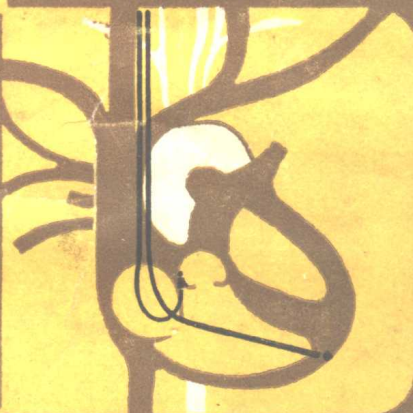


受体与疾病

吕宝璋 编著

书 4

生出版社



医学新知丛书 (4)

受体与疾病

吕宝璋 编著

人民卫生出版社

医学新知丛书(4)

受体与疾病

吕宝璋 编著

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

四川新华印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 4¼印张 101千字

1985年11月第1版 1985年11月第1版第1次印刷

印数: 00, 001—5,550

统一书号: 14048·5086 定价: 1.15元

〔科技新书目104—87〕

《医学新知丛书》前言

医学科学在现代科学技术的推动下飞速发展，知识更新速度不断增加。非生命科学与生命科学相结合，社会科学与自然科学相结合，宏观和微观的新概念不断进入医学领域，新兴学科、边缘学科不断出现，医学科学研究在深度和广度上不断取得进展，为揭示人的生命现象、探索疾病规律提出了很多新理论，为临床防治工作提出了很多新的途径和方法。为帮助广大医务人员学习、运用新理论、新技术、新方法，以更新五、六十年代相对过时的知识，我们组织出版《医学新知丛书》。

《医学新知丛书》以丛书的形式按学科或专题分册陆续出版，它将反映近年来国内外在医学领域中的新知识、新进展、新课题和新学科。丛书以医学院校毕业后从事多年医学工作的人员为主要读者，亦可供其它各级医务人员以及医药卫生界业务领导干部、医学生阅读参考。丛书各分册的作者都是从事各项专业工作的专家。我们要求各分册都能以精辟的语言表达出本学科（专题）的基本理论、主要问题、特点及发生发展规律，深入浅出，联系临床实际，以便从事医学不同专业工作人们学习和运用，并从中了解医学发展的动向，扩大眼界，开阔思路。全套丛书计划编写约一百种，力求达到每门新学科都有一本普及性的读物。

丛书自组稿以来，受到了医学界老一辈科学家和有关学科中青年技术骨干人员的关心和支持，在此仅致谢意。并欢迎广大读者对已出版的丛书分册提出意见和建议。

我们热忱地希望，《医学新知丛书》能为我国医药卫生事业的现代化建设作出贡献。

《医学新知丛书》编委会

陈文杰 王宝恩 余铭鹏
周佳音 杨国忠 李兰山
南 潮

一九八三年九月

前 言

受体学 (receptorology) 是一门新兴的学科。它的任务是从受体水平上研究分子识别和化学信号传递的分子机理。当前,这一领域的研究正在深度和广度上迅速地发展着。不但在受体的分子结构、作用原理和免疫学研究等方面取得了可喜的进展,而且对药理学、免疫学、生物化学和微生物等多种学科产生着深刻的影响,促进了诸如受体药理学等新分支的兴起。它所显示的同临床医学的密切联系,也令人刮目相待;一批以受体病变为病因的受体病的确定,更加显示出受体研究对临床医学的重要性。

本书在简要地讨论了受体的基本概念之后,又以各论的形式,对当前受体学研究中最活跃的几个方面作了介绍。从内容上看,既包括激素和药物受体,也涉及抗原和细菌毒素受体;它们或定位于细胞膜表面,或分布于胞质和核中;有的为大分子蛋白质,也有的是小分子的糖脂;既讨论了受体作用的第二信使学说,也阐述了它们促进基因表达的作用;在归纳受体分子生物学有关内容的同时,也注意概括它们与临床医学的联系。希望这些内容能对基础医学研究工作者和广大医务人员有所裨益。

限于水平,谬误和不当之处在所难免,敬请读者不吝赐教。

吕宝璋

于军事医学科学院基础医学研究所

目 录

前言

一、受体概论	1
(一) 受体的概念	1
(二) 受体的特性和检定方法	6
(三) 受体的作用机理	10
(四) 受体的调节	20
(五) 受体与疾病	24
二、肾上腺素能受体	29
(一) 肾上腺素能受体的分型和意义	30
(二) 肾上腺素能受体的分子结构	34
(三) 肾上腺素能受体的作用机理	37
(四) 肾上腺素能受体的调节	40
(五) 肾上腺素能受体与哮喘病	43
三、乙酰胆碱受体	50
(一) 乙酰胆碱受体的类型	50
(二) 乙酰胆碱受体的分子结构	52
(三) 乙酰胆碱受体的作用机理	54
(四) 乙酰胆碱受体的调节	59
(五) 乙酰胆碱受体的自身抗体与重症肌无力	60
四、胰岛素受体	70
(一) 胰岛素受体的结构	71
(二) 胰岛素受体的作用机理	73
(三) 胰岛素受体的调节	77

