

有微小变异(或缺陷)都可引起个体出现高胆固醇和高甘油三酯血症,最后导致动脉粥样硬化或冠心病。Rajput-Williams 等对 290 名白种人进行限制性片段长度多态性(RFLPs)分析,证明血浆胆固醇变化明显与三种功能性等位基因缺陷(由 MspI 和 EcoRI 降解的 RFLPs)相关。这些 RFLPs 相应出现于带电荷氨基酸的相互取代(Arg/Lys, Arg/Glu, Gln/Glu),即密码发生改变(3611CGA → CAA, 4154GAA → AAA)。而且这些突变发生在 apoB 的 LDL 受体结合区附近。由 apoB 基因带电荷氨基酸相互取代的基因突变影响了血中胆固醇浓度升高最终促使冠心病和肥胖。最近 Soria 等^[19]对一个家族性 apoB₁₀₀ 缺陷的杂合子的两个等位基因进行序列分析,证明 apoB₁₀₀ 基因第 3500 密码(CGG → CAG)发生突变使 Arg 被 Gln 取代造成 apoB₁₀₀ 变异,而对外周组织 apoB·E(LDL)受体结合产生障碍,结果血中胆固醇和 LDL 浓度升高。另外还发现 apoB 基因短缺或 apoB 蛋白截短等异常,可出现低胆固醇血症或低 β -脂蛋白血症,此时杂合子个体血中胆固醇浓度只

有正常人的一半。纯合子个体血中可以完全缺乏含 apoB 的脂蛋白。人群中发生频率为 1/500—1/1000。

参 考 文 献

- 1 Scott J. *Nature*, 1987; 325: 574
- 2 Yang C-Y *et al. Nature*, 1986; 323: 738
- 3 Hoeg J M *et al. J Lipid Res*, 1988; 29: 1215
- 4 Sparks J D *et al. J Biol Chem*, 1988; 263: 5001
- 5 De Loof H *et al. J Lipid Res*, 1987; 28: 1455
- 6 Olofsson S-O *et al. Amer Heart J*, 1987; 113: 446
- 7 Hirose N *et al. Biochemistry*, 1987; 26: 5505
- 8 Weisgraber K H *et al. J Biol Chem*, 1987; 262: 11697
- 9 Maeda N *et al. Gene*, 1988; 70: 213
- 10 Higuchi K *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 1989; 85: 1772
- 11 Protter A A *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 1986; 83: 1467
- 12 Borchardt A R *et al. J Biol Chem*, 1987; 262: 16394
- 13 Bamberger M J *et al. J Biol Chem*, 1988; 263: 11868
- 14 Boström K *et al. J Biol Chem*, 1988; 263: 4434
- 15 Davidson N O *et al. J Biol Chem*, 1988; 263: 13482
- 16 Pullinger C R *et al. J Lipid Res*, 1989; 30: 1065
- 17 Boerwinkle E *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 1989; 86: 212
- 18 Scott J. *Mole Biol & Med* 1989; 6: 65
- 19 Rajput-Williams J *et al. Lancet*, 1988; II: 1442
- 20 Soria LF *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 1989; 86: 587

神 经 生 长 因 子

王 丽 辉* 童 坦 君

(北京医科大学生物化学教研室,北京 100083)

提 要

神经生长因子是一类能促进神经生长的多肽,近年来的研究表明它在非神经系统及肿瘤的发生中也有重要作用。本文综述了神经生长因子的结构、生物合成、作用机制及生理、病理作用等方面的研究进展。

关键词 神经生长因子,神经生长因子受体,肿瘤,癌基因

1948 年 Buker 发现,将小鼠肉瘤组织移入鸡胚体壁可使移植区感觉神经节数增加,其后,Levi-Montalcini 和 Hamburger 发现交感神经节数亦有增加,而且远离移植区的神经节亦有所增加,由此设想肉瘤组织释放了一种可在血

液中扩散的因子——神经生长因子(nerve growth factor, NGF)。1959 年, Cohn 发现蛇毒含有较多的 NGF,并发现另一个富含 NGF

