

Advances of cGAS

Jiajing Xin, Xiaomin Guo, Li Meng, Guangdong Ji*

Institute of Evolution & Marine Biodiversity, College of Marine Life Sciences, Ocean University of China, Qingdao Shandong

Email: *jamesdong@ouc.edu.cn

Received: May 22nd, 2017; accepted: May 20th, 2017; published: Jun. 23rd, 2017

Abstract

cGAS (cyclic GMP-AMP synthase), a kind of nucleic acid transferase and one of the latest DNA sensors being found in mammals, could identify DNA in cytoplasm and produce cGAMP (cyclic GMP-AMP) to activate interferon stimulated gene (STING), then activate the type I interferon and other cytokines to execute immune function. It was found that cGAS could not only be involved in antiviral response, but also in antibacteria response. cGAS is composed of DNA binding site in N-terminal, a central catalytic domain and a conserved Mab-21 (male abnormal 21) domain in C-terminus, which belongs to MAB21 family protein. Phylogenetic analysis showed that vertebrate cGAS is derived from ancestral Mab-21 domain, which also produced cGAS-like gene through genome duplication in fishes and some mammals. In this review, we discussed the recent research progress regarding the role of cGAS in immune response and its evolution scenario.

Keywords

cGAS, DNA Sensor, STING, Immune, Evolution

cGAS的研究进展

辛佳静, 郭晓敏, 孟 丽, 汲广东*

中国海洋大学海洋生命学院, 海洋生物多样性与进化研究所, 山东 青岛

Email: *jamesdong@ouc.edu.cn

收稿日期: 2017年5月22日; 录用日期: 2017年5月20日; 发布日期: 2017年6月23日

摘 要

环鸟苷酸-腺苷酸合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)是一种核酸转移酶, 在哺乳动物中具有DNA感受器的功能, 能识别胞质DNA并产生cGAMP (cyclic GMP-AMP), 激活干扰素刺激蛋白(stimulator of

*通讯作者。

interferon genes, STING), 调控下游的I型干扰素(interferon, IFN)和其他细胞因子的分泌, 启动机体的免疫反应。cGAS不仅能够抗病毒, 也能抵抗细菌的感染。结构上, cGAS由氨基端的DNA结合位点, 中间的催化结构域以及羧基端保守的Mab-21 (male abnormal 21)结构域组成, 属于MAB21家族蛋白。进化分析发现, 脊椎动物的cGAS来源于祖先Mab-21结构域, 并且在鱼类和某些哺乳动物中通过基因组复制产生了cGAS和cGASL基因。本文就cGAS结构和免疫功能的研究进展以及演化情况进行了综述。

关键词

cGAS, DNA感受器, STING, 免疫, 进化

Copyright © 2017 by authors and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

生物体内的固有免疫系统利用一些病原受体来监测并发现一些非自身细胞的病原微生物以及自身细胞受损伤的成分, 这些病原体受体通常被称为模式识别受体(Pattern Recognition Receptors, PRRs), PRRs发现非自身的病原微生物以及自身受损细胞的分子后, 机体会产生相应免疫应答来调节。最早发现的经典模式识别受体为 Toll-like 受体(TLRs), 它出现在细胞表面或胞质内涵体中, 通过激活 MyD88 途径或 TRIF 途径诱导 IRF3 或 NF- κ B(nuclear factor KB)活化, 从而使机体产生 I 型干扰素, 激活免疫反应[1]。其他发现的 PRRs 还包括 DNA 识别受体家族、RNA 识别受体家族、核苷酸结合寡聚化结构域样受体家族(nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-like receptors, NLRs)以及 C 型凝集素识别受体(C-type lectin receptors, CLR)等。其中, DNA 识别受体主要包括: DNA 结合蛋白(DAI)、干扰素诱导蛋白 16(IFI16)、RNA 聚合酶 III(RNA pol III)、DNA 依赖的蛋白激酶亚基(Ku70)和解旋酶 41、36、9(DDX41、DHX36、DHX9)等[2]。这些蛋白分子都依赖干扰素刺激蛋白 STING 来刺激机体产生干扰素, 从而引发机体的免疫反应[3] [4]。如果细胞质中的 DNA 不能被及时地清除掉, 则会在细胞中积累, 引起一系列的炎症和自身免疫病, 如系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)和 Aicardi-Goutieres 综合征等[2] [5]。

