

亡。c-Myc 诱导的细胞凋亡发生在细胞周期的不同时期,并与细胞的种类、细胞的生长条件以及引起 c-Myc 不当表达的原因等相关。c-Myc 起介导凋亡的作用,可能主要影响凋亡的启动。c-Myc 先和 Max 结合形成异二聚体 Myc-Max,再经 Myc-Max 和 DNA 结合控制诱导凋亡所需要的转录而对凋亡进行调控。c-Myc 诱导凋亡的方式有“矛盾模型”和“双重信号模型”。另外,还受 p53 和 ROS 等的影响。

### 参 考 文 献

- [1] Spencer, C. A. and Groudine, M., 1991, *Adv. Cancer. Res.*, **56**:1.
- [2] Kretzner, L., Blackwood, E. M. and Eisenman, R. N., 1992, *Nature*, **359**:426.
- [3] Cohen, J., 1991, *Adv. Immunol.*, **50**:55.
- [4] Collins, M. K. L. and Rivas, A. L., 1993, *Trends. Biochem. Sci.*, **18**:307.
- [5] Schwartz, L. M. and Osberne, B. A., 1993, *Immunol. Today*, **14**:582.
- [6] Williams, G. T. and Smith, C. A., 1991, *Cell*, **74**:777.
- [7] Askew, D. S., Bossone, S. A. and Patel, A. J., 1992, *Oncogene*, **6**:1915.
- [8] Evan, G. I., Wyllie, A. H., Gilbert, C. S., et al., 1992, *Cell*, **69**:119.
- [9] Bissonnette, R. P., Echeverri, F., Mahboubi, A., et al., 1992, *Nature*, **359**:552.
- [10] Wyllie, A. H., Rose, K. A., Morris, R. G., et al., 1987, *Br. J. Cancer*, **56**:251.
- [11] Kimmura, S., et al., 1995, *Cancer Res.*, **55**(6):1379.
- [12] Green, D. R. and Scott, D. W., 1994, *Curr. Opin. Immunol.*, **6**:476.
- [13] Thompson, E. B., Nazareth, L. V., Thulasi, R., et al., 1992, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **41**:273.
- [14] Reigel, J. S., Richie, E. R. and Allison, J. P., 1990, *J. Immunol.*, **144**:3611.
- [15] Gibson, A. W., Cheng, T. and Johnston, R. N., 1995, *Exp. Cell Res.*, **218**(1):351.
- [16] White, E., 1993, *Genes Dev.*, **7**:2277.
- [17] Harrington, E. A., Bennett, M. R., Fanidi, A., et al., 1994, *EMBO J.*, **14**:3286.
- [18] Shi, Y., Bissonnette, R. P., Glynn, J. M., et al., 1992, *Science*, **257**:212.
- [19] Reiner, V. J., Lee, F. H. H. and Porter, A. G., *Mol. Cell Biol.*, **14**:5661.
- [20] Cleveland, J. L., Askew, D. S. and Packham, G. P., 1994, *Cancer Bul.*, **46**:167.
- [21] Davis, A. C., Wims, M., Spotts, G. D., et al., 1993, *Genes Dev.*, **7**:671.
- [22] Gu, W., Bhatia, K., Magrath, I. T., et al., 1994, *Science*, **264**:251.
- [23] Bissonnette, R. P., McGahon, A., Mahboubi, A., et al., 1994, *J. Exp. Med.*, **180**(6):2413.
- [24] Packham, G., and Cleveland, J. L., 1994, *Mol. Cell. Biol.*, **14**:5741.
- [25] Wagner, A. J., Small, M. B. and Hay, N., 1993, *Mol. Cell. Biol.*, **13**:2432.
- [26] Lotem, J. and Sachs, L., 1994, *Cell Growth Diff.*, **4**:1047.
- [27] Lennon, S. V., Martin, S. J. and Cotter, T. G., 1990, *Cell Prolif.*, **24**:203.
- [28] Evan, G. I. and Littlewood, T. D., 1994, *Curr. Opin. Genet. Dev.*, **3**:44.

