

综述与专论

葡萄糖异构酶的生物工程研究进展*

朱国萍 程 阳 宫春红 徐 冲¹⁾

(中国科学技术大学生命科学学院, 合肥 230026)

摘要 D-葡萄糖异构酶 (GI) 能分别催化 D-葡萄糖和 D-木糖异构为 D-果糖和 D-木酮糖, 它是工业上生产高果糖浆的关键酶。在 GI 负氢离子转移机制中, 其主要特征是底物的开环、通过 C₂ 至 C₁ 间负氢离子转移的 GI 异构化作用、以及产物的闭环。GI 基因已在同源、异源宿主中获得克隆、测序和超量表达, 经过蛋白质工程改造的 GI 将是未来最重要的工业用酶之一。

关键词 葡萄糖异构酶, 高果糖浆, 蛋白质工程

学科分类号 Q558

葡萄糖异构酶 (glucose isomerase, GI) 又称 D-木糖异构酶 (D-xylose isomerase)。1957 年最早在嗜水假单胞菌中发现其活性。后来有近百种细菌和放线菌被鉴定为产 GI 的菌株。这些菌株 GI 大都是胞内酶, 极少数菌株产胞外酶, 如我国 7 号淀粉酶链霉菌 M1033 菌株 (S. M33GI)^[1]。1967 年美国首次成功地进行了 GI 工业化应用。至今西方主要的淀粉加工业都已转向 GI 技术。另外耐热的 GI 结构非常稳定, 是目前国际上公认的研究蛋白质结构与功能关系、建立完整的蛋白质工程技术最好的模型之一^[2]。

1 葡萄糖异构酶的生物性质

GI 能催化 D-葡萄糖至 D-果糖的异构化反应, 它是工业上大规模从淀粉制备高果糖浆 (high fructose corn syrup, HFCS) 的关键酶^[3], 且该酶可将木聚糖异构化为木酮糖, 再经微生物发酵生产乙醇。

1.1 热稳定性

乳酸杆菌和埃希杆菌 GI 的热稳定性较差。链霉菌和枯草芽孢杆菌 GI 在高温下相当稳定。嗜热高温菌 (*Thermus thermophilus*) GI 的热稳定性最高, 可能是它对 Val 及 Pro 等氨基酸的偏爱选择, 使其具有更紧密的空间结构。而这些氨基酸在其他 GI 中则被替代^[4]。

1.2 底物专一性

GI 除了 D-葡萄糖和 D-木糖外, 还能以 D-核糖、L-阿拉伯糖、L-鼠李糖、D-阿洛糖和脱氧葡萄

糖以及葡萄糖 G-3、G-5 和 G-6 的修饰衍生物为催化底物。但是 GI 只能催化 D-葡萄糖或 D-木糖 α 旋光异构体的转化, 而不能利用其 β 旋光异构体为底物。

1.3 最适 pH 和最适温度

GI 的最适 pH 通常微偏碱性, 在 7.0~9.0 之间。在偏酸性的条件下, 大多数种属的 GI 活力很低。GI 最适反应温度一般在 70~80℃, 这决定于缓冲液、底物浓度、激活剂、稳定剂及反应时间等条件。

1.4 金属离子的影响

GI 的活力及稳定性跟二价金属离子有重大关系。Mg²⁺、Co²⁺、Mn²⁺ 等对该酶有激活作用, Ca²⁺、Hg²⁺、Cu²⁺ 等则起抑制作用。金属离子还影响 GI 对不同底物的活性。如凝结芽孢杆菌 GI 和 Mn²⁺ 结合时对木糖的活性最高, 和 Co²⁺ 结合时对葡萄糖的活性最高。

2 空间结构特点

2.1 序列比较

GI 的序列同源性在相近种属中较高。深灰色链霉菌与紫黑链霉菌 GI 的序列同源性为 86.6%, 密苏里游动放线菌和小瓶属菌株 GI 达 93.4%。但大肠杆菌和枯草杆菌 GI 与链霉菌的同源性仅为 24.2% 和 26.3%, 且 G+C 含量也明显低于其他种

* 国家“863”高技术项目 (130-13-02-04)。

¹⁾ 通讯联系人, 中国科学技术大学生命科学学院。

Tel: (0551) 3606354, E-mail: xcg@ustc.edu.cn

收稿日期: 1999-02-01, 修回日期: 1999-08-02

属. 在已知 GI 的序列中, 除了活性部位的 14 个氨基酸全保守外, 还有其他 25 个氨基酸也相同^[5].

