

皮肤附属器发生和发育的分子机制

马晓宇, 姚琰远, 司马健*

中国药科大学 江苏南京

【摘要】皮肤附属器是胚胎发生过程中由表皮衍生而来, 维持皮肤正常功能的器官。它们包括哺乳动物的毛囊、皮脂腺、汗腺、乳腺、鸟类的羽毛和鱼类的鳞片等, 可以帮助生物体进行特定行为或保护它们免受捕食者和病原菌的侵害。皮肤附属器的发生发育需要很多关键信号分子在特定的时间和空间上的精确调控。Wnt/ β -catenin 通路是附属器发育过程中最早出现的信号通路, WNT 信号与其抑制因子 Dickkopf-1 (DKK), 以及一些下游信号如 Ectodysplasin (EDA)、Sonic hedgehog (SHH)、Bone morphogenetic protein (BMP) 等通路相互协同保证皮肤附属器的正确发育。本文主要以毛囊发育为例综述了皮肤附属器在发育过程中的分子机制。

【关键词】皮肤附属器; 毛囊; WNT 通路; EDA 通路

Molecular mechanisms of skin appendages formation and development

Xiaoyu Ma, Yuyuan Yao, Jian Sima*

China Pharmaceutical University, Nanjing, China

【Abstract】 Skin appendages are organs derived from epidermis during embryogenesis to maintain normal skin function. They include hair follicles, sebaceous glands, sweat glands, mammary glands in mammals, feathers in birds and scales in fish. Appendages on the skin surface facilitate organisms to perform specific behaviors and protect them from pathogen invasion. The formation and development of skin appendages requires the temporal and spatial regulation of several signaling pathways. The Wnt/ β -catenin pathway, as an initial signal, is a central hub for skin appendage formation, which also requires other downstream signaling pathways such as BMP, EDA, SHH signaling. Overall, this review summarizes the molecular mechanisms required for the formation of skin appendages during development.

【Keywords】 Skin appendage; Hair follicle; WNT signal; EDA signal

1 前言

皮肤是动物体最大的器官, 覆盖在整个身体的表面, 包括表皮、真皮和皮下组织^[1]。皮肤中包含了一系列皮肤附属器, 如毛囊、牙齿、皮脂腺和汗腺等^[2]。这些附属器一般是动物在感知到生命危险从而调节自身形态特征的过程中逐渐进化的, 能够帮助它们更好的适应和生存^[3]。虽然发育成型的皮肤附属器在形态和功能上有很大差异, 但它们在早期发育阶段的形态和分子机制上都非常的相似^[4]。研究表明, 在不同的物种之间, 进化上高度保守的同源基因参与这些结构的发育^[5]。皮肤附属器的发育由复杂的分子机制进行调控。以毛囊为例, 经典

的 WNT、BMP、EDA 等信号通路参与了毛囊的发生发育与周期性循环, 这些信号通路与其它的生长因子通路配合, 形成复杂的分子调控网络, 从而保证了毛囊正常形态发生和发育^[6]。

2 皮肤附属器的发生

器官发生可以分为三个阶段: 起始、形态发生和分化, 其中每个阶段都会受到不同类型组织之间的相互调控。皮肤附属器的发生是通过外胚层上皮和间充质之间的相互作用来引导的, 间充质起源于中胚层或神经脊。发育的第一个形态变化是局部上皮增厚, 形成基板, 同时下层间充质细胞凝聚, 之后基板会穿过间充质细胞向下生长; 下一阶段, 当

*通讯作者: 司马健

上皮开始以不同的方式在每个器官中生长和折叠时, 不同皮肤附属器就会出现明显的形态差异^[7]。特异附属器的发生在时空上均存在差异, 以小鼠为例, 小鼠牙齿原基在口腔中沿着马蹄形区域形成, 在 E11-E12.5 牙齿上皮会增厚, 形成牙板, E12 时, 门牙和磨牙产生雏形; 乳腺原基沿着乳腺线发育, 位于胚胎两侧的前肢和后肢之间, 乳腺在形态上的雏形出现在 E11 和 E12 之间; 毛囊开始发育的时间会晚一些, 在 E13.5 时初级毛囊才被诱导, E14 时, 表皮细胞逐渐增厚形成基板, 二级和三级毛囊基板的形态发生在 E16.5^[8]。研究发现, 这些特异附属器的发育是由不同时空各种信号通路相互协同来介导的。

