

## 细胞膜信号转换与癌蛋白

鲁先平 于树玉

(中国医学科学院肿瘤医院生化室,北京)

### 提 要

随着对肿瘤发生机理的深入研究,人们已发现了若干癌基因的产物参与到细胞增殖与分化的调节过程中。本文试图就当前癌蛋白研究中的新进展与调节细胞增殖、分化的第二信使系统间的相互联系作一个初步的归纳。

动物细胞生长增殖的调节通过细胞外界的若干因子(如激素、生长因子等兴奋剂)来实现。细胞膜是联结细胞外信号传递与细胞内生理活动调节的纽带。这一功能主要是由膜上的腺苷酸环化酶系统和磷脂酰肌醇磷酸的转换系统来完成。

### 一、第二信使系统的回顾

近十年来关于第二信使系统对兴奋剂刺激响应机制的研究阐明:cAMP通过激活两类cAMP依赖的蛋白激酶而使细胞内的某些基因开放并介导若干激素和内部因子的作用,促使细胞G<sub>1</sub>周期的过渡(transit)完成细胞增殖的生化反应。腺苷酸环化酶系统迄今为止至少可分为三个部分:即细胞外表面的受体、细胞内表面的环化酶及偶联受体与环化酶相互作用的GTP结合蛋白。GTP结合蛋白又可划分为抑制型G蛋白(G<sub>i</sub>)和激活型G蛋白(G<sub>s</sub>)。当激活性兴奋剂结合受体后,通过G<sub>s</sub>的偶联激活腺苷酸环化酶,由此提高cAMP的生成量;而抑制性兴奋剂结合受体后,通过G<sub>i</sub>的偶联作用抑制腺苷酸环化酶的活性,由此调节胞内cAMP的相对浓度。

质膜肌醇脂质在细胞应答外界调控时的转换明显加快并伴随出现Ca<sup>++</sup>水平的上升及蛋白激酶C的激活已引起人们的注意,并被认为

是细胞外信号转换过程中的一个早期事件。在兴奋剂与膜受体结合后,通过G蛋白的偶联而激活Ca<sup>++</sup>/磷脂酰肌醇二磷酸(PIP<sub>2</sub>)特异的磷酸二酯酶(PIP<sub>2</sub>-PDE),后者使质膜上的PIP<sub>2</sub>水解产生出双信号信使系统三磷酸肌醇(IP<sub>3</sub>)和二酰甘油(DG);IP<sub>3</sub>可通过与内质网上受体的结合而促使内质网内贮存Ca<sup>++</sup>的释放提高胞内Ca<sup>++</sup>水平及Ca<sup>++</sup>-Calmodulin复合物的水平,并激活磷脂酶、蛋白激酶C、腺苷酸环化酶、与增殖相关的核蛋白激酶和蛋白磷酸酶。同时DG是蛋白激酶C的激活剂,蛋白激酶C可以调节一系列的生理生化过程。其结果,双信使系统的协同作用促使细胞G<sub>1</sub>期的过渡,细胞得以增殖。

从上述信号系统对兴奋剂的应答过程中,我们可以看到GTP结合蛋白对于第二信使的产生是非常关键的调节部分。尽管目前还不能鉴定出这二个第二信使系统中的G蛋白是否为共用,其结构上的关系也尚不清楚。<sup>[1]</sup>但G蛋白既能参与受体与腺苷酸环化酶间的偶联,又能参加受体与磷酸二酯酶间的偶联;同时G蛋白可被蛋白激酶C磷酸化而加强同腺苷酸环化酶的偶联,G蛋白还可影响兴奋剂与受体的亲合力大小,产生高低亲合力不同的受体分子供兴奋剂选择以决定它参与哪个转换系统,诱导出什么样的应答反应<sup>[2]</sup>

