

植物茎端分生组织中的茎干细胞调控机制

谭文勃, 李玉花, 徐启江*

东北林业大学生命科学学院, 哈尔滨 150040

Regulatory Mechanism of Stem Cell in Plant Shoot Apical Meristem

TAN Wen-Bo, LI Yu-Hua, XU Qi-Jiang*

College of Life Science, Northeast Forestry University, Harbin 150040, China

摘要: 介绍了高等植物茎端分生组织茎干细胞维持自我更新和产生分化细胞之间平衡的分子机制研究进展。

关键词: 茎端分生组织; 茎干细胞; WUS基因; CLV基因; 反馈调节通路

在胚后发育阶段, 植物地上部分的组织和器官都来自于茎端分生组织(shoot apical meristem, SAM)。在茎端分生组织的中心区域有一群分裂速度较慢的茎干细胞(stem cell, 以下称干细胞), 它们分裂可以产生两部分细胞, 一部分称干细胞后裔(progeny of stem cell), 它们留在原来的位置, 保持着多潜能性; 另一部分称子细胞(daughter cell), 它们最终会离开中心区域而进入周边区域, 在那里保持较快的分裂速度, 可以分化成为器官原基(Mayer等1998; Clark 2001)。细胞分裂产生新的干细胞和干细胞离开中心区域发生分化这两个过程之间必须维持平衡以保证茎端分生组织的正常功能(Fletcher等1999), 此种平衡的实现需要一系列基因的精确调控。近年来, 许多参与调控过程的基因已鉴定出来, 其中起主要作用的WUS (WUSCHEL)基因和CLV (CLAVATA)基因之间形成一个反馈调节通路, 控制着干细胞的数量和茎端分生组织中心区域的大小。Trotochaud等(1999)提出CLV基因的产物在植物体内以蛋白复合物的形式传递信号。2005年, Baurle和Laux (2005)在《Plant Cell》上发表文章阐明WUS的启动子中两个较短的序列参与WUS在茎端分生组织中的转录调控。2006年, Kieffer等证实WUS的C末端存在3个保守的短序列, 它们是WUS维持干细胞特征所必需的(Kieffer等2006)。参与植物发育调节作用的CLE家族基因(CLAVATA3/ESR-related)及其成员CLV3所编码的多肽的特点也得到详细的分析(Ito等2006; Kondo等2006)。本文介绍茎端分生组织干细胞基因调控机制的研究进展, 并对这一领域的未来研究

趋势作了一些展望。

1 茎端分生组织的结构

茎端分生组织是一个凸起的穹型结构, 根据细胞的层状分布可以划分为原套(tunica)和原体(corpus)两部分。原套由最外层的表皮细胞(L1层)和下方的表皮下细胞(L2层)构成, 这些细胞能够进行垂周分裂, 保证分生组织表面的增长, 中胚层组织和生殖细胞都来源于这两层细胞。在原套下面是原体, 由多层细胞构成(L3层), 这些细胞沿多个平面进行分裂, 产生茎干的髓质部和维管组织以及叶、花的内部组织。茎端分生组织也可以从径向上分为几个区域, 在它的顶端有一群能够自我更新的未分化的细胞, 分生组织的这个区域叫做中心区域(central zone)。中心区域的干细胞不断分裂致使它周围的细胞进入周边区域(peripheral zone)和肋状区域(rib zone)。在茎端分生组织的各个部分之间的细胞分裂信号可以相互传递, 某个部分的细胞数量变化会相应地改变其他部分细胞的分裂速度, 以保证整个分生组织具有正常的结构(Steeves和Sussex 1989; Fletcher 2002)。

