

DOI: 10.3724/SP.J.1005.2009.00882

# Weibel-Palade 小体形成和功能研究进展

张喆, 李巍

中国科学院遗传与发育生物学研究所, 北京 100101

**摘要:** Weibel-Palade 小体(Weibel-Palade body, WPB)是血管内皮细胞一种特殊的分泌性杆状细胞器, 含有多种生物活性分子, 受到刺激后可以非常迅速的释放这些内容物, 参与止血、炎症和血管生成等生理功能。血管假性血友病因子(von Willebrand Factor, vWF)作为该细胞器的主要组成分子, 其多聚体以管状形式在 WPB 中规则排列, 促使 WPB 独特的棒状形态的形成。伴随 WPB 的形成过程, 其他不同的分子如 P-选择素、CD63、Rab27A、Rab3D 等相继被运送到 WPB 中发挥其重要的功能。文章就近年来有关 WPB 形成的机制和功能等方面的进展进行了讨论。

**关键词:** Weibel-Palade 小体; 血管假性血友病因子; 溶酶体相关细胞器

## Formation and function of Weibel-Palade bodies

ZHANG Zhe, LI Wei

*Institute of Genetics and Developmental Biology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China*

**Abstract:** Weibel-Palade bodies (WPB) are specialized cigar-shaped secretory organelles in endothelial cells, which contain a variety of biologically active molecules. These contents can be released rapidly by stimulation and involved in hemostasis, inflammation and angiogenesis. The main component of WPB is von Willebrand factor (vWF), whose expression and tubulation are necessary for the formation of the unique rod-like WPBs. Different molecules such as vWF, P-selectin, CD63, Rab27A and Rab3D are recruited into WPB mediated by the AP-1, AP-3 or other transport machinery. The underlying mechanism of the formation of WPB remains further investigation, which will gain insights into its function. The molecular mechanism of WPB formation and its function were discussed in this review.

**Keywords:** Weibel-Palade bodies; von Willebrand factor; lysosome-related organelles

内皮细胞在止血、炎症、血管生成和伤口愈合等多种生理反应中起重要作用, 而这些功能的实现依赖于分泌性细胞器WPB(Weibel-Palade body)在受到刺激时能够快速释放其中的生物活性分子。含有溶酶体相关膜蛋白(Lysosome-associated membrane proteins, LAMPs)、细胞器腔内酸性pH值以及成熟过程中AP-3 依赖性物质运输机制<sup>[1]</sup>, 都提示WPB属于

溶酶体相关细胞器(Lysosome-related organelles, LRO)。本文主要讨论有关WPB形成和功能, 以及vWF(von Willebrand factor)等主要生物活性分子的结构与功能。

### 1 WPB 结构与组成特点

早在 1964 年, Weibel和Palade<sup>[2]</sup>就在血管内皮细

收稿日期: 2009-06-24; 修回日期: 2009-07-07

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 30525007, 30730049)资助

作者简介: 张喆(1982-), 女, 在读博士, 专业方向: 分子遗传学。E-mail: ttzhangzhe@163.com

通讯作者: 李巍(1966-), 男, 博士, 研究员, 博士生导师, 研究方向: 囊泡运输。E-mail: wli@genetics.ac.cn

胞和心内膜细胞中发现这种长约 1~6  $\mu\text{m}$  的棒状细胞器。1982 年, Wagner 等<sup>[3]</sup>应用透射电子显微镜观察到 WPB 呈现规则的与长轴平行的管状结构, 这些管状结构就是 vWF 分子的多聚体形式。

与以往化学固定不同, 应用高压冷冻和冷冻置换(High-pressure freezing and freeze substitution, HPF/FS)固定方法<sup>[4]</sup>, 在电子显微镜下可以观察到 WPB 膜结构与内部 vWF 管状结构更复杂的相互关系, 划分出不同成熟阶段的 WPB, 包括(1)由高尔基体反式面网络(Trans-Golgi network, TGN)新生且尚未完全脱离的; (2)核周未成熟的和(3)靠近质膜成熟的等不同亚类。未成熟 WPB 仍然附着在高尔基体或是已脱离但还停留在核周。这类 WPB 电子密度低, 而且内部的 vWF 管状结构也不够规则, 除了 vWF 分子末端之外, 膜不直接与 vWF 接触。但是, vWF 分子之间以及 vWF 与 WPB 膜之间的分布有一定规律性, 提示膜和小管、小管与小管之间或者两者与 WPB 内其他分子之间应该存在某种相互吸引或排斥的作用, 以保持 WPB 形态。核周成熟的 WPB 电子密度高, 管状结构排列规则, WPB 的横径也由最初约 222 nm 压缩至 151 nm。除了成熟过程中 vWF 进一步的聚合压缩外, 相继招募其他分子也会增加其电子密度。结合动态观察, 发现 WPB 在形态上也不是单一的棒状, 可见“L”或“Y”形态。用电子断层扫描<sup>[5]</sup>可以确认这些形状不规则的 WPB 并不是相互重叠所致。通常 WPB 只有一个折点, 具体原因不明, 可能是该位置 vWF 中断, 这一特点或许与其在细胞中运动有关。除此之外, 还有部分不规则 WPB 显示两个或两个以上未成熟 WPB 的融合过程。

