

## 细胞因子受体介导的 JAK-STAT 信号传导途径

江智红 李伯良

(中国科学院上海生物化学研究所 200031)

细胞因子(cytokines, CK)是一大类调节细胞功能的蛋白质。各类 CK 及其受体对各种组织、细胞的生长、分化及细胞表型的基因调控起着非常重要的作用,同时也在细胞凋亡、免疫及退变性疾患过程中扮演着重要角色。它们已被认为是内分泌激素和神经递/调质之外的重要的生物信息大分子。CK 有着一个庞大的受体超家族,配体与受体的结合引发细胞内一系列生化效应。过去,对 CK 信号传导的研究,主要集中于 Ras-MAPK 途径。最近的研究进展,揭示了一种新的 CK 信号传导途径—Jak-STAT 途径。在此途径中,CK 与其受体的结合,诱发了胞质内一类酪氨酸激酶—Jaks 的活化和一类重要的转录因子—Stats 的磷酸化,活化的 Stats 进入细胞核,与相应的 DNA 序列结合,调节基因的转录。

## 一、细胞因子受体家族

## 1. 细胞因子受体家族的分类

根据其结构的相似性,CK 受体被分为几种类型<sup>[1]</sup>: I 型细胞因子受体(造血细胞因子受体)、II 型细胞因子受体(IFN 受体)、TNF 受体家族、TGF- $\beta$  受体家族、酪氨酸激酶受体家族、趋化因子受体。其中 I 型受体包括大多数白介素(IL-2, 3, 4, 5, 6, 7, 9)、粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、促红细胞生成素(Epo)、血小板生成素(Tpo)、白血病抑制因子(LIF)、oncostatin M (OSM)、睫状神经生长因子(CNTF)、生长激素(GH)、和催乳素(PRL)的受体。这型受体(图 1)的胞外区具有一个典型的 motif,此 motif 为约 200 个氨基酸残基组成的 14 个反平行  $\beta$  链。N 端和 C

端各由七个  $\beta$  链组成一桶状结构。N 端的“桶”含有四个保守的 Cys, C 端“桶”包含一个特殊的序列:WSXWS (Trp-Ser-X-Trp-Ser)。胞内区富含 Ser 和 Pro。II 型细胞因子受体包括 IFN- $\alpha/\beta$ 、IFN- $\gamma$  和 IL-10 受体。这些受体在结构上和进化上都与 I 型受体有关,虽然它们没有 WSXWS 序列。在 CK 受体的这几种类型中, I 型和 II 型 CK 受体是具有代表性的,且与 JAK-STAT 途径密切相关。下文所涉及到的 CK 受体,也主要是指这两种类型。

## 2. 细胞因子受体的结构特征

(1) CK 受体的多聚体结构 CK 受体通常具多亚基,激活作用涉及其亚基的同源或异源二聚化。GH、Epo 和 G-CSF 受体虽均为单链结构,但 GH 和 GH 受体复合物的 X-射线晶体衍射发现,一个 GH 被两个 GH 受体结合,Epo、G-CSF 高亲和力的结合也需要其受体的同源二聚化,许多其他细胞因子的受体则是形成异源多聚体(图 1)。IL-3, IL-5 和 GM-CSF 高亲和力受体都是由  $\alpha$  和  $\beta$  亚基组成,两者都属于 I 型细胞因子受体家族, $\alpha$  亚基具有配体特异性,与细胞因子低亲和力结合。而  $\beta$  亚基( $\beta_c$ )自己不能和细胞因子结合,但对形成高亲和力的受体却是必需的。IL-6、LIF、OSM、CNTF 和 IL-11 的受体具有一个共同的成分—gp 130<sup>[2]</sup>。gp 130 属于 I 型细胞因子受体家族,在结构上与 G-CSF 受体相似。IL-6、LIF、OSM、CNTF 和 IL-11 共同的生物活性可能都起因于它们共同的受体亚基 gp 130, gp 130 是它们信号传导中的重要成分。IL-2 有 3 种不同亲和力的受体:单是  $\alpha$  亚基与 IL-2 结合,具最低亲和力;由  $\beta$  和  $\gamma$  亚基组成的受

