

# 甲状旁腺激素样激素在胚胎发育中的作用

李园园<sup>1,2</sup>, 郭磊<sup>2</sup>, 卢晟盛<sup>1</sup>, 韩之明<sup>2</sup>

1. 广西大学动物科学技术学院, 南宁 530004;
2. 中国科学院动物研究所, 计划生育生殖生物学国家重点实验室, 北京 100101

**摘要:** 甲状旁腺激素样激素(Parathyroid hormone-like hormone, PTHLH)又称为甲状旁腺激素相关蛋白(Parathyroid hormone-related protein, PTHrP),发现初期被认为是引起人类恶性肿瘤伴发的高钙血症的主要原因。进一步的研究发现, PTHLH 在不同物种的多种成体和胎儿组织中均有表达, 其生物学作用涉及形态发生、细胞生长与分化的调控、胎盘钙的转运等多个方面。文章主要综述了 PTHLH 的生物学特性及其在胚胎发育过程中的作用, 并进一步探讨了涉及的信号通路及可能的作用机制。

**关键词:** 甲状旁腺激素样激素; 胚胎发育; 信号通路

## Role of parathyroid hormone-like hormone during embryonic development

Yuanyuan Li<sup>1,2</sup>, Lei Guo<sup>2</sup>, Shengsheng Lu<sup>1</sup>, Zhiming Han<sup>2</sup>

1. College of Animal Science and Technology, Guangxi University, Nanning 530004, China;
2. State Key Laboratory of Reproductive Biology, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

**Abstract:** Parathyroid hormone-like hormone (PTHLH), also known as parathyroid hormone-related protein (PTHrP), was first identified as a parathyroid hormone (PTH)-like factor responsible for humoral hypercalcaemia in malignancies. Subsequent studies demonstrated that PTHLH has multiple physiological functions in many fetal and adult tissues, including the regulation of morphogenesis, cell proliferation and differentiation, and transplacental calcium transport. This review focuses on the biological characteristics of PTHLH and its function during embryonic development. The signaling pathway and potential mechanism involved are further discussed.

**Keywords:** parathyroid hormone-like hormone; embryonic development; signaling pathway

甲状旁腺激素样激素(Parathyroid hormone-like hormone, PTHLH)首次发现于 20 世纪 80 年代, 被认为是引起恶性肿瘤伴发的体液高钙血症的主要原因<sup>[1,2]</sup>。1990 年, Moniz 等<sup>[3]</sup>首次在正常人胎儿发育中发现有 PTHLH 的表达。研究证明, 与甲状旁腺激

素(Parathyroid hormone, PTH)不同, PTHLH 存在于多种胎儿组织和成年组织中, 参与骨骼、皮肤、毛囊、牙齿、乳腺、胰腺、肺和肾脏等组织器官的发育。PTHLH 的生物学功能涉及形态发生、细胞生长与分化的调控、胎盘钙的转运等多个方面<sup>[4,5]</sup>。本文

收稿日期: 2014-04-29; 修回日期: 2014-08-12

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 31372144)资助

作者简介: 李园园, 硕士研究生, 专业方向: 发育生物学。E-mail: liyuanyuan16@sina.cn

通讯作者: 韩之明, 博士, 副研究员, 专业方向: 发育生物学。E-mail: hanzm@ioz.ac.cn

卢晟盛, 博士, 研究员, 专业方向: 发育生物学。E-mail: sslu@gxu.edu.cn

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2014.0871

网络出版时间: 2014-8-12 14:20:20

URL: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.1913.R.20140812.1420.004.html>

就 PTHLH 的生物学特性及其在胚胎发育过程中的生物学功能进行了综述,并对 PTHLH 的信号通路及可能的作用机制进行了探讨。

## 1 PTHLH 的生物学特性

人类 *PTH* 和 *PTHLH* 基因定位在第 11 号和 12 号染色体的短臂上,这两个基因可能是由同一祖基因演化而来,通过对不同物种的研究发现人类 *PTHLH* 基因是最复杂的<sup>[5]</sup>。*PTHLH* 由 3 个启动子和 9 个外显子组成,由于前体 mRNA 的选择性剪切方式不同,可得到 139、141、173 个氨基酸的 3 种氨基端相同而羧基端不同的 pre-pro-PTHLH。这 3 种 PTHLH 分子与 PTH 高度同源,二者的第 1~13 位氨基酸中有 8 个相同。大鼠(*Rattus norvegicus*)和小鼠(*Mus musculus*)的 *Pthlh* 基因有 5 个外显子,分别编码 141 和 139 个氨基酸的异构体。原始的 PTHLH 可由激素原转化酶家族加工后,形成至少 3 种与 PTHLH 作用相关的成熟分泌肽段。氨基端 1~36 肽段含有与 PTH 相似的片段和序列信息,在钙离子运输和平滑肌舒张上存在相似的作用。研究发现,鸡(*Gallus domestica*)和非洲爪蟾(*Xenopus laevis*)的 PTHLH(1~34)可分别通过尿囊绒毛膜和腹部皮肤参与钙离子的调控<sup>[6]</sup>。PTHLH 中段有促进跨胎盘钙离子和镁离子转运的功能,PTHLH(67~86)可抑制有丝分裂,刺激人乳腺癌的转移潜能,在 8701-BC 细胞系上抑制生长和促进浸润<sup>[7]</sup>,进一步研究发现用 PTHLH(67~86)对 8701-BC 细胞系处理与热休克因子结合蛋白 1(Heat shock factor binding protein, HSBP1)的上调有关,hsbp1 可编码与热休克因子 1(Heat shock factor, HSF1)相互作用的因子并对 HSF1 活性进行负调控,推断 PTHLH 这个中间片段可能与基因的表达有关<sup>[8]</sup>。PTHLH(67~94)与 importin  $\beta$  和 GTP-Ran 相互作用促进 PTHLH 进入细胞核内<sup>[9,10]</sup>。PTHLH(87~107)含有 NLS 序列,有抑制凋亡<sup>[11,12]</sup>和介导细胞表面附着、内吞作用、RNA 结合、核糖体生物合成等功能<sup>[13,14]</sup>。PTHLH(109~139)是一个富含亮氨酸序列,与该蛋白的核输出有关<sup>[15]</sup>。PTHLH 的细胞膜受体是 PTH/PTHLH 受体(Parathyroid hormone 1 receptor, PTH1R),目前认为 PTH 和 PTHLH 均可通过这一受体发挥功能。