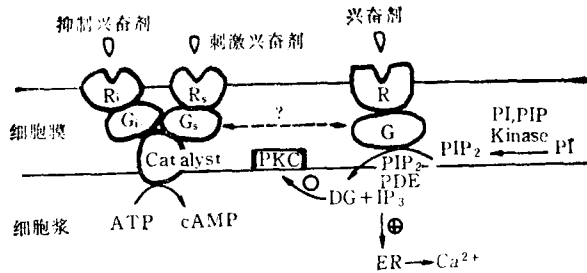


图1 第二信使系统示意

DG: 1,2-二酰甘油 R<sub>i</sub>: 抑制型兴奋剂受体 IP<sub>3</sub>: 三磷酸肌醇 R<sub>s</sub>: 刺激型兴奋剂受体 PIP<sub>2</sub>: 磷脂酰肌醇二磷酸 G<sub>i</sub>: 抑制型兴奋剂受体偶联蛋白 PI: 磷脂酰肌醇 G<sub>s</sub>: 刺激型兴奋剂受体偶联蛋白 PIP<sub>2</sub>-PDE: PIP<sub>2</sub> 磷酸二酯酶 Catalyst: 腺苷酸环化酶催化亚基 PKC: 蛋白激酶C ER: 内质网

## 二、与细胞膜信号转换相关的癌蛋白

随着肿瘤分子生物学研究的进展，更多的癌基因产物已逐渐为人们所认识。按其可能的作用机理来划分，癌蛋白至少可分为：酪氨酸特异的蛋白激酶类如 *src*、*abl*、*ros*、*fes* 等基因产物，与酪氨酸激酶相关的蛋白激酶类如 *erb-B*、*fms* 等基因产物，GTP 结合蛋白类如 *ras* 基因产物，定位于细胞核内可能与 DNA 相互作用的癌基因产物如 *myc*、*B-lym* 等以及目前尚不能定论的若干癌基因产物如 *ski*、*rel*、*erb-A* 等。

就目前已有的实验事实来看至少有三类癌基因的产物与膜信号的传递有关即以 PP60<sup>src</sup> 为代表的酪氨酸激酶、P21<sup>ras</sup> 为代表的 GTP 酶和 P28<sup>sis</sup> 为代表的生长因子。Sugimoto 报道了 PP60<sup>v-src</sup> 是一个蛋白和脂质的激酶，它可使磷脂酰肌醇和甘油二酯磷酸化产生三磷酸肌醇<sup>[3]</sup>，P60<sup>v-src</sup> 也可使多瘤病毒产生的中 T 抗原 (Middle T Antigen) 上关键部位的酪氨酸残基磷酸化并通过其脂质激酶的活性使中 T 抗原引发或激活膜表面的信号转换系统<sup>[4]</sup>。Marilyn 等人在用 Rous 肉瘤转化的鸡胚成纤维细胞 (CEF) 中也证实了腺苷酸环化酶构成的改变。在转化的 CEF 细胞中 G<sub>s</sub> 和 G<sub>i</sub> 蛋白的 β 亚基量较未转化的配对 CEF 细胞高 2.7 倍；同时转化细胞的 G<sub>s</sub> 蛋白 α 亚基对霍乱毒素催化的 ADP-核糖基化的量也增加了 3 倍；由霍乱毒素和百日咳毒素催化核糖基化反应底物的

等电聚焦行为也发生了部分改变。由此转化的 CEF 细胞腺苷酸环化酶的酶活性及镁离子 Forskolin (一种腺苷酸环化酶催化亚基的激活剂) 刺激的酶活性降低了 10—50%<sup>[5]</sup>。

