

X 染色体失活机理研究

魏 勇 柴建华

(复旦大学遗传学研究所 上海 200433)

X 染色体失活是哺乳动物中为实现雌性 XX 个体和雄性 XY 个体间 X 染色体上基因剂量补偿作用(dosage compensation)而普遍存在的一种现象,表现为雌性个体两条 X 染色体中的一条结构异固缩和大范围的基因失活^[1-3]。由于失活基因高度甲基化^[4],曾经认为甲基化在这一过程中发挥重要作用并据此提出一些模型,但相反的证据不断积累使人们对甲基化在这一过程中的主导作用发生怀疑^[5,6]。由于 X 染色体失活过程涉及 X 染色体上绝大多数基因表达的调控和染色体结构的变化,且失活的方式即使在人和小鼠间亦存在较大差异^[7],使这一过程的研究多年来徘徊不前。

根据 X 染色体与常染色体的相互易位后不同位置基因失活的不同结果,即与 X 染色体上 XIC (X-inactivation centre) 连锁的失活基因易位至常染色体后则能逃避失活的结果^[8,9],强烈提示这一过程受 X 染色体上顺式作用位点的控制^[10]。Cattanach 对小鼠的图谱研究结果表明 XIC 位点以顺式方式影响一条 X 染色体的优先失活。通过对系列缺失细胞株的精细研究,XIC 在人类定位在 Xq 13,而在鼠类为 XD^[11]。但直到 1991 年由于 Willard 小组在 X 染色体失活中心发现在失活 X-染色体上特异表达的转录物基因(X-inactive specific transcript, XIST)^[12,13],使这一过程的发生方式及顺序的具体研究成为可能。紧接着 Rastan 等在小鼠中找到了类似的位点(Xist)及表达产物^[14,15]。

XIST 的结构、定位、 表达和进化

在两条 X 染色体并存的细胞中,不同基因

在失活 X 染色体(Xi)和活性 X 染色体(Xa)上的表达是不同的,而这种差异在物种间也有较大变化。绝大多数为仅从 Xa 上表达以获得该基因的剂量补偿。一些基因逃避失活而在 Xi 和 Xa 上均有表达,在某些情况下,Xi 上的表达较 Xa 上为弱。Willard 等在筛选定位于 Xq 13 的甾体硫化酶基因 cDNA 克隆的过程中得到一个具特殊表达谱的 cDNA 克隆,通过 Northern 杂交和 RT-PCR (Reverse Transcript-PCR) 确定这一基因的表达与否与 Xi 的存在有高度的相关性,而且表达量与 Xi 的数目正相关^[12]。同时发表的定位结果将 XIST 定位于 Xq 13 的 XIC 内^[13],这两个结果强烈提示 XIST 与 X 染色体失活的高度相关。继之进行的 XIST 结构和转录谱的分析得到大量新奇并且有些混乱的结果,但综合的结果支持这样的观点,即 XIST 起始 X 染色体失活而不是受 X 染色体失活调控的继发表达的观点。

XIST 的结构和表达特征

用原始的 XIST cDNA 克隆在不同的 cDNA 库中筛选出 70 个相互重叠的 cDNA 克隆,综合其资料确定人类的 XIST cDNA 全长为 17 kb,包括至少 8 个外显子。同样的在小鼠中的 Xist 基因全长为 15 kb,包括 6 个外显子。RT-PCR 的结果表明,初始 XIST 转录产物包含 7 个内含子,这些内含子在 RNA 成熟的过程中受到大量不同的剪切,已有的资料并未提示这种剪切的多变性与任何的组织特异性或发育的特异性相关^[12,16]。同时在小鼠 Xist 的研究中尚未发现变异的剪切方式^[17]。对 XIST 转录产物的状态也是多样的,虽然已证实至少部分 XIST 转录产物是加 Poly(A) 尾的^[12],但在小鼠的睾丸组织及雌性小鼠的肝中进行的实

