并不清楚。本文就 *Hoxc13* 基因在毛囊发育生长的作用和机理进行了论述, 并绘制了相关基因分子相互作用的简图。

## 1 哺乳动物毛囊的发育过程

哺乳动物表皮附着着数以万计的毛囊, 持续不断地循环再生。每个毛囊都要经历毛发生长初期(兴盛期)、毛发生长中期(退行期)和毛发生长终期(休止期), 而后重新进入毛发生长初期, 周而复始<sup>[9]</sup>。通过周期性的生长变化, 毛囊显示出完全的自我再生能力。在毛囊周期性变化过程中毛囊的上段, 即皮脂腺和隆突部以上部分保持稳定, 不发生凋亡和再生。毛囊的下段, 即隆突部以下的毛囊和毛球部分, 呈现出生长、退行和休止的形态变化。毛乳头细胞在毛囊周期性生长调控过程中处于中心环节, 一方面提供毛囊生长和分化必需的信号和营养支持, 另一方面决定毛囊的分化方向。目前关于毛囊生长周期的机理还不是很清楚<sup>[10]</sup>, 在该循环的本质只是毛

囊干细胞暂时脱离了静止状态而引起瞬间的细胞增殖, 并非是由干细胞来维持。普遍认为控制干细胞的微环境对毛囊的稳态维持很重要。近 10 年, 在描绘控制毛囊发育和周期的分子机制已取得了巨大的进展。毛囊在发育不同阶段和出生后不同周期之间的转化是毛囊角质化细胞和毛乳头成纤维细胞之间的双向信号交换所控制, 大量的生长因子和激素参与了毛囊发生和出生后毛囊发育周期的调控。

## 2 *Hoxc13* 的基因结构及其在毛囊中的表达

*Hoxc13* 属于 Abd-B 类 *Hox* 基因的成员, 然而其结构与另外的 Abd-B 类基因不同, 既没有发现上游的六肽基序, 也没发现 PY 基序<sup>[11]</sup>。*Hoxc13* 基因的启动子区没有典型的 TATA 框, 然而发现了普遍存在于看家基因启动区的 Sp1 位点<sup>[12]</sup>, 两个 E 框(CANNTG)和一个 CAAT 框参与 *Hoxc13* 基因的转录调控。*Hoxc13* 基因的启动区还发现了一个 *Hoxc13* 基因自身的结合基序(TTA/TATNPuPu)<sup>[7]</sup>。此外还发现了其他一些位置保守的结合位点, 如 LEF-1 (Lymphoid enhancer factor)和 Whn (Winged helix nude/forkhead), 二者都与 *Hoxc13* 在毛囊中表达位置相同<sup>[13]</sup>。*Hoxc13* 基因可转录出 2.4 kb 的 mRNA, 推定的蛋白序列在各哺乳动物中高度保守。所有的 *Hoxc13* 家族成员都由两个外显子和一个内含子构成, 而 *Hoxc13* 基因的结构与其他 *Hox* 家族成员在内含子的大小上有很大的差别。通过序列比对发现 *Hoxc13* 在各哺乳动物中都非常保守, 即使是在内含子区也存在一个相对保守的区域, 并在该区域推定了一个 Pre-miRNA<sup>[14]</sup>。

*Hox* 基因家族在染色体上成簇排列, 排列顺序与其控制的胚胎发育密切相关, 即在基因组中, 越靠近 3 端的 *Hox* 基因, 在胚胎发育过程中越早表达, 越靠近 5 端的 *Hox* 基因, 表达越晚。而位于 *Hoxc* 基因簇最后端的 *Hoxc13* 基因在全身的毛囊和触须中都有表达, 违背了 *Hox* 基因的时空共线性表达准则<sup>[15]</sup>。原位杂交实验确定了 *Hoxc13* 基因在毛囊中的表达位置, 在毛球的上部和毛干的下部有表达, 进一步的研究证实 *Hoxc13* 基因表达区域紧邻真皮乳头, 向外延伸到基质部的毛干形成层(角质层、皮层和髓质)、毛囊的外根鞘的内部上端, 另外在伴随层中也有表达<sup>[7, 16, 17]</sup>。Rendl 等<sup>[4]</sup>通过将组成毛囊的 5