* 基础医学系 86 级学生。

收稿日期: 1990-10-29

修回日期: 1991-03-02

的来源——成年雄性小鼠颌下腺。此后人们纯化了 NGF, 对它的功能、氨基酸序列、亚基特点、生物合成及其受体的特性、分布和合成等进行了广泛研究。近年来, 对 NGF 的受体后机制和它在非神经系统中的作用, 以及它与肿瘤的关系等方面的研究都有相当重要的进展。NGF 与其它多肽生长因子一样, 有调节细胞增殖和分化的功能, 对 NGF 的研究将有助于阐明细胞生长、分化机理, 对探讨肿瘤发生机理亦有一定意义。

1 NGF 的生物化学特性^[1]

1.1 NGF 的结构

7S 神经生长因子及其亚基

中性 pH 时, 应用离子交换层析技术可以从小鼠颌下腺匀浆中分离出具有三种亚基 (α 、 β 、 γ) 的 NGF, 其化学式为 $\alpha_2\beta\gamma_2$, 分子量为 130000, 沉降系数为 7S。该复合物含有一个或两个锌离子, 锌浓度可影响其稳定性。生理条件下, NGF 以 7S 复合物形式存在。实验证明 NGF 注入小鼠后, 可与其血浆中的 α -巨球蛋白 (α -MG) 形成 NGF- α 巨球蛋白复合物(一分子 NGF 与 α -MG 中的四个亚基之一结合), 可使 NGF 免遭胰蛋白酶的作用而失活。

α 亚基分子量约 26000, 等电点约 4.3, 它可抑制 7SNGF 中 γ 亚基活性。

γ 亚基分子量约 26000, 等电点约 5.5, 由 229 个氨基酸残基构成, 是精氨酸特异的酯肽酶 (esteropeptidase)。 γ 亚基可能在 NGF 成熟过程中起作用。 γ 亚基与表皮生长因子 (EGF) 结合蛋白的分子量、氨基酸组成相似, 可作用于相同的特异性底物, 但它们只有部分免疫交叉反应。

β 亚基可完全表现 NGF 的生理效应, 它是由两条相同的单链借非共价键连接而成的二聚体, 每一单体由 118 个氨基酸组成, β 亚基分子量也约 26000, 等电点 9.3, 其序列与胰岛素系统的胰岛素原、胰岛素、胰岛素样生长因子及松弛素有同源性。

在分离 NGF 过程中产物的裂解都发生在

β 亚基上, 其氨基端失去 8 个氨基酸和(或)羧基端失去精氨酸, Bocchini 和 Angeletti 应用 Varon 等的简化方法得到一种裂解和未裂解的混合产物称为 2.5S NGF, 它具有 NGF 的生理活性, 而 β 亚基羧基端精氨酸的丢失阻碍了其 γ 亚基结合形成 7S NGF。

1.2 生物合成

小鼠颌下腺可合成和储存 NGF, 合成时首先产生分子量为 220000 的前体, 然后转化为分子量为 130000 的成熟形式。7SNGF 的 γ 亚基或表皮生长因子结合蛋白与 NGF 前体孵育均可以完成这种转变。 γ 亚基作用于 β -NGF 前体的精氨酸切点后与其水解产物成熟 β 亚基结合, 再与 α 亚基结合形成 7SNGF。 α 亚基抑制 γ 亚基的蛋白酶活性并使 7SNGF 中的 β 亚基不会再水解。

β -NGF 分子中的生物学功能相关区域在进化中是高度保守的, 而其免疫特性决定区则在进化中是变化的, 这种变化只局限于亲水区(60—65 位, 92—94 位), 在所有 NGF 中, 只有一个亲水区(33 位附近)是保守的, 可能与其生物活性有关。

2 NGF 及其受体的分布

2.1 NGF 的分布

成年小鼠颌下腺、豚鼠前列腺、蛇毒腺都存在大量 NGF, 这些 NGF 对上述动物的神经组织有何作用尚不清楚。

小鼠颌下腺存在着丰富的 NGF, 其含量变化很大, 约为 0.85—35mg/g 组织湿重, 随年龄增大而增高, 新生小鼠腺体中无 NGF, 成年雄鼠颌下腺 NGF 含量高于雌鼠 10 倍左右。NGF 伴随唾液分泌, 因而唾液中 NGF 含量较高, 人唾液中亦含有 NGF, α -肾上腺素可使唾液中 NGF 浓度增高。摘除小鼠唾液腺除影响支配唾液腺的神经生长外, 对交感神经元并无影响, 且血清中 NGF 浓度短暂下降, 二个月后又恢复正常水平, 可见颌下腺并不是 NGF 的唯一来源。