## 促血小板生成素受体——原癌基因 c-Mpl 蛋白的研究进展

赵新燕 杨开勇

(复旦大学遗传学研究所遗传工程国家重点实验室 上海 200433)

促血小板生成素(thrombopoietin, TPO), 或巨核细胞生长发育因子(megakaryocyte growth and development factor, MGDF)是一分子量为 60 KD 左右的糖蛋白。它是促进造血干细胞生长、增殖和分化为巨核细胞和血小板的主要生长因子<sup>[1]</sup>。IL-3 或 KL(c-Kit 配体或

称 SCF——干细胞生长因子)可能启动该进程中的早期事件,而 TPO 则促使该进程的最终完成,包括诱导核内有丝分裂、胞质扩展(cytoplasmic expansion)、膜成熟、血小板释放等。小

本文经赵寿元教授和李昌本教授审校,在此谨表谢意。

鼠体内注射 ng 级的 TPO, 七天后可检测到血小板水平增加 4 倍以上。这主要是由于很大的巨核细胞的产生增多造成的<sup>[2]</sup>。体外无血清培养的造血干细胞在 TPO 的刺激下, 97%—99% 发育为巨核细胞<sup>[3]</sup>。TPO 这种专一性作用由位于细胞表面特异的促血小板生成素受体介导完成。编码该受体的基因为 c-Mpl 原癌基因。

### 一、c-Mpl 蛋白的结构特征

c-Mpl 蛋白属于进化上比较保守的造血因子受体超家族(其成员包括 IL-2-R $\beta$ 、IL-3R、IL-4R、IL-6R、IL-7R、GM-CSF-R、G-CSF-R、EPO-R 及催乳素(prolectin)受体等)。它们是一类跨膜蛋白, 膜外部分都含有一个或多个比较保守的结构区域, 即造血功能区(hematopoietic domain)。该区由大约 200 个氨基酸组成, 其典型特征为: 四个保守的相间排列的 Cys 残基和一个 WSXWS motif (WS motif), 其中 X 代表任何氨基酸。WS motif 的功能还不是很清楚, 已知它在受体的配体结合位点的形成和/或受体与其他蛋白之间的相互作用中起重要作用<sup>[4]</sup>。

类似于 IL-3R, c-Mpl 的膜外部分含有两个造血功能区, 并且在 c-Mpl 的 N 端第一个造血功能区中存在 50 个氨基酸残基(191—241)的额外域(extra domain)。该区域缺乏常见的  $\alpha$ -helix、 $\beta$ -strand 等二级结构。这种额外域在 IL-5R、IL-6R、GM-CSF-R 中有报道, 不同的是后者的额外域位于造血功能区外。Vigon 等最早克隆了人 c-Mpl cDNA<sup>[5]</sup>。他们用 Northern Blot 检测到 3.7Kb 和 2.8 Kb 两种 mRNA, 分别编码蛋白 Mpl-P 和 Mpl-K(图 1)。Mpl-P 是人 c-Mpl 的主要转录物。而且只有 Mpl-P 传导 TPO 的刺激信号, Mpl-K 可能起着调节 TPO 水平的作用。

