

细胞内信号分子传导的研究进展*

庞 飒 龚兴国

(浙江大学生物系, 杭州 310027)

摘要 近年来有关细胞内信号传导的研究, 着重体现在 Ca^{2+} 信号传导途径及相应的蛋白质分子如蛋白激酶 C (PKC)、钙调素 (CaM)、钙调素激酶 II (CaMK II), 同时也对 Ras 途径中出现的 Vav、Rap、Crk、C3G 等蛋白质分子以及 cAMP 和 NF- κ B 途径作了有益的补充与修改. 细胞外信号分子通过以上 4 种途径及其相互通讯 (cross talk), 激活了某些蛋白激酶, 调控了基因转录及其他相关功能, 其中磷酸化对蛋白激酶及转录因子活性的调节起到了非常重要的作用.

关键词 信号传导, Ca^{2+} 途径, Ras 途径, cAMP 途径, NF- κ B 途径

学科分类号 Q257

细胞外刺激可通过各种信号途径传递至细胞内, 激活不同的转录因子, 调节细胞的生长、分化和功能活性, 产生不同的生物学效应. Ca^{2+} 途径、Ras 途径、cAMP 途径、NF- κ B 途径就是其中的 4 种信号传导途径.

1 Ca^{2+} 途径

细胞外信号分子与细胞膜表面的受体结合, 激活了 Ca^{2+} 信号传导途径, 其中有两种不同的受体参与了这个过程. 具有内在酪氨酸激酶活性的生长因子受体通过直接的酪氨酸磷酸化激活磷脂酰肌醇与磷脂酶 C 复合物 (PI-PLC); 另外许多 G 蛋白偶联的受体通过与异源性 G_q 蛋白的相互作用激活 PI-PLC. 活化的 PI-PLC 导致三磷酸肌醇 (IP_3) 及甘油二酯 (DG) 的产生. 它们分别刺激胞内 Ca^{2+} 释放及 PKC 的激活.

Ca^{2+} 的迅速重分布遍及了细胞内的各个区域, 说明了 Ca^{2+} 途径是一种普遍的信号传导机制. 许多生长因子或激素作用于细胞后, 诱导基因转录或使胞内 Ca^{2+} 浓度发生变化, 都与该途径有关. 另一方面, Ca^{2+} 途径还能通过 CaM 或 PKC 同工型 (isoform) 的激活和细胞核运输调控某些细胞核事件, 如 DNA 的复制、DNA 的修补及细胞循环的进行.

Ca^{2+} 信号传导途径调控某些蛋白质自身固有的 IQ 区是其主要的调节方式. 这些蛋白质包括 PEP-19、EEA1、p140/Ras-GRF、肌球蛋白、IQ-GAP、IRS-1 等. IQ 区最早是在神经调节肽中发现的^[1]. 它包括一个 CaM 结合区和一个 PKC 磷酸

化位点, 能够调节其与 EF 手性家族中 Ca^{2+} 结合蛋白的相互作用. 以细胞核中与 RNA 结合的原癌蛋白 EWS 为例 PKC 能磷酸化 EWS 中 IQ 区的 Ser²⁶⁶, 使 IQ 区结合上 CaM, 同时抑制了 EWS 结合 RNA 同源多聚物. 另外, RNA 结合到 EWS 阻碍了 EWS 被 PKC 磷酸化. 这就暗示着 PKC 能够调控 EWS 及其他 RNA 结合蛋白与它们目标 RNA 的相互作用, 而 IQ 区则为 Ca^{2+} 信号传导途径与 RNA 转译之间提供了调控联系^[2].

由上可知, Ca^{2+} 信号传导途径中出现了许多重要的生物分子, 如 PKC、CaM 等. 下面将着重介绍这些分子在 Ca^{2+} 信号传导途径中的功能及相关反应.

