

- 12 Kuijpers W H A, Bos E S, Kaspersen F M *et al.* Bioconjugate Chem, 1993; 4: 94
- 13 Plank C, Zatloukal K, Cotten M *et al.* Bioconjugate Chem, 1992; 3: 533
- 14 Bobfiles E, Mendes C, Roche A-C *et al.* Bioconjugate Chem, 1992; 3: 277
- 15 Abramova T V, Blinov V M, Vlassov V V *et al.* Nucleosides & Nucleotides, 1991; 10 (1~3): 419
- 16 Manoharan M, Johson L K, McGee D P C *et al.* Antisense strategy annals. New York: Academy of Science, 1992; 66: 306
- 17 Zhu T, Wei Z, Tung C H *et al.* Antisense Research and Development, 1993; 3: 265
- 18 Zhu T, Wei Z, Tung C H *et al.* Antisense Research and Development, 1993; 3: 349
- 19 Sergeev D S, Zarytova V F, Mamarev S V *et al.* Antisense Research and Development, 1992; 2: 235
- 20 England P R, Murray V. Antisense Research and Development, 1993; 3: 219
- 21 Thaden J, Miller P S. Bioconjugate Chem, 1993; 4: 366

- 22 Casas C, Lacey J L, Meunier B. Bioconjugate Chem, 1993; 4: 366

Chemical Modification of Antisense Oligonucleotides. Wang Shengqi (*Institute of Radiation Medicine, Beijing 100850, China*).

Abstract The function of antisense oligonucleotide (ASON), to great extent, depends on its stability, bioavailability and binding or reaction ability to the targeting sequence. These physical and chemical properties can be changed via specific chemical modification, and thus enhancing ASON's antivirus, anticancer as well as other specific gene expression inhibition activities.

Key words antisense technology, antisense oligonucleotide, chemical modification

cGMP 对细胞功能的调控

毛俊浩 吕志良

(浙江大学生物科学与技术系, 杭州 310027)

摘要 cGMP 作为胞内第二信使, 主要通过 cGMP 依赖的蛋白激酶 (cGPK), cGMP 门控的离子通道, cGMP 调节的环核苷酸磷酸二酯酶以及 ADP-核糖环化酶等后续途径, 参与许多细胞功能的调控. cGMP 既可以通过蛋白磷酸化, 也通过与蛋白磷酸化不直接相关的信号传递途径来调控各类细胞的特定生理功能.

关键词 cGMP, cGMP 依赖的蛋白激酶, cGMP 门控的离子通道, cGMP 调节的环核苷酸磷酸二酯酶, ADP-核糖环化酶

早在 60 年代就发现 cGMP 具有类似 cAMP 的胞内第二信使作用, 但对它作为胞内信使参与细胞功能调控机制的了解却远远不及 cAMP. 到了 80 年代, 有关 cGMP 的研究逐步兴起. 但直至最近, 由于发现 cGMP 在视觉信号传递及一氧化氮 (NO) 这一无机分子的信号传递中的特殊作用, 才受到人们的高度重视. 与 cAMP-蛋白激酶 A (PKA) 系统不同的是 cGMP 在不同类细胞中, 可分别通过 cGPK、

cGMP 门控的阳离子通道, cGMP 调节的环核苷酸磷酸二酯酶 (PDE), ADP-核糖环化酶等介导的途径, 来调控诸如视、嗅觉信号转导, 平滑肌细胞松弛, 淋巴细胞活化, 生殖细胞趋化反应等多种细胞功能. cGMP 既可通过增强或抑制蛋白磷酸化, 还可以通过与蛋白磷酸化无关的途径来实施对细胞功能的调控. 其作用机

制存在多样性和灵活性, 且与细胞种类和特定的亚细胞结构有关. 本文综述了在 cGMP 对细胞功能调控研究中的最新进展.

1 cGMP 依赖的蛋白激酶

cGMP 作为胞内信使的作用之一是激活 cGPK, cGPK 为 Ser/Thr 蛋白激酶, 可激活底物蛋白磷酸化级联反应, 最终导致细胞功能的改变. cGPK 在多种脊椎动物细胞 (如平滑肌细胞、淋巴细胞、血小板、小脑等) 中都大量存在, 其底物标准磷酸化位点与 PKA 相同, 即 $\text{NH}_2\text{-Arg-Arg-X-Ser-COOH}$. cGPK 可分为 I 型和 II 型^[1]. I 型 cGPK 分布的细胞类型较广, 位于胞质中, 为两个分子量为 78 000 的亚基组成的同源二聚体. II 型 cGPK 是单链蛋白质, 分子量为 86 000, 仅在上皮细胞中发现, 并与细胞膜紧密结合^[2]. 通常所说的 cGPK 均指 I 型 cGPK.