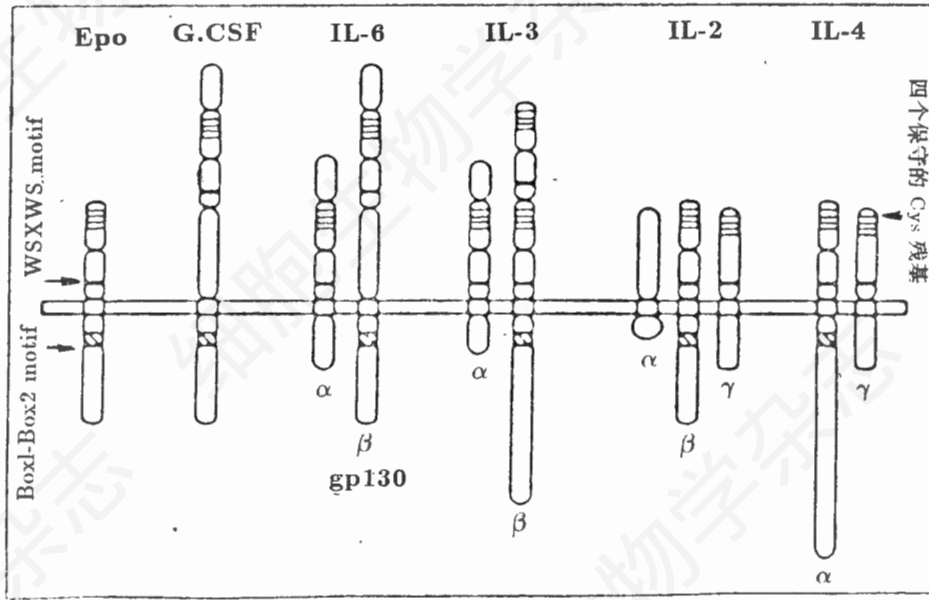


图 1 几种 I 型细胞因子受体的结构

体亲和力次之，而由 3 种亚基则组成高亲和力受体。 $\beta$  和  $\gamma$  亚基属于 I 型细胞因子受体家族，对信号传导是绝对必需的，而  $\alpha$  亚基不属于这个家族，对信号传导则是不重要的。最近的研究揭示，IL-2R $\gamma$  也参与 IL-4、7、9 和 IL-15 功能受体的形成。

(2) 不具内在性酪氨酸激酶结构域 EGF、PDGF 和 IGF-I 这类生长因子受体具有共同的特征：一个大的胞外配体结合区、一次跨膜结构域和一个大的具有酪氨酸激酶活性的胞内区。配体的刺激导致受体的寡聚化和激酶结构域的激活，使位于受体胞内部分的 Tyr 残基磷酸化，这磷酸化的 Tyr 又作为各种拥有一个或多个 SH2 结构域的胞内分子的聚集点。CK 受体家族的大部分成员却不具内在酪氨酸激酶活性，但许多 CK 却能诱发胞内蛋白以及受体的迅速磷酸化，这种磷酸化作用甚至在 4℃ 下也能迅速发生。

(3) 受体胞内区对信号传导是十分重要的在 CK 受体家族中，胞内部分有两个区域是十分保守的：富含 Pro 的疏水性 motif (box1) 和

C 端大约 30 个氨基酸的酸性 motif (box 2) (图 1)。已有实验证明，box 1—box 2 区的完整性对下游的信号传递是非常重要的。

## 二、Jaks：一个特殊的胞内蛋白酪氨酸激酶家族

### 1. Jaks 家族

Jak 是 Janus kinase 和 “just another kinase” 的双关语。Janus 是罗马门神的名字，它有两个面孔。之所以起这个名字，是因为 Jaks 家族成员都具有两个激酶相关结构域，而 Jaks 在信号传导中的地位，也很好地吻合了“门神”这一称号。“just another kinase” 暗示了 Jaks 在结构上与已知的胞内酪氨酸激酶是不同的，属于一个新的激酶家族。

在哺乳动物细胞中，已发现 4 种 Jaks 家族成员：Jak 1<sup>[8]</sup>、Jak 2<sup>[4]</sup>、Jak 3<sup>[6]</sup> 和 Tyk 2<sup>[6]</sup>。Jak 1、2、3 在人体及小鼠体内可普遍表达，而 Tyk 2 仅发现在人的造血细胞及肿瘤细胞株中有表达。人的编码 Jak 1、2、3 和 Tyk 2 的

基因分别位于1号染色体(p 31.3)、10号染色体(p 23-p 24)、4号染色体(q 31)和19号染色体上(p 13.2)。4种激酶的分子量均在120—140 KD之间。据统计,大鼠Jak 3与小鼠Jak 2、人Jak 1和人Tyk 2在基因编码区分别有54%、47%和52%的同源性,而在氨基酸水平则分别有47%、36%和36%的同源性, Jak 3与Jak 2最接近。

