

低温诱导海蜇螅状体横裂生殖的分子信号调控机制初探

吴晓雅^{1,2}, 龚先宇^{1,2}, 谭树亮³, 甄毓^{1,2,4}, 米铁柱^{1,2,4}

(1.海洋环境与生态教育部重点实验室, 山东 青岛 266100; 2.中国海洋大学 环境科学与工程学院, 山东 青岛 266100; 3.中国海洋大学 海洋生命学院, 山东 青岛 266003; 4.青岛海洋科学与技术国家实验室 海洋生态与环境科学功能实验室, 山东 青岛 266071)

摘要:海蜇生活史是由有性生殖的水母体世代和无性生殖的螅状体世代组成的。海蜇螅状体的无性繁殖是决定水母种群大小的主要繁殖方式。而作为螅状体无性生殖方式之一的横裂生殖是螅状体世代向水母体世代转变的唯一途径,其发生主要受温度调控。本研究对海蜇螅状体进行短期低温培养,比较分析低温诱导组 and 对照组螅状体转录组的差异,初步探究低温诱导对海蜇螅状体横裂生殖的影响及横裂生殖过程中的分子调控机制。研究结果显示,海蜇螅状体横裂生殖过程中出现 1655 条差异基因,分属于细胞生长、增殖、分化等信号转导通路,如转化生长因子信号通路 (transforming growth factor beta, TGF- β)、丝裂原活化蛋白激酶信号通路 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、细胞外分泌蛋白信号通路 (wingless-int, Wnt) 以及细胞周期介导的信号通路 (Cell Cycle) 等。在低温诱导下,上述信号通路均有所响应,但总体来看 Wnt 信号通路被抑制,其他 3 条通路被激活。通过分析,本研究初步展示了参与低温诱导海蜇螅状体横裂生殖的分子调控途径,为深入揭示海蜇横裂生殖的分子调控机制提供思路。

关键词:海蜇; 横裂生殖; 低温; 转录组; 信号通路

中图分类号:Q178.53 文献标识码:A 文章编号:1007-6336(2021)01-0066-07

Preliminary study on the molecular signaling regulation mechanism in *Rhopilema esculentum* polyps strobilation induced by low temperature

WU Xiao-ya^{1,2}, GONG Xian-yu^{1,2}, TAN Shu-liang³, ZHEN Yu^{1,2,4}, MI Tie-zhu^{1,2,4}

(1.Laboratory for Marine Ecology and Environmental Science, Qingdao 266100, China; 2.College of Environmental Science and Engineering, Ocean University of China, Qingdao 266100, China; 3.College of Marine Life Science, Ocean University of China, Qingdao 266003, China; 4.Laboratory for Marine Ecology and Environmental Science, Pilot National Laboratory for Marine Science and Technology (Qingdao), Qingdao 266071, China)

Abstract: The life cycle of *Rhopilema esculentum* involves pelagic medusa and benthic polyp. Asexual reproduction is the main reproduction method of *R. esculentum*. As one of the asexual reproductions, the strobilation is the only way to transform polyps to medusae, which is mainly regulated by temperature. In order to investigate the effects of low temperature induction and the molecular regulation mechanism in the strobilation, *R. esculentum* polyps were cultured at low temperature for a short period, and the transcriptome differences between the low temperature group and control group were compared and analyzed. Results showed

收稿日期:2019-11-15, 修订日期:2020-01-15

基金项目:国家重点研发计划课题项目(2017YFC1404402, 2017YFC1404404); 国家自然科学基金项目(41606135); 青岛海洋科学与技术国家实验室鳌山科技创新计划项目(2016ASKJ02)

作者简介:吴晓雅(1996—),女,河北邯郸人,硕士研究生,主要研究方向为海洋生态学, E-mail: wuxiaoya03@163.com

通讯作者:甄毓(1978—),男,江苏徐州人,副教授,主要研究方向为海洋分子生态学, E-mail: zhenyu@ouc.edu.cn

that there were 1655 differential expressed genes in the strobilation, which involved in TGF- β (transforming growth factor beta), MAPK (mitogen-activated protein kinase), Wnt (wingless-int) and Cell Cycle signaling pathways. Under the induction of low temperature, the above signaling pathways responded, but the Wnt signaling pathway was inhibited and the other three pathways were activated. This study preliminarily demonstrates the molecular regulation pathways involved in low temperature-induced *R. esculentum* polyps, which provides a help for further investigation of molecular regulation mechanism in strobilation of *R. esculentum*.

