



图1 真核生物中 NS mRNA 降解模型(仿文献^[14])

- (1) 核糖体沿 NS mRNA 翻译到 Poly(A) 尾巴后被 Ski7p 识别
- (2) Ski7p C 端识别外切酶体并使其结合于 Poly(A) 尾巴的核糖体 A 位点, 其 N 端与外切酶体结合
- (3) 与外切酶体结合后的 Ski7p 募集(recruit) Ski 复合体
- (4) 外切酶体在 Ski7p 及 Ski 复合体协助下对 NS mRNA 快速脱腺苷后沿 3'→5' 方向水解

数的 0.7%) 包含聚腺苷酸化加工信号。

图 1 的降解模型表明真核生物的 NS mRNA 是在翻译过程中被识别后降解的, 但在其降解前已合成的蛋白质在体内如何水解, 目前还不清楚。不过研究表明, 在 NS mRNA 降解途径受到抑制的条件下, 其翻译生成的异常蛋白质含量随时间的延长而增加, 进而影响细胞的正常生长, 因此 NS mRNA 降解途径可有效地阻止异常蛋白质的产生, 维持细胞的正常生理活动^[7]。

参 考 文 献

- [1] Jacobs, J S. et al., 1998, *EMBO J.*, **17**(5):1497-1506.
- [2] Culbertson, M R. et al., 1999, *Trends Genet.*, **15**(2): 74-80.
- [3] Gonzalez, C I., et al., 2001, *Gene*, **274**(1-2):15-25.
- [4] Lykke-Andersen, J., 2001, *Current Biology*, **11**:88-91.
- [5] Keiler, K C., et al., 1996, *Science*, **271**:990-993.
- [6] Frischmeyer, P A. et al., 2002, *Science*, **295**: 2258-2261.
- [7] van Hoof, A., et al., 2002, *Science*, **295**:2262-2264.
- [8] Brown, J T., et al., 2000, *RNA*, **6**(3):449-457.
- [9] Araki, Y., et al., 2001, *EMBO J.*, **20**(17):4684-4693.
- [10] Wang, W., et al., 2001, *EMBO J.*, **20**(4):880-890.
- [11] Weiss, I M., et al., 1994, *Mol Cell Biol.*, **14**(12):8123-8132.
- [12] Wang, X., et al., 1995, *Mol Cell Biol.*, **15**(3):1769-1777.
- [13] Benard, L., et al., 1999, *Journal of Virology*, **73**(4): 2893-2900.
- [14] Maquat, L E., 2002, *Science*, **295**:2221-2222.

SMAD4/DPC4 基因与 TGF- β 超家族信号传导

石松林 李祺福*

(厦门大学生命科学学院细胞生物学研究室 厦门 361005)

摘 要 SMAD4 基因是一个肿瘤抑制基因。本文介绍了 SMAD4 基因和 SMADs 家族在 TGF- β 超家族信号传导中的作用, 并讨论了其抑制肿瘤的机制及其与肿瘤发生与发展的关系。

1996 年 Hahn 等报道了人类染色体 18q21.1 上的候选肿瘤抑制基因 SMAD4/DPC4 (deleted in pancreatic carcinoma, locus 4), 发现它在胰腺、胆、胃肠部的肿瘤中频繁的失活^[1]。Hahn 等发现, 约 90% 的胰腺癌染色体 18q 区域杂合性缺失, 应用 Southern 印迹分析和多重 PCR 技术对 35 例胰腺癌的 DPC4 基因进行分析, 发现其中 23 例(64%) 至少有一个纯合性缺失。Schutte 报道约 30% 的胰腺癌

DPC4 为纯合性缺失, 20% 为基因内突变^[2]。在其他一些癌症, 如头颈部癌、膀胱癌、乳腺癌、成胶质细胞瘤、肝细胞癌、肺癌、黑素瘤、骨肉瘤、卵巢癌、前列腺癌和肾细胞癌中, DPC4 也有突变, 突变的频率一般不超过 10%。DPC4 的胚系突变在家族性的青少年息肉病中也有报道。研究表明, DPC4 缺失与失