在用 *v-fms* 和 *v-fes* 癌基因转化的水貂肺上皮细胞中，发现了细胞内 GTP 激活的 PIP<sub>2</sub> 磷酸二酯酶的激活，而磷脂酰肌醇激酶的活性并未增加，结果使转化细胞内的 IP<sub>3</sub> 生成增加。这个过程可能是这两个癌基因编码的酪氨酸特异的蛋白激酶作用的结果。<sup>[6]</sup>由 *abelson* 小鼠白血病病毒转化的细胞中也观察到了磷脂酰肌醇转换率的升高<sup>[7]</sup>，*v-abl* 基因的产物也是酪氨酸特异的蛋白激酶，它对磷酸肌醇转换率的提高 (即 IP<sub>3</sub> 生成的增加) 是否也象 *src* 或 *fms*、*fes* 基因的产物一样或是激活 PIP<sub>2</sub>-PDE 或是使磷脂酰肌醇磷酸化目前尚不能定论。

我们已知道有功能的血小板衍生生长因子 (PDGF) 是 A 链或/和 B 链的同聚或异聚二聚体构成的。实验证据证明：由若干种逆转录病毒转化的间质细胞都表现了生长对 PDGF 需求的降低<sup>[8]</sup>，这是由于这些逆转录病毒转化的细胞能自己产生 PDGF 的 B 链的缘故，P28<sup>sis</sup> 的结构就与 PDGF 的 B 链相同<sup>[9]</sup>。还有 *v-erb-B* 基因的产物 P65<sup>v-erb-B</sup> 约有 90% 的氨基酸顺序与表皮生长因子 (EGF) 受体的顺序相同，P65<sup>v-erb-B</sup> 与 EGF 受体的跨膜及胞浆部分在结构上是同一的，只是 P65<sup>v-erb-B</sup> 缺乏 EGF 受体的膜外信号接收部分即与 EGF 结合的区域，并具有活化的酪氨酸特异的激酶活性。因

此在有 P65<sup>erb-B</sup> 的转化细胞膜上,在不接受任何生长信号刺激的条件下细胞就可持续地激活膜上的信号传递系统<sup>[10]</sup>,促使细胞增殖。

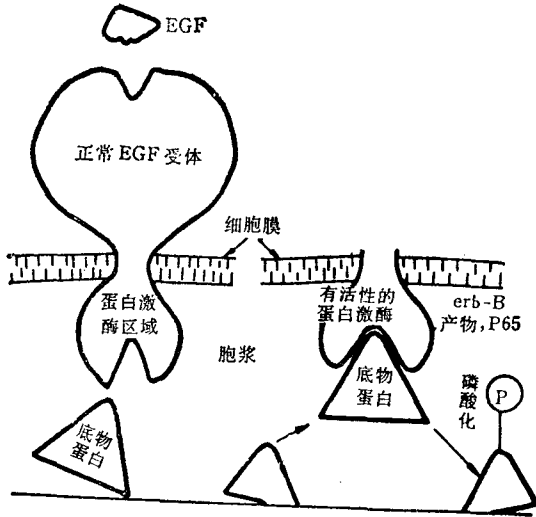


图2 P65<sup>erb-B</sup>的作用机理

除了直接作为 PDGF 链的 *sis* 基因和 EGF 受体的 *erb-B* 基因外,还有若干转化基因的表达能够控制内源生长因子的产生或/和分泌如 *ras* 或 *mos* 基因对转化生长因子(TGF<sub>1</sub>)产生的作用<sup>[10,11]</sup>。这些转化基因所编码的蛋白也具有与激活的生长因子受体胞内区域相似的作用,或者与某些生长因子有相似的作用。这种相似有的只是功能上的——都具有酪氨酸特异的蛋白激酶的作用如 *src* 基因族 (*src*, *abl*, *fes*, *fms*, *ros*, *fps*, *yes* 等)<sup>[12]</sup>; 有的还在结构上相似如多瘤病毒的中 T 抗原的羧基端与胃

泌素 (Gastrin)<sup>[13]</sup>、P37<sup>mos</sup> 与 preproEGF<sup>[14]</sup>、P8<sup>Blym1</sup> 与转铁蛋白 (Transferrin)<sup>[15]</sup> 的氨基端结构相等。而象 *ras*、*myc* 基因的产物还能通过介导生长因子的作用而参与细胞膜的信号传递<sup>[16,17]</sup>。

