

· 综述 ·

doi:10.3969/j.issn.1673-0364.2010.02.015

毛囊干细胞双向分化的分子调控机制

邓立欢 杨斌

【中图分类号】 Q813.1+1 【文献标识码】 B 【文章编号】 1673-0364(2010)02-0111-04

随着皮肤组织工程研究的逐步深入,毛囊干细胞有望作为稳定的种子细胞用于组织工程化皮肤的构建,并应用于临床。目前的研究表明,皮肤表皮细胞和毛囊各种细胞成份都来源于位于真皮层的毛囊外根鞘隆突区的毛囊干细胞,即毛囊干细胞具有双向分化的潜能,其分化方向有可能是受细胞增殖分化的内源性生物信号通路和外源性微环境调节控制的^[1-6]。本文就近年来毛囊干细胞特性、定向分化生长的调控机制研究进展做一综述。

1 毛囊干细胞的定义及其特性

研究发现,表皮下的毛囊外根鞘的突隆区(Outer root sheath,ORS)存在着周期性增殖和分化的干细胞。Cotsarelis等^[1]通过3H-TDR给新生和成年Senear小鼠皮下注射,发现大部分慢周期、标记保留细胞(Label-retaining cells,LRCs)位于毛囊隆突区,提出了毛囊突隆区是干细胞存储区的假设,称这类细胞为毛囊干细胞(Hair follicular stem cells,HFSC)。Kobayashi等^[2]及Rocha等^[3]采用显微解剖方法,分别分离鼠和人的毛囊进行细胞培养,其结果均支持了这一发现。Oshim等^[4]通过转基因小鼠的毛囊嵌合体的研究,证实每个毛发周期性生长的干细胞为HFSC。HFSC和表皮干细胞(ESC)同样具有极强的修复和再生能力。HFSC是ESC的先祖细胞,较后者具有更强的多向分化、增殖能力。

HFSC在一定条件下可分化增殖为皮肤附属腺体、毛囊等组织的细胞。Hoffman等^[5]发现,在毛囊外根鞘的隆突区存在GFP阳性细胞,在体外可以分化成神经细胞、角化细胞、平滑肌细胞及黑色素细胞等。

Taylor等^[6]HFSC的研究表明,HFSC是一种多能干细胞(Pluripotent stem cells),具有向毛囊及表皮细胞双向分化的潜能,在正常生理条件下可维持表皮细胞的自我更新。毛囊干细胞的强大增殖能力与其定向分化作用是分不开的。毛囊干细胞并不直接分化为终末分化细胞。Soosan等^[7]发现,表皮ESC通过不对称分裂,分化为一种有限分裂循环的细胞,称为短暂扩充细胞(Transient amplifying cells,TAC)。再分化为终

末表皮细胞。因此,HFSC具有分化成所有表皮细胞的特性,不只是作为毛发正常生长周期中的存储细胞,在一定条件下可分化增殖为附属腺体,并参与皮肤损伤的再生修复。

2 毛囊干细胞的定位

位于毛囊隆突部的HFSC等同于LRCs。隆突部的细胞分子标记,如CD34表达及K15活性增加等,可使人们从小鼠毛囊中定位和区分该细胞。隆突部细胞具有干细胞的典型特性,包括多向分化、强大增殖潜能和静息状态等。细胞系分析(克隆分析)表明,成体毛囊所有表皮及毛发自隆突部细胞。

Michel等^[8]用角蛋白19(K19)及3H-TDR双标记表皮细胞,证实K19阳性的细胞均为LRCs,并发现在有毛表皮中,K19阳性细胞仅出现在毛囊隆突部。Taylor等^[6]使用BrdU和HTDR为标记物行双标记法,标记追踪HFSC,发现HFSC可双向分化,不仅形成毛囊,而且提供一系列增殖性角化细胞进入表皮,形成表皮细胞。