* 通讯作者。E-mail: chifulee@163.net

活和某些肿瘤的发生与发展具有密切的联系。

SMAD4 基因的主要功能作为序列保守的 SMADs 蛋白家族中的一员,参与转化生长因子 TGF- β 超家族在细胞内的信号传导,在 TGF- β 超家族的信号传导途径中处于中枢地位。

一、SMAD4 基因结构

人 SMAD4/DPC4 基因有 11 个外显子,10 个内含子。基因转录子长 2680bp,cDNA 全长为 1656 个碱基,编码 552 个氨基酸,其序列 GenBank 登陆号为 U44378。

SMAD4 基因的主要转录起始点位于翻译起始点的上游 132bp 处。启动子区域缺少经典的 TATA 和 GC 盒,但在转录起始点上游 32bp 处有一个 TATA 盒的类似结构(TAAAAT)。在上游 600bp 的范围内,有两个细胞特异性转录因子 Pit-1 和 4 个 F2F 结合位点,一个胶原酶基因启动子 AP-1 位点位于-1129 处。在上游 171bp 处有一段转录因子 HoxA-5 的同源序列(TTTAAAAATTA)。Hox 基因是哺乳动物胚胎发育的关键基因,尤其对于颈部和胸部的骨骼形成是必不可少的。在转录起始点上游 1kb 范围内,TA 和 TAAT 核心的频繁出现,提示 SMAD4 可能是 HB(homeobox)基因的靶点之一。HB 基因调控细胞间的信号转换因子及 HB 基因本身的表达。根据目前的研究,推测 HB 基因可能直接调节转录因子 SMAD4。

二、SMADs 家族及其蛋白结构与功能

目前发现哺乳动物的 SMADs 有 9 种,按其结构与功能,可以分为三类:

(1) 受体激活的 SMADs(R-SMADs),在脊椎动物中包括 SMAD1、2、3、5、8、9,在果蝇中为 Mad,在秀丽隐杆线虫中为 Sma 2、3。

(2) 协同 SMADs(Co-SMADs),在脊椎动物中主要是 SMAD4,在线虫中为 Sma4。

(3) 拮抗 SMADs(Anti-SMADs 或 I-SMADs),脊椎动物中为 SMAD6、7,线虫中为 Dad。Anti-SMADs 抑制 TGF- β 家族信号途径。SMAD7 通过与膜上受体的结合而阻碍 R-SMADs 的磷酸化,从而抑制活化素(activins)、TGF- β s 和骨形态发生蛋白(BMPs)信号的传导。而 SMAD6 与 SMAD1 竞争性结合,阻碍 SMAD1 与 SMAD4 形成异源聚合物,主要抑制 BMPs 信号途径^[3]。

SMADs 家族的蛋白结构具有很高的同源性。

以 SMAD4 为例,一级结构通常可分为三个区域:N 端区(MH1, MH—Mad homology)和 C 端区(MH2)及中间一段富含脯氨酸的连接区。R-SMADs 和 Co-SMADs 两类蛋白的 MH1 和 MH2 区域高度同源,Anti-SMADs 缺少 MH1 结构。R-SMADs 的 MH2 末端有一个磷酸化序列 Ser-Ser-X-Ser(SSXS)。位于 SMAD4 中间连接区 C-末端部分和 MH2 区域 N-末端之间的活性区 SAD(275-322),是转录激活活性所必需的。SAD 区域的平行 β 束(SAD- β)和大环状结构(SAD-loop),与 MH2 相连并围绕在其上,形成一个表面疏水结构^[4],是与其他蛋白的结合区,对于信号传导必不可少。

MH1 区域具有序列特异的 DNA 结合能力。在 MH1 上诱导突变检测其对 DNA 结合能力的影响,发现从 L43 - R135 的突变急剧降低了 SMAD4 与 DNA 的结合能力。

