



# 细胞调控的探索

——细胞信号传导、细胞凋亡和基因调控

**INVESTIGATION ON CELL MODULATION:  
Signal Transduction, Apoptosis and Gene Expression**

主编 叶鑫生 沈倍奋 汤锡芳 杨静华

第四届海内外生命科学论坛

军事医学科学出版社

Q25  
YXS

第四届海内外生命科学论坛研讨会

1/5/28/01

# 细胞调控的探索

——细胞信号传导、细胞凋亡和基因调控

INVESTIGATION ON CELL MODULATION:  
Signal Transduction, Apoptosis and Expression

主 编: 叶鑫生 沈倍奋 汤锡芳 杨静华  
编委会: 赵达生 晁福寰 王淑兰 吴乐山  
孙建中 叶鑫生 沈倍奋 汤锡芳  
杨静华 孙志贤 黎 燕 张学敏



国家自然科学基金委员会主办  
军事医学科学院承办

军事医学科学出版社出版



A0294821

**图书在版编目(CIP)数据**

细胞调控的探索:细胞信号传导、细胞凋亡和基因调控/叶鑫生等主编. - 北京:军事医学科学出版社,1999.4

**ISBN 7 - 80121 - 135 - 9**

I . 细… II . 叶… III . 细胞 - 调节(生理) - 研究 IV . Q73

中国版本图书馆CIP数据核字(1999)第11927号

\* \*

**军事医学科学出版社出版**

(北京市太平路27号 邮政编码:100850)

新华书店总店北京发行所发行

北京四环科技印刷厂印制

\*

开本:787mm×1092mm 1/16 印张:17.125 字数:427千字

1999年4月第1版 1999年4月第1次印刷

印数:1-3000册 定价:35.00元

---

(购买本社图书,凡有缺、损、倒、脱页者,本社发行部负责调换)

## 前 言

细胞凋亡和细胞信号传导是当今生命科学研究最前沿的领域之一,也是最活跃的领域之一,在这一领域中的每一个重要进展都可能导致生物医学相关领域的重要变化。更为重要的是,这一领域目前正处在孕育着重大突破的阶段,一旦获得突破性进展,将不仅仅是理论上对生命现象的进一步揭示,还必将影响到社会生活的各个方面,并构成当今知识型经济的重要部分。正因为如此,许多国家对此均十分重视。

为了加强学术交流,促进国际合作,进一步推动我国基础医学研究水平的提高,由国家自然科学基金委员会主办、军事医学科学院承办的“第四届海内外生命科学论坛研讨会”,特别邀请了部分从事信号调控和细胞凋亡等研究工作的海外学者归国讲学,并与国内同行一道研讨,探索生物信号的调控理论,寻求双方共同感兴趣的合作领域,促进深层次和可持续性的交流与合作,提高国内相关专业的科研水平。我们将本届研讨会报告的论文汇编成册,希望能给有关专业的科研人员有所帮助。

生命科学是 21 世纪的研究热点,让我们面对挑战,把握机遇,迎接人类征服各种疑难疾病的新世纪。

军事医学科学院院长



1999 年 4 月 6 日

## 目 录

1	RNA 编辑:遗传信息的修饰 .....	(1)
2	程序性死亡机制的新模式——由 PTK - STAT 调控死亡基因表达 .....	(6)
3	蛋白酪氨酸磷酸酶——控制信号转导和细胞生长的新探索 .....	(12)
4	乳头瘤病毒原癌蛋白对细胞信号转导的干扰 .....	(16)
5	应用动物模型研究慢性粒细胞白血病发病的分子生物学机制 .....	(23)
6	p53, RB 与 MDM2:细胞周期和细胞生长调控中的平衡与拮抗 .....	(26)
7	神经发育过程中的细胞间相互作用 .....	(30)
8	探寻生与死的途径 .....	(36)
9	cop9 信号传导复合体,一个普遍存在于植物和人体细胞中具有调控作用的蛋白复合体的研究进展及意义 .....	(41)
10	细胞凋亡重要调节蛋白 Bcl - 2 的结构变化和功能转换及其调控 .....	(47)
11	抑制性受体 SIRP $\alpha$ 与肿瘤抑制 .....	(58)
12	NOEY2 (ARHI)——卵巢癌及乳腺癌中发现的一个新的带印记的抑癌基因 .....	(62)
13	肿瘤细胞多聚腺苷酸聚合酶(PAP)的差异表达显示 .....	(73)
14	一个新的小鼠 STE20 家族激酶的克隆和鉴定 .....	(80)
15	野生型和功能缺陷型 RANTES Intrakine 转化的人外周血淋巴细胞的抗 HIV - 1 作用 .....	(90)
16	环境因子对生物钟基因表达的调控 .....	(104)
17	新的细胞骨架相关基因——JWA 的克隆、鉴定、序列分析、表达调节和组织分布研究 .....	(110)
18	非小细胞肺癌 17 号染色体微卫星不稳定性 .....	(120)
19	核酶抑制端粒酶活性的实验研究 .....	(125)
20	hTERT 基因反义核酸对 HL - 60 白血病细胞端粒酶活性的影响 .....	(132)
21	nm23 - H1 等位基因缺失与人非小细胞肺癌转移相关性研究 .....	(137)
22	基于 BCL - 2 结构的新型抗肿瘤药物研究 .....	(141)
23	IL - 3 和羟基脲协同诱导人红白血病细胞株分化及凋亡的研究 .....	(145)
24	凋亡细胞体外抑制 T 细胞活化 .....	(155)
25	WT1 基因表达对白血病细胞 p53 非依赖性细胞凋亡调控作用的研究 .....	(163)
26	乙酰胆碱酯酶特异性抑制剂 BW284C51 抑制无血清诱导的凋亡 .....	(170)
27	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 诱导人食管鳞状上皮癌 EC8712 细胞凋亡机制的分析 .....	(175)
28	丹参酮 II A 诱导 NB <sub>4</sub> 细胞凋亡及其分子机制的初步研究 .....	(179)
29	黑海参多糖对 $\beta$ - 淀粉样蛋白诱导的皮层神经元凋亡的保护作用 .....	(184)
30	TNF - $\alpha$ 诱导肝细胞凋亡在暴发性肝衰竭中的作用 .....	(190)
31	咖啡因对谷氨酸诱导神经元凋亡的保护作用 .....	(198)
32	分离纯化的线粒体诱导细胞核发生类似凋亡的变化 .....	(204)