1.1 PKC

PKC 是一种磷脂依赖性丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶. 目前发现, PKC 家族至少有 12 种同工型, 可分为三大类型: Ca^{2+} 依赖性 PKC, 包括 PKC_α 、 $\text{PKC}_{\beta I}$ 、 $\text{PKC}_{\beta II}$ 、 PKC_γ ; 新型 PKC, 包括 PKC_δ 、 PKC_ϵ 、 PKC_η 、 PKC_θ 、 PKC_μ ; 非典型 PKC, 包括 PKC_ζ 、 PKC_λ 、 PKC_ν .

研究表明, 不同的 PKC 同工型具有不同的功能. PKC_α 有利于细胞分化, 而 $\text{PKC}_{\beta II}$ 则促进细胞的增殖. PKC_ϵ 能调控细胞对药物诱导引起的细胞凋亡的敏感性. 它在能引起细胞凋亡刺激的情况下, 发挥一种广泛的保护作用. 因此 Nicole 等^[3]

* 浙江省自然科学基金 (396077) 及浙江大学曹光彪高科技基金资助 (171026).

Tel: (0571) 7951537, E-mail: Gongxg@mail.hz.zj.cn

收稿日期: 1998-12-27, 修回日期: 1999-04-16

认为非典型 PKC 涉及到细胞响应各种类型不良刺激的过程, 使细胞存活。

总的来说, PKC 是一种促有丝分裂信号。除此之外, 它还涉及到内在的信号途径, 如细胞周期的调控。当细胞周期进入 G2 期时, 细胞核 PI-PLC 是有活性的, 它催化产生了 DG, 紧接着 DG 激活了 PKC。在细胞核中, 活化的 PKC 直接磷酸化了核膜多肽核纤层蛋白 B, 并导致有丝分裂中核纤层的解离。如果加入选择性 PI-PLC 抑制剂 ET-18-OCH₃, 则间接抑制了 PKC 的活性, 最终导致细胞周期停留在 G2 期^[4]。

当然, PKC 的激活并不仅仅是通过 Ca²⁺ 信号传导途径中 PI-PLC 产生的。细胞外配基能刺激磷脂酰胆碱与磷脂酶 C 复合物 (PC-PLC)、磷脂酶 D (PLD) 的激活。以上两种磷脂酶能够增加胞内 DG 的水平及导致 PKC 激活。一些非 Ca²⁺ 依赖性激酶也能做到这一点。

1.2 CaM

CaM 是一种普遍存在的 Ca²⁺ 依赖性蛋白, 调控了真核生物中许多进程, 包括细胞骨架的组织、囊泡的运输以及有丝分裂的发生等。同时 CaM 也可能参与到某些激酶的活化途径, 如 PI3 激酶。在 Ca²⁺ 依赖性的情况下, CaM 通过与某些酪氨酸磷酸化蛋白竞争, 结合到 p85 (PI3 激酶中 85 ku 的调控亚基) 的 SH2 区, 直接激活 PI3 激酶或调控增强 PI3 激酶的活性。而 CaM 拮抗剂 CGS9343B, 能抑制完整细胞中基础的及 Ca²⁺ 刺激的 PI 磷酸化^[5]。

不仅如此, CaM 还能激活 Ca²⁺ 泵, 调控胞内的 Ca²⁺ 浓度。质膜 Ca²⁺ 泵在运输 Ca²⁺ 及维持细胞溶质低 Ca²⁺ 浓度的过程中起到了重要作用。它能被以下许多途径所激活, 如 CaM、酸性磷脂、蛋白激酶磷酸化、蛋白质水解、二聚体化等。CaM 途径是迄今为止研究得最为清楚的。CaM 紧紧结合到人质膜 Ca²⁺ 泵 4b (human plasma membrane Ca²⁺ pump, hPMCA4b) 羧基末端下游 94 个氨基酸的特异性区域。这个区域包括一个部分自我抑制区及一个 CaM 结合区。CaM 与自我抑制区的结合释放了抑制, 并激活了 Ca²⁺ 泵。以前的研究认为 PKC 能磷酸化 CaM 结合区中 Thr¹¹⁰², 防止 CaM 的结合。而 Thr¹¹⁰² 残基在 Ca 泵的所有同工型中是保守的, 因此 PKC 几乎能够调控所有的 Ca 泵同工型。但 Enyedi 等^[6]发现 rPMCA2b 很少能被 PKC

