科技前言

器官的构造是如何形成的——以果蝇翅为例*

张徐波** 芦 娟** 沈 杰***

(中国农业大学昆虫学系 北京 100193)

How to pattern a tissue? —Knowledge from *Drosophila* wing model system. ZHANG Xu-Bo**, LU Juan**, SHEN Jie*** (*Department of Entomology*, *China Agricultural University*, Beijing 100193, China)

Abstract One of the basic questions in organ development is that how do cells receive instruction to form a spatial pattern. In the early stage of organ development, the selector genes subdivide tissue into several compartments by differentiating cell affinity in adjacent compartments. Compartment boundary cells serve as organizers via secreting signal molecules (morphogens) that direct a number of cellular responding, such as promoting survival and proliferation, specifying cell fate and differentiation, and ensuring correct cell morphogenesis. The spatiotemporal expression of morphogens and the subsequent cellular responding to these signal molecules are crucial for correct tissue patterning. In this review, we summarize recent progress in tissue patterning and discuss the role of Decapentaplegic (Dpp) morphogen, a member of the TGF-β superfamily, in *Drosophila* wing development.

Key words tissue patterning, morphogen, *Drosophila*, Decapentaplegic (Dpp)

摘 要 在器官发育过程中,细胞是如何接收到指令,在特定的位置形成特定的细胞形貌,来组建一个正确的三维构造实现器官的功能,这是生物学中的最基本问题之一。在发育的早期,选择者基因通过赋予细胞以不同的亲和性把组织划分为若干个隔间区域。隔间边界细胞作为组织者通过分泌信号分子(器官成形素)来促进细胞的存活和增殖,控制细胞的分化和命运,以及确保正确的细胞形貌发生。器官成形素的空间时序性表达以及随后细胞对这些信号分子的反应是正确形成组织构造的关键环节。根据国际最新的研究进展,本文综述了构造形成的机制和主流假说,并以果蝇翅的发育为例,讨论了 TGF-β 家族器官成形素 Dpp 在翅发育中的作用机制。

关键词 构造形成,成形素,果蝇,Dpp

在动物的器官发育过程中,几十个细胞组成的器官芽快速增殖为千千万万个细胞。在此过程中每个细胞是如何接收到指令,在特定的位置形成特定的细胞形貌,来组建一个正确的三维构造(pattern)以便有效地行使器官的功能?这是生物学中的最基本问题之一,吸引了许多生物学家用各种方法来研究,构造形成机制(pattern formation)目前已是发育生物学中的一个研究热点。

1 组织者控制器官构造的形成

基于动物的细胞移植试验,得出一个被广泛接受的观点,即"组织者"(organizer)控制器官构造的形成。Spemann & Mangold 首先证明了有一组特定的细胞可以行使组织者的功能,它们通过非自主(non-autonomous)的方式决定周围细胞的命运[1]。着生在两栖类动物胚胎的胚孔背唇位置的细胞被移植到腹部后,可以指导寄主细胞形成完整的次生背腹体轴。这个

* 中国农业大学人才引进启动基金资助。

** 这两位作者贡献相同。

*** 通讯作者,E-mail:shenjie@cau.edu.cn

收稿日期:2009-12-18,修回日期:2010-01-05

次生的体轴由原先的细胞和移植的细胞组成。这就意味着在胚胎阶段来自组织者区域的细胞能够远距离地指导周围的寄主细胞重新形成体轴。随后,脊椎动物的一些其他的组织者也通过细胞移植的方法被逐渐鉴别出来。鸡胚胎的肢芽(limb bud)的后缘细胞被移植入寄主肢芽的前端部位后,可以诱导次生轴的形成[2,3]。与此类似,在神经管的发育中,脊索(notochord)是板片(floorplate)的诱导者,然后由板片来组织背/腹的构造[4]。因此,正确地建立和维护组织者,对器官的正确发育和构造形成至关重要。

在器官的发育过程中,细胞不仅不断地生长和增殖,而且还进一步划分为一些不同的小功能区域。这种划分方式是多细胞生物来塑造自身构造的一个基础。细胞在同一区域内可以混合,但在两个相邻区域的边界处,来自不同区域的细胞相互分离,导致在相邻区域之间形成的一条相对较直的边界。这条边界不仅可以阻止细胞在此处混合,而且细胞分裂增殖后在此处仍然相互分离。具有这种细胞谱系限制(cell lineage restriction)功能的隔离区域就被称为隔间(compartment)[5~9],相邻隔间之间形成的边界就被命名为隔间边界(compartment boundary)[10,11]。在 20 世纪 70 年代早期,García-Bellido 和他的同事发现发育中的果蝇的跗肢被划分为前和后以及背和腹 4 个隔间[10,12,13]。随后有人提出隔间边界细胞可能充当组织者,负责指导动物跗肢的构造形成[14]。后续研究证明了前/后和背/腹隔间边界各自建立一个组织者来指导翅的构造形成[15,16]。在器官的发育过程中,隔间边界具有维护组织者的形状和位置的功能,这一点已经被阐述得非常清楚[6]。

隔间边界在越来越多的组织中被发现,并且在发育中起着重要的作用。例如,在脊椎动物中枢神经系统的发育过程中,形成多个隔间对于正确的发育至关重要。在原肠胚发育阶段,前脑、中脑和后脑原基的特化都需要对组织者发出的相关信号做出正确反应,在此过程中,脑部小区域之间所形成的多种分隔边界对于脑的继续发育非常必要。在中脑和后脑之间形成的细胞谱系边界被命名为中/后脑隔间边界[7,17,18]。在脑的后续发育中,还有若干隔间边界的形成对脑的发育起着决定性的作用[7,19~21]。其中,菱脑原节(rhombomere)边界的研究最为深入。随着后脑的继续分化,神经板/管逐渐形成一些纵向的单元称为菱脑原节。神经上皮细胞的活动被限制在这些单元内部[21~23]。这种细胞谱系限制的隔间划分必定对维护胚胎脑的构造十分重要,因为在发育过程中,隔间边界起到了阻止不同区域来源的细胞随意混杂的作用。类似的,在鸡的跗肢的发育中,背/腹隔间边界对于正确的构造形成非常重要[24]。在果蝇的翅的发育过程中,翅芽(wing imaginal disc)在起始阶段就被分化为前和后两个隔间,然后又在幼虫二龄期进一步分化出背和腹两个隔间[10,12,13]。前/后和背/腹的隔间边界设立了各自的边界细胞作为组织者,来控制翅的构造形成[15,16]。因此,隔间边界的这种普遍存在和在构造形成中的关键作用表明,形成隔间是多细胞生物形成并维持身体结构的一种形态发生策略。