vWF 是 WPB 的主要成分<sup>[3]</sup>, 黏附聚集血小板和 VIII 因子(FVIII)参与初级与次级凝血反应。vWF 缺失或结构异常会导致血管性血友病(von Willebrand disease, vWD)<sup>[6]</sup>, 同时血浆中 vWF 含量过高与急性冠心病、缺血性中风和外周性血管疾病有关<sup>[7]</sup>。在非内皮细胞内(HEK293, AtT20 等)表达 vWF 可以诱导形成 WPB 样细胞器<sup>[8-10]</sup>, 说明 vWF 在 WPB 形成过程中起重要作用。

vWF 单体是一个多结构域的大分子糖蛋白, 前体 350 kDa, 包括一个 22 个氨基酸残基的信号肽(N), 741 个氨基酸残基的肽原(D1-D2)和 2050 个氨基酸残基的成熟蛋白(D'-D3-...-CK), 其中多个结构域分

别与 FVIII、血小板和胶原等生物活性分子结合, D-D3 和 CK 结构域富含半胱氨酸残基, 与 vWF 多聚化有关。随后在内质网(Endoplasmic reticulum, ER)中, 两个单体在 C 端富含半胱氨酸的结构域形成二硫键而二聚体化, 二聚体内 N 端的肽原分别与各自单体内的 D3 结构域形成分子内的二硫键。当蛋白被转运至 TGN 时, 二聚体内肽原和 D3 结构域之间的二硫键打开, 使得不同二聚体 D3 结构域之间形成二硫键, 从而 vWF 聚合成为一个约 20 000 kDa 的大分子蛋白。弗林蛋白酶(Furin)可破坏肽原与成熟肽之间的共价结合<sup>[11]</sup>, 但两者仍在酸性 pH 和高钙离子浓度条件下以 1:1 非共价结合<sup>[12, 13]</sup>, 也正是这种作用, 促使 vWF 在 WPB 内呈现的管状结构<sup>[14]</sup>。

除了 WPB 内贮存的高度聚合的 vWF 外, 还有一部分小分子量 vWF 会被持续地释放至胞外。而 WPB 内贮存的 vWF 只有在受到外界刺激时才会被释放至血管内, 进一步串联成几毫米长的蛋白分子并聚集血小板形成血凝块, 同时还能和胶原、肝素、FVIII 等结合, 参与初级和次级凝血反应<sup>[15, 16]</sup>。vWF 的多聚化程度对凝血功能非常重要。聚合程度低导致凝血障碍即血管性血友病, 聚合度过高则可能引发血栓性血小板减少性紫癜(Thrombotic thrombocytopenia purpura, TTP)<sup>[17]</sup>。TTP 是一种致命的血小板疾病, 血小板不断凝集到血栓块中, 阻滞血栓纤溶, 导致微血管闭塞<sup>[18]</sup>。血管内皮细胞释放 vWF 参与血小板凝集的初级凝血过程中, 多聚化程度是必需的, 虽然还没有直接证据证明这一点。

随着研究的深入, 发现 WPB 中还存在其他生物活性分子, 大致可以分为膜蛋白和分泌蛋白两类<sup>[19]</sup>。其中包括白细胞趋化因子 P-选择素(P-selectin)<sup>[20]</sup>、溶酶体标志蛋白 CD63<sup>[20]</sup>、小 G 蛋白酶 Rab27A 和 Rab3D<sup>[21, 22]</sup>、 $\alpha 1$ 、3-岩藻糖基转移酶 VI<sup>[23]</sup>、骨保护素<sup>[24]</sup>等等。但是这些分子是如何进入 WPB, 以及它们在 WPB 中发挥怎样的功能, 迄今并不完全清楚, 下面将进行讨论。

## 2 WPB 的发生与成熟过程

在 HEK293 细胞、AtT20 或犬主动脉内皮细胞中, 表达全长 vWF 可以形成 WPB 样细胞器, 也能招募膜蛋白, 在刺激后分泌释放。可见 vWF 自我组装对于 WPB 的形成至关重要, 这与神经内分泌小泡的成熟