3 参与皮肤附属器发生和发育的信号通路

皮肤附属器通常产生于上皮干细胞, 它们的发育是基于 WNT-(DKK4)-EDA-SHH 级联的局部信号传导与间充质细胞相互作用, 在一些拮抗因子的参与下, 级联信号的细微变化决定多能表皮干细胞是否在毛囊间上皮、鳞片、毛发、指甲或皮肤腺体中发育^[9]。例如汗腺的发育需要间充质细胞诱导 BMP 信号和 FGF 因子, 从而抑制上皮衍生的 SHH 信号, 而毛囊的形成则需要间充质通过 Noggin 等 BMP 拮抗因子阻断 BMP 信号, 诱导上皮 SHH^[10]。间充质中通路蛋白的活性差异在决定附属器类型中起关键作用, 研究表明, 上皮干细胞与间充质细胞的相互作用一般由 Wnt、FGF、BMP、EDA 和 TGF- β 超家族成员等信号通路介导^[7]。

3.1 WNT 信号通路

WNT 信号通路可以分为经典信号通路和非经典通路, 经典的 Wnt/ β -catenin 信号由 Wnt 蛋白、 β -catenin 蛋白、Dishevelled 蛋白和 APC (Adenomatous Polyposis Coli) 复合物等组成^[11]。经典 WNT 通路的受体有 Frizzled 蛋白和 LRP5/6, 当 Wnt/ β -catenin 信号被激活时, Wnt 配体与跨膜受体 Frizzled 和 LRP5/6 结合, 激活 Dvl, 阻止 APC 复合物磷酸化 β -catenin, 抑制 β -catenin 的降解, 使 β -catenin 易位入核, 通过与核内 TCF/LEF 复合物结合, 激活下游靶基因的转录^[12]。

一些遗传学研究表明, 经典的 WNT 信号通路与早期胚胎发育包括皮肤附属器的发育密切相关^[13, 14]。在缺乏 LEF1 的小鼠模型中会出现附属器发育不

良的表型, 主要表现为毛囊数量减少、牙齿发育停滞在蕾状期和乳腺发育不良。进一步在 K14 启动子驱动下过表达 WNT 抑制蛋白 DKK1, 会导致皮肤基板、毛发生长完全消失。当在上皮细胞中抑制 β -catenin 的表达时, 出现与过表达 DKK1 模型鼠相似的表型, 皮肤附属器的早期发育被完全抑制。相反, 当强制激活上皮 Wnt/ β -catenin 信号或抑制 WNT 拮抗蛋白表达时, 会出现多种异位上皮内陷, 导致毛发过度生长, 多余牙齿发育等。皮肤附属器的发育首先由引起表皮增厚的局部细胞分裂引发, 这些细胞中可以同时生成促进 WNT 和抑制 WNT 的信号, WNT 抑制信号在顶端上皮释放, 而 Wnt 配体被传递到下面的间充质细胞, 从而产生一个明显的形态发生梯度, 驱动基板发育^[9, 15]。皮肤基板是高度保守的结构, 在进化过程中, 不同物种的基板干细胞受到各种类型的调节, 从而形成不同的附属器, 如鳞片、羽毛、毛囊和皮肤腺体等。

以毛囊发育为例, Wnt/ β -catenin 信号首先在真皮上部均匀上调, 然后在毛发基板和下面的真皮乳头集中表达, 这是毛囊发育的起始步骤^[16, 17]。而 WNT 通路是毛囊发育起始的决定信号^[18], 抑制其信号活性则会抑制毛囊的形态发生和发育^[12, 14]。当毛囊启动形态发生进程时, 真皮成纤维细胞接收表皮 WNT 信号后形成第一个真皮 WNT 信号, 诱导表皮基层细胞聚集, 形成毛囊基板, 之后发育的基板产生 WNT 配体诱导成纤维细胞形成真皮乳头, 随后形成初级毛胚^[12]。表皮细胞持续穿透真皮形成毛干, 同时形成毛囊乳头, 当毛囊持续生长到达皮下组织时, 基层细胞开始分化, 毛囊乳头变薄并完全封闭, 皮脂腺在毛囊上部形成, 之后完全成形的毛干从皮肤表面伸出, 毛囊达到其最大长度^[16]。这一过程中可以发现 WNT5a 在毛囊乳头中富集, 它是 Wnt/ β -catenin 信号激活 SHH 信号的靶点, SHH 是毛囊基板中的另一种分泌蛋白, 在上皮间充质信号传导中起主要作用, SHH 依赖于 WNT 信号传导, 是毛囊上皮细胞增殖和真皮乳头发育所必需的^[3, 17]。Wnt/ β -catenin 信号还影响毛囊干细胞的增殖、分化以及毛囊周期循环, WNT 信号被激活后, β -catenin 入核与 TCF/LEF 转录因子形成复合物, 进一步启动下游靶基因 c-Myc 和 CyclinD1, 参与细胞周期控制和凋亡的转录, 从而促进毛囊干细胞的增殖和定向分化^[19]。

