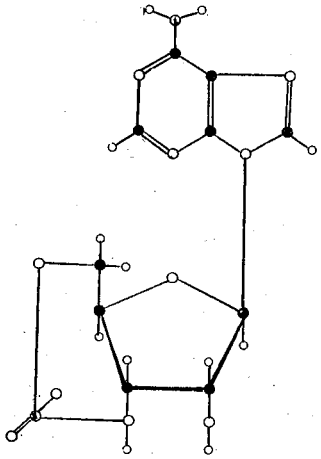
諾貝爾獎下的環狀腺嘌呤核苷單磷酸

This comparatively small molecule is a "second messenger" between a hormone and its effects within the cell. A low level of cyclic AMP in the cell may account for one type of cancerous cell growth.

by Ira Pastan

■王長德譯



圖一

圖解：環狀腺嘌呤核苷單磷酸的構造，係由核糖、腺鹼及磷酸各一分子結合而成，由Sutherland等人於一九五八年分離出來

㈠作者簡介：Ira Pastan 現為美國國立癌症研究中心分子生物實驗所主任。

㈡譯文來源：SCIENTIFIC AMERICAN （一九七二年八月份）。

㈢譯者前言：

一九七一年諾貝爾生理醫學獎得主Sutherland博士在學術上最大的成就，為確立了「環狀腺嘌鈴核苷單磷酸」(Cyclic AMP) 在生化反應中的重要地位；經過他的研究，肝醣分解作用(Glycogenolysis)的機轉終於眞象大白。本文即為解說Sutherland博士所發現的經過及現今環狀腺嘌呤核苷單磷酸與癌變的關係。因環狀腺嘌呤核苷單磷酸與身體裏很多酶化反應，荷爾蒙的作用及癌細胞的形成很有關係，我們拭目以待，但願經由環狀腺嘌鈴核苷單磷酸的研究，不僅在生物進化的問題上會有重大的發現，更重要的是從此發展出抗癌藥劑，好為千萬患者帶來一線曙光！

㈣譯文：

在活細胞裏進行的化學反應要受一種大分子的催化，我們稱此大分子為酶。假如細胞內各式各樣的酶都以高速作業，勢必造成一片混亂，於是演變出許多控制酶作業速度的機構來。在兩個相去甚遠的有機體中一細菌和人一存有一種環狀腺嘌呤核苷單磷酸的小分子(Cyclic-3',5'-adenosine monophosphate)，擔任著調節各種酶化反應速度的要職。我們稱它為環狀是因為安排在此磷酸基上的原子係成一環狀，見圖㈠。環狀腺嘌呤核苷單磷酸在人類和其它動物身上的功用是：在儲藏醣類、脂肪的細胞裏調節酶化反應 (Chemical messenger)；它也有表現出控制基因活動的性質。而且，在細胞未生癌變之前導致其生長無法控制的，很可能就是由於環狀腺嘌呤核苷單磷酸供應不適當的結果。

約在二十五年以前，Earl W. Sutherland Jr.博士首先在華盛頓大學發現環狀腺嘌呤核苷單磷酸。因為這個發現他獲得了一九七一年的生理學和醫學之諾貝爾獎。Sutherland博士當時想找出腎上腺荷爾蒙(Adrenalin or Epinephrine)經過那些步驟來刺激循環系統內血糖的增加，這是一個大家熟知的生理反應，疼痛、發怒、恐懼時皆有此反應，藉以供給能量起而抵抗或是逃之夭夭。該反應並非一蹴可幾；肝醣 (Glycogen) 存於肝臟，是呈聚合方式的葡萄糖 (Polymeric)，一旦需要時，經過一連串的步驟和中間產

物，就可轉變成葡萄糖送進血流。Sutherland 博士發現：只有剛開始是經過腎上腺荷爾蒙的作用（由 Glycogen→Glucose-1-Phosphate），而實際上此作用得以完成是經磷酸化酶 (Phosphorylase) 的催化；Sutherland 博士在肝研碎液裏觀察磷酸化酶的活性，發現腎上腺荷爾蒙可提高此酶的作用。

Sutherland博士開始對磷酸化酶作更細節的研究，發現此酶是以兩種方式存在：一種是能迅速化解肝醣（即磷酸化酶 a），另一種則對肝醣不起任何作用（即磷酸化酶 b）；由此活性酶轉成鈍性酶，只要由磷酸化酶分子上移走無機磷即可，此步也由一不太重要的酶來催化（註一）。這正說明了爲何酶分子構造上隨便小小的一個變動就可改觀整個分子的活性，值得吾人注意再三！

後Sutherland 博士首先在 Walter D. Wasilate 合作下，發現肝裏尚存一「磷酸化酶 b 激酶」(Phosphorylase b kinase)，能把磷酸化酶的鈍化態激活成活化態；由此鈍化態恢復成活化態，加上個失去的磷就成了；而此磷的供給者，是來自與環狀腺嘌呤核苷單磷酸構造很相近的腺嘌呤核苷三磷酸 (ATP)。而就在當時，華盛頓大學的 Edwin G. Krebs 和 Edmond H. Fischer 在肌肉組織裏也找到磷酸化酶 b 激酶，此激酶專用於腺嘌呤核苷三磷酸提供磷之用（註二）。

確立這兩種磷酸化酶之後，Sutherland 博士等人又知道肝醣分解作用的速度與活性磷酸化酶的含量成一函數關係。Sutherland 和 Theodore W. Rall 又把肝細胞材料磨碎，加進腎上腺荷爾蒙，他倆發現：儘管肝細胞有所破壞，該荷爾蒙仍能增加酶的活性。這個試驗雖然簡單，却意義重大。因爲從來還沒見過一個荷爾蒙能在四分五裂的細胞裏繼續發揮它的功能。一旦能在這樣的材料下實驗，研究人員可一次一個地從事各個不同細胞組成的「滴定」，好決定出何者是由什麽荷爾蒙來控制。

雖說腎上腺荷爾蒙可提高肝研碎液中磷酸化酶的活性，而 Sutherland 博士等人也知道磷酸化酶存於肝細胞質裏，但當他們把腎上腺荷爾蒙加進只含有細胞質的材料時，却沒見到磷酸化酶的活性有所增加。（譯按：各位看到此處請試想一下爲什麽沒有增加？若你能找出原因，能否更進一步設計一個實驗來證明？作完你的「頭腦體操」，再與諾貝爾獎得主Sutherland 所用方法比較看看……）。

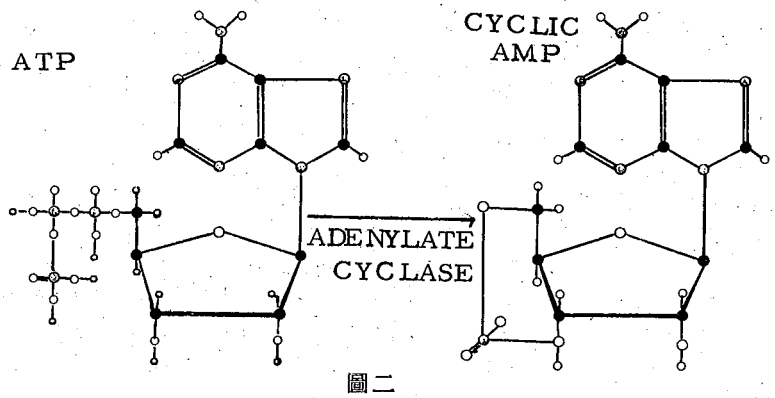
可見該荷爾蒙一定還對肝細胞的其它組成有所作用。終於他們發現了細胞膜就是！到底該荷爾蒙對細胞膜有何作用？爲了找出這個答案，Sutherland 博士採用了生化研究上常用到的技倆。他把細胞膜（取裏不含磷酸化酶）與腎上腺荷爾蒙配成混合液，經過一段時間的保溫反應後，將反應液煮沸，希望所加的熱量能夠把胞膜中足以和腎上腺荷爾蒙反應的各種酶加以摧毀。當他把這已變性的混合液再加進不具細胞膜、但含有磷酸化酶的細胞碎液時，該酶的活性增加了！可見起初放在保溫器的那段期間裏，腎上腺荷爾蒙已與細胞膜彼此作用，和細胞膜上的某種酶產生出一「抗熱因子」（A heat-stable factor) 來協助磷酸化酶活性之提高。但由於此一「抗熱因子」產量太少，當時無法鑑定。

