

- [10] Rothwarf, D. M., et al., 1998, *Nature*, **395**:297-300.
- [11] Cohen, L., et al., 1998, *Nature*, **395**:292-296.
- [12] Delhase, M., et al., 1999, *Science*, **284**:309-313.
- [13] O'Mahony, A., et al., 2000, *Mol. Cell. Biol.*, **20**(4): 1170-1178.
- [14] Kapahi, P., et al., 2000, *J Biol. Chem.*, **275**: 36062-36066.
- [15] Yamaoka, S., et al., 1998, *Cell*, **93**:1231-1240.
- [16] Takeda, K., et al., 1999, *Science*, **284**:313-316.
- [17] Hu, Y. L., et al., 1999, *Science*, **284**:316-320.
- [18] Li, Q. T., et al., 1999, *Science*, **284**:321-325.
- [19] Beg, A. A., et al., 1995, *Nature*, **376**:167-170.
- [20] Mckenzie, F. R., et al., 2000, *Mol. Cell. Biol.*, **20**(8): 2635-2649.
- [21] Rudolph, D., et al., 2000, *Genes. & Dev.*, **14**(7): 854-862.
- [22] Otero, G., et al., 1999, *Mol. Cell*, **3**:109-118.
- [23] Krappmann, D., et al., 2000, *J Biol. Chem.*, **275**:29779-29787.
- [24] Zamanian, D. M., et al., 2000, *Mol. Cell. Biol.*, **20**(4): 1278-1290.
- [25] Yin, M. T., et al., 1998, *Cell*, **93**:875-884.
- [26] Lin, X. E., et al., 1999, *Immunity*, **10**:271-280.
- [27] Zhao, Q., et al., 1999, *J. Biol. Chem.*, **273**(13):8355-8358.
- [28] Tojimo, Y., et al., 2000, *Nature*, **404**:778-782.

p53与细胞畸变的抑制

胡建成 王璞月 雷颖 李丽霞 翟中和*

(北京大学生命科学学院 北京 100871)

二十年前, Lane 等人^[1]在 SV40 转化的细胞中发现了一种分子量为 53KD 能促进正常细胞癌变的蛋白质分子, 命名为“p53”。在随后的十年中, p53 分子一直被当作一个原癌蛋白来研究。1990 年, Suzanne 等人^[2]在研究结肠癌的发病机理时发现人们原来所发现的 p53 蛋白是细胞内正常野生型 p53 蛋白的突变体。随后, 大量的实验证实野生型 p53 蛋白不仅不能促进正常细胞的癌变及癌变细胞的生长, 反而对癌变细胞的增殖起着明显的抑制作用。只有 p53 蛋白的突变体才会引起细胞的恶性增殖。随着野生型 p53 蛋白抑癌作用的确立, p53 分子的作用机制成为癌症研究领域中的中心问题; 与之相关的工作开展得极为广泛。1993 年, p53 蛋白被 *Science* 杂志评为年度分子。目前, 已有的研究表明: p53 蛋白通过以下几种作用机制在维持细胞正常的基因组、防止细胞癌变方面起着极为重要的作用: (1) 激活细胞内 DNA 的修复; (2) 诱导细胞生长抑制并参与细胞衰老过程的调控; (3) 诱导细胞凋亡。此外, p53 还与细胞分化有密切联系^[3]。细胞内 p53 蛋白功能障碍会诱发多种疾病。在人类已发现的癌症中半数以上与 p53 机能障碍有关。所有这些问题我们将在下面做具体而又深入的讨论。

一、p53 蛋白的分子结构及生化活性

不同物种的 p53 蛋白都是由大约 390 个氨基酸组成的。经突变谱系分析证实, p53 蛋白由以下几

个功能结构域组成(如图 1 所示)。



图 1 p53 蛋白的功能结构域

p53 分子有五个主要的功能结构域: I. 转录激活结构域; II. 富含脯氨酸的结构域; III. DNA 结合结构域; IV. 寡聚结构域; V. 碱性结构域。此外还有三个核定位信号、一个核输出信号, 分别为: 1. NLS I; 2. NLS II; 3. NLS III; 4. NES。

(1) 转录激活结构域 p53 蛋白存在着两个转录激活结构域, 其中转录激活结构域 I 已被广泛地研究, 相对而言, 转录激活结构域 II 是近来才被初步证实。受转录激活结构域 I 调控的靶基因与凋亡及生长抑制都相关的, 而受转录激活结构域 II 所调控的靶基因则仅与凋亡相关^[4]。

