

[14] Lubberts E. IL-17/Th17 targeting; on the road to prevent chronic destructive arthritis[J]. Cytokine, 2008, 41(2): 84-91.

[15] Kbyczek I, Wei S, Szeliga W, et al. Endogenous IL-17 contributes to reduced tumor growth and metastasis[J]. Blood, 2009, 114(2): 357-359.

[16] Langowski JL, Zhang X, Wu L, et al. IL-23 promotes tumor incidence and growth[J]. Nature, 2006, 42(7101): 461-465.

[17] 吴晓燕, 汤旭磊, 高林. 2 型糖尿病免疫炎症的初步探讨[J]. 中国免疫学杂志, 2007, 23(10): 944-946.

[18] 杜爱民, 曾姣娥, 宁尚侠. 2 型糖尿病患者 Th17 细胞检测及其临

床意义[J]. 临床荟萃, 2010, 25(6): 495-497.

[19] Kobayashi T, Okamoto S, Hisamatsu T, et al. IL-23 differentially regulates the Th1/ Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease[J]. Gut, 2008, 57(12): 1682-1689.

[20] Maloy KJ, Kullberg MC. IL-23 and Th17 cytokines in intestinal homeostasis[J]. Mucosal Immunol, 2008, 1(5): 339-349.

[21] Ji Y, Zhang W. Th17 cells: positive or negative role in tumor[J]. Cancer Immunol Immunother, 2010, 59(7): 979-987.

(收稿日期: 2011-05-15)

• 综 述 •

人类遗传疾病中常见变异和罕见变异的研究策略*

哇维国¹, 李丽萍^{1,2}, 车文体¹, 陈洁晶¹, 欧明林¹, 汤冬娥^{1,2}, 李 欢^{1,2} 综述, 戴 勇^{1△} 审校
(1. 中国人民解放军第一八一医院中心实验室/全军肾移植与透析治疗中心/广西代谢性疾病研究重点实验室, 广西桂林 541002; 2. 广西师范大学生命科学学院, 广西桂林 541004)

关键词: 遗传性疾病, 先天性; 遗传变异; 全基因组测序; 外显子测序
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 16. 029 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4130(2011)16-1847-04

广义遗传病可以理解为一切实由遗传物质改变所致的疾病, 有单基因疾病(monogenic disease/mendelian disease)其中包括常染色体显性和隐性遗传、X 连锁显性和隐性遗传、Y 连锁和线粒体病, 以及多基因疾病(complex disease)和体细胞遗传病等^[1]。研究疾病的遗传因素是一个相对复杂、困难的问题, 因为几乎所有人类疾病的发生过程都受遗传因素以及环境因素的影响。遗传因素中基因罕见变异可能是导致疾病的内因。最近, 一些单基因疾病研究表明在罕见高风险遗传变异修饰下的常见变异与疾病发生存在密切的关系^[2], 虽然鉴别遗传疾病中罕见变异的系统还未建立, 然而参照疾病的重大风险, 已经鉴定出一些疾病如自闭症、精神发育迟滞症、癫痫症、精神分裂症等是由基因罕见的结构变异引起的^[3]。因此探究罕见变异对于了解疾病风险具有潜在的重要意义。

随着人类基因组测序技术的发展以及国际人类基因组单体型图谱(HapMap)构建完成, 使在人群中大规模全基因组范围筛检与疾病关联的序列变异成为可能。此外, 外显子测序技术应用, 不仅能高精确鉴别出常见变异或罕见变异, 而且测序成本也大大降低, 引发了新一轮探究复杂遗传疾病的热潮, 并在短短几年内已经发现并证明了大量与人类性状或复杂性疾病关联的遗传变异, 为进一步了解人类遗传疾病发生的分子机制提供了重要线索。

