

肿瘤抑制基因 Rb 与细胞周期调控研究新进展

范祖森 敖世洲

(中国科学院上海生物化学研究所, 分子生物学国家重点实验室, 上海 200031)

摘要 Rb 与人类多种肿瘤发生关系密切, 是一种重要的肿瘤抑制基因. Rb 蛋白参与细胞周期调控, 与 p16、CDK4/6、cyclinD1 等形成复杂的反馈调节网络, 在 G1/S 关卡调控中处于中心环节, 决定着细胞周期的进程. Rb 又是核内信号与胞外信号相互作用的界面, 受到胞内外多种因素的调控, 使 Rb 功能与细胞生长、分化状态相适应.

关键词 Rb 基因, 细胞周期, 关卡调控, 肿瘤

学科分类号 Q28

Kundson 对视网膜母细胞瘤 (retinoblastoma, RB) 的遗传学基础进行了研究, 发现该肿瘤的形成需要第 13 号染色体上 (13q14) 一对等位基因的同时缺失或失活, 表明该基因具有抑制肿瘤形成的作用, 即首先提出了肿瘤抑制基因 (suppressor oncogene) 或抗癌基因 (anti-oncogene) 的概念. 随后对这一基因进行了分离鉴定, 并称为 Rb 基因. 多种人类肿瘤细胞存在 Rb 基因的缺失或突变, 已证实为一重要的抗癌基因. Rb 基因编码的蛋白质为 pRb, 以其磷酸化和去磷酸化的形式决定着转录因子 E2F 的活性, 在细胞周期调控中处于中心环节, 从而控制着细胞的生长和分化.

1 Rb 基因结构及其转录调控

Friend 等用一个定位于人染色体 13q14 的一段 DNA 片段 H3-8 为探针, 筛选人胎盘 cDNA 文库, 分离得到 4.7 kb 长的 cDNA 片段, 用此 cDNA 作为探针, 可以在正常人染色体 13q14 处看到杂交信号, 而在 RB 中此位点缺失. 利用 RNA 印迹方法在正常人体细胞中可检测到一个 4.7 kb 的杂交带, 但 RB 细胞中缺乏此 mRNA, 证明分离到的 cDNA 片段确为 Rb 基因. 利用 Rb 基因和酯酶 D 基因连锁的特性, 采用染色体步移的方法, 分离到了 Rb 全基因. Rb 基因定位于 13q14, cDNA 4.7 kb, 分布在约 100 kb 的 DNA 片段上, 由 27 个外显子组成, 其启动子结构复杂, 含有多种转录因子如 E2F、A1F、RBF1 的结合位点, 编码的蛋白质 110 ku, 为 Rb 蛋白 (pRb).

Sowa 等^[1]分析了两个不同遗传背景的 RB 家族, 在基因启动子区域存在致癌点突变, 位于 SP1

和 ATF 位点共有序列内. SP1 蛋白不能与 SP1 位点结合, 推测 SP1 点突变阻断了与一种转录因子的结合作用. 称为 RBF-1. 经纯化证实 RBF-1 即为 hGABP/E4TF1, 是一种腺病毒初始区 4 启动子的反式激活因子. hGABP/E4TF1 能增强 Rb 基因核心启动子的转录活性, 对突变的 RBF-1 位点无此作用, hGABP/E4TF1 可能是 Rb 基因最基本的转录因子.

Rb 基因对生长调控基因的作用是通过启动子内的 RB 调控元件 (retinoblastoma control element, RCE) 进行的, 受 Rb 调控蛋白 (RCP) 的结合调节. 已发现 SP 家族有两个成员 SP1 和 SP3, 分别编码 115 ku 和 95 ku RCP. 由于 SP3 翻译起始位点的改变, 产生一种 80 ku RCP, 是 SP1/SP3 介导转录的有效抑制因子. Rb 能诱导 SP1/SP3 介导的基因转录, SP 家族成员能与多种细胞周期基因启动子元件结合, 包括 p21、p15、CYP11A、mdr1 和乙酰 CoA 羧化酶基因等, SP 家族成员对这些基因的表达发挥调控作用^[2]. Ohtani 等报道 Rb 基因启动子 CpG 岛甲基化抑制了其 RBF-1 和 ATF-1 样因子的结合, 从而降低了 Rb 启动子的转录活性. 在 RB 病人中, 已发现由于 Rb 基因启动子 CpG 岛的过度甲基化, 致使 Rb 基因失活, 表明 Rb 基因可能通过获得性的渐成改变 (epigenetic change) 而调节其活性.

