

Caspase 激活与调控的分子机制

熊世勤 朱锡华

(中国人民解放军免疫学研究所, 重庆 400038)

摘要 Caspases 是一类天冬氨酸特异性的半胱氨酸蛋白酶 (IL-1 β 转化酶相关蛋白酶)。迄今, 在哺乳动物至少已发现 13 种 caspase 成员。Caspases 在胞内通常以无活性的酶原形式存在, 在其内部特定的天冬氨酸残基部位蛋白质裂解加工后可导致酶原激活, 引发细胞凋亡。作为效应子的 caspase 在绝大多数细胞的凋亡过程中具有十分重要的作用。随着线虫死亡程序及某些死亡受体介导敏感细胞凋亡的信号机制的阐明, 人们对 caspase 激活与调控在细胞凋亡中的机制研究已获得重大进展。

关键词 半胱氨酸蛋白酶, 诱导临近, Caspase 级联, 线粒体

学科分类号 Q28

凋亡即程序化细胞死亡除在神经系统发育和维持免疫系统的正常功能具有重要作用外, 还与肿瘤、自身免疫性疾病、中风、阿尔茨海默氏病 (Alzheimer's disease, AD) 等息息相关。细胞凋亡过程至少从功能上可划分为 3 个明显不同的阶段, 即启动期、效应期和降解期, 而 caspase 激活是细胞凋亡效应期的一个十分重要的生化事件。对于 caspase 依赖的细胞凋亡相关疾病, caspase 有可能作为治疗这些疾病的靶物。Caspase 激活与调控在细胞凋亡程序机制的深入研究对于细胞凋亡的信号传导机理及某些重要疾病的治疗具有十分重要的意义。

1 Caspase 的结构和特性

目前, 已清楚 caspase 家族在炎症和后生动物细胞凋亡过程中具有重要作用。线虫促凋亡基因 CED-3 就是一种 caspase。哺乳动物发现的 13 种 caspase 在氨基酸序列、结构、底物特异性方面具有相似之处。Caspase 通常以 30~50 ku 的单一多肽酶原形式存在于胞内, 含有 3 个结构域——N 端前域、一个 20 ku 大亚单位、一个 10 ku 小亚单位。在其内部天冬氨酸残基裂解后, 释放一大、一小两个亚单位, 这些亚单位组装成 $\alpha_2\beta_2$ 四聚体活性酶, 这个四聚体含有 2 个催化部位和底物结合部位。

Caspase 酶原结构具有 2 种对 caspase 酶原激活的特征。其一, caspase 酶原的 N 端前域参与激活的调控, 其序列和长度高度变异。另外, 酶原的所有结构域在 caspase 的一致部位切割提示 caspase 或通过自身催化方式激活, 或通过酶促级联方式激活。Caspase 催化至少需识别其 N 端前域的 4 个氨基酸,

其识别基序的显著差异可较好地解释 caspase 功能的多样性。Caspase 不但具有严格的催化特异性, 而且高度有效 ($K_{cat}/K_m > 10^6 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$)^[1]。

根据 caspase 在细胞凋亡执行阶段功能的不同, 可分 2 类。导致对细胞功能蛋白直接进行切割的 caspases 称为效应 caspases, 启动蛋白酶级联反应的 caspases 称之为启动或信号 caspases (图 1)。根据 caspase 酶原 N 端前域长度也可划分两组 caspases。caspase 1, -2, -4, -5, -8, -10 有较长的前域, 而 caspase 3, -6, -7, -9 则有较短的前域。这种差异与其功能相关。含有较长 N 端前域的 caspase 主要参与打靶及激活调控, 而含有较短 N 端前域的 caspase 主要是效应 caspase。在 caspase 家族的某些成员如 ICH-1/caspase 2、CED-3、caspase 1、caspase 9 的氨基末端含有一个显著相似的 caspase “募集” 结构域 (caspase recruitment domain, CARD), 这种新的凋亡信号基元和凋亡信号传导蛋白的死亡域 (DD) 及死亡效应域 (DED) 由 6 个相似的 α 螺旋组成, 作为凋亡信号蛋白质相互作用结构域的 DD、DED、CARD 很可能起源于一个共同的祖先, 具有相似的蛋白质折叠方式^[2]。另外, 通过 CARD 介导 caspase 募集到上游信号复合体很可能是凋亡信号传递途径中的一个重要方式^[3]。

Caspase 在后生动物细胞凋亡过程中具有重要作用。线虫唯一的一种 caspase 是其促凋亡基因 CED-3。而哺乳类迄今已发现至少 13 种 caspase 参

与细胞凋亡. 然而并不是所有后生动物的细胞凋亡都为 caspase 依赖的凋亡, 仍有少数类型的细胞凋亡为 caspase 非依赖性, 例如 Bax 和 Bax 样蛋白介导 caspase 非依赖性的细胞死亡, 糖皮质激素诱导胸腺细胞和淋巴样细胞的死亡, 生长因子剥夺诱导造血细胞系的死亡, CD45 交联诱导细胞的死亡, etoposide 诱导细胞的死亡, 等^[4].