组织者通过分泌信号分子来决定周围细胞的命运从而控制构造形成。有许多信号分子被提出有可能介导组织者的功能。例如,将 *wnt*、*activin* 或 *noggin* 基因的 mRNA 显微注射到两栖动物胚胎的卵裂球中,其结果类似于组织者细胞的移植在诱导次生体轴中所起的作用[25,26]。同样地,当浸泡了视黄酸的玻璃珠被移植到寄主跗肢芽的前区中时,它可以模拟寄主跗肢芽的极性化区域的活力[27]。与果蝇的分节基因 *hedgehog*(*hh*)同源的脊椎动物基因 *sonic hedgehog*(*shh*)已经被证明在胚口唇背部、跗肢芽的极性区域以及脊索等部位起着介导组织者的作用[28,29]。

2 组织者分泌的信号分子控制果蝇翅的发育

选择者基因 *engrailed*(*en*)决定后隔间的

细胞特性，指导 *hh* 在后隔间细胞内特异表达并抑制该区细胞对 Hh 分子的反应[30~40]。这样使得只有前隔间细胞才能对 Hh 做出反应。Hh 作为短程信号，跨过前/后隔间边界，把前隔间边界细胞设立为组织者[16]。*hh* 在后隔间细胞内的特异性表达对于果蝇翅芽的前和后隔间的发育都是必要的[16,41]。为了确定前/后隔间细胞之间是否有 Hh 的传递，Basler 和 Struhl 在前隔间区域内制造出了能够表达 *hh* 的克隆细胞，这些异位表达 *hh* 的细胞能以非自主（*non-autonomous*）的方式影响周围野生型细胞的命运，从而产生额外的翅轴[16]。这就表明了异位表达 *hh* 的克隆细胞能够指导翅轴的形成。脊椎动物的细胞移植实验也得出了类似的结论。将表达 *shh*（在鸡的肢芽后端区域表达，这个区域具有分极化的活力）的细胞植入鸡的跗肢芽的前端区域，然后这些异位表达 *shh* 的细胞就模拟了分极化区域的组织者作用，诱导鸡翅形成一条额外的前后轴线[42]。

虽然 *hh* 在翅芽后隔间的所有细胞都有表达，但是表达该基因的克隆细胞只有在前隔间区域内才能发挥出指导构造形成的作用。Hh 作为一种短程信号，跨过前后隔间边界后，在前隔间紧邻边界的一个条带状区域内诱导细胞产生 TGF-β（转移生长因子）大家族的同源物 Decapentaplegic（Dpp）[16,43,44]。无论在哪个隔间区域内制造异位表达 *dpp* 的克隆细胞，都足够诱导形成一条由 *dpp* 指导的额外的前后翅轴[45,46]。因此，*hh* 在前/后隔间的构造发育过程中所起的作用就是诱导 *dpp* 在特定区域表达，然后由 Dpp 行使组织者的功能，在前和后隔间内对称地指导构造的形成和翅的生长。

由细胞分泌出来的器官成形素，例如 Dpp，被认为可以穿越靶标细胞而传播，并形成长距离的浓度梯度，藉此给细胞提供位置信息[46~49]。通过将 Dpp 和绿色荧光蛋白（GFP）融合，就可以监视到 Dpp 的运输过程。长距离的 Dpp 移动涉及到 Dpp 受体蛋白和动力蛋白的介导作用。一种假说认为 Dpp 分子向接收细胞的运输是由受体介导的平面内吞作用完成的，Dpp 一方面可以由细胞内吞和外吐而循环利用，另一方面又可以在细胞内被降解，这两方面速率的综合决定了 Dpp 的浓度梯度[50]。

Dpp 的受体包括两种：I 型受体 Thickveins（Tkv）和 II 型受体 Punt，它们介导细胞内的 Dpp 信号传导[51~55]。细胞接受到 Dpp 后，首先 Punt 使 Tkv 磷酸化，然后激活态的 Tkv 把 Smad 转录因子 Mothers against dpp（Mad）磷酸化为 pMad，pMad 再与相关的 Medea（Med）蛋白复合体结合在一起，进入细胞核，对 Dpp 的靶标基因进行转录调控[38,56,57]。在果蝇的翅芽中，Mad/Med 以及锌－指蛋白 Shn，抑制了 *brinker*（*brk*）基因的表达，后者编码 1 个 Dpp 靶标基因的直接转录抑制因子[11,58~63]。Brk 转录抑制因子与 Dpp 的信号分子的浓度梯度分布恰好相反，并且把 Dpp 的 2 个靶标基因 *spalt*（*sal*）以及 *optomotor-blind*（*omb*）的表达限定在翅的中间区域内[11,38,62,64~66]。

器官正常比例的形成需要细胞增殖和构造形成保持协调一致，如果由相同的分子来控制这两个过程，这种协调性才可以得到保障。这种假设在果蝇翅的发育中通过 Dpp 的信号传导途径得以深入研究。以前的研究已经表明了 Dpp 沿着前后轴线形成浓度梯度来控制翅的构造形成，细胞增殖自主性地需要 Dpp 受体 Tkv，无论是异位表达 *dpp* 或是表达持续激活态的 Dpp 受体 tkv^{Q253D}，都会引起翅细胞的过度增殖[67]。这些有关 Dpp 信号传导在细胞生长和增殖中的作用得到了进一步周详验证和分析。通过表达 tkv^{Q253D} 来提高 Dpp 的信号传导活力，可以使细胞以协调性和自主性的方式加快生长和细胞周期进程。相反，通过用 Dpp 途径的特异抑制者 Dad[68] 或是 *tkv* 的突变，来自主地减低 Dpp 的信号传导活力，同样可以按协调性的方式减缓细胞的生长和分裂[67]。

Dpp 指导翅和翅脉的构造形成主要由它的靶标基因来介导的。作为 Dpp 的靶标基因之一，*sal* 编码一种锌指转录因子，对翅的第 2 条纵脉的构造形成非常重要[69~74]。*sal* 在翅芽中的表达严格依赖 Dpp 信号传导，并且只在较宽

