

- [7] Thomao, M., et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 73, 2294, 1976.
 [8] Southern, E. M.: *J. Mol. Biol.*, 73, 125, 1975.
 [9] Alwine, J. C., et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 74, 5350, 1977.
 [10] Gorden, J. I., et al.: *J. Biol. Chem.*, 253, 8629,

1978.

- [11] Hastie, N. D., et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 75, 1217, 1978.
 [12] Patricia S. Thomas: *ibid.*, 77, 5201, 1980.

[本文于 1980 年 9 月 12 日收到]

cAMP 在细胞代谢中的调节作用

易 健 华

(武汉大学生物系基础课教研室细胞生化小组)

3', 5'-环状腺苷酸(简称 cAMP)是 1957 年发现,分布极广,从低等的细菌到高等的哺乳动物的细胞中均含有。其含量极微^[1,2,3]。一般仅为 ATP 的千分之一,以每克湿组织计算,多在毫微克分子甚至微微克分子水平。它对代谢的影响极大,是细胞中存在的极为重要的生理活性物质。由于它以小分子化合物的形式调节控制细胞代谢诸过程,在细胞生化和生理过程中起着重要作用,因而引起国内外许多学者的重视和多方面的研究。从 50 年代发现时进行描述开始,逐渐对它引起的各种生理效应的表现加以分析^[1,5],直至 80 年代的今日从分子水平上探索和阐明这些表现的机理方面,已发表了许多文献和专著,并取得了不少成就。二十多年来的研究表明,它的生物学意义是相当广泛的,大大超出 Sutherland 最初提出的“第二信使”学说的含义。本文从六个方面说明 cAMP 在调节细胞代谢过程中的重要性。

一、cAMP 的生成与分解 近年来,人们对 cAMP 在机体内的生成与分解机理已有较清楚的了解。它在含氮激素(多肽、蛋白质激素以及儿茶酚胺激素)的参与下由细胞膜中的腺苷酸环化酶(简称 AC)催化生成。含氮激素作为“第一信使”由内分泌腺分泌后,经血液循环将多种调节信息(化学信号)带到靶细胞后,激素本身并不进入靶细胞,而是通过与细胞膜上特异受体(简称 R)结合,引起受体构形变化,从而激活膜上的 AC,激活的 AC,再催化胞浆

中的 ATP 生成 cAMP。所生成的 cAMP 充当激素的媒介物,即作为“第二信使”,把各种调节信息带到细胞内某些特定的部位,以调节酶的活性、基因表达、膜通性、细胞的分裂与分化等而表现其生理效应(图 1)。

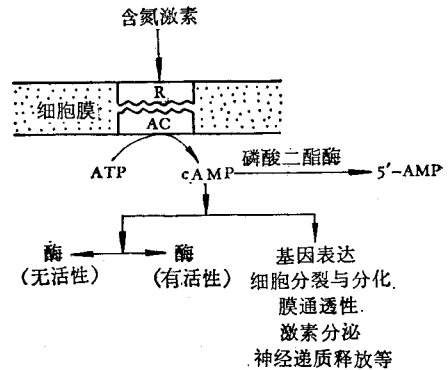
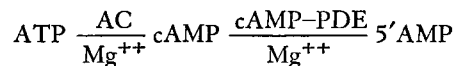


图 1 cAMP 的生成分解及生理效应的体现

R: 受体 AC: 腺苷酸环化酶

从图 1 看出, cAMP 代谢非常简单, cAMP 生成时需要 AC 的催化。cAMP 完成一定的生理功能后,需要 cAMP-磷酸二酯酶(简称 PDE)分解而灭活。cAMP 生成与分解过程依赖 Mg^{++} 的存在。 Mg^{++} 是 AC 和 PDE 的激活剂。



实验证明^[4], cAMP 含量高的细胞, PDE 的活性相应较低,由此说明,不仅 AC 的活性和 cAMP 的含量直接有关,而且 cAMP 的含量与 PDE 活性亦有一定的相关性。