除了上述 DNA 感受器之外, 2011 年, 首次发现含有 Mab-21 结构域(由于它和雄性线虫生殖发育异常(male abnormal 21)有关, 故此命名[6])的核酸转移酶 C6orf150(chromosome 6 open reading frame 150, 后来称之为 cGAS)在病毒复制过程中参与形成 I 型干扰素[7]。2013 年, Wu 等通过基因沉默和液相色谱分析法第一次在真核生物中提取到一种能够激活 STING 的物质: 环状核苷酸 cGAMP [8], 更新了人们对于真核细胞内第二信使的分子作用的认识。随后, 研究人员通过质谱分离和蛋白纯化等技术鉴定出了催化 cGAMP 合成的酶, 命名为环鸟苷酸-腺苷酸合成酶, 即 cGAS [9]。这为理清 cGAS 的作用机制打下了良好的基础。

2. cGAS 的结构

cGAS 含有一个与寡腺苷酸合成酶(oligoadenylate synthase, OAS)催化结构域同源的结构域, 属于核酸转移酶家族[10], 在其氨基端和羧基端分别含有 DNA 结合位点和 Mab-21 结构域, 后者又含有一个高度保守的锌囊结构(图 1), 通过结合 Zn^{2+} 维持其高级结构和正常生理功能。cGAS 依靠其 DNA 结合位点和锌囊结构通过识别磷酸-核糖骨架结构来识别 dsDNA, 这种识别没有序列特异性, 几乎能够识别所有类型的 dsDNA [11] [12]。在这个过程中, cGAS 的 R150 和 R192 氨基酸残基都能插入到 DNA 双螺旋结构的

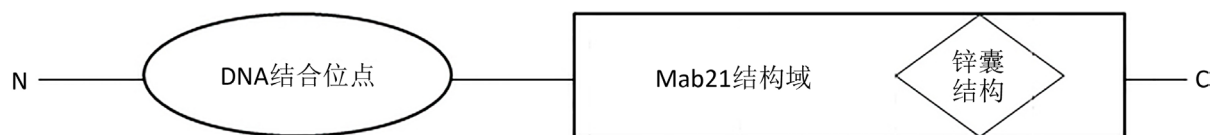


Figure 1. Human cGAS domain composition

图 1. 人的 cGAS 结构域组成

空隙中，使 cGAS-DNA 复合体更加牢固[13] [14]。实际上，最近在体外的研究证实，cGAS 除了能够识别 dsDNA 之外，对 dsRNA、ssDNA 和 ssRNA 都能结合，且呈现出浓度依赖性[15]，但还不清楚它们的结合机制是否与 dsDNA 的相同。

3. cGAS 的免疫功能及其作用机制

细胞内游离的 DNA 被 DNA 感受器识别后将引发多种信号通路[16]，如 STING、NF- κ B、Caspase1、Caspase9、RIP3、P62 和 NDPS2 等因子介导的通路，其中由 STING 介导的通路较为典型。STING 主要定位于线粒体和内质网上[6] [17]，可以激活并启动 I 型干扰素的产生[18] [19]。cGAS 主要依赖 STING 通路发挥免疫功能。研究表明，敲除 STING 后，在 STING 不表达或者不存在的情况下，无论是在细胞中表达 cGAS 还是向细胞质中导入 cGAMP，都不能使 IFN- β 激活[9]，同其它 DNA 感受器中一样，STING 在 cGAS 发挥免疫作用的过程中起着关键作用。

cGAS 识别 dsDNA 后，催化 ATP 和 GTP 生成 cGAMP，释放出焦磷酸。这个过程需要 cGAS 蛋白相互交联形成一个二聚体，然后与 dsDNA 结合，形成一种 cGAS 和 dsDNA 二者比例等于 2:2 的复合体，催化 ATP 和 GTP 生成 cGAMP，cGAMP 进一步结合并激活 STING [20] [21]，处于激活态的 STING 能进一步激活 TANK-结合激酶 1 (TBK1)，促进干扰素调节因子 3(IRF3)磷酸化，IRF3 磷酸化后发生聚合作用形成二聚体[9] [22]；除此之外，cGAMP 与 STING 结合后也可以激活 IKK (IKB kinase)从而促使 NF- κ B 磷酸化[4] [16]；磷酸化的 NF- κ B 和 IRF3 进入细胞核后可诱导干扰素和相关细胞因子的表达，从而启动先天性免疫反应[4] [10] (图 2)。

