

# 酪氨酸蛋白激酶型受体亚族的研究概况

李 敏

(湖南省生物研究所 长沙 410081)

已知许多生长因子的效应通过高亲和性受体酪氨酸激酶 (Receptor Tyrosine Kinase, RTK) 所介导。RTK 信号通路, 与已确认的第二信使系统即 cAMP 系统、Ca<sup>2+</sup> 系统和肌醇磷脂信号系统相互作用, 相互协调以进行生物体正常生理活动。10 年来, 先后证实有 9 类 RTK 亚族(图 1)<sup>[1]</sup>, 各亚族成员以其独特的结构特点区别于其他亚族。

尽管 RTK 亚族间存在差异, 但就信号发放途径而言, 在很大程度上表现出共同性。配体结合胞外区域后, 激活胞浆的酪氨酸激酶, 导致下游大量共同发信号分子活化。经常受到激活的这类蛋白质有: 磷脂酶 C- $\gamma$ (PLC- $\gamma$ )、

磷脂酰肌醇 3-激酶(PI 3-K)、激活 GTP 酶的蛋白质(GAP)、p<sup>21ras</sup>、pp<sup>60src</sup>、Raf-1 激酶、激活促细胞分裂蛋白(MAP)激酶以及 S 6 核糖体激酶等。近年来对 RTK 的信号转导(signal transduction)领域的研究蓬勃开展<sup>[2]</sup>, 尤其在 p<sup>21ras</sup> 参与信号发放途径方面。绝大多数生长因子受体受到刺激后激活 p<sup>21ras</sup>, 其调节是通过在 p<sup>21ras</sup> 上鸟嘌呤核苷交换的活化进行。有几种蛋白质涉及这一过程。首先是鸟嘌呤核苷交换因子 mSOS 1 (murine Son of Sevenless) 和 mSOS 2 的分离和鉴定<sup>[3]</sup>, 它们是果蝇 SOS 蛋白的同源物, 在果蝇眼睛发育过程中, SOS 传递 sevenless 受体酪氨酸激酶的信息到 Ras1。

