

after adding galactose, the Cl^- transport activity was measured by using a fluorescent probe SPQ. The result demonstrated that the transport activity of band 3 was decreased when knockout Lys892~ Val911 of AE1-C-terminal domain, but the transport activity didn't decrease further when knockout Asn880~ Val911 of AE1-C-terminal domain. These results showed that Lys892~ Phe895 amino acids influenced the anion transport of band 3 transmembrane domain.

Key words Band 3, truncation mutant, pYD1 yeast display system

* This work was supported by grants from The Key Program of National Natural Science Foundation of China (30230160, 39970291, 30170348).

** Corresponding author. Tel: 86-451-6669470, Fax: 86-451-6669470, E-mail: fuguhu@263.net

Received: October 8, 2002 Accepted: November 25, 2002

知识与动态

EphA2 的研究进展

孔令洪 李瑶琛 王一理 司履生

(西安交通大学生命科学与技术学院癌症研究所, 西安 710061)

在细胞增生、分化以及胚胎发育过程中, 受体酪氨酸激酶 (PTKs) 起着重要的作用. Eph (erythropoietin producing hepatoma cell line) 受体家族是 PTKs 家族成员之一. EphA2 是 EphA 亚家族受体 8 个成员中的第 2 个. EphA2 广泛表达于人的多种组织或细胞系中. 人类 *ephA2* 基因定位于染色体 1p36.1, 含有 17 个外显子, 此区在人体的多种肿瘤中常有缺失.

EphA2 有对细胞增生的调节作用. EphA2 对细胞增生的调节主要体现在: EphA2 的过表达具有转化正常细胞的能力; EphA2 与配体 ephrinA1 结合后, 削弱了一些生长因子 (如 PDGF 等) 诱导的细胞生长, 因而, 抑制了细胞的生长. EphA2 主要是通过破坏细胞的灶状黏附、抑制 Ras/ MAPK 对细胞黏附和增生进行负调节. 因此, 当 EphA2 正常表达时可抑制细胞增生, 异常表达时又可以促进细胞的转化.

EphA2 在细胞间、细胞与基质间黏附及细胞迁移中有一定的作用. 细胞迁移是胚胎发育、血管形成、肿瘤侵袭和转移的重要环节, 细胞与细胞外基质的黏附与解离是其必要的步骤. Eph 受体和配体的相互作用促进了细胞与细胞间的黏附和连接. EphA2 受体是经过黏附分子 cadherin 家族来调节细胞间连接的. E-cadherin 的缺失导致了细胞的解离和内源性 EphA2 表达减低, 而 E-cadherin 过表达则恢复了 EphA2 的表达. 同时, EphA2 正确地定位于细胞连接处也有赖于 E-cadherin 的作用, 在缺乏 E-cadherin 功能的乳腺癌细胞中, EphA2 的定位明显地变为细胞核周边区. EphA2 也通过灶状黏附激酶 (FAK) 的去磷酸化而直接抑制整合素受体的功能.

EphA2 能诱导细胞凋亡. EphA2 受体的启动子含有 p53 反应元件. 寡聚核苷酸芯片技术分析证实, *ephA2* 是 p53 及其家族成员的靶基因, 当 p53 家族成员稳定表达时,

上调了 *ephA2* 的转录或表达. EphA2 受体的激活, 招募蛋白酪氨酸磷酸酶 SHP2, 使 FAK 去磷酸化并失活, FAK 信号传导受到抑制, 故而引起细胞凋亡.

EphA2 受体活性除了受上述 E-cadherin 和 p53 及其家族成员调节外, 近来又发现 Kuzbanian 金属蛋白酶可以从胞膜处裂解配体 ephrinA1, 使受体的信号传导能力降低, 并使受体很快内化, 经泛素介导途径降解. Cbl 蛋白通过其泛素连接酶活性, 选择性地对 EphA2 进行负调节, Cbl 蛋白的 TKB 区和环指区是进行负调节的基本单位. 无活性的 EphA2 突变体不受 Cbl 的负调节. 此外, 雌激素受体 (ER) 和 c-Myc 也是 EphA2 负调节因子.

EphA2 受体在肿瘤形成中的作用极其复杂, 它的突变、过表达、异常定位或/和异常活化与大量实体瘤的生长、恶性程度及转移有关. EphA2 受体可呈现不依赖于配体的激酶活性, 仅当与配体结合后, 才能发挥对肿瘤细胞生长和迁移的负调节作用. 在恶性细胞中, EphA2 受体过表达, 但由于其分布异常、与配体的亲和力下降, 不能正常地发挥作用, 同时, 过表达的 EphA2 对配体刺激的敏感程度也降低, 因而丧失了对肿瘤细胞生长和迁移的负调节作用. 另外, 最新的研究表明, EphA2 与乳腺癌的进展及浸润过程密切相关, 它可能是雌激素和 Myc 的下游靶分子.

EphA2 在肿瘤形成、诱导细胞凋亡及脉管系统中功能的研究性工作刚刚起步. EphA2 受体诱导细胞凋亡的机制是什么? EphA2 受体在肿瘤形成中扮演何种角色? 作为 p53 下游的靶分子, p53 的突变会影响其功能, 那么, 在没有 p53 基因突变的人类肿瘤中 EphA2 受体的功能如何? *ephA2* 基因的自身突变在肿瘤形成中又起到了何种作用等等, 这些问题都有待研究. 这些问题的阐释对全面了解 EphA2 受体功能及其在肿瘤形成中的作用, 都将具有重要意义.