的中心区域表达，涵盖第 2 至第 5 条纵脉之间的区域。有 2 种 Dpp 信号传导的输入途径可以影响 *sal* 的表达，其中一种是转录抑制因子 Brk 抑制 *sal* 的表达，*brk* 只在翅芽的前后两个边缘处表达，在翅芽的中心区域并不表达，这是由于在中心区域高水平的 Dpp 信号传导通过 Shn-Mad-Med 复合体的方式抑制了 *brk* 的转录。第二种 Dpp 的信号输入是独立于 Brk 的，它确保 *sal* 的表达能达到正常的水平。因此，同时缺乏 Dpp 途径的抑制者（Brk）和激活者（Tkv 或 Mad）的 *tkv brk* 或 *mad brk* 的双突变克隆细胞，仍然表达 *sal*，尽管比正常的水平要低[11, 59, 62]。这些结果表明在缺少 Dpp 信号时，仍有一些转录激活因子来启动 *sal* 的表达。研究显示 *sal* 基因的表达调控是个复杂的模式，受若干个独立的增强子区域来调控。这些增强子包括 Brk 结合序列和激活子序列，分别负责在翅的两侧抑制 *sal* 的表达和在翅的中央区域促进 *sal* 的表达[75]。

在翅的构造形成中，Dpp 的另一个主要的媒介基因是属于 *T-box* 基因家族的 *omb*，它也是 Dpp 的靶标基因之一。*T-box* 转录因子家族中的成员已经在许多不同的脊椎和无脊椎动物组织中得到鉴定。对于脊椎动物，*T-box* 基因在早期的发育中发挥着不可或缺的作用，包括中胚叶的分化，心脏和四肢的形态发生[76]。*T-box* 基因家族都有编码 200 个氨基酸序列的 DNA 结合区域，并且除了 *Tbx*2 和 *Tbx*3 外，均编码转录激活因子[65]。*T-box* 基因家族的功能尚不清楚，只有少数的靶标基因得以鉴定[77]。在果蝇中至少有 8 个 *T-box* 基因已被鉴定出来[65, 78~82]，其中，*omb* 基因研究的最为深入，涉及到视觉系统的发育[83] 以及翅的第 5 条纵脉的形成[84, 85]。Dpp 的诸多功能都需要 *omb* 的参与调节：*sal* 和 *vestigle* 的激活，*tkv* 和 *master of tkv*（*mtv*）的抑制，以及通过 Mtv 对 *tkv* 的转录抑制。因此，Omb 在 Dpp 的下游起着主要的作用，包括调节 Dpp 的活力梯度和激活 Dpp 的靶标基因[15]。

沿着翅芽的背腹轴线也存在类似的调控机制。LIM 领域的蛋白 Apterous（Ap）是背隔间区域细胞的选择者蛋白[15, 86]。Ap 激活 Notch（N）的配基 Serrate 和糖基转移酶 Fringe（Fng）在背隔间的特异表达，使 N 对腹隔间细胞表达的配基 Delta（Dl）优先反应，从而使 N 只在背/腹隔间边界特异地被激活[87~90]。N 然后激活 *wingless*（*wg*）在背腹隔间的边界细胞中表达，Wg 作为除 Dpp 之外第二种器官发育成形素，同样以浓度梯度的方式，沿着与 Dpp 浓度梯度垂直的方向即背腹轴线来控制翅的构造形成[15, 91~93]。

Wg 活性在翅发育的两个不同的阶段非常重要。在翅发育早期阶段，背/腹隔间尚未划分前，移除 *wg* 会导致整个翅都无法形成[94, 95]。早期的异位表达 *wg* 足以导致翅的异常发育，说明它在成翅细胞的建立中起着重要作用[96]。在背/腹隔间划分后，由背/腹细胞的相互作用引发 *wg* 在横跨背/腹隔间边界的一个细胞条带中表达[95, 97, 98]。如果在果蝇的翅芽上制造克隆细胞来异位表达 *wg*，这些细胞就可以诱导翅缘的结构以及次生翅的形成[15]，这就直接表明了背/腹隔间的组织作用是由 Wg 来介导的，它的作用类似于 Dpp 沿前后轴线控制构造形成的作用。

3 细胞亲和性假说

以上讨论的器官发育机制是生物体可以不断细分为更小的功能区域为基础的。隔间假说在大多情况下是正确的，然而诸多功能区域中只有很少一部分是用细胞谱系的限制来定义的。虽然细胞谱系规律并非像最初预想的那样普遍，但是细胞间的粘附特性或者说亲和性（cell affinity）似乎很重要，它可能是使相同特征的细胞相互聚集的优势机制。

长期以来人们认为细胞间亲和性在多细胞组织发育中具有重要作用[99]。果蝇细胞亲和性的分化在一些实验中有原创性的描述，这些实验是在活体条件下对不同器官芽（如足芽和翅芽）的细胞进行分离、融合及培养[100]。结果表明，混合的细胞分离并重新组合，趋向于再次

形成翅或足的形态。有些情况下,这种细胞的分类行为(sorting behavior)可以在来源于同一器官芽的不同区域的细胞之间发生[10]。这些实验表明,细胞亲和性在细胞分类过程中可能具有重要作用。事实上,前文所述的所有基因都对细胞亲和性有明显影响。因此,表达相同基因的细胞趋向于聚集在一起,与表达不同基因的邻近细胞相分离。

虽然决定不同发育区域的细胞亲和性的细胞表面分子并未确定,但不同水平的细胞粘附分子钙粘着蛋白(DE – cadherin)可以促使细胞和其周围细胞分离[101]。在果蝇翅中,前/后隔间细胞相互分离,是因为选择者基因 *en* 指导后隔间细胞的分类,而在前隔间细胞中是由 Hh 信号传导来指导前隔间细胞的分类[15, 101, 102]。后隔间区域的细胞如果缺失 *en*(突变克隆)就会进入前隔间区域内。前隔间细胞如果缺失 Hh 信号的传递者 *smoothened* 基因后,就会进入后隔间区域内。Dahmann 和 Basler 提出了一个模型,用来解释 *en* 和 Hh 信号传导如何通过调控推定的细胞亲和基因来分离前/后隔间细胞的[101]。这些推定的细胞亲和性基因的表达,在后隔间细胞是由 *en* 调节到低水平,在远离前/后隔间边界的前隔间细胞中由于接受不到 Hh 信号就由 Ci[抑制态]调节到低水平,然而前隔间的边界细胞(组织者)由于接受到 Hh 信号则由 Ci[激活态]调节到高水平。因此,在前/后隔间边界处,前/后隔间细胞在表达推定的细胞亲和性分子的水平上有显著差异,这就足够维持前/后隔间细胞在它们的边界处保持分离,从而维护前/后隔间边界的稳定性,进而维护组织者的范围和形状。

