

综述 ·

转录因子 MEF2 对多种信号通路的调节及其生物学作用

张文炜^{*}, 徐列明

(上海中医药大学肝病研究所, 曙光医院, 上海 201203)

摘要 肌细胞增强因子 2 (myocyte enhancer factor 2, MEF2) 是一种特定的转录因子。由于其涉及基因调节的不同环节及其多样的控制基因表达和功能的调节机制, 正日益受到高度的重视。目前发现 MEF2 最突出的功能是控制肌细胞分化过程中的基因转录, 其主要作用是在骨骼肌、心肌和平滑肌的发育过程中介导细胞的分化。MEF2 作为钙依赖性调节因子, 在神经系统的发育和分化中也发挥着重要的作用。近来实验发现, MEF2 可能参与肝脏纤维化的形成过程, 是肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 活化的转录调节因子。

关键词 肌细胞增强因子, 调节, 转录因子, 肝纤维化

中图分类号 Q51

Regulation of Transcriptional Factor MEF2 to Multiple Signal Conduction Pathways and Biological Functions

ZHANG Wen-wei^{*}, XU Lie-ming

(Institute of Liver Diseases and Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine and Pharmacology, Shanghai 201203, China)

Abstract Myocyte enhancer factor (MEF2) are specific transcription factors, and are fascinating due to their involvement in diverse functions of gene regulation and the multiplicity of regulatory mechanisms. The apparent ability of MEF2 is to control the transcription of genes in muscle differentiation. The main functions are to mediate differentiation during the development of skeletal, cardiac, smooth muscle. As calcium-regulated factors, MEF2 plays an important role in the neuronal survival and differentiation. Recently, MEF2 factors are shown to participate in the process of liver fibrosis and may be an important regulatory factor during hepatic stellate cell activation.

Key words myocyte enhancer factor, regulation, transcription factor, liver fibrosis

肌细胞增强因子 2 (myocyte enhancer factor 2, MEF2) 是一种最早在骨骼肌管核发现的蛋白质, 具有 DNA 的结合活性, 可与肌肉肌酸激酶 (muscle creatine kinase, MCK) 基因启动子中丰富的 A/T DNA 序列结合^[1]。MEF2 是属于转录调节因子 MADS-Box 家族 (该家族成员包括: MCM1, 酵母转录调节因子; SRF, 血清反应因子; agamous 和 deficiens, 植物同源异型因子), 在脊椎动物中含有 4 种类型: MEF2A、MEF2B、MEF2C 和 MEF2D^[2]。后来证明, MEF2 转录因子可对多种细胞的存活与分化进行调节。最新研究表明, 该因子可能调节肝脏中星状细胞的活化和生长, 参与了肝脏纤维化的形成过程。

1 MEF2 的结构与转录激活作用

不同动物的 MEF2 结构具有共同的特点: 即在

N 端几乎相同, 都含有一个 MADS-box, 并且与 MADS-box 直接相邻一个 MEF2 结构域。而 MEF2 的结构差异性则体现在其 C 端转录活性区上 (Fig. 1)。MEF2 的 MADS-box 是一个含有 57 个氨基酸的 DNA 结合区域, 具有高度的保守性, 与其它 MADS-box 家

收稿日期: 2003-09-09, 接收日期: 2003-12-22

国家自然科学基金资助项目 (No. 30271657) 和与美国布朗大学合作项目

^{*} 联系人 Tel: 86-21-51322444, E-mail: zhwenwei@sina.com

张文炜, 女, 1976 年 9 月生, 博士生

Received: September 9, 2003; Accepted: December 22, 2003

Supported by National Natural Science Foundation of China (No. 30271657) and Cooperation with Brown University, USA

^{*} Corresponding author Tel: 86-21-51322444,

E-mail: zhwenwei@sina.com

族转录因子一样,拥有一些不变的残基,而这些保守的残基对 DNA 的序列识别十分重要.其主要作用是能与丰富的 A/T DNA 序列结合并介导 MADS-box 蛋白质的二聚化. MEF2 结构域是 MEF2 因子所特有的,由 MADS-box 临近的 29 个氨基酸组成.其主要功能是有助于提高 DNA 结合的亲和力和蛋白质的二聚化,同时也为 MEF2 与其它辅因子间相互作用提供了场所. MEF2 的 C 端是一个转录活性区. MEF2 与其它含有 MADS-box 的蛋白质一样,必须要与各种转录的辅因子一起作用,才能调控下游特定靶基因的表达.由于该转录活性区域具有多种选择性剪接方式,因此很少含有同源的氨基酸,从而形成了不同类型的 MEF2 基因产物.故 MEF2 因子不但可发生同源二聚化还可发生多种异源二聚化.其它的 MADS-box 家族成员则不具备这种特性,表明除 MEF2 家族以外,其它转录因子的 MADS-box 内没有形成二聚化的特定氨基酸残基.

