

世界华人消化杂志®

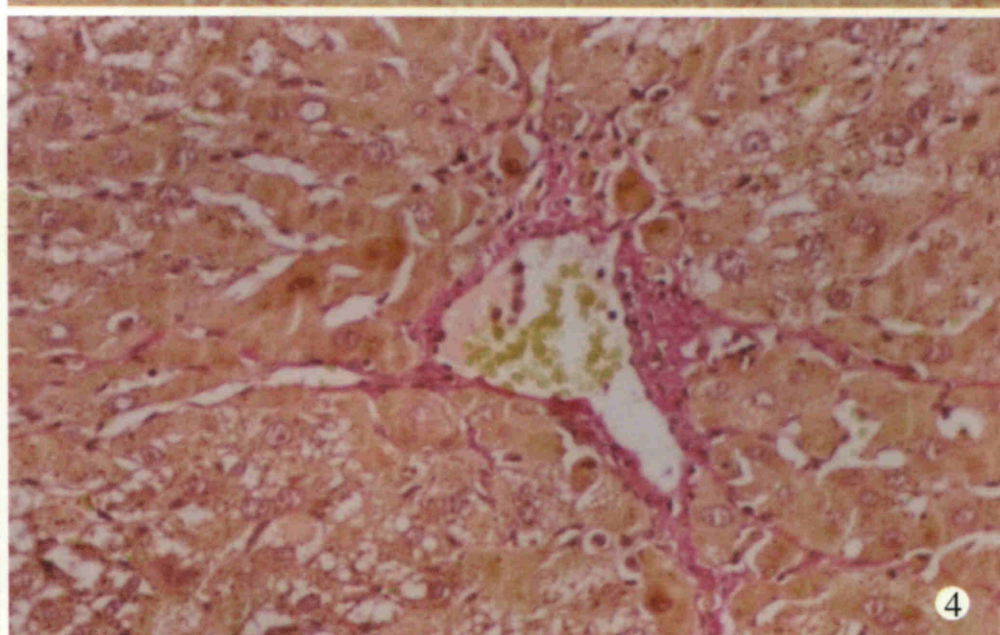
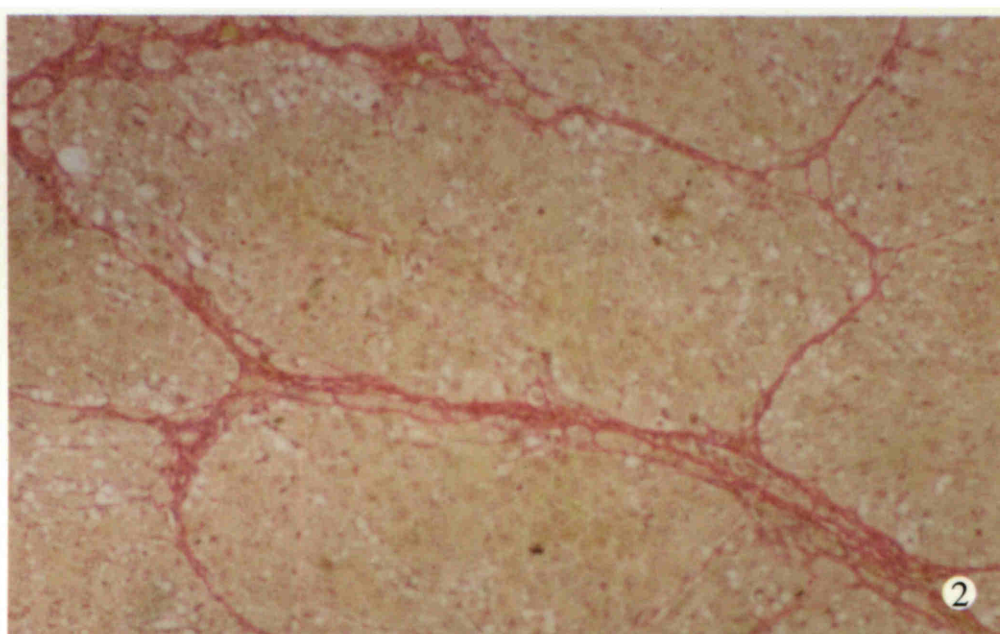
WORLD CHINESE

JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2003年7月15日 第11卷 第7期

(Volume 11 Number 7)



7/2003

ISSN 1009-3079



名誉总编辑

潘伯荣

总编辑

马连生

World Journal of Gastroenterology® 被 SCI® -E, Research Alert, Current Contents® /Clinical Medicine, Journal Citation Reports, Index Medicus, MEDLINE, Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2002 年 JCR® 报告 WJG 影响因子 2.532. 世界华人消化杂志® 被 Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica 收录. 2001 年中国科技期刊引证报告: 世界华人消化杂志® 影响因子 3.733, WJG 影响因子 2.920.

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

● 目 次 ●

2003 年 7 月 15 日 第 11 卷 第 7 期 (总第 111 期)

述 评

- 881 一种新型传染病: 严重急性呼吸综合征 聂青和, 罗新栋, 惠武利
888 病毒性肝炎发病机制中的反式调节机制 成军
897 老年消化系疾病的中西医结合治疗 张万岱

肝 癌

- 900 经动脉灌注蜂毒素-聚乳酸/羟乙酸微球治疗大鼠肝肿瘤 凌昌全, 李琦, 刘晓华, 陈庆华, 彭永海, 罗若茵, 黄雪强
904 大鼠肝癌形成过程中癌基因表达变化的意义 薛玲, 廖冰, 赵国强, 胡瑞德, 车丽洪, 董郡
908 参白胶囊诱导肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡 吴苏冬, 刘长利, 王慧川, 鲍德虎
912 肝细胞癌肝动脉化疗栓塞后 PCNA 和 nm23-H1/NDPK 的研究 冯勇, 赵玲, 张爱华, 刘康达, 刘来村, 王彦辉, 尹进强, 杨秉辉
916 TDI-FP 法分析肝细胞癌组织中 HBV 核心启动子双突变 吕贯廷, 卢冰, 白玉杰, 张剑, 阎小君

