

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,

p53)研究的深入,对细胞凋亡过程,主要是Caspase (Cysteine aspartase; Casp 酶)家族与Bcl-2家族,已有较多了解。线虫细胞的凋亡由Ced-3执行,它裂解细胞内一些主要蛋白质并诱发DNA降解,导致细胞死亡,Ced-4是Ced-3的激活者,Ced-9是调控者,可阻抑Ced-3的凋亡作用。细胞凋亡的基本模式在生物界是高度保守的。哺乳动物的情况与线虫相似:ICE (Interleukin-1 β Converting Enzyme)类似于Ced-3, Apaf-1类似于Ced-4, Bcl-2类似于Ced-9;但队伍庞大,作用复杂。现将其中Caspase家族的一些主要内容简介于下。

家族成员

1993年Yuan等^[1]发现哺乳动物中的ICE与线虫中促使细胞凋亡的Ced-3蛋白有很高的同源性,引起了人们对这类蛋白酶在凋亡中作用的广泛深入研究。ICE是一种能将IL-1 β 前体(32kD)加工成分泌型有活性的细胞因子IL-1 β (17.5kD)参与炎症反应,属于切割位点在Asp的半胱氨酸蛋白酶类,今被命名为Casp酶;已被研究过的,在哺乳动物中至少有10种(表1)^[2],在果蝇中有3种,在线虫中只Ced-3一种。

Casp酶合成时都是酶原,须经切割才有活性。它可被粒酶B(Granzyme B,一种丝氨酸蛋白酶)和已活化的Casp酶等所激活。根据酶原N端被切割肽段的长短,Casp酶可分为长原域与短原域两类。长原域的主要起激发和调节凋亡的活化作用;其中Casp-8、-10是重要代表,它们都有2个约60个氨基酸的蛋白-蛋白作用基元(motif),称为DED(Death Effector Domain),调节与其他蛋白的结合及传递信号。短原域的主要进行蛋白质酶解作用,Casp-3、-6、-7等是主要代表。酶原被切割后释出大亚基(p17-20)与小亚基(p10-12),形成有酶活性的四聚体($\alpha_2\beta_2$)。其催化中心的半胱氨酸残基位于大亚基的保守肽段QACxG五肽中,但两

种亚基对催化都是必需的^[3,4]。

根据底物被切割部位前三个氨基酸残基的种类,Thornberry等^[5]将Casp酶分为三个亚类:(1)P4位主要为疏水性氨基酸残基——WEHD,如Casp-1、-4、-5;(2)P4位为天冬氨酸残基——DexD,如Casp-2、-3、-7;(3)P4位为枝链氨基酸残基——(IVL)ExD,如Casp-8、-9、-10、-6(表1)。

分 布

Casp酶家族广泛存在于人体各种组织中,但各成员分布与表达有一定的组织特异性。例如在子宫和胎盘中Casp-1(ICE)几乎不表达,而Casp-4(Ich-2)有较高表达水平^[6];脑中有大量的Casp-3(CPP32)^[7]、少量的Casp-7(ICE-LAP3和MCh-3 α)^[8]存在,其他成员则难以检出。Krajewska等报道了Casp-3在人体各组织细胞的存在情况,并指出它们在长寿细胞与短寿细胞中的含量有较明显差异^[9]。此外,Casp酶家族各成员常共存于同一细胞中,人的Jurkat T-细胞甚至含有该家族所有已知成员;它们在细胞中一般存在于细胞质中,偶尔也见于一些细胞的核中,在同一细胞内的具体作用情况尚有待探明。

作 用 底 物

Casp酶作用的底物种类较多,但主要对象是细胞骨架、DNA修复调节因子、RNA剪接以及细胞生活周期中的某些成员,而不是大范围地降解多种蛋白质。依其在凋亡中的作用,这些底物可归为三类:(1)一些Casp酶的酶原,如procasp-1、-3、-8、-10等;(2)凋亡时须使之失活的蛋白,如PARP、U1-70K、DNA-PK、D4-GDI、pRb、胞肘蛋白(fodrin)、肌动蛋白、核纤层蛋白等;(3)凋亡时须激活的蛋白,如PKC δ 、PKC ζ 、MEKK1、PITSLRE、SREBP-1、SREBP-2、DFF等^[4]。这些底物大部分在细胞

