

闫一芳,王强. 斑马鱼胚胎背腹轴建立的分子机制[J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(2): 242-247.

Yan YF, Wang Q. Molecular nature of dorsal-ventral patterning in the zebrafish embryo[J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(2): 242-247.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2019.02.018

# 斑马鱼胚胎背腹轴建立的分子机制

闫一芳<sup>1,2</sup>,王强<sup>1,2\*</sup>

(1. 中国科学院动物研究所,膜生物学国家重点实验室,北京 100101;

2. 中国科学院大学,存济医学院,北京 100049)

**【摘要】** 脊椎动物胚胎发育起始于体轴的建立,是胚胎早期发育过程中最重要的事件之一。Wnt、BMP、Nodal 和 FGF 等多个信号通路协同调控细胞分化和细胞运动,促进胚胎胚层的形成和空间上的分离,调控胚胎背腹轴、前后轴和左右轴线的分化,为胚胎进一步发育勾勒出蓝图。本文主要综述斑马鱼胚胎背腹轴建立的分子机制,包括背部组织中心简介;母源 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号调控背部组织中心形成的分子机制;BMP 信号调控背腹轴建立的分子机制。

**【关键词】** 背腹轴建立;Wnt 信号通路;BMP 信号通路;斑马鱼

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2019) 02-0242-06

## Molecular nature of dorsal-ventral patterning in the zebrafish embryo

YAN Yifang<sup>1,2</sup>, WANG Qiang<sup>1,2\*</sup>

(1. State Key Laboratory of Membrane Biology, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China. 2. Savaid Medical School, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049)

Corresponding author: WANG qiang. E-mail: qiangwang@ioz.ac.cn

**【Abstract】** Vertebrate development begins with the patterning of the body axis, which is one of the most significant events during early embryonic development. Previous genetic evidences suggest that Wnt, bone morphogenic protein (BMP), Nodal, and fibroblast growth factor (FGF) signaling networks act together to control the complex morphogenetic cell movements, development of the three germ layers, and establishment of dorsal-ventral, anterior-posterior, and left-right axes. In this review, we focus on the molecular nature of dorsal-ventral patterning in the zebrafish embryo, including a brief introduction of the dorsal organizer, the molecular mechanisms of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway in dorsal organizer formation, and the molecular mechanisms of BMP signaling in establishment of the dorsal-ventral axis. Finally, we discuss the future directions of dorsal-ventral patterning research.

**【Keywords】** dorsal-ventral patterning; Wnt signaling; BMP signaling; zebrafish

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

在斑马鱼胚胎中,随着原肠期胚胎的外包、内卷、汇聚和延伸等运动使整个胚胎细胞按照准确有序的运动进行重新排列,胚胎背腹轴、前后轴和左右轴线的建立,使三胚层诱导生成的各个组织器官

沿着三个轴线进行相对准确的定位。就背腹轴而言,各组织器官的前体细胞沿胚胎的背腹轴线分布,所处胚胎的位置不同,具有不同的发育命运,例如位于背侧的轴线中胚层前体细胞将发育为脊索

**【基金项目】** 国家自然科学基金面上项目(31571501)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (31571501).

**【作者简介】** 闫一芳(1989—),女,博士后,研究方向:发育信号转导。Email:yanyifangyanyf@hotmail.com

**【通信作者】** 王强(1975—),男,研究员,研究方向:发育生物学。Email:qiangwang@ioz.ac.cn

和脊索板,而分布在腹侧的中胚层前体细胞则最终发育为血液等。在斑马鱼胚胎中,背部组织中心指导背腹轴的正确形成,对胚胎早期形态构建至关重要。阐明体轴建立的分子机制,对于深入了解胚胎早期发育机理有着重要的科学意义。

