

- 19 Ying Z, John E N, Serdar E B, *et al.* Aromatase P450 gene expression in human adipose tissue. *J Biol Chem*, 1995, **270** (27): 16449~ 16457
- 20 Nichols J E, Bulun S E, Simpson E R. Effects of conditioned medium from different cultured cell types on aromatase expression in adipose stromal cells. *J Soc Gynecol Invest*, 1995, **2** (1): 45~ 50

Studies of the Structure and the Tissue-specific Expression of Aromatase Gene CYP19. HE Hai-Qiong, WANG Jin-Fa (*School of Life Sciences, Zhongshan University, Guangzhou 510275,*

China).

Abstract Aromatase plays an important role in the initiation and development of breast cancer. A full description is given on the structure, the unique tissue-specific expression pattern, the factors and mechanisms involved in the expression regulation of the gene of aromatase, CYP19.

Key words aromatase, tissue-specific expression, CYP19, breast cancer

真核生物的 MAPK 级联信号传递途径*

周志琦 刘 强¹⁾

(清华大学生命科学与技术系, 生物膜与膜生物工程国家重点实验室, 北京 100084)

摘要 MAPK 级联途径在真核生物细胞的信号传递过程中起着重要的作用. MAPK 级联途径由 MAPK、MAPKK 和 MAPKKK 三类酶蛋白组成. 这三类蛋白质的结构非常保守, 通过磷酸化作用传递各种信号. 在酵母和动、植物细胞中已经发现了一系列的 MAPK 级联途径成员, 使真核生物的信号传递途径逐渐得到阐明.

关键词 信号传递, MAPK 级联途径, 蛋白质磷酸化

学科分类号 Q73

生物的信号传递是指细胞感知胞外刺激后, 通过细胞内信号分子的逐级传递作用, 最终诱导产生一系列的细胞质、细胞核内事件和各种生理生化反应的过程. MAPK 级联途径 (MAPK cascade) 存在于所有真核生物中, 在信号传递的过程中占据着相当重要的地位. MAPK 级联途径的三级成员为促分裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK), 促分裂原活化蛋白激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase, MAPKK) 和促分裂原活化蛋白激酶激酶激酶 (mitogen-activated protein kinase kinase kinase, MAPKKK). 它们都是具有 11 个保守的亚结构区域的蛋白激酶 (图 1a), 在信号传递的过程中, 通过氨基酸残基的磷酸化作用被逐级激

活 (图 1b)^[1]. MAPK 又被称为 ERK (extracellular-regulated kinase), 它是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 其分子质量大多为 40~45 ku. 它的激活需要上一级的双特异性的蛋白激酶 (dual specificity protein kinase) —— MAPKK 对它的双重磷酸化作用. 磷酸化作用的位点是 Thr 和 Tyr 残基, 它们位于第 VII 和第 VIII 亚结构区域之间的高度保守的 TxY 序列上 (图 1b). MAPKK 又称为 MEK (MAPK/ERK kinase), 上游的蛋白激酶 MAPKKK 可使它的高度保守的双重磷酸化位点 SxxxS/T 发生磷酸化, 从而导致它的活化 (图 1b). 胞

* 国家自然科学基金资助项目 (39770167).

¹⁾ 通讯联系人.

收稿日期: 1997-10-19, 修回日期: 1998-04-13

外信号分子（如生长因子和激素等）和胁迫条件（如UV照射和高渗条件等）通过一系列上游信号传递事件活化MAP激酶级联途径。当MAPK被MAPKK活化后，它的去向可能有三种：a. 停留在胞质中，激活一系列其他蛋白激酶；b. 在胞质中使细胞骨架成分磷酸化；

c. 进入细胞核，通过磷酸化转录因子，调控基因的表达。而MAPKK则始终停留在细胞质中。有研究表明MAPKK不仅是MAPK的上游激活蛋白，还是MAPK的细胞质锚定蛋白（anchoring protein），能调节MAPK在细胞质与细胞核间的传送^[2]。