### 二、c-Mpl 的同源对应物 v-Mpl

c-Mpl 的发现源于对骨髓增生性白血病病

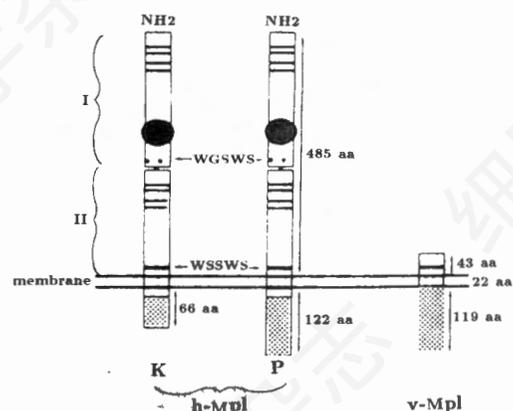


图 1 Mpl 蛋白的结构

如上图所示, Mpl 横跨质膜, N 端为暴露于细胞表面的造血功能区, C 端位于胞浆内, N 端富含疏水残基的 18 个氨基酸为信号肽, 跨膜疏水区(492-513)把 c-MPL 分割为膜内膜外两部分。成熟的 Mpl-K 和 Mpl-P 含有相同的 463 个氨基酸的膜外部分和 22 个氨基酸的跨膜区, 膜内部分从第 9 个氨基酸开始不同。Mpl-P 膜内为 122 个氨基酸, 富含 Pro(12%)、Ser(11.5%); Mpl-K 膜内则为 66 个氨基酸, 仅 Pro 含量高(12%), 两者都无典型的蛋白激酶同源顺序。Mpl-P 与 v-MPL 的氨基酸同源性为 86%, 而膜内部分高达 92%。v-Mpl 膜外部分只含有 43 个氨基酸, 膜内部分比 Mpl-P 少三个氨基酸。WSXWS motif 在 h-Mpl 中为 WSSWS, 而 v-Mpl 中则为 WSAWS<sup>[5]</sup>。

细横线: cys 残基 粗横线: WSXWS motif 粗点线: 退化的 WSXWS motif 实心圆: 额外域(extra domain) aa: 氨基酸残基

毒(MPLV)的研究。由 MPLV 引起的急性白血病被认为是 MPLV 改变了造血细胞对特殊生长因子的需求而使其不正常增殖所致。Souyri 等于 1990 年克隆 MPLV 的基因组并测定了 env 基因组全序列<sup>[6]</sup>。他们发现, MPLV 的基因组来自 Friend 复制型小鼠白血病病毒(Friend replication-competent ecotropic murine leukemia virus, F-MuLV), 其中 F-MuLV 的 gag 和 pol 基因是保守的, 但 env 基因发生缺失, 并在缺失部位插入 623 bp 的新顺序。EMBL 核酸和蛋白质数据库检索表明, 该新顺序为

MPLV 所特有,编码 184 个氨基酸,因而被命名为 v-Mpl。有趣的是,v-Mpl 的膜外 43 个氨基酸与多种造血生长因子受体有同源性,提示 v-Mpl 可能来源于 c-Mpl。用 v-Mpl 为探针与大鼠、小鼠、水貂、牛、狗和人的基因组 DNA 杂交,均证实了上述假设<sup>[6]</sup>。随后,由此克隆了人 c-Mpl cDNA。

v-Mpl 中 WS motif 的缺失并不影响 MPLV 的致病能力<sup>[7]</sup>。但是 v-Mpl 膜内部分中近膜的 69 个氨基酸是 MPLV 致病所必需的<sup>[8]</sup>。将 MPLV 中 env 信号肽的前 12 个氨基酸(第三个是 Cys)、v-Mpl 膜外部分中近膜的 25 个氨基酸和完整膜内部分重组成 env-mpl 的缺失型:del3-mpl。与野生型 MPLV 相比,缺失型 MPLV(del3-mpl)少了 env 信号肽的 22 个氨基酸、所有成熟的 env 顺序和 v-Mpl 膜外部分 N 端 18 个氨基酸。即便如此,两者一样可引起急性骨髓异常增生。若将 env 信号肽的第三位 Cys 替换成 Gly,则失去致病能力。免疫共沉淀、Western bolt 检测到经二硫键聚合的 del3-mpl,说明 MPLV 的致病性与二硫键聚合形成的激活态的同源二聚体 v-Mpl 直接相关。这与 EPO-R 中 Arg<sup>130</sup>突变成 Cys 后,EPO-R 可介导不依赖 EPO 诱导的细胞增殖和细胞分化的情况颇有些相似。但同样条件下只检测到野生型 env-mpl 单体,因而推测野生型 env-mpl 为另一种共价聚合机制所激活,v-Mpl N 端 18 个氨基酸可能提供这种非共价聚合体形成<sup>[9]</sup>。

### 三、c-Mpl 基因及其表达

人 c-Mpl(hc-Mpl)基因定位于 1 p 34<sup>[6]</sup>,为由 12 个外显子组成的长达 17 Kb 的单拷贝基因。第一个外显子编码信号肽部分,第 2—5,6—9 外显子分别编码两个造血功能区,第 10 外显子编码跨膜区,第 11、12 外显子编码 Mpl-P 的膜内部分。另外在 c-Mpl 基因第 10 内含子的 5' 端发现了 Mpl-K 的膜内顺序及完整 3' 非翻译区,由此推测 Mpl-K mRNA 的产生是