磷酸化, 而 rPMCA3b 根本不能被 PKC 磷酸化, 因此他们认为 PKC 磷酸化位点并不是在 CaM 结合区中 Thr¹¹⁰², 而是在其下游的部分自我抑制区。同时他们也证明了 rPMCA2a、rPMCA3a 的磷酸化阻止了其 CaM 结合, 使 Ca²⁺ 泵不能被激活, 因而增加了胞内游离的 Ca²⁺ 浓度。

1.3 CaMK II

CaMK II 是哺乳动物大脑中分布最广泛的一种 Ca²⁺ / CaM 依赖性蛋白激酶。它有四种同工型, 分别为 α 、 β 、 γ 、 δ 。其中 α 、 β 同工型仅在神经系统中特异性表达, 而 γ 、 δ 能在包括大脑在内的所有组织中表达。神经元中 CaMK II 能调控神经系统的许多功能, 如神经递质的合成与分泌、受体功能、细胞骨架结构的修饰、轴突的运输、长时程增效以及基因表达。

在神经元中, CaMK II 较为集中于突触后密集区 (postsynaptic density, PSD), 易以一种磷酸化依赖性方式形成 PSD-CaMK II 复合物。PSD 中 CaMK II 的存在有助于调制突触反应的活性, 使其响应突触后膜增加的 Ca²⁺ 水平。与不溶性 CaMK II 相比, 大多数 PSD-CaMK II 没有活性, 这是因为 PSD-CaMK II 的许多活性位点被 PSD 结构所屏蔽。在 Ca²⁺ / CaM 存在的情况下, CaMK II 同工型中 Thr²⁸⁶、Thr²⁸⁷ 位点能特异性地自我磷酸化, 继而产生 Ca²⁺ 非依赖性活性, 并在 Ca²⁺ 存在或缺乏的情况下继续磷酸化某些 PSD 蛋白。由于 PSD 中存在一些磷酸酶, 它能使自我磷酸化的 CaMK II 去磷酸化, 导致 CaMK II 逐渐从 PSD-CaMK II 复合物中分离, 使 Ca²⁺ 非依赖性活性丧失^[7]。

2 Ras 途径

Ras 途径的激活通过 PKC 依赖性与 PKC 非依赖性两种不同的机制来调节。后者被两种接头分子蛋白 Shc、Grb2 所调节。以 B 细胞为例, Shc 在 B 细胞受体 (BCR) 交联反应后酪氨酸磷酸化, 并募集至 BCR 的复合物。Shc 中磷酸化的酪氨酸残基介导了与 Grb2 中 SH2 区的反应。Grb2 以组成性方式结合上 SoS, 促进了 Ras-GDP 至 Ras-GTP 的转化, 使 Ras 活化。活化的 Ras 与 Raf 蛋白激酶 N 端结合, 使 Raf 蛋白 Ser、Thr 磷酸化, 激活 Raf 蛋白; 而前者能通过 PKC α 直接激活 Raf 蛋白。活化的 Raf 蛋白将信号向下游传递, 调控了细胞内的各种生化反应 (图 1)。

