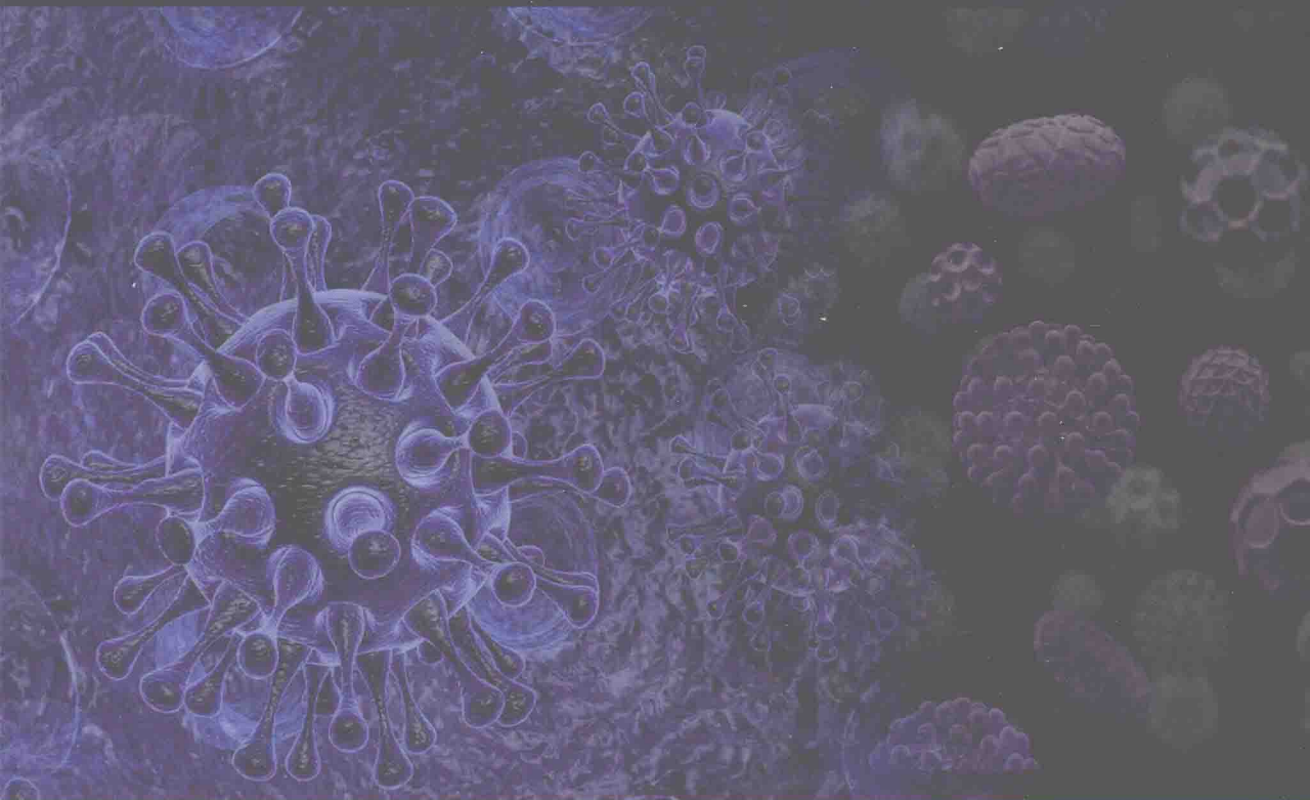


肝炎病毒·分子生物学丛书

现代细胞周期 分子生物学

第2版

成 军/主编



 科学出版社

肝炎病毒·分子生物学丛书

现代细胞周期 分子生物学

第2版

成 军/主编



科学出版社

北京

内 容 简 介

本书共 38 章,详细介绍了以细胞周期素、细胞周期素依赖性蛋白激酶为核心的细胞周期调节分子的基因结构、表达和调控机制、生物学功能、调控网络、细胞外信号刺激识别、细胞内信号转导,以及上述活动与正常生理过程、疾病状态之间的相互关系等内容。

本书内容翔实、资料新颖,适合从事医学和生物学的科研工作者、研究生、本科生等参考使用。

图书在版编目(CIP)数据

现代细胞周期分子生物学 / 成军主编. —2 版. —北京:科学出版社,2015.9

(肝炎病毒·分子生物学丛书)