在毛囊周期循环的生长期, 可以检测到 β -catenin 高表达, 在退行期时, Wnt/ β -catenin 抑制因子 DKK4 表达增加; 在休止期的后期, 真皮通过分泌 Noggin 下调 BMP 信号, 使毛囊乳头 WNT 信号上调, 启动毛囊周期循环。这些研究表明毛囊周期的正确启动需要 WNT 信号在时间和空间上的精确调控。总之, Wnt/ β -catenin 信号在毛囊发育中至关重要, 在毛囊成熟以及之后的周期性循环中也发挥着关键作用。

3.2 EDA 通路

Ectodysplasin A (EDA) 是肿瘤坏死因子 (Tumor Necrosis Factor, TNF) 超家族成员, 在皮肤附属器发育中起重要作用^[20]。EDA 通路由 EDA、其受体 EDAR 和胞质连接分子 EDARADD 组成^[21]。其中 EDA 有两个异构体: EDA-A1 (391AA) 和 EDA-A2 (389AA), 它们的区别在于受体结合域, EDA-A1 与其受体 EDAR 结合, 而 EDA-A2 与 XEDAR 结合^[22]。在发育过程中当编码 EDA 通路成分的基因发生突变时, 就会破坏正常的附属器发育, 导致外胚层发育不良相关疾病, 如毛囊发育受损、汗腺发育不良和牙齿畸形等, 而 EDA-A2 缺陷时皮肤附属器不会有明显的表型^[23]。在转基因小鼠 K14 启动子调控下, 过表达 EDA-A1 会导致皮肤附属器形态异常, 过表达 EDA-A2 也没有明显的表型, 表明在皮肤附属器发育过程中 EDA-A1/EDAR 系统起着主要作用^[24, 25]。当 EDA 信号激活时, EDA 配体被 Furin 蛋白酶水解为可溶性形式, 与 EDAR 受体结合并且启动 EDAR 蛋白的 C 端死亡结构域与胞质连接分子 EDARADD 关联, 形成三聚体复合物, 将 TAK1、TAB2、TRAF6 等聚集成一个复合物, 从而激活 I- κ B kinase (IKK) 复合物, 并使得 IKK 磷酸化遭到破坏, 释放出 NF- κ B, 使 NF- κ B 易位入核, 形成 EDA-EDAR-EDARADD-TRAF6-NEMO-I κ B α -NF- κ B 的信号传导通路^[26]。EDA 信号依靠 NF- κ B 调节靶基因, 研究表明这一过程中, BAF 染色质重塑复合物与 NF- κ B 亚基 RELB 结合调节特异基因转录, 从而使 EDA 激活的 NF- κ B 通路选择性推动皮肤附属器的发育进程^[27]。

另外, EDA 还能通过激活 NF- κ B 来调整 WNT、SHH、FGF 通路效应器与一些抑制因子从而调控附属器发育网络。EDA 是 WNT 信号下游通路, 它也激活了 WNT 拮抗蛋白 DKK1 和 DKK4 的转录, 从