另外, 在豚鼠、兔、牛的前列腺、蛇的毒腺、

金鱼脑及人精子细胞中均有 NGF 的合成。据最近报道,小鼠的 β -NGF 含量颌下腺居首位,其次为脾,其它组织及血浆含量都很少。

培养的组织细胞中有低水平 NGF 存在,例如 C₆ 胶质瘤细胞、神经母细胞瘤细胞、骨骼肌细胞、鸡成纤维细胞、3T3 细胞、L 细胞、鸡背神经节中的非神经细胞、小鼠脑不同部位的胶质细胞、肉瘤 37 及 180、小鼠肾上腺髓质及心脏等。但这些细胞、组织、器官只有在培养中才有 NGF 存在,在活体组织匀浆中无 NGF,这说明许多脊椎动物内虽有 NGF 基因存在,但并非处于表达状态。

2.2 NGF 受体的分布

NGF 受体 (NGFR) 存在于所有来源于神经嵴的细胞膜上,但在一些非神经细胞的胞膜上也发现了 NGFR,例如雪旺氏细胞、淋巴滤泡树突状细胞、肌上皮细胞、血管外膜、口腔粘膜和毛发滤泡的基底上皮细胞、人 B 细胞和 T 细胞等^[2]。

3 NGF 的生物学效应

3.1 NGF 与神经生长

NGF 能使感觉神经节及交感神经节数目增加,体积增大,神经纤维延长。NGF 对正常神经系统发育、分化及维持神经元特殊功能有重要作用,在神经系统损伤后起修复、营养作用。这些作用都是由雪旺氏细胞参与完成的^[3]。

亚细胞结构研究表明,发生增生反应时,粗面内质网和高尔基体面积增大。形态学观察可见 NGF 促进神经母细胞向成熟神经元转化。NGF 还能提高胆碱能神经元在缺氧状态下的存活。NGF 抗体能使交感神经元死亡;但若在加入 NGF 抗体的同时加入蛋白质合成抑制剂放线菌酮,或 RNA 合成抑制剂放线菌素 D,交感神经元仍能正常存活。可见,去除 NGF 后所引起的交感神经元的死亡必须有 RNA 和蛋白质合成的参与,NGF 可能阻断了细胞死亡相关蛋白质的 mRNA 转录或该蛋白质的合成,也可能抑制了该蛋白质的活性^[4]。

3.2 NGF 在非神经系统中的生物学作用

3.2.1 NGF 与免疫系统

在许多免疫细胞上存在 NGFR,如 T 细胞, B 细胞及外周血单核细胞等^[2];同时, NGF 可增强特异及非特异性免疫反应。NGF 可使 B 细胞 DNA 合成增加,免疫球蛋白 (Ig) 合成增加。同时 NGF 可以提高 T 细胞活性,例如增强骨髓淋巴细胞反应,提高年轻大鼠、绵羊红细胞抗体含量等。NGF 也可促进淋巴细胞增殖,这种增殖可以是自发的也可以是有丝分裂原诱导的。NGF 对肥大细胞也有影响,向小鼠体内注入 NGF,可使其两种肥大细胞显著增加,即促使结缔组织肥大细胞 (connective tissue mast cell, CTMC) 与肠粘膜肥大细胞 (intestinal mucosal mast cell, IMMC) 生长,同时使组胺释放增加。这种反应在小鼠不依赖 T 细胞生长因子,而在人则是依赖于 T 细胞的,这可能是种属差异造成的^[5]。另外从小鼠颌下腺获得的 2.5S NGF 有刺激粒细胞-巨噬细胞克隆的活性。NGF 可影响免疫细胞的活性进而调节免疫系统功能,可见,它不仅是一种神经生长的营养因子,而且也是一种免疫调节因子。