2 Rb 蛋白的结构功能

细胞周期是高度有组织的时序调控过程, 是沿细胞周期分裂增殖, 还是脱离周期进入分化状态,

均由一系列细胞周期调控基因及蛋白质产物进行调控。大量实验证明, Rb 蛋白具有多种生物学功能。Rb 在细胞生长和分化中发挥重要作用, 可能是胞外信号与核内信号相互作用的界面 (interface)。对 Rb 蛋白结构研究发现, Rb 蛋白内存在一个“Rb 口袋” (Rb pocket) 结构, 由 C 端一段 400 个氨基酸残基组成, 该序列分为 A、B 两个亚结构域, 中间被一段间隔区隔开。A、B 两个亚结构域的氨基酸序列是 Rb 与细胞蛋白结合所必需的, 而结合区对结合则属非必需。Rb 通过该“口袋”与多种细胞蛋白结合, 是 Rb 发挥功能的重要方式。

Riley 等^[3]利用 Rb 全长基因和截短 N 端区 Rb 基因 (Rb deltaN) 建立了转基因小鼠, 均引起小鼠生长发育迟缓, 与野生型蛋白相比, Rb deltaN 蛋白不能完全恢复 Rb-/- 小鼠胚胎致死性, 胚胎发育至 18.5 d 则出现红细胞、神经原以及骨骼肌的终末分化障碍, 提示 Rb 蛋白 N 端区对胚胎及胎后发育、肿瘤抑制方面起着关键作用。

在低外显率 (LP) RB 家族中发现 Rb 在外显子 24 和 25 区域内缺失 4 kb 的 DNA 片段 (为 delta 24~25), 仍进行蛋白质转录 (pRb delta24~25), 该蛋白质在 C 端区缺失了 58 个氨基酸残基, 导致核定位和对 E2F 的抑制功能缺陷, 却具有一些基本活性, 证实该区是抑制视网膜母细胞瘤发生所必需的。进一步研究发现 pRb delta24~25 不能抑制骨肉瘤细胞系 Saos-2 的生长, 将该蛋白质定位于细胞核内仍不能恢复其对 Saos-2 的生长抑制。Smith 等^[4]将全长 Rb 基因 (编码 p110) 和 N 端截短的 Rb 基因 (编码 p56, 具磷酸化活性) 导入血管平滑肌细胞 (VSMC), 两者均能抑制 VSMC 的生长和新内膜的形成, 表明 C 端区功能是阻断细胞增殖的关键。在 C 端还存在“Rb 口袋”, 能与多种细胞蛋白结合, 如 E2F 家族, E1f-1、MyoD、C-myc 和 N-myc、ATF-2、RBP1 和 RBP2、D 型 cyclin、cdc2 激酶、RBAP48 等, 通过其相互间作用而发挥多种功能。

Rb 蛋白功能的发挥依赖激酶和磷酸酶的磷酸化和去磷酸化调节实现的, 新近又发现 Rb 可通过蛋白酶水解而灭活。Nishinaka 等^[5]从猴肾细胞系 CV-1 核提取物中纯化了一种特异性蛋白酶 (称为 SP 酶), 该酶类似于组织蛋白酶 B, 其中两个胰蛋白酶功能区肽序列与人组织蛋白酶 L 一致或高度同源。SP 酶能与人和小鼠的抗组织蛋白酶 L 抗体发生交叉反应, 分布于胞浆和细胞核内, SP1 和

Rb 为其作用底物, 对其他核因子如 c-Jun 和 c-Fos 等无降解作用, SP 酶在核蛋白调节中起着重要作用。用一种蛋白酶抑制剂 E-64d 处理 CV-1 细胞, 则能保护 Rb 不被水解。在 TPA 诱导的终末分化细胞 HL-60 或 U937 中, Rb 处于低磷酸化状态, SP 酶亦不能水解 Rb 蛋白。SP 酶水解磷酸化形式的 Rb 蛋白, Rb 蛋白磷酸化后构象发生改变, 从而激活了 SP 酶活性。