MH2 区域则具有多种活性,不仅具有转录活性,而且是形成同源/异源聚合物的结合位点。除了 SMAD3 与 c-Jun 的结合是通过 MH1 区域外,SMADs 蛋白与大多数蛋白的结合均通过 MH2 区域。晶体结构分析表明,MH2 三维结构是一个一端为三螺旋束,另一端为三个大环与一个 α -螺旋的 β 三明治夹心结构。MH2 区域可以相互结合形成三聚体,而 MH2 区域的 L3 环上的突变会破坏 SMAD4 与其他 SMADs 的异源聚合反应^[4],因此,推测这些异源聚合物可能是两个三聚体通过 L3 环相结合的六聚体。

三、TGF- β 超家族信号传导途径与 SMAD4 的中心作用

TGF- β 超家族信号分子包括 TGF- β s、BMPs、活化素/抑制素(activins/inhibins)、MIS(mullerian-inhibiting substance)和果蝇 Dpp(decapentaplegic complex)等,调控多种细胞的增殖、分化和凋亡的诱导及遗传物质的稳定性。TGF- β s 抑制上皮细胞的增殖,具有潜在的肿瘤抑制功能。

TGF- β s 信号途径可简单的概括如下:

(1) 信号的接收

细胞表面的两类跨膜 TGF- β 超家族信号分子受体复合物 T β R I 和 T β R II,都具有丝氨酸/苏氨酸激酶活性。当 TGF- β 超家族信号与其相应的 T β R II 型受体结合时,T β R II 发生自体磷酸化并与 T β R I 结合,T β R I 识别与 T β R II 结合的配体,三者形成

三聚体, T β R I 的 GS 结构域被磷酸化。

(2) 胞内信号的传递

锚蛋白 SARA (SMAD anchor for receptor activation) 结合非磷酸化 R-SMADs 的 MH2 结构域, 将其带给磷酸化的受体。活化的 T β R I 与 R-SMADs 的 MH2 区域上 SXS 短暂结合, 使之后两个 Ser 残基磷酸化 (TGF- β /活化素信号途径中的 R-SMADs 为 SMAD2, 3, BMPs 途径则为 SMAD1, 5, 8), 将原来因 MH1 和 MH2 分子内相互结合而无活性的 R-SMADs 激活。分子伴侣 TRAP1^[5] 将 SMAD4 带到受体复合物的附近, 使后者与活化的 R-SMADs 结合形成异源复合物。进一步研究发现, 在溶液中 SMAD4 的 MH2 区域形成了三聚体^[4], 这提示 R-SMADs 和 SMAD4 形成的异源复合物可能是由两个 R-SMADs 与一个 SMAD4 或两个 SMAD4 与一个 R-SMADs 形成的异源三聚体。但 Wu 等^[6]认为: R-SMADs 和 SMAD4 之间形成的是一个稳定的异源二聚体。

在哺乳动物 TGF- β /BMP4 信号途径中, 此异源聚合物中 SMAD4 的 SAD 区域特异性结合一种 SMIF 蛋白^[7], 形成 R-SMAD-SMAD4-SMIF 异源聚合物。入核后的异源聚合物在转录协同激活因子 P300/CBP 的协同 (可使染色质结构松散, 促进 SMAD 聚合物结合靶基因) 下, 具有强烈的转录活性。

