

- 257: 674—678.
- [30] Wang ZY¹ et al., 1992, *J. Biol. Chem.*, 267: 21999—22002.
- [31] Harrington MA, et al., 1993, *J. Biol. Chem.*, 268: 21271—21275.
- [32] Wang ZY² et al., 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90: 8896—8900.
- [33] Wang ZY³ et al., in press.
- [34] Wang ZY⁴ et al., in press.
- [35] Maheswaran S et al., 1993, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90: 5100—5104.
- [36] Haber DA et al., 1992, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89: 6010—6014.
- [37] Miwa H et al., 1992, *Leukemia*, 6: 405—409.
- [38] Bruening W. et al, 1993, *Cancer Invest.*, in press.
- [39] Hofmann W et al., 1993, *Oncogene*, 8: 3123—3132.
- [40] Campbell CE et al., 1994, *Oncogene*, 9: 583—595.

发育调控基因的多次性表达和作用

邓武民 赵德标

(中国科学院上海细胞生物学研究所、中国科学院
上海生命科学联合开放实验室 200031)

在遗传学家、分子生物学家与胚胎学家携起手来,共同研究发育生物学的基本问题后,人们对于发育的遗传控制的认识有了长足的进步。80年代在果蝇(*Drosophila melanogaster*)中取得的一系列进展,如控制前后体节形成的一套完整基因系统的发现,同源异形突变(如双胸突变)基因的克隆,同源盒基因被证实在从线虫到人类的发育控制中均起重要作用,等等^[1-4],使人们对于发育过程的基因控制有了这样的认识轮廓:每一种具体的发育过程都是由阶段性表达的发育调控基因组成的层次网络,在不同的水平上进行控制,指导细胞的运动、分裂和分化等等,从而使一系列发育事件按程序不断展开。

发育调控基因在形态建成过程中主要起指导作用而不是形态的构造者,它们都有特定的表达时间、表达部位和表达量,每一种参数的改变,都有可能致发育异常。现在已经发现的发育调控基因就其蛋白质功能特征可以归为以下几大类:1. 转录调节因子,2. 膜结合受体及配体系统,3. 信号传递系统,4. 物质转

移和定位系统,众多类型的这些基因参与发育调控,通过转录调节,细胞间相互作用,表达产物的不均一分布等等,使得控制方式多种多样。这些基因不但其产物形式丰富多彩,其表达情况也多种多样,千差万别,有的参与不同的发育过程控制,有的仅限于单一过程调节。发育调控基因表达的多样性是否存在一定的规律性?这种规律性能否反映生物体发育控制所采用的一些基本原则?本文将通过对发育调控基因在发育过程中的各种表达方式的描述,对这些问题进行探讨,并就其可能的生物学意义进行讨论。

一、阶段性表达的发育调控 基因逐级控制发育 过程的进行

果蝇以其良好的遗传学背景和操作性获得了发育生物学家的青睐,近年来许多发育生物

庄孝德教授曾对本文提出宝贵的意见,特表谢意。



图 1 处于不同等级的基因活动导致果蝇胚胎不断划分为更小的区域。图中显示控制层次中每一步典型基因的表达图式，处于最上端的母体基因以 *bicoid* 为例，其后各步分别是缺口基因、体节成对基因和体节极性基因，分别由 *hunchback*, *fushi tarazu* 和 *engrailed* 代表，从图中可以看出不同时期的体节图式是如何形成的^[10]。

