

活化素C和活化素E的研究进展

杨永革, 刘兴君, 张静红

杨永革, 中国人民解放军北京军区总医院药理科 北京市 100700
刘兴君, 中国科学院上海生命科学院神经科学研究所 上海市 200031
张静红, 中国人民解放军61938部队 北京市 100089
作者贡献分布: 此课题由杨永革综述; 刘兴君和张静红审核。
通讯作者: 杨永革, 100700, 北京市东城区, 中国人民解放军北京军区总医院药理科. yyg987@126.com
电话: 010-66721899
收稿日期: 2008-01-31 修回日期: 2008-02-28

Advances in research of activins C and E

Yong-Ge Yang, Xing-Jun Liu, Jing-Hong Zhang

Yong-Ge Yang, Department of Pharmacology, General Hospital of Chinese PLA Beijing Command, Beijing 100700, China
Xing-Jun Liu, Institute of Neuroscience, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China
Jing-Hong Yang, Chinese PLA Unit 61938, Beijing 100089, China
Correspondence to: Yong-Ge Yang, Department of Pharmacology, General Hospital of Chinese PLA Beijing Command, Beijing 100700, China. yyg987@126.com
Received: 2008-01-31 Revised: 2008-02-28

Abstract

Activins, which consist of two disulfide-linked β subunits, are members of the transforming growth factor β (TGF- β) superfamily of growth factors. Four mammalian activin β subunits, termed as β A, β B, β C, and β E respectively, have been identified. Activin A, the homodimer of two β A subunits, is a pleiotropic cytokine and is expressed in many tissues and cells. There has been compelling evidence that activin A is involved in the regulation of reproductive biology, embryonic development, erythroid differentiation, systemic inflammation, induced apoptosis, tissue repair, fibrogenesis and so on, through classic activin signaling pathway. β C and β E subunits, which are almost exclusively expressed in the liver, are still quite incompletely understood. In this review, we summarize and discuss the function of β C and β E subunits in liver. Further research should be made to understand the biological role of the β C and β E subunits.

Key Words: Activin; β C subunit; β E subunit; DNA synthesis; Liver regeneration

Yang YG, Liu XJ, Zhang JH. Advances in research of activins C and E. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2008; 16(14): 1559-1567

摘要

活化素(Activins)是生长转化因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β)超家族成员, 由 β 亚基通过二硫键连接而成的二聚体结构细胞因子, 具有广泛的生物学功能。在哺乳动物细胞中发现有4种 β 亚基: β A、 β B、 β C和 β E。Activin A由2个 β A亚基单体连接而成, 在多种组织中广泛表达, 通过其信号转导通路调控生殖和胚胎发育过程、调节红细胞分化、参与病理炎症过程、诱导细胞凋亡、促进损伤后的修复过程, 并参与器官纤维化的形成等。而 β C和 β E亚基由于发现较晚, 功能尚不清楚; 因为 β C和 β E亚基在肝脏内高表达, 本文就两者在肝脏中的研究进展进行综述。

关键词: 活化素; 活化素 β C亚基; 活化素 β E亚基; DNA合成; 肝再生

杨永革, 刘兴君, 张静红. 活化素C和活化素E的研究进展. 世界华人消化杂志 2008; 16(14): 1559-1567
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/16/1559.asp>

0 引言

活化素(Activins)为二聚体结构的细胞因子, 是生长转化因子 β (transforming growth factor beta, TGF- β)超家族成员之一, 因为活化素A(Activin A)可以诱导促性腺激素的分泌于1986年被称为活化素^[1]。而与活化素有紧密关系的TGF- β 超家族另一个成员-抑制素(inhibins), 由于可以抑制促性腺激素的分泌而得名^[2]。抑制素可通过竞争结合活化素信号转导通路中的受体, 进而阻断活化素的生物效应而使二者紧密相关, 然而使他们更加密切的是他们在结构上的关系-构成活化素和抑制素二聚体结构的为两组亚基: α 亚基和 β 亚基, 其中 α 亚基只有一个成员; 而 β 亚

■背景资料

Activins是TGF- β 超家族中的一个亚家族, 具有广泛的生物学功能。理论上, 哺乳动物细胞中的 β 亚基两两结合可以组成多个Activins, 如Activin A由两个 β A亚基构成。

■同行评议者

邱双健, 副教授, 复旦大学附属中山医院肝癌研究所、肝肿瘤外科; 唐晓鹏, 教授, 中南大学肝病研究所/中南大学湘雅二医院感染科

■ 研发前沿

对活化素的认知都是基于对Activin A的研究, 由于 β C和 β E亚基发现较晚, 致使Activin C和Activin E生物功能的研究刚刚开始。

表 1 哺乳动物的活化素与抑制素的亚基构成及其信号通路中的下游受体

活化素/抑制素	亚基组成	I 型受体	II 型受体	参考文献
Activin A	β A- β A	ALK4	ACVRII, ACVRIIB	[5]
Activin B	β B- β B	ALK7, ALK4	ACVRII, ACVRIIB	[6]
Activin C	β C- β C	未确定	未确定	[7-18]
Activin E	β E- β E	未确定	未确定	[7,9,15-17]
Activin AB	β A- β B	ALK7, ALK4	ACVRII, ACVRIIB	[1]
Activin AC	β A- β C	未确定	未确定	[7,18]
Activin AE	β A- β E	未确定	未确定	[7]
Activin BC	β B- β C	未确定	未确定	[18]
Activin BE	β B- β E	未确定	未确定	无
Activin CE	β C- β E	未确定	未确定	[7,9]
抑制素A	α - β A	未确定	ACVRII, ACVRIIB	[18-19]
抑制素B	α - β B	未确定	ACVRII, ACVRIIB	[18-19]
抑制素C	α - β C	未确定	未确定	[14]
抑制素E	α - β E	未确定	未确定	无

基中, 随着新成员的发现已经扩展到5个成员: β A、 β B、 β C、 β E和 β D亚基, 除 β D是在非洲爪蟾细胞内特异性表达外^[3], 其他4个亚基均在哺乳动物细胞中表达^[4]。当 α 亚基与 β 亚基中任一亚基组成异源二聚体时就形成了抑制素, 如抑制素A就是由 α 亚基和 β A亚基构成; β 亚基中任意两个亚基通过二硫键连接就形成活化素, Activin A由两个 β A亚基构成的, Activin AB由 β A亚基和 β B亚基构成的。 α 亚基和 β 亚基的分子大小均在350-426个氨基酸之间, 在氨基端的112-114个氨基酸被剪切掉后, 形成可以组成二聚体的单体亚基, 单体亚基之间通过二硫键连接就构成有生物活性的二聚体。