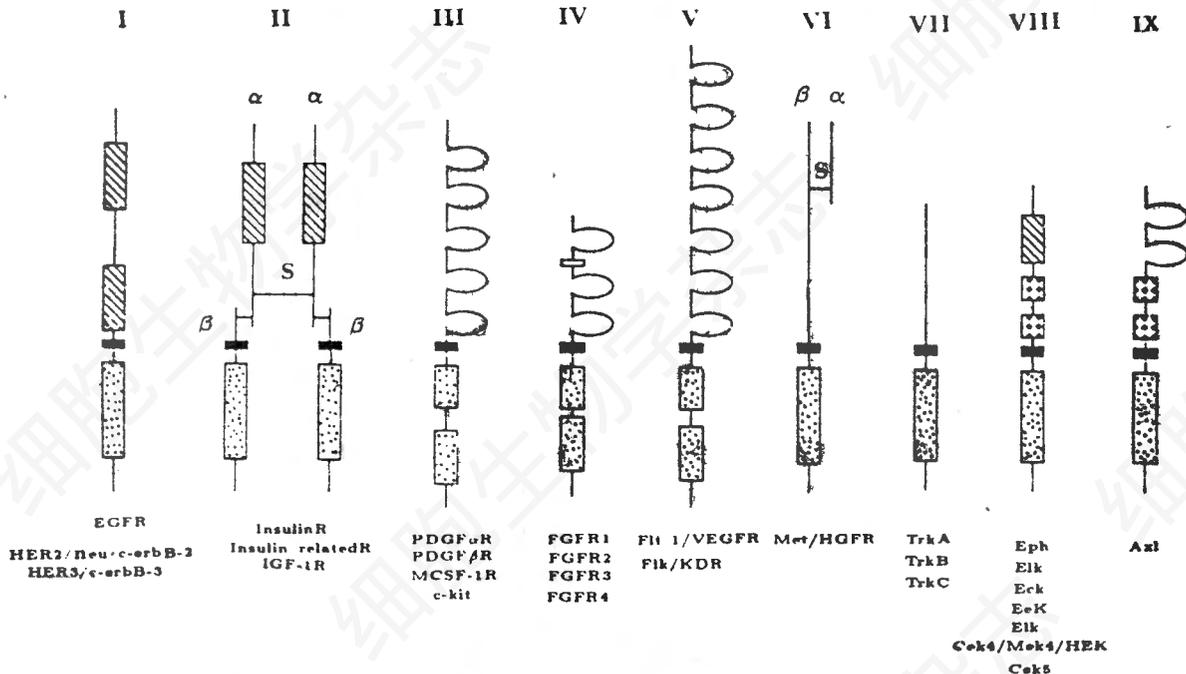


图 1 脊椎动物 RTKs。

■: 酪氨酸激酶区; ▨: 转膜区; ▨: 半胱氨酸富集区; ○: 类免疫球蛋白区; □: 酸性盒区; □: 纤粘连蛋白 III (FN III) 区

本文经周青山教授审阅, 在此深表谢意。

第二种有关的蛋白质是分子量为 23 KDa 的生长因子受体结合蛋白 2 (Grb 2, 也称为 Ash)<sup>[4]</sup>, Grb 2 由一个 SH 2 (Src Homology 2) 区域, 两侧各有一个 SH 3 区域所组成。已知许多具高亲和性结合到 RTK 的发信号分子的共同特征是它们都具有 SH 2/SH 3 结构。SH 2 区约 100 个氨基酸, 可分为两类: 一类具有酶活性或其他已知的功能, 包括胞浆酪氨酸激酶-Src 产物, PLC- $\gamma$ , GAP, 蛋白质酪氨酸磷酸酶 (Syp/PTPID/SHPTP 2/PTP 2 C), 转录因子 ISGF-3 及 GDP-GTP 交换因子 vav 基因产物等。另一类缺乏任何已知的催化区域, 仅由 SH 2 和 SH 3 组成。这组成员有 crk 蛋白, Grb 2/Sem-5 和 Nck, 它们主要起着接合器的作用, 使 RTK 与下游效应分子相联系。Grb 2 参与  $p^{21ras}$  调节的第一次报道, 是 clark 等<sup>[5]</sup> 发现在线虫 Grb 2 的同源物——Sem 5, 在雌性外生殖器发育过程中, 对 RTK (Let-23) 和  $p^{21ras}$  同源物 (Let-60) 起调节作用。随后 Sieh 等<sup>[6]</sup> 也证实 T 细胞受刺激后, 分子量在 36—38 KDa 的酪氨酸磷酸蛋白 (pp<sup>36-38</sup>) 与 Grb 2 的 SH 2 区结合, 并形成 Grb 2/SOS/pp<sup>36-38</sup> 的稳定复合物。第三个涉及到  $p^{21ras}$  调节的蛋白质是 Shc<sup>[7]</sup> (src homology collagen), 由一个 SH 2 区和一个甘氨酸/脯氨酸富集区组成。经免疫沉淀反应, 观察到 shc 蛋白有 3 种不同的类型:  $p^{46shc}$ ,  $p^{52shc}$  和  $p^{66shc}$ 。已证实 PC 12 细胞, shc 的过度表达导致依赖于  $p^{21ras}$  的神经轴突派生。

下面着重介绍 RTK 各亚族在细胞分化、发育和生长等过程中, 受各种因子的影响而涉及到的信号转导途径。

### 一、表皮生长因子受体 (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) 家族

EGFR 是 170 KD, 转膜酪氨酸激酶, 广泛地在各种类型细胞表达<sup>[8]</sup>, 其他成员包括

$p^{185erbB}$  酪氨酸激酶 (也称为 erb B-2/Her 2) 和 erb B-3 (图 1, I)。EGFR 家族在胞外区域都有两个富半胱氨酸簇, 未受干扰的酪氨酸激酶区在胞浆。当配体, 如转化生长因子  $\alpha$ 、痘病毒生长因子和结合肝素的类 EGF 等生长因子高亲和性地与 EGFR 结合, 使受体二聚化和自磷酸化<sup>[1]</sup>, EGFR 酪氨酸 992, 1068, 1148, 1173 和 C-末端的 1186 均是自磷酸化的位点, 自磷酸化有可能增强酪氨酸激酶活性, 但可能没有影响<sup>[9]</sup>。Kuppuswamy 等<sup>[10]</sup> 采用过度表达 EGFR 的 A 431 细胞观察 EGFR 转导信号的能力, 发现受体下降调节和脱敏作用受负调节, 脱敏化与受体丝氨酸 1002 上增加的磷酸化有关, 这一结果指出酪氨酸磷酸化与丝氨酸磷酸化相互调节、协调细胞生长。