ISBN 978-7-03-045579-6

I. 现… II. 成… III. 细胞生物学-分子生物学-研究 IV. Q7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 205990 号

责任编辑:沈红芬 丁慧颖 / 责任校对:张小霞

责任印制:肖 兴 / 封面设计:黄华斌

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2010 年 7 月第 一 版 开本:787×1092 1/16

2015 年 9 月第 二 版 印张:38 1/4

2015 年 9 月第二次印刷 字数:874 000

定价:168.00 元

(如有印装质量问题,我社负责调换)



肝炎病毒·分子生物学丛书



学术委员会

- 庄 辉 中国工程院院士,北京大学医学部
田 波 中国科学院院士,中国科学院微生物研究所
斯崇文 教授,北京大学第一医院
徐道振 教授,北京地坛医院
陈菊梅 教授,中国人民解放军第 302 医院
翁心华 教授,复旦大学附属华山医院

《现代细胞周期分子生物学》

编写人员

主 编 成 军

编 者 (按姓氏汉语拼音排序)

陈 军	陈京龙	成 军	冯胜虎
高丽丽	高学松	韩 铭	韩俊燕
郝彦琴	纪 冬	柯比努尔	李 克
李 敏	李 越	李国力	李金奎
李亚茹	梁 璞	梁金秋	刘顺爱
刘欣瑜	孟一星	宋 蕊	王 琳
王 琦	王 艳	王蓓蓓	王丹琼
王晶晶	王艳斌	魏红山	吴淑玲
武会娟	肖 凡	肖 江	闫 涛
杨 松	曾 辉	张 雨	张剑平
张锦前	周 莉	朱向高	

丛书前言

我们刚刚庆祝了《肝炎病毒·分子生物学丛书》8本独立又相互联系的专著出齐,就迎来了《肝炎病毒·分子生物学丛书》新版的面世,《现代肝炎病毒分子生物学》第3版是这套丛书再版的首本,这是一个标志。今年同期推出的还有《现代细胞周期分子生物学》第2版。

由8本专著组成的《肝炎病毒·分子生物学丛书》,与我们课题组发现并长期坚持的100条新基因的研究相互联系、密不可分。自1997年底回国,白手起家,用了两年时间建立研究团队,又用了两年时间利用过去掌握的分子生物学技术平台,我们课题组共发现了100条与乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)致病机制有关的新基因,最终在美国核苷酸数据库GenBank中注册,并获得登录号。面对这些新基因序列,在公开文献和核苷酸序列数据库的资料中,除了知道一些零碎的信息之外,对于其功能几乎一无所知,后续的研究计划如入云里雾里,伸手不见五指。因此,为阐明这些新基因的结构与功能、表达与调控、生物学及医学意义,尤其是与肝脏疾病有关的功能学研究,必须首先在理论上有所储备。结合先前总结的部分HBV和HCV相关的专著,便产生了出版《肝炎病毒·分子生物学丛书》的想法,并得到了科学出版社沈红芬编辑的鼓励和支持。仔细算来,从1993年出版第一本专著《基因治疗》,到2014年在科学出版社出齐《肝炎病毒·分子生物学丛书》,整整花了20年的时间。

新基因的研究同样也是一项费时费力的工程。自2002年发现100条新基因之后,我们课题组一直紧紧围绕这个领域进行不懈的耕耘。在这一过程中,除了艰苦探索与辛苦操劳之外,更为令人苦恼的是科学体系评价的问题。我们也经常被“做这么基础的研究有什么用”的质疑所困惑,甚至课题组的骨干对这样的研究也没有多大信心。但我深信坚持就会有所收获,因而在摸索中踉踉跄跄、踟蹰而行。我深信自然科学的研究,但因为不知道所研究的未知领域是否有意义,因此目前的状态就是研究内容较杂。如事先知道研究方向,怎会出现目前百花齐放的局面呢?目前全世界的现代医学都仰仗着文艺复兴后的研究和发展,这没有捷径。如果大家都不屑于进行基础研究,科研创新思路从何而来?如果只是读读文献,就能发现研究者所未能发现的新思路,或仅做一点点工作,就追求“有用”,这相当幼稚、不现实。但能坚持下来也相当不易。在美国的博士后科研训练不仅让我学习到了先进的理论和技术,更让我感受到了现代科学发展的必然规律。因此,虽然科学的探索非常困难、痛苦,但是我始终食之