因转录终止于内含子 10 所致。运用 RT-PCR 方法在人来源的细胞株和血小板中都检测到一种缺失了外显子 9、10 的可溶性 Mpl 蛋白(s-mpl)的转录物,可能因选择性剪接产生。IL-5R、G-CSF-R、GM-CSF-R、IL-7R 及小鼠 c-Mpl 的转录都出现这种情况<sup>[10]</sup>。

Methia 小组<sup>[11]</sup>和 Debili 小组<sup>[12]</sup>最早用 RT-PCR 和 Mpl 的单抗间接免疫荧光法分析表明,c-Mpl 只在造血干细胞(如纯化的 CD<sup>34+</sup>)、巨核细胞系、血小板以及锚定向巨核细胞分化的细胞株中(如 Hel、DAMI、UT-7、Mo7e、TF-1 等)而非 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、嗜中性细胞或单核细胞中表达。上皮细胞中也检测到微弱表达信号。人正常组织中,只有胎盘、骨髓、胎肝、肝血(34 周)、脐带血、外周血<sup>[5]</sup>和脑组织<sup>[13]</sup>表达 c-Mpl。相对于 Mpl-P,Mpl-K 的表达量很低,但两者在生理上是同时表达的,即只要有表达,两者就都能被检测到。

c-Mpl 的表达是专一而保守的,导致 c-Mpl 激活的机制可能会促使肿瘤形成。人的血癌中,51% 的急性髓性白血病(acute myeloblastic leukemia,AML)和 31% 的骨髓发育异常综合症(myelodysplastic syndrome,MDS)病人的骨髓细胞或外周血细胞 c-Mpl 均表达异常。还发现一例 M4 型 AML 病人的 c-Mpl 基因扩增导致 c-Mpl 过度表达<sup>[14,15]</sup>。在人 TPO 的诱导下,c-Mpl 可支持各种亚型的 AML 病人骨髓或外周血细胞的增殖,可见 TPO 至少部分地对细胞非正常生长有作用。c-Mpl 在肿瘤细胞中的高表达可能赋予肿瘤细胞一种生长优势<sup>[15]</sup>。

### 四、c-Mpl 蛋白的配体 TPO

长期以来,血小板生长发育过程的阐明一直是个难题。这是因为分离足够数量的骨髓干细胞和巨核细胞的技术难以攻克,并且缺少很好的体外研究血小板生成的模型。由于类似于红细胞生成素(EPO)的专一促进血小板生长发育的生长因子一直未被发现,而一些多能细胞

因子 IL-6、IL-11、IL-1 $\beta$ 、GM-CSF、IL-3 在体内外实验中均被证实可促进巨核细胞和血小板的生成,支持血小板生成的多环节调控假说,使有人甚至怀疑 TPO 的存在<sup>[1]</sup>。但最终,c-Mpl 的克隆揭开了 TPO 神秘的面纱。

体外实验表明,c-Mpl 的反义寡核苷酸专一性地抑制巨核细胞克隆形成,而不影响红系细胞或粒系-巨噬系细胞的克隆形成<sup>[11]</sup>,再生性障碍动物血清的促血小板生成活性为 c-Mpl/Fc 融合蛋白所抑制,这说明 c-Mpl 编码的蛋白质是特异性调节血小板生成的细胞因子的受体。受到这样的启示,三个不同的小组在短短一年的时间中几乎同时克隆到 c-Mpl 的配体<sup>[16-18]</sup>,并首次正式定名为 TPO<sup>[2]</sup>。

人 TPO 基因位于染色体 3q26-27,长 6Kb。类似于 EPO,由 5 个外显子组成的单拷贝基因。cDNA 编码 353 个氨基酸,由 21 个氨基酸的信号肽、153 个氨基酸的 EPO 同源区、一个 Arg-Arg 双碱性氨基酸结构以及 177 个氨基酸的 C 端区域组成。TPO 的 C 端区域与其它已知的蛋白没有同源性。该区高度糖基化(6 个 N-糖基化位点),富含 Ser、Thr 和 Pro,其功能尚不清楚<sup>[19]</sup>,可能与提高 TPO 的稳定性及与膜的相互作用有关。可以肯定的是,成熟 TPO 只需其靠近 N 端的 153 个氨基酸便可完成结合、激活 c-Mpl 的功能<sup>[16]</sup>。