2.2 亚基组成

不同来源的 GI 在晶体中均以紧密的四聚体形式存在. 单体分子质量为 40~50 ku. 单体间符合 222 点群对称分布. 每个单体分两个结构域^[4]. N 端的主结构域由 8 股 α/β 桶 (α/β barrel) 构成, 它包含两个同轴圆柱, 内圆柱由 8 条平行的 β 折叠片构成, 外圆柱由 8 股与 β 折叠片交替相邻的 α 螺旋构成, α 螺旋的肽链走向与 β 折叠片成反平行. C 端的小结构域由几段 α 螺旋无规卷曲成一个远离 N 端的环状结构, 参与单体间的相互作用及活性部位的构成.

2.3 活性中心结构及活性形式

每个单体一个深陷的口袋状 GI 活性中心, 位于平行 β 桶的近 C 端口部. 每个活性中心包含 M1 和 M2 两个二价金属离子结合位点^[6]. 结构离子 M1 与 E180、E216、D244 及 D286 的羧基氧原子成四配位; 催化离子 M2 与活性部位的 E216、D254 及 D256 的羧基氧原子、H219 咪唑基团及一个溶剂分子的氧原子配位成键, M2 在异构化过程中位置偏离原处 0.1 nm 左右. E216 是与 M1、M2 配位的桥梁. 在上述氨基酸构成的极性区域外 0.5~0.8 nm 范围内, 有保守的疏水残基 F93、W15、W136 和 F25' 形成“高度疏水背景” (high hydrophobic contrast)^[7]. 由于 F25' 来自不对称的一个单体, 因此认为溶液中 GI 首先聚成二聚体, 但活性

微弱或没有活性, 只有形成四聚体时, 它才有全部的酶活.

3 葡萄糖异构酶的作用机理

3.1 烯二醇中间体催化机制

此催化机制首先提出底物是以开环方式与酶结合的. H54 作为碱性催化剂与底物 C₁ 相互作用. 底物 O₁ 和 O₂ 附近的水分子可能是起催化作用的酸, 它使底物羰基极化从而促进烯二醇中间体的形成. 但用烯二醇中间体解释 GI 的催化机制有困难, 如在 GI 活性部位没有具催化活性的碱存在; 底物分子内质子从 C₁ 转至 C₂ 不具明显的溶剂交换等.

3.2 负氢离子转移机制

晶体学和酶动力学的证据表明, GI 是采用金属离子介导的负氢离子转移机制^[8,9] (图 1). 关于负氢离子转移中间体形式, 有两种看法. 一种是阳离子形式, 在异构化过程中, Mg²⁺ 极化底物 C₁ 的羰基产生碳正离子, Mg⁺ 和 K183 作为路易斯酸稳定碳正离子, 同时两个金属离子稳定 O₂ 的负电荷^[10]. 另一种是阴离子形式, 提出与底物的 O₁、O₂ 和 D257 的羧基形成氢键并与催化离子 Mn²⁺ 配位的水分子, 将质子转移给 D257 的 CO₁ 而自身形成 OH⁻ 离子, 此 OH⁻ 离子夺取底物的质子使其带负电荷, 其质子转移是由水分子/氢氧根离子完成的. Hu 等^[11] 认为在负氢离子转移之后, 是 K183 的 -NH₃⁺ 基团提供质子给底物 O₁ 以形成羟基基团.

