

#### 四、结束语

ROS,尤其是H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>作为细胞的信使分子,对于细胞增殖分化凋亡的调控、胚胎的正常生长发育和机体稳态的调节具有重要意义。ROS的来源、ROS的作用机制、ROS对不同类型细胞作用的专一性以及ROS如何调节细胞的生死平衡将为近期研究的焦点,进一步的基础研究也将对认识ROS的生理病理功能和指导临床相关疾病的有效防治提供新的思路。

#### 参 考 文 献

- [1] Hancock JT. et al., 2001, *Biochem. Soc. Trans.*, **29** (Pt 2): 345-350.
- [2] 赵云罡、徐建兴., 2001, *生物化学和生物物理进展*, **28** (2):168-171
- [3] Gabbita SP. et al., 2000, *Arch. Biochem. Biophys.*, **376**(1):1-13.
- [4] Finkel T, and Holbrook NJ., 2000, *Nature*, **408** (6809):239-247.
- [5] Vidal-Puig AJ. et al., 2000, *J. Biol. Chem.*, **275**(21): 16258-16266.
- [6] Gorzalczany Y. et al., 2000, *J. Biol. Chem.*, **275** (51): 40073-40081.
- [7] Abid MR. et al., 2000, *FEBS Lett.*, **486**(3):252-256.
- [8] Patterson C. et al., 1999, *J. Biol. Chem.*, **274**(28): 19814-19822.
- [9] Brar SS. et al., 2002, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, **282**(4): L782-795.
- [10] Suh YA. et al., 1999, *Nature*, **401**:79-82.
- [11] Arnold RS. et al., 2001, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98**:5550-5555.
- [12] Nordberg J, and Arner ES., 2001, *Free Radic. Biol. Med.*, **31**(11): 1287-1312.
- [13] Powis G. et al., 2000, *Free Radic. Biol. Med.*, **29**(3-4): 312-322.
- [14] Kamata H, and Hirata H., 1999, *Cell Signal*, **11**(1): 1-14.
- [15] Thannickal VJ, and Fanburg BL., 2000, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, **279**(6):L1005-1028.
- [16] Sauer H. et al., 2001, *Cell Physiol. Biochem.*, **11**(4): 173-186.
- [17] Burdon RH., 1995, *Free Radic. Biol. Med.*, **18**(4): 775-794.
- [18] Chenais B. et al., 2000, *Free Radic. Biol. Med.*, **28** (1): 18-27.
- [19] 邱嵘、郑荣梁, 2001, *国外医学肿瘤学分册*, **28**(增刊 A 集):42-43.
- [20] Yi J. et al., 2002, *Apoptosis*, **7**(3): 209-215.
- [21] Isuzugawa K. et al., 2001, *Biol. Pharm. Bull*, **24**(9): 1022-1026.
- [22] Provinciali M. et al., 2002, *Free Radic. Biol. Med*, **32** (5): 431-445.
- [23] Panaretakis T. et al., 2001, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **173**(1): 56-64.
- [24] Geiger LK. et al., 2002, *Neuroscience*, **109**(3):635-642.
- [25] Ahlemeyer B. et al., 2001, *Free Radic. Biol. Med.*, **30** (10): 1067-1077.
- [26] Allen RG, and Tresini M., 2000, *Free Radic. Biol. Med.*, **28**(3): 463-499.
- [27] 卢建等, 受体、信号转导系统与疾病, 2001: 15-16.
- [28] Abe J. et al., 1996, *J. Biol. Chem.*, **271**(28): 16586-16590.
- [29] Droge W., 2002, *Physiol. Rev.*, **82**(1): 47-95.
- [30] Finkel T., 1998, *Curr. Opin. Cell Biol.*, **10**(2): 248-253.
- [31] Ichijo H. et al., 1997, *Science*, **275**(5296): 90-94.
- [32] Adler V. et al., 1999, *EMBO J.*, **18**(5): 1321-1334.
- [33] Wartenberg M. et al., 1999, *J. Biol. Chem.*, **274** (39): 27759-27767.
- [34] Haddad JJ., 2002, *Cell. Signal*, **14**(11):879-897.
- [35] Marshall CJ., 1995, *Cell*, **80**(2):179-185.
- [36] Demary K. et al., 2001, *Endocrinology*, **142**(6):2600-2605.

