

小综述

2-型纤溶酶原激活抑制剂研究进展

胡金勇 桑玉英 曾 英*

(中国科学院昆明植物研究所, 昆明 650204)

摘要 2-型纤溶酶原激活抑制剂 (PAF2) 是尿激酶型纤溶酶原激活剂的高效专一抑制剂。PAF2 具有较高的稳定性, 可以发生自我聚合。PAF2 可与细胞内的组织型纤溶酶原激活剂、纤连蛋白、谷氨酰胺转移酶等多种分子发生反应。PAF2 与尿激酶型纤溶酶原激活剂的反应遵循丝氨酸蛋白酶抑制剂的作用机制, 其自我聚合的发生可能遵循片层机制。PAF2 在肿瘤的浸润和扩散、皮肤组织受伤和治疗、炎症以及多种疾病的发生过程中都具有重要的调节功能, 它还参与了细胞程序性死亡和衰老等过程。启动子调控元件等多种因子可以调节 PAF2 基因表达, 具有正负调控机制, 但系统调节过程目前尚不清楚。此外, 还讨论了 PAF2 的临床预期及应用等。

关键词 2-型纤溶酶原激活抑制剂; 作用机制; 生理功能; 基因调节

尿激酶型纤溶酶原激活剂 (urokinase type plasminogen activator, uPA) 在一系列病理生理过程中具有重要作用, 它可以启动引发细胞的组织屏障渗透和迁移等一系列酶联反应, 在肿瘤细胞的浸润和扩散过程中发挥重要功能。2-型纤溶酶原激活抑制剂 (plasminogen activator inhibitor type 2, PAF2) 是其专一性高效抑制剂^[1], 最早从胎盘细胞中分离^[2]。生理状态下 PAF2 浓度很低, 低于 5 $\mu\text{g}/\text{L}$ ^[3], 但在怀孕过程中其水平会大幅提高 (可达 100 $\mu\text{g}/\text{L}$)^[4, 5]。继胎盘细胞之后, 在许多类型细胞中都发现了 PAF2 的存在^[6], 而且在大肠杆菌^[5]、酵母^[4]等表达系统中亦得以重组表达。PAF2 存在两种形式: 非糖基化的 45 kD 胞内型 (占大部分) 和糖基化的 60 kD 分泌型 (占总 PAF2 的 10% 以下)^[7]。目前认为胞内型占主要部分是由 N 端信号序列的缺乏和分子内分泌信号序列的低效所致; 同时还存在一些血清因子的调控作用^[8], 因而不仅 PAF2 的遗传特性, 而且细胞类型和培养条件等因素都会影响 PAF2 的存在。

1 稳定性

游离 PAF2 半衰期很短^[9]。在 $\text{pH} < 3$ 的情况下

PAF2 会完全丧失其抑制活性^[10]。PAF2 对一些变性剂和许多氧化剂 (如 OCl^- , H_2O_2 等) 很稳定^[11], 这可能是因为在 PAF2 活性中心附近缺少易氧化氨基酸 (如 Met 和 Cys), 使其三级结构不为氧化剂所修饰所致。在重组表达 PAF2 的过程中 PMSF 的加入会提高 PAF2 的稳定性^[4]; 但即使有蛋白酶抑制剂和稳定因子存在, PAF2 也会发生部分降解^[5]。

PAF2 与 uPA 可形成对 SDS 稳定的复合物, 但该复合物可在中等碱性条件或羟胺存在时发生解离^[12]。另外, 胎盘细胞提取物中胞内型 PAF2 可以与纤连蛋白结合, 形成仍具有 PAF2 有效抑制活性的复合物^[13]。

PAF2 全长 mRNA 半衰期只有 1 h^[11], 但如果将 3'-UTR 区的一个富 AU 序列剔除, PAF2 mRNA 稳定性明显提高。

2 细胞内分子与 PAF2 的相互作用

因 uPA 分子在纤溶系统及肿瘤研究中的重要作用, PAF2 作为 uPA 的专一性高效抑制剂的地位也倍受重视, 在 PAF2 与细胞分子的相互作用方面已有较多研究报道。

2.1 uPA 活性 uPA 分子有两条肽链: A 链和 B 链, 由一个二硫键连接而成, A 链可结合到 uPA 的受体上, B 链是催化中心, 可以与 PAF2 结合形成对 SDS 稳定的 uPA/PAF2 复合物^[14]。与 uPA 受体结合后该复合物可以降解成 22 kD (A 链) 和 70 kD (B 链和 PAF2 分子) 两部分。37 $^{\circ}\text{C}$ 时, 70 kD 部