MEF2 因子的 MADS-box 具有高度的保守性.检测来自于不同脊椎动物的 MEF2 基因产物,除了 C 端区域有差异外,50%的氨基酸是相同的,95%拥有同样高保守的 MADS-box 和 MEF2 区域.与脊椎动物相比较,非脊椎动物的 MEF2 因子也拥有同样的 MADS-box 和 MEF2 区域^[2].而且在 *Drosophila* 的信号 MEF2 基因保守区域内,也含有与脊椎动物相同的 MEF2 基因内含子和外显子,它们都是来源于共同的 MEF2 祖先基因^[3,4].但是,MEF2 与其它 MADS-box 家族成员间却很少保持同源^[1].在 MEF2 的 C 端保守区域内含有潜在的磷酸化位点(例如 P38, ERK5),但不是所有的磷酸化位点都能够被显露出

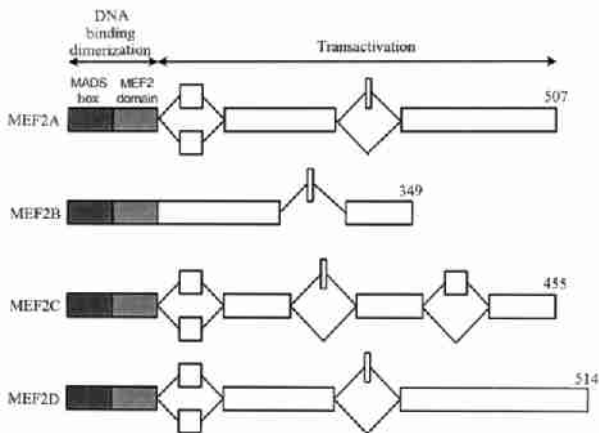


Fig. 1 Structure diagrams of MEF2^[2]
Structures of the four vertebrate MEF2 gene products are shown. Alternative exons are indicated in the C-terminal domains, and there are MADS box and MEF2 domain in the N-terminal domains

来,其中一些与转录活性区(TADS)重叠.在不同类型 MEF2 的 C 端区域中,除了保守区域和一小段酸性外显子外,很少含有相同的氨基酸.

MEF2 作为一种重要的转录调节因子,其特定的结构还可使其与其它转录因子相互作用,这对在多种系统中促进肌肉的分化起着重要的作用.

2 MEF2 的信号传导通路

MEF2 转录因子家族与钙依赖性信号通路密切相关,MEF2 的转录活性主要是在细胞内 Ca²⁺ 水平提高的情况下,通过 MKK6/P38、Calcineurin/NFAT 或 PKC 等通路来进行调节的.一些实验已证明,当细胞内高钙离子水平激活后,MEF2 成为细胞内信号传导通路的终端^[2].因此,MEF2 是 Ca²⁺ 信号通路上的转录因子.多条通路可增强 MEF2 蛋白的转录活性并且激活钙调基因(Fig. 2).

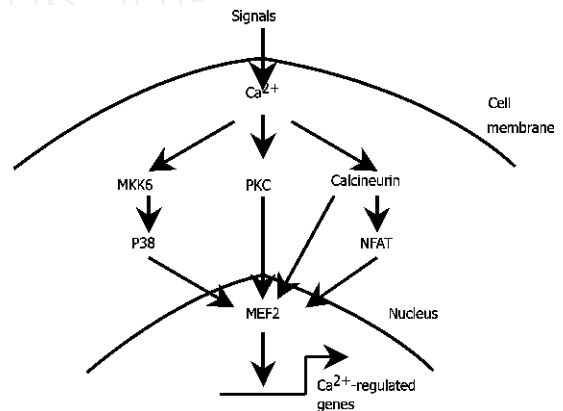


Fig. 2 Signaling pathways converged on MEF2
Each of the signaling pathways can augment the transcriptional activity of MEF2 and activate calcium-regulated genes^[2].

