

C-K 与细胞癌变的关系

于 秉 治

(中国医科大学生化教研组, 沈阳)

提 要

蛋白激酶 C(C-K) 在代谢调节过程中起着十分重要的作用。它不仅与某些激素的作用机制相关, 而且 TPA, EGF 的受体及酪氨酸蛋白激酶-pp^{60src} 等也能使 C-K 活化。这提示, 在细胞的癌变、增殖过程中, C-K 很可能也发挥着重要的调控作用。

有关细胞的增殖、分化、癌变机制的研究, 是目前医学和生物学研究的一个极其重要的课题。近年来, 随着对代谢调节研究的不断深入, 越来越多的实验证明: 蛋白质磷酸化反应几乎在所有的生命现象中都起着重要的调节作用。自 1979 年日本西冢教授发现了一种 Ca^{++} 活化、磷脂依存性蛋白质磷酸化酶 (C-K) 后, 不仅使激素作用原理的研究得到了发展, 提出了一个新的受体学说。而且使长期悬而未决的许多问题, 诸如: 促癌剂 (TPA) 的作用机制, 上皮生长因子 (EGF) 的作用机制等方面的研究都取得了突破性的进展。因此, 彻底探明蛋白质的磷酸化反应, 特别是 C-K 在细胞的增殖、分化及癌变过程中的作用, 已成为当今国际化界的一个十分引人注目的研究领域^[1]。

C-K 的活化需要 Ca^{++} 、磷脂及甘油二酯 (DG), 而 DG 只有在靶细胞接受外界信息刺激后, 从肌醇磷脂分解出来。所以, C-K 的活化自然与某些激素或生理活性物质的作用联系在一起^[2,3]。最近, 我们用输精管平滑肌进行实验证明: 当去甲肾上腺素(α 作用)作用到输精管平滑肌后, 在肌醇磷脂代谢被促进的同时, 并可特异地使 C-K 活化, 活化的 C-K 又能使一分子量 40,000 (40K) 蛋白质磷酸化^[4,5]。

虽然, 很早人们就发现, 从巴豆中提取的

TPA (Tetradecanoyl phorbolacetate) 是一种极强的促癌剂。其结构见图 1。它不仅能促进癌

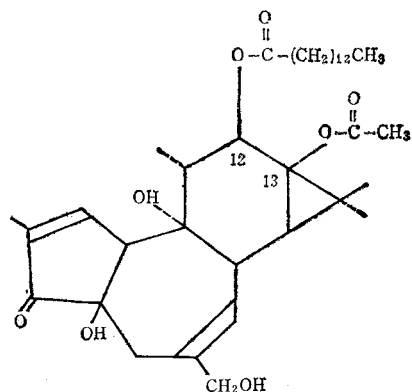


图 1 TPA 的结构

变的过程, 还在其它一些过程中如: 细胞的分裂、分化的修饰和促进核酸代谢等起着重要的作用。TPA 并可与 A_{23187} , EGF 等协同发挥作用^[6-8]。然而, 长期以来 TPA 的作用机制却一直不清。最近证明, TPA 能直接使 C-K 活化^[9]。而且, TPA 的受体就是 C-K^[10,11]。通常, C-K 存在于细胞的可溶性部分, 当 TPA 作用到细胞膜后, C-K 便向膜方向移动, 并与膜相结合。TPA 是一种十分稳定的物质。因此有理由相信, TPA 的促进癌变的作用, 是通