3 毛囊干细胞增殖和分化生长的分子调控机制

虽然HFSC具有多项分化能力,但其增殖分化是受到调控的。表皮组织自身更新及细胞平衡是通过源自干细胞的稳态,即表皮稳态的维持是组织中新生细胞形成及衰老细胞丢失之间的平衡。不同位置的皮肤干细胞在固有机理和表皮形态发生信号通路调控下,重复不断地维持表皮稳态。

Oshima等^[4]对成年小鼠胡须毛囊外根部包含的多能干细胞研究发现,这些干细胞在相关信号下增殖为头发毛囊、附属腺体及表皮等。对表皮生长观察发现,表皮和皮脂腺的生长呈连续性,皮肤基底层细胞增殖并向外迁移并在表皮停止生长、生成鳞屑及脱落,此过程与角化细胞变化相关。表明该区域存在调控多能干细胞向胡须生长的控制干细胞的交通。Soosan等^[7]也指出,皮肤上皮的干细胞在无严重创伤状态下,受到严格的控制。

许多因素对毛囊干细胞的增殖分化过程起调控作用,包括细胞间、胞外基质以及各种细胞因子间的相互作用均可影响干细胞的增殖分化。影响毛囊干细胞增殖分化的因素分为外源性和内源性两大类。

外源性调控因素系毛囊干细胞的微环境“壁龛(Niche)”,

基金项目:国家自然科学基金项目(30772099)。

作者单位:100041 北京市 中国医学科学院整形外科医院。

通讯作者:杨斌。

包括:①细胞分泌的多种细胞因子;②膜介导的胞间作用;③整合素及胞外基质。

内源性调控因素包括:①作用于细胞不对称分裂的各种蛋白质;②调控基因表达的转录调控因子;③胞内遗传物质(染色体)的修饰;④在细胞周期中设置的,控制短暂性扩增分裂的“钟”。

3.1 外源性调控因素——微环境“壁龛(Niche)”

干细胞在生命过程中为血液、骨组织、皮肤、神经系统、肌组织及其他组织提供充足新细胞。正常情况下,干细胞处于静息状态,在特殊的生命周期中可被激活,特别是损伤修复时。而所谓的“壁龛”就是内部组织微环境控制的各类有效因子,包括邻近的各种细胞、细胞因子、整合素、膜蛋白介导的胞间作用以及胞外基质等。干细胞的分化受其所处的微环境的影响是毋庸置疑的。

Sean 等^[9]对毛发周期的观察中发现,对于小鼠毛囊干细胞的 Niches,位于 Bulge 区域的干细胞会促进根部毛发及真皮乳头新生细胞的增殖,最终促进毛发的增生。隆突部细胞同样可以重建皮脂腺。壁龛中的干细胞可移行出隆突,参与皮肤创伤修复。然而在隆突区单个干细胞鉴别以及壁龛的特性仍未有定论。

Toshio 等^[10]对 Wnt 信号通路进行封闭时发现,壁龛中的 HFSC 计数增加,同时降低了被照射小鼠造血系统的造血能力,说明了 Wnt/ β -catenin 活力对骨髓微环境中 HFSC 静息状态的维持至关重要。此外,对于 HFSC 而言,细胞外基质成分改变也影响干细胞的分化,其主要通过阻碍和/或调控毛囊干细胞微环境中的细胞因子的浓度来实现。

3.1.1 分泌性细胞因子

TGF- β 家族是目前研究较多且对毛囊发育较重要的分泌性细胞因子之一,对调控毛囊的形态学发生和周期性循环具有重要的作用。TGF- β 超家族由大量结构相关的多肽生长因子组成,包括 TGF- β 、激活素(Activin)/抑制素(Inhibin)家族、骨形成蛋白(Bone morphogenetic protein, BMP)和米勒抑制物(Mullerian-inhibiting substance)家族等几大类^[11]。TGF- β 信号转导通路包括 Smad 蛋白信号转导途径/Ras-丝裂原激活蛋白激酶(Ras-Mitogen-Activated Protein Kinase, Ras-MAPK)途径和非 Smad 依赖性途径。研究发现, TGF- β 可能通过促进毛囊细胞凋亡和抑制毛囊细胞增殖调节毛囊的形态学发生发育和生后毛囊的周期性循环,参与雄激素性脱发的发生和发展,介导其他因素和因子对毛囊生长发育的影响。