cGAS 通过识别细胞质 DNA 激活 STING 通路既能抗病毒，也能抗细菌。敲除小鼠 cGAS 的实验组相对于正常对照组更易感染西尼罗河病毒(West Nile virus, 单链 RNA 病毒)，说明 cGAS 参与了正常机体抵抗 RNA 病毒的过程[23]。另外，cGAS 对腺病毒(adenovirus) [24]以及获得性免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)等也有一定的抵抗作用[25]。除此之外，cGAS 在抗菌方面也有探索。例如，弗朗西斯氏菌(*Francisellanicida*)、沙眼衣原体(*Chlamydia trachomatis*)、淋球菌(*Neisseria gonorrhoeae*)以及结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*)都能诱导 I 型干扰素的产生[26]-[33]。

4. cGAS 的演化

在脊椎动物如人类中，含有 MAB21 结构域的蛋白除了包括 cGAS (MB21D1, Mab-21 domain containing 1) 之外，还包括 MB21D2, MAB21-like protein 1 (MAB21L1), MAB21L2 和 MAB21L3 [34]。MAB21L1 和 MAB21L2 在氨基酸水平上具有 94% 一致性，其表达模式相似，功能也类似[35] [36] [37]，MAB21L2 在胚胎发育过程中能影响视网膜的发育[38]。与在线虫中的类似，MAB21L2 的突变能够导致小鼠胚胎妊娠中期死亡[39]；而 MAB21L3 与前面两者相比仅具有 25% 的序列一致性，在 Notch 通路的下游发挥作用[40]。由于 cGAS 缺乏在胚胎发育方面的探索，同时其他蛋白也缺乏在成体免疫方面的研究，一定程度上阻碍了它们在功能进化方面的联系。不过最近的一项研究发现，与 MAB21L1 相比，cGAS 对核苷酸具有更高的亲和性，虽然二者的蛋白结构比较相似，但是功能可能有很多不同[15]。由于 cGAS 与 Mab-21like 蛋白中的 MB21D2、MAB21L1 和 MAB21L2 的一致性较低(13%~18%)，故在构建 cGAS 的进化树时暂不予考虑。