过它与其受体——C-K 结合后,较持续地促进 C-K 活化来实现的。很可能,活化后的 C-K 再促使某种蛋白质磷酸化,最终导致 DNA 的复制,癌变。尽管有关细胞的分化、增殖的机制是极为复杂的,但一般认为:细胞内 Ca^{++} 浓度升高及 pH 向硷性方向移动是这一现象的必要条件。当然,组蛋白的磷酸化与 DNA 复制间的关系也是非常密切的。C-K 的底物虽有多种,在几种组蛋白中它主要能使 H_1 组蛋白磷酸化,磷酸化的部位是 C 末端的 3, 4 个部位的丝氨酸残基^[12]。在细胞的分裂期也主要是 H_1 组蛋白的磷酸化。Johnson 曾报道, H_1 组蛋白的磷酸化能促进 DNA 的复制^[13]。但在癌细胞中 C-K 的活性如何? C-K 又能否使癌细胞中的组蛋白磷酸化? 磷酸化的部位及不同细胞分裂周期中各种组蛋白的磷酸化的比较等尚属不清。最近, Kuo 等还报道,一种新的抗癌细胞转移剂——Cp-46.655-1,能够抑制 C-K 的活性^[14]。因而,很可能在细胞的增殖、癌变过程中 C-K 起着某种作用。

自从发现了 EGF 后,人们就注意到 EGF 不但能促进表皮细胞的生长,然而却能促进某些上皮癌的发育,其作用机制也一直没搞清楚。近来发现,EGF 的受体是一种酪氨酸蛋白激酶^[15]。更有意义的是,EGF 的受体能促进细胞膜的肌醇磷脂代谢^[16]。所以,EGF 的受体在能促进 DG 生成的同时,还能使 C-K 活化。这样,EGF 的作用机制又与 C-K 联系到一起了。有趣的是,C-K 还能使 EGF 的受体磷酸化,TPA 也能促进这种反应^[17-19]。不仅如此,最近又有人证明,EGF 的受体还具有 DNA 局部异构酶的活性,能直接促进 DNA 的复制^[20,21]。这些都有力的说明,C-K 的活化与 EGF、TPA 的关系极为密切,它们所表现的促癌作用及促进细胞增殖的作用都是通过活化 C-K 来实现的。但是,EGF 如何使 C-K 活化,在癌组织中 C-K 的底物、底物的磷酸化与 DNA 复制间的关系等还有待进一步研究。

此外,自 Erikson 发现了酪氨酸蛋白激酶后,此酶与癌变的关系一度曾为注目的中心。

最近, Sugimoto 等报道, Rous sarcoma virus 的 src 基因所表达的蛋白 $\text{pp}^{60\text{src}}$ 不仅具有酪氨酸蛋白激酶的活性,也能促进肌醇磷脂代谢^[22,23]。当然,也能活化 C-K。一般癌组织中的酪氨酸蛋白激酶的活性远高于正常组织。但在癌变过程中酪氨酸蛋白激酶到底充当什么角色,它与 C-K、TPA 及 EGF 又如何相互作用、相互影响,而导致细胞的增殖、癌变也还需深入地探讨。(参见图 2)。

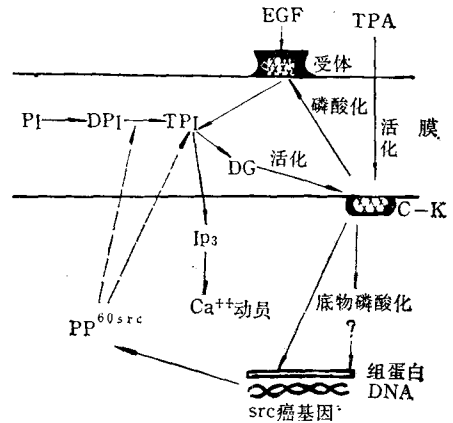


图 2 C-K 与细胞癌变的关系

PI: 肌醇磷脂 DPI: 二磷酸肌醇磷脂
TPI: 三磷酸肌醇磷脂 IP3: 三磷酸肌醇

综上所述,不论是具有极强促癌作用的 TPA,还是能促使上皮或癌生长的 EGF,以及与癌变有关的酪氨酸蛋白激酶,它们都与 C-K 有关。因而,进一步研究癌细胞中 C-K 的有关性质,对揭示细胞的分化,增殖与癌变的机理,将是十分必要的。