Key words: *Rhopilema esculentum*; strobilation; low temperature; transcriptome; signaling pathway

水母是海洋刺胞动物门中最常见的种类之一, 其中某些大型钵水母具有重要的经济价值, 在海洋渔业中占据着重要的地位^[1]。海蜇 (*Rhopilema esculenta* Kishinouye) 隶属于刺胞动物门(Cnidaria)、钵水母纲(Scyphozoa)、根口水母目(Rhizostomeae)、根口水母科(Hizostomadae)、海蜇属(*Rhopilema*)^[2]。食用价值及潜在的药用价值使海蜇成为我国重要的渔业资源之一。自 20 世纪 90 年代以来, 为补充海蜇的自然资源, 多地进行了增殖放流, 但由于海蜇对环境适应能力较差, 其资源匮乏的现状并没有得到明显改善^[3]。

海蜇生活史由无性繁殖的螅状体世代和有性繁殖的水母体世代组成的。海蜇无性繁殖方式包括足囊生殖和横裂生殖, 其中横裂生殖是海蜇螅状体世代向水母体世代转变的唯一途径, 也是决定海蜇种群大小的关键过程。横裂生殖的发生可由温度变化、内在节律以及外在环境中的化学信号引起^[4-6]。研究表明, 低温条件不仅能提高螅状体的成活率, 还能促使体型较大的旧螅状体生长一段时间后发生横裂生殖, 同时优化低温维持时长和低温程度可以提高海蜇螅状体横裂生殖的效率^[7-9]。目前, 关于海蜇横裂生殖分子调控机制研究的成果已经陆续发表, 例如, 周春娅等研究发现, Wnt5 是调控海蜇横裂生殖的重要因子^[10]; 骆晓蕊等研究发现, Notch 基因在螅状体、横裂体、碟状体以及水母体阶段皆有不同程度的表达, 并且在螅状体阶段的基因表达量是横裂体阶段的 1.85 倍^[11]; Ge 对海蜇(*R. esculentum*) 不同生长阶段的个体进行转录组测序, 获得了参与海蜇横裂生殖的特异性基因簇^[12]。上述文献为进一步研究海蜇横裂生殖的分子机制提供了新的视角。

本研究针对海蜇螅状体进行短期低温培养, 从转录水平上分析比较了低温诱导组和对照组螅状体转录组的差异, 探究了低温诱导对海蜇螅状体横裂生殖的影响及横裂生殖过程中的分子调控机制, 梳理了参与温度调控海蜇螅状体横裂生殖的信号转导通路。本研究为更深入地了解海蜇螅状体横裂生殖的分子调控机制奠定了基础, 以期为海蜇资源补充和刺胞动物暴发性增殖研究提供参考。

1 材料与方法

1.1 海蜇螅状体培养

海蜇螅状体由中国水产科学研究院黄海水产研究所提供。螅状体附着于聚乙烯波纹板上。培养条件为温度 (18 $\pm$ 1) $^{\circ}\text{C}$, 培养海水盐度为 32, pH 为 7.5, 自然光照条件, 每 3 d 进行足量投喂, 投喂饵料为卤虫 (*Artemia nauplius*) 无节幼虫, 培养 1 个月后进行后续实验。

实验前, 将聚乙烯波纹板剪成小板并剔除板上生长状态不好的海蜇螅状体, 每块板上保留 50 只左右的螅状体。对照组分别于第 1 d、第 3 d 投喂一次卤虫, 在室温下培养 7 d 后取样; 低温组于 4 $^{\circ}\text{C}$ 低温培养箱中培养 7 d (正常投喂), 再放置室温 (18 $^{\circ}\text{C}$) 培养 7 d (仅第 2 d 投喂一次) 后取样 (以免后期投喂的卤虫对后续实验造成影响)。取样时, 每组随机取 12 只正在进行横裂的螅状体置于冻存管中, 并以液氮保存, 用于后续实验。

1.2 样本总 RNA 提取和文库构建

采用 Trizol 方法提取海蜇螅状体总 RNA^[13], 用琼脂糖凝胶电泳和 Agilent 2100 分析检测总 RNA 样品的完整性。待样品检查合格后进行文库构建和库检, 库检合格后上机测序。