表 1 Caspase 家族

酶名称	同义词	活性部位*1	原域	同源性%*2 Ced-3,ICE		底物专一性*3	作用的小底物*4	已知或假定的多肽底物*5	参考文献
I 类 WEHD									
Casp-1	ICE, Ced-3	QACRG	长	28		WEHD	YEVDx >YVADx	Pro-IL-1 β , PITSLRE 激酶 α 2-1	Nature,356;768 Science,256;97
Casp-4	ICE _{rel} -I TX, ICH-2	QACRG	长	30	50	(WL)EHD	LEVDx >YEVDx	Pro-ICE	JBC,270;15250 JBC,270;15780 EMBO J, 14;1914
Casp-5	ICE _{rel} - II, TY	QACRG	长	25	52	(WL)EHD		非 Pro-IL-1 β	JBC,70;15870
I 类 DExD									
Casp-2	NEED2, ICH-1	QACRG	长	28	27	DEHD	YDVADx	非 PARP	Cell,78;739
Casp-3	CPP32, apopain, Yama	QACRG	短	35	30	DEVD	DMQDx >DEVDx	PARP, DNA- PKcs, PKC δ , actin, Gas2, PAK2, pro- casp-6,-9, MDM2, C1/ C2, HnRNP, 70kdU1 SnRNP,PIT- SLRE 激酶 α 2-1	JBC,269;30761 Nature,376;37
Casp-7	Mch3, ICE- LAP3, CMH-1	QACRG	短	33	<30	DEVD	DEVDx >DMQDx	PARP, C1/C2 HnRNP	JBC,271;1621 JBC,271;1825 Cancer Res, 55;6045
II 类 (IVL)ExD									
Casp-8	FLICE, MACH, Mch5	QACQG	长	32		LETD	IETDx	Pro-casp-3, -4,-7,-9	Cell,85;817 JBC,270;7795 PNAS,93;7464
Casp-9	ICE- LAP6, Mch6	QACGG	长			LEHD			JBC,271;16720 JBC,271;27099
Casp-10	Mch4, FLICE-2	QACQG	长	32		LE(Nle)D	IEADx	Pro-casp-3,-7	PNAS,93;7464
Casp-6	Mch2	QACRG	短	35	29	VEHD	VEIDx	Lamins A/C & B ₁	Cancer Res, 55;2737

引自文献: *1---[2], *2---[3], *3---[5], *4---[3], *5---[3].

核内,如 PARP、Rb DNA-PKcs、SREBPs 1、2、C1、C2、hnRNP、U1-70KD、MDM2、核纤层蛋白 A、B1、B2、C 等;另一部分在胞浆内,如 DFF、PKC、Huntungtin、PAK2、磷脂酶 A2、D4-GDI、Gas2、PITSLRE 激酶、胞肘蛋白、肌动蛋白等^[3]。

抑 制 剂

能抑制 Casp 酶活性的化合物可分为:天然的 Casp 酶抑制剂、人工合成的 Casp 酶抑制剂与拮抗 Casp 酶作用的三类。天然抑制剂主

要见于一些病毒产生的蛋白,如 CrmA (Cytokine Response modifier A)、p35 等;人工抑制剂主要是其活性中心抑制物,如 Ac-DEVD-CHO、zVAD-fmk 等(表 2);拮抗作用的有 Bcl-2、Bcl-X_L 等^[3,4]。

CrmA 是痘病毒产生的一种丝氨酸蛋白酶抑制剂(serpins)的多肽(38kD)。当它被水解时,裂解产物紧牢结合在丝氨酸蛋白酶的活性部位上,使酶失活。在体外试验中,CrmA 对 Casp-1 与 Casp-8 有很强的抑制活性(n mol/L