收稿日期: 1999-11-12 接受日期: 2000-01-26

云南省自然科学基金资助项目, No. 1999C0077M

* 联系人: Tel, 0871-5150660 3115; Fax, 0871-5150227;

e-mail, BIOCHEM-1@mail.kib.ac.cn

分释放进入介质中, 而 22 kD 部分留在细胞表面; 4 °C 时, 两部分均结合在细胞的表面。与 PAI-1 不同, $\text{uPA}/\text{PAI-2}$ 复合物并不内化经由 α 巨球蛋白受体降解。

PAI-2 以等摩尔比抑制 uPA 分子^[2, 5, 12], 但以 2: 1 的摩尔比快速抑制游离态 (fluid phase) uPA , 却只能在高摩尔比 (20: 1) 时有效抑制细胞结合的 uPA 分子。两种类型的 PAI-2 分子都可以有效抑制双链 uPA 分子, 对单链 uPA 无抑制活性^[13, 15]。即使发生自发聚合 (self polymerization) 后, PAI-2 分子仍保持对 uPA 的抑制活性^[16]; 一旦 PAI-2 部分降解或完全降解, 虽然 PAI-2 也能与 uPA 结合形成对 SDS 稳定的复合物, 但其抑制活性已完全丧失^[5]。此外, PAI-2 可以高效抑制与受体结合的 uPA 分子, 但其反应常数 ($3.3 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ S}^{-1}$) 却比抑制游离态 uPA ($5.3 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ S}^{-1}$) 时低。

2.2 纤连蛋白 胎盘提取物中胞内型 PAI-2 可以结合纤连蛋白并保持其抑制活性, 有人认为纤连蛋白会稳定 PAI-2 的结构而保持活性。然而, 重组表达的两种形式的 PAI-2 均不能与纤连蛋白结合, 这可能是因为与纤连蛋白的结合需要其他条件或需要全细胞提取物中某种辅因子的存在^[13]。

2.3 组织型纤溶酶原激活剂 (tissue type plasminogen activator, t-PA) 两种形式的 PAI-2 均可以与双链 t-PA 分子作用并抑制其活性^[6, 12], 但对于单链分子来说, 抑制活性则很低 (次级反应常数低于 uPA 两个数量级)^[13]。 t-PA 与纤连蛋白结合后 PAI-2 就失去了抑制活性^[17], 但若 t-PA 受多聚赖氨酸激活, PAI-2 仍可成为 t-PA 的潜在抑制剂; 若将多聚赖氨酸加到结合了纤维蛋白的 t-PA 中, PAI-2 将再次抑制 t-PA 。

2.4 谷氨酰胺转移酶 (transglutaminases) 和纤维蛋白 PAI-2 是丝氨酸蛋白酶抑制剂家族中作为谷氨酰胺转移酶底物的第二个成员^[6]。合胞体滋养层、单核/巨噬细胞和活化的内皮细胞均可合成 PAI-2 和谷氨酰胺转移酶, 而且当细胞膜破裂时会与钙离子一起释放。PAI-2 在组织谷氨酰胺转移酶和凝血因子 XIIIa 催化下与纤维蛋白交联, 成为 uPA 介导的纤溶作用的有效抑制剂^[18]。因此在钙离子和谷氨酰胺转移酶存在的条件下, 推测 PAI-2 可能与细胞程序性死亡和衰老有关^[6]。

2.5 其他分子 PAI-2 可以抑制顶体蛋白^[2], 也可与一种目前尚未知的蛋白酶作用而防止肿瘤坏死因子 $\text{TNF-}\alpha$ 介导的细胞程序性死亡^[19]。但 PAI-

2 对纤溶酶无作用, 亦不能抑制腺体和血浆激肽释放酶或凝血酶^[2]。

2.6 自我聚合 重组 PAI-2 可在变性剂存在时大量自我聚合^[13]; 高效表达的细胞中亦可自发聚合从而降低其分泌效率; 另外, 这种聚合也可在正常生理条件下发生^[20]。研究认为 PAI-2 的聚合可能遵循片层 (loop sheet) 机制^[13, 20], 而对这一过程的了解将有助于 PAI-2 与靶酶的相互作用机制和 PAI-2 生理功能等的阐明。