(四) 胰岛素受体的自身抗体与胰岛素受体病·····	81
五、促甲状腺激素受体·····	89
(一) 促甲状腺激素受体概述·····	90
(二) 促甲状腺激素受体的自身抗体与弥漫性毒性甲状腺肿·····	94
六、淋巴细胞的抗原受体·····	101
(一) 免疫活性细胞的抗原受体·····	101
(二) 抗原受体的作用机理·····	107
(三) 疾病时抗原受体的变化·····	110
七、类固醇激素受体·····	113
(一) 类固醇激素受体的性质·····	113
(二) 类固醇激素受体的作用机理·····	116
(三) 类固醇激素受体的调节·····	119
(四) 类固醇激素受体测定在临床上的应用·····	120
八、霍乱毒素的受体·····	123
(一) 霍乱毒素的分子结构·····	125
(二) 霍乱毒素的受体·····	125
(三) CT 受体的作用机理·····	128
(四) GM ₁ 在霍乱防治中的应用·····	131
九、低密度脂蛋白受体·····	132
(一) LDL 受体的性质和作用机理·····	134
(二) LDL 受体异常与高胆固醇血症·····	136
(三) LDL 受体在高胆固醇血症治疗中的作用·····	138

一、受体概论

提要 受体是细胞膜上或细胞中的一类特殊的生物活性分子，其中绝大多数为蛋白质。它们具有两个功能：识别和结合配基，并传递由此所产生的信号。

受体的作用包括两个方面：受体与配基结合，以及受体与效应器相互作用；前者的化学基础是变构效应，后者的作用机理则因配基的类型不同而有所差异。多数含氮激素的受体是通过第二信使分子始动细胞内的级联反应，最终产生生物效应；类固醇激素和甲状腺激素的受体，最终都是通过影响细胞核中染色质基因组的转录而发挥作用的。

许多疾病是由于细胞受体的变化而引起的，此即所谓受体病。

（一）受体的概念

什么叫做受体？目前还难以用几句话给出一个确切的定义。为了对受体概念有一个概括的认识，对它的发展历史作简要的回顾，是很必要的。

受体概念的起始，可追溯至十九世纪末。Langley, J.N.和Ehrlich, P.堪称这一领域的开拓者。

Langley早期从事药物和某些细胞成分之间相互相互作用的研究。为了解释他所观察到的阿托品和毛果芸香碱之间的拮抗作用，他提出在神经末梢或腺体细胞中有一种或一些物

质，能分别与该二药形成化合物；而这种化合物的形成取决于阿托品或毛果芸香碱的相对质量和它们对该物质的亲和力。可见，这种设想已经孕育着受体概念的雏形。稍后，他在研究烟碱的作用时，发现它除有众所周知的麻痹效应外，还能使鸟类的某些肌肉呈强直性收缩状态，而且即使切断通向该肌肉的所有神经，收缩仍可出现。看来，这是一种不必通过神经的直接作用。由于当时认为箭毒必须通过神经末梢才能产生麻痹作用，所以他推想烟碱造成的肌肉收缩作用，应不受箭毒的拮抗。但是，实验的结果却出乎意料：箭毒能明显地拮抗烟碱的收缩效应。如何来解释这一现象呢？Langley指出，这两种物质皆可直接作用于肌肉细胞，与其中的某些成分相结合。他称这些成分为“接受物质”（receptive substance）。他正确地提出，许多药物或毒物都是以类似的方式起作用的，即首先与细胞中特异的接受物质相结合，而由于不同类型细胞中存在着不同的接受物质，故可表现为最终反应上的差异。在进一步研究中，他提出肌肉中的接受物质并不是一种独立的化合物，很可能是收缩物质的一个基因或侧链。这样，就与几乎在同一时期出现的侧链理论不谋而合了。

侧链理论（the side chain theory）是Ehrlich于1897年提出的，用以解释抗体对毒素的中和作用。他认为，在细胞周围有许多侧链；一种类型的侧链，带有一种能与某特定毒素特异结合的原子基团；这些侧链各有其正常的生理功能，它们与毒素的结合乃是一种特殊情况。然而，侧链一旦与毒素相结合，就不足以完成其正常生理功能，细胞就要代偿地生产更多的这种侧链，以补其不足。但是，这种代偿往往过度；过量的侧链脱离细胞，释放至血流，就是当时所认