被激活的 EGFR 与大量发信号分子有联系。EGF 处理后, 增加磷脂酰肌醇转换, EGFR 酪氨酸 992 与 PLC- $\gamma$  之间高亲和作用使 PLC- $\gamma$  酪氨酸残基磷酸化<sup>[11]</sup>; GAP 及其相关蛋白质  $p^{62}$  和  $p^{190}$  酪氨酸和丝氨酸均被磷酸化, GAP 的 SH 2 区域与 EGFR 的 C-尾部区域形成复合物。在 PC 12 细胞, 通过 EGFR 受到活化的 PI 3-K 的动力学与其他生长因子受体不同<sup>[12]</sup>。Grb 2 作为接合器分子, 通过其 SH 2 区与激活的 EGFR 结合; SOS 则通过它的 SH 3 区与 EGFR 结合, 如此形成 Grb 2/EGFR/SOS 复合物, 结果使 Ras 结合 GTP 的比例增加。涉及到  $p^{21ras}$  调节的 shc 亦参与该过程, EGFR 被激活后, shc 酪氨酸磷酸化, 通过 SH 2 区与 EGFR 结合, pronk 等<sup>[13]</sup> 观察到 shc 抗体与 Grb 2 和 mSOS 共沉淀。如此, 可用简式来表示由 EGFR 所介导的信号通路: EGFR  $\rightarrow$  RTK  $\rightarrow$  Grb 2/SOS/shc  $\rightarrow$  Ras  $\rightarrow$  Raf  $\rightarrow$  生物学效应。

### 二、胰岛素受体 (Insulin Receptor, IR) 家族

IR 是具独特结构的一族 RTK, 以两个  $\alpha$

和两个 $\beta$ 亚基的杂四聚体起作用(图1, II)<sup>[14]</sup>, 其家族成员还有类胰岛素生长因子 $\alpha$ -1受体(IGF-IR)和胰岛素相关受体(IRR), 后者的配体尚未鉴定。

胰岛素与其受体结合所激发的生物学应答, 可分为代谢效应和生长促进效应。首先是 $\beta$ 亚基以分子内 cis 反应自磷酸化, 使胞浆信号发放分子的激酶活化<sup>[15]</sup>。人 $\beta$ 亚基酪氨酸磷酸化主要位点在c-尾部区域(酪氨酸1316和1322)及酪氨酸1146、1150和1151, 酪氨酸1150和1151的突变将严重影响受配体刺激的磷酸化。

关于shc在胰岛素受体发放信号途径中的作用, 近年来为人们所关注。用过度表达人胰岛素受体的A14细胞来研究shc蛋白在胰岛素和EGF诱导激活 $p^{21ras}$ 的作用, 观察到经生长因子刺激后, shc与Grb2和mSOS复合物有关, 认为shc至少部分介导了胰岛素和EGF诱导的 $p^{21ras}$ 的活化<sup>[16]</sup>。Yamauchi等报道<sup>[15]</sup>由胰岛素受体底物-1(IRS1)介导的抑制被Grb2表达质粒所逆转。由胰岛素刺激引发的下游信号事件, 不仅依赖于单个发信号分子的水平, 也取决于多蛋白复合物的形成。Jhun等<sup>[17]</sup>的实验是细胞微注射显著阴性突变子 $p^{21ras}$ 蛋白(N17ras)或抗 $p^{21ras}$ 单抗(Y13-259)到表达正常的人胰岛素受体的鼠成纤维细胞(HIR.-B), 结果使由胰岛素和IGF-1刺激的DNA合成降低达75—90%; 胰岛素诱导的c-fos蛋白质表达也被抑制达74%。微注射癌基因蛋白 $p^{21ras}$ (T-24ras)到同类细胞, 则激活了促细胞分裂途径, 当将N17ras和T24ras蛋白, 共注射, 结果明显的促细胞效应产生, 致癌的 $p^{21ras}$ 蛋白不仅解除了被N17ras阻断的细胞, 且占有优势。实验结果表明 $p^{21ras}$ 在胰岛素/IGF-1信号转导途径是一起中间介导的发放信号分子, 参与基因表达与DNA合成。用CHO细胞系观察IR到Ras的信号转导, 注意到IRS1的激活是处于Ras激活的上游, IRS-1酪氨酸磷酸化是以刺激Ras·GTP复合