对于果蝇翅的背/腹隔间边界的维护,选择者 *ap* 基因同样可以触发一种信号机制来避免背/腹隔间细胞之间的相互混合。在背隔间区域中,被 *ap* 激活的 *fng* 可以调节 N 的配基 Delta 与 Serrate 的活力来激活 N 受体[103]。*fng* 和 *n* 都对背/腹边界的维护起关键作用:即使翅芽中有正常活性的 Ap 存在,克隆细胞如果缺失 *fng* 或 *n* 也都不能识别背/腹边界[103, 104]。这些可扩散的信号分子能引起细胞亲和性的分化,表明细胞亲和性也许是梯度分布的。在成虫的腹部已找到存在这种梯度的证据[105]。

Ap 的 2 个靶标基因 *capricious*(*caps*)和 *tartan*(*trn*)对细胞亲和性的分化也有作用,这 2 个基因都编码富含亮氨酸重复序列的蛋白质,当背/腹隔间建立、细胞亲和性分化时,这些蛋白特异性地在背隔间表达[106]。在腹隔间区域异位表达 *caps* 或 *trn* 会导致细胞死亡或者向背/腹边界移动;但当背隔间细胞缺失这 2 个基因时,仍保持原亲和性。

4　有关构造形成的更深层次的问题

一般来说,脊椎动物和无脊椎动物的器官的构造形成,包括细胞生长、存活、增殖和分化,被几个保守的信号分子控制,这些信号分子在不同的浓度阈值水平上有机配合,共同来决定特定细胞的命运。对信号分子最重要的细胞反应之一就是要在特定位置激活特定基因的表达,以便能在正确的所需位置来决定细胞的命运。此外,细胞水平上的反应还包括在特定的位置形成特定的形貌,以及受细胞凋亡机制支配的去除不正常和不需要的细胞。Dpp 也被认为是一种细胞存活因子,在果蝇翅芽的囊区(wing disc pouch)(翅芽的中心区域,以后发育为成虫的翅)促进细胞的存活[51, 53, 54, 67, 78, 107, 108]。克隆细胞如果缺失 Dpp 信号(例如移除 Tkv 的功能)就会从翅囊细胞层中移除。这种细胞会发生由 JNK 途径介导的细胞凋亡。*Tkv* 突变细胞是如何诱导 JNK 介导的细胞凋亡?为了获得大尺寸的克隆来进一步分析,通过制造 *tkv bsk* 双突变(*bsk* 编码 JNK)克隆,来同时阻断 Dpp 信号传导和抑制细胞凋亡,然后分析细胞的存活和形貌发生。研究表明,*tkv bsk* 双突变细胞丧失了与周围细胞的正常接触,并从翅囊细胞层中被挤出。这些细胞形貌上的变化和细胞的主要骨架蛋白的改变相关联,包括丝状肌动蛋白的富集、存在于正常细胞中的顶端微管网络的丧失和基于钙粘着蛋白的突变细胞与周围正常细胞间的紧密连接

的丧失[109]。另外一种基于 UAS-Flp 的制造 *tkv* 突变克隆的实验也证实了这一结果[110]。因此 Dpp 在翅芽细胞中作为一种存活因子，是通过精心安排正确的细胞骨架蛋白的表达和组装，以及维护正常的细胞间的接触来起作用的。但是，Dpp 到底是通过哪些靶标基因来直接调控细胞骨架蛋白的表达和组装？目前只知道在野生型翅芽中，细胞中的微管网和 Dpp 信号在前后轴线上的传导范围相关[109, 110]。最新的进展已经发现了 Dpp 的靶标基因之一 *omb* 的正常表达对维护前/后隔间边界细胞的正确形貌有着关键的作用。翅芽细胞如果不能表达足量的 Omb 蛋白，就会导致前/后隔间边界的细胞形貌发生剧烈改变，从细胞顶端处开始大幅度缩短形成一条深沟，伴随着骨架蛋白的改变[111, 112]。并且，仅仅在后隔间细胞内抑制 *omb* 的表达，就足以诱导翅芽的前/后隔间边界的细胞形成深沟，这条深沟会在蛹期将翅的前/后隔间分开，导致成虫翅在中央处分叉，丧失飞行功能[111]。后续的研究会集中在 Dpp 的靶标基因 *omb* 和 *sal* 到底是如何介导 Dpp 在细胞形貌发生中的作用，以及通过何种途径来调控细胞骨架蛋白的表达和组装。

前述的关于隔间边界的流行模型认为，控制细胞在前/后隔间边界处进行分离的 Hh 信号是完全由后隔间向前隔间单向传递的。然而，前隔间细胞可以通过 Dpp 反馈信号到后隔间细胞，据此，有人提出假设，认为前/后隔间细胞的分离有可能是通过由后向前（Hh）和由前向后的双向信号传导来控制的，并且 Dpp 信号极有可能和这种由前向后的信号传导有关[9, 102]。这个假设得到下述观察的支持，在 *dpp* 的亚等位基因突变的翅芽中，前/后隔间边界不再是比较直的界线，而是扭曲的[34]。然而，这一研究并没有阐述保持前/后隔间的正常边界是否需要 Dpp 信号传导以及在哪些细胞里需要。通过分析已标记的不能传导 Dpp 信号的克隆细胞在前/后隔间边界处的分离行为，发现一种针对 Dpp 的并由 *omb* 来介导的基因转录反应是必须的。前隔间细胞需要 *omb*，而后隔间细胞并不需要 *omb* 来维护前后隔间的边界。而且，有证据表明，Hh 信号传导所控制的前隔间细胞在前/后边界处的分离需要 Omb 的活力。如果细胞表达不同水平的 *omb*，这些细胞就会从周围细胞中分离出来，这种行为依赖于 Omb 的浓度。因此提出假说，由 Omb 介导的 Dpp 信号传导赋予翅芽细胞不同的亲和性，以此协助 Hh 信号来指导前隔间细胞在前/后边界处的分离[113]。