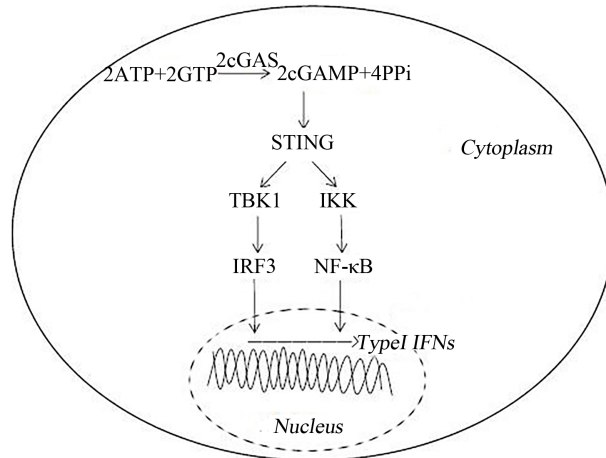


Figure 2. Immune responses induced by cGAS
图 2. cGAS 引起的免疫应答反应

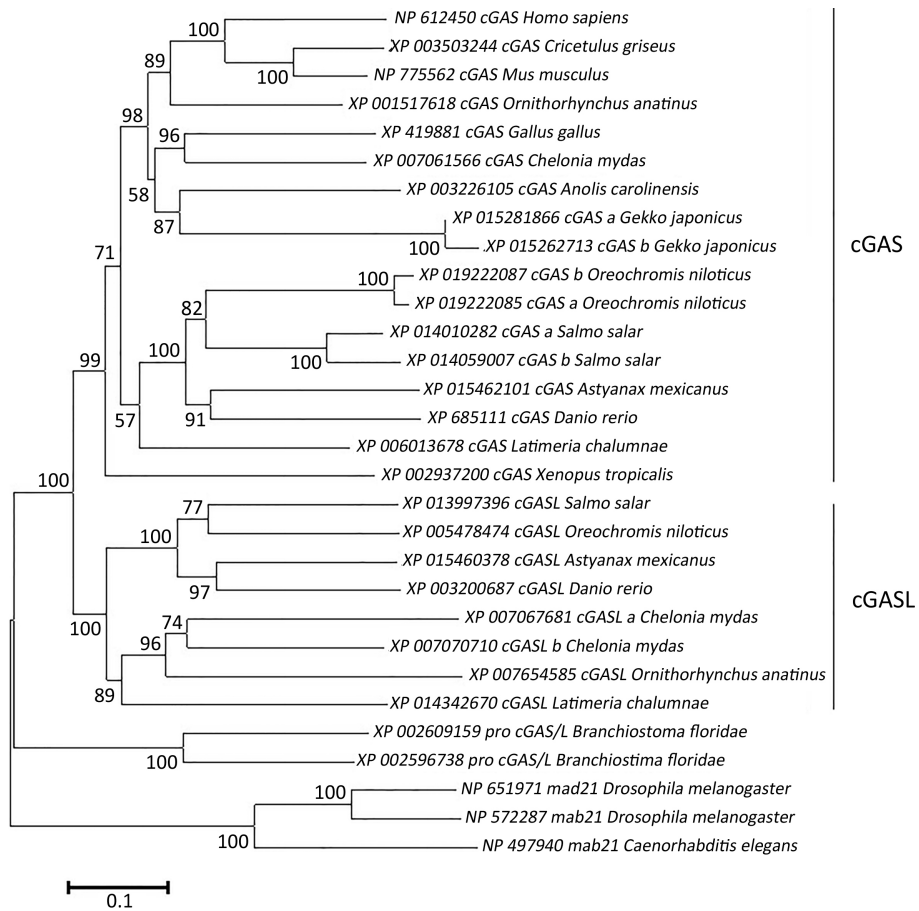


Figure 3. Phylogenetic tree of cGAS
图 3. cGAS 的系统进化树

利用人的 cGAS(XP_016865721)作为查询序列,在 NCBI 或其他物种蛋白数据库中 Blast,收集小于 $1 \times e^{-5}$ 的蛋白序列,得到 cGAS 的同源基因。选取有代表性的模式生物或进化中关键节点的物种,利用邻接法(NJ)构建该蛋白的系统进化树(图 3)。发现,在脊椎动物中既存在 cGAS,也存在之前未发现的旁系

同源基因 cGASL, 而在线虫等低等无脊椎动物中, 仅存在原始的 Mab21 基因, 说明脊椎动物的 MAB21 相关基因都来源于祖先 Mab21 基因, 无论它们是否位于同一条染色体上, 都有可能是因为基因组复制而产生的, 特别是在脊椎动物中, 基因组复制产生了 cGAS 和 cGASL, 由于在鱼类中额外的一次基因组的复制, 某些鱼类(如罗非鱼, *Oreochromis niloticus*)出现了位于同一条染色体上的串联重复的基因如 cGASa, cGASb。比较有意思的是并非所有的哺乳动物都存在 cGASL, 说明在向哺乳动物进化的过程中这个基因会发生丢失。

5. 总结与展望

自从 cGAS 作为新型的 DNA 感受器的免疫功能被发现以来, 人们对 cGAS 的抗病毒功能有了新的认识。已有研究发现, cGAS 能够对抗多种病毒如获得性免疫缺陷综合征病毒 HIV 的感染, 这为治疗艾滋病及其他病毒方面的疾病提供了新思路。另外, 在脊椎动物中, 由于基因组的复制, 存在 cGASa, cGASb 或者 cGASL, 在进化上它们都来源于祖先 Mab-21 结构域, 它们之间的功能是否有差异还没有研究。而在海鞘、文昌鱼等低等物种中, 该基因还没有功能研究的报道。因此推进这类研究或许能够为探索高等动物同源基因的功能和演化提供新的视角。

基金项目

山东省自然科学基金(ZR2012CM015)。

参考文献 (References)