33	在胡萝卜细胞胞浆提取物中能成功诱导小鼠肝细胞核凋亡.....	(209)
34	烟草细胞中凋亡相关核酸酶的激活与鉴定.....	(214)
35	增殖性玻璃体视网膜病变玻璃体切除物的细胞凋亡研究.....	(218)
36	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> 诱导玉米根尖细胞凋亡 .....	(224)
37	白血病抑制因子受体中 LIFR $\alpha$ 亚基、gp130 细胞内区参与白血病细胞 U937 内信号 分子 Stat3 的激活 .....	(228)
38	IL-6 相关的转录激活子活性研究 .....	(233)
39	人白介素 6 受体胞外区配体结合功能域活性部位三维构效关系.....	(239)
40	蓖麻毒素对肝癌细胞蛋白酪氨酸磷酸化及 P38MAPK 的影响 .....	(243)
41	青岛文昌鱼发育信号传导相关 <i>hedgehog</i> 基因的研究 .....	(246)
42	脑缺血再灌注后 p53 和 p21 在海马 CA1 区的选择性表达 .....	(253)
43	蓝光诱导的拟南芥下胚轴原生质体收缩与隐花色素 1、光敏色素及离子流动的相互 关系.....	(258)

# RNA 编辑:遗传信息的修饰

杨静华

美国耶鲁大学医学院

**【作者简介】** 杨静华博士 在加拿大蒙特利尔大学获博士学位,哈佛大学做博士后,现任美国耶鲁大学医学院助理教授、第四军医大学教授。先后从事 RNA 加工与催化机理和血管生长抑制因子研究,曾以第一作者在 *Nature*, *Science*, *PNAS* 和 *Biochemistry* 等期刊上发表文章,在 pre-mRNA 的编辑及机理的研究上具有重大贡献,曾获 1993 年度加拿大生物识别领域杰出青年奖。

RNA 编辑是生物体内对遗传信息再次加工和修饰的过程,是对遗传中心法则的修正。根据分子生物学的中心法则,蛋白质的一级结构即氨基酸序列编码在 DNA 上。在表达的过程中,储存在 DNA 上的这些遗传信息被准确地转录成信使 RNA,然后被翻译成蛋白质。但是现在我们知道,这是不完全的。至少有一些蛋白质个别序列不是编码在其基因的相应位置上。这些蛋白的信使 RNA 要经过 RNA 编辑过程,对其原来编码的遗传信息进行修正或编辑,才能产生有正确结构和功能的蛋白。

RNA 编辑原来是指在一些动质体(kinetoplastid)的线粒体中,一些 mRNA 的某些位置上插入了单个或多个嘧啶的过程。现在 RNA 编辑泛指转录后 RNA 上的修饰和加工,使得它所携带的遗传信息发生改变的过程。自从 1986 年发现 RNA 编辑以来,在植物及一些低等生物的线粒体或叶绿体中也发现了 RNA 编辑的存在。但在哺乳类中,截止目前只发现有两个 mRNA 经历了 RNA 编辑。一个是载脂蛋白 ApoB mRNA。另一个是谷氨酸受体 GluR-B mRNA。它们的 mRNA 被编辑的结果,导致了最终蛋白的序列、结构和功能的改变。对谷氨酸受体来说,这种改变与大脑的功能直接相关,并与许多人类大脑疾病相联系。因为谷氨酸受体在生物学中的重要作用,对它的机理研究从一开始就引起人们的极大重视。

## 1 细胞核内 A-I 型 RNA 编辑:谷氨酸受体 RNA 的编辑

我们知道,在中心神经节中有一类负责神经快速传递的谷氨酸受体,或称 AMPA 受体。这类受体有 4 个亚基(A~D)。其中只有亚基 B 组成的离子通道对钙离子是禁止的。经过比较发现,谷氨酸受体亚基 B 在于一个所谓的 Q/R 点上的氨基酸是精氨酸(R),而该亚基的基因组在这一点上只编码了谷氨酸(Q)。也就是说,这一点上谷氨酸的密码(CAG)可能在 RNA 水平上被转换或编辑成了精氨酸的密码(CGG)。1993 年,德国 Seeburg 实验室用细胞转染实验,确实观察到谷氨酸密码(CAG)在细胞内变成了精氨酸的密码(CGG)。

由于在 RNA 水平上将腺嘌呤 A 转换或编辑成鸟嘌呤 G 的机制有多种可能,如碱基切换,核苷转移,简单脱氨或脱氨加氨基化等。为了准确确定谷氨酸受体 RNA 编辑的生物化学机理,我们在 1994 年建立了第一个无细胞体外 RNA 编辑系统。即利用 T7 RNA 聚合酶,在体

外转录出谷氨酸受体 RNA 前体,并用细胞核抽提物来模拟细胞的环境,让它与体外合成的 RNA 相互作用。然后回收谷氨酸受体 RNA,分析 RNA 在编辑点上碱基的变化。实验结果证明,在细胞核抽提物中确实存在着一种活性,它能准确地将谷氨酸受体 RNA 在 Q/R 点上的谷氨酸密码变成精氨酸的密码。在此基础上,我们利用 RNA 连接技术,将谷氨酸受体 RNA 在 A-G 转变处的碱基进行点标记。经过体外编辑,然后回收点标记的谷氨酸受体 RNA,用 RNase P1 将其切成均一的 5' 单磷酸核苷酸。然后用薄层层析的方法鉴定和分析转变点上的碱基变化。

由此我们得出了以下结论。谷氨酸受体亚基 B 的形成,是通过谷氨酸受体 RNA 特异的腺嘌呤脱氨反应完成的。该过程是将 GluR-B RNA 在编辑点上的腺嘌呤(A),特异地转换成次黄嘌呤(I),从而改变了谷氨酸受体蛋白的遗传密码。已知在 RNA 中的次黄嘌呤核苷,在逆转录以及蛋白质翻译过程中一般被认作鸟嘌呤(G),而不是腺嘌呤(A)。这就解释了为什么谷氨酸受体亚基 B 在 Q/R 点上的谷氨酸密码(CAG)变成了精氨酸的密码(CGG)。紧接着,Emeson 和 Keller 实验室用类似的方法也证实了我们的结论。