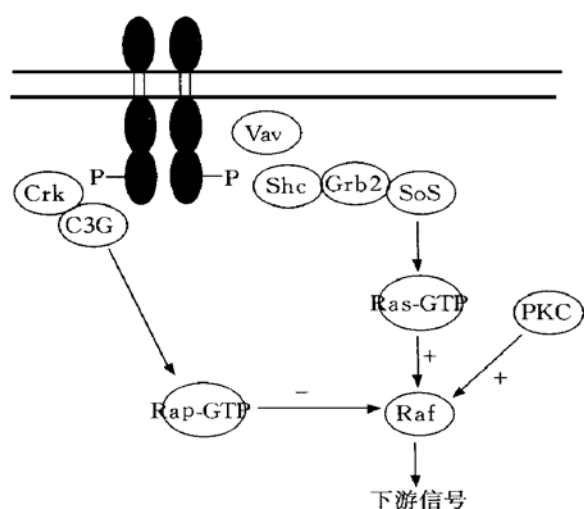


图1 Ras 信号传导途径

Vav, SoS, C3G: 鸟苷酸转化因子; Shc, Grb2, Crk: 接头蛋白; Ras, Rap: GTP 接头蛋白; PKC: 蛋白激酶 C; R: 受体; G: G 蛋白; P: 磷酸基团. + : 促进作用; - : 抑制作用.

除开 SoS 之外, Vav 也能作为 GTPase 中 Rho 家族的鸟苷酸转化因子. Vav 是一类原癌基因产物, 它在 BCR 交联反应后酪氨酸磷酸化, 对 B 细胞的发育及功能起到了一定作用. Altman 等指出 Vav 能够结合已酪氨酸磷酸化的 Syk, 以调节活化 T 细胞中核因子的激活; 而且, Vav 的酪氨酸磷酸化导致了 JNK (α -Jun N-terminal kinase) 的活化^[8].

类似于 Ras, Rap 作为另一种低分子质量的 GTP 结合蛋白, 尽管在结构上与 Ras 有相似之处, 但两者之间的功能不同. 例如, Raf1 与 Ras-GTP 结合导致 Raf1 蛋白激酶的激活; 而 Raf1 与 Rap-GTP 结合导致 Raf1 蛋白激酶活性的抑制.

当外来信号分子刺激了受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK), 由此引起了一个信号级联反应, 包括功能类似于 Grb2 的 Crk 激活, Rap 鸟苷酸转化因子 C3G 与活化的 Crk 的结合, 以及随之发生的 Rap-GTP 的短暂结合, 并最终抑制 Ras 下游信号. 但是, Okada 等^[9]证明了胰岛素及表皮生长因子能刺激 Raf1 构象的转变, 屏蔽 Rap 表位的 121~136 位, 导致 Crk-C3G 复合物解离, 抑制 Rap1 活性. 另一方面, 用酪氨酸抑制剂染料木黄酮预处理细胞, 虽然导致胰岛素刺激的 Crk 酪氨酸磷酸化的减少, 但并不能使大量的 Crk-C3G 复合物解离, 因而起不到显著抑制 Rap1 活性的作用.

近来研究发现, Crk-C3G 复合物的形成能诱导 JNK/SAPK (stress-activated protein kinase) 的激活. 当外来配基与整合素结合, 介导了细胞的粘附, 并激活粘着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK). 活化的 FAK 磷酸化了 Crk 结合底物 Cas (Crk-associated substrates) 的 YDYVHL 序列和 FAK 的 Tyr³⁹⁷. 这两个位点均是 Src 家族蛋白酪氨酸激酶的结合位点. 紧接着 Src 家族激酶募集至以上磷酸化位点, 使 Cas 的 YXXP 基元磷酸化. 酪氨酸磷酸化的 YXXP 基元是 Crk 中 SH2 区的结合位点^[10]. 过度表达的 Crk 通过与 C3G 的结合, 诱导了 JNK/SAPK 的激活^[11]. 某些 FAK 相关的酪氨酸激酶也涉及到 JNK/SAPK 的激活. 因此 FAK 能通过 Cas 蛋白的酪氨酸磷酸化及 Crk 与 C3G 的结合, 参与 JNK/SAPK 的激活.

3 cAMP 途径

Gs 蛋白偶联受体激活, 通过 G_{αs} 亚基, 使腺苷酸环化酶活化, 结果细胞内 cAMP 浓度升高, 激活 PKA, 产生生物学效应. 众所周知, 细胞内对 cAMP 的响应通常受到 CREB/ATF 家族转录因子的调节. 以第一个被鉴定的因子 CREB 为例, 它通过 PKA 使其磷酸化, 然后引导了含有 CRE 调控 DNA 序列的靶基因激活. CREB/ATF 家族的其他成员 CRFM、ATF-1 也能响应 cAMP 并调制转录. 这些因子可能形成异源二聚体, 且二聚体的组成影响了靶基因的调控活性.