二、cAMP 对酶活性的调节

cAMP 对细胞中很多代谢过程发生影响是通过调节酶的活性来实现的。现已证明，cAMP 能激活细胞中的一类蛋白激酶，使无活性的蛋白激酶变为有活性的蛋白激酶。由于这类酶活性的表现依赖于 cAMP 的激活，因此，人们将这类酶称之为 cAMP 依赖性蛋白激酶。被 cAMP 激活的蛋白激酶，可进一步使细胞中的某些酶磷酸化^[5]。经磷酸化后的酶，其活性受到激活或抑制，从而催化细胞内一定底物，再引起一系列的连续反应，最后导致一系列代谢反应的产生。cAMP 对酶活性的调节及其产生的生理效应，可分两步加以说明，一是 cAMP 如何激活蛋白激酶的。二是有活性的蛋白激酶是如何再进一步使某些酶的活性提高，或抑制。

1. cAMP 激活蛋白激酶的机理 Reiman 根据实验提出^[6]，蛋白激酶是由两个亚基(催化亚基和调节亚基)组成。催化亚基具有催化活性，而调节亚基本身则没有，但对催化亚基的活性具有抑制作用。因此，当催化亚基与调节亚基两者相互结合时，蛋白激酶则呈抑制状态而不显其活性，两者分离时，由于催化亚基解除抑制而显其活性。由于 cAMP 能与蛋白激酶的调节亚基可逆的结合，有利于催化亚基与调节亚基分离，使催化亚基游离而显现酶的催化活性(图 2)。由此，可以认为，cAMP 其所以能激活蛋白激酶，主要是由于 cAMP 对蛋白激酶有去抑制或去压抑的作用。

2. 有活性的蛋白激酶的催化功能

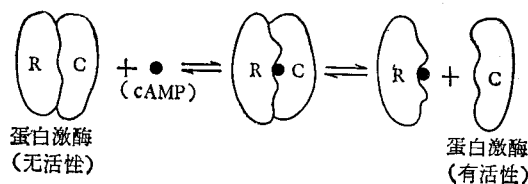


图 2 cAMP 激活蛋白激酶的机理

R: 调节亚基 c: 催化亚基 ●: cAMP

的蛋白激酶，在有 ATP 的存在下，可以催化细胞内某些酶活性的激活(如磷酸化酶 b、脂肪组织脂肪酶的激活)或某些酶的抑制(如有活性的糖元合成酶 I 的抑制)。最后导致某些代谢反应的加速或某些代谢反应的抑制。cAMP 通过蛋白激酶影响细胞内某些酶活性的变化。早在 Krebs 等人^[7]研究的磷酸化酶的激活过程和糖元合成酶的抑制过程是最为清楚的。磷酸化酶的激活过程是：cAMP 首先激活蛋白激酶，被激活的蛋白激酶再经过一系列反应激活磷酸化酶，使无活性的磷酸化酶转变为有活性的磷酸化酶，后者催化糖元分解生成葡萄糖。糖元合成酶的抑制过程是：cAMP 激活蛋白激酶，被激活的蛋白激酶使具有活性的糖元合成酶转变为无活性的糖元合成酶，因而抑制糖元的合成。详见图 3。

除上述之外，cAMP 通过蛋白激酶还可催化细胞中其他许多具有重要功能的酶，使其磷酸化而激活。如 cAMP 激活脂肪蛋白激酶，后者使脂肪组织的脂肪酶磷酸化而激活，从而促进脂肪分解生成甘油和游离脂肪酸^[8]。又如 cAMP 激活碳酸酐蛋白激酶，后者可使碳酸酐