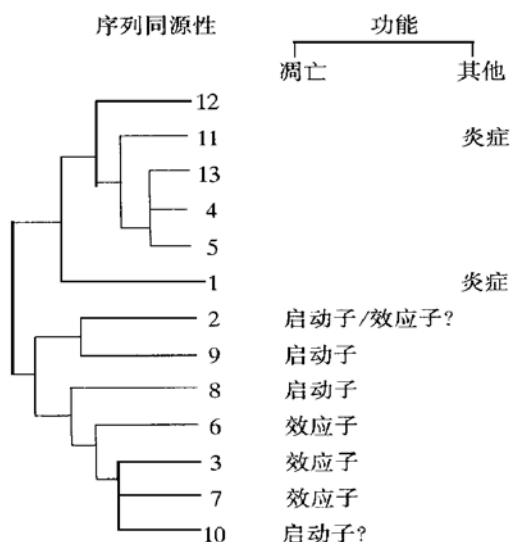


图1 Caspase 序列同源性及功能

2 Caspase 激活

在细胞凋亡过程中, 作为传感器的细胞表面死亡受体接受由死亡配体发出的死亡信号, 将其传递到胞内, 激活 caspase 家族成员, 借助凋亡信号基元 (DED、CARD) 导致 caspase 成员的相继激活, 进而降解特定的靶蛋白, 最终导致细胞死亡. 在细胞凋亡程序中, caspase 激活是一关键步骤. 关于 caspase 激活的机制目前主要有 2 种即“caspase 级联”机制和“诱导临近” (induced proximity) 或“寡聚化” (oligomerization) 机制^[5].

由于所有 caspase 都具有类似的酶切特异性, 因此激活一种 caspase 酶原的最简单方式是借助 CARD 凋亡信号基元将一种 caspase 募集到先前激活的 caspase 分子, 进而将其激活. 激活的 caspase 又可激活其他 caspase 成员. 这种 caspase 酶促级联策略很可能被下游效应 caspase (caspase 3, caspase 6, caspase 7) 广泛采用. 大量的遗传学和生化证据支持效应 caspase 激活的“级联”策略. 促凋亡信号由死亡受体传递到胞内首先激活启动 caspase, 启动 caspase 进而激活下游效应 caspase, 最后导致细胞解体. 不同的启动 caspase 介导不同

的凋亡信号. caspase 8 介导死亡受体传递的凋亡信号, 而 caspase 9 参与基因毒试剂诱导的死亡信号.

Caspase 激活的另外一种策略即“诱导临近”又称“寡聚化”策略. 早在 1995 年, Gu 等提出寡聚化对于 caspase 1 酶原的自身剪切是必需的, 后来使用双杂交分析发现酵母 caspase 1 酶原的二聚化通过其 N 端前域介导. 类似的相互作用在 caspase 2 也很明显^[6]. 死亡受体超家族 (Fas/Apo 1, TNF, DR3) 介导各自敏感细胞凋亡的信号途径中, caspase 8 激活的策略有力地支持了这一寡聚化机制. Fas 与 FasL 结合导致膜寡聚化, 将死亡信号传递到胞内, 作为连接子的 FADD 通过其死亡域间及死亡效应域间的相互作用募集 FLICE/caspase 8 到 Fas 死亡受体, 形成一个死亡诱导的信号复合体 (DISC). 这种复合体“募集”更多的 caspase 8 酶原分子, 导致 caspase 8 酶原局部浓度的升高, 促进 caspase 8 酶原寡聚化, 进而驱动 caspase 8 酶原分子间的酶促激活. Caspase 8 寡聚化通过其自身切割促进了 caspase 8 的激活. 激活的 caspase 8 通过 CARD 作用可激活下游的效应 caspase 成员, 进而导致细胞凋亡^[7,8]. 然而, 在 Fas 介导人胚肾 293 细胞和 HeLa 细胞凋亡的信号通路中, Fas → Daxx → Ask-1 → JNK → JUN → caspase → apoptosis 的信号传递途径未解释启动 caspase 激活的寡聚化策略^[9]. 最近, Siegel 等^[10]发现 FADD 和 caspase 8 的 DEDs 胞内过表达可形成死亡效应丝 (death effector filaments, DEFs) 结构, 这种新的胞浆大分子结构能够导致含有 DEDs 结构域的 caspases 聚集和活化, 启动下游信号分子的级联反应, 诱导细胞凋亡.

