

的研究不仅有助于了解这一生命现象本身,而且也将给其他重要发育途径的机制阐明以启迪。

参 考 文 献

- [1] Steinmann-Zwicky, M., 1992, *Semin. Dev. Biol.*, **3**:341-347.
- [2] Steinmann-Zwicky, M. et al., 1989, *Cell*, **57**:157-166.
- [3] Schupbach, T., 1982, *Dev. Biol.*, **89**:117-127.
- [4] Marsh, J. L. and Wieschaus, E., 1978, *Nature*, **272**:249-251.
- [5] Bopp, D. et al., 1993, *Development*, **118**:797-812.
- [6] Granadino, B. et al., 1993, *Development*, **118**:813-816.
- [7] Steinmann-Zwicky, M., 1994, *Development*, **120**:707-716.
- [8] Steinmann-Zwicky, M., 1994, *Dev. Genet.*, **15**:265-274.
- [9] Oliver, B. et al., 1993, *Development*, **119**:897-908.
- [10] Pauli, D. et al., 1993, *Development*, **119**:123-134.
- [11] Bachiller, D. and Sanchez, L., 1986, *Dev. Biol.*, **118**:379-384.

小鼠原始生殖细胞的起源、迁移和增殖

李光鹏 谭景和

(东北农业大学生物工程系 哈尔滨 150030)

哺乳动物原始生殖细胞(PGCs)的起源、迁移和增殖是发育生物学最基本的问题之一,多年来一直未能获得较大突破。近几年,由于实验技术的改进,这一领域的研究有了较大进展。本文以小鼠为例,比较全面地介绍哺乳动物原始生殖细胞的起源、迁移和增殖及其迁移与增殖机制等方面的最新研究进展。

一、小鼠原始生殖细胞的起源

嵌合体实验显示,生殖细胞来源于胚胎的上胚层(epiblast)。上胚层是胚胎植入期即交配后4.5天(4.5 days postcoitum, 4.5 dpc)时,在滋养层与原始内胚层分化之后形成的^[1]。上胚层将来形成全部的胎儿组织,包括体细胞和生殖细胞,也形成胚外中胚层和羊膜外胚层。单个的上胚层细胞在嵌合体中能够分化为体组织和生殖细胞,因而4.5 dpc胚胎的上胚层细胞仍具有一定的全能性^[2]。

1. PGCs 前体细胞在上胚层中的位置

在原肠作用起始之前,上胚层呈杯状(6.0 dpc)。此时,PGCs 前体细胞在上胚层中的位置

已经有所限定。把6.0 dpc和6.5 dpc胚胎的单个上胚层细胞注入一种短期细胞系标志物——Lysinated rhodamine dextran(LRDX),经过40小时的胚胎培养后,利用PGCs特征性的碱性磷酸酶(ALP)进行鉴定分析,分别在神经板和早体节期追踪到其后代。而且PGCs前体细胞位于杯状上胚层的近端部^[3]。进一步研究证实,PGCs前体细胞均来自上胚层近端的1/5处,紧靠胚外外胚层(extraembryonic ectoderm)或最多伸入到胚外外胚层内约3个细胞直径远,形成预定胚外中胚层的一部分,而且在上胚层内并未出现生殖细胞谱系限定^[4]。

2. PGCs 细胞谱系限定

Lawson和Hage(1994)利用细胞克隆技术对不同时期胚胎的PGCs追踪研究发现,所有已标记的含PGCs的细胞克隆均参与胚外中胚层形成。这种参与6.0 dpc胚胎的细胞克隆要比6.5 dpc的细胞克隆更多。来自原条期以前胚胎的细胞克隆,除形成PGCs外,还参与形成3至6种胚胎结构。而原条早期胚胎的PGCs克隆,除形成PGCs外,只参与1种或2种胚胎