Northern Blot 仅在人肝脏和肾脏中检测到 TPO 表达<sup>[16,18]</sup>。c-Mpl 基因剔除(knock out)的小鼠(c-mpl<sup>-/-</sup>)体内外周血 TPO 水平增高,血小板水平下降了 85%,脾脏和骨髓内巨核细胞数量剧减,其它血细胞数量不受影响,有力证明了 TPO 受体 c-Mpl 直接调节巨核细胞和血小板的生长发育。但 c-mpl<sup>-/-</sup>的小鼠并非完全不产生血小板。提示可能存在其他机制启动 c-mpl<sup>-/-</sup>小鼠巨核细胞和血小板的生成<sup>[20]</sup>。

## 五、c-Mpl 与信号传导

在 TPO 的信号传导过程中,最早出现的信号之一是酪氨酸磷酸化。用 TPO 刺激表达

c-Mpl 的细胞株,刺激后一分钟内至少有 15 种蛋白酪氨酸磷酸化水平增高<sup>[21]</sup>。利用已知的一些信号传递分子的抗体,已证明 Jak2、Tyk2<sup>[22]</sup>、c-Mpl、Shc、Shc 相关蛋白 pp140<sup>[21]</sup>是一些 TPO 刺激后迅速磷酸化的蛋白。此外,MAPK<sup>[22]</sup>、SOS<sup>[23]</sup>、原癌基因 c-Cbl 和 Vav<sup>[22]</sup>也被证实可由 TPO 诱导磷酸化。

Jak2 和 Tyk2 属于 Janus tyrosine kinase 家族(Jak-Tyk 族,或 Jaks),它们是一组具有胞浆蛋白酪氨酸激酶(protein tyrosine kinase, PTK)活性的癌基因产物,分子量在 130KD 左右,另两个家族成员是 Jak1 和 Jak3。细胞因子与其受体结合,迅速导致受体同源或异源化聚合激活和 Jaks 磷酸化激活,激活的 Jaks 其激酶活性可直接或间接地使一类称为“信号传导与转录激活因子”(signal transducers and activators of transcription, STAT)的胞内蛋白磷酸化。活化的 STAT 蛋白自发形成二聚体,转移入细胞核中,与目的基因的启动子结合而激活目的基因的表达。已有证据表明,TPO 可激活 Jak2 和 STAT1、STAT3、STAT5 的酪氨酸磷酸化。胶滞移实验也证明被 TPO 激活的 STAT 参与形成特异性的 DNA-转录因子复合物。c-Mpl 膜内部分存在相对保守的区域—与 IL-7R、G-CSF-R 同源性甚高的 box1(Arg<sup>523</sup>-Arg<sup>537</sup>)和保守性相对较低的 box2(Arg<sup>565</sup>-Ser<sup>574</sup>)。c-Mpl 的缺失实验表明,其膜内部分中近膜的 63 个氨基酸组成的区域可完成细胞增殖信号的传导功能。该区域的 box1 的残基至关重要。将 Try<sup>529</sup>、Pro<sup>533</sup>或 Ser<sup>531</sup>、Asp<sup>534</sup>替换为 Ala 都可导致 c-Mpl 传导细胞增殖信息功能的丧失。已证明与 Jak-2 和 STAT1、STAT3 的未被磷酸化激活相关<sup>[25]</sup>。

对不同的细胞因子和受体,STAT 的激活可能不仅仅依赖酪氨酸磷酸化,激活的 STAT 复合物也相应不同,由此而调节受体专有的信号传导和基因调控。c-Mpl 介导的信号传导中 STAT 在 TPO 刺激后 30 秒内即最大程度酪氨酸磷酸化,而这现象在 IL-6 刺激后 1 分钟后方