是否所有启动 caspase 都通过“诱导临近”机制激活呢? 尽管体外通过过表达或加强聚合可导致启动 caspase 激活, 但它并不能反映胞内所有启动 caspase 激活是通过“诱导临近机制”. 至少目前已证实胞内 caspase 9 和线虫 caspase 同源物 CED-3 是通过这种机制来完成自身激活.

线虫的凋亡由其凋亡“机器”的三种核心组分来完成 (CED-3, CED-4, CED-9). 每个组分在哺乳动物至少有一个功能等同分子. CED-9 是凋亡调控子 Bcl-2 家族的一个成员; CED-4 与哺乳动物凋亡辅助因子 Apaf-1 (apoptotic protease activating factor-1) 同源; CED-3 是一种原型蠕虫 caspase. CED-4 与 CED-3 和 CED-9 相互作用在活细胞形成失活的三元复合体. 在死亡信号的刺激后, 借助

BH3 结构域蛋白 EGL-1 的介导^[11], CED-4: CED-3 二元复合物脱离 CED-9 的束缚, 通过 CED-4 自身相互作用的能力, 使 CED-3 得以寡聚化, 寡聚化的 CED-3 可能借助 ATP 水解释放的能量, 导致 CED-3 分子间的自身催化激活. Yang 等^[12]还证实结合 CED-9 的 CED-4 不能导致 CED-3 寡聚化. 另外, 阻断 CED-4 寡聚化的点突变可防止 CED-3 的激活, 也就是说通过 CED-4 寡聚化导致 CED-3 激活, 还可被 CED-9 结合到 CED-4 而阻止.

与线虫 CED-3 激活的寡聚化机制相似, 哺乳动物 caspase-9 的激活看来也可通过 CED-4 的同源物 Apaf-1 的辅助来完成. Apaf-1 的一种剪切组分寡聚化可诱导众多 caspase-9 酶原分子的聚集, 进而诱导 caspase-9 的激活. 因此 caspase-9 的激活很可能与线虫 CED-3 激活机制相似, 通过“诱导临近”策略完成.

尽管线虫 CED-3 和哺乳动物细胞 caspase-8、caspase-9 等启动 caspase 成员很可能借助“诱导临近”机制来完成其自身激活, 但仍有众多问题需要解决. 首先 CED-4 和 Apaf-1 的功能仅仅是为启动 caspase 酶原造就一个较高的局部浓度条件吗? 是否它们还有其他作用? 该模型也不能解释 CED-4 和 Apaf-1 存在核苷酸结合结构域, 该结构域可能具有 ATPase 活力. 是否 CED-3 和 caspase-9 的激活需要 ATP 水解, 从而诱导其构象改变, 导致其激活? 另外, 由于“诱导临近”或“寡聚化”机制的提出主要基于以下三方面的观察: caspase 酶原具有可检测到的较低活力, 激活需要寡聚化, 胞内 caspase 酶原的过表达及人工交联可导致其激活. 但是并不清楚启动 caspase 前体在活细胞内确实以单体形式存在. 这些问题都亟待解决.

3 Caspase 调控

Caspase 前体组成性地存在于活细胞内, 当接收到适宜的凋亡刺激信号后, 胞内凋亡程序迅速启动, 导致细胞解体. 这提示胞内 caspase 激活受到严谨而复杂的调控.

启动 caspase 激活受到某些辅助因子的严谨调控. 线虫 CED-3 的激活由 CED-4 辅助因子的寡聚化所调控, 而 CED-9 与 CED-4 结合可抑制 CED-4 的寡聚化. 与此相似, 哺乳类 caspase-9 的激活受其辅助因子 Apaf-1 的调节. 在死亡受体介导敏感细胞凋亡的信号传导途径中, caspase-8 的激活需要其辅助因子 FADD 的调控. 而一组 FADD 样 ICE

抑制蛋白 (FLAME-1, I-FLICE) 由于其序列与 caspase-8 相似, 它们与 caspase-8 酶原竞争性结合 FADD, 从而阻止 caspase-8 酶原的激活. 总之, 辅助因子通过直接改变酶原前体构象或间接除去抑制剂而加强 caspase 酶原的激活.