MKK6: mitogen-activated protein kinase kinase 6

PKC: protein kinase C

NFAT: nuclear factor of activated T cells

2.1 丝裂原激活的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路

MAPK 信号能增强各种类型细胞的 MEF2 转录活性.在心肌细胞中,通过激活 MAPK 家族成员 P38,可使 MEF2C 的 C 端活性区域中 3 个氨基酸磷酸化,从而提高 MEF2C 的转录活性^[5].在骨骼肌细胞和神经细胞中,也可通过 MAPK/P38 通路来调节 MEF2 的转录活性,刺激骨骼肌的分化防止神经细胞的凋亡^[6-9].另有实验证实,用血清激活 MAPK 家族 BMK1/ERK5,可使 MEF2C 转录区的 Ser-387 磷酸化,从而使 MEF2C 的转录活性提高且上调了早期介

导反应基因 *c-jun* 的转录^[10]. MEF2 转录区中各位点氨基酸的磷酸化不会改变 MEF2 的 DNA 结合活性, 所以这种提高 MEF2 转录活性的机制很可能是通过改变蛋白质的结构或与其它辅因子相互作用而实现的.

2.2 钙调磷酸酶(calcineurin) 通路

在 calcineurin 依赖性通路中, MEF2 是钙离子信号通路的靶因子. Calcineurin 能够通过诱导辅因子增强 MEF2 的转录活性, MEF2 有可能是钙调磷酸酶介导的活化 T 细胞核因子(nuclear factor of activated T cells, NFAT)去磷酸化的直接底物^[2]. 在 T 细胞中, 钙调磷酸酶通过使 NFAT 去磷酸化而改变基因的表达. 当 NFAT 去磷酸化后, NFAT 蛋白质转位到细胞核并且激活免疫反应基因, 从而对 MEF2 转录活性进行调节^[11]. 现已证实 MEF2 因子可对 T 细胞受体活化的转录活性进行调节. 当 Nur77 基因(编码孤独类固醇受体)对 T 细胞活化产生应答时, 在该基因的启动子中含有两个 MEF2 结合位点, 通过 MEF2 的钙依赖性信号通路来调节该基因的转录活性. 在活化的 T 细胞中 MEF2 的 DNA 结合活性并没有改变, 而转录的活性明显提高^[12]. MEF2 对 BZLF1(钙依赖性裂解开关基因)也进行调节. BZLF1 是诱导 EB 病毒(Epstein-Barr virus, EBV)裂解循环所需的基因, 在 BZLF1 基因启动子中含有三个 MEF2 结合位点, 通过 MEF2 的钙调磷酸酶依赖性通路可介导该基因的活化. 而且 BZLF1 基因的转录活性可因钙调磷酸酶抑制剂 CsA(环孢菌素)和 FK-506 而受到抑制^[13].

2.3 蛋白激酶 C(protein kinase C, PKC) 通路

当 PKC 受到 Ca^{2+} 的刺激后发生转位, 以 Ca^{2+} 依赖的形式从细胞浆中移位到细胞膜上, 通常将这种转位作为 PKC 激活的标志. 转位后的 PKC 可激活钙调基因的表达, 从而对 MEF2 因子进行调节, 增强 MEF2 的转录活性. 但也有报道证实, PKC 是一种潜在的肌肉基因活化的抑制剂, 认为 PKC 有可能在肌生成过程中, 阻碍肌肉基因的 DNA 结合活性, 干扰了肌肉基因与 MEF2 之间的相互作用^[14].

2.4 各种辅因子参与信号传导通路

目前, 对于 MEF2 的多种信号通路正进行广泛深入的研究. 已证实转化生长因子(transforming growth factor, TGF)信号所活化的 Smads(转录调节物)通路与 MEF2 转录区的活性相关并刺激其转录区的活性^[15]. 一些实验证明, 磷酸肌醇 3 激酶(phosphoinositide-3-kinase, PI3-K)参与 MEF2 转录活性的调节^[16,17]. 另据报道, 钙调蛋白激酶(calcium/

calmodulin-dependent protein kinase, CaMK)是 MEF2 转录活性强有力的催化剂, 其主要是通过抑制 MEF2 与转录抑制物之间的相互作用来活化 MEF2 的转录活性^[18~21].