学的重大进展都是在果蝇中取得的，体节基因的发现是一个辉煌的成就，Nüsslein-Volhard 和 Wieschaus 采用遗传诱变的方法，发现了大量导致胚胎前后极性和体节图式发生改变的突变位点^[6]。这些位点的基因也已相继被克隆。由这些基因组成的层次网络是迄今研究得最为清楚的一个发育调控系统^[1-3](见图 1)：一系列属于不同层次的发育调控基因在不同时间被激活，表达一定时间后产物被降解，发育信号经过不断加工和传送后被放大，胚胎在这些基因的控制下划分成沿前后体轴分布的 14 个体节。根据这些基因作用的先后和对胚胎前后体节图式的影响方式，将它们分为五类：处于这一控制系统最上端的是一些来自母体的形态发生原(如控制前区体节形成的 *bicoid* 基因^[9]，它们在卵细胞发生时期表达而其产物将定位于卵的一定部位。当卵裂进行到一定时候(约 2 小时)，合子型基因被激活，最先被激活的一类合子型基因突变后能导致大范围体节缺失，因而被称为缺口基因(如 *hunchback*)^[7]，表达于胚胎的较大范围中。缺口基因的下游基因是突变后能导致单数或双数体节消失的体节成对基因(如 *fushi tarazu*)^[8]，它们的表达比缺口基因晚，集中于二体节分布的 7 个环胚胎带，随后表

达的是体节极性基因(如 *engrailed*)^[9]，体节极性基因的表达将胚胎再细分成 14 个条形区，它们的突变将导致半个体节缺失和另半个体节的反转重复。处于这一控制系统较低位置的是同源异形基因，同源异形基因决定各个体节的不同，它们的突变将导致不同体节的相互转化，这些基因都是转录调节因子或有关的因子，它们表达的时间顺序与它们之间的相互调控关系相一致，并且与胚胎发生过程中的形态变化相偶联，呈现阶段性的表达特征^[10]。

果蝇胚胎的神经发生是另一个研究得比较清楚的体系，整个过程同样也是在阶段性表达的发育调控基因组成的层次网络控制下进行的。果蝇的中枢神经系统(CNS)的神经元由来自神经外胚层的神经母细胞产生，在神经外胚层中，相邻的细胞可以选择两种命运：成为神经母细胞(*neuroblasts*)或表皮母细胞(*epidermoblast*)。神经母细胞将迁移至内部建立中枢神经。发育成外周神经系统(PNS)的细胞也一样面临这种命运的选择：成为神经细胞还是非神经细胞^[11,12]。

在 CNS 和 PNS 的发生中，很多分子机制都是一样的。四种类型的基因，原神经基因(*proneural genes*)，神经生成基因(*neurogenic*

表 1 在果蝇的外周神经系统中参与细胞命运决定的一些基因^[12]

	基因	缺陷型表型	基因产物所含结构域	基因可能功能
原神经基因	achete-scute complex daughterless	感觉器官前体 细胞数目减少	螺旋-环-螺旋	转录因子
神经生成基因	Notch Delta Enhancer of split mastermind nuralized big brain	感觉器官前体 细胞数目减少	EGF 样重复 } EGF 样重复 } 螺旋-环-螺旋 G 蛋白 ? ? 主要内源蛋白(MIP)	粘附分子? 受体? 转录因子? 信号传导? 核蛋白 ? 能通过小分子的通道?
神经类型选择基因	cut	外部感受器 转化成 铗音感受器	同源盒	转录因子
细胞谱系基因	numb oversensitive	神经元转化成支持细胞 支持细胞转化成神经元	锌指? ?	转录因子? ?

genes), 神经类型选择基因(neuronal type selector genes)和细胞谱系基因(cell lineage genes), 在四个水平上对这一过程进行控制^[12], (1) 赋予早期发育中的外胚层细胞成为神经前体细胞的潜能, (2) 决定其中某些细胞成为神经前体细胞, (3) 决定神经前体细胞的类别, (4) 决定神经前体细胞后代的类别(表 1)。原神经基因决定细胞是否具有成为神经前体细胞的能力, achete-scute(ASC)基因群和 daughterless(da)属于这一组基因, 它们都是具有螺旋-环-螺旋(HLH)结构域的转录调节因子, 表达于胚胎发生的早期^[11,12]。da 突变导致神经前体细胞无法形成, 处于它们下游的神经生成基因是一些介导侧向抑制(lateral inhibition)的基因, 如 Notch (N) 和 Delta(DI), 它们突变后侧向抑制消失, 从而导致过多的神经前体和神经元产生, N 和 DI 都编码表皮生长因子(EGF)样重复的蛋白, N 作为膜上受体, DI 作为配体介导神经前体细胞和它的将要发育成表皮的相邻细胞的侧向抑制^[11,12]。神经类型选择基因(如 cut)和细胞谱系基因(如 numb)则是进一步促使神经分化的基因, 它们也都是