1.1 cGMP 在平滑肌细胞中的作用

近年来发现 NO 在中枢神经系统, 免疫系统及心血管系统等多种组织中发挥细胞间或细胞内信使作用^[3]. NO 的关键作用是刺激 cGMP 生成, 故目前称之为 L-Arg-NO-cGMP 信号传递途径^[4]. NO 合成酶激活后, 催化 L-Arg 生成 NO, NO 激活鸟苷酸环化酶, 催化 cGMP 的生成, 进一步引发靶细胞上的 cGMP 效应. 在 L-Arg-NO-cGMP 途径中 cGMP 主要通过 cGPK 发挥细胞效应.

目前发现的许多血管松弛物质所导致的血管平滑肌松弛正是通过上述途径实现的^[1,4,5]. 外来信号首先作用于血管壁内皮细胞表面的某种受体, 引起质膜上钙离子通道开放, 钙离子从胞外流入胞内, 及/或细胞内储存的钙离子的释放, 内皮细胞胞质中的钙离子浓度升高, 钙离子结合钙调蛋白 (CaM), $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$ 激活 NO 合成酶, 合成 NO^[3]. NO 作为细胞间信号分子, 透过内皮细胞壁进入平滑肌细胞, 然后激活平滑肌细胞中的鸟苷酸环化酶, 使胞内 cGMP 浓度升高, 再激活 cGPK 对其后续底物进行磷酸化, 最终导致胞内游离的钙离子浓度

下降. 而钙离子是激活钙调蛋白进而活化肌球蛋白轻链激酶对轻链进行磷酸化, 再经一系列反应是使平滑肌收缩的关键起始信号. 钙离子浓度下降, 将最终导致平滑肌松弛. cGPK 使平滑肌细胞内钙离子浓度下降的机制之一是 cGPK 激活了 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$, $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$ 通过水解 ATP 供能, 将钙离子泵入胞内的钙库 (如内质网) 或泵出胞外. cGPK 激活 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$ 至少有下列三种途径^[1]: a. cGMP 使 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$ 的辅助蛋白受磷酸蛋白 (phospholamban) 磷酸化, 激活 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$, 将钙离子由胞液泵入内质网. phospholamban 在骨骼肌细胞中是 PKA 的底物. b. cGPK 催化一个类似于磷脂酰肌醇激酶的蛋白质磷酸化, 导致磷脂酰肌醇磷酸 (PIP) 的合成, 由 PIP 来激活质膜上的 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$. c. cGPK 催化一个可能是细胞骨架成分的分子量为 240 000 的蛋白质磷酸化. 该蛋白质激活后, 将多余的 $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$ 运送到细胞表面, 胞质中游离的钙离子被泵出胞外. 但后两条途径的细节尚未完全弄清楚. cGPK 使胞内钙离子浓度下降的另一机制是 cGPK 对质膜上的 Ca^{2+} 依赖的 K^+ 通道 (Ca^{2+} activated K^+ channels) 进行磷酸化, 从

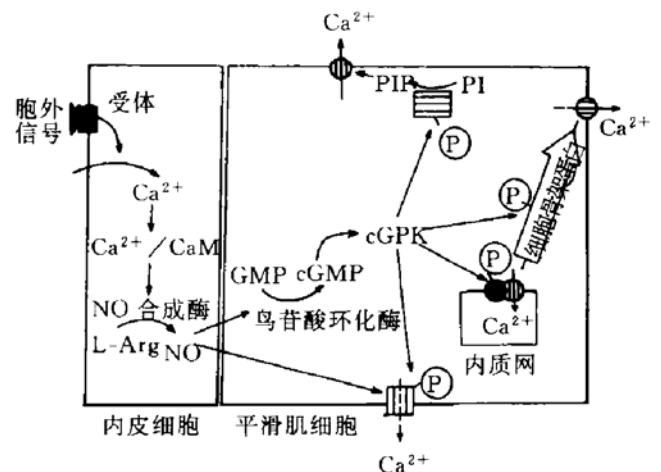


图1 cGMP 诱导平滑肌细胞内 $[\text{Ca}^{2+}]$ 下降的模式图

▣: Ca^{2+} 依赖的 K^+ 通道; ○: $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$; ●: 磷脂酰肌醇激酶; ●: $\text{Ca}^{2+}\text{-ATPase}$ 辅助蛋白 phospholamban.

