

EPO, EPOR 及其信号传递研究进展

桂长云 钱若兰

(中国科学院上海细胞生物学研究所 上海 200031)

EPO (Erythropoietin, 促红细胞生成素) 是促进哺乳动物红系祖细胞增殖和分化的主要细胞因子。EPO 与红系祖细胞表面的 EPOR (EPO Receptor) 结合后, 通过信号传递使细胞核内特定基因转录发生改变。与其它造血生长因子不同, EPO 主要作用于相对成熟的红系细胞。近年来, 随着对人和动物的 EPOR 分子克隆以及 EPOR 突变体分析, 使我们对 EPO 与 EPOR 的相互作用及其信号传递路径有了比较深入的了解。

EPOR 是造血细胞因子受体超家族中一个成员。EPO 结合于 EPOR 之后, EPOR 形成同源二聚体, 并激活细胞质中蛋白酪氨酸激酶 Jak2 (Janus Kinase)。活化后的 Jak2 诱导 EPOR 和其他蛋白质酪氨酸残基磷酸化, 如 Shc, SH-PTP1 (SH2 domain containing protein tyrosine phosphatase, 含 SH2 功能区的蛋白酪氨酸磷酸酶), STAT5 (Signal transducer and Activator of transcription, 信号传递和转录激动子) 等。Jak2 在介导 EPO 和 EPOR 的信号传递过程中起着重要作用。而 EPOR C-末端酪氨酸残基磷酸化为胞质中含 SH2 (Src Homology) 功能区的蛋白质提供 SH2 泊位。进一步活化其它信号分子, 实现 EPO 介导的促进红系祖细胞增殖和分化的作用。

一、EPO 的结构和功能

1. EPO 的分子组成及结构特点

SDS 聚丙烯酰胺电泳显示: 人 EPO 分子是 34,000 道尔顿的糖蛋白。人 EPO 基因位于 7 号染色体短臂末端, 小鼠 EPO 基因位于 5 号染色体短臂 D 区^[1]。人 EPO 基因以单拷贝形式存在。它包含四个内含子, 五个外显子, 基因组

DNA 长为 5.4Kb。编码一个 193 氨基酸残基的多肽, 其氨基末端 27 氨基酸残基为信号肽。在 EPO 分泌过程中, 信号肽被切除, 形成 166 氨基酸残基的糖蛋白。EPO 三级结构类似于人生长激素^[1]。球形 EPO 分子由 4 个反向平行的 α -螺旋和二长, 二短环状结构 (loops) 组成。

2. 分泌 EPO 的器官

在发育过程中, 早期胚胎 EPO 基因可能在胚胎卵黄囊表达^[2]; 中期在胚胎肝细胞中表达, 妊娠晚期及成年期主要在肾脏中表达^[1]。在肾内层皮质中, 20%—30% 间质细胞能分泌 EPO; 肾被膜下皮质中, 10% 的间质细胞能产生 EPO。

3. EPO 的靶细胞和 EPO 对靶细胞的作用

多潜能造血干细胞在 EPO 和其它生长因子如 IL-3 (Interleukin-3, 白细胞介素-3), SCF (Stem cell factor, 干细胞因子) 协同作用下产生红系祖先细胞^[3], 这些细胞包括 BFU-E (Burst forming unit-erythroid, 红系小泡形成单位) 和 CFU-E (Colony forming unit-erythroid, 红系集落形成单位)。CFU-E 是一种快速分裂细胞, 在低剂量 EPO 作用下, 经过 7 天 (人类) 或 2 天 (小鼠) 形成红母细胞集落。BFU-E 是一种比较幼稚细胞, 分化除需要 EPO 参与外, 还需其他生长因子如 IL-3 和 SCF 辅助。在几种细胞因子协同作用下, BFU-E 经过 15 天 (人类) 或 8 天 (小鼠) 形成由 500 个左右红母细胞组成的细胞集落。

