

- 6 Ullrich A, Schlessinger J. Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell*, 1990, **61** (2): 203~ 212
- 7 White F M, Kahn R C. The insulin signaling system. *J Biol Chem*, 1994, **269** (1): 1~ 4
- 8 Leconte I, Clauser E. Two sequences flanking the major autophosphorylation site of the insulin receptor are essential for tyrosine kinase activation. *Biochem J*, 1995, **306** (2): 465~ 472
- 9 Leconte I, Auzan C, Debant A, *et al.* N-linked oligosaccharide chains of the insulin receptor β subunit are essential for transmembrane signaling. *J Biol Chem*, 1992, **267** (24): 17415~ 17423
- 10 Kadowaki H, Kadowaki T, Cama A, *et al.* Mutagenesis of lysine 460 in the human insulin receptor-effects upon receptor recycling and cooperative interactions among binding sites. *J Biol Chem*, 1990, **265** (34): 21285~ 21296
- 11 Hart M L, Lindhout D, van der Zon C M G, *et al.* An insulin receptor mutant (Asp⁷⁰⁷ $\rightarrow$ Ala), involved in Leprechaunism, is processed and transported to the cell surface but unable to bind insulin. *J Biol Chem*, 1996, **271** (31): 18719~ 18724
- 12 Chou K C, Dull J T, Russell S D, *et al.* Human insulin receptors mutated at the ATP-binding site lack protein tyrosine kinases activity are fail to mediate postreceptor effects of insulin. *J Biol Chem*, 1987, **262** (4): 1842~ 1847
- 13 Wilden A P, Siddle K, Haring E, *et al.* The role of insulin receptor kinase domain autophosphorylation in receptor mediated activities-analysis with insulin and anti-receptor antibodies. *J Biol Chem*, 1992, **267** (19): 13719~ 13727
- 14 Takata Y, Webster J G N, Olefsky M J. Mutation of the two carboxyterminal tyrosines results in an insulin receptor with normal metabolic signaling but enhanced mitogenic signaling properties. *J Biol Chem*, 1991, **266** (14): 9135~ 9139
- 15 Koch A C, Anderson D, Moran F M, *et al.* SH2 and SH3 domains: elements that control interactions of cytoplasmic signaling proteins. *Science*, 1991, **252** (5006): 668~ 674
- 16 Myers G M Jr, Sun X J, *et al.* The IRS-1 signaling system. *TIBS*, 1994, **19** (7): 289~ 293
- 17 Sun X J, Wang L M, Zhang Y T, *et al.* Role of IRS 2 in insulin and cytokine signaling. *Nature*, 1995, **377** (6545): 173~ 177
- 18 Mendez R, Myers G M Jr, White M F, *et al.* Stimulation of protein synthesis, eukaryotic translation initiation factor 4E phosphorylation, and PHAS-I phosphorylation by insulin requires insulin receptor substrate 1 and phosphatidylinositol 3-kinase. *Mol Cell Biol*, 1996, **16** (6): 2857~ 2864
- 19 Tsakiridis T, Taha C, Grinstein S, *et al.* Insulin activates a p21-activated kinase in muscle cells via phosphatidylinositol 3-kinase. *J Biol Chem*, 1996, **271** (33): 19664~ 19667
- 20 Skolnik Y E, Batzer A, Li N, *et al.* The function of GRB2 in linking the insulin receptor to Ras signaling pathways. *Science*, 1993, **260** (5116): 1953~ 1955
- 21 Yonezawa K, Ando A, Kaburagi Y, *et al.* Signal transduction pathways from insulin receptors to Ras-analysis of by mutant insulin receptors. *J Biol Chem*, 1994, **269** (6): 4634~ 4640
- 22 Zhang W R, Li P M, Oswald A M, *et al.* Modulation of insulin signal transduction by ectopic overexpression of the receptor-type protein tyrosine phosphatase LAR. *Mol Endocrinol*, 1996, **10** (5): 575~ 583

Insulin Receptor Signaling Pathways. DU Xin, TANG Jian-Guo (*National Laboratory of Protein Engineering, Peking University, Beijing 100871, China*).

