

[文章编号] 1000-4718(2008)01-0169-05

TNF- α 介导的 11- β 羟类固醇脱氢酶 1 表达和活性变化对 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素敏感性的影响*

吴木潮, 严 励, 张少玲, 徐明彤, 程 桦
(中山大学附属第二医院内分泌科, 广东 广州 510120)

[摘要] 目的: 观察肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 介导的 11- β 羟类固醇脱氢酶 1 (11- β HSD-1) 表达和活性变化对 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素敏感性的影响。方法: 以 TNF- α 以及 TNF- α 分别与阿司匹林、2'-hydroxyflavanone 和 RU486 联合作用 3T3-L1 脂肪细胞, 然后检测细胞 11- β HSD-1 mRNA 表达和活性以及胰岛素刺激的葡萄糖摄取能力。结果: TNF- α 增加 3T3-L1 脂肪细胞 11- β HSD-1 mRNA 表达和活性, 同时降低细胞胰岛素刺激的葡萄糖摄取。阿司匹林减轻了 TNF- α 对 11- β HSD-1 mRNA 表达和活性的上调作用, 并减轻 TNF- α 对胰岛素刺激的葡萄糖摄取的抑制作用; 11- β HSD-1 活性特异抑制剂 2'-hydroxyflavanone 和皮质醇受体拮抗剂 RU486 也可减轻 TNF- α 对胰岛素刺激的葡萄糖摄取的抑制作用。结论: TNF- α 可通过提高 3T3-L1 脂肪细胞 11- β HSD-1 的表达和活性而降低细胞对胰岛素的敏感性。

[关键词] 肿瘤坏死因子; 羟甾类脱氢酶类; 胰岛素敏感性

[中图分类号] R58

[文献标识码] A

Effects of TNF- α -induced changes of expression and activity of 11- β HSD-1 on the insulin sensitivity in 3T3-L1 adipocytes

WU Mu-chao, YAN Li, ZHANG Shao-ling, XU Ming-tong, CHENG Hua

(Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China. E-mail: wmcsums@tom.com)

[ABSTRACT] **AIM:** To observe the effects of tumor necrosis factor- α (TNF- α)-induced changes of expression and activity of 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11- β HSD-1) on the insulin sensitivity in 3T3-L1 adipocytes. **METHODS:** 3T3-L1 adipocytes were treated with TNF- α and TNF- α combined with aspirin, 2'-hydroxyflavanone or RU486, then mRNA expression and activity of 11- β HSD-1 and insulin-stimulated glucose uptake were examined. **RESULTS:** TNF- α increased expression and activity of 11- β HSD-1 in 3T3-L1 adipocytes, and decreased insulin-stimulated glucose uptake. Aspirin decreased expression and activity of 11- β HSD-1 induced by TNF- α , and alleviated the inhibiting effect of TNF- α on insulin-stimulated glucose uptake. 11- β HSD-1 specific inhibitor 2'-hydroxyflavanone and cortisol-receptor antagonist RU486 also alleviated the inhibiting effect of TNF- α on insulin-stimulated glucose uptake. **CONCLUSION:** TNF- α may decrease the insulin sensitivity in 3T3-L1 adipocytes through increasing expression and activity of 11- β HSD-1.

[KEY WORDS] Tumor necrosis factor; Hydroxysteroid dehydrogenases; Insulin sensitivity

11- β 羟类固醇脱氢酶 1 (11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1, 11- β HSD-1) 的作用是将细胞内无生物活性的皮质素转变为有生物活性的皮质醇。最近研究显示, 肥胖患者脂肪细胞尤其是网膜脂肪细胞 11- β HSD-1 表达和活性水平增高, 这引起脂肪细胞内皮质醇水平增高, 而皮质醇水平增高可导致脂肪细胞对胰岛素刺激的葡萄糖摄取能

力, 即胰岛素敏感性下降^[1,2]。另一方面, 目前认为, 肥胖通过炎症因子而诱发胰岛素抵抗, 但其确切的机制仍不明确; 同时, 有研究显示, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 可使细胞 11- β HSD-1 表达和活性增高^[3]。由此, 我们推测, 炎症因子引起脂肪细胞 11- β HSD-1 表达和活性增高可能是其