验表明 XIST 的转录产物富集于不加 Poly(A) 尾的 RNA 中^[13]。

在 XIST 及 Xist 的 cDNA 全顺序的分析中未发现任何超过 300 bp (Xist 中为 500 bp) 的可读框(open reading frame, ORF), 在人与小鼠的保守序列中, ORF 则不超过 75 bp。这一结果似乎表明 XIST 是不翻译的^[16,17]。这一假设与荧光原位杂交(Fluorescent in situ Hybridization, FISH)的结果一致, FISH 的结果表明 XIST 的转录产物集中在核中 Xi 异固缩形成的巴氏小体(Barr's body)周围,而在核外及核糖体上没有信号^[16]。这表明 XIST 可能是作为一个功能 RNA 而起作用的。

XIST 的进化比较

XIST 的同源性分析得到了另一个让人吃惊的结果,在 XIST 与 Xist cDNA 的全顺序分析中,在其 5' 端有 80% 的同源,而在全顺序中只有约 60% 的同源性^[16,17],尽管在猫、牛、小鼠、大鼠中均发现或强或弱的同源信号^[12],但在较低等的有袋类中确实未发现可检测的同源信号,而 X 染色体的失活则显然是存在的。而且,因为从未发现过双失活或双不失活的个体, X 染色体的失活异常对机体的影响显然是致死的,因而很难解释 XIST 进化上不保守的进化和多变的剪切方式与多样的存在状态。

由于已得到的资料多少有些错综复杂,综合现有的资料以得到较为肯定的结论仍是相当困难的。一个可能的解释是 XIST 的表达只是 X 染色体失活起始后的继发效应,在 X 染色体的失活起始中至多只起次级的效应。而且因为其非保守的进化,这样的次级效应甚至是非必需的,而真正的原始控制因素需对 XIC 区域尤其是 XIST 邻近位点作更广泛的搜索。另一个可能的解释则也许在 XIST 启动失活的过程中, XIST 的转录行为本身而非转录的产物起了决定性的作用。这似乎是一种更为复杂新奇的新型的调控类型,因而更难让人信服,但最近的几个结果从不同的侧面支持后者而否定前

者。而另外的实验结果又对这一解释提出了更高的要求。

XIST 控制 X 染色体失活的证据

进化上的证据

事实上,第一个解释本身就与进化的逻辑矛盾。X 染色体的失活在低等哺乳类如有袋类中是存在印迹(imprinting)效应的,即两条 X 染色体中,来自父系的一条优先失活^[10],在高等的真兽亚纲的哺乳类如鼠、人类中,仅在滋养外胚层和原始内胚层细胞中存在父系 X 染色体优先失活的印迹现象^[20,21]。这说明 X 染色体失活从低等到高等从父系 X 优先失活向随机失活进化,以减少两条 X 均失活或均不失活的致死性威胁。因而,伴随 X 染色体失活机制从低等到高等、从印迹到随机的进化方向,发展出一种与 X 染色体失活无关或至少弱相关的多变数的继发转录是难以想象的。而且这样的转录对随机失活的安全性甚至是有害的。尽管进化上的证据不够明确,但提示这一解释是不可靠或至少是不完善的。

进一步的关于 XIST 在生殖细胞及在鼠胚中表达时序与 X 染色体失活发生的高度相关则提供了更为确凿的证据。

XIST 的表达谱

在哺乳动物个体的生活周期中,要经历两次 X 染色体失活,一是发育中雌性体细胞中两条 X 染色体中一条失活,而在配子发生的减数分裂过程中,雄性唯一的 X 染色体失活,这一失活在雄性发生于减数分裂后期,而在雌性则发生于减数分裂前期。雄性在配子发生中的 X 染色体失活究竟起什么作用尚不清楚,可能是为了避免减数分裂过程中 XY 不完全配对造成的 X 染色体不配对区在染色体分离中造成的单链或双链缺口,而精子中 X 染色体上由于失活造成的剂量上的损失由卵母细胞中失活 X 染色体的复活补偿,而这也保证了不致因雌性中一条 X 染色体的失活而牺牲了 X 染色体上的基因

交换。在雌性的卵母细胞中,原来失活的X染色体恢复活性。对XIST在不同组织和发育期的表达谱的研究清楚的表明XIST与X染色体失活的高度相关,这些相关不仅表现在XIST的表达与否与X染色体失活的高度相关,而且XIST表达的时序与失活的时序、XIST的表达量与失活的程度也存在高度的相关^[18,22,23]。