3 Rb 对细胞周期的调控

真核细胞分裂增殖必须通过两个关键的细胞周期调控点 (checkpoint): G1/S 和 G2/M 关卡调控点, 由 cyclins-CDKs 激酶复合物的有序激活和失活进行调控。cyclins-CDKs 激酶活性受多种因素调节, cyclins 为其正向调节因子, 目前已发现 A、B、C、D、E 等几种。细胞周期抑制蛋白 (cyclin-dependent kinase inhibitor, CKI) 是 CDK 的负向调节因子, 包括 Ink4 家族和 Kip 家族。Ink4 家族已发现 p16、p15、p18、p19 等成员, 其蛋白质结构和功能具有高度相似性, 特异性地抑制 CDK4-cyclinD1 和 CDK6-cyclinD1 激酶活性。Kip 家族包括 p21、p27、p57 等成员, 其成员在 N 端具有高度的结构和功能相似性, C 端除具有核定位信号外, 还具有不相同的功能区, 它们对所有已知的 cyclin-CDKs 均具抑制活性。

目前对 G1/S 调控点途径研究得较为深入, Rb 蛋白是该调控点的中心, Rb 调控的上游组分包括一系列 cyclins-CDKs 复合物, 有对其功能进行调控的 CDK 活化激酶 (CDK activating kinase, CAK) 和 CKI。这些调节成分组成多条调节途径, 以 Rb 蛋白为中心构成一个复杂网络。大致调控途径如下: 生长因子如 PDGF、EGF、IL-2 等与其相应受体结合, 通过信号传递促进 cyclin 基因表达, cyclins 与相应的 CDKs 结合为激酶复合物对 Rb 进行磷酸化; 磷酸化的 Rb 释放与其结合并抑制的蛋白, 主要是转录因子 E2F 家族以及具激酶活性的 C-Ab 蛋白等, 游离的 E2F 进入核内结合一系列具特殊序列的基因启动子区 (如 c-myc、b-myb、cdc2、二氢叶酸还原酶、TK 及 E2F-1 基因的启动子区), 促进这些基因的表达; 这些基因产物促进细胞通过 G1/S 调控点, 使细胞周期贯序进行; CKI 通过抑制 cyclins-CDKs 激酶活性, 使 Rb 保持去磷酸化状态, 去磷酸化的 Rb 与 E2F 形成复合物, 阻断了 E2F 的转录活性。在这一调控途径中,

p16-cyclinD1-CDK4/6-Rb-E2F 途径是比较明确的。

cyclinD 是周期蛋白家族的重要成员, 其周期素核编码区与 CDK4/6 结合, 氨基端的 LXCXE 基序 (motif) 与 Rb 结合, 从而作为 CDK4/6 激酶的正调节物, 促进 Rb 的磷酸化. cyclinD 半衰期极短, 并且基因表达受生长因子通过 *c-myc*、K-Ras 等诱导的, 认为 cyclinD 是生长因子的感受器. cyclinD 有三种: D1、D2、D3, 在不同细胞类型中, 其含量不同, 目前尚未弄清它们在细胞周期中的详细作用, 大量实验证实 cyclinD1 与肿瘤发生密切相关. 当 cyclinD1 经启动子诱导而高表达时, Rb 磷酸化比正常时间提早, 通过 G1 期进程也加快. 用抗 cyclinD1 单抗在 G1 期初始注入细胞, 多数细胞被阻滞在前 S 期阶段, 证明 cyclinD 在 G1/S 转换中具有重要作用.

p16 是最早发现的 Ink4 家族成员, 是 CDK4/6 特异的抑制蛋白, 它的氨基端具有与 cyclinD1 同源的 cyclin box 结构, 因此, 与 cyclinD1 竞争 CDK4/6, 抑制其激酶活性. P₁₆ 基因位于人染色体 9p21, cDNA 长 960 bp, 编码蛋白质 16 ku. Fang 等^[6] 将 P₁₆ 基因导入 p16 阴性卵巢癌细胞系中, 能显著地抑制 Rb mRNA 和蛋白质表达, 此种抑制作用是在转录水平上进行的. 又有报道 pRb 通过转录因子如 E2F 的释放促进 P₁₆ 转录, 进而抑制 CDK4 的活性, 由此达到对 G1/S 关卡的调控. P₁₆ 基因缺乏与多种人类肿瘤关系密切, 已证实其为有效的肿瘤抑制基因.