## 2. Jaks 家族的结构特征

Jaks 家族的特征是,具有7个高度保守的结构域(Jak homology domains, JH)(图2),无跨膜结构域,也无SH 2和SH 3结构域<sup>[4]</sup>。C端结构域(JH 1)具有酪氨酸激酶全部保守的特性。它在大肠杆菌中融合表达时,具酪氨酸激酶活性。紧邻JH 1 N端的JH 2是激酶相关结构域,它虽具有酪氨酸激酶中发现的所有

保守 motifs,但这些 motifs 中的每一个或多或少都有些微妙变化,而这些变化在几个 Jaks 家族成员的 JH 2 结构域中又是高度保守的。那么,JH 2 结构域是否具有潜在的激酶活性呢?实际上,大肠杆菌中表达的 JH 2 对任何外源底物都不表现有激酶活性。虽然到目前为止,JH 2 的功能还不清楚,但那些改变残基的高度保守性,暗示它可能具有某种特殊的功能,而此功能需要一般的酪氨酸激酶结构。在另一个实验中发现,心钠肽受体胞内的鸟苷酸环化酶活性以 ATP 依赖的方式被 JH 2 所调控,虽没观察到激酶活性,但猜测 JH 2 可能变构地调控 cGMPase 活性。其余的五个结构域具有不同程度的保守性,中间位置的 JH 4 和短的 JH 5 结构域几乎完全保守,而 JH 6 和 JH 7 则保守性差些,在 JH 4、JH 6 中保守的 Tyr



图 2 Janus kinases 的结构

可能具有潜在的调控功能。

## 3. Jaks 的激活

(1) Jaks 与细胞因子 Jaks 的激活是配体依赖的。当细胞因子与其受体结合,引起受体的寡聚化后,胞内的 Jaks 被激活。不同的细胞因子,激活的 Jaks 可能相同也可能不同,而激活的 Jaks 与受体形成的复合物,决定了后面信号传导的特异性。各种 CK 及其所激活的 Jaks 总结如表 1。

表 1 参与细胞因子信号传导的 Jaks

细胞因子	被激活的 Jaks
IL-2, IL-4, IL-7	Jak 1, Jak 3
Epo, Tpo, GH, prolactin	Jak 2
IL-3; IL-5, GM-CSF, G-CSF, IFN- $\gamma$	Jak 1, Jak 2
IL-6, IL-11, CNTF, LIF	Jak 1, Jak 2, Tyk 2
IFN- $\alpha/\beta$	Jak 1, Tyk 2
IL-12	Jak 2, Tyk 2
IL-9	Jak 1, Jak 3, Tyk 2

(2) Jaks 与细胞因子受体 已有许多实验证实,在细胞因子与其受体结合后,有 Jaks 与受体的相互联系。细胞因子受体虽无内在酪氨酸激酶结构域,但 Jaks 能加入受体复合物,并导致受体磷酸化。

受体的突变分析显示,其胞内近膜区 box 1-box 2 motif,在 Jaks 与受体的联系中是十分重要的。GH、Epo 的受体和 IL-6 受体的信号传导蛋白 gp 130 中,box 1 区六氨基酸 PXXXPX 序列,在与 Jak 2 的高亲和力中是绝对必需的。虽然有些结果暗示 box 1 结构域直接与 Jaks 相互作用,但看起来更可能的是 box 1 序列在形成一种二级结构中起着重要作用,而这种二级结构对 Jaks 和受体的相互作用是必需的。box 2 及另一些受体结构域,如 box 1 与 box 2 之间的区域,与 Jaks 活性调控有关,这些区域可能与激酶激活必需的辅助分子结合,或充当其他激酶的二级锚定位点。

Jaks 的激活可通过一个受体亚基与一个 Jak 相联, 单聚地发生; 也可以一个受体亚基与多个 Jaks 相联, 形成异源寡聚复合物; 另外, 每个受体亚基自己也可与特殊的 Jak 相联, 形成专性异源二聚复合物。在 IL-3/GM-CSF/IL-5 受体中, 它们都有着相同的  $\beta$  亚基, 而仅此亚基胞内区对信号传导是必需的, Jak 2 便特异性地与其近膜区相联系; IL-6/LIF/OSM/CNTF 受体有着共同的信号传导亚基 gp 130, gp 130 的胞内近膜区是与 Jak 1、Jak 2 或 Tyk 2 相联系所需要的。对于 IL-2、IL-4 和 IL-7 受体来说, 其配体结合亚基和信号传导亚基的胞内区对 Jaks 与受体的联系都是重要的, Jak 1 与配体结合亚基相联, 而 Jak 3 与信号亚基相联; IFN 受体都至少含有两个亚基, 特异的 Jak 分别与单个的受体亚基相联系。