1 导致疾病的遗传变异类型

人类基因组变异有多种形式: 单核苷酸多态性变异、可变数串联重复序列、转座子的有/无以及结构变异。这些变异在基因组中分布普遍而且密度较大, 因此被认为是导致个体间表型差异、各种遗传性疾病及疾病易感性的重要原因^[4]。基因变异程度可根据最小等位基因频率(minor allele frequency, MAF)划分, MAF 介于 5%~50% 之间称为常见变异, MAF 介于 1%~5% 之间的为少见变异, MAF 小于 1% 的为罕见变异^[5]。

1.1 常见变异 人类基因组中常见的遗传变异类型主要有: 单核苷酸多态性变异(SNP)和拷贝数变异(copy number variations, CNVs)。

1.1.1 SNP SNP 是指在染色体基因组水平上由单个核苷酸变异引起的 DNA 序列多态性, 包括碱基的转换、颠换、插入或缺失, 其中转换的发生率高于其他几种变异, 约占 2/3。SNP 的位点极其丰富, 几乎遍及整个基因组, 占有已知多态性的 90% 以上^[6], 而常见的、可遗传的 SNP 变异在人群中的发生频率大于 1%。研究发现 SNP 在精神疾病^[7]、糖尿病、高血压、忧郁症、哮喘及自身免疫病(如先天获得性免疫缺陷病)等复杂性状疾病中都发挥了重要的作用^[8]。SNP 所处位置既有可能在基因序列内称为编码区 SNP(coding SNP, cSNP), 也有可能不在基因以外非编码序列上, 或在内含子和基因并接区, 而 cSNP 变异比较少, 其变异率仅及周围序列的 1/5。它可能改变基因的表达水平和表达产物, 改变氨基酸残基的种类, 从而使蛋白质的结构和功能发生变化, 直接导致疾病的易感性, 因此 cSNP 在遗传性疾病研究中也具有重要意义。如日本学者发现了 HER-2 基因编码区的一个 SNP 与胃癌的发生及恶性程度有关^[9]。SNP 在不同人群中的分布频率也有较大的差异, 这些差异代表了某一种族或人群间的遗传差异。因此, 研究 SNP 有助于解释个体间的表型差异, 不同群体和个体对疾病的易感性及对药物的耐受性。

1.1.2 CNVs 就复杂疾病而言, 单纯以 SNP 为基础分析可能无法有效阐明病因, 而分析 CNVs 可能更容易检测到致病的遗传变异^[10]。CNVs 是指与基因组参考序列相比, 基因组中大于或等于 1 kb 的 DNA 片段插入、缺失和(或)扩增, 及其互相组合衍生出的复杂变异。2006 年 Redon 等^[11]在 HapMap 计划的 270 名健康供者中鉴定到 1 447 个 CNV 区域(CNV region, CNVR), 它们覆盖了 12% (300 Mb) 的人类基因组, 而且基因组变异与疾病致病/易感基因位点相关, 这些结果提示

* 基金项目: 国家科技重大专项课题资助项目(2011ZX11305)。△ 通讯作者, E-mail: daiyong22@yahoo. com. cn。

CNVs 可能像 SNP 一样影响着基因的表达、表型的变异,因此 CNVs 也是一种能引起疾病或增加复杂疾病发病风险的重要变异^[12]。目前已发现不少人类复杂性状疾病和 CNVs 有密切关系。例如 I 型艾滋病、系统性红斑狼疮和克罗恩病(Crohn’s disease)的易感性分别与 CCL3L1、FCGR3B 和 C4 以及 DEFB4 上的 CNVs 有关。