3.2.2 NGF 与生殖系统

如上所述,成年雄性小鼠颌下腺 NGF 浓度高于雌鼠,雌鼠注射睾酮后 NGF 含量增加,去势雄鼠 NGF 含量减少,可能雄性激素与颌下腺中 NGF 含量有关。实验证明发育中的卵巢能转录 NGF 基因,并把 mRNA 翻译成 NGF。NGF 通过其对神经的营养作用调节卵巢发育而获得雌性生殖能力^[6]。用 NGF 抗体处理可使新生大鼠交感神经停止发育,感觉神经纤维部分缺失,卵巢生长迟缓,雄激素和雌激素产生减少,首次排卵时间延长;并使血浆黄体生成素 (LH) 水平升高,波动增大,黄体生成素释放激素 (LHRH) 水平降低,大鼠动情周期紊乱^[7]。

4 NGF 作用机制

NGF 通过与细胞表面的 NGF 受体结合,内化转运至核周体,进而与细胞核受体结合,引起一系列效应。

4.1 NGF 受体 (NGFR)

NGF 的靶细胞膜上存在两类 NGF 受体: 高亲和力受体($K_d = 10^{-11} - 10^{-10} \text{ mol/L}$), 又称 I 型或慢速型受体, 它与 NGF 的内化、生物信息转换有关; 低亲和力受体($K_d \approx 10^{-9} \text{ mol/L}$), 又称 II 型或快速型受体. NGF 与受体结合能将低亲和力受体转化为高亲和力受体. 这两种类型的 NGFR 可通过控制内化过程中受体的位置而相互转化, 所以这两种受体很可能是同一结合位点的两种解离状态. 细胞核膜上也存在着亲和力不同的两类 NGFR($K_d = 8 \times 10^{-11} \text{ mol/L}$ 和 $9 \times 10^{-9} \text{ mol/L}$). 与胞膜上 NGF 受体不同, 核膜 NGF 受体不能被非离子去污剂解离. 用 NGF 处理的嗜铬细胞瘤细胞 (PC-12 细胞) 胞核受体增多, 缺乏细胞膜表面 NGFR 的突变细胞 NR₂ 细胞无高亲和力核膜 NGF 受体, 但低亲和力核膜 NGF 受体数与正常细胞无明显差异, 可能高亲和力的核膜受体是由细胞表面受体转运到核膜形成的. 此外, NGF 与胞膜 NGFR 结合后, 内化形成的吞噬小泡与溶酶体结合而被降解. NGF 与其胞膜受体结合、内化及胞内转运过程如图 1 所示^[8].

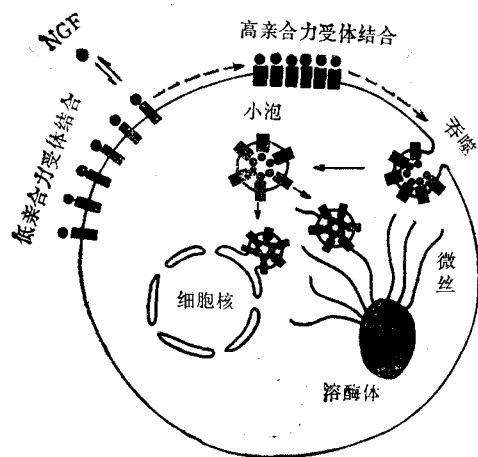


图 1 NGF 与其受体结合、内化、胞内转运过程

4.2 cAMP, cGMP

NGF 可使胞内源性 cAMP 水平升高, NGF 与 cAMP 均可增强胞间和细胞与支持物间的粘着, 提高胆碱乙酰转移酶和鸟氨酸脱羧

酶活性, 同时促进神经生长, 这提示 cAMP 可能作为 NGF 的反应媒介. 有实验证明, NGF 能使质膜腺苷酸环化酶活性增高. 在嗜铬细胞瘤 PC-12 细胞中, NGF 既能提高 cGMP 水平, 又能激活 cGMP 磷酸二酯酶. 这可能是因为 NGF 提高了鸟苷酸环化酶活性, 胞内 cGMP 水平升高, 而 cGMP 磷酸二酯酶与 cGMP 之间存在着区域隔离现象, 所以 cGMP 水平与 cGMP 磷酸二酯酶活性能同时升高. 这说明 cGMP 在 NGF 反应中有一定作用.

