

~ 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

技术可以改变细胞的基因型,也可改变小鼠等哺乳动物的基因型以产生转基因动物,这一方法对于直接研究基因在学习、记忆这样复杂的神经过程中的作用具有极为重要的价值.

1 现 状

1992年, Silva 等^[2,3]最先报道应用基因敲除技术研究钙/钙调蛋白激酶 II (α -CaMK II) 基因在小鼠学习、记忆和长时程增强(long-term potentiation, LTP) 中的作用. 在 α -CaMK II 基因序列中插入 neo 基因, 转入 ES 细胞, 筛选含同源整合外源基因的 ES 细胞. 将它注入囊胚, 再将囊胚转入假孕母鼠体内, 产生雄性嵌合小鼠, 然后与正常雌性小鼠交配得到 F1 代杂合体, 它们相互杂交产生 F2 代, 经筛选得到 α -CaMK II 基因敲除小鼠纯合体. 结果发现, 突变小鼠海马和新皮质的细胞构筑没有发生变化, 一般神经行为也正常, 但海马脑片 LTP 的诱导成功率仅为 2/16, 而野生型为 9/11, 在全细胞记录时, 突变和野生型小鼠神经元产生 LTP 的比例分别为 2/12 和 9/10. 以 Morris 水迷宫进行行为测试, α -CaMK II 突变小鼠表现出明显的空间学习障碍. 这一实验表明单个遗传因素的改变明显影响学习、记忆的形成和发展.

利用基因敲除小鼠能够同时从空间和时间角度观察目的基因的活动规律, 能有机地将分子、细胞和整体水平的研究统一起来, 因此, 国际上多家实验室采用此方法迅速展开了研究工作. GluR ϵ 是组成 NMDA 受体通道的亚单位之一, Sakimura 等^[4]建立了 GluR1 基因敲除小鼠模型, 发现其 NMDA 受体通道电流和海马 CA1 区 LTP 显著减少, 空间学习能力也有缺陷, 此结果进一步证实 NMDA 受体通道依赖的突触可塑性是学习、记忆的细胞基础. 另外, GluR δ 2 基因敲除小鼠的运动协调能力、蒲氏细胞突触结构以及小脑的长时程抑制(long-term depression, LTD) 也有明显障碍. mGluRs 有 7 个亚型, mGluR1 在海马和小脑的密度很高, mGluR1 基因敲除的小鼠, 其海

马的大体解剖、兴奋性突触传递、LTD 以及海马 CA1 区短时程易化均正常, 但 LTP 幅度明显降低, 恐惧性条件反射的习惯和保持也有障碍. 在随后的实验中, 又发现这一突变小鼠小脑 LTD 的诱导有严重障碍, 而且, 瞬膜条件反射也有明显损害, 证实小脑 LTD 与瞬膜条件反射密切相关^[5]. mGluR2 在海马苔藓纤维-CA3 突触的突触前表达, mGluR2 基因敲除小鼠的脑大体解剖、突触传递的基本功能、双脉冲易化 (PPF) 以及强直刺激苔藓纤维-CA3 突触诱导的 LTP 均正常, 而且, 在水迷宫空间学习任务中也无障碍, 但低频刺激却不能诱导 LTD 的产生, 表明突触前 mGluR2 是诱导苔藓纤维-CA3 突触产生 LTD 必需的^[6].

Ca²⁺、CREB、蛋白激酶及某些即早基因是信号传输通路中的重要环节. 敲除 CREB 基因 α 和 δ 同源体的小鼠, 一般神经行为正常, 在恐惧性条件反射和水迷宫实验中表现为短时记忆 (持续 30~60 min) 正常, 而长时记忆有缺陷, 海马脑片 LTP 的幅度较小, 在诱导后 90 min 即降至基线水平^[7]. 敲除果蝇 CREB 基因也发现长时记忆明显受损 (Yin, 1995). Abelovich 等^[8,9]报道, PKC γ 基因敲除小鼠能够正常发育, PPF 和 LTD 也正常, 而 LTP 的诱导有明显的缺陷, 如果在强直刺激前先给予低频刺激, 突变小鼠 LTP 的产生则基本上正常. 在空间和线索学习中突变小鼠只有轻微的缺陷, 作者认为 LTP 是否产生对学习记忆来说可能不起决定性的作用. Chen 等进一步的实验发现野生型小鼠 LTD 可被 PKC 抑制剂阻断, 而 PKC γ 突变小鼠 LTD 不被 PKC 抑制剂阻断 (Chen, 1995). Ca²⁺ 内流到突触后神经元是记忆形成的重要一环, Ca²⁺ 峰值和时程的变化与 Ca²⁺ 结合蛋白密切相关, calbindin D28K 是 Ca²⁺ 结合蛋白的一种, 在很多神经元含量非常丰富, 包括海马 CA1 区锥体细胞, calbindin D28K 基因敲除小鼠, 其 LTP 和空间学习均发生障碍^[10]. fyn 是编码非受体酪氨酸激酶的一种原癌基因, Grant 等^[11]发现 fyn 基因敲除小鼠海马脑片 CA1 区 fEPSP