Caspase 及其辅助因子胞内区域化也可能调节 caspase 酶原的激活. 由于 caspase 及其辅助因子皆组成性存在于胞内, 它们的胞内定位也与其激活相关. Caspase-9 邻近线粒体, 这与线粒体释放其辅助因子细胞色素 c 和 Apaf-1, 而立即激活 caspase-9 相适应. Caspase-8 靠近细胞膜这与它被邻近膜的死亡信号复合体 (DISC) 募集而迅速激活相一致. 因此加强对 caspase 及其辅助因子胞内定位的研究有助于更好地理解 caspase 的区域化调控.

Caspase 激活不但受人工合成的肽抑制剂所调控, 而且受胞内组成性的天然抑制剂所调节. 在 Fas 介导敏感细胞凋亡通路中, FAP, Sentrin 等天然抑制剂可抑制 caspase 的激活, 另外某些病毒进化而来的天然抑制剂如 CrmA、p35、MC160、E8 等都可抑制 caspase 的激活. 目前这些天然抑制剂如何抑制 caspase 酶原的激活还不够清楚, 有必要对其深入地研究.

细胞凋亡的许多关键事件集中在线粒体, 包括 caspase 激活子的释放, 电子传递链的裂解, 氧化磷酸化, ATP 的生产, 胞内氧化还原电势的改变, 促凋亡和抗凋亡 Bcl-2 家族蛋白的参与等. 因此 caspase 的激活受到线粒体的严谨调控^[13]. 某些濒死的细胞由于其线粒体跨膜电势的裂解及线粒体渗透性改变可导致细胞色素 c 的释放, 胞浆细胞色素 c 构成哺乳动物细胞凋亡体的一个成分, 在辅助因子 Apaf-1 的协助下, 激活启动 caspase-9 酶原, 进而激活下游效应 caspase, 导致细胞凋亡. 而线粒体释放细胞色素 c 受线粒体上 Bcl-2 所控制. 另外, 在 Fas 介导的某些细胞凋亡中, 线粒体释放细胞色素 c 受募集到 Fas 胞浆结构域的 caspase-8 前体所抑制. 提示 Fas 介导细胞凋亡信号途径中 caspase 激活受到复杂调控.

某些细胞的线粒体含有 caspase-3 前体, 在细胞临死时, 从线粒体释放出来, 但并不清楚在释放前它是否已被激活. 此外线粒体可释放另一种 caspase 激活蛋白 AIF (凋亡诱导因子), 它与 caspase-3 酶原有较大程度相似, 其活力受总 caspase 抑制剂 zVAD-fmk 所抑制. 很可能 AIF 是另外一种 caspase.

4 Caspase 激活的下游信号事件

尽管目前已发现一些效应 caspase 的靶物, 但这些底物通常是偶然发现的, 因此全面清楚地绘出 caspase 激活的下游信号途径需要进一步的研究. 最近 Enari 等^[14]从小鼠淋巴瘤中克隆得到 2 种 caspase 级联下游的信号传导成分, 即 CAD (caspase activated DNase) 和 CAD 的抑制剂 ICAD/DFF45. 在非凋亡细胞, CAD 与 ICAD 形成一个失活的复合物, 在凋亡程序启动后, 效应 caspase-3 使 ICAD 失活, 使得 CAD 从 ICAD: CAD 复合物解离出来, 进入细胞核, 进而降解染色体 DNA, 导致 DNA 片段化.

效应 caspase 的某些靶物与凋亡细胞的结构解体相关^[15]. 位于核膜附近的核纤层 (lamina) 结构参与染色体的组装. 这种核纤层由纤维状的片层素蛋白 (lamins) 所构成. 在细胞凋亡过程中, 效应 caspase 切割片层素, 导致核纤层崩溃, 继而导致染色体凝集. Caspase 也能间接通过切割参与细胞骨架调控的蛋白质来重新组装细胞结构, 这些蛋白质包括 gelsolin, FAK, PAK2. 另外, caspase 还能失活某些参与 DNA 修复 (DNA-PKcs), mRNA 剪切 (U1-70K) 和 DNA 剪切 (剪切因子 C) 等相关蛋白, 从而关闭 DNA 剪切与修复或干扰 DNA 剪切及损伤 DNA, 破坏核结构, 最终导致凋亡细胞成凋亡小体.