1.3 质量控制和转录本拼接

原始测序序列通过测序数据质量评估得到过滤后的序列(clean reads),之后采用 Trinity 对 clean reads 进行拼接,将得到的转录本序列用作后续分析的参考序列。选取每条基因中最长的转录本作为 Unigene 进行后续分析。

1.4 基因功能注释和差异基因富集分析

将转录组数据进行各数据库(Nr、Nt、Pfam、KOG、Swiss-prot、KEGG 和 GO)基因功能分析,并对获得的差异基因进行 GO 富集和 KEGG 富集分析。

2 结果与讨论

2.1 海蜇螅状体横裂生殖发生情况的统计

根据公式(1)分别计算低温处理组和对照组的螅状体横裂率(见图 1)^[14]。两组的海蜇螅状体都从第 4 d 开始发生横裂,第 5 d 横裂率分别为 5.7% 和 6.4%,第 7 d 对照组的横裂率为 10.6%,而此时低温组的横裂率为 25.7%,是对照组的 2.4 倍,证明低温可促进海蜇横裂生殖。横裂率的计算公式如下:

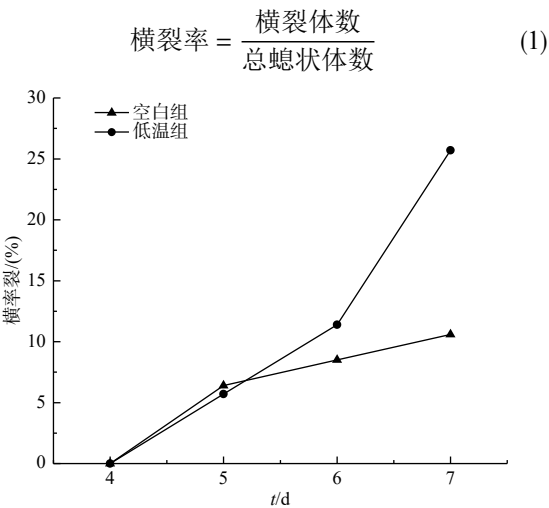


图 1 海蜇螅状体在低温处理下的横裂情况
Fig. 1 Strobilation of *Rhopilema esculentum* polyps in treatment of low temperature

2.2 转录本生物信息学分析

2.2.1 测序与拼接

螅状体总 RNA 提取后,成功构建了低温组和对照组的两个转录组文库,结果统计如表 1 所示,共得到 87197 条 Unigenes 用于后续分析。

表 1 高通量测序情况一览表
Tab.1 High throughput sequencing results

样品	原始序列条数	过滤后序列条数	过滤后序列总长度/G	GC含量/(%)
对照组	48430410	46168634	6.89	43.85
低温组	47653686	45720280	6.86	41.74

2.2.2 基因功能注释

七大数据库的基因功能注释成功率统计如图 2 所示。Nr 数据库比对成功的序列最多,占总 Unigenes 的 29.47%,其中比对成功率最高的物种是普通水螅(*Hydra vulgaris*)。其次是 GO 与 PFAM 数据库,分别有 27.87% 和 27.44% 的 Unigenes 注释成功。被注释到 Nt 数据库的 Unigenes 最少,仅占总 Unigenes 的 9.9%。

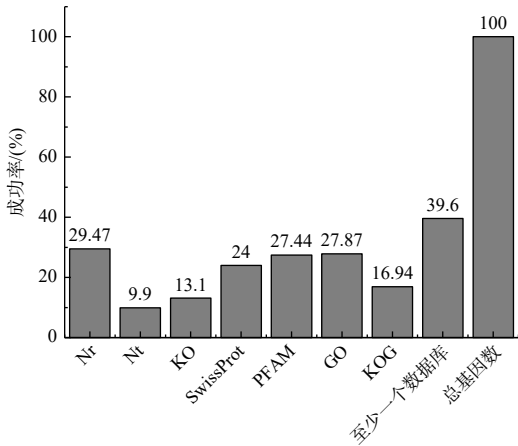


图 2 基因功能注释成功率统计
Fig. 2 Successful rates of gene annotation

2.2.3 差异基因 KEGG 富集分析

在本研究中共发现 1655 个差异基因。与对照组相比,低温处理组有 883 个基因的表达水平出现显著上调,772 个基因的表达水平下调。差异基因的 KEGG 富集分析结果如图 3 所示。图 3 包括了显著富集的 20 条 pathway 条目,其中富集最显著的信号通路包括蛋白质的消化和吸收、胰腺分泌、精氨酸和脯氨酸代谢、花生四烯酸代谢等通路。