结构的形成。PGCs 前体细胞的全能性逐渐受到限制^[4]。

在 7.0—7.5 dpc 原肠作用开始后的前 16 小时,PGCs 细胞以相对分散的细胞群形式出现于尿囊基部。PGCs 表现为 ALP 阳性,细胞中富含 ALP 颗粒。PGCs 很可能在原肠作用早期(7.2 dpc)以一组(40 个细胞以上)细胞群与胚外中胚层分开而发生谱系限定,从而建立了 PGCs 细胞系^[4,5]。

Ginsberg 等^[5]利用胚胎整装片技术和鉴定 ALP 阳性的方法,对小鼠 PGCs 起源进行研究,并获得结论性观点:7.0 dpc 早期的 PGCs 位于胚外中胚层中,以后向胚胎后部运动,进入原条中胚层,然后进入内胚层。在鸡和鹌鹑中也发生类似现象,即 PGCs 前体细胞在原肠作用前运动到胚外区域参与胚外中胚层,当原肠作用结束后,才又迁移到胚体。鸡和鹌鹑的 PGCs 先从上胚层转移到胚外生殖新月区,等到原肠作用完成之后,才通过血管循环回到胚胎本体。

二、原始生殖细胞的迁移

1. 迁移路径

小鼠 PGCs 在 6.5 dpc 胚胎时位于上胚层近端边缘,7.5 dpc 时位于尿囊基部。8.0 dpc 时,靠近将要形成后肠的内胚层。之后,这一区域内陷,生殖细胞随之卷入胚胎内部,埋植于后肠壁内(9.0 dpc)。在 10.5 dpc,生殖细胞在后肠内胚层中迁移,通过背肠系膜迁移到生殖嵴中^[6,7]。整个迁移包括两个过程^[8]:第一、在 7.5—8.5 dpc 之间从内胚层运动到后肠,这一过程是由细胞沿内陷的后肠内胚层被动迁移,此时的 PGCs 没有任何迁移细胞的超微结构特征^[9];第二、在 9.5—11.5 dpc 期间通过背肠系膜迁移到生殖嵴,这一过程是由 PGCs 主动迁移完成的。因为 PGCs 表现出迁移细胞的超微结构特征,而且在体外培养时,也表现为主动迁移^[9,10]。

2. 迁移机制

PGCs 迁移机制,包括迁移的起始时间、运动动力、迁移方向的引导、迁移终止等,非常复杂,涉及的因素很多。胞外基质(ECM)、细胞因子、生殖嵴、生殖细胞与生殖细胞之间、生殖细胞与体细胞之间的连系与作用,可能都是 PGCs 迁移过程中不可缺少的条件。

(1) 迁移过程中,PGCs 与胞外基质的相互作用

有许多报道认为,细胞外基质如纤连蛋白(FN)、层粘连蛋白(LN)、IV 型胶原、腱生蛋白和血小板反应蛋白等均在细胞迁移中起作用。在小鼠 PGCs 迁移过程中,关系较密切、研究较深入的是 FN 对 PGCs 迁移的作用。

① FN 能刺激 PGCs 迁移

从 11.5—12.5 dpc 胚胎的生殖嵴中分离出 PGCs 进行培养,当在基质中加入 FN 时,PGCs 迁移率提高^[11]。French—Constant 等(1991)将含 PGCs 的不同时期胚胎的组织块体外培养。如果培养液中含有 FN,则有更多的 PGCs 从组织块中迁移出来,但每个细胞迁移的距离并没有改变。推测,加入的 FN 已结合到组织周围的基质中,从而更具吸引力,有利于 PGCs 迁移。但一旦离开组织块,并不能增加其迁移率^[8]。

经检测,在构成小鼠 PGCs 迁移途径的背肠系膜中存在有 FN^[12],而且这些 FN 是由背肠系膜内邻近 PGCs 的间充质细胞合成和分泌的。在这些细胞中有高水平的 FN mRNA 表达。而 PGCs 本身不提供 FN^[8,13]。