Abstract Insulin is one principal hormone in mammals. It modulates the process of metabolism and promotes cellular growth and differentiation. Its action is mediated through insulin receptor. Insulin binding activates the tyrosine kinase activity of the receptor. The activated receptor frequently undergoes autophosphorylation and then phosphorylates cellular signal molecules, thus making it possible for insulin to elicit the corresponding response. A brief description is given on the process of signal transduction in the cell after insulin stimulation and the cellular signal molecules involved in the process.

Key words insulin, insulin receptor, tyrosine kinase, signal transduction, signal molecule

酪氨酸激酶受体 Eph 亚族的研究进展

张晓光 药立波 苏成芝

(第四军医大学生物化学及分子生物学教研室, 西安 710032)

摘要 酪氨酸激酶受体 (RTK) 参与细胞生长、分化、胚胎发育及细胞内信号传递等过程, 具有相当重要的生理功能。目前已发现 50 多种 RTK 基因分属于 14 种亚族, Eph 亚族是其中最大的家族, 由 14 个基因组成, 一些基因主要在脑的发育中表达, 另一些则在各种组织中广泛表达。最近该亚族胞外配体的发现为深入研究其生理功能打下基础。综述了 Eph 亚族成员的来源、表达及其配体的研究概况。

关键词 酪氨酸激酶受体, Eph 亚族, 配体

学科分类号 Q71

从细胞表面到细胞核的信号转导途径是人们十分关心并不断探索的热点. 具有酪氨酸激酶活性的受体 (receptor tyrosine kinases, RTKs) 是外界刺激信息传递至细胞核, 转化成细胞效应的信号通路的关键组成, 参与细胞生长、增殖、转化及胚胎发育和肿瘤形成, 具有重要的生理功能^[1]. 所有 RTKs 都是膜结合的 I 型糖蛋白, 其结构的共同特点是整个分子可分成三个结构区, 即胞外的配体结合区, 细胞内部具酪氨酸激酶活性的功能区和连接这两个区域的由疏水氨基酸组成的跨膜区. 配体结合 RTK 胞外区域后使其构象发生变化, 引起受体在胞膜上迁移、聚集, 并形成寡聚化的受体-配体复合物, 激活胞浆的酪氨酸激酶而活化, 导致自身磷酸化及下游大量胞内底物蛋白质分子的酪氨酸磷酸化, 启动不同信号途径将信号逐级传递^[2].

RTKs 研究发展的速度非常快, 按其独特的结构特点, 序列同源性及配体性质分类, 就目前的报告统计至少已发现有 50 多个 RTK 基因分属于 14 个不同的亚族, Eph 是其中成员最多的家族, 约有 14 个基因组成.

1 Eph 亚族受体的结构与分类

Eph 亚族明显的结构特点^[3]是它们的胞外配体结合区含一个免疫球蛋白样重复序列, 一个半胱氨酸富含区 (有 20 个半胱氨酸残基), 后面有两个 FNⅢ (纤粘连蛋白Ⅲ型) 重复区; 在胞浆酪氨酸激酶区无激酶插入 (KI) 的序列阻断, 由于该区氨基酸序列尤其在受体亚族中高度保守, 对这部分序列按氨基酸同源性分析的高低做为建立种系发生树 (phylogenetic tree) 的依据, 从中可以得出各亚族成员间关系 (图 1)^[4]. 同源性基因间序列同一性大于 88% 的归为一种, 从而将已克隆的 40 多

个基因归于 14 种. 尽管 Eph 亚族在结构上高度保守, 但各成员同源性, 表达分布与结合配体各不相同, 据此又可将其分成 EphA 和 EphB subgroup. 这几年来对 Eph 亚族的研究蓬勃发展, 突出成就在于不断发现和克隆新的成员及配体, 证实 Eph 亚族的基因区域化表达与神经轴突束的组织趋化性和发育途径有对应关系, 从而与脑区的形态结构以及神经网络结构的形成密切相关^[5].