2 基因调控的分子机制

在茎端分生组织存在着由多种基因编码的蛋白组成的信号调节通路, 保证分生组织的正常发育, 实现干细胞在自我更新和产生分化细胞之间的

收稿 2008-05-04 修定 2008-07-07

资助 黑龙江省“十一五”科技攻关项目(GB06B112-5)。

* 通讯作者(E-mail: qijiangxu@126.com; Tel: 0451-82191783)。

平衡。

2.1 WUS *WUS*编码一种由291个氨基酸组成的同源异型结构域蛋白(homeodomain protein)。同源异型结构域蛋白存在于多种生物中,通常参与发育过程和细胞类型的决定。典型的同源异型结构域是含有60个氨基酸的保守蛋白质区域,具有螺旋—环状—螺旋—转角—螺旋结构和12个高度保守的氨基酸残基并能够与DNA序列特异性结合(Gehring等1990; Laughon 1991)。*WUS*的同源异型结构域为第33~98位的一段氨基酸序列,与其他物种同源异型结构域蛋白的同源率较低,是同源异型结构域蛋白中一个新的亚型。第234~241位区域内成簇排列的酸性氨基酸可形成 α -螺旋,这和已知转录因子的转录激活区的特点相似。亚细胞定位显示*WUS*在表皮细胞的细胞核内发挥作用,这进一步说明它有转录因子的特性。*WUS*的表达首先在16-细胞胚胎时期出现,这时胚胎还处于发育早期,茎端分生组织还没有形成。在胚后发育阶段,*WUS*始终在茎端分生组织中心区域的干细胞之下的一个小细胞群中表达,此细胞群称为干细胞组织中心(stem cell-organizing center, OC) (Mayer等1998)。*WUS*的表达足以诱导干细胞特征基因*CLV3*在其上方的细胞中表达并赋予它们干细胞特征(Schoof等2000)。*wus*突变体不能形成具有正常功能的茎端分生组织,它一般在产生第一对真叶之后就过早地终止器官发生的启动。若茎端分生组织重新启动最终会形成花分生组织,但所产生的花缺失第4轮器官(Laux等1996)。*WUS*的异位表达会在异位产生干细胞并抑制它们的分化,甚至还会产生体细胞胚,这说明限制*WUS*发挥功能的区域是十分重要的(Gallois等2004)。Baurle和Laux(2005)发现*WUS*启动子包含多个调控区域,它们控制着该基因转录的组织特异性及转录水平。其中在转录起始位点上游550 bp处有一个长度为57 bp的区域,它的存在会维持*WUS*在茎端分生组织中的正常时空表达模式。Baurle和Laux(2005)的进一步研究表明,这个区域中两个邻近的短序列在*WUS*的转录调控过程中起作用。来自于多条通路的调节信号在反式激活复合物水平上发生整合再和这两个序列相互结合调控*WUS*的转录,且第一个短序列的前3个碱基和已知的HD-ZIP(homeodomain-leucine zipper)蛋白的结合序列有重叠,这说明HD-ZIP

蛋白有可能参与*WUS*的转录调控。

在茎端分生组织中,*WUS*的存在能促使其中的干细胞保持未分化的状态,并维持茎端分生组织的结构和功能的完整。但*WUS*抑制干细胞的分化的机制是什么?除了同源异型结构域以外,*WUS*在C末端还存在这3个保守的短序列:1个酸性区域、1个*WUS*框和1个EAR(ERF-associated amphiphilic repression)类区域。酸性区域具有转录激活的功能,*WUS*框的功能尚不清楚,EAR类区域参与转录抑制过程(Ohta等2001)。在茎端分生组织中存在2个和*WUS*相互作用的蛋白WSIP1和WSIP2,两者均是拟南芥转录辅阻遏蛋白(transcriptional corepressor-like protein)家族的成员,通过*WUS*保守C末端区域与之相互结合,而*WUS*通过和这些转录共阻遏物结合共同抑制参与干细胞分化过程中的基因表达,因而干细胞能保持其多能性的特征(Kieffer等2006)。此外,*WUS*在转录过程中还受SPLAYED(SYD)的调控,SYD是一种SNF2类染色质重构(chromatin-remodeling)ATP酶,这类酶能够促进基因的顺式调控区域和转录因子的结合。SYD对*WUS*在干细胞组织中心的表达起正调控作用,从而引起*WUS*的高水平表达。这种作用是维持茎端分生组织中干细胞特征所必需的(Kwon等2005)。