同时我们指出,在细胞中存在着一种谷氨酸受体 RNA 特异的 RNA 腺嘌呤脱氨酶。很巧,在这之前不久,Uta 大学的 Bass 实验室在青蛙中发现了一种双链 RNA 腺嘌呤脱氨酶,并且克隆了其 cDNA,给名 dsRAD 或 DRADA。它能将双链 RNA 中的腺嘌呤转换成次黄嘌呤。由于谷氨酸受体 RNA 也具有局部双链 RNA 结构,人们普遍认为 dsRAD 或 DRADA 就是司职谷氨酸受体 RNA 编辑的腺嘌呤脱氨酶。我们的研究结果表明事实并不是这样。体外分析、竞争实验和亲和层析分析结果清楚地表明,谷氨酸受体 RNA 腺嘌呤脱氨酶与 dsRAD 或 DRADA 不同。它是一个新的并且是谷氨酸受体 RNA 特异的 RNA 腺嘌呤脱氨酶。不管是在体内还是体外,dsRAD 或 DRADA 都不能编辑谷氨酸受体 RNA。继我们的发现不久,德国 Seeburg 实验室从小鼠中克隆了一个与 dsRAD 或 DRADA 不一样的 RNA 腺嘌呤脱氨酶,并证明它可以编辑谷氨酸受体 RNA,给名 RED1。接着我们从 HeLa 细胞中,克隆了人的谷氨酸受体 RNA 特异的 RNA 腺嘌呤脱氨酶,简称谷氨酸受体 RNA 编辑酶或编辑酶。我们将小鼠和人的编辑酶在多角体表达系统中表达,证明了这个编辑酶在体外可以非常有效地将谷氨酸受体亚基 B 的 Q/R 点上的腺嘌呤转换成次黄嘌呤。

通过计算机分析,发现这个谷氨酸受体 RNA 编辑酶含有非常保守的腺嘌呤脱氨催化活性域和两个双链 RNA 结合域、一个核内分布信号。其中两个双链 RNA 结合域对谷氨酸受体 RNA 编辑活性是不可缺少的。而且在催化活性域下游,存在着一个未被确定的功能域。目前,关于该编辑酶的其他功能域以及结构与活性的关系,还有待于进一步研究。必须指出,细胞内存在的 RNA 编辑酶可能不止一个,它所编辑的 RNA 也可能不止一个。我们根据初步的研究结果推断, RNA 编辑酶很可能是一个家族,每一家族成员司职某一类 RNA 的编辑。另外, RNA 编辑酶在体内的分布具有组织特异性。有关它在发育和细胞循环过程中的作用也已经引起同行的极大关注。我们正在与美国哥伦比亚大学的 Axel 教授合作,进行 RNA 编辑酶的转动物模型(knock-out)的研究。希望看到 RNA 编辑酶在小鼠身上的表型,确定 RNA 编辑酶和 RNA 编辑过程在生物体内的意义。

## 2 细胞核内 C-U 型 RNA 编辑: ApoB RNA 的编辑

早在 1980 年,人们就已经知道哺乳动物载脂蛋白(apolipoprotein)存在着两种形式, ApoB



-100 和 ApoB-48。后来经过分析它们的氨基酸序列,发现 ApoB-100 和 ApoB-48 来自同一个基因。它们的 mRNA 序列只差一个碱基。即在 ApoB-100 的第 6 666 位上是一个胞嘧啶,与基因组上一样。而在 ApoB-48 的同一位置上却是一个尿嘧啶。这个碱基的变化产生了一个终止码,使得翻译提前终止,形成了一个比 ApoB-100(512 kDa)小一半以上的 ApoB-48(241 kDa)。这两个蛋白在体内的生物功能和分布完全不一样:ApoB-100 主要分布在肝脏中,司职胆固醇的调节;ApoB-48 主要分布在小肠中,司职脂肪的吸收。显然,对 ApoB RNA 在此处的胞嘧啶向尿嘧啶的转变的研究,具有重要的理论和实际意义。

为了证实 ApoB 中的碱基转变是在 RNA 水平上完成的,必须建立了体外 ApoB RNA 编辑系统。在体外用编辑系统中,人们可以用同位素直接标记 6 666 位上的胞嘧啶,观察它的变化经过。体外实验很快证实了 ApoB RNA 确实经历了 RNA 编辑。1993 年,由体外实验揭示了这个过程可能是通过胞嘧啶的脱氨过程来完成的。而且,很快克隆了参与这个脱氨过程的蛋白质-RNA 胞嘧啶脱氨酶。尽管 RNA 胞嘧啶脱氨酶本身不能将 ApoB RNA 的胞嘧啶转变成尿嘧啶,但它含有胞嘧啶单核苷酸脱氨酶的催化域。在鸡或青蛙细胞抽提物存在下,这个酶确实可以将 ApoB RNA 的胞嘧啶转变成尿嘧啶。证实了这个 27 kDa 的蛋白质是 ApoB RNA 编辑酶的一个催化亚基,命名 Apobec-1。

截止目前,人们已经从人,兔,小鼠中找到了这个酶。与谷氨酸受体 RNA 编辑不同的是, ApoB RNA 编辑酶可能是一个复合物。即 Apobec-1 酶本身不能识别 ApoB RNA 的编辑点。在一些辅助因子的存在下,它能与 ApoB RNA 的编辑点形成一个大约 27 S(1 400 kDa)的复合体。这个复合体可以特异地识别 ApoB RNA 中的一个富含 AU 的区域,约有 11 个核苷酸。这个序列被称为 ApoB RNA 编辑酶的“停泊”序列。如果用这 11 个核苷酸序列在基因库中寻找,可以找到上百个可能的“停泊”序列。它们都可能被 ApoB RNA 编辑酶所编辑。另外,在哺乳类动物中不表达载脂蛋白 ApoB 的组织里,仍然可以检测到 Apobec-1 酶。这些事实说明, ApoB RNA 编辑过程还可能编辑其他 RNA。尽管这使得 Apobec-1 酶在降低人类低密度脂蛋白(LDLs)方面的应用变得复杂化,但说明 C-U 型 RNA 编辑的生物功能比我们想像的更为重要。

### 3 线粒体内的插入型 RNA 编辑

前面介绍的 RNA 编辑是通过 RNA 碱基的修饰来改变遗传密码的,它们不涉及 RNA 磷酸骨架的断裂和连接。在一些动质体低等生物(如锥虫)的线粒体中还存在着另一种 RNA 编辑。这种 RNA 编辑将一些线粒体 mRNA 在某些特定的位置切断,接上一个或多个尿嘧啶,然后再将其连接起来。由于这种 RNA 编辑需要对 RNA 磷酸骨架进行切割和连接,我们把它叫做 RNA 的插入编辑。在有些成熟的线粒体 mRNA 上,这种插入的尿嘧啶的个数几乎是原来 mRNA 的一半以上,而且都在蛋白质的编码区。这样成熟的 mRNA 的翻译产物,与原来 mRNA 基因编码的蛋白质完全不同。显然,大量的遗传信息并没有储存在原来 mRNA 的基因上,而是通过 RNA 编辑的途径后加上去的。那么,这种 RNA 编辑所依据的遗传信息是从那里来的呢?