1.1 Eph (erythropoietin-producing hepatoma cell line)

Eph 亚族的命名^[6]源自该亚族最早的成员 Eph (新命名 EphA1), 是 Hirai 用非严谨杂交技术以 v-fps 的酪氨酸激酶区序列为探针从人肝细胞癌细胞株 cDNA 文库中克隆^[3]. Eph 基因在进化上高度保守, 用人 Eph cDNA 探针可从大鼠、鸡、小鼠和黑腹果蝇中检测到特异 DNA 带. 人 Eph 基因定位于 7 号染色体, 编码 3.5 kb mRNA, RNA 印迹分析表明 Eph 在大鼠肝、肺、肾有 mRNA 水平高表达, 在小肠表达较低. 在几种人肿瘤中 (肺癌、乳腺癌、结肠癌、肝癌、结肠癌), Eph 表达高于相应正常组织, 但无基因扩增, 且高表达的 Eph 基因体外使 NIH3T3 诱发裸鼠致瘤及能在软琼脂上形成克隆^[4], 提示 Eph 高表达也许与肿瘤发生有关.

1.2 Elk (eph-like-kinase)

Elk (新命名 EphB1) 是该亚族第二个成员, 是用抗磷酸酪氨酸抗体从大鼠的脑 cDNA 文库中克隆^[7], 它的表达与 eph 不同, 仅在大鼠脑中检测到 Elk mRNA, 在小肠中表达较少. Iwase^[8] 通过 RNA 印迹分析表明 Elk 在 14 至 16 d 的大鼠胚胎胃中表达高, 至 18 d 及新生鼠中表达非常低, 在成年鼠胃中没有检测到 Elk 表达. 在 3 例人胃癌组织中发现有 2 例 Elk 的 mRNA 表达水平几倍高于正常胃组织, 推测 Elk 也许在人胃癌中起一定作用.

1.3 Eck (epithelial-cell-kinase)

Eck (新命名 EphA2) 是该亚族第三个发现并克隆全长 cDNA 的成员, 来源于人角化细胞 cDNA 文库, 并由此得名. 它广泛表达于上皮来源细胞中^[9], 其 4.7 kb mRNA 在大鼠肺、皮肤、小肠和卵巢及上皮性细胞系高表达, 在肾、脑、脾等有低水平表达. Eck 是该亚族成员被发现有酪氨酸激酶活性的第一个基因, 用免疫沉淀方法以抗 Trp E 融合蛋白 (含 Eck C 端 101 氨基酸) 抗体从 A431 细胞沉淀出 130 ku 大小的 Eck 蛋白, 并将免疫复合物进行体外激酶实验, 对磷酸化蛋白进行磷酸氨基酸

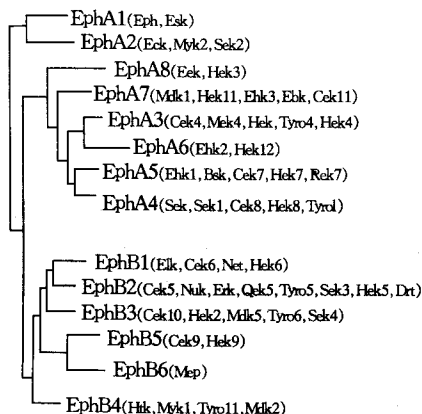


图 1 Eph 亚族的种系发生树

分析, 确证了其磷酸化主要是在酪氨酸上.

