

- (29): 18977~ 18984
- 12 Ma H, Yang H Q, Takano E *et al.* Amino-terminal conserved region in proteinase inhibitor domain of calpastatin potentiates its calpain inhibitory activity by interacting with calmodulin-like domain of the proteinase. *J Biol Chem*, 1994, **269** (39): 24430~ 24436
 - 13 Maki M, Bagei H, Hamaguchi K *et al.* Inhibition of calpain by asynthetic oligopeptide corresponding to an exon of the human calpastatin gene. *J Biol Chem*, 1989, **264** (32): 18866~ 18869
 - 14 Takano E, Ma H, Yang H Q *et al.* Preference of calcium-dependent interactions between calmodulin-like domains of calpain and calpastatin subdomains. *FEBS Lett*, 1995, **362** (1): 93~ 97
 - 15 Zhang W L. The major calpain isozymes are long-lived proteins, design of an antisense strategy for calpain depletion in cultural cells. *J Biol Chem*, 1996, **271** (31): 18825~ 18830
 - 16 Goll D E, Thompson V F, Taylor R G *et al.* Is calpain activity regulated by membranes and autolysis or by calcium and calpastatin? *BioEssays*, 1992, **14** (2): 549~ 556
 - 17 Saido T C, Shibata M, Takenawa T *et al.* Positive regulation of μ -calpain action by polyphosphoinositides. *J Biol Chem*, 1992, **267** (34): 24585~ 24590
 - 18 Bjore J D, Chan T O, Antezak M *et al.* Activated type I phosphatidylinositol kinase is associated with the epidermal growth factor (EGF) receptor following EGF stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, **87** (10): 3816~ 3820
 - 19 Arthur J S C, Crawford C. Investigation of the interaction of m-calpain with phospholipids: capain calpain-phospholipid interactions. *Biochem Biophys Acta (Protein Struct Mol Enzymol)*, 1996, **1293** (2): 201~ 206
 - 20 Kumamoto T, Kleese W C, Cong J *et al.* Localization of the Ca^{2+} -dependent proteinases and their inhibitor in normal, fasting, and denervated rat skeletal muscle. *Anat Rec*, 1992, **232** (1): 60~ 77

The Structure and Activity Regulation of Calpain. Du Min, NAN Qing-xian (College of

Food Science, Agricultural University of China, Beijing 100094, China); Zhu Mei-jun (*College of Biological Science, Agricultural University of China, Beijing 100094, China*).

Abstract There are two kinds of ubiquitous calpains, calpain I and calpain II, differing in their Ca^{2+} requirements for half maximum activities. Both calpains have a large subunit and a small subunit, with molecular weights of 80 and 30 ku respectively. Large subunit is composed of 4 domains. Small subunit is composed of 2 domains. Recently, several tissue specific calpains were discovered, adding to the complexity of calpain system. Calpastatin is an endogenous suppressor of calpain, which can bind to activated calpain specifically and made them inactive. There are 5 domains in calpastatin, domain L and 4 repeated domains numbered 1 to 4 which are responsible for their inhibitory effects. Calpain activity is restrictively regulated in living cells. Membrane attachment reaction can low the Ca^{2+} requirement of calpain to be activated. The negatively charged phosphate groups on the polar head of membrane phospholipids are important for that activation. Autolysis also can low the Ca^{2+} requirement of calpain.

Key words calpain, structure, calpastatin, activity regulation

哺乳动物性别决定和性反转*

徐晋麟

(上海交通大学生物科学与技术系, 上海 200240)

徐沫

(浙江大学高分子系, 杭州 310027)

摘要 目前已知 *SRY* 仅是涉及性别决定过程的基因之一。近年来又发现和克隆了许多可能参与性腺分化与发育的基因, 如副中肾抑制基因 *MIS*, 也称抗副中肾激素基因 *AMH*; *SRY* 相关基因 *SOX9*;

* 国家自然科学基金资助项目 (39370551). 收稿日期: 1996-11-06, 修回日期: 1997-04-02

编码甾类因子的基因 *SFI*; X-连锁的 *DAX* 基因; Wilm's 肿瘤抑制基因 *WT1*; 以及 X-连锁的剂量敏感基因 *DSS* 等, 并新建立了性别决定的 *Z*-基因模型, *DSS* 基因模型和 Jimenez 等的模型, 较合理地解释了哺乳动物性别决定的分子机理和以前难以解释的各种奇特的性反转现象, 使性别决定的研究取得了长足的进展, 但仍有一些悬而未决的问题有待于进一步探索.