为的抗体或抗毒素。Ehrlich有时也将这种侧链称之为“受体”(receptor)。其后,他在研究各种化学制剂对锥虫的作用时发现,有三类化合物可作用于锥虫:神类化合物、偶氮染料和碱性三苯基甲烷染料(如品红)。在研究过程中,他发现了耐药现象。这种耐药性不仅表现为对某一单药,而是对一大类药物。例如,获得耐品红能力的锥虫,也能耐受其他的碱性三苯基甲烷染料,但对其他两类物质则不表现耐受现象。为什么会有这种差异呢?他认为这是存在着能与不同类型分子特异结合的化学感受器(chemoreceptor)所致。引入化学感受器一词,是为了与毒素的受体相区别。他进而设想,有些用于治疗寄生虫疾病的物质,可能对宿主细胞和寄生虫都是有毒的,根据化学感受器理论,应能找到一种药物,只对寄生虫的化学感受器呈高亲和力,而对宿主细胞者呈低亲和力。在这种思想指导下,他在利用六〇六治疗梅毒方面获得成功。这可能是受体概念指导实践取得成效的一个最早的例子。

由以上事实可以看出,Langley和Ehrlich的学说已为受体概念奠定了基础。但是,在此后一段较长的时期内,受体研究的进展甚微。一个重要原因,是当时仅仅把受体看成是一种虚设的概念,只是为了适应解释某些现象的需要,并不认为能以科学方法证实它的存在。这就从学术思想上束缚了对受体的化学本质作深入的探讨。这种停滞不前的局面,一直持续到本世纪二十年代末才由Clarke, A. J. 予以突破。Clarke在研究乙酰胆碱对蛙心肌作用时,首次对药物与受体之间的关系作了定量处理。他利用剂量-效应曲线估测单位心肌细胞表面积上的乙酰胆碱受体数,发现使心率降低50%所需乙酰胆碱分子的面积,仅相当于心室细胞表面积的

0.016%，由此正确地推断：药物只作用于心肌细胞的一些特殊部位——受体。他并进一步引伸，对许多生物系统来说，生物活性物质与其特异受体之间的反应是一个可逆的过程，一个符合质量作用定律的过程；由该生物活性物质所引起的反应，与它所占据的受体量呈正比关系。

Clarke的这些正确学术思想，对于四十至五十年代药理学研究有着重要影响，特别是促进了对于许多效应器或靶细胞中各种内源性激动剂受体的鉴定，包括乙酰胆碱、儿茶酚胺、组胺、5-羟色胺、胰岛素和类固醇激素等的受体。但是，限于当时科学的发展水平，对受体的研究还只限于用经典的方法作药理学鉴定，在阐明受体的化学本质方面，并无实质性进展。

进入六十年代以来，两项重要的进展为受体研究带来了新的转机：一是在合成放射性同位素标记的激素之后，建立了放射免疫分析法，并在此基础上发展成放射性配基结合分析 (radioligand binding assay, RLBA)，为受体研究提供了新的手段；二是Sutherland等在研究肾上腺素升高血糖的作用中，发现环磷酸腺苷 (cAMP) 在激素与其诱发的生理效应之间充当信使分子，并据此提出了第二信使学说，为研究激素-受体相互作用的机理开辟了新的途径。同时，由于分子生物学的崛起，分离、纯化技术的发展，受体研究已成为生物科学最活跃的领域之一，并且在受体的性质、分子结构、作用原理和调节等方面都有所进展。

正是由于这些进展，受体的概念对生物和医学各学科产生着深刻的影响；“受体”一词的涵意，也随着人们理解的不同，而有不小的差异。从严格的意义上讲，对受体可作如下的概括：受体是细胞膜或细胞内的一些能首先与生物活性

分子（药物、激素、神经递质、抗原和毒素等）相互作用的分子。它们应具有两个功能和至少五个特征。两个功能是：①识别，即通过高亲和力的特异过程，识别并结合与其结构上具有一定互补性的配基分子；②信号传递，即能将受体-配基相互作用所产生的信号，传递到效应器（effector），例如酶或离子通道等，使它们的活性或构象发生与导致生理效应相适应的变化，以启动级联反应（cascad），最终导致生物效应。绝大多数受体的化学本质是蛋白质；它们有的是由一条多肽链组成的单聚体（例如 β_1 肾上腺素能受体等），有的则是由数个亚基组成的寡聚体（例如胰岛素受体等）。五个特征是：①高度特异性。所谓特异性，可从两方面理解：一是指受体只对一种或一类配基分子呈高亲和力。亲和力（affinity）乃是配基与受体结合牢固程度的量度；配基对受体的亲和力越高，则占据受体结合部位所需该配基的浓度越低。亲和力的大小，通常以解离常数（dissociation constant, K_d ）表示之；某配基对受体结合的解离常数，是指占据半数受体（或形成最大量受体-配基复合体的半量）时，所需配基的浓度；显然， K_d 值愈小，对受体的亲和力愈高。二是指配基分子的化学结构。化学结构不同的配基，在与受体相互作用时，其作用强度和最大效能（maximal efficacy）亦随之而异，因而有完全激动剂（full agonist）、部分激动剂（partial agonist）和拮抗剂（antagonist）之分。激动剂是指与受体结合后能产生生物效应的配基。完全激动剂可产生最大效应；部分激动剂能产生性质相似、但强度弱于完全激动剂的生物效应。拮抗剂不能引起任何生物效应，但可通过占据受体的结合部位，减弱乃至阻断激动剂的作用。激动剂的最大效应以内在活性（intrinsic activity）表示