② FN 能够启动 PGCs 从后肠向生殖嵴的主动迁移

在离开后肠之前,PGCs 紧密粘附于 FN,这种粘附水平可能保证了 PGCs 随内陷的内胚层被动进入后肠,使这一过程更加容易^[9]。这种被动运动一旦完成,迁移的 PGCs 的粘附力下降,允许 PGCs 进行主动迁移进入后肠。细胞迁移的起始时间是由其对 FN 的粘附力水平的变化所调节的^[8,14]。

③ FN 可能指引 PGCs 迁移的方向

从 8.5 dpc 胚胎分离到的 PGCs 在体外对 FN 的粘附力最强,而 9.5 dpc 胚胎的 PGCs 粘附力急剧下降,此时正是 PGCs 由内胚层迁出时期。12.5 dpc 时 PGCs 的粘附力更低。这些结果说明,随 PGCs 从一个区域向另一个区域的迁移,PGCs 对 FN 的粘附能力发生变化。也有人推测,在迁移途径上 FN 以浓度梯度的方向排列,以保证 PGCs 迁移时的正确方向。Newgreen(1989)研究发现,躯干神经嵴细胞迁移途径上的细胞能分泌 FN,分泌的 FN 是以细纤维丝的形式排列在迁移途径上,这些细纤维丝指引着细胞迁移方向^[15]。PGCs 的迁移也可能受迁移途径上的这些细纤维丝指引方向。

(2) 细胞因子与 PGCs 迁移

① Steel 因子

Steel 因子是由 c-kit 编码的,是酪氨酸激酶受体的配体。Steel 因子是一种跨膜的生长因子,有细胞膜外部分、跨膜部分和细胞质部分。由于在细胞膜外部分有一蛋白水解酶切位点可被酶切,因而产生两种形式:酶切后的膜外部分以可溶性的形式释放到细胞外间质中;另一部分仍与膜密切结合,成为膜结合形式的 Steel 因子^[4,16]。体外培养证明,Steel 因子能提高 PGCs 的扩散和运动能力。而且膜结合形式的因子比可溶性的 Steel 因子对 PGCs 的存活更有效力^[17,18]。Steel 因子的膜结合形式具有指引 PGCs 迁移的功能^[6]。Steel^{dic^{dic}}(SI^d)突变是一个 4.0 kb 的基因内缺失突变,缺失的片段就是编码 Steel 因子的穿膜区和细胞质中的尾巴。SI^d/SI^d 小鼠只能产生可溶性片段,导致 PGCs 迁移异常,而且该系雄性小鼠中的睾丸支持细胞在体外不能与配子系结合^[19]。SI/SI^d 杂合子胚胎只能产生 Steel 因子的可溶性形式,结果使许多 PGCs 异位发育,最终消失。在野生型胚胎,11.0 dpc 时约有 70% 的 PGCs 迁移到生殖嵴。而 SI/SI^d 胚胎,到 11.5 dpc 时,只有 23% 的 PGCs 到达生殖嵴,有 44% 的 PGCs 异位发育^[20]。这些均说明膜结合形式的 Steel 因子在介导 PGCs 迁移中起作用。

② TGFβ₁

Godin 等^[21]证实,TGFβ₁ 对 PGCs 有趋化性。TGFβ₁ 的作用方式可能是 PGCs 具有 TGFβ₁ 的特殊受体,响应于一个信号梯度,重新组织细胞骨架因素,使细胞发生极化沿浓度梯度迁移。

(3) 生殖嵴对 PGCs 迁移的趋化作用

离体生殖嵴培养表明,生殖嵴具有吸引 PGCs 的作用,而且是一种长距离的趋化作用^[21]。进一步研究发现,生殖嵴对 PGCs 的趋化作用可能与 TGFβ₁ 有关。当在含生殖嵴的条件培养基中加入抗 TGFβ₁ 抗体,即使是很低浓度(1/1500)时,就能阻止整个生殖嵴的吸引效果。有人推测生殖嵴可分泌 TGFβ₁,刺激周围细胞分泌胞外基质分子。而且已证实,TGFβ₁ 能促进 FN 分泌,也刺激其他胞外基质及其受体的分泌^[22-24]。