种主要细胞用荧光活化细胞分选法(Fluorescence activated cell sorting, FACS)分离后,进行转录谱分析后确定 *Hoxc13* 基因是毛囊基质细胞(matrix cell)特有的一种标记基因。综合上述表达信息得出 *Hoxc13* 基因在毛囊中的表达模式图(图 1)。

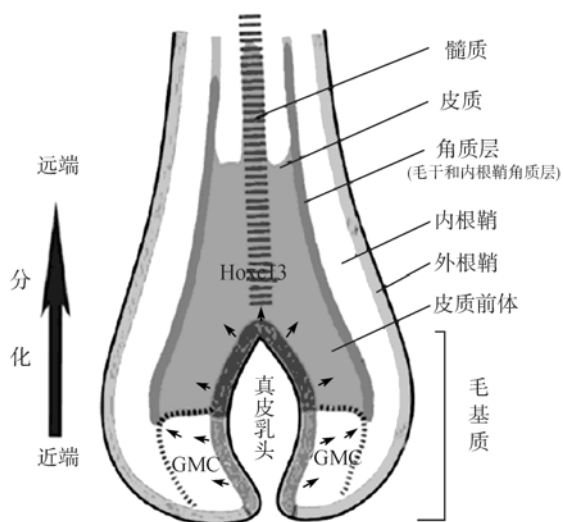


图 1 *Hoxc13* 在毛囊中的表达定位<sup>[17]</sup>

灰色的区域为 *Hoxc13* 的表达部位, 箭头表示乳头细胞分泌的因子与相邻乳头细胞的信息交流, GMC 表示生发基质层。

### 3 敲除 *Hoxc13* 对毛囊发育的影响

*Hoxc13* 基因突变鼠诞生, 提供了 *Hox* 基因与毛囊发育相关的直接证据。*Hoxc13* 突变鼠的杂合子与野生型没有明显区别, 但杂交产生的纯合体的存活率显著降低, 只有 10% 可以成活。由于纯合体出生时无触须, 从表型上极易辨认。大多数纯合体在出生后的 7~14 天死亡, 与其同胞的杂合鼠相比身体羸弱, 表现出严重的营养和代谢问题<sup>[16]</sup>。

*Hoxc13* 基因的突变纯合鼠全身的被毛、肛周毛、眼睫毛和触须等毛发几乎完全缺失。进一步检测表明毛发已形成, 只是在皮肤的表面发生机械型损伤。在受保护的区域(如腹股沟部位)有少量的毛发穿出表皮。通过 $\beta$ -半乳糖染色和免疫组化的技术, 表明 *Hoxc13* 在紧邻真皮乳头的上部的快速分装和分化的角质化细胞中表达。并在用 K2.6 抗体标记的伴随层中发现了 *Hoxc13* 的表达。从 *Hoxc13* 突变纯合体的遗传缺陷位置可看出基本上是角蛋白的合成出现了异常。所以认为 *Hoxc13* 基因可能直接或间接调控毛发的结构蛋白—角蛋白的表达。在进化中,

*Hoxc13* 在毛囊基因的调控上扮演一个重要角色<sup>[14]</sup>, 可以调控毛发生长发育的结构基因和相关基因。另外,  $\beta$ -半乳糖染色实验表明敲除 *Hoxc13* 的杂合鼠和纯合鼠 *Hoxc13* 的表达位置相同, 但是其在纯合体中  $\beta$ -半乳糖的信号更强。

角蛋白(KP)基因和角蛋白关联蛋白(KAP)基因被视为 *Hoxc13* 的下游靶基因。当个别角蛋白中间丝基因过表达后, 可表现出与 *Hoxc13* 突变鼠类似的毛发表型, 如 K2.6 的过表达鼠在 6 个月龄时也失去了被毛<sup>[18]</sup>。II 型角蛋白中间丝基因的启动子调控下的角蛋白关联蛋白转基因鼠, 无论是表达紊乱还是过表达都会引起毛发变脆易折, 最终导致表皮裸露。K2.6 在 *Hoxc13* 突变鼠中没有受到影响, 但由于角蛋白与角蛋白家族成员众多, 可以通过调节其他成员而形成 *Hoxc13* 突变鼠毛发表型<sup>[16]</sup>。