物的大量积聚<sup>[18]</sup>。Chin等<sup>[19]</sup>指出PI3-K与胰岛素受体的联系, 是通过 $p^{85}$ 亚基与受体相互作用,  $p^{85}$ 在IR信号转导中起接合器作用。

以响应胰岛素刺激而在酪氨酸磷酸化的蛋白质还有脂肪酸结合蛋白, 外ATP酶和ERK(Extracellular Regulated Kinase, 也称为MAPK), 它们在由IR所介导的其他作用尚不清楚。除酪氨酸磷酸化外, 胰岛素还促进 $\beta$ 亚基及包括Raf-1(一种ser/thr蛋白激酶, 磷酸化MEK-1——使MAPK Tyr/Thr磷酸化的双重特异性蛋白激酶)在内的分子内底物Ser/Thr磷酸化。

### 三、血小板衍生生长因子 (Platelet-Derived Growth Factor, PDGF)/巨噬细胞集落刺 激因子-1(Macrophage Colony Stimulating Factor-1, MCSF-1)/Steel受体家族

这个受体家族包括PDGF $\alpha$ 和 $\beta$ 受体, MCSF-IR和c-kit蛋白(steel配体的受体), 明显的结构特点是它们的胞外区域由5个具有免疫球蛋白(Ig)结构域特点组成, 胞浆酪氨酸激酶区被称为激酶插入(KI)的序列所阻断(图1, III)KI作用之一是对信号发放分子提供磷酸酪氨酸作为结合位点。

PDGF受体形成非共价二聚体以应答PDGF的刺激。根据PDGF3种二聚体形式(AA/BB/AB), A链配体仅与PDGF $\alpha$ 受体结合, B链配体则可与PDGF $\alpha$ 和 $\beta$ 受体结合。受体二聚体类型(aa/bb/ab)不仅依赖于在特定细胞所表达的受体类型, 也依赖于刺激细胞的PDGF二聚体形式。

发信号分子直接与RTK结合的第一个证据是PI3-K与PDGF $\beta$ 受体相互作用<sup>[20]</sup>, 涉及到KI特异区域, 不少研究结果证实PDGF受体也结合PIC- $\gamma$ 、GAP、Raf和 $pp^{60src}$ 酪氨

酸激酶<sup>[20,21]</sup>, PI 3-K、GAP 和 PLC- $\gamma$  在 PDGF 受体上的结合位点如图 2 所示。Nishimura 等<sup>[22]</sup>发现在 PDGF  $\beta$  R 上 Tyr-751 的突变, 删除了 NCK 结合位点, Y 751 F PDGFR 突变子不能传递由 PDGF 引发的 Nck 的磷酸化。来源于 PDGFR 的不同的磷酸多肽衍生物进行竞争性实验, 结果 Nck 和 p<sup>85</sup> 的结合受到环绕于 Tyr-751 不同残基的影响。Li 等<sup>[23]</sup>观察到 Grb 2 不直接与 PDGFR 结合, 这一点恰与 EGFR 相反。PDGF 刺激的结果是形成包含有 Grb 2、70-、80-和 110-KDa 的酪氨酸磷酸化蛋白质的复合物, Grb 2 直接结合到 70 KDa 蛋白上, 该复合物以接合器的形式将 PDGFR 与下游信号途径联系起来。