於是，Sutherland 博士大量收集這些因子，看看它們是否屬於核苷酸 (Nucleotides) 這群小分子。然而，沒有一樣弄出結果。他寫信給美國國立健康研究所的 Leon A. Heppel，該 Heppel君發明了很多製作和鑑定核苷酸的方法。Sutherland 博士向他求教要用多少酶才能把核苷酸拆開，好作鑑定。而這封信眞是無巧不成書……。

因Heppel有一習慣，就是將不需要立即回覆的信件堆在桌上，然後把這幾天的來信用紙蓋起來，每隔幾個月他再整理一次桌子。他把這封信剛好放在 David Lipkin來信的下層；華盛頓大學的David Lipkin 是Heppel的朋友，以前同過事，在他健談的來信中有這麽一段：用氫氧化銀溶液處理腺嘌鈴核苷三磷酸時得到一種不比尋常的核苷酸。（譯按：即環狀腺嘌鈴核苷單磷酸，註三。）

Heppel現在還記得那個禮拜六在辦公室整理桌子，看到Sutherland 和 Lipkin 的信放在相連的兩層紙上，就順手把兩個人的來信重新看過。Heppel 覺得好像他們兩位都分離出同一樣東西，因此進一步讓 Lipkin 與 Sutherland 聯絡。Lipkin 的化學合成法很容易造出大量的核苷酸，當可輕易合成環狀腺標呤核苷單磷酸（與天然構造沒有兩樣）。用此法亦可大量合成環狀腺標呤核苷單磷酸從事實驗。（譯按：科學的發明常造就於偶然，於此可見一斑！）

既然環狀腺嘌呤核苷單磷酸能在不含細胞膜的製液內增加磷酸化酶的活性，將此特有的「滴定能力」（Demonstrated ability) 善加利用，Sutherland 等人能夠量出有多少的環狀腺嘌呤核苷單磷酸出現在各類不同的細胞裏。他們發現：環狀腺嘌呤核苷單磷酸在細胞內的含量夠不上腺嘌呤核苷三磷酸的千分之一；在細胞所含水中，環狀腺嘌呤核苷單磷酸與腺嘌呤核苷三磷酸所佔之比爲百萬分之一對千分之一。雖然環狀腺嘌呤核苷單磷酸的份量微不足道，但却實實在在出現在每



圖解：細胞膜裏的腺甘酸環化酶，經過荷爾蒙的刺激進入細胞質，使細胞質中許多的腺嘌呤核甘三磷酸轉變成環狀腺嘌呤核甘單磷酸。

圖二

個所檢驗的有機體中，自細菌、海裏的蝦卵到人類都有。在哺乳動物身上，形形色色的體細胞中幾乎都有它的存在。Sutherland 等人繼續「滴定」許多特殊組織——能經由荷爾蒙的刺激分泌出不同的物質，發現這些組織細胞暴露在荷爾蒙下沒有多久，胞內環狀腺嘌呤核甘單磷酸的濃度就拉高了。尤有甚者，如果把這些組織細胞只放在環狀腺嘌呤核甘單磷酸或某衍生物中（要能迅速滲入細胞者），這些組織細胞一樣能有分泌作用。

環狀腺嘌呤核甘單磷酸是腺標鈴核甘三磷酸經過一特殊的「腺甘酸環化酶」(Adenylate cyclase) 作用後形成，此酶位於細胞膜內。正常情況下此酶活性低，而由腺嘌呤核甘三磷酸轉變成環狀腺嘌呤核甘單磷酸之生成率也低。荷爾蒙本身屬於「第一媒介」(First messenger)，當它被分泌出來，隨著血液循環，最後附着在「標的細胞」(Target cell) 之原生質膜，嵌定在「專一性感受體」(Specific receptor) 上。甲狀腺細胞有種能「認識」甲狀腺刺激荷爾蒙(Thyrotropin)的感受體群（甲狀腺刺激荷爾蒙由垂體前葉分泌）。腎上腺皮質細胞也有種能「認識」腎上腺皮質刺激荷爾蒙 (Adrenocorticotropin) 的感受體，其它的標的細胞以此類推，見圖㈢。荷爾蒙在「專一感受體」上的嵌定增加了細胞膜內腺甘酸環化酶的活性，如何會這樣却不得而知。不管怎麼說，環狀腺嘌呤核甘單磷酸之產生，完全是經由胞內腺嘌呤核甘三磷酸大量利用之結果。然後環狀腺嘌呤核甘單磷酸，擔任「第二媒介」(Second messenger)，擴散到整個細胞內來「指導」細胞行特殊的反應。例如，甲狀腺細胞接受「指導」後能分泌更多的甲狀腺素 (Thyroxine)，一個腎上腺細胞接受「指導」後則能製造、分泌類固醇荷爾蒙 (Steroid hormone)。更由於環狀腺嘌呤核甘單磷酸的「指導」(Instruction)，貯於肝細胞的肝醣變成了葡萄糖，見圖㈣。

因爲環狀腺嘌呤核甘單磷酸是這樣一個有力的細胞功能調節劑，故細胞本身必須對此調節劑的濃度有所控制才行。在大多數細胞中，此項控制得以完成，其來有自：㈠調節環狀腺嘌呤核甘單磷酸的合成速率。㈡一個或多個磷酸雙酯酶 (Phosphodiesterases)之作用。環狀腺嘌呤核甘單磷酸可被此酶水解爲5′-AMP（原爲Cyclic-3′,5′-AMP而失掉原有的作用（註四）。這種可使環狀腺嘌呤核甘單磷酸失去活性的分解酶（Degradative enzyme）在細胞內的存量並不保持一定，只要胞內環狀腺嘌呤核甘單磷酸的濃度提升，超過了幾分鐘，更多的磷酸雙酯酶馬上就趕造出來（註五）。㈢環狀腺嘌呤核甘單磷酸濃度也可經由細胞膜裏擴散作用得到控制，如細菌和一些動物組織即是。

Krebs 早期與Fischer 工作，完成肌肉中磷酸化酶其活性、鈍性之存在方式。一九六八年 Krebs 根據這個能指出環狀腺嘌呤核甘單磷酸在活化磷酸化酶時所扮演的角色。與 Donal Wash 工作時，Krebs 又發現環狀腺嘌呤核甘單磷酸還與另一「蛋白質激酶」(Protein kinase) 連在一起，這酶在環狀腺嘌呤核甘單磷酸沒出面前原是不活性的。然後此活化了的激酶再把一相關的磷酸化酶激酶加以催活，這是最後第二個去催活磷酸化酶的酶。結果，肌肉裏的肝醣被分解了，過程與肝細胞內進行者相同。