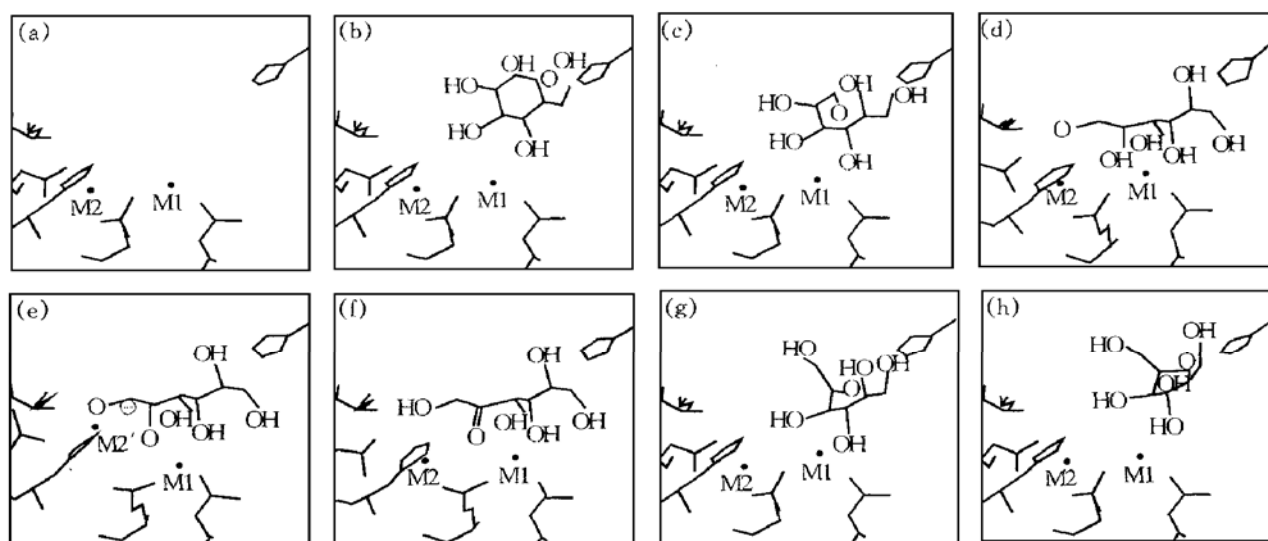


图 1 葡萄糖异构酶的催化机制

(a) 酶与二价金属离子 M1 结合; (b) 酶与底物结合; (c) 底物开环, C₁ 上的氢原子转移到 O₅ 上形成 OH⁻; (d) 底物开环的链伸展; (e) M2 位置偏离至 M2' 位置, 发生底物 C₂ 至 C₁ 间的负氢离子转移; (f) 异构化反应结束, M2' 回到 M2 位置; (g) 开环的底物链在 H54 的催化下闭环产生 D-酮糖; (h) 酶释放 D-酮糖, 催化过程结束.

4 D-木糖操纵子的基因组织及调控

4.1 沙门氏菌

在沙门氏菌 (*Salmonella typhimurium*) 中, 组成 D-木糖操纵子 (*xyl* operon) 的基因分别是: 运送木糖穿过细胞膜的透性酶基因 *xylT*; 木糖异构酶基因 *xylA*; 木酮糖激酶基因 *xylB*; 转录的重要调节元件 *xylR*. 其基因顺序是 *xylA* → *xylB* → *xylR* (T). 调节子中有二个启动位点, 一个靠近 *xylT*, 另一个靠近 *xylB*. *xylR* 产生的活化分子同木糖结合后, 与这两个位点作用激活 *xylA*、*xylB* 和 *xylT* 基因的表达, 对 D-木糖操纵子进行调控.

4.2 大肠杆菌

E. coli 中 D-木糖操纵子的 *xylA* 和 *xylB* 及其调控元件位于 *E. coli* 染色体 80 min 处. 它的基因顺序是 *xylB* → *xylA* → *xylR* (T), *xylA*、*xylB*、*xylT* 基因的表达受到 *xylR* 基因产物的调控: 当缺乏木糖时, 三种基因的表达受到抑制; 当木糖存在时, 则被激活. *xylR* 表达产物同阿拉伯糖调节子中 *araC* 基因产物的功能类似. *E. coli* 的 D-木糖操纵子受葡萄糖的抑制, 加入 cAMP 可解除抑制.