关于 P21<sup>ras</sup> 的报道较多,P21<sup>ras</sup> 本质上是个 GTP 结合蛋白 (GTP-binding protein),其结构与腺苷酸环化酶系统中的 G 蛋白的  $\alpha$  亚基相同,由 GTP 激活,是一种 GTP 水解酶;象 G<sub>i</sub> 一样可以激活腺苷酸环化酶<sup>[18]</sup>。最近的一些工作表明 N-*ras* 原癌基因的 P21 能够介导某些生长因子或其它兴奋剂所引起的 IP<sub>3</sub> 生成的增加,这个正常的 P21<sup>ras</sup> 的表达与不表达的对照细胞相比较似乎只是增加了细胞对受体介导的肌醇磷酸产生的敏感性,即正常 P21<sup>ras</sup> 加强了受体复合物与 PIP<sub>2</sub>-PDE 偶联的效率。因此可以设想,突变的 P21<sup>ras</sup> 的作用可能是使细胞在不受外界生长因子刺激的条件下能够增加肌醇磷酸的基础转换,而不是加强受体与酶的偶联<sup>[19]</sup>,使细胞受到持续生长信号的刺激。

从以上列举的实验证据可以看出,若干癌基因的产物明显地影响了细胞膜的信号传递功能。它们或是作为生长因子或生长因子的受体而自主发生效应;或是作为偶联蛋白参与激素受体复合物引起的环核苷酸、三磷酸肌醇、二酰甘油产生的启动;或是通过其酪氨酸特异的蛋白激酶或脂质激酶的作用而改变环化酶组分中某种构成的活性;或改变 IP<sub>3</sub> 产生过程中所需的 PIP<sub>2</sub>-PDE、磷脂酰肌醇和磷脂酰肌醇磷酸

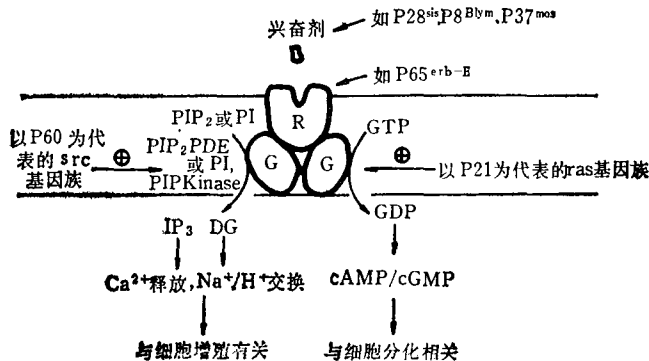


图3 癌蛋白在膜信号传递中的可能作用

激酶的活性来影响细胞生理活动的调节。当然这样改变的结果是产生一种异常而不平衡的调节,正是它构成了细胞代谢活动的异常,构成了细胞向恶性转化的基础。如图3所示。

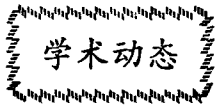
随着癌蛋白研究的深入,人们必将进一步搞清楚信号转换系统在转化细胞中是以何种方式被激活的。而关于膜相关的癌蛋白的确切作用机理也将有利于我们对肿瘤细胞无限增生的了解。

### 参 考 文 献

- [1] Houslay, M. D. et al.: *Biochem. J.*, 1986, 234, 737.  
[2] Brown, J. H. et al.: *J. Biol. Chem.*, 1984, 259, 3777.  
[3] Sugimoto, Y. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1984, 81, 2117.  
[4] Boynton, A. L.: *Cell Membrane and Cancer*, CRC Press, Florida, 1980, 417.

