

文章编号: 1004-0374 (2009) 02-0280-06

细胞因子 FAM3 家族研究进展

王欧美, 乐颖影*

(中国科学院上海生命科学研究院营养科学研究所, 上海 200031)

摘要: FAM3 家族是 2002 年新发现的一个细胞因子样基因家族, 由 FAM3A、FAM3B、FAM3C 和 FAM3D 4 个成员组成, 分别编码含有 224—235 个氨基酸残基的多肽, 它们在二级结构上都具有 4 个 α 螺旋。这种二级结构特征与一些细胞因子相似。本文综述了 FAM3 家族成员的基因定位及结构、基因表达和分泌的调控, 以及生理功能和病理意义的研究进展。

关键词: FAM3 家族; 表达调控; 细胞凋亡

中图分类号: Q516; Q255 **文献标识码:** A

Progresses in research of FAM3 family

WANG Ou-mei, LE Ying-ying*

(Institute for Nutritional Sciences, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China)

Abstract: FAM3 family is a novel cytokine-like gene family identified in 2002. There are four members in this family (FAM3A, FAM3B, FAM3C and FAM3D), which encode proteins consist of 224–235 amino acids. All members contain a predicted secondary structure of four-helix bundle which exist in many other cytokines. In this review, we describe the current understanding of molecular structure, regulation of expression, biological functions and pathophysiological significance of the members of FAM3 family.

Key words: FAM3 family; gene expression; apoptosis

细胞因子是由多种细胞合成并分泌的具有重要调节功能的肽类物质, 如白细胞介素 (interleukin, IL) 家族、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 以及促红细胞生成素 (erythropoietin, EPO) 等。

近年来, 许多新的细胞因子基因陆续被发现^[1-6]。寻找新的细胞因子的常用方法是通过计算机软件在基因库和 EST 库中寻找与已知细胞因子基因序列具有同源性的基因。然而, 有些细胞因子在一级结构上并不具有同源性, 但具有相似的二级结构, 如促红细胞生成素、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、生长激素以及白细胞介素家族的多位成员 (IL-2、-3、-4、-5、6-、-7、-9、-10、-13) 在二级结构上都存在由 4 个 α 螺旋组成的结构, 表现为上-上-下-下的拓扑结构^[7]。此结构特征最早是在猪的生长激素发现的^[8]。因此, 对蛋白质二级结构同源性的分析也成为寻找新的细胞因子的重要

方法之一。Aurora 等^[9]编制了一个计算机程序, 称为折叠的表面识别 (ostensible recognition of folds, ORF), 其原理是通过预测的蛋白质二级结构去寻找具有同源结构的蛋白质。人的 FAM3 基因家族就是通过 ORF 方法结合同源序列分析发现的。

1 FAM3 基因家族的遗传学背景

1.1 基因与蛋白质结构 2002 年, Zhu 等^[10]以二级结构存在 4 个 α 螺旋的细胞因子 (IL-2、IL-4 和 GM-CSF) 为探针, 利用 ORF 程序从 NCBI 的 GenPept 库中寻找可能会形成 4 个 α 螺旋结构的同源序列, 找到一个名为 2-19 的基因 (GeneBank 序列号 X87193), 其预测的蛋白质二级结构符合要求。随后根据 2-19 序列, 从 GeneBank 及 EST 数据库中分别找到与 2-

收稿日期: 2008-12-01; 修回日期: 2008-12-16

基金项目: 国家自然科学基金 (30870931); 中国科学院上海生命科学研究院首席科学家项目 (SIBS2008006)

*通讯作者 Tel: 021-54920901; E-mail: yyle@sibs.ac.cn

19 基因序列具有同源性的基因 C21orf11、GS3786 和 EF-7。人类基因组组织基因命名委员会将这些基因命名为 FAM3 家族 (family with sequence similarity 3)。2-19、C21orf11、GS3786 和 EF-7 这 4 个基因分别被命名为 FAM3A、FAM3B、FAM3C 和 FAM3D 基因。

