

Agouti 和 Agouti 相关蛋白的一些生物学内涵

杨云青 高丹玫 郭宗圣

(厦门大学生命科学学院生物医学科学系 厦门 361005;

University of Pittsburgh Cancer Institute ,5117 Centre Avenue ,Pittsburgh ,PA 15213-1863 ,USA)

摘要: Agouti 有多方面的意义。首先,它是分属几种不同物种的哺乳动物的俗称。其次,它是一些啮齿类动物的属名。第三,它代表了一种啮齿类动物特有的毛色。第四,它是一个与黑素皮质素受体信号转导途径的调控有关,存在于从人 (*Homo sapiens*) 到啮齿类动物,乃至斑马鱼 (*Danio rerio*) 的一个特定基因的名称,又是该基因产生的一种特定信号蛋白的名称。Agouti 和 Agouti 相关蛋白是肿瘤、肥胖与糖尿病等人类疾病的研究热点之一。Agouti 黄色肥胖小鼠最近成了表观遗传学研究的一个重要模型动物。本文阐述并区分了与 agouti 有关的一些重要概念与科学术语,并综述了相关领域的研究进展。

关键词: Agouti ,ASP/ASIP ;AGRP ;Agouti 黄色肥胖小鼠综合症 ;表观遗传学

中图分类号: Q955 **文献标识码:** A **文章编号:** 0250-3263(2008)05-144-09

Agouti and Agouti-related Proteins

YANG James Yun-Qing GAO Dan-Mei GUO Zong-Sheng

(Department of Biomedical Sciences ,Xiamen University ,Xiamen 361005 ,China ;

University of Pittsburgh Cancer Institute ,5117 Centre Avenue ,Pittsburgh ,PA 15213-1863 ,USA)

Abstract: Agouti and Agouti-related proteins are important signal proteins involved in the regulation of the melanocortin receptor signaling. Aberrant or ectopic expression of these proteins has been shown to cause abnormal coat color pigmentation and development of obesity, diabetes and tumors. A number of mouse models carrying mutations for agouti or agouti-related proteins are being utilized to study the underlying pathogenic mechanisms for a number of important human diseases. This review attempts to summarize a few aspects of important research progress in this area.

Key words: Agouti ,ASP/ASIP ;AGRP ;Agouti yellow obese mouse syndrome ;Epigenetics

1 与 Agouti 有关的啮齿类动物

维克百科知识索引(Wikipedia)对 agouti 这个词这样解释(www.wiki.com.cn): Agouti 一方面特指一大类包括刺豚鼠、长尾刺豚鼠、兔豚鼠以及豚鼠等的啮齿类动物;另一方面它又是一些动物中编码控制毛发色泽及式样的一个基因的名称。

[Agouti refers to a number of species of rodents, as well as a number of genes affecting coat coloration in several different animals ,

* when referring to a rodent ,agouti can mean :

1) the common agouti ,those popularly called agoutis (genus *Dasyprocta*) .

2) those of the genus *Agouti* (also called *Cuniculus*) .

3) agouti is also a domestic variety of guinea pig.

* the *agouti* gene is one of the genes involved

基金项目 厦门大学引进人才科研启动费(厦大 0000X071E9) ;

第一作者介绍 杨云青,男,博士生导师;研究方向:糖尿病与糖尿病并发症;E-mail :jamesyang @xmu.edu.cn.

收稿日期:2007-12-09,修回日期:2008-07-02

in fur patterns and shadings in animals.]

Agoutis 首先是一大类原产于南美热带等地区的包括刺豚鼠 (Common Agoutis)、长尾刺豚鼠 (Acouchis)、兔豚鼠 (Pacas) 和豚鼠 (Cavies) 等啮齿类动物的统称 (图 1)^[1~3]。这一大类啮齿类动物分属于哺乳动物纲啮齿目豪猪亚目的兔豚鼠科 (Agoutidae)、刺豚鼠科 (Dasyproctidae) 和豚鼠科 (Caviidae)。刺豚鼠科包括两个属,即刺豚鼠属 (*Dasyprocta*) 和长尾刺豚鼠属 (*Myoprocta*)^[1,4]。刺豚鼠属与长尾刺豚鼠属至

少有 13 个种,其中刺豚鼠 11 种,长尾刺豚鼠 2 种。刺豚鼠的体型较大,体长 415 ~ 620 mm,体重 1.3 ~ 4 kg,四肢细长,且后肢比前肢长,头和眼睛大,耳朵虽小但很明显,尾短或没有。长尾刺豚鼠的尾巴比刺豚鼠长^[1]。不论是刺豚鼠还是长尾刺豚鼠,都具有相当独特的毛色。它们的毛皮具有特殊的光泽,臀部和尾部的毛很长。背部的毛色多变,从接近黑色到黄褐色都有。腹部毛色淡,臀部和尾部的长毛颜色通常与其他部位的毛发颜色形成鲜明的对比^[1]。