1.2 罕见变异 在人类遗传疾病中也存在罕见 SNP 和罕见 CNVs。早期的全基因组关联分析(genome-wide association study,GWAS)确实成功地发现许多常见 SNP 在疾病发生中的作用,但对于发现导致大部分特定疾病发生的罕见的高风险遗传变异却非常有限^[13]。高通量测序技术是发现罕见 SNP 的主要方法,有学者在研究低高密度脂蛋白(HDL)血症时对相关候选基因转录进行外显子测序,发现罕见致病 SNP。罕见 CNVs 是罕见变异中的一种简单类型^[14]。正常个体中的绝大多数 CNVs 遵从孟德尔遗传规律,且它们在人群之间的传递相对稳定,符合 Hardy-Weinberg 平衡定律,而只有不到 1%的 CNVs 无法通过同一等位基因的简单遗传方式来解释。因此,将人群里等位基因频率大于 1%的 CNVs 定义为基因组拷贝

数多态(copy number polymorphisms, CNPs),90%以上的 CNVs 属于这一类型,小于 1%的 CNVs 称为罕见 CNVs。经研究还发现,特定疾病与一些罕见的 CNVs 有很强的关联性,比如 CHARGH 联合畸形^[15]、慢性胰腺炎、自闭症、阿尔茨海默病(老年痴呆症)及帕金森综合征等^[16]。Need 等^[17]分析精神分裂症患者的遗传变异,提出了罕见的 CNVs 对于精神分裂症的发病机制起着重要的作用。

此外,还有两种罕见遗传疾病由基因缺失或基因隐性变异引起的:同源染色体上的基因缺失,导致单倍剂量不足;隐性变异诱发同源染色体上区域 2p16.3 的缺失,已经证明与自闭症和双相精神障碍有关^[18]。

2 常见变异与罕见变异特征的比较

HapMap 展示了人类常见遗传变异的一个图谱,这个图谱使人们更加广泛认识人群中变异的家谱及人类基因组结构的连锁不平衡(linkage disequilibrium,LD)。HapMap 图谱和“千人基因组计划”(1 000 genomes project)有助于人们分析常见、少见或罕见变异及变异与遗传疾病风险程度。而常见变异与罕见变异可以通过以下方面加以区分,见表 1^[19]。

表 1 比较常见与罕见变异的特征

常见变异	罕见变异
从种群关联、病例-对照实验、全基因组关联分析中发现	经过候选基因 DNA 测序,尤其在早期发病的一个或多个患者亲属发现
大多数 MAF 大于 5%	MAF 大于 0.1%至 2%~3%
功能变异的 LD 解释	罕见的家族性突变较高、多态性较低,通常具有人群特异性
大多数的优势比在 1.2~1.5 之间,优势比更高可能是由于近代自然选择的结果	大多数优势比大于 2
没有家族的聚集性	没有家族的聚集性
需要大量研究对照组的种族异质性,才能获得统计学的意义和减少误差	病例-对照中增加的频率和变异的功能分析来评估它的意义
人群归因危险度(population attributable risk,PAR)意义大	多个变异影响的总和对人群归因危险度有意义
低外显率,不大可能预防性干预	外显率往往很高,足以进行预防性干预
很难找到功能相关的变异	鉴定的是功能相关的变异
有助于了解可疑性的疾病病因	有助于了解疾病的病因
大多建议候选基因进行罕见变异研究	可能修饰常见变异影响疾病

大多常见疾病发生常见变异的频率较高,而出现罕见变异的频率较低,只有进一步进行基因分型才能确定是否存在罕见变异;而在罕见疾病中检测到罕见变异的频率较高,常见变异的频率较低。因此,在这些罕见高风险遗传变异修饰下的常见变异增加了疾病风险。

3 研究遗传疾病与变异因果关系的策略

3.1 连锁分析 连锁分析是从分析单基因疾病发展而来的,它多采用以家系为基础研究,利用基因组上的微卫星(micro-satellite)作为遗传标志,在患病家系中观察是否存在某些遗传标志的传递模式显著偏离预期,因为单基因的致病基因具有很高的外显率,距离致病基因 10~20 cm 范围内的遗传标志将会伴随着患病状态的出现而出现,所以连锁分析可以推断在基因组上一个比较大的区域(通常超过 10 cm,即 10 Mb)内可能包含致病基因(或称疾病易感基因)^[20]。