[收稿日期] 2007-03-20

[修回日期] 2007-09-17

* [基金项目] 广东省医学科研基金资助项目 (No. A2006205)

E-mail: wmcsums@tom.com

导致胰岛素抵抗的重要机制之一。为此,本研究观察了 TNF- α 介导的 11- β HSD-1 表达和活性变化对 3T3-L1 脂肪细胞胰岛素敏感性的影响,并对炎症因子与 11- β HSD-1 的关系及其在胰岛素抵抗发生中的作用进行了初步的探讨。

材 料 和 方 法

1 材料

3-异丁基-1-甲基黄嘌呤(3-isobutyl-1-methylxanthine, IBMX)、地塞米松、TNF- α 、细胞松弛素 B、皮质素、阿司匹林、2'-hydroxyflavanone(2'-HF)和 RU486 均购自 Sigma 公司,人胰岛素购自礼来公司;RNA 提取试剂盒和 DNA 聚合酶购自 TaKaRa 公司,引物由上海生工生物工程公司合成;1,2(n)-[³H]-皮质素和 2-脱氧 2,6-[³H]-D-葡萄糖购自 GE Healthcare 公司。

2 方法

2.1 3T3-L1 前脂肪细胞的培养和诱导分化

①3T3-L1 前脂肪细胞的培养 3T3-L1 前脂肪细胞在含 10% 胎牛血清(FBS)的高糖 DMEM 培养液中,于 37 °C、5% 二氧化碳的条件下培养,每 2 d 换液 1 次。

②3T3-L1 前脂肪细胞的诱导分化 待 3T3-L1 前脂肪细胞生长至完全融合后 2-3 d,将培养液换成含 0.5 mmol/L IBMX、1 μ mol/L 地塞米松、2 mg/L 胰岛素和 10% 胎牛血清(FBS)的高糖 DMEM 培养液;48 h 后,撤去 IBMX 和地塞米松,细胞在含有 2 mg/L 胰岛素和 10% FBS 的高糖 DMEM 培养液继续培养;48 h 后撤去胰岛素,细胞在含 10% FBS 的高糖 DMEM 培养液继续培养;以后每 2 d 换液 1 次,共诱导 10 d 左右,95% 以上细胞已分化成熟。

2.2 TNF- α 对脂肪细胞 11- β HSD-1 mRNA 表达和活性以及葡萄糖摄取率的影响 将已分化脂肪细胞换上含 0.2% 牛血清白蛋白(BSA)的高糖 DMEM 培养液培养 12 h 后,培养液改为含 0.2% BSA 的 KRP 缓冲液,加用不同浓度 TNF- α 进行实验:A 组加入 10 μ g/L TNF- α ;B 组加入 20 μ g/L TNF- α ;对照组不加 TNF- α 。以此作用 24 h 后,检测细胞 11- β HSD-1 mRNA 水平和活性以及胰岛素刺激的葡萄糖摄取。

2.3 阿司匹林、2'-HF 和 RU486 对 TNF- α 介导的脂肪细胞 11- β HSD-1 mRNA 表达和活性以及葡萄糖摄取的影响 将已分化脂肪细胞换上含 0.2% BSA 的 DMEM 培养液培养 12 h 后,培养液改为含 0.2% BSA 的 KRP 缓冲液,分 4 组进行实验:A 组(对照组)只加入 20 μ g/L TNF- α ;B 组(阿司匹林

组)先以 5 mmol/L 的阿司匹林作用 30 min,后加入 20 μ g/L 的 TNF- α ;C 组(2'-HF 组)先以 100 μ mol/L 的 11- β HSD-1 特异抑制剂 2'-HF 作用 30 min,后加入 20 μ g/L 的 TNF- α ;D 组(RU486 组)先以 5 μ mol/L 皮质醇受体拮抗剂 RU486 作用 30 min,后加入 20 μ g/L 的 TNF- α 。以此作用 24 h 后,检测细胞 11- β HSD-1 mRNA 水平和活性以及胰岛素刺激的葡萄糖摄取。