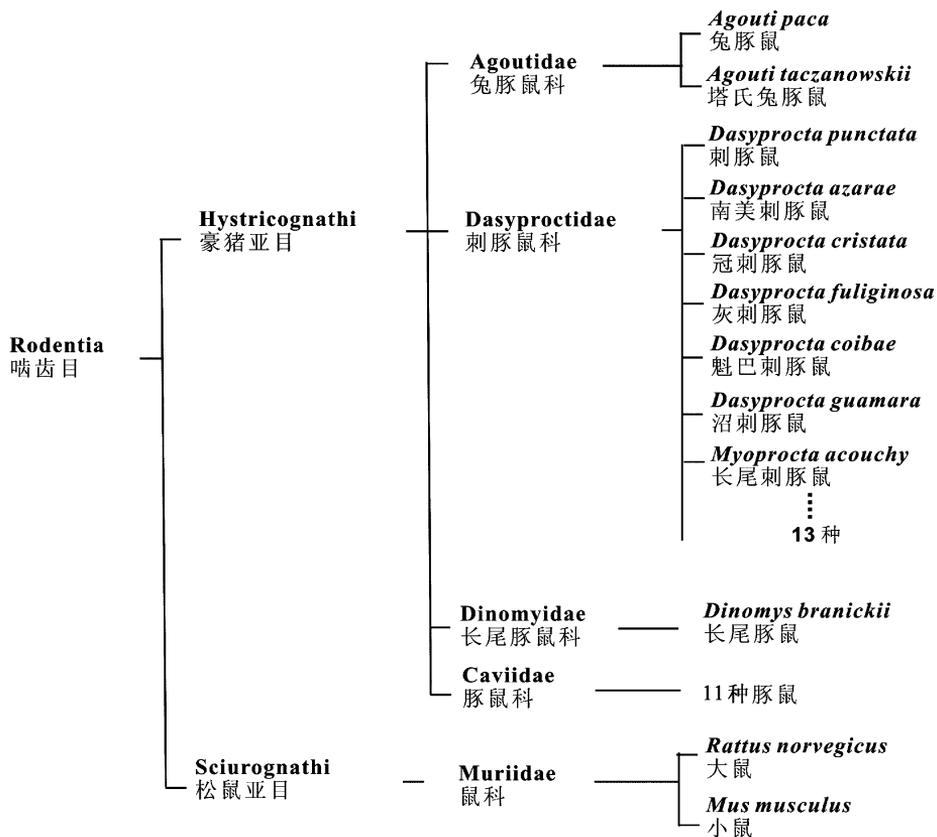


图 1 与 Agouti 有关的几种啮齿动物相互之间的种属关系

Fig. 1 Taxonomic relationship among a few "agouti" related rodents

所列动物的种属关系根据文献 Woods 等^[1]和 McDonald^[2]总结而成;所有动物的中文名称均以中国科学院动物研究所动物科学数据库之动物名称数据库 (<http://zd1.brim.ac.cn/>) 和汪松等^[3]为准。

Taxonomic relationship among rodents was based on the classification of Woods C A and Kilpatrick C W^[1] and McDonald D W^[2]. The Chinese names for the animals were based on the translations as reported in the databank of the Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences (<http://zd1.brim.ac.cn/>) and Wang *et al.*^[3].

容易令人误解的是, *Agouti* 在表示拉丁文种属名称时,是兔豚鼠科兔豚鼠属的属名^[1,5],

而 Agoutis 又是刺豚鼠科动物的英文名。兔豚鼠科和刺豚鼠科同属于豪猪亚目。兔豚鼠 (*A.*

paca)和刺豚鼠(*D. punctata*)是分属于两个不同科不同属的不同物种,在外形上也有较大的差别。除此之外,agouti有时还指豚鼠(天竺鼠, Guinea Pigs 或 Cavies,如豚鼠 *Cavia porcellus*)的一些变种。刺豚鼠与豚鼠外观上非常相似,只是豚鼠的腿较短^[1]。

2 Agouti 可以特指一些啮齿类动物的特定的颜色

当 agouti 作为形容词来形容一些哺乳动物毛发的颜色(agouti color)时,它是指刺豚鼠等动物所特有的褐色或灰色的毛色。例如,在《美国传统词典》(American Heritage Dictionary)中,对其解释是 agouti 指动物的明暗相间的斑驳毛色。《微软百科全书》则将 agouti 解释为刺豚鼠的单根毛发上的不规则斑纹。《韦氏字典》(Webster Dictionary)说 agouti 是指毛皮的一种灰色,这种灰色是由于每根毛发都具有黑白相间的条纹而造成的。在中文字典或者词典中,对 agouti 一词的解释大部分与此类似。比如在上海科学技术出版社 2004 年 8 月出版的《英汉遗传学词典》中,对 agouti 的解释是:“野灰色,小鼠、大鼠、兔等哺乳动物皮毛特有的灰色,每一根毛上都有明暗相间的条纹。……”。科学出版社 1979 年 11 月版的《遗传学词典》中将 agouti 所代表的颜色称为“野鼠色”。有些文章则将这种灰色译为“鼠灰色”^[6]。

3 Agouti 基因

哺乳动物毛色的形成是由毛囊黑色素细胞产生的真黑素(eumelanin,实际颜色在棕色与黑色之间)与棕黑素(phaeomelanin,实际颜色在红色与黄色之间,“棕黑素”的翻译因而也不太确切)的比例而决定的。控制哺乳动物毛色的基因很多,且以错综复杂的方式互相作用。决定 agouti 这种毛色的基因也被称为 *Agouti* 或 *Agouti gene* (野生型基因符号为 *A*),通常翻译成“刺豚鼠毛色基因”或“鼠灰色基因”^[6]或“南美豚鼠外表颜色基因”^[7]。虽然人们早就知道 *Agouti* 基因的存在,但直到 1992 年才由

