

NGF 与 EGF 的研究

——1986 年诺贝尔生理学、医学奖简介

一、发现 NGF 与 EGF 的意义

1986 年诺贝尔生理学、医学奖的桂冠落到了意大利生物学家丽塔·莱维-蒙塔尔奇尼 (Rita Levi-Montalcini) 和美国生物化学家斯坦利·科恩 (Stanley Cohen) 的头上,因为他们共同发现了控制细胞生长和发育的因子。蒙塔尔奇尼证实了神经生长因子 (NGF) 是一种对外周神经系统和脑神经细胞的生长、发育和生存所必须的蛋白质;科恩除参与一些早期的 NGF 的工作外,还发现了第二种控制生长的蛋白质,即表皮生长因子 (EGF)。

诺贝尔评选委员会认为,这些发现“为基础科学开辟了具有广泛重要意义的新领域,其最直接影响是使我们增加对许多疾病如发育畸形、老年痴呆、伤口经久不愈及肿瘤等的了解”。

二、关于 NGF 研究

在 40 年代,蒙塔尔奇尼在她的祖国——意大利工作。在二次大战期间,她因犹太血统而受到迫害,不得不在自己的家里建起了实验室。她早期研究的课题是“外周神经对神经细胞的生长和生存的影响”1947 年她被邀请到美国与当时圣路易斯华盛顿大学的威科特·哈姆伯格 (Viktor Hamburger) 合作,开始对 NGF 进行研究。在神经系统的发育研究中他们发现,周围组织可通过释放“营养因子”来维持不同种类神经元的生存。哈姆伯格推想,其它快速生长的组织可能也产生一种对神经细胞有营养作用的因子。他的学生将小鼠的肿瘤细胞移植到鸡胚中,观察到肿瘤细胞能促进神经细胞生长。蒙塔尔奇尼和哈姆伯格肯定了这一实验结果,并深入证明这种刺激生长的作用是由肿瘤细胞分泌的一种物质——NGF 产生的。

根据感觉神经元和交感神经元能对 NGF 产生反应的原理出发,蒙塔尔奇尼设计了检测 NGF 的敏感方法。她在含有 NGF 的培养液中孵育感觉神经元或交感神经元,当这些神经细胞遇到少量的生长因子时就快速地生长出轴突并沿细胞周围形成乳晕。

1954 年华盛顿大学生物化学家科恩开始与蒙塔尔奇尼合作,用生物化学方法来分离 NGF。他们从小鼠的肿瘤中分离出能刺激神经生长的物质;但这种物质既含蛋白质又含核酸,为检测究竟是哪一种物质具有 NGF 活性,科恩将这种物质用蛇毒(含有分解核酸的酶)处理,意外地发现蛇毒本身就具有 NGF 活性,科

恩还发现,哺乳动物的唾液腺(类似蛇毒腺)中也含有丰富的生长因子。于是,科恩从蛇毒和小鼠唾液腺中提取了 NGF,并制成 NGF 的抗体。他证实这种提取的 NGF 是一种蛋白质,其分子是由两个相同的蛋白质链构成的,每个链的分子量为 13,250。

长期以来,人们一直认为 NGF 只作用于外周神经系统,但最近一、二年来的证据表明,它在大脑中也起重要作用,只是在外周神经中,NGF 作用于交感神经元和感觉神经细胞上,在脑中,NGF 则作用于以乙酰胆碱为传递介质的神经元上。

三、关于 EGF 研究

科恩对 EGF 的发现是他对 NGF 研究的引伸。EGF 的工作是在 1959 年他转入凡德伯尔特大学医学院以后完成的。科恩把含有 NGF 的唾液腺提取物注射到新生的小鼠体内,发现动物睁眼的时间比通常早,动物的牙齿也提前生长,而纯 NGF 则没有这样的效果。因此,他认为在提取物中一定有另外的物质在起作用。

科恩认为,提前睁眼是由于眼脸的皮肤细胞受到某种因子的刺激而加速了生长和分化的过程。1962 年科恩分离出这种因子,并称之为表皮生长因子(EGF)。在 70 年代初搞清了这种蛋白质的分子结构,它是由 53 个氨基酸构成的,其氨基酸序列也已搞清。

与 EGF 有关的问题是,这些因子所产生的刺激信号是如何以细胞膜传到细胞核的?科恩认为,EGF 首先与细胞表面的受体结合,然后受体-EGF 复合体进入细胞内。科恩和他的同事认为,EGF 与受体结合会刺激受体的特殊酶——酪氨酸激活酶,此酶可把磷酸基联到蛋白质的酪氨酸上。细胞中有重要调节作用的酶也是激活酶,但大多数都不能把磷酸基结合到酪氨酸上,而是联到丝氨酸上。推测磷酸基与靶区蛋白或 EGF 受体蛋白中酪氨酸的结合参与了信号传递。科恩及其同事为进一步分析这种受体蛋白做了一些尝试,但至今仍未揭开生长信号向细胞核传递的秘密。