爲了滿足有機體的需要，必須消耗肝醣。但合成新的肝醣是需要能量的，爲「撙節能源」起見，有一肝醣合成酶(Glycogen synthetase) 可促進肝醣的合成，與磷酸化酶或其他的酶一樣，此肝醣合成酶也有活性鈍性之分。然而，就在一些環狀腺嘌呤核甘單磷酸活化肝醣分解作用之同時，另一批環狀腺嘌呤核甘單磷酸則從事肝醣合成酶的鈍化。

儲藏肝醣的細胞有責任供應葡萄糖給饑腸轆轆的有機體，同理，儲藏脂肪的細胞也該盡供應脂肪酸之責。脂肪酸是以三酸甘油脂(Triglyceride) 的方式儲藏在脂肪細胞內，佔脂肪細胞含量百分之九十。而最先發動脂肪分解的又是環狀腺嘌呤核甘單磷酸；好比在肌肉裏，對任何幾個荷爾蒙送來的刺激，見圖㈤，脂肪細胞

圖解：荷爾蒙及其標的細胞舉例。各類荷爾蒙作用有一點相同，即都會引起標的細胞其環狀腺嘌呤核甘單磷酸濃度的昇高。一般認爲，儘管環狀腺嘌呤核甘單磷酸濃度猝然拉高，其所「指導」的反應仍可隨時準備就緒，派上用場！

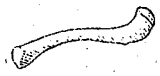
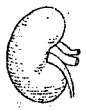
內的環狀腺嘌呤核甘單磷酸皆能有所反應，這樣就活化了蛋白質激酶，再由蛋白質激酶賦活第二出場之三酸甘油脂解脂酶(Triglyceride lipase)。當三酸甘油脂解脂酶被激活後就把貯藏的三酸甘油脂逐步分解成游離脂肪酸。此地要注意的是除了在脂肪組織和肌肉組織有蛋白質激酶外，很多組織也有；據云亦有由腺嘌呤核甘三磷酸發動的酶(ATP-powered enzymes)，來參與環狀腺嘌呤核甘單磷酸許多其他的作用。

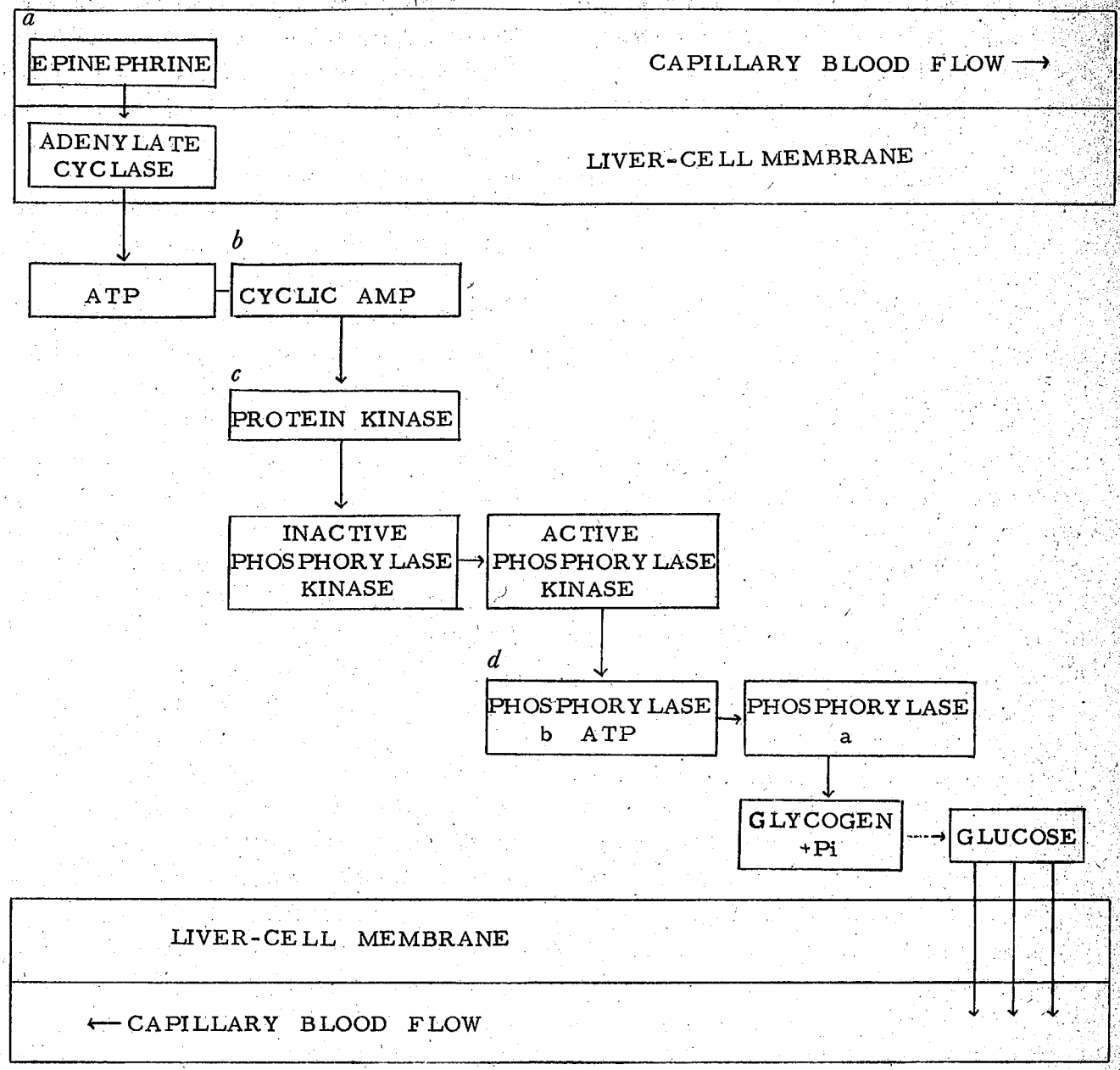
環狀腺嘌呤核甘單磷酸除了上面各項功用外，又發現它可刺激基因的「訊碼」(Genetic information)。但在動物細胞內如何完成尚不清楚。目前，幾乎全部有關基因活動的研究，都是在單一的微生物體進行——腸裏常見的大腸桿菌。分子生物學家(Molecular biologist)選擇此單體的微生物從事基因研究，是有很多夠好的理由，其中之一是大腸桿菌的DNA只含有一萬個基因，而一典型動物細胞之DNA就含有一千萬個基因。

一九六五年，Sutherland 和另一位同事Richard Markman確立大腸桿菌內存有環狀腺嘌呤核甘單磷酸。在這以前，已經知道環狀腺嘌呤核甘單磷酸能控制細胞內種種生化過程，在國立健康研究所的Robert Perlman和我（本文作者：Ira Pastan)那時就推想它一定在細菌體裏扮演某種重要角色。是怎樣的一個角色呢？

有兩個綫索：第一，沒有葡萄糖

圖三

TISSUE	HORMONE	PRINCIPAL RESPONSE
FROG SKIN 	MELANOCYTE-STIMULATING HORMONE	DARKENING
BONE 	PARATHYROID HORMONE	CALCIUM RESORPTION
MUSCLE 	EPINEPHRINE	GLYCOGENOLYSIS
FAT 	EPINEPHRINE	LIPOLYSIS
	ADRENOCORTICO-TROPHIC HORMONE	LIPOLYSIS
	GLUCAGON	LIPOLYSIS
BRAIN 	NOREPINEPHRINE	DISCHARGE OF PURKINJE CELLS
THYROID 	THYROID-STIMULATING HORMONE	THYROXIN SECRETION
HEART 	EPINEPHRINE	INCREASED CONTRACTILITY
LIVER 	EPINEPHRINE	GLYCOGENOLYSIS
KIDNEY 	PARATHYROID HORMONE	PHOSPHATE EXCRETION
	VASOPRESSIN	WATER REABSORPTION
ADRENAL 	ADRENOCORTICO-TROPHIC HORMONE	HYDROCORTISONE SECRETION
OVARY 	LUTEINIZING HORMONE	PROGESTERONE SECRETION