转录调节因子, 这些基因也是依次作用, 有先后顺序和特定表达部位^[12]。

从以上两个系统可以看出, 在不同的发育事件中, 发育调控基因的表达都是先后有序的, 发育正是在阶段性表达的发育调控基因推动下进行的。

二、越来越多的发育调控基因 被发现具有多次表达性

以往的观点认为, 不同发育事件由不同发育调控基因承担, 因而起调控作用的发育调控基因也是阶段特异的, 但是 da 基因功能的多次发现却揭示出这样的事实: 一个发育调控基因可以在完全不同的几个发育途径中反复使用, 分别参与不同的控制系统。

da 最先作为一种参与性别决定的基因被发现^[13]。在果蝇中, 性别决定首先是在胚胎的各个细胞中进行的。雌性细胞中, 性别决定的开关基因 Sex-lethal(Sxl)被激活, 从而决定了朝向雌性的发育, da 是 Sxl 的一种正调节因子, 突变时雌果蝇不能产生雌性后代, 这也是

daughterless 名称的来历^[24]。da 的第二种功能是它参与了神经发生^[14]，合子型 da 的表达对于神经细胞生成是不可缺少的，这在上文已经述及，近来，又发现了 da 的第三种功能，参与果蝇的卵发生过程^[15]。在卵发生时，表达于生殖系的 da 为性别决定所必需，而表达于滤泡细胞的 da 参与了卵巢的形态发生，da 突变将影响滤泡细胞的发育。

在神经发生中位于 da 下游的基因 N 和 D1，同样也参与了果蝇卵发生的调控，是卵前后轴极性形成所必需的。与它们在神经发生中的功能相似(在神经发生中，它们作为一对受体和配体介导神经前体细胞和其相邻细胞之间的侧向抑制)，它们在卵发生中多次参与滤泡细胞命运的决定：首先是决定柄细胞(stalk cell)和极细胞前体(polar cell precursor)的分化，然后在极细胞前体中决定其成为后端极细胞(posterior polar cell)还是一个相邻细胞(flanking cell)(图 2)。这一调控过程对于卵的前后极性的形成是必不可少的，N 和 D1 的突变将使卵前后轴极性发生异常，而使指导胚胎发生的形态发生原(如 bicoid, oskar 等)无法正确定位^[16,17]，N 和 D1 间的这种作用方式在果蝇发育过程中是反复使用的，除了神经发生和卵发生外，它们还在复眼的发生、成肌

细胞的特化等过程中起重要作用^[18]，有人称这种模式为“发育匣”，在面临两种细胞命运的选择时反复使用，不单在果蝇中，其它生物同样如此，在线虫(Caenorhabditis elegans)中，N 有两种同源基因，lin-12 和 glp-1，lin-12 在 10 种以上的细胞特化中起作用^[18]，glp-1 则和 D1 的同源基因 apx-1 一起参与了生殖腺中体细胞和生殖细胞的相互作用，在胚胎发育中，它们的作用导致 ABa 和 ABp(分别为两个不同的细胞谱系)命运的不同，从而形成胚胎的背腹轴的不对称，同时，它们还参与了线虫胚胎发育中两个胚层的决定^[19]。