### 4 *Hoxc13* 过表达对毛囊发育的影响

进一步研究 *Hoxc13* 在毛发生长发育过程中的作用时, Tkatchenko 等<sup>[19]</sup>培育了过表达 *Hoxc13* 基因的转基因鼠(GC13 鼠)。GC13 鼠出生时, 可通过短尾、皮肤的紧绷和扭结的触须等表型来辨认。通常比非转基因的同胞体型小, GC13 鼠幼仔的被毛生长发育受阻, 而成年鼠逐渐发展成无毛鼠并伴随不同程度的鳞状皮肤出现。随着年龄增长, GC13 鼠皮肤的病理变化加快。最明显的变化是表皮增厚和毛囊的扩大, 出生 5 天就可看到这种病理状态, 此时毛囊正好进入第一个毛周期的生长初期。起初毛囊由于外根鞘的变厚而扩大, 当 2~3 月后许多毛囊降解成了充满角质化物质的类似囊泡的结构。由于上基部和鳞屑的细胞层出现调控和组织的紊乱, 使得表皮迅速变厚, 形成具有鱼鳞病特征的鳞状皮肤, 严重的可以引起皮肤的溃疡。这都是由于 *Hoxc13* 在分化的角质化细胞中的过表达而引起的角质化细胞的过度增殖造成的。由于 *Hoxc13* 在毛囊中表达的部位也是毛发特异角蛋白和角蛋白关联蛋白基因的表达区域, 且体外实验表明在 KP 和 KAP 的启动子区域都存在 *Hoxc13* 的结合位点<sup>[7, 8]</sup>, 说明 *Hoxc13* 可以通过调控 KP 和 KAP 的表达量来控制毛发与毛囊的分化程度。

通过对报告基因 *LacZ* 的表达检测, *Hoxc13* 基因在 GC13 鼠与 *Hoxc13* 敲除鼠<sup>[16]</sup>中的表达位置相同,

但在 GC13 鼠中高表达, 表明 *Hoxc13* 基因对这些结构的正常发育必不可少。X-gal 的染色实验表明, 在纯合 LZ-GC13 鼠中 *Hoxc13* 的表达量较杂合 LZ-GC13 鼠的表达量有所降低, 该结果证实, *Hoxc13* 的表达调控网络中存在负反馈的调控途径在维持 *Hoxc13* 表达量的相对稳定。在 *Hoxc13* 敲除鼠中没有发现这种纯合子表达量降低的情形, 可能是敲除鼠中 *Hoxc13* 基因产物没有功能, 所以其负反馈调节机制不起作用。

通过抑制消减杂交(Suppression subtractive hybridization, SHH)技术, 在 GC13 鼠中发现 4 个上调基因和 25 个下调基因。这些差异表达的基因与

*Hoxc13* 基因的过表达可能存在某种联系。其中, 有 14 个下调基因属于 KAP 家族, 而 KAP 被认为参与了角蛋白中间丝的组装与横向交联等过程, 所以在毛囊和表皮角质化细胞分化过程中有重要作用。在 GC13 鼠与正常鼠的基因差异表达谱(GDS1890)的对比中, 发现了大量显著变化的基因<sup>[17, 20]</sup>。用 NCBI 提供的数据分析工具将显著水平设定为  $P<0.010$  后将差异表达数据下载后分析处理, 取 GC13/正常的值大于 2 和小于 0.5 区域内的差异表达基因, 将其按功能分类 (<http://david.abcc.ncifcrf.gov/gene2gene.jsp>)<sup>[21]</sup>, 如表 1。