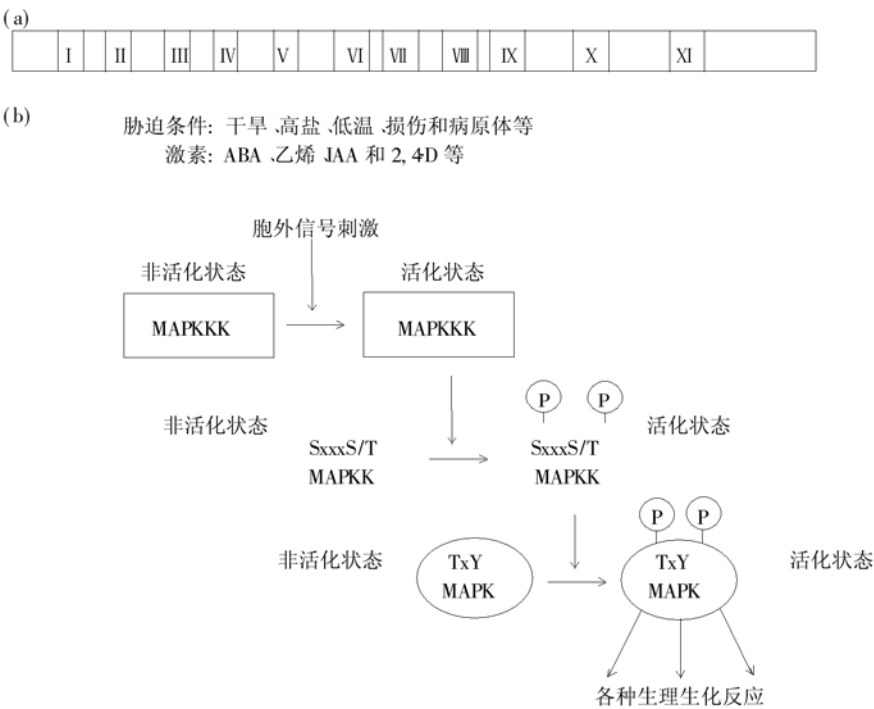


图1 蛋白激酶的结构和植物MAPK级联途径的信号传递

(a) 蛋白激酶的结构，写有罗马数字的方框代表它的11个保守的亚结构域；(b) 植物MAPK级联途径的信号传递。位于第VII和第VIII亚结构域之间的TxY序列上的苏氨酸和酪氨酸残基，以及SxxxS/T序列上的丝氨酸和丝氨酸（或苏氨酸）残基为磷酸化作用位点^[1]。

本文主要介绍一些有关酵母、动物以及植物中的MAPK级联途径的最新研究进展。

1 酵母、动物和植物细胞的MAPK级联途径

1.1 酵母和动物的MAPK级联途径

从80年代中期到现在，对MAPK级联途径的研究已进行了十多年。生物工作者已在酵母和动物中鉴明了大量MAP激酶级联途径成员，并构建了几条信号传递途径的基本模型。酵母（*Saccharomyces cerevisiae*）作为研究

MAPK级联途径的模式生物体，至少存在有五条MAPK信号传递途径（图2a）；在动物细胞中则至少存在有四条MAPK信号传递途径（图2b）。在这些信号途径中，MAPKK、MAPK和一些MAPK的靶蛋白（如PP^{90rsk}和c-Jun）的激活作用具有相似的分子机理——都需要在保守位点的双重磷酸化作用。MAPK级联途径的磷酸化作用的调控机理很复杂：MAPK级联途径各级成员不仅由上而下被逐级磷酸化，一些处于下游的MAPK还可能使上游的MAPKK和MAPKKK发生磷酸化^[3]，

同时, MAPK 级联途径成员的磷酸化状态还受到各种磷酸激酶和磷酸酶的调控. 从已有的信息来看, MAPK 级联途径介导的重要生理、生化反应主要有两大类: a. 介导生长因子或激素引起的信号, 引起细胞的增殖和分化作用; b. 介导胞外环境胁迫条件信号, 引起细胞内的抗胁迫反应. 此外, MAPK 级联途径还可能与一些细胞结构的形成有关. 值得一提的是动物 MAPK 级联途径中的许多成员, 如 Ras, Raf 和 MEK1, 是重要的原癌基因, 它们的持续性激活具有致癌性.