3 MEF2 在多种系统发育中的调节作用

3.1 MEF2 在生肌过程中的作用

MEF2 广泛的存在于肌肉细胞中, 是最早被称为具有肌肉特性的 DNA 结合活性的因子, 可与大多数肌肉特定基因的启动子或增强子直接结合^[22,23]. MEF2 的 DNA 结合活性在骨骼肌、心肌和平滑肌都高度表达^[24].

MEF2 与激活骨骼肌分化的碱性螺旋-环-螺旋蛋白(basic helix-loop-helix protein, BHLH protein)MyoD 家族成员之间相互作用, 可激活骨骼肌基因的活性. 生化和基因的研究证据已表明, MEF2 是肌肉基因 bHLH 蛋白质的协同调节因子, 能够识别肌肉基因 bHLH 的碱基区域^[28]. 主要通过 MEF2A 的 MADS-box 区域和肌肉 bHLH 蛋白质上的 3 个肌形成氨基酸间的相互作用来完成. 因此, 骨骼的肌生成是由两个不同的却能相互诱导、相互作用的肌肉转录因子家族介导的. MEF2 不能单独激活肌肉基因的表达, 它们只是直接通过与肌肉转录因子的 DNA 结合区域间相互作用, 来增强肌肉基因 bHLH 蛋白质的转录活性. 近来实验已证实, 在肌生成中, MEF2 和 bHLH MRF 家族共同对促黑素释放因子 4(melanotropin releasing factor, MRF4)启动子进行调节. MRF4(一种肌肉特定的转录因子)的启动子中含有丰富的肌肉特定表达信息, 但其充分表达需要含有 MEF2 的结合位点, 当 MEF2 位点突变时可严重损害 MRF4 启动子产生特定性的肌反应^[25]. 另有实验表明, 在肌强直性的肌肉中, 与 MAPK/p38 通路相关的 MEF2 的转录活性有明显增强, 但 MEF2 与 DNA 结合的亲和力并没有改变^[26]. 近来发现在发育的肌节中, MEF2 家族中最早被表达的是 MEF2C, 随后依次是 MEF2B、A、D^[27,28].

在人类心脏的整个发育阶段, 四种 MEF2 转录物 MEF2A、MEF2B、MEF2C、MEF2D 的表达均能检测到, 只是 MEF2B 转录物在大鼠心脏发育过程中是下调的. MEF2 基因的选择性剪接和转录的调节, (尤其是 MEF2D), 在人类心脏的发育过程中具有重要作用^[29]. MEF2 因子在心脏的前体、发育的心脏和平滑肌细胞中都有表达^[28,30,31]. 近来实验表明, MEF2A 具有一种特定的转录活性, 能够维持出生后心脏中

细胞构造的完整和保持适当的线粒体容量,而其它类型的 MEF2 因子没有这种转录活性^[32].

MEF2 在骨骼肌和心肌中有高度的表达,并且是激活可收缩蛋白和其它肌肉特定基因表达的重要转录因子.虽然 MEF2 在平滑肌细胞中也有高度表达,但经实验发现平滑肌细胞中的 MEF2 不与可收缩蛋白基因一同下调,因此认为可能与肌肉收缩无关.另外,MEF2A,MEF2B,MEF2D 的 mRNAs 在心内膜的平滑肌细胞中被上调,在最接近内腔的细胞层表达水平最高,而 MEF2C 的表达水平没有明显的增加,这表明 MEF2s 转录因子可能与活化的平滑肌表型有关^[31].

3.2 MEF2 在神经系统发育中的作用

MEF2 在神经系统的发育中具有重要的作用.在中枢神经系统的神经细胞中,所有 MEF2 家族成员都能高度表达,其中以 MEF2C 最为明显^[33,34].MEF2 在有丝分裂后的神经细胞中,是作为一种钙依赖性的调节因子,可以选择性的表达,并且成为这些神经细胞存活所需的关键因子.当钙流入小脑颗粒神经细胞后,使 MAPK/p38 通路磷酸化,激活 MEF2 转录因子.从而刺激 MEF2 依赖性基因进行转录,调节神经细胞的存活.这表明 MEF2 依赖性的转录是小脑颗粒神经细胞存活所必须的^[9].