圖四

圖解：腎上腺荷爾蒙由血行循環到肝細胞。肝細胞膜裏有一種叫「腺苷酸環化酶」(Adenylate cyclase) 的經過腎上腺荷爾蒙的刺激進入細胞質，使細胞質中許多的腺嘌呤核苷三磷酸(ATP) 轉變成環狀腺嘌呤核苷單磷酸。在環狀腺嘌呤核苷單磷酸的作用下，蛋白質激酶 (Protein kinase) 活性增加，促使磷酸化酶激酶(Phosphorylase kinase) 由鈍性 (Inactive) 變爲活性 (Active) 。磷酸化酶b(Phosphorylase b) 在此活性磷酸化酶激酶催化下，結合腺嘌呤核苷三磷酸形成磷酸化酶 a(Phospharylase a) 。磷酸化酶 a 進行最後一步催化工作，使肝醣分解成葡萄糖。因肝醣呈非水溶性，故普通情形下存於肝細胞中，一旦分解爲葡萄糖後，則呈水溶性，故能滲出肝細胞膜進入血行。此過程稱爲肝醣分解作用。

的大腸桿菌培養基，環狀腺嘌呤核甘單磷酸的濃度就低。第二，像這樣的培養基，只能合成很小量的幾種酶，以數催化醣類代謝之需（葡萄糖除外）；此種因缺少葡萄糖所產生的「細胞酶化壓低現象」(Inhibition) 稱爲「葡萄糖效應」(Glucose effect) 。衡連此二線索，我們可以這樣說，環狀腺嘌呤核甘單磷酸是一個所謂的「化學開關」(Chemical switch) ；倘若它以適當的濃度出現於大腸桿菌，它就可以誘活有關基因，透過相關基因其「訊碼」的指示來合成缺少的酶。爲了考驗這個推想，我們把環狀腺嘌呤核甘單磷酸加進已受制的大腸桿菌培養基（沒有葡萄糖），結果發現其中細胞除了能代謝種種其它養料外，尙能對麥芽糖、乳糖、亞拉伯膠糖 (Arabinose) 進行代謝。

在基因線上工作的因子可催動「傳信者 RNA」(Messenger RNA) 的合成，而實際上却是「出產」DNA 基因所含的指示；傳信者 RNA 把造酶所需的指示帶到核糖體 (Ribosome) 。這一次在我們的實驗室裏分離出一突變的大腸桿菌，它缺乏合成環狀腺嘌呤核甘單磷酸所需之「細胞膜酶」(the Cell-membrane Enzyme ，按，腺甘酸環化酶）。奇怪的是該突變細胞竟可生活；顯然環狀腺嘌呤核甘單磷酸對生存來說並非絕對重要！我們接著做下一個實驗，選擇突變種系的培養基，內含已知量的兩種傳信者RNA ，爲代謝乳糖及半乳糖所必需。當我們把環狀腺嘌呤核甘單磷酸加進此突變種培養基內，發現此兩種傳信者RNA 的量增加起來，但不影響細胞其它基因之表現。（譯按：至於如何會增加起來及其機轉因限於篇幅當另闢專文逐譯。）

細胞裏有那麼多不同的功用都是在這獨一無二的環狀小分子控制之下，着實令人注目！視覺刺激過程中也少不了它，眞夠「瞧」得了！它還調節某些變形虫的集合運動 (Aggregation) 其目的在完成繁複的生殖過程（註六）。此分子「多才多藝」，很好的兩個例子特爲證明：一是分解肝醣及脂肪需要它，另一則爲基因的「傳訊作用」(Transcription ， 註七）也需要它。分解作用需要酶外且有賴於蛋白質磷酸化 (Protein Phosphorylation) 之成功；在大腸桿菌基因的「傳訊」過程中不需要蛋白質磷酸化。此小分子在動物細胞內大部分的作用仍在探索研究之中。

要解釋某些疾病的特性，異常濃度的環狀腺嘌呤核甘單磷酸則是最好的註腳！且看：霍亂的細菌能產生一種毒素，刺激腸粘膜細胞分泌大量的塩類和水，引起脫水；該毒素首先刺激腸粘膜細胞積聚過量的環狀腺嘌呤核甘單磷酸，從而誘引細胞傾全力滲出 H_2O,Na^+, Cl^- 等，若不加遏止則「死而後已」（註八）！

在我們自己實驗室裏頗感興趣的是去了解正常細胞和癌細胞之間有何不同。因爲癌細胞自成一無法控制的生長集團，不能再執行原來組織特有的功能。依我們看來，它們一些不正常的地方很可能就是無法積聚正常濃度的環狀腺嘌呤核甘單磷酸所致。同事 George Johnson和我開始研究這項可能性。

通常此類研究用的材料是纖維母細胞(Fibroblast)，這種細胞爲形成結締組織所必須的成分，常取自小鷄、老鼠或其它動物的胚胎，並且可以在培養液裏生長。經過一段時間，在一相當於血清成分的培養基裏，胚胎細胞以結締組織中正常纖維母細胞的姿態出現，可在培養皿或瓶內生長且可予控制。當這些培養細胞與產癌病毒或起癌性化合物碰到一塊就開始不正常的生長，現出腫瘤的樣子，一旦接種到適當的宿主，它們通常都會長出腫瘤。培養基內正常細胞變成癌細胞（腫瘤）的過程稱之爲「癌變」(Transformation) 。發生癌變的細胞，其特性：㈠在表面上看來是加速性生長。㈡對於培養皿面有較鬆的粘稠性。㈢如特大號分子粘多糖類（Mucosaccharides)之生成率發生改變。㈣與某些促進凝集的植物蛋白相遇會成塊狀。

現在已生癌變的細胞，若生長在環狀腺嘌呤核甘單磷酸裏，則：㈠有返回正常的傾向。㈡它們會開始長得慢一點。㈢與培養皿面要多黏得牢些。㈣與促進凝集的植物蛋白相遇不太成塊狀。㈤表面上看起來時時變回正常。據我們現在所知，此種倒行回來的形態學變化，僅僅發生在胚胎細胞及那些來自結締組織的細胞；其它種類細胞所生之腫瘤並沒有此「特權」。

無論如何，此種「棄邪歸正」的變化告訴我們，發生癌變的細胞，可能含有異常低濃度之環狀腺嘌呤核甘單磷酸。我們的一位工作同仁 Jack Otten 就此可能加以檢討，他發現：接種勞司氏肉瘤病毒 (Rous sarcoma ，註九）給小鷄胚胎細胞，引起癌變之後，其所含環狀腺嘌呤核甘單磷酸要比正常者少得多。我們當時還不能確定的是已生癌變的細胞：先出現不正常的外觀呢抑是先出現低濃度的環狀腺嘌呤核甘單磷酸？