关键词 性别决定, 性反转, *SR Y/Sry*, 哺乳动物, *Z*-基因模型, *DSS*-基因模型

学科分类号 Q953

1990 年性别决定基因的发现是哺乳动物性别决定这个研究领域的一项重大突破, 很多证据都支持 *SR Y/Sry* 即是人们寻找已久的 *TDF/tdy* 候选者. 人们深入地分析了 *SR Y/Sry* 的结构和功能, 表明 *SR Y/Sry* 可能是一种调节因子. 然而最近的研究发现 X 染色体和常染色体上某些位点的突变也和性反转有关, 这意味着还存在着另一些性别决定基因. 近年来人们已克隆了许多涉及性别决定的基因, 先后提出了一系列模型, 使性别决定分子机理的研究更为深入, 已认识到性别决定是涉及到多个基因的级联调控的过程, 比一般的分化, 发育更为复杂.

1 哺乳动物性别决定基因 *SR Y/Sry*

早在 1940 年 Ajost 等就通过一系列胎兔阉割实验认识到性别决定等同于睾丸的决定, 即初级性分化. 一旦性腺开始分化由其产生的激素将诱导体细胞分化, 即次级性分化^[1]. 直到 60 年代前后人们才弄清哺乳动物睾丸的决定是依赖于 Y 染色体, 推测这是由于 Y 染色体上有一个基因, 它编码了一种睾丸决定因子 TDF, 决定性腺发育成睾丸^[2]. 人类性反转的分子生物学分析有助于 *TDF* 基因候选者的探寻. 通过对 3 例 46XX 男性和 1 例 46XX 真两性畸形的研究, 发现他们的基因组中具有 35 kb 的 y 特异序列存在^[3]. 1990 年 Goodfellow 等克隆了这一片段, 并鉴别出一个开放阅读框, 称 *SR Y* (sex-determining region y)^[4], 在小鼠中称 *Sry*. 以下的证据有力地支持 *SR Y/Sry* 就是 *TDF/tdy*: a. 经测序分析, 发现 *SR Y* 含 79 个氨基酸的基序, 且和 HMG (high mobility group) 同源, 具有 DNA 结合

蛋白的特点, 表明 *SR Y* 可能有调控的功能^[4]; b. 通过分子杂交发现在其他哺乳动物中 *SR Y* 仅在雄性中存在, 且位于 y 染色体上^[4]; c. 小鼠 *Sry* 表达的时空性符合 Tdy 对睾丸的决定作用; d. 小鼠 *Tdy* 突变体发育为 XY 雌性. 经分子杂交, 发现这种 XY 雌鼠缺失了 *Sry* 序列. 相反 XX 性反转小鼠是由于 Y 染色体片段易位到 X 染色体上所致, 经证实易位片段上确实具有 *Sry* 序列存在; e. 在 46XY 女性的 *SR Y* 编码顺序中曾发现过错义, 无义和移码突变, 除一种以外其余都发生在 HMG 的 DNA 结合区^[5]; f. 最有力的证据是 Koopman 等^[6]将一段含有 *Sry* 的 14 kb DNA 片段作为转基因导入 XX 雌性胎鼠中, 结果部分小鼠产生了性反转, 睾丸发育. 故 90 年代初普遍认为 *SR Y/Sry* 是睾丸形成的必要条件和充分条件.

2 *SR Y/Sry* 的结构和功能

人类的 *SR Y* 基因含有一个单个的外显子, 长 850 bp, 在起始密码子的上游 91 bp 处有一个主要的转录起始位点 (图 1b)^[1]. 在 *SR Y*-ORF 5' 端 4.0 kb 处有一个 790 bp 的 C_pG 岛, 可能是 Wilm's 肿瘤基因产物 WT1 的潜在识别位点, 表明 WT1 可能直接或间接地影响到人类的性别决定.