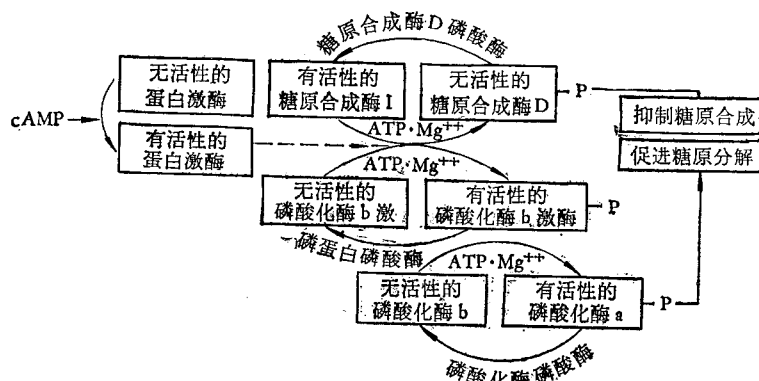
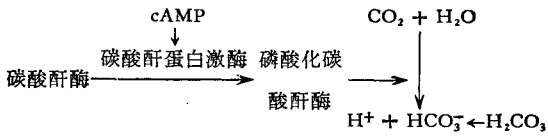


图 3 cAMP 通过蛋白激酶对糖元合成和糖元分解酶系的调节

酶磷酸化而激活,从而催化 CO_2 形成碳酸,碳酸再分解释放出 H^+ , 通过该过程可使胃酸增多, 有利消化^[9]。



cAMP 还能激活磷酸果糖激酶 (PFK), 该酶在糖酵解中是一个具有关键性的酶, 因为它所催化的反应是在糖酵解反应过程中起限制反应速度的那一步。cAMP 在其中所起的作用一方面能促使 PFK 磷酸化而激活, 另一方面, 它能阻止 ATP 对磷酸果糖的抑制。

三、cAMP 对膜蛋白活性的调节 cAMP 可促使细胞膜某些蛋白的磷酸化, 磷酸化的膜蛋白, 其构形发生改变, 从而调节某些物质在细胞膜中的通透性。有实验证明, 某些组织的细胞膜(神经突触膜, 红细胞膜, 膀胱细胞膜等)上存在的某些蛋白质, 可在 cAMP 的作用下磷酸化而激活。如 cAMP 可使脂肪组织细胞膜蛋白磷酸化, 经磷酸化的膜蛋白, 其构形发生改变, 从而抑制糖的转运而导致降低糖的氧化和利用。cAMP 对心肌活动调节亦有密切的关系, cAMP 可通过激活蛋白激酶促使心肌细胞膜蛋白的磷酸化, 磷酸化的膜蛋白构形改变, 使心肌细胞膜对 Ca^{++} 的通透性增加, 从而导致 Ca^{++} 内流而使心肌收缩力增加。cAMP 还可通过激活突触后膜上的蛋白激酶, 进而使膜蛋白磷酸化, 后者构形发生改变, 进而打开离子通道, 提高 Ca^{++} 离子的通透性, 或者提高细胞膜中“泵”的活性, 以此调节神经细胞的兴奋性^[10]。

四、cAMP 对激素分泌和神经递质释放的调节 现已证实, 不仅内分泌腺释放激素与 cAMP 有关, 而且神经递质的释放亦与 cAMP 有关。例如, 胰岛素合成于 β -细胞的粗面内质网的核糖体上, 合成后, 转移至高尔基器, 在其中包上双层膜, 再经成熟过程形成 β 颗粒。 β 颗粒分泌胰岛素与 Ca^{++} 的存在密切相关, 而 cAMP 可促进细胞器内的储存 Ca^{++} 释放至胞浆中, 而胞浆中的 Ca^{++} 可引起微管收缩, 将 β

颗粒推向接近细胞膜, 使 β 颗粒的膜与细胞膜融合, 同时经泡溢作用将 β 颗粒的胰岛素排入细胞间隙而分泌。

又例如, cAMP 同样可促使神经细胞中的 Ca^{++} 从细胞器中释放至胞浆, 由于胞浆中的 Ca^{++} 的存在, 使微丝发生收缩, 致使囊泡(储存神经递质的细胞器)与细胞膜接触而融合, 从而使囊泡释放递质。

