

·成果简介·

## 肝细胞生成素等人胎肝来源新基因的系列研究<sup>\*</sup>

贺福初<sup>†</sup> 张成岗 李勇 陆承荣 张令强

(军事医学科学院放射与辐射医学研究所,北京 100850)

[关键词] 肝细胞生成素,人胎肝,基因表达谱,信号转导,功能基因组学

拥有正常、稳定的造血功能是机体生理活动正常发挥的物质基础,同时,尽快恢复机体造血功能也是临床上放射病和辐射损伤治疗,以及肿瘤放化疗后机体恢复的关键环节,因此,具有造血功能的组织器官对机体的重要性不言而喻。大量研究发现,12—26周孕龄的人胎肝是造血、免疫系统干/祖细胞的主要来源,整个造血系统必须首先从卵黄囊迁入胎肝、经其“培育”发育成熟后再行迁出并进入骨髓。其中,22周孕龄是胎肝造血兴/衰、造血系统迁入/迁出的转折点,提示其对于机体造血功能的维持和发挥非常重要。上世纪70—80年代,我国曾广泛应用胎肝治疗多种疾病(如放化疗病人造血衰竭、再生障碍性贫血、重症肝炎等)并取得显著疗效,提示其中可能存在大量有待发掘的具有重要医学价值(如造血调控、肝脏代谢、组织发育)的活性成分,但其分子基础长期不明,迫切需要深入研究。

与之相关的是,我们曾于1989年证明人胎肝治疗暴发性肝炎的有效成分为一种可特异性刺激肝细胞增殖的肝细胞生成素(HPO),并于1995年成功克隆,进而证明其与大鼠ALR(肝再生增强因子)为直系同源体,并表明其重组品(rhHPO)具有缓解肝细胞损伤、特异刺激肝细胞增殖、救治重症肝衰竭的作用,但其分子作用机制不详。随后一系列研究发现,HPO家族包括人HPO、大/小鼠ALR、酵母ERV1、ERV2、病毒E10R等。其间,国际上多集中于研究除HPO外其他成员在肝再生中的增强作用和在线粒体中作为二硫键异构酶参与氧化磷酸化的功能两个方面,取得系列进展。但是,仍有诸多关键科学问题未解决,例如:一直未能证明大/小鼠ALR可直接作用于肝细胞;HPO家族是否属于真正的细胞因子

(此前从未发现细胞因子具有酶的活性)尚存在争论;受体(此前所有家族成员一直未能证明存在膜受体)是否存在,介导何种跨膜信号转导机制;其胞内信号转导通路如何?综上,整个HPO家族细胞信号转导机制研究一直为空白,为深入进行HPO基础与应用研究带来了一定难度。

为阐明以上问题,本研究采用DNA序列自动分析技术、生物信息学技术,并借助互联网和公共生物学数据库,首先建立22周孕龄人胎肝基因表达谱,继而比较其与肝脏相关组织与细胞、造血组织与细胞基因表达谱的异同,同时从基因表达谱中规模化发掘新基因,并对经生物信息学分析提示功能重要但缺乏实验验证的部分新基因进行深入、系统的实验研究。由于HPO是人胎肝来源基因的典型代表,本研究一方面主要以肝癌细胞系为模型,较全面地研究胞外HPO刺激肝细胞增殖的信号转导途径(包括受体、信号转导途径及其所激活的转录因子);另一方面,利用酵母双杂交技术寻找胞内调节HPO功能的蛋白质,并以COS细胞为模型探索HPO胞内作用机制,实现对HPO信号转导途径的系统认识,结果概要如下。

### 1 22周孕龄人胎肝基因表达谱的建立及新基因的规模化发现

本研究首先以22周孕龄人胎肝(Human fetal liver aged 22 week of gestation, HFL22W)cDNA文库为研究对象,通过对其中20000余个独立克隆进行大规模测序,并辅以细致的生物信息学分析,建立了国际上规模最大的22周孕龄人胎肝基因表达谱,发现其中含已知基因1660种,功能可分为15类,其