另外一类很重要的发育调控基因，体节基因也被发现参与多种发育过程的调控，它们除了相互作用决定胚胎前后体节特性外(见前)，大都被发现在不同组织系统的发生过程中也有表达。Krüppel(Kr)是一个体节缺口基因，编码一个锌指蛋白，除了主要作为体节基因外，其转录产物也出现在发育中的神经系统、羊膜和肌肉前体细胞^[20]，另外两种缺口基因 hunchback(hb)(赵德标，未发表资料)和 tailless 的转录物和蛋白质也出现在发育中的神经系统中^[21]，在体节发生中处于缺口基因下游的体节成对基因(如 even-skipped 和 fushi tarazu)、体节极性基因(如 gooseberry, patched,

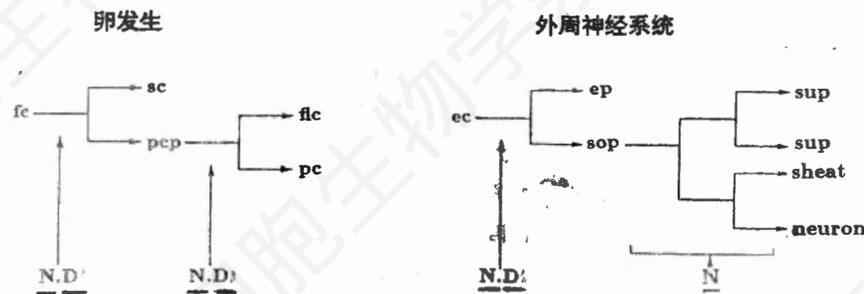


图 2 Notch 和 Delta 在果蝇卵发生和外周神经系统发生中参与细胞命运的决定^[16]

在卵发生过程中，早期滤泡细胞(fc)分化成柄细胞(sc)和极细胞前体(pcp)，极细胞前体再分化成极细胞(pc)和相邻细胞(flac)，N 和 D1 参与了这两次命运的决定，在外周神经系统中，一个外胚层细胞(ec)可以分别向表皮母细胞(ep)和感觉器官前体细胞(sop)分化，感觉器官前体细胞再进而分化成支持细胞(sup)，鞘细胞(sheat)和感觉神经元(neuron)，N 在这些细胞命运的决定中同样起作用。

Cell, 及 wingless) 以及某些同源异型基因(如 BXC) 的表达产物也出现于发育中的神经系统中^[22,23]。fushi tarazu (ftz) 是研究的最清楚的体节成对基因之一, ftz 基因含有一个同源盒, 在胚胎发生的囊胚期, ftz 的转录物和蛋白质呈周期性二体节分布的 7 条环胚胎带, 指导体节形成, ftz 在神经发生中表达于神经前体细胞及其后代细胞, 说明它在神经发生中同样起作用, 这两种不同表达方式是通过 ftz 基因上游两个不同的启动子, 由不同调节机制控制的^[8]。体节基因一再被发现表达于发育中的神经系统中, 它们在神经发生中究竟起何作用? 它们在体节发生中建立的层次结构和相互调节的关系在神经发生中是不是仍然存在? 这些都是值得认真研究的。

果蝇胚胎背腹图式是由不同于体节基因的另外一套基因建立的, 主要负责组织分化, snail(sna) 是其中的一个, 它也编码一个含 HLH 结构域的转录因子。sna 首先表达于预定中胚层中, 和 twist 协同作用, 决定中胚层的形成^[24]。现在发现, sna 在发育中的神经系统中也有表达, 首先表达于重复体节的神经外胚层区, 然后逐渐表达于整个神经系统。sna 在 CNS 和 PNS 的表达分别受不同启动子控制, 遗传分析表明 sna 在神经发生中的作用是独立于 da, ASC 系统的^[25]。

我们通过差别筛选法获得的果蝇新基因 D7, 也具有多次表达性。在卵发生晚期的营养细胞内、胚胎发生早期的背腹方细胞以及神经发生晚期的中枢神经系统和特殊感觉神经元内, 都有不同程度的表达。这种多次性的表达方式, 可能提示该基因参与了多个发育途径的调控(邓武民等, 未发表资料)。