## 2 PTHLH 在胚胎发育过程中的作用

Senior 等<sup>[16]</sup>利用原位杂交方法研究大鼠的胚胎植入及整个妊娠期 *Pthlh* 基因的表达,在植入后怀孕早期的大鼠滋养层细胞发现 *Pthlh* mRNA,并且在胎儿的支气管上皮、毛囊、牙板、皮肤角质细胞、骨骼早期的软骨细胞膜均有 *Pthlh* mRNA 的表达。免疫组织化学检测表明,PTHLH 在人类胎儿的平滑肌、心肌及多处骨组织形成地方的上皮细胞中均有表达<sup>[17]</sup>。对鱼的研究发现,皮肤、肾脏、骨骼肌、鳃、神经索和脑垂体以及在发育的软骨鱼类的肤齿和直肠腺中都有 *pthlh* mRNA 的表达<sup>[18]</sup>。在鸡和非洲爪蟾中也发现了 *pthlh* mRNA 的广泛表达<sup>[6]</sup>。在斑马鱼(*Danio rerio*)的基因组中含有人 PTHLH 的两个同源基因 *pthlha* 与 *pthlhb*,结构分析发现 *Pthlha* 在 N 末端、中间片段、NLS/RNA 结合部分和 C 末端部分有很大的保守性,与人的 PTHLH 相似。*Pthlha* 在组织中分布广泛,在发育中的牙齿、胰腺、脊髓、骨和软骨中都有表达<sup>[19]</sup>。

### 2.1 PTHLH 在组织器官发育中的作用

Suda 等<sup>[20]</sup>发现,*Pthlh* 基因缺陷小鼠的髌突软骨的体积比野生型的小,但其组织学结构及细胞分化的层次依然存在,说明 *Pthlh* 的突变造成软骨细胞增殖减少,影响了软骨内成骨的进程从而导致髌突体积减小。但是,在长骨发育过程中,*Pthlh* 基因的功能障碍,致使正常软骨的组织学结构及细胞分化的层次紊乱,软骨内成骨作用受到干扰,导致长骨发育的异常。另外有研究表明,*Pthlh*(-/-)小鼠表现出软骨发育不良、软骨细胞分化加速、胎儿期小鼠死亡<sup>[21]</sup>,而过表达 *Pthlh* 或持续激活 PTH1R 的小鼠明显抑制肥大软骨细胞的分化<sup>[22]</sup>,因此可以判断 *Pthlh* 是通过促进增殖区软骨细胞增殖并抑制其转变为肥大区软骨细胞而增加柱状软骨区的长度,说明 *Pthlh* 基因在软骨内成骨作用中起重要的作用。

许多研究表明 PTHLH 在发育的肾脏中存在,主要在集合小管和膀胱上皮<sup>[17]</sup>。Escande 等<sup>[4]</sup>发现,在人肾脏成熟过程中 *PTHLH* mRNA 表达量高,在集合管、膀胱上皮和未成熟结构包括 S-小体、肾原基及肾小球均有表达。而 PTH1R mRNA 在成熟过程中的肾脏比成熟后的肾脏表达量低,但在 16 日龄的胚

胎和新生小鼠的集合管、膀胱上皮和肾发生区没有表达<sup>[23]</sup>。在大鼠出生后的发育过程中, PTHLH对肾脏有剂量依赖性舒张血管的作用。研究发现, PTHLH对肾血管扩张作用的信号转导涉及了腺苷酸环化酶/PKA途径<sup>[24]</sup>和L-精氨酸/NO途径<sup>[25,26]</sup>。PTHLH是一种通过与近球细胞的直接作用将肾素从离体灌注的肾脏中释放出来的一种很强的刺激因素<sup>[27,28]</sup>。在麻醉大鼠的肾脏内灌注PTHLH可以增加肾血流量、肾小球滤过率和尿量<sup>[26]</sup>。此外, PTHLH通过自分泌或旁分泌的方式参与肾损伤的修复, 还可参与控制肾血流动力学, 尤其在妊娠期间<sup>[4]</sup>。

另外, 有研究表明PTHLH在皮肤、毛发和牙齿的发育中起重要作用<sup>[29]</sup>。PTHLH调节表皮细胞的增殖和分化, 还可与间质细胞发生相互作用, 小鼠皮肤中过表达PTHLH会影响毛囊发育<sup>[30]</sup>。