小鼠的 *Sry* 也只有单个外显子, 位于一个 2.8 kb 的单一序列的延伸部分, 侧翼是一个至少 15 kb 的长反向重复序列 (图 1b). 人类 *SR Y* 和小鼠 *Sry* 的 HMG box 功能区有 71% 的同源性, 但此区外侧无明显同源性. *Sry* 在小鼠初始性腺中的转录本是呈线性的, 但在成体睾丸中其转录本是以一种茎环状的

RNA 分子存在, 不和多核糖体相联, 因此可能不被翻译, 表明 *Sry* 在成体睾丸中可能没

有功能. 人类 *SRY* 的转录本也可在成体睾丸中检测到, 但未发现茎环状转录本^[7].

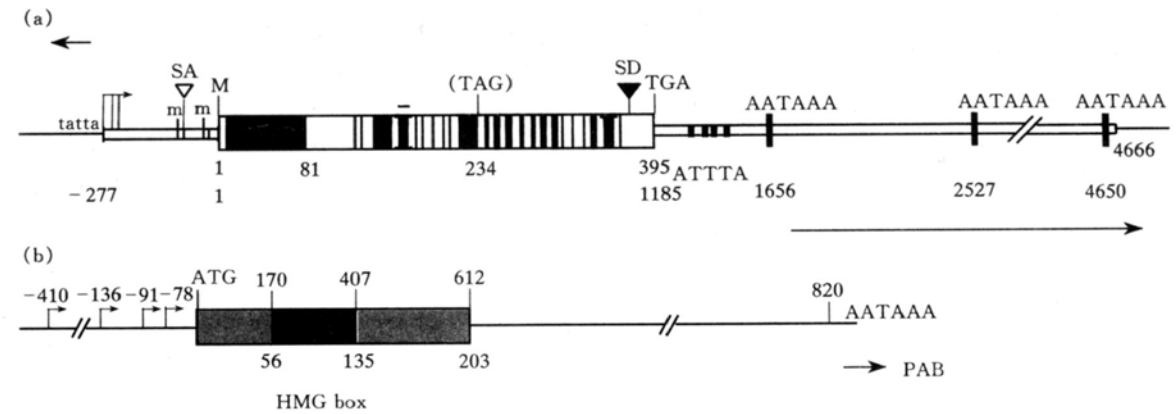


图 1 小鼠 *Sry* 基因 (a) 和人类 *SRY* 基因 (b) 的结构

小鼠的 *Sry* 基因位于一个大的反向重复序列中 (以粗箭头表示); 人类的 *SRY* 基因距 PAB (pseudoautosomal boundary) 5 kb; 数字表示核苷酸或氨基酸数; SA 和 SD 分别表示剪接的供体位点和受体位点; 细箭头表示转录

起始位点; 大的黑框表示 HMG box, 长 79 aa.

和其他含有单 HMG box 的蛋白质一样, *SRY* 是以一种序列特异方式和 DNA 结合. 人类的 *SRY* 显示出对 AACAAATG 序列的识别, 而小鼠的 *Sry* 以高度的亲和力和 CATTGTT 结合^[8]. 实验表明人类的 *SRY* 是通过小沟接触 DNA, 而小鼠的 *Sry* 识别大沟^[9]. *SRY*/*Sry* 的 HMG 功能区不仅和 DNA 结合, 且引起 DNA 的弯曲, 可能使 DNA 形成环, 将远距离的调节位点和启动子拉近, 以便调节基因的表达.

