



主 编：周廷冲

副主编：马贤凯 唐佩弦 王会信

多肽生长因子

基础与临床

中国科学技术出版社

多肽生长因子

基础与临床

716820

主 编	周廷冲
副主编	马贤凯
	唐佩弦
	王会信

中国科学技术出版社

内 容 提 要

本书共分 35 章, 其中有 12 章从组织系统的角度阐述生长因子的生物学功能, 另 23 章以各论形式详细介绍了与免疫、造血、神经、组织损伤等有关的生长因子的分子生物学特性、结构功能、受体效应、生理功能、作用机理、临床应用前景。本书内容丰富, 取材新颖, 图文并茂, 在分子水平上首次全面地概括了生长因子目前研究的最新进展。既重视基础理论方面的研究成果, 又介绍和展望了其广阔的临床应用前景。可供从事生理学、生物化学、免疫学、血液学、肿瘤学、神经生物学、发育学等专业的教学和科研人员以及临床医生参考。

(京) 新登字 175 号

多肽生长因子

基础与临床

周廷冲 主编

特约编辑 程云 陶凤祥

中国科学技术出版社出版 (北京海淀区白石桥路 32 号)

新华书店总店科技发行所发行 各地新华书店经售

北京四环科技印刷厂印刷

*

开本: 787×1092mm 1/16 印张: 38.375 字数: 953 千字

1992 年 10 月第 1 版 1992 年 10 月第 1 次印刷

印数: 2 500 册 定价: 25.00 元

ISBN 7-5046-0851-3/R·166

主 编	周廷冲			
副主编	马贤凯	唐佩弦	王会信	
编 委	(姓氏笔画序)			
	王会信	王嘉玺	李玉书	沈倍奋
	杜德林	范 明	柳 川	
编 者	(姓氏笔画序)			
	马贤凯	王会信	王润华	王福庄
	王嘉玺	毛 宁	甘思德	华仲慰
	任启生	任蕴芳	李玉书	余云开
	沈倍奋	杜德林	吴卫星	汪浩勇
	汪家政	陆应麟	邵宁生	肖建国
	逯好英	范 明	张宏权	杨志刚
	金 灵	苗继红	周 生	施斐曼
	柳 川	赵 明	琚新生	蒋承勇
	黎 燕	薛沿宁		

序 言

生长因子是当今生物科学中的前沿课题之一，国内颇乏系统的论述和专著。本书是在军事医学科学院基础医学研究所从事生长因子研究的几位专家指导下，综合国外有关生长因子的专著和综述编写而成。

细胞生长调节因子，简称为生长因子，名称的来源纯属偶然，不必过多地拘泥于其字面含义。生长因子、细胞因子、淋巴因子、集落刺激因子、生长抑制因子等均属此列。着眼点应集中到它们在细胞间传递信息的功能上。

生长因子已发现数十年了。究其发展历史可得到何种启迪呢？1934年 Victor Hamburger 用鸡胚来分析肢体芽端切除后对脊髓运动神经元及支配肢体之感觉神经细胞的影响，从而引发了一系列神经胚胎学的研究。到了1948年，V. Hamburger 的一个学生 Bueker 将小鼠肉瘤 180 植入三天期胚胎的体壁中，发现感觉和交感神经纤维生长加快，脊神经节明显增大。这一突破性成果促使意大利女科学家 Rita Levi-Montalcini 和 V. Hamburger 在美国华盛顿大学动物学实验室继续合作这一课题，最后导致 Rita Levi-Montalcini 在体外用生物化学方法鉴定了肿瘤中可溶性物质的性质。1953年一个年轻的生物化学家 Stanley Cohen 参加到这个研究组，他从两种肿瘤中分离到具有促进神经生长作用的核蛋白质组分。以后又证明在其它肿瘤、蛇毒或颌下腺中都有这种物质，并证明是蛋白质，而不是核酸。不久意籍女科学家回到她的祖国去了。到了60年代，S. Cohen 到意大利罗马的 Istituto Superiore di Sanita 与她再次合作。Rita 在50年代初期发现把小鼠肿瘤植入小鸡胚胎可释放出一种因子，能刺激特异胚胎神经元的生长，后来称为神经生长因子 (NGF)。这是在该领域内第一个生物活性因子的发现。S. Cohen 在研究雄性小鼠颌下腺作用时观察到一种奇特现象。他将颌下腺粗制剂注射到新生鼠时，发现小鼠眼睑张开与出牙时间提早了数天。这些现象似乎与 NGF 无关。S. Cohen 就根据这几种生物学现象在美国 Vanderbilt 大学整整工作了20年。运用他丰富的胚胎学、内分泌学及生物化学知识，阐明了另一种生长因子即表皮生长因子 (EGF) 的化学结构与功能。1968年诺贝尔生理医学奖终于授予了肽生长因子的开拓者 Stanley Cohen 和 Rita Levi-Montalcini。这不是偶然的，而是他们正确对待机遇与挑战的结果。自此，国外在这个领域的研究如雨后春笋般蓬勃开展起来，独辟蹊径，自成体系。