(2) 富含脯氨酸的结构域^[5] p53 分子中有一个 PXXP (P 表示脯氨酸, X 表示任何氨基酸) 重复结构, 该结构与 p53 蛋白的非转录调控活性有关。p53 分子通过它与其他蛋白的 SH3 结构域结合形成信号复合体从而在细胞凋亡信号或生长抑制信号传递过程中发挥重要作用^[6]。

本工作受国家基础研究重点发展计划(批准号: No. G19990539)及国家自然科学基金(No. 39300075)资助。

* 通讯联系人。

(3) DNA结合结构域^[7] p53蛋白可以通过DNA结合结构域特异地结合到靶基因启动子的保守序列上,并对靶基因的表达起调控作用。由于这个结构域对p53蛋白形成特定的构象非常重要,因而它也被称为核心结构域或构象结构域。

(4) 寡聚结构域^[8] 此结构域与p53分子二聚化和四聚化有关。

(5) 核定位信号(NLS)与核输出信号(NES)^[9] p53蛋白的核输入受控于其分子结构上的三个核定位信号,即NLS I、NLS II和NLS III。最近的研究结果还证实p53蛋白的核输入还需要一个碱性结构域,而且这个碱性结构域相对于NLS I的空间位置对于p53分子进入细胞核也很重要。这可能与蛋白质正确折叠需要一定的转折空当有关。而p53分子在细胞核内的定位不仅依赖于它的核定位信号还与它的核输出信号有关。当p53蛋白被激活时,p53分子的四聚化遮盖了位于寡聚化结构域的核输出信号,这有利于p53分子的人核及核定位。相反情况下,p53分子四聚体解聚,暴露出它的核输出信号,并在核输出信号的指引下出核。

(6) C-末端的碱性结构域^[4,10-12] p53分子C-末端的26个氨基酸组成了一个开放的结构域。它通过一个易弯曲的连接肽段与寡聚结构域相连。现已证实这个结构域对于p53蛋白活性的调控及为重要。它能非特异地结合DNA,对p53蛋白的DNA特异结合活性进行负调节。它的磷酸化-去磷酸化、乙酰化-去乙酰化等也都影响着p53蛋白的活性。此外,它还能与一些转录因子相互作用,和N-端的转录激活结构域一起对p53靶基因的转录起抑制作用。

p53蛋白除具有上面已经提到的转录激活活性、SH3结构结合活性、特异性的DNA结合活性及非特异性的DNA结合活性外,还具有3'-5'核酸外切活性^[13]。该活性与p53蛋白参与DNA损伤的修复有关。

二、细胞内p53蛋白活力的调控

由于细胞内p53蛋白在多种生理过程中起着重要作用,因此细胞对p53蛋白的活力进行严格调控显得至关重要。目前的研究表明,细胞对p53蛋白活力的调控主要在两个方面进行:一是调节p53蛋白在细胞内的水平,二是调节p53蛋白的活性。

1. 细胞内p53蛋白水平的调控

正常生理状态下,细胞内p53蛋白的水平很低,这主要是因为p53蛋白很不稳定(半寿期非常短,

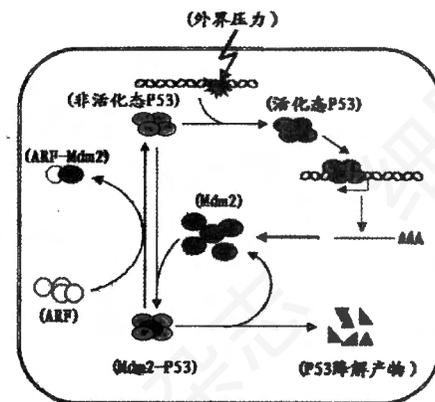


图2 细胞内p53蛋白水平的调控

其中起着关键作用的是Mdm2原癌蛋白(人类为Hdm2原癌蛋白)。而其他调控p53蛋白水平的因子主要通过调节p53分子与Mdm2之间的关系起作用。在p53分子与Mdm2之间还存在着一个负反馈调节机制:p53分子能激活mdm2基因的表达,而Mdm2又能促进p53的降解,两者相互牵制。