2.2.4 与无性繁殖相关的信号通路和关键基因

选取 KEGG 富集到的与细胞增殖分化调控相关的 TGF-β、MAPK、Wnt 和 Cell cycle 4 条信号通路进行分析,富集到各个信号通路差异基因的详细信息如表 2 所示。

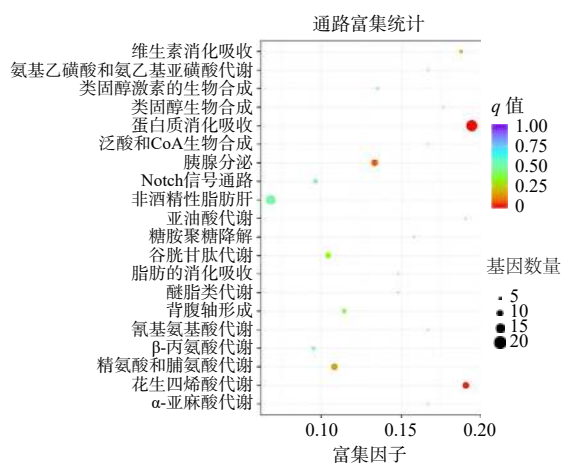


图3 差异基因 KEGG 富集分析

Fig. 3 KEGG enrichment analysis of differentially expressing genes

(1) TGF- β 信号通路

TGF- β 是一类影响自分泌和旁分泌细胞的分泌蛋白,在细胞增殖和凋亡等过程中发挥着重要作用。在本研究结果中,富集在 TGF- β 信号通路中的差异基因有 3 个: SMAD6/7 和两种 INHB (见图 4),其中 SMAD6 和 SMAD7 是 TGF- β 信号通路中的抑制性 SMAD,它们在 SMAD 依赖性的 TGF- β 信号通路中负反馈调节 R-SMADs

和 co-SMADs 的活性^[15]。INHB(Activin)还可以通过抑制 TGF- β 信号分子与受体结合来促进 TGF- β 信号通路的激活与传递。它们的表达水平下调有利于 TGF- β 信号通路的激活与传递,进而调控细胞的增殖分化。骆晓蕊通过 RACE 和 RT-PCR 技术克隆了室温培养下海蜇 TGF- β /SMADs 途径中 T β R-I 的 cDNA 全长,分析了 T β R-I 的 mRNA 在海蜇不同生长阶段表达水平的变化,结果发现该基因在水母体、螅状体、横裂体和碟状体 4 个阶段皆有表达,尤其在横裂体阶段的表达量最高,表明 T β R-I 基因可以调控海蜇横裂生殖过程^[16]。本实验虽然证明了 TGF- β 信号通路参与调控海蜇横裂生殖过程,但是该通路中经典信号因子 TGF- β 及其受体 T β R-I 并没有出现差异表达,可能是该培养条件对海蜇横裂生殖的诱导力度较小,也可能是低温培养抑制了其表达活性。总体而言,TGF- β 信号通路被激活以调控海蜇螅状体的横裂过程。

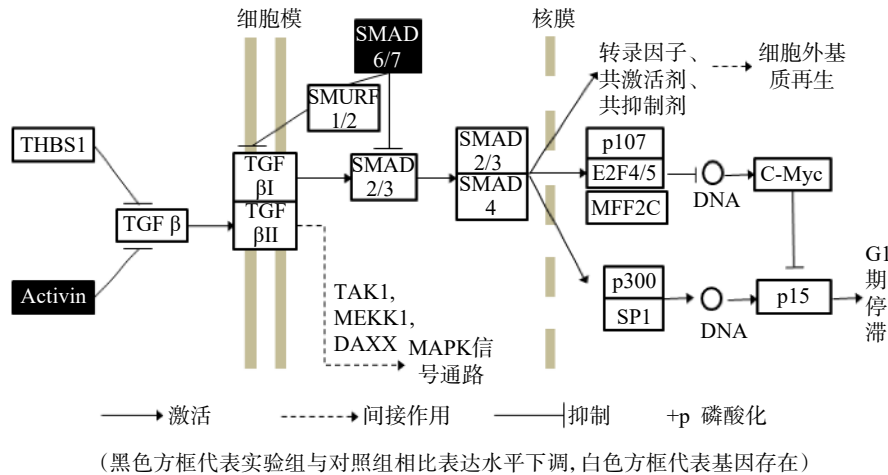
(2) MAPK 信号通路

本研究中富集在 MAPK 信号通路的差异基因有 9 个, JUN 和 FLNA 等 7 种基因的表达水平下调, HSPA1/8 和 RAP1A 两种基因的表达水

表2 低温培养条件下各个信号通路的差异基因及其表达水平变化

Tab.2 Differential genes and their changes of expressing level in each signal pathway in the treatment of low temperature