表 1 GC13 鼠差异表达的基因

	GC13/正常<0.5 的基因	GC13/正常>2 的基因
II 型角蛋白	<i>Krt85, Krt72, Krt77, Krt2, Krt84</i>	
G 蛋白信号途径	<i>Rac3, Gna12, Rhog, Rnd2, Gtpbp1</i>	
转运/离子通道	<i>Abcb7, Asna1, Abcf2, Nvl</i>	
内质网/高尔基体	<i>Ssr2, Cd82, Tgoln2, Fut2</i>	
翻译后修饰/泛素化	<i>Ube2h, Usp19, Usp22, Ate1, Dda1</i>	
磷酸化/细胞生长	<i>Mapkapk2, Srms, Mknk2, 2610019A05Rik</i>	
转录调控/细胞核	<i>Mafb, Rara, Mxd1, Baz1b, Xbp1, Foxq1, Zfp276, Arnt, Sox4, Nr4a2, Irf7, Pknox1, Foxn1, Atf5, Id1, Zfp574, Junb, Six5, Cops5, Gtf3a, Zfp777</i>	<i>Prdm5, Plagl1, Nrl, Tbx15</i>
细胞粘附	<i>Gjb4, Dsc2, Cd82, Cldn3, Cldn4, Cldn7</i>	

5 *Hoxc13* 基因的调控与毛囊发育

*Hox* 基因可以调控其他基因的转录, 同样受其他基因的控制。在高等真核生物中, 有无内含子对基因的表达影响显著。大部分基因 ncRNA(Non-coding RNA)经加工后形成的 microRNA 可以影响其自身的表达水平<sup>[22]</sup>。*Hox* 基因簇中存在大量的 ncRNA, 在人的 *Hox* 基因簇中大约 231 个 ncRNA, 其中有一个位于 *Hoxc* 簇的 HOTAIR, HOTAIR 转录后与 PRC2 结合抑制了 *Hoxd* 簇基因的表达<sup>[23]</sup>。*Hoxc13* 的表达控制网络中可能存在抑制元件来控制其表达。经序列分析, 在 *Hoxc13* 基因内含子的保守区预测得到了一个 pre-miRNA, 可以为研究 *Hoxc13* 和其他 *Hox* 基因的负反馈通路提供一个新的思路。同时, 在 *Hoxc13* 的启动子区发现的 *Hoxc13* 自身的结合位点(TTA/TATNPuPu)说明, *Hoxc13* 在调控其他基因的同时也有可能调控自己的表达水平。*Hoxc13* 基因的表达水平的稳态控制为 *Hoxc13* 的靶基因 KP 和 KAP 的稳定表达奠定了基础, 因为编码毛发主要组成的蛋白家族 KP 和

KAP 的低表达与高表达都会引起毛发生长的不正常<sup>[18, 24]</sup>, 它们的表达量必须稳定并受严格调控。

有假说认为毛囊的发育与周期性的生长是有真皮乳头细胞分泌的大量的细胞因子而控制的<sup>[35]</sup>。*Hoxc13* 主要在毛囊的未终末分化的角质化细胞中表达, 表达部位紧邻毛囊乳头区, 使得 *Hoxc13* 与各种转录因子、调控元件的信息交流相当频繁。表 2 中列出了部分与 *Hoxc13* 相关的并参与了毛囊发育的基因。*Hoxc13* 启动子区存在结合元件的 *Whn(Foxn1)* 与 *Lef1* 对毛囊发育相当重要。当 *Whn* 突变时, 产生裸鼠, 在维持角质化细胞的生长与分化的平衡方面有重要作用。敲除 *LEF1* 的鼠, 许多涉及外胚层与间叶组织相互作用的器官都发育不完全, 而被毛与触须的发育受阻。过表达 *Lef1* 的转基因鼠毛发生长的位置与方向没有秩序。*Foxq1* 突变后, 鼠的被毛像绸缎一样有光泽(satin 鼠), 但在毛发内部存在缺陷。当敲除 *KGF(FGF7)* 时, 鼠的被毛杂乱粗糙无光泽, 表明它们在毛干的分化发育中起重要作用, 且与 *Hoxc13* 在毛囊中的表达位置相同。*FGF5* 的基因