爲了解決這個問題我們亟需一能使細胞快速癌變的方法。我的一位同事，現任職美國國立癌症研究中心的 John Bader 爲我們分離出好幾種突變的勞司氏肉瘤病毒，能令細胞快速發生癌變。例如，小鷄胚胎細胞接種上此突變種病毒時只要該培養基保持四十點五度（攝氏）就可出現正常的外觀。但若降到三十六度，細胞就很快發生癌變。

我們將此對溫度敏感的病毒作成培養基，並讓它保持正常的溫度。再把其中一些培養基加進某強勁的環狀

腺嘌呤核苷單磷酸衍生物，而另一些則不加，然後統統放入保溫器中。加進環狀腺嘌呤核苷單磷酸的培養基在達到癌變的階段時，我們馬上把溫度降低，這些培養基細胞看起來一直正常了一段時間。沒有加的培養基，一旦溫度降低，不出幾小時就有癌變的特徵出現，見圖㈤。

Otten把在低溫下易生癌變的細胞、定量其天然環狀腺嘌呤核苷單磷酸的濃度，發現只須二十分鐘過後，該濃度就降下很多；且早在細胞開始出現癌變的外觀之前！

於是懸疑隨之而來……

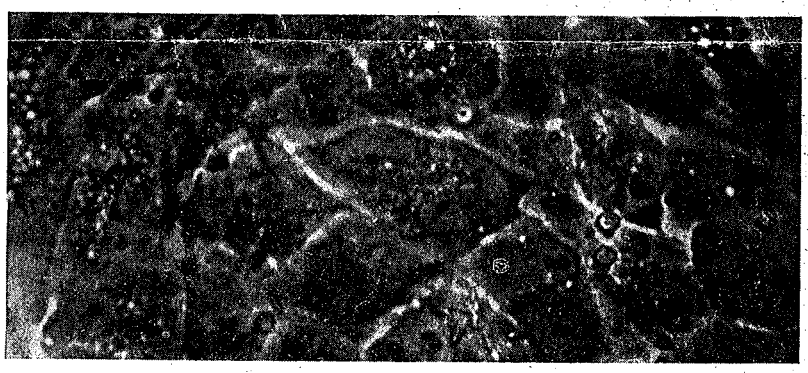
㈠是否該現象只限於結締組織所生之腫瘤？

㈡癌變細胞中，有多少不正常的性質發端於低濃度環狀腺嘌呤核苷單磷酸？

㈢是不是有其它的腫瘤病變、起癌性化合物，能同樣地降低細胞環狀腺嘌呤核苷單磷酸之供給？

㈣以目前的發現在治療癌患上是否一點也派用不上？







圖五

圖解：上圖 —— 在攝氏四十點五度下接種勞司氏肉瘤病毒（上文中對溫度敏感之突變種病毒）作培養，結果外觀是正常不變。中圖 —— 若將溫度降低到三十六度則畸變成癌細胞。下圖 —— 但把環狀腺嘌呤核苷單磷酸加進這些畸變的癌細胞中，即使是降低溫度，它們仍會返回正常的外觀！「棄邪歸正！」

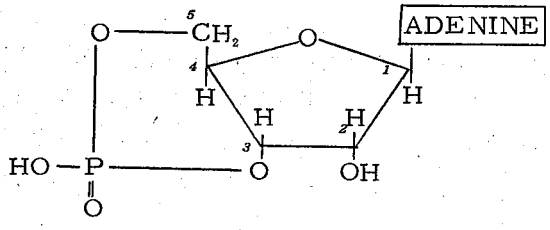
㈤譯者附註：(Cyclic AMP 譯者暫譯爲環狀腺嘌呤核苷單磷酸）。

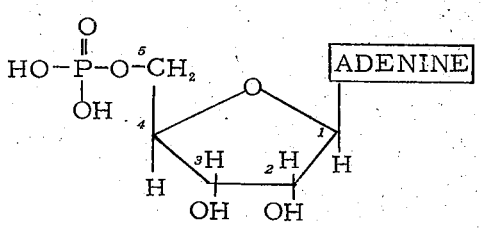
註一：$$\text{PHOSPHORYLASE a} + 4H_2O \xrightarrow{\boxed{\text{PHOSPHORYLASE PHOSPHATASE}}} 2\,\text{PHOSPHORYLASE b} + 4Pi$$

註二：$$2\,\text{PHOSPHORYLASE b} + 4\,\text{ATP} \xrightarrow[Mg^{++}]{\boxed{\text{PHOSPHORYLASE b Kinase}}} \text{PHOSPHORYLASE a} + 4\,\text{ADP}$$

註三：$$\text{ATP} \xrightarrow[100^\circ c]{Ba(OH)_2} \text{CYCLIC AMP} + \text{PYROPHOSPHATE}$$

註四：$$\text{CYCLIC AMP} \xrightarrow[Mg^{++}]{\boxed{\text{PHOSPHODIESTERASE}}} 5'\text{-AMP}$$





註五：由此，環狀腺嘌呤核苷單磷酸不能直接拿來作爲抗癌藥劑，爲了避免被磷酸雙脂酶分解而失效，必須修改環狀腺嘌呤核苷單磷酸的構造，使其功用俱在而不被酶分解方可有「撥亂反正」之效！

註六：See "Hormones in Social Amoebae and Mammals," by Tohn Tuler Bonner; SCIENTIFIC AMERICAN, June, 1969。

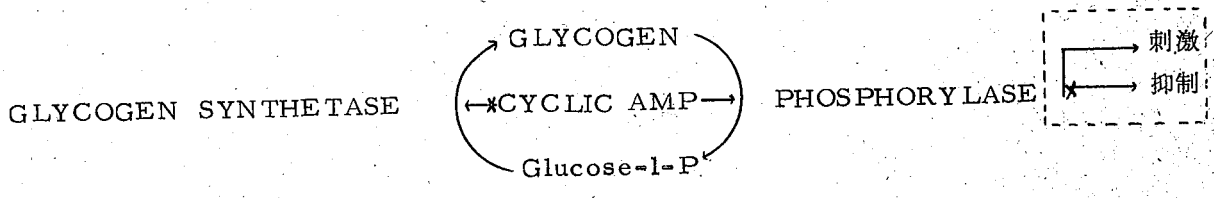
註七：DNA $\xrightarrow{\text{Replication}}$ DNA $\xrightarrow{\text{Transcription}}$ RNA $\xrightarrow{\text{Translation}}$ Proteins

註八：See "Cholera", by Norbert Hirschhorn and William B。Greenough III; SCIENTIFIC AMERICAN, August, 1971。

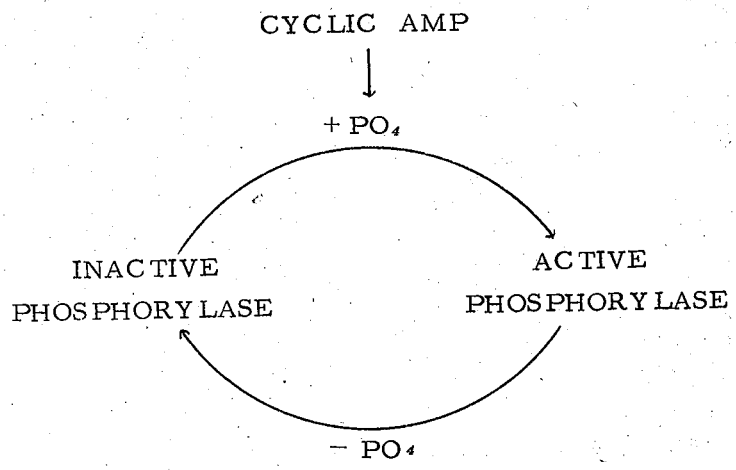
註九：Rous Sarcoma 爲鷄之肉瘤樣新生物，可移植於健康的鷄，爲第一個證明由病毒體所引起的癌，這只限於動物身上，在人則未證明出來。