## 1 背部组织中心简述

在 20 世纪 20 年代,德国胚胎学家 Hans Spemann 将两栖类动物(蝾螈)原肠胚胚孔背唇细胞,移植到另一枚胚胎的腹侧。他们发现随着发育的进行,移植的胚孔背唇细胞可以诱导宿主胚胎腹侧细胞形成包括中枢神经系统在内的第二体轴<sup>[1-2]</sup>。这些具有诱导作用的胚孔背唇细胞被命名为 Spemann's organizer, Hans Spemann 本人也于 1935 年荣获诺贝尔生理或医学奖。1933 年,英国学者 C.H. Waddington 发现将供体鸭胚的原结移植到发育时期相同的寄主鸡胚的上胚层之后,同样可以诱导形成次生胚<sup>[3-4]</sup>。大约 60 年后的 1998 年,日本科学家发现鸡胚中的亨氏小结以及斑马鱼胚胎胚盾期的胚盾(embryonic shield)均可诱导出第二体轴<sup>[5]</sup>。同时期,美国、英国多位发育生物学家发现,将 7 d 小鼠胚胎的原结移植到受体胚胎的后外侧,同样可诱导形成第二体轴<sup>[5-7]</sup>。2018 年,美国洛克菲洛大学的 Ali h. Brivanlou 研究组将人类胚胎干细胞移植至鸡胚中,首次验证了人体细胞背部组织中心的存在<sup>[8]</sup>。因此,脊椎动物胚胎的背腹轴建立,存在进化上保守的结构和过程。

## 2 母源 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号调控背部组织中心形成的分子机制

两栖类动物胚胎受精时由于精子进入卵的影响,卵子皮质与卵黄在重力作用下进行移动,发生皮质旋转(cortical rotation),一些定位在植物极、含有调控背部组织中心形成的因子开始在预定胚胎背部区域积累,产生有色素差异的灰色新月区(gray crescent)<sup>[9]</sup>。这个灰色新月区产生的细胞随后发育成为胚孔背唇,开始原肠作用,并在原肠期产生有规律的细胞重排及相互诱导,发育成为背部组织中心(dorsal organizer)。

科学家移除早期斑马鱼胚胎受精卵的植物极后,发现胚胎缺乏神经组织和背部中胚层等背部组织,胚胎呈明显的腹部化表型,表明斑马鱼胚胎植物极存在某种背部决定因子<sup>[10]</sup>。随后的研究发现,在斑马鱼受精卵中,定位在植物极的背部决定因子

通过微管系统以不对称转运的方式向动物极胚盘运输。编码驱动蛋白连接分子蛋白的基因 *syntabulin*,其突变体 *tokkaebi* 胚胎因无法形成微管将母源因子顺利转运至预定背部区域,导致背腹轴缺陷<sup>[11-12]</sup>。在卵子产生过程中, Balbiani 小体(Balbiani body)在紧邻细胞核的植物极一侧产生并迁移到预定植物极底部,然后裂解、释放其包含的 mRNA 和蛋白,这其中就有母源表达的背部决定因子。接着, *syntabulin* 和 *kinesin I* 以微管蛋白束依赖的方式将背部决定因子转运到预定背部区域<sup>[13]</sup>。

### 2.1 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路简介

Wnt 最开始因果蝇中 *wingless* 基因的一个突变导致的无翅膀表型被发现,目前已知超过 19 种 Wnt 配体<sup>[14]</sup>。经典 Wnt 信号通路主要是对其关键的效应分子  $\beta$ -catenin 的调控。当没有 Wnt 信号的时候, Axin、APC (adenomatous polyposis coli protein)、CK1 (casein kinase 1) 和 GSK-3 $\beta$  (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ ) 组成的降解复合物在细胞质和  $\beta$ -catenin 结合,GSK-3 $\beta$  和 CK1 将其 N 端磷酸化,而 N 端磷酸化的  $\beta$ -catenin 会被 E3 泛素连接酶  $\beta$ -TrCP ( $\beta$ -transducin repeat-containing protein) 识别然后导致其通过蛋白酶体途径降解。而 Wnt 配体和受体 Frizzled 以及辅助受体 LRP6 (lipoprotein receptor-related protein 6) 结合后,GSK3- $\beta$  或者 CK1 会将 LRP6 胞内端磷酸化,然后 Axin 在 Dvl (Dishevelled) 依赖的方式上膜结合 LRP6,从而有效抑制降解复合物的活性使  $\beta$ -catenin 变得稳定并进入细胞核,代替核内抑制因子 Groucho 与转录因子 TCF/LEF 结合,调控靶基因的转录<sup>[15-16]</sup>。