1.2 植物中的 MAPK 级联途径

对植物 MAP 激酶的研究于 90 年代后才开始进行, 但目前已从植物克隆到大量的 MAP 激酶级联途径成员, 其数量已超过了酵母与动物, 说明 MAPK 级联途径在植物信号传递过程中可能占据相当重要的作用. 植物 MAPK 也是通过 T_xY 序列上的双磷酸化作用而被上级 MAPKK 激活的. 目前, 已从拟南

芥 (*Arabidopsis thaliana*)、烟草 (*Nicotiana tabacum*)、紫云英 (*Medicago sativa*)、豌豆 (*Pisum sativum*)、燕麦 (*Avena sativa*)、荷兰芹 (*Parsley*)、大麦 (*Barley*) 和碧冬茄 (*Petunia hybida*) 等植物中克隆了 MAPK 基因^[4~15]. 已鉴明的植物 MAPKK 主要有烟草中的 NPK2^[16], 以及拟南芥中的 ATMKK2-5 和 MtMEK^[1]. 两种编码 MAPKKK 的基因——拟南芥中的 raf 同源基因 CTR1^[17]和烟草中的 STE11 和 Byr2 的同源基因 NPK1^[18]也已经被克隆. 植物的这些 MAP 激酶, 有的可能在细胞增殖过程中行使功能, 如紫云英的 MMK1、拟南芥的 AtMPK1 和 AtMPK2, 而大多数则与植物的环境胁迫反应有关 (表 1). 利用 Two-Hybrid System 的分析方法已经鉴明了一条拟南芥 MAPK 级联途径: ATMEKK1 → AtMEK/ATMKK2 → ATPMK4 (个人通讯). 但是植物中 MAPK 级联途径中各级激酶之间的互作关系还很模糊, 有待进一步阐明.

表 1 一些植物的 MAPK 基因 (a) 和 MAPK 蛋白 (b) 的特征与特性

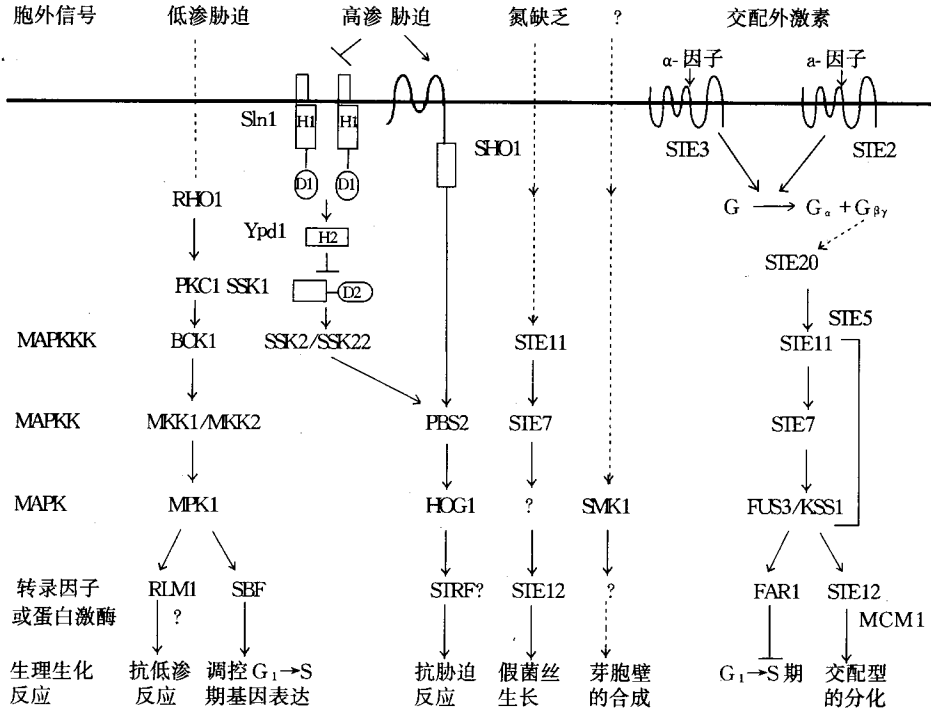
(a)

基因	植物	信号传递途径成员	胁迫条件	推测功能	调节	参考文献
Aspk9	燕麦	MAPK	赤霉素	防止糊粉层的提前降解	抑制	[12]
MMK4	紫云英	MAPK	干旱、低温、接触、损伤	与胁迫抗性有关	诱导	[9, 10]
WIPK	烟草	MAPK	损伤	同上	诱导	[6]
ATMEKK1	拟南芥	MAPKKK	低温、高盐、接触	同上	诱导	[19]
ATMPK3	拟南芥	MAPK	低温、高盐、接触	同上	诱导	[19]

(b)

