

科技消息

c-met 原癌基因编码蛋白与 HGF 生物学作用的多态性

郭树华 贺福初

(军事医学科学院放射医学研究所, 北京 100850)

关键词 c-met 原癌基因蛋白, 肝细胞生长因子受体, 肝细胞生长因子

肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF) 是一种具有多样生物学作用的蛋白质生长因子, 近三年来的一系列实验提供了 c-met 原癌基因编码蛋白为 HGF 特异细胞膜受体的翔实证据。

c-Met 蛋白受体是一 190kD 的异二聚体, 由细胞外 50kD 的 α 亚单位和跨膜的 145kD β 亚单位通过二硫键连接而成, 具有酪氨酸激酶受体结构和功能特征。c-met 在人肝、脑、胃、大肠、小肠、乳腺及小鼠肝、肾、脾、肺、肾上腺和垂体等组织细胞中表达, 在人肝脏, 胃肠道和大脑组织中表达水平较高。免疫荧光显微镜观测到 Met 蛋白分布于这些组织的上皮细胞中。c-met 基因的表达较为保守, 可在翻译或翻译后水平受到调控。某些上皮来源的肿瘤组织其表达量增加 (乳腺肿瘤除外), 转染 c-met 原癌基因可使 NIH 3T3 细胞出现恶性表型, 提示 Met 受体可能与肿瘤的病理过程有关。此外, 离体培养的细胞密度也影响小鼠肝细胞表达 Met 蛋白, 培养细胞的密度越低, 细胞膜 HGF 受体表达的数目越多, 类似于一种反馈式调节。

c-Met 受体配基——肝细胞生长因子同样广泛存在于小鼠, 兔及人体的多种组织和细胞中。最初发现无血清条件下它能刺激原代培养的小鼠和人肝细胞合成 DNA。肝损伤可使小

鼠肝脏窦状隙内皮细胞和 kupffer 细胞合成 HGF 增加。慢性肝炎和暴发性肝炎患者血清中 HGF 的水平也增高。HGF 可能以旁分泌的形式作用于肝细胞, 在肝创伤修复过程中发挥作用。与成人相比, 人胎儿肝脏组织中 HGFmRNA 表达量较高, 提示 HGF 可能在胎儿肝脏发育过程中发挥重要作用。有人证明 HGF 可引起鸡胚神经元分化。离体条件下 HGF 使 MDCK (Madin-Darby canine kidney) 上皮细胞形成枝状上皮小管而不是球状囊泡。HGF 影响形态发生的功能, 可能在胚胎发育过程中对实质器官的形成有一定的作用。HGF 的靶细胞很广泛, 刺激多种正常上皮细胞 (人支气管上皮, 小鼠肾近侧小管上皮细胞和小鼠口腔上皮角质细胞) 进行有丝分裂。hHGF 刺激人黑色素细胞运动, 合成 DNA。HGF 明显提高牛脑和主动脉内皮细胞的运动性。但不能使 DNA 合成和细胞增殖。人脐带内皮细胞, 间质来源的血液细胞和包皮成纤维细胞缺乏对 HGF 的直接反应性, 但 HGF 可协同某些因子的作用。另一方面, HGF 又可抑制肉瘤, 表皮样肿瘤细胞和肝肿瘤细胞的增殖。上述 HGF 细胞效应的差别充分反映了其生物学作用的多样化。

HGF 作用于 c-Met 蛋白后激活酪氨酸激酶, 引发一系列蛋白质的磷酸化, c-Met 蛋白作为 HGF 的酪氨酸激酶受体已经确立, 涉及这一配基-受体系统在正常组织细胞增殖分化和肿瘤发生过程中功能作用的许多问题正逐渐被揭示. 目前已观察到一些非常有趣的现象: 不但存在具有生物活性的天然状态的 HGF 变异性, 也同样存在不同形式的 Met 蛋白异构

体, 而且亦检测到 c-met 原癌基因不同的转录本及受体 C 端不同的剪接方式. 另外, HGF 与其它生长因子和/或细胞外基质的相互影响也是调节细胞反应的一个很重要的因素. 不难看出, HGF 和 Met 受体自身的多样化, 两者之间的准确关系及对其作用机理的研究将是一个十分诱人的课题.

信息服务

“Pharmacia LKB” 简介

瑞典 Pharmacia LKB 生物技术公司的前身——Pharmacia 公司成立于 1911 年, 以生产医疗卫生用品和药物起家. 在 50—60 年代, 发展了以 Sephadex 为主的层析、凝胶产品和电泳产品. 以后又大力发展了放射免疫、荧光免疫和眼科产品. 1986 年底, Pharmacia 公司和以生产电泳产品而举世闻名的 LKB 公司合并, 经过几次调整后, 组成实力更为雄厚的 Pharmacia LKB 生物技术公司 (以下简称: Pharmacia 生物技术公司).

Pharmacia 生物技术有限公司中国部是 Pharmacia 生物技术公司在香港成立的分公司. 专门负责 Pharmacia 生物技术公司的产品在中国市场的业务. 在北京和上海均设有办事处. 在天津和上海还设有维修服务站. Pharmacia 生物技术有限公司中国部的主要产品有下列各项:

1 层析产品 各种常压和中压的层析设备和层析凝胶, 可用作由 ng 至 kg 级的生物分子的分离纯化. 产品型号包括 SMART 微量纯化系统; 在生化实验室常见的 FPLC 系统, LC-1, LC-2 等柱层析系统. 最新推出的 Gradi Frac 柱层析系统以及在中试和生产规模用的 BioProcess, BioPilot 和 Hi-Load Plus 层析系统等.

2 蛋白电泳仪器 电泳一直是 LKB 公司的强项. Pharmacia 和 LKB 公司合并后, 在七种电泳仪中择优保留了两种, 即 Phast System 全自动多功能快速水平电泳仪和 Multiphor I 多功能电泳仪. 前者是当前世界上唯一的全自动 (包括电泳和染色) 水平电泳仪. 后者是世界各国生化实验室最常见的电泳设备. 在去年又推出了一系列新的电源, Desk Top 光密度计和功能齐全的 Image Master 软件.

3 分子生物学产品 随着近年分子生物学研究的高速发展, 公司投入了大量的财力和人力研制各种分子生物学领域的产品. 除了传统的 Macro Gene 核酸定序工作站外, 还推出了使用荧光检测的 ALF 自动核酸定序仪, 一天能完成多达 12000 个碱基序列的测定. 还有合成效率高达 99% 的全自动 DNA/RNA 合成仪, 以及 Gene ATAQ 基因扩增仪, 真空转印等产品. 在试剂方面, 提供各种限制性内切酶、修饰酶, 细胞分离产品和药盒等.

4 分光光度计 除了 4060 型新型敞开式紫外/可见分光光度计外, 还有两种供实验室常规测定用的分光光度计. 最近还推出了简单方便的 Gene Quant DNA/RNA 计数器.

Pharmacia 生物技术公司中国部还代理一些其它著名厂家的产品, 如免疫测定仪器, 如芬兰 LKB-Wallac 公司的液闪, γ 计数器以及 DELFI 时间分辨荧光检测系统.

Pharmacia 生物技术公司将一如继往提供高质量的仪器、试剂和先进的技术方法, 同时提供良好的服务.

Pharmacia 北京办事处: 北京海淀路甲 138 号, 燕山大酒店 1202, 1204 号. 电话 2565603 或 2563388-1202 或 1204.

Pharmacia 上海办事处: 上海徐家汇路 430 号, 电力大楼 1112 室. 电话 4722460.

[中国科学院生物物理研究所 (北京 100101) 郭尧君]