甘饴。

在《肝炎病毒·分子生物学丛书》理论的指导下,100条新基因的研究推动很慢,但也略有心得。同时,对100条新基因的研究也进一步使我们深刻认识了一系列的学术理论问题,相得益彰,其绝大部分与肝炎、肝纤维化、肝细胞癌有关,从而为其实用性开辟了新的思路,套用最时髦的一句话,走上了“转化医学”的道路。

无论是《肝炎病毒·分子生物学丛书》的出版,还是100条新基因的研究,在我回国后18年里,共计超过200位硕士生、博士生、博士后曾经参与我们的研究,有的甚至是远渡重洋来到课题组。我真诚地感谢他们对我的信任和帮助,是他们的一系列创新性探索,一直鼓舞我探寻这一不寻常的道路。我的导师陈菊梅教授、斯崇文教授、Norman Talal教授、Peter C. Melby教授对我的教育和培养,始终是我前进的动力。科学出版社编辑的鼓励,同样是我完成本丛书并推进版本更新的重要动力。新版的面世标志着本丛书的不断成熟,但书中仍会有很多不足、甚至谬误,敬请各位同行不吝批评指正,以便再版时不断修改,在此一并表示感谢。

成军

2015年8月26日

北京·北皋

第2版前言

《现代细胞周期分子生物学》第1版的书稿成型于我在美国攻读博士后期间。近年来,细胞周期(cell cycle)研究又有了新进展,现在《现代细胞周期分子生物学》第2版即将出版,感到无限喜悦。

细胞周期是一个十分古老的生物学概念。早期研究都集中在形态生物学领域,例如纺锤体、中心粒、有丝分裂等过程的细胞形态学变化规律的研究。随着细胞周期素(cyclin)和细胞周期素依赖性蛋白激酶(cyclin-dependent kinase)的发现,使我们对于细胞周期的研究和认识进入到了分子生物学水平。因此,相对于经典的生物学“细胞周期”概念,本书内容实际上是“老兵新传”。

细胞周期的调解机制非常复杂,从目前研究进展来看,细胞周期的调节不仅涉及细胞的增殖、分化,同时其与细胞凋亡(apoptosis)、细胞自噬(autophagy)的调控也密切相关。细胞周期不仅是生物学一个普遍的规律性的科学范畴,而且也是医学领域中非常重要的话题。细胞周期的调控与许多生理、病理过程密切相关。目前针对细胞周期的分子生物学的调控,也开发了一系列的治疗靶点和治疗药物,相信随着细胞周期研究的不断深入,其将在生物学和医学研究中发挥越来越大的作用。

在肝脏疾病领域中,细胞周期研究同样具有十分重要的意义。乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)感染引起的肝细胞癌(HCC)的发生、发展,都涉及了异常的细胞周期的调控。某些病毒蛋白直接参与细胞周期的调节,导致细胞周期调控出现异常。也有肝炎病毒通过对微小RNA(microRNA)的调节,进而调节细胞周期,导致细胞周期紊乱。肝炎病毒尤其是HBV DNA具有肝细胞基因组整合的功能,有些HBV基因的调节基因如HBV启动子序列等,可整合到肝细胞基因组中,进而异常激活、表达细胞周期的相关调节因素,从而导致细胞周期调节异常。因此,肝炎病毒导致细胞周期调节异常的机制十分复杂,其所致的后果也十分严重,甚至可导致肿瘤。

本书在第1版基础上对细胞周期进展进行了更为系统地总结,对于细胞周期的生物学意义和医学意义,特别是细胞周期与肝脏疾病的关系进行了更为系统和深入的描述,非常希望本书的顺利出版对细胞周期的生物学、细胞周期与临床疾病,特别是细胞周期与肝脏疾病的研究具有一定推动作用。书中肯定会存在不足之处,恳请使用本书的各位专家同行给予批评指正。