4.3 枯草杆菌属

枯草杆菌 (*B. subtilis*) 的 D-木糖操纵子可能是转录水平上的负控制体系. *xylA* 与 *xylB* 基因位于染色体上的相邻位点. *xylR* 与 *xylA* 基因的转录方向相反. 在串联的 *xyl* 调节区中存在 2 个阻遏蛋白的结合位点. 操纵基因可能通过 29~48 氨基酸间的一段 α 螺旋-转折-螺旋结构识别 *xylR* 序列. 木糖可诱导 GI 的表达, 但无木糖时, 由于可溶性反式因子的阻遏作用, 表达受到抑制.

4.4 葡萄球菌属

在葡萄球菌 (*Staphylococcus*) 中, 木糖操纵子的开放阅读框依次为 *xylR* → *xylA* → *xylB*. *xylR* 转录的同时 *xylA* 被木糖诱导. *xylR* 和 *xylA* 两个转录单元被一个转录终止子隔开, 在两个转录起始点的上游都有类似启动子的序列. *xylA* 和 *xylB* 仅间距 5 个核苷酸. 由于 *xylA* 和 *xylB* 之间缺乏终止子结构, 所以它们可能是同时转录. 另外鉴于 *xylB* 的 SD 序列 (AAGGA) 与 *xylA* 最后的密码子重叠, 因而认为它们也是同时翻译的.

4.5 链霉菌属及其他菌属

链霉菌的 D-木糖操纵子的研究不多. 在紫黑链霉菌 (*S. violaceus*) 中, 存在一个调节蛋白

(*xylR*) 的阅读框, *xylA* 和 *xylB* 基因转录方向相同, 但具体的调控机制不清楚. 在锈赤链霉菌 (*S. rubiginosus*) 中, *xylA* 和 *xylB* 基因相邻, 但分开转录, 方向相反. *xyl* 基因的转录受到木糖的诱导和葡萄糖的阻遏. 对嗜热菌 *Thermoanaerobacter ethanolicus* 的研究也显示, GI 对木糖的利用受到阻遏蛋白-操纵子机制的调控^[12].

5 葡萄糖异构酶基因的克隆及表达

5.1 GI 基因在同源宿主中的表达

5.1.1 大肠杆菌: GI 基因已在 *E. coli* 中获得超量表达. GI 结构基因与强启动子 *lac* 或 *tac* 的融合可导致该酶 20 倍的超表达, 将其连接入含强启动子 *P_L* 质粒的下游, 也可超量表达. 在 *tac* 启动子控制下, *xylA* 基因表达的 GI 占细胞总蛋白量的 28%. 含有 GI 基因的 *E. coli* 还可封装在藻酸钙的小珠子中, 用于异构化底物的反应柱.

5.1.2 链霉菌: 在变铅青链霉菌中, 同源克隆来自暗色链霉菌 (*S. phaeochromogenes*) 的 GI, 结果 GI 活性大幅提高. 为避免无选择压力下, 由于质粒的不稳定而导致 GI 表达不稳定, 还可将链霉菌启动子 *P1* 克隆到 *xylA* 上游, 再将 *P1-xylA* 基因通过整合载体 pTS55 整合入染色体. 整合菌株 CBS1 在无糖条件下, GI 活性 7 倍于需木糖诱导的野生型 GI.

5.2 GI 基因在异源宿主中的表达

5.2.1 大肠杆菌: *E. coli* 是最常用的异源宿主菌. 以地衣芽孢杆菌 (*B. licheniformis*) 染色体的 *EcoRI* 片段克隆入 pBR322, 再转化 GI 缺陷型 *E. coli* 菌株, 得到含有 GI 基因的重组质粒十分稳定, 其酶活比野生型高 20 倍. 在 *E. coli* 中获得克隆和表达的还有小瓶属 3876 菌株、嗜热高温菌及 *S. M33GI* 等^[13].