10-20分钟)。细胞对p53蛋白水平的调控,主要通过对其稳定性的调节来实现^[14]。其中起着关键作用的是Mdm2原癌蛋白(人类为Hdm2原癌蛋白)^[15]。Mdm2能结合在p53分子的转录激活结构域上,封闭了p53分子的转录激活活性,抑制p53分子诱导生长抑制及凋亡的能力,然后通过依赖泛素的蛋白水解途径促进p53分子的降解。在p53分子与Mdm2之间还存在着一个负反馈调节机制:p53分子能激活mdm2基因的表达,而Mdm2又能促进p53分子的降解,两者相互牵制。细胞中其他调控p53蛋白水平的因子则通过调节p53分子与Mdm2之间的关系起作用。就其调节方式而言,主要包括以下三种:(1)延缓或抑制Mdm2的表达^[16]:UV、拓扑异构酶的抑制剂etoposide及E1A腺病毒蛋白,都能抑制mdm2的表达,从而提高p53蛋白水平;而能诱导mdm2表达的因子,如IGF-1、bFGF、T3受体等,则会降低p53水平。(2)阻止p53蛋白与Mdm2的相互作用^[17-19]:在DNA损伤等外界压力下,活化的DNA-PK、ATM、ATR、JNK1能使p53分子上特定的磷酸化位点磷酸化,从而抑制p53蛋白与Mdm2的结合。如:Ser-15、Ser-37等位点的磷酸化会阻碍Mdm2与p53分子的结合,从而显著增强p53蛋白在细胞内的稳定性。(3)抑制Mdm2介导的p53蛋白的降解^[20,21]:c-Ab1能在不阻碍Mdm2与p53分子结合情况下,使与Mdm2结合的p53分子不被降解并保持原有的功能活性。因而能激活c-

Ab1的外界压力都能提高细胞内 p53 蛋白的水平。ARF 不但能直接与 Mdm2 结合而且也能与 Mdm2-p53 复合体内的 Mdm2 分子结合。与 ARF 结合的 Mdm2 不能进行核-质穿梭,也不影响 p53 蛋白的活性和稳定性,同时它自身的稳定性也会下降。所以,当 ARF 被 Ras、c-Myc、E2F-1、E1A 等激活时,细胞内 p53 蛋白的水平会上升。由于 ARF 的启动子是受 p53 分子下调的,因此 ARF 与 p53 分子之间又存在着负反馈调控循环。肿瘤抑制因子 Rb 也能与 Mdm2-P53 复合体中的 Mdm2 结合从而抑制 Mdm2 介导的 p53 蛋白的降解。在 Rb-Mdm2-P53 复合体中的 p53 分子虽然仍具有转录抑制活性并能诱导凋亡,但已丧失了转录激活活性。以上所讨论的都是与 Mdm2 相关的 p53 调节机制,在细胞中还存在许多其他的蛋白通过一些我们现在还不清楚的机制调节着细胞内 P53 的水平。例如,P300 对于 IR 诱导的 p53 蛋白的激活和积累至关重要。它作用于 Mdm2-P53 上,但是如何调节 p53 蛋白的降解的仍不清楚。PARP 对 DNA 损伤时 p53 蛋白的稳定和激活十分重要,没有 PARP,p53 蛋白的半寿期会更短。还有 WT1 与 HIF1 α 都对提高 p53 蛋白的稳定性有一定作用。

细胞内 p53 分子的水平还与 p53mRNA 的翻译效率有关。胸苷合成酶、未被共价修饰的游离的 p53 分子等都能与 p53 mRNA 结合,阻碍 p53 mRNA 的翻译,从而下调细胞内 p53 蛋白的水平。

2. 细胞内 P53 活性的调控

除了调节 p53 蛋白的水平,其活性状态的调节也是对 p53 生理功能进行调控的一种非常重要的方式。所谓调节 p53 蛋白的活性状态就是细胞在受到外界压力刺激时将 p53 蛋白从低活性状态转化为高活性状态。实现这一转换的机制主要包括共价修饰与非共价修饰两类。共价修饰主要是指 p53 蛋白的磷酸化与去磷酸化及乙酰化与去乙酰化。前一种形式的共价修饰主要发生在 p53 分子的 N-末端和 C-末端,后一种形式的共价修饰发生在 p53 分子的 C-末端。在各种压力刺激下,细胞内被活化的一系列蛋白激酶能将 p53 分子 N-末端和 C-末端的多个磷酸化位点磷酸化^[23],如:(1)在 N-末端,CK I 磷酸化小鼠 p53 蛋白的 Ser-4、Ser-6 及 Ser-9,DNA-PK 与 ATR 磷酸化小鼠和人 p53 蛋白的 Ser-15 和 Ser-37,ATM 磷酸化小鼠和人 p53 蛋白的 Ser-15,CKA 磷酸化人 p53 分子的 Ser-33,JNK1-3 磷酸化小鼠 p53 分子的 Ser-33 和人 p53 分子的 Ser-34,MAPK