## 受体型酪氨酸激酶 ErbB 受体亚族研究进展

李照民\*,\*\* 梅岩艾\*,\*\*\*

(\*复旦大学生命科学学院生理学和生物物理学系立人实验室 上海 200433

\*\*复旦-泽生细胞信号转导联合实验室 上海 201203)

**摘 要** ErbB受体亚族属于受体型酪氨酸激酶(RTK)超家族中的 I 亚族,对于胚胎发育是必需的,并与腺体肿瘤的癌变有关。ErbB受体亚族有4个成员,它们在上皮和神经等组织内表达。本文综述了ErbB受体亚族的研究概况,以及ErbB受体介导的信号转导机制及其在癌变中的作用机理等研究进展。

\*\*\*联系人。E-mail: Yamei@fudan.edu.cn

20世纪70年代末人们发现引发禽类成红细胞增多症(erythroblastosis)的病毒的基因组含有两个独立表达的基因,分别命名为 *v-erbA* 和 *v-erbB*<sup>[1]</sup>。在随后的研究中发现许多动物和人的基因组内都有 *v-erbB* 基因的同源性序列,并且 *ErbB* 基因的产物——*ErbB* 受体在许多信号转导过程中起着关键的作用,同时与许多癌症的发生有关。*ErbB* 受体属于受体型酪氨酸激酶(receptor tyrosine kinase, RTK)超家族中的 I 亚族,可与表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)类配体结合,继而通过激活不同的调控蛋白而介导不同的信号通路,最终通过对蛋白质的修饰和基因表达的调控实现配体刺激的生理效应。

### 一、ErbB 受体简介

*ErbB* 基因编码的蛋白质属于表皮生长因子受体(EGF receptor, EGFR)亚族,有4个公认的成员,即 *ErbB1/EGFR/HER1*, *ErbB2/P<sup>185</sup>/Neu/HER2*, *ErbB3/HER3*, *ErbB4/HER4*<sup>[2]</sup>, 依次介绍如下。

*ErbB1* 是第一个从动物中克隆的 *v-erbB* 同源基因。由于表皮生长因子是 *ErbB1* 受体的一个重要的配体,故也称为 EGFR,在人体内也称为 HER1 (human epidermal growth factor receptor 1)。*ErbB1* 受体的分子量为 170KD,配体包括 EGF、TGF- $\alpha$

(transforming growth factor- $\alpha$ )、AR(amphiregulin)、HB-EGF (heparin-binding EGF)、BTC (Betacellulin) 和 EPR(epiregulin)<sup>[2]</sup>。人的 *ErbB1* 基因在染色体上定位于 7p12<sup>[3]</sup>。

*ErbB2* 受体的分子量为 185KD<sup>[4]</sup>。目前没有发现能使 *ErbB2* 受体形成同源二聚体的配体。其重要功能是作为辅助受体蛋白,以异源二聚体的形式参与信号转导。在过量表达的情况下它也可以形成不依赖配体的同源二聚体,继而激活下游信号通路<sup>[2]</sup>。人的 *ErbB2* 基因在染色体上定位于 17q21.1<sup>[5]</sup>。

*ErbB3* 受体的分子量为 180KD<sup>[6]</sup>,配体包括 NRG (Neuregulin)、NRG2、BTC、HB-EGF 和 EPR<sup>[2]</sup>。有研究表明 *ErbB3* 受体中酪氨酸激酶活性缺失<sup>[2]</sup>,其同源二聚体无法激活下游的信号通路。人的 *ErbB3* 基因在染色体上定位于 12q13<sup>[6,7]</sup>。

*ErbB4* 受体的分子量为 180KD<sup>[8]</sup>,配体包括 BTC、HB-EGF、EPR、NRG、NRG2、NRG3 和 NRG4。人的 *ErbB4* 基因在染色体上定位于 2q33.4-34<sup>[9]</sup>。

*ErbB* 受体亚族均有糖基化的细胞外配体结合区。EGF类配体在结构上面均有两个识别位点可与此结合区结合,导致 *ErbB* 受体二聚体的形成。又由于这两个识别位点与同一个 *ErbB* 受体胞外侧配体结合区的亲和力有差异,导致不同的配体诱导形成不同的二聚体形式(图1)。二聚体的形成直接