Bultman 等从小鼠(*Mus musculus*)中将该基因克隆出来^[8]。小鼠的 *Agouti* 位于 2 号染色体, Bultman 等对克隆到的 *Agouti* 基因进行了研究,发现 *Agouti* 编码一种旁分泌(paracrine)信号分子,即 *Agouti signaling protein* (ASP 或 ASIP),中文译为 *Agouti* 信号蛋白^[9] 或刺鼠信号蛋白^[10,11]。其后,许多种哺乳动物,包括狐狸(*Vulpes vulpes*)、大鼠(*Rattus norvegicus*)、鸡(*Gallus gallus*)、猪(*Sus scrofa*)、牛(*Bos taurus*)、绵羊(*Ovis aries*)等,甚至斑马鱼(*Danio rerio*)的 *Agouti* 基因以及相关基因也相继被发现或克隆。

人(*Homo sapiens*)的 *Agouti* 也已被找到并克隆^[12]。啮齿类动物的 *Agouti* 一般只在皮肤表达,而人的 *Agouti* 主要表达于脂肪、睾丸、卵巢、心等,在包皮、肾以及肝中也有较低水平的表达^[12,13]。人的 *Agouti* 与小鼠的 *Agouti* 蛋白有大约 85% 的同源性,提示它们在生物学功能上可能有很大的相似性。然而,研究却没有发现人的 *Agouti* 在毛发着色上有什么明显的作用,因而,该信号蛋白在人体中的生物学功能在很大程度上还没有确切的答案。

4 Agouti 信号蛋白与 Agouti 相关信号蛋白

研究表明,*Agouti* 信号蛋白在体内和体外可与黑素皮质素受体信号转导途径中的几个重要受体(melanocortin receptors 如 MC1-R、MC3-R、MC4-R 以及 MC5-R)相互作用(图 2),以影响色素的生成、能量代谢的调控,以及肥胖、二型糖尿病、肿瘤的发生和性功能等^[14,15]。在正常情况下,啮齿类动物的 *Agouti* 信号蛋白主要表达于皮肤毛囊中。在皮肤毛囊中 *Agouti* 信号蛋白拮抗黑素细胞刺激素(-melanocyte stimulating hormone, -MSH)对黑素皮质素受体 MC1-R 的刺激作用。MC1-R 与 -MSH 的结合将激活腺苷环化酶(adenylate cyclase),引起细胞内 cAMP 的升高,继而激活酪氨酸酶(tyrosinase)来调节真黑素与棕黑素的生成。因此,*Agouti* 信号蛋白的表达水平将直接影响毛发的颜色。*Agouti* 信

号蛋白表达低则黑色素/棕黑素比例升高,动物毛发颜色主要偏向黑色。Agouti 信号蛋白表达高,则黑色素/棕黑素比例降低,毛发颜色偏向浅黄色。另一方面,Agouti 信号蛋白在非皮肤组织中可拮抗黑素皮质素受体 MC3-R 或 MC4-R 的作用,干扰神经和外周组织对能量代谢的调控,进而影响多方面的生理与行为,比如进食行为的改变等^[16]。

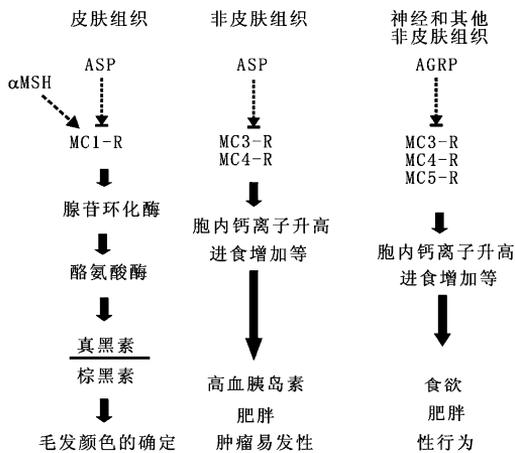


图2 Agouti 与 Agouti 相关信号蛋白的信号转导与生理效应

(根据^[14,47-50]相关数据总结而成)

Fig. 2 Signal transduction of agouti and agouti-related proteins (Based on references 14, 47 - 50)

ASP: Agouti 信号蛋白; AGRP: Agouti 相关信号蛋白; MSH: -黑素细胞刺激素; MC1-R: 黑素皮质素受体-1; MC3-R: 黑素皮质素受体-3; MC4-R: 黑素皮质素受体-4; MC5-R: 黑素皮质素受体-5。带箭头虚线表示激活或拮抗作用。

ASP: agouti signaling peptide; AGRP: Agouti-related peptide; MSH: -melanocyte stimulating hormone; MC1-R: melanocortin receptor-1; MC3-R: melanocortin receptor-3; MC4-R: melanocortin receptor-4; MC5-R: melanocortin receptor-5. Arrows with dashed line indicate either activation or antagonism.