对酪氨酸激酶受体信号传导的研究揭示, 信号的产生是通过蛋白-蛋白间的相互作用: 小的蛋白质结构域或短的特异性氨基酸序列(如 Src homology 2(SH 2)和 Src homology 3(SH 3)结构域, 它们都是 60—100 a.a. 的区域), 分别与磷酸化的 Tyr 残基或富含 pro motif 相互作用。这提示我们, Jaks 分子的多 JH 结构域对其与受体的作用可能是必需的。虽然还未完全弄清楚, Jaks 与受体是如何相互作用的, 但已有实验证实, Jaks 2 对 GM-CSF 受体的磷酸化, 需其 N 端与受体结合。

(3) Jaks 与下游信号分子 Jaks 的底物除了它们自己及受体外, 还有下游信号分子。受体的酪氨酸磷酸化, 为胞内带有 SH 2 结构域的信号分子提供了锚定位点, 使之被与受体相联的 Jaks 磷酸化而活化。Jaks 结构中的酪氨酸磷酸化位点也暗示, 它们能直接与下游带有 SH 2 结构域的信号分子相互作用。在细胞因子的信号传导中, 有一个重要的转录因子家族—signal transducer and activator of transcription(STAT)与 Jaks 有关。Stats 的磷酸化对其活化而调节基因转录是必需的。Jaks 起着将受体与胞内基因转录联系起来的纽带作用。

### 三、Stats: 细胞因子信号传导中的重要转录调控因子

#### 1. Stats 家族

在 CK 信号传导中, 可能有一个保守的信号传导蛋白家族参与的线索, 来自对被 IFN- $\alpha$  激活的基因的分析。当细胞用 IFN- $\alpha$  处理后, 原来静止的一套基因在数分钟内迅速开放。对这些基因启动子的研究, 揭示了 IFN- $\alpha$  特异的反应元件 ISRE<sup>[7]</sup>。与之结合的 IFN- $\alpha$  诱导产生的正激活因子被命名为 ISGF-3。ISGF-3 由 3 个蛋白组成, 分子量分别为 48 KDa(p 48)、91 KDa(p 91)和 113 KDa(p 113)。当这些蛋白的序列被确定以后, 知道 p 48 属于已知的 ISRE 结合蛋白家族。p 91 和 p 113 在氨基酸序列上高度相关, 它们成为一个新的信号蛋白家族 STAT 最早的成员<sup>[8]</sup>。p 84 (Stat 1  $\alpha$ ) 和 p 91 (Stat 1  $\beta$ ) 是由 Stat 1 通过不同的拼接产生的两种形式, 它们在 IFN- $\alpha$  信号传导过程中功能是同等的。Stat 2 即为 p 113, 它是由另一个基因编码的, 与 Stat 1 有重要的同源性 (~40% a.a. 一致)。IFN 受体与 CK 受体大家族的关系以及它们与 Jaks 的联系提示, 可能其他细胞因子的信号传导也有 Stats 蛋白的参与。最近的研究结果完全支持了这一猜测。调节瞬时相基因表达的 Acute-phase reactive protein (APRF) 能对 IL-6 作出反应, 使其 Tyr 残基迅速地被磷酸化, 并且能与 gp 130 和 Jak 1 共免疫沉淀。它与 Stats 有高度的同源性, 事实上, 编码 APRF 的基因正是以 Stat 1 为探针, 通过 lowstringency 筛选得到, 它被称为 Stat 3<sup>[9]</sup>。Stat 4 用 PCR 方法或 low-stringency 杂交都被克隆到<sup>[10]</sup>, 与 Stat 1 有 52% 同源。虽然一开始还没有确定什么配体能诱导 Stat 4 的酪氨酸磷酸化, 但最近的研究揭示, IL-12 能激活 Stat 4。不象其他的 Stats, Stat 4 的表达是高度限制的, 仅限于骨髓细胞、激活的 T 细胞和正在发育的精原细胞。催乳素 Prolactin