2.4 细胞 11- β HSD-1 mRNA 水平的检测 提取细胞总 RNA,后应用 RT-PCR 方法检测 11- β HSD-1 mRNA 表达,以 β -actin 为内参照,应用 Band leader 3.0 软件对电泳条带进行灰度扫描,以 11- β HSD-1 值/ β -actin 值表示 11- β HSD-1 mRNA 表达水平。11 β -HSD-1 上游引物为 atgaccagcctatgattgc,下游引物为 gatcttctctctgggttcc,产物大小为 303 bp; β -actin 上游引物为 gctgctgtttacaccttcc,下游引物为 aagcaatgctgtcaccttcc,产物大小为 437 bp。引物由上海生工生物工程公司合成。PCR 扩增条件为 94 °C 30 s, 58 °C 30 s, 72 °C 45 s,共进行 33 个循环,72 °C 延伸 10 min。PCR 产物以 25 g/L 琼脂糖凝胶进行电泳。

2.5 细胞 11- β HSD-1 活性的检测 以 KRP 缓冲液将细胞洗 3 次,加入 1 mL 含 1.11 $\times 10^7$ Bq[1,2(n)-³H]皮质素以及未标记的皮质素(皮质素最终浓度为 10 nmol/L)作为 11- β HSD-1 的反应底物,孵育 12 h 后,收集培养液,离心后取上清液,用乙酸乙酯提取其中的类固醇(即皮质素和皮质醇),取提取液进行薄层层析,即将 30 μ L 提取液点样于硅胶薄层层析板,后将层析板置于已加入展开剂(95% 氯仿和 5% 无水乙醇)的密闭层析缸内,等溶剂上升到层析板的约 4/5 处取出层析板,在紫外灯下将可见到的 2 条带(为皮质素和皮质醇)分别刮下,放入闪烁杯内,加入闪烁液,在液闪仪上测定每分钟衰变数(counts/min 值),以皮质醇 counts/min 值与皮质素 counts/min 值的比值来表示 11- β HSD-1 酶的活性。

2.6 细胞葡萄糖摄取的检测 以 KRP 缓冲液将细胞洗 3 次,以消化液(含 0.25% 胰酶和 0.02% EDTA)消化细胞,转入到 10 mL 试管中,离心后去除上清液,加入 KRP 缓冲液,按 10⁹ cells/L 的密度吸取 1 mL 加到另一 10 mL 试管中,于 37 °C 孵育 30 min,离心后去除上清液,加入含 100 nmol/L 胰岛素的 KRP 缓冲液,于 37 °C 孵育 30 min,再加入 1 mL 含 3.7 $\times 10^7$ Bq 的 2-脱氧 2,6-[³H]-D-葡萄糖,于 37 °C 孵育 10 min,后加入细胞松弛素 B(终浓度为 5 μ mol/L),终止细胞葡萄糖摄取。离心,吸去上清液,加入预冷的 KRP 缓冲液 1 mL,洗涤、离心、去除

上清液,重复3次,使试管中的细胞完全干燥。将干燥的试管放入闪烁杯内,加入闪烁液后避光放置12 h,在液闪仪上测定每分钟衰变数(counts/min值),以counts/min(10^6 cells)来表示细胞胰岛素刺激的葡萄糖摄取量。

3 统计学处理

实验数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不同组之间的细胞11-β HSD-1 mRNA表达水平和活性以及细胞葡萄糖摄取率的比较采用方差分析。数据处理和分析采用SPSS 10.0进行。

结 果

1 TNF-α对脂肪细胞11-β HSD-1表达和活性以及葡萄糖摄取的影响

对照组、A组和B组之间11-β HSD-1 mRNA表达水平有统计学差异($P < 0.01$),其中B组高于A组($P < 0.05$),A组高于对照组($P < 0.01$),见图1;同样,对照组、A组和B组之间11-β HSD-1活性也有统计学差异($P < 0.01$),B组高于A组($P < 0.01$),而A组高于对照组($P < 0.01$),见图2;同时,对照组、A组和B组之间胰岛素刺激的葡萄糖摄取也有统计学差异($P < 0.01$),B组低于A组($P < 0.01$),而A组低于对照组($P < 0.01$),见表1。