在红系细胞定向分化过程中, EPO 对发育早期的 BFU-E 细胞无作用, 对成熟期 BFU-E 有促进细胞增殖的作用。EPO 促进 CFU-E 向红母细胞分化和对前红母细胞分化起作用, 但是, EPO 对红母细胞进一步分化成红细胞无作用。最近的研究发现, EPO 除作用于红系祖先

细胞外,还作用于非红系细胞。这些细胞包括小鼠的巨核细胞(MK)及其祖细胞(CFU-MK)。对大鼠的研究表明:EPO可提高血小板数量^[1]。

二、EPOR的结构和功能

1. 细胞因子受体超家族特点和 EPOR 结构特点

利用分子克隆技术发现大多数细胞因子受体在结构和功能上具有很多共同特点,我们把这些细胞因子受体归纳为细胞因子受体超家族。这些受体大多由两个或三个以上亚基组成,其中一个亚基结合配体,另一个亚基将配体受体结合的信号传递到细胞内。尽管这些受体通常不具备受体酪氨酸激酶活性(Receptor Tyrosine Kinase, RTK),但其信号传递是通过磷酸化受体和其他蛋白质上酪氨酸残基来实现的。这些受体膜外区域具有两个显著特点:1. 四个保守的半胱氨酸残基分散于受体膜外区域。2. 由五个氨基酸残基组成的保守结构 WSXWS (Trp-Ser-Xxx-Trp-Ser)位于近膜区域。这一类受体包括 IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, GM-CSF (Granulocyte macrophage-colony stimulating factor, 粒细胞、巨噬细胞——集落刺激因子)、G-CSF (Granulocyte-colony stimulating factor, 粒细胞——集落刺激因子)、LIF (白血病抑制因子)、GH (Growth hormone, 生长激素)、PRL (Prolactin, 催乳素)和 CNTF (神经睫状趋化因子)受体等。除膜外两个保守区域外,细胞膜内受体部分的结构完全不同。EPO和 PRL 受体等少数几种受体与细胞因子受体超家族其它成员不同,它们只有一条多肽链。在与配体结合后,受体形成同源二聚体。EPOR 属于 I 型跨膜糖蛋白,EPOR 结构如图 1^[4]。受体胞质近膜部分,EPOR 具有两个保守的,由 7-9 氨基酸残基组成的区域 Box1 和 Box2,这两个保守 Boxes 对 EPO 介导 Jak2 激活起重要作用。从 EPOR 胞质近膜部分到羧基末端共含有

八个酪氨酸残基,在 EPO 刺激下全部磷酸化。磷酸化的酪氨酸残基可结合胞质内包含 SH2 功能区的信号传递分子,行使 EPO 促进细胞增殖和分化的功能。通过对 GHR (GH receptor, 生长激素受体)胞外部分三维结构分析表明:与 GH 相关细胞因子受体超家族分子胞外存在两个功能区,每一个功能区由 7 个 β -折叠组成。这四个保守的半胱氨酸残基形成二硫键,使胞外远端部分功能区稳定。相反,GHR 的 WSXWS 区域不是一个配体结合的功能区,而是形成完整近膜功能区的一个部分。

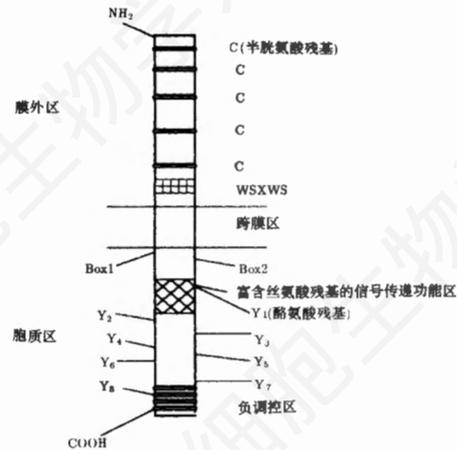


图 1 人 EPOR 分子的结构示意图^[4]