表 2 参与毛囊发育的与 *Hoxc13* 相关的基因

基因名称	表达定位	基因功能	参考文献
<i>Whn(foxn1)</i>	毛囊皮层前体细胞, 外根鞘内层细胞和部分基质细胞	抑制分化基因的表达	[25]
<i>Foxq1</i>	毛乳头上部, 从毛小球中部到毛干下部	绸缎表型鼠	[26, 17]
<i>noggin</i>	毛囊间充质细胞	抑制 BMP4 的活化	[27, 28]
<i>Lef-1</i>	视乳头周围的基质细胞, 上皮和乳头细胞	参与毛干和内根鞘的分化	[29, 30]
<i>Msx-2</i>	毛球基质细胞	控制毛发生长及周期循环	[31, 32]
<i>FGF5</i>	外根鞘	控制毛发生长及周期循环	[33]
<i>KGF(FGF7)</i>	毛乳头	促进角质化细胞增殖	[34]

打靶鼠, 延长了毛囊的生长初期, 推迟进入生长中期, 使其被毛长度增加。*MSX2* 突变鼠呈周期脱毛, 但在 *FGF5-MSX2* 同时敲除后, 其后代与野生型小鼠差异不明显, 表明 *FGF5* 与 *MSX2* 相互抑制, 在控制毛囊生长周期方面有重要作用, *MSX2* 敲除鼠的 *BMP4* 的表达量基本不变, *Foxn1* 的表达水平降低。当 *noggin* 过表达时, *BMP4*、*Hoxc13*、*Foxn1* 的表达量显著降低, *Shh* 的表达量升高。

近年来, 研究表明激素及其同源核受体可以调控 *Hox* 基因的表达<sup>[36]</sup>。激素受到生物节律的调控, 生物节律又受光周期的调控, 而视黄醛类物质对视觉的形成十分重要。视黄醛的氧化产物视黄酸(Retinoic acid, RA)对胚胎的发育尤为重要, 其生物活性是由一系列视黄酸受体及其配体介导的, 视黄酸受体还可通过其他基因的表达而影响胚胎发育<sup>[37]</sup>。*Hox* 基因对 RA 存在时间和浓度上共线性的敏感性, 3 端基因最早被激活且对 RA 高度敏感, 5 端基因后激活, 对 RA 低敏感<sup>[38]</sup>。RA 是 *V<sub>A</sub>* 的衍生物, 体内的研究证实 *V<sub>A</sub>* 的摄入量与 *Hoxc4* 的表达成剂量和时间上的依赖效应<sup>[39]</sup>。体外实验也证实在 3 端的 *Hoxc* 基因(*Hoxc4*、*Hoxc5*、*Hoxc6*)的启动子区存在 RARE, 即 RA 的响应元件。而研究表明, 在体外毛囊培养实验中, 顺式 RA 可以诱导生长初期的毛囊过早的进入生长中期, 而在此期间毛囊生长中期的关键诱导物 TGF- $\beta$ 2 的表达量显著增加, 当用中性 TGF- $\beta$  的抗体处理后可局部消除 RA 诱导毛囊产生的发育抑制状态<sup>[40]</sup>。各种调控因子通过直接或间接调节 *Hoxc13* 基因的表达量, 继而通过 *Hoxc13* 基因与角蛋白和角蛋白关联蛋白的相互作用来调节毛发的生长与发育。综合表达数据和文献信息, 我们绘制了基因相互作用的简图(图 2)。