由于 β C和 β E亚基的发现相对于其他 β 亚基较晚^[7-19], 而对其研究的文献也相对较少, 且大部分集中于消化系统中的肝脏和胰腺^[7-17]; 且 β C和 β E亚基与其他亚基可以结合构成抑制素和活化素, 大部分文献研究时又以亚基为研究单位, 而用 β C和 β E亚基说明Activin C和Activin E的功能更为合理。我们就结合活化素的 β C和 β E亚基在消化系统中的研究进展进行以下综述。

1 Activin A的信号转导通路

TGF- β 超家族成员的经典信号转导通路是通过

表 2 TGF- β s超家族主要成员信号转导通路中的 I、II 型受体及其对应的配体

配体	I 型受体	II 型受体
TGF- β	T β R- I (ALK5) ALK1 ALK7	T β R- II
Activin A	ActR- I B(ALK4)	ActR- II ActR- II B
BMP	ActR- I B(ALK1) BMPR- I A BMPR- I B	BMPR- II ActR- II ActR- II B

细胞膜上, 具有激酶活性的两类受体将细胞外信号介导到细胞内, 然后通过胞质内信号介导分子-Smads蛋白家族将信号传入细胞核, 引导靶基因转录, 最后引发一系列生物学效应^[20]。Activin A先与相应的II型受体结合, 再募集I型受体并与其形成功能复合体, 因两种受体亲和力较高, 可以形成稳定的二聚体复合物^[21]。TGF- β 超家族受体均为跨膜蛋白, 可分为3型即I、II和III型, I型和II型受体是丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)激酶, 激酶区位于胞内的C-端。I型受体有7个亚型, 即ALK1XII7, II型受体有5个亚型, 典型I型受体与典型的II型受体结构相似; III型受体是一种蛋白聚糖, 无激酶活性, 与下游信号传导无关^[22]。I、II受体及其对应配体见表1-2^[23]。

当配体与I型受体、II型受体结合后, II型受体通过自身磷酸化而激活, 再磷酸化并激活I型受体^[24], 进而将信号传导给下游的Smads蛋白, 不同亚型的I型受体激活不同亚型的Smads蛋白^[25]。根据结构和功能的差异, 将Smads蛋白分为3组: 第1组为受体激活型Smads(R-Smads), 哺乳动物包括Smad1-3、Smad5和Smad8; 第2组为共用Smads(Co-Smads), 哺乳动物只有Smad4; 第3组为抑制性Smads(I-Smads), 包括Smad6和Smad7。受体复合物中活化的I型受体与胞质内的R-Smads短暂结合, 并使之C-端磷酸化而激活, 活化的R-Smads分子迅速与受体解离, 与Co-Smads形成三聚体后, 依赖与核膜上的转运系统而转移至细胞核内, 作为转录因子单独或与其他DNA结合蛋白共同调控靶基因转录^[20]。

Smad1、Smad5和Smad8参与BMP的信号转导, 可被ALK2(ActR- I)、ALK3(BMPR- I A)和ALK6(BMPR- I B)磷酸化而激活^[25], 而Smad2和Smad3介导TGF- β 和Activin A的信号传导, 可

被ALK5(T β R- I)和ALK4(ActR- I B)磷酸化而激活^[26]. 而Activin B和Activin AB与Activin A不同, 介导二者信号的I型受体是ALK7^[27].

2 Activin A的生物学功能

卵泡抑制素(follistatin)因为可以抑制垂体FSH的分泌而得名^[28], 为单体糖蛋白, 是细胞外基质之一, 分布广泛. Follistatin可以在体内外与成熟的、具有生物活性的Activin A二聚体蛋白高亲和力(K_d 50-680 pmol/L)结合, 进而阻断Activin A的信号转导及其生物学作用^[29-30]. Activin B与Follistatin结合的亲和力比Activin A低10倍^[31]. 同TGF- β 的功能相似, Activin A于体内外都可以抑制肝细胞的DNA合成、诱导肝细胞凋亡^[32-34], 用反义核苷酸抑制Activin A则可以促进DNA合成^[35]. 与Activin A和Activin AB比较, Activin B几乎无抑制原代培养肝细胞的DNA合成的作用^[7,36]. 在 α 亚基敲除的小鼠的血清中, Activin A可升高到正常小鼠的10倍, 而此类小鼠也呈高消耗疾病的恶疫质状态^[37]. 肝脏门静脉注射或过表达Follistatin可以促进肝细胞的DNA合成以及在体肝再生^[38-39], 异位表达负显性的活化素II型受体进而阻断Activin A的细胞内信号转导, 也可以促进肝细胞的DNA合成^[40]. 在肝脏部分切除的大鼠, 剩余肝脏内的Activin A在术后12 h开始降至正常水平的一半, 并持续到术后96 h, 而在术后168 h又升高到正常水平的3倍, 表明Activin A在术后初期的低表达是有利于肝细胞的DNA合成与肝脏再生, 后期的高表达则是抑制DNA合成与再生^[10]. Activin A的主要生物学功能之一是其作为致炎因子参与机体炎症过程^[41], 虽然参与组织损伤后的修复过程, 但对于器官纤维化和硬化, 却是主要治病因子之一^[42-46]. Activin A的主要生物学功能之一是在体内外均可以诱导红细胞分化^[47], 很多研究者用此项功能来鉴别、区分活化素的各个亚型. Activin A参与多种细胞的生长与分化过程, 体内外都能抑制多种细胞增殖并诱导细胞凋亡, 正是诱导凋亡的作用使其被认为有抗肿瘤的潜在效应^[48].

3 β C亚基

β C亚基首先在人肝脏的cDNA文库中被发现^[49], 然后大、小鼠的 β C亚基先后被克隆出来^[50-52]. 大鼠 β C亚基与 β A亚基69%同源; 与小鼠 β C亚基同源97%, 与人的同源95%, 有3个潜在糖基化位点^[7]. 基因序列分析发现 β C亚基与 β A亚基、 β B

亚基的基因保守性分别为51%和53%, 而 β C和 β E亚基的基因在小鼠和人都位于同一染色体上, 表明二者亲缘关系比 β A和 β B亚基更密切^[53].