(4) 生殖细胞-生殖细胞和生殖细胞-体细胞间的相互作用

在向生殖嵴迁移过程中,PGCs 相继与多种类型的细胞建立和打破接触关系。在进入生殖嵴之前,要穿过整个尿囊、后肠内胚层,通过肠系膜。因而,细胞与细胞间的关系在 PGCs 迁移中显得尤为重要。

① 生殖细胞-生殖细胞间的关系

阶段性特异性胚胎抗原(SSEA-1)是生殖细胞特有的抗原,是生殖细胞的标志,最早出现于后肠内胚层中的 PGCs 中。SSEA-1 抗体 TG1 可作为标记以观察生殖细胞在迁移中与其他细胞的关系。结果表明,生殖细胞在迁移初期,彼此相互独立,只是利用周围的体细胞和胞外基质的线索作为运动的指向。但在迁移的稍后时期,PGCs 需彼此相联系。到 9.5 dpc 时,约有 30%—35% 的 PGCs 相互接触,而 10.5 dpc 时有 90% 的 PGCs 彼此相互连系形成广泛的网络。11.5 dpc 时,PGCs 聚合在一起。进入生殖嵴后,形成细胞群。有一部分 PGCs 由于不能形成网络而不能到达靶器官,因而丢失。从 10.5 dpc 胚胎中分离出的 PGCs 在 STO 细胞

上培养时,虽然有扩展和迁移,但它们优先彼此紧密结合,之后变为不活动的细胞^[6]。由此可以推测,PGCs聚集成群可能在结束迁移时起作用。

② 生殖细胞-体细胞间的相互作用

把分离出的PGCs分别培养于TM4细胞(从小鼠睾丸支持细胞获得),STO细胞,F9细胞(一种小鼠胚胎瘤细胞)或COS细胞(SV-40转染的猴肾细胞),观察体细胞对PGCs的作用及PGCs对体细胞的粘附能力。结果表明,TM4、STO细胞能支持PGCs体外存活和增殖^[25],F9和COS细胞无此能力。迁移的11.5 dpc胚胎的PGCs能有效地粘附于TM4、STO和F9细胞,对COS细胞的粘附力较弱。有趣的是,13.5—14.5 dpc胚胎的雄性生殖细胞粘附到TM4细胞的能力明显下降,而同期的雌性生殖细胞的粘附能力却略有增加。

介导PGCs与体细胞的粘附因子,目前已知有两种:SSEA-1和Steel/kit。在迁移的PGCs表面有c-kit编码的酪氨酸蛋白激酶受体,其配体是由迁移路径上的体细胞产生的。受体与配体构成了PGCs与体细胞的识别与粘附。Steel/kit介导的PGCs粘附结果是促进PGCs存活,而不是促其增殖^[7,25]。这两种因子在培养条件下是通过抑制PGCs的细胞凋亡(apoptosis)而阻止PGCs死亡^[26]。

三、PGCs的增殖及增殖机制

形态学和统计学研究表明,小鼠7.0 dpc胚胎的PGCs数为25—30个,7.5 dpc时为50个^[4,27]。8.5 dpc时100个,9.5 dpc时约为350个,10.5 dpc时为1000个,12.5 dpc时为4000个,到13.5—14.5 dpc时达到最多,为20000—25000个^[21,28]。不难看出,PGCs在迁移过程中不断增殖。因此,除存在控制PGCs迁移的机制外,必定还存在着一个能够持久调节的环境,以调控PGCs的增殖。