PTHLH在胎儿的肺脏发育中也发挥重要的作用。*Pthlh(-/-)*小鼠胎儿的肺脏中出现间充质-上皮间的相互作用延迟、II型细胞分化受抑制、表面活性剂层状体形成和表面活性剂的产生减少, 证明PTHLH作为一种内源性调节因子在哺乳动物的肺泡发育中具有重要的作用<sup>[31]</sup>。另外在新生儿的气管分泌物中可以检测到PTHLH, 其与胎儿成熟的多项指标有关<sup>[32]</sup>。此外, 在小鼠肺发育中, 囊性纤维化跨膜传导调节因子(Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR)的表达水平与PTHLH的水平直接相关, *cftr*下调导致*Pthlh*的表达量下降, 而*cftr*的过表达导致*Pthlh*表达量显著增加, 进而实现对肺发育的调节<sup>[33]</sup>。

通过构建在胰岛上过表达*Pthlh*的转基因小鼠研究PTHLH在胰岛中的作用, 结果显示*Pthlh*在胰岛的过表达会导致胰岛增生、高胰岛素血症和低血糖症<sup>[34]</sup>。

在乳腺发育过程中, PTHLH(1~84)敲除小鼠存在间充质分化和乳腺导管增生的缺陷。进一步研究发现, 乳芽分泌的*Pthlh* mRNA水平严重下降, 推测可能是由于乳腺上皮细胞分泌的PTHLH不足引起的发育缺陷<sup>[35]</sup>。

## 2.2 PTHLH在围产期的作用

通过对妊娠大鼠的研究发现, 在妊娠的子宫肌

层中存在*Pthlh*, 当宫腔增大、子宫肌肉伸展时*Pthlh* mRNA的表达量增加, 分娩后下降<sup>[36]</sup>。研究还发现, PTHLH可以抑制子宫平滑肌收缩, 以利于受精卵的着床, 维持妊娠<sup>[37]</sup>。

免疫组化研究发现, PTHLH存在于人胎盘的合体细胞中, 在脐带的血管平滑肌和内皮细胞中表达。进一步研究发现, 在脐带血管中还有*PTH1R* mRNA的表达, 且在胎盘附着处羊膜的表达明显高于胎盘外的羊膜。由此可以推测PTHLH可能在维持子宫平滑肌以及其他血管平滑肌(包括脐带血管)的舒张方面具有一定作用<sup>[38]</sup>。

PTHLH可促进小鼠胎盘中钙沉积和骨骼矿化, 调节胎盘血钙浓度梯度来维持妊娠, 在切除甲状旁腺或敲除*Pthlh*后无法形成胎盘钙转运梯度<sup>[39]</sup>。

在乳腺的发育过程中, PTHLH是必不可少的。敲除*Pthlh*或其受体, 乳房芽的发育几乎完全停止, 而过表达*Pthlh*的转基因小鼠乳房芽的分支发生改变<sup>[4]</sup>。

El-Hashash等<sup>[40]</sup>研究发现, 在小鼠体外滋养层巨细胞(Trophoblast giant cells, TGC)分化过程中, PTHLH诱导肌动蛋白支架重组和下调E-钙黏蛋白, 同时也改变了细胞骨架调节因子Eph/Ephrin的表达和磷酸化作用以及RhoGTP酶的表达。结果表明, PTHLH具有刺激滋养层细胞分化的作用, 且PTHLH可能通过EphB2/EphrinB和RhoA信号分子发出信号以诱导滋养层的分化。

在研究鸡和非洲爪蟾的PTHRs转录产物在组织中的分布发现, PTH1R在成体组织和发育中的脑、翅膀、腿、鸡胚以及尿囊绒毛膜中都有表达。鸡的PTHLH转录产物广泛表达且不同亚型PTHLH转录物具有不同的组织分布, 暗示了它们可能具有不同的功能<sup>[6]</sup>。

## 2.3 PTHLH在着床前胚胎发育中的作用

尽管许多研究表明PTHLH在多种组织中发挥着多种功能, 但很少有对PTHLH在早期胚胎发育过程中的表达特性和生物学功能的研究。Van de Stolpe等<sup>[41]</sup>报道了PTHLH对小鼠早期胚胎顶叶内胚层分化的诱导作用, 是最早的关于激素受体系统影响早期胚胎发育的报道, 但是该研究没有开展PTHLH除

分化外其他功能的研究。此后, Watson 等<sup>[42]</sup>在无血清卵母细胞成熟液中加入人或大鼠的 PTHLH(1~141), 使体外培养的牛胚胎囊胚形成率剂量依赖性地升高。而 Nowak 等<sup>[43]</sup>使用含 PTHLH(1~34)和 PTHLH(1~141)的培养液培养小鼠胚胎, 发现小鼠胚胎的囊胚形成率并没有得到提高。这两项报道均是研究外源性的 PTHLH 在着床前胚胎发育中的作用。2012 年, Guo 等<sup>[44]</sup>首次报道了内源性的 PTHLH 在着床前胚胎发育中的作用。研究结果显示, *Pthlh* 在各发育阶段的着床前胚胎中均有表达, RNA 干扰介导的 *Pthlh* 缺失显著影响了小鼠胚胎的囊胚发育率, 通过在培养液中添加外源 PTHLH 可以纠正这个影响。研究还证明了 *Pthlh* 表达水平的下调降低了胚胎的多能性基因 *Oct4* 和 *Nanog* 的表达水平和蛋白水平, 也改变了组蛋白乙酰化的模式。Erbach 等<sup>[45]</sup>的研究也证明 *Pthlh* 在小鼠早期胚胎发育的各阶段均有表达, PTH1R 从桑葚胚期开始表达, 并进一步证明了 PTHLH 在小鼠着床前胚胎中的定位与囊胚的孵化相关。