诱导的一种 DNA 结合蛋白—乳腺因子 (mammary gland factor, MGF), 其基因在结构上也与 Stat 1 有关, 因而该蛋白被称为 Stat 5<sup>[11]</sup>。最近的研究表明 IL-3 也能使鼠 Stat 5 的 Tyr 磷酸化, 而在某些细胞系中 Epo 和 GH 也可以。从蛋白和 cDNA 序列上来分析, 在鼠中, 可能有两个高度相关的基因编码 Stat 5 的不同形式, 后来在 IL-3 信号研究中发现了 Stat 5 的两种形式 (Stat 5 A, Stat 5 B)<sup>[12]</sup>。IL-4 诱导的 Stat 的 cDNA 最近被克隆, 它被命名为 Stat 6<sup>[13]</sup>, Stat 6 与 Stat 5 的关系比 Stat 1—4 的关系更密切些。至今, 哺乳动物细胞中已经发现 6 种与细胞因子信号传导有关的 Stats, 总结于表 2。最近的 Cell 杂志上又报道, 在果蝇中也发现了 Stat<sup>[14]</sup>, 这使 Stat 家族进一步扩大。

2. Stats 的结构特征

Stats 的一般结构如图 3。最保守的区域是靠近 C 端的一个 SH 2 结构域, 其中间的 GTFLLRFSS 序列在所有的 Stats 蛋白中都是保守的。这个核心实际上与 Src 的 SH 2 是一样的, 含有磷酸化的酪氨酸结合的 Arg 残基。Stats 中 SH 2 结构域的存在暗示, 它们能直接

表 2 参与细胞因子信号传导的 Stat 蛋白

细胞因子	Stat 蛋白
IL-2	Stat 3, Stat 5
IL-4	Stat 6
Epo	Stat 5
IL-3, GM-CSF	Stat 5
GH, Prolactin, IL-5	Stat 1, Stat 5
IL-6, Tpo	Stat 1, Stat 3
G-CSF	Stat 3
IFN- $\alpha/\beta$	Stat 1, Stat 2, Stat 3
IFN- $\gamma$	Stat 1
IL-12	Stat 4

与胞内酪氨酸激酶相互作用。另有一个区域与 SH 3 结构域有相似性, SH 3 能与富含 Pro-motif 结合。这个区域保守性要差一些, 它缺少形成脯氨酸结合口袋必需的几个残基。Stats 的 DNA 结合结构域位于中间, 缺少已被确认与 DNA 结合有关的 motif 结构。Stats 的 DNA 结合需要蛋白酪氨酸磷酸化, Stats 的磷酸化一般发生在其 C 端尾巴上的 Tyr 残基上。Stats 的 N 端相对保守, 即使很小的缺失, 也会使 Stats 失去被磷酸化的能力。它在 Stats 结构中确切的贡献还不太清楚。Stats C 端高度的差异性, 对其转录激活是必需的。

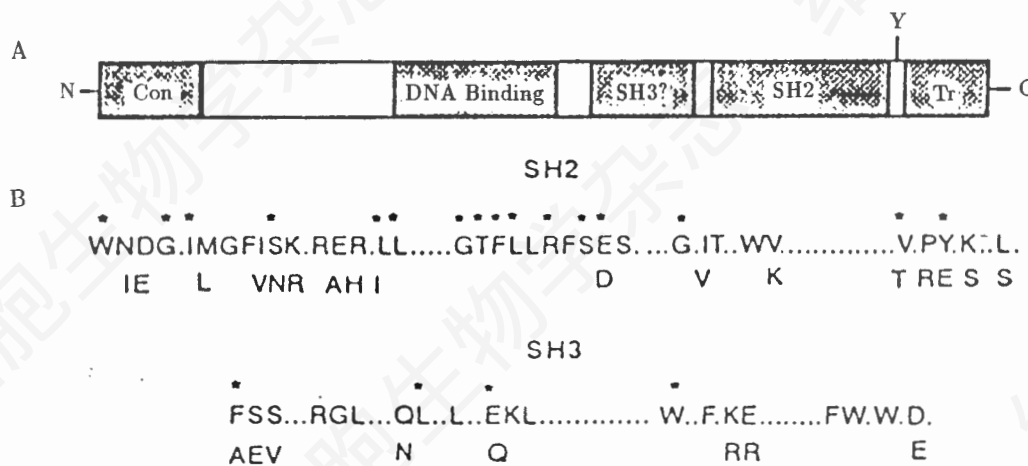


图 3 Stat 蛋白的结构

- A. Stat 蛋白的一般结构, 包括 SH 2、SH 3 结构域、保守的 N 端区域 (Con) 和 C 端转录激活区 (Tr), Y 为 C 端被磷酸化的 Tyr。
- B. Stats 的 SH 2、SH 3 结构域中保守的序列, 星号所示为与 c-Src 一致的残基。