五、cAMP 对基因表达的调节 基因是遗传功能单位。一个基因就是核酸(大多数是 DNA, 少数是 RNA)载有某种遗传信息的某一区段。基因表达与否, 固然与外界条件和营养状况等因素有关, 但是细胞内的许多物质的相互促进, 相互制约是调节基因的关键。目前大量实验证明, cAMP 是调节基因表达诸因素中极为重要的一员。这种表达的调节通过两条途径: 一是促进组蛋白和非组蛋白的磷酸化, 解除对基因的抑制, 二是促进核糖体蛋白质的磷酸化和激活 RNA 聚合酶。二者相互配合, 从而加速 DNA 转录和翻译过程。

1. cAMP 在解除基因抑制中的作用 在真核细胞内, 大部分 DNA (带负电荷) 与组蛋白 (带正电荷) 结合; 由于组蛋白的存在, 使 DNA 的双螺旋紧缩, 以及遮蔽了这部分 DNA 而不显其转录活性。在 DNA 分子中, 合成蛋白质所需信息的某一段, 虽然有转录生成 mRNA 的潜在能力, 但如被组蛋白所遮蔽, 则不能转录出 mRNA。只有当某一段组蛋白与 DNA 分离时, 这一段 DNA 才显其转录活性。由此, 组蛋白可看作“遗传之锁”, 即基因活性的阻抑剂 (Repressor)。cAMP 对基因的激活的一个途径是通过核组蛋白磷酸化来实现, 即 cAMP 激活存在于染色质中的组蛋白激酶; 活化了的组蛋白激酶又可催化组蛋白磷酸化 (在其丝氨酸残基部位)。磷酸化后的组蛋白, 由于改变了带电状态, 使其与 DNA 之间的结合松弛而分离, 从而解除组蛋白对这一段基因的抑制, 使转录得以进行(图 4)。

cAMP 除可促进核组蛋白 (碱性蛋白) 的磷酸化外, 还可催化非组蛋白 (酸性蛋白) 的磷酸

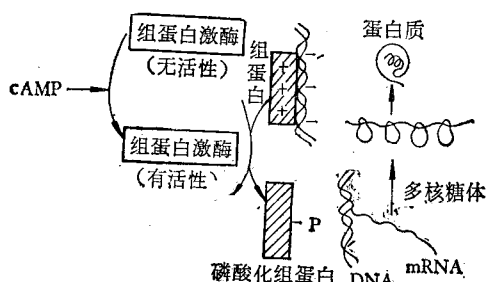


图4 cAMP 促使组蛋白磷酸化使基因激活

化。在染色质中存在有某些酸性蛋白，它可辨认DNA的特定区段，并与其特异性结合，当它磷酸化后，使其酸性增强而带有较多的负电荷。因此，与带正电荷的组蛋白具有较强的亲和力而相互结合，因而使组蛋白与DNA分离(图5)，使DNA解除抑制而进行转录。

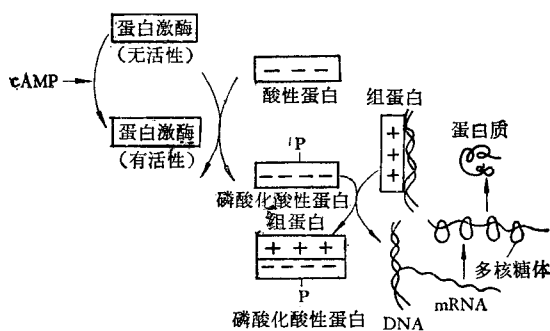


图5 cAMP 促使非组蛋白磷酸化使基因激活

2. cAMP 在转录和翻译中的作用 mRNA的转录过程中，除需要活化了的模板(基因)之外，不需要一些酶和其他因子的参与，其中RNA聚合酶的参与是转录过程中的关键。新近研究证明，cAMP有激活RNA聚合酶，促进mRNA转录的作用。cAMP激活RNA聚合酶是通过促使聚合酶中的 σ 因子的磷酸化来实现的。RNA聚合酶的分子量约为500,000。全酶由一个 σ 因子和五个蛋白亚基组成，即两个 α 亚基、一个 β 亚基、一个 β' 亚基和一个 ω 亚基。全酶可用 $\alpha_2\beta\beta'\omega\sigma$ 表示。除去 σ 因子的部分($\alpha_2\beta\beta'\omega$)称为核心酶(Core enzyme)。 σ 因子无催化活性，它的主要功能是专门辨认DNA模板链上的特殊“起动位点”，使得mRNA转录从一定的部位开始。转录前， σ 因子与核心酶是