### 3 胚胎发育过程中 PTHLH 作用的信号通路

PTHLH 和 PTH 均可通过 PTH1R 发挥功能。1988 年, Jüppner 等<sup>[46]</sup>发现 PTH 和 PTHLH 可结合相同的受体, 之后从 ROS 17/2.8 细胞中成功分离出编码大鼠骨的 PTH/PTHLH 受体的一种 cDNA 克隆, 并发现 PTH/PTHLH 受体基因在哺乳动物高度保守, 与一些 G 蛋白偶联受体具有显著同源性<sup>[47]</sup>。研究表明, PTH1R 属 G 蛋白偶联受体超家族中的 B 亚族, 可与 Gs、Gq/11、Gi/o 和 G12/13 等结合。研究发现, PTH/PTHLH 有 3 种受体, 即 PTH1R、PTH2R 和 PTH3R, 不同物种的 PTH/PTHLH 受体是有差异的<sup>[48]</sup>。

激活的 PTH1R 可以激活很多胞内信号分子如 2 型 G 蛋白信号级联、腺苷酸环化酶(AC)、磷脂酶 C(PLC)、cAMP、三磷酸肌醇(IP3)、二酰甘油(DG)和  $Ca^{2+}$ <sup>[47]</sup>。另外, Mahon 等<sup>[49]</sup>发现 PTH1R 细胞质内的部分可以以一种钙依赖型方式通过 1-5-8-14 基序与钙调蛋白相互作用, 而这种钙依赖型钙调蛋白可与 PTH2R 受体细胞质内的部分、血管活性肠肽、垂体腺苷酸环化酶激活肽、促肾上腺皮质激素释放激素、降钙素和胰高血糖素样多肽 1 和 2 相互作用。通过钙调蛋白抑制剂——羟哌氟丙嗪处理可以增加

磷酸肌醇积累, 说明钙调蛋白可以通过 PLC 调节信号作用。

PTHLH 可以使分化的成骨细胞发生  $G_1$  期停滞, PTHLH 通过上调 Jun B 来减少细胞周期蛋白 D1 的表达。单独使用 PTHLH 处理 MC3T3 细胞可显著抑制细胞周期蛋白 D1 的表达, 若用 PKC 抑制剂或 cAMP 抑制剂进行预处理后, 这种抑制作用被减弱, 而 PKA 抑制剂则没有显示出有此功能。若用 MAPK 的抑制剂处理, 少量就可显著抑制细胞周期蛋白 D1 的表达, 这与 PTHLH 在分化的 MC3T3 细胞上对细胞周期蛋白 D1 的抑制作用相似。这些结果表明在分化的成骨细胞中, 细胞周期蛋白 D1 的表达依赖于 MAPK 途径, PTHLH 抑制细胞周期蛋白 D1 的表达依赖于 cAMP 和 PKC 途径, 而不依赖 PKA。进一步的研究发现, PTHLH 在分化的成骨细胞中可以下调 MAPK 的表达, 因此 PTHLH 可通过抑制 MAPK/ERK 的磷酸化达到对细胞周期蛋白 D1 表达的抑制, 最终导致分化的成骨细胞生长停滞<sup>[50]</sup>。然而, 在增殖的成骨细胞中发现, PTHLH 可诱导 ERK 的磷酸化和细胞周期蛋白 D1 的表达, 从而促进了细胞的增殖<sup>[51]</sup>。而且在增殖的成骨细胞中 PTHLH 诱导细胞周期蛋白 D1 的表达依赖于 PKA 和 MAPK。这两项在成骨细胞上的研究结果说明了 PTHLH 在成骨细胞 ERK/MAPK 信号通路中的作用取决于细胞所处的状态。

另外, 研究发现 cAMP 可以促进某些类型细胞的增殖, 又可抑制其他类型细胞的增殖<sup>[52]</sup>。同时, PKC 也显示出在增殖、分化和细胞死亡的许多生理过程中起重要作用, 在许多不同的细胞模型上显示了负的生长调控作用<sup>[53]</sup>。目前, 研究证明在造骨细胞和软骨细胞中 PTHLH 可通过 cAMP、PKC、ERK/MAPK、PKA 和 HDAC4/MEF2 信号通路<sup>[54]</sup>发挥作用。

在小鼠乳腺发育中, 间质上皮细胞分泌的 PTHLH 通过一个 Wnt 信号受体——TOPGAL-C 调控 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号, Wnt 信号通过引起多个间质受体的表达, 从而影响乳腺的进一步发育<sup>[55]</sup>。另有研究发现, 在乳腺形成过程中, PTHLH 通过激活 BMP 和 Wnt 级联放大诱导间质细胞的分化和增殖。由于乳腺管的发生是由乳腺间质细胞引起的, 导致 *Pthlh*<sup>-/-</sup>和 *Pth1r*<sup>-/-</sup>胚胎的管状系统严重发育不良, 且乳头不