病毒性肝炎

- 920 基因表达谱芯片技术筛选乙型肝炎病毒 X 蛋白反式调节基因 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩
925 乙型肝炎病毒 X 蛋白反式激活基因 10 的克隆化研究 成军, 刘妍, 洪源, 王琳, 钟彦伟, 董菁, 王刚
930 基因表达谱芯片技术筛选丙型肝炎病毒非结构蛋白 3 反式调节靶基因 成军, 刘妍, 洪源, 王建军, 杨倩
935 丙型肝炎病毒非结构蛋白 5A 反式激活基因 10 的克隆化研究 成军, 刘妍, 洪源, 王琳, 钟彦伟, 董菁, 王刚
939 应用表达谱芯片技术对丙型肝炎病毒非结构蛋白 5A 反式调节基因的研究 洪源, 刘妍, 成军, 杨倩, 王建军
943 应用表达谱芯片技术对截短型乙型肝炎病毒表面抗原中蛋白反式调节基因的研究 洪源, 刘妍, 成军, 杨倩, 王建军
947 丙型肝炎病毒核心蛋白上调细胞周期调节蛋白 Wee1 基因表达研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰
951 丙型肝炎病毒核心蛋白上调 NIP3 基因表达研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰
955 丙型肝炎病毒核心蛋白上调层粘蛋白 B1 链基因启动子表达活性的研究 杨倩, 刘妍, 成军, 王建军, 杨艳杰, 张树林
959 丙型肝炎病毒核心蛋白结合蛋白 6 上调新生多肽相关复合物 α 多肽基因的表达 杨倩, 刘妍, 成军, 李克, 王建军, 洪源, 张树林
963 乙型肝炎肝纤维化及癌变时脾脏超声影像, HBV e 系统及 APF 水平 柯伟民, 林国莉, 叶一农, 赖菁, 李建国
966 乙型肝炎病毒核壳蛋白变异株在 HepG₂ 细胞的 HLA-I 表达 陈伟红, 何海棠, 张明霞, 刘志华, 周永兴

基础 研究

- 970 联合应用粉防己碱与甘草酸抑制肝纤维化大鼠细胞外基质表达 王志荣, 陈锡美, 李定国, 魏红山, 黄新, 展玉涛, 陆汉明
975 复方红景天干预肝纤维化大鼠胶原代谢 曾维政, 吴晓玲, 蒋明德, 邓桂英, 陈晓斌, 张勇, 秦建平, 徐辉
979 选择性环氧合酶-2 抑制剂 Celebrex 对胰腺癌 PGE₂ 和血管内皮因子表达的影响 谢传高, 王兴鹏, 董育玮, 杜勤, 蔡建庭, 钱可大
982 早期肠道营养减轻烧伤后肠黏膜损伤的机制研究 彭毅志, 袁志强, 肖光夏
986 胃肠道平滑肌细胞作为 eNOS 基因转移靶细胞的研究 宁守斌, 张忠兵, 沈茜, 谢渭芬, 杨秀疆, 赵新, 信栓力
990 内皮素-1 特异性抗体对应激性胃黏膜损伤的保护作用 段义民, 李兆申, 湛先保, 龚燕芳, 许国铭
994 肠三叶因子在胃黏膜应激性损伤中的修复作用 李兆申, 聂时南, 湛先保, 龚燕芳, 屠振兴, 许国铭
997 p⁵³ 突变与 VEGF 在大鼠胃癌中的表达及中药胃康宁的防治作用 李庆明, 余谦, 闵存云

焦 点 论 坛

- 1001 乙型和丙型肝炎病毒蛋白反式激活作用机制及其意义的研究进展 成军
1002 乙型肝炎病毒表面抗原基因启动子 I 结构及调节研究 李强, 成军, 程明亮, 钟彦伟
1004 乙肝病毒表面抗原基因启动子 II 的结构及调节研究 梁耀东, 成军, 陆荫英, 吴君, 程明亮
1006 乙型肝炎病毒核心启动子的结构及调节研究 杨艳杰, 成军, 陈东风, 刘妍, 杨倩, 王建军
1008 乙型肝炎病毒增强子的结构和调控研究 王建军, 成军, 刘妍, 张忠东, 杨倩, 杨艳杰
1011 丙型肝炎病毒核心蛋白反式激活作用的研究 杨艳杰, 成军, 陈东风, 钟彦伟, 张忠东, 李强

焦点论坛	1014 丙型肝炎病毒复制子的研究 纪冬, 成军, 王建军 1018 丙型肝炎病毒 NS5A 蛋白的反式激活作用研究 王建军, 刘妍, 成军, 杨倩, 杨艳杰 1020 丙型肝炎病毒 5' - 非翻译区的结构与功能研究 杨倩, 成军, 刘妍, 王建军, 张树林 1023 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对 14-3-3 蛋白信号转导的影响 成军 1027 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对蛋白酪氨酸激酶信号转导的影响 张忠东, 成军, 钟彦伟, 张树林
课堂讨论	1031 北京大学医学部研究生分子肿瘤学课堂讨论及学术论坛纪要 吕有勇, 许小青
文献综述	1035 骨髓源性肝干细胞的研究进展 杨明智, 彭志海 1037 ERK 信号传导通路与肝星状细胞周期调控 蒋明德, 马洪德, 解方为 1040 趋化因子与肝病的研究进展 胡迎宾, 田德安, 刘南植 1043 游离脂肪酸、胰岛素抵抗与非酒精性脂肪性肝炎 高志强, 陆付耳 1046 KAI1 基因在胰腺癌中抗转移作用的研究 任丽楠, 刘民培, 郭晓钟, 徐建华, 安天义 1050 结直肠癌发病率及解剖部位变化趋势 谢正勇, 卿三华 1054 微阵列技术及其在消化系疾病研究中的应用进展 李新华, 张万岱, 肖冰, 张振书 1059 NO 和 VIP 与胃肠电 - 机械活动的关系 章敏, 曲瑞瑶 1064 TK 基因治疗胃肠道肿瘤的研究进展 刘占奎, 张超 1068 自由基损伤在幽门螺杆菌相关胃病中的作用 陶惠, 朱道银, 邹全明, 毛旭虎
消 息	907 欢迎订阅 2003 年度世界华人消化杂志 915 欢迎订阅 2003 年度 World Journal of Gastroenterology® 946 世界华人消化杂志和 WJG 获得商标注册 950 中国科技期刊走向世界的步伐正在加快 954 世界华人消化杂志和 World J Gastroenterol 电子版目次 985 美国国立医学图书馆 2002 年度收录中国医学期刊名单 993 世界胃肠病学杂志英文版获得 2003-2004 年国家自然科学基金重点学术期刊专项基金资助 1030 世界胃肠病学杂志英文版获得第二届国家期刊奖百种重点期刊 1053 WJG 搭建我国消化学基础和临床研究惟一国际交流的平台 1058 提供您使用世界华人消化杂志和 World J Gastroenterol 电子版 1063 世界华人消化杂志获得 2001 年度百种中国杰出学术期刊 附 1 Journal Citation Reports 2002-China 附 2 Journal Citation Reports 2002-GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY 附 3 2003 年 Index Medicus 收录中国期刊 附 4 2003 年 ISI 收录中国科技期刊
封面故事	970 联合应用粉防己碱与甘草酸抑制肝纤维化大鼠细胞外基质表达 王志荣, 陈锡美, 李定国, 魏红山, 黄新, 展玉涛, 陆汉明

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名
陈可冀 题写版权刊名
(月刊)
创 刊 1993-01-15
改 刊 1998-01-25
出 版 2003-07-15
原刊名 新消化病学杂志