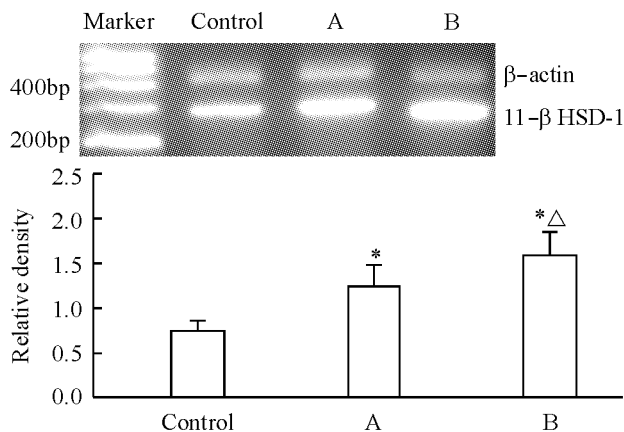


Fig 1 Effects of TNF-α on expression of 11-β HSD-1 mRNA in 3T3-L1 adipocytes. $\bar{x} \pm s$. $n = 5$. group A: 10 μg/L TNF-α; group B: 20 μg/L TNF-α. * $P < 0.01$ vs control; Δ $P < 0.05$ vs group A.

图1 TNF-α对3T3-L1脂肪细胞11-β HSD-1 mRNA表达的影响

2 阿司匹林、2'-HF和RU486对TNF-α介导的脂肪细胞11-β HSD-1表达和活性以及葡萄糖摄取的影响

B组11-β HSD-1 mRNA水平和活性均低于A组(均 $P < 0.01$),而胰岛素刺激的葡萄糖摄取高于A组($P < 0.01$);C组11-β HSD-1 mRNA水平

与A组相比较无统计学差异($P > 0.05$),但11-β HSD-1活性明显低于A组($P < 0.01$),同时胰岛素刺激的葡萄糖摄取高于A组($P < 0.01$);D组11-β HSD-1 mRNA水平和活性与A组相比较无统计学差异(均 $P > 0.05$),但胰岛素刺激的葡萄糖摄取高于A组($P < 0.01$),见图3、图4和表2。

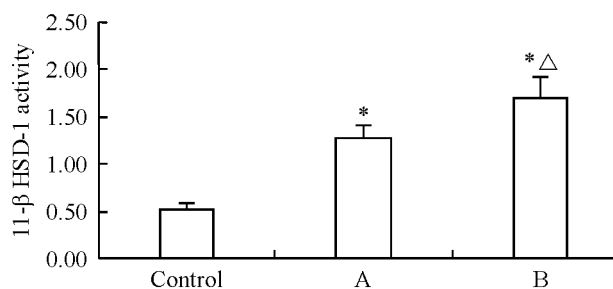


Fig 2 Effects of TNF-α on 11-β HSD-1 activity in 3T3-L1 adipocytes. $\bar{x} \pm s$. $n = 5$. Group A: 10 μg/L TNF-α; B group: 20 μg/L TNF-α. * $P < 0.01$ vs control; Δ $P < 0.05$ vs group A.

图2 TNF-α对3T3-L1脂肪细胞11-β HSD-1活性的影响

表1 TNF-α对3T3-L1脂肪细胞胰岛素刺激的葡萄糖摄取的影响

Tab 1 Effects of TNF-α on insulin-stimulated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes ($\bar{x} \pm s$. $n = 5$)

Group	Insulin-stimulated glucose uptake (counts/min)
Control	10 053 ± 1 789
A (10 μg/L TNF-α)	5 969 ± 1 154*
B (20 μg/L TNF-α)	4 574 ± 1 062*Δ

* $P < 0.01$ vs control; Δ $P < 0.01$ vs group A.