- [5] Marilyn, J.: *J. Biol. Chem.*, 1986, 261, 3408.  
[6] Jackowski, S.: *J. Biol. Chem.*, 1986, 261, 4978.  
[7] F. Michael, J.: *EMBO J.*, 1985, 4, 3173.  
[8] Scher, CD. et al.: *J. Cell Physiol.*, 1978, 97, 371.  
[9] Jonsson, A. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1985, 82, 1721.  
[10] Spron, M. B. et al.: *Nature*, 1985, 313, 745.  
[11] Brown, K. D. et al.: *Biochem. Soc. Trans.*, 1984, 12, 168.  
[12] Hunter, T. et al.: *ICN-UCLA Symposia on Mol. And Cellular Biol.*, Academic Press, New York, 1980. Vol. 28, 499.  
[13] Baldwin, G. S.: *FEBS Lett.*, 1982, 137, 1.  
[14] Baldwin, G. S.: *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1985, 82, 1921.  
[15] Goubin, G. et al.: *Nature*, 1983, 302, 114.  
[16] Anmelin, H. A. et al.: *Nature*, 1984, 310, 655.  
[17] Mulcaby, LS. et al.: *Nature*, 1985, 313, 241.  
[18] Mcgrath, J. et al.: *Nature*, 1984, 310, 644.  
[19] Michael, J. O. et al.: *Nature*, 1986, 323, 173.

[本文于1987年4月9日收到]



### 学术动态

## 首届国际神经网络学术会议

已于1987年6月在圣迭戈举行

神经生理学家、计算机科学家、电子工程师、企业家及出版界人士共1500人出席了这一盛会。会议收到论文和大字报共300余篇。会上宣告成立“国际神经网络协会”(INNS),并决定出版《神经计算机》杂志(*Neuro computer*)。协会主席 T. Kohonen 和本次大会主席 S. Grossberg 对这一领域作了长篇评述。J. Hopfield 等报告了他们的研究成果和研究思想。会议的主要论题有:

1. 神经计算机领域正处于蓬勃发展的状态;
2. 人工智能山穷水尽,神经网络计算机欣欣向荣;
3. 我们的目的是要建造一个脑;
4. 今后的工作:

把各种神经网络联合起来。

需要制造可编程的硅片。

需要无语言,或能用符号关系把串行计算机和神经计算机结合起来的操作系统。

5. 神经计算机的功能:

训练神经计算机做算术运算,实现各种逻辑功能,制定输入-输出映射一览表,实现巴甫洛夫条件反射。

识别二维时空模式。例如,印刷体或手写体字母、人脸、船舶、飞机、光谱、色谱、声纳、心电图、语言和音乐等。

能识别不完整的、大小不同和朝向变化的模式。

是出色的专家系统。

有快速检索数据库的能力,即使信息不完全也能

完成。

能检测两个不同模式之间的共同性。

用来研究神经生理学、心理物理学及认知科学。

能解决串行计算机不能解决的“硬”问题。

进行智能活动。

本次会议从理论和实践两个方面交流了神经计算机的研究情况。目前,关于神经计算机的软件模拟、硬件模拟及芯片研制的情况如下:

1. 神经计算机的软件模拟,凡十种: MACTIVATION、MACBRAIN、AWARENESS、EXPLORATION IN PDP、SYSPRO、GINNI、NETWURKZ、PLATO/ARISTOTLE、NESTOR INC、NLS。

2. 硬件模拟,凡五种: ANZA、AI NET 101 和 DELTA-1、PARALLONI、ODYSSEY、MARK III/IV。

3. 芯片: 据估计,到1990年,可望制造出能模拟神经元的、具有修改连结强度功能的、按平行方式工作的芯片;到1995年,这种芯片将被普遍采用。研制单位有: SYNAPTICS、TEXAS INSTRUMENTS、MIT LINCOLN LABS、AT & BELL LABS、CALTECH & JPL、UNIV. OF CALGARY、UNIV. OF MARYLAND。

此外,会议还推荐了有关神经计算机的若干读物。

[据 IEEE FIRST ANNUAL INTERNATIONAL

CONFERENCE ON NEURAL NETWORKS,

San Diego, California June 21—24, 1987

生物物理研究所 姚国正、汪云九]