磷酸化小鼠 p53 分子的 Ser73 和 Ser-83^[17-19,24]。N-末端的磷酸化会引起 p53 蛋白构象的改变,从而增强 p53 蛋白序列特异性的 DNA 结合活性。同时这也会影响 p53 蛋白与其他蛋白质分子特别是转录机器组件的作用^[24],增强 p53 蛋白对靶基因的转录激活作用。(2)在 C-末端,CK II 磷酸化人 p53 分子的 Ser-392 和小鼠 p53 分子的 Ser-386,CDKs 磷酸化人 p53 分子的 Ser-315 和小鼠 p53 分子的 Ser-309,PK-C 磷酸化人 p53 分子的 Ser-371、376、378^[25]。这些位点的磷酸化也都会增强 p53 蛋白序列特异性的 DNA 结合活性^[11]。这可能是由于 p53 蛋白 C-末端的磷酸化扰乱了 C-末端结构域与 p53 蛋白其他部分的相互作用,使 p53 蛋白的核心结构域暴露出来,从而解除了 C-末端结构域对核心结构域 DNA 结合活性的抑制作用。同时 Ser-392 的磷酸化还能增强 p53 蛋白四聚体的稳定性^[25]。p53 蛋白也能通过去磷酸化形式调节其活性。在正常生理状态下,p53 蛋白的 Ser-376 被磷酸化,当细胞受到压力刺激时,磷酸化的 Ser-376 可通过依赖于 ATM 的方式去磷酸化,从而增强 p53 蛋白于 14-3-3 蛋白的结合。这种结合可提高 p53 蛋白对序列特异性的 DNA 的亲合力。前面已经提到,外界压力刺激下 p53 蛋白的共价修饰也可在 C-末端以乙酰化的方式进行^[12,26,27],如:PCAF 乙酰化 Lys-320,P300/CBP 乙酰化 Lys-373 和 Lys-382。这些位点的乙酰化都可增强 p53 蛋白序列特异性的 DNA 结合活性。p53 蛋白的磷酸化与乙酰化之间还存在着密切联系。p53 蛋白 N-末端的磷酸化能增强 P300 与 p53 分子的结合,从而促进 P300 乙酰化 p53 蛋白的 Lys-382 位点。通过非共价修饰方式来调节 p53 蛋白的活性则指 p53 分子活性的提高依赖于它与损伤 DNA 之间的相互作用或它与其他蛋白质分子之间的相互作用。p53 蛋白能够通过其 C-末端结构域直接与单链、双链 DNA 碎片和错配 DNA 结合。这种结合将引起 p53 蛋白构象的改变,促使其核心结构域的 DNA 结合活性从 C-末端结构域的负调控中解脱出来。前面已经提到,p53 蛋白与一些蛋白质分子相互作用能增加 p53 蛋白的稳定性,如:cAb1、p300、PARP、WT-1 等。而 p53 分子与另一类蛋白质分子(如:14-3-3、BRCA1、p33^{ING1}、Ref-1 等)相互作用时,则会增强其转录激活活性或序列特异性的 DNA 结合活性。当然,p53 蛋白与某些蛋白质分子的相互作用也可能抑制 p53 分子的转录激活活性,如:hsp70 家族蛋白。