小鼠的 *Agouti* (*A*) 基因目前至少已知有 20 种显性、隐性或假 *agouti* (*pseudogouti*) 等位基因,如 *a*, A^y , A^w , A^{vy} 等。其中,隐性等位基因 *a* (*nonagouti*) 是 *Agouti* 基因发生了使其丧失功能的突变后形成的。具有纯合 *a/a* 基因型的小鼠因为不具有 Agouti 信号蛋白而使棕黑素水平降低,真黑素升高,其皮毛呈现出纯黑色。另外

两种在鼠中找到的特殊的自发突变等位基因分别是致死黄 *lethal yellow* (A^y) 和可活黄 *viable yellow* (A^{vy}) 基因 (图 3)。 A^y 等位基因之所以叫致死黄是因为带有纯合 A^y 等位基因的小鼠 (A^y/A^y) 在胚胎植入之前或稍后就死亡。杂合小鼠 (A^y/A 或 A^y/a) 没有胚胎发育问题。 A^y 杂合小鼠的皮毛一般呈黄色,眼睛却是黑色,小鼠一般 8 周龄起就开始显得肥胖。研究还表明, A^y 杂合小鼠与正常小鼠相比,较容易出现肿瘤。美国橡树岭国家实验室的 Bultman^[8,21] 和 Michaud^[15] 等人对致死黄 A^y 小鼠的研究表明,在 A^y 小鼠中由于 *Agouti* 基因和一个位于其 5 端 *Merc/Raly* 的基因之间有一大段 DNA 缺失 (120 kb deletion),这一突变使 *Raly* 基因未被去除的启动子 (*Merc/Raly* promoter) 与失去了自己启动子的 *Agouti* 基因融合成一个突变了的新基因^[8,22] (图 3)。由于突变后新基因的表达是受 *Merc/Raly* 基因启动子的控制而非原来它本身的启动子,结果造成了 Agouti 信号蛋白在毛囊细胞和毛囊细胞之外组织的异位 (ectopic) 过量表达。过多的 Agouti 信号蛋白极大地影响了黑素皮质素受体信号转导 (melanocortin receptor-mediated signaling), 从而影响毛发色素的生成与能量代谢等,引起小鼠呈现黄色 (*agouti yellow*) 的毛色且肥胖 (图 3, 4), 以及葡萄糖不耐受性或胰岛素抗性 (杨云青等, 未发表结果)、轻微的类型糖尿病和对肿瘤的敏感性等。*Agouti* 基因因而也成了人们最先克隆到的肥胖基因之一^[23]。与致死黄 A^y 等位基因相类似,可活黄 A^{vy} 等位基因是由一个反转座子 (intracisternal A particle retrotransposon, IAP) 插入到 *A* 基因的 5 端后得到的。这个反转座子的 3 端带有的一个启动子,导致了 *Agouti* 基因的异位过量表达,从而引起小鼠的毛色呈现黄色,并且也表现出肥胖等症状^[24],而且 A^{vy} 纯合小鼠 (A^{vy}/A^{vy}) 没有胚胎发育的问题,小鼠生长正常。由于 A^y 和 A^{vy} 小鼠均有黄色毛发以及肥胖等表现型,这些小鼠经常通称 Yellow Agouti Mice 或 Agouti Mice。它们所代表的一系列表现型一般也称为黄色肥胖小鼠综合症 (yellow obese mouse

syndrome)^[25,26] 或 Agouti 诱导的肥胖综合症 (agouti-induced obese syndrome)。这类小鼠是研究肿瘤发生、肥胖、胰导素抗性、型糖尿病以

及其他代谢综合症相关病理的极佳实验动物模型。

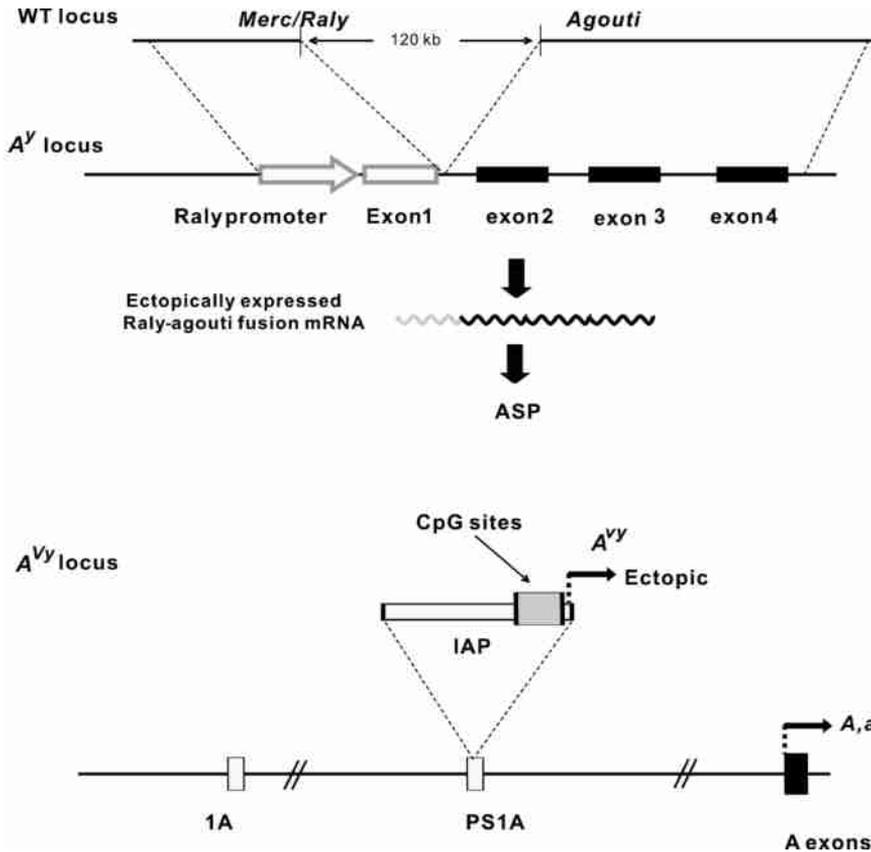


图3 A^y 和 A^{vy} 突变的分子遗传学基础 (根据^[8,15,21,23~26,51,52] 相关数据总结重画)

Fig.3 Molecular basis for the A^y and A^{vy} mutations (Based on references 8,15,21,23 - 26,51,52)

WT:野生型; IAP:顺反子内 A 颗粒反转座子; PS1A:假外显子 1A。

WT: Wildtype; IAP: Intracisternal A particle; PS1A: Pseudexon 1A.