在 1990 年, Simpson 教授等发现,这种尿嘧啶的插入是在一个向导 RNA(gRNA)的指引下进行的。向导 RNA 上储存着尿嘧啶插入位点的信息。这个向导 RNA 的 5'端的序列可以通过碱基配对与被编辑的线粒体 mRNA 的插入位点下游结合。而且,向导 RNA 的 3'端含有

5-24 个尿嘧啶的尾巴。RNA 插入编辑过程中将向导 RNA 的 3' 端的尿嘧啶转移到了线粒体 mRNA 的插入点上。这种向导 RNA 与被编辑线粒体 mRNA 通过碱基配对形成的 RNA 嵌合体是 RNA 编辑过程的关键步骤。诺贝尔奖获得者 Cech 教授提出了一个与 RNA 剪接过程类似的机制。即该 RNA 编辑过程是通过几次磷酸酯转移反应, 将向导 RNA 的 3' 端的尿嘧啶转移到线粒体 mRNA 的插入点上的。这种机制隐含着 RNA 催化的可能性。但是体外 RNA 编辑实验却支持了一种酶学催化机制。该 RNA 编辑的第一步是由一个特异的 RNA 内切酶将 mRNA 在插入点切开, 加入一个尿嘧啶后再由 RNA 连接酶将 mRNA 连接起来。新加入的尿嘧啶增加了 mRNA 在此处与向导 RNA 的碱基配对, 并为下一次插入编辑做好了准备。重复插入尿嘧啶的结果, 使得 mRNA 在此处与向导 RNA 的碱基配对不断增加。所以, 编辑过的 mRNA 与向导 RNA 的 5' 端形成完善的碱基配对。换句话说, RNA 编辑所依据的遗传信息是储存在向导 RNA 5' 端的序列上的。

有两种可能的机制将尿嘧啶加到 mRNA 的切口处: 一是由 RNA 连接酶将向导 RNA 的 3' 端的尿嘧啶与切口处 mRNA 的 5' 端连接, 再由 RNA 内切酶在尿嘧啶后切断。这样, 将一个尿嘧啶留在了 mRNA 的切口处。经过连接后完成了一次尿嘧啶的插入。另一种可能是由末端尿嘧啶转移酶(TUTase), 将向导 RNA 的 3' 端的尿嘧啶直接转移到切口处 mRNA 的 3' 端。再由 RNA 连接酶连接完成一次尿嘧啶的插入。要区分这两种可能性, 必须对参与 RNA 编辑的组分进行分离和分析。

迄今, 在线粒体中已经发现了几百个向导 RNA。这些向导 RNA 决定着一系列的 mRNA 能否翻译出正确的蛋白质。值得注意的是, 在实验室条件下, 这些需要向导 RNA 来编辑的 mRNA 及相应的蛋白质并不是锥虫生存所必须的。这说明在锥虫线粒体中, 向导 RNA 指导的 RNA 编辑是非常不稳定的。这也说明为什么还没有在毛基体原生动物的线粒体以外的任何生物中发现这种尿嘧啶插入型的 RNA 编辑。尽管这种 RNA 编辑具有重要的理论意义, 它在应用方面的潜力还有待于进一步的研究。

#### 4 其他形式的 RNA 编辑

近年来在植物线粒体以及叶绿体中也发现了 RNA 编辑的例子。比如在一种月见草 *Oenothera berteriana* 中已经发现近 500 个编辑点。通过用同位素标记的 RNA 在体外与线粒体抽提物作用, 已经证明这些 RNA 编辑大部分类似于 ApoB mRNA 的 C-U 型 RNA 编辑。它们也是序列特异性的。所不同的是, 在这些 RNA 编辑点附近, 没有所谓 RNA 编辑酶的“停泊”序列。目前对其机制还只能猜测。一种可能是类似于 ApoB mRNA 编辑, 但需不同的辅助因子。这样使它具有不同的序列特异性; 另一可能是类似于插入编辑, 但需不同的向导 RNA。区别这两种可能性, 要等到克隆了这些辅助因子或向导 RNA 以后才能定论。

曾经报道过在哺乳类 Wilms 肿瘤的 WT1 基因在 RNA 水平上存在着 U-C 转变。它暗示着一种 U-C 型 RNA 编辑过程。这一转变, 降低了 WT1 基因产物(成肾细胞瘤的抑制蛋白)的活性。我们知道, WT1 基因的缺陷伴随着儿童肾的恶性发育。所以对它的研究本身就具有重要价值。但是我们已经证明过, A-I 脱氨型 RNA 编辑过程是不可逆的。所以, U-C 型 RNA 编辑机制可能完全不同于脱氨的逆反应。理论上讲, 它可以通过 CTP 合成酶或通过转氨基过程来实现。

另外, 有人曾经报道过人类半乳糖苷酶(alpha) mRNA 可能经历了 RNA 编辑过程, 使得

一个尿嘧啶变成了腺嘌呤,即一个可能的 U - A 型 RNA 编辑。从化学上讲,如果没有 RNA 磷酸骨架的断裂和连接,这种转变是困难的。糖苷键的断裂和连接导致碱基的转换的可能性也可能存在。

总而言之,对于和 A - I 型和 C - U 型以外的 RNA 编辑,在目前还缺乏令人信服的证据。相信随着有效的体外 RNA 编辑系统的建立,这些问题会很快得到回答。