在单基因遗传疾病的研究中全基因组的连锁分析是非常实用的方法,而且成功地鉴定了很多异常基因,而常见的疾病基本都是复杂多基因疾病,受到多个基因以及环境因素的影响,而且每个基因的作用都比较微弱,因而连锁分析在寻找复

杂疾病的致病基因的过程中收效甚微^[21]。即便连锁分析发现了与疾病相关的基因组区域,要从 10 Mb 左右的范围内确定具体的致病基因或位点仍然需要大量的后续工作。因此,人们不再局限于单纯的定位克隆寻找致病基因,而转向了连锁不平衡和以人群为基础的关联分析。

3.2 关联分析 关联分析被认为相对于连锁分析更适宜研究复杂疾病的致病基因或位点。传统的方法通常根据某些间接线索,比如基因的功能和在基因组上的位置(由连锁分析得到的结果),选定一个或几个候选基因,再利用直接测序或基于 PCR(如等位基因特异性扩增)等方法去比较病例和对照中候选基因的序列差异,从而确定这些候选基因与患病状态或数量性状间的关系^[22]。

目前关联分析一次只能检测一个比较短的基因组区域(约 100 Kb),并且一般对与疾病相关的基因知之甚少,这些不足限制了在基因组更大的范围内进行与疾病的关联分析。同时,遗传位点的不均一性(locus heterogeneity)、基因间的上位效应、低的外显率、表型的不均一性、拟型、基因-基因间相互作用、基因-环境间相互作用、以及不完善的统计方法等各种复杂因素

阻碍了复杂疾病的遗传分析^[23]。

3.3 GWAS 近年来快速发展起来的 GWAS 为寻找疾病的易感位点提供于强有力的工具。GWAS 是采用高通量的基因分型技术,对覆盖全基因组数以百万计的 SNP 为遗传标志进行病例-对照关联分析或基于核心家系(只涉及亲生父母和患病子女)的关联分析来寻找全基因组中与疾病(性状)相关的基因^[24]。其理论基础是 LD 和常见疾病-常见变异(common-disease common-variant, CDCV)模型^[25]。

GWAS 研究方式分为单阶段研究(one-stage design)、两阶段(two-stage design)和多阶段研究(multiple-stage design)设计。GWAS 主要采用两阶段或多阶段研究:在第 1 阶段用覆盖全基因组范围的 SNP 进行病例-对照关联分析,统计分析后筛选出较少数量的阳性 SNP;对于在第 1 阶段分析与疾病显著关联的阳性 SNP,在第 2 阶段或随后多阶段中采用更大样本的病例-对照样本人群进行基因分型,然后结合两阶段或多阶段的结果进行分析。这种设计策略需要保证第 1 阶段筛选与疾病或者表型关联 SNP 的敏感性和特异性,尽量减少分析的假阳性和假阴性的发生,并在第 2 阶段应用大样本人群,甚至在多种族人群中进行基因分型验证^[17]。

目前, GWAS 难以检测的部分可能主要集中在 MAF 介于 1%~5% 之间的少见变异,或者 MAF<1% 的罕见变异。因此,人们对 GWAS 结果产生了失望,部分原因可能是 GWAS 只需检测若干个患同一种疾病的人的 DNA 变异,而不必测出整个基因组序列,因此很难发现少见或罕见基因变异位点。

3.4 新一代高通量测序技术 高通量测序技术具有灵敏、精确、信息量大等优点,能够精确地定位基因突变位点,更有利于阐明疾病与变异的因果关系。

3.4.1 对患者家系和极端性状个体的全基因组重测序 全基因组重测序是对基因组序列已知的个体进行基因组测序,并在个体或群体水平上进行差异性分析的方法。测序基于两种设计:一是多个个体受疾病影响的家庭(基于患者家系)测序,二是选择分布在两个极端性状的个体测序。家系中处于极端性状的个体对于探究罕见疾病的罕见致病基因是非常关键的,并且这两种设计在鉴别罕见疾病的致病基因方面可以互补^[25]。