1997 年, Shutter 和 Olleman 等研究人员在人及其他动物中又发现了一个与 Agouti 类似的新蛋白, Agouti-related protein (AGRP)^[27,28]。AGRP 被中文翻译为野鼠相关蛋白^[29] 或豚鼠相关蛋白^[30] 或刺鼠相关蛋白^[31]。虽然这些译法都有些道理,很明显这里的 agouti 被当成动物种类而非 agouti 基因/蛋白来翻译了。研究表明,人的 agouti 与人的 AGRP (hAGRP) 仅有 25% 的氨基酸序列相似性。然而,两者都可与 -MSH 竞争同黑素皮质素受体的结合,拮抗 MC3-R、MC4-R 和 MC5-R (但不包括 MC1-R) 几

个黑素皮质素受体介导的信号转导。人的 AGRP 主要表达于下丘脑,特别是下丘脑弓状核与肾上腺,在睾丸、肺和肾中也有较低水平的表达。下丘脑弓状核在能量平衡中起着非常重要的作用。非常有趣的是,在肥胖 *ob/ob* 小鼠中,AGRP 在下丘脑的表达比正常小鼠高出了 8~10 倍。饥饿及瘦素 (leptin) 缺乏时,AGRP 表达降低。向脑室注射 AGRP 却可使动物食欲提高,运动后 AGRP 也显著升高以刺激食欲^[32]。而且,AGRP 在小鼠中转基因广泛表达 (ubiquitous transgenic expression) 引起动物的肥

胖,对毛发着色却没什么影响。这些结果表明,AGRP 是一种控制食欲和体重的神经肽。Bollina 等人的研究表明,hAGRP 启动子区的-38C/T 单核苷酸多态性与体重的调节有关^[33],旗培艳等人则证明 hAGRP 基因的 760G/A 多态

性与肥胖相关,且在成人肥胖发展过程中起作用^[30]。最近的研究还表明,AGRP 在肾上腺中可能作为一种旁分泌/自分泌因子来控制肾上腺甾类激素的合成^[34]。AGRP 现已成为减肥与抗糖尿病药物开发的热门靶点之一。



图 4 几种不同毛色的 C57BL/6 小鼠

Fig. 4 Coat colors of a few lines of C57BL/6 mice

A. 野鼠色 C57BL/6 小鼠 (A/a or A/A , agouti); B. 黑色 C57BL/6 小鼠 (a/a , non-agouti); C. 黄色 C57BL/6 小鼠 (A^y/a , agouti yellow or yellow) 与一黑色 C57BL/6 (a/a) 同窝鼠。注意同窝的黄色小鼠与黑色鼠的肥胖差异。

A. One C57BL/6 mouse with agouti coat color (A/a or A/A , agouti); B. Two C57BL/6 mice with black coat color (a/a , non-agouti); C. One C57BL/6 mouse with agouti yellow coat color (A^y/a , agouti yellow or yellow) and one C57BL/6 black littermate (a/a). Note the difference in obesity progression between the yellow mouse and the black mouse.

5 A^y 和 A^{vy} 黄色肥胖小鼠作为肥胖、糖尿病、肿瘤以及表观遗传学研究的动物模型

通过以上的介绍可知,当 Agouti 用来指刺豚鼠时,它实际上与我们平常所说的实验室常用的大鼠或小鼠 (Rats or Mice) 分别属于完全不同的物种 (图 1)。如不小心加以区分,几个与 agouti 相关的英文科技术语的翻译 (如 Agouti Mice, Yellow Agouti Mice, agouti signaling protein/peptide, agouti-related protein/peptide, agouti-induced obesity 等),很容易混淆。在肿瘤、糖尿病、代谢综合症以及表观遗传学的研究中,常用到一种所谓 Agouti Mice 或 Agouti Yellow Mice 的

小鼠。在上海科学出版社最近出版的薛京伦主编的《表观遗传学》^[35]一书的第一章第 8 页中,当讨论到 2003 年美国杜克大学医学中心 Randy L. Jirtle 博士领导的研究小组等利用“Agouti Mice”开展的关于 DNA 甲基化对实验动物表现型的影响的研究时^[36],就把“Agouti Mice”直接译为刺豚鼠。这个翻译明显有误。实际上,在 Randy L. Jirtle 博士的研究小组有关表观遗传学的实验中,所用的实验动物是带有 A^{vy} 基因的黄色小鼠,即 Viable Yellow Agouti Mice^[36]。这里所指的 Agouti Mice 明显不是豪猪亚目的刺豚鼠 (Common Agoutis, *Dasyprocta* spp.) 或豚鼠 (Guinea Pigs, *Cavia* spp.) 或兔豚鼠 (Pacas, *Agouti* spp.), 而是松鼠亚目鼠科的小鼠 (图 1)。