### 2.2 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号在背腹分化过程中的作用

脊椎动物胚胎中,母源 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号起始组织中心诱导。2005 年,美国辛辛那提儿童医院 Tao 等发现,使用反义寡核苷酸 MO (morpholino) 敲低非洲爪蟾胚胎的 Wnt11,引起胚胎背部组织发育缺陷<sup>[17]</sup>。两年以后,该实验室的 Matt Kofron 的研究表明,Wnt11 可通过其辅助受体 LRP6 激活信号通路,从而确定胚胎背部命运<sup>[18]</sup>。但是,在 2000 年,哈佛大学医学院贺熹教授实验室的研究,发现在爪蟾胚胎中过表达显性失活形式(dominant negative)的 LRP6 突变体,在受体水平上抑制 Wnt 信号通路,并不会导致胚胎背腹轴缺陷<sup>[19]</sup>。

2011 年,美国弗吉尼亚大学 Bernard Thisse 实

实验室在《美国科学院院报》撰文,认为 Wnt8a 是斑马鱼胚胎背部组织形成的决定因素<sup>[20]</sup>。2018 年,日本名古屋大学 Masahiko Hibia 实验室通过转录激活子样效应核酸酶 (Transcription activator-like effector nucleases, TALENs) 技术制备了斑马鱼母源 Wnt8a 突变体,发现缺失母源 Wnt8a 并没有明显影响胚胎背腹轴建立<sup>[21]</sup>。由此看来,在脊椎动物胚胎背腹轴建立过程中,Wnt 蛋白配体可能并不是真正的背部决定因子,而且  $\beta$ -catenin 信号的激活似乎与 Wnt 配体及其跨膜受体无关。2018 年,清华大学生命科学学院孟安明院士研究团队,与该学院陶庆华教授实验室合作,首次报道了一个斑马鱼母源突变体“葫芦娃”(Huluwa, HWA),发现 Huluwa 蛋白定位于囊胚早期预定背侧细胞的细胞膜上。缺失胞外结构域的“葫芦娃”蛋白突变体仍具有指导背腹轴建立的功能,表明其功能发挥可能不需要胞外信号。Huluwa 蛋白在不依赖于 Wnt 配体与受体的情况下,促进  $\beta$ -catenin 在胞质中稳定,进而转运到核内,决定背部命运与体轴形成<sup>[22]</sup>。

$\beta$ -catenin 对于斑马鱼的组织中心胚盾的形成和背腹分化至关重要,缺失  $\beta$ -catenin 的突变体 *ichabod* 胚胎背部组织中心无法正常形成,导致背腹轴的建立严重缺陷<sup>[23-24]</sup>。我们的相关研究结果发现,鸟苷酸因子 Net1 激活 RhoA 家族的 G 蛋白,干扰 PAK1 二聚体的形成,激活 PAK1 激酶活性,从而磷酸化  $\beta$ -catenin 675 位丝氨酸,抑制  $\beta$ -catenin 与组蛋白去乙酰化酶 HDAC 结合,促进 Wnt 靶基因转录,在胚胎背部组织中心形成和背腹轴建立过程中发挥重要作用<sup>[25]</sup>。母源 Wnt 信号激活的  $\beta$ -catenin 促进背部特异基因的转录,包括 *squint*、*goosecoid*、*bozozok* 和 *chordin* (*chd*) 等,诱导背部组织中心的形成<sup>[26]</sup>。而合子期 Wnt 信号与 BMP 信号共同调控 *vox/vent/ved* 转录抑制因子的表达,抑制背部组织中心发育<sup>[27-30]</sup>。

### 3 BMP 信号调控背腹轴建立的分子机制

#### 3.1 BMP 信号通路简介

骨形态发生蛋白 (BMP) 最早由于其诱导异位骨形成被鉴定出来,是一类归属于转化生长因子 (TGF- $\beta$ ) 超家族的多功能胞外分泌蛋白<sup>[31-32]</sup>。迄今共发现 20 多种结构功能相关 BMP,大多在胚胎发生和器官形态发生方面起着重要作用。BMP 包括果蝇体内的 Decapentaplegic (*Dpp*), Screw (*Scw*)