2.2 CLV *WUS*在拟南芥茎端分生组织内的干细胞组织中心表达,使其上方的细胞维持干细胞特性,这些干细胞通过分裂,将部分子细胞推入周边区域形成器官原基,同时维系自身的存在。在这个过程中*CLV*(*CLV1*、*CLV2*、*CLV3*)基因起调节作用,它们发生突变时所产生的表型十分相似:茎端分生组织中积累大量的干细胞并由此导致产生膨大的分生组织(Clark等1995; Kayes和Clark 1998)。*CLV1*在干细胞组织中心的上方表达,编码一个富亮氨酸受体蛋白激酶,其胞外域由N末端信号序列和21个重复排列的亮氨酸组成。此外,它还含有一个疏水性的跨膜域和一个存在于胞质内的激酶域(Clark等1997; Williams等1997; Stone等1998)。

单外显子基因*CLV2*编码一个由720个氨基酸组成的受体样蛋白,具有由富亮氨酸重复序列组成的胞外域和一个存在于细胞质内的较短尾部,但缺少激酶域。*CLV2*可能与*CLV1*以二硫键联结形成异二聚体。在*CLV2*的跨膜区域含有带电荷的氨基酸,它与受体激酶跨膜区域之间的电荷作用能促

使异二聚体的形成。虽然在 CLV1 的跨膜区域不存在带电荷的氨基酸, 但 CLV2 可以和其他受体激酶通过此作用而相互结合, 在调节器官发育的过程中发挥功能。以前的研究表明, 胞质域不完整的受体蛋白不参与信号的转导, CLV2 与受体激酶形成一个具有受体域和胞质域的异二聚体可能是这类蛋白参与信号转导的机制。CLV2 除了能够和 CLV1 形成具有功能的复合物以外, 同时也是 CLV1 积累所必需的(Jeong 等 1999)。虽然 *clv2* 突变体中 CLV1 的转录水平是正常的(Kayes和Clark 1998), 但 CLV1 蛋白的量却很少, 这是由于转录后调节作用所引起的。在许多其他的信号系统中, 当异源二聚体的其中一个组分含量不足时, 另一个组分即退化成内质网(Hurtley 和 Helenius 1989)。

CLV1 可以在植物体内形成两种不同形式的复合物: 一种是分子量为 185 kDa 的无活性蛋白复合物, 可能是由 CLV1 和 CLV2 组成的异二聚体; 另一种复合物分子量为 450 kDa, 包括 185 kDa 的复合物、与激酶结合的蛋白磷酸酶(kinase-associated protein phosphatase, KAPP)和 Rho GTPase (Rop), 还可能包含一个配体或者连接蛋白。在信号转导通路中, CLV1 主要以这种具有活性的复合物的形式存在。有实验表明, 这种活性复合物的形成可能需要 CLV3 的参与。CLV3 编码一个能够与 CLV1 相互作用的配体, 当 CLV3 和分子量为 185 kDa 的复合物相互结合时就会激活 CLV1, 促使 CLV1 自身发生磷酸化作用。在磷酸化作用发生之后, CLV1 才会和 KAPP 等其他信号分子结合组成复合物(Trotochaud 等 1999)。KAPP 是 Stone 等(1994)在研究富含亮氨酸一类受体激酶(RLK5)时鉴定出的一种能够和它相互作用的蛋白, KAPP 具有 3 个功能域: 1 个 N 末端 I 型锚定信号、1 个参与相互作用的 KI 区域和 1 个 2C 型蛋白磷酸酶接触反应区。随后的研究又发现, KAPP 能够与 CLV1 在体外发生相互结合(Williams 等 1997)并在分生组织提取物中发生免疫共沉淀反应(Stone 等 1998)。转 35S::KAPP 拟南芥的表型和 *clv1* 的表型相似(Williams 等 1997)。KAPP 表达量下降时 *clv1* 的表型受抑制, 其抑制程度与 KAPP 的表达量成反比(Stone 等 1998)。这些结果说明 KAPP 是 CLV1 的负调控因子。当 CLV1 被激活发生磷酸化作用以后, KAPP 可以和它结合并使之去磷酸化, 从而阻止下游分子