和 PS 与对照组相比增幅明显减小, 而且在 Morris 水迷宫中的测试也显示突变小鼠空间学习能力有明显障碍. 有意思的是 *c-fos* 基因敲除小鼠在简单的学习模式 (T 迷宫) 中学习能力完全正常, 而在复杂的学习行为 (Morris 水迷宫) 中则有明显的缺陷, 表明 *c-fos* 可能与简单形式的神经行为无关^[12].

CO 可能是海马 LTP 形成过程中的一个逆行信使, Poss^[13]制备了血红素氧合酶-2 (HO-2) 基因敲除小鼠, 其脑内 HO 的催化作用显著降低, 但大体解剖、海马突触传递以及 LTP 没有变化, HO 的抑制剂锌原卟啉 IX 对突变和正常小鼠 LTP 的抑制作用基本相同, 表明由 HO 内源性产生的 CO 不是海马 LTP 产生所必需的神经调制物. 由学习、记忆或者 LTP 诱导的突触修饰可能与细胞粘附分子的作用有关, 如神经元糖蛋白 Thy-1. Nosten^[14]发现 Thy-1 基因敲除小鼠空间学习能力正常, 而 LTP 有区域性的障碍: 在 CA1 区正常, 在齿状回强烈抑制, 因此, 齿状回的 LTP 似乎不是空间学习必需的.

由于人类染色体有 5~10 万个结构基因, 在如此众多的基因中选择哪些为研究对象是一个需要仔细推敲的问题, 一般是根据以往学习、记忆研究所积累的生化、生理、行为等实验资料而假定某一基因与学习、记忆调控有关, 然后建立这种基因敲除的动物模型, 再研究突变动物学习、记忆以及 LTP、LTD 等是否产生缺陷.

2 问 题

基因敲除技术允许科学家极为精确地操作单个基因, 遗传的改变非常清楚, 可以研究以前经典遗传学无法了解的基因的表现型效应, 对于想搞清基因如何影响脑和行为的科学家来说无疑是一个重要的里程碑. 但是, 任何一项新技术在给探索未知或验证假说提供新工具的同时, 也带来一些难以预见的问题. 近来, 围绕基因敲除与神经行为关系的争论引起了广泛关注. 问题的焦点是: 学习、记忆以及 LTP、

LTD 等表型的改变究竟是不是由于突变的靶基因造成的? Gerlai^[15]指出, 目前对基因敲除结果的解释忽略了背景基因的作用, 由于敲除的基因在胚胎发育全过程都缺失, 机体可能产生一种雪崩式的代偿过程 (上调或下调基因产物), 引起表型的第二次改变. 因此, 有理由认为一个复杂表型的改变与某一个突变基因不是直接相关的. 目前所用 ES 细胞主要来源于 129 系小鼠, 而交配的是来自其他品系如 C57BL6 系的小鼠, F1 代具有分别来自 129 系和 BL6 系的两套染色体, F2 代基因是来自两个亲代小鼠系, 纯合体在靶基因以及其他位点与野生型在遗传上均有区别, 因此, 产生假阳性结果的可能性很大.

不同近交系小鼠本身的神经行为也有较大差异. 129 系小鼠在空间学习以及恐惧性条件反射、开场探索实验、运动功能测试等行为中均有明显障碍. 由 129 系嵌合体和其他小鼠系杂交产生的突变小鼠的行为缺陷与 129 系相似, 因此, 在突变和对照小鼠观察到的差异很可能是由于近交系小鼠之间的遗传差异 (连锁的背景基因) 而不是无效突变 (null mutation) 造成的.

Richard^[16]指出除遗传背景外, 还有其他很多因素使基因敲除的结果复杂化. 大部分研究将表型的变化 (例如, 空间学习障碍或海马 LTP 缺陷) 归于所研究的脑区 (如海马) 基因功能的丧失, 这个结论是不准确的. 由于突变基因在体内所有组织发育的全过程中都是丢失的, 因此, 不能排除其他器官或脑区的缺陷参与表型改变的可能性. 例如, 突变小鼠肝功能的损害, 可能使代谢产物增多, 对海马产生毒性效果, 而导致神经行为障碍. 另外, 年龄、性别以及环境等因素对动物学习、记忆的影响也不可忽视.