在翅的构造形成过程中，中心区域的形成除了需要 Dpp 之外，也离不开 Hh 信号传导[114]。例如，Hh 的靶标基因之一 *collier*（*col*）与翅的第 3 和第 4 条纵脉的构造形成有关[115, 116]。此外，和 Dpp 类似的器官成形素 Wg 沿着翅的背腹轴线来控制翅的构造形成[91]。已经有一些证据初步表明，这 3 个信号途径是被整合到一起来为细胞的命运决定提供准确的位置信息。在组织发育过程中，Hh 信号传导对 Dpp 的信号传导有负调控作用，它是由 Hh 的靶标基因 *mtv* 来介导的对 *tkv* 的转录进行抑制调控[38, 117]。在背/腹边界处，Wg 和 N 信号传导抑制 Hh 的靶标基因的表达（例如 *col*）[118]。此外，选择者蛋白 En 和 Ap 在细胞命运决定方面也起到重要作用。因此，在翅的发育过程中，这些有关构造形成的信号途径必定存在一种复杂的交互应答来协同引发细胞的反应。进一步揭示这些信号途径的交互应答的分子机制，对于理解细胞如何整合不同的构造形成信息非常有用。为了揭示这 3 种信号系统的交互应答细节，在缺少 Dpp 信号传导的克隆细胞中，检测了 Hh 和 Wg 两种信号传导活力以及 En 和 Ap 两种选择者蛋白的变化。结果表明，Hh 的靶标基因 *col* 的表达以及靠近背/腹边界的对 N/Wg 的抑制作用都需要 Dpp 信号传导。此外，保持 En 的正常表达以及抑制 Ap 在腹隔间的表达都需要 Dpp 信号传导[119]。这些结果表明，Hh、Dpp 和 Wg 3 个信号途径之间存在交互应答作用，从而将决定细胞命运的多种信息有机地整合到一起，来协调地指导翅的构造形成。

参 考 文 献

1 Spemann H., Mangold H. Induction of embryonic primordia by implantation of organizers from a different species. *Int. J. Dev. Biol.*, 2001, **45** (1): 13 ~ 38.

2 Saunders J. W., Gasseling M. T. Trans-filter propagation of apical ectoderm maintenance factor in the chick embrvo wing bud. *Dev. Biol.*, 1963, **7**: 64 ~ 78.

3 Tickle C., Summerbell D., Wolpert L. Positional signalling and specification of digits in chick limb morphogenesis. *Nature*, 1975, **254** (5 497): 199 ~ 202.

4 Yamada T., Takeda Y., Kawasaki Y., *et al.* Determination of thiabendazole (TBZ) in grapefruit. *Eisei Shikenjo Hokoku*, 1991, (109): 100 ~ 105.

5 Blair S. S. Lineage compartments in Drosophila. *Curr. Biol.*, 2003, **13** (14): R548 ~ 551.

6 Dahmann C., Basler K. Compartment boundaries: at the edge of development. *Trends. Genet.*, 1999, **15** (8): 320 ~ 326.

7 Irvine K. D., Rauskolb C. Boundaries in development: formation and function. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.*, 2001, **17**: 189 ~ 214.

8 Tepass U., Godt D., Winklbauer R. Cell sorting in animal development: signalling and adhesive mechanisms in the formation of tissue boundaries. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 2002, **12** (5): 572 ~ 582.

9 Sanson B., White P., Vincent J. P. Uncoupling cadherin-based adhesion from wingless signalling in Drosophila. *Nature*, 1996, **383**: 627 ~ 630.

10 Pastor-Pareja J. C., Grawe F., Martin-Blanco E., *et al.* Invasive cell behavior during Drosophila imaginal disc eversion is mediated by the JNK signaling cascade. *Dev. Cell*, 2004, **7** (3): 387 ~ 399.

11 Jazwinska A., Kirov N., Wieschaus E., *et al.* The Drosophila gene brinker reveals a novel mechanism of Dpp target gene regulation. *Cell*, 1999, **96** (4): 563 ~ 573.

12 Bryant P. J. Localized cell death caused by mutations in a Drosophila gene coding for a transforming growth factor-beta homolog. *Dev. Biol.*, 1988, **128** (2): 386 ~ 395.

13 Morata G., Lawrence P. A. Control of compartment development by the engrailed gene in Drosophila. *Nature*, 1975, **255** (5 510) 614 ~ 617.

14 Crick F. H., Lawrence P. A. Compartments and polyclones in insect development. *Science*, 1975, **189** (4 200): 340 ~ 347.

15 del Alamo R. D., Terriente F. J., Diaz-Benjumea F. J. The role of the T-box gene optomotor-blind in patterning the Drosophila wing. *Dev. Biol.*, 2004, **268** (2): 481 ~ 492.

16 Basler K., Struhl G. Compartment boundaries and the control of Drosophila limb pattern by hedgehog protein. *Nature*, 1994, **368** (6 468): 208 ~ 214.

17 Wurst W., Bally-Cuif L. Neural plate patterning: upstream and downstream of the isthmic organizer. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2001, **2** (2): 99 ~ 108.

18 Rhinn M., Brand M. The midbrain-hindbrain boundary organizer. *Curr. Opin. Neurobiol.*, 2001, **11** (1): 34 ~ 42.

19 Larsen C. W., Zeltser L. M., Lumsden A. Boundary formation and compartition in the avian diencephalon. *J. Neurosci.*, 2001, **21** (13): 4 699 ~ 4 711.

20 Scholpp S., Lohs C., Brand M. Engrailed and Fgf8 act synergistically to maintain the boundary between diencephalon and mesencephalon. *Development*, 2003, **130** (20): 4 881 ~ 4 893.

21 Fishell G., Mason C. A., Hatten M. E. Dispersion of neural progenitors within the germinal zones of the forebrain. *Nature*, 1993, **362** (6 421): 636 ~ 638.

22 Fraser S., Keynes R., Lumsden A. Segmentation in the chick embryo hindbrain is defined by cell lineage restrictions. *Nature*, 1990, **344** (6 265): 431 ~ 435.

23 Figdor M. C., Stern C. D. Segmental organization of embryonic diencephalon. *Nature*, 1993, **363** (6 430): 630 ~ 634.

24 Altabef M., Clarke J. D., Tickle C. Dorso-ventral ectodermal compartments and origin of apical ectodermal ridge in developing chick limb. *Development*, 1997, **124** (22): 4 547 ~ 4 556.

25 Harland R. M. Neural induction in Xenopus. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, 1994, **4** (4): 543 ~ 549.

26 Slack J. M. Inducing factors in Xenopus early embryos. *Curr. Biol.*, 1994, **4** (2): 116 ~ 126.

27 Tickle C., Alberts B., Wolpert L., *et al.* Local application of retinoic acid to the limb bond mimics the action of the polarizing region. *Nature*, 1982, **296** (5 857): 564 ~ 566.

28 Fietz M. J., Concordet J. P., Barbosa R., *et al.* The hedgehog gene family in Drosophila and vertebrate development. *Dev. Suppl.*, 1994: 43 ~ 51.