探索这一问题,不仅能阐明正常的生长机制,而且有助于了解细胞生长和分化异常是如何导致癌变的。在癌病研究中,已发现正常的生长控制机制(包括结合的 EGF)和肿瘤发生之间的关系,即肿瘤的发生是由于正常细胞基因发生了某种改变,合成了异常产物或以无法控制的方式制造这些产物。这些异常产物能在

(下转第 79 页)

亚单位的结构基因。已经在除去了内源产生过氧化物的根瘤中,测出了一系列酶促反应。在这种系统中,电子从还原的 NADP 传递到过氧化物,其通过的途径中包括谷胱甘肽还原酶、去氢抗坏血酸还原酶以及抗坏血酸过氧化物酶。这后两种酶的活性以及根瘤中谷胱甘肽的含量,在根瘤形成的早期与大豆固氮速率成正相关。这个由寄主植物产生的成分所催化的过程似乎是不稳定的固氮酶系的重要保护机构。

从 1972 年首次把 *nif* 基因从 *Klebsiella pneumoniae* 转移到 *Escherichia coli* 中,组建了固氮生物以来,把 *nif* 基因放入一个异己的原核生物环境中已成为常规的操作。许多 *K. pneumoniae nif* 簇的基本遗传学是以 *E. coli* 作背景来阐明的。英国 Sussex 大学的 Potgate 教授在“在异己环境中的 *nif* 基因”报告中指出,把基因转移到新的种或属可了解 *nif* 基因的稳定性,特别是有关它们表达的条件。他举例说明 *nif* 部分表达或根本不表达的接受者是特别有用的。新组建的原核固氮生物为实际应用提供了一线希望,然而它们的组建应对组建真核固氮生物预期发生的问题要提出预先警告,同时也可能对固氮生物的进化提供线索。

未来的研究和应用 在“未来研究和应用的目标”专题中的三个报告涉及蓝细菌、豆科植物和合成系统的进一步研究和应用。英国 Dundee 大学的 W. D. P. Stewart 教授指出,由于蓝细菌是一类放氧的光合固氮生物,它是一种潜在的不依赖于化合燃料的生物氮肥来源。近年来已更多地注意选择品系以增加农业生产率。他们实验室的基础研究着重于探索自由生活和共生蓝细菌中氮同化、固氮和氮调节。现在他们正在基于这些基础研究结果作应用研究。

澳大利亚 Murdoch 大学的 M. J. Dilworth 博士在“现在到哪里去?”的报告中指出,虽然理论上对固氮

过程的研究已取得了迅速的进展,但是这些进展很少应用于实践去提高作物的产量,因此我们未来的研究方向应该强调应用。然而困难之一是怎样来应用我们新技术去创造的固氮系统或共生体,以及改善目前存在的固氮生物。在豆科植物研究中,这方面还是行动迟缓的。他建议考虑下述问题:

i) 在操纵 *Sym* 和 *nif* 基因表达能力上,我们将作些什么?

ii) 豆科植物根瘤菌对酸的忍耐性是一个主要问题,什么是发展这种忍耐性的条件,怎样能了解它并开发它。

iii) 豆科植物根瘤菌的固氮作用取决于寄主植物供应的二羧基,可见根瘤受寄主的控制,如果大量供应二羧基能改善固氮吗?还有其他底物可大量地用于促进根瘤菌吗?

iv) 现在已知有另一种固氮酶;它能在现存或新创造的固氮系统中用得更好吗?

人工合成的固氮系统包括从简单而有效到复杂而精致的各种类型。美国加州西部地区研究中心的 W. E. Newton 博士介绍了这些系统的现况,其中包括钛系统、钛-钼系统、钒系统和光化学系统等,既有纯粹的化学氧化还原,又有对生物固氮系统的模拟。他讨论了它们的催化特性、能量需求和潜在的应用目标。在生物学方面将着重于固氮酶系统及有关过程的模型化,较新的研究是关于它的溶性中心,铁-钼辅助因子的氧化还原及其协调性。在非生物系统中,将研究 N_2 在空气中的等离子诱导氧化以及一些新合成的化合物,这将在不同程度上模拟自然系统中的结构和反应。

【中国科学院植物研究所 施定基
于英国伦敦大学英皇学院】

(上接第 80 页)

某些致癌的动物病毒中发生,并已在人类的肿瘤中发现了它们的激活态。因此,对各类生长因子的研究有重要的理论价值和不可估量的实际意义。

参 考 文 献

- [1] *Science* **31**, 543, 1986.
- [2] *Trends in Neurosciences* **9**, 570, 1986.

【生物物理研究所 肖悦梅 编译】