(3) 核移位

此后, 胞内信号传递的结果是使异源复合物进入细胞核内。Xiao 等^[8]发现, SMAD1 正常穿梭于细胞核与细胞质之间需要 N-末端 NLS (nuclear localization signal (NLS)-like motif) 和 C-末端富含亮氨酸的 NES (functional nuclear export signal) 参与。SMAD3 的 C-末端磷酸化使分子构象发生改变, 输入因子 importin- β 1 结合 N-末端暴露出来的 NLS 并在 Ran 蛋白帮助下介导 SMAD3 的核输入^[9]。与 SMAD1, 3 相比, SMAD2 的核输入则需要 MH2 上一段特定区域, 这一区域具有依赖胞质因子的输入活性^[8]。尽管没有 SMAD4 的协同, R-SMADs 也可以磷酸化并进入核内, 但 SMAD4 可以稳定异源复合物的结构, 因而 SMAD4 对这一异源复合物的转录活性是必不可少的。目前对核移位的具体机制还不了解。

(4) 目的基因的转录活性的激活或抑制

当异源复合物进入核内后, 与靶基因的作用有两种方式:

第一种方式是 SMADs 的 MH1 区域直接与 DNA 序列特异结合, 激活或抑制基因的转录活性。果蝇的

Mad 蛋白是第一个确认与 DNA 结合的 SMADs 蛋白。随后又证明 SMAD3 和 SMAD4 也可以通过 MH1 保守的 β 夹夹环与 DNA 序列 SBE (SMAD binding elements, SBEs) 结合^[10]。SMAD4 识别并结合 SBE 的 5'-AGAC-3' 序列, R-SMADs 则结合到 "AGAC" 或它的互补序列 "GTCT" 上, 其中 "GAC" 序列对于 SMADs-SBE 的结合最为重要, 而 "GAC" 周围的序列则影响 SMADs-SBE 的结合效率。

例如 SMAD4 能与胶原酶基因启动子 AP-1 位点重复的 "GTCTAGAC" 序列结合。SMAD2 和/或 SMAD3 与 SMAD4 形成异聚体, 协同活化 PAI-1 (纤溶酶原激活物抑制剂-1) 启动子和 Jun B 启动子, DNA 的结合位点为 "CAGACA"。实验证明, EBV (Epstein-Barr) 病毒感染的 BL 细胞中, SMAD4 直接结合到 Qp 启动子的 -50 到 -37 序列上, 抑制了 Qp 的转录活性^[11]。SMAD3, 4 可与 SMAD7 基因增强子中 "GTCTAGA" 序列结合, 促进 SMAD7 基因的转录。SMAD1 和 SMAD4 与 Id1 基因上增强子序列的两个 DNA 结合单元: 一系列重叠的 GC 盒和三个重复的 CAGAC 盒的结合激活 BMPs 调节的 Id1 基因的转录活性^[12], 促进了 BMPs 的抗成肌细胞作用。当有 TGF- β 信号时, Myc 蛋白从 p15^{INK4B} 基因启动子上的 Miz-1 (Myc-interacting zinc-finger protein 1) 蛋白解离下来, SMAD2-SMAD3-SMAD4 复合物与 DNA 及 Spl 蛋白结合, 激活 p15^{INK4B} 的转录^[13], 而 p15^{INK4B} 是 CDK (cyclin-dependent kinase) 的抑制物, 抑制上皮细胞的增殖。

第二种方式是异源复合物进入核内后与其他的转录调节蛋白结合, 然后在其介导下与特异的 DNA 序列结合, 从而调节基因的转录。例如在 SMAD 转录复合物 ARF (activin response factor) 中, FAST-1 (forkhead activins signal transducer 1) 的 C-末端与 SMAD2 的 MH2 结合, 然后 FAST-1 与 Mix. 2 同源基因启动子的活化素反应单元 ARE 相结合, SMAD4 在 ARF 中结合 SMAD2 并通过 MH1 稳定 ARF 与 DNA 形成的复合物^[14]。近来发现, SMAD3 可以和一些转录因子如 c-Jun/c-Fos 相结合。SMAD2, 3 以及 SMAD4 可与转录协同激活因子 P300/CBP 结合, 这一结合对 SMAD4 的 SAD 的激活是极为重要的。核蛋白 MSG1 特异性地与 SMAD4 的 SAD 结合, 在 P300/CBP 协同下强烈激活靶基因的转录活性。目前发现与入核的异源复合物作用的核蛋白还有 SIP1 (SMAD-interacting protein-1)、TGIF (TG-interacting factor)、OAZ (Olf1/EBF-associated zinc finger)、P/CAF、