4.3 蛋白激酶 (PK)

蛋白激酶 N (protein kinase N, PKN) 是 NGF 激活的丝氨酸蛋白激酶, 在 Mn^{2+} 存在时能被激活; 另一方面, PKN 可被 6-硫代鸟嘌呤在体外特异地抑制, 同时这种嘌呤类似物也能抑制 NGF 对神经生长的促进作用, 但不抑制 NGF 诱导的 c-fos mRNA 的生成^[9]. PK 的抑制剂 K-252a 能完全阻断 NGF 诱导的交感神经节神经生长和 PC-12 细胞蛋白质的磷酸化. NGF 很可能是通过第二信使, 在转录或转录后改变 PKN, 进而影响细胞形态与功能. 另外, NGF 还可提高蛋白激酶 C (PKC) 的活性, 在 NGF 刺激的神经生长过程中, PKC 的特异性底物 B-50 (GAP43) 水平相对增高, 且向质膜的外突区域转移.

NGF 可以引起 PC-12 细胞的胞浆及核内蛋白质丝氨酸、苏氨酸残基磷酸化. 最近有资料证实, PC-12 细胞中一些蛋白质的酪氨酸残基的磷酸化能被 NGF 所诱导. 低温可以减慢 NGF 诱导的酪氨酸磷酸化, 而对 EGF 诱导的磷酸化无影响, 这说明 NGF 与 EGF 对酪氨酸磷酸化的诱导是通过不同机制实现的^[10].

4.4 NGF 与细胞骨架系统

NGF 诱导 PC-12 细胞中等微丝蛋白 mRNA 的表达, 同时引起微丝蛋白的快速重排. 用 NGF 处理 PC-12 细胞后, 微管相关蛋白 (MAP) 及微管蛋白水平增高, 磷酸化形式增多, 移动度减少, 这可能与微管聚集、稳定、交叉及细胞核信息传递有关.

4.5 NGF 引起的胞内某些代谢指标的变化

多胺在蛋白质合成的转录、翻译水平上的许多调节过程中起作用, NGF 活化了多胺合成中的限速酶鸟氨酸脱羧酶。外源性 NGF 可使溶酶体中与糖脂代谢相关酶的水平升高, 嘌呤、嘧啶、脱氧核糖摄取增多, 胞内谷氨酸、天门冬氨酸、丙氨酸、丝氨酸及谷氨酰胺含量减少。NGF 也能使新生大鼠脑中的 RNase 减低, 心肌中的碱性磷酸酶增加。另外, NGF 能诱导细胞表面 Ig 超家族成员 Thy-1 和 L₁ 糖蛋白及神经细胞粘连分子 (N-CAM) 的表达。

NGF 可引起胞内多种分子变化, 究竟众多的变化之间有怎样的联系? 据最近报道, NGF 的细胞效应可能是通过磷脂酶 C 催化的糖基化磷脂酰肌醇的水解实现的。缓激肽对 PC-12 细胞的分化有与 NGF 相似作用, 因而亦有人猜想 NGF 是通过缓激肽产生有关效应的。

综上所述, NGF 引起的化学、分子及亚结构的变化可能不是通过一条途径实现的, 而是通过几种胞内信号相互作用的结果。

5 NGF 与肿瘤

注射 NGF 可减少 ENU (ethylnitrosourea) 诱发的雪旺氏细胞瘤及其它神经性肿瘤。这可能是由于 NGF 降低了雪旺氏细胞及其它辅助细胞对 ENU 的敏感性, 同时促进了这些细胞的成熟过程^[11]。应用人黑色素瘤 WM-266-4 和结肠直肠癌 SW-707 细胞系进行研究表明, NGF 被运送到 SW-707 细胞核并与染色体结合, 抑制 rRNA 合成, 进而抑制细胞增殖, 而且血小板衍生的生长因子 (PDGF) 激活的 rRNA 合成和 PDGF 促进的这两种肿瘤细胞的生长均能被 NGF 所抑制^[12]。NGFR 的表达在人神经系统肿瘤中, 因肿瘤的不同而不同, 似与增殖活动无关。

癌基因与细胞增殖的调控密切相关, NGF 的作用也与多种癌基因有关。NGF 与其受体的结合可快速暂时诱导 c-fos 基因的活化^[13]。fos 基因失控可干扰 NGF 的促神经元分化作用。将有活性的小鼠 c-fos 基因引入 PC-12 细胞, fos 基因的表达可抑制 NGF 对分化的诱导作