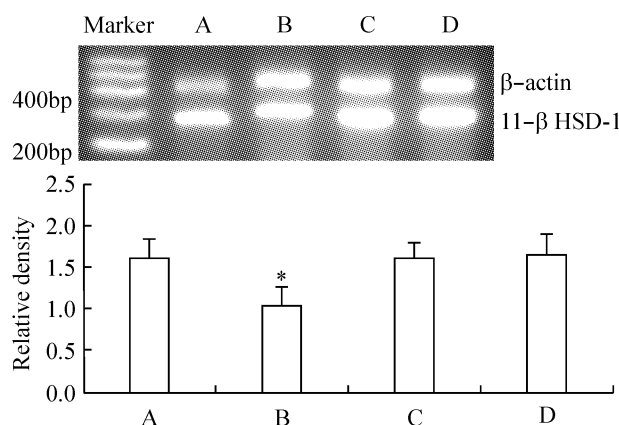


Fig 3 Effects of aspirin, 2'-hydroxyflavone (2'-HF) and RU486 on TNF-α-induced mRNA expression of 11-β HSD-1 in 3T3-L1 adipocytes. $\bar{x} \pm s$. $n = 5$. group A: TNF-α; group B: TNF-α + aspirin; group C: TNF-α + 2'-HF; group D: TNF-α + RU486. * $P < 0.01$ vs group A.

图3 阿司匹林、2'-hydroxyflavone和RU486对TNF-α介导的脂肪细胞11-β HSD-1 mRNA表达的影响

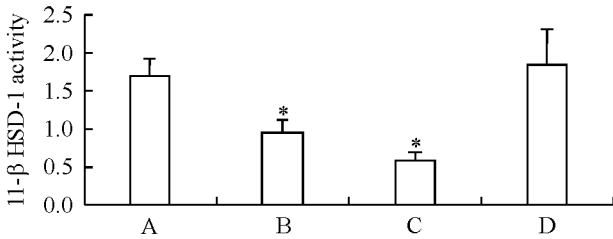


Fig 4 Effects of aspirin, 2' - hydroxyflavanone (2' - HF) and RU486 on TNF - α - induced activity of 11 - β HSD - 1 in 3T3 - L1 adipocytes. $\bar{x} \pm s$. $n = 5$. group A: TNF - α; group B: TNF - α + aspirin; group C: TNF - α + 2' - HF; group D: TNF - α + RU486. * $P < 0.01$ vs group A.

图 4 阿司匹林、2' - hydroxyflavanone 和 RU486 对 TNF - α 介导的脂肪细胞 11 - β HSD - 1 活性的影响

表 2 阿司匹林、2' - hydroxyflavanone 和 RU486 对 TNF - α 介导的脂肪细胞胰岛素刺激的葡萄糖摄取的影响

Tab 2 Effects of aspirin, 2' - hydroxyflavanone (2' - HF) and RU486 on TNF - α - induced insulin - stimulated glucose uptake in 3T3 - L1 adipocytes ($\bar{x} \pm s$. $n = 5$)

Group	Insulin - stimulated glucose uptake (counts/min)
A (TNF - α)	4 574 ± 1 062
B (TNF - α + aspirin)	7 078 ± 1 217 *
C (TNF - α + 2' - HF)	7 830 ± 1 163 *
D (TNF - α + RU486)	8 648 ± 1 286 *

* $P < 0.01$ vs group A.

讨 论

肥胖患者常伴有胰岛素抵抗,但胰岛素抵抗如何产生目前尚未明确。最新的观点认为,肥胖通过炎症因子而诱发胰岛素抵抗^[4]。肥胖患者血炎症因子水平包括 TNF - α、IL - 6、IL - 1β、C 反应蛋白和 IL - 18 等升高,其中,TNF - α 是最主要的炎症因子之一。目前认为,TNF - α 可能通过以下机制而引起胰岛素抵抗^[5]:(1)作用于胰岛素受体底物 - 1 (insulin receptor substrate 1, IRS - 1)使胰岛素信号转导受损;(2)作用于葡萄糖转运子 - 4 (glucose transporter, GLUT - 4)而影响细胞葡萄糖的转运;(3)刺激脂肪分解,使血中游离脂肪酸 (free fatty acid, FFA) 水平增加,通过 FFA 而引起胰岛素抵抗。但总的来说,有关炎症因子引起胰岛素抵抗的确切机制尚不清楚,仍有待于进一步探讨。