5.2.2 其他细菌宿主: 来自 *E. coli* 的 GI 基因通过双功能质粒被克隆入枯草杆菌, 但未表达. 嗜热产硫梭状芽孢杆菌的 GI 基因通过 *E. coli*-枯草杆菌穿梭载体被克隆入枯草杆菌, 其表达量明显高于亲本菌株.

5.2.3 酵母菌: 粟酒裂殖酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*) 能耐受高浓度乙醇且发酵产率高, 将 *E. coli* 的 GI 基因通过穿梭载体导入其中获表达, GI 能发酵 10% 的木糖为 3% 的乙醇, 且副产物木糖醇对 GI 活性没有影响. 将枯草杆菌 GI 基因融合酵母 *GAL1* 启动子, 其转化菌株只产生 GI

特异性 mRNA 而无酶活. 酵母蛋白酶的水解和木糖发酵的有限步骤导致 GI 活力较低.

5.2.4 植物: 将 *E. coli* 的 GI 基因克隆到 pBR322 上, 转化烟草叶盘, 结果获得 GI 基因表达的转基因烟草. GI 基因也成功地克隆入马铃薯和番茄中, 通过检测 GI 活力验证了 *xyl* 基因的存在^[14].

6 定点突变改造葡萄糖异构酶

6.1 改善热稳定性

Mrabet 构建的密苏里游动放线菌 (*Actinoplans missourinesis*, AM) GI 突变体酶 K253R, 其半衰期从野生型的 670 h 延长到 1 550 h. 三点突变体 K309R/K319R/K323R 在 60℃ 时的半衰期是野生型的 3 倍. 最稳定的突变体 G70S/A73S/G74T 则是通过加强活性二聚体界面的相互作用而改善了热稳定性.

S. M33GI 突变酶 G138P 和 G138P/G247D 的热稳定性也有大幅提高. G138P 的半衰期提高 1 倍, 而 G138P/G247D 在 80℃ 时较 G138P 更为稳定^[15]. 蛋白质结构模拟显示 Pro 有较小的构型自由度, 其吡咯烷环可使 β 转折或无规卷曲结构更稳定, 增加了蛋白质空间结构的刚性, 从而提高了热稳定性^[16].

6.2 降低最适 pH

AM GI 突变体 E186Q, 其最适 pH 比野生型下降 1 个单位, 在 Mn^{2+} 条件下, 由 7.9 降为 6.25^[17], 且活性提高 2 倍. 锈赤链霉菌的 D56N 和 E221A 突变体酶, 当 pH 从 8.5~8.8 降至 6~7.5 时, 酶活提高 40%^[18]. S. M33GI 的突变酶 G247D 的最适 pH 下降了 0.6 个 pH 单位, 且酶活提高 33%, 但在高温下不稳定.

6.3 改变底物专一性, 提高催化效率

嗜热产硫梭状芽孢杆菌 GI 的定点突变体 W139F, 其 K_m 降低, K_{cat} 升高. 双突变体 W139F/V186T 及 W139F/V186S 的催化效率则也分别高于野生型酶 5 倍和 2 倍. W139 是位于底物结合处的氨基酸, 这说明底物特异性可以通过提高活性部位的底物结合口袋对葡萄糖的氢结合能力而得以改变.

S. M33GI 双突变酶 G247D/G138P 的酶活比野生型提高 45%. 这可能因为 D247 附近活性残基的侧链均伸向活性中心, 而 D247 的侧链向外伸展且电负性很强, 改变了活性部位的电荷传递过程, 而使酶活提高^[19].

6.4 重要氨基酸残基及金属离子的功能

Jenkins 等通过对 AM GI 的底物和金属离子结合位点的定点突变研究提出, M1 参与环状底物分子结合, 并稳定底物形成开环中间体. M2 稳定开环中间体. K183 参加开环反应. H54 和 H220 对异构过程十分重要. H54 对异构反应的转移态稳定也很重要, 但它不是酶反应限速步骤的催化性碱性基团.