通过构建不同长度的插入片段文库和短序列、双末端测序相结合的策略进行高通量测序,实现在全基因组水平上检测疾病关联的常见、低频、甚至是罕见的突变位点以及结构变异。对于测序得到个体或家系的基因变异,还要在小规模人群中做进一步验证。当前最理想的验证结果是基于大量人群里病例-对照的候选变异类型的关联证据和更多家庭的共分离证据分析,并对这些不同证据选用合适的检验统计法^[5]。

3.4.2 外显子测序在罕见疾病中的应用 外显子测序是指利用序列捕获技术将全基因组外显子区域 DNA 捕捉并富集后进行高通量测序的基因组分析方法。与全基因组测序相比,外显子测序覆盖度更深,数据准确性更高,也更加简便、经济。通过外显子测序,能够识别出一系列 DNA 错拼,如 SNPs、多核苷酸多态性和基因序列的插入和缺失。目前,研究人员证实了在鉴定罕见变异基因方面使用外显子测序的可行性和应用价值。2009 年 11 月, Ng 等^[26]研究了 3 个患有罕见遗传疾病米勒综合征(Miller syndrome)的家系和 8 个正常家系,随后利用 Solexa 高通量外显子测序发现了一个新的致病突变是 *DHODH* 基因。外显子测序也能用于鉴定单基因疾病中的隐性遗传突变,例如 Haack 等^[27]利用外显子测序发现 *ACAD9*

基因突变导致 I 型复合物缺失。运用同样的方法,近期许多科学家研究发现了一些由单个基因缺陷引起疾病的致病基因,如隐性基因 *WDR62* 是严重脑畸形的重要的致病基因^[28], *MLL2* 基因是歌舞伎综合征(kabuki syndrome)主要的致病基因^[29]。总而言之,外显子测序技术的应用为进一步加速科学家们发现其他罕见遗传性疾病的致病基因提供了强有力的工具。

参考文献

- [1] 陈香美. 疾病遗传学研究中应注意的几个问题[J]. 中华内科杂志, 2002, 41(8): 564-565.
- [2] Thein SL, Menzel S. Discovering the genetics underlying foetal haemoglobin production in adults[J]. Br J Haematol, 2009, 145(4): 455-467.
- [3] Stankiewicz P, Lupski JR. Structural variation in the human genome and its role in disease[J]. Annu Rev Med, 2010, 61: 437-455.
- [4] Bennett EA, Coleman LE, Tsui C, et al. Natural genetic variation caused by transposable elements in humans[J]. Genetics, 2004, 168(2): 933-951.
- [5] Cirulli ET, Goldstein DB. Uncovering the roles of rare variants in common disease through whole-genome sequencing[J]. Nat Rev Genet, 2010, 11(6): 415-425.
- [6] Collins FS, Brooks LD, Chakravarti A, et al. A DNA polymorphism discovery resource for research on human genetic variation[J]. Genome Res, 1998, 8(12): 1229-1231.
- [7] Andreassen OA, Steen VM. Pharmacogenetics and tailored drug treatment in schizophrenia[J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2006, 126(18): 2400-2402.
- [8] Brumme ZL, Harrigan PR. The impact of human genetic variation on HIV disease in the era of HAART[J]. AIDS Rev, 2006, 8(2): 78-87.
- [9] Hoque MO, Lee CC, Cairns P, et al. Genome wide genetic characterization of bladder cancer: a comparison of high density single nucleotide polymorphism arrays and PCR-based microsatellite analysis[J]. Cancer Res, 2003, 63(9): 2216-2222.
- [10] Beckmann JS, Estivill X, Antonarakis SE. Copy number variants and genetic traits: closer to the resolution of phenotypic to genotypic variability[J]. Nat Rev Genet, 2007, 8(8): 639-646.
- [11] Redon R, Shikawa S, Fitch KR, et al. Global variation in copy number in the human genome[J]. Nature, 2006, 444(7118): 444-454.
- [12] McCarroll SA. Extending genome-wide association studies to copy-number variation[J]. Hum Mol Genet, 2008, 17(2): 135-142.
- [13] 涂欣, 石立松, 汪斐, 等. 全基因组关联分析的进展与反思[J]. 生理科学进展, 2010, 41(2): 87-94.
- [14] McCarroll SA, Kum Villa FG, Kom JM, et al. Integrated detection and population-genetic analysis of SNPs and copy number variation[J]. Nat Genet, 2008, 40(10): 1166-1174.
- [15] Jongmans MC, Admiraal RJ, van der Donk KP, et al. Charge syndrome: the phenotypic spectrum of mutations in the *CHD7* gene[J]. J Med Genet, 2006, 43(4): 306-314.
- [16] Lee JA, Lupski JR. Genomic rearrangements and gene copy-number alterations as a cause of nervous system disorders[J]. Neuron, 2006, 52(1): 103-121.
- [17] Need AC, Ge D, Weale ME, et al. A genome-wide investigation of SNPs and CNVs in schizophrenia[J]. PLoS Genet, 2009, 5(2): e1000373.