新近研究发现,肥胖症患者脂肪细胞中 1 种催化皮质醇代谢的酶的表达水平和活性增高,而且腹腔网膜脂肪细胞这种酶表达水平和活性高于皮下脂肪细胞,这种酶即为 11 - β HSD - 1,其功能是将细胞内无生物活性的皮质素转变为有生物活性的皮质

醇。11 - β HSD - 1 除表达于脂肪细胞外,也表达于肝脏、性腺、脑和肺等,其同工酶为 11 - β HSD - 2,后者的作用与 11 - β HSD - 1 相反,即催化皮质醇转化为皮质素,起到灭活皮质醇的作用。在脂肪细胞,由于 11 - β HSD - 1 的表达和活性增高,细胞内皮质醇水平增高,而皮质醇水平增高使脂肪细胞对胰岛素刺激的葡萄糖摄取能力,即胰岛素敏感性下降^[1,2]。此外,研究还发现,炎症因子 TNFα 和 IL - 1β 可促进 11 - β HSD - 1 的表达和提高 11 - β HSD - 1 的活性^[5]。这提示,炎症因子、11 - β HSD - 1 和胰岛素抵抗之间可能存在内在的联系。

我们的研究显示,TNF - α 可促进 3T3 - L1 脂肪细胞 11 - β HSD - 1 的表达和提高 11 - β HSD - 1 的活性。阿司匹林可部分逆转 TNF - α 对细胞 11 - β HSD - 1 表达和活性的上调作用。另一方面,TNF - α 促进 3T3 - L1 脂肪细胞 11 - β HSD - 1 表达和提高 11 - β HSD - 1 活性的同时,也使脂肪细胞胰岛素刺激的葡萄糖摄取下降,即降低脂肪细胞的胰岛素敏感性;而阿司匹林在逆转 TNF - α 对细胞 11 - β HSD - 1 表达和活性上调作用的同时,也提高了细胞胰岛素刺激的葡萄糖摄取。2' - hydroxyflavanone 是最近发现的 11 - β HSD - 1 活性特异抑制剂,其可明显抑制 11 - β HSD - 1 的活性而对 11 - β HSD - 2 的活性无明显的抑制作用^[6]。我们的研究发现,2' - hydroxyflavanone 可明显抑制 11 - β HSD - 1 活性,同时明显改善了 TNF - α 引起的胰岛素抵抗;同样,具有拮抗皮质醇作用的 RU486 也明显改善了 TNF - α 引起的胰岛素抵抗。这说明,TNF - α 可通过促进 3T3 - L1 脂肪细胞 11 - β HSD - 1 表达和提高细胞 11 - β HSD - 1 活性而降低胰岛素敏感性,这可能是 TNF - α 引起胰岛素抵抗的重要机制之一。

如上所述,肥胖患者细胞炎症因子表达增加和血循环中炎症因子水平升高。对这种炎症状态,机体势必会产生一些抗炎物质,以减轻机体的炎症反应。而皮质醇是机体产生的 1 种重要的抗炎物质。我们推测,肥胖患者脂肪细胞 11 - β HSD - 1 表达和活性增高可能继发于肥胖的炎症状态。脂肪细胞是炎症因子的主要来源之一。脂肪细胞分泌的炎症因子可通过旁分泌或自分泌等方式作用于邻近或自身脂肪细胞^[7],促进细胞 11 - β HSD - 1 表达,提高其活性,结果,细胞内皮质醇水平升高;皮质醇可通过与胞内的核受体结合,反过来下调与炎症有关的蛋白与酶的表达,减轻细胞的炎症反应;这样,11 - β HSD - 1 的表达和活性增高、皮质醇水平升高在一定程度上减轻了细胞内的炎症反应,从而减轻细胞的

损伤。但是,细胞内皮质醇水平升高,又使脂肪细胞对胰岛素刺激的葡萄糖摄取能力下降,即降低脂肪细胞胰岛素敏感性。也就是说,11- β HSD-1 实质上可能是1种与抗炎作用有关的酶,肥胖患者脂肪细胞11- β HSD-1 表达水平和活性增高、皮质醇水平升高可能是对肥胖的炎症状态的1种保护性反应,然而,这种“保护性反应”在减轻细胞炎症损伤的同时也有“副作用”,即以引发或加重脂肪细胞的胰岛素抵抗为代价。这可能是炎症因子、11- β HSD-1 和胰岛素抵抗的内在、本质的联系。