3.1.2 膜整合蛋白介导的胞间作用

有些细胞的调控信息是通过细胞-细胞的直接接触作用来进行传导的。跨膜蛋白 Notch 及其配体 Delta 或 Serrate 对干细胞分化具有重要作用。当 Notch 与其配体结合时,干细胞进行非分化性增殖;Notch 通路被抑制时,干细胞进入分化程序,分化成各种功能细胞。而对于隆突部的干细胞来说,Notch 的作用是使干细胞向过渡性扩充细胞(TAC)分化^[12]。

3.1.3 整合素(Integrin)

从本质上来说,HSFC 是 ESC 的前体细胞,黏附特性也是

其特征之一,对 I 型胶原、层粘连蛋白及胞外基质有较强的黏附作用。多数过渡性扩充细胞(TAC)的黏附约需 20-60 min。整合素家族是介导其与胞外基质黏附的主要分子,特别是 $\alpha 6$ 和 $\beta 1$ 整合素为干细胞的增殖提供了良好的微环境^[13]。Kim 等^[14]在电子显微镜下发现快速黏附细胞体积较小而核浆比率大,利用干细胞制成的皮肤替代物的基底层表达 $\alpha 6$ 和 $\beta 1$ 整合素。此外,胞外基质对 $\beta 1$ 整合素表达的调节和基底膜中细胞外机制成分的局部差异,都会影响到干细胞的分布和分化方向。

3.2 内源性调控因素

3.2.1 Wnt 家族及 β -catenin

Wnt 基因编码的脂类、分泌性信号分子构成了一个大族,哺乳动物的基因组编码 19 种 Wnt 蛋白及 10 余种卷曲 7 次的跨膜受体,组合传导不同信号。按照 Wnt 的生物行为,可将其分为两大类:一类是过量表达的 Wnts,如 Wnt-1、Wnt-3 α 和 Wnt-8 等,可诱导 C57MG 小鼠乳房上皮细胞形态改变;另一类如 Wnt4、Wnt5a 和 Wnt11 等却没有上述功能^[15]。

Wnt/ β -catenin 信号调控生长发育和疾病多个方面。 β -catenin 蛋白是 Wnt 信号途径中的必需分子,在控制毛囊形成中是不可或缺的。 β -catenin 基因位于染色体 3p 21-22,由 CTNN b1 基因编码,长约 40 992 bp,表达产物为 92 kD 的蛋白,具有高度保守性,含有 3 个重要的功能性区域:含 150 个氨基酸的 N-末端、550 个氨基酸的中间连接臂重复区和 100 个氨基酸的 C-末端。其中,N-末端是 β -catenin 受 GSK-3 β 磷酸化降解作用部位;连接臂重复区是 β -catenin 与多种配体,包括 Tcf/Lef、结肠腺瘤息肉病基因(APC)、Axin、E-钙粘素等结合的重要部位;而 C-末端酸性较强,参与 β -catenin 与转录活化因子 Tcf/Lef 的结合^[16]。

目前已知的 Wnt 蛋白家族成员中,能激活经典通路的有 Wnt-1、Wnt-3 α 和 Wnt-8;非经典通路的包括 Wnt-5a 及 Wnt-11。在无 Wnt 信号的情况下,细胞质中的 β -catenin 和许多蛋白,如 AXIN、酪蛋白激酶 1(casein kinase 1, CK1)、大肠腺瘤息肉蛋白(APC)、糖原合成激酶(GSK-3 β),一起形成多蛋白复合物。GSK-3 β 对 β -catenin 的第 41、37 和 33 位残基进行磷酸化后,CK 对 β -catenin 的第 45 位残基进行丝氨酸/苏氨酸磷酸化,启动泛素的共价修饰, β -catenin 被蛋白酶体降解。