信号通路	UniGenes	KO序号	基因缩写	名称	Lf值
TGF-β信号通路	c46554_g1	K04667	INHBB	inhibin, beta	-1.6
	c50494_g1	K04677	SMAD6/7	mothers against decapentaplegic homolog 6/7	-1.7
	c52959_g1	K04667	INHBB	thrombospondin 1	-1.9
MAPK信号通路	c40451_g1	K04348	PPP3C	serine/threonine-protein phosphatase 2B catalytic subunit	-1.2
	c22780_g1	K03283	HSPA1/8	heat shock 70KDa protein 1/8	1.5
	c60974_g1	K04437	FLNA	filamin	-1.5
	c54862_g2	K04439	ARRB	beta-arrestin	-1.6
	c57676_g1	K04353	RAP1A	ras-related protein Rap-1A	1.5
	c49179_g1	K04459	DUSP	dual specificity MAP kinase phosphatase	-2.1
	c48018_g1	K04448	JUN	transcription factor AP-1	-1.4
	c52206_g1	K04409	PAK1	p21-activated kinase 1	-1.5
	c57687_g2	K04360	NTPK	neurotrophic tyrosine kinase receptor type	-1.2
Wnt信号通路	c55638_g2	K04511	PRICKLE	prickle	-3.2
	c50259_g1	K01645	CER1	cerberus 1 toxin substrate 1	4.9
	c48018_g1	K04448	JUN	transcription factor AP-1	-1.4
	c58440_g1	k03068	LRP5/6	low density lipoprotein receptor-related protein 5/6	1.1
	c40451_g1	K04348	PPP3C	serine/threonine-protein phosphatase 2B catalytic subunit	-1.2
Cell Cycle通路	c47501_g1	K03348	APC1	anaphase-promotion complex subunit 1	2.0
	c46784_g1	K06630	YWHAEB	14-3-3 protein beta/theta/zeta	-1.6

图 4 海蜇转录组中 TGF- β 信号通路Fig. 4 TGF- β signaling pathway in *Rhopilema esculentum* transcriptome

平上调(见图 5)。c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)以及 p38 都是 MAPK 家族中的主要成员。JNK 信号通路可通过两种机制激活, 一种是通过 MAP3K 识别并激活 MAP2K, 进而使 MAP2K 识别并激活 MAPK; 另一种是通过一些支架蛋白组装成 JNK 信号传导模块^[17]。研究表明, FLNA 和 ARRB 可能是支架蛋白, 参与 JNK 模块的组建^[18], 而支架蛋白可以用来连接 MAPK 模块成员^[19]。在本实验结果中, FLNA 和 ARRB 的下调抑制了激活 JNK 途径的第二种机制, 同时 PPP3C 的下调会造成 NFAT-2 以及 NFAT-4 的积累, 而 NFATs 是调控细胞分

化的关键调节因子^[20], 因而这将有有利于细胞分化过程的进行。JUN 有碍于体细胞重编程, 其表达水平下调有利于细胞增殖。研究结果显示, MKP 基因表达水平下调, 由于该基因对 p38 蛋白以及 JNK 通路具有抑制作用, 其表达水平下调有利于激活 p38 MAPK 信号通路和 JNK 信号通路, 进而调控细胞周期。大部分差异基因集中在 JNK MAPK 信号通路中, 说明该信号通路相对于 p38 MAPK 信号通路对低温的响应更加敏感, 而支架蛋白的下调证明了 JNK 主要通过第一种机制来调控海蜇的横裂过程。