生长因子的发现过程至少给我们以下启迪：(1) 新的生物学现象的出现是无声的，只有那些敏锐观察的人才能抓住不放；(2) 科学家之间应真诚合作，互相帮助，共同前进；(3) 科学是没有国界的，但科学家是有祖国的，到了一定时候最好回到自己的祖国工作；(4) 对待有意义的新生物学现象要执着地进行下去，非把它弄个水落石出不可。

多肽生长因子从它发现起一直与肿瘤有关，它与多种病理生理状态，如生长、分化、免疫、肿瘤、造血、创伤愈合、胚胎发育、神经损伤修复等有关，因而受到广泛重视。它们在体内发挥着极其广泛的生物学作用。本书有12章是从某一组织系统或某一病理生理现象的角度讨论与其有关的生长因子。有23章是以各论的形式详细叙述各个生长因子的分子生物学特性、结构与功能、作用机理及临床应用前景。同时也有些章节专门讨论生长抑制因子、生长因子的多功能性、双相功能等，如 TGF- β 对某些细胞起刺激作用，对另一些细胞则起

抑制作用。

多肽生长因子通常作用于受体，活化受体酪氨酸蛋白激酶，并引发靶细胞内一系列连锁反应，因此研究受体介导的跨膜信号转导机理是很重要的。对这一问题的探讨可追溯到 50 年代的 Hokin 教授夫妇，当时做为 K.A.Krebs 的研究生曾提出磷脂肌醇代谢周期，但起初未受到重视。以后由英国剑桥大学 Michael Berridge 证明了多磷酸肌醇可引起细胞内做为第二信使的钙浓度增加。美国西雅图的 Edwin Krebs 在 50 年代中期曾发现不少激酶可催化蛋白质的磷酸化，这种修饰的蛋白在体内有多种生物调节功能。另一个突破是美国达拉斯的 Alfred Gilman 在 Martin Rodbell 的基础上成功地分离并鉴定了 G 蛋白。M. Rodbell 当时在 NIH 研究激素，发现在没有 GTP 时腺苷酸环化酶不能被活化。Gilman 成功地分离了这种蛋白，由于是与 GTP 结合的，所以取名为 G 蛋白。再一个重大突破是在 80 年代初日本的西琢泰美 (Y.Nishizuka) 发现的蛋白激酶 C。此酶可被与磷脂肌醇代谢周期有关的二酰基甘油 (DAG) 所激活。接着又发现了具有持续作用的促癌剂佛波酯 (TPA)。总之，生长因子受体介导的跨膜信息转导的分子机理的研究是当前令人瞩目的问题。

本书某些章节结合了编辑人员的实际工作。在此谨向参加编辑、审校、抄写的同志以及为本书的出版做了工作的同志致以深切的谢意。由于时间仓促，水平有限，难免有疏漏和错误之处，望读者予以指正。是为序。