7 高果糖浆的工业化生产

7.1 增加果糖的含量

HFCS 生产中, 葡萄糖转化率约 50%, 而工业应用要求果糖含量高于 50%, 提高反应温度及降低反应 pH 可增加果糖得率. 单一 pH 过程 (uni-pH process) 即指 HFCS 生产中的玉米淀粉、 α -淀粉酶及脱支酶的液化、糖化和异构化在同一 pH 下进行, 约为 4.5~5.0, 因此酸、热稳定的 GI 能减少高温下有色碳酰副产物的生成, 提高 HFCS 生产效益^[20].

7.2 木糖异构化及发酵的同步性

平衡时木酮糖与木糖的比率只有 1:5, 所以木糖的同步异构及发酵 (simultaneous isomerization and fermentation of xylose, SIFX) 更优先考虑异构化条件. 木酮糖由酵母发酵为乙醇的同时, 也更易于木糖向木酮糖的转化平衡. 适宜于 SIFX 的 pH 为 5.5 或 6.0, 乙醇是最终产物. SIFX 的得率不高可能与酶量不足及木糖、木酮糖、乙醇的抑制有关, 因此发酵系统有待改进.

蛋白质工程技术已可以将各种优势集中于单一工程菌. 目前期望通过现代生物技术获得性质改善的理想 GI, 以降低生产成本, 简化工艺流程. 科学家预计通过蛋白质工程改造的 GI 将成为最重要的工业用酶之一.

参 考 文 献

- 1 王玉珍, 黄震, 戴新华, 等. 7 号淀粉酶链霉菌 M1033 木糖异构酶基因序列分析. 生物工程学报, 1994, 10 (2): 118~123
Wang Y Z, Huang Z, Dai X H, et al. Chin J Biotech, 1994, 10 (2): 118~123
- 2 Zeikus J G, Vieille C, Savchenko A. Thermozymes: biotechnology and structure-function relationships. Extremophiles, 1998, 2 (3): 179~183
- 3 Palazzi E, Converti A. Generalized linearization of kinetics of glucose isomerization to fructose by immobilized glucose isomerase. Biotechnol Bioeng, 1999, 63 (3): 273~284
- 4 Chang C, Park B C, Lee D S, et al. Crystal structure of thermostable xylose isomerases from *Thermus caldophilus* and *Thermus thermophilus*: possible structural determinants of