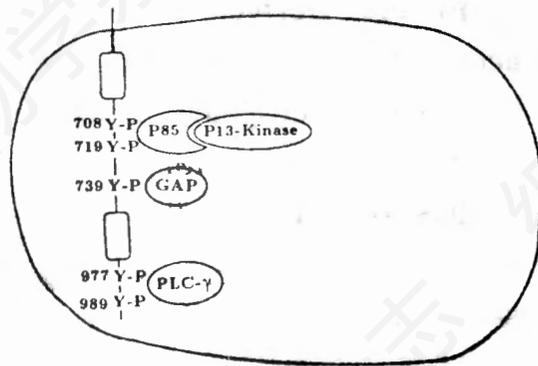


图 2 细胞内信号发放分子与 PDGFR 胞浆区域的联系  
图中数字参考小鼠 PDGFR  $\beta$  R 氨基酸顺序<sup>[21]</sup>。

MCSF-1R 是 gp<sup>120v-fms</sup>-SM-FeSV 猫肉瘤病毒转化蛋白的细胞同源物 (c-fms)<sup>[24]</sup>, MCSF-1 在调节巨噬细胞增殖、分化和存活等起重要作用。MCSF-1R 上有几个可能被自磷酸化的酪氨酸位点, 其中 3 个在 KI 区, 另一个在所有的 RTK 是保守的, 位于 KI 区外部。当删除了人 MCSF-1R KI 区, 其突变体不可能激活 PI 3-K, 但仍可以诱导细胞增殖, 在 KI 区酪氨酸 721 有适合 PI 3-K 的结合序列: Y-V-E-M<sup>[25]</sup>。而在 KI 区外酪氨酸 809 突变受体降低了对促细胞分裂的应答, 即使激酶活性对 PI 3-K、c-fos 和 jun B 的激活是正常的, 突

变受体也不介导 c-myc 正常调节和其他早期应答基因。与 PDGFR 相反, MCSF-1R 不表现出与 PLC- $\gamma$ /GAP 的关系。

Steel 受体 (也称为 c-kit 蛋白) 以可溶性/膜结合形式存在, 由骨髓基质细胞、成纤维细胞和肝细胞产生<sup>[26]</sup>。配体类型多种, 有 steel 因子 (SF)、干细胞因子、肥大细胞生长因子和 kit 等, 它们在黑素细胞、胚胎细胞的发育及血细胞生成起重要作用。关于 Steel 因子与信号发放分子有关的是 PI 3-K<sup>[27]</sup>, 此外, 细胞经 Steel 配体处理, 使 GTP/GDP 的比率上升, 增加了 Ras 的活性。对细胞 Kit 受体结构与功能最近有较为详细的论述<sup>[28]</sup>。

#### 四、成纤维细胞生长因子受体 (Fibroblast Growth Factor receptor, EGFR) 家族

FGFR 家族由 FGFR 1、FGFR 2、FGFR 3 和 FGFR 4 组成, 其编码基因已经清楚<sup>[29]</sup>, 基因产物结构相关, 具酪氨酸激酶活性 (图 1, IV), 在小鼠胚胎发生过程中, 在不同的组织表达。原型 FGFR 含 3 个类 Ig 区, 在 Ig I 和 Ig II 之间有一短序列, 称为酸性盒区 (acid box domain), 其核心序列为 8 个连续性残基。短 KI (14 个氨基酸) 将激酶区一分为二成两个几乎相等的部分。

FGFR 的多种形式是因剪接产生。Ig I / 酸性盒区不影响 FGFR 1/FGFR 2 对配体的亲和性, 但 Ig III 区对配体结合特异性是重要的。FGFS 与其受体结合后, 使 RTK 活性激活, 酪氨酸残基自磷酸化, 结合也诱导受体二聚体。FGFS 的刺激也提高细胞内 pH 和 Ca<sup>2+</sup> 水平, 增加 PI 转换和细胞内蛋白质的磷酸化, 包括 Plc- $\gamma$ 、Raf-1、ERK-1 和 ERK-2 (MAPK) 等, 提高了它们的酶活性。PLC- $\gamma$  与 FGFR 的联系通过 PLC- $\gamma$  的 SH 2 区, 以识别受体的 C-尾部单个磷酸化酪氨酸残基<sup>[30]</sup>。ras 也涉及到 FGFR 的发信号途径, 显著负性的 ras 表达抑