水平),也能抑制 Casp-3 与 Casp-6(μ mol/L 水平),但对 Casp-7 无效。CrmA 能阻断因结合 TNF、Fas 配体、生长因子耗尽、细胞外基质解脱、Reaper 蛋白等所引发的凋亡,推测它是作用于 Casp 酶途径的上游。但它对于异位产生的 Casp-2、糖皮质激素、离子辐照、DNA 损伤试剂、星形孢菌素、神经酰胺等所诱发的细胞凋亡不起作用;对于 Bcl-2 家族的 Bik 与 Bak 也无效。CrmA 还能使粒酶 B 失活^[3,4]。

表 2 Caspase 的抑制剂

Caspase	肽及化学的抑制剂 ^[4]	病毒的抑制剂 ^[4,2]	CrmA 的抑制作用 (IC ₅₀ , n mol/L) ^[2]
1	zVAD, YVAD, DEVD, NO	p35, CrmA, E8-FLIP	+(0.01)
2	zVAD	p35	-($>10^4$)
3	DEVD-CHO, zVAD, TPCK, NO	p35, CrmA?	-(1600)
4	zVAD, YVAD, DEVD	p35, CrmA	+(1.0)
5		CrmA	+(0.1)
6	zVAD, TLCK	p35, CrmA?	-(1400)
7	EVD, DEVD-CHO	CrmA	-($>10^4$)
8	zVAD, DEVD, IETD	CrmA, E8-FLIP	+(0.3)
9		CrmA	+(2.0)
10	DEVD	p35	+(17)

近来已从哺乳动物中找到 CrmA 类似物 PI9(Protease Inhibitor-9)。它可抑制 Casp-1 的凋亡作用,对 Casp-2、-8、-9、-10 也有较好的选择性;并可能阻抑在凋亡中对线粒体作用的 Casp 酶^[11,12]。

p35 是杆状病毒产生的一种蛋白,其主要功能是阻止被感染的细胞进入凋亡。虽然其结构不同于 CrmA,但起保护作用的机理却象 Serpin。当它结合到 Casp 酶后,于 DQMD↓G 部位被裂解,产物结合在酶不释出或释出缓慢,因而抑制 Casp 酶继续发挥作用。在体外实验中它对 Casp-1、-2、-3、-4 以及由 TNF 和 Fas 配体、糖皮质激素、果蝇凋亡蛋白、神经酰胺、离子辐照、NGF 耗尽等诱发的凋亡都有抑制效果,其作用范围比 CrmA 更广^[3]。

杆状病毒产生的另一类 Casp 酶抑制剂是

IAP(Inhibitor of Apoptosis)。它与 p35 在序列上无相似处,但在昆虫细胞中同样能抑制凋亡^[13]。近来还在果蝇和哺乳动物细胞中发现其类似物:XIAP、cIAP1、cIAP2 等。它们在分子近 N 端处有 1 至多个的“BIR”域,C 端有 RING 纹。人的 XIAP 可直接结合到活化的 Casp-3 与 Casp-7 而抑制其活性;但哺乳动物的 IAPs 都不能抑制 Casp-1、-6、或-8。IAPs 亦可作用于 Casp 酶的上游,包括与 TRAFs (TNF Receptor-Associated Factors) 结合,或与果蝇的凋亡蛋白结合而抑制其凋亡作用。IAPs 亦可阻断 Bax/Bak 的凋亡作用^[13,14]。

还有一类抑制剂称为 FLIP (FLICE-Inhibitory Protein)^[2,4,15],其分子中有类似 Casp-8 死亡效应域 DED 的结构。DED 是 Casp 酶彼此结合并与死亡接合蛋白 FADD(Fas-Associ-

ated Protein with Death Domain)结合所必需,而FLIP可能通过竞争结合Casp-8或-10,阻碍其与FADD结合,从而发挥抑制凋亡的效果。FLIP能抑制多种受体系统(如Fas、TNFR-1、TRAILR等)诱导的凋亡,但对辐照、细胞因子耗尽、星形孢菌素等引起的凋亡则无效果^[2,4]。从动物细胞中克隆出的FLIP又称为MRIT^[12]。