- [1] Ishii, K.J., Coban, C., Kato, H., Takahashi, K., Torii, Y., Takeshita, F., *et al.* (2006) A Toll-Like Receptor-Independent Antiviral Response Induced by Double-Stranded B-Form DNA. *Nature Immunology*, **7**, 40-48. <https://doi.org/10.1038/ni1282>
- [2] Stetson, D.B., Ko, J.S., Heidmann, T. and Medzhitov, R. (2008) Trex1 Prevents Cell-Intrinsic Initiation of Autoimmunity. *Cell*, **134**, 587-598. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.06.032>
- [3] Keating, S.E., Baran, M. and Bowie, A.G. (2011) Cytosolic DNA Sensors Regulating Type I Interferon Induction. *Trends in Immunology*, **32**, 574-581. <https://doi.org/10.1016/j.it.2011.08.004>
- [4] O'Neill, L.A. (2013) Immunology. Sensing the Dark Side of DNA. *Science*, **339**, 763-764. <https://doi.org/10.1126/science.1234724>
- [5] Leadbetter, E.A., Rifkin, I.R., Hohlbaum, A.M., Beaudette, B.C., Shlomchik, M.J. and Marshak-Rothstein, A. (2002) Chromatin-IgG Complexes Activate B Cells by Dual Engagement of IgM and Toll-Like Receptors. *Nature*, **416**, 603-607. <https://doi.org/10.1038/416603a>
- [6] Chow, K.L., Hall, D.H. and Emmons, S.W. (1995) The Mab-21 Gene of *Caenorhabditis Elegans* Encodes a Novel Protein Required for Choice of Alternate Cell Fates. *Development*, **121**, 3615-3626.
- [7] Schoggins, J.W., Wilson, S.J., Panis, M., Murphy, M.Y., Jones, C.T., Bieniasz, P., *et al.* (2011) A Diverse Range of Gene Products Are Effectors of the Type I Interferon Antiviral Response. *Nature*, **472**, 481-485. <https://doi.org/10.1038/nature09907>
- [8] Wu, J., Sun, L., Chen, X., Du, F., Shi, H., Chen, C., *et al.* (2013) Cyclic GMP-AMP is an Endogenous Second Messenger in Innate Immune Signaling by Cytosolic DNA. *Science*, **339**, 826-830. <https://doi.org/10.1126/science.1229963>
- [9] Sun, L., Wu, J., Du, F., Chen, X. and Chen, Z.J. (2013) Cyclic GMP-AMP Synthase is a Cytosolic DNA Sensor That Activates the Type I Interferon Pathway. *Science*, **339**, 786-791. <https://doi.org/10.1126/science.1232458>
- [10] 郭晓强, 田占涛, 李娜, 王越甲, 段相林. cGAMP: 一种新的哺乳动物第二信使. *生物化学与生物物理进展*, 2013, 40(6).
- [11] Cavlar, T., Deimling, T., Ablasser, A., Hopfner, K.P. and Hornung, V. (2013) Species-Specific Detection of the Antiviral Small-Molecule Compound CMA by STING. *The EMBO Journal*, **32**, 1440-1450. <https://doi.org/10.1038/emboj.2013.86>
- [12] Gao, P., Ascano, M., Wu, Y., Barchet, W., Gaffney, B.L., Zillinger, T., *et al.* (2013) Cyclic [G(2',5')pA(3',5')p] Is