能观察到<sup>[22]</sup>。c-Mpl的信号传导在兔细胞株中比在人细胞株中要敏感100倍,而IL-3R的信号传导在这两种细胞中程度是一样的,且IL-3R对Jak2的磷酸化的依赖程度要比c-Mpl低得多<sup>[24]</sup>。此外,Jak1只为IL-3而非TPO所诱导。可见,虽然TPO与多效细胞因子IL-3在巨核细胞的早期发育中表现出相同的作用,它们的信号传导途径也都通过Jak-STAT途径,但却不是同一的。

细胞因子与受体的结合引起受体本身和其它蛋白的磷酸化,关键的激酶必须与受体直接相互作用。Jak2是c-Mpl信号传导途径的关键激酶之一。当对Jak2的磷酸化进行精确的动态分析时发现,Jak2与c-Mpl的相互作用至少在TPO刺激后20分钟,远远晚于c-Mpl和Jak2的磷酸化。这提示存在其他与c-Mpl结合的激酶或Jak2可能与TPO的未知的其他受体亚基结合<sup>[21]</sup>。

传导途径。

## 六、c-Mpl的研究展望

在短短的几年中,有关c-Mpl的研究已取得了很大的进展,初步揭示了c-Mpl结构和功能的关系以及TPO在胞内的信号传导途径,但仍有大量问题尚未解决。例如,TPO与c-Mpl在空间位置上的相互关系,c-Mpl的激活与一系列信号传递因子激活事件之间的顺序仍然是含糊不清的。c-Mpl的激活如何专一性促进巨核细胞的生长发育?哪些途径与生长有关,哪些又与分化有关?c-Mpl是否需要其他亚基参与信号传导?血小板为终极分化的无核的细胞,c-Mpl的特异性信号传导又是如何实现?c-Mpl的表达调控以及在生理病理过程中的作用机理等都有待深入研究。可以预见,在未来的几年中,有关c-Mpl的结构与功能的关系及其传导的信号传导和转录激活机制的研究仍将是一个热点,并可望具有临床应用价值。

## 摘要

促血小板生成素(TPO)专一性促进巨核细胞的生长发育和血小板的生成,其生物学功能由其受体c-Mpl介导。c-Mpl的发现源于其同源对应物v-Mpl的克隆。c-Mpl是位于造血干细胞、巨核细胞、血小板表面的跨膜蛋白。其表达专一而保守。c-Mpl属于造血因子受体超家族,保守的造血功能区决定结合TPO的能力,其膜内结构具有一些与传导细胞生长、增殖和分化信号相关的保守结构。TPO的信号传导途径涉及c-Mpl自身及部分相关蛋白的磷酸化,除了Jak-STAT途径和Ras途径外,TPO可能还激活其他与c-Cbl有关的途径。

## 参考文献

- [1] Groopman J. E. 1994, *Current Biology*, 81 (4):1016-1018.
- [2] Kaushansky K. et al., 1994, *Nature*, 369: 568-571.
- [3] Guerriero R. et al., 1995, *Blood*, 86 (10):

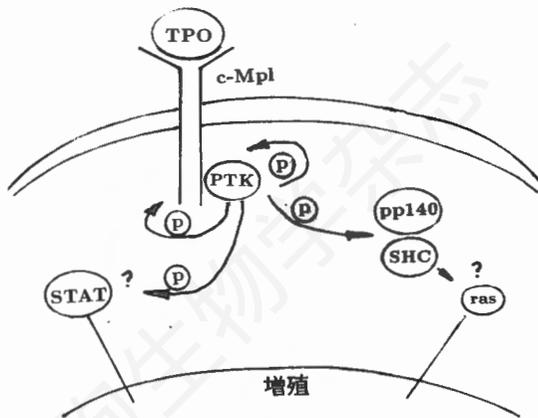


图2 TPO激活的细胞增殖信号的传导途径

c-Mpl蛋白C末端20个氨基酸的区域为Shc磷酸化和c-fos mRNA的富集所需,提示我们这可能与Ras信号传导途径相关<sup>[25]</sup>。综上所述,以c-Mpl为媒介,TPO激活可激活几条信号传导途径:除了Jak-STAT这条主要途径外,还包括Ras途径和其他涉及c-CbT的途径(c-CbT和Vav可被TPO诱导磷酸化)<sup>[23]</sup>。图2简要地展示了TPO激活的细胞增殖信号的