人的 FAM3A 基因定位于 X 染色体的短臂 28 号区间 (Xq28)^[11]。目前对这个基因结构和功能的研究报道很少。人的 FAM3B 基因定位于第 21 号染色体的短臂 22 号区间 (21q22)。小鼠的 FAM3B 基因位于第 16 号常染色体的 B5 到 C4 区间 (16B5-C4)，这个位置恰与人 FAM3B 的基因的染色体定位一致^[10]。人 FAM3C 基因定位于 7 号染色体 (7q31)^[12]。小鼠 FAM3C 基因长度约为 50 kb，位于染色体 6A3.1，含有 10 个外显子和 9 个内含子。人和小鼠 FAM3C 基因的启动子区域存在包括 Nkx5.1、Sp1、Ap1、Ap2 和 GC box 在内的多个转录因子的结合位点。小鼠 FAM3C 基因转录产生两种 mRNA，可能由于存在两个多聚腺苷信号序列 AATAAA 的缘故，但两种 mRNA 的翻译产物相同。

FAM3 家族的 4 个基因分别表达 FAM3A、

FAM3B、FAM3C 和 FAM3D 4 种不同的蛋白质，由 224 到 235 个氨基酸组成，各成员之间具有 31.6% 到 53.3% 的同源性，但是与其他已知细胞因子均无同源性。FAM3 家族成员都含有信号肽及 4 个保守的半胱氨酸，后者能形成两对二硫键 (图 1)。有研究表明，FAM3 家族的 4 个成员的氨基酸序列中均存在含有 2 个保守的甘氨酸残基的结构域 (GG domain)。GG 结构域包含 7 个 β 链和 2 个 α 螺旋，约由 100 个氨基酸残基组成。GG 结构域存在于多种蛋白质，这些蛋白质的功能各不相同。有报道称基因突变导致的 GG 结构域改变与特定的疾病相关^[13]。虽然 FAM3 家族各成员的生理功能目前尚不清楚，推测 GG 结构域可能对 FAM3 家族各成员发挥生物学效应起一定作用。

人和小鼠的 FAM3B (又称为 PANDER, pancreatic-derived factor) 都由 235 个氨基酸残基组成，两者具有 78% 的同源性。把含有人 FAM3B cDNA 的真核表达载体转入中国仓鼠卵巢细胞系 CHO 细胞中，可在培养上清中检测到 FAM3B 蛋白。这一结果进一步证实 FAM3B 是分泌型蛋白^[10]。超速离心结合非变性凝胶电泳实验提示 FAM3B 呈单体形式。



图 1 人 FAM3 细胞因子家族成员的氨基酸序列比较

氨基酸序列上方的黑线表示可形成 α 螺旋的区域；星号表示保守的半胱氨酸；成员之间的多个相同序列用方框标出^[10]

测序结果得到两种形式的N末端,分别从第30位的谷氨酸和第46位的丝氨酸起始,提示在信号肽区域存在不同的剪切位点。

1.2 细胞内定位、组织表达与分布 Northern blot实验结果表明,人的FAM3A和FAM3C广泛表达于各种组织中。FAM3B则在胰腺组织中有高水平表达,在小肠和前列腺中也有少量表达。而FAM3D主要在胎盘中高水平的表达,在小肠中有少量表达。

用多克隆抗体进行的免疫组化实验检测小鼠FAM3A的表达,发现其分布比较广泛,显著表达于毛细血管内皮细胞和心内膜;在其他多种组织的血管内皮细胞、胰岛、胰腺导管上皮也有表达;在两性生殖器官有高水平表达。FAM3A还表达于远侧肾单位、膀胱、胆管的上皮细胞。FAM3A在多种器官周围的疏松结缔组织也有不同程度的表达;染色阳性的细胞包括巨噬细胞、基质细胞、成纤维细胞和脂肪细胞。

免疫组化结果表明,人和小鼠FAM3B都表达于胰腺组织的胰岛中。FAM3B与胰岛素及胰高血糖素有共定位,说明FAM3B表达于胰岛的 α 和 β -细胞^[14, 15]。Xu等^[14]采用免疫胶体金技术在电子显微镜下观察到在 β TC3和小鼠原代培养胰岛中,FAM3B存在于胰岛素分泌囊泡中,其含量低于胰岛素。这些结果提示,在某些情况下,FAM3B和胰岛素可能一起被分泌出 β 细胞。此外,小鼠FAM3B也表达于睾丸,主要是生精小管内的精细胞。小脑的浦肯野氏细胞层和多数脑干核的神经细胞胞体也显示FAM3B抗体染色阳性。