[参 考 文 献]

- [1] Wake DJ, Rask E, Livingstone DE, et al. Local and systemic impact of transcriptional up-regulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in adipose tissue in human obesity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 (8):3983-3988.
- [2] Wang M. The role of glucocorticoid action in the pathophysiology of the metabolic syndrome [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2005, 2(1):3.
- [3] Friedberg M, Zoumakis E, Hiroi N, et al. Modulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in mature human subcutaneous adipocytes by hypothalamic messengers [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 (1):385-393.
- [4] Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, et al. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation [J]. *Circulation*, 2005, 111 (11):1448-1454.
- [5] 龙巧英, 李成江. 部分炎症因子与胰岛素抵抗 [J]. *国外医学:内分泌学分册*, 2004, 24(3):183-185.
- [6] Schweizer RA, Atanasov AG, Frey BM, et al. A rapid screening assay for inhibitors of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases (11beta-HSD): flavanone selectively inhibits 11beta-HSD1 reductase activity [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2003, 212(1-2):41-49.
- [7] Nguyen MT, Satoh H, Favelyukis S, et al. JNK and tumor necrosis factor-alpha mediate free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(42):35361-35371.

抗癌因子可能有助于生育

P53 蛋白在多个抗癌机制中的作用已经被广泛研究,可是正常情况下 p53 蛋白的功能却知之甚少。去年,在美国伊利诺斯州埃文斯顿 Rinehart 生殖医学中心,由生殖内分泌学家 Coulam 负责的研究人员发现了女性携带有突变的 p53 基因与不孕相关,但机制不明。

随后,美国普林斯顿高级进修机构中癌症生物学家 Arnold Levine 负责的研究团队观察到生育能力与 p53 基因相关。P53 基因的存在或缺失似乎对雌性老鼠能否受孕有影响。他们进一步比较了剔除 p53 基因小鼠与正常小鼠的繁殖状况。正常小鼠在繁殖之后全部受孕并且产 5 到 6 只幼鼠,而仅仅 63% 的 p53 基因剔除小鼠受孕并产 1 到 2 只幼鼠。在另一种 p53 基因剔除小鼠中,仅 27% 的受孕产仔。

因为 p53 蛋白通过调节某些基因发挥抗癌作用,学者们认为 p53 蛋白很有可能在繁殖过程中发挥同样的功能。一个对可能的目标基因观察证实了这种猜想:白血病抑制因子 (leukaemia inhibitory factor, LIF) 基因, LIF 基因编码一种同名蛋白,这种蛋白即帮助胚胎在子宫着床又能杀灭特定的白血病细胞。

进一步研究发现 p53 通过特定性别的方式在生殖中发挥重要作用。p53^{-/-} 雌性小鼠交配后的胚胎植入、受孕率以及产仔数都显著性降低,但是在 p53^{-/-} 雄性小鼠中并没有出现这种现象。LIF 是一种重要的着床细胞因子,其基因受 p53 调节, P53 可以同时调节基础和诱导转录的 LIF。P53 的缺失降低了子宫 LIF 水平而影响其在子宫的功能。p53^{-/-} 雌性小鼠子宫 LIF 水平比 p53^{+/+} 雌性小鼠低,尤其是在受孕 4 天时,此时瞬时地诱导高水平 LIF 表达对胚胎植入非常重要。对 p53^{-/-} 小鼠给予 LIF,通过提高植入能力使其恢复母性的生殖能力。这些结果证明了 p53 通过调节 LIF 在母性生殖过程中发挥功能。有关报道刊登在 11 月 29 日的《自然》杂志上。

Coulam 指出这种关于 p53 新功能的发现或许能够解释多产性和胚胎植入失败的案例。新加坡医学生物学学者 Colin Stewart 提出:这种新的发现也暗示了 p53 抗癌药物具有新的功能。或许能够生产一些相关的药物通过提高 p53 在子宫的功能或阻断 p53 在子宫的作用达到治疗不孕或避孕的目的。

(ScienceNOW Daily News, 2007-11-28) (贺惠娟)