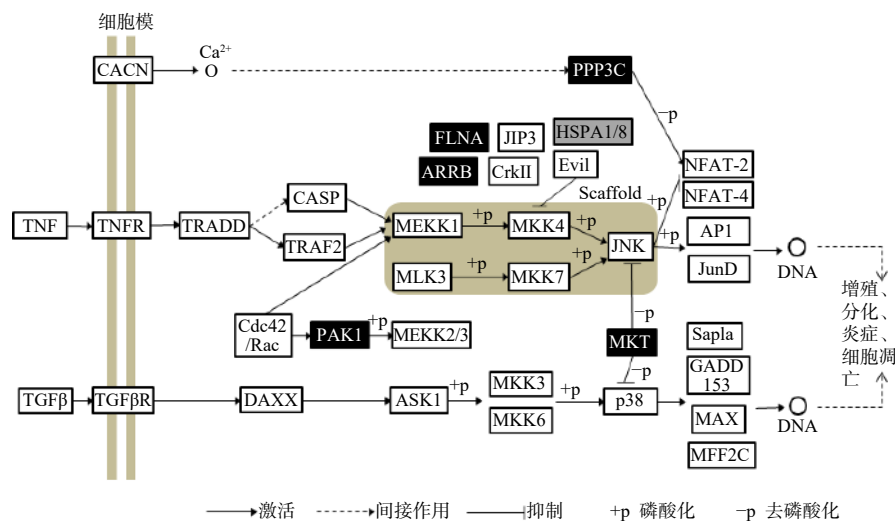


图 5 海蜇转录组中 JNK 和 p38 MAPK 信号通路

Fig. 5 JNK and p38 MAPK signaling pathway in *Rhopilema esculentum* transcriptome

(3) Wnt 信号通路

Wnt 信号通路可能是调控早期多细胞生物轴向分化过程的重要枢纽。Wnt/ β -catenin 信号通路可调控后生动物的体轴发育^[21]。Chera 等曾提出,不同类型的损伤会诱导 Hydra 头部产生不同的再生模式,但其仍然会聚集在中央效应器 Wnt3 上^[22]。除此之外, Wnt 信号通路在螅状体的无性生殖过程中具有重要的调控作用。Philipp 等的研究结果显示, Wnt 5、Wnt 8、Frizzled 2 和 Dsh 基因仅在出芽部位和触手部位表达,证明了 Wnt 信号途径调控螅状体的出芽生殖过程^[23]。周春娅探究了 Wnt 信号通路中的关键基因在室温培养下的海蜇不同生长阶段中的表达水平差异,结果发现 Wnt4、Wnt5 以及 Frizzled1 基因在海蜇的 4 个阶段都有表达,并且都在横裂体阶段的表达量最高,表明 Wnt 信号途径中这 3 个基因

都参与了海蜇横裂生殖的调控^[24]。但是在本实验中这些基因并没有出现差异表达,其原因可能是此诱导条件不足以使 Wnt 信号途径中的基因出现差异表达,也可能是低温培养条件抑制了这些基因的表达。本研究结果显示,富集在 Wnt 信号通路中的差异基因有 5 个,分别为 PRICKLE、CER1、JUN、LRP5/6 和 PPP3C(见图 6)。其中,出现在经典 Wnt 信号通路中的差异基因有 LRP5/6 和 JUN,分别上调和下调表达;LRP5/6 能够与 Frizzled 受体相结合共同介导 Wnt 信号通路,其表达水平的上调会引起该通路的传递信号增强;CER1 能够抑制 Wnt 与 Frizzled 受体结合,因此 CER1 表达水平的上调反而会削弱 Wnt 信号传递;JUN 表达水平出现下调,说明经典 Wnt 信号通路在海蜇螅状体横裂生殖过程中的调控作用并不明显。