## 5 RNA 编辑的发展

RNA 编辑是 RNA 转录后加工的一个崭新的领域分支。尽管在一些低等生物和植物的线粒体中发现了各种机制复杂不一的 RNA 编辑,人们更多的兴趣开始转向哺乳类动物中的 RNA 编辑。对发生在细胞核内的 ApoB 和谷氨酸受体 RNA 的编辑而言,已经找到了司职催化编辑的 RNA 脱氨酶。而要解决的问题是这些 RNA 脱氨酶如何识别其各自的 RNA 底物。这种特异性识别可能形成细胞核内对基因表达的新的调控层次,因而对它的研究显得非常重要。对 ApoB 来说,这种特异性显然是来自于那些辅助因子。鉴定和克隆这些辅助因子将是未来几年的研究热点。对谷氨酸受体来说,有两种可能性。一是 RNA 腺嘌呤脱氨酶本身就具有特异识别 RNA 底物的能力。这样,不同的 RNA 可能需要不同的腺嘌呤脱氨酶,也就是说可能存在着一系列的 RNA 腺嘌呤脱氨酶,它们各司其职某一 RNA 或某一类 RNA 的编辑。现在已经发现了几种 RNA 腺嘌呤脱氨酶的异构体。我们目前还不能排除谷氨酸受体 RNA 的编辑也需要一些辅助因子的可能性。所以,除了鉴定和克隆 RNA 腺嘌呤脱氨酶的异构体之外,还必须考虑辅助因子对 A - I 型 RNA 编辑的影响。

寻找新的编辑 mRNA 是摆在我们面前的另一个热门科题。须知,已知的 A - I 和 C - U 脱氨型 RNA 编辑都是被偶然发现的。还没有人对细胞内的 mRNA 编辑进行系统地分析和研究。我们根据一些观察到的现象推断,在真核细胞内还存在着大量的 mRNA,它们所携带的遗传信息都经历了 A - I 脱氨型 RNA 编辑。我们的根据有以下几个:(1)在大部分体细胞内都可以检测到 RNA 编辑酶,而谷氨酸受体 RNA 只存在于神经细胞内;(2)已发现几种 RNA 编辑酶,但还没有找到被编辑的 RNA 底物。(3)初步研究表明,可被 RNA 编辑酶识别的底物 RNA,可以是很小的 RNA 区域。所以很多 RNA 都可能满足要求。已经有报道,5 - 羟色胺受体和一些钾离子通道及人类丁型肝炎病毒都可能包括 A - I 脱氨型 RNA 编辑过程。所以,在哺乳类动物细胞核中 mRNA 的编辑是一个普遍现象。当人们在基因的克隆分析时,如果发现基因组序列与 cDNA 序列不同的时候,应该首先想到是否存在着 RNA 编辑过程。

尽管 RNA 编辑还只是一个崭新的生物学基础领域,可是它在生物医学应用方面却蕴藏着极大潜力。这是因为, RNA 编辑本身是在 RNA 水平上对遗传信息的再次加工和修饰。研究和掌握 RNA 编辑的机制和理论,使得我们可能运用它改变和调控某一特定的基因产物,从而达到基因调控和基因治疗的目的。

# 程序性死亡机制的新模式

## ——由 PTK - STAT 调控死亡基因表达

傅新元

美国耶鲁大学医学院病理系

【作者简介】 傅新元博士 在美国哥伦比亚大学获博士学位,洛克菲勒大学做博士后,现任美国耶鲁大学副教授。长期从事肿瘤细胞的分子生物研究,在生长因子和生长因子受体研究的基础上,首先发现受酪氨酸激活的转录因子 - STAT,并对其信号传导机制进行了深入探讨,有关文章发表在 *Nature*, *Science* 等期刊上。

一个有生命的细胞是在不断接受细胞信号的刺激,并对其作出反应。在这些信号中很重要的一部分是多肽信号物质,例如各种激素,生长因子,细胞因子,神经递质,抗原和细胞基质蛋白。细胞代谢、增殖、分化、及各种表型都受到这些多肽配体的调控。这些多肽配体的信号转导依赖于细胞表面特异性受体。配体首先与细胞表面的受体结合,然后通过细胞内结构域引发一系列链式反应,这一反应包括酶活性的变化和(或)与信号蛋白相偶联,最终可导致基因表达的变化。

一个活细胞在其发育、成形过程中,还可以细胞内外信号产生响应,发生程序性死亡或凋亡(Ellis et al, 1991; Thompson, 1995; Vanx and Korsmeyer, 1999; Wyllie et al, 1980)。程序性细胞死亡与其他细胞死亡类型的主要区别是死亡基因的参与。早在 30 多年前,人们就发现在细胞发育成型过程中发生的细胞死亡,需要基因的表达(Tada, 1966)。因此一个特殊的基因表达过程,是诱发凋亡所必需的。

众所周知,来自细胞表面受体的信号可以调节细胞的生存与死亡。通过研究肿瘤坏死因子受体(TNFR)FAS(CD95)相关的细胞表面蛋白,一个细胞死亡信号的传递过程被显示出来。(Ashkenazi and DiXit, 1998; Nagata and Golstein, 1995)。TNFR/Fas 可以诱发一个信号级联反应,导致蛋白酶的激活,继而发生蛋白水解反应和细胞死亡。诱发凋亡最关键的信号分子是半胱氨酸蛋白酶家族的 caspase 家族(Alnmri, 1996; Salvesen and DiXit, 1997; Thornberry and Lazebnik, 1998),其重要性已经通过对秀丽隐杆线虫(*Caenorhabditis*)死亡基因 *ced-3* 的克隆和功能分析得以认识(Ellis et al, 1991; Yuan et al, 1993)。

凋亡也受到 Bcl-2 基因家族的调控。Bcl-2 基因首先是通过克隆染色体 14-18 转位断裂点得以发现的(Korsmeyer, 1999),这一家族的某些成员(Bcl-2, Bcl-xL)抑制凋亡,而另一些家族成员(Bax, Bcl-xs, Bad)则可以促进凋亡(Reed, 1995)。Bcl-2 基因家族中某些基因的突变或异常调控能够影响细胞存活和导致肿瘤发生。然而关于 Bcl-2 家族基因如何受到调控仍不清楚。

是否由细胞因子(如酪氨酸激酶)和基因表达所引发的信号能够与凋亡相联系?蛋白酶和其他死亡基因是如何受到调节的?为什么某些细胞对诱发凋亡的刺激很敏感?细胞因子和其

他信号分子如何调控死亡基因的表达? 有理由设想, caspase(半胱天冬酶)家族蛋白能够受到特异转录因子的调控, 然后进一步受到细胞因子引发的信号通路的调节。换言之, 这些死亡基因的调控可能会提供一个线索, 即特殊信号转导程序的激活如何导致细胞死亡发生。死亡基因表达或抑制的程度可能会决定一个细胞的命运——死亡或存活。尽管在诱导凋亡过程中已有了许多重要“角色”得阐明, 但是关于死亡基因如何受到调控, 目前仍不是很清楚。