在脑的发育中,MEF2 因子具有高定位的表达方式,有可能调节一些神经细胞分化所需的特定基因的表达,可与多种神经细胞的分化相互联系.现已发现,在四种 MEF2 的蛋白质中,MEF2A 主要在发育大鼠小脑的内颗粒层和浦肯野氏细胞中高度表达,而在外颗粒层增殖区没有表达^[35].有实验证实,MEF2A 在小脑中的这种表达方式与 MEF2 蛋白质在促进新生的有丝分裂后小脑颗粒神经细胞存活中可能发挥的作用相一致^[9].另有实验表明,通过 MEF2A 和 MASH1 (mammalian achaete-scute homolog 1) 间的相互作用可以调节神经细胞分化所需的关键特定因子的表达^[36].

MEF2C 集中表达于脑皮质层内分化的神经细胞中,而在脑室区分化的神经元前体细胞中没有表达活性.表明 MEF2C 的表达局限在神经细胞中并参与神经细胞的分化.近来实验亦表明,MEF2C 在有丝分裂后的神经细胞中有大量表达,而在增殖的前体细胞中却无表达.以上结果提示,在神经细胞的形成过程中,MEF2 蛋白质对促进新分化神经细胞功能成熟具有调控作用^[9].

据报道,在对相当数量的 MEF2D 转录物及其所

在位置进行了精确的分析后,发现在发育和成年大鼠的神经细胞中可检测到 MEF2D 转录物,而在胶质细胞中无表达.另有实验表明,在成年大鼠小脑的颗粒神经细胞、浦肯野氏细胞以及僧帽状细胞、嗅球的小球周层、脊髓背侧和腹侧角的大量神经细胞中,MEF2D 都有高度表达,说明 MEF2D 可能与某些神经细胞的功能或分化过程相关^[37].

3.3 MEF2 在肝星状细胞中的作用

肝星状细胞 (hepatic stellate cell, HSC) 是肝纤维化发生发展过程中起关键作用的细胞.其兼具平滑肌细胞和神经细胞的某些特征,在钙离子内流下可以收缩,活化后成为肌成纤维样细胞.据此,对 MEF2 的研究开始把注意力转向研究 HSC 内 MEF2 的表达和功能.据报道在正常的成年小鼠肝脏中检测不到 MEF2 的表达^[37],而近来有实验表明,从大鼠肝脏中分离出星状细胞,在体外培养的过程中星状细胞逐步活化,分别收集新分离和活化的星状细胞,用 RT-PCR 方法检测 MEF2 mRNA 水平,用 Western 印迹检测 MEF2 蛋白水平,发现 MEF2A 和 MEF2D 的 mRNA 和蛋白均随着细胞的活化而逐步升高.又用 luciferase 报告基因法和 EMSA 方法测定 MEF2 的活性,发现在活化细胞中 MEF2 的 DNA 结合功能和转录激活功能均有升高.另将活化的星状细胞株 HSC-T6 培养在基底膜样基质 (matrigel) 中,使 T6 转变成静止的星状细胞,在 T6 静止过程中,MEF2 的蛋白表达和活性均下降.将表达 MEF2 的质粒转染到星状细胞中,MEF2 可显著促进 α -SMA 的表达,而如果用 MEF2 RNAi (small interference RNA) 阻断内源性 MEF2 的表达, α -SMA 的量与之相比显著下降.用表达 MEF2 的重组腺病毒感染星状细胞,测定细胞增殖和细胞周期的分布.结果表明,MEF2 可促进细胞增殖,促进细胞从 G₀/G₁ 期进入 S 或 G₂/M 期 (2003 年 8 月 11 日,由美国布朗大学医学院肝脏研究中心毛子旭教授提供).

参考文献 (References)

- 1 Nigel J B. Molecules in focus myocyte enhancer factor 2 (MEF2). *Int J Biochem Cell Biol*, 1997, 29 (12): 1467 ~ 1470
- 2 Black B L, Olson E N. Transcriptional control of muscle development by myocyte enhancer factor-2 (MEF2) proteins. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 1998, 14: 167 ~ 196
- 3 Lilly B, Galewsky S, Firulli A B, Schulz R A, Olson E N. D-MEF2: a MADS box transcription factor expressed in differentiating mesoderm and muscle cell lineages during *Drosophila* embryogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91 (12): 5662 ~ 5666
- 4 Nguyen H T, Bodmer R, Abmayr S M, McDermott J C, Spoerel N A.

