

PAI-2 的裂解机制尚不清楚。有人认为,转谷氨酰胺酶的活性与细胞凋亡有关,可能参与催化底物 PAI-2 的裂解作用。但研究发现,对照组和实验组细胞株中该酶的活性均低,用 Northern 杂交法亦未检测到组织中该酶的 mRNA,而且将 NB₄ 细胞与该酶一起培养,PAI-2 的分子量并未减少。因此,认为凋亡过程中的 PAI-2 裂解并非转谷氨酰胺酶的催化作用所致^[12]。Kaufmann 等发现,聚腺苷二磷酸核糖多聚酶(PARP)之类的蛋白裂解不需要蛋白质的合成,因此,凋亡过程中 PAI-2 的变化可能属蛋白质裂解特性。由于裂解后的 PAI-2 仍具纤溶抑制活性,同时,其与纤溶酶原激活物的结合位点位于分子的 C-端,故裂解多半发生在分子的 N-端,并使 PAI-2 的分子量减少 10 000。

虽已证明凋亡过程中存在 DNA 降解,但直到最近才发现一些大分子蛋白质和 rRNA 特异性裂解。并且已有多种实验证明存在凋亡相关蛋白裂解:①凋亡细胞或其提取物中结合蛋白的染料减少,可反映蛋白合成停止的同时蛋白裂解仍正常进行。②蛋白合成酶抑制物可阻碍细胞凋亡及其 DNA 降解。③ICE 是线虫 *C. elegans* 细胞凋亡基因 *ced-3* 的同系物,该基因的过度表达将导致哺乳动物细胞发生凋亡。然而,在白血病患者骨髓中检测到 PAI-2 的裂解,证实了凋亡相关蛋白酶的特异性裂解^[12]。虽然体外研究证实细胞内 PAI-2 的裂解产物可作为人早幼粒白血病细胞凋亡的标志,并在白血病骨髓液中检测到 PAI-2 的裂解产物,但是 PAI-2 的特异裂解部位尚不清楚,同时,由于不同蛋白酶的作用,各种类型白血病的情况可能不同。因此,细胞内 PAI-2 的裂解机制和其裂解产物能否用于白血病分类及其治疗效果监测还需进一步证实^[13,14]。

研究工作

P15^{INK4B}高表达对人黑色素瘤细胞 G1/S 进程的阻滞及与 MAPK 信号相关性之初探*

刘军 柳惠图** 谭信*** 高萍

(北京师范大学生命科学学院细胞增殖与调控生物学教育部重点实验室 北京 100875)

愈益增多的研究表明,细胞周期引擎分子抑制因子 CKI(cdk inhibitor)在细胞周期运转的调控中发挥重要作用。P15^{INK4B}是 CKI 中 INK4 家族成员之一,它通过抑制 CyclinD-Cdk 的活性,将细胞阻断在 G₁ 期⁽¹⁾。已知有丝分裂原激活蛋白激酶(Mitogen-activated protein Kinase)在介导具有酪氨酸激酶

摘要

纤溶酶原激活物(PA)系统是体内重要的蛋白溶解复合物系统,主要参与降解细胞外基质。纤溶酶原激活物抑制剂(PAI),主要有 PAI-1、PAI-2,是纤溶酶原激活物 t-PA 和 u-PA 的有效抑制物。最近研究证明,PAI 与细胞凋亡存在较密切的关系:PAI-1 和 PAI-2 可抑制细胞凋亡的发生;细胞内 PAI-2 的裂解产物可作为细胞凋亡的标志等。

参考文献

- [1] Gutierrez, L. S. et al., 2000, *Cancer Res*, 60(20):5839-5847.
- [2] Kwaan, H. C. et al., 2000 *Br J Cancer*, 88(10):1702-1708.
- [3] Flavin, M. P. et al., 2000 *Glia*, 29(4):347-354.
- [4] Tonner, E. et al., 2000, *J Endocrinol*, 167(2):265-273.
- [5] Ma, L. J. et al., 2000, *Kidney Int*, 58(6):2425-2436.
- [6] Bajou, K. et al., 1998, *Nat Med*, 4:923-928.
- [7] Dickinson, J. L. et al., 1995, *J Biol Chem*, 270(46):27894-27904.
- [8] Dickinson, J. L. et al., 1998, *Cell Death Differ*, 5(2):163-171.
- [9] Gan, H. et al., 1995, *J Immunol*, 155(3):1304-1315.
- [10] Dear, A. E. et al., 1996, *Eur J Biochem*, 241(1):93-100.
- [11] Antalis, T. M. et al., 1996, *Blood*, 88(10):3686-3697.
- [12] Jensen, P. H. et al., 1994, *Br J Cancer*, 70(5):834-840.
- [13] Chen, R. H. et al., 1999, *J Biol Chem*, 274(33):23013-23019.
- [14] Shih, W. L. et al., 2000, *J Biol Chem*, 275(33):25858-25864.

本文 2001 年 6 月 22 日收到,2002 年 1 月 16 日接受。

* 本研究为国家自然科学基金项目(39780041)、北京市自然科学基金项目(7961001)、国家重点基础研究项目(G19999053901)资助。

** 通讯作者。

*** 现在首都医科大学细胞遗传教研室工作。

致谢:ERK 和 P-ERK 抗体为中科院动物所陈大元教授赠送,谨表谢意。

的细胞表面受体的信号通路中发挥作用。生长因子和细胞因子通过 MAPK 通路可作用于基因转录,及参与细胞增殖及凋亡等多种效应⁽²⁾。因此探讨 P15^{INK4B}与 MAPK 信号的相关性将有助于深入了解 P15^{INK4B}负调周期进程的作用途径与机理。但迄今为止尚未见 P15^{INK4B}在细胞增殖调控中的作用与 MAPK 信号相关性的报道。

我们利用自行构建的高表达 P15^{INK4B}的人黑色素瘤 A375 细胞模型观察了 P15 高表达对同步化 A375 细胞 G₁/S 进程的阻滞并初步探讨了与 MAPK 信号之相关性。

材料和方法

1. 细胞培养

A375 细胞(由北京市肿瘤防治研究所提供)及转染后的高表达 P15^{INK4B}和表达空载体的 A375 细胞在 37℃, 5% CO₂ 培养箱中培养。DMEM 培养基中含 10% 小牛血清和 100U/ml 青霉素, 100mg/L 链霉素。

2. 细胞同步化

采用 N₂O-TdR 双阻断法^[3], 对数生长期细胞用 2.5mmol/L TdR 处理 18h, 更换新鲜培养基释放 5h, 装入笑气罐充入 CO₂ 及 N₂O 至压力为 5.5Kg/cm², 37℃ 继续培养 18h, 取出培养瓶轻轻振荡, 使 M 期细胞脱落悬浮, 再继续培养细胞进入 G₁ 期。

3. ³H-TdR 掺入

经同步化获得的 G₁ 期细胞在不同释放时间点用含 ³H-TdR(1μCi/ml) 的培养基孵育 1h 后, 用冷 PBS 液洗去未掺入的 ³H-TdR, 用 0.1N NaOH 裂解细胞, GF/C 型玻璃纤维膜抽滤并洗膜后烘干, 液闪计数。掺入强度用 Cpm/10⁶ 细胞表示。

4. Western blotting

分别收集实验组和对照组细胞(2×10⁶), 离心, 加入适量的细胞裂解液在冰上充分裂解后, 离心, 取上清作为电泳样品, Folin-酚法测定蛋白质浓度, 然后定量(80μg)上样进行 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳, 采用 Laemmli 系统, 电泳后电转移到硝酸纤维素膜上, 封闭。再分别与一抗溶液(稀释 1000-2000 倍, 其中 ERK 抗体的一抗稀释 300 倍)和辣根过氧化物酶标记的二抗溶液(稀释 2000 倍)室温下振荡孵育, 按照 ECL 免疫检测试剂盒进行显色, 曝光。实验所用试剂(CKIP15, CyclinD1, Cdk4, CyclinE, P27 及 c-Myc 抗体均购自 Santa Cruz 公司, ERK 和 P-ERK 抗体为中科院动物所陈大元教授赠送)。

结 果

1. P15^{INK4B}对人黑色素瘤细胞 G₁→S 期进程的影响

已知人黑色素瘤细胞 P15^{INK4B} 缺失, 通过基因

重组及转染技术, 我室成功地构建了 P15 高表达的人黑色素瘤细胞 MLIK6 和表达空载体的对照组细胞 MLC2^[4], 并通过流式光度术分析, 与对照组细胞相比, 实验组 MLIK6 G₁ 期细胞百分数上升 11%, S 期细胞百分数下降 15%^[4]。在上述工作基础上, 将细胞经 TdR-N₂O 方法同步化, 分别获得了同步在 M 期的 MLIK6 细胞和 MLC 2 细胞, 将同步在 M 期的细胞在含血清的培养基中培养至 4 h, 细胞进入 G₁ 期(G₁ 期同步百分率分别为 74.3% 和 76.4%)再继续培养并分别取培养后不同时间的细胞进行 ³H-TdR 掺入。结果表明, 对照组 MLC 2 细胞在 M 期释放后 9 h 进入 S 期, 而实验组 MLIK6 细胞在 M 期释放 11 h 后才进入 S 期, 因此实验组细胞进入 S 期和到达 S 期高峰的时间后移 2 小时, 说明实验组 MLIK6 细胞的 G₁/S 进程受到了抑制, 并且从图 1 可见在实验组 MLIK6 S 期细胞中, ³H-TdR 掺入强度明显减弱, 表明 DNA 合成被抑制。与对照组相比, 实验组细胞 M 期释放 11 h 和 15 h 时 DNA 合成分别抑制了 47% 和 60% (图 1)。

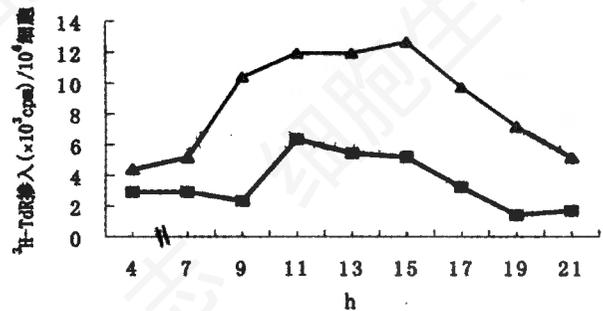


图 1 P15^{INK4B}对人黑色素瘤 A375 细胞 G₁→S 期进程的影响(横坐标示细胞从 M 期释放的时间 h)
▲:MLC 2 细胞 ■:MLIK6 细胞

2. P15^{INK4B}对晚 G₁ 期人黑色素瘤细胞中周期调控蛋白的影响

上述实验表明了 P15^{INK4B}之表达抑制了 G₁/S 的转移和 DNA 合成。为了探讨其作用环节, 进一步通过 Western blot 分别检测了在晚 G₁ 期附近 P15^{INK4B}对几种调节蛋白的影响。结果显示出与对照组 MLC 2 相比, 在晚 G₁ 期(M 期释放 8 小时)的实验组 MLIK6 细胞中, CyclinD1、Cdk4、CyclinE 与 C-Myc 癌蛋白水平均受到显著抑制。相反, p27 表达水平却表现出升高(图 2)。

3. P15^{INK4B}对晚 G₁ 期人黑色素瘤细胞中 MAPK 与活化的 MAPK 水平的影响

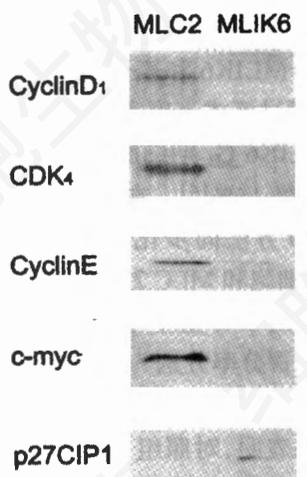


图2 P15高表达对晚 G_1 期人黑色素瘤细胞(M期细胞释放8h)中相关调节蛋白的影响
MLC2:转染空载体的人黑色素瘤细胞
MLIK6:转染P15^{INK4B}的人黑色素瘤细胞

同时分别提取对照组与实验组晚 G_1 期细胞(M期释放8h)的蛋白,利用Western blot检测细胞中的MAPK家族成员中ERK-1, ERK-2及具有活性的P-ERK1, P-ERK2的蛋白水平变化。结果表明,与MLC2细胞相比,MLIK6细胞中ERK-1水平和ERK-2水平变化不大,但P-ERK1水平却明显低于MLC2细胞。P-ERK2也表现出下降(图3)。可见在P15^{INK4B}高表达的晚 G_1 期的A375细胞中功能性的MAPK表达水平被阻抑。

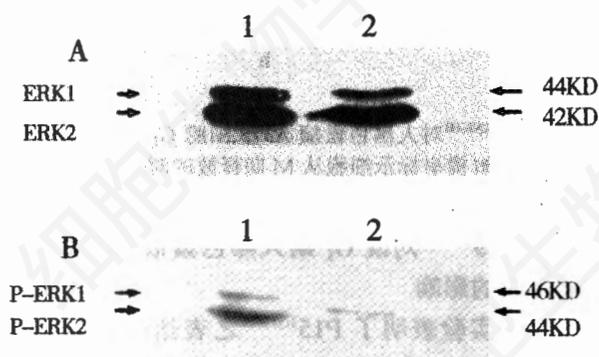


图3 P15高表达对晚 G_1 期人黑色素瘤细胞(M期细胞释放8h)ERK1、ERK2和P-ERK1、P-ERK2水平变化的影响
A. ERK1 and ERK2 B. P-ERK1 and P-ERK2
1. MLC2 2. MLIK6

讨 论

1. CKIP15对细胞周期调节蛋白的影响

已有资料表明, P15^{INK4B}对细胞增殖具有抑制作用,它是细胞周期抑制因子,将细胞阻抑在 G_1

期^[1],但其作用的分子机理尚有待进一步探讨与阐明。通过³H-TdR掺入分析表明, P15^{INK4B}高表达对人黑色素瘤细胞A375 G_1/S 转移具有延缓与阻抑作用,并且DNA合成被抑制。为了探讨其作用的分子机理,我们进一步检测了P15^{INK4B}对MLIK6和MLC2 M期细胞释放8hr(即晚 G_1 期)时的相关周期调节蛋白水平的影响。实验表明,与对照组细胞相比,实验组MLIK6细胞中CyclinD1、E和Cdk4水平均下降。已知Cdk4/6是P15^{INK4B}的靶蛋白, P15^{INK4B}与Cdk4/6结合抑制了CyclinD-Cdk4/6对pRb的磷酸化作用,从而作用于 G_1/S 的进程^[5]。但有关P15高表达引起细胞周期调节蛋白水平的变化却报道甚少。我们认为P15在细胞增殖转化等方面表现出的生理效应必然有其分子基础,它是一个多因素、多步骤进行网络调节的结果。在外界因子的作用下,细胞中分子间作用的改变,可能导致一些蛋白分子水平发生变化,如在本实验中当P15^{INK4B}高表达时,显示出在晚 G_1 期, CyclinD1表达水平明显被阻抑,这可能与同步的 G_1 期细胞中有更多的P15与靶蛋白Cdk4作用,导致与Cdk4结合的CyclinD释放和去稳定,后者可能通过泛素途径降解^[6]有关。结合我们已有的实验资料,我们曾在P15高表达的人黑色素瘤细胞^[4]和人肝癌细胞SSMC-7721中均观察到CyclinD1水平被阻抑(待发表),通过本实验进一步说明了P15^{INK4B}对 G_1 期的阻抑作用,除了已知的可抑制Cdk4/6的活性外,还表现在降低Cdk4/6的激活因子——CyclinD1的水平。CyclinE是作用于 G_1 期的另一个周期蛋白,它与Cdk2等结合在 G_1/S 转换中发挥正调作用^[7]。从我们的实验结果可见,在P15^{INK4B}高表达的晚 G_1 期细胞中, CyclinE的水平也被阻抑,鉴于CyclinE的作用主要在晚 G_1 期和 G_1/S 期之转换,因此,本结果也进一步证实了CyclinE在 G_1/S 转换中的正调作用。与上述现象相反,在CKIP15^{INK4B}高表达之同时,在晚 G_1 期人黑色素瘤细胞中另一类CKI家族成员P27^{KIP1}的水平却表现出升高,已知P27^{KIP1}与CyclinE-Cdk2结合形成复合物,并抑制其活性和影响 G_1/S 转移,当P15^{INK4B}高表达时,一方面由于P15^{INK4B}之增加,通过与Cdk4作用,可能引起原来与Cdk4结合的P27^{KIP1}的释放,有资料表明TGF- β 诱导P15水平高表达时可通过其结合Cdk4-CyclinD导致P27释放并且有可能进一步增加P27与CyclinE-Cdk2的结合与抑制作用^[8];另一方面可

能与 P27 的降解被阻抑有关。已知细胞内 P27 水平的调节主要在转译后水平,实验表明 P27 蛋白的降解是影响 P27 在细胞中含量的重要因素,但该蛋白的降解需要在 thr187 位点上进行磷酸化作用。Cdk2-CyclinE 和 MAPK 均可使其磷酸化^[9]。在本实验中,当 P15^{INK4B}高表达时,细胞内 CyclinE 和磷酸化 MAPK 水平均表现出下降,它们均有可能引起实验组细胞中 P27^{KIP1}蛋白磷酸化水平下降。因此,与对照组细胞相比,实验组细胞中 P27 蛋白之降解可能受到阻抑,从而显示出 P27 蛋白水平上升的现象。不难看出 P15 的高表达一方面可能抑制 CyclinD1-Cdk4 的水平与活性,另一方面可能通过生长负调因子 P27 水平的提高从而进一步加强了对相关周期蛋白的调节作用,阻滞 G₁/S 转移和抑制 S 期细胞中 DNA 之合成。

Myc 蛋白是与增殖密切相关的原癌基因产物,我们的实验结果显示出在 P15 高表达的同步化晚 G₁ 期人黑色素瘤细胞中原癌基因产物 C-Myc 的水平明显被阻抑,这与我们在 P15 高表达的人黑色素瘤细胞^[4]和人肝癌细胞 SMMC-7721 中^[10]所观察到的 C-Myc 蛋白水平的下降是一致的。已知 Myc 与 Max 结合形成的转录因子可通过与 P80^{cd25A}和 P80^{cd25B}基因调节序列结合并刺激其表达而正调于细胞周期进程^[11]。因此,本实验结果进一步证实了 Myc 蛋白可能通过对细胞周期相关蛋白的调节而作用于细胞 G₁/S 的进程。

2. MAPK 信号(ERK 通路)在细胞周期 G₁/S 转移中与 P15 等 CKI 作用相关性

目前已鉴定出多种 MAPK 的亚类,它们分属于各自不同的通路,其中 Raf-MEK(MAPKK)-MAPK(ERK)通路被认为在细胞增殖、分化、发育中发挥重要作用。在已纯化的众多 MAPK 成员中,在真核生物中分布最广的是 ERK1(P44^{MAPK1})和 ERK2(P42^{MAPK2}),其磷酸化形式分别是 P-ERK1(P46^{P-MAPK1})和 P-ERK2(P44^{P-MAPK2})。通过 Western blot 我们分别检测了 M 期释放 8hr ERK1, ERK2 及 P-ERK1, P-ERK2 蛋白水平,与对照组相比,在 P15 高表达的 MLIK6 细胞中 ERK 水平变化不大,但具有活性形式的 P-ERK1 和 P-ERK2 的水平均表现出下降,显示出 P15^{INK4B}高表达的同步化晚 G₁ 期的细胞中 MAPK 的两个成员 - ERK1 和 ERK2 的活化过程被阻抑。已知 MAPK 通路中,通过被激活的 ERK1/2,使一些转录因子、周期调控蛋白、膜受体激酶等靶蛋白磷酸化,从而发挥在细胞增

殖中的正调作用。实验表明,过表达具有活性的 MEK1 可上调 CyclinD1 启动子的活性和蛋白质水平,同时增加 S 期百分数^[12]。因此不难看出,在 P15 高表达的晚 G₁ 期细胞中,CyclinD1 水平下降与 MAPK 通路中 ERK1 和 ERK2 活化过程被阻抑是密切相关的。此外,有资料表明 MAPK 通路可抑制 P27^{KIP1}、P21^{CIP1}而正调细胞周期进程^[13]。在鼠成纤维细胞中表达可诱导的具有组成活性的 C-Raf-1 蛋白使 P27^{KIP1} 表达水平大大降低。体外实验表明,Ras/Raf 诱导的具有活性的 P-ERK 可磷酸化 P27^{KIP1},使 P27^{KIP1} 不能与 Cdk2 结合发挥其抑制作用^[14]。在 PC12 的细胞中 NGF 处理和表达突变的 Ras 或 Raf 将导致细胞分化及高浓度 P21^{CIP1} 的积累^[15]。这些迹象表明:MAPK 通路可磷酸化某些 CKI,导致其功能被抑制而正调于细胞增殖。我们的实验首次观察到高表达 P15^{INK4B}的人黑色素瘤细胞中 P-ERK1/2 水平降低,后者可能通过降低 P27^{KIP1} 的磷酸化作用抑制了 P27 的泛素降解通路,从而维持 P27^{KIP1} 在较高水平;另一方面它也有可能通过抑制 C-myc, C-jun 等转录的作用和影响 G₁ 期 CyclinD 等调节蛋白的水平进一步加强了对细胞周期 G₁/S 进程的阻抑。但有关 P15^{INK4B}降低 P-ERK1/2 的活性机理尚有待进一步探讨。

摘 要

利用 TdR-N₂O 同步法分别获得 P15 高表达的 MLIK6 和表达空载体的 MLC2 的 M 期细胞和 G₁ 期细胞,³H-TdR 掺入结果显示,与对照组细胞 MLC2 相比,实验组细胞 MLIK6 从 G₁ 期进入 S 期时间延长 2h,并且掺入强度明显减弱,DNA 合成被抑制。进一步观察了 P15^{INK4B}对 G₁/S 相关调控蛋白的影响,在 M 期细胞释放 8h(晚 G₁ 期细胞)后,与对照组 MLC2 细胞相比,实验组 MLIK6 细胞中 CyclinD1, CyclinE, Cdk4, C-Myc 蛋白水平均降低。相反, P27^{KIP1} 的表达却上升。同时探讨了 MAPK 信号在 P15^{INK4B}阻抑 A375 细胞 G₁/S 转换中的作用与相关性,结果显示晚 G₁ 期的 MLIK6 细胞中 ERK1, ERK2 水平变化不大,而具有活性的 P-ERK1 和 P-ERK2 均表现出下降。上述实验表明, P15^{INK4B}可能通过作用于 G₁ 期相关的周期调节蛋白和抑制 ERK1 和 ERK2 活性,阻滞 G₁/S 转换与抑制 DNA 合成。

关键词: P15^{INK4B} 细胞周期 有丝分裂原激活蛋白激酶 人黑色素瘤细胞

参 考 文 献

- [1] Hannon G, J, Beach D, 1994, *Nature*, **371**:257 - 261.
- [2] Melanic H, C. 1999, *Biophysics and Molecular Biology*, **71**:479 - 500.
- [3] 梁云燕、王代树、王永潮, 1991, 细胞生物学杂志, **13** (3):137 - 140.
- [4] 童迎凯、刘军、柳惠图, 2000, 中国生物化学与分子生物学报, **16**(4):514 - 519.
- [5] Guan K L, Jenkins C W, Li Yan et al. , 1994, *Genes Dev*, **8**:2939 - 2952.
- [6] Roussel M. F, 1999, *Oncogene*, **18**:5311 - 5317.
- [7] Koff A, Giodono A, Desai D, et al. , 1992, *Science*, **257**: 1689.
- [8] Reynisdottir I, polyak K, iavarone A, et al. , 1995, *Genes Dev*, **9**:1831 - 1845.
- [9] Sgambato A, cittadini A, Faraglia B, et al. , 2000, *J of Cellular physiology*, **183**:18 - 27.
- [10] Zhang Hong, Liu Hui Tu, Shi Fa Wu, 2000, *Chinese Science Bulletin*, **45**(15):1408 - 1412.
- [11] Galaktionov K, Chen X, Beach D, 1996, *Nature*, **382**: 511.
- [12] Terada Y, Inoshita S, Nakashima O, et al. , 1999, *Kidney International*, **56**:1258 - 1261.
- [13] Regen K, Uif RR, 1998, *Oncogene*, **17**:1457 - 1462.
- [14] Kawada M, Yamagoe S, Murakami Y, et al. , 1997, *Oncogene*, **15**:629 - 637.
- [15] Yan GZ, Ziff EB, 1995, *J, Neurosci*, **15**:6200 - 6212.

EFFECT OF P15^{INK4B} EXPRESSION ON THE INHIBITION OF G₁/S PROGRESSION AND THE RELATION TO MAPK SIGNAL PATHWAY IN HUMAN MELANOMA CELLS*

LIU Jun LIU Hui Tu** TAN Xin GAO Ping

(The Key Laboratory of Cell Proliferation and Regulation Biology of Ministry of Education, College of Life Science, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

ABSTRACT

The synchronized M phase cells of MLIK6 and MLC 2 were harvested by the method of thymidine(TdR) and N₂O arresting. The result of ³H-TdR incorporation indicated that the transition of G₁/S of MLIK6 cells was delayed 2h compared with the control MLC 2 cells and the incorporation rate decreased obviously. Furthermore, the effect of P15^{INK4B} expression on the some G₁ phase related regulatory protein was studied. When the synchronized cells in M phase were released for 8h(in late G₁ phase), the levels of CyclinD1, CyclinE, Cdk4 and C-Myc were decreased obviously in MLIK6 cells. But the expression of P27^{KIP1} increased as compared with that of control MLC 2 cells. At the same time, the relationship between overexpression of P15^{INK4B} and MAPK signal in transition from G₁ to S phase of A375 cells at late G₁ phase was studied, comparing with the control MLC 2 cells, the level of ERK1 and ERK2 almost have no change in MLIK6 cells, but that of P-ERK1 and P-ERK2(activated form) were decreased markedly. The results suggest that P15^{INK4B} delayed G₁/S transition and inhibited DNA synthesis by affecting G₁/S phase related regulatory proteins and inhibiting the activity of ERK1 and ERK2.

Key words: P15^{INK4B} Cell cycle MAPK Human melanoma cells

* Project supported by the Natural Science Foundation of China(No. 39780014), the Natural Science Foundation of Beijing(No. 7961001) and the Major State Basic Research project(No. G1999053901).

** Corresponding author.

MAD2 蛋白在蚕豆细胞周期中的同源定位

马 岚 姚健晖 顾月华

(中国科学技术大学生命科学学院 合肥 230027)

细胞周期是一个受多种机制调控的高度有序的过程, 检验点调控机制是多种调控机制中的一种, 它可检测微管与染色体的结合, 以便在错误发生时及时阻止后期的启动, 让错误得到修复^[1-3]。这类调控蛋白基因最初是从芽殖酵母中被发现, 目前至

少有七种具有此类功能的酵母基因被发现, 这些基因包括: Bub1, Bub2, Bub3, Mad1, Mad2, Mad3 和 Mps1^[4]。其中研究最多的一种基因就是 Mad2。

本文 2002 年 3 月 19 日收到, 4 月 29 日接受。