小鼠 A^{vy} 自发突变基因是在 C3H/HeJ 小鼠中首先找到的。在经过几次与 C57BL/6J 小鼠回交以后大约含有 6.25% 到 25% 的 C3H/HeJ 基因组以及 75% 到 93.75% 的 57BL/6J 基因组。通过在所得到的这些同类系小鼠 (congenic mice) 的近 200 代的近亲繁殖 (sibling mating) 和强制性的杂合交配 (forced heterozygosity), 得到了一组几乎没有遗传 (genetic) 和表观遗传 (epigenetic) 差异的小鼠^[36]。

许多流行病学和动物模型研究的科学数据表明, 人类及其他哺乳动物的母亲们在早期妊娠期间的饮食可能影响其后代的代谢以及对慢性疾病的易感性, 但其中所蕴含的机制却不十分清楚^[37-39]。Randy L. Jirtle 博士领导的研究小组推测, 饮食与营养这样的环境因素有可能造成表观遗传水平上的可遗传的修饰 (如 DNA 甲基化), 进而影响表现型。为了检验这一假说, Jirtle 博士领导的研究小组研究了以上提到的那组 C57BL6/C3H-HEJ 可活黄 A^{vy} 黄色小鼠^[36, 39-44]。这里重要的一点是, 这些小鼠的 A^{vy} 位点上的反转座子 IAP 所带有的启动子附近有一 CpG 岛 (CpG island)。CpG 岛上的多个 CG 双核苷酸 (CG dinucleotide) 里的胞苷酸 (cytosine, C) 的甲基化/去甲基化是实现基因沉默 (gene silencing) 或下调 (down-regulation) 的重要表观遗传学控制手段之一^[44-46]。其他的表观遗传学修饰包括组蛋白的共价修饰 (组蛋白的甲基化/去甲基化、乙酰化/去乙酰化、磷酸化/去磷酸化、泛素化/去泛素化等) 及 ATP-依赖的染色质重塑 (ATP-dependent chromatin remodeling) 等^[47-49]。

非常有趣的是, Waterland 博士^[36] 和 Dolinoy 博士^[42] 等发现, 可活黄 A^{vy} 黄色小鼠 IAP 启动子的 CpG 岛的甲基化程度似乎影响着小鼠的毛发颜色和肥胖程度。几乎没有遗传和表观遗传差异的 A^{vy} 黄色母鼠在怀孕初期被分成两组, 然后在随后的妊娠期间在实验组的饲料中添加一些可促进 DNA 甲基化的营养添加剂, 如维生素 C、胆碱、叶酸、甜菜碱 (betaine) 以及三羟异黄酮 (genistein)。与没有喂食添加剂的对照组相比, 喂食甲基化营养添加剂母鼠生出的小鼠

IAP 启动子 CpG 岛的甲基化程度升高, 因而可能阻断了 Agouti 信号蛋白的表达, 使动物毛发颜色也随着变深, 成年鼠也较瘦^[42]。这一结果揭示, 妊娠期间的饮食与营养有可能通过表观遗传修饰改变基因的表达而影响后代的代谢以及对疾病的易感性。在最新的一个研究中, 该研究小组还研究了双酚 A (bisphenol A) 对胚胎或新生小动物的表观遗传学影响^[43]。双酚 A 是一种大量生产的聚碳酸酯塑料和环氧树脂的前体化合物, 存在于许多食品包装塑料和饮料塑料瓶、婴儿塑料奶瓶以及塑料牙医材料中。过量的双酚 A 暴露可引起肥胖、乳腺癌和前列腺癌, 影响生殖系统。Dolinoy 博士等发现, 双酚 A 可在胚胎发育早期降低 IAP 启动子 CpG 岛的甲基化程度, 使得后代动物毛发变为浅黄并出现肥胖症状^[43]。这一发现揭示了环境毒理学的一个重要机制。综合起来, 这些表观遗传学上的里程碑式的发现清楚地确立了环境因素, 如化学毒素、怀孕母亲的饮食、营养等可在不改变 DNA 序列的前提下通过影响基因的表观遗传学状态而改变基因的表达与功能, 进而影响表现型。我们现在应该更清楚地认识到母亲妊娠期间的饮食、营养对后代健康的重要性。表观遗传学这门新学科因而有望为许多传统遗传学不能解答的人类疾病奥秘找到答案。

总而言之, 过往的研究已表明 Agouti 和 Agouti 相关蛋白与毛发皮肤色素形成、食欲、能量代谢、性行为、肥胖、糖尿病及肿瘤发生等有着紧密的联系。然而, 有许多方面的研究尚有待进一步开展, 以加深对这些重要信号蛋白的分子细胞作用机制的了解。需要进一步研究这些重要信号蛋白的组织特异性基因, 以及相关基因在生理和病理状态下的表达与调控 (包括表观遗传学调控); 需要进一步了解这些重要信号蛋白的上游调控因子 (如 Dmbx1^[50]) 以及下游更多的靶蛋白; 需要进一步研究这些重要信号蛋白如何实现与其他信号传导途径的网络调控; 需要进一步阐释这些正常或异常调控在相关病理生理过程中的作用与分子机制等等。