1. 生殖嵴可促进培养条件下的PGCs数量增加

把8.5 dpc胚胎的PGCs分离出来,置于

STO饲养层细胞上培养。培养液为DMEM液,其中分别加入10.5 dpc胚胎的生殖嵴、肢芽或后肠肠系膜,构成不同的条件培养基。培养3小时后,在含生殖嵴的条件培养基中约有25%的PGCs表现出运动细胞的特征,即细胞变长、伸出突起、伪足、纤维丝收缩等。培养24小时后,有50%的细胞具有这种特征。由于这一时期胚胎的PGCs处于迁移的初期,因而运动性特征表现突出。培养24小时后,PGCs数量明显增加,到第3—5天期间数量达到最高。但在以后的培养过程中,数量急剧下降,到第7天后,在培养液中已经检测不到PGCs。这说明生殖嵴具有促进PGCs增殖的作用。而含有肢芽或后肠肠系膜的条件培养基没有提高PGCs数量的迹象^[21]。

2. cAMP依赖性途径调节培养中的PGCs增殖

在培养液中加入20 μM腺苷酸环化酶激活剂——forskolin,可明显提高PGCs数量,而且显著提高增殖速率。Forskolin与TM4细胞共同对8.5、10.5和11.5 dpc胚胎的PGCs培养时,能有效提高PGCs的数量。甚至在无饲养层细胞存在时也能提高11.5 dpc胚胎的PGCs数量^[29]。当培养液中加入forskolin时,在培养1小时的PGCs的细胞内,cAMP水平5倍于无forskolin组。多肽PACAP-27和PACAP-38是PGCs腺苷酸环化酶的两种激活剂。PACAPs可使培养1天的11.5 dpc胚胎的PGCs数量迅速提高。经1小时培养后,两种PACAPs均能引起11.5 dpc细胞内cAMP水平提高5倍。这些事实可能表示,能促进细胞内cAMP水平提高的物质可明显刺激培养中的PGCs增殖^[7]。但是,如果在培养液中加入蛋白激酶C促进剂,培养1天后,PGCs数量没有增加,因此可以认为蛋白激酶C的激活不能促进PGCs增殖^[7]。因而,cAMP依赖性途径是调节PGCs增殖的信号传导途径之一。

3. TGFβ₁抑制PGCs增殖

从小鼠8.5 dpc胚胎的尿囊基部和原条后

区分出 PGCs 并制成单细胞悬液,以 STO 细胞为饲养层细胞,培养液中加入或不加入人血小板 TGF β_1 。在无血清培养基或含 10.5 dpc 胚胎生殖嵴的条件培养基中,如果不加入 TGF β_1 ,PGCs 数量显著增加,而且在培养的第 3 到第 5 天达到最多。当加入 TGF β_1 后,PGCs 的增殖受到显著抑制。如果在培养液中加入 TGF β_1 抗体,就可以阻止 TGF β_1 的抑制效应。这进一步说明 TGF β_1 对 PGCs 增殖起抑制作用^[21]。

TGF β 族大面多,其作用复杂。既依赖于相应的细胞类型,又依赖于所使用的条件。TGF β 对单核细胞^[30]和成纤维细胞^[31]有一种浓度依赖性趋化效果。它至少对两种干细胞群:造血干细胞和肠隐窝细胞的增殖有抑制效果(Migdal-ska, et al., 1991)^[22]。

4. FGFs 族生长因子的作用

在胚胎发育期间,FGF-4 基因的转录本存在于原条期,而在成熟卵巢和睾丸中没有。在原条期前后,也检测到 FGF-3、FGF-5 转录本。因而,在卵柱和原条时期的 PGCs 可能需要这些 FGF 族生长因子的参与,起到促有丝分裂的作用。当 PGCs 进入生殖嵴后,检测不到这些因子。在体内,PGCs 一旦离开 FGFs 表达区,FGF 的受体水平下降。这一时期的 PGCs 不再受外源 FGF 的影响。