总顾问 陈可冀	张金哲
黄象谦	张学庸
黄志强	赵东海
黎介寿	周殿元
刘耕陶	社长总编辑 马连生
裘法祖	中文编辑 潘伯荣
汤钊猷	王瑾晖
王宝恩	英文编辑 张建中
危北海	排 版 李少华
吴孟超	校 对 李天华
吴咸中	

编辑 世界华人消化杂志编辑委员会
030001, 山西省太原市双塔西街 77 号
E-mail:wcjd@wjgnet.com
出版 世界胃肠病学杂志社
100023, 北京市 2345 信箱
E-mail: wcjd @ wjgnet.com
http://www.wjgnet.com
电话 (010)85381892
传真 (010)85381893
印刷 北京科信印刷厂
发行 国内 北京报刊发行局
国外 中国国际图书贸易总公司
(100044, 北京 399 信箱)
订购 全国各地邮电局
邮购 世界胃肠病学杂志社发行部
(100023, 北京市 2345 信箱)
电话:(010)85381892
传真:(010)85381893
2003 年版权归世界胃肠病学杂志社所有

本刊已被国内外
检索系统收录
美国《化学文摘(CA)》
荷兰《医学文摘库/医学文摘(EM)》
俄罗斯《文摘杂志(PЖ)》
中国科技论文统计与分析
中国学术期刊文摘
中国中医药信息服务网
中国生物医学文献光盘数据库
《中文科技资料目录(医药卫生)》
中国生物医学期刊目次数据库
中国医学文摘外科学分册(英文版)
中国医学文摘内科学分册(英文版)

特别声明
本刊刊出的所有文章不代表世界胃肠病学杂志社和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

乙型和丙型肝炎病毒蛋白对 14-3-3 蛋白信号转导的影响

成 军

成军, 中国人民解放军第 302 医院传染病研究所基因治疗研究中心、全军病毒性肝炎防治研究重点实验室 北京市 100039
国家自然科学基金资助项目, No.C39970674, No. C03011402
目负责人: 成军, 100039, 北京市西四环中路 100 号, 中国人民解放军第 302 医院传染病研究所基因治疗研究中心、全军病毒性肝炎防治研究重点实验室.
cj@genetheray.com.cn
电话: 010-66933392 传真: 010-63801283
收稿日期: 2003-01-11 接受日期: 2003-02-16

成军. 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对 14-3-3 蛋白信号转导的影响. 世界华人消化杂志 2003;11(7):1023-1027

http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1023.asp

0 引言

乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)感染靶细胞之后, 在完成自身复制和表达的生活周期的同时, 所产生的病毒大分子, 如肝炎病毒的 DNA/RNA 和蛋白分子等这些外源性大分子, 对于肝炎病毒感染的靶细胞产生一系列不同的影响^[1-7]. 肝炎病毒大分子对于感染靶细胞的这些影响是肝炎病毒感染后致病机制的主要组成部分. 因此, 研究乙型和丙型肝炎病毒的核酸成分和蛋白质成分对肝细胞的影响具有十分重要的意义. 由于肝炎病毒蛋白的产生, 改变了肝炎病毒靶细胞的正常的信号转导途径, 引起细胞的病变, 甚至是恶性转化, 以至于发生肿瘤^[8-13]. 14-3-3 蛋白家族是细胞主要的信号转导相关蛋白因子, 研究表明, 肝炎病毒对于 14-3-3 蛋白家族所介导的信号转导也具有显著的影响.

1 14-3-3 蛋白家族的组成和主要生物学作用

在目前研究过的所有类型的真核细胞中都有不同的 14-3-3 家族基因的表达^[14-18]. 自然状态的 14-3-3 蛋白都是以同二聚体(homodimer)或异二聚体(heterodimer)的形式存在, 主要的功能就是作为接头(adapter)蛋白, 与其他蛋白分子结合, 进而调节其他蛋白分子的生物学功能. 因此, 14-3-3 蛋白参与许多生物学过程, 如应激(stress)、细胞周期(cell cycle)、细胞凋亡(apoptosis)的调控, 有时还作为接头蛋白、激活剂以及抑制剂等. 目前在美国国立医学图书馆国立生物工程中心建立的核苷酸序列数据库(GenBank)中已经登录了来源于不同生物的 133 条 14-3-3 家族蛋白的全长编码基因. 目前已知有 7 种 14-3-3 亚型(β 、 γ 、 ζ 、 ϵ 、 τ 、 η 、 σ) ζ 亚型迄今仅在哺乳动物细胞中发现. Miura et al^[19]从蛙等生物中克隆到 14-3-3 ζ 基因, 编码产物由 245 个氨基酸残基(aa)组成, 与大鼠、牛的 14-3-3 ζ 同源性为 92%, 与人 14-3-3 ζ 即磷

脂酶 A2 (phospholipase A2, PLA2)的同源性为 92%. Northern blot 分析结果表明, 14-3-3 ζ mRNA 在脑、肺、脾、肾等组织中具有高水平的表达, 在心脏、睾丸中表达水平较低, 在肝脏、胰腺、卵巢、肌肉中表达水平很低. 另外, 基因的 3' - 非翻译区(3' - UTR)在人、蛙的 14-3-3 ζ cDNA 中都是高度保守的. 结果表明, 在进化过程中, 14-3-3 ζ 基因序列是高度保守的. Ferl et al^[20]等的研究以 14-3-3 保守核心区的序列进行的遗传树分析结果表明, 植物细胞中的 14-3-3 蛋白可以很清楚地分为 2 个不同的亚组. 14-3-3 蛋白的核心区编码产物具有疏水和亲水双歧性沟槽(amphipathic groove), 是与其他蛋白结合的关键结构位点, 也是 14-3-3 蛋白中保守的结构域. 相比较而言, 14-3-3 蛋白的氨基和羧基末端序列变异较大.

由于 14-3-3 蛋白家族结合的蛋白类型十分复杂, 因此 14-3-3 蛋白的生物学功能也十分复杂. 14-3-3 蛋白的生物学功能主要是通过其结合蛋白类型来体现的. 14-3-3 蛋白与具有丝氨酸 / 苏氨酸磷酸化位点的蛋白结合, 类似含有 SH2 位点和磷酸酪氨酸结合(phospho-tyrosine binding, PTB)位点的蛋白的功能. Tzivion et al^[21]对于 14-3-3 蛋白的生物学功能进行了初步的总结. 14-3-3 蛋白通过对 Raf、MLK、MEKK、PI-3 激酶、IRS-1 等的激活作用, 对信号转导途径进行调节, 通过对 Cdc25、Wee1、CDK2、中心体(centrosome)的作用, 对于细胞周期进行调节, 通过对 BAD、ASK-1 的影响, 对于细胞凋亡进行调节, 通过对 FKHRL1、DAF-16、p53、TAZ、TLX-2、组蛋白去乙酰酶(histone deacetylase)等的调节, 对转录调节过程具有显著的影响. 但与含有 SH2、PTB 结构位点的蛋白不同, 14-3-3 主要介导蛋白 - 蛋白之间的结合, 并改变结合靶蛋白的生物学功能.