Swift (*Xenopus* SMAD wing for transcriptional activation)、Ski 和 SnoN 等^[7]。

从以上 TGF- β 超家族的信号途径可以看出,各种 TGF- β 超家族信号分子引起相应的特异性反应。这种反应的特异性是通过膜上的相应信号受体选择性地磷酸化不同的 SMADs 蛋白,以及通过核内各种转录因子与 SMADs 蛋白的特异性结合而实现的。肿瘤抑制因子 SMAD4 与各种不同的 SMADs 蛋白的协同作用是 TGF- β 超家族的信号传导中的关键环节。一旦 SMAD4 缺失或突变,整个 TGF- β 超家族信号传导网络就会被破坏,也就失去了对细胞增殖的抑制作用,失去一个潜在的抑制肿瘤发生的关卡。

近来一些证据显示,SMAD4 还涉及到其他信号途径。Diane^[15]等发现:TGF- β 通过 SMAD4、MEK1 和 Ras 等蛋白激活了 MAP (mitogen-activated protein) 激酶 ERKs 和 p38 的活性,负显性的 SMAD4 则会阻碍 MAP 激酶的激活。ERK 的活化对于转录调节因子 AP-1 与 DNA 的结合是非常重要的。研究表明,多种因子可以激活 ERK 途径,在 MAP 激酶信号途径和 SMADs 之间存在多种作用机制。SMAD3/4 的 MH1 还可与磷酸化的转录活化因子 ATF-2 的锌指结构结合,刺激 cAMP 相关基因的转录。上文提到的与 SMAD4 结合的 SMIF,其 N 末端序列(1-131),包括与 SMAD4 结合的区域,都属于 EVH1/WH1 区域家族——一个出现在各种涉及细胞骨架完整性的蛋白里的家族。哺乳动物 Ena (Mena)和 Ena/VASP 类似蛋白的 EVH1/WH1 区域能特异性识别多聚脯氨酸 II 型结构,通过一个 V 形凹沟与脯氨酸丰富的受体结合^[16]。SMIF 蛋白结构和功能的揭示,提示 SMAD4 可能通过与 EVH1/WH1 序列家族的结合,在多种真核细胞信号传导中扮演重要角色。现有的证据表明,SMADs 可能与细胞中传递的各种信号包括从 Ras/MAPK 信号途径到 Wnt/ β -catenin 信号和激素信号有关^[17]。

四、与肿瘤的关系

TGF- β 最显著的生物学效应是对上皮细胞的生长抑制,此外还包括对分化与凋亡的诱导及对遗传物质稳定性的维持。当肿瘤细胞丧失对 TGF- β 生长抑制的敏感性,过多产生的 TGF- β 可能作用于肿瘤细胞和基质细胞,产生浸润和转移,诱导血管的生成,抑制抗肿瘤免疫反应^[18]。SMAD4 基因在 TGF- β 信号通路中编码一个关键的细胞内信使,可以假设:SMAD4 的缺失在肿瘤的发展中解除了 TGF- β

信号途径的生长抑制效应。

SMAD4 的纯合性突变对小鼠胚胎发育是致命的。年幼的杂合子小鼠表型正常,但老龄小鼠却生出和人类青少年息肉相似的胃与十二指肠息肉^[19]。Xu 等^[20]报道,仍然表达 SMAD4 的小鼠 (SMAD4 + / -) 在 6-12 个月时在胃与十二指肠基底部和腔部会生出息肉,随年龄增加,腔部息肉会增生、发育异常、发展为原位癌并最终具有浸润性。这表明 SMAD4 的表达不足已足以触发肿瘤的发生。很多数据表明,在胰腺肿瘤恶变过程中,SMAD4 的失活大约在原位癌或浸润癌阶段,SMAD4 的失活意味着肿瘤恶变的开始。

