

转化生长因子 β 作用机理研究新进展

杨 新 林

(北京师范大学生物系, 北京 100875)

提 要

转化生长因子 β (TGF- β) 是一类多功能的生长因子, 参与体内多种过程, 对细胞增殖和发育、转化和分化都有一定的调节作用。但其作用机理至今仍不清楚。本文从 TGF- β 前体的激活、TGF- β 受体、基因的调控, 以及与原癌基因表达、细胞外基质、生长因子和信号传递系统的关系等方面, 综述了近几年来该领域取得的一些重要结果。

关键词 转化生长因子 β 及其受体, 前体激活, 基因调控, 细胞外基质

转化生长因子 β (TGF- β) 是近年来发现的一个重要的生长因子家族, 已鉴定出四种类型, 命名为 TGF- β 1, 2, 3, 4。它们执行着多种细胞功能, 参与体内形态发生、组织发育及修复等过程^[1]。TGF- β 的作用机理至今仍不清楚, 但近几年的研究提供了一些重要的结果。

一、TGF- β 前体的激活

在所有类型的细胞中都是以前体形式分泌的, 这些前体没有生物活性, 必须经过激活才能和 TGF- β 受体结合而发挥其生物功能。TGF- β 前体至少包括三种成分, 即 TGF- β 二聚体, 前体残体 (precursor remainder) 和一种 135 kD 的蛋白成分, 后一种成分可能作为一种加工蛋白酶, 参与催化前体复合物的裂解。某些前体含有多个糖基和磷酸基团, 而且大多数磷酸基团不和 Ser、Thr 和 Tyr 结合^[2]。

激活过程可能是调控 TGF- β 功能的关键步骤。例如, 体外培养的上皮细胞由于不能激活自分泌的前体, 导致其生长不受 TGF- β 的调控。在体内, 血小板分泌的 TGF- β 前体的激活受到更复杂的调控。随着血小板的脱颗粒化和血块形成, 经过蛋白酶的加工, 血小板中的

TGF- β 前体复合物以活性形式释放到血液中, 其中一部分又和 α_2 M 基团结合, 形成无活性的复合物。有人认为, 血小板和培养细胞分泌的无活性复合物可能是一种运输形式, 而 TGF- $\beta \cdot \alpha_2$ M 则是一种清除形式, 清除 TGF- β 过量的活性, 以确保它的作用仅限于靶组织并避免系统性效应^[3]。

二、受体研究

在所试验的近百种组织和细胞中, 除了人视网膜母细胞瘤和鼠嗜铬细胞瘤外, 其余种类细胞的质膜上均存在一种或几种 TGF- β 受体。活化的 TGF- β 与受体特异地高亲和地结合, 但与其它大多数生长因子受体不同的是, TGF- β 受体没有酪氨酸激酶活性, 并且对配体下行调节具有相对抗性^[4]。

现已发现 TGF- β 存在三种受体形式, 分别称为 I 型 (分子量为 53—65 kD)、II 型 (85—110 kD) 和 III 型 (250—350 kD) 受体。I、II 型受体均为糖蛋白, 它们和 TGF- β 1 的亲合力要比和 TGF- β 2 的亲合力大 10—80 倍; III 型受体为 TGF- β 主要的结合形式, 它与 TGF- β 1, 2, 3 的亲合力近似。III 型受体是一种蛋白多

糖,中心蛋白的分子量为 110kD,其侧链含有硫酸乙酰肝素和硫酸软骨素。这些氨基葡聚糖链对配体与受体的结合并不需要,可能和 TGF- β 与细胞外基质的相互作用有关^[5]。

由于大多数细胞能同时表达上述三种受体,因此,它们各自的功能还不能准确区分开来。一般认为,I型受体与造血干细胞的增殖有关,TGF- β 诱导的细胞粘连蛋白的表达,上皮细胞的增殖以及脂肪和骨骼肌的表型表达均由 III 型受体介导^[5]。然而,最近的研究表明,I型受体可能是 TGF- β 作用的直接介导体,III 型受体只是起着调节 I 型受体活性的作用^[6]。