E2F 家族是异源二聚体组成的转录活化因子, 其两个亚基分别由 E2F 和 DP 基因家族编码. 在哺乳动物细胞中, 已发现 6 个 E2F 基因 (E2F1~6) 和 2 个 DP 基因 (DP1、2). 许多 DNA 合成调控基因和细胞生长控制基因如: *c-myc*、N-myc、*c-myb*、胸苷激酶、二氢叶酸还原酶 (DHFR)、DNA 聚合酶、Rb 及 cyclinA 等基因的启动子中都存在 E2F 结合位点, 而 E2F 则能活化这些位点的转录. E2F/DP 复合物与 E2F DNA 结合位点结合具有特异性, E2F、DP、Rb 均影响其结合的特异性. 研究发现 E2F C 端的 70 个氨基酸残基序列是活化转录的功能区, 此区域中的一段 18 个氨基酸残基序列对 Rb 结合是必需的, 表明 Rb 可能与 E2F 的功能区结合而抑制其活化转录功能, 新近研究发现 Rb 与 E2F 位点激活区结合, Rb 通过 Rb “口袋” 募集组氨酸脱乙酰酶 HDAC1, 使启动子上

组氨酸脱乙酰基, 改变了局部染色质结构, 抑制基因转录^[7,8]. 表明 Rb/HDAC1 是细胞生长和分化的主要调控元件. 又有报道 E2F 家族新成员 E2F6 不受 Rb 家族 pRb、p107 或 p130 调节, 对基因转录无激活作用, 但以不依赖于 Rb 家族的方式直接抑制其他 E2F 基因转录而发挥抑制功能^[9]. 由此可见, p16、cyclinD、CDK4、pRb、E2F 之间形成复杂的反馈调节环路, 调控着细胞 G1/S 期转换.

4 胞内外因子对 Rb 的调控

Rb 与细胞生长分化相关的多种蛋白质结合而调控它们的功能, 认为是胞外信号与核内信号相互作用的界面. 细胞内外诸多因素影响 Rb 功能, 包括 Rb 基因的转录调控, cyclin-CDK 复合物对 Rb 的磷酸化过程以及一些蛋白质因子的作用等. TGF- β 是细胞生长的抑制因子, 作为胞外信号影响 Rb 的磷酸化过程. 用 TGF- β 处理人单核细胞系 JOSK-1 细胞, 细胞中去磷酸化 Rb 集聚, TGF- β 作用于 G1 晚期, 使细胞不能进入 S 期, 而对进入 S 期的细胞则无抑制作用. 主要是 TGF- β 使 pRb 处于低磷酸化状态, 使 E2F 不能释放, DNA 不能复制合成, 而停留于 G1 期. 用 TGF- β 处理 HaCaT 细胞, 能诱导 E2F4-Rb 及 E2F4-P107 复合物形成, 并结合 E2F 位点, 从而抑制了含 E2F 结合位点基因的转录表达^[10]. 将 E2F 位点导入 p15 基因启动子内, 能有效地抑制 TGF- β 对 p15 的诱导作用, 表明 E2F 位点在 TGF- β 的抑制中起着关键作用.