### 3. Stats 激活机制

(1) Stats 的活性形式 非磷酸化的 Stats 以单体形式存在, 而其磷酸化的形式则以双体存在<sup>[15]</sup>。Stats 家族成员的高度同源性, 使它们能形成异源二聚体。激活的两个 Stats 蛋白是通过一个的磷酸化 Tyr 残基和另一个的 SH 2 结构域相互作用, 形成二聚体。SH 2 结构域的突变或 Tyr 磷酸化位点的突变, 都能抑制二聚体的形成, 而且在磷酸化位点磷酸化的肽能使 Stats 二聚体解离。Stats 蛋白形成稳定的二聚体, 对穿过核膜以及与 DNA 结合, 是十分有利的。

(2) 受体介导的 Stats 的特异性 如何解释 Stats 有选择性地对各种细胞因子作出反应? 既然已提出 Stats 是 Jaks 的底物, 那么可能 Jaks 能分别磷酸化不同的 Stats。将 Stats 和 Jaks 一起在 COS 细胞、昆虫细胞中共表达, 使 Stats 磷酸化, 发现任一 Jak 可以激活任一 Stat<sup>[16]</sup>。那么 Stat 对细胞因子的特异性可能源于受体-Jak 复合物与 Stats 的关系。现有实验证据表明, 在 IFN 信号传导过程中, IFN- $\gamma$  受体  $\alpha$  链的 C 端 Tyr 对 Stat 1 的磷酸化和激活是必需的, 只有长型的 prolactin 受体能激活 Stat 5, 而短型的则不行。

(3) Stats 的激活模式 受体胞内区类似肽与 Stat 蛋白相互作用的实验中揭示, Stat 能直接与受体结合, 且此结合作用并不需 Stat 蛋白的磷酸化; Tyr 磷酸化的此类似肽能抑制 Stat 形成二聚体而失去 DNA 结合活性。由此提出了 Stat 激活的一个可能模式图(图 4): 首先, Stat 蛋白通过其 SH 2: SH 3 结构域与刚磷酸化的 CK 受体结合, 从而靠近与受体相联的酪氨酸激酶, 使位于 Stat 蛋白 C 端尾巴上 Tyr 残基磷酸化。然后 Stat 从受体上迅速解离下来, 通过一个 Stat 上的 SH 2 结构域与另一个 Stat 上的磷酸化 Tyr 相互作用, 而形成二聚体, 在 Stat 结构中, SH 2: SH 3 结构域身兼双职: 在激活早期, 它利于直接与受体的相互作用, 而以后则介导 Stat 蛋白形成二聚体。

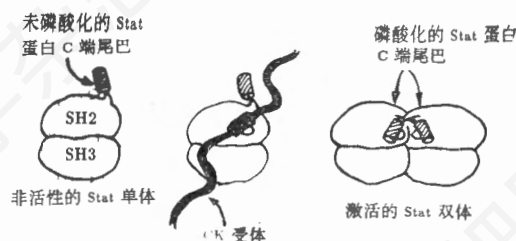


图 4 Stats 的激活模式

### 4. Stats 结合的 DNA 元件

IFN- $\alpha$  诱导的转录元件的 DNA 序列通过缺失、点突变和转染分析被确定。负责 IFN- $\alpha$  反应的元件是一个高度保守的 12—15 bp 的区域—ISRE (interferon-stimulated response element, AGTTTCNNTTTCNC/T), 位于 reporter genes 上游或下游的 ISREs 以 IFN- $\alpha$  依赖的方式激活转录。大多数对 IFN- $\alpha$  作出反应的基因都有 ISREs, 通常在离转录起始点 200 bp 的范围内。

IFN- $\gamma$  刺激那些在免疫反应中起作用的基因的转录, 比如编码 I 型和 II 型 MHC 抗原的基因。一个保守的迅速反应元件 GAS (IFN-gamma activation site) 被确定。在以后的研究中逐渐发现, 细胞因子通过 Jak-STAT 途径对转录的调控作用是十分相似的。对 IL-6 作出反应的基因转录调控元件 IL-6 RE、对 IL-5 反应的 pIRE 元件和对促乳素 (prolactin) 反应的酪蛋白基因启动子 ( $\beta$ -casein gene promotor) 的 prolactin 元件都和 GAS 非常相似。在它们的序列中有共同保守的 9 bp 回文核心序列—TTNCNNAA。