越来越多的发育调控基因在发育控制过程中被发现承担多项使命, 这一现象具有普遍意义, 说明发育调控所采取的基本分子作用方式是有限的, 但是, 这些有限的分子机制组合后产生的结果却是变化多端的, 同一调控基因和同一作用方式的反复使用并不表明参与发育调控

的基因很少, 相反, P. Lawrence(1992) 认为, 我们也许低估了参与发育调控的基因的数目^[26], 基因编码区前面长长的调控区正反映了这一情况。

三、广泛表达的发育 调控基因

如果将信号传递系统所涉及的基因也考虑进来时, 同一发育调控基因的多次表达就很容易理解了, 因为每一种受体要将信息转化为转录信号, 不可能都采用一套独特的信号传递系统, 只可能是共用的。在果蝇发育的实际过程中正是如此。

细胞膜上受体酪氨酸激酶(RTKs)就必须通过信号传递系统将其接受的信息转化成核内转录信号; 控制胚胎端区体节发生的母体基因 torso(tor), 控制复眼形成的 sevenless(sev), 和控制卵巢背腹极性形成的 DER(果蝇表皮生长因子受体), 都属于这类受体, 它们通过同一信号传递途径将信息传递给下游基因(图 3)^[27]。

RTKs 与配体的结合能使受体二聚化以及受体上酪氨酸残基的磷酸化, 从而使受体能与含 SH 3-SH 2-SH 3 结构域的接头蛋白(adaptor)的 SH 2 域结合, 接头蛋白的 SH 3 域则与羧端富含脯氨酸的 Sos 蛋白结合, Sos 刺激 Ras 的鸟苷酸转换, 从而激活 Ras, Ras 的活化与丝氨酸/苏氨酸激酶 Raf 的激活偶联, Raf 再通过 Mck 激活 MAP 激酶(分裂素激活蛋白激酶), MAP 激酶通过对一些核蛋白的磷酸化而调节转录, 遗传学分析证明 tor, sev, DER 都通过这一途径传递信息, 果蝇 rolled 位点(MAP 激酶位点)的突变同时影响上述三个途径, 在 sev 的控制途径中, MAP 激酶的靶基因已经找到, 它们是 sina 和 yan。sina 编码一核蛋白, yan 编码一 DNA 结合蛋白, 它们都含 MAP 激酶磷酸化位点。在 tor 和 DER 途径中, MAP 激酶的靶基因还未找到^[27]。

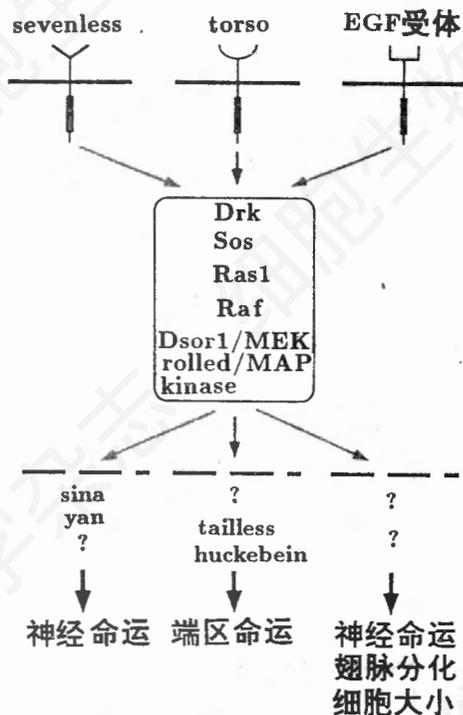


图3 不同受体利用同一信号级联系统^[27]