而激活此通道使钙离子外流, 导致胞内钙离子浓度的降低. 然而最新的研究^[6]却发现 NO 也可不通过 cGMP-cGPK 途径而直接激活 Ca^{2+} 依赖的 K^+ 通道, 引起钙离子浓度下降. 这可能是生理条件下 L-Arg-NO-cGMP 途径的变异. 整个过程如图 1 所示.

但在目前已检测的许多系统中, 似乎都不是能用一个单一机制可以解释 cGMP 引起平滑肌细胞松弛的全部效应, 血管与非血管平滑肌的收缩, 钙离子水平的调控是一个十分精细的过程. 可能有众多的机制共同参与各个途径, 他们之间也许存在着交叉和协同. 另外, cGMP 介导血小板抗凝活性的机制与 cGMP 在平滑肌细胞松弛中的机制极为相似.

1.2 cGMP 在嗜中性粒细胞活化中的作用

与平滑肌细胞不同的是, 在嗜中性粒细胞活化调节中, NO 作为胞内信使直接作用于嗜中性粒细胞内的鸟苷酸环化酶. 当人嗜中性粒细胞经趋化肽 fMLP 或某些离子载体等钙离子激动剂刺激后, 会引起细胞膜短暂极化, 导致 Ca^{2+} 内流, 胞内钙离子浓度上升. 一方面可进一步提高细胞的极化程度, 促进 cGPK 与其底物波形蛋白 (Vimentin) 的共定位^[1,7], 另一方面钙离子通过 L-Arg-NO-cGMP 途径, 使 cGMP 浓度上升, 再进一步激活已与底物共定位的 cGPK, 使底物蛋白磷酸化导致细胞骨架蛋白重新组织, 使胞内颗粒接近细胞膜, 结果细胞流动性增加并脱颗粒. 从上述机制中, 可以看出钙离子浓度的增加以及 cGPK 与底物蛋白 Vimentin 共定位起着关键性作用, 且共定位必须发生在 cGPK 催化 Vimentin 磷酸化以前.

1.3 cGPK 与其底物蛋白共定位

cGPK 和亚细胞结构特别是真核细胞骨架成分存在相互联系和共定位. 在嗜中性粒细胞中, cGPK 定位于中间纤维上; 在平滑肌细胞, cGPK 与内质网, 特别是核周围区域的内质网相联系, 该区域富含中间纤维、核纤层蛋白 (lamin) 和其他细胞骨架成分. 因此 cGPK 很可能“挂靠”在细胞骨架成分上, 使 cGPK 能更接近底物 (包括骨架蛋白和非骨架蛋白), 从而更

快更有效地实行蛋白磷酸化. 此外由于 cGPK 在胞内的含量并不丰富, 与底物的亲和力也不是很高, 且如前所述, cGPK 与 PKA 的磷酸化位点相同, 不存在严格的底物特异性, 故 cGPK 通过扩散到达底物部位并不现实. 那么如何才能保证 cGPK 正确介导特定的信号传递途径呢? 因此 cGPK 与底物的共定位机制显得异常重要. 它能保证胞外信号通过 cGMP-cGPK 系统使得特定的底物蛋白磷酸化, 实现特定的细胞效应. 共定位机制吸引人的地方还在于它的灵活性: 激酶与底物共定位的细微差别, 不同的结合与“停靠”方式, 会导致众多的选择性和特异性. 根据目前的实验结果推测, cGPK 每个亚基的 N 端二聚化区域可能为激酶与细胞器或细胞骨架蛋白相互作用提供了结合位点, 但具体细节尚待进一步研究.

2 cGMP 门控的阳离子通道

cGMP 作为第二信使, 通过其门控的离子通道参与细胞功能的调控揭示了蛋白磷酸化之外的另一种途径. 该途径不涉及蛋白磷酸化/脱磷酸化作用. 目前 cGMP 门控的离子通道在视觉信号传递中的作用^[8,9] 尤其受人重视.