最近的研究显示, 信号转导和转录活化蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT), (Darnell et al, 1994; Fu, 1995)能够调节 caspases 的表达, 以及诱发凋亡以作为对蛋白酪氨酸激酶(protein tyrosine kinases, PTKs)的响应。这一发现提供了一条新线索认识通过 caspase 基因表达的调控来诱发和加重凋亡发生的机理。由于在细胞与多肽配体病理因子和其他刺激发生反应时, PTK-STAT 通路可以被激活, 因而设想, 通过这一途径调节细胞凋亡可能会有广泛的生理和病理意义。

考虑到本文的读者, 我将简单回顾 PTK-STAT 通路的发现史, 然后将讨论细胞因子和 PTK 诱发凋亡方面的进展。我将提出一个 PTK 诱发凋亡机理的假设。还将讨论 STAT-caspase 在调节程序性细胞死亡的重要性。

## 1 PTK 活化诱发的多重信号通路和细胞效应

重要的问题是除“死亡受体”外, 其他细胞表面受体是否以及如何调节程序性细胞死亡。许多生长因子和细胞因子通过激活 PTKs 转化信号。大多数生长因子受体内都具有酪氨酸激酶结构域, 因而细胞因子受体能够与细胞内酪氨酸激酶偶联。通过一些介质和衔接于酪氨酸激酶能进一步激活一系列下游丝氨酸/苏氨酸激酶, 后者又能进一步刺激细胞核和细胞浆中转录因子(Karin and Hunter, 1995; Schlessinger and Vllrich, 1992)。

大量的证据表明, 激酶级联反应通路在细胞分化, 增殖和生存方面起着十分重要的作用。例如由配体-受体、二聚体激活的 PTKs 能够导致一系列下游信号通路的激活, 包括 PI3 激酶通路和 Ras-Raf-MAP 激酶通路。PI3 激酶和 MAP 激酶被认为可以介导细胞生存和细胞分裂反应(Franke et al, 1997; Schlessinger and Vllrich, 1992; Van der Geer et al, 1994)。大多数细胞因子和生长因子能够激活 PTK-Ras-MAP 激酶和 PTK-PI3 激酶通路; 这样, 它们可以作为促分裂剂作用各种细胞。

剥夺生长因子或细胞因子, 可以导致细胞生长停止或凋亡。因此生长因子, 例如 IGF-1, EGF 和 FDGF 又被认为是存活因子。大部分下游信号蛋白, 例如 Ras, Raf 和核转录因子(Fas, Jun, Myc 等)被认为是癌基因(Karn and Hunter, 1995)。现在确信 PTK 与促进细胞增殖和存活有关。

另一方面与上述观点相反, 许多证据显示, 某些导致 PTK 活化的生长因子和细胞因子能够诱发凋亡, 其中干扰素(IFN)能够诱导细胞周期停止和细胞死亡(Kimchi, 1992)。令人不解的是作为重要的生长因子之一 EGF 也能诱发某些哺乳类动物细胞发生凋亡(Brabyn and Kleine, 1995; Buick et al, 1991)。此外其他许多细胞因子例如 IL-2 和 IL-6 可能也存在诱发凋亡的潜能(Hirano et al, 1997; Lenardo, 1991)。因此细胞因子和 PTK 信号转导可能在细胞生长、存活方面具有双重作用。

## 2 PTK - STAT 通路

对于干扰素诱发基因表达机理方面的研究显示了一条从细胞表面受体到转录因子的直接信号通路(Darnell et al, 1994; Fu, 1995; Leonard and O'shea, 1998)。在这条道路中, STAT 介导了信号转导。STAT 具有 Src 同源区 2(SH2)结构域, 能够直接与酪氨酸磷酸化过的受体结合(Fu, 1992, Fu and Zhang, 1993; Greenlund et al, 1994; Stahl et al, 1995)。然后, STAT 蛋白被 PTKs(如 JAK 酪氨酸激酶)磷酸化和活化(Fu, 1992; Fu and Zhang, 1993; Ihle et al, 1995; Muller et al, 1993; Schindler et al, 1992; Velazquez et al, 1992)。被激活的 STAT 转换成有活性的转录因子, 并转移至核内, 可与核 DNA 结合因子形成一个有活性的转录复合体从而调控细胞的基因表达(Darnell et al, 1994; Fu et al, 1990; Kessler et al, 1990)。

虽然上述信号通路首先在干扰素体系中发现, 但许多研究已经阐明, 绝大多数细胞因子和生长因子, 包括 EGF, PDGF, CSF - 1, 胰岛素, IL - 2, IL - 3, IL - 4, IL - 5, IL - 6, IL - 7, IL - 9, IL - 10, IL - 11, IL - 12, CSF, GM - CSF 能够激活直接的 STAT 信号通路(Frank et al, 1995; Fu and Zhang, 1993; Gaffen et al, 1995; Hou et al, 1995; Ihle et al, 1995; Jacobsen, et al, 1995; Larner et al, 1993; Leonard and O' Shea, 1998; Quelle et al, 1995a; Ruff - Jamison et al, 1995; Sadowski et al, 1993; Silvennoinen et al, 1993)。到目前为止已经有 6 种以上 STAT 蛋白家族成员在高等真核细胞中被发现, 这些 STAT 蛋白被认为, 特异性地对不同的细胞因子和细胞外信号产生响应(Darnell, 1997; Leonard and O' Shea, 1998)。

Jak 家族酪氨酸激酶最初被认为是 STAT 蛋白的激活物(Ihle, 1995; Muller et al, 1993; Velazquez et al, 1992)。后来发现许多酪氨酸激酶, 例如 EGF 受体酪氨酸激酶, Src 激酶也显示能够直接激活 STAT 蛋白(Fu and Zhang, 1993; Quelle et al, 1995b; Yu et al, 1995)。我们最近的研究也显示 FGF 受体酪氨酸激酶, Lck 激酶, FAK 和其他酪氨酸激酶也能激活 STAT 蛋白(Su et al, 1997; Welte et al, 1999)。在生理条件下, 大多数蛋白酪氨酸激酶都可能去激活 STAT 通路, 因此 PTK - STAT 通路可能是一条对各种多肽配体刺激产生反应的常规通路。