三、基因调控的研究

近年来,人们对 TGF- β 的基因进行了较为深入的研究。猪和牛的 TGF- β 1 cDNA 在三年前即被克隆出来并完成测序。在猪 TGF- β 1 cDNA 中,发现有两个 poly(A) 位点。由于剪切方式的不同(包括选择不同的 poly(A) 位点和剪切位点),在猪组织中存在两种不同大小的 mRNA,分别为 3.5kb 和 2.5kb,而在人组织中只有 3.5kb 一种^[7]。最近,Roberts 等又将人 TGF- β 1 基因克隆出来并对其调控区进行了分析。该基因的 5'-端序列包含 5 个明显的调控区:一个类增强子(enhancer-like)活性区;二个负调控区和二个启动子区。两个负调控区强烈抑制转录单位的活性,而类增强子区则能有效抑制其下游的负调控区(-731—-453)的活性。第一个启动子区(-453—-323)具有正调控活性,这段序列和第二个启动子一起参与调控由血清刺激和 TGF- β 1 自身诱导的 TGF- β 1 基因的表达。第二个启动子区(+1—+271)对于人 TGF- β 1 基因的表达也是必需的,并且该区可能独立调控和转录人的一个主要的 TGF- β 1 mRNA。已研究的 HT-1080、NIH-3T3 和 A-549 三种细胞中,TGF- β 1 基因表达的调控区具有一些相同的特征,如都有两个主要的起始位点,启动子富含 G+C,启动子包含 8 个 CCGCC 顺序和三个它的反向互补顺序^[8]。

在 TGF- β 1 基因中,还存在一些有意义的核苷酸片段,如 FSE2 的同源性序列和 NF-1 结合位点。前者和多形瘤病毒可能的增强子核心片段和人的 β -干扰素 IRE 区的负调控片段相似,在人 TGF- β 1 基因中,对启动子起负调控作用。NF-1 是一种能在体内启动腺病毒 DNA 合成的因子,TGF- β 1 通过 NF-1 结合位点的介导,可增强鼠 α (2)I 型胶原蛋白基因的转录水平^[9]。该位点也可能参加 TGF- β 1 基因自身表达的调控^[8]。

四、TGF β 1 与原癌基因表达

TGF- β 1 能够诱导 c-sis 的表达,同时也能够抑制 c-myc 的表达,而这种诱导或抑制作用与细胞种类及 TGF- β 的不同功能相关。TGF- β 首次是在啮齿类纤维母细胞中被描述,它由于能促使纤维母细胞在软琼脂中生长而得名。后来的研究表明,TGF- β 可以诱导纤维母细胞中 c-sis 基因的表达,因而认为,TGF- β 对于纤维母细胞的增殖促进作用是由于诱导 c-sis 基因表达而造成的^[10]。然而,对于其它大多数细胞类型来说,TGF- β 是一种生长抑制因子^[11]。比如,TGF- β 能够抑制上皮细胞的增殖生长,如果这种抑制作用丧失,则可能导致上皮细胞的转化。由于 c-myc 基因的连续表达对于上皮角质细胞的增殖是必须的,而 TGF- β 1 能够抑制上皮角质细胞 c-myc 基因的表达,因此,TGF- β 1 对于上皮角质细胞的生长抑制作用可能是通过它对 c-myc 基因表达的抑制作用来介导的。最近的研究证明,抗癌基因 Rb 的产物和 c-myc 基因的启动子中能与包含 c-fos 产物的蛋白复合物结合的一段核苷酸序列,可能参与这一过程^[10,11]。Rb 基因(Retinoblastoma susceptibility gene,视网膜母细胞瘤隐性基因)是所发现的第一个抗癌基因,现已证明它在细胞增殖和转化的调控中都有一定的作用,上述结果将 TGF- β 的功能和 c-myc 基因表达、Rb 蛋白的功能以及细胞增殖联系起来,但其详情还有待于进一步研究阐明^[10]。

五、TGF- β 与细胞外基质

TGF- β 不但可促进各种细胞外基质成分如纤粘蛋白、胶原蛋白和蛋白多糖的表达和抑制这些基质蛋白的降解,而且可以调节各种细胞粘连蛋白受体的表达以及细胞外基质成分和这些受体的结合^[12,13]。由于细胞外基质在细胞的形态发生、增殖和分化过程中起着重要的作用,TGF- β 可能通过它们来调控这些过程^[14]。