小鼠FAM3C广泛表达于多种组织。原位杂交的结果显示第15.5天小鼠胚胎内耳半规管(noncircular canal)的非感觉表皮中,存在FAM3C的优势表达,与转录因子Nkx5的表达模式相似^[12]。由于Nkx5在半规管发育中起重要作用^[16],推测FAM3C可能是转录因子Nkx5的靶基因,在胚胎发育过程中参与内耳细胞的分化和增殖。

2 表达及分泌的调节

目前对FAM3家族表达和分泌调节的研究报道仅见于FAM3B。

2.1 FAM3B基因表达的调节 小鼠FAM3B基因的转录起始点位于翻译起始点上游520 bp。计算机软件分析显示,启动子区域内含有多个胰岛相关以及葡萄糖应答结合基序,包括A box, E box, HNF-1、4, Oct-1, STAT3、5等。通过报告基因的方法分析FAM3B基因5'发现具有转录活性的最小区

域位于转录起始点下游200—491 bp之间。将含有FAM3B启动子区域的报告基因转染 β TC3细胞和原代培养小鼠胰岛,葡萄糖能剂量依赖性地诱导转录活性,但报告基因转染的 α TC3细胞对葡萄糖无反应^[17]。这些结果提示FAM3B基因表达调节与胰岛素相似。

Burkhardt等^[18]进一步分析了位于FAM3B基因转录起始点附近的A box与E box,发现这些调控元件可以结合不同的胰腺转录因子,包括MafA、BETA2/NeuroD和PDX-1。通过共转染FAM3B启动子报告基因和转录因子,他们发现上述转录因子都能激活FAM3B基因的启动子,其中PDX-1效力最强。采用染色质免疫沉淀(ChIP)和凝胶迁移(EMSA)两种方法,进一步证明PDX-1通过A box结合在FAM3B的启动子上。如果把A box的TAAT序列突变为TAGT,PDX-1就不能结合FAM3B的启动子。在PDX-1可以结合的3个A box序列中,第二个和第三个起到更关键的作用。如果将这两个A box序列突变,那么基础水平或是葡萄糖诱导的FAM3B的启动子的激活就会消失。这些结果提示FAM3B是PDX-1调节的靶基因,FAM3B启动子上的A box序列对于基础或葡萄糖刺激引起的FAM3B表达都很重要。

Wang等^[19]研究了葡萄糖对胰岛 β 细胞FAM3B表达的调节作用及分子机制,结果发现在小鼠胰岛 β 细胞系MIN6和原代培养的小鼠胰岛,高浓度葡萄糖能够诱导FAM3B基因mRNA水平和蛋白水平的表达,葡萄糖的诱导作用具有时间和浓度依赖性。在MIN6细胞或原代培养小鼠胰岛细胞中表达转录因子环腺苷酸反应元件结合蛋白(CREB)的显性负突变体(dominant-negative CREB),能显著抑制葡萄糖对FAM3B基因启动子的激活和对FAM3B mRNA表达的上调,提示CREB是一个介导葡萄糖上调FAM3B基因表达的重要转录因子。运用荧光素酶报告基因分析方法,结合钙离子螯合剂和多种蛋白激酶抑制剂,我们发现钙离子(Ca^{2+})、蛋白激酶A(PKA)、蛋白激酶C(PKC)和有丝分裂原活化蛋白激酶ERK1/2,都参与葡萄糖对FAM3B基因表达的上调。进一步的研究表明,葡萄糖通过 Ca^{2+} -PKA-ERK1/2和 Ca^{2+} -PKC两条途径引起转录因子CREB的磷酸化,从而上调FAM3B基因的表达。此外,我们还发现磷酸酰肌醇3激酶(PI3K)和活性氧自由基也参与葡萄糖诱导FAM3B的表达。这些结果提示葡萄糖对FAM3B表达的调节涉及多条信号通路。鉴

于FAM3B由胰岛β细胞表达和分泌并像胰岛素一样受葡萄糖调节, 推测FAM3B有可能参与葡萄糖稳态的调控(图2)。

Xu等^[14]观察了细胞因子对FAM3B基因表达的影响。结果发现, INF γ 单独、或与TNF- α 及IL-1 β 协同可显著上调FAM3B mRNA在胰岛β细胞株