[18] Stankiewicz P, Lupski JR. Structural variation in the human genome and its role in disease[J]. Annu Rev Med, 2010, 61: 437-455.

[19] Bodmer W, Bonilla C. Common and rare variants in multifactorial susceptibility to common diseases[J]. Nat Genet, 2008, 40(6): 695-701.

[20] Jimenez-Sanchez G, Childs B, Valle D. Human disease genes[J]. Nature, 2001, 409(6822): 853-855.

[21] Ahmuller J, Palmer LJ, Fischer G, et al. Genomewide scans of complex human diseases; tnl linkage is hard to find[J]. Am J Hum Genet, 2001, 69(5): 936-950.

[22] Tabor HK, Risch NJ, Myers RM. Candidate-gene approaches for studying complex genetic traits; practical considerations[J]. Nat Rev Genet, 2002, 3(5): 391-397.

[23] Carlson CS, Eberle MA, Kruglyak L, et al. Mapping complex disease loci in whole-genome association studies[J]. Nature, 2004, 429(6990): 446-452.

[24] Iles MM. What can genome wide association studies tell us about the genetics of common disease[J]. PLoS Genet, 2008, 4(2): e33.

[25] Himehhorn JN. Genetic approaches to studying common diseases and complex traits[J]. Pediatr Res, 2005, 57(5 pt 2): 74-77.

[26] Ng SB, Buckingham KJ, Lee C, et al. Exome sequencing identifies the cause of a mendelian disorder[J]. Nat Genet, 2010, 42(1): 30-35.

[27] Haack TB, Danhauser K, Haberberger B. Exome sequencing identifies ACAD9 mutations as a cause of complex I deficiency[J]. Nat Genet, 2010, 42(12): 1131-1134.

[28] Bilgüvar K, Öztürk AK, Louvi A, et al. Whole-exome sequencing identifies recessive WDR62 mutations in severe brain malformations[J]. Nature, 2010, 467(7312): 207-210.

[29] Ng SB, Bigham AW, Buckingham KJ, et al. Exome sequencing identifies MLL2 mutations as a cause of kabuki syndrome[J]. Nat Genet, 2010, 42(9): 790-793.