(內)譯文摘要：

一、



二、



三、

$$\text{ATP} \xrightarrow[\text{CYCLASE}]{\overset{\text{HORMONES}}{\downarrow}\ \text{ADENYLATE}} \text{CYCLIC-3',5'-AMP} \xrightarrow{\text{PHOSPHODIESTERASE}} \text{5'-AMP}$$

四、CYCLIC AMP 主要功能：

1. Second messenger—活化既有之酶，完成肝醣分解作用及脂質分解作用。
2. Gene formation-Cyclic AMP 與 gene formation 有關，目前只在大腸桿菌稍獲了解。
3. 誘發新酶的合成 (Protein biosynthesis, 見註七)。

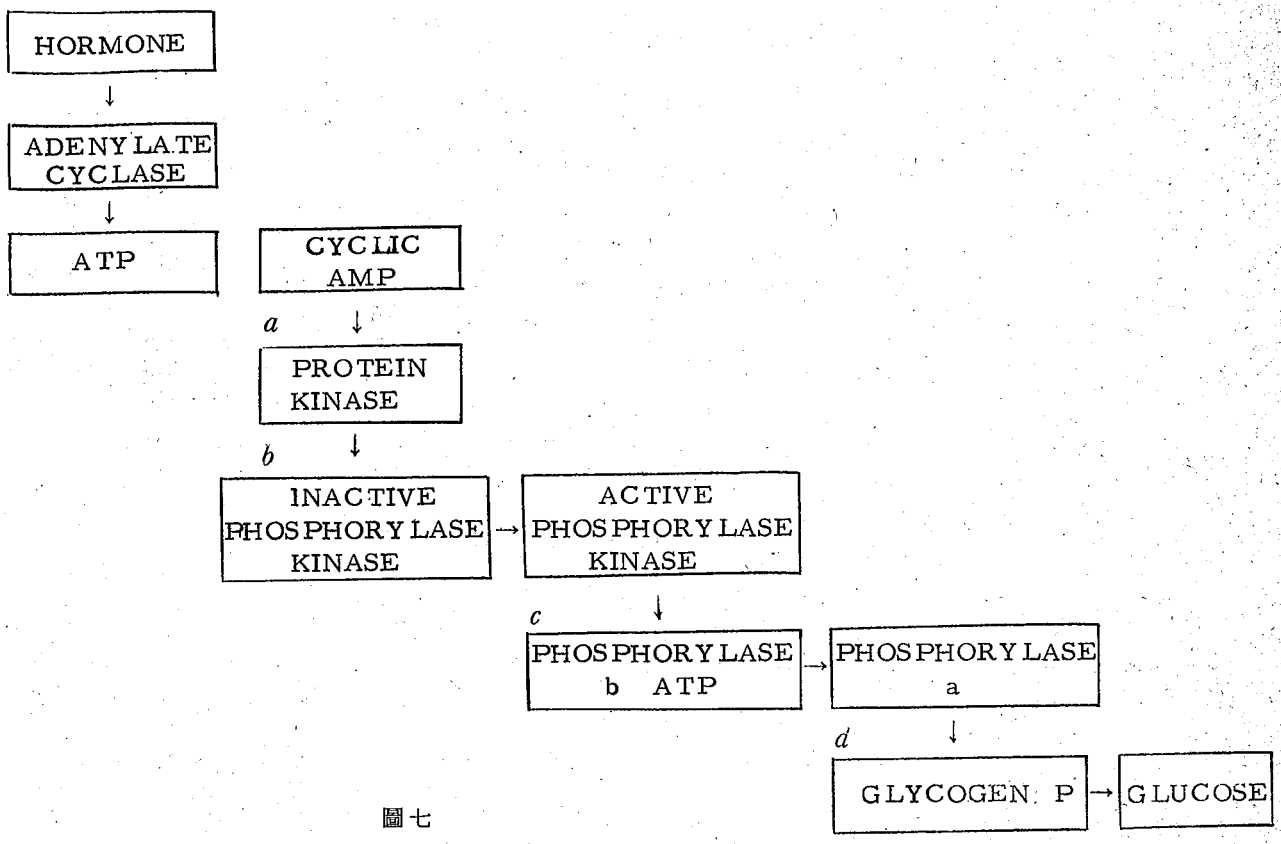
$$\text{基因} \xrightarrow[\text{(Transcription)}]{\text{傳訊作用}} \text{傳信者 RNA} \xrightarrow[\text{(Translation)}]{\text{譯訊作用}} \text{多肽胜鍵。}$$

五、認識 First messenger 與 Second messenger。

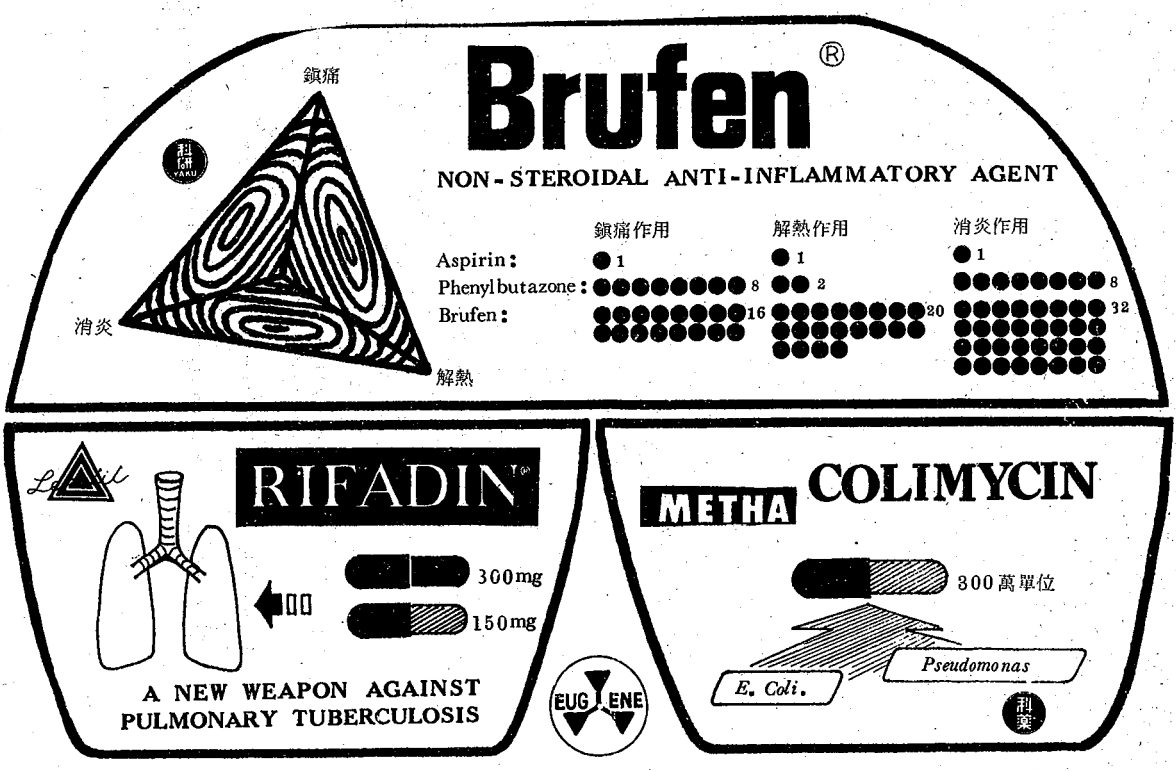
六、認識 CYCLIC AMP 與病變（如癌亂）、癌變的關係。

七、ADENYLATE CYCLASE 對任何 First messenger 都能接收，但各個不同細胞的 ADENYLATE CYCLASE 各具 Specific receptor，故甲狀腺細胞的 ADENYLATE CYCLASE 只能接收 Thyrotropin，肝細胞的 ADENYLATE CYCLASE 只能接收 Epinephrine，腎上腺皮質細胞的 ADENYLATE CYCLASE 只能接收 ACTH。