成军

2015年8月26日

北京·北皋

第1版前言

细胞的分裂 (division) 与死亡 (death) 是生命活动中的重要过程, 其意义深远而广泛, 涉及生物的发育 (development)、生长 (growth)、分化 (differentiation)、衰老 (aging)、疾病 (disease) 及环境应激 (stress) 等各个环节, 而且是所有生物的共同特征。在这一系列的生命活动中, 细胞周期 (cell cycle) 是生物学领域长期以来最引人关注的现象, 与细胞坏死 (necrosis)、细胞凋亡 (apoptosis)、细胞自噬 (autophagy) 一样, 都是重要的生命科学分支。

细胞周期是一个古老的概念。但是, 在早期阶段, 细胞周期研究得更多的是一个形态生物学概念, 着重于细胞分裂过程中形态学特征和变化规律的描述。细胞周期的研究, 其主要内容就是借助显微镜 (尤其是电子显微镜) 的细胞形态学研究, 包括纺锤体、中心粒的形成等重要环节。随着分子生物学理论和技术的不断发展, 特别是一系列细胞周期素 (cyclin)、细胞周期素依赖性蛋白激酶 (cyclin-dependent kinase, Cdk) 基因的克隆化成功, 细胞周期的研究进入了分子生物学阶段。因此, 细胞周期分子生物学与经典的以细胞周期形态学为主要内容的概念有着本质的区别。

以细胞周期素、细胞周期素依赖性蛋白激酶为核心的一系列细胞周期调节分子, 其基因的结构与功能、表达与调控、生物学功能、相互调控的网络、识别细胞外信号的刺激与细胞内的信号转导, 以及这些活动与正常的生理过程、疾病状态之间的相互关系, 构成了目前细胞周期分子生物学的主要内容。

本专著在详细介绍细胞周期素、细胞周期素依赖性蛋白激酶及其调节因素的基础上, 详细阐述细胞周期分子生物学与生理过程和疾病状态的相互关系, 希望细胞周期这个“老兵”有一个“新传”。由于编者对于这部分内容的认识肤浅、水平有限, 在编写过程中难免存在不足甚至谬误之处, 恳请广大读者给予批评指正。

成军 博士、教授

首都医科大学附属北京地坛医院传染病研究所

2010年3月于北京

目 录

丛书前言

第 2 版前言

第 1 版前言

第一章 细胞周期素 A	(1)
第一节 细胞周期素 A 的结构与功能	(1)
第二节 细胞周期素 A 与转录因子 E2F	(8)
第三节 细胞周期素 A 与病毒蛋白调节	(11)
参考文献	(15)
第二章 细胞周期素 B	(18)
第一节 细胞周期素 B 的结构与功能	(18)
第二节 细胞周期素 B/Cdk 复合物的功能与调节	(26)
参考文献	(32)
第三章 细胞周期素 C	(37)
第一节 细胞周期素 C 的结构	(37)
第二节 细胞周期素 C 的基因表达及蛋白质水平调节	(38)
第三节 与细胞周期素 C 结合的细胞周期素依赖性激酶	(39)
第四节 细胞周期素 C 的作用	(41)
第五节 细胞周期素 C 与疾病的相关性	(45)
参考文献	(46)
第四章 细胞周期素 D	(49)
第一节 细胞周期素 D 的结构及表达分布	(49)
第二节 细胞周期素 D 的功能及作用机制	(51)
第三节 细胞周期素 D 与疾病	(57)
参考文献	(58)
第五章 细胞周期素 E	(62)
第一节 细胞周期素 E 的结构与功能	(62)
第二节 细胞周期素 E/Cdk 复合物的功能与调节	(66)
参考文献	(75)
第六章 细胞周期素依赖性激酶 1	(80)
第一节 Cdk1 基因及编码产物	(81)
第二节 Cdk1 基因的染色体定位	(82)