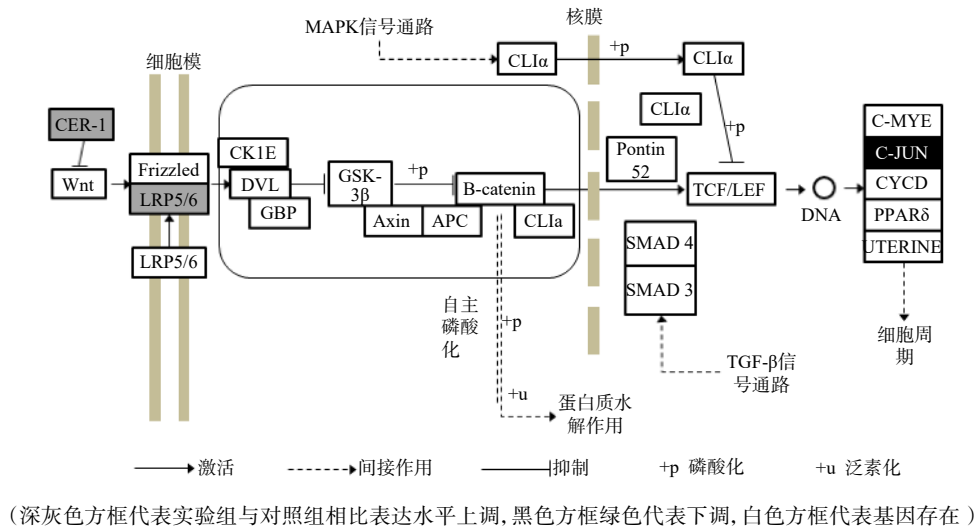


图 6 海蜇转录组中 Wnt 信号通路

Fig. 6 Wnt signaling pathway in *Rhopilema esculentum* transcriptome

(4) Cell Cycle 信号通路

海蜇螅状体横裂生殖过程依靠的是细胞的分裂和分化,细胞周期信号通路具有重要的调控作用。本研究中富集在 Cell Cycle 信号通路中的差异基因有两个: APC1 和 YWHAE,表达水平分别为上调和下调(见图 7)。在细胞周期信号通路中, CDC25 是有丝分裂过程中重要的激酶, YWHAE 与活化后的苏/丝氨酸激酶 CHK1 结合后会磷酸化 CDC25,磷酸化的 CDC25 可以阻碍细胞周期由 G2 期向 M 期转化^[25]。APC1

是后期促进复合物(APC)的 10 个亚基之一,在细胞分裂的中期—后期转变中起作用。而 APC 是一种 E3 泛素连接酶,可调控细胞周期^[26]。本实验中, YWHAE 表达水平的下调和 APC 表达水平的上调,均有利于促进细胞增殖。

3 结 论

通常,环境刺激会引发细胞内多条信号通路响应,并且不同途径之间存在交叉调节。研究结果显示,经过短期的低温诱导后海蜇横裂发生率

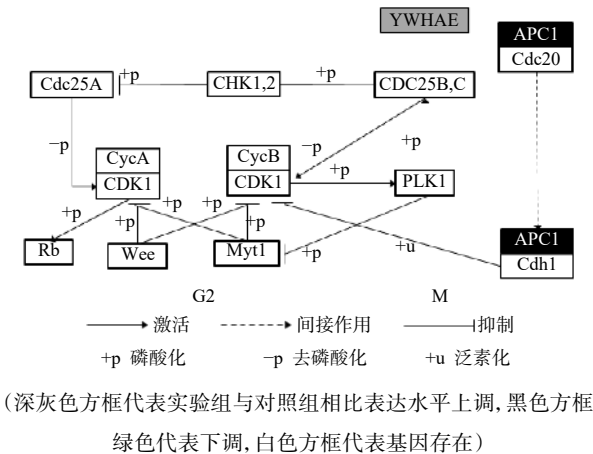


图7 海蜇转录组中 Cell Cycle 信号通路

Fig. 7 Cell Cycle signaling pathway in *Rhopilema esculentum* transcriptome

明显升高,说明低温对海蜇的横裂生殖过程有明显的诱导作用,并且在横裂生殖过程中 TGF- β 、MAPK、Wnt 和 Cell Cycle 信号途径均有所响应,但响应的程度有所差异。其中 TGF- β 、MAPK 和 Cell Cycle 信号通路在低温的诱导下均被激活,正向调控海蜇螅状体的横裂过程,而 Wnt 信号通路被抑制,负向调控海蜇螅状体的横裂过程。本研究可为深入揭示海蜇横裂生殖的分子调控机制提供参考。

参考文献:

- [1] BROTZ L. Jellyfish fisheries: a global assessment[M]// PAULY D, ZELLER D. Global Atlas of Marine Fisheries: A Critical Appraisal of Catches and Ecosystem Impacts. Washington, DC: Island Press, 2016: 110-124.
- [2] 高岗武, 洪惠馨, 张士美. 中国动物志. 无脊椎动物. (第二十七卷): 刺胞动物门: 水螅虫纲 管水母亚纲钵水母纲[M]: 北京: 科学出版社, 2002: 30-34.
- [3] 王国善, 于志刚, 米铁柱, 等. 环境因子对海蜇生长发育影响的研究进展[J]. 海洋科学, 2014, 38(1): 85-90.
- [4] FUCHS B, WANG W, GRASPEUNTNER S, et al. Regulation of polyp-to-jellyfish transition in *Aurelia aurita*[J]. *Current Biology*, 2014, 24(3): 263-273.
- [5] 林政飞, 王淑红. 钵水母水螅体横裂诱发条件及调控机制研究进展[J]. 应用生态学报, 2019, 30(3): 1057-1066.
- [6] SHI Y, YU Z G, ZHEN Y, et al. Effect of decreasing temperature on the strobilation of *Aurelia* sp.1[J]. *Journal of Oceanology and Limnology*, 2018, 36(2): 465-472.
- [7] YOU K, MA C H, GAO H W, et al. The effects of temperature decrease on the scyphistomae strobilation of jellyfish, *Rhopilema esculentum* Kishinouye[J]. *Journal of the World Aquaculture Society*, 2008, 39(5): 706-711.
- [8] 游 奎, 马彩华, 王绍军, 等. 短期低温条件对海蜇横裂生殖的影响[J]. 水生生物学报, 2010, 34(6): 1223-1227.
- [9] TREIBLE L M, CONDON R H. Temperature-driven asexual reproduction and strobilation in three scyphozoan jellyfish polyps[J]. *Journal of Experimental Marine Biology and Ecology*, 2019, 520: 151204.
- [10] 周春娅, 朱 玲, 潘 滢, 等. 海蜇(*Rhopilema esculentum*) Wnt5 基因: cDNA克隆、基因组结构与表达[J]. 海洋与湖沼, 2013, 44(4): 1115-1122.
- [11] 骆晓蕊, 朱 玲, 周春娅, 等. 海蜇(*Rhopilema esculentum*) Notch基因的cDNA克隆和表达[J]. 渔业科学进展, 2017, 38(4): 134-145.
- [12] GE J L, LIU C L, TAN J, et al. Transcriptome analysis of scyphozoan jellyfish *Rhopilema esculentum* from polyp to medusa identifies potential genes regulating strobilation[J]. *Development Genes and Evolution*, 2018, 228(6): 243-254.
- [13] WANG G S, YU Z G, ZHEN Y, et al. Molecular characterisation, evolution and expression of hypoxia-inducible factor in *Aurelia* sp.1[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100057.
- [14] ISHII H, KATSUKOSHI K. Seasonal and vertical distribution of *Aurelia aurita* polyps on a pylon in the innermost part of Tokyo Bay[J]. *Journal of Oceanography*, 2010, 66(3): 329-336.
- [15] XU J, LAMOUILLE S, DERYNCK R. TGF- β -induced epithelial to mesenchymal transition[J]. *Cell Research*, 2009, 19(2): 156-172.
- [16] 骆晓蕊. 海蜇无性繁殖过程的分子调控[D]. 上海: 上海海洋大学, 2016.
- [17] BROWN M D, SACKS D B. Protein scaffolds in MAP kinase signalling[J]. *Cellular Signalling*, 2009, 21(4): 462-469.
- [18] WESTON C R, DAVIS R J. The JNK signal transduction pathway[J]. *Current Opinion in Genetics & Development*, 2002, 12(1): 14-21.
- [19] 黎增辉. JNK信号通路[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2010, 30(3): 273-276.
- [20] MACIAN F. NFAT proteins: key regulators of T-cell development and function[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2005, 5(6): 472-484.
- [21] 钱光辉, 王义权. Wnt信号通路和后口动物体轴的进化发育[J]. 遗传, 2011, 33(7): 684-694.
- [22] CHERA S, GHILA L, DOBRETZ K, et al. Apoptotic cells provide an unexpected source of Wnt3 signaling to drive *Hydra* head regeneration[J]. *Developmental Cell*, 2009, 17(2): 279-289.
- [23] PHILIPP I, AUFSCHNAITER R, ZBEK S, et al. Wnt/ β -catenin and noncanonical Wnt signaling interact in tissue evagination in the simple eumetazoan *Hydra*[J]. *Proceeding of the National Academy of Science of the United States of America*, 2009, 106(11): 4290-4295.
- [24] 周春娅. 海蜇Wnt信号途径关键节点基因的克隆与表达[D]. 上海: 上海海洋大学, 2013.
- [25] 李秀娟. 食管鳞癌侵袭转移相关分子靶标的筛选和功能研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2017.
- [26] WANG Y B, HOU Y N, GU H Y, et al. The *Arabidopsis* anaphase-promoting complex/cyclosome subunit 1 is critical for both female gametogenesis and embryogenesis[J]. *Journal of Integrative Plant Biology*, 2013, 55(1): 64-74.