ErbB 受体二聚体 1-1 1-2 1-3 1-4 2-2 2-3 2-4 3-3 3-4 4-4

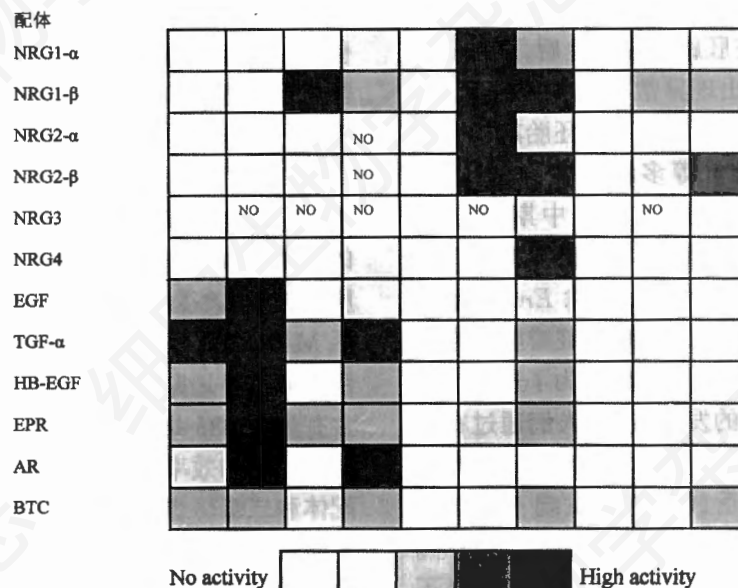


图1 配体对不同源二聚体亲和力差异  
(引自文献[10],并经修改。图中缩写参见正文。)

激活 ErbB 受体的酪氨酸激酶活性,继而将 ErbB 受体上面保守的酪氨酸残基磷酸化。一些信号蛋白可以与磷酸化的酪氨酸残基结合,随之 ErbB 受体将羧基端的特定酪氨酸残基磷酸化,继而激活相关的信号通路<sup>[11]</sup>。

## 二、ErbB 受体亚族的定位和功能

ErbB 受体位置对于从临近的细胞接受信号调控的功能是十分重要的。例如在哺乳动物骨骼肌中 ErbB2、ErbB3 和 ErbB4 受体特异性定位于神经肌肉接头的突触后膜上,以利于更有效地结合神经分泌的神经生长因子。绝大多数的 ErbB1 和 ErbB2 受体定位于基底膜,以便更有效地介导源自基底膜的生长因子的信号。值得注意的是有关 ErbB1 受体的激活和介导信号的分析显示顶端和基部的受体介导的信号是不同的。这些发现表明 ErbB 受体的位置与介导的信号是密切相关的,也说明即使同样的受体,如果其分布位置不同,介导的信号也可能不同<sup>[12]</sup>。

EGF 类的配体结合直接导致 ErbB 受体二聚体的形成和激活,继而将胞外的信号通过磷酸化修饰信号蛋白质特定的酪氨酸残基的方式转导至细胞内。它们激活许多的信号通路,如与 G 蛋白偶联的信号通路、MAP 激酶信号通路等,影响细胞增殖、分化、迁移和代谢变化等许多生理过程<sup>[11]</sup>。

对基因修饰的小鼠的研究证明了 ErbB 受体在发育中的重要性。敲除任何一个 *ErbB* 基因对于小鼠都是致死性的,它们在胚胎期或出生后,多种器官(如脑、皮肤、肺和胃肠)出现异常,绝大多数会死亡。例如,敲除 *ErbB1* 基因导致小鼠死于胚胎期或围产期,此时脑、皮肤、肺、肠胃等多种器官异常;敲除 *ErbB2* 基因导致小鼠死于胚胎发育中期(E10.5 期),原因是心脏横膈的发育异常,*ErbB4* 基因敲除小鼠发育过程中也存在这种现象;敲除 *ErbB3* 基因的小鼠大多死于 E13.5 期,伴随有心脏瓣膜发育异常和施旺氏细胞前体的缺失等现象。为了进一步研究 *ErbB2* 基因缺失小鼠的发育变化,人们通过在心肌中表达外源 *ErbB2* 基因的方式对其进行治疗以延长其发育时间。在随后的研究中发现 ErbB2 受体缺失对外周神经系统发育中也有重要的影响<sup>[2]</sup>。这表明在脊椎动物的胚胎发育中 ErbB 受体是必不可少的。

ErbB 受体亚族在成年动物的许多组织中(例如

上皮组织和神经组织)表达并参与许多生理变化的调控。ErbB1 受体可以促进哺乳动物的腺体发育,而 ErbB2 和 ErbB4 受体与腺体的分化密切相关。将小鼠心肌中的 *ErbB2* 基因突变后导致心衰,这表明 ErbB2 受体对于心肌的正常发育十分重要<sup>[13]</sup>。临床的数据也证明它们的表达或调控的异常与许多种癌症的发生和恶化密切相关<sup>[2]</sup>。