<sup>\*</sup> 2005年度国家自然科学基金二等奖获奖项目。

<sup>†</sup> 中国科学院院士。

本文于2006年7月31日收到。

中造血和肝脏代谢相关基因、泛在的看家基因高表达;信号转导和转录调控相关基因呈激活状态;6个基因群分别与胎肝发育、肝癌发生、Itoh细胞的不同生理功能和胎儿造血相关。HFL22W基因表达谱明显反映其独特的造血和肝脏双重功能特征<sup>[1]</sup>。对其进行深入分析发现了未曾记载的人类201个同源基因(仅见于其他物种)、669个新基因,并因此首次系统提供了胎肝造血、肝脏代谢双重功能及造血兴/衰、造血系统迁入/迁出胎肝转折的分子基础<sup>[1]</sup>。其中,发现并注释的基因占同期人类已知蛋白质编码基因总数(12000左右)的7%以上,在最新的人类基因组注释图(第35.1版)中,仍有45条基因采用了本研究的命名,为人类基因组序列的注释、人类转录组的建立提供了重要的原始数据支持,为我国完成10%人类cDNA的克隆与注释做出了贡献。

在本研究之前,国际上关于肝脏、造血相关的基因表达谱研究进展包括:Choi SS等曾建立22周孕龄人胎肝基因表达谱,由于只测定1231个克隆(不到本研究的1/15),其数据未能真实反映胎肝基因表达谱的全貌,因此未能发表于国际核心期刊上。其他相关的不同类型肝脏的基因表达谱尚有19、40周孕龄人胎肝、成人肝、Itoh细胞、HepG2肝癌细胞(未发表文章,仅见<http://bodymap.ims.u-tokyo.ac.jp>)和与造血相关的CD34<sup>+</sup>细胞基因表达谱。如前所述,19周孕龄人胎肝处于造血刚刚兴起时期,40周孕龄人胎肝其造血功能已完全衰退,因此其基因表达谱不能代表独特的22周孕龄人胎肝,其他组织或细胞则更是如此。实际上,上述基因表达谱均被用于与本研究结果的比较<sup>[1]</sup>,结果表明本研究结果确实具有其独特性,进而指出胎肝兼备造血、肝脏代谢双重功能以及22周孕龄作为胎肝造血兴/衰、造血系统迁入/迁出转折点基于其独特的基因表达谱。

## 2 HPO基因表达调控和信号转导机制的系列研究

前已述及,已知HPO家族包括人HPO、大鼠ALR、小鼠ALR、酵母ERV1、酵母ERV2、病毒E10R等。人HPO由本实验室发现,是此家族的第一个成员,其后酵母ERV1、大鼠ALR、酵母ERV2、小鼠ALR、病毒E10R相继被发现并克隆。其中,HPO研究主要由我国学者进行,本研究之前已完成其分子克隆、重组品的研制和抗肝纤维化及救治重症肝炎的生物学作用研究。有关大/小鼠ALR的研

究揭示了它们在肝再生中的显著增强作用,近年更有作为肝脏中免疫调节剂作用的发现及在器官移植中的应用报道,但未能证明可直接作用于肝细胞。酵母ERV的研究集中于其在线粒体中氧化磷酸化的作用与机制分析。病毒E10R的研究突出于其作为二硫键异构酶新活性的发现。到2001年止,除人HPO外所有家族成员均表明存在此种酶活性。由于大/小鼠ALR一直未能证明可直接作用于肝细胞,酵母ERV又定位于线粒体,所有家族成员一直未能证明存在其胞膜受体,加上此前人们还从未发现细胞因子具有酶活性,因此家族成员酶活性的发现重新加深了人们的困惑:HPO家族是否属于真正的细胞因子?如属于,是否存在着对应的受体?是否存在通过其受体的跨膜信号转导机制?胞内信号转导通路如何?由此可见,整个HPO家族细胞信号转导机制研究在本研究开始以前一直为空白。整个HPO家族至今仅见于由本研究成果所发表的HPO的细胞内外两条信号转导通路研究;整个HPO家族目前仅HPO发现其受体。本研究围绕这些问题,取得以下结果:

### 2.1 HPO的基因调控

揭示HPO基因的5'侧翼区在HepG2、HeLa、HEK293细胞中均具有启动子活性,其中抑制性调控元件位于-416~-236区间,核心启动子位于-54~+42区间,后者由Initiator和其旁侧三个串联重复的IFE元件共同组成,对任何一个元件的突变都将导致转录活性的急剧下降,首次揭示HPO基因家族成员的表达调控特征。

### 2.2 发现肝癌细胞存在刺激其自主性生长的HPO、HPO受体自分泌循环

证明肝癌细胞存在HPO、HPO受体自分泌循环,而且自分泌的HPO为肝癌细胞的自主性生长所必需。

### 2.3 HPO受体的发现

通过<sup>125</sup>I标记,证实原代培养大鼠肝细胞、人胎肝细胞和人肝癌细胞膜上存在HPO特异性高亲和性受体,受体数量分别约为10000个/原代大鼠肝细胞、20000个/人胎肝肝细胞和55000个/人肝癌细胞,平衡解离常数( $K_d$ )分别约为2.0 pM、1.4 pM及0.7 pM,三者存在数量和亲和力的差异;此结合不能被EGF、TGF- $\alpha$ 和胰岛素竞争抑制,且HPO受体的组织分布和细胞定位具有组织特异性;通过交联反应在SDS-PAGE上显示此受体分子量约 $75 \times 10^3$ ,证实HPO促肝细胞增殖作用与肝细胞表面此特异

性膜受体有关,提示 HPO 的分子作用机制可能与跨膜信号转导相关<sup>[2]</sup>。此发现首次明确解释了 HPO 对肝细胞或其来源的肝癌细胞特异性作用的分子基础。同时,HPO 作为一个功能独特的刺激肝细胞生长的细胞因子,其受体的鉴定对于整个家族均具有重要意义。

#### 2.4 胞外 HPO 通过 MAPK 途径刺激细胞增殖

证明 HPO 通过有丝分裂原激活的蛋白激酶 (MAPK) 途径刺激肝癌细胞增殖;同时证明 HPO 对 STAT3 和 STAT4 的活性没有影响;HPO 以不同于表皮生长因子 (EGF) 的方式激活 EGF 受体 (EGFR),并通过 EGFR 激活 MAPK 途径,进而刺激细胞增殖,即在刺激原代培养的肝细胞方面,HPO 和 EGF 有协同作用。表明 EGFR 酪氨酸激酶活性为 HPO 的生物学作用所必需;HPO 对靶细胞 EGFR 和 MAPK 的激活依赖 HPO 的自身受体;HPO 和 EGF 二者对 EGFR 的激活作用在 Genistein 敏感性方面存在显著差别。至此,我们的研究表明,胞外 HPO 的信号转导途径为:“HPO→HPO 受体→EGFR→Raf→MEK→MAPK”<sup>[3]</sup>。已有报道表明:EGFR 不仅作为 EGF、TGF- $\alpha$  的特异性受体介导其跨膜信号传递,而且以 EGF 非依赖方式参与其他信号转导途径,如 G 蛋白偶联受体等。但是,在本研究前此类受体的配基除凝血酶外,其他均为非肽类小分子。由此可见,本研究中所发现的 EGFR 对 HPO 跨膜信号转导的介导作用是第一例报道 EGFR 对生长因子或细胞因子以非 EGF 依赖方式所介导的跨膜信号传递作用。