Dubin 等^[10] 的实验表明小鼠 *Sry* 有一个 DNA 结合区和转录激活区. 当把 *Sry* 基因与一个含多拷贝的 AACAAAT 结合位点的受体基因共转化 HeLa 细胞, 发现具有转录激活作用. 为了进一步对此激活功能区作图, 将 GAL4 的 DNA 结合功能区 (1~ 98 codon) 和 *Sry* 基因的不同区域重组构成嵌合基因, 再将这种嵌合基因和含有 GAL4 DNA 结合位点的受体基因共转染 CHO 细胞, 在此系统中 GAL4 DNA 结合区和识别位点结合时仍不能激活转录, 还需要有一个激活功能区. 同样用人

类的 *SRY* 来构建嵌合基因, 在此系统中都不能激活转录. 而进行特异取代时将导致转录提高 5 倍, 表明人类的 *SRY* 可能有一种抑制功能.

3 新的性反转相关基因

近年来发现 *SRY* ORF 内的突变有时并未引起性反转. 有 4 个家族有 46XY 性反转, 患者由于 HMG DNA 结合区的突变所致, 但患者们的父亲也有同样的突变却未出现性反转^[5]. 这就意味着可能还有另一些遗传因子也介入了性别分化.

带有 46XX 核型的性反转男性可能由于 *SRY* 片段的易位所造成, 但这并不能解释此类性反转个体的表型变化范围. Abbas 等 (1993 年) 报告了两例 XX 性反转患者, 一个是表型为女性的真两性畸形, 而另一例表现为男性, 两者在 X_p22 位点都带有相同的 Y-特异 DNA 序列 (35 kb). 近年来又发表了一些有悖于 *SRY*/*Sry* 决定睾丸发育的报道: a. 人类家族性 XX 性反转男性的某些病例并不存在 *SRY* 基因, 但有的可发育成正常的男性^[7]

(表 1); b. 已报道 15 例带有两性或女性外生殖器的 XY 患者发现有 Xp 部分重复, 但 *SRY* 基因都是明显完整的; c. 南美仓鼠 *Akodon* 有两种 Y 染色体, 其中一种 Y 染色体传递给子鼠后, 诱导睾丸发育, 长成雄鼠; 而另一种 Y 染色体却不能诱导子鼠的性腺分化, 从而产生了不育的 XY 雌鼠. 对这种性反转雌鼠进行了 *Sry* 测定, 发现并非是 *Sry* 的缺失或突变所引起, 而是在性分化阶段 *Sry* 未能表达所致^[17]; d. 在 *Ellobius* 属的鼯田鼠 (mole vole) 两个种中是没有 *Sry* 的, 但性别依然可以分化^[12]; e. *Talpa* 属所有雌鼠都没有 *Sry*, 性腺却能发育成卵睾 (Ovotestes)^[12]. 以上表明 *SRY/Sry* 仅是涉及性别决定过程的基因之一, 还有一系列基因可能也参与了性别决定和性腺的发育^[13, 14].

表 1 46XX 性反转病例中 SRY 存在状况			
核型	表型	有 SRY	无 SRY
XX	正常男性	36	3
XX	带有间性的男性	4	39
XX	真两性畸形	6	32

睾丸开始发育后, 副中肾抑制基因 MIS (mullerian inhibiting substance) 也称抗副中肾激素基因 AMH (antimullerian hormone gene) 产生的 AMH, 其主要功能是使雄性体内的“副中肾管”退化, 阻止其发育成雌性生殖器官^[20]. 将 *SRY* 表达质粒和 *AMH* 报告基因共转染雄性大鼠胚胎的性腺细胞系中, 表明 *SRY* 可以通过间接的方式诱导 *AMH* 表达, 因此 *SRY* 蛋白并不结合到 *AMH* 调节元件上^[20], 这意味着还有另一些因子介入 *AMH* 基因表达的调控, 有可能 *SF-1* 即是其中之一.

小鼠编码甾类因子的基因 *SF-1* 属于核内激素受体超家族成员, 结构和 *DAX-1* 相似, 具有分开的配基结合区和 DNA 结合区. *SF-1* 在性腺发育和性别决定中具有一定的作用, 这有三方面的证据: a. 在受精后 9~ 9.5 dpc 鼠胚的尿殖嵴中可测到 *SF-1* 的转录本, 也可在

胚胎的足细胞中测到其表达; b. *SF-1* 显示出对 *AMH* 表达的直接调节, 发现 *AMH* 基因上有 *SF-1* 的结合位点, 且它对 *AMH* 基因的激活是必需的 (Burgyne P S 1992); c. 用 Knock out 技术去除小鼠体内的 *SF-1* 基因时小鼠的肾上腺和性腺缺如^[16]. *SRY*, *SF-1* 和 *AMH* 三者之间的关系如图 2 所示.