大鼠 β C亚基主要在肝脏表达. β A亚基几乎在全身各个器官组织均有表达, 但以肝脏、生殖系统和脂肪组织相对较高. RNA酶保护分析发现 β A、 β C和 β E亚基主要分布在肝实质细胞, TGF- β 1主要分布在非实质细胞^[7]. RNA酶保护分析检测小鼠 β C亚基在E11.5开始表达, 并逐渐升高, 9 wk达最高水平; β C亚基敲除小鼠不但顺利生产, 且很好存活, 在表型上与正常鼠无明显差别, 肝指数(肝质量/体质量)无差别, 肝功能各项指标基本正常^[17]. 用以上方法检测人肝癌细胞系HepG2只有极少量的 β C亚基和 β E亚基的mRNA表达, 无 β A亚基表达, 肝细胞癌细胞株Hep3B则检测不到3种亚基mRNA表达; 在鼠肝癌细胞系H4IIEC3, 只检测到比鼠原代肝细胞低几倍的 β E亚基表达^[15]. 有研究认为 β C亚基有近似 β A亚基的功能, 即有抑制肝细胞DNA合成、抑制肝脏再生作用^[10-11,15-17]. 小鼠尾静脉快速、分别注射用非病毒载体编码的 β A、 β C和 β E亚基^[16], 虽然2 d只有过表达 β A亚基组表现肝指数(肝质量/体质量)下降, 而 β C、 β E组与载体组比较无明显差异; 但BrdU标记法检测在注射2 d过表达 β A、 β C和 β E亚基都抑制DNA合成, β E亚基最为显著. 此实验的在体肝细胞标记率少(标记指数<5%), 不能充分证明 β C、 β E亚基有抑制肝再生和DNA合成的作用. 用肝脏损伤后的动物模型考察活化素对肝脏的作用是目前常用方法之一, 部分研究认为 β C亚基在肝脏部分切除术后的表达趋势总体下调, 认为 β C亚基有抑制肝脏再生的功能^[10-11,17], 因为残留的肝脏需要增生, 而具有抑制功能的基因下调有利于再生. RNA酶保护分析测得70%肝脏大部分切除术后^[17], 野生小鼠肝内 β C亚基的mRNA水平在6 h内表达略下调, 12 h开始升高到2倍, 24 h达3倍以上, 到48 h又降至1.5倍, 72 h恢复正常. 用RT-PCR方法检测肝部分切除术后尾叶内 β C亚基的mRNA表达也明显下调^[10]. 另有实验用Northern blotting分析 β C亚基的mRNA表达在术后即开始升高^[11], 3 h达高峰大约升高50%, 6 h开始降低正常以下30%, 24-48 h渐降低到10%-20%, 72 h开始恢复性升高; 而 β A亚基的表达在术后3 h降低至术前的30%, 6 h升高到70%, 12 h升高到2倍左右, 24 h降至50%, 48 h升高到2倍左右, 72 h升至3倍, 120 h升至9倍. 门静脉结扎后^[11], 未结扎部分的

■ 相关报道

近来的部分研究认为 β C亚基有与 β A亚基相拮抗的功能, 即有促进肝细胞内的DNA合成、肝脏再生的作用.

■应用要点

Activin A参与多种细胞的生长与分化过程,体内外都能抑制多种细胞增殖并诱导细胞凋亡,正是诱导凋亡的作用使其被认为有抗肿瘤的潜在效应。

β C亚基mRNA表达在术后3 h略有升高,6 h后降低,48 h降至最低,72 h后开始恢复升高;而 β A表达在6 h升高约2.5倍,12 h升高4倍,而24 h降至3倍,48 h降至2倍,72 h降至2.5倍,120 h降至6.5倍。也有研究认为 β C有抑制细胞增殖的作用,但不是通过抑制DNA合成而是通过诱导细胞凋亡的途径实现的^[15]。体外瞬时转染72 h MTT法分析表明过表达 β A、 β C和 β E亚基都能抑制肿瘤细胞HepG2、Hep3B和H4IIEC3的生长,只是 β A亚基的效果更显著。稳定转染 β C亚基的CHO细胞与HepG2细胞共培养,HepG2的生长也明显受到抑制^[15],表明CHO细胞表达并分泌的、有生物活性的Activin C有抑制HepG2增殖的功能。转染24 h后检测,三者都能显著诱导HepG2、Hep3B和H4IIEC3细胞凋亡的功能。与对照组(转染过程引发凋亡)比较,在HepG2细胞过表达 β A、 β C和 β E亚基诱导凋亡效应分别是对照组的7、6、5倍;在Hep3B则是4倍多;在H4IIEC3细胞,则分别是11、5、7倍。因为过表达 β A、 β C和 β E亚基都激活了Caspase凋亡信号通路,而在以上过程中DNA的合成不受影响,表明细胞减少是通过诱导凋亡途径的^[15]。

近来的部分研究却认为 β C亚基有与 β A亚基相拮抗的功能,即有促进肝细胞内的DNA合成、肝脏再生的作用^[8-9,13]。^[3H]T掺入法测得体外培养的肝细胞株AML12在转染编码 β C亚基的腺病毒载体后,在50感染复数(M.O.I.)剂量时使DNA合成增加到150%,细胞数目显著增加,TUNEL法检测未检测到细胞凋亡。在编码 β C亚基的腺病毒载体转染量一定的情况下(30 M.O.I.),与不同剂量的编码 β E亚基的腺病毒载体共同转染,随着后者剂量的增加AML12细胞的DNA合成明显下降;而在编码 β E亚基的腺病毒载体转染量一定的情况下(30 M.O.I.),与编码 β C亚基的腺病毒载体共同转染,即使增加后者剂量时AML12细胞的DNA合成无明显变化^[9]。30 M.O.I.的编码 β C亚基的腺病毒载体与10 M.O.I.的编码 β E亚基的腺病毒载体共转染AML12细胞,发现有Actvin C、Actvin CE和Actvin E蛋白形成,当把编码 β E亚基的腺病毒载体增加到30 M.O.I.时,Actvin E蛋白表达增加,Actvin CE蛋白略有减少,而Actvin C蛋白不变^[9]。表明 β C亚基和 β E亚基在细胞内的生物作用不同,而二者之间存在微秒的相互调控关系。在表达 β C亚基的细胞,过表达 β E亚基可抑制DNA合成,在表达 β E亚基的细胞,过表达 β C亚基不影响