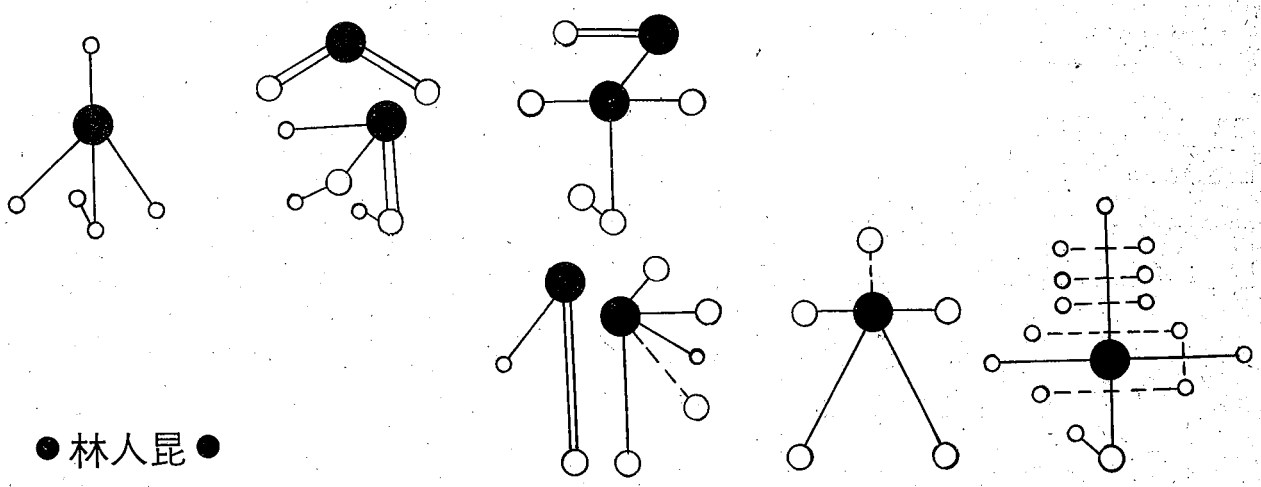
八



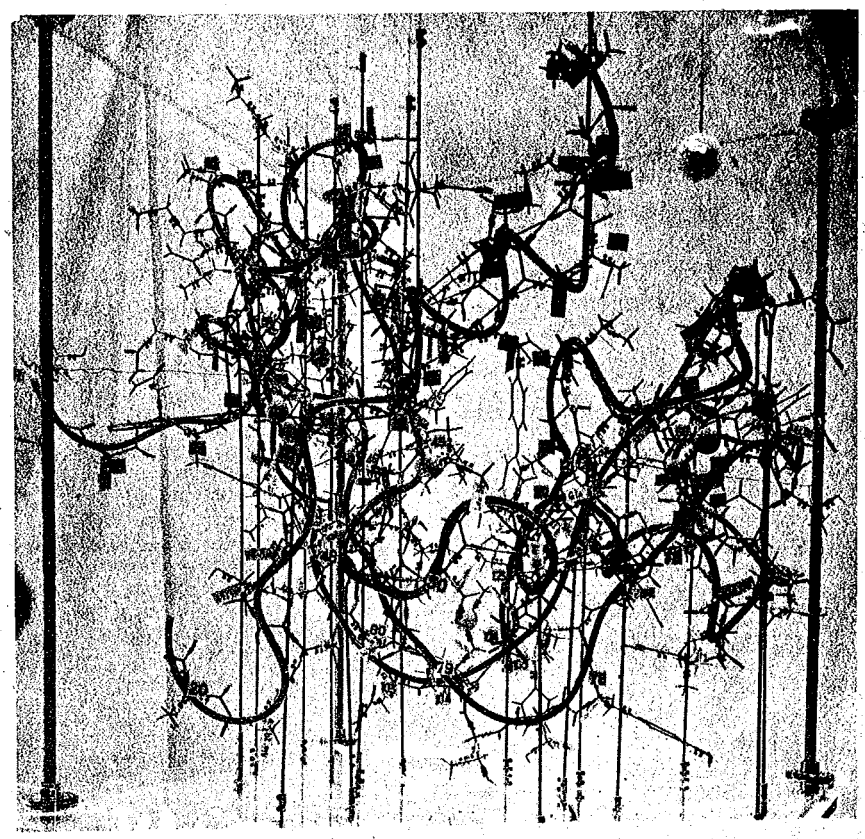
圖七



台湾總代理：友勝貿易股份有限公司
台北市八德路一段50號 . TEL：322155～7



●林人昆●



I 前　言

Cyclic AMP (Cyclic Adenosine-3'5'-monophosphate) 是一種核甘酸 (Nucleotide)。與蛋白質或核酸比較起來，Cyclic AMP 的構造相當的簡單，可是它能影響到的生物功能却多得不勝枚舉。美國 Sutherland 因研究它與激素作用的關係，貢獻卓著而獲得 1970 年的 Nobel prize in physiology and Medicine。近來學者們對它更是爭相研究。論文佳作如雨後春筍，研究創見也屢見不鮮。茲介紹一二以饗同好。

在細胞中，Cyclic AMP 之產生與分解可用下面的反應式來說明：

$$ATP + Adenylcyclase \rightarrow Cyclic\ AMP + ppi \quad \cdots\cdots(1)$$

$$Cyclic\ AMP + Phosphodiesterase \rightarrow AMP \quad \cdots\cdots(2)$$

由 Reaction (1)吾人可知，凡是能增 Adenylcyclase 的活性的因子都可以增加細胞內的 Cyclic AMP 的濃度。如一些細胞中的激素便是這種因子。又從 Reaction (2)吾人也可以看出凡是能抑制 Phosphodiesterase 活性的因子也就可以增加細胞內 Cyclic AMP 的濃度，如一些藥物 Caffeine, Theophylline, Theobromine 是。這些 Methyl xanthine derivatives 的一些藥理作用可以從它們之能抑制 Phosphodiesterase 來說明。

Sutherland group之最大成就在於大胆的把這個小分子的動向與幾種激素（如 Adrenaline, Glucagon ……等）的作用機構連繫起來。這種創見在寂靜已久的激素作用的研究領域裏，可稱爲一種雖能可貴的空谷足音。對沉悶的內分泌學界眞有出俗醒世之效。在整個生物學界，這種創見，也具有無比的衝擊力量，把很多方面的研究都推動起來。

從 Sutherland group 及其他學者們的研究結果，現在已經知道有十四種激素的作用與 Cyclic AMP 息息相關（表一）。從細胞活性的研究，也已發現很多酶及細胞活性與 Cyclic AMP 有密切的關係（表二）。從表一及表二，我們可以看出 Cyclic AMP 眞是一個奇妙的小分子。