降。Cdc25C 是 cyclin B/cdc2 复合体的磷酸化酶,而 cyclin B/cdc2 对 G2/M 转换至关重要。p53 分子诱导产生的 GADD45 直接作用于 cdc2,破坏了 cyclin B/cdc2 复合体。这两种变化都将导致 G2 期抑制。p53 分子还可能通过诱导 B99 的表达来引起 G2 期抑制。此外,p53 分子对 M 期纺锤体检验点也有一定作用,是阻止 4N 细胞形成所必需的。在阻断细胞周期的同时,p53 分子还激活 DNA 修复系统,对损伤 DNA 进行修复;一旦修复完成,p53 分子的活力就迅速下降,细胞周期恢复。

b. 细胞衰老 近年来对 p53 分子的许多研究都表明,p53 分子不仅能诱导细胞发生可逆的生长抑制,而且也在诱导细胞发生不可逆的生长抑制,引起细胞衰老。

所谓细胞衰老,或者又称为复制性衰老(Replicative Senescence),是指细胞脱离细胞周期并不可逆地丧失增殖能力后进入的一种相对稳定的状态。细胞衰老是正常细胞内在的增殖上限,在此过程中伴随着许多细胞行为及基因表达的改变。它具有其独特性,不同于休眠、终末分化、坏死、凋亡。细胞衰老有三个基本特征:不可逆的生长抑制,细胞仍保留有一些基本的代谢活性,但对有丝分裂原的刺激不敏感;对于诱导细胞程序性死亡的刺激具抗性;细胞功能发生因细胞类型而改变。

随着对细胞复制性衰老研究的深入,其分子机制的阐明成为目前的主要问题。对于 p53 在细胞衰老中的作用,现在得到了一些初步的实验证据。例如,若将 HT1080 纤维瘤细胞株暴露于适当剂量的抗癌药物中就能诱导产生终末增殖抑制,伴随着一些类似于正常细胞衰老的形态学及酶学变化。但如果将 p53 敲除或以 p53 分子的抑制子将其阻断的话,这种类似于衰老的表型就会减少^[32]。在 EJ 膀胱癌细胞(EJ 膀胱癌细胞缺失了有功能的 p53)中大量表达 p53 蛋白,能快速引发 G1 和 G2/M 期的生长抑制,并伴随着 p21 水平的上调,cyclinA、B 和 cdc2 的抑制。48-72 小时之后,p53 分子诱导的生长抑制变得不可逆,细胞表现出衰老表型的形态学特征和生化及亚显微结构的特异标记^[33]。我们实验室在 NIH3T3 细胞中大量表达 p53 蛋白,也诱导了该种细胞的衰老^[34]。这都为 p53 参与了细胞衰老的调控机制提供了直接证据。在对原代细胞的培养研究中同样也获得了令人兴奋的结果。我们在原代培养的人胚胎成纤维细胞中过量表达 p53 蛋白,导致该种细胞提前进入衰老状态(待发表)。这进一

步证明了 p53 与细胞衰老的相关性。

p53 是如何参与细胞衰老过程的调控的呢?人们发现在细胞衰老的过程中 CDK 抑制因子的表达量明显上升,其中较为突出的是 p21 和 p16,由于二者能阻断细胞周期,因此倍受生物学家的瞩目。若以它们为突破口,则有可能找到调控细胞衰老的分子途径。有实验证明,当人的二倍体成纤维细胞(HDFs)丧失生长能力接近衰老时,p21 蛋白的表达水平会急剧上升。而在角质细胞的衰老过程中也同样如此,一进入衰老阶段 p21 的表达量就大大增加。若用同源重组的方法使 p21 失活,则发现 HDFs 避免了衰老^[35]。缺乏 p21 的 HDFs 面对 DNA 受损却无法阻断细胞周期,但其凋亡反应及基因组的稳定性仍未改变。还有人用四环素诱导表达的载体系统在 EJ 人膀胱癌细胞中建立了一个诱导 p21 表达的细胞株。诱导 p21 的表达引起了在 G1 和 G2/M 期不可逆的细胞周期抑制,cdk2 激酶的活性也降低了。此外,p21 的诱导表达还导致了细胞表型特征的改变,具有衰老细胞在形态、生化、亚显微结构上的特征^[35]。以上这些证据为 p21 参与细胞衰老的调控提供了坚实的实验基础。而 p21 又是 p53 分子的靶基因,p53 分子能够转录激活 p21 的表达。因此 p53 可能通过 p21 参与细胞衰老机制的调控。在前文中已讨论过 p53 分子能阻断细胞周期,使细胞进入生长抑制,目前这被认为与细胞衰老密切相关。因为细胞衰老可以认为是一种永久性的生长抑制,所以很可能与外界压力刺激引起的生长抑制有着部分共同的路径,至少在早期可能如此。而在 p53 分子诱导的生长抑制过程中,p21 发挥着极其重要的作用。p21 不仅对于阻断 G1 期至关重要,而且在 S 期和 G2 期的生长抑制中也有着相当影响。所以 p53-p21 这条途径可能是细胞衰老分子机制的重要组成部分。我们的研究还发现,在某些肿瘤细胞系中过量表达 p53 蛋白之所以不能诱导其衰老主要是由于位于 p21 下游的细胞衰老调控途径已经被破坏所致(待发表)。此外,p53 分子还可能通过不依赖于 p21 的途径诱导细胞衰老。