2. EPOR 各区域的功能

Wu 等人^[2]的研究表明:缺失 EPOR 等位基因中一条染色体的杂合子小鼠能够存活,具有生殖功能,体内具有正常的红细胞和白细胞。EPOR 缺失纯合子的小鼠由于恶性贫血,在胚胎 13-15 天时夭折。胚胎体外培养发现:BFU-E 和 CFU-E 等前体细胞存在,因此 EPO 和 EPOR 相互作用对红系细胞决定(Committed)不起作用。Wu 等人研究还证明 EPO 和 EPOR 相互作用对红系祖先细胞影响在于:1. 拮抗 CFU-E 细胞的细胞凋亡,维持红系祖先细胞存活。2. 促进 BFU-E、CFU-E 细胞增殖和不可逆分化。3. 对卵黄囊造血有一定作用。

近年研究发现 EPOR 胞质区域为受体功

能所必需,而且各区域可能具有不同的功能。Li^[5]等人用野生型 EPOR 和突变 EPOR 转染 IL-3 依赖细胞株 Ba/F3 或 32D 细胞后发现:在 IL3 和 EPO 作用下,这些转化细胞发生细胞增殖。他们的研究证明:EPOR 胞质区近膜端 100 氨基酸对跨膜增生信号传递起重要作用。D' Andrea^[6]等人发现去除 EPOR 羧基末端 40—90 个氨基酸残基后,1/10 浓度 EPO 对含突变 EPOR 细胞增殖作用相当于正常浓度 EPO 对非突变 EPOR 的作用。因此,EPOR 远端氨基酸残基可能抑制跨膜增生信息传递。

EPOR 膜外部分保守的 WSXWS 区域是细胞因子受体上特异配体结合部位。Bazan^[7]等人研究发现:WSXWS 不但存在于细胞因子受体家族,而且还存在于补体前体分子(如 C₇, C₈, C₉)和其它分子上。Bazan 等人还证明:这个特殊区域介导蛋白质与蛋白质之间相互作用。在淋巴样细胞 Ba/F3 的研究中发现^[8]:在 Ba/F3 细胞中表达缺乏部分或全部 WSXWS 区域,或在 WS 之间插入一个甘氨酸残基的突变体,细胞膜上缺乏或只存在很少 EPOR,而且这些 EPOR 对 EPO 的刺激没有反应。生化及免疫组织化学实验证明这些突变后的 EPOR 储留于内质网上,而且这些突变 EPOR 不能结合 EPO^[9]。对突变 IL-2 β -亚基 WSXWS 的研究发现^[10]:WSXWS 中色氨酸残基突变后,IL-2 对含突变 IL-2 受体细胞的细胞增殖作用消失,因此 WSXWS 区域的色氨酸残基及氨基酸残基之间的空间定位对 EPOR 结构和功能有重要作用。

三、EPOR 介导的细胞内信号传递

考虑到细胞因子受体超家族成员的功能相似性,对其中一个成员的研究都有可能应用于家族中其他成员。但是,已知成员的蛋白质序列分析无法使我们全面了解信号传递机制和传递路径。这不仅因为它们胞质部位缺乏 RTK 活性,而且各成员之间在胞质部分缺乏同源性和

胞质部分受体肽链长度不同,因此,要全面了解 EPOR 的作用及其介导信号传递机制必须对 EPOR 进行深入细致的研究。在 EPOR cDNA 基因得到克隆之前,人们已知 EPO 刺激可以使病毒感染的细胞系和红系祖先细胞细胞内储存的钙离子释放,引起 cAMP 浓度升高,而且还可以激活磷脂酶 A2 和磷脂酶 C。最近的研究发现 EPO 与 EPOR 作用后可以激活 Jak-STAT, MAPK (Mitogen activated protein kinase, 丝裂原激活的蛋白激酶), PI3K (Phosphatidylinositol-3-kinase, 磷脂酰肌醇-3 激酶)等途径和细胞内信号传递中的接头分子。