用RT-PCR方法,于成年鼠及人的雄性个体中仅在睾丸组织中检出XIST的表达^[18,22,23],在对四个男性不育患者的研究中,两例检出有XIST表达的病人在输精管中检出处于不同时期的精子细胞,说明有正常的生精过程。而另两例未检出XIST表达的则检出完全缺乏任何时期的精细胞(足细胞唯一综合征,steroid cell only syndrome)^[18],相反,在雌性个体组织中,只有卵母细胞中XIST不表达,而在这之前的卵原细胞中XIST仍是按常量表达的,雌性个体中失活的X染色体只有在卵母细胞阶段恢复活性^[22]。这说明XIST的表达与否与X染色体失活的高度相关。

在新生雄性小鼠的睾丸组织中亦可检出XIST的表达。由于新生小鼠的初级精母细胞在出生第一周末才进入减数分裂,而在出生后的第一周中,育精上皮中只有初级A型精母细胞(primitive type A spermatogonia)和足细胞,由于分离的足细胞不能检出XIST的表达,因而在初级A型精母细胞中即有XIST的表达,同时,X连锁的甘油磷酸化酶基因(phosphoglycerate kinase, PGK-1)的表达开始急剧减少,这表明X染色体失活的开始。A型精母细胞不进入减数分裂,而唯一进入减数分裂的B型初级精母细胞来自A型精母细胞。明显的X染色体的失活,直到减数分裂的前期才出现^[22],这说明XIST的表达略早于生精过程中X染色体的失活,与X染色体的失活起始有高度的时序相关。

与雌性体细胞中XIST的表达量相比,雄性睾丸组织中的XIST表达量较弱^[23],而早期

关于X连锁的次黄嘌呤鸟嘌呤转磷酸核糖基酶缺陷基因(HPRT⁻)转基因的实验早已证实精子发生中的X染色体失活较雌性体细胞中的失活更不完全^[24]。这说明XIST的表达量与失活程度存在一定的相关性,即XIST基因的表达与X染色体的失活有剂量上的相关。

尽管XIST的表达谱与X染色体失活的高度相关,XIST启动X染色体失活的方式仍不明确,而上面述及的XIST的结构特征和进化上的不保守性更加显得令人费解。尤其是今年Tan等关于在不同组织中X染色体在发育的不同时期失活的报道^[25]对这一假设提出了更高的要求。显然,如果XIST起始X染色体的失活,XIST的表达或作用有发育时序及组织的特异性。

XIST调控X染色体失活的可能方式

虽然XIST调控X染色体失活的确切机制尚不清楚(如果XIST确实调节X染色体的失活),但与XIST启动X染色体失活可能的调节方式类似的其他调控类型或现象已有一些零散的报道,主要包括转录干扰(Transcriptional interference)^[26-29]、RNA参与的DNA构象变化调节^[30]和染色质结构变化介导的基因活性调节^[31-34],作为二级结构保守而一级结构不保守的功能RNA(functional RNA)的方式也是可能的,相互的比较研究也许可以提示XIST的作用方式。

转录干扰

转录干扰是指一个基因的表达与否及表达的程度受到临近的(通常在上游)的另一(基因的)启动子转录程度的调节,这一调节与转录的产物无关而只与其转录的行为有关。转录干扰的现象已在从大肠杆菌到人类的广泛范围内被发现^[26-29]。例如果蝇乙醇脱氢酶基因在发育过程中从两个不同的启动子转录,当基因从上游的启动子转录时,位于下游的第二个启动子的转录方式被抑制,当上游启动子缺失或失活

时,抑制效应消失;当在整个基因的下游插入一个带有第一启动子失活的该基因全序列的另一拷贝时,这一基因的表达不被其上游基因第一启动子的表达抑制,说明这一抑制效应不是由于转录产物造成的^[27]。人类重复的 $\alpha 1$ 球蛋白基因的表达也有类似的机制^[28]。虽然转录干扰的机制尚不清楚,但体外实验的研究表明当RNA聚合酶通过下游启动子时,会减弱该启动子与转录因子的相互作用^[29]。XIST对失活的调节有一定的相似性,但单一的转录怎样抑制全X染色体上基因的活性仍是令人费解的。而且在所有其他转录干扰的例子中,所有的转录产物都是有功能的,这与XIST似乎没有明显的功能方式的结果有悖,哺乳动物基因组竟“奢侈”到选择一种无意义的转录来实现X染色体失活的控制似乎是不可思议的。