(2) p53 与细胞凋亡^[36]

细胞凋亡是一种高度有序的细胞死亡,在这个过程中细胞将自己分割成由膜包被的凋亡小体而自杀。p53 在其中的作用机制已被详细地研究,多条路径已被确认。p53 分子引起的凋亡通过依赖于转录激活、不依赖于转录激活和转录抑制等几条途径来实现。

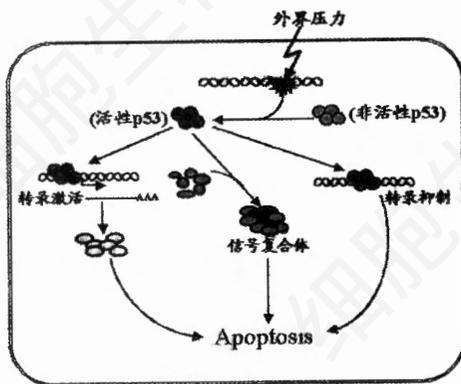


图4 依赖于 p53 分子的细胞凋亡途径
通过依赖于转录激活、不依赖于转录激活和转录抑制等几条途径来实现。

p53 分子能转录激活大量的凋亡相关基因。这些凋亡相关基因可分为两大类,一类是编码调控凋亡信号受体的蛋白,另一类是作用于下游,激活凋亡效应因子的蛋白。p53 分子诱导第一类蛋白的产生,使得细胞对凋亡信号敏感,是一条很有效的促凋亡途径。IGF-BP3 就是通过封锁 IGF-1 的生存信号而诱导细胞凋亡的。p53 分子还能激活一个重要的死亡受体 Fas/Apo-1/CD95^[37]。p53 分子能诱导 Fas/Apo-1 表达,帮助 Fas 从高尔基体转运到膜上。此外,p53 分子还能诱导另一个死亡受体 KILLER/DR5 表达^[38]。在 p53 分子介导的凋亡中,上调这些受体的水平能使细胞对它们相应的配基所传导的凋亡信号敏感。凋亡早期的诱导往往与线粒体的变化有关,而将 p53 分子与线粒体的变化联系到一块的是 p53 分子的一个靶基因 bax^[39]。Bax 蛋白能使线粒体释放出凋亡诱导因子和细胞色素 C,引发 Caspase 活化的级联链,从而引起凋亡。p53 分子影响线粒体的另一条途径是提高 ROS 水平^[40]。PIG3 (p53-induced gene 3) 与 NADPH 氧化还原酶同源,能促进 ROS 的产生。还有一些 p53 分子的靶基因,如 PAG608 它们诱导凋亡的机制还不清楚。总之,大量证据表明转录激活活性在 p53 分子诱导凋亡的功能中起很大作用。

在 RNA 和蛋白质的合成抑制剂存在的情况下,p53 分子仍能诱导凋亡,且缺乏转录激活活性的 p53 蛋白突变体也能诱导凋亡,所以在 p53 分子诱导的凋亡中必然存在着不依赖于转录激活的途径^[37]。E2F-1 被认为可能与 p53 分子诱导的不依赖于转录激活的凋亡有关。还有 p53 蛋白上的富含脯氨酸的区域,对这条途径也很重要。它可能是通

过诱导 ROS 或阻断转录激活介导的生长抑制来实现的。另一个可能的机制,就是与诱导凋亡的蛋白直接作用。例如,螺旋酶 XPB、SPD 或 p53BP2,都可与 p53 分子作用而引起细胞凋亡,但具体机制仍不清楚。