代偿现象以及在某些研究中基因敲除缺乏明显的表型效果, 使有些学者断定基因敲除技术不像预期的那样适合解决这些问题. Routtenberg^[17]认为像 “PKCr 基因敲除小鼠” 这样的名称容易产生错误导向, 因为 PKCr 的

无效突变引发了相当多的非特异结果而使小鼠产生了有缺陷的表型。他认为, 除非能够证明单个基因的突变对其他基因的表达没有影响, 否则, 敲除一个基因并不能证实单个蛋白的功能。因为, 基因敲除后产生了某一表现型, 可能是由于无效突变引起连锁基因的振荡而造成的; 如果没有产生这一表现型, 则可能是由于基因表达的代偿机制所致。

3 展 望

基因敲除技术与分子神经生物学和行为测试相结合, 使我们能够对学习、记忆等复杂脑功能的分子机制进行深入和细致的了解。然而, 必须认识到行为和神经生物学性状非常复杂、易变, 而且受大量基因的调控以及环境因素的影响。因此, 消除背景基因的混淆效应将是我們更好地理解基因对哺乳动物行为调控的重要一步。

一个经典的方法是通过杂合体与 BL6 系小鼠多次回交 (backcrossing), 降低背景基因发挥作用的可能性, 然而, 除去突变基因位点周围的 129 系基因将是一项艰巨的任务: 通过与 BL6 系 12 次回交 (繁殖近两年), 129 系染色体片段介入 BL6 系基因组的长度平均约 16 cm, 相当于小鼠基因组的 1%。假定小鼠基因组包含 30 000 个基因, 那么, 介入的染色体片段上可能有 300 个基因。由于神经活动与很多基因有关, 介入的 129 系连锁基因的影响不可忽视。因此, 回交不是最好的解决办法。目前的实验大多是以 F1 代杂合体交配产生的 F2 代野生型为对照, 但实际上应该以 F1 代野生型交配产生的 F2 代作为对照, 如果其行为的改变与杂合体的 F2 代相同, 则说明行为的表型缺陷不是由突变所引起的, 而是连锁基因造成的; 如果 F1 代野生型的后代在学习测试中正常, 则断定杂合体 F2 代的行为缺陷是由突变引起的。多数情况下, 发现突变基因附近的多形性标记是很简单的, 由此可以鉴定野生型和纯合体染色体的亲代来源, 进而比较有相同遗传标记的 F2 代纯合体和野生型的行

为差异, 这样, 即使连锁的等位基因参与了行为性状的调控, 我们同样能够探查一个突变基因对行为的重要作用 (Zimer, 1996 年)。

为了排除背景基因的作用, 可通过导入一个外源基因或者直接导入蛋白恢复丢失的功能蛋白, 如果突变动物的表型转为正常, 则说明表型的改变与突变基因相关。最近, Korte 等^[18]报道病毒介导的 BDNF 基因转染海马 CA1 区恢复 BDNF 突变小鼠的 LTP。这一方法克服了基因打靶技术的缺陷, 提供了基因缺乏和某一功能障碍之间关系的有力证据。但此方法在技术上较为困难, 而且内源性基因表达的代偿性改变也使结果的解释变得复杂。Mayford 等^[19]在重新研究 α -CaMK II 信号通路在外显和内隐记忆贮存中的作用时使用了可诱导的基因敲除技术。通过一个与四环素反式作用系统结合的前脑特异性启动子获得对转基因表达的区域和时间控制, α -CaMK II 转基因的激活表达导致海马 LTP 和空间记忆 (外显记忆的一种) 产生缺陷, 而抑制转基因的表达将消除生理和记忆障碍。当转基因在外侧杏仁核和纹状体有高水平表达时, 则恐惧性条件反射 (一种内隐记忆) 产生缺陷, 而且这一结果也是可逆的, 表明 α -CaMK II 以一种不同于它在发育中的作用方式调控外显和内隐记忆。Wilson 等^[20]采用表达方式限制得更严格的启动子去调节靶基因表达, 制备了特异性敲除海马 CA1 区锥体细胞的 NMDAR1 基因的突变小鼠, 使行为的分子机制的探查更为细致。