RNA参与的DNA构象变化调节

Reaban等^[30]的结果表明,人类免疫球蛋白重排区的转录调控是通过形成三链DNA构象进行的,这种构象的形成和维持需要无义链上转录的RNA片段的参与。三链DNA构象的形成需要在序列中包含多聚嘌呤-多聚嘧啶的重复。这一结构要素与人及小鼠的XIST中发现大量重复的特征吻合^[16,17]。提示XIST可能以类似的方式影响失活X染色体的构象变化。

染色质水平的调节

近年的研究发现染色质构象的变化与基因表达活性有较大相关性,提示由染色质结构变化介导的大范围基因活性调控方式。果蝇*D. hydei* Y染色体上的可育性基因在初级精母细胞期形成灯刷环(lambrush loop)而活性表达,表达产物中包含重复顺序且无明显的开放读框。已有灯刷环上特异结合蛋白的报道,且这些蛋白的作用在于改变染色质的结构以调节周围基因的表达^[31]。直接影响染色质结构的蛋白在果蝇中也已发现,这些蛋白通过调节异染色质结构的变化抑制或增强异染色质邻近基因的表达从而抑制位置效应花斑(position-effect variegation, PEV)^[32-34]。近年通过反式作用影响

哺乳动物基因组印迹表达的基因也有发现^[35],由于X染色体失活与基因组印迹在进化上的相关性及其作用方式的相似,表明基因组选择一条X染色体失活的原型。一个类似的基因也许反式的抑制一条X染色体上XIST的表达从而选择另一X染色体的失活。但这一基因的研究有相当的难度,因为X染色体失活的缺陷通常是致死的。X染色体失活中的构象变化早已发现,但从未找到特异的结合蛋白,Jeppesen和Turner发现H4组蛋白特异地不结合于失活X染色体,而在所有其他活性染色体上尤其是富集活性基因的R带上的,有广泛的H4组蛋白的结合^[36]。XIST特异结合于巴氏小体周围的特性^[16]及H4的特异不结合失活X染色体的特性暗示XIST也许通过对一条X染色体上H4结合位点的竞争覆盖抑制了H4的结合从而引起X染色体的失活。

虽然XIST的发现及其各方面的特性强烈暗示其在X染色体失活中起了关键的作用,但要彻底弄清其作用的具体方式还需要大量的工作。随着各不同物种的XIST全顺序的测定,将进行RNA高级结构的分析和比较,以确定是否存在高级结构上的保守性。反义RNA(antisense RNA)或目的基因诱变技术将用来中断XIST的功能以确定其是否及在何时在X染色体的失活中起作用。更为重要的是确定XIST的转录因子及其与之结合和调节其转录的方式。在Lyon提出莱昂假说^[2]30年后,也许我们可以最终搞清X染色体失活的起始步骤。

失活在X染色体上的扩展和维持

一般认为X染色体的失活包含以下几个步骤:失活的起始(initiation);失活在整个染色体上的扩展(spreading);失活的维持(maintenance)。虽然由于XIST的发现,揭示失活从XIC区的起始过程的前景似乎颇为光明,但失活在染色体上的扩展及维持的研究仍未有

显著的进展,其影响因素及具体的机理仍是众说纷纭的。

与失活的扩展相关的因素尚未有明确的报道。各种可能的推测仍由较弱的旁支证据的支持。体细胞中失活的基因与基因组的其余部分在甲基化程度上有明显的差别,失活X染色体上基因的5'启动区的CpG岛都是高度甲基化的,相反基因组的其余部分CpG岛都是非甲基化的,这一明显的差异似乎提示甲基化酶也许在失活的扩展中起重要的作用^[37]。但在有袋类中却没有这种差别,在滋养外胚层及生殖细胞的失活X染色体上也未发现任何明显的DNA修饰现象^[5,38]。这一结果又似乎提示甲基化在失活的扩展中不是首要的因素,而更可能在维持失活中起重要作用。由甲基化参与的一个反馈环将可能在失活的维持中起重要作用(图2)。固定阶段的一个甲基化酶使半甲基的位点高度甲基化从而使失活更稳定。