DNA合成。

另一组类似实验也证实转染克隆了小鼠 β C亚基的cDNA腺病毒载体^[8],可使AML12细胞增殖明显加快,细胞数目增加,细胞内DNA合成速度明显加快。用抗载体的抗体阻断 β C亚基的表达,可以阻断以上效应。用稳定表达 β C亚基的细胞培养液处理AML12细胞,也可以显著增加AML12细胞的增殖。Activin A抑制AML12细胞增殖^[54]。Activin A可以诱导红细胞分化^[47],但转染编码 β C亚基的腺病毒载体的红细胞不被诱导分化,而且还明显抑制Activin A作用,而Follistatin不影响 β C亚基的此项功能^[8]。体外结合实验表明Activin C不能结合Follistatin,也不与活化素的I和II受体结合^[8]。转染相应的载体后,发现 β C亚基在静息AML12细胞中高表达,而 β A亚基在活化后的AML12细胞中高表达。转染编码 β C亚基的腺病毒载体的细胞培养基处理,可以明显使原代培养的肝细胞增殖。部分研究者认为可能由于Activin AC的形成,而减少Activin A的生成,减弱后者的抑制功能进而促进细胞增殖^[18,55]。

肝大部切除术后经回结肠静脉给予编码 β C亚基的腺病毒载体,过表达 β C亚基3 d约20%、7 d约50%左右的肝细胞表达 β C亚基。与对照组比较,过表达 β C亚基组24 h后肝再生明显加快,BrdU标记显示48 h肝细胞再生达高峰,肝脏质量明显增加。组织学检查发现明显增殖的肝细胞(10%)位于表达 β C亚基的肝细胞周边,表明Activin C可能存在旁分泌的过程和作用^[13]。术后48 h,对照组肝内检测到有Activin A表达,无Activin C表达;而过表达 β C亚基组则能检测到Activin C和Activin AC表达,但检测不到Activin A表达^[13]。

β C亚基对肝脏生物学作用的几种可能机制:(1)Activin C有类似于Activin A的作用,即抑制DNA合成和肝再生;(2)Activin C通过独立的信号转导通路有直接促进DNA合成和肝再生的作用;(3)通过促进Activin AC生成而减少了Activin A的表达;(4)Activin C通过独立的信号转导通路抑制了Activin A的生物效应。后二者通过减少或抑制Activin A的生成而间接促进了DNA合成、肝细胞再生。但有两个最直接的证据却不支持以上任何一种机制。一是 β C亚基基因敲除的小鼠,肝脏的发育无论在形态上还是在功能上几乎都正常^[17];另一是用重组的人Activin C直接作用于原代培养的肝细胞和HepG2细胞^[14],XXT

法测得Activin C对以上两种细胞生长无影响; 而Activin A则明显抑制二者的生长, 同时给予Activin C并不影响Activin A的抑制作用. Activin C直接作用于K562细胞5 d, 并不影响其向红细胞分化; 但Activin A则明显促进了K562细胞向红细胞的分化; Activin C直接作用于原代培养的大鼠腺垂体细胞3 d, 对FSH的分泌基本无影响, 而Activin A则明显促进了FSH的分泌^[14].

在CC1₄诱导的大鼠肝纤维化模型中, Taqman探针定量PCR检测到肝内的βA亚基和βC亚基的表达可上调3-4倍^[56], 表明在肝细胞处于生长抑制状态时二者要维持正常水平, 而在肝细胞处于生长状态时二者亚基的表达就会降低, 表明βC亚基的功能可能与诱导肝细胞的DNA合成有关. 此外, 有实验发现麻醉对肝内βA亚基表达有影响, 而对βC亚基的表达无影响^[11]: 在乙醚麻醉后的大鼠肝内用Northern blotting检测发现, βA亚基在麻醉12 h表达有所升高, 乙醚吸入10 min比5 min升高明显; 120 min后, 乙醚吸入5 min和10 min升高均明显; βC亚基的mRNA的表达基本无变化.

在良性前列腺增生患者中发现, βA亚基分布在基底上皮和分泌上皮细胞中, βB亚基仅分布在基底上皮细胞内, βC亚基也分布于基底细胞中; 在低分化的癌细胞中三者均表达; βB、βC亚基还分布在基质细胞中, βA、βC亚基还在前列腺的神经细胞中表达, 三者在前列腺的血管壁平滑肌上均有表达^[18]. 表明前列腺可能有生物活性的Activin AB、Activin AC、Activin BC和(或)Activin C二聚体的存在.

Activin C在40-200 μg/L剂量时对体外培养的前列腺上皮细胞瘤细胞LNCaP和HepG2细胞的DNA合成没有影响, 而Activin A在40 μg/L剂量时明显抑制以上细胞的DNA合成, HepG2细胞更为显著; 在给予Activin C后1 h(40 μg/L和200 μg/L)再给予Activin A, 对Activin A抑制细胞DNA合成的效果无任何影响^[18]. 表明胞外Activin C不干扰Activin A的细胞内信号转导. Activin A和Activin B在40 μg/L的剂量下可明显抑制LNCaP细胞的DNA合成, 而Activin C(40-200 μg/L)对LNCaP细胞的DNA合成无影响^[56]. 报告基因显示, Activin C对A的下游报告基因无激活现象, 而Activin B可显著激活这些报告基因; 特异性双位点ELISA法检测, 过表达βC亚基后, 在PC3前列腺肿瘤细胞内有Activin C和Activin AC的形成, 而Activin A表达减少, 致使Activin A激活下

游报告基因的能力下降^[55]. 在前列腺中的研究结果也支持胞外的Activin C对细胞内的DNA合成无影响, 也不影响细胞的增殖; 胞外的Activin C对Activin A的信号转导通路也无影响^[14,17].

Taqman探针定量PCR法检测, βC亚基除在肝脏高表达外, 在脑、肾脏、卵巢、睾丸、肺、子宫、脑垂体、肾上腺和脾脏等都有少量表达; 同时Western blotting法也证实Activin C蛋白在以上器官内表达^[57]. 免疫组化法也发现肝细胞质、脑垂体的神经分泌细胞终末、卵巢内原始卵泡、大黄体细胞和卵巢网、精原细胞、睾丸间质细胞、子宫和输卵管内膜、肾上腺球状带有Activin C蛋白表达^[57].

4 βE亚基

伴随者βC亚基的克隆, 小鼠、大鼠和人的βE亚基先后被成功克隆^[50,57-59]. 小鼠的βE亚基与βC亚基同源性达62%, 与βA和βB亚基同源约45%, 与TGF-β超家族中其他成员同源性20%-40%, βA和βB亚基同源为63%^[58].