- the Metazoan Second Messenger Produced by DNA-Activated Cyclic GMP-AMP Synthase. *Cell*, **153**, 1094-1107. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.04.046>
- [13] Civril, F., Deimling, T., Mann, C.C.O., Ablasser, A., Moldt, M., Witte, G., *et al.* (2013) Structural Mechanism of Cytosolic DNA Sensing by CGAS. *Nature*, **498**, 332-337. <https://doi.org/10.1038/nature12305>
- [14] Kranzusch, P.J., Lee, A.S., Berger, J.M. and Doudna, J.A. (2013) Structure of Human CGAS Reveals a Conserved Family of Second-Messenger Enzymes in Innate Immunity. *Cell Reports*, **3**, 1362-1368. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.05.008>
- [15] Mann, C.C.O., Kiefersauer, R., Witte, G. and Hopfner, K.P. (2016) Structural and Biochemical Characterization of the Cell Fate Determining Nucleotidyltransferase Fold Protein MAB21L1. *Scientific Reports*, **6**, 27498. <https://doi.org/10.1038/srep27498>
- [16] Ishikawa, H. and Barber, G.N. (2011) The STING Pathway and Regulation of Innate Immune Signaling in Response to DNA Pathogens. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, **68**, 1157-1165.
- [17] Sun, W., Li, Y., Chen, L., Chen, H., You, F., Zhou, X., *et al.* (2009) ERIS, an Endoplasmic Reticulum IFN Stimulator, Activates Innate Immune Signaling through Dimerization. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **106**, 8653-8658. <https://doi.org/10.1073/pnas.0900850106>
- [18] Ishikawa, H., Ma, Z. and Barber, G.N. (2009) STING Regulates Intracellular DNA-Mediated, Type I Interferon-Dependent Innate Immunity. *Nature*, **461**, 788-792. <https://doi.org/10.1038/nature08476>
- [19] Barber, G.N. (2011) Innate Immune DNA Sensing Pathways: STING, AIMII and the Regulation of Interferon Production and Inflammatory Responses. *Current Opinion in Immunology*, **23**, 10-20. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2010.12.015>
- [20] Ablasser, A., Goldeck, M., Cavlar, T., Deimling, T., Witte, G., Rohl, I., *et al.* (2013) CGAS Produces a 2'-5'-Linked Cyclic Dinucleotide Second Messenger that Activates STING. *Nature*, **498**, 380-384. <https://doi.org/10.1038/nature12306>
- [21] Li, X., Shu, C., Yi, G., Chaton, C.T., Shelton, C.L., Diao, J., *et al.* (2013) Cyclic GMP-AMP Synthase Is Activated by Double-Stranded DNA-Induced Oligomerization. *Immunity*, **39**, 1019-1031. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.10.019>
- [22] Tanaka, Y. and Chen, Z.J. (2012) STING Specifies IRF3 Phosphorylation by TBK1 in the Cytosolic DNA Signaling Pathway. *Science Signaling*, **5**, ra20. <https://doi.org/10.1126/scisignal.2002521>
- [23] Schoggins, J.W., MacDuff, D.A., Imanaka, N., Gainey, M.D., Shrestha, B., Eitson, J.L., *et al.* (2014) Pan-Viral Specificity of IFN-Induced Genes Reveals New Roles for CGAS in Innate Immunity. *Nature*, **505**, 691-695. <https://doi.org/10.1038/nature12862>
- [24] Lam, E., Stein, S. and Falck-Pedersen, E. (2014) Adenovirus Detection by the CGAS/STING/TBK1 DNA Sensing Cascade. *Journal of Virology*, **88**, 974-981. <https://doi.org/10.1128/JVI.02702-13>
- [25] Gao, D., Wu, J., Wu, Y.T., Du, F., Aroh, C., Yan, N., *et al.* (2013) Cyclic GMP-AMP Synthase is an Innate Immune Sensor of HIV and Other Retroviruses. *Science*, **341**, 903-906. <https://doi.org/10.1126/science.1240933>
- [26] Storek, K.M., Gertsvolf, N.A., Ohlson, M.B. and Monack, D.M. (2015) CGAS and Ifi204 Cooperate to Produce Type I IFNs in Response to Francisella Infection. *Journal of Immunology*, **194**, 3236-3245. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1402764>
- [27] Wiens, K.E. and Ernst, J.D. (2016) The Mechanism for Type I Interferon Induction by Mycobacterium Tuberculosis is Bacterial Strain-Dependent. *Plos Pathogens*, **12**, e1005809. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005809>
- [28] Zhang, Y., Yeruva, L., Marinov, A., Prantner, D., Wyrick, P.B., Lupashin, V., *et al.* (2014) The DNA Sensor, Cyclic GMP-AMP Synthase, is Essential for Induction of IFN-Beta during Chlamydia Trachomatis Infection. *Journal of Immunology*, **193**, 2394-2404. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1302718>
- [29] Collins, A.C., Cai, H., Li, T., Franco, L.H., Li, X.D., Nair, V.R., *et al.* (2015) Cyclic GMP-AMP Synthase Is an Innate Immune DNA Sensor for Mycobacterium Tuberculosis. *Cell Host & Microbe*, **17**, 820-828. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.05.005>
- [30] Dey, B., Dey, R.J., Cheung, L.S., Pokkali, S., Guo, H., Lee, J.H., *et al.* (2015) A Bacterial Cyclic Dinucleotide Activates the Cytosolic Surveillance Pathway and Mediates Innate Resistance to Tuberculosis. *Nature Medicine*, **21**, 401-406. <https://doi.org/10.1038/nm.3813>
- [31] Wassermann, R., Gulen, M.F., Sala, C., Perin, S.G., Lou, Y., Rybniker, J., *et al.* (2015) Mycobacterium Tuberculosis Differentially Activates CGAS- and Inflammasome-Dependent Intracellular Immune Responses through ESX-1. *Cell Host & Microbe*, **17**, 799-810. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.05.003>
- [32] Watson, R.O., Bell, S.L., MacDuff, D.A., Kimmey, J.M., Diner, E.J., Olivas, J., *et al.* (2015) The Cytosolic Sensor CGAS Detects Mycobacterium Tuberculosis DNA to Induce Type I Interferons and Activate Autophagy. *Cell Host*