分离的；RNA聚合酶以核心酶的形式存在，当开始转录时， σ 因子进入DNA模板链的一定“起动位点”；与此同时，cAMP促使 σ 因子磷酸化、磷酸化了的 σ 因子，与核心酶结合形成全酶，此时RNA聚合酶以全酶的形式与模板链结合。当RNA链开始合成， σ 因子又从全酶中分离出来，RNA聚合酶从全酶的形式变为核心酶的形式，核心酶可沿DNA链滑动，从而催化RNA链的延伸。当转录完毕后，核心酶从DNA模板上掉下来。若需重新合成新的mRNA时，cAMP又可促使 σ 因子磷酸化，从而再与核心酶结合成全酶，重新开始转录。

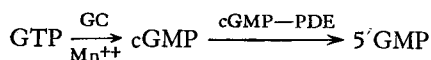
cAMP不但可以促进转录过程，还可在翻译过程中促进蛋白质的合成，被cAMP激活的蛋白激酶，可使核糖体中的某些蛋白质磷酸化，从而加速翻译过程和促进特异蛋白质的合成。

六、cAMP 对细胞分裂与分化的调节

细胞的主要活动方式一是分裂，二是分化。从生化的观点来说，分裂意味着细胞内的DNA通过复制加倍，并将其准确平分到两个子细胞中去，与此同时，将所含遗传信息传给子细胞，并以此世代相传。分化意味着细胞内的DNA通过转录生成mRNA，再进一步合成专业性蛋白质(酶)，最后导致细胞形态、结构、生化组成和功能等各种水平上的差异。照此看来，细胞分裂和分化是一对既相联系又相矛盾的过程，这样一对连续而复杂的过程既然能统一于细胞中，必有细胞内诸因子的精密调节才有可能。根据实验证明，cAMP在调节这对矛盾中起着重要作用。cAMP有明显抑制细胞分裂、促进细胞分化的功能^[11]。因此凡是使细胞内cAMP含量降低的因素，如胰岛素、血清、胰蛋白酶，均能促进DNA的合成和细胞分裂，而抑制细胞分化。相反，凡是能使细胞内cAMP含量升高的因素，均能降低细胞生长速度，抑制细胞分裂，而促进细胞分化。另外，近来不少实验证明，cAMP与肿瘤有一定的关系，正常细胞和肿瘤细胞中cAMP含量水平是有差异的；在肿瘤细胞中cAMP的含量水平一般低于正常细胞的含量水平^[12,15]。如果使转化的细胞逆转为正常细

胞后,细胞内 cAMP 含量水平也恢复正常。因此有人提出,cAMP 含量水平的低下与肿瘤的发生可能有一定的内在联系^[13]。

七、cAMP 与 cGMP 在代谢调节的拮抗作用 继 Sutherland 后,美国药理学家 Goldberg 又发现了 3', 5'-环状鸟苷酸(简称 cGMP)。cGMP 和 cAMP 一样,广布于动物、微生物细胞中,其浓度要比 cAMP 小数倍至数十倍。cGMP 的代谢亦较简单,在 Mn^{++} 离子的存在下由鸟苷酸环化酶(Guanylate cyclase 简称 GC)催化生成。由 cGMP-磷酸二酯酶(cGMP-phosphodiesterase 简称 PDE)的催化分解产生 5'AMP。