大鼠βE亚基与βC亚基同源性达82%, 与βA有65%同源; 与小鼠βE亚基同源99%, 与人同源97%, 只有一个潜在糖基化位点^[7]. βE亚基有两个剪切体, 都在肝内高水平表达, 在肺内表达相对较低, 在肝脏内却只局限于肝细胞表达; 在用内毒素(lipopolysaccharide, LPS)诱导的肝脏急性反应期内, 两种剪接形式βE亚基的mRNA表达均显著上调, 在6 h时达高峰; 但大分子的mRNA上调幅度显著高于较小分子的E亚基^[59], 表明两种不同剪接形式的E亚基在肝内可能存在不同的生理或病理功能, 至少对炎症时的肝脏有着不同的调节作用. βE亚基前体蛋白为350个氨基酸残基, 在第236和237个氨基酸被蛋白酶切开后生成成熟的βE亚基单体^[59].

人的βE亚基与小鼠同源达97%, 与大鼠同源为96%, 也存在两种剪接形式, Northern blotting法检测除肝脏外, 心脏、睾丸、外周血白细胞、胎盘和骨骼肌等器官组织也有表达, 但肺、肾、小肠和结肠未检测到任一剪接形式的mRNA. 成熟单体的分子大小大约2.7 kb左右^[59]. 而βC和βE亚基的基因在小鼠和人都位于同一染色体上^[50,53].

原位杂交显示βE在肝脏三联管及其周边区, RNA酶保护分析发现βE和βA、βC一样主要分布在肝实质细胞^[7]. RNA酶保护分析检测小鼠βE亚基在E18.5开始表达, 在出生时表达最高, 出

■同行评价
本文条理清楚, 重点突出, 不涉及医学伦理, 具有一定的学术价值.

生后下降。βE亚基敲除鼠不但可以顺利生产,而且可以很好存活,在表型上与正常鼠无明显差别,肝指数(肝重量/体质量)也无差别,肝功能各项指标也基本正常^[17]。用同样方法检测人的肝癌细胞系HepG2只有极少量的βE亚基的mRNA表达,肝细胞癌细胞株Hep3B则检测不到βE亚基的mRNA;在鼠的肝癌细胞系H4IIEC3,只能检测到比鼠原代肝细胞低几倍的βE亚基表达^[15]。

虽然βE亚基敲除的小鼠可以顺利生产,在表型上与正常鼠无明显差别^[17],但多数研究认为βE亚基对肝脏有类似Activin A的作用:抑制肝细胞的DNA合成、抑制肝再生^[9,11,15-16]。在肝脏大部分切除后,βE亚基的表达在小鼠和大鼠肝脏内的表达有截然相反的报道:RNA酶保护分析检测野生小鼠βE亚基的表达在术后6 h上调到11倍,12 h后达9倍多,24 h后接近5倍,48 h恢复接近正常;在βC亚基基因敲除的小鼠,术后也有以上上调趋势,但在术后6-24 h明显低于正常鼠^[17];而近来用Northern blotting检测在肝脏大部分切除术后或门静脉结扎后6 h,大鼠βE亚基的表达开始降低,12 h低至20%左右,持续到72 h,120 h升高到50%左右^[11]。后者认为βE亚基的表达降低,减弱了对肝细胞的DNA合成和肝再生的抑制作用。

体外转染编码βE亚基的腺病毒载体可抑制细胞内DNA合成^[9],过表达βE亚基的AML12细胞DNA合成减少,50 M.O.I.剂量下抑制率达50%,AML12细胞数减少了25%,TUNEL法检测可检测到细胞凋亡的发生:在10 M.O.I.剂量时开始出现凋亡,50 M.O.I.剂量可诱导细胞凋亡达50%以上,呈剂量依赖关系^[9];与编码βC亚基的腺病毒载体共转染,24 h后发现Activin C、Activin E和Activin CE二聚体蛋白出现,增加βE亚基的转染量,Activin E表达升高而Activin CE略有下降,但不影响Activin C的生成;在二者共转染的细胞,过表达βE亚基可抑制DNA合成;而过表达βC亚基不影响DNA合成^[9]。

但有的研究认为是通过诱导凋亡而抑制了细胞的增殖。体外瞬时转染72 h后,MTT法分析表明过表达βA、βC和βE亚基都抑制肿瘤细胞HepG2、Hep3B和H4IIEC3的生长;转染24 h后检测,三者都能显著诱导三种细胞的凋亡^[15],因为过表达βA、βC和βE亚基都可激活Caspase凋亡信号通路,而在以上过程中DNA的合成不受影响,表明细胞减少是通过诱导凋亡途径的^[15]。同时表明在过渡增殖的肿瘤细胞中,活化素的功

能已经受到抑制,因为Follistatin的表达水平升高。有研究证实Activin E可以与Follistatin结合^[60],表明Activin E受后者调控的可能性极大。

在体实验也支持βE亚基的抑制性作用^[4,16]。于小鼠尾静脉分别、快速注射用非病毒载体编码的βA、C或E亚基,2 d后只有过表达βA亚基组出现肝指数(肝/体质量)下降,而βC、βE组与载体组比较无明显差异;但过表达βA、βC和βE亚基都抑制了肝细胞DNA合成,以βE亚基最为显著^[16];最近有研究发现在大鼠正常饲养(光照12 h,无光照12 h)过程中,肝脏内DNA合成可能与进食有关并呈一点的节律性,可能与βE亚基的功能相关:在光照开始时βE亚基的表达开始上调,在光照即将结束要进入黑暗的12 h时达最高峰-是开始时表达量的5倍左右,进入无光照饲养又开始下调,于光照前降至最低;但是,如果在进入无光照饲养后,不给予食物喂养,那βE亚基的表达只有轻微下调^[4]。研究者推测βE亚基可能在低代谢的条件下能更显著地抑制DNA合成。此外,有实验发现乙醚麻醉对肝内βA亚基表达有影响,而对βE亚基的表达无影响^[11]。

过表达了人βE亚基的转基因小鼠,出生1 wk后胰腺无明显差异,在3 wk后表现出胰腺指数(胰腺质量/体质量)明显低于野生鼠。7 mo时,胰腺外观上就与野生鼠显著不同,组织学检查和PCNA免疫组化显示过表达βE亚基的胰腺外分泌部的腺泡组织明显减少,而被脂肪组织所代替。而内分泌部的胰岛重量和数量、α和β细胞都略有减少,但无显著性差异^[61]。表明βE亚基的缺失几乎不影响内分泌部的发育和功能。但生化检测发现血清脂肪酶水平显著低于野生鼠,血清淀粉酶没有差异^[61],表明βE亚基的缺失对消化影响可能有限。

5 结论

活化素与抑制素在生物体内是一个及其复杂的、互相影响、互相调控的生长因子体系,每个β型亚基可以自组装成同型二聚体活化素,也可以同型组装成异型二聚体活化素,甚至可以同α亚基共同形成抑制素。在不同的器官、不同的组织或不同类型的细胞,甚至在同一器官、同一组织或同一类型细胞的不同时期、不同状态下,几乎每个亚基都有不同的表达状态。

在肝脏中,不同生理或病理条件下的βC亚基和βE亚基存在不同的表达情况,甚至在相同情况下关于βC亚基表达的报道竟也出现截然相

反的结果, 如在肝大部分切除术后的大鼠被发现 β C亚基的表达在术后6 h开始下调^[10-11], 而在术后的小鼠却被发现显著上调^[17], 这种研究结果的不一致显然不是动物种属造成的, 因为很早就有报道在小鼠肝部分切除术6-12 h, C亚基的mRNA下调8倍^[62].