除开 CREB/ATF 家族外, AP1 家族的转录因子也牵连到通过 cAMP 特异性基因的转录. 例如在嗜铬性细胞提取物中, 脑啡肽原的 CRE-2 能与 Fos 及 Jun 家族的蛋白质互相反应; 而在成神经细胞瘤中, JunD/ATF-3 异源二聚体也能调节对 cAMP 的响应.

当然, 对 cAMP 的响应并不是孤立进行的. Swanson 等^[12]的研究表明, β -多巴胺水解酶 (dopamine β -hydroxylase, DBH) 的转录受同源蛋白 Arix 和 cAMP 的调控, 这其中涉及到转录因子 CREB、CREU、Fos、Jun 与 DBH 基因调控元件 DB1 的反应. 在非神经细胞培养物中, 单独的 Arix 或 cAMP 类似物均不能通过 DBH 启动子有效的刺激基因转录. 只有通过 Arix 与 PKA 的协同反应, 转录才能开始进行. 这是因为在 DBH 基因的启动子中, Arix 的反应位点与 CRE 邻近, 甚至在某种程度上是重合的. 一方面, PKA 激活带有 DBH 增

强子的转录因子, 另一方面 Arix 增强了 CRE/AP1 结合蛋白的稳定性. 当转录因子通过一种合作的核内体结合机制互相募集至基因 (这牵涉到组蛋白-DNA 联系的破坏), 并随着 Arix 及 PKA 的响应, DBH 基因 DB1 元件中邻近敷着的调控位点引导激活蛋白的核内体结合, 最终导致协同基因的激活, 产生生物学效应.

类似于 DBH 增强子区域, *c-fos* 基因的血清反应元件 (serum response element, SRE) 也由并列的调控元件组成. 它包括了血清反应因子 (serum response factor, SRF) 及另一种同源蛋白 Phox1 的结合位点. Gruenberg 等指出当血清或表皮生长因子刺激细胞产生第二信使后, 促使 SRF 募集至 SRE, 在此过程中, Phox1 发挥了重要作用. 他们同时也证明了这些同源组分的相互作用有助于 *c-fos* 中 SRE 组织特异性反应.

4 NF- κ B 途径

NF- κ B 是由 p65 和 p50 蛋白亚基组成的同源或异源性二聚体, 其中异源性二聚体活性较强. 在胞浆中, NF- κ B 与抑制性蛋白 I- κ B 结合, 呈无活性状态. 许多诱导急性反应的因素如 IL-1、IL-2、TNF α 、LPS、病毒感染、双链 RNA 和 PKC 的激活均可活化 NF- κ B^[13].

当 TNF α 与细胞膜上的受体 TNF-R1 结合, 导致其激活. 活化的 TNF-R1 结合上 TRADD (TNF receptor-associated death domain protein), 紧接着 TRAF2 (TNF receptor-associated factor2) 募集至这个复合物. TRAF2 能够激活转录因子 NF- κ B、JNK、SAPK、MAPK 途径, 同时还能通过 *c-Jun* 区的磷酸化反过来刺激转录因子 NF- κ B 激活蛋白 AP1.

近来研究发现, 一种 TRAF2 结合蛋白激酶 NIK (NF- κ B-inducing kinase) 能介导 NF- κ B 的激活. 同时它还能参与到 TNFR1 诱导 AP1 激活的过程中, 强烈地激活 AP1. 因为 NIK 不能激活 JNK/SAPK、MAPK、p38 激酶, 因此它将 TNF-R1 引至了一个新的 JNK/SAPK 非依赖性的 AP1 激活途径^[11].