能诱导形成, 致使第 14 d 的雄性 *Pthlh*(1~84) 敲除小鼠与同龄的雌性小鼠的乳芽相似<sup>[35]</sup>。

肺组织的发育依赖于 Shh 信号、Wnt/ $\beta$  连环蛋白信号和 PTHLH。Torday 等<sup>[56]</sup>通过对大鼠胎儿肺组织发育的研究发现, PTHLH 或 cAMP 可下调 Shh/Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号, 并刺激纤维原细胞和 II 型细胞的分化。

在斑马鱼的研究中发现, *sox9a* 或 *sox9b* 的突变造成软骨中 *pthlha* 的表达量减少, 而 *sox9a* 和 *sox9b* 的双突变造成 *pthlha* 的表达量显著下降。在 *pthlha* 和 *pthlhb* 的敲除胚胎中, *sox9a* 和 *sox9b* 在发育颅骨中的表达量显著降低, *runx2a* 的表达量显著增加, 从而造成过早的骨矿化。研究结果证明了 *pthlhs* 可通过 *soxa/soxb* 和 *runx2a* 在胚胎发育中起作用<sup>[19]</sup>。

Chuykin 等<sup>[57]</sup>研究发现, 由 GSK3(Glycogen synthase kinase-3)的抑制剂 CHIR 或  $\beta$ -连环蛋白引起 Wnt/BMP4 信号通路的激活导致大鼠 XEN(Extraembryonic endoderm)细胞出现 VE(Visceral endoderm)样特征, 而且 cAMP 依赖性信号途径的激活可以抑制这个过程。而毛猴素引起的 cAMP 途径的激活导致 PE(Parietal endoderm)标记基因表达增加、丝状伪足的形成以及 *Pthlh* 的表达, 同时引起 *snail* 的表达上调与 EMT(Epithelial mesenchymal transition)的产生。因此得出, Wnt/BMP4 信号通路的激活促使大鼠 XEN 细胞分化为 VE 细胞, 而 *Pthlh*/cAMP 通路的激活诱导 EMT 和 PE 的形成。

#### 4 结 语

PTHLH 存在于包括皮肤、脑、胰腺、肾上腺、平滑肌、心、肺、泌乳房、子宫、卵巢及胎盘等多种成年组织中, 以及包括骨骼、脑、肾、肺、心、肝、小肠、皮肤和骨骼肌等多种胎儿组织中, 生物学功能涉及形态发生、细胞生长与分化的调控、胎盘钙的转运等多个方面。研究表明 PTHLH 通过多种信号通路在胚胎发育过程中发挥了重要的作用, 但是对于 PTHLH 在胚胎发育中的作用机制, 尤其是在着床前胚胎发育中的作用机制尚未阐明, 有待于进一步的深入研究。

#### 参考文献

- [1] Moseley JM, Kubota M, Diefenbach-Jagger H, Wettenhall RE, Kemp BE, Suva LJ, Rodda CP, Ebeling PR, Hudson PJ, Zajac JD. Parathyroid hormone-related protein purified from a human lung cancer cell line. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84(14): 5048-5052.
- [2] Suva LJ, Winslow GA, Wettenhall RE, Hammonds RG, Moseley JM, Diefenbach-Jagger H, Rodda CP, Kemp BE, Rodrigue H, Chen EY. A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: cloning and expression. *Science*, 1987, 237(4817): 893-896.
- [3] Moniz C, Burton PBJ, Malik AN, Dixit M, Banga JP, Nicolaides K, Quirke P, Knight DE, McGregor AM. Parathyroid hormone-related peptide in normal human fetal development. *J Mol Endocrinol*, 1990, 5(3): 259-266.
- [4] Escande B, Lindner V, Massfelder T, Helwig JJ, Simeoni U. Developmental aspects of parathyroid hormone-related protein biology. *Semin Perinatol*, 2001, 25(2): 76-84.
- [5] Philbrick WM, Wysolmerski JJ, Galbraith S, Holt E, Orloff JJ, Yang KH, Vasavada RC, Weir EC, Broadus AE, Stewart AF. Defining the roles of parathyroid hormone-related protein in normal physiology. *Physiol Rev*, 1996, 76(1): 127-173.
- [6] Pinheiro PL, Cardoso JC, Gomes AS, Fuentes J, Power DM, Canário AV. Gene structure, transcripts and calcitropic effects of the PTH family of peptides in *Xenopus* and chicken. *BMC Evol Biol*, 2010, 10: 373.
- [7] Luparello C, Burtis WJ, Raue F, Birch MA, Gallagher JA. Parathyroid hormone-related peptide and 8701-BC breast cancer cell growth and invasion *in vitro*: evidence for growth-inhibiting and invasion-promoting effects. *Mol Cell Endocrinol*, 1995, 111(2): 225-232.
- [8] Luparello C, Sirchia R, Pupello D. PTHrP(67-86) regulates the expression of stress proteins in breast cancer cells inducing modifications in urokinase-plasminogen activator and MMP-1 expression. *J Cell Sci*, 2003, 116(12): 2421-2430.
- [9] Lam MHC, Briggs LJ, Hu W, Martin TJ, Gillespie MT, Jans DA. Importin recognizes parathyroid hormone-related protein with high affinity and mediates its nuclear import in the absence of importin  $\alpha$ . *J Biol Chem*, 1999, 274(11): 7391-7398.
- [10] Lam MH, Hu W, Xiao CY, Gillespie MT, Jans DA. Molecular dissection of the importin  $\beta$ -recognized nuclear targeting signal of parathyroid hormone-related protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 282(2): 629-634.
- [11] Henderson JE, Amizuka N, Warshawsky H, Biasotto D, Lanske BM, Goltzman D, Karaplis AC. Nucleolar localization of parathyroid hormone-related peptide enhances survival of chondrocytes under conditions that promote