1.4 Heks (human eph-like kinases)

Heks (Hek4, 5, 7, 8, 11)^[10], 是从人胚胎 cDNA 文库中用 PCR 和 5' RACE 方法克隆出来的一组基因, 采用的引物是根据该亚族高度保守的胞内催化功能域 WTAEAI 和 VCKVSDFG 基序而设计合成. 氨基酸序列同源性分析表明 Hek4 (新命名 EphA3) 与 cek4 (99%) 和 mek4 (98%) 同源性最高, 即它们的同源基因, 编码 983 个氨基酸, 有典型的 ATP 结合位点 (GXGXXG), 其 779 位 Tyr 为自身磷酸位点, 主要在人胎盘、心、脑、肺、肝组织中表达, 还在两株 T 白血病细胞株 (JM, HSB-21) 和一株前 B 细胞株中表达, 另外在 1/28 慢性淋巴细胞白血病及 2/39 急性髓细胞白血病表达, 表明它在正常淋巴系统的功能和分化中及一些人恶性淋巴瘤中有一定作用.

Hek5 (新命名 EphB2) 即以前命名的 Erk (Elk-related kinase) 基因^[11], 与 ERK 蛋白 (extracellular signal regulated kinases) 是不同的, 后者在 MAPK 级联中可被 MEK 磷酸化. Iwase 等^[8]从人高分化胃腺癌 cDNA 文库中得到该基因胞内激酶区的片段, 通过 RNA 印迹分析表明 Erk 在鼠的 14~16 d 的胚胎胃表达高, 至 18 d 及刚出生鼠中表达降低, 而成年鼠的胃中已检测不到该基因表达, 而且首次在人胃癌组织中检测到 Erk 表达显著高于相应正常组织, 故而认为 Erk 也许在胃的胚胎及肿瘤发生中起一定作用. 随后 Kiyokawa 等^[12]的研究更证实了这点, 他们用此 cDNA 片段做探针克隆出全长 Hek5 序列, 与其他 Eph 亚族基因氨基酸序列比较, 在氨基端有一个不完全信号肽区, 与 Cek5 (92.5%), Nuk (91.1%) 同源性最高. Hek5 主要在上皮来源的组织 (甲状腺、结肠等) 及肿瘤细胞系 (胃癌、食道癌、结肠癌等) 表达, 另外在非上皮来源的骨肉瘤细胞系 Huo-3NI 有表达. 在各种肿瘤组织中的表达均几倍高于相应正常组织, 其中胃癌最显著 75% 高表达, 未发现扩增及重排.

Hek5 的鸡同源物 cek5 (chicken embryo kinase) 是从 10 天龄鸡胚 cDNA 表达文库中用抗磷酸酪氨酸抗体筛选出来. 蛋白质印迹表明 Cek5 在鸡胚脑中高表达, 在肾、肺、肠等低表达. 另外, 同时还得到了一个 Cek5 的异型体 (Variant) Cek⁵⁺ 的部分序列, 发现它在膜并列区域多了 16 个氨基酸的插段, 也许是选择剪切 (alternative

splicing) 不同的结果, 并且这是神经系统特有的. 与此类似, Cek10 (新命名 EphB3) 也有异型体 Cek¹⁰⁺, 在膜并列区域有 15 个氨基酸的插段^[13], 目前对这种现象还所知甚少.

1.5 其他新基因

Tek, (tail and cement gland kinase), XElk, Pl7a^[14] 是从非洲蟾蜍克隆出来, 分别与 Hek2 (79%)、Elk (91%)、Myk-1 (80%) 同源性最高, XElk 是 Elk 的蟾蜍属同源物, Tek XElk 均在卵母细胞成熟过程中有不同程度表达, 故推测在特定组织胚胎发育的信号传导中起一定作用.