和 Glassbottom-boat (*Gbb*),以及脊椎动物体内的 BMP2/4, BMP5/6/7/8 和 BMP-9/10 等<sup>[33-35]</sup>。BMP 蛋白配体在细胞表面形成二聚体结合到 BMP I 型和 II 型受体上,随后组成型激活的 II 型受体磷酸化激活 I 型受体, I 型受体招募并磷酸化 BMP 信号通路胞内效应蛋白 Smad1/5/8<sup>[36-37]</sup>。磷酸化的 Smad1/5/8 与 Smad4 形成复合体,然后转运至细胞核内,调控 BMP 靶基因的表达<sup>[37-39]</sup>。

#### 3.2 BMP 信号通路与背腹轴建立

在斑马鱼胚胎中,*bmp2b* 和 *bmp7a* 最初表达在中囊胚期转换后不久的整个胚盘,形成异二聚体以激活 Smad1/5/8<sup>[40]</sup>。在囊胚晚期及至原肠胚初期,位于背部区域的 BMP 很快会被 BMP 拮抗因子 *chordin* 所抑制,使得 BMP 形成腹部浓度高而背部浓度低的浓度梯度。缺失 *Bmp2b*、*Bmp7* 和 I 型受体 *Alk8* 以及转录的效应因子 *Smad5* 均导致胚胎的背部化<sup>[41-44]</sup>。在 *bmp2b* 的突变体 *swirl* 中,胚胎背部化严重,注射爪蟾 BMP4 mRNA 或者斑马鱼 *bmp2b* 均可挽救这种背部化表型<sup>[44]</sup>。在 *bmp7* 的突变体 *snailhouse* 中,胚胎同样有严重背部化的表型,外源的爪蟾 BMP7 和斑马鱼 *bmp7* 均可以挽救这种表型<sup>[42, 45]</sup>。在 BMP 拮抗因子 *chordin* 的突变体 *choidino* 中,胚胎呈腹部化表型,且 *bmp2b* 表达范围扩大<sup>[28]</sup>。敲低斑马鱼中的表达在胚盾的 BMP 配体 *Admp* (anti-dorsalizing morphogenetic protein) 的表达,致使胚胎有轻微背部化表型<sup>[46-47]</sup>。在 BMP 信号 I 型受体 *ALK8* 的突变体 *lost-a-fin* 中,胚胎也是严重背部化表型,但位于其上游的 *bmp2b* 或者 *bmp7* mRNA 都不能挽救这种表型,而是位于其下游的 *smad5* mRNA 可以挽救<sup>[41, 48]</sup>。同样的,在 BMP 信号通路下游 *Smad5* 的突变体 *somitabun* 中,胚胎也有背部化表型<sup>[43]</sup>。蛋白磷酸酶 *Ppp4c* 通过与 *Smad1/5* 直接互相作用,增强 BMP 靶基因的转录而促进 BMP 信号的转导,是一个 BMP 信号的正向调控因子,促进胚胎早期的腹部组织发育<sup>[49]</sup>。

在斑马鱼背腹分化过程中,BMP 信号浓度梯度的形成受到一系列分泌因子的调控,包括背部分泌的 BMP 拮抗因子 *chordin*、*noggin1* 和 *follistatin-like 1b*,腹部分泌的 BMP 信号的调控因子 *Bmp1a*、*Twsg1a*、*Crossveinless 2* 和 *Sizzled* 等。例如,*chordin* 的突变体 *choidino* 胚胎呈腹部化表型<sup>[28]</sup>。*Crossveinless 2*,编码蛋白为 CV-2,表达在原肠胚期胚胎的腹部,可以增强 BMP 信号<sup>[50]</sup>。