2.1 cGMP 在视觉信号转导中的作用

视网膜上杆状细胞中的视紫红质接受一个光子后被激活, 活化的视紫红质进一步激活与其偶联的称之为转导蛋白 (transducin) 的 G_t 蛋白. 而与 G_t 蛋白偶联的是一个 cGMP 特异的磷酸二酯酶 (PDE), G_t 蛋白活化后激活 PDE 水解 cGMP, 使胞内的 cGMP 浓度下降, cGMP 门控的 Ca^{2+} 通道关闭, 钙离子内流消失, 而在暗状态下, 胞内的钙离子浓度是由质膜上 cGMP 门控的钙离子通道介导的钙离子内流和质膜上另一个 Na^+/K^+ , Ca^{2+} 交换蛋白 (Na^+/K^+ , Ca^{2+} exchanger) 介导的钙离子外流共同调控和维持的. 当钙离子通道介导的钙离子内流消失后, 而由 Na^+/K^+ , Ca^{2+} 交换蛋白介导的钙离子外流依旧存在, 结果胞内钙离子浓度下降, 细胞超极化, 经过突触连接将信号传至下一级的双极性细胞 (BPC)^[8].

那么细胞如何从光激活状态回复到暗状态, 目前认为存在着负反馈机制: 胞内钙离子浓度下降时, 激发了一系列信号事件, 最终导致胞内 cGMP 浓度的回升和钙离子通道的再度开放, 钙离子浓度恢复到暗状态水平. 在这个过程中, 活化的视紫红质 C 端首先被特定的视紫红质激酶磷酸化, 然后与一个称为 arrestin 的蛋白质结合, 使视紫红质与 G_i 蛋白解偶联, G_i 蛋白回复到无活性状态^[10]. 新近的研究发现至少还有三种途径^[11]参与该负反馈调节: a. 胞内钙离子浓度下降时, 可使一种分子量为 23 000 的钙结合蛋白恢复蛋白 (recoverin) 处于无钙结合状态后被激活, 活化的 recoverin 结合并激活鸟苷酸环化酶, 鸟苷酸环化酶催化 GMP 合成 cGMP, 胞内 cGMP 浓度升高. b. 在暗状态时的钙离子浓度下, cGMP 磷酸二酯酶与一个钙离子“敏感调节蛋白”(s-modulin) 偶联存在^[12]. 当胞内钙离子下降时, s-modulin 与 cGMP 磷酸二酯酶解偶联, 使 cGMP 磷酸二酯酶活性下降, cGMP 浓度回升, cGMP 门控的钙离子通道重新开放. c. 钙离子浓度的下降不仅可调节 cGMP 的浓度, 而且还可调节 cGMP 门控的钙离子通道对 cGMP 的亲和力^[13]. 在暗状态下 cGMP 门控通道通过一个分子量为 240 000 的蛋白与 Ca^{2+} /钙调蛋白 (CaM) 结合在一起. Ca^{2+} /CaM 与通道的结合使通道处于 cGMP 低亲和力状态, 当钙离子浓度下降时, 可使 CaM 处于无钙离子结合状态, 这样 CaM 从通道上解离下来, 结果导致钙离子通道处于 cGMP 高亲和力状态, 在相对较低的 cGMP 浓度下也能结合 cGMP, 使通道开放, 钙离子内流, 胞内的钙离子处于一个相对平衡的较高水平. 该负反馈途径如图 2 所述.

胞内钙离子浓度的升高又使 recoverin 重新与钙离子结合, 鸟苷酸环化酶活性下降, s-modulin 则重新与 cGMP 磷酸二酯酶偶联, 磷酸二酯酶活性恢复, cGMP 浓度又稳定在暗状态的水平, 而 Ca^{2+} /CaM 与 cGMP 门控的钙离子通道的重新偶联, 又使通道对 cGMP 的亲和力下降. 细胞最终回复到暗状态. 当细胞接受

新的光信号刺激之后, 再进入下一个光活化/暗状态回复的负反馈循环之中. 综上所述, 可以发现负责视觉信号的接收和传递的信号转导系统是复杂而精细的, cGMP 和 cGMP 门控的离子通道在其中处于关键地位. 对嗅觉信号传导系统的研究^[14], 发现它的作用机制与视觉信号传递基本相同.