3 功能

PAI-2 在许多生理病理过程中具有重要作用^[2], 如: PAI-2 在怀孕过程中可以调控滋养层细胞的浸润, 从而在子宫组织的发育与重塑过程中起重要作用; 它可以抑制 uPA 的活性从而阻遏肿瘤细胞的侵染和扩散, 在许多类型的肿瘤发生过程中作为标志分子; 在皮肤和组织受伤后的治疗和恢复过程中, PAI-2 可能参与了组织修复过程; 在细胞程序性死亡过程中, 降解的 PAI-2 可能是一种标志; 在炎症发生、消除以及多种疾病发生过程中都有 PAI-2 分子的参与等等。

目前就 PAI-2 在癌症中的作用有两种截然不同的观点^[21]。一种认为, PAI-2 抑制 uPA 并干扰癌细胞的浸润和扩散, 从而是人体对癌细胞浸润和扩散的一种正常防御反应, 因此在癌症发生过程中可能作为一种有效标志分子。另一种观点认为 PAI-2 促进了癌细胞的浸润和扩散: 在手术治疗早期分化的胃癌时, PAI-2 的表达可能是术后癌症复发的一种标志。

PAI-2 具有保护细胞的功能。怀孕期间牙龈发炎时, PAI-2 是组织蛋白水解的抑制剂^[10]。当甲病毒感染时, PAI-2 还可以诱导 $\text{IFN-}\alpha/\beta$ 的组成性低水平表达, 并诱导 ISGF 因子 3 (IFN-stimulated gene factor 3) 的活性, 使细胞能快速启动抗病毒基因。因此 PAI-2 在信号转导途径中作为胞内调节分子的功能是显而易见的^[22]。

另外, 在卵泡植入位点已经发现了 PAI-2 的存在, 这说明 PAI-2 在生殖过程中也有重要的功能^[23]。

目前, 已经有人用重组 PAI-2 来治疗溃疡, I 期临床效果很好, II 期临床也在进行中。这可能是一种比较有效的溃疡治疗方法 (参见 <http://www.bioaust.com.au/0487RH.htm>)。此外, 皮肤受伤后, PAI-2 是治疗过程中纤溶酶原激活剂的重要调节因子^[24]。

实验表明 PAF2 在小鼠的毛发和皮肤发育过程中是必不可少的, 但 PAI-2 的纯合缺陷型小鼠并没有表现出不正常的生长、发育和生殖, 而且对照鼠与之在受细菌感染时情况并没有区别^[25], 因此 PAI-2 在体内的功能还有待进一步研究。

4 基因调控

PAI-2 基因位于人第 18 号染色体长臂(18q21.3)上, 与抗细胞程序性死亡基因 *bcl-2* 基因相连^[2, 7]。PAI-2 基因可受多种因子调控, 如启动子区域的一些调控元件(两个 AP-1 位点, cAMP 反应元件等), 白介素家族(IL-1, IL-2)和许多细胞因子等^[2]。近年在启动子区发现了两个 DNA 元件(位点 A 和 B)具阻遏作用, 是某些核蛋白的结合位点。TNF 对结合到 B 位点上的蛋白有选择性抑制, 说明 TNF 介导的 PAI-2 基因调控有脱阻遏过程。此外还发现 -2193 ~ -91 bp 之间的序列对基因调控也是至关重要的。同时还发现了三个转录调节区: 两个正调控区和一个负调控区(沉默子), 这说明 PAI-2 基因调控综合了正负调控的结果^[26]。另外在 5'-端侧翼区(5'-flanking region)有一些 DNase I 敏感位点, 与单核细胞正常的和 TNF- α 诱导的基因转录有关^[27]。

许多拮抗剂如 TNF、佛波酯(phorbol 12-myristic 13-acetate, PMA)、糖皮质激素和冈田酸(okadaic acid)等^[2]都可明显影响 PAI-2 基因表达。实际上, PAF2 是成纤维细胞中最易受 TNF- α 诱导表达的蛋白质^[7]; 其他因子如凝血酶、TCDD、脂多糖等均可调节 PAI-2 基因表达^[16, 28]。

PAI-2 基因还是一个病毒感应基因, 在巨噬细胞中可受病毒 RNA 的诱导, 还可受某些细菌或细菌外毒素的影响^[10]。

生理条件的改变也会明显影响 PAI-2 基因表达。单核细胞系 PAF2 合成水平在促进细胞分化的条件下会增强^[26]; 表皮角质细胞与钙离子的长时间共培养会合成大量 PAF2^[29]。怀孕期间 PAI-2 水平会明显上升, 而且此期间 PAF2 的水平与孕酮的水平密切相关^[30]。