过程相似<sup>[25]</sup>。然而单转染vWF成熟肽或者肽原,细胞内不形成WPB样细胞器<sup>[26]</sup>。但是,在细胞中共表达肽原与缺失CK结构域的成熟肽,虽然不能形成C末端的二硫键而只能形成N末端的二硫键,仍能形成WPB样细胞器<sup>[27]</sup>。与前面提到的弗林蛋白酶不同,莫能素(Monensin)破坏肽原与成熟肽之间非共价结合<sup>[28]</sup>,虽不影响已经形成的分子间二硫键,但影响管状结构的形成,致使WPB从长杆状变为球状。而二硫苏糖醇(DTT)可破坏vWF分子间二硫键,却不会影响WPB形态,表明其管状结构的形成与肽原和成熟肽的非共价结合密切相关<sup>[27]</sup>。因此,WPB的形成似乎并不依赖于vWF的高度聚合,而是需要肽原与成熟肽之间非共价作用下形成的管状结构。利用HPF/FS也观察到vWF最先在TGN剪切肽原,并在局部酸性环境下产生管状结构。因此,管状结构形成可能在WPB发生早期对于长杆状结构的形成发挥作用。但是这种高度聚合的管状结构是如何由二聚体组装起来,还需进一步研究。

### 2.1 AP-1/Clathrin 在 WPB 发生过程中的作用

AP-1/Clathrin在高尔基反式面形成囊泡运输蛋白<sup>[29]</sup>,在TGN为WPB发生提供膜结构性支架功能<sup>[30]</sup>。EM和免疫荧光显示核周的未成熟WPB均被包被,siRNA干扰AP-1以及AP180功能缺失均能抑制WPB的形成和功能性释放。WPB的杆状形成需要vWF的管状结构,提示vWF管状结构最初形成需要AP-1/clathrin的参与。而经布雷菲德菌素A(Brefeldin A, BFA)处理,释放所有AP-1/clathrin后,并不会改变已形成的WPB的形态。说明一旦WPB形成,这种形态的维持就不再需要AP-1/clathrin。

然而胰腺β细胞中表达clathrin中心结构域功能缺失的载体,并不影响胰岛素的贮存和分泌<sup>[31]</sup>,说明AP-1/clathrin参与WPB形成的方式,不同于其他传统意义上的分泌小泡的作用。事实上,WPB其他内容物可能也与AP-1/clathrin有相互作用,但这些可溶性蛋白是如何被膜外侧的蛋白复合物招募的还不清楚。在内分泌或者神经内分泌小泡成熟过程中<sup>[32]</sup>,AP-1/clathrin还会移除某些分子,在WPB成熟过程中是否也有类似功能还有待进一步研究,毕竟成熟WPB不被AP-1/clathrin被覆。

未成熟WPB上观察到AP-1 效应因子Aftiphilin

和γ-synergin<sup>[33]</sup>,可能是被AP-1 招募过去。分别在人脐静脉内皮细胞(Human umbilical vein endothelial cells, HUVEC)中敲降这两个效应分子,得到相似的结果<sup>[34]</sup>,能生成杆状WPB,并正常招募其他蛋白分子,但是其释放发生改变。敲降AP-1 的另一效应因子P200 的两个亚型p200a和p200b,并没有观察到类似结果。有可能P200 不参与WPB的分泌调节,也有可能因为敲降的效率不足以观察到表型的改变。值得注意的是,AP-1 和效应因子虽然只存在于未成熟的WPB,却影响WPB的分泌,可能因为分泌小泡发生或成熟过程的异常会导致分泌障碍<sup>[35]</sup>。尽管没有明确的分子机制,推测Aftiphilin和γ-synergin会招募某种调节分泌所需的因子或者清除某种抑制分泌的因子。

### 2.2 WPB 在 TGN 招募的蛋白分子

WPB的一些组分,如分泌性蛋白血管生成素-2、嗜酸细胞活化趋化因子、骨保护素以及膜蛋白白细胞受体P-选择素,都是在TGN当WPB发生时被招募的。而CD63、Rab27A和Rab3D是在WPB脱离TGN后相继被招募的,这与电子密度的增加相一致。骨保护素在TGN合成后通过与vWF的直接相互作用进入WPB<sup>[36]</sup>,FVIII进入WPB似乎并不是由于直接作用<sup>[37]</sup>,因为在vWF与F 结合能力不同程度缺陷的突变体,FVIII都能进入WPB,但是却发生WPB的形态改变,或许是两者的相互作用对WPB形态有影响。其他分泌性蛋白如何进入WPB还有待进一步阐明。

膜蛋白P-选择素的运输更为复杂,因为TGN新合成和质膜上内吞的P-选择素<sup>[38]</sup>都可以被招募到WPB。P-选择素分子是一次跨膜蛋白,其胞浆尾有两个结构域与内吞密切相关:KCPL结构域介导从初级内涵体到晚期内涵体的转运,YGVF结构域介导从内涵体到TGN的转运<sup>[20]</sup>。一旦P-选择素到达TGN,就可以通过细胞器内部结构域与vWF D-D3 结构域的直接作用被招募到WPB<sup>[39]</sup>,并且只表达P-选择素细胞器内部的结构域就足以使这些截短分子进入WPB。但是,P-选择素细胞器内部结构域被辣根过氧化物酶置换的融合蛋白,仍然可以招募到WPB,这可能是因为胞质尾端可以通过内吞通路回到TGN,并通过间接作用进入WPB,但是后者的速度明显降低。P-选择素进入WPB也是AP-1 依赖性的,在AP-1