## 4 参与斑马鱼胚胎背腹轴建立的其他信号通路

脊椎动物的背腹分化是一个需要多条信号通路精确调控的过程。在爪蟾中, Nodal 与母源  $\beta$ -catenin 共同调控背腹轴的起始。爪蟾胚胎处于 4000 细胞时期时, 位于植物极的母源因子 VegT 激活合子信号, 这些合子信号则诱导组织中心的形成, 调控背腹分化<sup>[51]</sup>。VegT 编码 T-box 转录因子, 在卵母细胞和受精卵中定位在植物极, VegT 激活的合子信号一般指 TGF- $\beta$  超家族成员的 *Derrière* 和 Nodal 相关基因 *Xnr1*、*Xnr2*、*Xnr4*、*Xnr5* 和 *Xnr6*, 这种激活诱导组织中心的形成, 确定背腹轴的形成<sup>[52-54]</sup>。另一个母源表达的 TGF- $\beta$  超家族成员 *Vg1* 也是 *Xnr1* 和 *Xnr2* 表达所必须的, 实验表明, 使用显性抑制形式 (dominant negative) 的突变 *Vg1* 会导致背部中胚层有缺陷<sup>[55]</sup>。

斑马鱼胚胎 Nodal 基因 *squnt* 和 *cyclops* 参与了背腹分化。研究发现 *Squint* 蛋白是长距离作用因子, 而 *Cyclops* 作用距离相对较短。原肠胚期, 母源 Wnt 信号激活 *Squint* 在背部高水平表达诱导背部中内胚层形成, 相对低浓度的 Nodal 信号与其他信号一起诱导腹部中胚层形成。

FGF 信号在背腹分化过程中的主要作用是抑制 BMP 信号<sup>[56]</sup>。在斑马鱼中, 囊胚期时 *fgf3/fgf8/fgf24* 主要表达在背部边缘细胞, 抑制背部表达的 *bmp2b* 和 *bmp7*<sup>[56-57]</sup>。单独缺失 *fgf8* 不足以使胚胎有腹部化表型, 不过它的缺失可以增加 *chordin* 突变体的腹部化<sup>[57]</sup>, 表明 FGF8 与其他的 FGF 蛋白有功能冗余。同时, 在缺失 FGF 信号时,  $\beta$ -catenin 不能单独挽救 *icabod* 突变体的表型<sup>[58]</sup>, 表明  $\beta$ -catenin 下游需要 FGF 信号一起来诱导组织中心的形成。

## 5 展望

近年来的随着发育生物学研究领域的迅猛发展, 胚胎背腹轴建立的分子机制越来越详尽和清晰。但是还有以下重要的问题需要进一步的探索。在母源 Wnt 信号激活机制方面, 背腹决定因子如 *Huluwa* 如何进行不对称运输, 与何种细胞器的转运等相关问题还没有清晰的阐释。另一方面, BMP 浓度的形成总是受到来自信号通路各个组分水平变化、温度差异、大小不同, 甚至子代细胞中的不对等分配等因素的干扰。但事实上, BMP 浓度梯度的形成以及胚胎的背腹轴建立过程具有很强的发育

稳定性, 可以对抗信号通路活性的波动。目前对 BMP 浓度梯度和背腹轴发育稳态的分子机制所知甚少。对于这些重要科学问题的回答, 将极大促进我们对于胚胎背腹轴建立的分子机制的理解。