很多研究采用克隆 β C和 β E亚基进行转染的方法^[8-9,13,15-16], 虽然转染操作步骤复杂、对细胞的影响较大, 但能在翻译前水平即转录水平考察 β C亚基的功能. Activin C的直接作用对DNA合成和细胞增殖无影响, 对Activin A的信号转导通路也无影响^[14,17-18,55], 说明以下机制可能性大: β C亚基通过在转录水平促进Activin AC生成而减少了Activin A的表达, 间接产生作用, 但还需要更确切地检测到Activin AC二聚体的存在^[53]. Activin C存在独立的信号系统, 也是很有可能, 但目前没有实验证据支持.

β E亚基的功能似乎比较简单, 但基因敲除^[18]和过表达的结果^[61]却不支持 β E亚基对DNA合成负调控的结论^[4,9,11,15-16], 这与 β C亚基的基因敲除类似^[18], 因为无论是基因缺失还是基因过表达小鼠都基本正常, 对靶器官的发育、生长和功能影响不大.

由于TGF- β 超家族、特别是活化素/抑制素生物系统具有多样性和复杂性, 基因敲除某个分子后, 可由其他功能相近的分子代偿, 而掩盖前者的功能. 如Activin A具有广泛的生物学功能^[4,10,28-30,32-36,41-47], 但其敲除后只有少量的器官发生缺陷^[63]. 此外, 肝脏的发生、生长与分化又受到多个细胞因子和生长因子的调控, 由于某个因子在基因水平上的缺失或增强, 都有可能引发器官甚或整个机体的多方面调整, 如该因子的抑制因素的减弱反而使缺失因子的信号代偿性增强、或有相近功能的某个因子表达增高或功能增强来弥补缺失的功能等, 通过整体反馈调控最终导至新的平衡.

最近, 有人把Activin A亚基上的某些蛋白质残基用亚基C上的相应序列取代, 构成嵌合蛋白, 也是研究C亚基生物功能的方法之一. 嵌合体Activin A/C46-53, 54-61, 62-69, 70-78和A/C46-78都能与小鼠活化素受体ActR II高亲和力结合, 除A/C46-78外, 其他4种嵌合体表现出与Activin A类似的生物学功能, 如与活化素II型受体结合、激活下游报告基因、诱导FSH分泌及与Follistatin结合等; 而嵌合体A/C46-78却表现出与Activin A拮抗的功能, IC₅₀为1-10 nmol/L.

以上嵌合部位都位于活化素与受体或其他结合蛋白相结合的结构域(功能区)内, 虽然嵌合的区域有限, 却足以说明C亚基与A亚基有着完全不同的生物学功能^[64]; 也有人用免疫组化在葡萄胎组织里检测到有 α 亚基和 β A、 β B、 β C、 β E亚基存在^[65], 说明活化素和抑制素系统远比以上论述复杂得多, 要研究清楚各种亚型活化素和抑制素的功能还需要大量的研究工作.

6 参考文献

- Ling N, Ying SY, Ueno N, Shimasaki S, Esch F, Hotta M, Guillemin R. Pituitary FSH is released by a heterodimer of the beta-subunits from the two forms of inhibin. *Nature* 1986; 321: 779-782
- Ling N, Ying SY, Ueno N, Esch F, Denoroy L, Guillemin R. Isolation and partial characterization of a Mr 32,000 protein with inhibin activity from porcine follicular fluid. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985; 82: 7217-7221
- Oda S, Nishimatsu S, Murakami K, Ueno N. Molecular cloning and functional analysis of a new activin beta subunit: a dorsal mesoderm-inducing activity in *Xenopus*. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 210: 581-588
- Rodgarkia-Dara C, Vejda S, Erlach N, Losert A, Bursch W, Berger W, Schulte-Hermann R, Grusch M. The activin axis in liver biology and disease. *Mutat Res* 2006; 613: 123-137
- Vale W, Rivier J, Vaughan J, McClintock R, Corrigan A, Woo W, Karr D, Spiess J. Purification and characterization of an FSH releasing protein from porcine ovarian follicular fluid. *Nature* 1986; 321: 776-779
- Nakamura T, Asashima M, Eto Y, Takio K, Uchiyama H, Moriya N, Ariizumi T, Yashiro T, Sugino K, Titani K. Isolation and characterization of native activin B. *J Biol Chem* 1992; 267: 16385-16389
- Vejda S, Cranfield M, Peter B, Mellor SL, Groome N, Schulte-Hermann R, Rossmannith W. Expression and dimerization of the rat activin subunits betaC and betaE: evidence for the formation of novel activin dimers. *J Mol Endocrinol* 2002; 28: 137-148
- Wada W, Maeshima A, Zhang YQ, Hasegawa Y, Kuwano H, Kojima I. Assessment of the function of the betaC-subunit of activin in cultured hepatocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E247-E254
- Wada W, Medina JJ, Kuwano H, Kojima I. Comparison of the function of the beta(C) and beta(E) subunits of activin in AML12 hepatocytes. *Endocr J* 2005; 52: 169-175
- Gold EJ, Zhang X, Wheatley AM, Mellor SL, Cranfield M, Risbridger GP, Groome NP, Fleming JS. betaA- and betaC-activin, follistatin, activin receptor mRNA and betaC-activin peptide expression during rat liver regeneration. *J Mol Endocrinol* 2005; 34: 505-515
- Takamura K, Tsuchida K, Miyake H, Tashiro S, Sugino H. Activin and activin receptor expression changes in liver regeneration in rat. *J Surg Res* 2005; 126: 3-11
- Kron R, Schneider C, Hötten G, Bechtold R, Pohl J. Expression of human activin C protein in insect