细胞因子对其作用元件的特异性由其激活的不同 Stats 复合物决定。有些细胞因子能激活多种 Stats 复合物, 看起来这些复合物的每一种分别参与不同基因的调控。如 IFN- $\alpha$  能刺激形成几种二聚体: Stat 1:Stat 2、Stat 1:Stat 3、Stat 1:Stat 1 和 Stat 3:Stat 3。Stat 1:Stat 2 能与 ISRE 结合, 调节基因的转录; 其他几种形式则与 GAS 元件结合, 在体外 DNA 结合实验中, 它们显示与多种 GAS 元件有不



同的亲合力。而细胞因子对靶基因调控的特异性又由其启动子(promoter)相连的特异作用元件决定。IFN- $\gamma$ 能激活 Fc $\gamma$ R I, IFN- $\alpha$ 却不能,因 Fc $\gamma$ R I 相连的作用元件为 GAS。

#### 四、Jak-Stat 途径与 Ras 途径的关系

到目前为止, ras 途径和 Jak-STAT 途径是已知的细胞因子信号传导的两条主要途径。Ras 途径的最终结果是激活的蛋白激酶进入细胞核,并在那儿磷酸化和激活核转录因子;而在 Jak-STAT 途径中,是细胞因子诱导了在胞浆中的转录因子亚基的 Tyr 磷酸化,然后激活的转录因子进入核,诱导转录。两种途径并不是毫不相干,而是相互联系的。

在 Ras 途径中起始步骤中涉及 SHC 的磷酸化和加入受体复合物,这需要 CK 受体胞内远膜区,此区含有主要的 Tyr 磷酸化位点, Jak 可能参与受体的磷酸化,创造 SHC 的锚定位点。有人推测 SHC 的磷酸化也由 Jak 来完成。

除了 Tyr 磷酸化, Ser 磷酸化在 Jak-STAT 途径中也起着一定的作用<sup>[17]</sup>。IL-6 家族的成员与其含有 gp 130 亚基的受体结合,导致 Stat 3 和 Stat 1 的激活, Ser 的磷酸化被加强。在淋巴细胞和 neuronal origins, 对 Ser 磷酸化的抑制使 DNA 和 Stat 3:Stat 3 的复合物不能形成。位于 Stat 1、Stat 3 C 末端的磷酸化位点的序列: -Pro-Met-Ser-Pro-与 MAP 激酶底物的保守序列-Pro-X-Ser(Thr)-Pro-非常相似。另外还发现, MAPK Erk 2 直接与 IFN 受体相联,能被配体-受体的结合所激活,且能直接与 Stat 1 免疫共沉淀<sup>[18]</sup>。这些都暗示, Jak-STAT 途径可能受着 Ras-MAPK 途径的调节。

Jak-STAT 信号传导途径,是最近几年才发现的 CK 信号传导中 ras 以外的一个新途径,它直接与细胞因子诱导的基因表达调控有关;

如细胞粘连(eg, ICAM-1; Ref. 19)、免疫复合物调控(eg, CD-23 和 Fc $\gamma$ R I; Ref. 8, 20)、淋巴细胞的激活(eg, switching to IgH  $\epsilon$ ; Ref. 13)等。目前,对 Jak-STAT 途径还是一个框架的认识,仍有许多尚待解决的问题: Jaks、Stats 家族是否还有更多的成员; Jaks 的活性调节方式及激酶相关结构域 JH 2 的确切功能是怎样的; Jaks 的各个结构域及酪氨酸磷酸化位点是怎样在多种信号传导途径中起作用的; Stat 二聚体是如何与 DNA 结合、如何调节基因转录; Jak-STAT 途径与 Ras 途径到底在何处交叉,等等,这些都是非常吸引人而尚待解决的问题。对此途径的深入研究,将是十分有意义的。

#### 摘 要

细胞因子通过与其相应受体的相互作用来介导其生物效应。细胞因子受体大多数虽不含蛋白激酶催化结构域,但配体的结合却能诱导受体上的酪氨酸被磷酸化。最近的研究发现,有一个胞内酪氨酸激酶家族——Janus kinases (Jaks)与此有关。Jaks 与受体胞内近膜区相联,导致 Jaks 的磷酸化和活化;激活的 Jaks 则磷酸化受体及胞内一类转录因子——signal transducers and activators of transcription(STAT)。从而揭示了细胞因子信号传导的一个新途径, JAK-STAT 途径。