周 廷 冲

1992 年 7 月 1 日

目 次

第一章 多肽生长因子的多功能性	(1)
第一节 自分泌、旁分泌和内分泌的作用机理	
第二节 多肽生长因子靶细胞的范围	
第三节 作用的处境依赖性	
第四节 核转录因子的多功能性	
第五节 胞外基质如何介导细胞间的反应	
第六节 治疗上的应用	
第二章 多肽生长因子受体	(9)
第一节 生长因子受体分类	
第二节 生长因子受体的功能结构域	
第三节 生长因子受体的调节	
第四节 生长因子受体介导的细胞内信号通路	
第五节 生长因子与癌基因	
第三章 肽类生长因子与神经系统	(26)
第一节 生长因子与神经元生长	
第二节 生长因子与神经发生发育	
第三节 生长因子与神经损伤	
第四章 多肽生长因子与创伤愈合	(42)
第一节 创伤愈合的现代概念	
第二节 生长因子在创伤愈合中的细胞生物学效应	
第三节 动物实验及有关问题	
第四节 生长因子在创伤治疗中的应用	
第五章 多肽生长因子与骨代谢	(53)
第一节 生长因子与骨和软骨代谢	
第二节 骨形态发生蛋白等骨源性骨生长因子	
第六章 细胞间质、细胞与生长因子的相互作用	(75)
第一节 细胞间质主要组分的基本性质	
第二节 细胞-基质的相互作用	
第三节 细胞间质在细胞生长中的作用	
第四节 生长因子诱导的胶原酶表达及其在细胞增殖中的作用	
第七章 生长因子及其受体在发育阶段的表达	(85)
第一节 EGF 和 TGF- α 家族	
第二节 β 型转化生长因子	
第三节 胰岛素样生长因子或生长调节素	
第四节 血小板衍生的生长因子	
第五节 成纤维细胞生长因子及相关分子	

第六节	造血细胞生长因子	
第七节	神经生长因子	
第八章	神经生长因子	(105)
第一节	NGF 的分类、结构和来源	
第二节	NGF 的纯化和活性鉴定	
第三节	NGF 基因及其表达	
第四节	NGF 受体及其基因	
第五节	NGF 的生物效应	
第六节	NGF 效应的信号传导	
第七节	NGF 研究的临床意义	
第八节	NGF 研究展望	
第九章	神经突起生长因子	(126)
第一节	研究概况	
第二节	几种具不同代表性的 NPFs	
第十章	表皮生长因子	(136)
第一节	EGF 的分离纯化与鉴定	
第二节	EGF 家族的结构特征	
第三节	EGF 家族的基因及前体分子	
第四节	EGF 受体	
第五节	EGF 的生物学作用	
第六节	EGF 与肿瘤	
第十一章	血小板源生长因子	(163)
第一节	PDGF 的分子生物学	
第二节	PDGF 受体	
第三节	PDGF 作用的生化和细胞机理	
第四节	PDGF 的生物学活性	
第五节	PDGF 的临床意义	
第十二章	胰岛素样生长因子	(187)
第一节	IGFs 的理化性质、生物学来源及鉴定方法	
第二节	IGFs 的分子生物学研究	
第三节	IGFs 受体	
第四节	IGF 结合蛋白	
第五节	IGFs 的生物学作用及临床应用	
第十三章	成纤维细胞生长因子	(209)
第一节	酸性和碱性 FGF 的分离与鉴定	
第二节	FGFs 的生物合成	
第三节	FGFs 在组织和细胞中的分布	
第四节	FGFs 的作用机理	
第五节	结构和功能的关系	

第六节	FGFs 的分泌及其调节	
第七节	FGFs 的生物活性	
第十四章	转化生长因子-β	(231)
第一节	TGF- β 的纯化	
第二节	TGF- β 的分子生物学	
第三节	TGF- β 超基因家族	
第四节	TGF- β 受体	
第五节	TGF- β 抗体	
第六节	TGF- β 的潜活形态	
第七节	TGF- β 的生物活性	
第八节	TGF- β 作用的生化机理	
第九节	TGF- β 在创伤愈合与疾病过程中的作用	
第十五章	白细胞介素 1	(252)
第一节	IL-1 的分子生物学	
第二节	IL-1 受体、抑制物和拮抗物	
第三节	IL-1 的生物学效应	
第四节	IL-1 的临床应用前景	
第五节	结语	
第十六章	白细胞介素 2	(268)
第一节	IL-2 的分子结构	
第二节	IL-2 基因的结构及表达调控	
第三节	IL-2R	
第四节	IL-2R 基因表达的调控	
第五节	在 IL-2 和 IL-2R α 基因表达的调控中共同的调节因子	
第六节	IL-2 信号在细胞内的转导	
第七节	IL-2 系统调节异常	
第八节	IL-2 的临床应用	
第十七章	白细胞介素 3	(280)
第一节	IL-3 的分子结构及基因	
第二节	IL-3 基因染色体定位	
第三节	IL-3 生成及其调控	
第四节	IL-3 依赖性细胞株	
第五节	IL-3 受体的特征	
第六节	IL-3 信号传导的生化机理	
第七节	IL-3 对基因的调节	
第八节	IL-3 的生物学活性	
第九节	IL-3 细胞系的转化	
第十节	IL-3 的临床应用前景	
第十一节	结语	

