

研究快报

两套第二信使系统(环腺苷一磷酸与二酰基甘油)在人胃癌 MGC80-3 细胞增殖分化调控中的相互关系*

彭 敬 梁云燕 方家椿 牛敏英 石永进 苏 虹 赵孟莲 王代树

(北京市肿瘤防治研究所, 北京 100034)

关键词 环六亚甲基双乙酰胺 (HMBA), 环腺苷一磷酸 (cAMP), 蛋白激酶 A (PKA), 二酰基甘油 (DG), 蛋白激酶 C (PKC)

细胞增殖分化及癌变调控机理是至今尚未解决的重大问题。近年来有人提出 cAMP 与双信使 [DG 和三磷酸肌醇 (IP₃)] 系统对细胞增殖分化的正负调控作用的假说与细胞增殖失控的癌变机理之间的关系日益引起人们的重视。尽管 cAMP 与双信使系统对细胞增殖分化作用的报道很多, 而且不少人从不同方面研究两套信使系统在细胞增殖调控中的制约关系, 但在同一系统中两套信使系统的相互关系的报道尚未见到。本工作利用诱导分化剂 HMBA 和信使通路阻断剂研究了 cAMP-PKA 和 DG-PKC 两套信使通路在人胃癌 MGC80-3 细胞增殖分化调控中的相互关系。

HMBA 作为诱导分化剂在 Friend 红白血病中已有大量报道, 但对其他癌细胞作用报道很少。因此本工作首先从多方面进行了 HMBA 对人胃癌 MGC80-3 细胞的分化表型作用进行了多项观察分析, 如细胞形态、软琼脂生长、细胞增殖抑制、细胞周期分布、cAMP 水平等。多项实验说明 HMBA 对 MGC80-3 细胞确实具有显著促分化作用。这种作用与 DG-PKC 和 cAMP-PKA 两系统的调控作用密切相关。

我们首先观察了两套信使通路对细胞增殖的调节作用: MGC80-3 细胞在 Eagle 培养液

(含 15% 小牛血清) 中生长, 倍增时间约为 24 h 至 72h, 细胞增长可达 5 倍。当用 5mmol/L HMBA 处理细胞 24h, 细胞增殖抑制率为 20%, 48h 为 40.6%, 72h 达 54.8%。当用 H₂ 取代 HMBA 阻断 DG-PKC 通路时, 其作用与 HMBA 相似而程度更显著, 如果用 HMBA 处理同时加入 PKA 抑制剂阻断 cAMP-PKA 通路时, 细胞增殖上升与对照组相同, 说明两套信使通路与细胞增殖调节密切相关。在此基础上用同样的方法分别研究了 cAMP 与 DG 水平、PKC 活性与移位、以及通过间接方法分析了 PKA 活性等在两套信使通路中的调控关系, 结果证明 cAMP-PKA 和 DG-PKC 两套信使系统在细胞增殖分化中的正负调控关系, 同时证明 MGC80-3 细胞内两套信使调节失控, DG-PKC 系统占据主导地位而维持了 MGC80-3 细胞的恶性表型。另外我们初步进行了两套信使系统对细胞核内事件(包括癌基因表达)的触发机制的研究。

[本文于 1991 年 7 月 8 日收到, 7 月 24 日修回]

* 本工作系自然科学基金资助项目。