制依赖于 FGF 的促细胞分裂,表现在 NIH 3 T 3 细胞和蟾蜍胚胎中胚层诱导<sup>[81]</sup>。

### 五、血管内皮细胞生长因子受体(Vascular Endothelial Cell Growth Factor Receptor, VEGFR)家族

VEGFR 有 7 个类 Ig 区,由 vries 等<sup>[81]</sup>第一次证实。VEGFR 在内皮细胞表达。虽然 VEGFR 属于 RTK,但目前对由 VEGFR 传递信号的系统了解甚少。

### 六、肝细胞生长因子受体(Hepatocyte Growth Factor Receptor, HGFR)

肝细胞生长因子(HGF)和分散因子(SF)是引起内皮细胞不同生物学应答的相同蛋白质<sup>[82]</sup>,这种应答包括促细胞分裂内皮层分离和刺激细胞能动性。HGFR 没有其他成员,其结构特点是由一个完整的细胞外  $\alpha$  亚基(50 KDa)经二硫键与跨膜  $\beta$  亚基(145 KDa)连接(图 1, VI)。其信号转导过程涉及到 PI 3-K、PLC- $\gamma$ 、GAP 和 Src 相关激酶的联系。

### 七、神经营养子受体(Neurotrophin Receptor, NR)家族

神经营养子是在神经元生长、分化和存活中起重要作用的一族配体,也刺激非神经元系统细胞增殖。NR 家族由 trk(trk A), trkB 和 trkC 基因编码,其胞外区不具明显的结构特点<sup>[82]</sup>(图 1, VII)。对由神经营养子诱导的信号发放途径主要在 PC 12 细胞系研究。神经生长因子(NGF)刺激 PC 12 细胞,迅速激活酪氨酸激酶活性, p<sup>140trk</sup> 受体发生自磷酸化,并迅速使 PLC- $\gamma$  酪氨酸磷酸化。Kremer<sup>[83]</sup> 微注射

抗-Src 抗体到 PC 12 细胞,阻断了依赖 NGF 的神经元的分化。有趣的是许多信号发放分子与 PC 12 细胞轴突派生有关,如 Src、ras、ERK 1、ERK 2、Raf-1 和 S 6 核糖体激酶<sup>[7]</sup>。Vaillancourt 等<sup>[84]</sup>的实验证明,MEK-1 和 MAPK 的激活受到 B-Raf 和 Raf-1 的调节,且激活被 PKA 所抑制。

### 八、类 Eph RTK 及 AXL RTK

类 Eph 亚族至少由 7 个不同的基因编码,是 RTK 最大的家族,其胞外区含半胱氨酸丰富的结构域,后面有两个 FN III(图 1, VIII)。FN III 是纤粘连蛋白 III 型区, FN III 重复出现在类 Eph 蛋白,指出这些受体与细胞的粘附过程有关<sup>[85]</sup>。

到目前尚未证实能与类 Eph 蛋白质结合的配体,对这一大家族所传递的信号转导途径的研究是以后关注的焦点。

AXL 基因编码 140 KDa 蛋白质,与 IR 和类 Eph 亚族密切相关,其胞外区含两个类 Ig 区和两个 FN III(图 1, IX),AXL 的配体亦尚未证实。

### 展 望

预测近几年有两个领域会引起人们极大兴趣:第一个是类受体和非受体蛋白质酪氨酸酶进入到 RTK 信号转导的工作模型<sup>[28]</sup>,推论这些分子是 RTK 的天然拮抗剂。此外,RTK 自身以及它们的部分底物在 ser/Thr 上被磷酸化。目前引起注意的与 RTK 信号途径有关的 Ser/Thr 激酶有 Raf-1、MAPK (ERK-1 和 ERK-2)、S 6 K 及 CK II 等,通过大量的这类酶去磷酸化也是很有意义的,有不少研究小组重点放在鉴定这类磷酸酶上。第二个领域的焦点是推论配体诱导细胞核事件的生物化学基础,包括转录活化和进入细胞周期。因为到目前我们所了解的由配体诱导的生化和生物学事件或发