蛋白质	分子质量	植物	活化条件	推测功能	参考文献
ERM	45 ku	荷兰芹	感染	与转录因子作用, 诱导防御基因表达	[13]
47 ku 蛋白	47 ku	烟草	感染	传递 elicitor 信号	[8]
PMSAP	46 ku	烟草	机械损伤	愈伤反应	[7]
SIPK	48 ku	烟草	水杨酸	与转录因子作用, 诱导防御基因表达	[5]
46 ku 蛋白	46 ku	拟南芥	2, 4-D	细胞增殖	[4]
MMK4	44 ku	紫云英	干旱、低温、接触、损伤	与胁迫抗性有关	[9, 10]
45 ku 蛋白	45 ku	大麦	ABA	不明	[14]

(a)



(b)

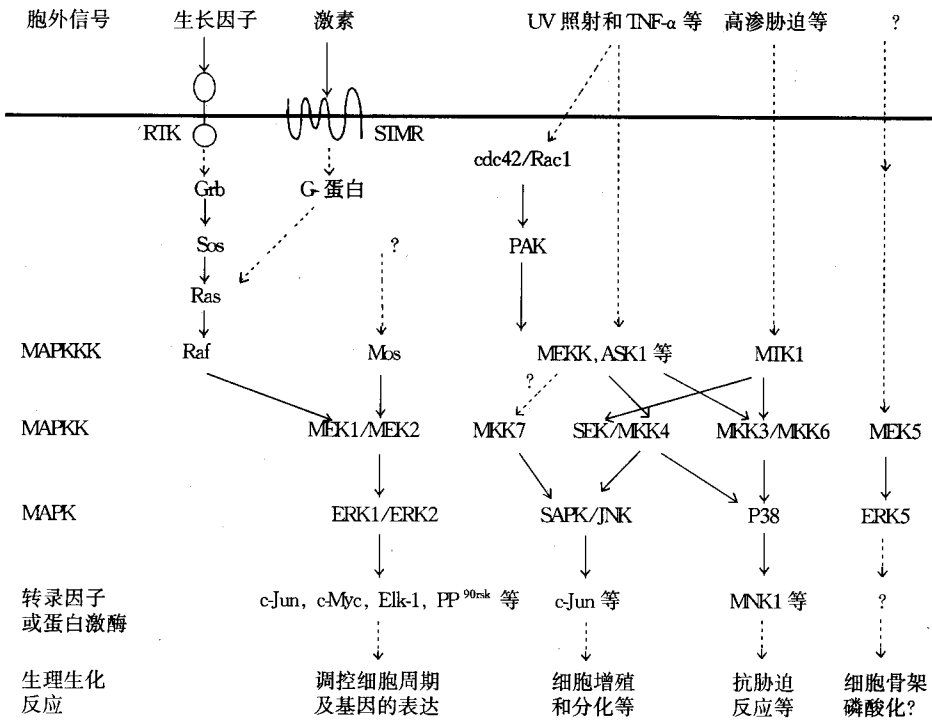


图2 酵母 (a) 和动物 (b) 细胞中的 MAPK 级联途径

(b) 中 RTK 代表酪氨酸激酶型受体蛋白, STRM 代表具有七段跨膜区域的受体蛋白. 问号代表尚未解明之处.

2 MAPK 级联途径的上游事件

随着酵母和动物细胞中 MAPK 级联途径成员的之间的互作关系日益变得脉络分明, 处于 MAPK 级联途径上游的分子事件也逐渐得到了阐明. 与 MAPK 途径有关的胞外信号分子可作用于脂膜上至少三种类型的受体蛋白: 酪氨酸蛋白激酶型受体、组氨酸蛋白激酶型受体和具有七段跨膜区域的蛋白受体. 在细胞中 G 蛋白——由 α 、 β 和 γ 三个亚基组成的异源三聚体的 G 蛋白和 Ras 蛋白——在上游事件中起重要的作用. 而 PKC 则是处于上游的另一种重要的蛋白酶, 与酵母和动物细胞的正常的分裂和生长有关. 这里简要地叙述两条分别属于酵母和动物细胞的典型的 MAPK 级联途径的上游事件.

“二元调控体系” (two-component regulatory system) 曾被认为是原核生物所独有的. 但是, 在酵母中, 发现 HOG1 途径感知高渗透胁迫也是通过类似的方式进行的, 这引起了人们的强烈兴趣. 这种存在于酵母中的“二元调控体系”包括三个成员: Sln1p、Ypd1p 和 Ssk1p. 通过四步磷酸化作用: Sln1p-His576 (H1) $\rightarrow$ Sln1p-Asp1144 (D1) $\rightarrow$ Ypd1p-His64 (H2) $\rightarrow$ Ssk1p-Asp554 (D2) 传递胞外信息^[20]. 其中, Sln1p 是一种新型的传感蛋白 (sensor), 是位于 N 端的典型的传感蛋白结构与 C 端失去输出结构域 (output domain) 的调控蛋白 (regulator) 结构的融合体, 一般以同源二聚体的形式跨膜存在. 有趣的是, 在植物拟南芥中发现乙烯信号的传感蛋白——ETR1, 具有与 Sln1p 非常类似的结构特征^[21], 而且动物细胞中的 P38 蛋白与酵母 HOG1 具有高度同源性, 所以可以推测在动物细胞中也可能存在类似“二元调控”的机理.