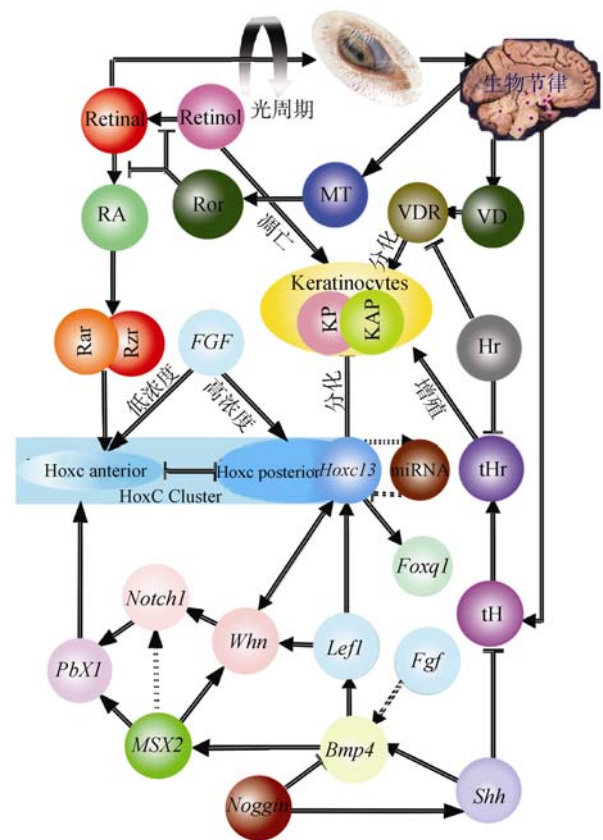


图 2 *Hoxc13* 相关基因及分子的相互作用网络  
 → 表示促进, —| 表示抑制, ... 表示推测。

## 6 结语与展望

*Hox* 基因不仅在胚胎发育中至关重要, 而且对成体各个组织的机能分化也是必需的。*Hoxc13* 作为一个与毛囊发生和发育相关的转录调控子而被研究者熟知。它可通过调节毛角蛋白基因的表达来控制毛囊发育和毛发的生长, 其过表达鼠与突变鼠都表现出严重的毛发发育缺陷。但其分子调控机理还尚待阐明, 相关基因的作用网络还需进一步的解析。研究表明 *Hoxc13* 存在一个负反馈的调节机制, 控制

*Hoxc13* 自身的表达水平。我们的研究结果显示, 在 *Hoxc13* 基因的内含子中存在一个 microRNA 的前体<sup>[12]</sup>, 但如果确定 *Hoxc13* 的巨大的内含子与其转录调控之间的关系及在负反馈途径中所起的作用还需进一步的实验证实。

*Hoxc13* 基因的表达水平对毛囊形态发生和毛发的品质影响显著, 所以随着家畜基因组数据与基因表达数据的不断完善, 可通过系统生物学方法进一步确定 *Hoxc13* 基因的下游靶位点, 整合新发现的毛发特异性顺式作用元件及 *Hoxc13* 的上游调控分子, 构建与毛囊发育和毛发生长相关的基因网络。未来的研究工作中, 进一步探明动物毛发的生长规律以及与毛囊发育相关的基因的表达调控机制, 将有助于揭示毛囊发生的分子生物学原理, 发现影响哺乳动物毛发表型的主要候选基因, 这不仅可为今后毛用动物的遗传改良提供理论基础, 而且还有望为诊断和治疗人类脱发提供新的理论和方法。