缺失的内皮细胞中, vWF阳性小分泌泡中检测不到P-选择素<sup>[30]</sup>。可以看出P-选择素的丢失和WPB形态发生障碍相关, 可能是因为vWF形成管状结构时需要结合P-选择素。

### 2.3 WPB 脱离 TGN 后的内容物的招募

与上面提到的分子不同, 有些分子被转运到脱离TGN的WPB。例如依赖AP-3转运的CD63。CD63属于四次跨膜蛋白家族, 这类蛋白与细胞黏附因子、各种免疫球蛋白超家族成员等相互作用, 可能与早期内皮炎症应答有关。然而, 缺失CD63的功能影响迄今为止还不清楚。AP-3是参与由早期内涵体到溶酶体或溶酶体相关细胞器的转运的一种复合体<sup>[40, 41]</sup>。CD63表达广泛, 在晚期内涵体、溶酶体和造血细胞分泌性溶酶体中均有表达。在血管内皮细胞也普遍表达在晚期内涵体/溶酶体以及WPB膜上, AP-3缺失后, CD63只定位在前期, 而不能在WPB表达<sup>[20]</sup>, 表明AP-3在WPB的分子定向运输中的重要性。

在WPB成熟过程中还需要招募小GTP酶Rab27A分子。Rab27A存在于多种溶酶体相关细胞器中<sup>[42]</sup>, 这些细胞器又被称为分泌溶酶体, 在不同细胞中特异性表达<sup>[43]</sup>。Rab27A也存在于经典分泌颗粒, 参与分泌活动<sup>[44]</sup>。它通过许多不同的效应分子来控制细胞器的功能, 包括他们的转运和释放。在WPB中Rab27A与相应因子MyRIP一起调节WPB向外周的转运和释放, 在HUVECs中敲降Rab27A和MyRIP都会抑制WPB在外周定位, 增加WPB释放, 但是释放的vWF聚合度降低<sup>[45]</sup>。Rab27A招募机制未知, 但这一过程可能与细胞类型有关<sup>[21]</sup>。小G蛋白Rab3D也是WPB组分<sup>[22]</sup>, 但只存在于成熟WPB, 可能参与WPB形成和vWF的胞吐, 但机制不明。有关WPB形成中的相关分子的招募见图1。

在AP-1/clathrin参与下, vWF与膜蛋白P-选择素和FVIII等分泌蛋白直接作用以出芽方式从TGN形成WPB, 之后WPB在AP-3和其他未知转运复合作用下招募CD63, Rab27A和Rab3D逐步成熟。其中P-选择素除TGN新合成的部分外, 还可由质膜内吞提供。

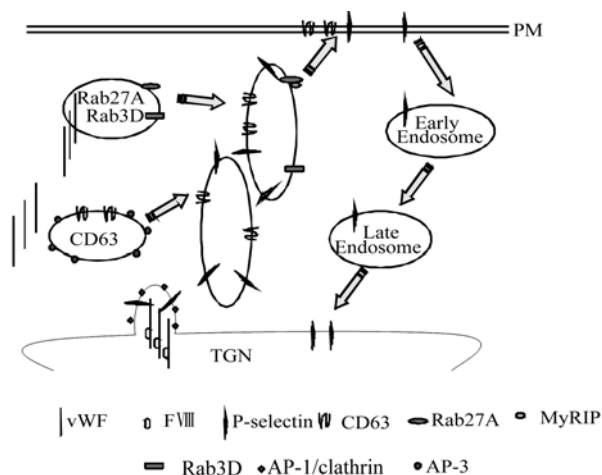


图1 WPB 发生示意图

### 3 WPB 胞吐与释放

血管内皮细胞在血液系统发挥凝血和炎症应答的重要作用, 是依靠WPB贮存和应激释放特定生物活性分子实现的。WPB释放可以分为持续性释放和刺激后释放<sup>[15]</sup>, 前者以低聚合vWF分子为主, 后者主要是成熟WPB贮存的高度聚合vWF分子, 但是两者之间的相互关系以及释放比例还不清楚。除此之外, 由于内皮细胞的极性, WPB的释放又可以分为基底膜侧释放和管腔侧释放, 这两种极性的释放可能在持续性释放与刺激后释放有区别, 但还没有定论<sup>[46, 47]</sup>。按照pH依赖性胞吐可以分为两种方式<sup>[48]</sup>, pH7.0~7.4 vWF打开与胶原之间的非共价键, 形成线状结构黏附在内皮细胞表面, 膜蛋白P-选择素, CD63转移到内皮细胞膜上, 分泌性蛋白与vWF胶原分泌。而pH低于6.8时, vWF成熟肽与胶原之间的非共价结合不能完全打开, 不能完全释放形成线状结构, 由于P-选择素与vWF可能相互作用使得其转移到胞膜的速度降低, 而其他分子的释放并不改变, 更像是炎症分子选择性的快速释放<sup>[49]</sup>。这可能与炎症反应时局部环境酸化有关, 但是这种选择性释放的功能和分子机制还不清楚。