在动物细胞中, 各种生长因子和激素能分别作用于相应的酪氨酸激酶型受体和具有七段跨膜区域的受体蛋白上, 引发 ERK1/ERK2 途径 (图 2b). 其中, 受 Ras 激活的 ERK1/ERK2 途径倍受关注. Ras 是联系酪氨酸激酶

型受体与下游事件的与膜结合的小的 GTP 结合蛋白. 它在真核生物的整个信号传递体系中占据了非常重要的地位. 除能导致 Raf 活化外, 还能作用于 PI3K 等其他蛋白^[22], 从而参与其他信号传递途径. 它的活化状态受到包括 ERK1/ERK2 途径中的 Sos 在内的多种鸟嘌呤核苷酸交换因子 (GNEF, guanine nucleotide exchange factor) 和 GTP 酶活化蛋白 (GAP, GTPase activating protein) 的协同调节, 从而能使位于其下游的 MAPK 级联途径受到极为精确复杂的调控作用. 这对维持细胞正常的生理生化功能, 具有重要的意义.

3 特异作用和交叉作用

在酵母中, 存在着分别对应于不同信号刺激的多条 MAPK 信号传递途径, 某一条信号传递途径的缺陷并不影响其他信号传递途径的正常运作, 这种特异的信号传递现象就是特异作用. 这种特异性识别作用的机理是什么呢? 首先, 与一些保守的氨基酸序列有关. 例如, 在酵母中, STE7 与 KSS1/FUS3 能以高亲和力相互结合. 这种结合作用仅与位于 STE7 氨基端 2~22 号残基内的一小段保守序列——“停留位点” (docking site) 相关. 该位点存在于从真菌到人类的一组典型的 MEK 中, 而在另一些 MEK, 如 PBS2 和 MKK1/MKK2 中并不存在. 这种现象说明该序列可能与蛋白激酶的催化作用有关. 它与 MAPKK 的催化结构域和 MAPK 的 TxY 位点的相互作用一起, 为特异性的信号传递提供了一种“双重选择作用”^[23]. 其次与蛋白质具有的特殊的三级空间结构有关. 例如, 酵母的外激素反应途径中的 STE5 含有的锌指结构域 (Zn^{2+} finger-like domain) 使 Ste11、Ste7 和 FUS3/KSS1 结合于其上, 使 STE11、STE7、FUS3、KSS1 有秩序地被激活^[24], 从而以一种物理手段的形式保证了反应的特异性. 最后, 一些接头蛋白 (adaptor protein) 和锚定蛋白 (anchoring protein) 也为信号向下游的定向传递提供了保证. 例如, 在动物细胞感知 FGF 刺激的信号途径

中, 在 FGF 受体的作用下, 一种脂膜锚定停靠蛋白 (lipid- anchored docking protein) FBR2 的酪氨酸残基被磷酸化后可定向地引导 Grb2/ Sos 到达膜上的 FGF 受体胞内的一侧, 从而激活依赖生长因子的 ERK1/ERK2 途径. 这里的 Grb2 本身作为一种接头蛋白, 能通过 SH2 和 SH3 结构域分别定向地将 FBR2 和下游的 Sos 联系在一起^[25]. 值得一提的是, 在信号传递途径中的许多蛋白质是通过保守的结构域相互作用来传递信息的. SH2、SH3 和 PH 是三类这样的非常重要的保守结构域. 信号传递途径中的许多蛋白质利用它们与靶蛋白的特定位点相结合, 使信号定向传递.