## 3 PTK - STAT 诱导 caspase 和凋亡

自最初发现 STAT 信号通路后, 我们最先考察了该通路对细胞功能的重要影响。首先, STAT 蛋白的活化能否影响细胞周期? 业已发现, 某些细胞系, 例如 A431 和 MDA - MB - 468 等细胞的生长可以受到 EGF 的抑制。在这些细胞系里, EGF 能够激活 STAT 蛋白, 其作用与 IFNs 相当。因而推测 STAT 在受到 EGF 和 IFNs 激活后可以引起细胞生长停止, 换言之, STAT 通路可能具有负性调控细胞生长的作用。采用 STAT1 缺乏细胞系所做实验的结果显示 STAT, 特别是 STAT1 能够负性调节细胞生长(Chin, 1996; Bromberg et al, 1996)。有趣的是, 有结果显示细胞周期蛋白抑制物, 例如 p21/WAF1 可以通过 STAT 通路发生上调, 结果导致细胞生长停止(Bellido et al, 1998; Baccaccio et al, 1998; Chin, 1996, Matsumara et al, 1997, Xie et al, 1997)。

另外也注意到, STAT 的激活不仅可以导致细胞生长的停止, 而且可以增加细胞因子引发的细胞的死亡(Chin, 1996)。我们最初的观察显示, STAT 活化引起的凋亡, 常常与一些细胞系 EGF 受体高表达相关。通常情况下, 在许多不同细胞系细胞中, 或许由于存在特异性抑制物, EGF 并不激活 STATs(Iwamoto et al, 1998), 然而在这些同样的细胞系里, EGF 受体自身

磷酸化和 MAP 激酶活性却完全正常。在一些高表达 EGF 受体的癌细胞系(例如 A431 和 MDA-MB-468 细胞)其特异性 STAT 活性抑制物不足以抑制 EGF 受体,从而 EGF 可以活化 STAT 通路。这些细胞受到 EGF 处理后,可以发生凋亡。这种细胞凋亡的产生和 STAT 的活化直接相关。

探讨活化后 STAT 诱发凋亡的细胞基因表达是非常必要的,在许多我们已经研究过的基因中,ICE(caspase-1)在经 IFN- $\alpha$  或 EGF 处理后,呈现明显的通过 STAT 地向上调节。另外可以观察到 ICE 的分别产物 P10。在 U3A 突变细胞中,缺乏 stat1 蛋白 IFN- $\alpha$  不诱导其 ICE 基因的表达。然而当 STAT1 基因被引入这些细胞时,IFN- $\alpha$  又可恢复其诱导凋亡的功能。因而我们认为 STAT 通路,是 IFN- $\alpha$  诱导 caspase 表达以诱发凋亡的一条必需的通路(chin et al, 1997)。我们最近的一些研究结果也显示,通过 STAT 通路,其他 caspases 也可以发生向上调节。有报道认为 stat1 是 caspase(constitutive expression)表达组成型所必需的(Kumar et al, 1997)新近这一作用可能也是通过 stat1 实现的(Der et al, 1998; Xu et al, 1998)。

#### 4 尚待解决的问题

到目前为止,我们仍不知道 ICE 基因或其他 caspase 是如何受到 STAT 蛋白调节的。在 MDA-MB-468 细胞中,STAT 诱导 ICE mRNA 表达发生得非常快(1 h 内),表明 STAT 可能直接调节 ICE 基因的表达。在其他细胞中 ICE 基因诱导表达发生得非常慢,提示存在间接诱导机制。另一可能性为通过干扰素调节因子 1(IRF-1)来调节(Taniguchi et al, 1995)。IRF-1 是细胞因子经 STAT 通路诱导的原始基因(Fujita et al, 1989; Pine et al, 1994)在放射性和 DNA 损伤诱发的 ICE 表达中,有 IRF-1 的参与干扰素刺激效应元件(Tamura et al, 1995)。我们已经在 ICE 基因 5'-侧翼区鉴定了几个 STAT 结合位点或(interferon-stimulated response element, ISRE)样序列。这些启动子元件的功能尚不清楚。

我们还发现,在 ICE-/- 细胞中,IFN- $\alpha$  诱发的凋亡响应明显受到抑制(Chin et al, 1997)。这一发现也可佐证 IFN- $\alpha$  诱导的凋亡需要 ICE 参与。在 ICE-/- 小鼠上发现,ICE 对生长发育并不是必需的(Kuida, 1995; Li et al, 1995),仅与导致凋亡发生的几个信号有关。例如 DNA 损伤诱导和 IRF-1 介导的凋亡(Tamura et al, 1995), Fas 诱导的凋亡(Kuida, 1995), 粒酶-B(granzyme B)诱导的凋亡(Shi et al, 1996), 哺乳类表皮细胞的细胞膜外基质降解诱导的凋亡(Boudreau et al, 1995)和胸腺细胞的自身死亡,以及 caspase 11 介导的凋亡(Wang et al, 1998)。一项最具说服力的资料显示,在撤除生长因子后,ICE 是感觉神经元发生凋亡所必需的(Friedlander et al, 1997)。很可能由细胞因子所致的 ICE 表达的升高将导致 caspase 的激活,最终导致细胞死亡。ICE 表达与 EGF 和 IFN- $\alpha$  诱发的凋亡有关,但这并不表明 ICE 是唯一的基因,ICE 可能是受 PTK-STAT 调节的最初的 caspase,其他 caspase 成员和其他死亡基因也可以是受调节的靶位点。例如, Fas 与 Fas 配体同样是 STAT 蛋白的靶点(Xu et al, 1998)。因而 STAT 介导的凋亡一定是多靶基因活动的过程。STAT 对 ICE 的调节提供了这一新假说的第一个证据:即 PTK-STAT 能够参与调控凋亡。

我们的研究最先显示 stat1 参与了 IFN 和 EGF 诱导的凋亡,stat1 仅仅是具有诱发凋亡潜能 STAT 家族众多成员中的一员。在不同条件下,其他 STAT 成员也可能发挥诱导凋亡的作用。其中 STAT3 在 IL-6 诱导的凋亡中扮演重要角色(Minami et al, 1996)。虽然某些 caspase(CPP32/caspase-3)可能不受 STAT 蛋白的调节(Chin et al, 1997),但是其酶活性可能会

受到其他 caspase 的活化。由于不同 STAT 和 caspase 成员所具有众多不同功能,因而可以解释 STAT 或 caspase 中一切成员的无效突变,在发育过程中可能不会引起明显缺陷(Durbin et al, 1996; Kuida, 1995; Li et al, 1995; Meraz et al, 1996)。

由于 PTK - STAT 通路在细胞对于生理、病理刺激反应中起着关键作用,因而 PTK - STAT 通路过度活动可能是引发某些疾病、发育缺陷或凋亡的原因。如同 JAK 和 EGF 受体激酶, FAK FGF 受体酪氨酸激酶能够激活 stat1 进而诱发凋亡。在正常情况下的活化 STAT 并不诱发凋亡,因其作用很弱,同时生存信号很强。只有在生存信号减弱时,STAT 的活化才可能促进凋亡的发生。

## 5 在细胞生长存活时细胞因子双重活性的分子机制

我们曾经建议,受到蛋白酪氨酸激酶活化的 STAT 能够诱发 caspase 表达和引起凋亡。这些发现有什么重要意义呢?