1. EPOR 介导的 Jak-STAT 途径激活

尽管 EPOR 缺乏 RTK 功能,但 EPO 与 EPOR 作用后,引起 EPOR 和其他蛋白质酪氨酸残基磷酸化;提示细胞内存在 PTK (Protein Tyrosine Kinase, 蛋白酪氨酸激酶)可使 EPOR 和其他信号分子上酪氨酸残基磷酸化。几年前,发现了一个称为 Jak 的 PTK 亚家族^[11]。STAT (信号传递和转录激活蛋白)是一类具有 SH2 功能区的蛋白质。目前已经发现八种 STAT 蛋白^[12]。它们可通过 SH2 功能区结合于酪氨酸残基磷酸化的 EPOR。在 Jak2 作用下,STAT5 酪氨酸残基磷酸化。从胞质转移到胞核,并具有结合特定 DNA 调控元件的能力^[13]。EPO 与 HEL 细胞(人红白血病细胞株, Human erythroleukemia cell line)表面的 EPOR 结合后,能激活 Jak2;随后使胞质内 STAT1 和 STAT5 酪氨酸残基磷酸化,并从细胞质转移到细胞核内;与专一的调控元件结合,起转录调控作用。国外研究表明:EPO 作用于 EPOR 后,二聚化的 EPOR 只激活 Jak2,而其他细胞因子往往引起 2—3 种 Jak 蛋白激活^[14,15]。

2. EPOR 介导的非 Jak2-STATs 途径和接头分子的作用

在 EPOR cDNA 基因得到克隆之前,人们发现 EPO 使红系祖先细胞内钙离子浓度升高, cAMP 浓度升高和 c-MYC 转录增加。随着人和小鼠 EPOR cDNA 基因克隆成功,发现 E-

POR胞质部分结构对EPOR介导信号传递的起始和终止起重要作用。如前所述,EPOR是I型跨膜糖蛋白,胞质部分包含近膜的Box1和Box2区域。Box1可能为Jak2结合必需的功能区,Box2是EPO促进红系祖先细胞分化重要功能区。在Jak2作用下,EPOR近膜区八个酪氨酸残基均被磷酸化。磷酸酪氨酸残基可以与多种具有SH2功能区信号分子结合。如PI3K, PLC- γ 1 (Inositol phospholipid specific phospholipase, 磷脂酰肌醇特异的磷脂酶), CIS (Cytokine inducible SH2 containing protein, 细胞因子诱导的含SH2功能区的蛋白质), M-OSM (Mammalian-Oncostatin), STAT5,

GRB2等,形成EPOR介导的MAPK激活和PLC- γ 1激活,使细胞内钙离子浓度升高,蛋白激酶A和蛋白激酶C激活。

1) EPOR介导的ras-MAPK途径^[16] EPOR通过其胞质远端磷酸酪氨酸残基与GRB2的SH2结合,GRB2与mSOS结合。mSOS激活位于膜上的p²¹-RAS, RAS激活RAF, MAPK等最后使AP-1激活。我们通过凝胶阻抑分析实验(EMSA)发现:EPO作用于人红白血病细胞(HEL cells)后AP-1很快被激活。EPOR介导的ras-MAPK激活过程如图2所示。