以上是 p53 分子通过蛋白质之间相互作用引起凋亡,而 p53 分子通过转录抑制作用也能诱导凋亡。p53 分子能抑制许多基因的表达,其中包括 bcl-2、IGF-1R、MAP4 (microtubule-associated protein-4)、IMPD (inosine-5'-monophosphate dehydrogenase)、presenilin-1 等,这些分子都有削弱 p53 分子的促凋亡活性的作用。此外,p53 分子还能抑制核糖体基因转录,阻断 RNA 聚合酶 III 介导的转录^[41],这种抑制对生存至关重要的基因的表达也是一条可能的促凋亡途径。

(3) p53 被激活后,细胞在生长抑制与凋亡之间的选择^[42]

如上文所述,p53 的活化既能诱导细胞凋亡又能促进细胞的生长抑制,那么细胞如何在两者之间做出选择呢?这取决于许多因素:细胞类型、癌基因组成、胞外刺激和压力条件的强度、p53 表达的水平及其与特定蛋白的相互作用等。这些因素都会影响 p53 的活性以及细胞对其作出的应答。

不同类型的细胞中凋亡途径有差异,因而细胞对外界压力的反应也就不一样。如:T 淋巴细胞中存在相对完备的凋亡信号传导途径,因而其对凋亡信号较为敏感,外界压力刺激(如 DNA 损伤)往往引起细胞凋亡;而成纤维细胞的凋亡阈值相对较高,同样的压力刺激下却表现为生长抑制。细胞中癌蛋白的表达对 p53 活化后细胞在凋亡和生长抑制中的选择起着重要作用。腺病毒 E1A 蛋白、HPV 的 E7 蛋白等能使 Rb 蛋白(与 G1 期抑制有关)失活,因而表达这些癌蛋白的细胞在 p53 被激活后更易发生凋亡。还有一些癌蛋白能诱导 Mdm2/Hdm2 的表达,从而通过 Mdm2/Hdm2 与 Rb 结合中和 Rb 的效应。同样,表达这些癌蛋白的细胞更易发生依赖于 p53 分子的凋亡。外界压力刺激的强度及与之相应的 p53 蛋白的表达水平也是影响 p53 分子诱导细胞凋亡还是生长抑制的重要因素。高强度的压力刺激往往引起 p53 蛋白水平的大幅度上升并最终导致细胞凋亡,相反则引起细胞生长抑制。如:大量的 DNA 损伤,诱导高水平的 p53 蛋白并引起细胞凋亡;少量的 DNA 损伤诱导相对较低水平的 p53 蛋白,从而导致细胞的生长抑制并同时激活细胞的 DNA 修复

系统以完成 DNA 损伤的修复。细胞接受到的生长存活信号对凋亡信号的作用起着负调控作用,因而它也是影响 p53 分子诱导细胞凋亡或生长抑制的重要因素。许多研究结果表明:生长存活信号传导途径能通过 Bcl-2 家族蛋白交流对 p53 分子诱导的细胞凋亡起抑制作用^[43]。

综上所述,p53 分子在维持细胞基因的稳定性,抑制细胞畸变中起着及其重要的作用。通过近 20 年的研究,人们对 p53 分子的作用机制已有了一定程度的了解,但在许多具体的环节上(如:p53 分子诱导细胞衰老的具体途径,正常生理条件下 p53 分子调控细胞基因组复制、重组、修复的方式等等)尚需更深入的研究。

摘 要

有关 p53 蛋白的研究,近年来开展得极为广泛。p53 蛋白作为一种极其重要的肿瘤抑制子不但在细胞凋亡和细胞生长抑制中起着重要的作用,而且还参与了细胞衰老的调控,并与细胞分化关系密切。本文对当前在有关 p53 分子研究方面取得的成果进行了综述,希望它有助于这方面研究工作的进一步开展。