参与成熟WPB刺激释放的影响因素目前了解不多, 主要包括Rab蛋白和SNARE分子。在凝血酶, 组胺或其他凝血和炎症反应因子刺激下, 由RalA介导Ca<sup>2+</sup>或cAMP信号传导通路释放内容物<sup>[50]</sup>, 这一过程特异性的受Ral GDP分解刺激剂(Ral GDP dissociation stimulator, RalGDS)和磷脂酶D1(Phospholipase D

1, PLD1)的调节<sup>[51,52]</sup>。这种释放非常快,从  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高到WPB的释放之间大约  $1.6 \pm 0.2$  秒<sup>[53]</sup>。已知 3 个参与WPB胞吐的SNARE蛋白,即syntaxin 4、VAMP3 和SNAP23<sup>[54,55]</sup>。VAMP3 与syntaxin 4 和SNAP23 分别定位于WPB膜和细胞膜,WPB释放需要它们的结合,小泡转运蛋白Munc18c丝氨酸的磷酸化/去磷酸化可能参与调节这一过程,而Munc18c的去磷酸化可能是蛋白磷酸酶(Protein phosphatase 2B, PP2B)催化的,这与PP2B抑制剂CsA上调vWF释放的结果一致<sup>[56]</sup>。

成熟WPB的膜蛋白Rab3D和Rab27a也参与胞吐,Rab3D过表达会抑制WPB释放,这表明Rab3D负调节WPB的释放<sup>[22]</sup>。而在HUVEC内敲降Rab27a会增强WPB的释放,说明Rab27a和其效应因子MyRIP对WPB的释放也是负调节作用<sup>[45]</sup>。另外,脂磷壁酸通过Toll样受体 2(Toll-like receptor 2 TLR2)介导的非特异性免疫引起WPB释放,意味着先天性免疫和血管炎症之间存在潜在的联系<sup>[57]</sup>。此外,器官移植后,人类白细胞抗原抗体,可以通过内皮细胞表面的P-选择素刺激WPB释放,上调炎症反应<sup>[58]</sup>。

随着研究的增多,我们对WPB发生和功能的认识也逐步深入,但是仍存在许多悬而未决的问题亟待解决。首先,vWF 特殊结构形成的机制以及对WPB 特殊形态的作用,这一过程是否还需其他分子的参与。其次,WPB 的组成的其它成分及其功能,进入 WPB 的途径以及最后的释放和调节等尚有待进一步阐明。最后,我们希望通过WPB 的研究丰富和完善对血管内皮细胞的功能和LRO的发生和功能认识。这些问题的解决都需要更加深入的研究。

## 参考文献(References):

- [1] Raposo G, Marks MS, Cutler DF. Lysosome-related organelles: driving post-Golgi compartments into specialization. *Curr Opin Cell Biol*, 2007, 19(4): 394–401. [\[DOI\]](#)
- [2] Weibel ER, Palade GE. New cytoplasmic components in arterial endothelia. *J Cell Biol*, 1964, 23: 101–112. [\[DOI\]](#)
- [3] Wagner DD, Olmsted JB, Marder VJ. Immunolocalization of von Willebrand protein in Weibel-Palade bodies of human endothelial cells. *J Cell Biol*, 1982, 95: 355–360. [\[DOI\]](#)
- [4] Zenner HL, Collinson LM, Michaux G, Cutler DF. High-pressure freezing provides insights into Weibel-Palade body biogenesis. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt12): 2117–2125. [\[DOI\]](#)
- [5] Valentijn KM, Valentijn JA, Jansen KA, Koster AJ. A new look at Weibel-Palade body structure in endothelial cells using electron tomography. *J Struct Biol*, 2008, 161(3): 447–458. [\[DOI\]](#)
- [6] Michiels JJ, Gadisseur A, van der Planken M, Schroyens W, van de Velden A, Berneman Z. Guidelines for the evaluation of intravenous desmopressin and von Willebrand factor/factor VIII concentrate in the treatment and prophylaxis of bleedings in von Willebrand disease types 1, 2, and 3. *Semin Thromb Hemost*, 2006, 32(6): 636–645. [\[DOI\]](#)
- [7] Paulinska P, Spiel A, Jilma B. Role of von Willebrand factor in vascular disease. *Hamostaseologie*, 2009, 29(1): 32–38.
- [8] Hannah MJ, Williams R, Kaur J, Hewlett LJ, Cutler DF. Biogenesis of Weibel-Palade bodies. *Semin Cell Dev Biol*, 2002, 13(4): 313–324. [\[DOI\]](#)
- [9] Blagoveshchenskaya AD, Hannah MJ, Allen S, Cutler DF. Selective and signal-dependent recruitment of membrane proteins to secretory granules formed by heterologously expressed von Willebrand factor. *Mol Biol Cell*, 2002, 13(5): 1582–1593. [\[DOI\]](#)
- [10] Habererichter SL, Fahs SA, Montgomery RR. von Willebrand factor storage and multimerization: 2 independent intracellular processes. *Blood*, 2000, 96(5): 1808–1815.
- [11] Wise RJ, Barr PJ, Wong PA, Kiefer MC, Brake AJ, Kaufman RJ. Expression of a human proprotein processing enzyme: correct cleavage of the von Willebrand factor precursor at a paired basic amino acid site. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87(23): 9378–9382. [\[DOI\]](#)
- [12] Ewenstein BM, Warhol MJ, Handin RI, Pober JS. Composition of the von Willebrand factor storage organelle (Weibel-Palade body) isolated from cultured human umbilical vein endothelial cells. *J Cell Biol*, 1987, 104(5): 1423–1433. [\[DOI\]](#)
- [13] Wagner DD, Fay PJ, Sporn LA, Sinha S, Lawrence SO, Marder VJ. Divergent fates of von Willebrand factor and its propolypeptide (von Willebrand antigen II) after secretion from endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1987, 84(7): 1955–1959. [\[DOI\]](#)
- [14] Vischer UM, Wagner DD. von Willebrand factor proteolytic processing and multimerization precede the formation of Weibel-Palade bodies. *Blood*, 1994, 83(12): 3536–3544.
- [15] Michaux G, Cutler DF. How to roll an endothelial cigar: the biogenesis of weibel-palade bodies. *Traffic*, 2004, 5(2): 69–78. [\[DOI\]](#)
- [16] Ruggeri ZM. Von Willebrand factor: looking back and looking forward. *Thromb Haemost*, 2007, 98(1):