但是, 各条信号传递途径之间不是简单的线性并列关系. 例如, 在哺乳动物细胞中, 同一信号刺激, 能引发不同的信号传递途径 (表 2). 这种信号传递途径之间的相互作用, 称为交叉作用 (cross-talk). 三则最新的报道, 可以为这种现象的阐明提供一些依据. 从人类红白血病细胞 (HEL) 中获得的一种新的 MAPKKK——ASK1, 能被细胞因子 (cytokine) 激活, 诱导细胞的程序性凋亡 (apoptosis). 实验证明它能分别作用于 SEK/ MKK4 和 MKK3/ MKK6, 从而激活 SAPK/ JNK 和 P38 途径^[26]. 与此类似, 另一种从人类细胞中获得的 MAPKKK——MTK1 是酵母 Ssk2/ Ssk22 的同源物, 在环境胁迫条件下能激活 P38MAPK 途径, 同时也能相对微弱地

激活 JNK 途径^[27]. 在下游事件中, 发现鼠细胞中的蛋白激酶 MNK1、MNK2 可以作为 ERK1/ERK2 的作用底物. 同时, MNK1 又能被 P38 活化, 所以 MNK1 可能作为 P38 途径与 ERK1/ERK2 途径的汇集点, 磷酸化与真核生物初级 mRNA 加工有关的 eIF-4E (eukaryotic initiation factor-4E)^[28]. 这种发生于 MAPK 上游和下游的交叉作用, 可能作为哺乳动物利用数量相对有限的 MAPK 来传递大量细胞外信号的一种机理.

综上所述, 通过对 MAPK 级联途径基因的克隆与鉴定、蛋白质结构与功能的分析、上游与下游事件的解析等多方面的研究工作, 在酵母和哺乳动物细胞中已经分别判明 5 条和 4 条 MAPK 级联途径, 其上、下游事件的神秘面纱逐渐被揭开. 植物分子生物学家也开始致力于相关领域的研究, 并在近几年内得到了大量有关植物 MAP 激酶的数据. 但是, 要完全揭示 MAPK 级联途径的作用机制, 我们认为还需要深入进行以下四个方面的研究工作: 首先, 需要进一步分离鉴定 MAP 激酶家族新成员, 从而完善现有的 MAPK 级联途径模型; 其次, 位于 MAPK 级联途径上游的膜蛋白受体和各级信号分子, 以及下游的蛋白激酶、转录因子及其靶基因仍有待进一步阐明; 第三, MAPK 级联途径是一个交叉并行的复杂体系, 所以必须彻底了解 MAPK 级联途径各级成员的互作机理. 另外, 如前文所述, MAPK 级联途径成员磷酸化作用的调控机理仍有待阐明; 最后, 要完全地弄明 MAPK 级联途径的分子机理, 还必须分析有关基因的表达调控. 笔者的实验室目前正在进行这方面的工作. 如前面所述, 植物拟南芥中的 ATMPK3 能被多种胁迫条件, 如低温、高盐、接触诱导表达 (表 1), 我们对其启动子的序列进行分析, 没有发现常见的与干旱高盐及低温等胁迫信息应答及传导有关的顺式应答元件 ABRE (ABA responsive element) 或 DRE (dehydration responsive element), 说明该启动子中可能存在一种尚未揭示的新型顺式应答元件 (cis-

表 2 哺乳动物细胞中外界信号刺激与相应的信号传递途径

胞外信号	反应途径	MAPK 的 T _x Y 序列	反应强度
生长因子	ERK1/ ERK2	TEY	强
	JNK/ SAPK	TPY	弱
UV 照射、 茴香霉素等	JNK/ SAPK	TPY	强
	ERK1/ ERK2	TEY	极弱
渗透胁迫	P38/ RK	TCY	强
	ERK1/ ERK2	TEY	弱
	JNK/ SAPK	TPY	弱

acting element). 同时说明由ATMPK3组成的传递干旱、高盐和低温等环境胁迫信息的MAPK级联途径,与目前新发现的几条环境胁迫信号途径^[29]在分子机理上可能有所不同。