#### 2.5 胞内 HPO 在 JAB1 介导下激活转录因子 AP-1

本研究首先证明 HPO 与 JAB1 (Jun activation domain-binding protein 1) 在细胞内可相互作用。随后揭示了 HPO 分子中参与结合 JAB1 的结构域为 N 端 63 个氨基酸 (15 ku 的全长 HPO 为 125 个氨基酸)。进一步研究表明,HPO 在细胞内存在如下信号转导通路:“HPO→JAB1→AP-1”,并确认 HPO 在 JAB1 的调节下激活 AP-1 的作用是 HPO Intracrine 效应的结果;HPO 与 JAB1 的相互作用是通过磷酸化 c-Jun 激活 AP-1,而不是基于其表达水平的增加,而且 HPO 和 JAB1 不影响 JNK 与 p-JNK 的内源性水平;HPO 在 JAB1 的介导下以独立于 MAPK (ERK、JNK) 的信号转导途径激活 AP-1。由此,我们阐明了生理条件下一条新的细胞因子激活 AP-1 的信号转导通路:“HPO→JAB1→c-JUN (AP-1)”。同时指出,这一短捷通路对转录因子 AP-1 的迅速激

活,可能是肝脏再生早期启动的重要信号转导途径<sup>[4]</sup>。生理条件下 HPO 此种胞内信号转导通路 (HPO/JAB1/AP-1) 的发现丰富和拓展了细胞因子对“JAB-1→AP-1”这一胞内信号通路调节机制的理论认识。有趣的是,“胞内信号转导通路”(Intracrine 现象)的发现者 Richard N Re 在其系统总结并评价此领域进展的综述文章中两次引用并肯定了 HPO 的这种作用机制而只字未提发表于 *Nature* 的 MIF 的同类工作(作者使用了远高于生理性的浓度)。

#### 2.6 确证 HPO 是一个具有 FAD 巯基氧化酶活性的细胞因子,酶活性为其胞内生物学作用所必需

明确 HPO 存在两个链内二硫键,其一为酶活性中心;确证 HPO 是一个具有 FAD 巯基氧化酶活性的细胞因子,CXXC 模体为其酶活所必需;胞内 HPO 的信号转导途径依赖于其酶活性,而胞外 HPO 的跨膜信号转导途径不依赖于其酶活性<sup>[5]</sup>。此外,我们还进一步揭示 HPO 对“JAB-1→AP-1”这一胞内信号通路的激活依赖于其作为二硫键异构酶的活性<sup>[5]</sup>。此发现首次将细胞因子与蛋白的酶活性直接关联起来,并随即在其他分子上被确认。这是国际上首次将细胞因子功能与酶活性相关联。

综上,我们的研究发现 HPO 以 Autocrine 和 Intracrine 两种方式发挥生物学作用,它们的信号转导通路分别为:“胞外 HPO→HPO 受体→EGF 受体→Raf→MEK→MAPK”及“胞内 HPO→JAB1→c-JUN (AP-1)”。前者首次解释了早已发现的“HPO 与 EGF 在刺激肝细胞增殖中协同”的分子机制,后者为肝脏再生提供了一条目前为止最为短捷快速的胞内信号转导通路。上述两条信号转导通路是迄今整个 HPO 家族在其信号转导机制领域的仅有认识,因此对于与其直系同源的家族其他成员信号转导机制研究具有直接指导作用。

### 3 对 Semaphorin 家族、LSECtin 家族、ARF-GAP 家族等进行功能分析与实验验证

#### 3.1 克隆并研究 Semaphorin 基因家族两个新成员 SEMA6C 和 SEMA6D

二者均属于膜结合型的第六亚家族,分别存在 3 种和 5 种不同剪接形式,其表达具有组织及发育阶段特异性。SEMA6C 主要表达于骨骼肌,SEMA6D 则在肾、脑和胎盘中高表达。其胞外结构域 (Sema 和 PSI 结构域) 为 Semaphorin 蛋白进行适当翻译后修饰和亚细胞定位所必需。SEMA6C 的胞外结构域不仅能崩解鸡背根神经节、大鼠海马神经元