总之, 许多因素可以影响或调节 PAI-2 基因的表达。但是, 这么多的因子如何联系在一起, 在整个反应体系中是否存在次级信号分子等都有待更进一步的研究。

5 存在的问题

综上所述, 最近 PAF2 的研究已取得较大进展, 但仍有一些问题尚待解决。

5.1 临床应用 如前所述 PAF2 是 α -PA 的专一性抑制剂, 可能具有抗癌作用。但是它在抑制 α -PA 的同时也抑制 β -PA 分子, 这与传统的观点相矛盾^[31], 因而 PAF2 本身并不能作为抗感染药物来应用, 进一步的工作将集中在提高它的 α -PA 专一性, 减少或消除其副作用方面。

5.2 作用机制 PAF2 属于丝氨酸蛋白酶抑制剂超家族。两种形式的 PAF2 分子都可高效抑制 α -PA 分子并形成复合物。圆二色分析表明 PAF2 与卵清蛋白有着相似的圆二色性; PAF2 与合成的 α -PA 活性中心环(reactive site loop, RSL)可形成复合物并且导致 PAF2 抑制活性消失, 成为 α -PA 的底物^[32], 这说明 RSL 的插入对于 PAF2 的抑制活性是至关重要的。这与以前的有关丝氨酸蛋白酶抑制剂的活性需要 RSL 的存在相一致, 因而 PAF2 与其靶酶的作用可能遵循丝氨酸蛋白酶抑制剂超家族的反应机制(“底物”途径和“自杀”途径)^[33], 从而与 Kruithof 等人的观点^[2]相一致。此外, PAF2 突变体的 2.0 Å 晶体结构也支持这一观点^[34]。但阐明其详细机制还需大量工作。

另外, PAF2 在临床预期和病理过程中的作用^[2]还不甚明了, PAI-2 大量胞内化存在的功能还不清楚(尽管有人认为这可能与细胞的程序性死亡有关), 这些都需要进一步研究。

5.3 受体 如我们所知, 细胞表面有大量 α -PA 受体存在, 那么细胞表面是否也存在 PAI-2 的受体来运输或集中其抑制功能呢?

此外, PAF2 在体内会自发聚合, 那么这种聚合的目的何在? 这对 PAF2 的功能有什么影响? 难道这仅仅是由其结构决定的么?

本实验室正试图从高等植物和真菌中提取 PAF2 的类似物, 以期减少人们对来自于人的 PAI-2 的高昂代价和基因工程所带来的不安全性的担忧, 并应用于临床, 目前工作正在进行之中。

非常感谢中国科学院沈阳生态研究所吴清风小姐, 中国科学院生物物理研究所李海涛博士, 中国科学院昆明植物所刘吉开、程永现、淮虎银博士等在本文准备过程中的无私帮助。

References

- 1 Douglas M E, Sloar Stakleff K D. Role of urokinase PAIs in the control of cancer invasion and metastasis. *DN&P*, 1997, **10**(2):