物质接受信号(Williams 等 1997)。Rho GTPase 也是在 CLV1 发生活化以后才结合上去的, 蛋白复合物有可能是通过它向下游传导信号(Trotochaud 等 1999)。

CLV3 属于 CLE 家族基因(*CLAVATA3/ESR-related*), 这个家族成员的共同特征是在 C 末端存在着由 14 个氨基酸组成的保守的基本序列(Cock 和 McCormick 2001)。CLV3 编码的蛋白由 96 个氨基酸组成, 该蛋白在 N 末端具有一个长度为 18 个氨基酸的信号序列(Fletcher 等 1999)。Kondo 等(2006)用基质辅助激光解析/电离飞行时间质谱(matrix assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry, MALDI-TOF MS)技术, 以转 35S::CLV3 植株的愈伤组织作为材料, 研究 CLV3 编码的多肽结构时, 发现在转基因植株的愈伤组织中存在一个由 12 个氨基酸组成的多肽, 这个多肽来自于 CLV3 编码的蛋白的 C 末端保守序列, 包含两个羟基化的脯氨酸。此肽可以诱导茎端分生组织的细胞分化为器官, 这和过量表达 CLV3 的转基因植株十分相似, 说明它是 CLV3 所编码的蛋白中的功能性肽段。用这个十二肽和其他具有相似结构的多肽作功能对比时发现, 十二肽是行使功能所需的最短也是活性最高的多肽。在木纤维培养系统分离转分化细胞的实验中, 发现 TDIF (tracheary element differentiation inhibitory factor) 也是一个十二肽, 可能来自于 CLE41 或者 CLE44 的 C 末端保守序列, 其中的两个脯氨酸残基发生羟基化修饰。脯氨酸羟基化修饰可以提高蛋白质的亲水性, 利于蛋白质迁移(Ito 等 2006)。此外, 还影响蛋白质和受体之间的亲和性及蛋白质的稳定性(Kondo 等 2006)。

2.3 WUS 和 CLV 野生型拟南芥中茎端分生组织是由分生组织细胞组成的一个凸出的结构。*clv1* 和 *clv3* 在胚胎发育时期形成比野生型更大的分生组织, 而在 *wus* 胚胎的顶部形成扁平而没有分生组织细胞的结构。*wus/clv1*、*wus/clv3* 双突变体的胚胎和 *wus* 单突变体一样不能够形成正常的分生组织。*wus*、*wus/clv1* 和 *wus/clv3* 三种突变体的茎端分生组织和花分生组织都过早终止活动而且在结构上也难以分辨(Schoof 等 2000), 说明 WUS 在 CLV 上游发挥作用, 调控 CLV 的表达; 一旦 WUS 功能丧失, 不论下游基因正常与否, 都表现出 *wus* 的表型(徐云

远和种康 2005)。 *wus/clv* 双突变体和 *clv* 单突变体表现出相反的表型, 这说明 *CLV* 很可能是 *WUS* 的负调节因子。 *ANT* 是一种在器官原基和正在发育的器官中表达的基因, 转 *ANT::WUS* 的拟南芥植株无叶片形成而是出现一群呈凸出状类似于分生组织细胞的细胞。原位杂交结果显示该处有 *CLV3* 的表达信号, 说明 *WUS* 可以诱导 *CLV3* 在正确的位置上表达进而促使干细胞的形成, *CLV3* 是 *WUS* 的下游基因(Schoof 等 2000)。将 *35S::CLV3* 转入 *clv1* 和 *clv2* 时, 尽管 *CLV3* 能够高水平表达, 但具有与 *clv* 类似的表型, 这说明 *CLV3* 信号转导需要 *CLV1* 和 *CLV2* 的参与(Brand 等 2000)。