第三节	Cdk1 蛋白的亚细胞定位	(82)
第四节	Cdk1 基因表达的调节	(82)
	参考文献	(83)
第七章	细胞周期素依赖性激酶 2	(87)
第一节	Cdk2 的基因结构与功能	(87)
第二节	Cdk2 的功能与调节	(92)
	参考文献	(100)
第八章	细胞周期素依赖性激酶 3	(105)
第一节	细胞周期	(105)
第二节	Cdk3 的发现	(110)
第三节	Cdk3 与细胞周期	(111)
第四节	Cdk3 与细胞周期素	(113)
第五节	Cdk3 与细胞周期依赖性蛋白激酶抑制物	(113)
第六节	Cdk3 与疾病	(114)
	参考文献	(115)
第九章	细胞周期素依赖性激酶 4	(118)
第一节	Cdk4 的基因结构与蛋白晶体结构	(118)
第二节	Cdk4 的功能与调节	(121)
第三节	Cdk4 抑制剂与肿瘤治疗	(129)
	参考文献	(130)
第十章	细胞周期素依赖性激酶 5	(134)
第一节	概述	(134)
第二节	Cdk5 的调节及其机制	(135)
第三节	Cdk5 在神经系统发育中的生物学功能	(137)
第四节	Cdk5 在细胞周期调节中的作用及其机制	(141)
	参考文献	(145)
第十一章	细胞周期素依赖性激酶 6	(148)
第一节	概述	(148)
第二节	Cdk6 与细胞周期	(153)
第三节	Cdk6 的功能及其与细胞周期的关系	(157)
第四节	Cdk6 的药物开发及在疾病诊断中的应用展望	(163)
	参考文献	(164)
第十二章	细胞周期素调节	(168)
第一节	细胞周期素的产生	(168)
第二节	细胞周期素的降解	(173)
第三节	细胞周期素的作用	(176)
	参考文献	(181)
第十三章	细胞周期素依赖性激酶调节	(185)
第一节	细胞周期素与 Cdk 的结合	(185)

第二节	Cdk 分子 Thr161/160 位点的修饰	(188)
第三节	Cdk 分子 Thr14/Tyr15 位点的修饰	(192)
参考文献	(197)
第十四章	细胞周期抑制蛋白 p15	(202)
第一节	概述	(202)
第二节	p15 蛋白抑制细胞周期的机制	(202)
第三节	p15 基因失活的机制	(204)
第四节	p15 与肿瘤相关疾病	(204)
参考文献	(207)
第十五章	细胞周期抑制蛋白 p16	(208)
第一节	p16 基因的发现与结构特点	(208)
第二节	p16 蛋白与细胞周期调节	(209)
第三节	p16 基因异常与肿瘤	(211)
第四节	p16 基因与细胞衰老	(216)
参考文献	(218)
第十六章	细胞周期抑制蛋白 p19	(221)
第一节	p19 的基因结构及功能	(221)
第二节	p19 与干细胞的自我更新	(222)
第三节	p19 与细胞周期	(223)
第四节	p19 与细胞凋亡	(226)
第五节	p19 与生长发育	(227)
第六节	p19 与肿瘤	(230)
第七节	p19 与衰老	(235)
参考文献	(237)
第十七章	细胞周期抑制蛋白 p21	(240)
第一节	概述	(240)
第二节	p21 蛋白与细胞周期调节	(241)
第三节	p21 的其他生物学活性	(247)
第四节	p21 与肿瘤	(250)
参考文献	(253)
第十八章	细胞周期抑制蛋白 p27	(254)
第一节	p27 的生物学特征	(254)
第二节	p27 的生物学功能	(255)
第三节	p27 与细胞周期	(255)
第四节	p27 表达的调控机制	(257)
第五节	p27 在肿瘤中的相关研究	(259)
参考文献	(261)
第十九章	细胞周期抑制蛋白 p53	(263)
第一节	概述	(263)