图中显示 *tor*、*sev* 和 *DER* 途径中共同的成分，其中 *Dsor1/Mek* 的参与仅在 *tor* 途径中被研究清楚，信号成分的线性排列根据遗传上位实验和生化分析建立，*sev*、*drk* 和 *Sos* 的直接相互作用已经证明。在脊椎动物中，*Ras* 和 *Raf*，以及 *Mek* 的相互作用也已被证明。除了共用成分，GTP 酶激活蛋白 1 (GTP 1) 参与了 *sev* 途径，*corkscrew*，一个酪氨酸磷酸酶，参与了 *tor* 途径^[6]、*sina* 和 *yan* 的表达不依赖于 *sev* 的活性，它们可能在应答 *sev* 的活性时介导转录调节。*tll* 和 *huckebein* 的表达依赖于 *tor* 信号途径的激活。

信号传递系统的基因在大多数细胞类型中都有表达，它们在发育调控中的作用主要是完成发育信号(位置信息)的转化，从而将细胞所处的环境和细胞内的基因表达联系起来，同一信号传递途径可以接受不同受体的信息，并且激活不同的下游基因，可能与不同细胞所处的发育状态不同有关。

四、管家基因或调控基因?

人们在研究基因的功能时，习惯于将基因划分为完成细胞基本生命活动所需的管家基因 (housekeeping genes) 和不是其基本功能所需的奢侈基因 (luxury genes)。管家基因主要参

与细胞建成和细胞基本代谢，它们的表达是贯穿发育过程的始终的，一般不认为它们有调控作用，但是，最近的某些研究却显示这类基因在发育调控中的积极作用。

组蛋白是组成染色体结构的必要蛋白质，爪蟾 (*Xenopus laevis*) 的组蛋白 H1 有四种亚型，其中三种为体细胞亚型 H1A, H1B, H1C, 在胚胎和成体组织中起作用，H1M (母体来源的 H1) 则在卵发生阶段和胚胎发生早期表达，是原肠期以前胚胎的主要 H1 亚型，H1M 和另外三种亚型之间的氨基酸同源性为 25%—30%^[28]，海胆中的情况与此相似，母体来源的 CS 型 (卵裂期型) 组蛋白参与早期胚胎染色质的构建，到 16 细胞期，另外一套 α 型组蛋白将取而代之， α 型组蛋白也主要由母体 mRNA 编码。在果蝇中，采用 P 因子介导的增强子检测技术 (这是一种很有效的寻找发育调控基因的方法)，M. Bownes 等人 (个人通讯) 找到了一种只在卵母细胞发生阶段表达的组蛋白 H1 的变异体，它的表达首先出现在卵发生早期的合胞体中，在卵发生第 9、10 期的营养细胞中再度表达，这种生殖系来源的组蛋白亚型与体细胞亚型间的同源性也只有约 30%。

人们一直在寻找造成生殖细胞和体细胞之间巨大差异的原因，这两种细胞中构成染色质的组蛋白亚型的不同仅仅是属于发育调控的结果还是主要作为一种调控手段，现在还没有直接的证据说明，也许这种能够造成遗传信息载体结构发生变化的调节方式是造成这种差异的原因。

另一类“管家基因”，编码属于细胞骨架系统中微管蛋白的基因，则已经明确在发育调控中起积极作用，指导果蝇胚胎体节发生的形态发生原是在卵发生阶段产生的，并在成熟的卵内不均一分布，前区的形态发生原 *bicoid* 的转录物定位于卵的前端，其蛋白呈梯度分布，这种形态发生物质的定位和不均一分布是与胞内微管系统的功能不可分割的。两方面的证据