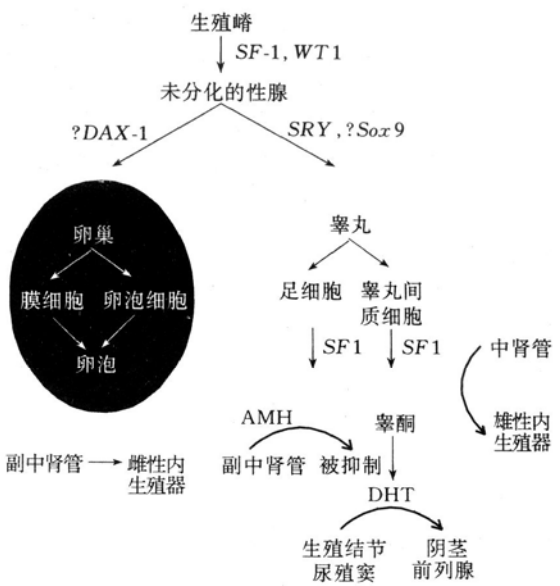


图 2 哺乳动物性别决定中的相关基因的功能

SRY 相关基因 *SOX9* (*SRY*-related box) 是和人类睾丸决定有关. 1994 年 Goodfellow 等克隆了此基因^[21], 它和 *SRY* HMG box 区域的同源性大于 60%, 突变时可导致产生 CD (campomelic dysplasia) 和 46XY 性反转, 患有 CD 的 XY 患者多数为性反转女性, 但其具体的作用机制目前尚不清楚.

Wilm's 肿瘤抑制基因 *WT1* 突变导致产生 Denys Drash 综合症 (一种表型复杂的肾病)^[17], 在 46XY 个体中引起完全或部分性反转. 这表明 *WT1* 可能在性别分化的早期参与 *SRY* 的激活. 在 *SRY*-ORF 5' 端 4.0 kb 处有一个 CpG 岛, 可能是 *WT1* 的识别基序.

Xp 重复引起 XY 个体发育成女性, 人们推测这一区域含有一个剂量敏感性反转基因 *DSS*, 这个基因与 AHC (adrenal hypoplasia con-

genita)、HHG (hypogonadotrophic hypogonadism) 连锁于 X 染色体上. 在正常情况下, 此基因为 *SRY* 所抑制, 但当它有两个重复的活性拷贝时, 可导致 *SRY* 正常的 XY 个体发育成女性. 通过进一步研究, 从 *DSS* 区域中克隆了 *DAX-1* 基因, 它编码核内激素受体家族的一个新成员^[18, 19]. 在鼠胚 11.5 dpc 时开始表达, 这和性别决定的时相一致.

4 哺乳动物性别决定的模型

4.1 Z-基因模型

近 10 年来产生了几种哺乳动物性别决定模型, 但多数都未能完满地解释各种性反转的情况, 而 McElreavey 等^[20]于 1993 年提出的 Z-基因模型是其中较好的一个 (图 3). 他们提出: a. *SRY* 基因的功能是抑制调节基因 Z, 而 Z 基因是一个雄性发育途径的抑制物; b. *Z*⁻ 突变有不同程度的渗漏; c. *Z*ⁱ 突变是组成型突变, 对 *SRY* 的抑制不敏感. 此模型很好地解释了 *SRY* 在性别决定中的作用; *SRY*⁻ XX 男性性反转和 *SRY*⁺ XY 女性性反转以及雄性田鼠和鼯鼠中无 *Sry* 而性腺能发育成卵巢的可能机理, 还能以 *Z*⁻ 的渗漏突变来解释上述 46XX 男性性反转的表型变化范围. 但不能解释 X_p 重复引起的 *SRY*⁺ XY 性反转. Z 基因本身也是假设的基因, 它是否存在, 结构和功能如何都是未知的.