第二节	p53 与细胞周期	(267)
第三节	生长阻滞还是细胞凋亡	(275)
参考文献	(276)
第二十章	细胞周期抑制蛋白 pRb	(282)
第一节	pRb 蛋白家族	(282)
第二节	pRb 与细胞周期调控	(284)
第三节	pRb 与细胞信号转导通路	(286)
第四节	pRb 与肿瘤发生	(288)
第五节	pRb 和抗代谢药物	(293)
参考文献	(295)
第二十一章	细胞周期抑制蛋白 RBL1/p107	(298)
第一节	RBL1/p107 及 pRb 蛋白家族	(298)
第二节	RBL1/p107 与肿瘤	(300)
第三节	RBL1/p107 蛋白与细胞周期调控	(303)
第四节	RBL1/p107 与相关因子调控细胞周期	(306)
参考文献	(311)
第二十二章	泛素与泛素连接酶	(316)
参考文献	(329)
第二十三章	CAK 与细胞周期调节	(330)
第一节	概述	(330)
第二节	CAK 的调控功能和机制	(332)
第三节	CAK 自身活性的调节	(335)
第四节	CAK: 药物靶点	(336)
第五节	CAK 与肿瘤	(337)
第六节	问题与展望	(338)
参考文献	(339)
第二十四章	INH/PP2A 与细胞周期	(342)
第一节	INH/PP2A	(342)
第二节	INH/PP2A 与细胞周期调节	(347)
参考文献	(359)
第二十五章	细胞周期的转变及检验点	(362)
第一节	细胞周期的转变	(362)
第二节	细胞周期的检验点	(370)
参考文献	(376)
第二十六章	癌基因与细胞周期调节	(380)
第一节	癌基因、原癌基因与肿瘤的耐药基因	(380)
第二节	癌基因与细胞周期调节	(387)
参考文献	(391)

第二十七章 病毒蛋白与细胞周期调节	(393)
第一节 概述	(393)
第二节 病毒感染对细胞 G_0/G_1 期过渡的调控	(395)
第三节 病毒感染对细胞 G_1/S 检查点的调控	(397)
第四节 病毒感染对细胞 G_2/M 期的调控	(403)
参考文献	(404)
第二十八章 DNA 甲基化与细胞周期调节	(406)
第一节 细胞 DNA 甲基化和表观遗传学修饰	(406)
第二节 DNA 甲基化的起源和机制	(407)
第三节 RNAi 与基因组甲基化	(408)
第四节 DNA 甲基化致转座元件沉默	(410)
第五节 甲基化在复制叉遗传中的作用	(410)
第六节 甲基化在肿瘤细胞周期中的作用	(411)
第七节 DNA 甲基化和 microRNA 对细胞周期的影响	(412)
第八节 去甲基化作用在细胞周期中的作用	(413)
第九节 甲基化与早期胚胎形成中遗传印记的维持	(415)
参考文献	(416)
第二十九章 反义技术与细胞周期	(419)
第一节 反义分子的类型	(419)
第二节 反义分子的作用原理	(422)
第三节 反义技术的应用	(425)
参考文献	(428)
第三十章 蛋白质糖基化修饰与细胞周期调控	(430)
第一节 糖基化修饰的基本生物学功能	(430)
第二节 O-GlcNAc 修饰与细胞周期调控	(431)
第三节 其他类型的糖基化修饰对细胞周期的影响	(433)
第四节 Notch 信号系统糖基化修饰与细胞周期调控	(434)
第五节 细胞周期对糖基化修饰及蛋白穿行的影响	(437)
参考文献	(438)
第三十一章 miRNA 与细胞周期调节	(441)
第一节 miRNA 的结构与功能	(441)
第二节 miRNA 与细胞周期调节	(451)
参考文献	(462)
第三十二章 端粒酶与细胞周期调节	(466)
第一节 端粒与端粒酶	(466)
第二节 端粒酶在细胞周期中对细胞增殖及凋亡的影响	(470)
第三节 端粒相互作用蛋白与端粒	(476)
参考文献	(482)

第三十三章 细胞因子与细胞周期调节	(486)
第一节 细胞因子概述	(486)
第二节 细胞因子受体信号转导与调控	(488)
第三节 细胞周期调控概述	(491)
第四节 细胞因子与细胞周期调节	(493)
参考文献	(496)
第三十四章 活性氧与细胞周期调节	(498)
第一节 氧化应激与活性氧	(498)
第二节 活性氧调控细胞周期	(519)
参考文献	(525)
第三十五章 细胞程序化死亡与细胞周期	(528)
第一节 概述	(528)
第二节 细胞程序化死亡的调节	(528)
第三节 细胞周期概述及控制系统	(531)
第四节 细胞分裂、生长和凋亡的细胞外控制	(533)
第五节 肿瘤发生与信号因子及相关信号通路变化研究	(537)
参考文献	(542)
第三十六章 细胞自噬与细胞周期	(544)
第一节 自噬的形态学特点和分类	(544)
第二节 自噬相关基因	(547)
第三节 自噬的分子机制	(548)
第四节 自噬过程中的信号转导途径	(550)
第五节 自噬的功能	(552)
第六节 自噬的检测方法	(554)
第七节 细胞自噬与细胞周期	(555)
参考文献	(561)
第三十七章 细胞周期与肿瘤	(564)
第一节 肿瘤的诱发因素	(564)
第二节 细胞周期与肿瘤的发生	(570)
第三节 调控细胞周期治疗肿瘤	(579)
参考文献	(580)
第三十八章 细胞周期与基因治疗	(582)
第一节 基因治疗概论	(582)
第二节 细胞周期与基因治疗	(587)
参考文献	(589)
索引	(591)