29 Tickle C., Eichele G. Vertebrate limb development. *Annu. Rev. Cell Biol.*, 1994, **10**: 121 ~ 152.

30 Kornberg T., Siden I., O'Farrell P., *et al.* The engrailed locus of Drosophila: in situ localization of transcripts reveals compartment-specific expression. *Cell*, 1985, **40** (1): 45 ~ 53.

31 Poole S. J., Kauvar L. M., Drees B., *et al.* The engrailed locus of Drosophila: structural analysis of an

embryonic transcript. *Cell*, 1985, **40** (1): 37 ~ 43.

32 Lawrence P. A., Morata G. Homeobox genes: their function in Drosophila segmentation and pattern formation. *Cell*, 1994, **78** (2): 181 ~ 189.

33 Blair S. S. Compartments and appendage development in Drosophila. *Bioessays*, 1995, **17** (4): 299 ~ 309.

34 Hidalgo A. Three distinct roles for the engrailed gene in Drosophila wing development. *Curr. Biol.*, 1994, **4** (12): 1 087 ~ 1 098.

35 Guillen I., Mullor J. L., Capdevila J., *et al*. The function of engrailed and the specification of Drosophila wing pattern. *Development*, 1995, **121** (10): 3 447 ~ 3 456.

36 Sanicola M., Sekelsky J., Elson S., *et al*. Drawing a stripe in Drosophila imaginal disks: negative regulation of decapentaplegic and patched expression by engrailed. *Genetics*, 1995, **139** (2): 745 ~ 756.

37 Simmonds A. J., Brook W. J., Cohen S. M., *et al*. Distinguishable functions for engrailed and invected in anterior-posterior patterning in the Drosophila wing. *Nature*, 1995, **376** (6 539): 424 ~ 427.

38 Minami M., Kinoshita N., Kamoshida Y., *et al*. brinker is a target of Dpp in Drosophila that negatively regulates Dpp-dependent genes. *Nature*, 1999, **398** (6 724): 242 ~ 246.

39 Lee J. J., von Kessler D. P., Parks S., *et al*. Secretion and localized transcription suggest a role in positional signaling for products of the segmentation gene hedgehog. *Cell*, 1992, **71** (1): 33 ~ 50.

40 Mohler J., Vani K. Molecular organization and embryonic expression of the hedgehog gene involved in cell-cell communication in segmental patterning of Drosophila. *Development*, 1992, **115** (4): 957 ~ 971.

41 Mohler J. Requirements for hedgehod, a segmental polarity gene, in patterning larval and adult cuticle of Drosophila. *Genetics*, 1988, **120** (4): 1 061 ~ 1 072.

42 Riddle R. D., Johnson R. L., Laufer E., *et al*. Sonic hedgehog mediates the polarizing activity of the ZPA. *Cell*, 1993, **75** (7): 1 401 ~ 1 416.

43 Padgett R. W., St Johnston R. D., Gelbart W. M. A transcript from a Drosophila pattern gene predicts a protein homologous to the transforming growth factor-beta family. *Nature*, 1987, **325** (6 099): 81 ~ 84.

44 Masucci J. D., Miltenberger R. J., Hoffmann F. M. Pattern-specific expression of the Drosophila decapentaplegic gene in imaginal disks is regulated by 3′ cis-regulatory elements. *Genes Dev.*, 1990, **4** (11): 2 011 ~ 2 023.

45 Capdevila J., Guerrero I. Targeted expression of the signaling molecule decapentaplegic induces pattern duplications and growth alterations in Drosophila wings. *Embo J.*, 1994, **13** (19): 4 459 ~ 4 468.

46 Zecca M., Basler K., Struhl G. Sequential organizing activities of engrailed, hedgehog and decapentaplegic in the Drosophila wing. *Development*, 1995, **121** (8): 2 265 ~ 2 278.

47 Nellen D., Burke R., Struhl G., *et al*. Direct and long-range action of a DPP morphogen gradient. *Cell*, 1996, **85** (3): 357 ~ 368.

48 Singer M. A., Penton A., Twombly V., *et al*. Signaling through both type I DPP receptors is required for anterior-posterior patterning of the entire Drosophila wing. *Development*, 1997, **124** (1): 79 ~ 89.

49 Lecuit T., Brook W. J., Ng M., *et al*. Two distinct mechanisms for long-range patterning by Decapentaplegic in the Drosophila wing. *Nature*, 1996, **381** (6 581): 387 ~ 393.

50 Entchev E. V., Schwabedissen A., Gonzalez-Gaitan M. Gradient formation of the TGF-beta homolog Dpp. *Cell*, 2000, **103** (6): 981 ~ 991.

51 Brummel T. J., Twombly V., Marques G., *et al*. Characterization and relationship of Dpp receptors encoded by the saxophone and thick veins genes in Drosophila. *Cell*, 1994, **78** (2): 251 ~ 261.

52 Letsou A., Arora K., Wrana J. L., *et al*. Drosophila Dpp signaling is mediated by the punt gene product: a dual ligand-binding type II receptor of the TGF beta receptor family. *Cell*, 1995, **80** (6): 899 ~ 908.

53 Nellen D., Affolter M., Basler K. Receptor serine/threonine kinases implicated in the control of Drosophila body pattern by decapentaplegic. *Cell*, 1994, **78** (2): 225 ~ 237.

54 Penton A., Chen Y., Staehling-Hampton K., *et al*. Identification of two bone morphogenetic protein type I receptors in Drosophila and evidence that Brk25D is a decapentaplegic receptor. *Cell*, 1994, **78** (2): 239 ~ 250.

55 Ruberte E., Marty T., Nellen D., *et al*. An absolute requirement for both the type II and type I receptors, punt and thick veins, for dpp signaling in vivo. *Cell*, 1995, **80** (6): 889 ~ 897.

56 Raftery L. A., Sutherland D. J. TGF-beta family signal transduction in Drosophila development: from Mad to Smads. *Dev. Biol.*, 1999, **210** (2): 251 ~ 268.

57 Zimmerman C. M., Padgett R. W. Transforming growth factor beta signaling mediators and modulators. *Gene*, 2000, **249** (1-2): 17 ~ 30.

58 Zhang H., Levine M., Ashe H. L. Brinker is a sequence-

specific transcriptional repressor in the Drosophila embryo. *Genes Dev.*, 2001, **15** (3): 261 ~ 266.

59 Marty T., Muller B., Basler K., *et al*. Schnurri mediates Dpp-dependent repression of brinker transcription. *Nat. Cell Biol.*, 2000, **2** (10): 745 ~ 749.