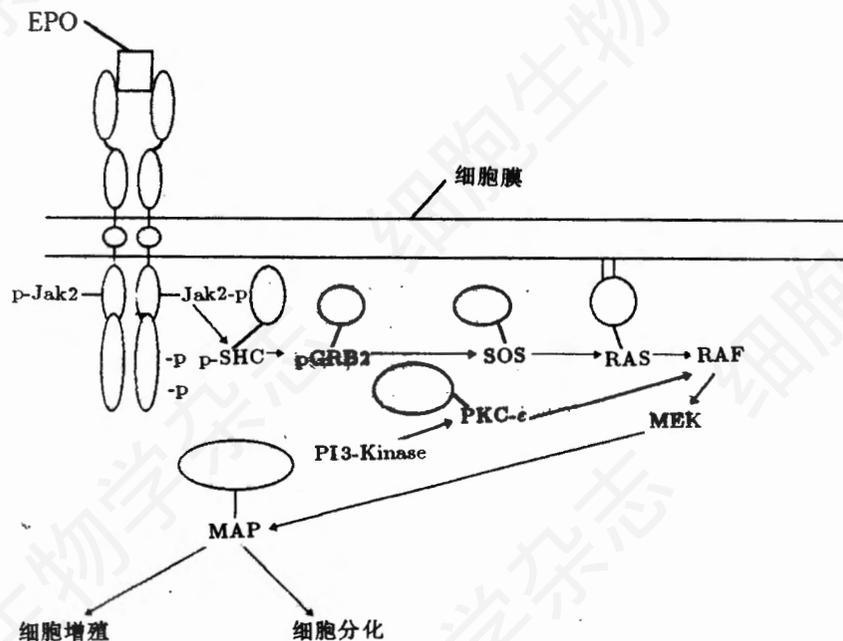


图2 EPOR介导的MAPK激酶激活(Klingmuller U., *Eur. J. Biochem.* 249, 637-647, 1997)

2) 蛋白酪氨酸磷酸酶(SH-PTP)在EPOR介导信号传递中的作用 EPO作用于EPOR后,磷酸化的EPOR Y425结合Syp(SH-PTP2)^[17]上SH2功能区,导致Syp分子空间结构发生改变,并显著增高其磷酸酶活性。另外, Jak2使Syp分子上酪氨酸残基磷酸化,并吸引GRB2。GRB2把含有磷酸酪氨酸残基的信号分

子依次递送给Syp,使被递送的分子脱磷酸化,促进其他信号传递途径(图3)。

Syp是EPOR介导信号传递途径中的正调控磷酸酶,另一种蛋白酪氨酸磷酸酶(SH-PTP1或HCP)只存在于造血细胞和少数几种其他细胞中。它对EPO和EPOR介导信号传递起负调控作用。最近的研究证明,HCP可引