WUS 可以诱导 *CLV3* 的表达, 而 *CLV3* 与 *CLV1* 及 *CLV2* 一起负调节 *WUS* 的表达。在野生型拟南芥的茎和花序分生组织中, *WUS* 在最外3层细胞之下的一小群细胞中表达, 在花分生组织中 *WUS* 在第二层细胞之下表达, 而在 *clv1* 和 *clv3* 突变体中, *WUS* 的表达范围则向上扩展了一层细胞。此外, 在茎和花分生组织中 *WUS* 的表达区域都不同程度地向侧面扩展。在 *clv* 突变体中 *WUS* 的表达区域和 *CLV1* 的正常表达区域相同。当用 *CLV1* 启动子控制 *WUS* 表达时, 即产生膨大的分生组织而其他方面则表现正常, 与 *clv* 突变体表型相似。这些结果说明 *CLV* 信号能够限定 *WUS* 的表达位置(Schoof 等 2000)。

综上所述, 在茎端分生组织中, 干细胞的自我更新和分化细胞产生之间平衡的维持有赖于 *WUS* 与 *CLV* 间的反馈调节信号通路的运行(Williams 和 Fletcher 2005)。 *WUS* 在由一小群细胞组成的干细胞组织中心表达(Mayer 等 1998), 它能诱导干细胞特征基因 *CLV3* 在分生组织中央区域的顶部表达, 并决定该位置的细胞成为干细胞(Schoof 等 2000)。 *CLV1* 在 *WUS* 表达区域的上方表达, 它编码一个受体蛋白激酶(Clark 等 1997); *CLV2* 编码一个缺少激酶域的受体类似的蛋白(Jeong 等 1999); *CLV3* 编码一个分泌型蛋白, 它在分生组织顶端的干细胞中产生之后激活 *CLV1/CLV2* 复合物, 并通过信号级联转导而抑制 *WUS* 的表达(Fletcher 等 1999; Trotochaud 等 1999; Carles 和 Fletcher 2003), 其中丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)有可能在 Rop 下游发挥作用(图 1)(Asai 等 2002)。 *CLV3* 可以经过蛋白水解作用转为