说明了微管在 *bicoid* mRNA 的前区定位中有重要作用: 1. 微管解聚时, *bicoid* mRNA 无法定位, 而当微管重新聚合时, 定位可以实现, 2. 细胞学证据说明微管沿卵细胞前后的梯度对 *bicoid* 的定位有影响^[20], 有人认为与微管的结合可能是 *bicoid* 定位的唯一原因。另外, 在果蝇卵发生的 16 细胞合胞体卵室中, 其中一个细胞将被决定成为卵细胞, 称为预卵细胞。这 16 个细胞中, 只有预卵细胞存在微管组织中心(MTOC)。这一微管组织中心发出的微管穿过胞质桥到达各个营养细胞, 建立起卵室的微管系统。营养细胞内合成的物质则通过微管的介导穿过胞质桥到达卵细胞, MTOC 和微管系统的建立对于卵细胞的决定和生长是非常重要的^[20]。与组蛋白相似, 微管蛋白也有不同的亚型, 在不同组织和不同发育阶段分别使用。例如果蝇的 $\beta 2$ 型微管蛋白基因在精子发生阶段特异表达, 突变后造成雄性不育。精子发生中, $\beta 2$ 型微管蛋白是减数分裂纺锤体形成所必需的, 但该基因在卵发生和体细胞中不起作用。果蝇的卵发生过程中有另一编码 $\alpha 4$ t 微管蛋白的基因特异地表达, 这种微管蛋白是胚胎发生卵裂期纺锤体的基本组分^[30]。

某些“管家基因”在发育调控中行使积极的作用, 而不仅仅被动地作为发育调控基因作用的对象。它们采用的是在不同发育时期采用不同亚型的策略, 这样既满足了基本生命活动的需要; 同时又具备参与调控的能力。这种现象有多少? 在多大程度上影响发育? 都是值得认真研究的。

五、结 语

发育调控基因在发育过程中的表达有不同方式, 既有一次性的表达, 参与单一过程的调控, 也有多次性表达, 在多个发育途径中行使不同的作用, 同时也不排除具有广泛表达性的信号传递系统基因和某些“管家基因”参与这种调控过程, 发育进程就是在这种多层次、具多样性表达的基因控制下进行的。

目前, 虽然我们对一些具体发育事件的调控的层次结构已经有了不少认识(如体节发生, 神经发生, 性别决定, 等等), 并且对发育控制的分子机制的研究在不断深入, 但是, 我们对于发育的整体控制的认识还是残缺不全的。对于许多重要发育调控基因同时参与不同的发育控制途径的机理和意义的了解也许能帮助我们各不相干的发育事件统一起来, 从整体上理解这样一个过程。

在发育的调节控制中, 调控基因和结构基因的关系也许不止是建筑蓝图和砖瓦的关系, 某些“管家基因”在发育调控中的潜在作用, 提示我们在研究发育问题时, 也应该把这些因素考虑进去。

参 考 文 献

- [1] Nüsslein-Volhard, C and S. Roth. 1989, In Cellular basis of morphogenesis, pp 37-64, Wiley, Chichester (Ciba Found Symp 144).
- [2] Strul, G., 1989, In Cellular basis of morphogenesis, pp 65-91, Wiley, Chichester (Ciba Found Symp 144).
- [3] Nüsslein-Volhard, C. 1991, *Development* (Supplement) 1: 1-10.
- [4] Bender, W., et al., 1983, *Science*, 221: 23-29.
- [5] Nüsslein-Volhard C., E. Wieschaus, 1980, *Nature*, 287: 795-801.
- [6] Driever, W. and C. Nüsslein-Volhard, 1988, *Cell*, 54: 95-104.
- [7] Tautz, D. et al., 1987, *Nature*, 327: 383-389.
- [8] Hiromi, Y. and W. Gehring, 1987, *Cell*, 50: 963-974.
- [9] Heemskerk, J. et al., 1991, *Nature*, 352: 404-410.
- [10] Hulskamp, M. and D. Tautz, 1991, *Bio-Essays*, 13: 261-268.
- [11] Campos-Ortega, J. A. and Y. N. Jan. 1991, *Annu Rev. Neurosci.*, 14: 399-420.
- [12] Jan, Y. N. and L. Y. Jan, 1990, *TINS*, 13: 493-498.
- [13] Cline, T. W., 1983, *Dev. Biol.*, 95: 260-274.
- [14] Caudy, M. et al., 1988, *Cell*, 55: 1061-