第一章 细胞周期素 A

多种细胞周期素、细胞周期素依赖性激酶及其结合而成的复合物形式参与细胞周期的调节。人细胞中的细胞周期素 A (cyclin A) 即为众多细胞周期素其中的一种, 是参与细胞周期调节的一种重要蛋白质分子。Wang 等在研究人原发性肝癌 (primary liver cancer, PLC) 的发病机制时, 发现了与果蝇 (*Drosophila*) 的细胞中所克隆的细胞周期素 A 具有很高同源性 (homology) 的基因序列, 并由此克隆了正常的人细胞周期素 A 的 cDNA, 这为研究细胞周期素 A 对细胞周期的调节作用及在肿瘤发生、发展中的作用打下了坚实基础。

细胞周期素 A 是蛋白激酶的一个组成成分, 参与细胞周期的调节, 在细胞周期的 G₂ 期和 S 期具有不同的功能。在 G₂ 期与 S 期不同的阶段分别与 p34^{cdc2} 和 p33^{Cdk2} 结合成具有蛋白激酶活性的复合物, 参与细胞周期的调节。细胞周期素 A 还可与细胞的转录因子 (transcription factor, TF) E2F 结合并对其产生影响, 而且这种结合是细胞周期阶段依赖性的一种方式。从细胞周期 S 期分离到的细胞周期素 A 复合物, 其组成成分除了细胞周期素 A 及 p33^{Cdk2} 之外, 还有 p107 这种 pRb 家族的成员蛋白质成分。SV40 病毒、腺病毒 (adenovirus) 及人乳头瘤病毒 (human papilloma virus, HPV) 等类型的病毒蛋白与细胞周期素 A 的功能调节有关, 并参与永生细胞系及肿瘤形成的过程。

第一节 细胞周期素 A 的结构与功能

细胞周期素 A 与不同类型的细胞周期依赖性激酶蛋白质分子结合, 在不同的细胞周期阶段发挥其功能。在 G₂ 期与 p34^{cdc2} 结合, 在 S 期与 p33^{Cdk2} 结合, 参与 S 期、G₁/S 期及 G₂ 期的调控。pRb 蛋白的家族成员参与细胞周期素 A、p34^{cdc2} 或 p33^{Cdk2} 复合物的形成, 与转录因子 E2F 的活性调节有密切的关系, 并通过增殖细胞核抗原 (proliferating cell nuclear antigen, PCNA) 对细胞的 DNA 合成等活动进行调控。

一、细胞周期素 A 的基因结构

人细胞周期素 A 的 cDNA 全长为 1649 个核苷酸, 含有单一的开放读码框架 (open reading frame, ORF), 编码的人细胞周期素 A 由 432 个氨基酸残基组成, 分子质量为 48 536Da, ORF 中 AUG 上游 30bp 处有一个终止密码子 (stop codon)。此 cDNA 中并不包含多聚腺苷酸 (poly A) 信号序列。对克隆的人细胞周期素 A cDNA 序列进行计算机分析, 发现从其蛋白质分子羧基末端的部分, 即 210 ~ 359 氨基酸残基部分是由 150 个氨基酸残基组成的一段多肽序列, 即为典型的细胞周期素盒 (cyclin box) 结构。将人细胞周期素 A 的细胞周期素盒结构与其他细胞周期素的相应序列进行比较分析, 表明 150 个氨基酸残基中有 77 个是保守的。因此, 细胞周期素 A 基因在进化过程中是一高度保守的基