当 Wnt 蛋白表达增加时,这些 Wnt 分子与跨膜受体 Frizzelds 以及共同受体低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP-5、LRP-6)结合,进而通过散乱蛋白(Dishevelled, Dsh)的拮抗作用抑制 β -catenin-AXIN-APC-GSK3 β 复合物的形成,降低 GSK3 β 的活性,从而抑制 β -catenin 的磷酸化,使 β -catenin 在细胞内集聚,最后游离 β -catenin 进入细胞核内与 Tcf/Lef 结合,激活靶基因(C-myc、cyclin D1、CD44 等)的转录。其中,C-myc 和 cyclin D1 等是 Wnt/ β -catenin-Lef/Tcf 途径的下游靶基因,它们的激活与细胞增殖、发育及肿瘤关系密切。 β -catenin 是整个信号途径中重要的中心环节^[17-18]。

毛发的生长周期主要包括 3 个时期,即生长期、退行期

和静止期。Wnt 信号通路对胚胎发育和组织器官形态发生起关键作用,特别是在毛囊发生及分化过程中。而 β -catenin 的稳定性在经典的 Wnt 信号通路中是必需的。若缺乏 β -catenin,干细胞就不能分化为毛囊角化细胞,而代之以向表皮细胞方向分化。转基因鼠皮肤中持续稳定表达的 β -catenin 可使静止期的毛囊向生长期毛囊转变并过度生长;而短暂的 β -catenin 激活也会产生正常的毛囊生长。说明 Wnt 信号能维持乳头处于毛发生长初期的状态,保持其诱导毛发生长并诱导毛囊由静止期向生长期转变的特性。

Waikel等^[19]发现, β -catenin-Lef/Tcf 信号通路及其下游靶点基因 C-myc 在皮肤干细胞分化过程中具有重要作用,C-myc 表达下调可引起 β 1 整合素表达减少,从而影响干细胞的迁移和分化。DasGupta 等^[20]的研究表明,在 Wnt 信号途径激活的形态发生过程中,表皮细胞内的 β -catenin 表达持续稳定,会激发毛囊形态的发生;而在毛囊隆突部干细胞群的 β -catenin 表达沉默,则 β -catenin-Lef/Tcf 介导的信号途径活动丧失,最终引发毛囊干细胞向表皮细胞分化转归。位于隆突区的毛囊干细胞受调节后会向两个方向发展:向上迁移和向下迁移的隆突上皮细胞沿着各自不同的途径保持着毛发的生长和表皮的更新。当向下生长的毛囊干细胞推移远离隆突后快速分裂的母质 TA 细胞,隆突部的干细胞又会进入常态的慢性周期循环中。经过一段持续增长后,TA 细胞逐渐失去增殖能力,转变为终末细胞,约 2/3 的毛囊会发生这种衍变。隆突部毛囊干细胞的后裔不仅能促进头发生长,也能促使表皮和皮脂腺的增加,当毛囊上部隆突处的子代细胞移行到表皮层后会不断增殖,为表皮细胞的不断更新提供了保障。