表一、Cyclic AMP 與激素

激　　素	作用部位或來源
ACTH	Adenohypophysis
LH	〃
TSH	〃
Vasopression	Neurohypophysis
MSH	Pars intermedia of Hypophysis
Glucagon	Parncreas
Insulin	〃
Histamine	Various tissue
Prostaglandin	〃
Catecholamines	Adrenal medulla
Angiotensin	Derivative of a Plasma precursor
Triiodo thyroxine	Thyroid
Serotonin	Pineal body
Acetylcholine	Nerve endings

表二、Cyclic AMP 與酶或細胞活性

酶或細胞活性	組　織	活性之改變
Phosphorylase	Liver	增加
Neoglucogenesis	Liver	增加
Ketogenesis	Liver	增加
Amino acid incorporation	Liver	減少
Synthesis of enzymes	Liver	增加
Glycogen synthetase	Muscle	減少
Tension or Motility	Smooth muscle	減少
Lipase	Adipose tissue	增加
Insulin Secretion	Pancreas	增加
Amylase secretion	Parotid glands	增加
TSH secretion	Adenohypophysis	增加
HCl secretion	Mucous membrane of the stomach	增加
Rise in Permeability to Water	Kidney	增加
Dispersion of Melanophores	Skin of amphibiaus	增加
Calcium reabsorption	Bone	增加
Cell clustering	Platelets	減少
Cell clustering	Dictyostelium discoideum	增加

現在再介紹一些 Cyclic AMP 所參與的生物功能，我們就會更了解這小分子的偉大。

II 萬能的使者(Unirersal Messenger)

激素之作用非常的精巧。一般細胞中的激素濃度很低，但在細胞膜上都準備了一種特殊的感受體 (Receptor)以濃縮激素並使其發揮一連串的生物效應。依 Sutherland 的假設 (Hypothesis)：當激素感受體 (Hormone receptor)受到激素的作用時就督促細胞膜上的 Adenyl Cyclase 將 ATP 變爲 cyclic AMP；再由後者作用於種種的酶及細胞活性（表二）。依此假設，種種激素（表一），皆要借助於 Cyclic AMP 以發揮其生物活性，因此有人稱 Cyclic AMP 爲萬能的使者 (Universal Messenger)。

III 大腦的傳導媒介(Cerebral Mediator)

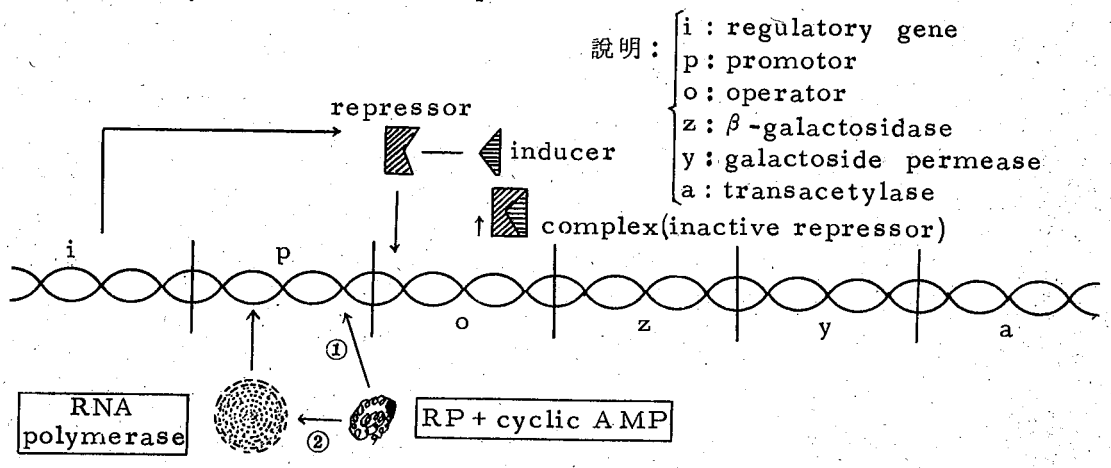
由相當多的實驗證明，Cyclic AMP 在中樞神經系統可作爲 Noradrenaline 的傳導媒介物，因爲大腦中的 Noradrenaline receptor 與 Adenylcyclase 連在一起。大腦中的 Cyclic AMP 濃度與 Adrenaline 之作用成比例。幼鼠 (1 day old) 之大腦對 Adrenaline 並無作用，可能由於 Adrenergic receptors 尚未形成及 Adenylcyclase 尚未產生之故。第三天後幼鼠大腦之 Adrenergic receptor 及 Adenylcyclase 同時形成，於是開始對 Adrenaline 有反應。依 Schmidt (Vanderbilt Univ), Cyclic AMP 也參與 Nerve Structure 之生成。由實驗結果可以看出 Adenylcyclase-cyclic AMP System 之動向對幼鼠初期大腦中之各種酶之形成有舉足輕重的地位。

IV 酶之誘導(Induction of enzyme)

由動物實驗證明，鼠肝中之好多酶可用 Adrenaline 之投與以誘導之。此種作用也可由直接投與 Cyclic AMP 以產生之。

在微生物細胞裏 Cyclic AMP 可以增加 Lac Operon 之 m-RNA（圖 1）。由圖 1 可以看出 Lac Operon 之作用，可由 Regulatory gene(i) 所製造之 Repressor 來調節，其作用部位在 Operator gene(O) 上。Repressor 可被 inducer 作用變成 inactive 之 complex，又 Lac operon 在製造 m-RNA 時，RNA polymerase 是由 promotor(p) 開始 Transcription 的，由 Pastan 及 Perlman 等研究的結果，Cyclic AMP 要與 Receptor protein(RP) 作用後，才可發揮促進 Transcription 的進行。如圖

圖 1 ： Cyclic AMP 對Lac Operon 之作用



RP = Intracellular Protein Receptor of Cyclic AMP
①: Action of Cyclic AMP－RP complex on Promotor
②: Action of Cyclic AMP－RP Complex on RNA-polymerase

1)所示，Cyclic AMP-RP complex 可經由兩種可能方式以促進 Lac Operon之作用，①直接作用在Promotor(P) 的 DNA上，②爲作用在RNA polymerase上，以增加其活性。何者爲眞，尙待進一步的研究。

V 抑鬱與癌細胞

Cyclic AMP 似乎與抑鬱有關，一般抑鬱的病人 (depressive patient)，其尿中之Cyclic AMP 較正常人爲低；又躁狂的病人 (Mania)較正常人爲高。據 Paul (Univ Calif) 及 Cramer (NIH) 等之研究，從喜怒哀樂無常的病人觀察到一個有趣的現象；其由Depressive phase 轉到 Maniac phase 時，其尿中之Cyclic AMP 也由低轉高，宛如病人情緒的指標。爲什麼有此關連性值得學者們深入的探討。

Cyclic AMP 與癌細胞之性質似乎也有很大的關連。依Pastan 及 Johnson (National Cancer Institute) 最近的研究，發現在 Mouse tumor fibroblast 的培養基中加入Cyclic AMP 。經 120 小時後，可使其恢復到正常細胞的形態，同時也有Contact inhibition 產生。此種效應值得進一步在動物體上的癌來研究。對於了解癌或許有莫大的幫助。

VI 結　語

據以上的介紹，可以看出來Cyclic AMP 的作用是非常的廣泛的。它對很多細胞的功能有調節的作用，對很多酶有誘導的作用，甚至對一些疾病，如精神病及癌細胞的形成也可能有關係。因此，它的分子雖小，却是神通廣大的。學者們對它的繼續研究，在不久的將來，一定可以提供一些令我們驚奇的發現來幫助我們了解種種細胞的活性與生命的現象。