2 Eph 亚族受体的配体研究

阐明 Eph 亚族各成员的生理功能及研究信号转导途径的第一步依赖于配体的分离. 目前已分离出 8 种不同的配体分为 ephrinA 和 ephrinB subclass (Eph family receptor interacting proteins). ephrinA (A1~A5) 类配体靠糖基磷脂酰肌醇链 (GPI-linkage) 锚定在细胞膜上. PI-PLC 能水解 GPI, 使其从细胞表面释放下来具备可溶性; ephrinB (B1~B3) 类配体是跨膜蛋白. 结合研究表明该亚族已发现的配体可与多个受体以不同亲和力交叉结合且发挥不同作用^[15]. 配体在组织中的表达广泛, 其结构可分为四个区即信号区、结合区、spacer 区、疏水区. 胞外区有四个保守的半胱氨酸残基和一个推测为糖基化的位点, 及受体的结合位点. 结合区有 9 个 β -extended 构象, 也许存在类似 Ig 折叠的 β -sheets 构成的二级结构. 疏水区有信号通过 GPI 连接或跨膜形式将蛋白锚定于膜上, Spacer 区使受体结合区从质膜伸展开. 二级结构分析表明这些配体不属于已知的结构基序, 与其结构相似性最高的大多为 T 细胞受体或 Ig 序列^[16]. 配体与受体的结合能导致受体自身磷酸化和与细胞中信号蛋白分子的作用.

B61 (新命名 ephrinA1) 是该亚族第一个发现的配体, 早先是从 IL-1 或 TNF 诱导的人脐静脉内皮细胞中克隆的立早反应基因, 存在可溶和以 GPI 锚固定于膜上二种形式, 研究发现后者是 Eck 配体可结合并激活 Eck, 原位杂交分析表明 B61 和 Eck 均在肺和内脏高表达. B61 基因位于小鼠 3 号染色体^[17]. 随后又证实它与另一个新发现的配体 LERK2 (新命名 ephrinB1) 一起能与 Elk 和 hek 结合^[18]. 对配体的研究发展也非常迅速, 越来越多的配体被发现, Park 用非严谨 PCR 克隆技术来

克隆 B61 的同源基因, 结果从鼠脑中分离出 3 个不同的配体 Elf-1/cek7-L (新命名 ephrin-A2), Ehk1-L/Elf1-2/Lerk3 (新命名 ephrin-A3) 和 AL-1/RAGS (新命名 ephrin-A5) 可激活 Eek^[15].

随着越来越多配体的发现对功能的研究得以深入开展, Ciossek 发现 Elf-1 和 B61 两种配体与 MDK1 结合能导致其自身磷酸化和 Rat1 细胞中一个未知的内源 62 ku 蛋白质酪氨酸磷酸化, 这也许表明 MDK1 及其配体在鼠早期发育中起作用^[19]. 应用双杂交系统证明在 P19 胚胎细胞株中, EphB1 (ELK) 被其配体 ephrin-B1/Fc 活化后可与胞内接头蛋白 Nck 的 SH2 结构域结合, 进一步激活 c-Jun 激酶 (JNK/SAPK), 而瞬时高表达突变的 EphB1 受体 (Y594F) 则阻断了 EphB1 到 JNK 的信号传递, 从而证明了 Nck 是介导 EphB1 到 JNK 信号通路的重要连接分子^[20]. 鉴定所有配体及阐明它们的功能是今后面临的挑战性任务.

Eph 是一大类新发现的 RTK, 现代分子生物学技术的发展使 Eph 亚族迅速壮大成为 RTK 最大的家族, 鉴于其广泛的种属和组织分布, 结构上的高度保守, 提示它们在细胞内具有重要的生理功能. 尽管有研究表明, Eph 亚族参与神经系统的细胞间相互作用及轴突发育路径, Eph、Hek、Erk、Elk 等与人肿瘤有关, 但 Eph 亚族的研究尚处于资料和认识的积累阶段. 即仍需大量研究加以证实. 克隆化 Eph 亚族新基因及继续寻找胞内各成员的天然配体及特异底物将有助于扩大分析和研究其催化调节作用机理范围及生理功能, 为最终阐明它的信号传导机制及与生长调控、神经系统发育、肿瘤发生的关系提供满意答案.