SMAD4 的肿瘤抑制功能在于它介导 TGF- β 的生长抑制作用。但事实上,几乎所有的原发和转移性胰腺内分泌癌 (19/20) 都表达 SMAD4, SMAD4 基因极少涉及胰腺的内分泌肿瘤的发生^[21]。而 TGF- β 的作用也非常复杂,它既在肿瘤发生早期起着潜在的抑制作用,又在后期有促进作用。TGF- β 对肿瘤的促进作用可能部分在于它的旁分泌效应。TGF- β 发挥其局部和整体的免疫抑制作用,直接影响了宿主的免疫系统,而且通过降低肿瘤细胞的主要组织相容性复合物 II (MHC II) 的表达,间接参与了免疫调节。TGF- β 还能诱导血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 的表达,促进肿瘤血管生成。而且 TGF- β 诱导肿瘤细胞从上皮到间叶细胞的转化,也有助于肿瘤的浸润迁移。SMAD 蛋白在这些过程中的作用还有待阐明。

SMAD4 的缺失在肿瘤发生中的作用可能有多种机制,先前的研究主要集中在 SMAD4 对 TGF- β 信号途径肿瘤抑制功能的介导上。体内生长实验表明,SMAD4 在人类癌细胞中的重新表达重建了 TGF- β 信号通路、凋亡的诱导及对肿瘤生长的抑制,但不能抑制肿瘤发生^[18]。体外实验中却既不能影响细胞的生长,也不能恢复 TGF- β 信号通路^[22]。Irmgard 等的^[18]实验还证明:对血管发生开关的控制,是 SMAD4 抑制肿瘤作用的机制之一,并且确定 VEGF 和 TSP-1 (血小板反应素-1) 是 SMAD4 信号通路的相应靶点。

Müller 等^[22]报道,SMAD4 诱导浸润抑制因子 E-钙黏着蛋白和 P-钙黏着蛋白的表达,重建了上皮形态,这提示可能存在着 SMAD4 抑制肿瘤作用的另一条新途径。Chen 等^[23]报道,TGF- β 活性的增强引起蛋白聚糖 biglycan (BGN) 在纤维症和结缔组织的过表达。很多胰腺癌细胞株 (8/18) 表达 BGN

mRNA。因为BGN表现出对胰腺癌细胞的抑制作用,SMAD4介导的TGF- β 效应可能代表了SMAD4的一种新的肿瘤抑制功能:通过自体抑制的BGN的表达来抑制肿瘤增殖。Paul^[24]的数据显示p21^{waf1}也是SMAD4的靶基因。p21^{waf1}基因产物为一种细胞周期蛋白依赖性激酶的抑制蛋白,通过调控细胞周期的过程,参与细胞的生长、分化、衰老及死亡。

许多细胞生长、分化和肿瘤形成的转录调节因子都已经被鉴定和克隆。但目前还难以确定这些转录调节因子的下游基因。SMAD4调节的靶基因可能还包括SMAD7、AP-1、PAI-1、uPA、Jun B、Qp、Id1、VEGF、TSP-1、BGN、p21^{waf1}、p15^{INK4B}等基因。

综上所述,SMAD4在TGF- β 超家族信号传导中起着关键作用,对于细胞的增殖、分化、凋亡和免疫调节有着重要的调控作用。目前对SMAD4尚待进一步深入研究的有:1. SMADs复合物的入核机制;2. SMADs复合物下游基因的调控机制;3. SMADs途径与其他信号途径的关系。SMADs作为在胰腺癌等胃肠道肿瘤中出现高频缺失的基因,其深入研究不仅对高死亡率胰腺癌的治疗有着现实意义,而且对了解细胞信号调控机制,进一步研究肿瘤发生与发展也有着重要理论意义。