- 85—88
- 2 Kruihof E K O, Baker M S, Bunn C L. Biological and clinical aspects of plasminogen activator inhibitor type 2. *Blood*, 1995, **86**: 4007—4024
 - 3 Perides G, Noring R, Klemmner M S. Inhibition of *Borrelia burgdorferi*-bound fibrinolytic enzymes by α_2 antiplasmin, PAI1 and PAI2. *Biochem Biophys Res Comm*, 1996, **219**: 690—695
 - 4 Tian Y, Li P, Zhu Y S. Expression of human plasminogen activator inhibitor type 2 in *Pichia* expression system. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 1998, **14**(3): 258—263 (引自: 中国生物化学与分子生物学报)
 - 5 Tian Y, Shen J Q, Li P, Song H Y, Zhu Y S. Expression and purification of human plasminogen activator inhibitor type 2 in *E. coli*. *Chinese Journal of Biochemistry and Molecular Biology*, 1998, **14**(5): 536—541 (引自: 中国生物化学与分子生物学报)
 - 6 Schaefer B M, Stark H J, Fusenig N E, Todd III R F, Kramer M D. Differential expression of urokinase type plasminogen activator (α PA), its receptor (α PAR), and inhibitor type 2 (PAI-2) during differentiation of keratinocytes in an organotypic coculture system. *Exp Cell Res*, 1995, **220**: 415—423
 - 7 Dear A E, Shen Y, Rüegg M, Medcalf R L. Molecular mechanisms governing tumor necrosis factor mediated regulation of plasminogen activator inhibitor type 2 gene expression. *Eur J Biochem*, 1996, **241**: 93—100
 - 8 Ritchie H, Booth N A. The distribution of the secreted and intracellular forms of plasminogen activator inhibitor 2 (PAI 2) in human peripheral blood monocytes is modulated by serum. *Thromb Haemost*, 1998, **79**: 813—817
 - 9 Maurer F, Tierney M, Medcalf R. An AU-rich sequence in the 3'-UTR of plasminogen activator inhibitor type 2 (PAI-2) mRNA promotes PAI 2 mRNA decay and provides a binding site for nuclear HuR. *Nucl Acids Res*, 1999, **27**: 1664—1673
 - 10 Gan H X, Newman G W, Remold H G. Plasminogen activator inhibitor type 2 prevents programmed cell death of human macrophages infected with *Mycobacterium avium*, Serovar 4. *J Immunol*, 1995, **155**: 1304—1315
 - 11 Baker M S, Green S P, Goss N, Katrantzis M, Doe W F. Plasminogen activator inhibitor type 2 (PAI 2) is not inactivated by exposure to oxidants which can be released from activated neutrophils. *Biochem Biophys Res Comm*, 1990, **166**: 993—1000
 - 12 Kiso U, Wachsen A, Bohn H, Heimburger N, Radtke K P, Lecander I, Åstedt B. Identity between the placental protein PP10 and the specific plasminogen activator inhibitor of placental type PAI2. *Biochim Biophys Acta*, 1991, **1074**: 74—78
 - 13 Mikus P, Urano T, Liljestrom P, Ny T. Plasminogen activator inhibitor type 2 (PAI 2) is a spontaneously polymerizing serpin: Biochemical characterization of the recombinant intracellular and extracellular forms. *Eur J Biochem*, 1993, **218**: 1071—1082
 - 14 Ragno P, Montuoni N, Rossi G. Urokinase type plasminogen activator/type 2 plasminogen activator inhibitor complexes are not internalized upon binding to the urokinase type plasminogen activator receptor in THP-1 cells: Interaction of urokinase type plasminogen activator/type 2 plasminogen activator inhibitor complexes with the cell surface. *Eur J Biochem*, 1995, **233**: 514—519
 - 15 Ellis V, Wun T C, Behrendt N, Ronne E, Dnau K. Inhibition of receptor bound urokinase by plasminogen activator inhibitors. *J Biol Chem*, 1990, **265**: 9904—9908
 - 16 Gohl G *et al.* T CDD-inducible plasminogen activator inhibitor type 2 (PAI 2) in human hepatocytes, HepG2 and monocytic U 937 cells. *Carcinogenesis*, 1996, **17**: 443—449
 - 17 Dickinson J L, Bates E J, Ferrante A, Antalis T M. Plasminogen activator inhibitor type 2 inhibits tumor necrosis factor α induced apoptosis. *J Biol Chem*, 1995, **270**: 27894—27904
 - 18 Ritchie H, Robbie L, Kinghorn S, Exley R, Booth N. Monocyte plasminogen activator inhibitor 2 (PAI 2) inhibits α PA-mediated fibrin clot lysis and is cross linked to fibrin. *Thromb Haemost*, 1999, **81**: 96—103
 - 19 Dickinson J L, Norris B J, Jensen P H, Antalis T M. The C-D interhelical domain of the serpin plasminogen activator inhibitor type 2 is required for protection from TNF α induced apoptosis. *Cell Death and Differentiation*, 1998, **5**(2): 163—171
 - 20 Mikus P, Ny T. Intracellular polymerization of the serpin plasminogen activator inhibitor type 2. *J Biol Chem*, 1996, **271**: 10048—10053
 - 21 Kammori M, Kaminishi M, Kobayashi K, Oohara T, Endo H, Takabo K, Hashimoto H. Immunohistochemical analysis of PAI 2 (plasminogen activator inhibitor type 2) and p53 protein in early gastric cancer patients with recurrence: a preliminary report. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 1999, **29**(4): 187—191
 - 22 Antalis T M *et al.* The serine proteinase inhibitor (serpin) plasminogen activation inhibitor type 2 protects against viral cytopathic effects by constitutive Interferon α/β priming. *J Exp Med*, 1998, **187**: 1799—1811
 - 23 Liou Y X. Function of plasminogen activators and plasminogen activator inhibitors in the reproduction. *Chinese Science Bulletin*, 1999, **44**: 242—252 (引自: 科学通报)
 - 24 Schaefer B M, Maier K, Eickhoff U, Bechtel M, Kramer M D. α_2 antiplasmin and plasminogen activator inhibitors in healing human skin wounds. *Arch Dermatol Res*, 1996, **288**: 122—128
 - 25 Dougherty K M, Pearson J M, Yang A Y, Westrick R J, Baker M S, Ginsburg D. The plasminogen activator inhibitor-2 gene is not required for normal murine development or survival. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**(2): 686—691
 - 26 Antalis T M, Costelbe E, Muddiman J, Ogbourne S, Donnan K. Regulation of the plasminogen activator inhibitor type 2 gene in monocytes: localization of an upstream transcriptional silencer. *Blood*, 1996, **88**: 3686—3697
 - 27 Mahony D, Stringer B W, Dickinson J L, Antalis T M. DNase I hypersensitive sites in the 5' flanking region of the human plasminogen activator inhibitor type 2 (PAI 2) gene are associated with basal and tumor necrosis factor α induced transcription in mono-