### 参 考 文 献 (References)

- [1] Spemann H, Mangold H. Über Induktion von Embryonalanlagen durch Implantation artfremder Organisatoren [J]. *Wilhelm Roux Arch Entw Mech Org*, 1924, 100: 599-638.
- [2] Mangold O. Über die induktionsfähigkeit der verschiedenen Bezirkeder neurula von urodelen [J]. *Naturwissenschaften*, 1933, 21: 761-766.
- [3] Waddington CH. Induction by the endoderm in birds [J]. *Wilhelm Roux Arch Entw Mech Org*, 1933, 128: 502-521.
- [4] Waddington CH, Schmidt GA. Induction by heteroplasic grafts of the primitive streak in birds [J]. *Wilhelm Roux Arch Entw Mech Org*, 1933, 128: 522-563.
- [5] Koshida S, Shinya M, Mizuno T, et al. Initial anteroposterior pattern of the zebrafish central nervous system is determined by differential competence of the epiblast [J]. *Development*, 1998, 125(10): 1957-1966.
- [6] Joubin K, Stern CD. Molecular interactions continuously define the organizer during the cell movements of gastrulation [J]. *Cell*, 1999, 98(5): 559-571.
- [7] Varlet I, Collignon J, Norris DP, et al. Nodal signaling and axis formation in the mouse [J]. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*, 1997, 62: 105-113.
- [8] Martyn I, Kanno TY, Ruzo A, et al. Self-organization of a human organizer by combined Wnt and Nodal signalling [J]. *Nature*, 2018, 558(7708): 132-135.
- [9] Gerhart J, Danilchik M, Doniach T, et al. Cortical rotation of the *Xenopus* egg: consequences for the anteroposterior pattern of embryonic dorsal development [J]. *Development*, 1989, 107 Suppl: 37-51.
- [10] Mizuno T, Yamaha E, Kuroiwa A, et al. Removal of vegetal yolk causes dorsal deficiencies and impairs dorsal-inducing ability of the yolk cell in zebrafish [J]. *Mech Dev*, 1999, 81(1-2): 51-63.
- [11] Nojima H, Shimizu T, Kim CH, et al. Genetic evidence for involvement of maternally derived Wnt canonical signaling in dorsal determination in zebrafish [J]. *Mech Dev*, 2004, 121(4): 371-386.
- [12] Nojima H, Rothhamel S, Shimizu T, et al. Syntabulin, a motor protein linker, controls dorsal determination [J]. *Development*, 2010, 137(6): 923-933.
- [13] Langdon YG, Mullins MC. Maternal and zygotic control of zebrafish dorsoventral axial patterning [J]. *Annu Rev Genet*, 2011, 45: 357-377.
- [14] Sharma RP, Chopra VL. Effect of the *Wingless (wg1)* mutation on wing and haltere development in *Drosophila melanogaster* [J]. *Dev Biol*, 1976, 48(2): 461-465.