人工合成的Casp酶抑制剂主要有:根据Casp-1裂解底物IL-1 β 酶原位点YVHD而设计的四肽YVAD;根据Casp-3裂解底物PARP位点设计的DEVD;和根据Casp-6裂解核纤层蛋白位点而设计的VEID。这些肽的醛类化合物是可逆抑制剂,而其氯甲基-、氟甲基-及酰氧甲基酮化合物则是不可逆的。有报道Ac-YVAD-CHO是Casp-4及-1的强抑制剂,而对Casp-3及-7则作用很弱。Ac-DEVD-CHO是Casp-3、-7、-1及-4的强抑制剂,如果其P4的Asp残基被移去,生成Ac-EVD-CHO时,则对Casp-1及-4的Ki值增加3至20倍;而Casp-3与-7的Ki值则增加500至10⁵倍。一些不可逆抑制剂如Z-VAD-DCB或Ac-YVAD-CHN₂抑制Casp-1与-4的能力比抑制Casp-3及-7的能力大10—200倍。这些不同的作用效果可通过加大浓度或延长反应时间进行调节补偿^[16]。Casp酶抑制剂的研制也是近来研究热点之一,人们企图开发出一些小分子量的抑制剂,用于延长细胞寿命或治疗某些疾病引起的凋亡。

凋亡的作用途径

触发细胞凋亡的信号主要来自死亡受体、细胞因子耗尽、基因毒物伤害等。信号转导的途径现在还不很清楚,Casp酶途径可能是其中很重要的组成部分。一些实验揭示,在凋亡过程中,Bcl-2家族主要是调节者、检查员,Casp酶家族主要是执行者。在Casp酶中有些是平行起作用而另一些是先后起作用的;在Fas、TNF等死亡受体触发的凋亡中,具长原域的Casp

酶(如-8与-10)先被激活,活化了的Casp-8接着激活其下游的短原域的Casp-3、-6、-7等。

与Casp酶活化有关的细胞表面受体,主要是TNF/NGF受体家族成员,包括:TNFR-1、TNFR-2、FasR、DR-2、DR-3、CAR-1、CD32、CD40等。它们属于I型膜蛋白,胞外结合配体部分有2~6个富含组氨酸的重复亚区,中间一段为穿膜蛋白(TM),胞内部分为含有DD(Death Domain)的肽段,它可与细胞内含有DD的其他蛋白结合并传递细胞死亡或增殖的信号。

死亡受体的配体主要有FasL、TNF、TRAIL等。它们属于I型膜蛋白,合成时是酶原,须经蛋白酶降解成为可溶性细胞因子而发挥作用;但也有一些细胞分泌出可溶型的配体,可能由细胞表面未知的金属蛋白酶作用生成的。可溶型配体的作用能力较强。

受体结合上配体后可使这些蛋白寡聚化,寡聚化是生理应答所必需的。一些TNF受体也可以在没有配体情况下进行自寡聚;自寡聚化能力取决于细胞表面受体密度以及是否有适当的DD。受体寡聚化之后,胞浆内一些含有相似DD结构的蛋白会聚集在受体复合物上,传递凋亡或增殖的信息给下游的蛋白酶(如Casp酶)或蛋白激酶(如JNK蛋白激酶)。细胞内这些含有DD或类似结构的蛋白有FADD、TRADD、TRAF2、RIP、RAIDD、CRADD、Casp-8、Casp-10等,它们主要起着接合体(adaptor)的作用(Casp-8和-9还有蛋白酶的作用)。DD是一种同源蛋白相互作用的基元,含有6个反向平行两亲性 α -螺旋,促进形成受体三聚体,以便于接纳含有DD的多种接合体。FADD分子上除有DD外还有DED,可与Casp酶结合。近来发现一种新的接合体Daxx^[17],分子量~120KD,不含DD域,通过其C端部分与FasR结合,促进细胞凋亡;而单独Daxx过表达则无凋亡作用。