3.2.2 Tcf 3/Lef 1 家族

淋巴细胞生长因子 (Lymphoid enhancer factor, Lef)/T 细胞因子 (T-cell factor, Tcf) 是胞核内的转录因子家族。Tcf 3/Lef 1 是 Wnt 信号通路下游的转录因子,激活特异性基因的转录,可启动下游的 C-myc、cyclin D1 等基因的转录与表达,调节细胞的生长。在皮肤中,Tcf 3 通常作为转录的阻遏物,诱导相关基因负调控。实验证实,通过转基因技术能使 Tcf 3 阳性毛囊细胞稳定表达 β -Catenin,结果使毛发周期过早激活。故 Tcf 3 的表达可能引起表皮细胞周期调控基因被抑制。而 Lef1 在毛囊基质细胞中表达丰富,在 Wnt 信号传导通路中的 β -Catenin 的作用下,充当转录激活物,促进毛囊的分化。

Hoang 等^[21]证实,Tcf 3 的激活,可诱导基因处于未分化、Wnt 受抑制状态。而且,被抑制的基因也抑制了参与调控分化的基因和转录因子(包括表皮、皮脂腺及毛囊分化的转录调节因子),使这 3 个终末分化通路被抑制。在缺乏 Wnt 信号下,Tcf 3 会使皮肤表皮细胞维持在未分化状态。而通过 Wnt 信号的调控,可使这些细胞向毛发方向分化。这些研究表明,Tcf 3 可能抑制隆突区的细胞增殖及 Wnt 信号对干细胞活性的激活。

在毛发生长周期的增长阶段,Tcf 3 不仅在隆突区干细胞的静止期中表达,同时在新形成的外根鞘(ORS)的外基底层表达。这些细胞被认为是游离干细胞向毛囊基底转化的代

表。Tcf 3 在转基因鼠表皮的表达使外根鞘/隆突形态形成,说明 Tcf 3 指定了某些特征(性状)。在 DNTcf 3 表达而 β -catenin 缺失的相互作用域可有同样表型,说明在决定这些特性中 Tcf 3 的作用可能并不依赖于 Wnt 信号。

Zhu 等^[22]利用逆转录病毒转染角肌细胞,使细胞表达不同的 β -catenin 突变体,结果发现,氨基端截短的 β -catenin 突变体(因没有 GSK3 β 结合位点而不被降解)可增加培养细胞中干细胞克隆的比例。当 β -catenin 表达升高,隆突部细胞向毛囊基质细胞分化时,Tcf 3 丢失,而 Lef 1 却表达,可能与接受了 Wnt 信号传导有关。当转基因小鼠表皮基底层表达截断的 Lef 1 时,其无法与 β -catenin 结合,毛发形成被终止,成体表皮基底细胞向多能胚胎样外胚层转变。这说明 Lef 1 的表达使干细胞向毛发方向发展,促进毛囊的分化。

Fathke 等^[23]采用小鼠背部全厚皮肤缺损的模型,检测在创伤修复过程中不同时间段的 Wnt 蛋白表达情况,并用 β -gal 报告 β -catenin 的表达,发现无机物氯化锂(LiCl)可抑制 GSK-3 β 的活性,激活 β -catenin/TEF 信号通路,结果部分样本观察到皮肤附属器的形成,包括简单的毛囊及皮脂腺结构。进一步说明了 Lef 在 Wnt 信号传导通路中的 β -Catenin 作用下,充当转录激活物,促进毛囊的分化形成。

随着毛囊干细胞作为皮肤组织工程种子细胞研究的不断深入,人们对干细胞的增殖、分化调控机制的探索愈加重。干细胞微环境外源性调控、内源性调控以及各类信号传导通路作用于毛囊干细胞等问题的研究,可为解决临床难题提供相关的理论基础。Wnt 信号通路,特别是 Wnt/ β -catenin-Lef/Tcf 路径,是毛囊干细胞重要的生长调控信号,Wnt 信号途径中各种生物大分子、受体、配体和无机分子等以及各信号通路之间,相互作用而产生生物学效应,犹如瀑布级联反应。但尚有很多调控机制仍不明确,需要更深入地研究探索。