2 14-3-3 蛋白对于细胞信号的转导的影响及机制

2.1 14-3-3 蛋白与脂肪酸结合蛋白 Odani et al^[22]制备了大鼠重组皮肤脂肪酸结合蛋白(fatty acid-binding protein, FBP)的多克隆抗体, 进行免疫印迹分析时, 发现没有识别 30 kD 的皮肤 FBP, 而是识别 15 kD 的大鼠皮肤细胞质中的 FBP. 这种蛋白存在于大鼠的几种器官以及小鼠的 3T3 L1 细胞系中. 30 kD 蛋白的蛋白酶消化片段的序列分析结果表明, 这些蛋白是真核细胞信号转导分子 14-3-3 蛋白家族的混合物. ϵ 亚单位单独存在时, 免疫印迹反应也是阳性结果. 因此认为这种 30 kD 蛋白就是 14-3-3 蛋白的 ϵ 亚单位. 尽管在一级结构序列上 FBP 与 14-3-3 蛋白亚单位之间没有显著的同源性, 但具有抗体识别的共同的区域. 已知 14-3-3 蛋白和 FBP 都能与一系列共同的蛋白相结合, 因此推测这两种蛋白可以相互作用, 对于其他蛋白的结合产生影响.

2.2 14-3-3蛋白与糖皮质激素受体信号转导 Widen et al^[23]研究了14-3-3蛋白与糖皮质激素信号转导之间的关系. 糖皮质激素受体(GR)的功能就是一种配体依赖性的转录因子. 利用亲和层析的技术从去肾上腺的大鼠的肝脏中分离纯化GR, 以期发现未知的细胞质中GR结合蛋白. 结果发现了广泛存在的14-3-3和Raf-1蛋白. Raf-1是Ras下游的信号转导蛋白, 作为GR的结合蛋白得到同时纯化. 在半定量的配体/激活GR分析中, 表明与14-3-3和Raf-1之间有最强的结合活性, 但14-3-3在非配体/非激活状态下也能与GR共同纯化. 经过充分的含盐缓冲液的洗涤, 糖皮质激素也能诱导GR与14-3-3、Raf-1之间的结合. 应用体外免疫共沉淀技术也证实GR与14-3-3蛋白之间的结合. 这些研究结果提示GR与Raf-1存在于大鼠肝脏细胞质同一个蛋白复合体中, 即受体蛋白体(receptosome)中, 可以部分解释糖皮质激素对于Raf-1-Ras信号转导途径的影响的分子机制.

2.3 14-3-3蛋白与胰岛素信号转导 Ogiwara et al^[24]研究了14-3-3蛋白与胰岛素信号转导之间的相互关系. 胰岛素与其受体结合诱导细胞质中的底物, 即胰岛素受体底物-1(IRS-1)、IRS-2发生磷酸化修饰, 与几种含SH-2结构域蛋白有关. 为了分离鉴定IRS-1结合蛋白, 以³²P-标记的重组IRS-1蛋白对于人心脏cDNA表达型文库进行筛选, 得到了 ϵ 和 ζ 亚型的14-3-3蛋白. L6肌管、HepG2、中国仓鼠卵母(CHO)细胞、牛脑组织中都有与14-3-3蛋白结合的IRS-1蛋白. IRS-2是一种结构上与IRS-1相似的蛋白, 与14-3-3蛋白也能结合. 与IRS-1结合的14-3-3蛋白数量, 并不受胰岛素刺激的影响, 但以爪哇酸(okadaic acid)这种丝氨酸/苏氨酸磷酸酶抑制剂刺激之后结合数量显著增加. 应用含有磷酸丝氨酸的IRS-1多肽进行的多肽抑制实验(peptide inhibition experiment)结果表明, IRS-1分子中含有3段与14-3-3蛋白结合的位点: Ser-270、Ser-374和Ser-641. 这3个位点中, Ser-270位于IRS-1结合的磷酸丝氨酸位点, 与胰岛素受体的结合有关. 仅含有磷酸丝氨酸结合位点的截短型IRS-1仍保留与14-3-3体内结合的功能. 与IRS-1的抗体进行的免疫共沉淀技术研究结果相比较, 以14-3-3抗体进行的免疫共沉淀研究, 胰岛素刺激之后IRS-1仅在酪氨酸、丝氨酸位点发生较弱的磷酸化修饰. 因此, 14-3-3蛋白可能在胰岛素敏感性方面具有一定的意义, 其机制就是通过与IRS-1之间的相互作用. 磷酸二酯酶3B(phosphodiesterase-3B PDE-3B)是脂肪细胞中主要的磷酸二酯酶, 主要抵抗胰岛素对于脂肪的分解. 胰岛素诱导PDE-3B的磷酸化和激活过程是PI3-K和Akt依赖性的但PDE-3B激活的具体机制目前还不清楚. Onuma et al^[25]用酵母双杂交技术研究发现14-3-3 β 这种信号转导过程中的重要脚手架蛋白可以与PDE-3B结合, PDE-3B与14-3-3 β 的结合在体外也得到证实. 以谷胱甘肽S-转移酶(GST)为标签的14-3-3 β 与大鼠脂肪细胞内源性的PDE-3B蛋白结

合, 当脂肪细胞受到胰岛素的刺激后这种结合得到增强. 免疫共沉淀技术也证实大鼠脂肪细胞中PDE-3B与14-3-3 β 蛋白也能结合, 这种结合也因为受到胰岛素的刺激而增强. 2种PI3-K抑制剂wortmannin和Ly294002可以阻断这种诱导, 表明PI3-K是必须的. 合成的含有Ser-279或-302位点的15肽可以抑制这种结合. 提示胰岛素调节的这些丝氨酸位点的磷酸化参与这一调节过程. 因为IRS-1也可以与14-3-3结合, 在胰岛素激活PDE-3B的过程中, 14-3-3 β 作为脚手架蛋白而发挥作用.

2.4 14-3-3蛋白与细胞凋亡调节 Masters et al^[26]研究了14-3-3蛋白在细胞凋亡调节中的作用和意义. 14-3-3蛋白具有抑制Bad和其他细胞凋亡相关的蛋白的作用因而认为14-3-3具有促进细胞存活的作用. 应用14-3-3/配体相互作用的特异性抑制剂difoepin进行研究, 证实difoepin的表达可以诱导细胞凋亡. 应用许多的生长和死亡信号转导因子进行的研究也得出了一致的结论14-3-3/配体之间的结合承接上游促进细胞生存的信号向细胞凋亡核心调节机制转导, 促进细胞的存活. 因为这些上游的激酶信号经常在肿瘤形成过程中被激活, 因此对于difoepin在抗肿瘤药物诱导的细胞死亡的作用进行了研究. 发现difoepin可增强顺铂的抗肿瘤作用. 这些研究结果表明, 14-3-3通过与Bad等其他配体分子的相互作用, 对细胞的存活至关重要. 抑制14-3-3的功能可能是肿瘤治疗的新靶位.