[1] Moseley JM, Kubota M, Diefenbach-Jagger H, Wettenhall

- apoptotic cell death. *Mol Cell Biol*, 1995, 15(8): 4064–4075.
- [12] de Miguel F, Fiaschi-Taesch N, Lopez-Talavera JC, Takane KK, Massfelder T, Helwig JJ, Stewart AF. The C-terminal region of PTHrP, in addition to the nuclear localization signal, is essential for the intracrine stimulation of proliferation in vascular smooth muscle cells. *Endocrinology*, 2001, 142(9): 4096–4105.
- [13] Aarts M, Guo R, Bringham R, Henderson JE. The Nucleolar Targeting Signal(NTS) of parathyroid hormone related proteinmediate endocytosis and nucleolar translocation. *J Bone Miner Res*, 1999, 14(9): 1493–1503.
- [14] Aarts MM, Levy D, He B, Stregger S, Chen T, Richard S, Henderson JE. Parathyroid hormone related protein interacts with RNA. *J Biol Chem*, 1999, 274(8): 4832–4838.
- [15] Pache JC, Burton DW, Defetos LJ, Hastings RH. A carboxyl leucine-rich region of parathyroid hormone-related protein is critical for nuclear export. *Endocrinology*, 2006, 147(2): 990–998.
- [16] Senior PV, Heath DA, Beck F. Expression of parathyroid hormone-related protein mRNA in the rat before birth: demonstration by hybridization histochemistry. *J Mol Endocrinol*, 1991, 6(3): 281–290.
- [17] Moseley JM, Hayman JA, Danks JA, Alcorn D, Grill V, Southby J, Horton MA. Immunohistochemical detection of parathyroid hormone-related protein in human fetal epithelia. *J Clin Endocrinol Metab*, 1991, 73(3): 478–484.
- [18] Trivett MK, Officer RA, Clement JG, Walker TI, Joss JM, Ingleton PM, Martin TJ, Danks JA. Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) in cartilaginous and bony fish tissues. *J Exp Zool*, 1999, 284(5): 541–548.
- [19] Yan YL, Bhattacharya P, He XJ, Ponugoti B, Marquardt B, Layman J, Grunloh M, Postlethwait JH, Rubin DA. Duplicated zebrafish co-orthologs of parathyroid hormone-related peptide (PTHrP, Pthlh) play different roles in craniofacial skeletogenesis. *J Endocrinol*, 2012, 214(3): 421–435.
- [20] Suda N, Shibata S, Yamazaki K, Kuroda T, Senior PV, Beck F, Hammond VE. Parathyroid hormone-related protein regulates proliferation of condylar hypertrophic chondrocytes. *J Bone Miner Res*, 1999, 14(11): 1838–1847.
- [21] Karaplis AC, Luz A, Glowacki J, Bronson RT, Tybulewicz VL, Kronenberg HM, Mulligan RC. Lethal skeletal dysplasia from targeted disruption of the parathyroid hormone-related peptide gene. *Genes Dev*, 1994, 8(3): 277–289.
- [22] Weir EC, Philbrick WM, Amling M, Neff LA, Baron R, Broadus AE. Targeted overexpression of parathyroid hormone-related peptide in chondrocytes causes chondrodysplasia and delayed endochondral bone formation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(19): 10240–10245.
- [23] Aya K, Tanaka H, Ichinose Y, Kobayashi M, Seino Y. Expression of parathyroid hormone-related peptide messenger ribonucleic acid in developing kidney. *Kidney Int*, 1999, 55(5): 1696–1703.
- [24] Musso MJ, Plante M, Judes C, Barthelmebs C, Helwig JJ. Renal vasodilatation and microvessel adenylate cyclase-stimulation by synthetic parathyroid hormone-like protein fragments. *Eur J Pharmacol*, 1989, 174(2–3): 139–151.
- [25] Simeoni U, Massfelder T, Saussine C, Judes C, Geisert J, Helwig JJ. Involvement of nitric oxide in the vasodilatory response to parathyroid hormone-related peptide in the isolated rabbit kidney. *Clin Sci*, 1994, 86(3): 245–249.
- [26] Massfelder T, Dann P, Wu TL, Vasavada R, Helwig JJ, Stewart AF. Opposing mitogenic and anti-mitogenic actions of parathyroid hormone-related protein in vascular smooth muscle cells: A critical role for nuclear targeting. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94(25): 13630–13635.
- [27] Saussine C, Massfelder T, Paruin F, Judes C, Simeoni U, Helwig JJ. Renin stimulating properties of parathyroid hormone-related peptide in the isolated perfused rat kidney. *Kidney Int*, 1993, 44(4): 764–73.
- [28] Saussine C, Judes C, Massfelder T, Musso MJ, Simeoni U, Hannedouche T, Helwig JJ. Stimulatory action of parathyroid hormone on renin secretion in vitro: A study using isolated rat kidney, isolated rabbit glomeruli and superfused dispersed ratjuxtglomerular cells. *Clin Sci*, 1993, 84(1): 11–19.
- [29] Philbrick WM, Dreyer BE, Nakchbandi IA, Karaplis AC. Parathyroid hormone-related protein is required for tooth eruption. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(20): 11846–11851.
- [30] Wysolmerski JJ, Broadus AE, Zhou J, Fuchs E, Milstone LM, Philbrick WM. Overexpression of parathyroid hormone-related protein in the skin of transgenic mice interferes with hair follicle development. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91(3): 1133–1137.
- [31] Rubin LP, Kovacs CS, De Paepe ME, Tsai SW, Torday JS, Kronenberg HM. Arrested pulmonary alveolar cytodifferentiation and defective surfactant synthesis in mice missing the gene for parathyroid hormone-related protein. *Dev Dyn*, 2004, 230(2): 278–289.
- [32] Speziale MV, Mannino FL, Hastings RH, Defetos LJ. Parathyroid hormone-related protein in tracheal aspirates of newborn infants. *Pediatr Res*, 1998, 43(5): 660–665.
- [33] Cohen JC, Larson JE, Killeen E, Love D, Takemaru K. CFTR and Wnt/beta-catenin signaling in lung develop-