一个更为简便的解决背景基因混淆效应的方法是避免同时使用遗传背景不同的小鼠。将携带无效突变的嵌合体与 ES 细胞遗传背景完全相同的小鼠杂交, 产生一个纯遗传背景的突变小鼠。129 系小鼠对多种疾病敏感, 繁殖起来很困难, 而且它们自身神经行为有缺陷。因此, 应该从其他小鼠品系, 例如, 从 BL6 系建立 ES 细胞, 产生没有遗传多态性和杂乱背景基因型的 BL6 系突变和野生型小鼠。BL6 系小鼠本身的神经行为正常, 而且容易繁殖, 因此, 建立 BL6 系的 ES 细胞可能是理想的解

决办法。

总之, 基因敲除技术是一个十分有前途的方法, 但在应用中要把握以下几个方面。第一, 由于分子遗传技术并不是独立于其他科学方法之外, 因此, 控制可能发生的大量混淆因素非常关键, 第二, 要在时间、范围和程度等方面对基因敲除进行控制, 而且, 必须研究系统内的多个基因, 以便在系统水平理解它们的相互关系。第三, 应该认识到突变动物的制备只是研究工作的第一步, 敲除一个基因可能给突变生物体带来复杂的变化, 必须依靠多学科科学家以系统组织的观点进行分析研究, 期望在基因和复杂的行为表型之间找到直接的一对一关系的想法将很可能被证明是幼稚的。

致谢 本文经蔡文琴、李希成两位教授审阅, 特此致谢!

参 考 文 献

- 1 熊 鹰, 张长城 (Xiong Y, Zhang C). 基因与学习记忆调控. 生理科学进展 (Progress in Physiological Sciences), 1995, **26** (4): 293~ 298
- 2 Silva A J, Stevens C F, Tonegawa S, *et al.* Deficient hippocampal long-term potentiation in α -calcium-Calmodulin kinase II mutant mice. *Science*, 1992, **257** (5067): 201 ~ 206
- 3 Silva A J, Paylor R, Wehner J M, *et al.* Impaired spatial learning in α -calcium-calmodulin kinase II mutant mice. *Science*, 1992, **257**: (5067) 206~ 211
- 4 Sakimura K, Kutsuwada T, Ito I, *et al.* Reduced hippocampal LTP and spatial learning in mice lacking NMDA receptor epsilon 1 subunit. *Nature*, 1995, **373** (6510): 151~ 155
- 5 Alba A, Kano M, Chen C, *et al.* Deficient cerebellar long-term depression and impaired motor learning in mGluR1 mutant mice. *Cell*, 1994, **79** (2): 377~ 388
- 6 Yokoi M, Kobayashi K, Manabe T, *et al.* Impairment of hippocampal mossy fiber LTD in mice lacking mGluR2. *Science*, 1996, **273** (5283): 645~ 647
- 7 Bourtschuladze R, Frenguelli B, Blendy J, *et al.* Deficient long-term memory in mice with a targeted mutation of the cAMP responsive element-binding protein. *Cell*, 1994, **79** (1): 59~ 68
- 8 Abeliovich A, Chen C, Goda Y, *et al.* Modified hippocampus long-term potentiation in PKC α mutant mice. *Cell*, 1993, **75** (7): 1253~ 1262
- 9 Abeliovich A, Paylor R, Chen C, *et al.* PKC α mutant mice exhibit mild deficits in spatial and contextual learning. *Cell*, 1993, **75** (7): 1263~ 1271
- 10 Molinari S, Battini R, Ferrari S, *et al.* Deficits in memory and hippocampal long-term potentiation in mice with reduced calbindin D28K expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93** (9): 8028~ 8033
- 11 Grant S G N, Tj O Dell, Karl K A, *et al.* Impaired long-term potentiation, spatial learning and hippocampal development in fyn mutant mice. *Science*, 1992, **258** (5083): 1903~ 1910
- 12 Paylor R, Johnson R S, Papaioannou V, *et al.* Behaviour assessment of c-fos mutant mice. *Brain Res*, 1994, **651** (1 ~ 2): 275~ 282
- 13 Poss K D, Thomas M J, Ebraldize A K, *et al.* Hippocampal long-term potentiation is normal in heme oxygenase-2 mutant mice. *Neuron*, 1995, **15** (3): 867~ 873
- 14 Nosten B M, Errington M L, Murphy K P, *et al.* Normal spatial learning despite regional inhibition of LTP in mice lacking Thy-1. *Nature*, 1996, **379** (6582): 826~ 829
- 15 Gerlai R. Gene-targeting studies of mammalian behavior: is it the mutation or the background genotype? *TINS*, 1996, **19** (5): 177~ 181
- 16 Richard L. Mice, gene targeting and behaviour: more than just genetic background. *TINS*, 1996, **19** (5): 183 ~ 186
- 17 Routtenberg A. Reverse piedpiperase: is the knockout mouse leading neuroscientists to a watery end? *TINS*, 1996, **19** (11): 471~ 472
- 18 Korte M, Griesbeck O, Gravel C, *et al.* Virus-mediated gene transfer into hippocampal CA1 region restores long-term potentiation in brain-derived neurotrophic factor mutant mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93** (10): 12547~ 12552
- 19 Mayford M, Elizabeth M, Huang Y Y, *et al.* Control of memory formation through regulated expression of a CaMK II transgene. *Science*, 1996, **274** (5293): 1678 ~ 1683
- 20 Wilson M A, Tonegawa S. Synaptic plasticity, place cells and spatial memory: study with second generation knockouts. *TINS*, 1997, **20** (3): 102~ 106