第十八章	白细胞介素 4	(296)
第一节	IL-4 cDNA 的分子克隆	
第二节	IL-4 的生物活性	
第三节	IL-4 受体	
第四节	结语	
第十九章	白细胞介素 5	(317)
第一节	IL-5 的发现	
第二节	IL-5 及其基因结构	
第三节	IL-5 的功能特征	
第四节	IL-5 受体	
第二十章	白细胞介素 6	(333)
第一节	IL-6 的结构	
第二节	IL-6 基因的结构与表达	
第三节	IL-6 受体的结构与表达	
第四节	IL-6 的生物学活性	
第五节	IL-6 的血浆清除与载体蛋白	
第六节	IL-6 和疾病	
第七节	应用前景展望	
第二十一章	白细胞介素 7	(355)
第一节	IL-7 的发现、纯化及鉴定	
第二节	IL-7 及其基因结构	
第三节	IL-7 的生物学功能	
第四节	IL-7 受体	
第二十二章	白细胞介素 8	(367)
第一节	IL-8 的生物学来源	
第二节	IL-8 的分子生物学特征	
第三节	IL-8 的生物学功能	
第四节	IL-8 与疾病的关系	
第五节	IL-8 的应用前景	
第二十三章	白细胞介素 9~12 及干细胞因子	(382)
第一节	白细胞介素 9	
第二节	白细胞介素 10	
第三节	白细胞介素 11	
第四节	白细胞介素 12	
第五节	干细胞因子	
第二十四章	巨噬细胞集落刺激因子	(387)
第一节	CSF-1 的分析和纯化	
第二节	CSF-1 的分子克隆和预测的一级结构	
第三节	CSF-1 翻译后加工和分泌的机理	

第四节	人 CSF-1 基因在染色体上的定位和组成	
第五节	CSF-1 基因表达	
第六节	CSF-1 受体	
第七节	受体酪氨酸激酶活性与信号转导	
第八节	生理功能及影响 CSF-1 活性的物质	
第九节	临床应用前景	
第二十五章	粒细胞集落刺激因子	(403)
第一节	天然 G-CSF 的纯化	
第二节	G-CSF 的一级结构	
第三节	G-CSF 的染色体基因结构	
第四节	G-CSF 基因表达	
第五节	重组 G-CSF 的产生	
第六节	G-CSF 的功能	
第二十六章	粒/巨噬细胞集落刺激因子	(419)
第一节	GM-CSF 的发现与命名	
第二节	GM-CSF 的生物学特性	
第三节	GM-CSF 的生物化学特性	
第四节	GM-CSF 的药理学研究	
第五节	GM-CSF 与白血病	
第六节	GM-CSF 的临床研究	
第二十七章	红细胞生成素	(432)
第一节	EPO 的化学特性	
第二节	EPO 的分子生物学	
第三节	EPO 的特异受体	
第四节	EPO 的生物效应及其作用机理	
第五节	EPO 的临床应用	
第二十八章	淋巴因子在免疫系统中的作用	(443)
第一节	免疫系统的组成	
第二节	淋巴因子	
第三节	淋巴因子在 T 细胞发育中的作用	
第四节	淋巴因子在感染免疫中的调节作用	
第五节	淋巴因子在 B 细胞反应中的作用	
第六节	淋巴因子对巨噬细胞的作用	
第二十九章	造血生长因子刺激骨髓功能的协调作用	(457)
第一节	干细胞、生长因子和细胞外基质	
第二节	造血生长因子与早期干细胞的相互作用	
第三节	在嗜酸粒细胞的产生与激活中 IL-1、IL-3 和 IL-5 之间的协同作用	
第四节	造血生长因子与嗜碱粒细胞/肥大细胞的发育	
第五节	造血生长因子的临床前体内试验	