参 考 文 献

- [1] Woods C A , Kilpatrick C W. Hystricognathi. In: Wilson D E , Reeder D M , eds. Mammal Species of the World : A Taxonomic and Geographic Reference. Washington DC : Smithsonian Institution Press , 2005 , 1 538 ~ 1 600.
- [2] McDonald D W. Rodents. In: McDonald D W , ed. The Encyclopedia of Mammals. Vol. 1. New York : Facts on File Inc. , 2006 , 128 ~ 137.
- [3] 汪松 , 王家骏 , 罗一宁. 世界兽类名称 (拉汉英对照). 北京 : 科学出版社 , 1994.
- [4] Madonald D W. Other Cavy-like Rodents. In: Madonald D W ed. The Encyclopedia of Mamals. Vol. 1. New York : Facts on File Inc. , 2006 , 236 ~ 239.
- [5] McKenna M C , Bell S K. Classification of Mammals above the Species Level. New York : Columbia University Press , 1997.
- [6] 范瑞文 , 董常生 , 赫晓燕等. 哺乳动物毛色色素 *agouti* 基因位点的研究进展. 动物医学进展 , 2004 , 25 (3) : 59 ~ 61.
- [7] 朱智明 , 费宇行 , 石湘芸. *Agouti* 基因及其相关基因与肥胖. 天津医药 , 2000 , 28 (11) : 702 ~ 704.
- [8] Bultman S J , Michaud E J , Woychik R P. Molecular characterization of the mouse *agouti* locus. *Cell* , 1992 , 71 (7) : 1 195 ~ 1 204.
- [9] 李诚让 , 朱文元. *Agouti* 信号蛋白对黑素细胞的影响. 国外医学 : 皮肤性病分册 , 2005 , 31 (4) : 262 ~ 264.
- [10] 薛春雨 , 邢新 , 李鑫等. 刺鼠信号蛋白对自体移植皮片中酪氨酸酶的活性影响. 中国实用美容整形外科杂志 , 2005 , 16 (9) : 307 ~ 309.
- [11] 薛春雨 , 邢新 , 李鑫等. 刺鼠信号蛋白对自体移植皮片中黑素细胞功能的影响. 第二军医大学学报 , 2006 , 27 (9) : 969 ~ 972.
- [12] Kwon H Y , Bultman S J , Loffler C , et al. Molecular structure and chromosomal mapping of the human homolog of the *agouti* gene. *PNAS* , 1994 , 91 (21) : 9 760 ~ 9 764.
- [13] Wilson B D , Ollmann M M , Kang L , et al. Structure and function of ASP, the human homolog of the mouse *agouti* gene. *Hum Mol Genet* , 1995 , 4 (2) : 223 ~ 230.
- [14] Lu D , Willard D , Patel I R , et al. *Agouti* protein is an antagonist of the melanocyte-stimulating hormone receptor. *Nature* , 1994 , 371 (6 500) : 799 ~ 802.
- [15] Michaud E J , Bultman S J , Klebig M L , et al. A molecular model for the genetic and phenotypic characteristics of the mouse lethal yellow (A^y) mutation. *PNAS* , 1994 , 91 (7) : 2 562 ~ 2 566.
- [16] Voisey J , Carroll L , van Daal A. Melanocortins and their receptors and antagonists. *Curr Drug Targets* , 2003 , 4 (7) : 586 ~ 597.
- [17] Voisey J , van Daal A. *Agouti* : from mouse to man , from skin to fat. *Pigment Cell Res* , 2002 , 15 (1) : 10 ~ 18.
- [18] Seeley R J , Drazen D L , Clegg D J. The critical role of the melanocortin system in the control of energy balance. *Annu Rev Nutr* , 2004 , 24 : 133 ~ 149.
- [19] Stanley S A , Small C J , Kim M S , et al. *Agouti* related peptide (*AgRP*) stimulates the hypothalamo pituitary gonadal axis *in vivo* & *in vitro* in male rats. *Endocrinology* , 1999 , 140 (11) : 5 459 ~ 5 462.
- [20] Small C J , Stanley S A , Bloom S R. Appetite control and reproduction : leptin and beyond. *Semin Reprod Med* , 2002 , 20 (4) : 389 ~ 398.
- [21] Bultman S J , Russell L B , Gutierrez-Espeleta G A , et al. Molecular characterization of a region of DNA associated with mutations at the *agouti* locus in the mouse. *PNAS* , 1991 , 88 (18) : 8 062 ~ 8 066.
- [22] Michaud E J , Bultman S J , Stubbs L J , et al. The embryonic lethality of homozygous lethal yellow mice (A^y/A^y) is associated with the disruption of a novel RNA-binding protein. *Genes Dev* , 1993 , 7 (7A) : 1 203 ~ 1 213.
- [23] Carroll L , Voisey J , van Daal A. Mouse models of obesity. *Clin Dermatol* , 2004 , 22 (4) : 345 ~ 349.
- [24] Yen T T , Gill A M , Frigeri L G , et al. Obesity , diabetes , and neoplasia in yellow $A^{vy}/-$ mice : ectopic expression of the *agouti* gene. *FASEB J* , 1994 , 8 (8) : 479 ~ 488.
- [25] Wolfli G L , Roberts D W , Mountjoy K G. Physiological consequences of ectopic *agouti* gene expression : the yellow obese mouse syndrome. *Physiol Genomics* , 1999 , 1 (3) : 151 ~ 163.
- [26] Wolfli GL , Roberts D W , Galbraith D B. Prenatal determination of obesity , tumor susceptibility , and coat color pattern in viable yellow (A^{vy}/a) mice. The yellow mouse syndrome. *J Hered* , 1986 , 77 (3) : 151 ~ 158.
- [27] Shutter J R , Graham M , Kinsey A C , et al. Hypothalamic expression of ART, a novel gene related to *agouti* , is up-regulated in obese and diabetic mutant mice. *Genes Dev* , 1997 , 11 (5) : 593 ~ 602.
- [28] Ollmann M M , Wilson B D , Yang Y K , et al. Antagonism of central melanocortin receptors *in vitro* and *in vivo* by *agouti*-related protein. *Science* , 1997 , 278 (5 335) : 135 ~ 138.
- [29] 尹晓. 肥胖症分子机制研究进展. 国外医学内分泌分册 , 2004 , 24 (3) : 162 ~ 165.
- [30] 旃培艳 , 王海峰 , 施琪嘉. 人类豚鼠相关蛋白基因多态性与肥胖. 华中科技大学学报 (医学版) , 2005 , 34 (3) : 310 ~ 312.
- [31] 裴晓萌 , 艾华. ghrelin 与摄食和肥胖的关系. 卫生研究 ,