#### 参考文献(References):

- [1] Schmidt-Ullrich R, Paus R. Molecular principles of hair follicle induction and morphogenesis. *Bioessays*, 2005, 27(3): 247–261.
- [2] Plikus MV, Mayer JA, de la Cruz D, Baker RE, Maini PK, Maxson R, Chuong CM. Cyclic dermal BMP signalling regulates stem cell activation during hair regeneration. *Nature*, 2008, 451(7176): 340–344.
- [3] Greco V, Chen T, Rendl M, Schober M, Pasolli HA, Stokes N, Dela Cruz-Racelis J, Fuchs E. A two-step mechanism for stem cell activation during hair regeneration. *Cell Stem Cell*, 2009, 4(2): 155–169.
- [4] Rendl M, Lewis L, Fuchs E. Molecular dissection of mesenchymal-epithelial interactions in the hair follicle. *PLoS Biol*, 2005, 3(11): 1910–1924.
- [5] Stenn K S, Paus R. Controls of hair follicle cycling. *Am Physiol Soc*, 2001, 81(1): 449–494.
- [6] Alexander A. Hox in hair growth and development. *Naturwissenschaften*, 2003, 90(5): 193–211.
- [7] Jave-Suarez LF, Winter H, Langbein L, Rogers MA, Schweizer J. *Hoxc13* is involved in the regulation of human hair keratin gene expression. *J Biol Chem*, 2002, 277(5): 3718–3726.
- [8] Pruett ND, Tkatchenko TV, Jave-Suarez L, Jacobs DF, Potter CS, Tkatchenko AV, Schweizer J, Awgulewitsch A. Krtap16, characterization of a new hair keratin-associated protein (Kap) gene complex on mouse chromosome 16 and evidence for regulation by *Hoxc13*. *J Biol Chem*, 2004, 279(49): 51524–51533.
- [9] Plikus MV, Mayer JA, de la Cruz D, Baker RE, Maini PK, Maxson R, Chuong CM. Cyclic dermal BMP signalling regulates stem cell activation during hair regeneration. *Nature*, 2008, 451(7176): 1340–345.
- [10] 尹俊. 内蒙古绒山羊毛囊发育、生长周期及相关基因的研究[学位论文]. 内蒙古大学, 2004.
- [11] Izpisua-Belmonte JC, Falkenstein H, Dollé P, Renucci A, Duboule D. Murine genes related to the *Drosophila* Abd-B homeotic genes are sequentially expressed during development of the posterior part of the body. *EMBO J*, 1991, 10(8): 2279–2289.
- [12] Geng Y, Johnson LF. Lack of an initiator element is responsible for multiple transcriptional initiation sites of the TATA-less mouse thymidylate synthase promoter. *Mol Cell Biol*, 1993, 13(8): 4894–4903.
- [13] Sander GR, Powell BC. Structure and expression of the ovine *Hoxc-13* gene. *Gene*, 2004, 327(1): 107–116.
- [14] Wu JH, Zhang WG, Li JQ, Yin J, Zhang YJ. *Hoxc13* expression pattern in cashmere goat skin during hair follicle developing. *Agric Sci China*, 2009, 8(4): 101–105.
- [15] Duboule D. Hox is in the hair: A break in colinearity? *Genes Dev*, 1998, 12(1): 1–4, 62.
- [16] Godwin AR, Capecchi MR. *Hoxc13* mutant mice lack external hair. *Genes Dev*, 1998, 12(1): 11–20.
- [17] Potter CS, Peterson RL, Barth JL, Pruett ND, Jacobs DF, Kern MJ, Argraves WS, Sundberg JP, Awgulewitsch A. Evidence that the satin hair mutant gene *Foxq1* is among multiple and functionally diverse regulatory targets for *Hoxc13* during hair follicle differentiation. *J Biol Chem*, 2006, 281(39): 29245–29255.
- [18] Powell BC, Rogers GE. Cyclic hair-loss and regrowth in transgenic mice overexpressing an intermediate filament gene. *EMBO J*, 1990, 9(5): 1485–1493.
- [19] Tkatchenko AV, Visconti RP, Shang L, Papenbrock T, Pruett ND, Ito T, Ogawa M, Awgulewitsch A. Overexpression of *Hoxc13* in differentiating keratinocytes results in downregulation of a novel hair keratin gene cluster and alopecia. *Development*, 2001, 128(9): 1547–1558.
- [20] Peterson RL, Tkatchenko TV, Pruett ND, Potter CS, Jacobs DF, Awgulewitsch A. Epididymal cysteine-rich secretory protein 1 encoding gene is expressed in murine hair follicles and downregulated in mice overexpressing *Hoxc13*. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 2005, 10(3): 238–242.
- [21] Huang DW, Sherman BT, Lempicki RA. Systematic and