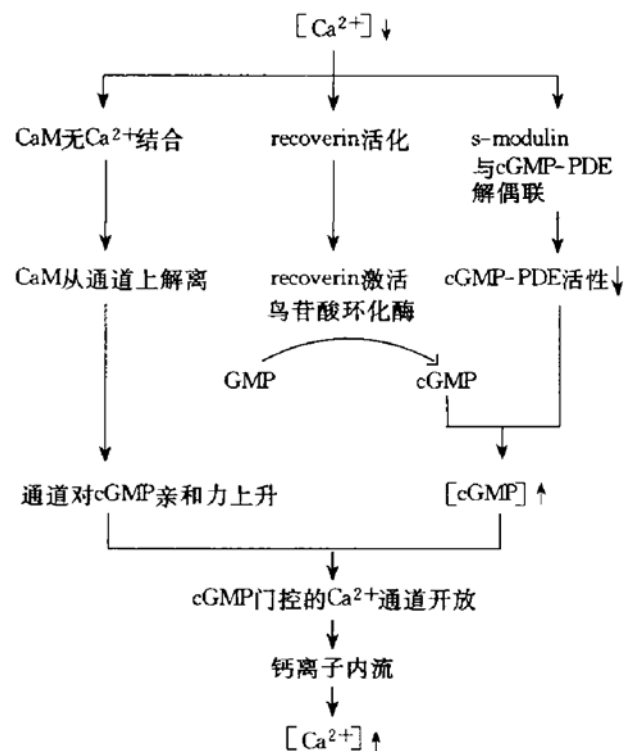


图2 光活化时光受体细胞 $[Ca^{2+}]$ 调节的负反馈机制

2.2 cGMP 在精子趋化反应中的作用

cGMP 和 cGMP 门控的离子通道不仅在视、嗅觉信号传递中发挥作用, 而且目前在无脊椎和脊椎动物的精子细胞中也发现它们的存在^[11]. 其作用机制可能与视觉信号传递途径相似, 现已在脊椎动物的精子中克隆出许多与参与视觉信号传递的同源蛋白质, 如视紫红质激酶、arrestin 等^[15]. 目前认为 cGMP 门控的通道蛋白通过 cGMP 信号调控 Ca^{2+} 进入细胞, 参与受精时精子的趋化反应.

3 cGMP 调控环核苷酸磷酸二酯酶

环核苷酸 PDE 在细胞信号传导中具有重要作用. 其活性的变化可改变胞内环核苷酸水平, 从而调节蛋白磷酸化程度和其他信号事件.

现在已有 25 种环核苷酸 PDE 被鉴定^[16], 能以 cGMP 为变构调节物的环核苷酸 PDE 有下列三种:

a. cGMP 激活的 PDE (cGS-PDE): 能水解 cGMP, cAMP, 主要水解 cAMP.

b. cGMP 激活的 cGMP 特异的 PDE (cG-BPDE): 仅能水解 cGMP.

c. cGMP 抑制的 cAMP 特异的 PDE (cGI-PDE): 仅能水解 cAMP.

cGS-PDE 在哺乳动物组织中广泛存在, 脑、肾、肾上腺和内皮组织含量相对丰富. cGS-PDE 为同源二聚体, 分子量为 105 000. 其 C 端为环核苷酸水解位点, N 端序列为 cGMP 变构结合位点. 与 cGMP 结合后, 对 cAMP 的水解活性可提高 3~10 倍. 故其主要水解 cAMP. cGMP 通过 cGS-PDE 参与蛙心肌细胞钙离子通道及肾上腺分泌醛固酮的调控, cGMP 激活 cGS-PDE 水解 cAMP, 从而降低细胞蛋白质磷酸化程度; 尤其在内皮细胞中, 几乎不存在 cG-PK, 而 cGS-PDE 却高水平表达, cGMP 通过降低 cAMP 依赖的蛋白激酶磷酸化来影响内皮细胞的功能^[1,17].

cG-BPDE 与光受体细胞的 PDEs 相似, 对 cGMP 的水解具有高度特异性. 仅在肺、平滑肌、血小板细胞中高水平表达, Iaprinast 可选择性抑制 cG-BPDE 对 cGMP 的水解.