用^[14]。蛋白激酶抑制剂 K-252a 可以选择性地抑制 NGF 诱导的 c-fos 基因表达^[15], 但 v-src 转染的 PC-12 细胞变异株的神经生长却不受 K-252a 抑制^[16], 这说明正常 PC-12 细胞中 c-fos 基因的活化是蛋白激酶被激活后引起的, 而 v-src 基因的活化与蛋白激酶无关。

癌基因中的 src 基因可以编码 PP60^{src} 酪氨酸激酶, 该基因引起的神经分化与 NGF 效应类似。神经元在有丝分裂时 C-src 表达水平升高。H-ras 基因和 Kirsten 肉瘤病毒基因同 src 基因一样, 可能通过其蛋白质产物调节或参与神经分化^[17]。目前也有报道说明 N-myc 基因的表达与神经生长因子受体基因表达呈反向关系^[18]。

6 NGF 与其它疾病

NGF 作为一种生长因子对神经细胞损伤有修复作用。在神经元退化和炎症区域 NGF 含量增高, 可能是由于炎症细胞刺激了胶质细胞引起 NGF 合成增加。自发性高血压大鼠肠系膜动脉和主动脉弓 NGF 含量较高, 猜想可能是局部细胞损伤引起^[19]。另外, 在老年性痴呆 (alzheimer's disease, AD) 的发病中, NGF 起重要作用, 神经元损伤后, NGF 水平增高, 促进 β -淀粉样蛋白前体 (β -amyloid protein precursor, β APP) 的释放, β APP 含量过高, 降解不完全, 产生大量 β -蛋白, 聚集形成淀粉样纤维, 导致神经元蚀斑出现, 神经原纤维缠结, 脑血管淀粉样变性等一系列病理改变^[20]。

结 语

NGF 是一种对神经细胞生长与分化有重要作用的蛋白质因子, 它对非神经系统亦有重要作用。它的来源、作用机制以及对肿瘤生长、癌基因表达等的影响, 对了解正常细胞的生长调控及肿瘤发生有重要意义, 值得进一步探讨。

参 考 文 献

- 1 Thoenen, H Barden Y-A. *Physiol Rev*, 1980; 60(4):

(下转第 20 页)

亦可把大肠杆菌 5S 亚基含有的长链 RNA 切断,切下含有 243 个核苷酸的多核苷酸链^[15]。有证据显示,在原始细菌 *Sulfolobus solfataricus* 的核糖体中也保留了相似的核苷酸序列,这种原始细菌的蛋白质合成机构对大多数已发现的干扰延长步骤的抑制剂不敏感,而对 α -sarcin 敏感^[17]。 α -sarcin 仅能酶切 7000 个磷酸二酯键中的 1 个,这种酶切特异性是由毒素和核糖体两者共同决定的。当仅以 28S rRNA 或其他 RNA 作底物时,它可以引起核酸的非特异性的水解。对 α -sarcin 的核酸酶的研究证明,它可以酶切 RNA 的单链或双链区的嘌呤核苷酸^[14]。

2. Res 和 Mit 这两种毒素与 α -sarcin 一样,酶切核糖体 60S 亚基 28S rRNA 的精确相同的部位^[11]。Res 和 Mit 不仅能抑制无细胞体系蛋白质的合成,还可以透过由微小 RNA 病毒感染的细胞的胞膜,从而强烈抑制细胞的蛋白质合成^[18]。尽管 Res 和 Mit 在化学结构和起源上与植物毒素及细菌毒素不同,但它们有相同的作用模式,它们都能使依赖 EF-1 因子的氨基酰-tRNA 失去结合活性^[4]。

三、抗肿瘤作用

真菌蛋白毒素都是高活性的抗肿瘤剂。据 Olson 等^[19]报道,每一小鼠每日注射 1.25 μ g 的 α -sarcin 即可抑制小鼠肉瘤 S-180 肿瘤的成长。当培养介质中的浓度达 5 μ g/ml 时,可抑制体外培养的 S-180 细胞生长。Roga 等^[3]亦证实 Res 和 Mit 对 S-180,腺癌 A-755 和白血病 L-1210 等肿瘤具有抑制活性。