参 考 文 献

- [1] Nishizuka, Y.: *Nature*, **308**, 693, 1984.
- [2] Nishizuka, Y.: *Trends Biochem. Sci.*, **8**, 13, 1983.
- [3] Takai, Y.: *J. Biol. Chem.*, **254**, 3692, 1979.
- [4] 于秉治等:《中国医科大学学报》, **14**, 343, 1985.
- [5] —:《中国医科大学学报》, **14**, 346, 1985.
- [6] Esteusen, R. D.: *Nature*, **254**, 458, 1973.
- [7] Goldstein, I. M.: *J. Cell. Biol.*, **66**, 647, 1975.
- [8] Brown, K. O.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **86**, 1037, 1979.
- [9] Castegna, M.: *J. Biol. Chem.*, **257**, 7847, 1982.
- [10] Kikkawa, U.: *J. Biol. Chem.*, **258**, 11442, 1983.
- [11] Niedel, J. E.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **80**, 36, 1983.

密码子的分配

杨 雨 善

(第二军医大学, 上海)

提 要

运用密码子与反密码子相互作用的规律, 本文从理论上提出了密码子在遗传密码表中的分配原则, 它与迄今所发现的一些线粒体内和线粒体外的密码表都相符合。

一、简要的回顾

现在相距遗传密码的解译 (即首次排出遗传密码表) 和 Crick 提出变偶假说的 1966 年, 已经二十载了。

二十年来, 经过科学工作者们的努力, 以更多的事实证明了最早得到的“通用” (universal) 遗传密码表对于从原核生物到真核生物来说, 在一定范围内仍然是通用的。自 1965 年 Holley 等分析了第一个 tRNA 的单核苷酸的排列顺序以来, 截至 1984 年底为止, 共分析了 377 个天然 tRNA 的一级结构^[1], 目前数量仍在增加。在这期间, 我国王德宝等^[2]在体外人工合成了具有生物活性的酵母 tRNA^{Ala}。这些都能证明, 在一定范围内, 变偶假说也是正确的。

伴随历史进程, 科学不断发展。七十年代后半叶、特别是八十年代以来, 由于线粒体基因组和翻译系统研究的长足前进^[3-5], 刷新了一些传统的概念:

1. 某些线粒体密码表与“通用”密码表不完全通用;

2. 线粒体密码表之间一般也不完全通用;

3. 在线粒体内, 密码子与反密码子的相互识别, 已经突破了经典的变偶假说所包含的主要原则。

目前, 对线粒体基因组和翻译系统的研究正方兴未艾, 生命体内存在的一些规律, 不断地被人们所发现、所认识; 国内外一些研究者对密码子与反密码子的相互作用也更加重视。

在回顾这段历史之际, 借用现有的研究成果和理论, 本文对密码子在线粒体内和线粒体外 (主要指胞液) 遗传密码表中的分配问题, 进行一些探讨, 寻找一些有规律性的东西, 作为值此二十周年之纪念。

二、分配的原则

已经知道, 遗传密码表中的 64 个密码子被划分在 16 个方框内, 每个方框中容纳 4 个密码

[12] Iwasa, Y.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **96**, 180, 1980.

[13] Johnson, E. Y.: *Hand Exp. Pharm.*, **58**, 507, 1982.

[14] Mamoru, S.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **127**, 590, 1985.

[15] Ushiro, H.: *J. Biol. Chem.*, **255**, 8368, 1980.

[16] Miwako, K.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **129**, 375, 1985.

[17] Cochol, C.: *J. Biol. Chem.*, **259**, 2553, 1984.

[18] Davis, R. T.: *J. Biol. Chem.*, **259**, 8545, 1984.

[19] Iwashita, S.: *J. Biol. Chem.*, **259**, 2550, 1984.

[20] Miskimins, R.: *Exp. Cell. Res.*, **146**, 53, 1983.

[21] Mrpczkowski, B.: *Nature*, **309**, 270, 1984.

[22] Macora, I. G.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **81**, 2728, 1984.

[23] Sugimoto, Y.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **81**, 2117, 1984.

[本文于 1986 年 12 月 9 日收到]