- D-mef2: a *Drosophila* mesoderm-specific MADS box-containing gene with a biphasic expression profile during embryogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**(16):7520~7524
- 5 Han J, Jiang Y, Li Z, Kravchenko W, Ulevitch R J. Activation of the transcription factor MEF2C by the MAP kinase p38 in inflammation. *Nature*, 1997, **38**(6):296~299
 - 6 Lu J, McKinsey T A, Zhang C L, Olson E N. Regulation of skeletal myogenesis by association of the MEF2 transcription factor with class histone deacetylases. *Mol Cell*, 2000, **6**(2):233~244
 - 7 Zetser A, Gredinger E, Bengal E. p38 mitogen-activated protein kinase pathway promotes skeletal muscle differentiation. Participation of the MEF2C transcription factor. *J Biol Chem*, 1999, **274**(8):5193~5200
 - 8 Puri P L, Wu Z, Zhang P, Wood L D, Bhakta K S, Han J, Feramisco J R, Karin M, Wang J Y. Induction of terminal differentiation by constitutive activation of p38 MAP kinase in human rhabdomyosarcoma cells. *Genes Dev*, 2000, **14**(5):574~584
 - 9 Mao Zixu, Bonni A, Xia Fen, Mireya N V, Michael E G. Neuronal activity-dependent cell survival mediated by transcription factor MEF2. *Science*, 1999, **286**(5440):785~790
 - 10 Kato Y, Kravchenko V V, Tapping R I, Han J, Ulevitch R J, Lee J D. BMK1/ERK5 regulates serum-induced early gene expression through transcription factor MEF2C. *EMBO J*, 1997, **16**(23):7054~7066
 - 11 Rao A, Luo C, Hogan P G. Transcription factors of the NFAT family: regulation and function. *Annu Rev Immunol*, 1997, **15**:707~747
 - 12 Woronicz J D, Lina A, Calnan B J, Szychowski S, Cheng L, Witoto A. Regulation of Nur77 orphan steroid receptor in activation induced apoptosis. *Mol Cell Biol*, 1995, **15**(11):6364~6376
 - 13 Liu S, Liu P, Borrás A, Chatila T, Speck S H. Cyclosporin A-sensitive induction of the Epstein-Barr virus lytic switch is mediated via a novel pathway involving a MEF2 family member. *EMBO J*, 1997, **16**(1):143~153
 - 14 Jeffery D M, Eric N O. Combinatorial control of muscle development by basic helix-loop-helix and MADS-box transcription factors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93**(18):9366~9373
 - 15 Quinn Z A, Yang C C, Wrana J L, McDermott J C. Smad proteins function as co-modulators for MEF2 transcriptional regulatory proteins. *Nucleic Acids Res*, 2001, **29**(3):732~742
 - 16 Xu Q, Wu Z. The insulin-like growth factor-phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway regulates myogenin expression in normal myogenic cells but not in rhabdomyosarcoma-derived RD cells. *J Biol Chem*, 2000, **275**(47):36750~36757
 - 17 Tamir Y, Bengal E. Phosphoinositide 3-kinase induces the transcriptional activity of MEF2 proteins during muscle differentiation. *J Biol Chem*, 2000, **275**(44):34424~34432
 - 18 Lu J R, Timothy A M, Rebekka L N, Eric N O. Signal-dependent activation of the MEF2 transcription factor by dissociation from histone deacetylases. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, **97**(8):4070~4075
 - 19 Passier R, Zeng H, Frey N, Naya F J, Nicol R L, McKinsey T A, Overbeek P, Richardson J A, Grant S R, Olson E N. CaM kinase signaling induces cardiac hypertrophy and activates the MEF2 transcription factor in vivo. *J Clin Invest*, 2000, **105**(10):1395~1406
 - 20 Hai W, Naya F J, McKinsey T A, Mercer B, Shelton J M, Chin E R, Simard A R, Michel R N, Bassel-Duby R, Olson E N, Williams R S. MEF2 responds to multiple calcium-regulated signals in the control of skeletal muscle fiber type. *EMBO J*, 2000, **19**(9):1963~1973