- 55–62.[\[DOI\]](#)
- [17] Plaimauer B, Zimmermann K, Völkel D, Antoine G, Kerschbaumer R, Jenab P, Furlan M, Gerritsen H, Lämmle B, Schwarz HP, Scheifflinger F. Cloning, expression, and functional characterization of the von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS13). *Blood*, 2002, 100(10): 3626–3632.
- [18] Moake JL. Journey in reverse: TTP from bedside to blood bank to bench. *J Clin Apher*, 2007, 22(1): 37–49.[\[DOI\]](#)
- [19] Metcalf DJ, Nightingale TD, Zenner HL, Lui-Roberts WW, Cutler DF. Formation and function of Weibel-Palade bodies. *J Cell Sci*, 2008, 121(Pt 1): 19–27.[\[DOI\]](#)
- [20] Harrison-Lavoie KJ, Michaux G, Hewlett L, Kaur J, Hannah MJ, Lui-Roberts WW, Norman KE, Cutler DF. P-selectin and CD63 use different mechanisms for delivery to Weibel-Palade bodies. *Traffic*, 2006, 7(6): 647–662.[\[DOI\]](#)
- [21] Hannah MJ, Hume AN, Arribas M, Williams R, Hewlett LJ, Seabra MC, Cutler DF. Weibel-Palade bodies recruit Rab27 by a content-driven, maturation-dependent mechanism that is independent of cell type. *J Cell Sci*, 2003, 116(Pt 19): 3939–3948.[\[DOI\]](#)
- [22] Knop M, Aareskjold E, Bode G, Gerke V. Rab3D and annexin A2 play a role in regulated secretion of vWF, but not tPA, from endothelial cells. *EMBO J*, 2004, 23(15): 2982–2992.[\[DOI\]](#)
- [23] Schnyder-Candrian S, Borsig L, Moser R, Berger EG. Localization of alpha 1,3-fucosyltransferase VI in Weibel-Palade bodies of human endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(15): 8369–8374.[\[DOI\]](#)
- [24] Zauli G, Corallini F, Bossi F, Fischetti F, Durigutto P, Celeghini C, Tedesco F, Secchiero P. Osteoprotegerin increases leukocyte adhesion to endothelial cells both in vitro and in vivo. *Blood*, 2007, 110(2): 536–543.[\[DOI\]](#)
- [25] Dikeakos JD, Reudelhuber TL. Sending proteins to dense core secretory granules: still a lot to sort out. *J Cell Biol*, 2007, 177(2): 191–196.[\[DOI\]](#)
- [26] Voorberg J, Fontijn R, Calafat J, Janssen H, van Mourik JA, Pannekoek H. Biogenesis of von Willebrand factor-containing organelles in heterologous transfected CV-1 cells. *EMBO J*, 1993, 12(2): 749–758.
- [27] Michaux G, Abbitt KB, Collinson LM, Haberichter SL, Norman KE, Cutler DF. The physiological function of von Willebrand's factor depends on its tubular storage in endothelial Weibel-Palade bodies. *Dev Cell*, 2006, 10(2): 223–232.[\[DOI\]](#)
- [28] Mayadas TN, Wagner DD. *In vitro* multimerization of von Willebrand factor is triggered by low pH. Importance of the propolypeptide and free sulfhydryls. *J Biol Chem*, 1989, 264(23): 13497–13503.