60 Arora K., Dai H., Kazuko S. G., *et al*. The Drosophila schnurri gene acts in the Dpp/TGF beta signaling pathway and encodes a transcription factor homologous to the human MBP family. *Cell*, 1995, **81** (5): 781 ~ 790.

61 Grieder N. C., Nellen D., Burke R., *et al*. Schnurri is required for Drosophila Dpp signaling and encodes a zinc finger protein similar to the mammalian transcription factor PRDII-BF1. *Cell*, 1995, **81** (5): 791 ~ 800.

62 Campbell G., Tomlinson A. Transducing the Dpp morphogen gradient in the wing of Drosophila: regulation of Dpp targets by brinker. *Cell*, 1999, **96** (4): 553 ~ 562.

63 Torres-Vazquez J., Warrior R., Arora K. Schnurri is required for dpp-dependent patterning of the Drosophila wing. *Dev. Biol.*, 2000, **227** (2): 388 ~ 402.

64 Muller B., Hartmann B., Pyrowolakis G., *et al*. Conversion of an extracellular Dpp/BMP morphogen gradient into an inverse transcriptional gradient. *Cell*, 2003, **113** (2): 221 ~ 233.

65 Pflugfelder G. O., Roth H., Poeck B. A homology domain shared between Drosophila optomotor-blind and mouse Brachyury is involved in DNA binding. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1992, **186** (2): 918 ~ 925.

66 Sivasankaran R., Vigano M. A., Muller B., *et al*. Direct transcriptional control of the Dpp target omb by the DNA binding protein Brinker. *Embo J.*, 2000, **19** (22): 6 162 ~ 6 172.

67 Martin-Castellanos C., Edgar B. A. A characterization of the effects of Dpp signaling on cell growth and proliferation in the Drosophila wing. *Development*, 2002, **129** (4): 1 003 ~ 1 013.

68 Tsuneizumi K., Nakayama T., Kamoshida Y., *et al*. Daughters against dpp modulates dpp organizing activity in Drosophila wing development. *Nature*, 1997, **389** (6 651): 627 ~ 631.

69 Kuhnlein R. P., Frommer G., Friedrich M., *et al*. Spalt encodes an evolutionarily conserved zinc finger protein of novel structure which provides homeotic gene function in the head and tail region of the Drosophila embryo. *Embo J.*, 1994, **13** (1): 168 ~ 179.

70 de Celis J. F., Barrio R., Kafatos F. C. A gene complex acting downstream of dpp in Drosophila wing morphogenesis. *Nature*, 1996, **381** (6 581): 421 ~ 424.

71 Reuter D., Kuhnlein R. P., Frommer G., *et al*. Regulation, function and potential origin of the Drosophila gene spalt adjacent, which encodes a secreted protein expressed in the early embryo. *Chromosoma*, 1996, **104** (6): 445 ~ 454.

72 Sturtevant M. A., Biehs B., Marin E., *et al*. The spalt gene links the A/P compartment boundary to a linear adult structure in the Drosophila wing. *Development*, 1997, **124** (1): 21 ~ 32.

73 Lunde K., Biehs B., Nauber U., *et al*. The knirps and knirps-related genes organize development of the second wing vein in Drosophila. *Development*, 1998, **125** (21): 4 145 ~ 4 154.

74 de Celis J. F., Barrio R. Function of the spalt/spalt-related gene complex in positioning the veins in the Drosophila wing. *Mech. Dev.*, 2000, **91** (1-2): 31 ~ 41.

75 Barrio R., de Celis J. F. Regulation of spalt expression in the Drosophila wing blade in response to the Decapentaplegic signaling pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2004, **101** (16): 6 021 ~ 6 026.

76 Wilson V., Conlon F. L. The T-box family. *Genome Biol.*, 2002, **3** (6): REVIEWS3008.

77 Tada M., Smith J. C. T-targets: clues to understanding the functions of T-box proteins. *Dev. Growth Differ.*, 2001, **43** (1): 1 ~ 11.

78 Brook W. J., Cohen S. M. Antagonistic interactions between wingless and decapentaplegic responsible for dorsal-ventral pattern in the Drosophila Leg. *Science*, 1996, **273** (5 280): 1 373 ~ 1 377.

79 Kispert A., Herrmann B. G., Leptin M., *et al*. Homologs of the mouse Brachyury gene are involved in the specification of posterior terminal structures in Drosophila, Tribolium, and Locusta. *Genes Dev.*, 1994, **8** (18): 2 137 ~ 2 150.

80 Porsch M., Hofmeyer K., Bausenwein B. S., *et al*. Isolation of a Drosophila T-box gene closely related to human TBX1. *Gene*, 1998, **212** (2): 237 ~ 248.

81 Reim I., Lee H. H., Frasch M. The T-box-encoding Dorsocross genes function in amnioserosa development and the patterning of the dorsolateral germ band downstream of Dpp. *Development*, 2003, **130** (14): 3 187 ~ 3 204.

82 Stathopoulos A., Van Drenth M., Erives A., *et al*. Whole-genome analysis of dorsal-ventral patterning in the Drosophila embryo. *Cell*, 2002, **111** (5): 687 ~ 701.

83 Pflugfelder G. O., Heisenberg M. Optomotor-blind of Drosophila melanogaster: a neurogenetic approach to optic lobe development and optomotor behaviour. *Comp. Biochem. Physiol. A Physiol.*, 1995, **110** (3): 185 ~ 202.

84 Grimm S., Pflugfelder G. O. Control of the gene optomotor-blind in Drosophila wing development by decapentaplegic and wingless. *Science*, 1996, **271** (5 255): 1 601 ~ 1 604.

85 Cook O., Biehs B., Bier E. brinker and optomotor-blind act coordinately to initiate development of the L5 wing vein primordium in Drosophila. *Development*, 2004, **131** (9): 2 113 ~ 2 124.

86 Blair S. S., Brower D. L., Thomas J. B., *et al*. The role of apterous in the control of dorsoventral compartmentalization and PS integrin gene expression in the developing wing of Drosophila. *Development*, 1994, **120** (7): 1 805 ~ 1 815.

87 Bruckner K., Perez L., Clausen H., *et al*. Glycosyltransferase activity of Fringe modulates Notch-Delta interactions. *Nature*, 2000, **406** (6 794): 411 ~ 415.

88 Panin V. M., Papayannopoulos V., Wilson R., *et al*. Fringe modulates Notch-ligand interactions. *Nature*, 1997, **387** (6 636): 908 ~ 912.

89 Doherty D., Feger G., Younger-Shepherd S., *et al*. Delta is a ventral to dorsal signal complementary to Serrate, another Notch ligand, in Drosophila wing formation. *Genes Dev.*, 1996, **10** (4): 421 ~ 434.