关于 TGF- β 调节各种外基质成分和一体蛋白(integrin)表达机理的研究也有了一定的进展。调控可发生在转录或转录后两个水平;上述蛋白质的基因可能都包含一个 NF-1 结合位点的序列,参与 TGF- β 在转录水平上对这些基因表达的调控(人纤粘蛋白基因例外)^[9,15];另外,TGF- β 对各种一体蛋白亚基的调节与细胞种类和其它各种未知因素都有关系^[12]。总之,TGF- β 和其它因子对各种一体蛋白亚基和外基质蛋白的调节可能是通过相互交叉却又相互独立的机制来完成的^[12,13]。

六、TGF- β 与生长因子 EGF 和 PDGF

TGF- β 可以拮抗 EGF 的一些生物功能,如抑制 EGF 诱导的有丝分裂和转化学素(transin)基因表达^[11,16,17]。TGF- β 也可以调节 PDGF 和 EGF 的表达,降低其配体受体间的结合,具有转修饰(transmodulation)的功能^[18,19]。但是,在抑制有丝分裂的同时,TGF- β 不仅不影响生长因子的信号传递通路,反而可以触发有丝分裂的一些早期事件的发生,如可促进 PI 降解、PKC 活化、pH_i 升高等,而且 TGF- β 对有丝分裂的抑制作用和 EGF 与受体的结合及 EGF 受体自身磷酸化无关。因此,TGF- β 可能通过一种新的机制来抑制表皮生长因子诱导的有丝分裂^[16]。有趣的是,EGF 或 PDGF 也可以诱导 TGF- β 的基因表达,这可能作为受体下行调节和转修饰调节之外的又一机制,三者共同调控生长因子作用的水平。

七、TGF- β 与有丝分裂信号传递系统

尽管 TGF- β 抑制生长因子诱导的有丝分裂可能通过一条新的途径^[16],但迄今为止得到的种种证据表明,TGF- β 诱导细胞增殖时可能通过信号系统起作用。例如,G 蛋白可能参与诱导过程;TGF- β 可促使 Ca²⁺ 内流和胞内 IP₃(三磷酸肌醇)的积累;以及激活 PKC 和 PI 代谢^[20]。由于 TGF- β 的作用具有复杂性(如随着细胞种类及其它各种条件的不同,对细胞的有丝分裂有时表现为抑制,有时表现为促进),而且 TGF- β 受体缺乏蛋白激酶活性^[4],所以,TGF- β 如何参与对信号传递系统的调节还有待于进一步探索。

八、结 束 语

虽然过去的十年间已对 TGF- β 作了大量的研究工作,但是由于其作用的普遍性和复杂性,人们对它的认识才仅仅开始。对其作用机理的进一步探索,将有助于我们对细胞增殖与发育、转化和分化有更深刻的认识。

本文得到导师王永潮教授的指导,特此致谢。

参 考 文 献

- 1 Lyons R M, Moses H L. *Eur J Biochem*, 1990; 187: 467
- 2 Brunner A *et al.* *Mol Cell Biol*, 1988; 7: 3418
- 3 Wakefield L M *et al.* *J Biol Chem*, 1988; 263: 7640
- 4 Sporn M B *et al.* *Science*, 1986; 233: 532
- 5 Cheifetz S *et al.* *J Biol Chem*, 1988; 263: 16984
- 6 Frederick T B *et al.* *J Biol Chem*, 1989; 264: 2272
- 7 Kondaiah P *et al.* *J Biol Chem*, 1988; 263: 18313
- 8 Roberts A B *et al.* *J Biol Chem*, 1989; 264: 402
- 9 Roberts A B *et al.* *Cell*, 1988; 52: 405
- 10 Pietenpol J A *et al.* *Cell*, 1990; 61: 771
- 11 Kerr L D *et al.* *Cell*, 1990; 61: 267
- 12 Heino J *et al.* *J Biol Chem*, 1989; 264: 380
- 13 Heino J *et al.* *J Biol Chem*, 1989; 264: 389
- 14 Tucker A M *et al.* *J Cell Biol*, 1988; 106: 1375
- 15 Dean D C *et al.* *J Cell Biol*, 1988; 106: 2159
- 16 Chambard J C *et al.* *J Cell Physiol*, 1988; 135: 101
- 17 Machida C M *et al.* *Mol Cell Biol*, 1988; 8: 2479
- 18 Rainer G K Gronwald *et al.* *J Biol Chem*, 1989; 264: 8120
- 19 Fernandez-pol *et al.* *J Biol Chem*, 1989; 264: 4151
- 20 Murthy U S *et al.* *Biochem Biophys Res Commun*, 1988; 152: 1228

【本文于1990年8月1日收到,10月15日修回】