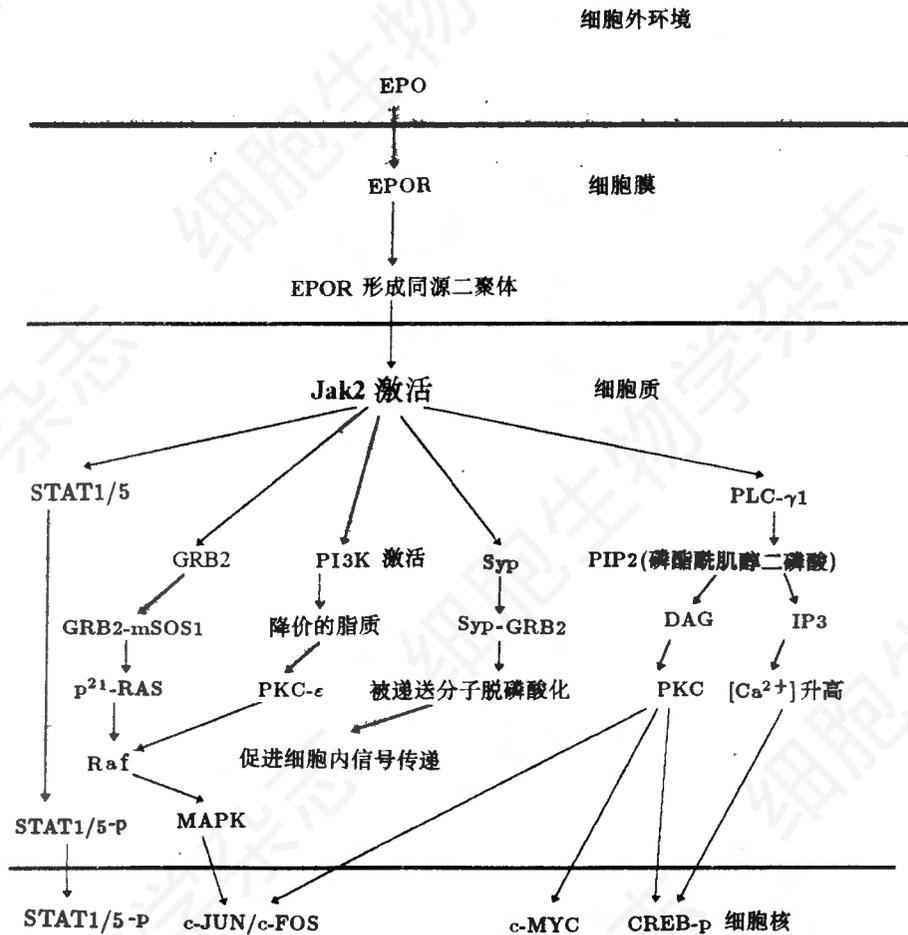


图 3 EPOR 介导的信号传递过程示意图

起 Jak2 脱磷酸化, 导致激活的 EPOR 产生的信号减弱, 使 Jak-STAT 信号传递途径和其他信号传递途径的信号迅速消失^[18]。

3) EPOR 介导接头分子酪氨酸残基磷酸化和接头分子在信号传递中的作用 如前所述, EPOR 介导 MAPK 途径激活可能通过接头分子 GRB2 实现。GRB2 是一种胞质蛋白质, 它含有一个 SH2 功能区, 在 SH2 两侧分别为一个 SH3 功能区^[19]。GRB2 通过 SH2 功能区结合于酪氨酸残基磷酸化的蛋白质如 EPOR 和其他分子。通过 SH3 功能区结合于哺乳动物鸟苷酸释放因子 (mSOS1)。mSOS1 将信号传递给 RAS, 导致 RAS 分子上的 GDP 和 GTP 交

换速度增加从而促进 RAF, MAPK 顺序激活。除 GRB2 外, Shc 也是一种接头分子, 它可能也在 EPOR 介导的信号传递中起作用^[20], 其氨基末端包含磷酸酪氨酸结合的功能区 (PTB) 和羧基末端的 SH2。在多种生长因子 (包括 EPO) 的作用下, Shc 分子中的 Y317 酪氨酸残基磷酸化。有实验表明: 过度表达 Shc 导致成纤维细胞转化和 PC12 细胞的神经分化作用^[21]。GRB2 可与磷酸化 (Y317) 的 Shc 结合, 提示 GRB2-Shc 复合物可能参与 EPO 介导的 RAS 激活途径。GRB2 作为一种接头分子可以直接或间接地结合酪氨酸残基磷酸化的 EPOR。GRB2 通过结合 Shc, Syp 或 HCP 等从而达到促进或抑

制EPOR介导的激活 MAPK 途径作用(图 2 和图 3)。

4) EPOR 介导的 PI3K 和 PLC- γ 1 激活及其作用机理 Klingmuller 等人^[22]用突变 EPOR 转染细胞,实验证明:突变 EPOR 胞质部分任何一个酪氨酸残基,不能抑制 EPO 介导的 EPOR 酪氨酸残基磷酸化和 EPOR 介导的细胞增殖。这些结果表明 EPO 介导的 EPOR 酪氨酸残基磷酸化发生于多个位点和这些磷酸化的酪氨酸残基在细胞增殖过程中有相互替代的作用。他们还证明^[23],EPOR 胞质远端酪氨酸残基 Y479 能维持红系祖先细胞正常细胞增殖和分化。这主要是由于 Y479 磷酸化后,结合 PI3K 调节亚单位 p⁸⁵蛋白,导致 MAPK 途径激活。PI3K 的激酶活性是红系祖先细胞分化和增殖过程中所必需的。因为他们用突变其他七个酪氨酸残基但保留 Y479 的 EPOR 转染细胞株,在 EPO 刺激下,突变型的 Y479 保留野生型 EPOR 一半的活性。但是,如果突变所有八个酪氨酸残基,MAPK 活性完全消失。除非 PI3K 被激活,否则,EPO 依赖的 Jak2 激活,Shc 酪氨酸残基磷酸化和 Shc-GRB2 复合物的形成是不足以激活 MAPK 途径的(图 2,3)。