- 3725-3736.
- [4] Bazen F. J. 1990, *Proc Natl Acad Sci USA*, **87**:6934-6938.
- [5] Vigon I. et al., 1992, *Proc Natl Acad Sci USA*, **89**:5640-5644.
- [6] Souyri M. et al., 1990, *Cell*, **63**: 1137 - 1147.
- [7] Benit L. et al., 1993, *Oncogene*, **8**: 787 - 790.
- [8] Benit L. et al., 1994, *J. Virol.*, **68**(8): 5270 - 5274.
- [9] Courtois G. et al., 1995, *J. Virol.*, **69**(5): 2794-2800.
- [10] Mignotte V. et al., 1994, *Genomics*, **20**:5-12.
- [11] Methia N. et al., 1993, *Blood*, **82**(5): 1395 - 1401.
- [12] Debeli N. et al., *Blood*, **85**(2): 391-401.
- [13] Columbyova L. et al., 1995, *Cancer Res.*, **55**: 3509-3512.
- [14] Vigon I. et al., 1993, *Blood*, **82**(3): 877 - 883.
- [15] Matsumura I. et al., 1995, *Blood*, **86**(2): 703-709.
- [16] Sauvage F. J. et al., 1994, *Nature*, **369**: 533 - 538.
- [17] Lok S. et al., 1994, *Nature*, **369**: 565-568.
- [18] Bartley T. D. et al., 1994, *Cell*, **77**: 1117 - 1124.
- [19] Foster D. C. et al., 1994, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**: 13023-13027.
- [20] Gurney A. L. et al., 1994, *Science*, **265**: 1445 - 1447.
- [21] Drachman J. G. et al., 1995, *J. Biol. Chem.*, **270**(10): 4979-4982.
- [22] Sattler M. et al., 1995, *Exp. Hematol.*, **23**: 1040-1048.
- [23] Sasaki K. et al., 1995, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **216**(1): 338-347.
- [24] Morella K. K. et al., 1995, *Blood*, **86**(2): 557-571.
- [25] Gurney A. L. et al., 1995, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**: 5292-5296.

## 端粒、端粒酶与癌症关系研究的进展

杨红玉

(云南教育学院环境资源分院生物系 昆明 650031)

Muller 早于 1938 年便发现了端粒 (Telomere)<sup>[1]</sup>。1978 年 Blackburn 发现四膜虫染色体端粒为含有 (CCCAA, TTGGGG)<sub>n</sub> 重复的一段 DNA, 但是其功能尚不清楚<sup>[2]</sup>。1986 年端粒酶 (Telomerase) 的发现, 在解决真核生物 DNA 复制难题的同时, 也逐渐揭示了端粒的功能<sup>[3]</sup>。端粒除保证 DNA 完整复制外, 在维持染色体结构稳定 (保护染色体不分解和染色体重排及末端不相互融合等)、染色体在细胞中的定位 (使之不随机分布)<sup>[4]</sup> 和引起细胞衰老等方面起着重要作用。端粒酶是一种 RNA-蛋白复合物。在对四膜虫端粒酶 RNA 的组分研究中, 发现其中含有一段顺序与端粒的 DNA 互补。这便是端粒酶的活性位点。它起着合成端粒的模板作用<sup>[5]</sup>。1995 年 Brayant 小组克隆了人的端粒酶的 RNA 组分, 发现人的端粒酶

RNA 模板区包括 11 个核苷酸 (5'GUAACC-CUAAC), 与人的端粒酶顺序 (TTAGGG)<sub>n</sub> 互补<sup>[6]</sup>。

有关研究充分表明, 端粒、端粒酶与细胞寿命直接相关。现进一步发现端粒酶的激活与表达程度与肿瘤的发生和转移具有十分密切的关系, 从而使该研究成为分子生物学、基础医学等多个学科共同关注的热点。

### 端粒长度、端粒酶与细胞增殖能力的关系

端粒酶在人的体细胞中是不表达的, 因此端粒随着细胞的每次分裂而缩短, 结果导致细胞的衰老。Harley 用人的端粒重复片断 (TTAGGG)<sub>3</sub> 作探针分别对胎儿、新生儿以及青年和老年的细胞株的端粒长度进行了比较,