和原代培养胰岛的表达水平。而IL-1 β 或TNF- α 单独对FAM3B基因表达无调节作用(图2)。鉴于上述细胞因子在1型糖尿病的发生发展中起重要作用, 推测FAM3B可能是1型糖尿病相关细胞因子下游的效应分子之一。

2.2 FAM3B蛋白分泌的调节 Yang等^[20]将含有小

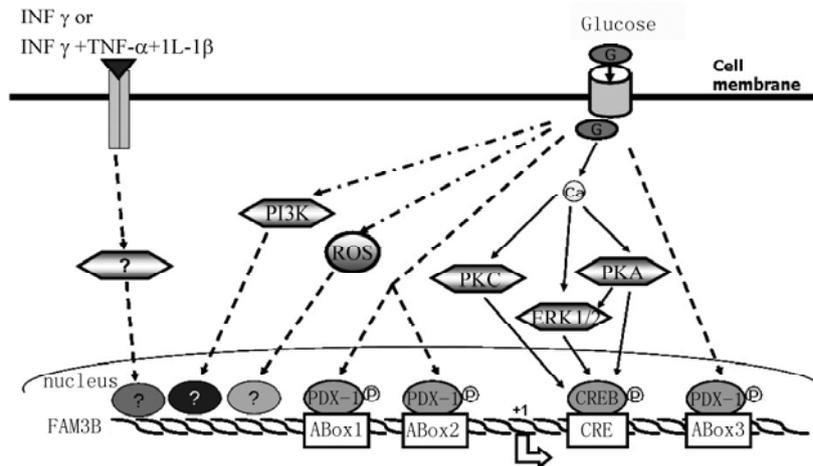


图2 胰岛β细胞FAM3B基因表达的调节

高浓度葡萄糖通过Ca²⁺-PKA-ERK1/2和Ca²⁺-PKC信号通路引起转录因子CREB的磷酸化, 从而上调FAM3B基因的表达。磷酸酰肌醇3激酶(PI3K)、活性氧自由基(ROS)、PDX-1也参与葡萄糖诱导FAM3B的表达。INF γ 单独和(或)TNF- α 及IL-1 β 协同也能显著上调FAM3B mRNA在胰岛β细胞的表达

鼠FAM3B cDNA的表达载体转入βTC3细胞以研究FAM3B分泌的调节及机理, 结果表明D型葡萄糖能浓度依赖性地刺激胰岛素和FAM3B分泌, 而L型葡萄糖则对FAM3B的分泌无显著作用。D型葡萄糖对FAM3B分泌的刺激作用在过表达FAM3B的小鼠原代培养胰岛和大鼠胰岛β细胞系INS-1中得到证实。将FAM3B表达载体转入胰岛α细胞系αTC3, FAM3B能分泌, 但对葡萄糖刺激无反应, 说明葡萄糖对FAM3B分泌的调节具有细胞特异性。进一步的研究表明, 除葡萄糖外, 能够增加胰岛素分泌的氯化钾也能诱导FAM3B分泌; D型葡萄糖诱导FAM3B分泌的机理与其刺激胰岛素分泌相类似, 都涉及细胞膜上的L型钙离子通道的开启。在对FAM3B结构与功能关系的进一步研究中发现, 如果FAM3B缺少C端或N端片段, 它就不能被分泌到细胞外。如果将参与形成二硫键的半胱氨酸Cys229单独, 或与Cys91一起突变成其他氨基酸, 那么FAM3B也不能被分泌到胞外, 尽管这些残缺或突变的FAM3B蛋白在细胞内大量表达。这些结果提示虽然胰岛α和β细胞都能分泌FAM3B, 葡萄糖只对β细

胞的FAM3B分泌起调节作用。在葡萄糖刺激下, FAM3B与胰岛素可能是以相似的机制一起分泌出来; FAM3B本身的某些结构对其分泌起重要作用。

3 FAM3家族成员的生理功能和病理意义

由于FAM3B在胰岛β细胞中有高水平表达, 所以Zhu等^[10]检测了FAM3B对小鼠胰岛β细胞功能的影响。研究结果显示用小鼠重组FAM3B长时间(72小时)处理小鼠β细胞株βTC3, 可显著抑制胰岛素的基础分泌, 但对葡萄糖刺激诱导的胰岛素分泌无抑制作用。小鼠重组FAM3B短时间(2h)处理βTC3, 则对胰岛素的基础分泌和葡萄糖刺激的胰岛素分泌均无显著影响。用重组FAM3B刺激小鼠胰岛, 或在小鼠胰岛中过表达FAM3B都能降低由氯化氨甲酰胆碱与葡萄糖共刺激引起的胰岛素分泌, 但是对葡萄糖引起的胰岛素分泌则没有影响。此外, 过表达FAM3B还能抑制由高浓度钾离子引起的胰岛素分泌^[21]。这些结果提示FAM3B可能是影响了胰岛素分泌的放大信号而不是启动信号。

