表达，可以在底物 X-gal 的诱导下筛选出蓝色的阳性克隆。阳性克隆中所含的单个文库质粒重新与 BD 质粒一对一转化至 AH109 中进行一对一回复性杂交实验，进一步确证相互作用蛋白的特异性，再对阳性菌落进行下一步分析。本次实验筛选出 CLK4 与 FGFR3 之间存在相互作用。CLKs 属于"LAMMER"激酶家族，包括 CLK1、CLK2、CLK3、CLK4 4 个成员。该激酶具有双重激酶特异性，它们可以使靶蛋白的丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸残基发生磷酸化或去磷酸化[9]。体外磷酸化实验以及共表达实验证明 CLK1 和 CLK2 在体内能够使 PTP1B 磷酸化并激活 PTP1B，而 PTP1B 是胰岛素和 Leptin 的负性调节因子，PTP1B 敲除小鼠对胰岛素和 Leptin 的敏感性增强。Jowett 等[10]发现 CLK4 和 Beacon 之间存在相互作用，而 Beacon 与糖尿病的发生和能量代谢之间有密切的联系，这提示 FGFR3 和 CLK4 可能作为调节因子共同调节血糖和能量代谢。

另外，Katsu 等[11]通过酵母双杂交实验发现 CLK4 能够与 SR-蛋白 Clasp 相互作用，CLKs 通过自身激酶活性调节 SR-蛋白的分布，激活的 CLKs 使 SR-蛋白发生磷酸化，磷酸化的 SR-蛋白调节 CLKs 转录后的剪切，形成没有活性的 CLKs 剪切体，以此进行反馈性调节。当 CLKs 的活性或分布情况发生异常导致 SR-蛋白功能异常最终引起大量基因转录后剪切体形成以及蛋白表达异常。但目前对 CLKs 的下游信号传导以及激酶活性调节的具体机制还不清楚。

我们研究发现 FGFR3 和 CLK4 之间存在着相互作用，鉴于 CLK4 的上述作用，推测它可通过调节 FGFR3 活性（如酪氨酸残基磷酸化或去磷酸化）来参与调控和 FGFR3 功能有关的病理生理过程，如调控骨骼与组织器官发育。发现 CLK4 能够与 FGFR3 发生相互作用，为深入研究 FGFR3 在各种生理、病理过程中的作用提供了一个新的方向。

参考文献：


[1] ORNITZ D M, ITOH N. Fibroblast growth factors[J]. Genome Biol, 2001, 2(3): 1-12.

[2] 杨启红，陈 林，朱卓慈. 小鼠胫骨骨折愈合中 FGFR3 基因表达的原位定位[J]. 第三军医大学学报，2005，27(12)：1220-1222.

[3] MUENKE, SCHELL U. Fibroblast-growth-factor receptor mutations in human skeletal disorders[J]. Trends Genet, 1995, 11(8): 308-313.

[4] CHEN L, ADAR R, YANG X, *et al*. Gly369Cys mutation in mouse FGFR3 causes achondroplasia by affecting both chondrogenesis and osteogenesis[J]. J Clin Invest, 1999, 104(11): 1517-1525.

[5] FRANCOMANO C A, BELLUS G A, SZABO J, *et al*. A new skeletal dysplasia with severe tibial bowing, profound developmental delay and acanthosis nigricans is caused by a Lys 650 Met mutation in fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3)[J]. Am J Hum Genet, 1996, 59 (Suppl): A25.

[6] HADARI Y R, GOTOH N, KOUHARA H, *et al*. Critical role for the docking-protein FRS2 alpha in FGF receptor-mediated signal transduction pathways[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(15): 8578-8583.

[7] MOHAMMADI M, HONEGGER A M, ROTIN D, *et al*. A tyrosine-phosphorylated carboxy-terminal peptide of the fibroblast growth factor receptor (Flg) is a binding site for the SH2 domain of phospholipase C-gamma 1[J]. Mol Cell Biol, 1991, 11(10): 5068-5078.

[8] CHESI M, BRENTS L A, ELY S A, *et al*. Activated fibroblast growth factor receptor 3 is an oncogene that contributes to tumor progression in multiple myeloma[J]. Blood, 2001, 97(3): 729-736.

[9] NAYLER O, STAMM S, ULLRICH A. Characterization and comparison of four serine- and arginine-rich (SR) protein kinases[J]. Biochem J, 1997, 326(Pt 3): 693-700.

[10] JOWETT J B, ELLIOTT K S, CURRAN J E, *et al*. Genetic variation in BEACON influences quantitative variation in metabolic syndrome-related phenotypes[J]. Diabetes, 2004, 53(9): 2467-2472.

[11] KATSU R, ONOGI H, WADA K, *et al*. Novel SR-rich-related protein clasp specifically interacts with inactivated Clk4 and induces the exon 4B inclusion of Clk[J]. J Biol Chem, 2002, 277(46): 44220-44228.


（编辑 龙 亮）

## 作者书写数字须知

根据《关于出版物上数字用法的规定》，本刊实行三位分节法（即从小数点算起，向左向右每 3 位分 1 节，节间留出一定空隙），废除千分撇分节法（如 2,431 改为 2 431）。但年份、页数、部队编号、仪表型号、标准号不用三位分节法。中文出现的数字，凡属计数数值，一律用阿拉伯数字表示。

本刊编辑部