- integrative analysis of large gene lists using DAVID Bioinformatics Resources. *Nature Protoc*, 2009, 4(1): 44–57.
- [22] Nott A, Meislin SH, Moore MJ. A quantitative analysis of intron effects on mammalian gene expression. *RNA*, 2003, 9(5): 607–617.
- [23] Rinn JL, Kertesz M, Wang JK, Squazzo SL, Xu X, Bruggmann SA, Goodnough LH, Helms JA, Farnham PJ, Segal E, Chang HY. Functional demarcation of active and silent chromatin domains in human HOX loci by noncoding RNAs. *Cell*, 2007, 129(7): 1311–1323.
- [24] Schlake T, Schorpp M, Boehm T. Formation of regulator/target gene relationships during evolution. *Gene*, 2000, 256(1–2): 29–34.
- [25] Brissette JL, Li J, Kamimura J, Lee D, Dotto GP. The product of the mouse nude locus, Whn, regulates the balance between epithelial cell growth and differentiation. *Genes Dev*, 1996, 10(17): 2212–2221.
- [26] Hong HK, Noveroske JK, Headon DJ, Liu T, Sy MS, Justice MJ, Chakravarti A. The winged helix/forkhead transcription factor Foxq1 regulates differentiation of hair in satin mice. *Genesis*, 2001, 29(4): 163–171.
- [27] Botchkarev VA, Botchkareva NV, Roth W, Nakamura M, Chen LH, Herzog W, Lindner G, McMahon JA, Peters C, Lauster R, McMahon AP, Paus R. Noggin is a mesenchymally derived stimulator of hair-follicle induction. *Nat Cell Biol*, 1999, 1(3): 157–163.
- [28] Kulesa H, Turk G, Hogan BL. Inhibition of Bmp signaling affects growth and differentiation in the anagen hair follicle. *EMBO J*, 2000, 19(24): 6664–6674.
- [29] Kratochwil K, Dull M, Farinas I, Galceran J, Grosschedl R. Lef1 expression is activated by BMP-4 and regulates inductive tissue interactions in tooth and hair development. *Genes Dev*, 1996, 10(11): 1382–1394.
- [30] Zhou P, Byrne C, Jacobs J, Fuchs E. Lymphoid enhancer factor 1 directs hair follicle patterning and epithelial cell fate. *Genes Dev*, 1995, 9(6): 570–583.
- [31] Jiang TX, Liu YH, Widelitz RB, Kundu RK, Maxson RE, Chuong CM. Epidermal dysplasia and abnormal hair follicles in transgenic mice overexpressing homeobox gene MSX-2. *J Invest Dermatol*, 1999, 113(2): 230–237.
- [32] Ma L, Liu J, Wu T, Plikus M, Jiang TX, Bi Q, Liu YH, Müller-Röver S, Peters H, Sundberg JP, Maxson R, Maas RL, Chuong CM. Cyclic alopecia in Msx2 mutants: defects in hair cycling and hair shaft differentiation. *Development*, 2003, 130(2): 379–389.
- [33] Hébert JM, Rosenquist T, Götz J, Martin GR. FGF5 as a regulator of hair growth cycle: evidence from targeted and spontaneous mutations. *Cell*, 1994, 78(6): 1017–1025.
- [34] Guo LF, Degenstein L, Fuchs E. Keratinocyte growth factor is required for hair development but not for wound healing. *Genes Dev*, 1996, 10(2): 165–175.
- [35] Stenn KS, Nixon AJ, Jahoda CAB, McKay IA, Paus R. What controls hair follicle cycling? *Exp Dermatol*, 1999, 8(4): 229–236.
- [36] Daftary GS, Taylor HS. Endocrine regulation of HOX genes. *Endocr Rev*, 2006, 27(4): 331–355.
- [37] 李增刚, 孙开来. 视黄类受体与视黄酸致畸作用关系. *遗传*, 2004, 26(5): 735–738.
- [38] Dasen JS, Liu JP, Jessell TM. Motor neuron columnar fate imposed by sequential phases of Hox-c activity. *Nature*, 2003, 425(6961): 926–933.
- [39] 刘烈刚, 刘恭平, 樊建设, 姚平, 孙秀发, 朱清华. VA 对小鼠胚胎中 Hox-3.5 表达的影响. *中国公共卫生*, 2003, 19(9): 1045–1046.
- [40] Foitzik K, Spexard T, Nakamura M, Halsner U, Paus R. Towards dissecting the pathogenesis of retinoid-induced hair loss: All-trans retinoic acid induces premature hair follicle regression (Catagen) by upregulation of transforming growth factor-2 in the dermal papilla. *J Invest Dermatol*, 2005, 124(6): 1119–1126.