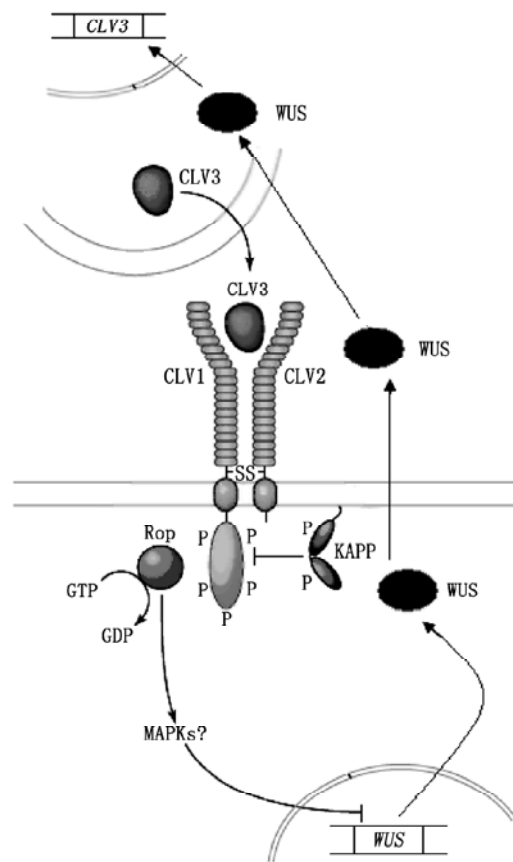


图1 *WUS* 基因和 *CLV* 基因之间反馈调节示意
参考文献(Carles 和 Fletcher 2003)并略有改动。

由12个氨基酸组成的多肽(Kondo 等 2006), 体外试验表明, 多肽可以依靠序列特异性地与 *CLV1* 的胞外域结合(Ogawa 等 2008)。 *CLV3* 信号增强会快速抑制 *WUS* 的表达, 并伴随着 *WUS* 信号的减弱, 分生组织生长受限, 周边分生组织细胞转换为器官原基(Muller 等 2006), 干细胞数目减少并导致抑制 *WUS* 的 *CLV3* 信号减弱, *WUS* 高效表达而引起 *CZ* 区域的增大, 干细胞数目增多; 随着 *WUS* 信号的不断增强, 干细胞产生的 *CLV3* 信号也随之增强, 进而抑制 *WUS* 表达, 干细胞数目随之减少(Schoof 等 2000), 从而维持分生组织 *CZ* 的大小和干细胞数目的稳定, 致使分生组织具有正常的生理功能, 这一信号途径在被子植物中具有一定的保守性(Nardmann 和 Werr 2006)。

此外, *CLV* 反馈环可能并不是调控 *WUS* 的唯一途径, 因为在低于或高于3倍正常 *CLV3* 水平的条件下, 茎端分生组织仍处于正常状态(Muller 等 2006)。 *ULTRAPETALA (ULT)* (Carles 等 2004)以

及HD-ZIPIII基因 *CORONA* (*CNA*)、*PHABULOSA* (*PHAB*)、*PHAVOLUTA* (*PHAV*) (Prigge等2005; Williams等2005)能够限定*WUS*的表达区域, 而HD-ZIPIII基因的表达又受miRNA165/166的调控(Jung和Park 2007); 染色质重塑因子能够直接激活*WUS*在其正常区域内表达(Kwon等2005), 同时又能抑制*WUS*在其正常区域外表达(Takeda等2004); 在分生组织中, 维持细胞分裂的*STIMPY* (*STIP*)是*WUS*表达所必需的(Wu等2005)。

3 结语

虽然植物茎端组织中干细胞基因调控机制的研究已取得了一定的进展, 但还有一些问题值得进一步深入探索。如: 在茎端分生组织中多种调节信号汇聚在*WUS*启动子的两个邻近的元件上, 控制着它的时空表达(Baurle和Laux 2005), 这个过程是如何实现的? 有一种假设认为, *CLV3*可以激活受体激酶信号通路进而促使特异转录因子发生磷酸化, 然后再和两个元件相结合(Clark 2001), 但到目前为止, 这个信号通路的下游目的基因还未见有报道。此外, *CLV3*的产物是以哪种形式与蛋白复合物结合的? 它是在哪个阶段受水解形成多肽的? Rho GTPase 转导信号的具体机制是什么? 干细胞和*WUS*之间是否还存在着反馈正调节关系? 相信随着研究的不断深入, 高等植物茎端分生组织干细胞同时进行自我更新和分化的机制将会得到阐明。