Cao等^[15]检测了FAM3B对胰岛细胞活性的影响。重组FAM3B长时间处理(7-9d)人或大鼠的

胰岛,对细胞有毒性作用,可导致细胞凋亡。重组FAM3B以时间和浓度的依赖性方式抑制小鼠胰岛细胞 β TC3的活力,诱导细胞凋亡。进一步研究发现,FAM3B引起的细胞凋亡并不是通过影响胞内钙离子或一氧化氮(NO)水平实现的,而是激活了caspase3。在小鼠胰岛和 β TC3中过表达FAM3B,也能引起细胞凋亡^[21],其机制也涉及激活caspase3,但并不影响其他与凋亡密切相关的分子,比如蛋白激酶B(Akt)和转录因子STAT1的磷酸化,以及Bcl-2、Fas和NF- κ B等蛋白的表达水平。在成神经细胞瘤细胞SH-SY5Y中过表达FAM3B也可诱导细胞凋亡^[22]。以上结果提示FAM3B分泌后既可作用于局部组织(胰岛),也可经血液循环作用于远处组织发挥作用。但上述实验结果是在体外利用重组FAM3B蛋白刺激细胞,或在细胞内过表达FAM3B获得的,目前尚不清楚体内FAM3B的水平是否能达到体外实验所用的浓度。因此,生理或病理情况下FAM3B对胰岛细胞活力和功能的影响有待于进一步研究。

为了阐明FAM3B诱导胰岛 β 细胞凋亡的基因机制,Burkhardt等^[23]运用基因芯片分析了FAM3B处理小鼠胰岛48、72h后基因表达的变化。观察到64个基因表达有变化,其中有22个基因与细胞的死亡相关。表达变化幅度大的基因与细胞死亡或凋亡相关。在FAM3B刺激48h后表达下调最显著的基因是细胞周期依赖激酶抑制子1A(CDKN1A)基因。进一步的分析表明,在22个与细胞死亡相关的基因中,有21个基因参与不同的生物学通路。在多条通路中caspase 3与CDKN1A联系紧密。在FAM3B处理的 β TC3细胞,caspase 3升高抑制CDKN1A表达;当caspase 3未被剪切时,CDKN1A水平则不受影响。因此,FAM3B诱导的与caspase 3激活相关的CDKN1A表达下调在胰岛 β 细胞凋亡的过程中起到核心作用。

Yang等^[24]构建了一系含有不同长度FAM3B cDNA或FAM3B突变体的表达载体转染 β TC3细胞,通过检测细胞活力和胰岛素分泌探讨FAM3B结构与功能间的关系。结果发现在FAM3B的4个 α 螺旋结构中,去除第四个 α 螺旋使FAM3B活性降低40%—50%,同时去除第三个和第四个 α 螺旋则FAM3B的活性降低75%。然而,去除FAM3B的N端(包括第一个 α 螺旋,连接第一个和第二个 α 螺旋之间的部分,以及第一个和第二个半胱氨酸)则对

FAM3B诱导细胞凋亡的作用无显著影响。此外,形成二硫键的第三个和第四个半胱氨酸,即Cys91和Cys229对FAM3B的功能也很重要。FAM3B的四个半胱氨酸对其活性的影响与白介素6(IL-6)的情形很相似^[25],IL-6的第三个和第四个半胱氨酸残基对IL-6与受体的结合和功能很重要,因此,推测FAM3B的第三个和第四个半胱氨酸残基形成的二硫键也可能参与FAM3B与受体的结合。