第六节	G-CSF 和 GM-CSF 临床应用的经验	
第七节	结语	
第三十章	在单核 / 巨噬细胞中生长因子的协同作用	(491)
第一节	迁移	
第二节	髓外增殖	
第三节	形态变化	
第四节	内吞受体、细胞表面受体及抗原	
第五节	分泌	
第六节	激活作用	
第七节	失活	
第八节	细胞因子对巨噬细胞的作用机理	
第九节	自分泌效应	
第十节	多形核白细胞	
第十一节	结语	
第三十一章	肿瘤坏死因子	(509)
第一节	TNF 的分子生物学	
第二节	TNF 的产生、制备及检测	
第三节	TNF 的生物效应	
第四节	TNF 的抗癌机理	
第五节	TNF 的临床应用	
第三十二章	干扰素	(524)
第一节	干扰素基因和蛋白质的结构	
第二节	干扰素的诱导和产生	
第三节	干扰素受体	
第四节	干扰素的作用	
第三十三章	癌基因与细胞生长调控的关系	(543)
第一节	概况	
第二节	生长因子型癌基因	
第三节	信号转导型癌基因	
第四节	编码核蛋白的癌基因	
第五节	癌基因之间的协同	
第三十四章	肿瘤转移	(562)
第一节	侵袭是一种主动过程	
第二节	肿瘤细胞与细胞外基质的相互作用	
第三节	侵袭的三个时期	
第四节	诱导移行的物质:自泌运动因子	
第五节	黑色素瘤自泌运动因子	
第六节	肿瘤细胞运动的特征	
第七节	生长因子作为运动的刺激剂	

第八节	非转化细胞中的自泌运动反应	
第九节	自泌运动因子作为恶性的标志	
第三十五章	细胞生长抑制因子	(579)
第一节	缪勒氏抑制物质	
第二节	激素和生长因子的抑制素与激活素家族	
第三节	乳房源生长抑制因子	
第四节	五肽生长抑制因子	
主要英文缩写词		(597)

第一章 多肽生长因子的多功能性

在本书的开卷第一章就提出“多肽生长因子”这一提法并不十分确切，可能使读者感到困惑。而本书将详述一系列有很强效应的细胞调节因子，它们都是多肽，很多是最近才发现的。但有必要在第一章就强调这些因子是组成一个复杂生物信号语言中的各个元件，是为多细胞生物提供细胞间信息交流的基础。因此，所谓“多肽生长因子”，实际上是“多肽信号因子”。它们既能促进细胞生长，也能抑制其生长，并能调节细胞的其它功能，如调节细胞的分化等。与语言和文字中的字符一样，要准确无误地了解这些信号分子的确切意义，只能与它们所处的具体条件联系在一起，因为多肽生长因子总是成对地或配套地发挥作用。

当研究人员对某一生物现象感兴趣时，往往着手纯化与这一现象有关的活性多肽。但由于最初研究范围的局限性，很少能同时认识到它们的生物学作用的广泛性。例如，确定人尿中有一种抑制胃酸分泌的多肽——尿抑胃素（urogastrone）的年代，远早于确认此物质是细胞有丝分裂剂（mitogen），也即后来命名的表皮生长因子（EGF）^[1]。而进一步研究又发现它对毛囊细胞具有抗有丝分裂的作用，被当做脱毛剂使用^[2]。此外，最早发现的EGF的生理功能是刺激小鼠门牙提前露出，并以此做为纯化时的检测指标^[3]。而后来又发现经EGF处理的小鼠，牙齿长的特别小^[4]。最近又发现EGF对离体的血管有刺激收缩的作用。有趣的是它既能起激动剂的作用，也能起拮抗剂的作用，关键是取决于作用于血管的其它效应因子的存在^[5]。

那么EGF是否是一个生长因子呢？显然在某种情况下是一个非常重要的生长因子，而在另一种条件下则不是。但在所有条件下它都是一种多肽信号分子，它的作用是与其相应的受体结合。如斯，多肽配体与细胞膜上相应的糖蛋白受体高特异地结合，是进化过程中多种细胞为不同目的而反复采用的一个调控组件的模式。表皮的生长不能不考虑EGF的作用，但显然此肽的生物学作用远超越了它的名称所涉及的范围。