2.5 14-3-3蛋白与神经系统信号转导 Le Bouffant et al^[27]的研究发现, 针对PCTAIRE-1羧基末端的抗体可以识别啮齿类脑中3种不同的蛋白. 分子量最大的一种主要分布在小脑、海马回和脑皮质中. 在电泳中与PCTAIRE-1分子量相似, 并相互作用, 就象重组的PCTAIRE-1与p11、14-3-3蛋白一样. 将p11或14-3-3亲和树脂与洗脱下来的蛋白进行免疫共沉淀分析, 可以获得纯化的全长的PCTAIRE-1蛋白, 并具有激酶活性. 这一结果表明PCTAIRE-1是脑中具有活性的蛋白激酶. PCTAIRE-1催化活性中心对所有的CDK分子都是一样的, 但在酵母双杂交系统中与p11、14-3-3蛋白酶有相互作用. PCTAIRE-1蛋白的氨基末端和羧基末端都参与和p11、14-3-3蛋白质间的相互作用, 提示立体三维结构的形成在蛋白-蛋白相互作用中的重要地位. PCTAIRE-1羧基末端的抗体识别的30 kD的蛋白在脑中几乎所有部位都有分布, 核苷酸数据库搜索证实来源于染色体1q24-1q25位点的262D12片段中包含了这一分子量大约为26 kD蛋白的编码基因序列, 与已知基因序列没有显著的同源性. 但核苷酸序列数据库中有许多DNA序列的局部与其同源性达到100%.

2.6 14-3-3蛋白与马铃薯球蛋白的结合 马铃薯球蛋白(tuberin)是结节硬化复合物2肿瘤抑制基因(tuberous sclerosis complex 2 tumor suppressor gene)的编码产物, 其磷酸化形式是Akt信号转导下游磷脂酰肌醇3'-激

酶(phosphatidylinositol 3'-kinase, PI3K)的负调节因子. Liu et al^[28]在马铃薯球蛋白分子中鉴定出几种 14-3-3 的结合位点, 与 Akt 磷酸化位点相重叠. 马铃薯球蛋白抗体的 14-3-3 α 结合位点特异性抗体的识别与有丝分裂原诱导的马铃薯球蛋白的磷酸化以及 Akt α 磷酸化底物抗体的识别过程相关. 抑制 PI3K 的蛋白激酶活性就可以抑制 2 种抗体对于马铃薯球蛋白的分子的识别. 利用蛋白结构域芯片分析, 含有 Ser-939 结构位点的多肽是与 14-3-3 特异性结合的结构位点. 谷光甘肽 S- 转移酶的 pull-down 分析结果表明, 与 14-3-3 的融合蛋白研究结果表明, 所有 7 种 14-3-3 亚型都能与马铃薯球蛋白结合. 这种结合受到 Ser-939 位点磷酸化的多肽片段的竞争性结合抑制, 但是没有磷酸化修饰的多肽不能进行抑制. 马铃薯球蛋白与 14-3-3 可以进行免疫共沉淀. 这些结果表明, 马铃薯球蛋白分子结构中含有 14-3-3、Akt 识别的位点.

2.7 14-3-3 蛋白与 3- 磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 -1 Sato et al^[29]研究发现 3- 磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 -1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1, PDK1)在激活蛋白激酶 A、G、C 中具有重要作用. PDK1 在调节 Akt Thr-308 位点的磷酸化及其活性中具有重要作用. 以前认为 PDK1 激酶活性是持续性的, 但目前的观点认为受到其他蛋白的调控, 如蛋白激酶 C 相关激酶 2 (protein kinase C-related kinase-2, PRK2)、p90/ 核糖体蛋白 S6 激酶 -2 (RSK2)、热休克蛋白 90 (Hsp90)等. 最近的研究结果表明, PDK1 与 14-3-3 蛋白结合, 结合位点是 Ser-241, 可以发生自身磷酸化, 对于其激酶活性至关重要. PDK1 可增加与 14-3-3 蛋白的结合的突变, 降低其体内蛋白激酶活性. 相反, PDK1 可降低与 14-3-3 蛋白的结合的突变, 提高其体内蛋白激酶活性. 野生型 PDK1 与 14-3-3 蛋白孵育, 降低其蛋白激酶活性. 可以肯定, PDK1 蛋白激酶活性受到 14-3-3 的负调节, 主要是通过其 Ser-241 位点的自身磷酸化修饰进行调节.

2.8 14-3-3 σ 与细胞周期调节 细胞周期的检验点(checkpoint)在细胞维持稳定过程中具有重要意义. Suzuki et al^[30]的最近研究结果表明, 14-3-3 σ 在 p53 的调节作用下, 对于 G2/M- 期检验点具有重要影响. 为了研究 14-3-3 σ 基因是否在肿瘤细胞中被激活, 对 14-3-3 σ 基因的 5'-非翻译区的甲基化状态进行了研究. 在胃癌、结直肠癌、肝细胞癌等 22 株肿瘤细胞中, 6 株细胞的 14-3-3 σ 的 5'-非翻译区有异常的甲基化修饰. 发生甲基化之后 14-3-3 σ 的表达缺如, 这种抑制作用以 5-阿扎-2'-脱氧胞嘧啶(5-aza-2'-deoxycytidine)处理可以恢复. DNA 损伤后所出现的正常的 G2 期阻滞, 与此基因的甲基化修饰无关. 43% (26/60)的原发性胃癌 14-3-3 σ 基因高度甲基化, 在低分化腺癌中尤其如此. 发现人的肿瘤中存在 14-3-3 σ 基因由于甲基化而失活的现象.

3 乙型和丙型肝炎病毒蛋白与 14-3-3 蛋白家族的信号转导

3.1 丙型肝炎病毒感染对于皮肤中 14-3-3 蛋白信号转导的影响 Lazaro et al^[31]的研究发现皮肤扁平苔藓(cutaneous lichen planus)与慢性 HCV 感染有关. 但关于 HCV 是否感染扁平苔藓部位的角质细胞一直不十分清楚. 对于 26 例慢性 HCV 感染者皮肤活检标本和 24 例皮肤扁平苔藓患者(5 例有 HCV 感染, 19 例无 HCV 感染)的正常和皮损部位的皮肤中正链、负链 HCV RNA 进行原位杂交检测, 在健康皮肤角质细胞中 HCV RNA 的检出率为 69%, 在扁平苔藓皮肤中的检出率为 100%. 在没有 HCV 感染的皮肤苔藓患者的皮肤中没有检测到 HCV RNA. 健康皮肤与扁平苔藓皮肤相比较, HCV RNA 的检出率显著升高. 认为皮肤角质细胞的 HCV 感染与皮肤扁平苔藓的发病有关.