参考文献

- 徐云远, 种康(2005). 植物干细胞决定基因*WUS*的研究进展. 植物生理与分子生物学学报, 31 (5): 461~468
- Asai T, Tena G, Plotnikova J, Willmann MR, Chiu WL, Gomez-Gomez L, Boller T, Ausubel FM, Sheen J (2002). MAP kinase signalling cascade in *Arabidopsis* innate immunity. *Nature*, 415: 977~983
- Baurle I, Laux T (2005). Regulation of *WUSCHEL* transcription in the stem cell niche of the *Arabidopsis* shoot meristem. *Plant Cell*, 17: 2271~2280
- Brand U, Fletcher JC, Hobe M, Meyerowitz EM, Simon R (2000). Dependence of stem cell fate in *Arabidopsis* on a feedback loop regulated by *CLV3* activity. *Science*, 289: 617~619
- Carles CC, Fletcher JC (2003). Shoot apical meristem maintenance: the art of a dynamic balance. *Trends Plant Sci*, 8: 394~401
- Carles CC, Lertpiriyapong K, Reville K, Fletcher JC (2004). The *ULTRAPETALA1* gene functions early in *Arabidopsis* development to restrict shoot apical meristem activity and acts through *WUSCHEL* to regulate floral meristem determinacy. *Genetics*, 167: 1893~1903
- Clark SE (2001). Cell signalling at the shoot meristem. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2: 276~284
- Clark SE, Running MP, Meyerowitz EM (1995). *CLAVATA3* is a specific regulator of shoot and floral meristem development affecting the same processes as *CLAVATA1*. *Development*, 121: 2057~2067
- Clark SE, Williams RW, Meyerowitz EM (1997). The *CLAVATA1* gene encodes a putative receptor kinase that controls shoot and floral meristem size in *Arabidopsis*. *Cell*, 89: 575~585
- Cock JM, McCormick S (2001). A large family of genes that share homology with *CLAVATA3*. *Plant Physiol*, 126 (3): 939~942
- Fletcher JC (2002). Coordination of cell proliferation and cell fate decisions in the angiosperm shoot apical meristem. *BioEssays*, 24: 27~37
- Fletcher JC, Brand U, Running MP, Simon R, Meyerowitz EM (1999). Signaling of cell fate decisions by *CLAVATA3* in *Arabidopsis* shoot meristems. *Science*, 283: 1911~1914
- Gallois JL, Nora FR, Mizukami Y, Sablowski R (2004). *WUSCHEL* induces shoot stem cell activity and developmental plasticity in the root meristem. *Genes Dev*, 18: 375~380
- Gehring WJ, Muller M, Affolter M, Percival-Smith A, Billeter M, Qian YQ, Otting G, Wuthrich K (1990). The structure of the homeodomain and its functional implications. *Trends Genet*, 6: 323~329
- Hurtley SM, Helenius A (1989). Protein oligomerization in the endoplasmic reticulum. *Annu Rev Cell Biol*, 5: 277~307
- Ito Y, Nakanomyo I, Motose H, Iwamoto K, Sawa S, Dohmae N, Fukuda H (2006). Dodeca-CLE peptides as suppressors of plant stem cell differentiation. *Science*, 313: 842~845
- Jeong S, Trotochaud AE, Clark SE (1999). The *Arabidopsis* *CLAVATA2* gene encodes a receptor-like protein required for the stability of the *CLAVATA1* receptor-like kinase. *Plant Cell*, 11: 1925~1934
- Jung JH, Park CM (2007). *MIR166/165* genes exhibit dynamic expression patterns in regulating shoot apical meristem and floral development in *Arabidopsis*. *Planta*, 225: 1327~1338
- Kayes JM, Clark SE (1998). *CLAVATA2*, a regulator of meristem and organ development in *Arabidopsis*. *Development*, 125: 3843~3851
- Kieffer M, Stern Y, Cook H, Clerici E, Maulbetsch C, Laux T, Davies B (2006). Analysis of the transcription factor *WUSCHEL* and its functional homologue in *Antirrhinum* reveals a potential mechanism for their roles in meristem maintenance. *Plant Cell*, 18: 560~573
- Kondo T, Sawa S, Kinoshita A, Mizuno S, Kakimoto T, Fukuda H, Sakagami Y (2006). A plant peptide encoded by *CLV3* identified by *in situ* MALDI-TOF MS analysis. *Science*, 313: 845~848
- Kwon CS, Chen C, Wagner D (2005). *WUSCHEL* is a primary target for transcriptional regulation by *SPLAYED* in dynamic control of stem cell fate in *Arabidopsis*. *Genes Dev*, 19: 992~1003
- Laughon A (1991). DNA binding specificity of homeodomains. *Biochemistry*, 30: 11357~11367
- Laux T, Mayer KFX, Berger J, Jurgens G (1996). The *WUSCHEL*

