

科技动态

c-mpl 原癌基因编码促血小板生成素受体

郭树华 贺福初 吴祖泽

(北京放射医学研究所, 北京 100850)

c-mpl 原癌基因是 v-mpl (myeloproliferative leukemia virus, MPLV) 的正常细胞的对应物. 人的全长 c-mpl cDNA 序列分析表明, 它编码了造血因子受体超家族的一个新成员. c-mpl 只在造血组织中表达. 实验结果表明 MPL 是强有力的促巨核细胞生成调节物的受体. 几个研究小组以 c-mpl cDNA 为依据, 追踪克隆了其配体, 即血液界一直在寻找的促血小板生成素 (thrombopoietin, TPO). MPL 及 TPO 的发现使我们对巨核细胞和血小板的生成调控机制有了更进一步的认识.

MPL 在进化上十分保守. 人 c-mpl 主要的转录本为 3.7 kb, 编码 635 氨基酸的蛋白质, 含 18 氨基酸的信号肽, 463 氨基酸的胞外区, 22 氨基酸的跨膜区和胞内区. 胞内区的氨基酸有变异.

MPL 与造血因子受体超家族的其他成员具有广泛的结构与氨基酸序列的同源性. 氨基端含有保守的 2 对半胱氨酸残基和 WSXWS 基序. MPL 与小鼠 IL-3 受体, 人和小鼠 GM-CSF 受体的 β 链一样, 胞外域也分成 2 个亚区, 每个亚区均有共同顺序. MPL 第一个胞外亚区的 191~241 氨基酸残基形成了额外特异的基序. 这种额外基序也见于 IL-5 受体, 人 GM-CSF 受体和人 IL-3 受体, 但所在的位置有所不同, 皆在典型的细胞因子受体区域之外. MPL 也和造血因子受体家族的其他成员一样, 胞内

区不含典型的蛋白激酶顺序.

人的 c-mpl 基因包含 12 个外显子, 覆盖 17 kb 的基因组. 外显子 1 含两个可能的 ATG 翻译起始密码子和信号肽顺序, 外显子 2~5 和 6~9 分别编码受体蛋白的两个胞外亚区, 第 10 外显子编码跨膜域, 受体的胞内域由第 11 和第 12 外显子编码. 人与小鼠的 c-mpl 的启动子顺序极为相似, 富含 G+C, 缺乏 TATA 和 CAAT 盒, 启动子内部有数个转录调节因子 (包括 Ets 和 GATA 因子) 的共有结合顺序. 由于剪接方式不同, 存在多种 c-mpl 转录本, 这是 mpl 基因位点的特征之一. c-mpl 基因调控的分子机制及产生不同 MPL 变异体的生物学意义尚不清楚, 有待进一步研究. 因为 c-mpl 在造血干细胞中表达, 又因为 mpl 基因产物的多样性, 因此这可能是极好的研究早期造血细胞基因转录调控的模式.

最近对 MPL 的信号转导通路也逐渐有所认识, TPO 能激活 Shc, JAK2 和 STAT5 分子, 而对 PLC- γ , STAT1, STAT2, STAT3 和 STAT4 则没有影响. 相信对 MPL 受体的全面认识将会极大地丰富造血因子受体超家族方面的知识, 也一定会极大地推动对造血调控的研究.

收稿日期: 1995-11-17