另一个与X染色体失活高度相关的现象是失活X染色体的晚复制和异固缩形成粘附于核膜上的性染色质小体。这两个现象在其他的失活染色质区如中心粒及端粒区也广泛存在,这两个现象本身也是相关的,在胚胎发育中,可见的异固缩必须在有证据表明晚复制开始发生后才能观察到,表明异固缩是继发的事件。Riggs等的证据表明异固缩的染色质DNA以I型方式缠绕,这一缠绕方式由特定的酶系进行^[39]。晚复制和异固缩也形成一个反馈环,晚复制的DNA缠绕由I型缠绕的酶系进行形成异固缩的染色质,异固缩阻止转录的进行,而转录则是非早期转录所必需的。这一反馈环在染色体上的扩展导致失活的扩展(图2)。

尽管X染色体的失活扩展到整个染色体上,但至少在人类中,X染色体上的一些单个的基因位点仍会逃避失活而从失活的X染色体上表达。另一方面,在X-常染色体易位的情况下,失活可扩展到常染色体区内几个G-带或几个百万碱基对的范围内^[40],但其扩展的范围仍大大小于X染色体本身的扩展,这似

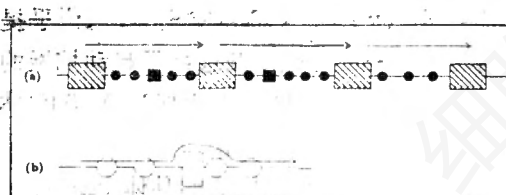


图1 推测的X染色体上的套式因子扩展失活及使失活X染色体上单基因逃避失活的方式

(a) 由套式因子(阴影块示)起动的失活在染色体上扩展(箭头方向)两个因子间的几个Mb(megabase)的距离。实心圆和块示稳定的失活位点。

(b) 由于临近的调节因子(空心块示)的作用,使失活信息通过逃避失活的位点(空心圆示),使这些位点既避免失活信息又避免维持失活信息的作用。

(引自 Lyon, M.F.^[41])

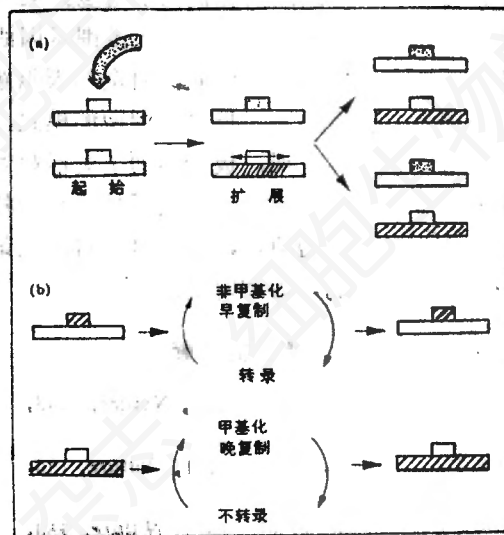


图2 X染色体失活的起始和维持模式

(a) 失活的起始,一个反式的作用因子(点阴影箭头示)作用于一个失活中心,同时抑制另一失活中心(点阴影块示)的活性,失活扩展的信号启动失活从未被抑制的失活中心向两侧扩展。

(b) 失活的维持,由于两个反馈环的作用,在细胞分裂中维持一条X染色体的失活和另一条X染色体失活中心的抑制。

(引自 Short, R.V.^[43])

乎表明X染色体上可能弥散的存在一些启动扩展的因素,而在逃避失活的基因区可能缺乏这些因素或者存在另外的调节因子以使其能够耐受或者避免失活的扩展而保持转录活性(图1)。这种因子也许是某种弥散的重复顺序(interspersed repeat sequences, IRS),由于在