- larvae infected with a recombinant baculovirus. *J Virol Methods* 1998; 72: 9-14
- 13 Wada W, Medina J, Hasegawa Y, Kuwano H, Kojima I. Adenovirus-mediated overexpression of the activin betaC subunit accelerates liver regeneration in partially hepatectomized rats. *J Hepatol* 2005; 43: 823-828
 - 14 Ushiro Y, Hashimoto O, Seki M, Hachiya A, Shoji H, Hasegawa Y. Analysis of the function of activin betaC subunit using recombinant protein. *J Reprod Dev* 2006; 52: 487-495
 - 15 Vejda S, Erlach N, Peter B, Drucker C, Rossmannith W, Pohl J, Schulte-Hermann R, Grusch M. Expression of activins C and E induces apoptosis in human and rat hepatoma cells. *Carcinogenesis* 2003; 24: 1801-1809
 - 16 Chabicovsky M, Herkner K, Rossmannith W. Overexpression of activin beta(C) or activin beta(E) in the mouse liver inhibits regenerative deoxyribonucleic acid synthesis of hepatic cells. *Endocrinology* 2003; 144: 3497-3504
 - 17 Lau AL, Kumar TR, Nishimori K, Bonadio J, Matzuk MM. Activin betaC and betaE genes are not essential for mouse liver growth, differentiation, and regeneration. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 6127-6137
 - 18 Mellor SL, Cranfield M, Ries R, Pedersen J, Cancilla B, de Kretser D, Groome NP, Mason AJ, Risbridger GP. Localization of activin beta(A)-, beta(B)-, and beta(C)-subunits in human prostate and evidence for formation of new activin heterodimers of beta(C)-subunit. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4851-4858
 - 19 Mason AJ, Hayflick JS, Ling N, Esch F, Ueno N, Ying SY, Guillemain R, Niall H, Seeburg PH. Complementary DNA sequences of ovarian follicular fluid inhibin show precursor structure and homology with transforming growth factor-beta. *Nature* 1985; 318: 659-663
 - 20 Liu X, Hu H, Yin JQ. Therapeutic strategies against TGF-beta signaling pathway in hepatic fibrosis. *Liver Int* 2006; 26: 8-22
 - 21 Chen RH, Moses HL, Maruoka EM, Derynck R, Kawabata M. Phosphorylation-dependent interaction of the cytoplasmic domains of the type I and type II transforming growth factor-beta receptors. *J Biol Chem* 1995; 270: 12235-12241
 - 22 Heldin CH, Miyazono K, ten Dijke P. TGF-beta signalling from cell membrane to nucleus through SMAD proteins. *Nature* 1997; 390: 465-471
 - 23 Piek E, Heldin CH, Ten Dijke P. Specificity, diversity, and regulation in TGF-beta superfamily signaling. *FASEB J* 1999; 13: 2105-2124
 - 24 Wrana JL, Attisano L, Wieser R, Ventura F, Massagué J. Mechanism of activation of the TGF-beta receptor. *Nature* 1994; 370: 341-347
 - 25 Massagué J. TGF-beta signal transduction. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 753-791
 - 26 Attisano L, Wrana JL, Montalvo E, Massagué J. Activation of signalling by the activin receptor complex. *Mol Cell Biol* 1996; 16: 1066-1073
 - 27 Tsuchida K, Nakatani M, Yamakawa N, Hashimoto O, Hasegawa Y, Sugino H. Activin isoforms signal through type I receptor serine/threonine kinase ALK7. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 220: 59-65
 - 28 Ueno N, Ling N, Ying SY, Esch F, Shimasaki S, Guillemain R. Isolation and partial characterization of follistatin: a single-chain Mr 35,000 monomeric protein that inhibits the release of follicle-stimulating hormone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 8282-8286
 - 29 Sugino K, Kurosawa N, Nakamura T, Takio K, Shimasaki S, Ling N, Titani K, Sugino H. Molecular heterogeneity of follistatin, an activin-binding protein. Higher affinity of the carboxyl-terminal truncated forms for heparan sulfate proteoglycans on the ovarian granulosa cell. *J Biol Chem* 1993; 268: 15579-15587
 - 30 Harrington AE, Morris-Triggs SA, Ruotolo BT, Robinson CV, Ohnuma S, Hyvönen M. Structural basis for the inhibition of activin signalling by follistatin. *EMBO J* 2006; 25: 1035-1045
 - 31 Schneyer A, Schoen A, Quigg A, Sidis Y. Differential binding and neutralization of activins A and B by follistatin and follistatin like-3 (FTL-3/FSRP/FLRG). *Endocrinology* 2003; 144: 1671-1674
 - 32 Hully JR, Chang L, Schwall RH, Widmer HR, Terrell TG, Gillett NA. Induction of apoptosis in the murine liver with recombinant human activin A. *Hepatology* 1994; 20: 854-862
 - 33 Schwall RH, Robbins K, Jardieu P, Chang L, Lai C, Terrell TG. Activin induces cell death in hepatocytes in vivo and in vitro. *Hepatology* 1993; 18: 347-356
 - 34 Yasuda H, Mine T, Shibata H, Eto Y, Hasegawa Y, Takeuchi T, Asano S, Kojima I. Activin A: an autocrine inhibitor of initiation of DNA synthesis in rat hepatocytes. *J Clin Invest* 1993; 92: 1491-1496
 - 35 Takabe K, Lebrun JJ, Nagashima Y, Ichikawa Y, Mitsuhashi M, Momiyama N, Ishikawa T, Shimada H, Vale WW. Interruption of activin A autocrine regulation by antisense oligodeoxynucleotides accelerates liver tumor cell proliferation. *Endocrinology* 1999; 140: 3125-3132
 - 36 Niimi S, Horikawa M, Seki T, Ariga T, Kobayashi T, Hayakawa T. Effect of activins AB and B on DNA synthesis stimulated by epidermal growth factor in primary cultured rat hepatocytes. *Biol Pharm Bull* 2002; 25: 437-440
 - 37 Matzuk MM, Finegold MJ, Mather JP, Krummen L, Lu H, Bradley A. Development of cancer cachexia-like syndrome and adrenal tumors in inhibin-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 8817-8821
 - 38 Kogure K, Zhang YQ, Maeshima A, Suzuki K, Kuwano H, Kojima I. The role of activin and transforming growth factor-beta in the regulation of organ mass in the rat liver. *Hepatology* 2000; 31: 916-921
 - 39 Takabe K, Wang L, Leal AM, Macconell LA, Wiater E, Tomiya T, Ohno A, Verma IM, Vale W. Adenovirus-mediated overexpression of follistatin enlarges intact liver of adult rats. *Hepatology* 2003; 38: 1107-1115
 - 40 Ichikawa T, Zhang YQ, Kogure K, Hasegawa Y, Takagi H, Mori M, Kojima I. Transforming growth factor beta and activin tonically inhibit DNA synthesis in the rat liver. *Hepatology* 2001; 34: 918-925
 - 41 Jones KL, de Kretser DM, Patella S, Phillips DJ. Activin A and follistatin in systemic inflammation. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 225: 119-125
 - 42 Werner S, Alzheimer C. Roles of activin in tissue repair, fibrosis, and inflammatory disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2006; 17: 157-171
 - 43 Nüsling RM, Barsig J. Induction of prostanoid, nitric oxide, and cytokine formation in rat bone marrow