参考文献

- [1] Corsarelis G, Sun TT, Lavker RM, et al. Label-retaining cells reside in the bulge area of pilosebaceous unit: implications for follicular stem cells, hair cycle, and skin carcinogenesis [J]. Cell,1990,61: 1239-1337.
- [2] Kobayashi K, Rochat A, Barrandon Y. Segregation of keratinocyte colony-forming cells in the bulge of the rat virissa [J]. Proc Natl Acad Sci,1993,90(15):7391-7395.
- [3] Rochat A, Kobayashi K, Barrandon Y. Location of stem cells of human hair follicles by clonal analysis [J]. Cell,1994,76(6):1063-1073.
- [4] Oshima H, Rochat A, Kedziaet C, et al. Morphogenesis and renewal of hair follicles from adult multipotent stem cells [J]. Cell,2001, 104(2):233-245.
- [5] Li L, Penman S, Enikolopov G, et al. Multipotent nestin-positive, keratin-negative hair-follicle bulge stem cells can form neurons [J]. PNAS,2005,102(15):5530-5534.
- [6] Taylor G, Ehrer M, Jensen PJ, et al. Involvement of follicular stem cells in forming not only the follicle but also the epidermis [J]. Cell,2000,102(4):451-461.
- [7] Soosan G, Lorne BT. Multiple classes of stem cells in cutaneous epithelium: a lineage analysis of adult mouse skin [J]. EMBO J, (下转第 117 页)

- development [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(12):3948-3955.
- [17] Tang Y, Liu W, Yu S, et al. A novel *in vivo* model of human hemangioma: xenograft of human hemangioma tissue on nude mice [J]. Plast Reconstr Surg, 2007, 120(4):869-878.
- [18] 彭强, 刘文英, 唐耘熲. 儿童毛细血管瘤裸鼠移植模型的制作研究[J]. 中华小儿外科杂志, 2004, 25:235-238.
- [19] Peng Q, Liu W, Tang Y, et al. The establishment of the hemangioma model in nude mouse [J]. J Pediatr Surg, 2005, 40(7):1167-1172.
- [20] Lee RJ, Springer ML, Blanco-Bose WE, et al. VEGF gene delivery to myocardium: deleterious effects of unregulated expression [J]. Circulation, 2000, 102(8):898-901.
- [21] Gualandris A, Rusnati M, Belleri M, et al. Basic fibroblast growth factor overexpression in endothelial cells: an autocrine mechanism for angiogenesis and angioproliferative diseases [J]. Cell Growth Differ, 1996, 7(2):147-160.
- [22] Kitajima S, Liu E, Morimoto M, et al. Transgenic rabbits with increased VEGF expression develop hemangiomas in the liver: a new model for Kasabach-Merritt syndrome [J]. Lab Invest, 2005, 85(12):1517-1527.
- [23] 许振起, 王衣祥, 孟娟红, 等. 重组腺相关病毒携带人血管内皮细胞生长因子 121 制备小鼠血管瘤模型的初步探讨[J]. 中华口腔医学杂志, 2009, 44:162-164.
- [24] Boye E, Yu Y, Paranya G, et al. Clonality and altered behavior of endothelial cells from hemangiomas [J]. J Clin Invest, 2001, 107:745-752.
- [25] Walter JW, North PE, Waner M, et al. Somatic mutation of vascular endothelial growth factor receptors in juvenile hemangioma [J]. Genes Chromosomes Cancer, 2002, 33:295-303.
- [26] Khan ZA, Boscolo E, Picard A, et al. Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice [J]. J Clin Invest, 2008, 118(7):2592-2599.
- [27] Spitsbergen JM, Tsai HW, Reddy A, et al. Neoplasia in zebrafish (*Danio rerio*) treated with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine by three exposure routes at different developmental stages [J]. Toxicol Pathol, 2000, 28(5):716-725.
- [28] Van Dyck F, Scroyen I, Declercq J, et al. aP2-Cre-mediated expression activation of an oncogenic PLAG1 transgene results in cavernous angiomas in mice [J]. Int J Oncol, 2008, 32(1):33-40.
- [29] Tan ST, Hasan Q, Velickovic M, et al. A novel *in vitro* human model of hemangioma [J]. Mod Pathol, 2000, 13(1):92-99.
- [30] 江成鸿, 庄福连, 黄拔瑞. 一种三维血管瘤血管生成体外培养模型的建立[J]. 中华整形外科杂志, 2005, 21:364-366.