Ku et al^[17]发现在体内 14-3-3 蛋白家族成员可以结合人中间丝状蛋白角蛋白 18(keratin 18, K18), 而且是细胞周期、磷酸化修饰依赖性的方式. K18 的 Ser-33 位点是磷酸化位点, 在培养细胞的有丝分裂、再生的肝脏中、在体外 cdc2 磷酸化过程都是如此. 比较野生型和突变型 K18 Ser-33-Ala/Asp, 在转染细胞中发现 K18 Ser-33 位点的磷酸化修饰是 K18 与 14-3-3 结合所必需的, 对角蛋白的结构和分布都有影响. K18 蛋白另外一个磷酸化位点(Ser-52)或 K18 蛋白的糖基化修饰对于 K18 与 14-3-3 蛋白之间的结合没有影响. K18 Ser-33 位点的磷酸化在与不同的 14-3-3 蛋白结合中情况不同. K18 蛋白磷酸化 Ser-33 或磷酸化 Ser-52 形式的特异性抗体研究证实, 尽管 Ser-52 磷酸化修饰的和 Ser-33 磷酸化修饰的 K18 蛋白具有共同的分布, 但这些磷酸化修饰在不同的 K18 蛋白分子上进行的. K18 蛋白的磷酸化是 K18 与 14-3-3 蛋白质间结合所必需的, 但不是全部条件. 这种蛋白之间的结合想必是与 K18 Ser-33 位点磷酸化相关的有丝分裂条件相关, 在角蛋白的亚细胞分布中具有重要意义. 角蛋白 Ser-52 或 Ser-33 位点的磷酸化修饰, 决定其亚细胞分布特点^[32-35].

3.2 丙型肝炎病毒核心蛋白对 14-3-3 蛋白信号转导的影响 HCV 感染是引起肝功能异常的主要原因之一, 流行病学调查结果表明, HCV 感染与肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)有关. 在 HCV 编码的蛋白中, 核心蛋白在体内、体外的细胞生长调节中具有重要作用, 但具体机制目前还不十分清楚. 研究表明, 14-3-3 家族中的几种蛋白与 HCV 核心蛋白之间具有结合作用. 4-3-3 蛋白与 HCV 核心蛋白的结合是磷酸丝氨酸依赖性的方式. HCV 核心蛋白的表达可引起 HepG2 细胞和酵母细胞中 Raf-1 蛋白激酶活性的持续升高, HCV 核心蛋白与 14-3-3 蛋白之间的结合是 HCV 核心蛋白激活 Raf-1 蛋白激酶所必需的. 这些结果表明, HCV 核心蛋白可能代表了通过与 14-3-3 相结合激活 Raf-1 激酶的独特信号转导通路, 在调节肝细胞生长过程中具有十分重要的作用^[36-39].

3.3 乙型肝炎病毒X蛋白对14-3-3蛋白信号转导的影响
Diao et al^[40]研究了HBxAg对Fas介导的细胞凋亡具有抑制作用,对于细胞生存具有促进作用。Fas介导的细胞凋亡是肝脏疾病过程中肝细胞损伤的主要原因。人原代肝细胞和小鼠胚胎成纤维细胞的实验表明,抗-Fas抗体诱导的细胞凋亡可被HBxAg的表达所抑制。这一现象也在缺乏p53表达的小鼠红细胞白血病细胞中得到证实。说明HBxAg对于细胞凋亡的阻断是p53非依赖性的。对于HBxAg阻断细胞凋亡的信号转导途径进行研究。SAPK/JNK信号转导途径在Fas介导的细胞凋亡中的细胞存活有重要地位,激酶活性分析结果表明表达HBxAg的细胞中SAPK活性显著上调。表达HBxAg的正常的小鼠成纤维细胞可以防止死亡,但缺乏SEK1的同样的细胞中SAPK信号转导途径,无论HBxAg表达与否,都不能阻断Fas介导的细胞凋亡。HBxAg表达可以抑制细胞受到抗-Fas诱导时胱冬肽酶(caspase)3和8的活性,抑制线粒体细胞色素C的释放。共沉淀和共聚焦荧光显微图像分析结果表明HBxAg与细胞质中含有MEKK1、SEK1、SAPK、14-3-3蛋白的复合体共同分布。基因突变分析结果表明HBxAg分子结构中存在与14-3-3结合的特殊位点对于诱导SAPK/JNK活性以及防止Fas介导的细胞凋亡都有显著的相关性^[41-45]。