和大鼠大脑皮层神经元的生长锥,而且抑制由神经生长因子诱导分化的 PC12 细胞的轴突生长,且其活性呈剂量依赖性。SEMA6D 虽能崩解鸡背根神经节和大鼠海马神经元的生长锥,抑制神经生长因子诱导分化的 PC12 细胞的轴突生长,但不影响大鼠大脑皮层神经元的生长锥。结果表明,SEMA6C 和 SEMA6D 在神经发育过程中具有重要作用<sup>[6]</sup>。Semaphorin 为一重要的基因家族,有关其成员的研究广泛见于国际顶级杂志。其亚家族 6 此前已知 *Sema6A*、*Sema6B* 两成员,本研究所发现的 *Sema6C*、*Sema6D* 为其新成员,其剪接形式、表达组织谱与生物学功能均不同于以往两成员,为此领域带来了新的认识<sup>[7,8]</sup>。

### 3.2 克隆并研究新的凝集素 LSECtin/CD23L 分子,发现其新家族

LSECtin 为一未知的新型粘附分子,其基因定位于 19p13.3,与 CD23、DC-SIGN、DC-SIGNR 基因位于同一区 105 kb 大小的染色体区域,在该区域,上述 4 个基因紧密成簇排列。LSECtin 全长氨基酸序列与 DC-SIGNR、DC-SIGN 和 CD23 有较高的同源性,分别为 32%、31% 和 31%,因而构成一个新的家族。LSECtin 起初因其同源性而被我们命名为 CD23L (CD23-like protein, CD23L; 后因其表达特异性重新命名为 LSECtin, a novel C-type lectin expressed in sinusoidal endothelial cells of liver and lymph node)。LSECtin 属于 II 型 C 型凝集素穿膜蛋白,含有一较短的 N 端胞内结构域、一穿膜部分和胞外的一个 NECK 结构域和一典型的 CRD (碳水化合物识别结构域)。在 15 种人组织中, LSECtin 只在胎肝、肝脏和淋巴结表达,而在心脏、大脑、肺、肾脏、骨骼肌、骨髓、脾脏、外周血白细胞、结肠、胸腺、小肠、胎盘组织未见表达。进一步分析表明, LSECtin 特异表达于肝脏和淋巴结的窦状内皮细胞,并与 DC-SIGNR 共表达于同一细胞。LSECtin 以钙离子依赖方式结合甘露糖、N-乙酰葡萄糖胺和岩藻糖。LSECtin 粘附 T 细胞,尤其是激活的 T 细胞;其粘附能被 EDTA 和甘露聚糖所抑制,说明 LSECtin 粘附激活 T 细胞依赖钙离子,并需甘露糖一类的糖基参与。LSECtin 从功能上归为粘附分子,参与细胞与细胞间、细胞与分子间的识别<sup>[9]</sup>。因此,我们的研究不只揭示了 LSECtin 的功能,同时利用生物信息学也发现了一个重要的 LSECtin 基因家族。在该家族成员中, CD23 除作为 IgE 受体外,还参与调控广泛的生理、病理过程,是极为重要的免疫

调节分子。DC-SIGN 和 DC-SIGNR 则特异表达于树突状细胞等表面,作为著名的 HIV 与 HCV 的反式受体而引人注目,因而丰富和完善了对此类细胞黏附分子的认识<sup>[10]</sup>。

### 3.3 克隆并研究 ADP 核糖基化因子 GTP 酶活化蛋白家族 (ADP-ribosylation factor GTPase activating protein, ARF GAP) 中第一个人类成员 ARFGAP1 (后称 ARFGAP3)