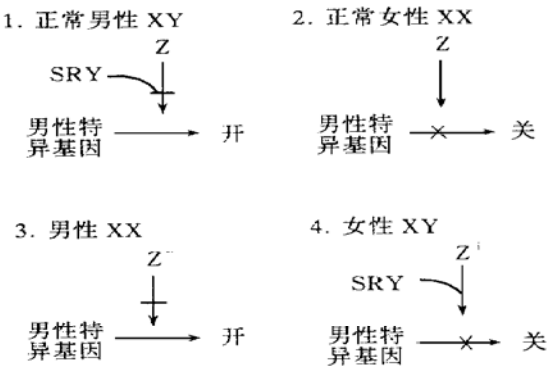


图 3 Z-基因模型

4.2 DSS-基因模型

1994 年 Bardoni 等提出了 *DSS*-基因模型 (图 4), 解决了以上的问题. 他们认为 *DSS* 是睾丸发育的抑制基因, *SRY* 可以阻遏或对抗 *DSS* 基因产物. 但 *DSS* 连锁于 X 上, 存在着剂量效应. 当 *DSS* 存在两个活性拷贝时 *SRY* 的剂量不足以抑制 *DSS* 的作用, 那么 *DSS* 多余产物将使雄性特异基因受到部分抑制. 这就很好地解释了 X_p 重复引起的 *SRY*⁺ XY 女性性反转, 因为 *DSS* 正位于 X_p21.3.

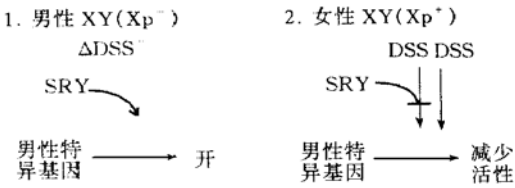


图 4 DSS 基因模型

4.3 Jimenez 等的新模型

1996 年 Jimenez 等^[12]提出了一个新的模型 (图 5), 认为单拷贝的活性 *DSS* 能在正常的 XX 雌性中阻遏雄性发育途径 (图 5b), 但在 XY 雄性中则受到 *SRY* 基因的作用失活, 这意味着 *DSS* 基因相当于 Z 基因 (图 5a).

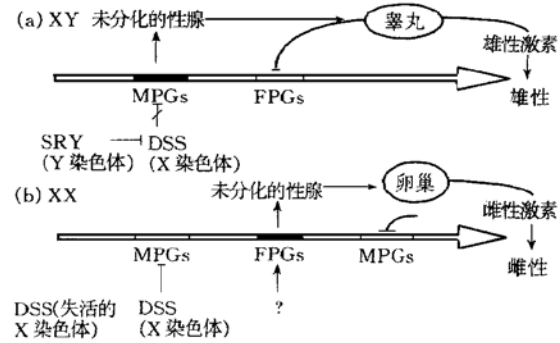


图 5 哺乳动物性别决定和不同类型 XX 和 XY 性反转模型

MPG_s: 雄性途径基因; FPG_s: 雌性途径基因

此模型还考虑到另一些重要的观点, 如正常雄性和雌性发育途径的时间, 在生物发育和成长的任何时刻卵巢组织都能分化成为睾丸组织, 这表明: a. 雄性途径基因 (MPG_s) 必须永久地被抑制, 使得雌性性状得以正常发育;

b. 在生物出生前或出生后的不同时期 MPG_s 的抑制作用是通过不同的因子来实行的 (图 5b)。

根据此模型在 XY 个体中 MPG_s 可在正常睾丸分化时被激活, 这是由于 DSS 单拷贝基因受到 SRY 的抑制。在正常睾丸分化时期的激活将导致正常雄性的表型发育。在 XX 个体中无 SRY, 这样使 DSS 得以维持 MPG_s 的抑制。雌性途径基因 (FPG_s) 在发育中较晚一些被激活。各种情况表明转分化仅在卵母细胞衰竭之后才发生, Hashimoto 等 (1990 年) 报道在重建的胎鼠卵巢中生殖细胞的缺失导致睾丸素的分化。据此 Jimenez 等认为卵巢分化之后, MPG_s 不再受到 DSS 的抑制, 而是受到卵母细胞的抑制^[18]。