90 Chung M. S., Kim H. J., Kang H. S., *et al*. Locational relationship of the supraorbital notch or foramen and infraorbital and mental foramina in Koreans. *Acta Anat.* (*Basel*), 1995, **154** (2): 162 ~ 166.

91 Neumann C. J., Cohen S. M. Long-range action of Wingless organizes the dorsal-ventral axis of the Drosophila wing. *Development*, 1997, **124** (4): 871 ~ 880.

92 Rulifson E. J., Blair S. S. Notch regulates wingless expression and is not required for reception of the paracrine wingless signal during wing margin neurogenesis in Drosophila. *Development*, 1995, **121** (9): 2 813 ~ 2 824.

93 Zecca M., Basler K., Struhl G. Direct and long-range action of a wingless morphogen gradient. *Cell*, 1996, **87** (5): 833 ~ 844.

94 Couso J. P., Bate M., Martinez-Arias A. A wingless-dependent polar coordinate system in Drosophila imaginal discs. *Science*, 1993, **259** (5 094): 484 ~ 489.

95 Williams J. A., Paddock S. W., Carroll S. B. Pattern formation in a secondary field: a hierarchy of regulatory genes subdivides the developing Drosophila wing disc into discrete subregions. *Development*, 1993, **117** (2): 571 ~ 584.

96 Ng M., Diaz-Benjumea F. J., Vincent J. P., *et al*. Specification of the wing by localized expression of wingless protein. *Nature*, 1996, **381** (6 580): 316 ~ 318.

97 Phillips R. G., Whittle J. R. Wingless expression mediates determination of peripheral nervous system elements in late stages of Drosophila wing disc development. *Development*, 1993, **118** (2): 427 ~ 438.

98 Couso J. P., Martinez A. A. Notch is required for wingless signaling in the epidermis of Drosophila. *Cell*, 1994, **79** (2): 259 ~ 272.

99 Steinberg M. S. Reconstruction of tissues by dissociated cells. Some morphogenetic tissue movements and the sorting out of embryonic cells may have a common explanation. *Science*, 1963, **141**: 401 ~ 408.

100 Hadorn E., Anders G., Ursprung H. Combination derived from partial dissociated imaginal disks of various mutants and types of Drosophila. *J. Exp. Zool.*, 1959, **142**: 159 ~ 175.

101 Dahmann C., Basler K. Opposing transcriptional outputs of Hedgehog signaling and engrailed control compartmental cell sorting at the Drosophila A/P boundary. *Cell*, 2000, **100** (4): 411 ~ 422.

102 Blair S. S., Ralston A. Smoothened-mediated Hedgehog signalling is required for the maintenance of the anterior-posterior lineage restriction in the developing wing of Drosophila. *Development*, 1997, **124** (20): 4 053 ~ 4 063.

103 Rauskolb C., Correia T., Irvine K. D. Fringe-dependent separation of dorsal and ventral cells in the Drosophila wing. *Nature*, 1999, **401** (6 752): 476 ~ 480.

104 Micchelli C. A., Blair S. S. Dorsoventral lineage restriction in wing imaginal discs requires Notch. *Nature*, 1999, **401** (6 752): 473 ~ 476.

105 Lawrence P. A., Casal J., Struhl G. The hedgehog morphogen and gradients of cell affinity in the abdomen of Drosophila. *Development*, 1999, **126** (11): 2 441 ~ 2 449.

106 Milan M., Weihe U., Perez L., *et al*. The LRR proteins capricious and Tartan mediate cell interactions during DV boundary formation in the Drosophila wing. *Cell*, 2001, **106** (6): 785 ~ 794.

107 Posakony L. G., Raftery L. A., Gelbart W. M. Wing formation in *Drosophila melanogaster* requires decapentaplegic gene function along the anterior-posterior compartment boundary. *Mech. Dev.*, 1990, **33** (1): 69 ~ 82.

108 Adachi-Yamada T., O´Connor M. B. Morphogenetic apoptosis: a mechanism for correcting discontinuities in morphogen gradients. *Dev. Biol.*, 2002, **251** (1): 74 ~ 90.

109 Shen J., Dahmann C. Extrusion of cells with inappropriate

Dpp signaling from Drosophila wing disc epithelia. *Science*, 2005, **307** (5 716): 1 789 ~ 1 790.

110 Gibson M. C., Perrimon N. Extrusion and death of DPP/BMP-compromised epithelial cells in the developing Drosophila wing. *Science*, 2005, **307** (5 716): 1 785 ~ 1 789.

111 Shen J., Dorner C., Bahlo A., *et al*. Optomotor-blind suppresses instability at the A/P compartment boundary of the Drosophila wing. *Mech. Dev.*, 2008, **125** (3-4): 233 ~ 246.

112 Umemori M., Takemura M., Maeda K., *et al*. Drosophila T-box transcription factor Optomotor-blind prevents pathological folding and local overgrowth in wing epithelium through confining Hh signal. *Dev. Biol.*, 2007, **308** (1): 68 ~ 81.

113 Shen J., Dahmann C. The role of Dpp signaling in maintaining the Drosophila anteroposterior compartment boundary. *Dev. Biol.*, 2005, **279** (1): 31 ~ 43.

114 Mullor J. L., Calleja M., Capdevila J., *et al*. Hedgehog activity, independent of decapentaplegic, participates in wing disc patterning. *Development*, 1997, **124** (6): 1 227 ~ 1 237.

115 Crozatier M., Glise B., Khemici V., *et al*. Vein-positioning in the Drosophila wing in response to Hh; new roles of Notch signaling. *Mech. Dev.*, 2003, **120** (5): 529 ~ 535.

116 Crozatier M., Glise B., Vincent A. Connecting Hh, Dpp and EGF signalling in patterning of the Drosophila wing; the pivotal role of collier/knot in the AP organiser. *Development*, 2002, **129** (18): 4 261 ~ 4 269.

117 Funakoshi Y., Minami M., Tabata T. Mtv shapes the activity gradient of the Dpp morphogen through regulation of thickveins. *Development*, 2001, **128** (1): 67 ~ 74.

118 Glise B., Jones D. L., Ingham P. W. Notch and Wingless modulate the response of cells to Hedgehog signalling in the Drosophila wing. *Dev. Biol.*, 2002, **248** (1): 93 ~ 106.

119 Shen J. The role of Decapentaplegic (Dpp) in Drosophila wing development. *PhD Thesis*, Dresden Germany: Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics, 2004.

* * * \