综上所述,小鼠原始生殖细胞的研究已经取得很大进展,初步了解其起源、增殖和迁移及其机制等。但大部分工作是通过体外培养研究获得的,要真正了解在体内的发生发育过程,还需进行大量而细致的工作。

参 考 文 献

- [1] Gardner, R. L. and Papaioannou, V. E., 1975, In: Balls M, Wild A T (eds) The early development of mammals, Cambridge University Press, Cambridge, p107-132.
- [2] Gardner, R. L., et al., 1985, *J. Embryol. Exp. Morphol.*, **88**:349-363.
- [3] Lawson K A, Meneses J J and Pederson R A, 1991, *Development*, **113**:891-911.
- [4] Lawson, K. A. and Hage, W. J., 1994, In: *Germline Development*. Wiley, Chichester (Ciba Found Symp 182) p 68-91.
- [5] Ginsberg, M., Snow, M. H. L. and McLaren, A., 1990, *Development*, **110**:521-528.
- [6] Gomperts M, Wylie C C and Heasman J, 1994, *Development*, **120**:135-141.
- [7] De Felici, M. and Pesce, M., 1994, In: *Germline Development*, Wiley, Chichester (Ciba Found Symp 182) p 140-153.
- [8] French-Constant, C., Hollingsworth, A., Heasman, J. and Wylie, C. C., 1991, *Development*, **113**:1365-1373.
- [9] Clark, J. M. and Eddy, E. M., 1975, *Dev. Biol.*, **47**:136-155.
- [10] Stott, D and Wylie, C., 1986, *J. Cell Sci.*, **86**:133-144.
- [11] Alvarez-Buylla, A. and Merchant-Larios, H., 1986, *Exp. Cell Res.*, **165**:362-368.
- [12] Fujimoto, T., Yoshinaga, K. and Kono, I., 1985, *Anat. Rec.*, **211**:271-278.
- [13] French-Constant, C., Van De Water, L., Dvorak, H. F., et al., 1989, *J. Cell Biol.*, **109**:903-914.
- [14] Duband, J. L., Dufour, S., Yamada, S. S., et al., 1991, *J. Cell Sci.*, **98**:517-532.
- [15] Newgreen, D. F., 1989, *Dev. Biol.*, **131**:136-148.
- [16] Witte, O. N., 1990, *Cell*, **63**:5-6.
- [17] Dolci, S., Williams, D. E., Ernst, M. K., et al., 1991, *Nature*, **352**:809-811.
- [18] Matsui, Y., Toksoz, D., Nishikawa, S., et al., *Nature*, **353**:750-752.
- [19] Brannon, C. L., et al., 1991, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **88**:4671-4674.
- [20] McCoshen, J. A. and McCaillon, D. J., 1975, *Experientia*, **31**:589-590.
- [21] Godin, I., Wylie, C. and Heasman, J., 1990, *Development*, **108**:357-363.
- [22] Godin, I. and Wylie, C., 1991, *Development*, **113**:1451-1457.
- [23] Ignotz, R. A. and Massague, J., 1986, *J. Biol. Chem.*, **261**:4337-4345.
- [24] Bassols, A. and Massague, J., 1988, *J. Biol. Chem.*, **263**:3039-3045.
- [25] De Felici, M. and Dolci, S., 1991, *Dev. Biol.*, **147**:281-284.
- [26] Pesce, M., Farrace, M. G., Dolci, S., et al., 1993, *Development*, **118**:1089-1094.
- [27] Snow, M. H. and Monk, M., 1983, In:

- Current Problem in Germ differentiation (ed. A McLaren and Wylie C C). Cambridge University Press, p 115-135.
- [28] Eddy, E. M., Clack, J. M., Gong, D., et al., 1981, *Gamete Res.*, 4:333-362.
- [29] Dolci, S., Pesce, M. and De Felici, M., 1993, *Mol. Reprod. Dev.*, 35:134-139.
- [30] Wahl, S. M. Hunt, O. A., Wakefield, et al., 1987, *Proc. Natn. Acad. Sci. USA*, 84:5788-5792.
- [31] Postlethwait, A. E., Keshi-Ozaj, Moses, H. L., et al., 1987, *J. Exp. Med.* 165: 251-256.