对 Rb 相关肿瘤的研究发现, 某些病毒蛋白与 Rb 结合, 使 Rb 抑制功能丧失导致细胞转化. 已发现的有腺病毒的 E1A 蛋白、SV40 大 T 抗原 (Tag) 及 HPV E7 蛋白. 这些病毒蛋白均含有 LXCXE 结构特征的同源序列, 可与 Rb “口袋” 相互作用, 使 E2F 游离, 活化某些基因, 促进病毒基因的复制. SV40Tag 可与生长抑制蛋白如 Rb、p53 等结合, 抑制肿瘤细胞系的增殖. 从间皮瘤病人分离到的 SV40Tag, 与 Rb 家族成员 pRb、p107、p130 都能结合, 使其失去活性. Berezuts 等^[11] 发现 HPV E7 转化细胞, Rb 半衰期缩短, 提示 HPV E7 促进蛋白酶对 Rb 的降解作用. 将 HPV E7 导入细胞, Rb 降解加速, 这种降解作用需要 “Rb 口袋”, 对 p107 和 p130 则无影响, E1A 和 SV40Tag 不能促进 Rb 的降解, 提示 HPV E7 与 pRb 作用具有特异性.

Fas 是 TNFR 家族成员, 在多种细胞表达, 与

FasL 相互作用, 激活 IL-1 β 转化酶 (IL-1 β converting enzyme, ICE) 样蛋白酶, 水解多聚 ADP-核糖体聚合酶 (PARP), 导致细胞凋亡 (apoptosis). 用 Fas 抗体处理人类白血病 T 细胞系 Jurkat 细胞, 导致 Rb 去磷酸化, 引发 Rb 蛋白水解, 随后伴有 DNA 裂解. ICE 样蛋白酶抑制剂、牛痘病毒 CrmA 及 Bcl-2 癌蛋白可以阻止 Rb 的去磷酸化和降解作用, 提示 Rb 降解可能是 Fas 介导细胞凋亡途径的重要步骤^[12].

5 Rb 与肿瘤

Rb 基因发生突变或缺失, 导致细胞过度增殖, 形成肿瘤, 并已证实 Rb 为肿瘤抑制基因. 在 RB 患者中, Rb 基因发生杂合缺失或点突变, 导致 Rb 失活. 有报道发现 RB 病人 Rb 基因启动子 CpG 岛发生过度甲基化, 从而导致 Rb 基因的失活.

慢性 B 淋巴细胞性白血病 (B-CLL) 染色体 13q14.3 是常常缺失的, 此区含有 Rb 基因, 对 229 例 B-CLL 患者分析发现 Rb 杂合缺失为 31%, 纯合缺失占 10%^[13]. 在急性白血病 (ALL) 中, Rb 失活的频率占 30% ~ 64%, Rb 基因结构异常为 18%, 在 Ph1 阳性 ALL 中则为 27%. 在急性髓性白血病 (AML) 中, Rb 蛋白缺失占 19% ~ 55%, 以 Rb 基因结构异常为主, 并发现 Rb 失活常伴有不良的预后^[14].

在非小细胞性肺癌 (NSCLC) 中, 存在 Rb 杂合缺失及 Rb 蛋白表达缺乏, Rb 缺失有预后不良的倾向^[15]. 50% 以上的 NSCLC 中 cyclinD1 基因扩增或过度表达. Marchetti 等^[16]对 57 例 NSCLC 病人同时分析了 Rb 和 cyclinD 基因和蛋白质表达情况, 发现 18 例患者 cyclinD 扩增, 25 例 cyclinD1 过表达, cyclinD1 扩增和过表达相关. 9 例 Rb 蛋白缺失, 9 例 Rb mRNA 未转录. 提示 Rb 和 cyclinD1 相互作用使肿瘤细胞逃避 G1/S 关卡, 发生细胞转化. 有报道表明 NSCLC 化疗敏感性与 Rb 蛋白高表达密切相关. 用化疗药物 VP-16 处理 NSCLC 药物敏感株 M α 12 和耐药株 M α 31, 能显著抑制 M α 12 细胞 Rb 蛋白表达, 对 M α 31 则无抑制作用. 在 M α 12 细胞中, Rb 处于去磷酸化状态, M α 31 中 Rb 以磷酸化形式为主, 且 M α 12 细胞停滞在 G2/M 期^[17].