EPO 介导信号传递过程除作用于 PI3K 并激活 MAPK 外,还引起细胞内储存钙离子释放入胞质,这主要是由于 Jak2 使 PLC- γ 1 酪氨酸残基磷酸化。Ren^[24]等人发现:EPO 作用 30 秒后可检测到 PLC- γ 1 活性,活性最高峰为 10 分钟。以后 PLC- γ 1 活性逐渐下降。EPO 介导 PLC- γ 1 酪氨酸残基磷酸化和 PLC- γ 1 激活使细胞内三磷酸肌醇(IP3)增加,并导致细胞内储存的钙离子释放入胞质。PLC- γ 1 激活使细胞内二酰基甘油(DAG)浓度升高,激活细胞内 cAMP 依赖的蛋白激酶(PKA)和蛋白激酶 C(PKC)。我们用 EMSA 实验证明 EPO 作用于 HEL 细胞后,细胞内 CREB 蛋白具有与 CRE(cAMP Response Element)结合的能力。另外,EPO 诱导的 HEL 细胞核中,可检测到特殊位点磷酸化的 CREB(cAMP response element

binding protein)蛋白。EPOR 介导 PLC- γ 1 激活以及顺序激活其他途径可能对 EPO 介导红系祖先细胞增殖和分化起重要作用(图 3)。以往研究发现:EPO 可通过蛋白激酶 C 使 MYC 表达增加,促进细胞增殖,现在可以推测蛋白激酶 C 激活和 MYC 表达增加可能是 EPOR 介导 PLC- γ 1 激活引起的。

5. STAT5 的靶基因以及它们对信号传递的影响

最新的研究表明:在造血细胞中有两个基因是 STAT5 的直接靶基因(CIS 和 OSM-M),它们编码的蛋白含有 SH2 功能区。Mui^[25]等人发现:IL-3 诱导的 Pim-1 和 Id-1 可以被 dn-STAT5 抑制(Dominant negative STAT5),但是,与 CIS 和 OSM-M 相反,在它们基因 5'-旁侧区不包含 MGF 功能区。由于 STAT5 的靶基因通常在其转录起始上游 200—300bp 区含有 GAS(IFN- γ activating sequence)或 MGF 元件,因此 Pim-1 和 Id-1 可能不是 STAT5 的直接靶基因。最近的报道表明^[26]:过度表达 CIS 可以部分抑制 EPOR 介导的细胞增殖。由于 CIS 包含 SH2 功能区,但缺乏其他功能区或酶活性,因此 CIS 可能掩盖激活的 EPOR 分子上磷酸酪氨酸残基,从而达到抑制由 SH2 功能区介导的信号传递作用。CIS 结合于 EPOR Y401 上,而 Y401 是 STAT5 激活必需的两个酪氨酸残基之一,因此 CIS 可能与其他具 SH2 功能区蛋白质竞争 EPOR 上磷酸化酪氨酸残基位点^[27]。如 Syp 可结合于 Y401 上,可正调控 RAS-MAPK 途径和 EPO 依赖的细胞增生。

OSM 和 CIS 均能被 IL-2,IL-3,和 EPO 激活,而且 OSM 基因启动子区域含有 GAS 类似序列。过量表达 dnSTAT5 可以抑制 OSM 和 CIS 表达,这些结果证明 OSM 像 CIS 一样是 STAT5 的靶基因。尽管 OSM 的生理功能还不清楚,人类 OSM 在细胞中可能具有多种功能。在人的造血细胞中,细胞因子可刺激 OSM 短暂表达。提示 OSM 是细胞间相互作用的局部调节因子。OSM 还能调节内皮细胞功能。在内