当一个多肽生长因子被确定以后，特别是在获得了基因重组产品以后，必然会扩展对其生物活性和功能的研究。其结果常常是令人惊讶的。使一个氨基酸残基发生变化，常可发现新的功能，新的靶细胞等。从这一角度考虑，由于它们的生物活性都远超出了它们被发现时的含义，本书所述的众多生长因子几乎都可被认为是起错了名字。例如，血小板源生长因子（PDGF），也可由多种血小板以外的细胞所产生，包括平滑肌细胞、内皮细胞、正常与癌变的胶质细胞；成纤维细胞生长因子（FGF），能由很多类型细胞所产生，其靶细胞的范围也极其广泛；转化生长因子- β （TGF- β ）所具有的很多功能，是与大鼠肾纤维母细胞表型转化无关的；很多细胞介素（原来定义为免疫细胞系统内细胞间传递信号的分子）对非免疫细胞如角质细胞、软骨细胞、纤维母细胞、神经母细胞、胶质细胞等都有明显的影响；肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）能介导多种与肿瘤坏死无关的作用，如血管形成等。抑制素（inhibins）和激活素（activins），有很多与脑下垂体激素的分泌调节功能不相干的活性。

就是在整个多肽生长因子领域中最早发现的神经生长因子（NGF），最近也证明它是多功能的。Levi-Montalcini^[6]于1953年和Cohen^[7]于1960年，最早证明肿瘤和唾液腺抽提物能促进培养的神经节长出突起，NGF也以此活性而命名，并一直是作为测量NGF活

性的经典方法。后来纯化到匀质,并作了序列分析^[8]。但现在 NGF 的作用仅限于神经营养因子的概念已经过时。新的研究显示,NGF 能促进人造血细胞集落的生长和分化^[9]。在成纤维细胞、淋巴细胞和其它许多源于间质的而与神经系统无关的细胞上均能检测到 NGF 受体及其 mRNA^[10,11]。近期在小鼠和大鼠睾丸和副睾中发现 NGF 的 mRNA 和蛋白,提示它可能与精子的成熟、存活和运动有关^[12]。

我们并不建议重新命名一些生长因子。细胞生物学家称它们为“生长因子”;免疫学家称它们为“白细胞介素”、“淋巴因子”或“细胞因子”;而血液学家则使用“集落刺激因子”名称。现在的命名已被世界的科技文献广泛引用,而且几乎无例外地反映了最初被发现时的研究领域。又由于这类分子基本上都是多功能的,很难用一个简单的名称勾划出各方面的性质,因为它们都属于“泛调节素”(panregulin)。可把它们视作生物调控语言中的字母或符号^[13],弄清这语言体系中的文法和句法,是当代生物学最基本的问题,也是本书的目标。只有把与某种生物活性有关的因子的氨基酸序列确定以后,才能把特定的生物活性归结于某种特定的多肽。一个多肽生长因子可能具有多种生物活性,如成纤维细胞生长因子有 20~30 种生物活性,其它生长因子也有类似的情况。

何以单个多肽分子有如此多样的作用?何以它的作用性质在不同环境和条件下有如此大的变化?这是值得深入探讨的问题。显然多肽生长因子为细胞与其相邻环境之间进行沟通提供了主要手段,并使组织内众多细胞之间达到一个适宜的局部平衡。由于细胞必须根据条件的变化来调整它的行为,因此需要为它提供这种适应的机制。这样,细胞间用几组生长因子作为信号分子在细胞间交流信息,并改变细胞的行为。由于肽生长因子信号是通过与其受体的结合而起作用的,所以它们被视为具有双重功能的分子:向受体输入信息的向心功能,及与受体结合后起始了受体的潜在生化活性的输出指令的远心功能。

第一节 自分泌、旁分泌和内分泌的作用机理

自分泌和旁分泌的作用机理为了解多肽生长因子的调节活性提供了统一的解释^[14,15]。由个别器官产生的激素经血循环系统到达靶细胞,并调节靶细胞的功能,这是传统的内分泌体系运行机制,但它已不能解释很多新的生物现象。因而日益认识到由自分泌和旁分泌来进行局部调节的多肽生长因子对保持体内平衡的重要性。很多对细胞有重要调节作用的多肽生长因子,是由这些细胞或相邻的细胞所分泌的,特别是在免疫系统内。诚然,免疫系统可视为一移动的内分泌器官^[16,17],它能根据需要施加它的影响到特定的局部位置上。多肽生长因子即以自分泌和旁分泌的形式,提供了在这种环境下进行细胞间通讯的机制。