参 考 文 献

- [1] Hahn, S. A., et al., 1996, *Science*, **271**: 350-353.
- [2] Schutte, M. S., et al., 1996, *Cancer Res*, **56**(11): 2527.
- [3] Wu, D. N., et al., 2001, *Molecular and Cellular Endocrinology*, **175**: 111-121.
- [4] Qin, B., et al., 1999, *Structure*, **7**: 1493-1503.
- [5] Jens, U., et al., 2001, *J. Biol. Chem.*, **276**(22): 19495-19502.
- [6] Wu, J. W., et al., 2001, *J. Biol. Chem.*, **276**(23): 20688-20694.
- [7] Bai, R. Y., et al., 2002, *Natural Cell Biology*, **4**: 181-190.
- [8] Xiao, Z., et al., 2001, *J. Biol. Chem.*, **276**: 36404-39410.
- [9] Kurisaki, A., et al., 2001, *Mol. Biol. Cell.*, **12**: 1079-1091.
- [10] Yagi, K., et al., 1999, *J Biol Chem.*, **274**: 703-709.
- [11] Liang, C. L., et al., 2000, *Virology*, **277**(1): 184-192.
- [12] López-Rovira, T., et al., 2002, *J. Biol. Chem.*, **277**(5): 3176-3185.
- [13] Rosemary J., et al., 2001, *Trends in Cell Biology*, **11**(11): S44-S51.
- [14] Roberts, A. B., et al., 1999, *Microbes and Infection*, **1**: 1265-1273.
- [15] Diane, M., et al., 2001, *Am J Physiol Cell Physiol*, **281**: C311-C319.
- [16] Callebaut, I., et al., 2002, *FEBS Letters*, **519**: 178-180.
- [17] Moustakas, A., et al., 2001, *Journal of Cell Science.*, **114**: 4359-4369.
- [18] Schwarte-Waldhoff, I., et al., 2000, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **97**(17): 9624-9629.
- [19] Makoto, M., et al., 2000, *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **11**: 147-157.
- [20] Xu, X., et al., 2000, *Oncogene*, **19**(15): 1868-1874.
- [21] Scarpa, A., et al., 2002, *Virchows Arch*, **440**: 155-159.
- [22] Müller, N., et al., 2002, *Oncogene*, **21**(39): 6049-6058.
- [23] Chen, W. B., et al., 2002, *J. Biol. Chem*, **277**: 36118-36128.
- [24] Chiao, P. J., et al., 1999, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **880**: 31-37.

尿激酶受体研究进展

孙自勇 王石泉 吴佳平 陈均勇 刘建宁*

(南京大学分子医学研究所 南京 210093)

摘 要 细胞表面的尿激酶受体是一种高度糖基化的蛋白质,通过糖基磷脂酰肌醇锚定在细胞膜上。尿激酶受体除能与尿激酶或尿激酶原结合外还与玻连蛋白,整合素, α_2 巨球蛋白受体-低密度脂蛋白相关蛋白等相互作用。细胞表面的尿激酶受体不仅能促进纤溶酶原的激活、细胞外基质的降解,一些生长因子的释放或活化,而且还参与细胞粘附以及尿激酶/纤溶酶原激活物抑制剂复合物的代谢和细胞迁移。在肿瘤患者血液中可溶性尿激酶受体含量显著高于正常人,因而对尿激酶受体含量的测定可作为临床肿瘤诊断的指标。动物实验结果表明,阻断尿激酶与尿激酶受体的结合或抑制尿激酶受体的表达可显著抑制肿瘤的浸润及转移。

纤溶酶原激活系统的功能不仅表现在血栓溶解方面,而且在胚胎生成,血管生长,伤口愈合,肿瘤转移和浸润过程中也起着重要作用。在纤溶酶原激活

基金项目:杰出青年基金,NO. 30025011;教育部重大科技研究项目,NO. 00-03。

* 通讯作者。E-mail: immnjuen@jlonline.com