ErbB 受体介导的生理学效应取决于配体,所以配体的类型和表达量的变化都可能引起与 ErbB 受体相关的生理功能变化。例如在癌组织中存在 TGF- $\alpha$  和 AR 过量表达的现象,而过量表达 TGF- $\alpha$  的转基因鼠中发现有一些脏器呈上皮组织增生和乳腺癌发生等现象。在 EGF、TGF 和 AR 的单个或全部缺失的鼠系研究中发现这些配体的功能和乳腺的发育有关<sup>[14]</sup>。通过对 Nrg 基因敲除小鼠的研究发现,Nrg 基因双敲除(Nrg $^{-/-}$ )的胚胎死于受孕后的 E10.5 期至 E11.5 期,原因是心脏发育缺陷。同时发现 NRG 基因表达的缺失导致小鼠的脊髓中特异地缺失少突神经胶质细胞<sup>[15]</sup>。这些研究足以证明配体在个体发育中起重要的作用,同时可以显示出 ErbB 受体所参与的生理变化。

## 三、ErbB 受体介导的信号通路研究

ErbB 受体与配体结合后形成二聚体,同时激活 ErbB 受体胞内侧的激酶活性,使二聚体间或二聚体的两个受体内发生顺式或反式的磷酸化作用,从而将受体羧基端的特定酪氨酸残基磷酸化。这些磷酸化的酪氨酸残基为含有 Src homology 2 (SH2) 或磷酸化酪氨酸残基结合区(phosphotyrosine binding, PTB)蛋白质的锚定位点。调节蛋白(例如 Shc, Crk, Grb2, Grb7 和 Gab1)、蛋白激酶(Src, Chk)和 PI3K(通过调节亚单位 p85),均可与特定的磷酸化的酪氨酸残基结合,并激活各自介导的信号通路。所有的 ErbB 受体成员均可通过 Shc 和(或)Grb2 激活 MAP 激酶通路;由于结合的蛋白质不同,所以激活不同信号通路的效率差别很大,例如 ErbB3 由于含有多个 p85 结合位点,因此通过 p85 激活 PI3K 信号通路的效率就较其他成员高。由上可知不同的配体和二聚体组合使 ErbB 受体介导的信号通路的多样化成为可能,同时也可以通过对配体对信号通路进行精细的调控<sup>[2]</sup>(图 2)。

ErbB 受体亚族成员有很多特异的配体,这些配体在结构、分泌、转动和浓度调控方面的差异成为

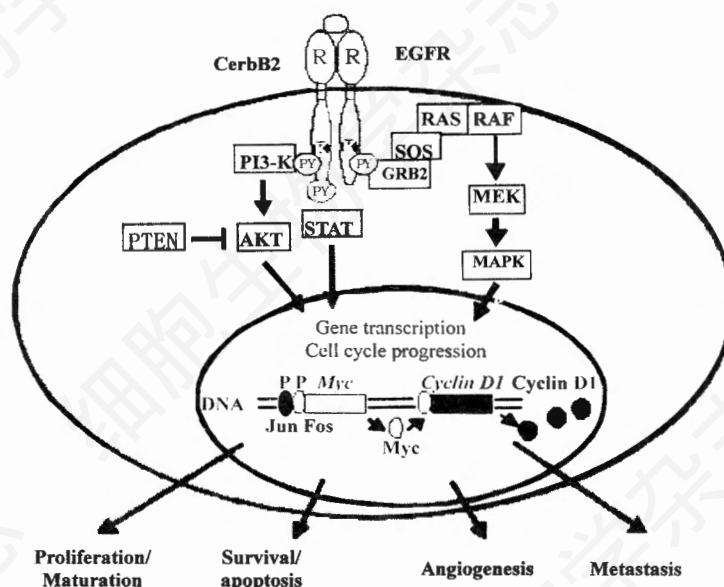


图2 EGFR信号转导示意图(引自文献[16])

图中缩写: K = Kinase; pY = phosphotyrosine; R = receptor; CerbB2 = C-ErbB2; PI3-K, phosphatidyl inositol 3-kinase; SOS, Son of Sevenless; GRB2, growth factor receptor-bound 2; MEK, MAP extracellular signal-regulated kinase; MAPK, MAP kinase; PTEN, phosphatase and tensin homolog AKT, AKR mouse transforming; STAT, signal transducer and activator of transcription.

ErbB受体介导的信号多样化和精细调控的基础。其次,由于ErbB受体的配体均为双价的,配体诱导形成的ErbB受体二聚体不同<sup>[12]</sup>。由于二聚体组合方式不同,所以它们介导的信号通路就有了精细的差别,同时也导致ErbB受体介导的信号通路多样化<sup>[11]</sup>。例如由于ErbB2受体没有特异的配体,它作为一个异源二聚体的组成部分参与信号转导<sup>[17]</sup>。再者,配体诱导形成的二聚体可以解聚,然后酪氨酸残基被磷酸化的受体可以与酪氨酸残基未被磷酸化的受体结合,形成非配体直接诱导的二聚体,这种效应直接导致单种配体激活的信号通路的多样化和信号的放大。这为信号转导提供附加的调控方式,使ErbB受体亚族对信号转导的调控更精密<sup>[18]</sup>。

由于不同信号通路之间存在交叉,所以同一个配体与特定的ErbB受体二聚体的下游效应在不同类型的细胞中,甚至在同一类细胞的不同生理条件下都是不同的,不同的配体与受体间的组合使它们的信号调控研究更加复杂。基因芯片、蛋白质组等技术和生物信息学等学科的发展将帮助人们获取关于ErbB受体亚族更详尽、更全面功能信息,为最终全面理解ErbB受体和它们的配体在生物体整个信号网络中的相互作用和功能打下坚实的基础。

#### 四、ErbB受体亚族与肿瘤相关的研究

根据临床和实验室的数据表明,ErbB基因在

一些肿瘤中有异常的表达和调控,显示出它们和肿瘤的发育和癌扩散有密切的相关性。例如在人的皮肤癌、卵巢癌、胃肠、泌尿和生殖相关的肿瘤的恶化和恶性的黑素瘤中的ErbB1,在乳腺、卵巢、子宫内膜中的ErbB2,在乳腺癌和头颈癌的细胞系等组织中的ErbB3,在乳腺癌中的ErbB4,都有相当比例的相应基因扩增或过量表达的现象<sup>[3]</sup>。在对ErbB2受体和肿瘤相关的研究中,人们发现有ErbB2基因过量表达现象的人乳腺癌和乳腺癌细胞系更具转移能力和浸润性,这与临床的观测结果相符。在人的乳腺癌中ErbB2基因扩增和过量表达的阳性率平均值为26%(根据97份共22616个病人的研究,波动范围为5%~55%),这些研究也表明ErbB2是一个肿瘤转移能力的标志性基因,人们也已经发展了针对ErbB2基因过量表达细胞的治疗手段<sup>[19]</sup>。例如利用ErbB2受体的单克隆抗体进行免疫治疗,制造针对ErbB2受体的疫苗等<sup>[20]</sup>。

ErbB2基因在乳腺和卵巢的癌组织中过量表达导致不依赖于配体的ErbB2受体同源二聚体的形成,继而激活一些信号通路。这种调控的改变在肿瘤癌变过程中有重要的作用<sup>[18]</sup>。人们推断ErbB2基因扩增并过量表达,导致相关的信号网络的高水平激活,通过形成高激活水平细胞周期蛋白复合物D-CDK4/6,使细胞周期中的G1/S期转换异常,继而引起细胞生长周期改变和调控异常<sup>[12]</sup>。ErbB2受体同源二聚体可以单独促进肿瘤癌变,但

许多研究显示在肿瘤发育过程中 ErbB2 受体必须和其他 ErbB 受体协同作用。通常 ErbB1 受体会通过调控配体表达和分泌的方式调控内源性 ErbB1 基因表达,而许多 ErbB2 受体表达调控异常的肿瘤中 ErbB1 受体对自身表达调控作用受到抑制;在过量表达 ErbB2 基因的转基因小鼠(一种乳腺肿瘤模型)体内同样存在内源性 ErbB1 基因的表达受到抑制的现象<sup>[2]</sup>。

以 ErbB2 受体为靶标的免疫治疗药物 Trastuzumab 已经用于治疗乳腺癌。然而用 Trastuzumab 治疗的病人中有些出现了心肌病,这与免疫治疗干扰了 ErbB2 受体的正常功能有关。由此可见,为了更深层次地理解 ErbB 受体在正常生理和病理条件下的生物功能,为了发展更有效,副作用更小的药物和治疗方法来确保人类的健康,对 ErbB 受体需进一步地予以研究。

#### 参 考 文 献

- [ 1 ] Vennstrom, B., Bishop J. M., 1982, *Cell*, **28**: 135 - 143.
- [ 2 ] Monliola, A. O., et al., 2000, *The EMBO Journal*, **19**: 3159 - 3167.
- [ 3 ] Reiter, J. L., et al., 2001, *Genomics*, **71**: 1 - 20.
- [ 4 ] Ishii, S., et al., 1987, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**: 4374 - 4378.
- [ 5 ] Muleris, M., et al., 1997, *Cell Genet.*, **76**: 34 - 35.
- [ 6 ] Kraus, M. H., et al., 1989, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **86**: 9193 - 9197.
- [ 7 ] Kotoph, M., et al., 1993, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **192**: 1189 - 1197.
- [ 8 ] Plowman, G. D., et al., 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **90**: 1746 - 1750.
- [ 9 ] Zimonjic, D. B., et al., 1995, *Oncogene*, **10**: 1235 - 1237.
- [ 10 ] Harari, D., Yarden, Y., 2000, *Oncogene*, **19**: 6102 - 6114.
- [ 11 ] Stevan, R. H. Jeffrey, H. T., 2000, *Annu. Rev. Biochem.*, **69**: 373 - 398.
- [ 12 ] Carraway, K. L., Sweeney, C., 2001, *Current Opinion in Cell Biology*, **13**: 125 - 130.
- [ 13 ] Özelik, C., et al., 2002, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **99**: 8880 - 8885.
- [ 14 ] 黄颖泉等, 2001, *生物化学与生物物理学报*, **33**: 473 - 476.
- [ 15 ] Vartanian T., et al., 1999, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **96**: 731 - 735.
- [ 16 ] Bundred, N. J. et al., 2001, *Endocrine-Related Cancer*, **8**: 183 - 189.
- [ 17 ] Diana, G. P., et al., 1997, *The EMBO Journal*, **16**: 1647 - 1655.
- [ 18 ] Gamett, D. C., et al., 1997, *JBC*, **272**: 12052 - 12056.
- [ 19 ] Luo, J., Miller, M. W., B. 2000, *Breast Cancer Res. Treat.*, **63**: 61 - 69.
- [ 20 ] Evillion, F., et al., 1998, *Eur. J. Cancer*, **34**: 791 - 808.
- [ 21 ] Yip, Y. L., Ward, R. L., 2002, *Cancer Immunol. Immunother*, **50**: 569 - 587.

## Hedgehog 信号通路在哺乳动物生殖系统中的功能

李斐雪 王雁玲\*

(中国科学院动物研究所生殖生物学国家重点实验室 北京 100080)

**摘 要** Hedgehog 是编码一系列分泌蛋白的基因家族,它在果蝇中调控着许多发育事件,如:翅膀、体节、腿和眼睛的发育等。Hedgehog 蛋白在哺乳动物中共发现三类,它们与哺乳动物的胚胎发育和组织发生过程都有密切关系,而在哺乳动物的生殖系统中这三类 Hedgehog 分子的表达部位、作用部位、下游分子、激活的分子及最终的功能都有不同。Ihh 的信号通路在围着床期对子宫的着床准备起作用, Dhh 主要调节精子的发生, Shh 对哺乳动物的乳腺及前列腺的发育有重要作用。

Hedgehog 首先在果蝇 (*Drosophila melanogaster*) 中被发现,它是编码一系列分泌蛋白的基因家族,由于该基因纯合子的果蝇幼虫角质层表现为小齿状,所以就将其基因命名为 *hedgehog*。在果蝇和其他无脊椎动物中只有一种 *hedgehog* 基因,而人们在不同的脊椎动物中已经发现了多种 *hedgehog* 的同源基因,在哺乳动物中主要有三类: *Sonic hedgehog* (*Shh*), *Desert*

*hedgehog* (*Dhh*) 和 *Indian hedgehog* (*Ihh*)<sup>[1,2]</sup>。

在果蝇中, *hedgehog* 基因的翻译产物 Hh 直接或通过募集其他的信号分子(如 Decapentaplegic

本工作受中国科学院知识创新工程领域前沿项目资助 (KSCX3-IOZ-07)。

\* 通讯作者。E-mail: Wangyl@panda.ioz.ac.cn