Burns 等^[18]报道分析了 25 例神经胶质母细胞瘤 p16-CDK4-pRb 途径各基因的改变, 发现 12 例 p16 纯合缺失, 4 例 CDK4 基因扩增, 8 例 Rb 基因

发生杂合缺失, 提示肿瘤发生涉及多个周期调控基因的异常. Fuego 等^[19]利用腺病毒载体将 Rb 基因导入神经胶质母细胞瘤细胞系, 绝大多数 Rb⁺ 细胞停留在 G1 期, 将转导 Rb 基因的肿瘤细胞种植于裸鼠体内, 小鼠不能形成肿瘤. 又有报道 Rb 基因导入胰腺癌细胞系能抑制癌细胞生长, 但不能诱发细胞凋亡^[20].

6 结 语

研究证实 Rb 处于细胞周期调控的中心环节, 在细胞生长和分化的调控中发挥重要作用, 对其调控途径的研究成为分子生物学的活跃领域. Rb 基因的突变或缺失与人类多种肿瘤的发生关系密切, 是一种重要的抑癌基因. 随着对 Rb 基因结构的阐明, 其转录调控机制与 Rb 调控细胞的机制均得以初步阐明. 人们对 Rb 调控细胞周期的确切机制以及与肿瘤发生关系的认识, 将有助于了解细胞生长与分化机理, 并为最终攻克癌症奠定基础.

参 考 文 献

- 1 Sowa Y, Shio Y, Fujita T, *et al.* Retinoblastoma binding factor 1 site in the core promoter region of the human retinoblastoma gene is activated by h GABP/E4TF1. *Cancer Res*, 1997, **57** (15): 3145~ 3148
- 2 Kennett S B, Vdvardia A J, Horowitz J M, *et al.* SP3 encodes multiple proteins differ in their capacity to stimulate or repress transcription. *Nucleic Acids Res*, 1997, **25** (15): 3100~ 3117
- 3 Ritety D J, Liu C Y, Lee W H, *et al.* Mutations of N-terminal regions renders the Retinoblastoma protein insufficient functions in development and tumor suppression. *Mol Cell Biol*, 1997, **17** (12): 7342~ 7352
- 4 Smith R C, Witts K N, Antelman M, *et al.* Adenoviral constructs encoding phosphorylation-competent full length and truncated forms of the human retinoblastoma protein inhibit myocyte proliferation and neointima formation. *Circulation*, 1997, **96** (6): 1899~ 1905
- 5 Nishinaka T, Fu Y H, Chen L I, *et al.* A unique cathepsin-like protease isolated from CV-1 cells is involved in rapid degradation of Retinoblastoma susceptibility gene product, RB, and transcription factor SP1. *Biochim Biophys Acta*, 1997, **1351** (3): 274~ 286
- 6 Fang X, Jin X, Xu H J, *et al.* Expression of p16 induces transcriptional downregulation of the retinoblastoma gene. *Oncogene*, 1998, **16** (1): 1~ 8
- 7 Luo R X, Postigo A A, Dean D C. Retinoblastoma interacts with histone deacetylase to repress transcription. *Cell*, 1998, **92** (4): 496~ 473
- 8 Magnaghi J L, Groisman R, Naguibneva L, *et al.* Retinoblastoma protein represses transcription by recruiting a histone deacetylase. *Nature*, 1998, **391** (6667): 601~ 605
- 9 Trimarchi J M, Fairchild B, Verona R, *et al.* E2F-6, a member of E2F-family that can behave as a transcriptional repressor. *Proc*