(收稿日期: 2011-05-15)

• 综 述 •

Src 蛋白及其生物学特性的研究进展*

潘 颖 综述, 管世鹤[△] 审校

(安徽医科大学第二附属医院检验科, 合肥 230032)

关键词: 研究; Src 蛋白; 生物学特性; 信号通路
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2011. 16. 030 文献标识码: A 文章编号: 1673-4130(2011)16-1850-03

Src 家族激酶(SFKs)由 9 个成员组成, 分别是: LYN、FYN、LCK、HCK、FGR、BLK、YRK、YES 和 c-Src。其中, Src 蛋白是目前研究最多的成员, 也是与人类疾病联系最为密切的蛋白。Src 广泛存在于组织细胞中, 通过与信号转导通路中重要分子的相互作用, 参与细胞的代谢过程, 调控细胞的生长、发育和分化等过程, 同时也与一些疾病的发生有着密切的联系。本文就近年来国内外对于 Src 蛋白结构及生物学特性等予以综述。

1 Src 蛋白的结构及功能特性

Src 蛋白由至少 7 个不同功能的结构域组成, 位于 N 端的 SH4 区包含了豆蔻酰化和蛋白质棕榈化的位点, 这些位点的改变可使 Src 蛋白锚定于细胞膜的内表面, 使 Src 蛋白更接近于细胞因子受体; 位于 SH4 后的是一段区分 SFKs 成员的特殊区域, 其生物学功能暂不明确, 随后的 SH3 区具有与富含脯氨酸序列的基质蛋白结合的特性, 位于 SH3 区域之后的 SH2 结构域通过与 C 端磷酸化 Tyr527 的结合参与调控激酶本身活性的抑制, 在 SH2 与 SH1 结构域之间还有一段 SH2 激酶链接区; 而作为 Src 蛋白催化区域的 SH1 区是一个双裂结构, ATP 通过与铰链区结合发生自身磷酸化, 触发激酶的活性; 位于 SH1 结构域之后的 C 端区域包含 Tyr527 调控残基, 此残基的磷酸化和去磷酸化可调节 Src 激酶的活性。

非活性状态的 Src 蛋白中, 磷酸化的 Tyr527 与 SH2 结构域发生分子间的相互作用, 同时 SH3 结构域与富含脯氨酸的

SH2 激酶链接区结合。当 Tyr527 去磷酸化以及 Tyr416 磷酸化时, 这些分子间的链接断裂, Src 蛋白发生活化。

2 Src 蛋白与体内信号转导途径

Src 蛋白与体内多条信号转导途径相联系, Src 蛋白可被多条信号转导途径所激活, 而激活后的 Src 激酶又通过磷酸化相应靶蛋白的酪氨酸残基, 使之被激活, 从而使相应的信号通路发生活化。

2.1 Src 蛋白与丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)通路 MAPK 信号途径控制着细胞的多种生理过程并参与多种疾病的发生, 而作为此途径的上游激活蛋白 Ras, 其活性直接受到 Src 蛋白的调控, 激活的 Ras(GTP-Ras)再依次激活 Raf、MEK 和 MAPK/ERK, 从而引发一系列的生物学效应; 同时活化的 MAPK 途径也可以磷酸化 Src 相应的位点, 导致基因转录的激活, 而抑制 MAPK 途径的活化可逆转 Src 蛋白的部分效应^[1]。

2.2 Src 蛋白与促生长途径 Src 蛋白在促生长途径中发挥重要作用, 如它与雌激素受体及表皮生长因子受体信号转导途径之间的联系在乳腺癌的发生中起重要作用, 类固醇激素能通过与 Src 蛋白家族的核受体结合而直接激活 Src 激酶, 同时雌激素所引起的有丝分裂效应被 Src 蛋白直接或间接地减轻^[2], 有实验表明^[3], 在 Src 蛋白缺陷的细胞和小鼠体内, MAPK 激酶并不能被雌激素激活。

Src 蛋白同样也是表皮生长因子受体(EGFR)途径下游的

* 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30600522); 安徽省卫生厅科学基金资助项目(2010C057)。 △ 通讯作者, E-mail: Shiheguan@126.com。