小鼠中 X 染色体的失活是完全的, 这似乎提示哺乳动物的进化过程中既选择了启动扩展的因子, 也选择了相反的序列以保证 X 染色体上的某些基因能够抵抗失活。

虽然 X 染色体的失活的具体机理尚不清楚, 从已有的资料可推测其过程如图 2 所示。

为进化成功的染色体水平性别决定方式, 哺乳动物以 X 染色体失活的方式作为补偿, 另一方面这一过程涉及大范围的基因活性调节和平衡, 因而 X 染色体失活机制的阐明不仅有助于人们对性别决定及其进化、性别产生的了解, 而且为基因组印迹、基因在发育中的差别表达及多种转录调节方式的研究提供了借鉴。更为重要的是这一过程的阐明促进了大范围基因活性调节的复杂网络模型的研究, 对全基因组意义上基因相互作用的方式提供了缩微的模式。

由于 XIST 的发现, 极大推动了失活起始机制的研究, 但进一步的关于失活扩展和维持机制的研究变得更为迫切, 显然这一过程的最终阐明尚需相当的努力和时间。

参考文献

- [1] Barr, M. L. et al., 1949, *Nature*, 163, 676—677.
- [2] Lyon, M. F. et al., 1961, *Nature*, 190, 372—373.
- [3] Lyon, M. F. et al., 1974, *Nature*, 250, 651—653.
- [4] Riggs, A. D., 1975, *Cytogenet. Cell Genet.*, 14, 9—25.
- [5] Kafri, T. et al., 1992, *Genes Dev.*, 6, 705—714.
- [6] Grant, M. et al., 1992, *Nature Genet.*, 2, 161—166.
- [7] Ashworth, A. et al., 1991, *Nature*, 351, 406.
- [8] Lyon, M. F. et al., 1989, *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, 36, 119—130.
- [9] Lyon, M. F. et al., 1992, *Annu. Rev. Genet.*, 26, 15—27.
- [10] Cattaneach, B. M., 1975, *Annu. Rev. Genet.*, 9, 1—18.
- [11] Lafreniere, R. G. et al., 1993, *Genomics*, 17, 502—506.
- [12] Brown, C. J. et al., 1991, *Nature*, 349, 38—44.
- [13] Brown, C. J. et al., 1991, *Nature*, 349, 82—84.
- [14] Borsani, G. et al., 1991, *Nature*, 351, 325—329.
- [15] Brockdorff, N., et al., 1991, *Nature*, 351, 329—331.
- [16] Brown, C. J. et al., 1992, *Cell*, 71, 527—542.
- [17] Brookdorff, N. et al., 1992, *Cell*, 71, 515—526.
- [18] McCarrey, J. R., et al., 1992, *Nature Genet.*, 2, 200—203.
- [19] Graves, J. A. M. et al., 1987, *Trends Genet.*, 3, 252—256.
- [20] West, J. D. et al., 1977, *Cell Res.*, 86, 127—135.
- [21] Harrison, K. B. et al., 1989, *Cytogenet. Cell Genet.*, 52, 37—41.
- [22] Salido, E. C. et al., 1992, *Nature Genet.*, 2, 196—199.
- [23] Richler, C. et al., 1992, *Nature Genet.*, 2, 192—195.
- [24] Venolia, L. et al., 1984, *Chromosoma*, 90, 185—189.
- [25] Tan, S. S. et al., 1993, *Nature Genet.*, 3, 170—174.
- [26] Hausler, B. & Somerville, R. L., 1979, *J. Molec. Biol.*, 127, 353—356.
- [27] Corbin, V. & Mamatis, T., 1989, *Nature*, 337, 279—282.
- [28] Proudfoot, N. J., 1986, *Nature*, 322, 562—565.
- [29] Bateman, E. & Paul, M. R., 1988, *Cell*, 54, 985—992.
- [30] Reabon, M. E. & Griffin, J. A., 1990, *Nature* 348, 342—344.
- [31] Henning, W. et al., 1989, *Genome*, 31, 561—571.
- [32] Alberts, B. & Sternglanz, R., 1990, *Nature*, 344, 193—194.
- [33] Henikoff, S. *Trends Genet.*, 1990, 6, 422—426.
- [34] Reuter, G. et al., 1990, *Nature*, 344, 219—223.
- [35] Forejt, J. & Gregorova, S., 1992, *Cell*, 70, 443—450.
- [36] Jeppesen, P. & Turner, B. M., 1993, *Cell*, 74, 281—289.
- [37] Riggs, A. D. *Cytogenet.*, 1975, *Cell Genet.*, 14, 9—25.
- [38] Grant, M. et al., 1992, *Nature Genet.*, 2, 161—166.