- [29] Edeling MA, Smith C, Owen D. Life of a clathrin coat: insights from clathrin and AP structures. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2006, 7(1): 32–44.[\[DOI\]](#)
- [30] Lui-Roberts WW, Collinson LM, Hewlett LJ, Michaux G, Cutler DF. An AP-1/clathrin coat plays a novel and essential role in forming the Weibel-Palade bodies of endothelial cells. *J Cell Biol*, 2005, 170(4): 627–636.[\[DOI\]](#)
- [31] Molinete M, Dupuis S, Brodsky FM, Halban PA. Role of clathrin in the regulated secretory pathway of pancreatic beta-cells. *J Cell Sci*, 2001, 114(Pt 16): 3059–3066.
- [32] Dittie AS, Klumperman J, Tooze SA. Differential distribution of mannose-6-phosphate receptors and furin in immature secretory granules. *J Cell Sci*, 1999, 112(Pt 22): 3955–3966.
- [33] Mattera R, Ritter B, Sidhu SS, McPherson PS, Bonifacino JS. Definition of the consensus motif recognized by gamma-adaptin ear domains. *J Biol Chem*, 2004, 279(9): 8018–8028.[\[DOI\]](#)
- [34] Winnie WY, Ferraro F, Nightingale TD, Cutler DF. Aftiphilin and  $\gamma$ -synergins are required for secretagogue sensitivity of Weibel-Palade bodies in endothelial cells. *Mol Biol Cell*, 2008, 19: 5072–5081.[\[DOI\]](#)
- [35] Ahras M, Otto GP, Tooze SA. Synaptotagmin IV is necessary for the maturation of secretory granules in PC12 cells. *J Cell Biol*, 2006, 173(2): 241–251.[\[DOI\]](#)
- [36] Shahbazi S, Lenting PJ, Fribourg C, Terraube V, Denis CV, Christophe OD. Characterization of the interaction between von Willebrand factor and osteoprotegerin. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(9): 1956–1962.[\[DOI\]](#)
- [37] Biggelaar M, Meijer AB, Voorberg J, Mertens K. Intracellular co-trafficking of factor VIII and von Willebrand factor type 2N variants to storage organelles. *Blood*, 2009, 113(13): 3102–3109.[\[DOI\]](#)
- [38] Arribas M, Cutler DF. Weibel-Palade body membrane proteins exhibit differential trafficking after exocytosis in endothelial cells. *Traffic*, 2000, 1(10): 783–793.[\[DOI\]](#)
- [39] Michaux G, Pullen TJ, Haberichter SL, Cutler DF. P-selectin binds to the D'-D3 domains of von Willebrand factor in Weibel-Palade bodies. *Blood*, 2006, 107(10): 3922–3924.[\[DOI\]](#)
- [40] Raposo G, Marks MS, Cutler DF. Lysosome-related organelles: driving post-Golgi compartments into specialisation. *Curr Opin Cell Biol*, 2007, 19(4): 394–401.[\[DOI\]](#)
- [41] Newell-Litwa K, Seong E, Burmeister M, Faundez V. Neuronal and non-neuronal functions of the AP-3 sorting machinery. *J Cell Sci*, 2007, 120(Pt 4): 531–541.[\[DOI\]](#)
- [42] Dell'Angelica EC, Mullins C, Caplan S, Bonifacino JS. Lysosome-related organelles. *FASEB J*, 2000, 14: 1265–1278.[\[DOI\]](#)
- [43] Raposo G, Marks MS, Cutler DF. Lysosome-related or-

