

- p21^{WAF1/Cip1} with ATM in DNA damage response. *Chin J Biochem Mol Biol*, 2002, **18**(3): 277 ~ 281
- 4 Kornitzer D, Ciechanover A. Modes of regulation of ubiquitin-mediated protein degradation. *J Cell Physiol*, 2000, **182**(1): 1 ~ 11
- 5 DeSalle L M, Pagano M. Regulation of the G1 to S transition by the ubiquitin pathway. *FEBS Lett*, 2001, **490**(3): 179 ~ 189
- 6 Zhang H, Kobayashi R, Galaktionov K, Beach D. p19Skp1 and p45Skp2 are essential elements of the cyclin A-CDK2 S phase kinase. *Cell*, 1995, **82**(6): 915 ~ 925
- 7 Carrano A C, Eytan E, Hershko A, Pagano M. SKP2 is required for ubiquitin-mediated degradation of the CDK inhibitor p27. *Nat Cell Biol*, 1999, **1**(4): 193 ~ 199
- 8 Lu L, Schulz H, Wolf D A. The F-box protein SKP2 mediates androgen control of p27 stability in LNCaP human prostate cancer cells. *BMC Cell Biol*, 2002, **3**(1): 22 ~ 35
- 9 Gstaiger M, Jordan R, Lim M, Catzavelos C, Mestan J, Slingerland J, Krek W. Skp2 is oncogenic and overexpressed in human cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, **98**(9): 5043 ~ 5048
- 10 Yokoi S, Yasui K, Iizasa T, Takahashi T, Fujisawa T, Inazawa J. Down-regulation of SKP2 induces apoptosis in lung-cancer cells. *Cancer Sci*, 2003, **94**(4): 344 ~ 349
- 11 Sutterluty H, Chatelain E, Marti A, Wirbelauer C, Senften M, Muller U, Krek W. p45SKP2 promotes p27Kip1 degradation and induces S phase in quiescent cells. *Nat Cell Biol*, 1999, **1**(4): 207 ~ 214
- 12 Yang G, Ayala G, Marzo A D, Tian W, Frolov A, Wheeler T M, Thompson T C, Harper J W. Elevated Skp2 protein expression in human prostate cancer: association with loss of the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 and PTEN and with reduced recurrence-free survival. *Clin Cancer Res*, 2002, **8**(11): 3419 ~ 3426
- 13 Román-Gómez J, Castillejo J A, Jiménez A, González M G, Moreno F, Rodríguez Mdel C, Barrios M, Maldonado J, Torres A. 5' CpG island hypermethylation is associated with transcriptional silencing of the p21^{CIP1/WAF1/SDI1} gene and confers poor prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2002, **99**(7): 2291 ~ 2296
- 14 Bornstein G, Bloom J, Sitry-Shevah D, Nakayama K, Pagano M, Hershko A. Role of the SCF^{Skp2} ubiquitin ligase in the degradation of p21^{Cip1} in S phase. *J Biol Chem*, 2003, **278**(28): 25752 ~ 25757
- 15 Yu Z K, Cervais J L, Zhang H. Human CUL-1 associates with the SKP1/SKP2 complex and regulates p21^{CIP1/WAF1} and cyclin D proteins. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**(19): 11324 ~ 11329

在细胞间运输朊病毒的微小气泡:外切体

有一项新研究提示,与疯牛病以及人和其他动物的类似的神经变性病有关的致命性畸形蛋白质,它可利用微小气泡在细胞间传播.这些气泡称为外切体(exosomes),它由免疫细胞和许多其他类型细胞吐出.某些研究者争论道,这些流动的气泡使细胞与细胞间进行传送或交换物质.少数研究者甚至提出,艾滋病毒 HIV 在细胞间利用外切体传播其自身的拷贝.研究者现在断定,朊病毒(prion)是引起疯牛病的感染蛋白质,其在外切体中运载而游走.在即将出版的 *Proceeding of the National Academy of Sciences* 上,他们报道朊病毒的蛋白质与具有外切体特征的细胞膜物质从细胞中一起分泌出来.朊病毒是一种天然脑蛋白称为 PrPc 的引起疾病的形式,是“朊病毒蛋白质细胞构成”.当朊病毒将 PrPc 转变成为其特有的突变型时,便引起致命的疾病,包括牛的疯牛病,人的克-雅氏病和羊的搔痒症.朊病毒可以由于 PrP 的基因突变而产生,并可因摄入感染朊病毒的组织而进行传染.生物学家长期以来将此病归因于病毒,但近十年来,大多数科学家已接受了这样一种观点,即朊病毒这种畸形蛋白质,其本身就可以作为传染因子.朊病毒的发现者,加利福尼亚大学的 Stanley Prusiner 在 1997 年获诺贝尔奖.即使如此,关于朊病毒如何在细胞间传播的详情尚未确定.有的研究者指出,朊病毒在细胞中传染是靠细胞与细胞的直接接触.有人认为,细胞-细胞接触概念不能真正有助于解释朊病毒如何在脑中传播以及传播得如此高速,看来必须有其他机制,外切体可能是有关的机制.约在 4 年前,一位朊病毒研究者的演讲鼓舞了 Roposo 及其同事来探索朊病毒是否与外切体有联系.他们用兔与小鼠的细胞进行研究,这些细胞经基因工程化产生大量的羊 PrP 蛋白的译本,其与朊病毒有联系,科学家发现在细胞分泌时有运载 PrPc 的小泡、朊病毒以及具有外切体特征的分子成分.研究者也证明,将含有朊病毒的外切体注入啮齿类脑中时可产生神经变性.该研究组现在正在测试将含有朊病毒的外切体注入血流中,是否也可导致脑损害.理论上,阻止运载朊病毒的外切体的释放,可以停止至少放慢神经变性过程.而在现在,尚无药物可特异性地干扰含有朊病毒的外切体的释放过程.

(李潇摘译自:J. Travis: *Science News*, June 19, 2004, Vol. 165. p389)