

磷酸化调节作用

据信许多细胞的能动性是由肌动蛋白激活的肌球蛋白的 ATP 酶活性操纵的。自从报道血小板肌球蛋白的磷酸化作用增加了由肌动蛋白激活的 ATP 酶活性后的十年间,从许多不同种脊椎动物非肌肉细胞的肌球蛋白中也得到了相似的结果。这提示肌球蛋白轻链磷酸化程度的改变代表了用于启动或关闭脊椎动物非肌肉细胞中此酶活性的广泛调节机制。但 Wagner 和 George 用小牛胸腺肌球蛋白做实验材料,对如此简单地解释磷酸化作用的效果提出了质疑。他们分别测定了胸腺肌球蛋白经磷酸化作用与未经磷酸化作用时由肌动蛋白激活的 ATP 酶活性的最大速率($V_{\max}$)以及产生 $1/2 V_{\max}$ 所需的肌动蛋白浓度 K_{app} 。

令人惊奇的是轻链磷酸化作用使 K_{app} 减少 15 至 20 倍,但并不影响 $V_{\max}$ 。因此未经磷酸化作用的轻链可被看成是肌动蛋白激活的 ATP 酶的竞争性抑制剂。在低浓度肌动蛋白时,磷酸化作用减缓了这一抑制作用,于是刺激了肌动肌球蛋白的 ATP 酶活性。然而随着肌动蛋白浓度的增加,它表现出竞争性并增加了克服未经磷酸化作用的轻链抑制作用的能力,直到肌动蛋白浓度达足够高时($>6\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$),经磷酸化作用和未经磷酸化作用的肌球蛋白水解 ATP 才达到相似速率(接近 $V_{\max}$)。推测体内非肌肉细胞内大约有 $1-10\text{mg} \cdot \text{ml}^{-1}$ 的肌动蛋白,但细胞局部肌动蛋白丝的有效浓度尚不知道。肌球蛋白的酶活性、免疫交叉反应性、肌丝排列和同工酶调节等方面的特性与其它组织的蛋白质有所不同,所以胸腺细胞肌球蛋白可能是一个特例。了解这些差异是否反映了非肌肉细胞、平滑肌细胞和骨骼肌细胞收缩系统间存在生理意义上的差异将是十分有意思的。

与之有关的另一个问题是从胸腺或从其它脊椎动物非肌肉组织来的肌球蛋白的磷酸化作用是否能调节细胞的能动性(不是指酶活性和肌丝形成)。测定沿肌动蛋白肌丝束上包被肌球蛋白的“串珠”运动将有助于解决这一难题。Seller 等已证明轻链的磷酸化作用调节着鸟类砂囊细胞中包被肌球蛋白的“串珠”沿肌动蛋白丝的移位,而且细胞能动性与 ATP 酶活性两者间有高度相关性。

非肌肉细胞中的某些肌动蛋白结合蛋白对调节能动性也起一定作用。原肌球蛋白似乎模拟轻链磷酸化作用,能引起非磷酸化作用的胸腺肌球蛋白的 K_{app} 大幅度降低到类似磷酸化肌球蛋白的 K_{app} 水平,说明即使在肌动蛋白浓度很低时未经磷酸化作用的肌球蛋白能同样引起含原肌球蛋白的细胞区域性运动。肌动蛋白丝含有原肌球蛋白和肌钙蛋白,只有在 Ca^{2+} 存在时才能激活未经磷酸化作用的肌球蛋白 ATP 酶活性。与此相反,磷酸化的胸腺肌球蛋白用肌动蛋白-肌钙蛋白-原肌球蛋白刺激 ATP 酶活性时对 Ca^{2+} 不敏感。但不知是否非肌肉细胞存在肌钙蛋白。为了说明非肌肉细胞中肌球蛋白的功能,可在活细胞内注入微量对肌动蛋白激活的肌球蛋白 ATP 酶活性的特异性抑制抗体,用此方法处理细胞能抑制胞质分裂但不能抑制有丝分裂。应用特异抑制活细胞磷酸化作用的探针(如肌球蛋白激酶抗体)也能同样地阐明许多细胞在以肌动肌球蛋白为基础的运动活性调节过程中这种磷酸化修饰所起的作用。

[Nature, 320(6061): 215—216, 1986.]

中国协和医科大学 曹锡清节译]