现在已经清楚, 信号传导途径中存在着许多 cross-talk 现象 (图 2). 通过对目前信号传导研究成果的总结, 有助于进一步阐明细胞内各种信号的调控关系, 为其研究提供新的线索.

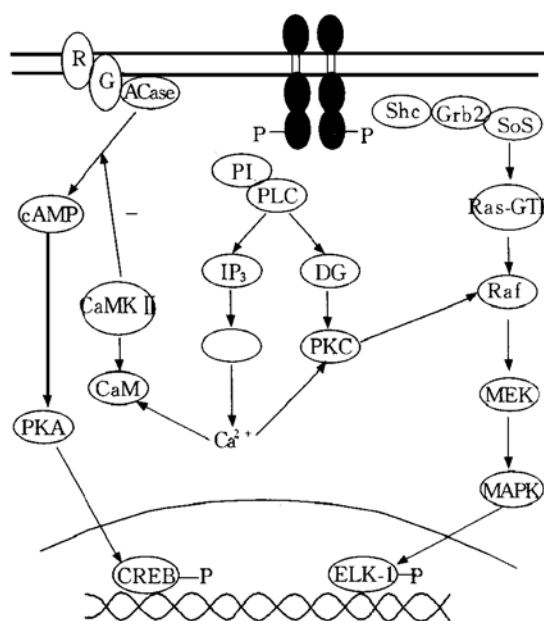


图 2 胞内信号 cross talk 现象

Shc, Grb2: 接头蛋白; SoS: 鸟苷酸转化因子; PI: 磷脂酰肌醇; PLC: 磷脂酶 C; IP₃: 三磷酸肌醇; DG: 甘油二酯; PKC: 蛋白激酶 C; PKA: 蛋白激酶 A; CaMK II: 钙调素激酶 II; CaM: 钙调素; ACCase: 腺苷酸环化酶; CREB: cAMP 反应元件结合蛋白; R: 受体; G: G 蛋白; P: 磷酸基团; +: 促进作用; -: 抑制作用.

参 考 文 献

- Alexander K A, Wakim B T, Doyle G S, *et al.* Identification and characterization of the calmodulin-binding domain of neuromodulin, a neurospecific calmodulin-binding protein. *J Biol Chem*, 1988, **263** (16): 7544~ 7549
- Deloulme J C, Prichard L, Delattre O, *et al.* The protooncogene EWS binds calmodulin and is phosphorylated by protein kinase C through an IQ domain. *J Biol Chem*, 1997, **272** (43): 27369~ 27377
- Nicole R. M, Alan P F. Atypical protein kinase C α protects human leukemia cells against drug-induced apoptosis. *J Biol Chem*, 1997, **272** (44): 27521~ 27524
- Bin Sun, Nicole R M, Alan P F. A role for nuclear phosphatidylinositol-specific phospholipase C in the G₂/M phase transition. *J Biol Chem*, 1997, **272** (42): 26313~ 26317
- John L J, Deborah J B, Sebastian P, *et al.* Calmodulin activates phosphatidylinositol 3-kinase. *J Biol Chem*, 1997, **272** (45): 28183~ 28186
- Enyedi A, Nancy L E, Adelaida G F, *et al.* Protein kinase C phosphorylates the "a" forms of plasma membrane Ca²⁺ pump isoforms 2 and 3 and prevents binding of calmodulin. *J Biol Chem*, 1997, **272** (44): 27525~ 27528
- Yoshimura Y, Yamauchi T. Phosphorylation-dependent reversible association of Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II with the postsynaptic densities. *J Biol Chem*, 1997, **272** (42): 26354~ 26359
- Crespo P, Schuebel K E, Osrom A A, *et al.* Phosphotyrosine-dependent activation of Rac-1 GDP/GTP exchange by the vav protooncogene product. *Nature*, 1997, **385** (6612): 169 ~