- ganelles: driving post-Golgi compartments into specialisation. *Curr Opin Cell Biol*, 2007, 19(4): 394–401. [\[DOI\]](#)
- [44] Tolmachova T, Anders R, Stinchcombe J, Bossi G, Griffiths GM, Huxley C, Seabra MC. A general role for Rab27a in secretory cells. *Mol Biol Cell*, 2004, 15(1): 332–344. [\[DOI\]](#)
- [45] Nightingale TD, Anders R, Stinchcombe J, Bossi G, Griffiths GM, Huxley C, Seabra MC. Rab27a and MyRIP regulate the amount and multimeric state of VWF released from endothelial cells. *Blood*, Prepublished online March 6, 2009, DOI 10.1182.
- [46] Sporn LA, Marder VJ, Wagner DD. Differing polarity of the constitutive and regulated secretory pathways for vonWillebrand factor in endothelial cells. *J Cell Biol*, 1989, 108(4): 1283–1289. [\[DOI\]](#)
- [47] van Buul-Wortelboer MF, Brinkman HJ, Reinders JH, van Aken WG, van Mourik JA. Polar secretion of von Willebrand factor by endothelial cells. *Biochim Biophys Acta*, 1989, 1011(2–3): 129–133. [\[DOI\]](#)
- [48] Babich V, Knipe L, Hewlett L, Meli A, Dempster J, Hannah MJ, Carter T. Differential effect of extracellular acidosis on the release and dispersal of soluble and membrane proteins secreted from the Weibel-Palade body. *J Biol Chem*, 2009, 284(18): 12459–12468. [\[DOI\]](#)
- [49] Voorberg J. Slipping out the Weibel-Palade body. *Blood*, 2008, 111(11): 5264. [\[DOI\]](#)
- [50] Rondaij MG, Bierings R, Kragt A, van Mourik JA, Voorberg J. Dynamics and plasticity of Weibel-Palade bodies in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(5): 1002–1007. [\[DOI\]](#)
- [51] Rondaij MG, Bierings R, van Agtmaal EL, Gijzen KA, Sellink E, Kragt A, Ferguson SS, Mertens K, Hannah MJ, van Mourik JA, Fernandez-Borja M, Voorberg J. Guanine exchange factor RalGDS mediates exocytosis of Weibel-Palade bodies from endothelial cells. *Blood*, 2008, 112(1): 56–63. [\[DOI\]](#)
- [52] Disse J, Vitale N, Bader MF, and Gerke V. Phospholipase D1 is specifically required for regulated secretion of von-Willebrand factor from endothelial cells. *Blood*, 2009, 113: 973–980. [\[DOI\]](#)
- [53] Erent M, Meli A, Moiso N, Babich V, Hannah MJ, Skehel P, Knipe L, Zupancic G, Ogden D, Carter T. Rate, extent and concentration-dependence of histamine-evoked Weibel-Palade body exocytosis determined from individual fusion events in human endothelial cells. *J Physiol*, 2007, 583, 195–212.
- [54] Fu J, Naren AP, Gao X, Ahmed GU, Malik AB. Protease-activated receptor-1 activation of endothelial cells induces protein kinase C $\alpha$ -dependent phosphorylation of syntaxin 4 and Munc18c: role in signaling p-selectin expression. *J Biol Chem*, 2005, 280(5): 3178–3184. [\[DOI\]](#)
- [55] Matsushita K, Morrell CN, Cambien B, Yang SX, Yamakuchi M, Bao C, Hara MR, Quick RA, Cao W, O'Rourke B, Lowenstein JM, Pevsner J, Wagner DD, Lowenstein CJ. Nitric oxide regulates exocytosis by S-nitrosylation of N-ethylmaleimide-sensitive factor. *Cell*, 2003, 115(2): 139–150. [\[DOI\]](#)
- [56] Nolasco LH, Gushiken FC, Turner NA, Khatlani TS, Pradhan S, Dong JF, Moake JL, Vijayan KV. Protein Phosphatase 2B Inhibition Promotes the Secretion of Von Willebrand Factor from Endothelial Cells. *J Thromb Haemost*, 2009, 7(6): 1009–1018. [\[DOI\]](#)
- [57] Into T, Kanno Y, Dohkan J, Nakashima M, Inomata M, Shibata K, Lowenstein CJ, Matsushita K. Pathogen recognition by Toll-like receptor 2 activates Weibel-Palade body exocytosis in human aortic endothelial cells. *J Biol Chem*, 2007, 282(11): 8134–8141. [\[DOI\]](#)
- [58] Yamakuchi M, Kirkiles-Smith NC, Ferlito M, Cameron SJ, Bao C, Fox-Talbot K, Wasowska BA, Baldwin WM 3rd, Pober JS, Lowenstein CJ. Antibody to human leukocyte antigen triggers endothelial exocytosis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(4): 1301–1306. [\[DOI\]](#)

## • 综合信息 •

### 欢迎订阅《生物信息学》

《生物信息学》(China journal of bioinformatics)是由哈尔滨工业大学主办的生物信息及其相关领域的国内外公开发行的学术期刊, 季刊, 国内统一连续出版物号 CN 23-1513/Q, 国际统一连续出版物号 ISSN 1672-5565。

本刊自 2003 年创刊以来, 相继加入中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)、中国核心期刊遴选数据库(万方数据库)、中文科技期刊数据库、中文电子期刊服务数据库收录, 中国科学引文数据库(CSCD)目前已成为中文科技核心期刊(统计源期刊)(CJCR)。

《生物信息学》目前仍为季刊, 全年出刊四期, 定价每期 12.00 元, 全年 48.00 元。邮发代号为 14-14。

---

通讯地址: 哈尔滨市南岗区海河路 202 号哈工大二学区 2640 信箱《生物信息学》编辑部;

邮政编码: 150090

投稿信箱: itgene@sohu.com; orcjbioinformatics@yahoo.cn

编读 QQ 群: 66276383 联系电话: 0451-86283129