以上模型不仅合理的解释了目前已报道的各种性反转现象, 而且将哺乳动物性别决定的分子机制揭示得更为深入。但哺乳动物性别决定的研究并未到达终点, 许多问题仍有待进一步研究, 如对雌性途径仍知之甚少, DSS 即 DAX1 到的作用位点尚未能确定, 若 SRY 在人类中是起抑制作用而在小鼠中起着激活作用, 小鼠 SRY 对 DSS 的调节显然是不同于人类, 那么在 SRY 与 DSS 之间是否还有中间环节存在? 相信终究有一天这个最复杂, 最富挑战性的难题会全部解开。

参 考 文 献

- 1 Lovellbadge R, Hacker A. The molecular genetics of Sry and its role in mammalian sex determination. Phil Trans R Soc Lond, 1995, **350** (1333): 205~ 214
- 2 Capel B, Swain A, Nicholis S *et al.* Circular transcripts of the testis-determining gene Sry in adult mouse testis. Cell, 1993, **73** (5): 1019~ 1030
- 3 Palmer M S, Sinclair A H, Berta P *et al.* Genetic evidence that ZFY is not the testis-determining factor. Nature, 1989, **342** (6252): 937~ 939
- 4 Sinclair A H, Berta P, Palmer M S *et al.* A gene from the human sex-determining region encodes a protein with homology to a conserved DNA-binding motif. Nature, 1990, **346** (6281): 240~ 245
- 5 Berta P, Hawkins J R, Sinclair A H *et al.* Genetic evidence equating SRY and the testis-determining factor. Nature, 1990, **348** (6300): 448~ 450
- 6 Koopman P, Gubbay J, Vivian N *et al.* Male development of chromosomally female transgenic for Sry. Nature, 1991, **351** (6322): 117~ 121
- 7 McElreavey K, Barbaux S, Ion A *et al.* The genetic basis of murine and human sex determination: a review. Heredity, 1995, **75** (Pt6): 599~ 611
- 8 Harley V R, Lovell Badger R, Goodfellow P N. Definition of a consensus DNA binding site for Sry. Nucleic Acids Res, 1994, **22** (8): 1500~ 1501
- 9 Giese K, Pagel J, Grosschedl R. Distinct DNA-binding properties of the high mobility group domain of murine and human SRY sex-determining factor. Proc Natl Acad Sci USA, 1994, **91** (8): 3368~ 3372
- 10 Dubin R A, Ostrer H. SRY is a transcriptional activator. Mol Endocrinol, 1994, **8** (9): 1182~ 1192
- 11 Nestor O B, Martha S B, Graciela B *et al.* Characterization and sequencing of the sex determining region Y gene (Sry) in Akodon (Cricetidae) species with sex reversed females. Chromosome, 1993, **102** (6): 389~ 395
- 12 Jimenez R, Sanchez A, Burgos M *et al.* Puzzing out the genetics of mammalian sex determination. TIG, 1996, **12** (5): 164~ 166
- 13 Werner M H, Huth J R, Groenborn A M *et al.* Molecular determinants of mammalian sex. TIBS, 1996, **21** (8): 302 ~ 308
- 14 Marx J. Snaring the gene that divide the sexes for mammals. Science, 1995, **269** (5232): 1825~ 1825
- 15 Haqq C M, King C-Y, Ukiyama E *et al.* Molecular basis of mammalian sexual determination: Activation of Mullerian inhibiting substance gene expression by SRY. Science, 1994, **266** (5190): 1494~ 1500
- 16 Luo X, Ikeda Y, Parker K L. A cell-specific nuclear receptor is essential for adrenal and gonadal development and sexual differentiation. Cell, 1994, **77** (4): 481~ 490
- 17 Foster J W, Dominguez Steglich M A, Cuiolis *et al.* Campomelic dysplasia and autosomal sex reversal caused by mutation in an SRY-related gene. Nature, 1994, **372** (6506): 525~ 530
- 18 Bardoni B, Zanaria F, Cuiolis *et al.* A dosage sensitive locus at chromosome Xp21 is involved in male to female sex reversal. Nat Genet, 1994, **7** (4): 497~ 501
- 19 Zanaria E, Muscatelli F, Bardoni B *et al.* A novel and unusual member of the nuclear hormone receptor superfamily is responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenita. Nature, 1994, **372** (6507): 635~ 641
- 20 McElreavey K, Vilain E, Abbas N *et al.* A regulatory cascade hypothesis for mammalian sex determination: SRY represses a negative regulator of male development. Proc Natl Acad Sci USA, 1993, **90** (8): 3368~ 3372