 - 21 Blaeser F, Ho N, Prywes R, Chatila T A. Ca²⁺-dependent gene expression mediated by MEF2 transcription factors. *J Biol Chem*, 2000, **275**(1):197~209
 - 22 Gossett L A, Kelvin D J, Sternberg E A, Olson E N. A new myocyte-specific enhancer-binding factor that recognizes a conserved element associated with multiple muscle-specific genes. *Mol Cell Biol*, 1989, **9**(11):5022~5033
 - 23 Olson E N, Perry M, Schulz R A. Regulation of muscle differentiation by the MEF2 family of MADS box transcription factors. *Dev Biol*, 1995, **172**(1):2~14
 - 24 Breitbart R E, Liang C S, Smoot L B, Laheru D A, Mahdavi V, Nadal G B. A fourth human MEF2 transcription factor, hMEF2D, is an early marker of the myogenic lineage. *Development* (Cambridge, UK), 1993, **118**(4):1095~1106
 - 25 Naidu P S, Ludolph D C, To R Q, Hinterberger T J, Koniczny S F. Myogenin and MEF2 function synergistically to activate the MRF4 promoter during myogenesis. *Mol Cell Biol*, 1995, **15**(5):2707~2718
 - 26 Wu H, Olson E N. Activation of the MEF2 transcription factor in skeletal muscles from myotonic mice. *J Clin Invest*, 2002, **109**(10):1327~1333
 - 27 Molkentin J D, Firulli A B, Black B L, Martin J F, Hustad C M, Copeland N, Jenkins N, Lyons G, Olson E N. MEF2B is a potent transactivator expressed in early myogenic lineages. *Mol Cell Biol*, 1996, **16**(7):3814~3824
 - 28 Edmondson D G, Lyons G E, Martin J F, Olson E N. MEF2 gene expression marks the cardiac and skeletal muscle lineages during mouse embryogenesis. *Development* (Cambridge, U K), 1994, **120**(5):1251~1263
 - 29 Lida K, Hidaka K, Takeuchi M, Nakayama M, Yutani C, Mukai T, Morisaki T. Expression of MEF2 genes during human cardiac development. *Tohoku J Exp Med*, 1999, **187**(1):15~23
 - 30 Suzuki E, Gou K, Kolman M, Yu Y T, Walsh K. Serum induction of MEF2/RSRF expression in vascular myocytes is mediated at the level of translation. *Mol Cell Biol*, 1995, **15**(6):3415~3423
 - 31 Firulli A B, Miano J M, Bi W, Johnson A D, Casscells W, Olson E N, Schwarz J J. Myocyte enhancer binding factor-2 expression and activity in vascular smooth muscle cells. Association with the activated phenotype. *Circ Res*, 1996, **78**(2):196~204
 - 32 Naya F J, Black B L, Wu H, Bassel-Duby R, Richardson J A, Hill J A, Olson E N. Mitochondrial deficiency and cardiac sudden death in mice lacking the MEF2A transcription factor. *Nature Med*, 2002, **8**(11):1303~1309
 - 33 Lyons G E, Micales B K, Schwarz J, Martin J F, Olson E N. Expression of mef2 genes in the mouse central nervous system suggests a role in neuronal maturation. *J Neurosci*, 1995, **15**(8):5727~5738
 - 34 Leifer D, Krainc D, Yu Y T, McDermott J, Breitbart R E, Heng J, Neve R L, Kosofsky B, Nadal-Gnard B, Lipton S A. MEF2C, a MADS/MEF2-family transcription factor expressed in a laminar distribution in cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, **90**(4):1546~1550
 - 35 Lin X, Shah S, Bulleit R F. The expression of MEF2 genes is implicated in CNS neuronal differentiation. *Mol Brain Res*, 1996, **42**(2):307~316
 - 36 Mao Zixu, Bernardo N G. Functional and physical interactions between mammalian achaete-scute homolog 1 and myocyte enhancer factor 2A. *J Biol Chem*, 1996, **271**(24):14371~14375
 - 37 Ikeshima H, Imai S, Shimoda K, Hata J, Takano T. Expression of a MADS box gene, MEF2D, in neurons of the mouse central nervous system: implication of its binary function in myogenic and neurogenic cell lineages. *Neurosci Lett*, 1995, **200**(2):117~120