而降低 WNT 信号活性, 这种反馈调节提供了一种平衡, 有助于确保皮肤附属器的正常形态发生, 避免附属器过度生长^[26]。EDA 对于牙齿形态发生有着关键作用, 在 EDA 缺失小鼠中, 牙釉质发育较小, 且 SHH 信号显著下调, 在 SHH 信号活性被抑制的小鼠牙齿中, 有着与 EDA 缺失小鼠相似的表型, 表明 EDA 可能部分通过调节下游 SHH 通路对牙齿发育起作用。FGF20 作为 EDA 的主要下游效应因子, 可以影响由 EDA 调节的牙齿形态发生特征, 包括牙齿的数量、大小和形状^[28]。汗腺是非常重要的皮肤附属物, 能够维持正常体温。汗腺是由 Wnt/ β -catenin 信号诱导的, WNT 拮抗蛋白 DKK4 可以调节汗腺诱导, EDA 作为 WNT 的下游通路也参与汗腺发育过程, 且其下游的 SHH 信号在汗腺后期发育中也是必不可少的^[29]。对于毛囊发育, EDA 可以影响初级毛发的形态, 并与 BMP 抑制因子协同稳定新生的毛囊基板, 在初级毛发形态发生过程中, EDA 受体 EDAR 的表达部位从皮肤表层特异性聚集到基板内, 促使毛囊细胞群形成有序规则的毛囊基板, 缺乏 NF- κ B 或 EDA 信号则会形成不规则的基板^[30]。FGF20 是 EDA 通路下游靶基因, 在毛囊基板上表达, 可以调控皮肤成纤维细胞的聚集^[31]。EDA 还可以诱导 SHH 的表达, 促进毛胚向下生长^[29]。

4 总结

皮肤附属器在发育过程中需要多种信号转导途径的精确调控, 其中 Wnt/ β -catenin 信号是已知最早的信号通路。Wnt 通路会激活 EDA、BMP、SHH 等信号级联组合, 使这些信号独立或协同作用。还有 DKK、Noggin 等拮抗因子, TCF/LEF 转录因子共同调控正常发育的进程, 保证皮肤附属器在正确的时间和空间精确地发生发育。例如促进毛囊早期形态发生的基因包括表皮表达的 WNT/ β -catenin、WNT10b、LEF1 和 EDAR, 真皮表达的 WNT/ β -catenin、WNT5a、LEF1、EDA 和 Noggin。抑制毛囊早期形态发生的基因包括表皮表达的 DKK4 和 BMP2 以及真皮层中表达的 DKK1、BMP4 和 BMP7^[6]。这些通路蛋白相互配合, 共同调控皮肤附属器的发育。

参考文献

- [1] Stephens, M., The skin and associated disorders. British journal of nursing (Mark Allen Publishing), 2022. 31(4):