- ment. *BMC Dev Biol*, 2008, 8: 70.
- [34] Vasavada RC, Cavaliere C, D'Ercole AJ, Dann P, Burtis WJ, Madlener AL, Zawalich K, Zawalich W, Philbrick W, Stewart AF. Overexpression of parathyroid hormone-related protein in the pancreatic islets of transgenic mice causes islet hyperplasia, hyperinsulinemia, and hypoglycemia. *J Biol Chem*, 1996, 271(2): 1200–1208.
- [35] Kata Boras-Granic, Pamela Dann, Joshua VanHouten, Andrew Karaplis, John Wysolmerski. Deletion of the nuclear localization sequences and C-terminus of PTHrP impairs embryonic mammary development but also inhibits PTHrP production. *PLoS ONE*, 2014, 9(5): e90418.
- [36] Thiede MA, Daifotis AG, Weir EC, Brines ML, Burtis WJ, Ikeda BE, Garfield RE, Broadus AE. Intrauterine occupancy controls expression of the parathyroid hormone-related peptide gene in preterm rat myometrium. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87(18): 6969–6973.
- [37] 金镇, 赵怡璇. 围产期 PTHrP 的生理作用及意义. *国外医学*, 1999, 10(3): 97–99.
- [38] Ferguson JE, Seaner R, Bruns DE, Redick JA, Mills SE, Jüppner H, Segre GV, Bruns ME. Expression of parathyroid hormone-related protein and its receptor in human umbilical cord: evidence for a paracrine system involving umbilical vessels. *Am J Obstet Gynecol*, 1994, 170(4): 1018–1024.
- [39] Kovacs CS, Lanske B, Hunzelman JL, Guo J, Karaplis AC, Kronenberg HM. Parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) regulates fetal-placental calcium transport through a receptor distinct from the PTH/PTHrP receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(26): 15233–15238.
- [40] El-Hashash AHK, Kimber SJ. PTHrP induces changes in celleytoskeleton and E-cadherin and regulates Eph/Ephrkinases and RhoGTPases in murine secondary trophoblast cells. *Dev Biol*, 2006, 290(1): 13–31.
- [41] van de Stolpe A, Karperien M, Löwik CW, Jüppner H, Segre GV, Abou-Samra AB, de Laat SW, Defize LH. Parathyroid hormone-related peptide as an endogenous inducer of parietal endoderm differentiation. *J Cell Biol*, 1993, 120(1): 235–243.
- [42] Watson PH, Westhusin ME, Watson AJ. Expression of PTHrP and PTHR (PTH/PTHrP-r) mRNAs and polypeptides in bovine ovary and stimulation of bovine blastocyst development *in vitro* following PTHrP treatment during oocyte maturation. *Anat Embryol (Berl)*, 2001, 203(3): 175–184.
- [43] Nowak RA, Haimovici F, Biggers JD, Erbach GT. Transforming growth factor- $\beta$  stimulates mouse blastocyst outgrowth through a mechanism involving parathyroid hormone-related protein. *Biol Reprod*, 1999, 60(1): 85–93.
- [44] Guo L, Qi ST, Miao DQ, Liang XW, Li H, Ou XH, Huang X, Yang CR, Ouyang YC, Hou Y, Sun QY, Han ZM. The roles of parathyroid hormone-like hormone during mouse preimplantation embryonic development. *PLoS ONE*, 2012, 7(7): e40528.
- [45] Erbach GT, Biggers JD, Manning PC, Nowak RA. Localization of parathyroid hormone-related protein in the preimplantation mouse embryo is associated with events of blastocyst hatching. *J Assist Reprod Genet*, 2013, 30(8): 1009–1015.
- [46] Jüppner H, Abou-Samra AB, Uneno S, Gu WX, Potts JT Jr, Segre GV. The parathyroid hormone-like peptide associated with humoral hypercalcemia of malignancy and parathyroid hormone bind to the same receptor on the plasma membrane of ROS 17/2. 8 cells. *J Biol Chem*, 1988, 263(18): 8557–8560.
- [47] Abou-Samra AB, Jüppner H, Force T, Freeman MW, Kong XF, Schipani E, Urena P, Richards J, Bonventre JV, Potts JT Jr. Expression cloning of a common receptor for parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide from rat osteoblast-like cells: a single receptor stimulates intracellular accumulation of both cAMP and inositol trisphosphates and increases intracellular free calcium. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89(7): 2732–2736.
- [48] Bhattacharya P, Yan YL, Postlethwait J, Rubin DA. Evolution of the vertebrate pth2 (tip39) gene family and the regulation of PTH type 2 receptor (pth2r) and its endogenous ligand pth2 by hedgehog signaling in zebrafish development. *J Endocrinol*, 2011, 211(2): 187–200.
- [49] Mahon MJ, Shimada M. Calmodulin interacts with the cytoplasmic tails of the parathyroid hormone 1 receptor and a sub-set of class b G-protein coupled receptors. *FEBS Lett*, 2005, 579(3): 803–807.
- [50] Datta NS, Chen C, Berry JE, McCauley LK. PTHrP signaling targets cyclin D1 and induces osteoblastic cell growth arrest. *J Bone Miner Res*, 2005, 20(6): 1051–1064.
- [51] Datta NS, Pettway GJ, Chen C, Koh AJ, McCauley LK. Cyclin D1 as a target for the proliferative effects of PTH and PTHrP in early osteoblastic cells. *J Bone Miner Res*, 2007, 22(7): 951–964.
- [52] Stork PJS, Schmitt JM. Crosstalk between cAMP and MAP kinase signaling of cell proliferation. *Trends Cell Biol*, 2002, 12(6): 258–266.
- [53] Reyland ME. Protein kinase C isoforms: multi-functional regulators of cell life and death. *Front Biosci*, 2009, 14: 2386–2399.
- [54] Kozhemyakina E, Cohen T, Yao TP, Lassar AB. Parathyroid hormone-related peptide represses chondrocyte hyper-