在这方面,多肽生长因子能介导或修饰肾上腺皮质激素、糖皮质激素、雌二醇、甲状腺激素和 1, 25-二氢维生素 D₃ 等经典激素在机体局部的作用。这些经典激素分子的总体效应的发挥有赖于局部细胞的介导体。例如,以雌二醇、糖皮质激素等类固醇激素治疗,能促使多功能肽 TGF- β 的合成增加;而 TGF- β 却能进一步刺激肾上腺皮质和卵巢等器官合成这些激素^[18]。近年发现类固醇激素受体的超族为一组核转录因子^[19~22],它们作用于特定基因的增强子,从而为此领域提供了一个重要的一体化观点。目前尚需解决的是,这些分子是如何与整个多肽生长因子组相互反应,以达到对局部细胞的适当调节。由经典内分泌分子来导致局部细胞间调节的机理,涉及到了多肽生长因子的自分泌和旁分泌的作用机理,阐

明其细节,是当今细胞和分子生物学领域的一个主要任务。

第二节 多肽生长因子靶细胞的范围

如上所述,不仅个别多肽生长因子对某种细胞的作用较最初发现时广得多,而且反应细胞的范围也较原来发现时宽得多。特别是白细胞介素类的多肽,最早自免疫细胞中分离,并认为是调节免疫系统的信号分子。当逐个研究白细胞介素 1~6 时,可看到它们调节的对象远超越了经典免疫细胞的范畴。尤其是 IL-1 和 IL-6,具有非常广阔的靶细胞谱。IL-1 能作用于角质细胞、成纤维细胞、星状细胞、软骨细胞;而 IL-6 除了控制 B 淋巴细胞的生长分化外,还能调节肝细胞和神经元样嗜铬细胞的蛋白质合成。

与“白细胞介素”概念相对应的另一面,即原来从非免疫细胞分离的某些肽,如 TGF- β ,开始是在非免疫细胞中确定了它们的作用,但后来又发现它们有很强的免疫调节作用。TGF- β 在抑制 T 细胞的功能上要比环孢霉素(cyclosporin)至少强 10 倍^[23];同时也是 B 淋巴细胞合成免疫球蛋白的强抑制剂^[24]。另一个例子是 IL-6,由正常人成纤维细胞产生,而能调节 B 淋巴细胞合成和分泌免疫球蛋白^[25,26]。由于 TGF- β 和 IL-6 也可由免疫细胞合成,这些分子为免疫系统及其近邻之间的信息交流提供了手段。

第三节 作用的处境依赖性

即使在某一种细胞内,某一特定分子的作用也需视周围环境条件而定,即依赖于存在的其它效应分子和受体的情况。例如 TGF- β ,在一特定的成纤维细胞系统中,在有 EGF 存在时,TGF- β 显示抑制细胞生长的作用;而在有 PDGF 存在时,则显示促进细胞生长的作用^[27]。在这些实验中,其它条件都保持不变。这种现象近来见于很多其它例子,特别在免疫和造血细胞中。IL-2 是 T 细胞的一种强有丝分裂原,但对那些过量表达 IL-2 受体的细胞却起抗有丝分裂的作用^[28]。在造血祖细胞中,IL-4 能加强 M-CSF、G-CSF 和 EPO 的有丝分裂原效应,但却能拮抗 IL-3 的有丝分裂原作用^[29]。此外还有大量有关 TNF 的作用依赖于其它多肽因子,特别是 IL-1 和 TGF- β 的实例^[30,31]。

某个特定的肽是依赖还是抑制细胞生长或某些蛋白的合成,取决于靶细胞的分化和发育阶段或状态。例如,TGF- β 对早期人胚胎成纤维细胞呈刺激作用,而对晚期胚胎中同一种细胞却呈抑制作用^[32]。同样,TGF- β 刺激极早期软骨系细胞合成 II 型胶原蛋白,但对发育晚期的相同细胞却抑制其合成 II 型胶原蛋白^[33,34]。