Gene Knockout and Learning, Memory: Progress, Problems and Prospects. XIONG Ying (*Department of Physiology, Third Military Medical College, Chongqing 400038, China*).

Abstract Gene knockout is a powerful technique to elucidate the molecular mechanism of learning and memory, this molecular-genetic approach brings exciting new improvement in memory research. A number of gene knockout mice which have defects in learning, memory and long-term potentiation, long-term depression

have been generated and it was found that lots of genes are necessary in the process of learning and memory. However, overlooking the role of background genes is a major problem in the present studies, the phenotypical abnormalities attributed to the targeted gene may be simply result from the effects of background genes. In order to overcome this limitation, it is necessary

to develop new ES cell lines and use inbred mouse strains from pure background, furthermore, methodological details must be improved and fine control over the timing, locale and degree of genetic disruption must be gained.

Key words gene knockout, gene targeting, learning, memory

水通道蛋白研究动态*

朱美君 王学臣 陈 珈 杜 敏

(中国农业大学生物学院, 北京 100094)

摘要 水通道蛋白是对水专一的通道蛋白, 它普遍存在于动、植物及微生物中, 不同水通道蛋白之间具有类似特征. 哺乳动物中水通道蛋白主要分为六类, 分布于水分代谢活跃的器官中; 植物除了质膜上水通道蛋白外, 液泡膜也存在着水通道蛋白, 它们在植物生长, 发育及胁迫适应中起着重要作用. 目前有关水通道蛋白的详细结构和功能信息主要来自对红细胞膜上水通道蛋白的研究, 它由同源的四聚体组成, 每个单体具有独立的水通道功能, 四聚体在膜上分布具有不对称性, 在膜内侧四聚体呈伸展状态, 在膜外侧形成大的中心空腔.

关键词 水通道蛋白, 选择性, 结构, 功能

学科分类号 Q 556

水进出细胞虽说是生命的基本过程, 但水如何跨膜运输却是长期以来没有解决的问题, 红细胞膜高的水透性使人推测其存在着对水专一的 AQP (aquaporins, AQP), 利用爪蟾卵表达体系及重组脂质体技术进行的功能实验表明, 红细胞膜确实存在着对水敏感的水通道蛋白 (AQP1)^[1]. AQP1 的发现揭开了长期使膜生物物理学家困惑的谜——某些细胞中水跨膜的快速流动, 进而鉴别了有关 AQP 的家族. 现已清楚 AQP 普遍存在于动植物及微生物中, 对 AQP 的专一性、结构和功能的研究以及 AQP 新成员的鉴别是许多研究者致力研究的课题, 有关这方面的进展也是日新月异.

1 AQP 的选择性

与其他通道蛋白类似, AQP 也具有高度

的专一性, 只允许水分子通过而不允许其他分子及离子通过, 它介导细胞与介质之间快速的被动的水的运输^[1,2]. 新近, Yool 等^[3]利用爪蟾卵表达体系发现用 cAMP 的激动剂 forskolin 或 8Br-cAMP 预处理爪蟾卵后, 卵中表达的 AQP1 对阳离子具有一定的透性. 许多研究小组^[2]重复了 Yool 等的实验, 但结果表明 AQP0、AQP1、AQP2 只具水转运活性, forskolin 或 cAMP 不能激活 AQP1 对阳离子的透性. 以上分歧可能是由于不同的实验材料, 不同测定方法及检测标准引起的, 也可能是由于 AQP 家族成员间的个体差异的结果, 要解决这一分歧, 今后必须进行更多更深入的

* 国家自然科学基金资助项目 (39600090).

收稿日期: 1997-08-11, 修回日期: 1998-01-04