- derived macrophages by activin A. *Br J Pharmacol* 1999; 127: 919-926
- 44 Zhang XJ, Li Y, Tai GX, Xu GY, Zhang PY, Yang Y, Lao FX, Liu ZH. Effects of activin A on the activities of the mouse peritoneal macrophages. *Cell Mol Immunol* 2005; 2: 63-67
- 45 Patella S, Phillips DJ, Tchongue J, de Kretser DM, Sievert W. Follistatin attenuates early liver fibrosis: effects on hepatic stellate cell activation and hepatocyte apoptosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290: G137-G144
- 46 Yuen MF, Norris S, Evans LW, Langley PG, Hughes RD. Transforming growth factor-beta 1, activin and follistatin in patients with hepatocellular carcinoma and patients with alcoholic cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 233-238
- 47 Eto Y, Tsuji T, Takezawa M, Takano S, Yokogawa Y, Shibai H. Purification and characterization of erythroid differentiation factor (EDF) isolated from human leukemia cell line THP-1. *Biochem Biophys Res Commun* 1987; 142: 1095-1103
- 48 Chen YG, Wang Q, Lin SL, Chang CD, Chuang J, Ying SY. Activin signaling and its role in regulation of cell proliferation, apoptosis, and carcinogenesis. *Exp Biol Med* (Maywood) 2006; 231: 534-544
- 49 Htten G, Neidhardt H, Schneider C, Pohl J. Cloning of a new member of the TGF-beta family: a putative new activin beta C chain. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 206: 608-613
- 50 Fang J, Wang SQ, Smiley E, Bonadio J. Genes coding for mouse activin beta C and beta E are closely linked and exhibit a liver-specific expression pattern in adult tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 231: 655-661
- 51 Lau AL, Nishimori K, Matzuk MM. Structural analysis of the mouse activin beta C gene. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1307: 145-148
- 52 Schmitt J, Hötten G, Jenkins NA, Gilbert DJ, Copeland NG, Pohl J, Schrewe H. Structure, chromosomal localization, and expression analysis of the mouse inhibin/activin beta C (Inhbc) gene. *Genomics* 1996; 32: 358-366
- 53 Butler CM, Gold EJ, Risbridger GP. Should activin betaC be more than a fading snapshot in the activin/TGFbeta family album? *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16: 377-385
- 54 Zhang YQ, Mashima H, Kanzaki M, Shibata H, Kojima I. Assessment of the role of activin A and transforming growth factor beta in the regulation of AML12 cell growth. *Hepatology* 1997; 25: 1370-1375
- 55 Mellor SL, Ball EM, O'Connor AE, Ethier JF, Cranfield M, Schmitt JF, Phillips DJ, Groome NP, Risbridger GP. Activin betaC-subunit heterodimers provide a new mechanism of regulating activin levels in the prostate. *Endocrinology* 2003; 144: 4410-4419
- 56 Gold EJ, Francis RJ, Zimmermann A, Mellor SL, Cranfield M, Risbridger GP, Groome NP, Wheatley AM, Fleming JS. Changes in activin and activin receptor subunit expression in rat liver during the development of CCl4-induced cirrhosis. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 201: 143-153
- 57 Gold EJ, O'Bryan MK, Mellor SL, Cranfield M, Risbridger GP, Groome NP, Fleming JS. Cell-specific expression of betaC-activin in the rat reproductive tract, adrenal and liver. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 222: 61-69
- 58 Fang J, Yin W, Smiley E, Wang SQ, Bonadio J. Molecular cloning of the mouse activin beta E subunit gene. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 228: 669-674
- 59 O'Bryan MK, Sebire KL, Gerdprasert O, Hedger MP, Hearn MT, de Kretser DM. Cloning and regulation of the rat activin betaE subunit. *J Mol Endocrinol* 2000; 24: 409-418
- 60 Hashimoto O, Tsuchida K, Ushiro Y, Hosoi Y, Hoshi N, Sugino H, Hasegawa Y. cDNA cloning and expression of human activin betaE subunit. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 194: 117-122
- 61 Hashimoto O, Ushiro Y, Sekiyama K, Yamaguchi O, Yoshioka K, Mutoh K, Hasegawa Y. Impaired growth of pancreatic exocrine cells in transgenic mice expressing human activin betaE subunit. *Biochem Biophys Res Commun* 2006; 341: 416-424
- 62 Esquela AF, Zimmers TA, Koniaris LG, Sitzmann JV, Lee SJ. Transient down-regulation of inhibin-betaC expression following partial hepatectomy. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 235: 553-556
- 63 Chang H, Lau AL, Matzuk MM. Studying TGF-beta superfamily signaling by knockouts and knockins. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 180: 39-46
- 64 Muenster U, Harrison CA, Donaldson C, Vale W, Fischer WH. An activin-A/C chimera exhibits activin and myostatin antagonistic properties. *J Biol Chem* 2005; 280: 36626-36632
- 65 Mylonas I, Shabani N, Vogl J, Makovitzky J, Kunze S, Kuhn C, Schulze S, Friese K, Jeschke U. Inhibin/activin subunits are immunohistochemically expressed in complete and partial hydatidiform moles. *Anticancer Res* 2007; 27: 1995-2000

编辑 李军亮 电编 何基才

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2008年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

世界华人消化杂志栏目设置

本刊讯 本刊栏目设置包括述评, 基础研究, 临床研究, 焦点论坛, 文献综述, 研究快报, 临床经验, 病例报告, 会议纪要. 文稿应具有科学性、先进性、可读性及实用性, 重点突出, 文字简练, 数据可靠, 写作规范, 表达准确. (常务副总编辑: 张海宁 2008-05-18)