总之,MAPK级联途径在真核生物的信号传递中所处的重要地位,使得它成为近年来生物化学以及分子生物学研究领域的前沿内容之一。

致谢 我们感谢日本理化研究所的K. Shinozaki教授对本文内容进行讨论,并提出宝贵意见。

参 考 文 献

- Mizoguchi T, Lchimura K, Shinozaki K. Environmental stress response in plants: the role of mitogen-activated protein kinases. *TIBTECH*, 1997, **15** (1): 15~ 19
- Fukuda M, Gotoh Y, Nishida E. Intercation of MAP kinase with MAP kinase kinase; its possible role in the control of nucleocytoplasmic transport of MAP kinase. *EMBO J*, 1997, **16** (8): 1901~ 1908
- Nishida E, Gotoh Y. The MAP kinase cascade is essential for diverse signal transduction pathways. *TIBS*, 1993, **18** (4): 128~ 131
- Mizoguchi T, Gotoh Y, Nishida E, *et al.* Characterization of two cDNAs that encode MAP kinase homologues in *Arabidopsis thaliana* and analysis of the possible role of auxin in activating such kinase activities in cultured cells. *The Plant J*, 1994, **5** (1): 111~ 1225
- Zhang S, Klessig D F. Salicylic acid activates a 48-KD MAP kinase in Tobacco. *The Plant Cell*, 1997, **9** (5): 809~ 8246
- Seo S, Okamoto M, Seto H, *et al.* Tobacco MAP kinase: a possible mediator in wound signal transduction pathways. *Science*, 1995, **270** (22): 1988~ 1992
- Usami S, Banno H, Ito Y, *et al.* Cutting activates a 46-kilodalton protein kinase in plants. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, **92** (9): 8660~ 86648
- Suzuki K, Shinshi H. Transient activation and tyrosine phosphorylation of a protein kinase in Tobacco cells treated with a fungal elicitor. *The Plant Cell*, 1995, **7** (5): 639~ 6479
- Bogre L, Ligterink W, Meskiene I, *et al.* Wounding induces the rapid and transient activation of a specific MAP kinase pathway. *The Plant Cell*, 1997, **9** (1): 75~ 83
- Jonak C, Kiegl S, Ligterink W, *et al.* Stress signaling in plants: a mitogen-activated protein kinase pathway is activated by cold and drought. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93** (10): 11274~ 11279
- Stafstrom J P, Altschuler M, Anderson D H. Molecular cloning and expression of a MAP kinase homologue from pea. *Plant Mol Biol*, 1993, **22**: 83~ 9012
- Huttly A K, Phillips A L. Gibberellin-regulated expression in oat aleurone cells of two kinases that show homology to MAP kinase and a ribosomal protein kinase. *Plant Mol Biol*, 1995, **27**: 1043~ 105213
- Ligterink W, Kroj T, Nieden U Z, *et al.* Receptor-mediated activation of a MAP kinase in pathogen defense of plants. *Science*, 1997, **276** (27): 2054~ 205714
- Knetsch M L W, Wang M, Snaar Jagalaka B E, *et al.* Absciscic acid induces mitogen-activated protein kinase activation in Barley aleurone protoplasts. *The Plant Cell*, 1996, **8** (6): 1061~ 1067
- Decroocq Ferrant V, Decroocq S, Went J V, *et al.* A homologue of the MAP/ERK family of protein kinase is expressed in vegetative and in female reproductive organs of *Petunia hybrida*. *Plant Mol Biol*, 1995, **27**: 339~ 35016
- Shibata W, Banno H, Ito Y, *et al.* A tobacco protein kinase, NPK2, has a domain homologous to a domain found in activators of mitogen-activated protein kinase (MAP-KKs). *Mol Gen Genet*, 1995, **246**: 401~ 41017
- Kieber J J, Rothenberg M, Roman G, *et al.* CTR1, a negative regulator of the ethylene response pathway in *Arabidopsis*, encodes a member of the raf family of protein kinases. *Cell*, 1993, **72** (12): 427~ 44118
- Banno H, Hirano K, Nakamura T, *et al.* NPK1, a tobacco gene that encodes a protein with a domain homologous to yeast BCK1, STE11, and Byr2 protein kinases. *Mol Cell Biol*, 1993, **13** (8): 4745~ 475219
- Mizoguchi T, Irie K, Hirayama T, *et al.* A gene encoding a mitogen-activated protein kinase kinase kinase is induced simultaneously with genes for a mitogen-activated protein kinase and an S6 ribosomal protein kinase by touch, cold, and water stress in *Arabidopsis thaliana*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93** (1): 765~ 769
- Posas F, Wurgler-Murphy S M, Maeda T, *et al.* Yeast HOG1 MAP kinase cascade is regulated by a multistep phosphorylation mechanism in the SLN1-YPD1-SSK1 "two component" osmosensor. *Cell*, 1996, **86** (9): 865~ 875
- Chang C, Kwok S F, Bleeker A B, *et al.* *Arabidopsis* ethylene response gene ETR1: similarity of product to two-component regulators. *Science*, 1993, **262** (22): 539~ 544
- Leevers S L. Ras signaling. In: Heldin C H eds. *Signal Transduction*. London: Chapman & Hall, 1996, 143~ 158
- Bardwell L, Thorner J. A conserved motif at the amino termini of MEKs might mediate high-affinity interaction with the cognate MAPKs. *TIBS*, 1996, **21** (10): 373~ 374
- Choi K, Satterberg B, Lyons D M, *et al.* Ste5 tethers multiple protein kinases in the MAP kinase cascade required for mating in *S. cerevisiae*. *Cell*, 1994, **78** (8): 499~ 512
- Kouhara H, Hadari Y R, Spivak-Kroizman S, *et al.* A lipid-anchored Grb2-binding protein that links FGF-receptor activation to the Ras/MAPK signaling pathway. *Cell*, 1997, **89** (5): 693~ 70226
- Ichijo H, Nishida E, Irie K, *et al.* Induction of apoptosis by ASK1, a mammalian MAPKKK that activates SAPK/JNK and p38 signaling pathways. *Science*, 1997, **275** (3): 90