- 172
- 9 Okada S, Jeffrey E. Insulin and epidermal growth factor stimulate a conformational change in Rap1 and dissociation of the Crk II-C3G complex. *J Biol Chem*, 1997, **272** (45): 28179~ 28182
 - 10 Tachibana K, Urano T, Fujita H, *et al.* Tyrosine phosphorylation of Crk-associated substrates by focal adhesion kinase. *J Biol Chem*, 1997, **272** (46): 29083~ 29090
 - 11 Natoli G, Costanzo A, Moretti F, *et al.* Tumor necrosis factor (TNF) receptor 1 signaling downstream of TNF receptor-associated factor 2. *J Biol Chem*, 1997, **272** (42): 26079 ~ 26082
 - 12 Swanson D J, Zellmer E, Elaine J L. The homeodomain protein Arx interacts synergistically with cyclic AMP to regulate expression of neurotransmitter biosynthetic genes. *J Biol Chem*, 1997, **272** (43): 27382~ 27392
 - 13 Shi Ying. Progress in the studies of intracellular signal transduction and transcription regulation. *Foreign Medical Science: Molecular Biology*, 1997, **19** (5): 203

Progress in the Studies of Intracellular Signal Transduction. PANG Sa, GONG Xing-Guo

(*Department of Biological Science and Technology, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China*).

Abstract The latest development on intracellular signal transduction mainly focus on Ca^{2+} pathways with their related protein molecules such as PKC, CaM, CaMK II, and Ras with their related protein molecules (such as Vav, Rap, Crk, C3G), cAMP, NF- κ B pathways as well. Through the above mentioned four pathways and the cross-talk among them, extracellular signal molecules activate some protein kinases which regulate gene transcription and other related functions. It should be noted that phosphorylation plays a significant role in regulating the activity of protein kinases and transcript factors.

Key words signal transduction, Ca^{2+} pathway, Ras pathway, cAMP pathway, NF- κ B pathway

差异显示反转录 PCR 技术研究进展

赵锦荣 阎小君 苏成芝

(第四军医大学基因诊断技术应用研究所, 西安 710033)

摘要 分析一对细胞或组织在不同状态下基因表达的差异, 已成为分子生物学研究领域的热点之一。近年来, 用于识别差异表达基因的方法已发展起来多种。DDRT-PCR 是近年来较为广泛应用的一种技术。理论上, DDRT-PCR 技术比较简单, 但实施起来却存在着假阳性率高, 凝胶中单条 cDNA 带成分不均一, 所获 cDNA 仅代表着 mRNA 3'UT 区 (约 300 bp) 以及一些低拷贝数 mRNA 不能有效被呈现等问题。对 DDRT-PCR 技术的改良也主要集中在解决这些问题方面。

关键词 mRNA, 差异显示, 聚合酶链反应

学科分类号 Q751

基因的选择表达, 决定着整个生命过程中的发育, 分化, 内环境稳定, 刺激反应, 细胞周期调控, 衰老以及程序化死亡等。正常的发育过程和引起疾病的病理变化均由基因表达的改变所引起。通过比较不同细胞类型的基因表达情况可以分析控制人类生命活动的生物学过程。目前对 mRNA 进行比较研究的方法已发展起来多种。本文仅对近年来应用较为广泛的差异显示反转录 PCR (differential display reverse transcription polymerase chain reaction, DDRT-PCR) 技术作一详细综述, 供从事相关工作的研究者参考。

1 DDRT-PCR 技术基本原理

DDRT-PCR 技术以分子生物学上最广泛应用的两种技术 PCR 和聚丙烯酰胺凝胶电泳为基础。其基本原理是, 以一对细胞 (或组织) 的总 RNA 反转录而成的 cDNA 为模板, 利用 PCR 的高效扩增, 通过 5'端与 3'端引物的合理设计和组合, 将细胞 (或组织) 中表达的约 15 000 种基因片段直接显示在 DNA 测序胶上, 从而找出一对细胞 (或组织) 中表达有差异的 cDNA 片段。同其他方

Tel: (029) 3374771; E-mail: zhaojr@yeah.net

收稿日期: 1998-11-18, 修回日期: 1999-04-26