- 2007, **36**(1) :124 ~ 127.
- [32] Chanbari-Niaki A, Nabatchian S, Hedayati M. Plasma agouti-related protein (AGRP), growth hormone, insulin responses to a single circuit-resistance exercise in male college students. *Peptides*, 2007, **28**(5) :1 035 ~ 1 039.
- [33] Bonilla C, Panguluri R K, Taliaferro-Smith L, et al. Agouti-related protein promoter variant associated with leanness and decreased risk for diabetes in West Africans. *Int J Obes (Lond)*, 2006, **30**(4) :715 ~ 721.
- [34] Doghman M, Soltani Y, Rebuffet V, et al. Role of Agouti-related protein in adrenal steroidogenesis. *Mol Cell Endocrinol*, 2007, **265 - 266**:108 ~ 112.
- [35] 薛京伦主编. 表观遗传学 原理、技术与实践. 上海: 上海科学技术出版社, 2006.
- [36] Waterland R A, Jirtle R L. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol*, 2003, **23**(15) :5 293 ~ 5 300.
- [37] Barker D J. Intrauterine programming of coronary heart disease and stroke. *Acta Paediatr Suppl*, 1997, **423**:178 ~ 182.
- [38] Barker D J. The developmental origins of adult disease. *J Am Coll Nutr*, 2004, **23**(6 Suppl) :588S ~ 595S.
- [39] Dolinoy D C, Das R, Weidman J R, et al. Metastable epialleles, imprinting, and the fetal origins of adult diseases. *Pediatr Res*, 2007, **61**(5 Pt 2) :30R ~ 37R.
- [40] Waterland R A, Lin J R, Smith C A, et al. Post-weaning diet affects genomic imprinting at the insulin-like growth factor 2 (*Igf2*) locus. *Hum Mol Genet*, 2006, **15**(5) :705 ~ 716.
- [41] Waterland R A, Jirtle R L. Early nutrition, epigenetic changes at transposons and imprinted genes, and enhanced susceptibility to adult chronic diseases. *Nutrition*, 2004, **20**(1) :63 ~ 68.
- [42] Dolinoy D C, Weidman J R, Waterland R A, et al. Maternal genistein alters coat color and protects *A^{vy}* mouse offspring from obesity by modifying the fetal epigenome. *Environ Health Perspect*, 2006, **114**(4) :567 ~ 572.
- [43] Dolinoy D C, Huang D, Jirtle R L. Maternal nutrient supplementation counteracts bisphenol A-induced DNA hypomethylation in early development. *PNAS*, 2007, **104**(32) :13 056 ~ 13 061.
- [44] Dolinoy D C, Weidman J R, Jirtle R L. Epigenetic gene regulation: linking early developmental environment to adult disease. *Reprod Toxicol*, 2007, **23**(3) :297 ~ 307.
- [45] Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet*, 2003, **33**(Suppl) :245 ~ 254.
- [46] Dolinoy D C, Jirtle R L. Environmental epigenomics in human health and disease. *Environ Mol Mutagen*, 2008, **49**(1) :4 ~ 8.
- [47] Bernstein B E, Meissner A, Lander E S. The mammalian epigenome. *Cell*, 2007, **128**(4) :669 ~ 681.
- [48] Shi Y. Histone lysine demethylases: emerging roles in development, physiology and disease. *Nat Rev Genet*, 2007, **8**(11) :829 ~ 833.
- [49] Simmons R A. Developmental origins of diabetes: the role of epigenetic mechanisms. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2007, **14**(1) :13 ~ 16.
- [50] Fujimoto W, Shiuchi T, Miki T, et al. Dmbx1 is essential in agouti-related protein action. *PNAS*, 2007, **104**(39) :15 514 ~ 15 519.
- [51] Barsh G. From Agouti to Pmc-100 years of fat blonde mice. *Nat Med*, 1999, **5**(9) :984 ~ 985.
- [52] Wolff G L, Stanley J S, Ferguson M E, et al. Agouti signaling protein stimulates cell division in "viable yellow" (*A^{vy/a}*) mouse liver. *Exp Biol Med*, 2007, **232**(10) :1 326 ~ 1 329.
- [53] Hogan B, Beddington R, Costantini F, et al. *Manipulating the Mouse Embryo*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1994.