- & *Microbe*, **17**, 811-819. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.05.004>
- [33] Andrade, W.A., Agarwal, S., Mo, S., Shaffer, S.A., Dillard, J.P., Schmidt, T., *et al.* (2016) Type I Interferon Induction by *Neisseria gonorrhoeae*: Dual Requirement of Cyclic GMP-AMP Synthase and Toll-Like Receptor 4. *Cell Reports*, **15**, 2438-2448. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.05.030>
- [34] Kuchta, K., Knizewski, L., Wyrwicz, L.S., Rychlewski, L. and Ginalski, K. (2009) Comprehensive Classification of Nucleotidyltransferase Fold Proteins: Identification of Novel Families and Their Representatives in Human. *Nucleic Acids Research*, **37**, 7701-7714. <https://doi.org/10.1093/nar/gkp854>
- [35] Mariani, M., Corradi, A., Baldessari, D., Malgaretti, N., Pozzoli, O., Fesce, R., *et al.* (1998) Mab21, the Mouse Homolog of a *C. Elegans* Cell-Fate Specification Gene, Participates in Cerebellar, Midbrain and Eye Development. *Mechanisms of Development*, **79**, 131-135. [https://doi.org/10.1016/S0925-4773\(98\)00180-4](https://doi.org/10.1016/S0925-4773(98)00180-4)
- [36] Wong, Y.M. and Chow, K.L. (2002) Expression of Zebrafish Mab21 Genes Marks the Differentiating Eye, Midbrain and Neural Tube. *Mechanisms of Development*, **113**, 149-152. [https://doi.org/10.1016/S0925-4773\(02\)00012-6](https://doi.org/10.1016/S0925-4773(02)00012-6)
- [37] Cederlund, M.L., Vendrell, V., Morrissey, M.E., Yin, J., Gaora, P.O., Smyth, V.A., *et al.* (2011) Mab2112 Transgenics Reveal Novel Expression Patterns of Mab2111 and Mab2112, and Conserved Promoter Regulation without Sequence Conservation. *Developmental Dynamics: An Official Publication of the American Association of Anatomists*, **240**, 745-754. <https://doi.org/10.1002/dvdy.22573>
- [38] Kennedy, B.N., Stearns, G.W., Smyth, V.A., Ramamurthy, V., Van Eeden, F., Ankoudinova, I., *et al.* (2004) Zebrafish Rx3 and Mab2112 Are Required during Eye Morphogenesis. *Developmental Biology*, **270**, 336-349. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2004.02.026>
- [39] Yamada, R., Mizutani-Koseki, Y., Koseki, H. and Takahashi, N. (2004) Requirement for Mab2112 during Development of Murine Retina and Ventral body Wall. *Developmental Biology*, **274**, 295-307. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2004.07.016>
- [40] Takahashi, C., Kusakabe, M., Suzuki, T., Miyatake, K. and Nishida, E. (2015) Mab21-13 Regulates Cell Fate Specification of Multiciliate Cells and Ionocytes. *Nature Communications*, **6**, 6017. <https://doi.org/10.1038/ncomms7017>

期刊投稿者将享受如下服务:

1. 投稿前咨询服务 (QQ、微信、邮箱皆可)
2. 为您匹配最合适的期刊
3. 24 小时以内解答您的所有疑问
4. 友好的在线投稿界面
5. 专业的同行评审
6. 知网检索
7. 全网络覆盖式推广您的研究

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱: ams@hanspub.org