- thermostability. *J Mol Biol*, 1999, **288** (4): 623~ 634
- 5 Bhosale S H. Molecular and industrial aspects of glucose isomerase. *Microbiol Rev*, 1996, **60** (3): 280~ 300
 - 6 Jenkins J, Janin J, Rey F, *et al.* Protein engineering of xylose (glucose) isomerase from *Actinoplanes missouriensis*. 1. crystallography and site-directed mutagenesis of metal binding sites. *Biochemistry*, 1992, **31** (24): 5449~ 5458
 - 7 Zhu X Y, Gong W M, Niu L W, *et al.* Crystal structure of streptomyces diastaticus No. 7 strain M1033 xylose isomerase. *Science in China (Series C)*, 1996, **39** (6): 636~ 644
 - 8 Collyer C A, Henrick K, Blow D M. Mechanism for aldose-ketose interconversion by D-xylose isomerase involving ring opening followed by a 1, 2-hydride shift. *J Mol Biol*, 1990, **212** (1): 211~ 235
 - 9 Allen K N. Design, synthesis and characterisation of a potent xylose isomerase inhibitor, D-threono-hydroxamic acid, and high resolution X-ray crystallographic structure of the enzyme-inhibitor complex. *Biochemistry*, 1995, **34** (11): 3742~ 3749
 - 10 Lavie A, Allen K N, Petsko G A, *et al.* X-ray crystallographic structures of D-xylose isomerase substrate complexes position the substrate and provide evidence for metal movement during catalysis. *Biochemistry*, 1994, **33** (18): 5469~ 5480
 - 11 Hu H, Liu H Y, Shi Y Y. The reaction pathway of the isomerization of D-xylose catalyzed by the enzyme D-xylose isomerase: a theoretical study. *Proteins: Struct Funct Genet*, 1997, **27** (4): 545~ 555
 - 12 Erbezniak M, Dawson K A, Strobel H J. Cloning and characterization of transcription of the xylAB operon in *Thermoanaerobacter ethanolicus*. *J Bacteriol*, 1998, **180** (5): 1103~ 1109
 - 13 Hess J M, Tchernajenko V, Vieille C, *et al.* Thermotoga neapolitana homotetrameric xylose isomerase is expressed as a catalytically active and thermostable dimer in *E. coli*. *Appl Environ Microbiol*, 1998, **64** (7): 2357~ 2360
 - 14 Haldrup A, Petersen S G, Okkels F T. The xylose isomerase gene from *Thermoanaerobacterium thermosulfurogenes* allows effective selection of transgenic plant cells using D-xylose as the selection agent. *Plant Mol Biol*, 1998, **37** (2): 287~ 296
 - 15 Zhu G P, Xu C, Teng M K, *et al.* Increasing the thermostability of D-xylose isomerase by introduction of a proline into the turn of a random coil. *Pro Eng*, 1999, **12** (8): 635~ 638
 - 16 朱国萍, 滕脉坤, 伍传金, 等. G138P 定点突变对葡萄糖异构酶热稳定性的改善. *生物化学与生物物理学报*, 1998, **30** (6): 607~ 610
 - Zhu G P, Teng M K, Wu C J, *et al.* *Acta Biochemica et Biophysica Sinica*, 1998, **30** (6): 607~ 610
 - 17 Tilbeurh H, Jenins J, Chiadmi M, *et al.* Protein engineering of xylose (glucose) isomerase from *Actinoplanes missouriensis*. 3. changing metal specificity and the pH profile by site-directed mutagenesis. *Biochemistry*, 1992, **31** (24): 5467~ 5471
 - 18 Cha J, Batt C A. Lowering the pH optimum of D-xylose isomerase: the effect of mutations of the negatively charged residues. *Mol Cells*, 1998, **8** (4): 374~ 382
 - 19 王玉珍, 徐冲, 朱国萍, 等. 一种葡萄糖异构酶的 247 位单突变体酶和 138, 247 位双突变体酶及其构建方法. 中国专利, 1213003A, 1999-04-07
 - Wang Y Z, Xu C, Zhu G P, *et al.* CN patent, 1213003A, 1999-04-07
 - 20 Ge Y, Wang Y, Zhou H, *et al.* Coimmobilization of glucoamylase and glucose isomerase by molecular deposition technique for one-step conversion of dextrin to fructose. *J Biotechnol*, 1999, **67** (1): 33~ 40

Progress in Biological Engineering of D-Glucose Isomerase. ZHU Guo-Ping, CHENG Yang, GONG Chun-Hong, XU Chong (School of Life Science, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China).

Abstract D-glucose isomerase (GI) can isomerize D-glucose and D-xylose into D-fructose and D-xylulose, respectively. It is a crucial enzyme in the production of high fructose corn syrup on industrial scale. In the hydride shift mechanism proposed for GI, the main features are ring opening of the substrate, isomerization of GI via a hydride shift from C₂ to C₁, and ring closure of the product. GI gene has been cloned, sequenced and overexpressed in the homologous and heterologous hosts. GI whose properties have been improved by protein engineering may be one of the most important industrial enzymes of the future.

Key words glucose isomerase, high fructose corn syrup, protein engineering

血管内皮细胞生长因子研究进展

肖 扬 焦炳华¹⁾ 缪辉南
(第二军医大学基础部, 上海 200433)

摘要 从不同侧面阐述了血管内皮细胞生长因子 (VEGF) 在新生血管形成中的作用. VEGF 诱导新生血管形成, 具有血管渗透性, 是新生血管形成的主要调控者之一. VEGF mRNA 不同剪接, 形成 5 种 VEGF 变体 (isoform) 即 VEGF121-206. VEGF 诱导新生血管的调控过程、拮抗 VEGF 成为大家竞相研究的领域.

¹⁾ 通讯联系人 (第二军医大学基础部分子毒理教研室). Tel: (021) 65493936, E-mail: xiaoyanglh@yahoo.com

收稿日期: 1999-02-05, 修回日期: 1999-07-20