虽然多肽生长因子的这种依赖于具体环境的多功能性引起过一定争论,但从更广阔的生物学视野看并不奇怪。实际上细胞和机体必须能有效地适应其所处的环境,这是生物体系的基本特征。因而随之而产生的任何调节分子也好,更复杂的调节体系也好,其作用本质上是依赖于它所处的特定生物环境的。例如,甲状腺激素对肌浆球蛋白重链的基因表达效应,既可能引起上调,也可能引起下调作用,一切取决于所作用的肌肉的性质^[35]。快 II A 肌浆球蛋白重链基因在慢颤的 庶肌中被甲状腺素诱导激活,而在快颤的咬肌中却产生脱诱导效应。在整体动物上也有类似现象,例如,在两个相距很近的南非岛屿上,一种岩螯虾与蜗牛之间的捕食者与被捕食者的位置正好颠倒了^[36]。鉴于多肽生长因子是细胞间的信号分子,

不难认识到它的作用也具有环境依赖性。不应机械地把多肽因子看作只有一种功能，而应辩证地去考察它有赖于环境的传递信息的功能。

第四节 核转录因子的多功能性

很多多肽生长因子的一个主要作用是控制基因的转录。虽然对从处于细胞表面受体到达核内的信号传递途径了解不多，但对一组酸性蛋白控制核内特定基因的转录过程的研究已取得很大进展。现已清楚这些核内转录因子本身是多功能蛋白，其控制 RNA 多聚酶 II 对 DNA 的转录是因条件而异的。转录因子与基因上的调控序列相互作用的情况，在形式上有些类似于生长因子与它们的受体的相互作用^[37]。

通过对癌基因功能的研究，形成了多肽生长因子与转录因子之间的联系。如同几年前发现 sis 基因产物是 PDGF 的 B 链，而 erb B 基因产物是截短的 EGF 受体，从而导致了概念的统一那样，目前弄清了 fos 和 jun 癌基因产物作为核转录因子的功能，也统一了对生长因子调节基因活性的机理的认识。fos 基因是被很多生长因子最早激活的一个基因的原型。曾有人建议该基因产物可作为第三信使，它把胞浆中的信号传递到核内，从而起动了基因的转录^[38]。事实上 fos 与 P39 即 jun 蛋白相互作用后能在 AP-1 结合位点上激活 DNA 的转录^[39,40]。生长信号刺激细胞后，即导致几种与 fos 和 jun 有关的蛋白合成的增加。虽然这几类蛋白各自也能与 DNA 结合，但在两者结合成双体或多体时，则对呈回文结构的 AP-1 的位点产生特别有效的转录；在 fos、jun 和 myc 蛋白中发现的称作“Leu 拉链”的模式，与这种转录激活有关^[41,42]。

当更多核转录因子被陆续分离和测序，并搞清了它们与 DNA 上调控区相互作用的特异部位时，它们与作用在细胞表面的生长因子的作用机理的相似性就一目了然了。在核内的“配体-受体”系统，与细胞膜上的配体-受体系统十分相似，两者都是多功能的。单个的转录因子与生长因子一样，既能促进，也能抑制转录活性^[43]。在这两个系统中，单个配体可刺激细胞生长，也可抑制细胞生长，也可调节与细胞生长无关的其它生理过程^[44]，其效应常取决于同时存在的其它效应因子的综合。这两种系统都采用二聚的或寡聚的配体与受体结合来触发反应^[45~47]。两个系统都是自我调节的，即 fos、jun 和其它肽生长因子调节它们自身的表达^[48~51]。

进一步比较两者间的类似性，把核内转录因子也作为信号或语言符号，多肽生长因子作为沟通细胞之间的语言符号，而转录因子用于细胞内的信息交流与综合。当前细胞生物学的一个主要议题是弄清两者（一个在胞膜，一个在核内）如何相互联系，细胞表面产生的信号如何整合到核内，以及在核内如何进一步变更其基因转录程序以适应环境的变化。

第五节 胞外基质如何介导细胞间的反应

胞外基质为细胞及其外环境间提供了临界界面，因此要解答上面提出的某些问题，研究多肽生长因子与胞外基质间的相互影响，就成为另一个重要的研究领域。胞外基质、细胞骨架、核基质，三者之间存在着一个动态的交互作用^[52]。胞外基质本身可作为一种生长信号。如纤维粘接蛋白（fibronectin）和板层蛋白（laminin）能引导 DNA 合成，而胶原蛋白