尽管 caspase 在 Fas、TNFR-1 和 DR3 介导各自敏感细胞凋亡信号传导途径中的重要作用逐渐明晰, 但是它在新近鉴定的另外几种死亡受体如 DR4/TRAIL-R1, DR5/TRAIL-R2, TRAIL-R3/LIT, TRAIL-R4 等^[16, 17]介导敏感细胞凋亡的信号途径中的确切作用还不清楚.

5 结 语

尽管存在少数的 caspase 非依赖的细胞凋亡. 但是绝大多数的细胞凋亡依赖于 caspase 的激活, 而细胞凋亡与某些人类重大疾病密切相关, 因此人们可通过两种思路来治疗这些疾病. 对于那些由不适宜的细胞凋亡引起的疾病如: 神经变性, 缺血再灌注损伤^[18], 移植抗宿主, 自身免疫紊乱, AD 病等^[19]可通过抑制 caspase 的激活来阻止细胞凋亡, 从而对这些疾病加以治疗. 目前至少在动物模型中, caspase 的人工肽抑制剂对中风^[20]、心肌缺血再灌注损伤、肝疾病、创伤性脑损伤等的治疗有

效. 另外, 对于某些癌的治疗, 人们可通过选择性激活癌细胞内的某一启动 caspase, 诱导癌细胞凋亡. 最后, 某些破坏细胞周期的癌蛋白能够激活 caspase, 诱导细胞凋亡, 这也提供了杀伤转化细胞的一种策略.

尽管对 caspase 激活与调控的研究取得一系列进展, 但仍存在众多问题, 需要深入研究. 首先, caspase 酶原及其辅助因子在细胞内准确定位在哪些细胞器? 其次, caspase 酶原辅助因子如何诱导 caspase 激活? 仅仅目前的证据还不能证实 caspase 激活的“诱导临近”及“寡聚化”机制. 关于 caspase 激活的调控更加复杂, 有必要寻找胞内更多的 caspase 激活的天然抑制剂. 除已发现的 13 种哺乳类 caspase 成员外, 还有其他的成员吗? 哺乳类为什么有如此众多的 caspase 成员, 是否存在某种“冗余”现象? 尽管在动物模型中, caspase 的激活与抑制对于某些凋亡相关疾病的治疗有效, 但要使其真正应用于临床实践仍需长期、深入地研究.

参 考 文 献

- Villa P, Kaufmann S H, Earnshaw W C. Caspases and caspase inhibitors. *TIBS*, 1997, **22** (10): 388~393
- Aravind L, Dixit V M, Koonin E V. The domains of death: evolution of the apoptosis machinery. *TIBS*, 1999, **24** (2): 47~53
- Hofmann K, Bucher P. The CARD domain: a new apoptotic signalling motif. *TIBS*, 1997, **22** (5): 155~156
- Green D, Kroemer G. The central executioners of apoptosis: caspases or mitochondria? *Trends Cell Biol*, 1998, **8** (7): 267~271
- Hengartner M. Death by crowd control. *Science*, 1998, **281** (5381): 1298~1299
- Kumer S, Colussi P A. Prodomains adaptors oligomerization: the pursuit of caspase activation in apoptosis. *TIBS*, 1999, **24** (1): 1~4
- Ashkenazi A, Dixit V M. Death receptors: signaling and modulation. *Science*, 1998, **281** (5381): 1305~1308
- Martin D A, Siegel R M, Zheng L X, *et al.* Membrane oligomerization and cleavage activates the caspase-8 (FLICE/MACH1) death signal. *J Bio Chem*, 1998, **273** (8): 4345~4349
- Chang H Y, Nishitoh H, Yang X L, *et al.* Activation of apoptosis signal regulating kinase 1 (ASK1) by the adaptor protein Daxx. *Science*, 1998, **281** (5384): 1860~1863
- Siegel R M, Martin D A, Zheng L X, *et al.* Death effector filaments: novel cytoplasmic structures that recruit caspases and trigger apoptosis. *J Cell Biol*, 1998, **141** (5): 1243~1253
- Conradt B, Horvitz H R. The *C. elegans* protein EGL-1 is required for programmed cell death and interacts with the Bcl-2-like protein CED-9. *Cell*, 1998, **93** (4): 519~523
- Yang X L, Chang H Y, Baltimore D. Essential role of CED-4 oligomerization in CED-3 activation and apoptosis. *Science*, 1998, **281** (5381): 1355~1357
- Green D R, Reed J C. Mitochondria and apoptosis. *Science*, 1998, **281** (5381): 1309~1312