生在细胞的表面,或在胞浆,但激活的RTK主要的生物学应答是在细胞核。这涉及到初级应答基因如c-myc、c-fos、c-jun等转录的活化及在G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub>期所捕获的静止细胞重新进入细胞周期。尽管由生长因子引发的在基因表达和生长应答等具相似性,但它们在细胞周期的作用是不同的。一般认为RTK被激活后进入细胞周期有可能是多重转换分子内信号途径的结果。

### 参 考 文 献

- [1] Ullrich A and Schlessinger J., 1990, *Cell*, 61: 203-212.
- [2] Pelech SL et al., 1992, *Trends Biochem Sci*, 17: 233-238.
- [3] Bowtell, D et al., 1992, *Proc Natl Acad Sci USA*, 89: 6511-6515.
- [4] Lowenstein EJ et al., 1992, *Cell*, 79: 431-442.
- [5] Clark SG et al., 1992, *Nature*, 356: 430-344.
- [6] Sieh M et al., 1994, *Mol Cell Biol*, 14: 4435-4442.
- [7] Rozakis-Adcock M et al., 1993, *Nature*, 363: 83-85.
- [8] Carpenter G. 1987, *Annu Rev Biochem*, 56: 881-914.
- [9] Walton GM et al., 1990, *J Biol Chem*, 265: 1750-1754.
- [10] Kuppaswamy D et al., 1993, *J Biol Chem*, 268: 19134-19142.
- [11] Vega QC et al., 1992, *Mol Cell Biol*, 12: 128-135.
- [12] Carter AN et al., 1992, *J Biol Chem*, 267: 14563-14567.
- [13] Pronk GJ et al., 1994, *Mol Cell Biol*, 14: 1575-1581.
- [14] Murray-Rust J et al., 1992, *Bio Essays*, 14: 325-331.
- [15] Shoelson SE et al., 1991, *Biochem*, 30: 7740-7746.
- [16] Yamauchi K et al., 1994, *Mol Cell Biol*, 14: 4427-4434.
- [17] Jhun BH et al., 1994, *J Biol Chem*, 269: 5699-5707.
- [18] Yonezawa K et al., 1994, *J Biol Chem*, 269: 4634-4640.
- [19] Chin KS et al., 1994, *J Biol Chem*, 269: 12503-12509.
- [20] Coughlin SR et al., 1989, *Science*, 243: 1191-1194.
- [21] Kazlauskas A et al., 1992, *Mol Cell Biol*, 12: 2534-2544.
- [22] Nishimura R et al., 1993, *Mol Cell Biol*, 13: 6889-6896.
- [23] Li W et al. 1994, *Mol Cell Biol*, 14: 509-517.
- [24] Sherr CJ et al., 1985, *Cell*, 41: 665-676.
- [25] Reedijk M et al., 1992, *EMBO J*, 11: 1365-1372.
- [26] Broxmeyer HE et al., 1991, *Cancer Letts*, 3: 480-487.
- [27] Herbst R et al., 1992, *J Biol Chem*, 267: 13210-13216.
- [28] Blechman JM et al., 1993, *Stem Cells Dayt*, Supply 2: 12-21.
- [29] Johnson DE and Williams LT. 1993, *Adv Cancer Res*, 60: 1-41.
- [30] Mohammadi M et al., 1992, *Nature*, 358: 681-684.
- [31] Vries de C et al., 1992, *Science*, 255: 989-999.
- [32] Tsarfarty I et al., 1992, *Science*, 257: 1258-1267.
- [33] Kremer NE et al., 1991, *J Biol Chem*, 266: 809-819.
- [34] Vaillancourt RR et al., 1994, *Mol Cell Biol*, 14: 6522-6530.
- [35] Wicks IP et al. 1992, *Proc Natl Acad Sci USA*, 89: 1611-1625.

### 中国科学院上海细胞生物学研究所癌基因室(ONCO-LAB)

DNA合成(寡聚核苷酸合成,包括PCR引物、DNA探针、接头等)

基价: 25元/碱基(5-10 OD.)

另有DDPCR引物盒供应。欢迎来人来电咨询! 联系人: 胡拥军 徐链 史琛

地址: 上海市岳阳路320号上海细胞所802室, 200031

电话: 021-64315030 转 2077

传真(FAX): 021-64331090(请注明联系人,以免延误)

E-mail, oncolab@chdm.shlc.ac.cn