参 考 文 献

- [1] Lane D P. and Crawford L V. ,1979, *Nature*, **278**:261 - 263.
- [2] Baker S J. et al. ,1989, *Science*, **244**:217 - 221.
- [3] Sabapathy K. et al. ,1997, *EMBO J*, **16**:6217 - 6229.
- [4] Zhu J. et al. ,1998, *JBC*, **273**:13030 - 13036.
- [5] Ruaro E M. et al. ,1997, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **94**:4675 - 4680.
- [6] Gorina S. and Pavletich N P. ,1996, *Science*, **274**:1001 - 1005.
- [7] McLure K G. and Lee. P. K. ,1998, *EMBO J*, **17**:3342 - 3350.
- [8] Mateu M G. and Fersht A R. ,1998, *EMBO J*, **17**:2748 - 2758.
- [9] Stommel J M. et al. ,1999, *EMBO J*, **18**:1660 - 1672.
- [10] Zhou X. et al. ,1999, *Cancer Research*, **59**:843 - 848.
- [11] Hoffmann R. et al. ,1998, *Biochemistry*, **37**: 13755 - 13764.
- [12] Gu W. and Roeder. R. G. ,1997, *Cell*, **90**:595 - 606.
- [13] Mummenbrauer T. et al. ,1996, *Cell*, **85**:1089 - 1099.
- [14] Ashcroft M. et al. ,2000, *Molecular and Cellular Biology*, **20**:3224 - 3233.
- [15] Haupt Y. et al. ,1997, *Nature*, **387**:298 - 303.
- [16] Prives C. ,1998, *Cell*, **95**:5 - 8.
- [17] Shieh S. et al. ,1997, *Cell*, **91**:325 - 334.
- [18] Woo R. A. et al. ,1998, *Nature*, **394**:700 - 704.
- [19] Canman C. E. et al. ,1998, *Science*, **281**:1677 - 1679.
- [20] Zhang Y. et al. ,1998, *Cell*, **92**:713 - 723.
- [21] Pomerantz J. et al. ,1998, *Cell*, **92**:713 - 723.
- [22] Stott F. J. et al. ,1998, *EMBO J*, **17**:5001 - 5014.
- [23] Webley K. et al. ,2000, *Molecular and Cellular Biology*, **20**(8):2803 - 2808.
- [24] Lambert P. F. et al. ,1998, *JBC*, **273**:33048 - 33053.
- [25] Huang C. et al. ,1999, *JBC*, **274**:12229 - 12235.
- [26] Gu W. and Roeder R. G. ,1997, *Cell*, **90**:595 - 606.
- [27] Luo J. et al. ,2000, *Nature*, **407**:377 - 381.
- [28] Gao Y. et al. ,2000, *Nature*, **404**:897 - 900.
- [29] Beneke R. et al. ,2000, *Molecular and Cellular Biology*, **20**:6695 - 6703.
- [30] Lozano G. and Elledge S. J. ,2000, *Nature*, **404**:24 - 25.
- [31] Innocente S. A. et al. ,1999, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **96**:2147 - 2152.
- [32] Chang B. et al. ,1999, *Oncogene*, **18**:4808 - 4818.
- [33] Sugrue M. M. et al. ,1997, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**:9648 - 9658.
- [34] Hu J. et al. ,2000, *Chinese Science Bulletin*, **21**:2306 - 2310(Chinese version).
- [35] Brown J P. et al. ,1997, *Science*, **277**:831 - 833.
- [36] Vousden K. H. ,2000, *Cell*, **103**:691 - 694.
- [37] Bennett M. et al. ,1998, *Science*, **282**:290 - 293.
- [38] Wu GS. et al. ,2000, *Adv Exp Med Biol*, **465**:143 - 151.
- [39] Mccurrach M. E. et al. ,1997, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **94**:2345 - 2349.
- [40] Polyak K. et al. ,1997, *Nature*, **389**:300 - 305.
- [41] Cairns CA et al. ,1998, *EMBO J*, **17**:3112 - 2123.
- [42] Sionov R. V. et al. ,1999, *Oncogene*, **18**:6145 - 6157.
- [43] Ilic D. et al. ,1998, *JCB*, **143**:547 - 560.

Cell Research 出版刊期变更通知

为进一步缩短出版周期,增加期刊信息量,经科学技术部发函,国科财字[2001]45号文批准,Cell Research 将于2002年起由季刊改为双月刊。为配合邮局本年度预定发行时间计划,本刊2002年内采取过渡变更出版方式,即:上半年3月/6月按原计划出版第1、第2期;下半年9月底出版第3、第4期(合订本),由邮局发行;12月底出版第5、第6期(合订本),由主办单位发行,需要者请直接与编辑部联系订购。2002年定价:35元/期,210元/卷(全年)。2003年起将正式改出双月刊,邮局统一发行,邮发代号:4-645。ISSN 1001-0602,CN 31-1568。联系地址:上海市岳阳路320号,邮编:200031,中科院上海生命科学研究院生化与细胞所 Cell Research 编辑部,电话:021-64315030-2162,传真:021-64335945,e-mail:cellres@summ.shncn.ac.cn 欢迎投稿和订阅。