- 14 Enari M, Sakahira H, Yokoyama H, *et al.* A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD. *Nature*, 1998, **391** (6662): 43~ 50
- 15 Thornberry N A, Lazebnik Y. Caspases: enemies within. *Science*, 1998, **281** (5381): 1312~ 1316
- 16 Schulze-Osthoff K, Ferrari D, Los M, *et al.* Apoptosis signaling by death receptors. *EUR J Biochem*, 1998, **254** (3): 439~ 459
- 17 Pan G H, O'Rourke K, Chinaiyan A M, *et al.* The receptor for the cytotoxic ligand TRAIL. *Science*, 1997, **276** (5309): 111~ 113
- 18 Cheng Y. Caspase inhibitor affords neuroprotection with delayed administration in a rat model of neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *J Clin Invest*, 1998, **101** (8): 1992~ 1998
- 19 Barinaga M. Is apoptosis key in Alzheimer's disease. *Science*, 1998, **281** (5381): 1303~ 1304
- 20 Burinaga M. Stroke-Damaged neurons may commit cellular suicide. *Science*, 1998, **281** (5381): 1302~ 1303

The Molecular Mechanism of Caspase Activation and Regulation. XIONG Shi-Qin, ZHU Xi-Hua

(*Institute of Immunology, Chinese People's Liberation Army, Chongqing 400038, China*).

Abstract Caspase is a rapidly growing family of aspartate-specific cysteine proteases (interleukin 1 β -converting enzyme related proteases). Up to date, thirteen mammalian caspases have been discovered. Caspases normally exist in cells as inactive proenzymes. Caspases proteolytic processing at aspartate specific sites unleash their latent enzymatic activity and trigger cell apoptosis. Caspase as effector plays an important role in most cell apoptosis. Big progress was made for the molecular mechanism of caspase activation and regulation in cell apoptosis.

Key words caspase, induced proximity, caspase cascade, mitochondria

丁酰胆碱酯酶结构研究新进展

魏婉丽 孙曼雯

(军事医学科学院毒物药物研究所, 北京 100850)

摘要 丁酰胆碱酯酶 (butyrylcholinesterase, BChE, EC 3.1.1.8), 能与有机磷毒剂或杀虫剂结合, 并能水解许多酯类、肽类及酰胺类化合物, 对这些化合物的中毒具有防治作用. 近年来通过计算机模拟技术及定点突变技术对其结构研究取得了重要进展, 对人 BChE 外周阴离子部位的结构有了新的认识, 并通过氨基酸替换使 BChE 获得了水解有机磷酸酯的新功能.

关键词 丁酰胆碱酯酶, 蛋白质结构, 定点突变

学科分类号 Q556

丁酰胆碱酯酶又称假性胆碱酯酶, 属于丝氨酸酯酶家族. 主要分布于血清及肝脏中, 肌肉和脑组织中也有少量存在. BChE 能与有机磷毒剂或杀虫剂结合, 并能水解许多酯类、肽类及酰胺类化合物, 参与某些药物的代谢过程, 它还有促进细胞生长的作用^[1~3]. 人血清 BChE (hBChE) 基因组 DNA 长约 80 kb, 为单拷贝基因, 定位于 3 号染色体 3q21~ q26 区域, 包含四个外显子和三个内含子. 外显子 1 长 120 bp 以上, 编码 5' 端非翻译区; 外显子 2 长 1 525 bp, 编码 28 个氨基酸的信号肽和 N 端 83% 的成熟蛋白质; 外显子 3 只有 167 bp, 编码中间 55 个氨基酸的小肽; 外显子 4 长 604 bp, 编码 C 端 41 个氨基酸和 3' 端非翻译区^[4]. 近年来

随着分子生物学技术及计算机模拟技术的发展, 使得 BChE 蛋白质结构及其相关功能的研究取得了重要进展.

1 一级结构

Lockridge 等^[5]采用 Edman 降解法测定了人血清 BChE 完整的氨基酸序列, 共含有 574 个氨基酸残基. BChE 氨基酸序列与其他酯酶家族蛋白有很高的同源性 (表 1).

Tel: (010) 66874609; E-mail: sunmj@nic.bmi.ac.cn

收稿日期: 1998-12-21, 修回日期: 1999-05-27