邵勇等^[26]应用cDNA微阵列技术检测胃癌与非肿瘤胃组织中基因的差异表达,发现FAM3B基因在胃癌组织的表达低于非肿瘤胃组织。黄海力等^[27]研究了配对胃癌组织及转移淋巴结组织中FAM3B基因表达,并分析其与胃癌临床病理及预后的相关性。RT-PCR显示16/22例(72.7%)胃癌中FAM3B基因表达下降,在配对的184例胃癌样本的原位杂交结果证实FAM3B基因在60.9%胃癌组织中表达下降;在正常胃黏膜、胃癌组织、转移淋巴结,FAM3B阳性率依次降低。肿瘤组织FAM3B基因表达与浸润深度有关,局限在黏膜和黏膜下层浸润者FAM3B表达高于已经浸润至肌层和浆膜层者。早期胃癌与进展期胃癌FAM3B表达下降的比率无差别;胃癌组织中FAM3B基因表达与胃癌预后无关。这些结果提示,胃癌组织中FAM3B表达的下降可能是胃癌的早期事件,与胃癌的发生、发展相关,但FAM3B在胃癌中的确切作用和机制有待于进一步研究。

有关FAM3C功能的研究报道很少。Mauri等^[28]采用多向蛋白质鉴定技术(multidimensional protein identification technology)寻找新的胰腺癌分泌蛋白。在胰腺癌细胞系Suit-2的无血清培养上清中,找到包括FAM3C在内的10种以前未见报道与胰腺癌相关联的分泌蛋白。目前对FAM3C与胰腺癌的关系尚不清楚,有待于进一步研究。

5 问题与展望

FAM3家族是一个在2002年才被发现的新的细胞因子家族,对该家族成员的研究刚刚起步。对FAM3B的研究报道,主要集中于FAM3B表达和分泌的调节、FAM3B对胰岛 β 细胞活性和功能的影响,以及FAM3B与胃癌的关系。对FAM3家族其他成员的研究报道寥寥无几。目前FAM3B的生物学功能尚不清楚,有很多问题值得研究。FAM3B与胰岛素共同存在于胰岛 β 细胞的分泌囊泡,其合成和分泌与胰岛素一样受葡萄糖调节,那么FAM3B

是否和胰岛素一样参与代谢平衡的调节呢? 另一方面, FAM3B的二级结构与多种细胞因子相似, 是否也有类似细胞因子的功能? 介导FAM3B功能的受体和下游信号通路是什么? 现代分子生物学技术, 如RNA干扰技术、转基因技术和基因敲除技术等将有助于进一步阐明FAM3B的功能及作用机制, 并在此基础上探讨其病理生理意义。

[参 考 文 献]