该蛋白质 N 端含有一典型的 ARFGAP 结构域,其中含一保守的锌指结构 (CXXCX<sub>16</sub>CXXC)。该结构域可对 ARFGAP1 的功能起重要作用。发现 ARFGAP1 的 C 端含一重复序列 "SISX<sub>3</sub>FG", 该序列存在于 ARFGAP 家族其他成员中,此特征序列可能和各 ARFGAP 向特定细胞内膜结构的定向作用有关。ARFGAP1 在多种腺体和睾丸中表达量极高,分布于细胞质中,当表达量高时在核周聚集成团块状、颗粒状,聚集在高尔基体上发挥功能。ARFGAP1 对 ARF1 有强烈的 GAP 活性,此活性可被 PIP2 激活,被 PC 抑制。ARFGAP1 通过此活性抑制标志蛋白 SEAP 的分泌。ARFGAP 家族在蛋白质转运与分泌中发挥至关重要的作用,成员众多,其研究极为广泛。但出乎意料,在本研究以前竟未发现一个人类的成员。因此人源 ARFGAP3 的发现不仅为 ARFGAP 家族提供了一个新的成员,更是填补了此家族人类成员的空白。

## 4 结 论

(1) 系统地建立了 22 周孕龄人胎肝基因表达谱,全景式地提供了人胎肝所具有的重要生理功能 (兼有肝脏、造血、组织迁入/迁出功能) 的分子基础;发现并注释了未曾记载的人类 201 个同源基因 (仅见于其他物种)、669 个新基因,总计达到同期已知人类蛋白质编码基因总数 (12000 左右) 的 7% 以上,在最新的人类基因组注释图中,45 条基因采用了本项目的命名。

(2) 发现新型细胞因子 HPO 罕见地兼有 Autocrine 和 Intracrine 两条信号转导途径:"胞外 HPO → HPO 受体 → EGF 受体 → Raf → MEK → MAPK" 及 "胞内 HPO → JAB1 → c-JUN (AP-1)", 填补了对此家族信号转导机制认识的空白。证明 HPO 具有 FAD 硫基氧化酶活性,且以 CXXC 模体为酶活中心,仅其 Intracrine 途径依赖于其酶活性,首次将细胞因子功能与酶活性关联;发现 HPO 基因的启动子包括一抑制性调控元件及由 Initiator 及其旁侧三个串联重复

IFE 元件共同组成的核心启动子。

(3) 克隆并系统阐明作为胎肝中细胞迁移、粘附(识别)等功能代表的 Semaphorin 家族新成员 *Sema6C*, *Sema6D* 与 *LSECtin* 家族其主要成员 *LSECtin* 的基因结构与功能, 发现 *LSECtin* 家族(含 *CD23*、*LSECtin*、*DC-SIGN*、*DC-SIGNR*, 基因成簇排列且彼此同源), 由此揭示人胎肝造血组织迁入/迁出功能的部分分子基础;

(4) 克隆并系统阐明作为肝脏分泌功能重要调节分子 *ARFGAP* 家族中第一个人类成员 *ARFGAP1* 的基因结构与生物学功能, 由此揭示人肝脏蛋白质合成与分泌功能的部分分子基础。