- Natl Acad Sci USA, 1998, **95** (6): 2850~ 2855
- 10 Li J M, Hu P P, Shen X, *et al.* E2F4-RB and E2F4-P107 complexes suppress gene expression by transforming growth factor beta through E2F family sites. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, **94** (10): 4948~ 4953
- 11 Berezuts K E, Yu B, Morozov A, *et al.* Differential regulation of the pocket domain of the retinoblastoma family proteins by the HPV16 E7 oncoprotein. Cell Growth Differ, 1997, **8** (12): 1277~ 1286
- 12 Dou Q P, An B, Antoku K, *et al.* Fas stimulation induces retinoblastoma protein dephosphorylation and proteolysis that is blocked by inhibitors of the ICE protease family. J Cell Biochem, 1997, **64** (4): 586~ 594
- 13 Corcoran M M, Rasool O, Liu Y, *et al.* Detailed molecular delineation of 13q14.3 loss in B cell chronic lymphocyte leukemia. Blood, 1998, **91** (4): 1382~ 1390
- 14 Sauerbrey A, Stammler G, Zintl F, *et al.* Expression of the retinoblastoma tumor suppressor gene (RB-1) in acute leukemia. Leuk Lymphoma, 1998, **28** (3~ 4): 275~ 283
- 15 Xu H J, Kuzumaki N, Kawakami Y, *et al.* Altered retinoblastoma protein expression in non-small-cell lung cancer: its synergistic effects with altered ras and p53 protein status on prognosis. Cancer, 1997, **79** (7): 1329~ 1337
- 16 Marchetti A, Doglioni C, Barbareschi V, *et al.* Cyclin D1 and retinoblastoma susceptibility gene alterations in non-small-cell lung cancer. Int J Cancer, 1998, **75** (2): 187~ 192
- 17 Yamamoto Y, Shimizu E, Masuda N, *et al.* Retinoblastoma protein status and chemosensitivity in non-small-cell lung cancers. Oncol Rep, 1998, **5** (2): 447~ 451
- 18 Burns L, Ueki K, Jhung S L, *et al.* Molecular genetic correlations of p16, cdk4, and Prb immunohistochemistry in glioblastomas. J Neuropathol Exp Neurol, 1998, **57** (2): 122~ 130
- 19 Fuego J, Gomez M C, Yung W K, *et al.* Suppression of human glioma growth by adenovirus mediated Rb gene transfer. Neurology, 1998, **50** (5): 1307~ 1315
- 20 Simeone D M M, Cascarelli A, Logselon C D. Adenoviral-mediated gene transfer of a constitutively active retinoblastoma gene inhibits human pancreatic tumor cell proliferation. Surgery, 1997, **122** (2): 428~ 433

Recent Progress in the Correlation Between Tumor Suppressor Gene Rb and Checkpoint Control in Cell Cycle. FAN Zu-Sen, AO Shi-Zhou (State Key Laboratory of Molecular Biology, Shanghai Institute of Biochemistry, The Chinese Academy of Sciences, Shanghai 200031, China).

Abstract Rb correlates with tumorigenesis closely, and is an important tumor suppressor gene. Rb protein forms a complicated feedback regulation pathway combined with p16, CDK4/6, cyclinD1 to control cell cycle. Rb is a central step in G1/S checkpoint control to determine cell cycle progression. Rb protein acts as an interface of interaction between nuclear and extracellular signals and is controlled by many extracellular factors which control cell growth and differentiation.

Key words Rb gene, cell cycle, checkpoint control, tumor

RubisCO 的研究进展

陈为钧¹⁾ 赵贵文

(中国科学技术大学化学系, 合肥 230026)

顾月华

(中国科学技术大学生命科学学院, 合肥 230026)

摘要 1, 5-二磷酸核酮糖羧化酶/加氧酶 (RubisCO) 是调节光合和光呼吸, 决定净光合作用的一个关键酶; 也是植物可溶性蛋白质中含量最高的蛋白质。该酶广泛存在于植物及一些微生物体内。综述了近年来有关 RubisCO 的一些研究进展。包括 RubisCO 的基本性质、结构与功能、酶基因工程、酶活性调节及其活化酶等。

关键词 RubisCO, 结构, 特性, 活性调节, 活化酶

学科分类号 Q55

1, 5-二磷酸核酮糖羧化酶/加氧酶 (ribulose 1, 5-bisphosphosphate carboxylase/oxygenase, E. C. 4. 1. 1. 39, 简称 RubisCO) 是光合碳同化作用的关键酶。据估计它每年约固定 5×10^{14} kg 的 CO₂。该酶催化光合作用的 CO₂ 固定的第一步

反应, 使 CO₂ 和二磷酸核酮糖 (RuBP) 转变成两个分子的 3-磷酸甘油酸; 同时也催化光呼吸过程的第一步反应, 即催化 O₂ 和 RuBP 产生一分子磷

¹⁾中国科学技术大学化学系和生命科学学院联合培养的 97 级博士生。

收稿日期: 1998-08-03, 修回日期: 1998-12-20