许多生长因子和细胞因子在细胞生长和生存方面有双重效应(Sporn and Roberts, 1988)。IL-6 刺激肝细胞分化和防止凋亡;但是 IL-6 抑制某些骨髓病细胞和分化 B 细胞的生长并诱发其发生凋亡(Almeyer, 1997; Minami, 1996)。如同 EGF, DDGF 既促进某些细胞增殖和生存,又可抑制某些细胞生长,加速其凋亡(Kim et al, 1995)。细胞因子的这种双重作用的分子机制是什么?一种工作模型便是,每一种 PTK 激活的细胞因子可以同时引发多条信号通路,它们在介导细胞生长方面可以有正性和负性两种截然不同的效应。因而不论细胞因子促进或是抑制细胞生长,都可以通过正性或负性的信号强度来确定,具体说来: Ras - MAP 激酶和 PI3 - Akt 激酶通路的激活能够促进细胞生长存活。与此相反, STAT 通路的激活(特别是 STAT1)能够导致细胞生长停滞或死亡(通过诱导 CDK 抑制物和 caspase)。细胞内环境的稳定需要在生长/生存和停滞/死亡信号间维持平衡。不同的细胞可以有不同的动力学状态,因而有不同的表型。

以 EGF 为例, EGF 在许多细胞内并不激活 STAT 通路(Iwamoto et al, 1998),但是在这些细胞中 EGF 的确可以激活 MAP 激酶通路。因而阳性信号占主导,这些细胞在 EGF 作用下增殖、存活。然而对于 A431 或 MDA - MB - 468 细胞, STAT 通路对于 EGF 要敏感得多,因而 CDK 抑制物和 caspase 受到高度诱导,进而超过阳性信号,最终导致细胞停滞和死亡。因此 EGF 能够通过活化 STAT 通路和 CDK 与 caspase 的表达,条件性激活负性信号通路。

因而,多肽配体激活的 PTK 信号不仅能够转导增殖与存活信号,而且在某些情况下可产生抗增殖和细胞死亡信号, TNF -  $\alpha$  也具有两种作用相反的通路,通过激活蛋白酶级联反应诱导凋亡,或者活化 NF -  $\kappa$ B, 后者则可抑制凋亡(Beg 1996; Liu, 1996; Van Antwerp et al, 1996; Wang et al, 1996)与 PTK - STAT 不同, TNF -  $\alpha$  诱导的凋亡通常不需要基因的表达。

## 6 撤除生长因子或血清后诱发凋亡的一些疑问

PTK 信号通路自身导致凋亡发生的新概念,对尚未解决的许多有关细胞死亡之谜可能具有更深层的意义。剥夺细胞生长所必需的细胞因子,生长因子或细胞基质蛋白所诱发凋亡的机理, Roff 认为是一种自然发生(default)机理(Raff, 1992)。细胞只能在生长因子存在的环境中生存。那么,这种自然死亡的分子基础是什么?这种自然发生的细胞死亡是否亦受到信号通路的调节和影响?何种介质介导了这种自然死亡的机理?上述问题尚无答案。



由剥夺生长因子所诱发的细胞死亡,可以发生在发育过程中。许多退行性病变被认为是由自发性凋亡所致,与剥夺生长因子后引起的细胞死亡相似(Thompson, 1995)。

一个关键的问题是,由细胞因子诱发凋亡的分子机理,可否在剥夺细胞因子后自然诱发细胞死亡。存在或缺失细胞因子与生长因子所诱发的凋亡中的分子机理是什么?是否这两种截然不同的现象具有一种共同的分子机制?

## 7 剥夺生长因子诱发凋亡的假设

如前所述, TNF/FAS 介导的凋亡不需要基因表达。然而越来越多的研究发现,许多情况下凋亡的发生与特殊的信号分子有关。最典型的例子是剥夺生长因子后,所诱发的凋亡,其信号分子明显不同于 TNF/FAS,它是一个缓慢的过程,基因的上调与下调均可能发生。但是其信号传递过程与机理仍不清楚。

关于自然发生引起凋亡的概念很吸引人,但其分子基础仍不清楚,可以认为一定有一种介质或基因产物介导剥夺生长因子后所致的凋亡。这些潜在的基因到底是什么呢?另外是否这些基因的表达也受到某种信号通路的调控?已知不同的细胞由于“自然发生”引起凋亡的敏感性和阈值是不同的(Thompson, 1995)。这一阈值又是如何决定的?这些都是非常重要而基本的问题。如果我们能够发现剥夺生长信号分子所致凋亡的机理,则可能对许多凋亡重要现象作出解释。

这里我们提出一种假设, PTK - STAT 信号通路在剥夺生存信号所诱发的凋亡中起着关键性作用。PTK - STAT 通路可以通过调节 caspase 诱导凋亡。来自 PTK 的生存信号由于 STAT 的活化和 caspase 的上调受到抑制。在正常细胞培养条件下,细胞因子的浓度很低, STAT 蛋白仅在很低水平被活化, caspase 也维持在低水平,不足以抑制生存信号,因而细胞得以存活。一些生存信号被剥夺后,死亡信号与存活信号的平衡破坏,导致死亡信号起主导作用。例如 MAPK 活化仅持续 15~30min,而 STAT 的活化比例可持续数小时。在剥夺生长因子后,正性和负性信号之间的差别将是决定细胞生存或死亡的决定性因素。在我们的研究模型中,低浓度 STAT 和受 STAT 调节的 caspase 是凋亡的介导者,因此,不同浓度的 STAT 或不同的 caspase 的活性可能决定着诱发凋亡的阈值。一旦生长因子被剥夺,对死亡介导者具有抑制作用的生存信号减弱, STAT 和 caspase 便开始发挥作用,凋亡便发生了。

(罗晓星译)