- cytes. *Eur J Biochem*, 1998, **256**: 550—559
- 28 Ritchie H, Jamieson A, Booth N A. Thrombin modulates synthesis of plasminogen activator inhibitor type 2 by human peripheral blood monocytes. *Blood*, 1995, **86**: 3428—3435
- 29 Wang Y, Jensen P J. Regulation of the level and glycosylation state of plasminogen activator inhibitor type 2 during human keratinocyte differentiation. *Differentiation*, 1998, **63**: 93—99
- 30 Kinby B, Matsson L, Astedt B. Aggravation of gingival inflammatory symptoms during pregnancy associated with the concentration of plasminogen activator inhibitor type 2 (PAI-2) in gingival fluid. *J Periodont Res*, 1996, **31**: 271—277
- 31 Towle M J, Lee A, Maduakor E C, Schwartz C E, Bridges A J, Littlefield B A. Inhibition of urokinase by 4-substituted benzo [b] thiophene 2-carboxamides: an important new class of selective urokinase inhibitor. *Cancer Res*, 1993, **53**: 2553—2559
- 32 Saunders D N, Buttigieg K M L, Gould A, McPhun V, Baker M S. Immunological detection of conformational neoepitopes associated with the serpin activity of plasminogen activator inhibitor type 2. *J Biol Chem*, 1998, **273**: 10965—10971
- 33 Meijer M, Pamekoek H. Structure of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) and its function in fibrinolysis: an update. *Fibrinolysis*, 1995, **9**: 263—27
- 34 Harrop S J *et al.* The crystal structure of plasminogen activator inhibitor 2 at 2.0 Å resolution: implications for serpin function. *Structure*, 1999, **7**(1): 43—54

Progress in the Research of Plasminogen Activator Inhibitor Type 2

HU Jir Yong, SANG Yu Ying, ZENG Ying*

(*Plant Biotechnology Department, Kunming Institute of Botany,
the Chinese Academy of Sciences, Kunming 650204, China*)

Abstract Plasminogen activator inhibitor type 2 (PAI-2) inhibits urokinase type plasminogen activator (uPA) most specifically and high efficiently, following the mechanism of serine proteinase inhibitor (serpin) superfamily. PAI-2 plays a very important role *in vivo*; there are, however, two conflicting views on the role of PAI-2 in cancer. Tissue-type plasminogen activator, vitronectin, transglutaminases, fibrin and many other molecules can interact with PAI-2. Regulation factors of PAI-2 gene expression includes many regulatory elements in the promoter region, a number of agonists and conditions of organism, *etc.*, showing that PAI-2 gene is regulated by both positive and negative mechanisms.

Key words PAI-2; mechanism; function; gene regulation

Received: November 12, 1999 Accepted: January 26, 2000

This work was supported by a grant from the Natural Sciences Foundation of Yunnan Province, No. 1999C0077M

* Corresponding author: Tel, 86 871-5150660 3115; Fax, 86 871-5150227; e-mail, BIOCHEM-1@mail.kib.ac.cn