TNFR1受体作用有两条途径。其一,寡聚化的受体连上FADD后接纳Procasp-8将之活

化(或连上 RAIDD 后活化 Procasp-2)使细胞凋亡;另一条途径则连上 TRAFs,活化核因子 κ B(NF- κ B)而阻止凋亡。TNFR2 受体结合后可导致 TRAF2 蛋白水解,消除 NF- κ B 的活化而加强 TNFR 调控的死亡。Fas 受体也有两种应答方式。其一,通过 FADD/Casp-8 途径,使细胞凋亡,此作用可被 CrmA 抑制;其二,结合上 Daxx,进而激活 JNK 而导致凋亡,Bcl-2 可抑制其作用^[4]。引发细胞凋亡的信号很多,上面只是简要介绍通过激发死亡受体的作用途径,此外还有因细胞因子耗尽、基因毒物诱导、以及细胞生活周期程序设定而发生的凋亡等多种情况,对它们的作用机理还了解得不多。

其 他

近年来在果蝇细胞凋亡研究方面已取得一些突破^[2,4,18]。鉴定出了三种与死亡有关的基因:*rpr* (*reaper*)、*hid* (*head involution defective*)及*grim*。它们在细胞死亡之前短暂表达。结构上它们只在 N 端有些关系,现在尚未找到其序列与功能有关的线索,它们的作用途径还不清楚。已知道其中任一基因表达都会导致凋亡,表明它们有可能是分别起作用的;作为凋亡的调控者,通过一或几个 Casp 酶起作用,其活性都受 p53 抑制。有报道果蝇的 IAP(一种 Casp 酶抑制剂)会影响 Reaper 或 Grim 的作用,但对 Hid 无效;而 Hid 与 Reper 则可能有协同作用。Evans 等^[19]发现 Reaper 可促进在非洲爪蟾细胞质提取液中的大鼠肝细胞核的凋亡,在该提取液中 Reaper 有助于线粒体释出 Cyt C,与前述的 Casp-9/Casp-3 的活化情况相似。

线虫 Ced-4 作为一种接合子在 Ced-9 与 Ced-3 之间起作用。Ced-4 可促进哺乳动物及昆虫细胞由 Ced-3 执行的凋亡,而 Ced-4 单独过表达则无效。Ced-4 结合上 Bcl-2/Bcl-X_L 后会失去激活 Ced-3 的能力^[20,21]。哺乳动物的 Ced-4 类似物已被找到,称为 Apaf-1。在 Cyt C、dATP 以及 Casp-9 活化辅因子的协同作用下,

Apaf-1 构象发生变化,能与 Casp-9 很好结合而将它活化,接着级联活化 Casp-3 产生凋亡作用。与 Apaf-1 同时分离出还有一种 Cyt C(Apaf-2)和一种 45kD 尚未被鉴定的蛋白(Apaf-3),它们都在 Casp-3 的活化中起作用^[21,22]。

结 束 语

在哺乳动物细胞中找到的 Casp 酶已不下 10 种。为什么要有这么多种类的 Casp 酶?它们各自作用特点是什么?在细胞内的作用历程为何?现在尚未被充分阐明。虽然人们已在基因和蛋白质作用水平上知道了一些凋亡调控的情况,对 Bcl-2 家族、Caspase 家族、以及一些死亡受体有了一定认识,但对其中具体作用机理和途径还有很多没搞清楚,而且还有一些矛盾的报道(可能存在细胞类型不同、细胞因子不同、触发凋亡的信号不同、信息传递的途径不同,应答的生理效应不同等原因)。细胞凋亡是一个十分复杂的生理过程,参与调控的因子繁多,但毕竟不像细胞分化发育那样繁杂。随着研究的进一步深入,可望在不久将来能给出一幅轮廓较清楚的生物界基本通用的凋亡模式图。

摘 要

Caspase 家族的研究,对于了解细胞凋亡途径及各种相关疾病的诊治和药物的开发有重要作用。本文概述了这一家族的研究进展,介绍它们成员、分布、作用底物、抑制剂、可能的作用途径等。

关键词: 细胞凋亡 Caspase 家族 ICE/
Ced-3 家族

参 考 文 献

- [1] Yuan J et al., 1993, *Cell*, 75: 641-652.
- [2] Cory S et al., 1998, *Biochem. Biophys. Acta*, 1377: R25-44.
- [3] Villa P et al., 1997, *Trends in Biochem.*