因类型。150 个氨基酸残基中仅 54 个氨基酸残基与细胞周期素 B 蛋白质分子相同。细胞周期素 A 氨基末端部分的序列，与已知的蛋白质序列没有显著的同源性。在人细胞周期素 A 蛋白质一级结构中发现了 3 个 Lys-Tyr、3 个 Lys-Lys 及 1 个 Arg-Arg 序列，提示细胞周期素 A 蛋白质可被胰蛋白酶（trypsin）样蛋白裂解酶类消化裂解。事实上，细胞周期素 A 与其他类型的细胞周期素一样，其降解过程是一种泛素（ubiquitin）依赖性的蛋白降解过程。细胞周期素 A 的产生与降解速度平衡的结果，决定其在细胞周期各个阶段的浓度及作用地位。

二、细胞周期素 A 的亚细胞分布

人细胞周期素 A 的 mRNA 在肝脏中有 1.8 kb 与 2.7 kb 两种形式，编码一种分子质量为 48kDa 的蛋白质分子。虽然在细胞的其他组分中也发现了细胞周期素 A 蛋白的存在，但其主要的亚细胞分布（subcellular localization）是细胞核。因此，细胞周期素 A 是一种核蛋白。

Castro 等采用部分肝切除（partial hepatectomy）的方法刺激大鼠肝细胞的增殖，并对其中的细胞周期素 A 与 Cdk2 蛋白在肝细胞中的亚细胞定位进行了研究。以 Western 免疫杂交分析表明，细胞周期素 A 从肝切除以后 6 小时，即 G₁ 期即开始表达，肝切除 18 小时即 S 期达到最高水平。Cdk2 蛋白也是在 G₁ 期表达水平开始升高，S 期达到最高水平。细胞周期素 A 主要位于微粒体（microsome）中，但细胞质、质膜及细胞核中都发现了细胞周期素 A 的存在。从微粒体中可以分离到具有蛋白激酶活性的 Cdk2/cyclin A 复合物，而且这种微粒体中的复合物形式，也以抗 Cdk2 抗体的免疫沉淀（immunoprecipitation）法得到了证实。因此，认为 Cdk2/cyclin A 复合物与细胞的 DNA 合成活动有关，而且与 S 期细胞微粒体的功能是分不开的。

Pines 等应用免疫荧光染色（immunofluorescence staining）技术对细胞周期素 A 与 B1 的亚细胞分布进行了研究。在人原代成纤维细胞和上皮肿瘤细胞中，从 S 期开始细胞周期素 A 主要存在于细胞核中，但细胞周期素 B1 主要位于细胞质中，只有在有丝分裂开始时才进入细胞核中。细胞周期素 A 在细胞分裂中期（metaphase）开始降解，而细胞周期素 B1 则在细胞分裂中期向细胞分裂间期（anaphase）转变时开始降解。免疫沉淀等技术研究表明，细胞周期素 A 与 B1 都与含有 PSTAIRE 结构的蛋白质分子有关。细胞核中的细胞周期素 A 可以与 33kDa 的含有 PSTAIRE 结构的 Cdk 蛋白质分子结合，但位于细胞质中的细胞周期素 A 则不能与之结合。因此，认为细胞周期素 A 与 B1 不同的亚细胞分布决定了这两种有丝分裂细胞周期素（mitotic cyclin）可以与不同的 Cdk 分子结合，对细胞周期具有不同的调控作用。为了研究细胞周期素 A 与 B1 具有不同的亚细胞分布的机制，构建了一系列的缺失突变体及两种细胞周期素的嵌合体（chimera），体外转染培养的细胞进行瞬时表达研究。结果发现，细胞周期素 B1 氨基末端的一段由 42 个氨基酸残基组成的片段区可使正常情况下位于细胞核中的细胞周期素 A 迟滞于细胞质中。同样道理，从细胞周期素 B1 分子中将胞质迟滞信号区（cytoplasmic retention signal region）缺失之后，细胞周期素 A 则进入细胞核中。细胞周期素 B2 中有关胞质迟滞信号区片段位于细胞周期素盒结构之外，但这一段序列却是高度保守的一级结构。细胞周期素 B2 分子中的这一结构足以使其分布于胞质中，而且也是其亚细胞分布所必需的结构。细胞周期素 B 则仍留在胞质中，