- p. 202-206.
- [2] Takaya, K., et al, Fibroblast Growth Factor 7 Suppresses Fibrosis and Promotes Epithelialization during Wound Healing in Mouse Fetuses. *International journal of molecular sciences*, 2022. 23(13).
- [3] Li, H., et al., Transcriptome analysis reveals the genetic basis underlying the development of skin appendages and immunity in hedgehog (*Atelerix albiventris*). *Scientific reports*, 2020. 10(1): p. 13920.
- [4] Mikkola, M. and S. Millar, The mammary bud as a skin appendage: unique and shared aspects of development. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, 2006. 11: p. 187-203.
- [5] Aman, A., A. Fulbright, and D. Parichy, Wnt/ β -catenin regulates an ancient signaling network during zebrafish scale development. *eLife*, 2018. 7.
- [6] Lin, X., L. Zhu, and J. He, Morphogenesis, Growth Cycle and Molecular Regulation of Hair Follicles. *Frontiers in cell and developmental biology*, 2022. 10: p. 899095.
- [7] Mikkola, M., TNF superfamily in skin appendage development. *Cytokine & growth factor reviews*, 2008. 19: p. 219-30.
- [8] Biggs, L. and M. Mikkola, Early inductive events in ectodermal appendage morphogenesis. *Seminars in cell & developmental biology*, 2014: p. 11-21.
- [9] Mokry, J. and R. Pisal, Development and Maintenance of Epidermal Stem Cells in Skin Adnexa. *International journal of molecular sciences*, 2020. 21(24).
- [10] Lu, C., et al., Spatiotemporal antagonism in mesenchymal-epithelial signaling in sweat versus hair fate decision. *Science (New York, N.Y.)*, 2016. 354(6319).
- [11] Logan, C. and R. Nusse, The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annual review of cell and developmental biology*, 2004. 20: p. 781-810.
- [12] Veltri, A., C. Lang, and W. Lien, Concise Review: Wnt Signaling Pathways in Skin Development and Epidermal Stem Cells. *Stem cells (Dayton, Ohio)*, 2018. 36(1): p. 22-35.
- [13] Jacob, T., et al., Zebrafish *twist2/dermo1* regulates scale shape and scale organization during skin development and regeneration. *Cells & development*, 2021. 166: p. 203-216.
- [14] Doolan, B., et al., WNT10A, dermatology and dentistry. *The British journal of dermatology*, 2021. 185(6): p. 1105-1111.
- [15] Matos, I., et al., Progenitors oppositely polarize WNT activators and inhibitors to orchestrate tissue development. *eLife*, 2020. 9.
- [16] Chen, D., et al, Dermal β -catenin activity in response to epidermal Wnt ligands is required for fibroblast proliferation and hair follicle initiation. *Development (Cambridge, England)*, 2012. 139(8): p. 1522-33.
- [17] Millar, S., Molecular mechanisms regulating hair follicle development. *The Journal of investigative dermatology*, 2002. 118(2): p. 216-25.
- [18] Zhao, B et al, Exosomal miRNA-181a-5p from the cells of the hair follicle dermal papilla promotes the hair follicle growth and development via the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *International journal of biological macromolecules*, 2022. 207: p. 110-120.
- [19] Lin, C., et al. , Expression of Wnt/ β -catenin signaling , stem-cell markers and proliferating cell markers in rat whisker hair follicles. *Journal of molecular histology*, 2014. 54(3): p. 233-40.
- [20] Kowalczyk-Quintas, C. and P. Schneider, Ectodysplasin A (EDA) - EDA receptor signalling and its pharmacological modulation. *Cytokine & growth factor reviews*, 2014. 25(2): p. 195-203.
- [21] Wang , B, et al , Ectodysplasin A receptor (EDAR) promotes colorectal cancer cell proliferation via regulation of the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Experimental cell research*, 2020. 395(1): p. 112170.
- [22] Cai, Z., et al, Ectodysplasin A/Ectodysplasin A Receptor System and Their Roles in Multiple Diseases. *Frontiers in physiology*, 2021. 12: p. 788411.
- [23] Khan, S., et al., Homozygous variants of EDAR underlying hypohidrotic ectodermal dysplasia in three consanguineous families. *European journal of dermatology : EJD*, 2020. 30(4): p. 408-416.
- [24] Newton, K., et al., Myodegeneration in EDA-A2 transgenic mice is prevented by XEDAR deficiency. *Molecular and cellular biology*, 2004. 24(4): p. 1608-13.
- [25] Mustonen, T., et al., Stimulation of ectodermal organ development by Ectodysplasin-A1. *Developmental biology*,

2003. 259(1): p. 123-36.
- [26] Cui, C. and D. Schlessinger, EDA signaling and skin appendage development. *Cell cycle (Georgetown, Tex.)*, 2006. 5(21): p. 2477-83.
- [27] Sima, J et al, Eda-activated RelB recruits an SWI/SNF (BAF) chromatin-remodeling complex and initiates gene transcription in skin appendage formation *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2018. 115(32): p. 8173-8178.
- [28] Häärä, O., et al., Ectodysplasin regulates activator-inhibitor or balance in murine tooth development through Fgf20 signaling. *Development (Cambridge, England)*, 2012. 139(17): p. 3189-99.
- [29] Cui, C., et al., Involvement of Wnt, Eda and Shh at defined stages of sweat gland development. *Development (Cambridge, England)*, 2014. 141(19): p. 3752-60.
- [30] Zhang, Y, et al Reciprocal requirements for EDA/EDAR/NF-kappaB and Wnt/beta-catenin signaling pathways in hair follicle induction. *Developmental cell*, 2009. 17(1):p. 49-61.
- [31] Huh, S., et al., Fgf20 governs formation of primary and secondary dermal condensations in developing hair follicles. *Genes & development*, 2013. 27(4): p. 450-8.

收稿日期: 2022年10月17日

出刊日期: 2022年11月15日

引用本文: 马晓宇, 姚彧远, 司马健, 皮肤附属器发生和发育的分子机制[J], 国际医学与数据杂志 2022, 6(6): 103-107.

DOI: 10.12208/j.ijmd.20220252

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS