

HIV破坏,  $T_H1$ 样细胞减少的结果是II型细胞因子浓度的上升,这将导致一种自我放大的循环,即 $T_H0$ 样细胞更倾向于向 $T_H2$ 样细胞分化,因而 $T_H1$ 样细胞进行性减少,而 $T_H2$ 样细胞相对比例进行性升高,表现在细胞因子分泌模式上就是I型→II型转换。

### 摘 要

人获得性免疫缺陷病毒(HIV)是造成AIDS的主要病原体,HIV感染机体主要是通过侵嗜 $CD4^+$ T淋巴细胞、巨嗜细胞和神经细胞,随着 $CD4^+$ T淋巴细胞的耗竭,被感染者进行性免疫缺陷,导致于致命的机会性感染和肿瘤。其可怕的蔓延趋势和流行范围已经给人类的生存带来了巨大的威胁。目前,这一流行趋势将日益严重,因此,控制艾滋病的传播是全世界所面临的挑战。

### 参 考 文 献

[1] Gallo, RC, et al., 1984, *Science*, **224**:497-500.  
 [2] Levy, JA, et al., 1990, *Virology*, **178**: 113-121.  
 [3] Clavel, F, et al., 1986, *Science*, **233**: 343-346.  
 [4] Kusunoki, A, et al., 1999, *Nucleosides & Nucleotides*, **18**(6): 1705-1708.  
 [5] Ratner, L, et al., 1985, *Nature*, **333**: 277-284.  
 [6] Akifa, H, et al., 1987, *Viruses*, **5**(6): 593-609.  
 [7] Thali, M, et al., 1994, *Nature*, **372**: 363-365.  
 [8] Leis, J, et al., 1998, *J Virol.*, **62**: 1809-1909.  
 [9] Mervis, R, et al., 1998, *J Virol.*, **62**: 3993-4002.  
 [10] Hill, CP, et al., 1996, *Proc Natl Acad Sci USA.*, **93**: 3099-3104.  
 [11] Douglas, FN, et al., 1996, *Nature*, **336**: 484-487.

[12] Juna, L, et al., 1998, *J Virol.*, **72**: 1671-1676.  
 [13] Argos, P, 1998, *J EMBO.*, **8**: 779-785.  
 [14] Brown, K, et al., 1995, *Science*, **267**: 1485-1488.  
 [15] Cannon, PM, et al., 1996, *J Virol.*, **70**: 651-657.  
 [16] Wagner, R, et al., 1994, *Virology*, **200**: 162-175.  
 [17] Faure, S, et al., 2000, *Science*, **287**(5461): 2274-2277.  
 [18] Wang, JM, et al., 1999, *The Journal of Experimental Medicine*, **190**(5): 591-595.  
 [19] Fujiwara, M, et al., 1999, *J Virol.*, **73**(5): 3603-3607.  
 [20] Hladik, F, et al., 1999, *J Virol.*, **73**(7): 5833-5842.  
 [21] Truong, MJ, et al., 1999, *J Virol.*, **73**(8): 7008-7013.  
 [22] McBride, SM, et al., 1997, *J Virol.*, **71**(3): 2050-2058.  
 [23] Clayton, LK, et al., 1989, *Nature*, **339**: 548.  
 [24] Walker, CM, et al., 1986, *Science*, **234**: 1563-1566.  
 [25] Lee, KS, et al., 1993, *Mol. Cell*, **3**: 43-46.  
 [26] Blackwell, JR, et al., 1991, *FEBS Lett.*, **295**(1-3): 10-14.  
 [27] Ono, AM, et al., 1997, *J Virol.*, **71**(60): 4409-4418.  
 [28] Billaut-Mulot, O, et al., 2001, *Vaccine*, **19**(20-22): 2803-2811.  
 [29] Graf, M, et al., 2000, *J Virol.*, **74**(22): 10822-10826.  
 [30] WHO. Global situation of the HIV/AIDS pandemic, end 2001-Part1. *Weekly Epidemiology Record*, 2001, **76**: 381-386.  
 [31] UNAIDS. AIDS epidemic update-December 2001, WHO/CDS/CSR/NCS/2001, 2.

## Caveolin 家族分子研究进展

周 镜 然

(第三军医大学基础医学部免疫学教研室 重庆 400038)

Caveolae 一词意为小的凹陷(little cave),最早由 Yamada 在 1955 年提出,用于描述其在上皮细胞上观察到质膜烧瓶样内陷,本文试译“凹陷区”。以后人们发现多种细胞均有此结构,但其功能不清楚。1992 年,一种 22-24kDa、被称为 VIP21 的蛋白被克隆和鉴定。在随后的功能研究中人们认识到,该分子不但是介导 caveolae 形成的重要组织者,也是

caveolae 结构中关键性的功能蛋白,它与特殊的脂质共同形成 caveolae 结构,因此被命名为 caveolin,本文试译为“凹陷素”。随着研究的不断深入,近几年中人们发现 caveolae 结构和 caveolin 蛋白在多种细

感谢朱锡华先生、白云女士对本文的审阅。  
 E-mail: zhoujingran@yahoo.com.

胞生理功能方面发挥重要作用,特别是认为与细胞信号转导、胆固醇转运、内吞和肿瘤抑制等相关<sup>[1]</sup>。另一方面,多种疾病中均发现存在 caveolae 和/或 caveolin 的异常,包括肿瘤、动脉硬化、肌营养不良和 Alzheimer's 综合征等<sup>[2]</sup>。近年来对 caveolin 功能的认识在多方面获得突破,包括新 caveolin 家族成员的发现,caveolin 功能的深入认识,特别是其参与细胞信号转导的调节等方面获得了很多新的认识。本文就 caveolin 分子家族成员分子特性及其功能做一综述。

## 一、Caveolin 家族分子的基因定位

Caveolin 家族目前已发现 3 种分子,分别被命名为 caveolin 1-3。小鼠所有三个 caveolin 基因均定位于其 6 号染色体,其中 caveolin-1 和 2 共同位于染色体 6A2 区,而 caveolin-3 则位于 6E1<sup>[3]</sup>。三种 caveolin 基因的内含子-外显子组成模式相同,提示它们可能通过基因扩增而来。

在人/小鼠染色体图谱的同源性对比中发现,小鼠 6A2 对应于人的染色体 7q31,而这一区域正是一个尚未明确的肿瘤抑制基因的位置。在多种恶性肿瘤中该位点均发生缺失,包括头颈部的鳞癌,前列腺癌、肾细胞癌、卵巢腺癌、结肠癌和乳腺癌等。因此人们推断这一位点上或其附近有一个未鉴定的肿瘤抑制基因。结合已往的研究结果显示 caveolin-1 具有转化抑制活性,人们推断 caveolin-1 基因可能就是 7q31 位点的肿瘤抑制基因。Engelman 等人<sup>[4]</sup>于 1999 年证实 caveolin-1 和-2 基因定位于 7 号染色体 q31.1-31.2,两基因紧密连锁,caveolin-1 位于 caveolin-2 上游 17kb 处。caveolin-3 的基因被定位于人的染色体 3q25<sup>[5]</sup>。

## 二、Caveolin 分子特性

### 1. Caveolin 分子的组织分布

caveolin-1 广泛表达于多种组织细胞表面,是许多细胞类型中主要的 caveolae 成分。caveolin-2 也广泛分布于多种细胞表面,与 caveolin-1 表现出相同的组织分布,并且两种分子通常共表达于同一细胞中<sup>[6]</sup>。两种分子在 I 型肺泡细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞和脂肪细胞中表达最为丰富。在造血系统来源的细胞中,caveolin 表达较少,特别是在淋巴细胞中,无 caveolin 分子的表达。目前认为 caveolin-1 和 2 两种分子相互作用,共同形成大分子的异寡聚体,在 caveolae 的正确形成中发挥作用<sup>[7]</sup>。

与 caveolin-1 和 caveolin-2 不同,caveolin-3 主要在分化的骨骼肌细胞和心肌细胞中特异性表达,并可代替 caveolin-1 成为分化肌细胞中主要的 caveolae 蛋白<sup>[8]</sup>。目前尚不能解释为什么肌细胞需要这种特殊形式的 caveolin 分子。

### 2. Caveolin 家族分子特征

caveolin-1 是 caveolin 家族中最先得到克隆鉴定的分子,也是目前了解最多的分子。caveolin-1 早先又称为 VIP21(Vesicular Integral Membrane Protein of 21kDa)或 caveolin。随着其他家族成员的克隆,caveolin-1 这一名称得到广泛使用。

caveolin-1 是一个整合膜蛋白,分子中段具有一个 33 个氨基酸长度的疏水性区域。这一区域形成发夹样结构,插入膜内,分子的 N 膜和 C 端均位于胞浆中<sup>[9]</sup>(图 1)。除了特殊的膜拓扑学结构,caveolin 分子还具有一些特殊的分子特性,包括:(1)有脂酰化修饰。caveolin-1 和-3 在分子 C 端的三个半胱氨酸残基上均有棕榈酸酯酰化,但这些酯酰化修饰并不是 caveolin 定位于 caveolae 所必需的。(2)与脂质相互作用。caveolin-1 能以高亲和力与胆固醇相结合,并且这种结合是 caveolin-1 插入脂双层所必需的。此外,caveolin-1 还与糖鞘脂 GM1 有紧密的结合。(3)caveolin-1 可形成同寡聚体或与 caveolin-2 形成异寡聚体。caveolin-1 在内质网中合成后可形成包含 14-16 个单体的同聚物插入内质网膜中,并可与 caveolin-2 形成异寡聚体,经 Golgi 体网转运至质膜。caveolin-1 N 端 61-101 氨基酸残基形成了 caveolin 寡聚化结构域(caveolin oligomerization domain),是 caveolin-1 单体聚集形成同寡聚体所必需的。(4)caveolin-1 在膜上与多种分子有广泛的相互作用。在 caveolin 寡聚化结构域内,还存在一个进一步明确的功能结构域(82-101 氨基酸残基),被称为 caveolin 脚手架区(caveolin scaffolding domain, CSD),目前认为该区是介导 caveolin-1 与其他分子,包括与 caveolin-1 自身和其他不同分子、特别是与多种信号转导分子相互作用的区域。

caveolin-2 和 3 分子均在 1996 年得到克隆和鉴定。氨基酸同源分析显示,三种 caveolin 分子具有同源性,其中 caveolin-1 和-3 具有更高的同源性,而 caveolin-2 则与两分子同源性稍低。特别是 caveolin-1 中三个发生酯酰化的半胱氨酸残基位点在 caveolin-3 中保守,但 caveolin-2 则不具有此位点。但是,三种分子总的来看具有相同的整体结构,具有相似的疏水跨膜段和亲水性的 N-端和 C-端,这些相

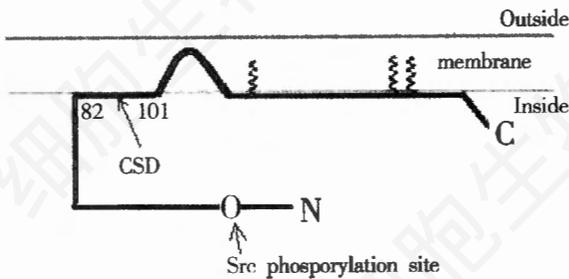


图1 caveolin-1分子膜拓扑学结构示意图

C端的三个棕榈酸酯酰化位点及N端的Src磷酸化位点(Trp14)已在图上标出。

似性提示 caveolin-2 和 3 可能具有与 caveolin-1 相同的膜上发夹样拓扑结构。

### 三、Caveolin 分子生理功能

#### 1. caveolin-1 介导 caveolae 的形成

多项研究证实 caveolin-1 是介导 caveolae 形成的重要分子。caveolin-1 的 Knockout 小鼠模型中其肺、心脏、肾脏等组织中内皮细胞及上皮细胞的 caveolae 结构完全缺失,而野生型小鼠中这些细胞上有多量的 caveolae 存在<sup>[10]</sup>。另外,在不表达 caveolin-1 的淋巴细胞中转染表达该分子,细胞即可形成大小均一的典型 caveolae 结构<sup>[11]</sup>。大鼠甲状腺细胞只表达低水平的 caveolin-2 而不表达 caveolin-1,这时 caveolin-2 分子只分布于高尔基体中,细胞表面也无 caveolae 形成。但当细胞转染 caveolin-1 后,细胞内 caveolin-1 和 2 形成异寡聚体,并定位于质膜上平的或下陷的 caveolae 中而不再滞留于高尔基体中<sup>[7]</sup>。因此,目前认为 caveolin-1 和 2 两种分子相互作用,共同形成大分子的异寡聚体,在 caveolae 的正确形成中发挥作用。

#### 2. caveolin-1 参与胆固醇运输和胞内胆固醇调节

Caveolin 在调节细胞中胆固醇的浓度中发挥重要作用。研究发现,收缩表型的血管平滑肌细胞有大量 caveolae,而在去分化的合成表型中则大量地丢失这一膜的特化区域。同时,收缩表型的细胞在胞外高胆固醇环境中不会在胞浆中积聚脂质,并且其产生的过量胆固醇可通过质膜 caveolae 释放到胞外。而在合成型细胞中,脂质在胞内聚集,细胞外也检测不到脂质释放<sup>[12]</sup>。因此,caveolae 结构的缺乏可能最终导致泡沫细胞的形成。这些结果提示收缩型平滑肌细胞可利用 caveolae 和 caveolin-1 将过量的脂蛋白来源的胆固醇排除,从而保持细胞胆固醇

内流和外流的平衡。

此外,细胞还通过胞浆热休克蛋白-caveolin 伴侣复合物运输胆固醇。虽然 caveolin 分子是一个膜蛋白,但新近的研究显示人成纤维细胞中 caveolin-1 以可溶性形式在胞浆中聚集<sup>[13]</sup>。目前仍不清楚这一膜蛋白的转运并转位至胞浆中的机制是什么。胞浆中游离的 caveolin-1 与热休克蛋白-免疫亲和素组成伴侣复合物。该复合物包括热休克蛋白 56,环孢素 A 受体 40、环孢素 A 受体 A 和胆固醇分子。该复合物可将新合成的胆固醇从内质网运输至膜 caveolae 之中。其中,146、156 两个位点的棕榈酸酯酰化是 caveolin-1 分子结合胆固醇、形成伴侣复合物、参与定向运输胆固醇至 caveolae 所必需的<sup>[14]</sup>。

#### 3. caveolin-1 对细胞信号转导的调节作用

多项研究显示,caveolin-1 可与多种信号分子相互作用,下调信号分子活性。已鉴定出可与 caveolin 结合并受其调节的分子包括:一些受体酪氨酸激酶(如 EGF 受体)及其下游靶分子(H-Ras, MEK1, ERK2 等)、G 蛋白  $\alpha$  亚基、Src 家族酪氨酸蛋白激酶,PKA,PKC 亚型,eNOS 等<sup>[15,16]</sup>。caveolin-1 和-3 通过 CSD 区与被调控分子相结合<sup>[17]</sup>,Covet 等<sup>[18]</sup>以 caveolin-1 CSD 合成多肽为筛选配基,利用噬菌体肽库筛选鉴定出与 caveolin 相结合的序列,称为 caveolin 结合基序(caveolin binding motif)。该基序包括几个保守的芳香族氨基酸残基,在多种信号分子内均可找到,且这些基序均位于信号分子的催化活性功能结构域中。在多项体内外实验中,来源于 caveolin-1 和-3 CSD 的合成多肽序列表现为多种蛋白激酶的强效抑制者。而当 G 蛋白、H-Ras 或 Src-家族 PTK 突变导致分子不能与 caveolin 脚手架区相结合时,分子表现为突变活化。信号分子这种类型的突变活化现象在多种人肿瘤中均有发现<sup>[19,20]</sup>。因此,caveolin 通过与信号分子的保守性结合方式对其活性进行负性的向下调节。

与通常的负性调节不同,caveolin-1 增强胰岛素刺激的下游底物磷酸化<sup>[21]</sup>。293 细胞中过表达 caveolin-3 可增强胰岛素受体底物-1 的磷酸化。来源于 caveolin 脚手架区的多肽序列可显著诱导胰岛素受体激酶活性,表现为胰岛素受体底物的磷酸化增加。在严重胰岛素抵抗综合症的病人中发现,其受体分子中的 caveolin-1 结合基序中的保守的疏水氨基酸存在点突变。这些突变似乎可破坏胰岛素受体的功能,造成受体自身磷酸化障碍并导致受体降解作用增强<sup>[22]</sup>。

综上所述,大量研究证实 caveolin-1 可作为一个通用的负性调节分子,抑制许多信号蛋白的基础活性。对于一个给定的信号转导途径,caveolin-1 介导的抑制和终止信号转导作用可显著地降低信噪比。下调 caveolin-1 的表达将导致多种信号途径基础活性增高,并可进一步导致细胞转化。但在胰岛素受体信号转导途径中 caveolin 分子作为活化信号传导的促进者,在维持受体正常功能中发挥重要作用。

#### 4. caveolin-2 的生理功能

自 caveolin-2 被发现以来,人们认为它主要与 caveolin-1 共表达并与其形成寡聚体,参与介导 caveolae 的形成,因此长期以来人们把 caveolin-2 看作是 caveolin-1 介导 caveolae 形成的非依赖性辅助分子。但 Andoh 等<sup>[23]</sup>报道,在活动性溃疡性结肠炎的黏膜表面的上皮细胞中,caveolin-2 的表达显著增高,但 caveolin-1 表达与正常黏膜相同。并且,caveolin-2 上调的程度与溃疡性结肠炎的严重性相关。而在活动性克隆氏病或缺血性结肠炎中并无 caveolin-2 表达增高的表现,说明 caveolin-2 在溃疡性结肠炎中特异性表达异常参与介导疾病的发生,也提示 caveolin-2 分子具有自身异质性的功能。

Razani 等<sup>[24]</sup>制备了 caveolin-2 的敲基因小鼠,证实了 caveolin-2 功能的独特性。在 caveolin-2 缺陷小鼠模型中仍有 caveolae 的形成及 caveolin-1 分布于膜上。但在特定组织中,caveolin-1 蛋白不能稳定地位于膜上,并且 caveolin-2 缺陷小鼠的肺实质有细胞增生,包括肺泡间隔增厚,内皮细胞数量增加。这些病理表现的后果是小鼠肺功能异常、耐力明显下降。

综上所述,这些研究提示我们,caveolin-2 分子的生理功能除了与 caveolin-1 形成异寡聚体,参与介导 caveolae 形成以外,其还具有其他个性化的功能。caveolin-2 表达水平异常可导致细胞生物学行为异常,但我们对 caveolin-2 与其他分子的直接相互作用还缺乏了解。

#### 5. caveolin-3 与肌营养不良

caveolin-3 特异性地表达于心肌和骨骼肌的 caveolae 和 T 管中。在 caveolin-3 敲基因小鼠中,小鼠 caveolin-3 表达缺如,同时其肌膜上的 caveolae 结构也消失<sup>[25]</sup>。小鼠有轻度的肌营养不良表现,另外肌细胞 T 管系统发育异常,可观察到扩张以及纵向分布的 T 管。另外,已有多例研究报道,不同类型的肌营养不良病人存在 3p25 位点 CAV-3 基因内的突变<sup>[26]</sup>。例如一种造成 95% caveolin-3 表达缺损的

CAV-3 基因突变是一种常染色体显性遗传的、新型肢带肌营养不良的原因<sup>[27]</sup>。而与之相反,caveolin-3 表达增高与 Duchenne 肌营养不良症相联系<sup>[28]</sup>。在过度表达 caveolin-3 的转基因小鼠中,肌细胞表面的 caveolae 数量显著增加,同时肌纤维呈显著的肥大、坏死和不成熟/再生的典型表现<sup>[29]</sup>。因此,caveolin-3 对于维持肌细胞形态和功能正常、保持细胞内环境稳定具有重要作用。

目前 caveolin-3 在细胞中确切的分子功能尚不清楚。已有几项研究显示,多种不同的肌细胞表面分子与 caveolin-3 有联系<sup>[30-32]</sup>,这些分子包括  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$  离子交换泵,肌营养不良蛋白 (dystrophin), dysferlin 等。特别是在与 dystrophin 复合物共沉淀中,caveolin-3 直接与  $\beta$ -dystroglycan C-末端的胞浆尾直接相互作用。但 caveolin-3 与这些分子相互作用对细胞功能调节的细节仍不清楚。

## 四、结 语

Caveolae 和 caveolin 的研究已经揭示出许多新的现象,特别是在细胞信号转导这一领域,不但多种信号分子浓集于此质膜微区中,而且微区的主要蛋白成分 caveolin1-3 还直接与之相互作用并对数种信号分子存在功能性调节。Caveolin 分子功能异常与糖尿病、肿瘤发生和肌营养不良等多种疾病相关联。

尽管对 Caveolin 家族分子特性和功能上取得了许多进展,我们对它们的认识仍然只是最基本的,caveolin 如何与推断的 caveolae 多种功能相联系是尚待解决的主要问题之一。此外,在不同细胞类型中,caveolae 和 caveolin 的功能有何不同? 在同一种细胞中,是所有的 caveolae 平等地参与跨细胞转运和信号,或是不同的 caveolae 可能具有不同的 caveolin 构成,专门用于不同的功能? 很明显,在 caveolae 深处还隐藏着许多秘密等待研究者去揭示。

## 摘 要

Caveolae 是近年新认识的一种膜特异性微区结构,caveolin 分子是形成 caveolae 所必需的重要结构蛋白。近几年人们对 caveolin 分子结构和功能的认识获得较大进展,特别是其参与跨膜信号转导和调节、细胞胆固醇转运以及与肿瘤发生相关等方面尤其引起人们重视。本文对 caveolin 分子家族成员的基因定位、分子特性、生物学功能以及该分子与疾病的关联进行了综述。

## 参 考 文 献

- [ 1 ] Hooper NM, 1999, *Mol. Membr. Biol.*, **16**:145 - 156.
- [ 2 ] Roch AM, Couderc R, 2000, *Ann. Biol. Clin. Paris.*, **58**:141 - 146.
- [ 3 ] Engelman JA, Zhang XL, Galbiati F, et al., 1998, *EFBS. Lett.*, **429**:330 - 336.
- [ 4 ] Engelman JA, Zhang XL, Lisanti MP, 1998, *FEBS-Lett.*, **436**:403 - 410.
- [ 5 ] Sotgia F, Minetti C, Lisanti MP, 1999, *FEBS. Lett.*, **452**:177 - 180.
- [ 6 ] Scherer PE, Okamoto T, Chun M, et al., 1996, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **93**:131 - 135.
- [ 7 ] Mora R, Bonilha VL, Marmorstein A, et al., 1999, *J. Biol. Chem.*, **274**:25708 - 25717.
- [ 8 ] Tang Z, Scherer PE, Okamoto T, et al., 1996, *J. Biol. Chem.*, **271**:2255 - 2261.
- [ 9 ] Li S, Okamoto T, Chun M, et al., 1995, *J. Biol. Chem.*, **270**:15693 - 15701.
- [ 10 ] Drab M, Verkade P, Elger M, et al., 2001, *Science.*, **293**:2449 - 2452.
- [ 11 ] Fra AM, Williamson E, Simons K, et al., 1995, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **92**:8655 - 8659.
- [ 12 ] Thyberg J, Calara F, Dimayuga P, et al., 1998, *Lab. Invest.*, **78**:825 - 837.
- [ 13 ] Uittenbogaard A, Ying Y, Smart EJ, 1998, *J. Biol. Chem.*, **273**:6525 - 6532.
- [ 14 ] Uittenbogaard A, Smart EJ, 2000, *J. Biol. Chem.*, **275**:25595 - 25599.
- [ 15 ] Okamoto T, Schlegel A, Scherer PE, et al., 1998, *J. Biol. Chem.*, **273**:5419 - 5422.
- [ 16 ] Smart ET, Graf GA, McNiven MA, et al., 1999, *Mol. Cell. Biol.*, **19**:7289 - 7304.
- [ 17 ] Ghosh S, Gachhui R, Crooks C, et al., 1998, *J. Biol. Chem.*, **273**:22267 - 22271.
- [ 18 ] Speed CJ, Mitchell CA, 2000, *J. Cell. Sci.*, **113**:2631 - 2638.
- [ 19 ] Engelman JA, Lee RJ, Karnezis A, et al., 1998, *J. Biol. Chem.*, **273**:20448 - 20455.
- [ 20 ] Roy S, Luetterforst R, Harding A et al., 1999, *Nat. Cell Biol.*, **1**:98 - 105.
- [ 21 ] Yamamoto M, Taya Y, Schwienke C, et al., 1998, *J. Biol. Chem.*, **273**:26962 - 26968.
- [ 22 ] Iwanishi M, Haruta T, Takata Y, et al., 1993, *Diabetologia.*, **36**:414 - 422.
- [ 23 ] Andoh A, Saotome T, Sato H, et al., 2001, *Inflamm. Bowel. Dis.*, **7**:210 - 214.
- [ 24 ] Razani B, Wang XB, Engelman JA, et al., 2002, *Mol. Cell. Biol.*, **22**:2329 - 2344.
- [ 25 ] Galbiati F, Engelman JA, Volonte D, et al., 2001, *J. Biol. Chem.*, **276**:21425 - 21433.
- [ 26 ] Galbiati F, Razani B, Lisanti MP, 2001, *Trends. Mol. Med.*, **7**:435 - 441.
- [ 27 ] Tateyama M, Aoli M, Nishimo I, et al., 2002, *Neurology.*, **58**:839.
- [ 28 ] Marx J, 2001, *Science.*, **294**:1864.
- [ 29 ] Galbiati F, Volonte D, Chu JB, et al., 2000, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **97**:9689 - 9694.
- [ 30 ] Bossuyt J, Taylor BE, James-Kracke M, et al., 2002, *FEBS. Lett.*, **511**:113 - 117.
- [ 31 ] Matsuda C, Hayashi YK, Ogawa M, et al., 2001, *Hum. Mol. Genet.*, **10**:1761 - 1766.
- [ 32 ] Sotgia F, Das K, Bedford M, et al., 2000, *J. Biol. Chem.*, **275**:38048 - 38058.

## Hedgehog 基因家族与动物发育及发育异常

滕春波<sup>\* \*\*</sup> 杨增明<sup>\*</sup>

(\* 东北农业大学生命科学学院 哈尔滨 150030) (\*\* 中国水产科学院黑龙江水产研究所 哈尔滨 150070)

在动物正常发育过程中信号的级联反应是十分重要的,其中的一个通路起始于 hedgehog(Hh)分泌蛋白家族,它们在靶细胞中导致 Cubitus interruptus/Gli 基因家族的转录因子的激活或抑制。在胚胎发生过程中 Hh 以组织特异的方式促进细胞的增殖,决定胚胎模式的形成,并且是胚胎诱导中起主要

作用的分子之一。它们也调节其他的过程,包括生殖细胞的迁移以及在骨形成中传导机械压力等。Hh 信号传导通路的调节失误可能导致严重的疾病,包括各种发育缺陷和癌症等<sup>[1]</sup>。