Sex Determination and Sex Reversal of Mammalian. XU Jin-lin (*Department of Biological Science and Technology, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China*); XU Mo (*Department of Macromolecule, Zhejiang*

University, Hangzhou 310027, China).

Abstract SRY is the only gene currently known to be involved in the process of sex determination. A number of cloned genes probably participate in gonadal development: the MIS (also called AMH), the SOX9, the SF1, the DAX1, the WT1 and the DSS etc. Some gene model for mammalian sex determination such as Z-gene model and DSS-gene model etc. have recently been proposed. Those models provide a rational explanation not only for the cases of XX

and XY sex reversal currently known to occur in humans and other mammals, but also for molecular mechanism of sex determination. Many questions of mammalian sex determination still remain unresolved. The identification and functional analysis of other genes in the mammalian sex determining cascade will determine the validity of this hypothesis.

Key words sex determination, sex reversal, SRY/Sry, Z-gene model, DSS-gene model

肽的 α -酰胺化研究进展*

江智红 李伯良

(中国科学院上海生物化学研究所, 上海 200031)

摘要 α -酰胺化是神经和内分泌系统中许多生物活性肽重要的翻译后加工过程, 由酰胺化酶 PAM 催化完成. PAM 是一个双功能酶, 含有两个催化结构域: PHM 和 PAL, 顺序催化酰胺化两步反应. PAM 的 mRNA 和蛋白质具有多样性. 作为活性肽生物合成途径中的限速酶, PAM 的表达及活力水平具组织特异性, 受激素及发育中的相关因素的调节.

关键词 酰胺化肽, 酰胺化酶, 双功能酶

学科分类号 Q516

1 α -酰胺化是重要的翻译后加工过程

酰胺化的肽广泛存在于脊椎动物、无脊椎动物, 甚至植物中. 其中许多都是生物体内非常重要的激素、神经递质、毒素和营养因子, 有着很重要的生理功能. 在神经和内分泌系统中发现的生物活性肽, 50% 以上都有酰胺化修饰. 这些肽中许多还具有很重要的药用价值. 如降钙素, 它目前是治疗骨质疏松、Paget's 症、老年性骨痛等非常有效的药品, 具有很可观的应用前景.

α -酰胺化是生物活性肽重要的翻译后加工过程. 大多数活性肽首先翻译成的都是大的非活性形式的前体 (前肽原); 切除信号肽后,

肽原还要经过特殊的内源性蛋白酶的裂解作用, 通常在双碱性氨基酸处, 有时也在单个 Arg 残基处; 内源性蛋白酶裂解后, 碱性氨基酸残基被羧肽酶 E 移去; 所形成的甘氨酸 (—X—Gly), 最后在 α -酰胺化酶的作用下转为酰胺化产物 (—X—NH₂).

C 末端 α -酰胺基团的存在对许多活性肽的生物活性是极为重要的. 一系列实验结果显示, 这种修饰作用与保护肽免受酶的降解和增加其与受体的亲和力直接相关. Tatamoto 等^[1]通过鉴定 α -酰胺结构, 成功地确定了几种新的生物活性肽, α -酰胺结构已经逐渐成为人

* 国家“863”资助项目 (863-102-11-03-02).

收稿日期: 1996-11-12, 修回日期: 1997-03-13