c-Myc 和细胞凋亡

黄行许 朴英杰 霍霞

(第一军医大学中心实验室 广州 510515)

c-Myc 是细胞原癌基因 c-myc 的转录产物。研究表明,作为一种原癌蛋白,c-Myc 起到推进细胞周期,促使细胞转化,抑制细胞分化的作用^[1]。c-Myc 通常和细胞内其他蛋白质结合,其中最主要的是 Max,c-Myc 和 Max 形成异二聚体后再和 DNA 核心序列结合,控制 DNA 转录,从而发挥 c-Myc 作用^[2]。

细胞凋亡也叫细胞程序性死亡。细胞凋亡时呈现特征性的形态学和生化性状改变,凋亡细胞染色质浓缩,核质裂解,胞体皱缩,胞膜完整,最后形成很多凋亡小体。琼脂糖电泳凋亡细胞的 DNA 呈现梯状条带^[3]。引起细胞凋亡的原因有 T 细胞表面受体激活,可的松类处理,除去细胞生长因子,电离辐射,某些药物作用,一些原癌基因表达增强等^[4-6]。Askew 等人已经证实,细胞内一些常与细胞增殖相关的蛋白质过表达或以其它不当的方式表达时,诱导细胞发生凋亡,c-Myc 即属此类蛋白质^[7-9]。

一、c-Myc 诱导细胞凋亡

Askew 等人在实验中发现,IL-3 依赖的 32D.3 细胞在除去 IL-3 时,细胞负调其 c-Myc 表达,最后通过凋亡的方式死亡^[7]。在正常培养条件且 IL-3 存在时,增强 c-Myc 的表达对细胞生长无影响,然而,在缺乏 IL-3 时,增强 c-Myc 的表达则显著加快细胞死亡。这种 c-Myc 引起的细胞死亡呈现典型的凋亡特征^[7]。随后,E-

van 在成纤维细胞 Rat1^[8],Bissonnette 等人在 CHO 细胞^[9],发现了 c-Myc 诱导细胞凋亡。Wyllie 及其同事也曾经证实转染 c-myc 的成纤维瘤细胞比转染 ras 的成纤维瘤细胞更易发生凋亡^[10]。后来注意到,在其他几种细胞内,c-Myc 表达增强也引起细胞凋亡。如在 BL 细胞的条件培养液中除去异亮氨酸导致 BL 细胞的 c-Myc 表达增强,或通过胸苷的阻断作用使 REFs 细胞的 c-Myc 表达增强^[8],均可最后诱使细胞凋亡。Kimura 等人还发现,运用反义寡聚核苷酸改变 HL-60 细胞内 c-Myc 的表达可增强诱导剂对 HL-60 细胞凋亡的诱导作用^[11]。早期的研究表明,c-Myc 诱导细胞凋亡是由于 c-Myc 的不当表达引起的^[1,9]。

二、c-Myc 诱导细胞凋亡的特点

不当的 c-Myc 表达可诱导细胞凋亡,但 c-Myc 诱导细胞凋亡是条件性的,表现出其特点。

1. c-Myc 诱导细胞凋亡的细胞类型特异性

研究表明,c-Myc 诱导细胞凋亡现象出现于不同种类细胞,Evan 等人在成纤维细胞^[8],Bissonnette 等人在 CHO 细胞^[9],发现 c-Myc 诱导细胞凋亡。而 Green 等人发现 c-Myc 诱导淋巴细胞的凋亡^[12],更多的人报道,瘤细胞常发生 c-Myc 诱导细胞凋亡的现象。