- trophy through a protein phosphatase 2A/histone deacetylase4/MEF2 pathway. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(21): 5751–5762.
- [55] Hiremath M, Dann P, Fischer J, Butterworth D, Boras-Granic K, Hens J, Van Houten J, Shi W, Wysolmerski J. Parathyroid hormone-related protein activates Wnt signaling to specify the embryonic mammary mesenchyme. *Development*, 2012, 139(22): 4239–4249.
- [56] Torday JS, Rehan VK. Up-regulation of fetal rat lung parathyroid hormone-related protein gene regulatory network down-regulates the Sonic Hedgehog/Wnt/betacatenin gene regulatory network. *Pediatr Res*, 2006, 60(4): 328–388.
- [57] Chuykin I, Schulz H, Guan K, Bader M. Activation of the PTHRP/adenylatecyclase pathway promotes differentiation of rat XEN cells into parietal endoderm, whereas Wnt/ $\beta$ -catenin signaling promotes differentiation into visceral endoderm. *J Cell Sci*, 2013, 126(1): 128–138.

(责任编辑: 陈 雁)

## •综合信息•

### “第六届全国动植物数量遗传学学术研讨会”将在福州召开

第六届全国动植物数量遗传学学术研讨会拟定于2014年10月8~11日在福建农林大学学术交流中心(华庭大酒店, 校园内)召开。会议主题是: 新技术与数量遗传学研究

#### 1、主办单位: 中国遗传学会

承办单位: 福建省遗传学会, 福建农林大学作物科学学院

#### 2、会议学术委员会

主席: 盖钧镒院士(南京农业大学)、吴常信院士(中国农业大学)

副主席: 朱军教授(浙江大学)、张勤教授(中国农业大学)、吴为人教授(福建农林大学)

#### 3、征文范围和要求

征文范围: 数量性状的基因定位(连锁分析与关联分析); 数量性状的基因互作与遗传调控网络; 数量性状基因与环境的互作; 组学与数量性状的遗传分析; 动植物数量性状的遗传分析与遗传改良; 其它与数量遗传有关的方面。

征文要求: 论文摘要内容须符合会议征文范围, 字数控制在 A4 纸一个页面, 须包含以下信息: 论文题目、作者姓名、单位、地址、邮编、电子信箱、论文内容。请用 Word 格式文件通过电子邮件提交(请注明“数量遗传学会议论文摘要”)到会议联系人电子信箱(421504369@qq.com)。提交截止日期为2014年9月10日, 过期不予受理。会议论文摘要将汇编成册。

#### 4、会议注册

参会代表会议注册费 1000 元/人, 会员为 900 元/人, 学生(含研究生, 凭学生证) 700 元/人。请于 9 月 10 日之前通过转账方式缴纳注册费(开户单位: 福建农林大学; 开户行: 农行福州农学院支行; 账号: 13-130701040000016; 请注明: 数量遗传学会议注册费)。9 月 10 日之后缴纳的, 各档次增加 100 元/人。住宿统一安排, 费用自理(注: 会议提供的标准间、单人间价格皆 200 元/天)。

#### 5、联系方式

会议联系人: 兰涛, 张绪璋

E-mail: 421504369@qq.com, 1020375720@qq.com

电话: 13705034056, 13960772650