- gene is required for shoot and floral meristem integrity in *Arabidopsis*. *Development*, 122: 87~96
- Mayer KFX, Schoof H, Haecker A, Lenhard M, Jurgens G, Laux T (1998). Role of *WUSCHEL* in regulating stem cell fate in the *Arabidopsis* shoot meristem. *Cell*, 95: 805~815
- Muller R, Borghi L, Kwiatkowska D, Laufs P, Simon R (2006). Dynamic and compensatory responses of *Arabidopsis* shoot and floral meristems to *CLV3* Signaling. *Plant Cell*, 18: 1188~1198
- Nardmann J, Werr W (2006). The shoot stem cell niche in angiosperms: expression patterns of *WUS* orthologues in rice and maize imply major modifications in the course of mono- and dicot evolution. *Mol Biol Evol*, 23 (12): 2492~2504
- Ogawa M, Shinohara H, Sakagami Y, Matsubayashi Y (2008). *Arabidopsis* *CLV3* peptide directly binds *CLV1* ectodomain. *Science*, 319: 294
- Ohta M, Matsui K, Hiratsu K, Shinshi H, Ohme-Takagi M (2001). Repression domains of class II ERF transcriptional repressors share an essential motif for active repression. *Plant Cell*, 13: 1959~1968
- Prigge MJ, Otsuga D, Alonso JM, Ecker JR, Drews GN, Clark SE (2005). Class III homeodomain-leucine zipper gene family members have overlapping, antagonistic, and distinct roles in *Arabidopsis* development. *Plant Cell*, 17: 61~76
- Schoof H, Lenhard M, Haecker A, Mayer KFX, Jurgens G, Laux T (2000). The stem cell population of *Arabidopsis* shoot meristems is maintained by a regulatory loop between the *CLAVATA* and *WUSCHEL* genes. *Cell*, 100: 635~644
- Steeves TA, Sussex IM (1989). *Patterns in Plant Development*. New York: Cambridge University Press
- Stone JM, Collinge MA, Smith RD, Horn MA, Walker JC (1994). Interaction of a protein phosphatase with an *Arabidopsis* serine/threonine receptor kinase. *Science*, 266: 793~795
- Stone JM, Trotochaud AE, Walker JC, Clark SE (1998). Control of meristem development by *CLAVATA1* receptor kinase and kinase-associated protein phosphatase interactions. *Plant Physiol*, 117: 1217~1235
- Takeda S, Tadele Z, Hofmann I (2004). *BRUI*, a novel link between responses to DNA damage and epigenetic gene silencing in *Arabidopsis*. *Genes Dev*, 18: 782~793
- Trotochaud AE, Hao T, Wu G, Yang Z, Clark SE (1999). The *CLAVATA1* receptor-like kinase requires *CLAVATA3* for its assembly into a signaling complex that includes *KAPP* and a Rho-related protein. *Plant Cell*, 11: 393~405
- Williams L, Fletcher JC (2005). Stem cell regulation in the *Arabidopsis* shoot apical meristem. *Curr Opin Plant Biol*, 8: 582~586
- Williams L, Grigg SP, Xie M, Christensen S, Fletcher JC (2005). Regulation of *Arabidopsis* shoot apical meristem and lateral organ formation by microRNA *miR166g* and its *AtHD-ZIP* target genes. *Development*, 132: 3657~3668
- Williams RW, Wilson JM, Meyerowitz EM (1997). A possible role for kinase-associated protein phosphatase in the *Arabidopsis* *CLAVATA1* signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*, 94: 10467~10472
- Wu X, Dabi T, Weigel D (2005). Requirement of homeobox gene *STIMPY/WOX9* for *Arabidopsis* meristem growth and maintenance. *Curr Biol*, 15: 436~440