cGI-PDE 已从心肌细胞中纯化, 为单链蛋白, 分子量为 110 000. cGMP 能有效地调节其活性, cGMP 抑制该酶水解 cAMP 的 K_i 仅为 $0.05 \mu\text{mol/L}$. 在骨骼肌细胞中 cGMP 抑制 cGI-PDE. 可增强 cAMP 激活的钙离子流. 在心肌细胞中, cGMP 激活 cGS-PDE 的同时, 抑制了特定区域的 cGI-PDE, 故可改变游离 cAMP 在细胞内的分布, 使细胞中 cAMP 区域化. 而 cAMP 区域化一直被认为在心脏功能的调节中起重要作用^[1]. cGI-PDE 对 cAMP 局部性水解为 cAMP 区域化分布提供了一个可能的解释.

4 cGMP 调控的 ADP-核糖环化酶

已知一些胞内信使, 籍以产生细胞内部

Ca^{2+} 信号, 来调节多种细胞过程. 这一效应可通过结构与性质类似于具有胞内钙通道作用的 ryanodine 受体 (RYRs) 等受体分子来实现. 这些细胞内钙通道参与 Ca^{2+} 诱导 Ca^{2+} 释放的再生性过程 (regenerative process of calcium induced calcium release, CICR)^[18]. CICR 模型主要包括 Ca^{2+} 内流和带有 RYRs 或 IP_3 受体 (IP_3Rs) 的细胞内钙库. IP_3Rs 和 RYRs 是负责胞内钙库 Ca^{2+} 动员的二种主要的细胞内钙通道, RYRs 由四个可与 Ca^{2+} 结合的亚基组成, IP_3Rs 的四个亚基上均有 IP_3 结合位点, 但同时 Ca^{2+} 敏感. 当细胞受到外源信号刺激, 可通过各种机理: 如在神经细胞由电压门控通道介导, 其他细胞多由 IP_3 依赖的内流机理, 使 Ca^{2+} 从胞外进入胞内. 作为引物 Ca^{2+} (Ca_p^{2+}), 首先可充盈胞内钙库, 但待其充满后, 即会引起胞浆内特定部位 Ca^{2+} 浓度升高, 此时 CICR 过程通过启动钙库上的 RYRs 或 IP_3Rs 释放内源性 Ca^{2+} 而开始激活, 释放的 Ca^{2+} 作为信号分子可进一步促进相邻钙库释放钙离子, 导致胞浆内 Ca^{2+} 浓度迅速升高, 最后很可能由于 Ca^{2+} 的负反馈效应, 使 Ca^{2+} 释放终止, Ca^{2+} 被泵入钙库或泵出胞外, 使胞内 Ca^{2+} 恢复至原有水平, 准备下一轮循环, 从而使 Ca^{2+} 信号表现出复杂的时空关系. 这种动态信号途径可调控诸如受精, 细胞生长, 分化, 收缩, 神经元信号等多种细胞过程.

目前的研究^[19] 发现环 ADP-核糖 (cADPR), 一种在许多组织广泛存在的代谢产物, 能够在极低 ($<10^{-7} \text{ mol/L}$) 的 Ca^{2+} 浓度的情况下, 直接作用于骨骼肌细胞外的大多数细胞上的 RYRs, 使其通道开放, 导致胞内储存的钙离子大量释放. 这与 IP_3 通过 IP_3Rs 使内源性的钙离子释放极为相似, cADPR 也作为一种胞内信号, 通过 ryanodine 受体导致内源性的钙离子释放, 既然作为胞内信使, cADPR 在胞内的水平必然要受到其他信号事件的调控. 现已在海胆卵中发现^[20], cGMP 能作用于 ADP-核糖环化酶并激活该酶从 $\beta\text{-NAD}^+$ 合成 cADPR, cADPR 进一步作用于 ryanodine 受

体,使内源 Ca^{2+} 释放,胞内游离的钙离子浓度升高,使海胆卵在受精时被活化.该过程如图3所示:

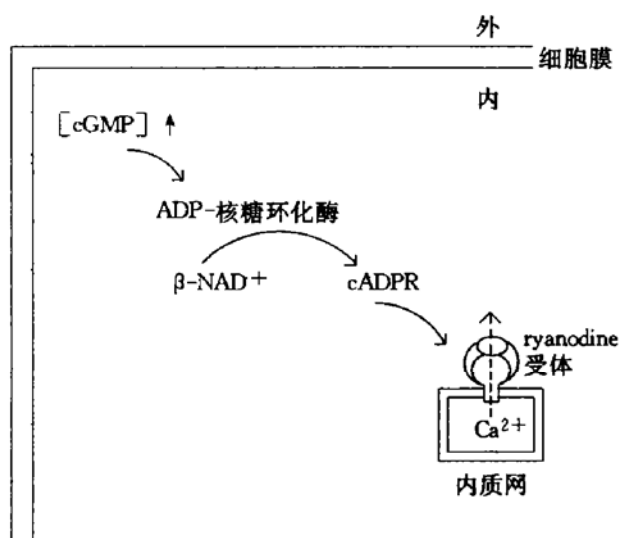


图3 cGMP介导海胆卵内源性钙离子释放的机制

综上所述,cGMP对细胞功能的调控,可通过多条信号传递途径,在相当广泛的范围内调整着多种细胞的诸多生理功能.它不像cAMP后续途径较为单一,故cGMP的作用机制的多样性,赋予它更大的灵活性,也增加cGMP作用机制研究的复杂性,但同时也引起了人们的高度重视.可以预见,在不远的将来,cGMP细胞调控机制的研究将取得更大的进展.

参 考 文 献

- 1 Lincolnd T M, Cornwell T L. *FASEB J*, 1993; 7: 328
- 2 Tien X Y, Brasitus T A, Kactzel M A *et al.* *J Biol Chem*, 1994; 269: 54
- 3 Knowles R G, Moncada S. *Biochem J*, 1994; 298: 249
- 4 Saha, Joy K, Hikano I *et al.* *Am J Physiol*, 1993; 265: G403
- 5 Franchi A M, Chaud M, Rettori V *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994; 91: 539
- 6 Bolotins V M, Najibi S, Palacino J J. *Nature*, 1994; 368: 850
- 7 Wyatt T A, Linclon T M, Pryzwansky K B. *Am J Physiol*, 1993; 265: C201
- 8 Devries S H, Bayior D A. *Cell*, 1993; 72: 139
- 9 Caret R H, Brunnock M A. *J Biol Chem*, 1993; 268: 17190
- 10 Newton A C, Williams D S. *Trends in Biochem Sci*, 1993; 18: 275
- 11 Weyand I, Godde M, Frings S *et al.* *Nature*, 1994; 368: 859
- 12 Kawamura. *Nature*, 1993; 362: 855
- 13 Hsu Y T, Molday R S. *Nature*, 1993; 361: 76
- 14 Chen T C, Yau K W. *Nature*, 1994; 368: 545
- 15 Dawson T M, Arriza J L, Jaworsky D E *et al.* *Science*, 1993; 259: 825
- 16 Monaco L, Vicini E, Conti M. *J Biol Chem*, 1994; 269: 347
- 17 Kohan D E, Padilla E. *Am J Physiol*, 1994; 266: F291
- 18 Berridge M J. *Nature*, 1993; 361: 315
- 19 Meszaros L G, Bak J, Chu A. *Nature*, 1993; 364: 76
- 20 Gallone A G, White A, Wilimott N *et al.* *Nature*, 1993; 365: 456

Regulation of Cell Function by Cyclic GMP.

Mao Junhao, Lu Zhiliang (*Department of Biological Science and Technology, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China*).

Abstract As an important intracellular second messenger, cyclic GMP regulates various functions of cells, such as visual and olfactory signal transduction, vascular smooth muscle relaxation, lymphocyte activation and chemotaxis of reproductive cell. In different kinds of cells, cyclic GMP interacts with cGMP-dependent protein kinases, cGMP-regulated ion channels, cGMP-regulated cyclic nucleotide phosphodiesterases or ADP-ribosyl cyclase respectively. This means that cyclic GMP can regulate cell functions through protein phosphorylation or through pathways not directly related to protein phosphorylation. It appears that the regulatory mechanisms of cyclic GMP are variable and related to the specific subcellular structure.

Key words cGMP, cGMP-dependent protein kinases, cGMP-regulated ion channels, cGMP-regulated cyclic nucleotide phosphodiesterases, ADP-ribosyl cyclase