4 参考文献

- 李克,王琳,成军,陆荫英,张玲霞,李莉,刘妍,段惠娟. 丙型肝炎病毒NS2基因酵母双杂交“饵”载体构建及表达. 世界华人消化杂志 2002;10:129-132
- 李克,王琳,成军,陆荫英,洪源,刘妍,张玲霞. 丙型肝炎病毒蛋白结合蛋白. 世界华人消化杂志 2002;10:215-217
- 钟彦伟,成军,陈新华,王刚,洪源,王琳,李莉,张玲霞,陈菊梅. 应用噬菌体表面展示技术筛选丙型肝炎病毒NS5A抗原模拟表位. 世界华人消化杂志 2002;10:133-136
- 钟彦伟,成军,施双双,王刚,夏小兵,田小军,李莉,张玲霞,陈菊梅. 人源抗丙型肝炎病毒包膜蛋白E2单链抗体的研究. 中华肝病杂志 2002;10:109-112
- 钟彦伟,成军,陈新华,王刚,洪源,王琳,李莉,张玲霞,陈菊梅. 丙型肝炎病毒非结构蛋白NS4A抗原模拟表位的筛选和鉴定. 免疫学杂志 2002;18:347-349
- 钟彦伟,成军,王刚,田小军,陈新华,刘妍,李莉,张玲霞,陈菊梅. 丙型肝炎病毒非结构蛋白NS₅抗原模拟表位的筛选与鉴定. 中华肝病杂志 2002;10:266-268
- 陆荫英,王琳,刘妍,于敏,李克,王业东,张玲霞,成军. 乙型肝炎病毒核心抗原单链抗体细胞内免疫抗乙肝病毒基因治疗研究. 世界华人消化杂志 2002;10:765-769
- 钟彦伟,成军,蔡炯,王刚,洪源,王琳,李莉,张玲霞,陈菊梅. 丙型肝炎病毒包膜蛋白E2抗独特型人源单链可变区抗体的筛选与鉴定. 世界华人消化杂志 2002;10:897-901
- 钟彦伟,成军,陈新华,王刚,洪源,王琳,李莉,张玲霞,陈菊梅. 应用噬菌体随机肽库技术筛选丙肝病毒NS3抗原模拟表位. 中国病毒学 2002;17:202-205
- 李莉,成军,李梵,王建军,张健,吴勤,韩萍,陈国凤,纪冬,李克. 慢性丙型肝炎病毒性肝炎脂肪变的临床与病理学特点. 世界华人消化杂志 2002;10:1009-1013
- 张健,成军,李莉,刘爱兵,吴勤,李克,董菁,王琳,陆荫英. 丙型肝炎病毒感染患者血清载脂蛋白AI和AII水平的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:1014-1017
- 王琳,李克,成军,陆荫英,张健,洪源,刘妍,王刚,钟彦伟,段惠娟,芮莉莉. 丙型肝炎病毒核心蛋白与载脂蛋白AI结合的研究. 世界华人消化杂志 2002;10:1018-1021
- 成军,任进余,李莉,陆志檬,李克,洪源,陆荫英,王刚,刘妍,张玲霞,陈菊梅. 丙型肝炎病毒结构基因转基因小鼠引起肝脏脂肪变. 世界华人消化杂志 2002;10:1022-1026
- Iwata N, Yamamoto H, Sasaki S, Itoh F, Suzuki H, Kikuchi T, Kaneto H, Iku S, Ozeki I, Karino Y, Satoh T, Toyota J, Satoh M, Endo T, Imai K. Frequent hypermethylation of CpG islands and loss of expression of the 14-3-3σ gene in human hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2000;19:5298-5302
- Aoki H, Hayashi J, Moriyama M, Arakawa Y, Hino O. Hepatitis C virus core protein interacts with 14-3-3 protein and activates the kinase Raf-1. *J Virol* 2000;74:1736-1741
- Bauer LA, O'Sullivan T, Reiss WG, Horn JR, Opheim K, Strandness DE, Carithers RL. Liver blood flow, antipyrine clearance, and antipyrine metabolite formation clearance in patients with chronic active hepatitis and alcoholic cirrhosis. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:375-381
- Ku NO, Michie S, Resurreccion EZ, Broome RL, Omary MB. Keratin binding to 14-3-3 proteins modulates keratin filaments and hepatocyte mitotic progression. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:4373-4378
- Toivola DM, Nieminen MI, Hesse M, He T, Baribault H, Magin TM, Omary MB, Eriksson JE. Disturbances in hepatic cell-cycle regulation in mice with assembly-deficient keratins 8/18. *Hepatology* 2001;34:1174-1183
- Miura I, Nakajima T, Ohtani H, Kashiwagi A, Nakamura M. Molecular cloning of cDNA for the zeta isoform of the 14-3-3 protein: homologous sequences in the 3'-untranslated region of frog and human zeta isoforms. *Zoolog Sci* 1997;14:771-775
- Ferl RJ, Manak MS, Reyes MF. The 14-3-3s. *Genome Biol* 2002;3:3010
- Tzivion G, Shen YH, Zhu J. 14-3-3 proteins: bringing new definitions to scaffolding. *Oncogene* 2001;20:6331-6338
- Odani S, Nakamura J, Sato T, Fujii H. Identification of a rat 30-kDa protein recognized by the antibodies to a recombinant rat cutaneous fatty acid-binding protein as a 14-3-3 protein. *J Biochem (Tokyo)* 2001;129:213-219
- Widen C, Zilliacus J, Gustafsson JA, Wikstrom AC. Glucocorticoid receptor interaction with 14-3-3 and Raf-1, a proposed mechanism for cross-talk of two signal transduction pathways. *J Biol Chem* 2000;275:39296-39301
- Ogihara T, Isobe T, Ichimura T, Taoka M, Funaki M, Sakoda H, Onishi Y, Inukai K, Anai M, Fukushima Y, Kikuchi M, Yazaki Y, Oka Y, Asano T. 14-3-3 protein binds to insulin receptor substrate-1, one of the binding sites of which is in the phosphotyrosine binding domain. *J Biol Chem* 1997;272:25267-25274
- Onuma H, Osawa H, Yamada K, Ogura T, Tanabe F, Granner DK, Makino H. Identification of the insulin-regulated interaction of phosphodiesterase 3B with 14-3-3β protein. *Diabetes* 2002;51:3362-3367
- Masters SC, Fu H. 14-3-3 proteins mediate an essential anti-apoptotic signal. *J Biol Chem* 2001;276:45193-45200
- Le Bouffant F, Capdevielle J, Guillemot JC, Sladeczek F. Characterization of brain PCTAIRE-1 kinase immunoreactivity and its interactions with p11 and 14-3-3 proteins. *Eur J Biochem* 1998;257:112-120
- Liu MY, Cai S, Espejo A, Bedford MT, Walker CL. 14-3-3 interacts with the tumor suppressor tuberlin at Akt phosphorylation site(s). *Cancer Res* 2002;62:6475-6480
- Sato S, Fujita N, Tsuruo T. Regulation of kinase activity of 3-phosphoinositide-dependent protein kinase-1 by binding to 14-3-3. *J Biol Chem* 2002;277:39360-39367
- Suzuki H, Itoh F, Toyota M, Kikuchi T, Kakiuchi H, Imai K. Inactivation of the 14-3-3σ gene is associated with 5' CpG island hypermethylation in human cancers. *Cancer Res* 2000;60:4353-4357
- Lazaro P, Olalquiaga J, Bartolome J, Ortiz-Movilla N, Rodriguez-Inigo E, Pardo M, Lecona M, Pico M, Longo I, Garcia-Morras P, Carreno V. Detection of hepatitis C virus RNA and core protein in keratinocytes from patients with cutaneous lichen planus and chronic hepatitis C. *J Invest Dermatol* 2002;119:798-803
- Espejo A, Cote J, Bednarek A, Richard S, Bedford MT. A protein-domain microarray identifies novel protein-protein interactions. *Biochem J* 2002;367:697-702
- Masters SC, Subramanian RR, Truong A, Yang H, Fujii K, Zhang H, Fu H. Survival-promoting functions of 14-3-3 proteins. *Biochem Soc Trans* 2002;30:360-365