- [15] Lerner UH, Ohlsson C. The WNT system: background and its role in bone[J]. *J Intern Med*, 2015, 277(6):630-649.
- [16] Nusse R, Varmus HE. Wnt genes[J]. *Cell*, 1992, 69:1073-1087.
- [17] Tao Q, Yokota C, Puck H, et al. Maternal wnt11 activates the canonical wnt signaling pathway required for axis formation in *Xenopus* embryos[J]. *Cell*, 2005, 120(6):857-871.
- [18] Kofron M, Birsoy B, Houston D, et al. Wnt11/ $\beta$ -catenin signaling in both oocytes and early embryos acts through LRP6-mediated regulation of axin[J]. *Development*, 2007, 134(3):503-513.
- [19] Tamai K, Semenov M, Kato Y, et al. LDL-receptor-related proteins in Wnt signal transduction[J]. *Nature*, 2000, 407(6803):530-535.
- [20] Lu FI, Thisse C, Thisse B. Identification and mechanism of regulation of the zebrafish dorsal determinant[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(38):15876-15880.
- [21] Hino H, Nakanishi A, Seki R, et al. Roles of maternal wnt8a transcripts in axis formation in zebrafish[J]. *Dev Biol*, 2018, 434(1):96-107.
- [22] Yan L, Chen J, Zhu X, et al. Maternal *Huluwa* dictates the embryonic body axis through  $\beta$ -catenin in vertebrates[J]. *Science*, 2018, 362(6417):pii: eaat1045.
- [23] Zhang J, Houston DW, King ML, et al. The role of maternal *VegT* in establishing the primary germ layers in *Xenopus* embryos[J]. *Cell*, 1998, 94(4):515-524.
- [24] Sasai Y, Lu B, Steinbeisser H, et al. *Xenopus* *chordin* - a novel dorsaling factor-activated by organizer-specific homeobox genes[J]. *Cell*, 1994, 79(5):779-790.
- [25] Wei S, Dai M, Liu Z, et al. The guanine nucleotide exchange factor *Net1* facilitates the specification of dorsal cell fates in zebrafish embryos by promoting maternal  $\beta$ -catenin activation[J]. *Cell Res*, 2017, 27(2):202-225.
- [26] Schier AF, Talbot WS. Nodal signaling and the zebrafish organizer[J]. *Intern J Dev Biol*, 2001, 45(1):289-297.
- [27] Melby AE, Beach C, Mullins M, et al. Patterning the early zebrafish by the opposing actions of *bozozok* and *vox/vent*[J]. *Dev Biol*, 2000, 224(2):275-285.
- [28] Schulte-Merker S, Lee KJ, McMahon AP, et al. The zebrafish organizer requires *chordin*[J]. *Nature*, 1997, 387(6636):862-863.
- [29] Stachel SE, Grunwald DJ, Myers PZ. Lithium perturbation and gooseoid expression identify a dorsal specification pathway in the pregastrula zebrafish[J]. *Development*, 1993, 117(4):1261-1274.
- [30] Yamanaka Y, Mizuno T, Sasai Y, et al. A novel homeobox gene, *dharma*, can induce the organizer in a non-cell-autonomous manner[J]. *Genes Dev*, 1998, 12(15):2345-2353.
- [31] Guo X, Wang XF. Signaling cross-talk between TGF- $\beta$ /BMP and other pathways[J]. *Cell Res*, 2009, 19(1):71-88.
- [32] Nelsen SM, Christian JL. Site-specific Cleavage of BMP4 by Furin, PC6, and PC7[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(40):27157-27166.
- [33] Bier E, De Robertis EM. EMBRYO DEVELOPMENT. BMP gradients: A paradigm for morphogen-mediated developmental patterning[J]. *Science*, 2015, 348(6242):aaa5838.
- [34] De Robertis EM. Evo-devo: variations on ancestral themes[J]. *Cell*, 2008, 132(2):185-195.
- [35] Miyazono K, Kamiya Y, Morikawa M. Bone morphogenetic protein receptors and signal transduction[J]. *J Biochem*, 2010, 147(1):35-51.
- [36] Scheufler C, Sebald W, Hulsmeier M. Crystal structure of human bone morphogenetic protein-2 at 2.7 Å resolution[J]. *J Mol Biol*, 1999, 287(1):103-115.
- [37] Feng XH, Derynck R. Specificity and versatility in TGF- $\beta$  signaling through Smads[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2005, 21:659-693.
- [38] Urist MR. Bone: formation by autoinduction[J]. *Science*, 1965, 150(3698):893-899.
- [39] ten Dijke P, Hill CS. New insights into TGF- $\beta$ -Smad signalling[J]. *Trends Biochem Sci*, 2004, 29(5):265-273.
- [40] Little SC, Mullins MC. Bone morphogenetic protein heterodimers assemble heteromeric type I receptor complexes to pattern the dorsoventral axis[J]. *Nat Cell Biol*, 2009, 11(5):637-643.
- [41] Bauer H, Lele Z, Rauch GJ, et al. The type I serine/threonine kinase receptor *Alk8/Lost-a-fin* is required for *Bmp2b/7* signal transduction during dorsoventral patterning of the zebrafish embryo[J]. *Development*, 2001, 128(6):849-858.
- [42] Dick A, Hild M, Bauer H, et al. Essential role of *Bmp7* (*snailhouse*) and its prodomain in dorsoventral patterning of the zebrafish embryo[J]. *Development*, 2000, 127(2):343-354.
- [43] Hild M, Dick A, Rauch GJ, et al. The *smad5* mutation *somitabun* blocks *Bmp2b* signaling during early dorsoventral patterning of the zebrafish embryo[J]. *Development*, 1999, 126(10):2149-2159.
- [44] Kishimoto Y, Lee KH, Zon L, et al. The molecular nature of zebrafish *swirl*: BMP2 function is essential during early dorsoventral patterning[J]. *Development*, 1997, 124(22):4457-4466.
- [45] Schmid B, Furthauer M, Connors SA, et al. Equivalent genetic roles for *bmp7/snailhouse* and *bmp2b/swirl* in dorsoventral pattern formation[J]. *Development*, 2000, 127(5):957-967.
- [46] Lele Z, Nowak M, Hammerschmidt M. Zebrafish *admp* is required to restrict the size of the organizer and to promote posterior and ventral development[J]. *Dev Dyn*, 2001, 222(4):681-687.
- [47] Willot V, Mathieu J, Lu Y, et al. Cooperative action of ADMP- and BMP-mediated pathways in regulating cell fates in the zebrafish gastrula[J]. *Dev Biol*, 2002, 241(1):59-78.
- [48] Mintzer KA, Lee MA, Runke G, et al. *Lost-a-fin* encodes a type I BMP receptor, *Alk8*, acting maternally and zygotically in dorsoventral pattern formation[J]. *Development*, 2001, 128(6):859-869.