参 考 文 献

- Yarden Y, Ullrich A. Growth factor receptor tyrosine kinases. *Annu Rev Biochem*, 1988, **57**: 443~ 478
- Ullrich A, Schlessinger J. Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. *Cell*, 1990, **61** (2): 203~ 212
- Hirai H, Maru Y, Hagiwara K, *et al.* A Novel putative tyrosine kinase receptor encoded by the eph gene. *Science*, 1987, **238**: 1717~ 1720
- Maru Y, Hirai H, Takaku F. Overexpression confers an oncogenic potential upon the eph gene. *Oncogene*, 1990, **5** (3): 445 ~ 447
- Smith A, Robinson V, Patel K. The EphA4 and EphB1 receptor tyrosine kinases and ephrin B2 ligand regulate targeted migration of branchial neural crest cells. *Curr Biol*, 1997 Aug 1, **7** (8): 561~ 570
- Unified nomenclature for Eph family receptors and their ligands, the ephrins. Eph Nomenclature Committee [letter] *Cell*. 1997 Aug 8, **90** (3): 403~ 404
- Letwin K, Yee S P, Pawson T. Novel protein tyrosine kinase cDNAs related to fps/ fes and eph cloned using anti phosphotyrosine antibody. *Oncogene*, 1988, **3** (6): 621~ 627
- Iwase T, Tanaka M, Suzuki M, *et al.* Identification of protein-tyrosine kinase genes preferentially expressed in embryostomach and gastric cancer. *Biochem Biophys Res Commun*, 1993, **194** (2): 698~ 705
- Lindberg R A, Hunter T. cDNA cloning and characterization of Eek, an epithelial cell receptor protein-tyrosine kinase in the eph/ Elk family of protein kinases. *Mol Cell Biol*, 1990, **10** (12): 6316~ 6324
- Fox G M, Holst P L, Cheete H T, *et al.* CDNA cloning and tissue distribution of five human Eph-like receptor protein tyrosine kinases. *Oncogene*, 1995, **10** (5): 897~ 905
- Chan J, Watt V M. Eek and erk, new members of the eph subclass of receptor protein-tyrosine kinases. *Oncogene*, 1991, **6** (6): 1057~ 1061
- Kiyokawa E, Takai S, Tanaka M. Overexpression of ERK, an Eph family receptor protein tyrosine kinase, in various human tumors. *Cancer Research*, 1994, **54** (14): 3645~ 3650
- Pasquale E. B. Identification of chicken embryo kinase 5, a developmentally regulated receptor-type tyrosine kinase of the eph family. *Cell Regul*, 1991, **2** (7): 523~ 534
- Scales J B, Winning R S, Renaud C S, *et al.* Novel members of the eph receptor tyrosine kinase subfamily expressed during xenopus development. *Oncogene*, 1995, **11** (9): 1745~ 1752
- Park S, Sanchez M P. The Eek receptor a member of the Eph family of tyrosine protein kinases, can be activated by three different Eph family ligands. *Oncogene*, 1997, **14** (5): 533~ 542
- BEckmann P M, Cerretti D P, Baum P, *et al.* Molecular characterization of a family of ligands for eph-related tyrosine kinase receptors. *EMBO J*, 1994, **13** (16): 3757~ 3762
- Shao H, Pandey A, O'Shea K S, *et al.* Characterization of B61, the ligand for the Eek receptor protein-tyrosine kinase. *J Biol Chem*, 1995, **270** (10): 5636~ 5641
- Kozlosky C J, Maraskovsky E, McGery J T, *et al.* Ligands for the receptor tyrosine kinases hek and elk: isolation of cDNAs encoding a family of proteins. *Oncogene*, 1995, **10** (2): 299~ 306
- Ciossek T, Ullrich A. Identification of Elf-1 and B61 as high affinity ligands for the receptor tyrosine kinase MDK1. *Oncogene*, 1997, **14** (1): 35~ 44
- Stein E, Huynh Do U, Lane A A. Nck recruitment to Eph receptor, EphB1/ELK, couples ligand activation to c-Jun kinase. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95** (2): 576~ 581

Progress in the Studies of Eph-subfamily Receptor Tyrosine Kinases. ZHANG Xiao-Guang, YAO Li-Bo, SU Cheng-Zhi (Department of Biochemistry and Molecular Biology, the Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China).