- Scil.*, 22:388—393.
- [4] Kidd VJ 1998, *Annu. Rev. Physiol.*, 60:533—573.
- [5] Thornberry NA et al., 1997, *J. Biol. Chem.*, 272:17907—17911.
- [6] Kamens J. et al., 1995, *J. Biol. Chem.*, 270:15250—15256.
- [7] Fernandes-Alnemri T et al., 1994, *J. Biol. Chem.* 269:30761—30764.
- [8] Fernandes-Alnemri T et al., 1995, *Cancer Res.*, 55:6045—6052.
- [9] Krajewska M et al., 1995, *Cancer Res.*, 57:1605—1613.
- [10] Wang L et al., 1994, *Genes & Dev.*, 8:1613—1625.
- [11] Sprecher CA et al., 1995, *J. Biom. Chem.*, 270:29854—29861.
- [12] Schwatz SM et al., 1998, *Circulation*, 97:227—229.
- [13] Griffin DE et al., 1997, *Annu. Rev. Microbiol.*, 51:565—592.
- [14] Deveraux QL et al., 1997, *Nature*, 388:300—304.
- [15] Thome M et al., 1997, *Nature*, 386:517—521, 388:190—191.
- [16] Margolin N et al., 1997, *J. Biol. Chem.*, 272:7223—7228.
- [17] Yang X et al., 1997, *Cell*, 89:1067—1070.
- [18] Zhou L et al., 1997, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94:5131—5136.
- [19] Evans EK et al., 1997, *EMBO J.*, 16:7372—7381.
- [20] Wu D et al., 1997, *J. Biol. Chem.*, 272:21449—21454.
- [21] Vaux DL et al., 1997, *Cell*, 90:389—390.
- [22] Zou H et al., 1997, *Cell*, 90:405—413.

STATs 与细胞凋亡

王艾琳* 李 坚* 章静波

(中国医学科学院基础医学研究所 北京 100005)

细胞因子(cytokines)是由细胞分泌的一类小分子蛋白质,它们能与其他多种信号分子一起通过触发细胞内各种信号传导途径来调控诸多的细胞生命活动。其中包括生长、分裂、分化、病理过程(尤其是癌变),甚至死亡等。迄今已证明这些途径大多数较复杂,存在多步连续的,甚至是级联式的(cascade)生化反应系统。细胞通过该系统,使细胞外的刺激和细胞内的应答、激活以及细胞凋亡等效应相偶联,从而完成必要的生命活动,但迄今所知的细胞因子仅触发数个中间步骤的某些反应,并通过受体将信号经胞质而转导至核内,使相应基因转录而发挥其生物学效应。这一途径是由受体——酪氨酸激酶(PTK)——信号转导子与转录活化子(signal transducers and activators of transcription, STAT)——靶基因的激活来实现的^[1]。本文简要介绍 STATs 与细胞凋亡(apoptosis)的关系。

一、STATs 家族及其基本特性

象许多膜分子一样,STATs 是通过酪氨酸残基的磷酸化而受到调控的,它们有一个特殊区域即癌基因 Src 同源物 2(SH)₂ 区域,它可与含有磷酸化酪氨酸的其他蛋白质相互作用。此外,它们也如核转录因子一样,有 DNA 结合和转录活化区域。目前在哺乳动物发现的 STAT 包括 STAT₁(α/β P₉₁/P₈₄ 缺 38C 末端残基,含 Ser⁷²⁷)^[2], STAT₂, STAT₃, STAT₄, STAT_{5A}, STAT_{5B}, STAT₆(图 1)。

在小鼠,STAT₁ 和 STAT₄ 基因位于 1 号染色体,(而在人则位于 2 号染色体,即 2q¹²至 2q³³),STAT₃ 和 STAT_{5A}, STAT_{5B}, 基因位于小鼠 11 号染色体(人 12 号染色体即 12q¹³至

*吉林医学院 吉林 132001。