- [39] Riggs, A. D. & Pfeifer, G. P., 1992, *Trends Genet.*, 8: 169—174.
- [40] Russell, L. B., 1983, *Cytogenetics of the Mammalian X Chromosome* (Part A) (Sandberg, A. A., ed.), pp. 203—250. Alan R. Liss.
- [41] Lyon, M. F., 1993, *Trends Genet.*, 9(4), 123—128.
- [42] Short, R. V., 1993, *The Differences Between the Sexs*. Cambridge University Press.

转化生长因子- β (TGF- β) 的结构

虞冠华 葛锡锐 姚鑫

(中国科学院上海细胞生物学研究所 200031)

1978年, Delarco 和 Todar^[1]首先发现病毒转化的细胞能分泌一种具有使正常大鼠肾成纤维细胞表型发生转化能力的因子, 它在表皮生长因子(EGF)存在的情况下使贴壁生长的细胞特性发生改变, 获得在软琼脂培养基上生长形成克隆的能力, 并失去生长密度依赖的抑制作用。因此, 这种细胞因子被命名为转化生长因子- β (TGF- β)。在过去的10年中, 发现 TGF- β 实际上是一种具有多种生物学功能的细胞因子, 依据其每一种功能的发现, 它就得到一个全新的名称, 这些名称包括: 软骨诱导因子 A^[2] (cartilage-inducing factor A, CIF-A)、软骨诱导因子 B^[3] (CIF- β)、分化抑制因子^[4] (differentiation-inhibiting factor, DIF)、EB病毒诱导因子^[4] (Epstein-Barr virus inducing factor, EIF)、BSC-细胞生长抑制剂^[5,6] (BSC-I cell growth inhibitor, -GI)、组织来源的生长抑制剂^[7] (tissue-derived growth inhibitor, TGI)、多能素^[8] (polyergin)、泛调素^[4] (pan-regulin), 现统一命名为 TGF- β 。归纳起来, TGF- β 的生物功能包括: 对多种正常的和转化的(内皮、表皮、角质、造血、淋巴)细胞的增殖具有可逆性的显著抑制作用; 对某些间质细胞有促细胞分裂素样作用; 具有诱导或抑制细胞分化的双重功能; 促进细胞外基质形成; 促进伤口愈合; 诱导纤维母细胞和单核细胞的趋化

移动; 抑制免疫功能等等。本文就 TGF- β 的结构作一综述。

一、成熟 TGF- β s 的一级结构

TGF- β s 有五种异构体, 分别称为 TGF- β 1^[8]、TGF- β 2^[9]、TGF- β 3^[10]、TGF- β 4^[11]、TGF- β 5^[12]。TGF- β 1—3 存在于哺乳动物中, 而 TGF- β 4 的 mRNA 只在小鸡的软骨细胞中被发现^[11], TGF- β 5 的 mRNA 也仅在爪蟾 *Xenopus laevis* 中被确定^[12]。成熟的、有生物学功能的 TGF- β 都由二聚体组成, 目前除了从猪血小板中分离到少量 TGF- β 1, 2 和从牛骨髓中分离到少量 TGF- β 1, 2、TGF- β 2, 3 异型二聚体外^[14,15], 其他均为同型二聚体。人和其它哺乳动物基因组中至少有三个基因编码 TGF- β 前体分子, 分别称为 TGF- β 1, β 2, β 3 基因。哺乳动物 TGF- β s 的前体结构见图1。人三种 TGF- β 基因染色体分别定位于19q13、1q41、14q24^[13], 鼠分别位于7、2、12号染色体。尽管各个 TGF- β 基因在人和鼠染色体上的定位是分开的, 但7个类似的外显子结构以及高度的序列保守性表明它们来源于一个共同的祖先。TGF- β s 的一级结构具有相似性, 特别是在C-末端富含 Cys 区, 5个 TGF- β 都有9个保守 Cys。TGF- β 1、2、3 的同源性见图1。另外, 不同哺乳动物来源的成熟 TGF-