综上所述, 本研究通过对 22 周孕龄人胎肝(HFL22W) 进行 cDNA 文库大规模测序及系统的生物信息学分析, 建立了迄今为止国际上规模最大的胎肝基因表达谱, 发现此谱明显反映其独特的造血、肝脏代谢兼备的双重功能特征; 继而通过系统比较 19 周(造血系统迁入、造血兴起)、22 周(造血兴/衰、造血系统迁入/迁出的转折点)、40 周孕龄人胎肝(造血衰退、造血系统迁出)、成人人肝(正常情况下无造血功能)、肝脏中 Itoh 细胞(肝脏实质细胞为 Hepatocyte)、肝癌细胞的基因表达谱, HFL22W、骨髓、*CD34*<sup>+</sup> 造血干/祖细胞、ES 细胞、中性粒细胞、白血病细胞等的基因表达谱, 鉴定出一批与肝脏发育、肝癌发生、造血生成等相关的基因群。至此, 该项研究首次系统揭示了胎肝所具造血、肝脏代谢双重功能及其造血兴/衰、造血系统迁入/迁出的分子基础, 自文章发表到 2004 年共被 SCI 刊物引用 145 次, 国内外同行给予高度评价, 为人类基因组序列的注释、人类转录组的建立提供了重要的原始数据支持, 为我国完成 10% 人类 cDNA 的克隆与注释做出了贡献; 通过申请多项新基因专利, 提供了一批具有我国自主知识产权的全新的功能基因, 为提升我国在功能基因组领域的国际竞争力发挥了积极作用。所建立的基因表达谱为国际上启动并由我国科学家领衔“国际人类肝脏蛋白质组计划”提供了重要的科

学基础。

## 参 考 文 献

- [1] Yu Y, Zhang C, Zhou G et al. Gene expression profiling in human fetal liver and identification of tissue- and developmental-stage-specific genes through compiled expression profiles and efficient cloning of full-length cDNAs. *Genome Res*, 2001, 11(8): 1392—1403.
- [2] Ge Wang, Xiaoming Yang, Yong Zhang et al. Identification and characterization of receptor for mammalian hepatopoietin that is homologous to yeast ERV1. *J Biol Chem*, 1999, 274(17): 11469—11472.
- [3] Yong Li, Ming Li, Guichun Xing et al. Stimulation of the mitogen-activated protein kinase cascade and tyrosine phosphorylation of the epidermal growth factor receptor by hepatopoietin. *J Biol Chem*, 2000, 275 (48): 37443—37447.
- [4] Chengrong Lu, Yong Li, Yanlin Zhao et al. Intracrine hepatopoietin potentiates AP-1 activity through JAB1 independent of MAPK pathway. *FASEB J*, 2002, 16(1): 90—92.
- [5] Chen X, Li Y, Wei K et al. The potentiation role of hepatopoietin on activator protein-1 is dependent on its sulfhydryl oxidase activity. *J Biol Chem*, 278(49): 49022—49030, 2003.
- [6] Qu X, Wei H, Zhai Y et al. Identification, characterization, and functional study of the two novel human members of the semaphorin gene family. *J Biol Chem*, 2002, 277 (38): 35574—35585.
- [7] Toyofuku T, Zhang H, Kumanooh A et al. Dual roles of *Sema6D* in cardiac morphogenesis through region-specific association of its receptor, *Plexin-A1*, with off-track and vascular endothelial growth factor receptor type 2. *Genes Dev*, 2004, 18(4): 435—447.
- [8] Kerjan G, Dolan J, Haumaitre C et al. The transmembrane semaphorin *Sema6A* controls cerebellar granule cell migration. *Nat Neurosci*, 2005, 8(11): 1516—1524.
- [9] Liu W, Tang L, Zhang G et al. Characterization of a novel C-type lectin-like gene, *LSECtin*: demonstration of carbohydrate binding and expression in sinusoidal endothelial cells of liver and lymph node. *J Biol Chem*, 2004, 279(18): 18748—18758.
- [10] Sakuntabhai A, Turbpaiboon C, Casademont et al. A variant in the *CD209* promoter is associated with severity of dengue disease. *Nat Genet*, 2005, 37(5): 507—513.

## INVESTIGATION ON HEPATOPOIETIN AND OTHER NOVEL GENES FROM HUMAN FETAL LIVER

He Fuchu    Zhang Chenggang    Li Yong    Lu Chengrong    Zhang Lingqiang

(Beijing Institute of Radiation Medicine, Beijing 100850)

**Key words** Hepatopoietin, human fetal liver, gene expression profile, signal transduction, functional genomics