皮细胞中,OSM 刺激 IL-6 和 CSF(集落刺激因子)分泌,因此,在细胞因子激活的造血细胞中,OSM 可能作为一个自身调节因子。

四、结 束 语

尽管 EPOR 属于细胞因子受体超家族的成员,但是,EPOR 与家族中其他细胞因子受体不同,它只含有一条多肽链。在配体 EPO 刺激下形成同源二聚体。EPOR 的功能主要通过其受体胞质部分来行使。在近膜区域,Box1 对 Jak2 的激活和 Jak2 结合于 EPOR 起重要作用;Box2 对 EPOR 介导的细胞分化具有重要意义。从图 3 可见,EPOR、Jak2 在 EPO 介导的细胞内信号传递过程中起关键作用。EPO 介导的细胞增殖和分化则与 Jak2 的激酶活性有很大的关系。其他信号传递途径中重要信号分子如 GRB2,Shc,Syp,HCP,PLC-CY1 和 PI3K 均与通过其 SH2 功能区与 EPOR 相应的磷酸酪氨酸残基结合,然后在 Jak2 作用下使这些分子上酪氨酸残基磷酸化及这些分子行使接头分子和酶活性,促进 MAPK,PKC 和 PKA 等途径的激活。

参 考 文 献

- [1] Krantz S. B. ,1991,*Blood*,**77**:419.
 [2] Wu H. et al.;1995,*Cell*,**83**:59-67.
 [3] Wu H. et al.;1997,*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* ,**94**:1806.
 [4] Youssoufian H. et al. , 1993, *Blood* , **81**:

2223.

- [5] Li J. P. et al.;1990,*Nature*,**343**:762.
 [6] D'Andrea A. D. et al. ,1991,*Mol. Cell Biol.* ,**11**:1980.
 [7] Bazan J. F. et al. ,1989,*Biochem. Biophys. Res. Commun.* ,**164**:788.
 [8] Bazan J. F. et al. ,1990,*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* ,**87**:6934.
 [9] Yoshimura A. et al. ,1992,*J. Biol. Chem.* ,**267**:11619.
 [10] Miyazaki T. et al. ,1991,*EMBO J.* , **10**:3191.
 [11] Taniguchi T. ,1995,*Science*,**268**:251.
 [12] Darnell J. E. ,1994,*Science*,**264**:1415.
 [13] Schindler C. ,1995,*Ann. Rev. Biochem.* ,**64**:621.
 [14] Bittorf T. et al. ,1997,*Cell Signal*,**9**:85.
 [15] Quelle F. W. et al. ,1996,*Mol. Cell Biol.* ,**16**:1622.
 [16] Carroll M. P. et al. ,1991,*J. Biol. Chem.* ,**266**:14964.
 [17] Tauchi T. et al. ,1995,*Blood*,**87**:4495.
 [18] Klingmuller U. et al. ,1995,*Cell* , **80**:729.
 [19] Lowenstein E. J. et al. ,1992,*Cell*,**70**:431.
 [20] Barber D. L. et al. ,1996,*Blood*,**89**:55.
 [21] Obermeier A et al. ,1994,*EMBO J.* , **13**:1585.
 [22] Klingmuller U. et al. ,1996,*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* ,**93**:8324.
 [23] Klingmuller U. et al. ,1997,*Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* ,**94**:3016.
 [24] Ren H. Y. et al. ,1994,*J. Biol. Chem.* ,**269**:19633.
 [25] Mui A. L. F. et al. ,1996,*EMBO J.* , **15**:2425.
 [26] Yoshimura A. et al. ,1995,*EMBO J.* , **14**:2816.
 [27] Matsumoto A. et al. ,1997,*Blood*,**89**:3148.

Caspase 家族与细胞凋亡

郭淑贞 曾 定

(厦门大学肿瘤细胞工程国家专业实验室 厦门 361005)

细胞凋亡(apoptosis),亦称编程性细胞死亡(programmed cell death),是通过激活细胞内在死亡程序而发生的一种受控的细胞自杀过程,对维持机体的正常发育和组织状态有积极的生物学意义,并与一些疾病有关。关于细胞凋

亡调控基因的认识,最早来自秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis elegans*)的研究。该线虫在发育过程中,1090个细胞中的131个进入凋亡,已从中分离得到14个与细胞凋亡有关的基因。近年来随着对线虫、果蝇以及肿瘤发生(Bcl-2,