Abstract Receptor tyrosine kinases (RTKs) are involved in many different processes including cellular growth, differentiation, embryonic development, oncogenesis and intracellular signalling pathways, thus possessing important physiological functions. There are now more than 50 distinct RTK genes that

have been published and divided into 14 sub-families , the largest one known is the Eph sub-family which is comprised of at least fifteen members. Some of the Eph family members are predominantly expressed in the developing brain, the others are expressed in a broader range of tissues. Recently the findings of the

excellular ligands of this family should facilitate further studies of its function. The isolation, pattern of expression and the ligands of Eph-like receptors are summarised.
Key words receptor tyrosine kinase (RTK), Eph-subfamily, ligand

印迹基因及其对胚胎发育的调控

李宏军 郭应禄
(北京医科大学第一医院泌尿外科, 北京 100034)

张志文
(北京医科大学生理学系, 北京 100083)

摘要 某个基因位点呈单等位基因表达, 且通过某种基因修饰作用来特异地抑制另一等位基因的表达, 将这一基因称为印迹基因, 它是等位基因排斥作用的一种特殊形式. 多数印迹基因与胚胎发育有关, 可以调节胚胎的生长、发育及新生儿的生长, 印迹功能的紊乱可以导致多种发育异常及死胎. 印迹基因的形成、特异识别及印迹性表达缺陷的机制还不清楚.
关键词 印迹基因, 胚胎, 生长发育
学科分类号 Q75, R699

1 印迹基因的概念、作用及特征

哺乳动物和人类受精卵从双亲中各继承了一套基因, 因而构成了双倍体, 每一个常染色体基因均为双拷贝. 人们推测, 在一个细胞核里每一个父源和母源性常染色体基因拷贝都能有均等的机会来行使其功能, 等位基因的两个基因位点可能同时表达或受到抑制. 然而有些基因, 如免疫球蛋白与嗅觉受体基因, 是单个等位基因随机地表达, 且抑制亲本另一等位基因的表达, 呈差异性表达, 这种现象称为等位基因排斥作用 (allelic exclusion). 如果某个基因位点成为单等位基因表达, 即父源与母源性的基因拷贝不能同时表达, 且通过某种特异的基因修饰机制来特异地抑制另一父源或母源的染色体等位基因表达, 即称之为印迹基因 (imprinted gene) (图 1)^[1,2].

印迹基因仅发现于哺乳动物, 是在长期进化过程中形成的自我调控与监护机制. 大多数印迹基因与胚胎发育有关^[3], 它们在胚胎发育中起重要的调节作用, 可以调节胚胎的生长和发育、胚胎在子宫内的生长以及新生儿的生长. 印迹功能的紊乱将导致多种发育异常及死胎. 近年的研究还发现, 在许多肿瘤组织中印迹基因失去表达, 如在睾丸生殖细胞肿瘤和膀胱癌中的 IPW 基因^[4]、在 Wilm's 瘤、癌和肉瘤中的 IGF2 基因、在 Wilm's 瘤中的 IGF2R 基因及在多种癌症中的 H19 基因^[5], 表明基因印迹作用的改变在肿瘤发生中起一定作用, 某些印迹基因, 如 H19 可能与肿瘤抑制作用有关. 神经遗传性失调的 Angelman Syndrome 是由于 15 号染色体上母源性表达的印迹基因功能丧失所致^[6,7].

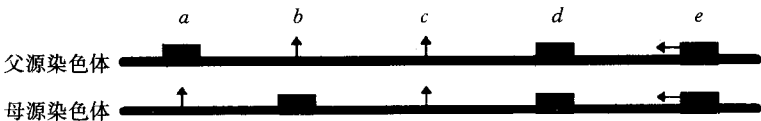


图 1 二倍体细胞等位基因表达方式模式图
a: 母源性表达的印迹基因; b: 父源性表达的印迹基因; c: 双等位基因表达; d: 被抑制的基因; e. 随机性单等位基因表达 (等位基因排斥作用).