- [49] Jia S, Dai F, Wu D, et al. Protein phosphatase 4 cooperates with Smads to promote BMP signaling in dorsoventral patterning of zebrafish embryos[J]. Dev Cell, 2012, 22(5):1065-1078.
- [50] Rentzsch F, Zhang JL, Kramer C, et al. Crossveinless 2 is an essential positive feedback regulator of Bmp signaling during zebrafish gastrulation [J]. Development, 2006, 133(5):801-811.
- [51] Kimelman D, Griffin KJ. Vertebrate mesendoderm induction and patterning[J]. Curr Opin Genet Dev, 2000, 10(4):350-356.
- [52] Xanthos JB, Kofron M, Wylie C, et al. Maternal VegT is the initiator of a molecular network specifying endoderm in Xenopus laevis[J]. Development, 2001, 128(2):167-180.
- [53] Agius E, Oelgeschlager M, Wessely O, et al. Endodermal Nodal-related signals and mesoderm induction in Xenopus [J]. Development, 2000, 127(6):1173-1183.
- [54] Kimelman D. Mesoderm induction: from caps to chips[J]. Nat Rev Genet, 2006, 7(5):360-372.
- [55] Joseph EM, Melton DA. Mutant Vg1 ligands disrupt endoderm and mesoderm formation in Xenopus embryos[J]. Development, 1998, 125(14):2677-2685.
- [56] Furthauer M, Thisse C, Thisse B. A role for FGF-8 in the dorsoventral patterning of the zebrafish gastrula [J]. Development, 1997, 124(21):4253-4264.
- [57] Furthauer M, Van Celst J, Thisse C, et al. Fgf signalling controls the dorsoventral patterning of the zebrafish embryo [J]. Development, 2004, 131(12):2853-2864.
- [58] Maegawa S, Varga M, Weinberg ES. FGF signaling is required for beta-catenin-mediated induction of the zebrafish organizer[J]. Development, 2006, 133(16):3265-3276.

[收稿日期] 2019-01-13

• 快讯 •

## *Animal Models and Experimental Medicine* 被 PubMed Central 收录

*Animal Models and Experimental Medicine* (简称 AMEM,《动物模型与实验医学(英文)》)主管单位是中国科学技术协会,由中国实验动物学会、中国医学科学院医学实验动物研究所共同主办,与国际著名出版集团 Wiley 合作出版。AMEM 获"中国科技期刊国际影响力提升计划"D 类项目支持,于 2018 年 3 月创刊,季刊,主编为中国实验动物学会理事长、中国医学科学院医学实验动物研究所所长秦川教授。

2019 年 3 月 27 日,编辑部收到 PubMed Central(PMC)通知,AMEM 经过美国国立医学图书馆严格的科学评估和技术审核,正式被 PMC 收录,全球读者将可在 PubMed 上免费阅读与下载本刊全文。

AMEM 是一本发表论文广泛的期刊,聚焦医学、分子生物学、药理学、免疫学、微生物学、遗传学等各学科的实验研究,以展示实验动物学在生命科学各大领域中的应用为特色,以人类疾病动物模型资源和比较医学研究为重点,包括实验动物管理法规与标准、实验动物福利伦理等领域,是一本注重学科交叉、成果转化,引领学科发展的英文专业期刊。

AMEM 主要栏目包括: Reviews, Commentaries, Original Research Articles, Short Communications, Guidelines and Consensus, Research Highlights, Meeting Reports, Technical Notes, AFLAS Focus, Laboratory Animal Welfare and Ethics, Letters to the Editor。

AMEM 采用 ScholarOne 在线稿件处理系统、同行评审机制(Single-Blind Peer Review),作者可随时随地投递并查看文章动态。

此外,期刊不收取任何形式的版面费、稿件投递和处理费用。

期刊官网: <https://onlinelibrary.wiley.com/journal/25762095>

有关期刊详情,请联系期刊编辑部 010-67779337, [amem@cnilas.org](mailto:amem@cnilas.org)