- [1] Kumar S, McDonnell PC, Lehr R, et al. Identification and initial characterization of four novel members of the interleukin-1 family. *J Biol Chem*, 2000, 275 (14): 10308-14
- [2] Quentmeier H, Drexler HG, Fleckenstein D, et al. Cloning of human thymic stromal lymphopoietin (TSLP) and signaling mechanisms leading to proliferation. *Leukemia*, 2001, 15 (8): 1286-92
- [3] Han WL, Lou YX, Tang JN, et al. Molecular cloning and characterization of chemokine-like factor 1 (CKLF1), a novel human cytokine with unique structure and potential chemotactic activity. *Biochem J*, 2001, 357 (Pt 1): 127-35
- [4] Schaefer G, Venkataraman C, Schindler U. Cutting edge: FISP (IL-4-induced secreted protein), a novel cytokine-like molecule secreted by Th2 cells. *J Immunol*, 2001, 166 (10): 5859-63
- [5] Mukhopadhyay A, Ni J, Zhai Y, et al. Identification and characterization of a novel cytokine, THANK, a TNF homologue that activates apoptosis, nuclear factor- κ B, and c-Jun NH2-terminal kinase. *J Biol Chem*, 1999, 274 (23): 15978-81
- [6] Blumberg H, Conklin D, Xu WF, et al. Interleukin 20: discovery, receptor identification, and role in epidermal function. *Cell*, 2001, 104 (1): 9-19
- [7] Nicola N. Guidebook to cytokines and their receptors. New York: Oxford University Press, 1994
- [8] Abdel-Meguid SS, Shieh HS, Smith WW, et al. Three-dimensional structure of a genetically engineered variant of porcine growth hormone. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84 (18): 6434-7
- [9] Aurora R, Rose GD. Seeking an ancient enzyme in *Methanococcus jannaschii* using ORF, a program based on predicted secondary structure comparisons. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95 (6): 2818-23
- [10] Zhu Y, Xu G, Patel A, et al. Cloning, expression, and initial characterization of a novel cytokine-like gene family. *Genomics*, 2002, 80 (2): 144-50
- [11] Bione S, Tamanini F, Maestrini E, et al. Transcriptional organization of a 450-kb region of the human chromosome in Xq28. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90 (23): 10977-81
- [12] Pilipenko VV, Reece A, Choo DI, et al. Genomic organization and expression analysis of the murine Fam3c gene. *Gene*, 2004, 335: 159-68
- [13] Guo JH, Cheng HP, Zhao SY, et al. GG: a domain involved in phage LTF apparatus and implicated in human MEB and non-syndromic hearing loss diseases. *FEBS Lett*, 2006, 580 (2): 581-4
- [14] Xu W, Gao Z, Wu J, et al. Interferon- γ -induced regulation of the pancreatic derived cytokine FAM3B in islets and insulin-secreting betaTC3 cells. *Mol Cell Endocrinol*, 2005, 240 (1-2): 74-81
- [15] Cao XP, Gao ZY, Robert CE, et al. Pancreatic-derived factor (FAM3B), a novel islet cytokine, induces apoptosis of insulin-secreting β -cells. *Diabetes*, 2003, 52 (9): 2296-303
- [16] Hadrys T, Braun T, Rinkwitz-Brandt S, et al. Nkx5-1 controls semicircular canal formation in the mouse inner ear. *Development*, 1998, 125 (1): 33-9
- [17] Burkhardt BR, Yang MC, Robert CE, et al. Tissue-specific and glucose-responsive expression of the pancreatic derived factor (PANDER) promoter. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1730 (3): 215-25
- [18] Burkhardt BR, Cook JR, Young RA, et al. PDX-1 interaction and regulation of the pancreatic derived factor (PANDER, FAM3B) promoter. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1779 (10): 645-51
- [19] Wang O, Cai K, Pang S, et al. Mechanisms of glucose-induced expression of pancreatic-derived factor in pancreatic β -cells. *Endocrinology*, 2008, 149 (2): 672-80
- [20] Yang JC, Robert CE, Burkhardt BR, et al. Mechanisms of glucose-induced secretion of pancreatic-derived factor (PANDER or FAM3B) in pancreatic β -cells. *Diabetes*, 2005, 54 (11): 3217-28
- [21] Cao XP, Yang JC, Burkhardt BR, et al. Effects of overexpression of pancreatic derived factor (FAM3B) in isolated mouse islets and insulin-secreting β TC3 cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2005, 289 (4): E543-50
- [22] Narayan SB, Rakheja D, Pastor JV, et al. Over-expression of CLN3P, the Batten disease protein, inhibits PANDER-induced apoptosis in neuroblastoma cells: further evidence that CLN3P has anti-apoptotic properties. *Mol Genet Metab*, 2006, 88 (2): 178-83
- [23] Burkhardt BR, Greene SR, White P, et al. PANDER-induced cell-death genetic networks in islets reveal central role for caspase-3 and cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (p21). *Gene*, 2006, 369: 134-41
- [24] Yang JC, Gao ZY, Robert CE, et al. Structure-function studies of PANDER, an islet specific cytokine inducing cell death of insulin-secreting β cells. *Biochemistry*, 2005, 44 (34): 11342-52
- [25] Breton J, La FA, Bertolero F, et al. Structure, stability and biological properties of a N-terminally truncated form of recombinant human interleukin-6 containing a single disulfide bond. *Eur J Biochem*, 1995, 227 (1-2): 573-81
- [26] 邵勇, 杨少波, 王孟薇, 等. 胃癌基因表达谱的cDNA微阵列与聚类分析. *中华医学遗传学杂志*, 2004, 21 (2): 110-5
- [27] 黄海力, 吴本伊, 杨少波, 等. PANDER基因在胃癌中的表达下调. *世界华人消化杂志*, 2008, 16 (14): 1513-8
- [28] Mauri P, Scarpa A, Nascimbeni AC, et al. Identification of proteins released by pancreatic cancer cells by multidimensional protein identification technology: a strategy for identification of novel cancer markers. *FASEB J*, 2005, 19 (9): 1125-7