#### 参 考 文 献

- [1] Mijajima, A., et al., 1992 a, *Trends Biochem. Sci.*, 17: 378.
- [2] Kishimoto, T., et al., 1992, *Science*, 258: 593.
- [3] Wilks, A. F., et al., 1991, *Mol. Cell Biol.*, 11: 2057.
- [4] Harpur, A. G., et al., 1992, *Oncogene*, 7: 1347.
- [5] Takahashi, T., et al., 1994, *FEBS Letters*, 342: 124.
- [6] Firmbach, K. I., et al., 1990, *Oncogene*, 5: 1329.
- [7] Levy, D. E., et al., 1988, *Genes Dev.*, 2: 383.

- [8] Darnell, J., et al., 1994, *Science*, 264: 1415.
- [9] Luttkicken, C., et al., 1994, *Science*, 263: 89.
- [10] Zhong, Z., et al., 1994, *PNAS*, 91: 4806.
- [11] Wakao, H., et al., 1994, *EMBO J.*, 13: 2182.
- [12] Alice, L. F. et al., 1995, *J. Leukocyte Biol.*, 57: 799.
- [13] Hou, J., et al., 1994, *Science*, 265: 1701.
- [14] Yan R. Q., et al., 1996, *Cell*, 84: 421.
- [15] Shuai, K., et al 1994, *Cell*, 76: 821.
- [16] Ihle, J. N., et al., 1995, *Trends Genet.*, 11: 69.
- [17] Zhang, X. K., et al., 1995, *Science*, 267: 1990.
- [18] David, M., et al., 1995, *Science*, 269: 1721.
- [19] Caldenhoven, E., et al., 1994, *J. Biol. Chem.*, 269: 146—154.
- [20] Rothman, P., et al., 1994, *Immunity*, 1: 457.

## 输卵管特异糖蛋白研究进展

刘传聚 左嘉客

(上海市计划生育科学研究所 200032)

输卵管不仅为生殖细胞的转运、成熟、受精及胚胎的早期发育提供了一个合适的环境,其某些分泌成份可能在这些重要的发育事件中承担着不可替代的作用。为了弄清输卵管分泌成份的生物学功能,提高体外受精(IVF)和早胚发育的质量,研究人员进行了大量的工作。最初人们的注意力主要集中在输卵管中氨基酸、葡萄糖、丙酮酸及阳性离子等组份上<sup>[1]</sup>,但随着研究的深入,研究的焦点逐渐转向一类由输卵管上皮细胞分泌并为输卵管所特有的高分子量糖蛋白上。1989年, Bleau 和 St. Jacques 建议将这类有助卵及早胚进一步发育且为输卵管专有的糖蛋白统称为输卵管蛋白(oviductins)。

过去10年间,对有关 oviductins 的免疫学及生化特征进行了广泛的研究。近两年的研究进展更为迅速,国外一些实验室已先后克隆了狒狒<sup>[2]</sup>、牛<sup>[3]</sup>、羊<sup>[4]</sup>、金黄地鼠<sup>[5]</sup>、小鼠<sup>[6]</sup>和人<sup>[7]</sup>的 oviductin cDNAs, 根据演绎的氨基酸序列进行同源性分析,并据此推断其可能的生物学效能。我们实验室也已克隆到兔

64 kDa oviductin, 其生化和免疫学特性均有别于业已报道的 oviductins。

本文仅就 oviductins 的免疫组化定位、性激素依赖性、翻译后修饰、核心蛋白的结构特征及可能的生物学功能作系统介绍。

### 一、oviductins 的免疫组化定位

oviductins 作为输卵管专有的一类糖蛋白分子,到目前为止尚未在其它组织发现。我们利用抗兔 64 kDa 输卵管蛋白分子的单抗和多抗以及 cDNA 探针,均证明该分子仅存在于输卵管组织<sup>[8,9]</sup>; Desouza 等<sup>[10]</sup>利用原位杂交技术证实 oviductins 是由输卵管的无纤毛上皮细胞合成的。值得注意的是, oviductins 在输卵管中的分布具有明显的区域性。小鼠、羊、猪等的 oviductins 仅局限于壶腹部,兔、狒狒的 oviductins 局限于峡部。利用免疫印迹技术,我们发现兔 64 kDa oviductins 在壶腹部和峡部均存在(未发表资料); Murry 等<sup>[11]</sup>利用同