- 34 Ku NO, Liao J, Omary MB. Phosphorylation of human keratin 18 serine 33 regulates binding to 14-3-3 proteins. *EMBO J* 1998; 17:1892-1906
- 35 McGonigle S, Beall MJ, Pearce EJ. Eukaryotic initiation factor 2 alpha subunit associates with TGF β receptors and 14-3-3 epsilon and acts as a modulator of the TGF β response. *Biochemistry* 2002;41:579-587
- 36 van Hemert MJ, Steensma HY, van Heusden GP. 14-3-3 proteins: key regulators of cell division, signalling and apoptosis. *Bioessays* 2001;23:936-946
- 37 Muslin AJ, Xing H. 14-3-3 proteins: regulation of subcellular localization by molecular interference. *Cell Signal* 2000;12:703-709
- 38 Fu H, Subramanian RR, Masters SC. 14-3-3 proteins: structure, function, and regulation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000;40: 617-647
- 39 Baldin V. 14-3-3 proteins and growth control. *Prog Cell Cycle Res* 2000;4:49-60
- 40 Diao J, Khine AA, Sarangi F, Hsu E, Iorio C, Tibbles LA, Woodgett JR, Penninger J, Richardson CD. X protein of hepatitis B virus inhibits Fas-mediated apoptosis and is associated with up-regulation of the SAPK/JNK pathway. *J Biol Chem* 2001;276:8328-8240
- 41 王琳,李克,成军,陆荫英,张健,刘妍,王刚,洪源,王贺,芮莉莉. 筛选与克隆丙型肝炎病毒 NS5A 蛋白结合蛋白的基因. 解放军医学杂志 2003;28:50-52
- 42 李克,王琳,成军,陆荫英,洪源,刘妍. 酵母双杂交技术筛选克隆丙型肝炎病毒 NS3 结合蛋白基因. 解放军医学杂志 2003;28:31-33
- 43 钟彦伟,成军,王刚,洪源,王琳,李莉,张玲霞,陈菊梅. 应用噬菌体表面展示技术筛选丙型肝炎病毒核心蛋白抗原模拟表位. 解放军医学杂志 2003;28:34-37
- 44 钟彦伟,成军,蔡炯,王刚,洪源,王琳,李莉,张玲霞,陈菊梅. 丙型肝炎病毒 NS4A 抗独特型人源单链可变区抗体的筛选与鉴定. 解放军医学杂志 2003;28:37-39
- 45 钟彦伟,成军,施双双,王刚,陈菊梅. 丙型肝炎病毒包膜蛋白 E2 人源单链可变区抗体的筛选与鉴定. 解放军医学杂志 2003;28:53-54

乙型和丙型肝炎病毒蛋白对蛋白酪氨酸激酶信号转导的影响

张忠东, 成军, 钟彦伟, 张树林

张忠东,成军,钟彦伟,中国人民解放军第302医院传染病研究所基因治疗研究中心、全军病毒性肝炎防治研究重点实验室 北京市 100039
张树林,西安交通大学第一医院传染科 陕西省西安市 710061
项目负责人:成军,100039,北京市西四环中路100号,中国人民解放军第302医院传染病研究所基因治疗研究中心、全军病毒性肝炎防治研究重点实验室. cj@genetherapy.com.cn
电话:010-66933392 传真:010-63801283
收稿日期:2003-01-11 接受日期:2003-02-16

张忠东,成军,钟彦伟,张树林. 乙型和丙型肝炎病毒蛋白对蛋白酪氨酸激酶信号转导的影响. 世界华人消化杂志 2003;11(7):1027-1030

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/11/1027.asp>

0 引言

生物的细胞每时每刻都在接触着来自细胞内或者细胞外的各种各样信号. 信号只是个诱因, 生理反应是信号作用于细胞的最终结果. 相同的信号作用于不同的细胞可以引发完全不同的生理反应; 不同的信号作用于同一种细胞却可以引发出相同的生理反应. 细胞的一切生命活

动都与信号有关, 信号是细胞一切活动的始作俑者. 因此, 对信号转导的研究非常重要, 非常有用. 由于肝炎病毒可以影响细胞信号转导, 引起细胞的病变及恶性转化^[1], 而蛋白酪氨酸激酶是重要的细胞信号转导激酶, 因此深入研究二者的相互关系对肝炎病毒的发病机制会有进一步的了解.

1 蛋白酪氨酸激酶的分类

蛋白酪氨酸激酶(protein tyrosine kinase, PTK)是一组催化酪氨酸残基磷酸化的酶, 他们通过从三磷酸腺苷上转移一个磷原子到酪氨酸残基上, 而使底物蛋白活化. 目前, 已发现 PTK 有 100 多个家族成员, 他们通过活化底物蛋白, 参与细胞的信号转导, 最终, 这些信号转导入细胞核内, 引起某些基因表达水平的改变, 使诸如细胞生长之类的复杂的细胞功能得以调节. 因此在调节细胞的分化、生长和激活中起到重要作用. 根据 PTK 的结构, 可分为受体型和非受体型 PTK 两大类, 前者又称跨膜 PTK, 后者又称细胞内 PTK. 生长因子受体 PTK(受体型酪氨酸激酶或 RTK): 这一类蛋白酪氨酸激酶为跨膜蛋白, 其胞外部分为配体结合区, 中间有跨膜区, 胞内部分含有蛋白酪氨酸激酶的催化结构域. 根据他们的结构不同可分为, 表皮生长因子受体(EGFR)家族、胰岛素受体家族、血小板衍生长因子(PDGF)受体家族和成纤维细胞生长因子受体(FGFR)家族. 这些信号转导分子的结构有利于信息从细胞外单向地流入细胞内, 这个过程有配体-受体的专一性. RTK 的胞内域都有一个或者几个专一的酪氨酸残基, 他们在配体与 RTK 胞外域结合时被磷酸化了. 这些酪氨酸残基通常位于 PTK 域的 C-末端和蛋白分子的 C-端末尾之间的区域内^[1-3]. 蛋白酪氨酸激酶受体与配体结合后往往形成二聚体, 继而发生酶活性的增高, 使受体胞内部分的酪氨酸磷酸化增强, 磷酸化的受体酶活性进一步增强. 此外更重要的是, 磷酸化的受体可以募集含有 SH2 结构域的信号分子, 从而将信号转导至下游分子. 非受体型的蛋白酪氨酸激酶: 非受体型的蛋白酪氨酸激酶有 9 个亚族, 即 Src、Tec、Csk、Fes、Abl、Syk/ZAP-70、Fak 和 JAK. 其中 Src 家族有 Src、Fyn、Lck、Lyn 等^[1, 2], 与受体结合存在, 当配体与受体结合后被激活; Tec 家族有 Btk、Itk、Tec 等, 与受体结合或不结合存在, 配体结合后被激活; ZAP70 家族有 ZAP70 和 Syk, 与磷酸化的受体结合后被激活. JAK 家族有 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 等. 这些 PTKs 或者直接与受体形成复合物, 或者间接地依次被激活, 在转导受体信号过程中起着接力棒的作用. 其中经典的是 Src 和 JAK 家族, SRC 激酶家族它具有三个基本结构域: SH1、SH2 和 SH3. SH 结构域是 Src 同源性结构域的简称, 非受体型 Src 的 N 端是由 70-80 个残基组成的 M 段, 结构因不同 PTK 而异, 随后的两个功能区 SH3 和 SH2 结构相对稳定, 其中 SH3 和富含脯氨酸的基序结合, SH2 则专门识别并结合发生了磷酸化的酪氨



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