cGMP 的生理功能在许多方面与 cAMP 相拮抗,如肝细胞内 cAMP 增高时糖元分解为葡萄糖;cGMP 增高时葡萄糖合成糖元。在平滑肌细胞中,当 cAMP 增高时,细胞松弛;而当 cGMP 增高时,则细胞收缩。细胞内某些物质的运输亦受这二者的调节。cAMP 增高,可促进细胞内钙从线粒体进入胞液;cGMP 增高时,使 Ca^{++} 从胞液进入线粒体。环核苷酸还可参与突触传递,在神经元活动中,cGMP 有促进神经元兴奋的作用,而 cAMP 有促进神经元抑制的作用^[14]。细胞的分裂与分化同样受这两种信息物质的调节。cAMP 增高,可促进 DNA 的转录及细胞内专业蛋白质的合成,导致细胞分化。而 cGMP 增高,可促进 DNA 复制,导致细胞分裂。因此可以认为,cAMP 起到提供抑制细胞

分裂信息的作用,可抑制细胞分裂,促进细胞分化。而 cGMP 起到提供促进细胞分裂信息的作用,可促进细胞分裂,而抑制细胞分化。细胞分裂和分化高度地依赖于两种环核苷酸的拮抗来调节。总之,一个正常细胞,两者含量的平衡应处在一个适当的水平上,并应随着细胞生长和发育阶段不同而相应的各有增减,否则就会导致代谢失调。因此,cAMP 和 cGMP 在细胞代谢调节过程中如同双向控制(didirectional control)的闸门,在适当的时候,一开一关,使细胞代谢调节更为完善。

参 考 文 献

- [1] Hardman, J. G. et al.: *Ann. Rev. Physiol.*, **33**: 311, 1971.
- [2] Ruwart, M. J. et al.: *Anal. Biochem.*, **81**, 130, 1977.
- [3] Tomaszefski, J. F. Jr. et al.: *Anal. Biochem.*, **60**, 589, 1974.
- [4] Schmidt, M. J. et al.: *Science*, **173**, 1142, 1971.
- [5] Langan, T. A.: *Science*, **162**, 579, 1968.
- [6] Reiman, Z. W. et al.: *J. Biol. Chem.*, **246**, 19686, 1971.
- [7] Kvebs, E. G. et al.: *Advance Enzymol.*, **24**, 293, 1962.
- [8] Sutherland, E. W. *Science*, **177**, 401, 1972.
- [9] 上海第一医学院主编:《医用生物学》,第 817 页。
- [10] 文允镒:《生物科学动态》,1980 年,第 3 期,第 23 页。
- [11] Büvk, R. R. *Nature* (London), **210**, 1272, 1968.
- [12] 汪坤仁:《全国中西医结合防治肿瘤研究协作会议交流资料》。
- [13] 方福德等:《生物化学与生物物理进展》,1977 年,第 4 期,第 35 页。
- [14] Stone, T. W. et al.: *Science*, **187**, 845, 1975.
- [15] 董霖:《生物化学与生物物理进展》,1974 年,第 4 期,第 23 页。

[本文于 1980 年 12 月 25 日收到]

投稿注意事项

一、文稿力求简明扼要,深入浅出。综述、专论稿件,一般勿超过 8000 字;研究报告等一般勿超过 4000 字(图表所占篇幅折合字数,包括在内);工作简报及经验交流等,一般勿超过 2000 字。

二、附图要用绘图纸描绘清楚。图中文字、符号用铅印字贴好,或用铅笔注明。照片要层次清晰。附图和照片位置要在文稿中标出。

图表注意挑选,尽量将次要的删减。

三、综述、专论的参考文献,一般勿超过 20 条;研究报告的参考文献,一般勿超过 10 条。不公开发表的资料请勿引用。外文文献请用印刷体书写或打字。

四、来稿一式两份,以便由两位审稿人同时审阅,缩短审稿时间。

五、研究报告请附单位推荐信。

六、本刊自 1981 年对国外发行。来稿请附英文篇名及作者姓名汉语拼音。