近年来,单链核糖体抑制剂 (RIP) 已被广 (上接第 33 页)

泛用来合成对肿瘤细胞具有导向杀伤作用的免疫毒素。因为真菌蛋白毒素是一种低分子量 (<20000) 无糖链的 RIP,且体内外毒性小,易被细胞内化,可能是一种良好的免疫毒素合成材料。Orlandi 等^[6]把抗乳腺癌单抗 MBrl 与 Res 结合成免疫毒素,发现该结合物比游离的 Res 对靶细胞的杀伤作用增加 600—1500 倍,而对其他细胞无作用。在小鼠模型中,该免疫毒素可以抑制相应肿瘤的成长。存在的问题是,该免疫毒素的杀伤效率较差,其机理有待进一步探索。随着研究的不断深入,通过结构改造等途径,真菌毒蛋白可能成为合成免疫毒素的理想材料。

参 考 文 献

- Olson B H, Goerner G L. *Applied Micro*, 1965; 13: 314.
- Olson B H *et al.* *Applied Micro*, 1965; 13: 322.
- Roga V *et al.* *Cancer Chemother*, 1971; 55: 101.
- Jimenez A, Vazquez D. *Ann Rev Microbiol*, 1985; 39: 649.
- 詹金彪,周佩珩. 实用肿瘤杂志, 1989; 4(1): 58
- Orlandi R *et al.* *Cancer Immunol Immunother*, 1988; 26: 114.
- Sacco G *et al.* *J Biol Chem*, 1983; 258: 5811.
- Lopez-Otin C *et al.* *Eur J Biochem*, 1984; 143: 621.
- Fernandez-Luna J L *et al.* *Biochemistry*, 1985; 24: 861.
- Gavilanes J G *et al.* *J Protein Chem*, 1983; 2: 251.
- Conde FP *et al.* *FEBS Microbiol Lett*, 1978; 4: 349.
- Fernandez-Puentes C, Vazquez D. *FEBS Lett*, 1977; 78: 143.
- Hobden A N, Cundliffe E. *Biochem J*, 1978; 170: 57.
- Endo Y *et al.* *J Biol Chem*, 1983; 258: 2662.
- Schindler D G & Davis J E. *Nucleic Acid Res*, 1974; 4: 1097.
- Endo Y & Wool I G. *J Biol Chem*, 1982; 257: 905.
- Sanz J L, Amils R. *FEBS Lett*, 1984; 171: 63.
- Fernandez-Puentes C, Carrasco L. *Cell*, 1980; 20: 769.
- 王庆诚,生命的化学, 1990; 10(3): 7
- Stanley A Viores. *Ann N Y ACAD SCI*, 1986; 486: 124
- Rakowicz-Szlczyńska Ewa M. *Biochem Biophys Res Commun*, 1989; 163(1): 649
- Jane Visvader. *PNAS*, 1988; 85: 9474
- Ito Etsuro. *Oncogene*, 1989; 4(10): 1193
- Rakowicz-Szlczyńska Ewa M. *Mol Carcinog*, 1989; 2(1): 47
- Rausch D M. *J Neurosci Res*, 1989; 24: 49
- R Levi-Montalcini. *TINS*, 1986; 9(10): 473
- Christiansen-H. *Oncogene*, 1990; 5(3): 437
- Donohue-S J. *Hypertension*, 1989; 14(4): 421
- Koh-S. *Brain Res*, 1989; 498(2): 397

1284

2 Otten, Uwe. *PNAS*, 1989; 86(24): 100593 Eugene M Johnson. *TINS*, 1988; 11(7): 2994 David P Martin. *J Cell Biol*, 1988; 106: 8295 Paola Pezzati. *Brain Behavior and Immunity*, 1988; 2(4): 3116 Hernan E LARA. *J Cell Biol*, 1990, 126(1): 3577 Hernan E LARA. *J Cell Biol*, 1990, 126(1): 3648 Brue A Yanker. *Annu Rev Biochem*, 1982; 51: 8459 Clinzia Volonte. *J Cell Biol*, 1989; 109: 239510 Rolf Heuman. *Biochem Soc Trans*, 1987; 15: 131