(收稿日期:2009年12月18日;修回日期:2010年2月26日)

(上接第 113 页)

- 2001, 20(6):1215-1222.
- [8] Michel M, Torok N, Godbout MJ, et al. Keratin 19 as a biochemical marker of skin stem cells *in vivo* and *in vitro*: keratin 19 expressing cells are differentially localized in function of anatomic sites, and their number varies with donor age and culture stage [J]. Cell Sci, 1996, 109(5):1017-1028.
- [9] Morrison SJ, Spradling AC. Stem cells and niches: mechanisms that promote stem cell maintenance throughout life [J]. Cell, 2008, 132(4):598-611.
- [10] Suda T, Arai F. Wnt signaling in the niche [J]. Cell, 2008, 132(5):729-730.
- [11] Bartram U, Speer CP. The role of transforming growth factor beta in lung development and disease [J]. Chest, 2004, 125(2):754-765.
- [12] Lowell S, Jones P, Le Roux I, et al. Stimulation of human epidermal differentiation by delta-notch signaling at the boundaries of stem-cell clusters [J]. Curr Biol, 2000, 10(9):491-500.
- [13] Jones PH, Watt FM. Separation of human epidermal stem cells from transit amplifying cells on the basis of differences in integrin function and expression [J]. Cell, 1993, 73(4):713-724.
- [14] Kim DS, Cho HJ, Choi HR, et al. Isolation of human epidermal stem cells by adherence and the reconstruction of skin equivalents [J]. Cell Mol Life Sci, 2004, 61(4):2774-2781.
- [15] van Amerongen R, Mikels A, Nusse R. Alternative Wnt signaling is initiated by distinct receptors [J]. Sci Signal, 2008, 1(35):9.
- [16] Willert K, Nusse R. β -catenin: a key mediator of Wnt signaling [J]. Current Opinion in Genetics & Development, 1998, 8:95-102.
- [17] Kaihong Mi, Philip JD, Gail VW Johnson. The low density lipoprotein receptor-related protein 6 interacts with glycogen synthase kinase 3 and attenuates activity [J]. J Biol Chem, 2006, 281:4787-4794.
- [18] DasGupta R, Kaykas A, Moon RT, et al. Functional genomic analysis of the Wnt-wingless signaling pathway [J]. Sci, 2005, 308(5723):801-803.
- [19] Waikel RL, Kawachi Y, Waikel PA, et al. Deregulated expression of c-myc depletes epidermal stem cells [J]. Nat Genet, 2001, 28:165-168.
- [20] DasGupta R, Rhee H, Fuchs E. A developmental conundrum: a stabilized form of β -catenin lacking the transcriptional activation domain triggers features of hair cell fate in epidermal cell and epidermal cell fate in hair follicle cells [J]. J Cell Biol, 2002, 158:331-344.
- [21] Hoang N, Michael R, Elaine F. Tcf 3 governs stem cell features and represses cell fate determination in skin [J]. J Cell, 2006, 10(127):171-183.
- [22] Zhu AJ, Watt FM. Beta-catenin signaling modulates proliferative potential of human epidermal keratinocytes independently of intercellular adhesion [J]. Development, 1999, 126:2285-2298.
- [23] Fathke C, Wilson L, Shah K, et al. Wnt signaling induces epithelial differentiation during cutaneous wound healing [J]. BMC Cell Biology, 2006, 7:4.

(收稿日期:2009年12月29日;修回日期:2010年2月24日)