- 1067.
- [15] Cummings, C. and C. Cronmiller, 1994, *Development*, 120: 381—394.
- [16] Ruohola, H. et al., 1991, *Cell*, 66: 433—449.
- [17] Ruohola-Baker, H. et al., 1994, *TIG*, 10: 89—94.
- [18] Greenwald, I. and G. Rubin, 1992, *Cell*, 68: 271—281.
- [19] Mello, C. et al., 1994, *Cell*, 77: 95—106.
- [20] Knipple, D. et al., 1985, *Nature*, 317: 40—44.
- [21] Pignoni, F. et al., 1990, *Cell*, 62: 151—163.
- [22] Doe, C. and M. Scott, 1988, *TINS*, 11: 101—105.
- [23] Patel, N. et al., 1989, *Genes Dev.*, 3: 890—904.
- [24] Leptin, M., 1991, *Genes Dev.*, 5: 1568—1576.
- [25] Tonylp, Y. et al., 1994, *Development*, 120: 199—207.
- [26] Lawrence, P. A., 1992, In *The making of a fly, the genetics of animal design*. Blackwell Scientific Publications.
- [27] Brunner, D. et al., 1994, *Cell*, 76: 875—888.
- [28] Dworkin-Rastl, E. et al., 1994, *Dev. Biol.*, 161: 425—439.
- [29] Pokrywka, N J. and E. C. Stephenson, 1991, *Development*, 113: 55—66.
- [30] Ripoll, P. et al., 1992, *Current topics in developmental Biology*, 27: 275—307.

ras 信号传导途径

杜宪兴 施涓康

(中国科学院上海细胞生物学研究所 200031)

ras 信号传导途径是起始于酪氨酸激酶受体的一种重要的细胞信号传导方式。近年特别是 1993 年夏以来, 一个比较完整的、以 ras 为中心的细胞信号传导途径被揭示。

ras 是目前所知最保守的一族癌基因, 对于细胞生长、增殖、发育及分化调控以及细胞恶性转化的重要性已众所周知^[1,2]。许许多多癌基因、生长因子和刺激细胞生长的化学物质对细胞生长的促进, 都要求 ras 的参与^[3]。

ras 基因的正常产物是一族鸟苷酸结合蛋白^[4], 以两种状态存在: 结合 GTP 分子的活性态和结合 GDP 分子的非活性态^[5]。当 ras 被称作鸟苷酸释放因子 (guanine-nucleotide releasing factors, GRFs, 又称 GEFs, guanine-nucleotide exchanging factors) 的一类蛋白质催化时, 它释放 GDP 结合 GTP, 从而被激活^[4]。同时, ras 自身还具有弱的水解 GTP 的能力, 在 GTP 酶激活蛋白 (GTPase activating

proteins, GAPs)^[4] 的催化加速下, 活化态的 ras 迅速水解自身结合的 GTP, 从而结束其功能态。如果将 ras 比喻成一道电闸的话, 那么 GRF 就是合闸人, GAP 就是拉开闸门的人。

酵母细胞周期突变型的研究导致第一个 GRF 蛋白: CDC 25 的发现^[6]。CDC 25 通过 ras 来调控酵母有丝分裂生长周期; 92 年发现酵母对葡萄糖营养源的感受亦是通过葡萄糖转运蛋白→cdc 25→ras→腺苷酸环化酶的途径实现^[7]。在酵母中, 无论是减数分裂、出芽、细胞形状的调节^[8], 还是对性激素的反应^[9], ras 都受上游 GRF 调控, 进而再调控诸生物学过程。果蝇遗传学研究导致另一种 GRF 蛋白“SOS(son of sevenless)”的发现^[10]。SOS 控制果蝇早期胚胎终末结构和复眼的发育。果蝇 SOS(D-SOS) 在哺乳动物和人中的同源基

本文得到高健刚同志的帮助, 特表谢意。