~ 9427

- 27 Takekawa M, Posas F, Saito H. A human homolog of the yeast Ssk2/Ssk22 MAP kinase kinase kinase, MTK1, mediates stress-induced activation of the p38 and JNK pathways. *EMBO J*, 1997, **16** (6): 4973~ 4982
- 28 Waskiewicz A J, Flynn A, Proud C G, *et al.* Mitogen-activated protein kinases activate the serine/threonine kinases Mnk1 and Mnk2. *EMBO J*, 1997, **16** (8): 1909~ 192029
- 29 Shinozaki K, Yamaguchi Shinozaki K. Molecular responses to drought and cold stress. *Curr Opin in Biotech*, 1996, (7): 161~ 167

MAPK Cascade in Signal Transduction Pathways of Eukaryotie. ZHOU Zhì Qi, LIU Qiang (State Key Laboratory of Biomembrane and Membrane Biotechnology, Department of Biological Science and Biotechnology, Tsinghua University, Beijing 100084, China).

Abstract Mitogen-activated protein kinase

(MAPK) cascades play essential roles in the signal transductions in eukaryotie. The MAPK cascades are composed of MAPK (mitogen-activated protein kinase), MAPKK (mitogen-activated protein kinase kinase) and MAPKKK (mitogen-activated protein kinase kinase kinase). These kinases are structurally conserved, and transduct signals via protein phosphorylation. Many kinases and genes of yeasts, animals and plants which are involved in the MAPK cascades have been isolated and characterized. From these investigations, the signal trasduction pathways of eukaryotic cells gradually become clear.

Key words signal transduction, MAPK cascade, protein phosphorylation

基因敲除与学习、记忆：现状、问题和展望*

熊 鹰

(第三军医大学生理教研室, 重庆 400038)

摘要 基因敲除技术的应用使学习、记忆分子机制的研究出现了新的突破。目前已报道了多种学习、记忆以及 LTP、LTD 有缺陷的基因敲除动物, 发现多种基因在学习、记忆的形成过程中必不可少。然而, 现有研究的一个较大问题是忽视了遗传背景基因在表型改变中的作用, 被认为由突变靶基因造成的表型缺陷实际上可能是由背景基因而不是由突变基因造成的。要排除背景基因的作用, 必须建立新的 ES 细胞, 选择纯遗传背景的小鼠品系, 并且在时间、范围和程度上对基因敲除进行精细的控制。

关键词 基因敲除, 学习, 记忆

学科分类号 Q42, Q78

早在 1967 年, Benzer 就报道果蝇的单基因突变体不能学习一种简单的嗅觉任务, 随后科学家又发现了果蝇的多种单基因突变体有学习、记忆缺陷, 从果蝇的这一研究以及随后人类智力障碍的遗传研究清楚地看到, 基因的损伤可以导致学习、记忆障碍^[1]。传统遗传学是利用表型的改变来筛选含突变基因的细胞, 从突变体分离和鉴定突变基因, 其周期长, 盲目性大, 而且不能进行定点突变, 因此, 难以

在哺乳动物这样复杂的有机体中弄清基因和学习、记忆之间的直接关系。基因敲除 (gene knockout) 是用含有已知序列的 DNA 片段与受体细胞基因组中序列相同或非常相近的基因发生同源重组, 整合至受体细胞基因组中并得以表达的一种外源 DNA 导入技术, 利用这一

* 国家自然科学基金资助项目 (39670249)。

收稿日期: 1997-07-21, 修回日期: 1997-11-20