之。完全激动剂的内在活性为1，拮抗剂为0，而部分激动剂大于0而小于1。显然，内在活性与亲和力是两个不同的概念。例如，心得安作为 β 肾上腺素能受体的拮抗剂，对 β 受体呈很高的亲和力，但却无任何内在活性，即不能产生生物效应。②可饱和性。受体既然是细胞的组分之一，它们之间虽然在量上可有很大差异，但是对于某一特定受体来说，它在某一特定细胞中的数目应是有一定限度的。因此，当用浓度递增的配基与之相互作用时，总会观察到在某一浓度下所有受体全部都被配基占领，即表现出可饱和性。③可逆性。激动剂所引起的生物反应是可以逆转的，表明受体与配基的结合是可逆的，即遵从质量作用定律。④受体在与激动剂结合后，应产生相应的生物效应；生物反应与激动剂的浓度之间，应有量的关系，可以用浓度-反应曲线表示之。⑤应具有竞争性拮抗剂。

（二）受体的特性和检定方法

当前，在受体研究中最基本的方法是放射性配基结合分析（RLBA）。RLBA的基本原理与放射免疫分析法相似：将放射性同位素标记的配基（受体的激动剂或拮抗剂），与组织、细胞或含有受体的细胞制剂一起保温，使受体与配基充分结合，形成复合体。用过滤或离心等法除去未被结合的标记物，通过测定滤膜或沉淀中的放射性，即可得到与受体相结合的配基量（图1-1）。从理论上讲，受体浓度越高则结合的标记配基量亦愈多。由图1-1所示操作所测得的结合量是一种“总的结合”，其中包括应予除外的“非特异结合”。非特异结合，包括与非受体结合部位结合的，以及用过滤法时滤膜所吸附的标记配基；显然，只有从总的结合中将其扣

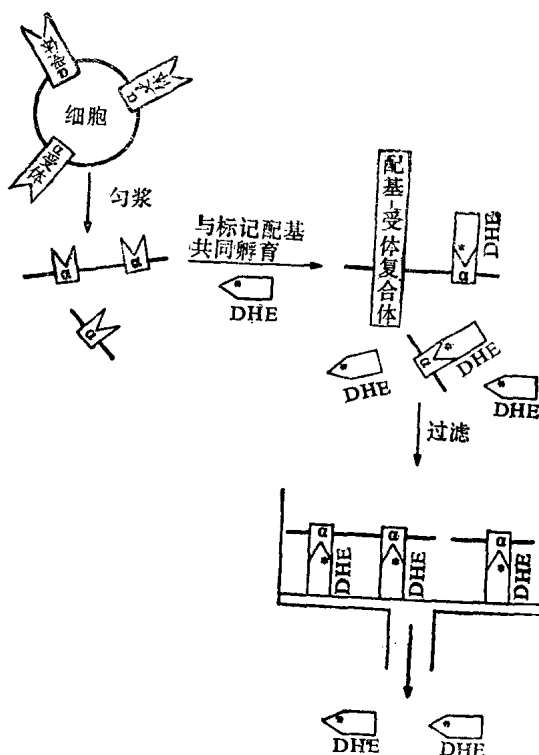


图1-1 放射性配基结合分析 (RLBA) 示意图

——以细胞膜制中的 α 受体与其标记配基 ^3H -DHE的结合为例

除，才能真正代表受体本身所结合的标记配基量，即“特异结合”。在具体操作中，可向反应体系中加入浓度高出1000倍以上的非标记竞争性配基，此时由于标记配基的浓度相对地低得多，不足以与非标记配基竞争受体结合部位，而只能与非特异部位结合，故所得到的已结合的标记配基的放射性，即为非特异结合。从总的结合中减去非特异结合，就得到特异结合。兹以用 ^3H -二氢心得舒 (^3H -DHA, β 受体拮

抗剂) 与大鼠大脑细胞膜制剂中 β 受体的结合为例说明之(图1-2)。其中, 非特异结合是在 $5.0 \times 10^{-6} \text{M}$ 未标记 dl- 心得安存在时, 所结合的标记配基量。

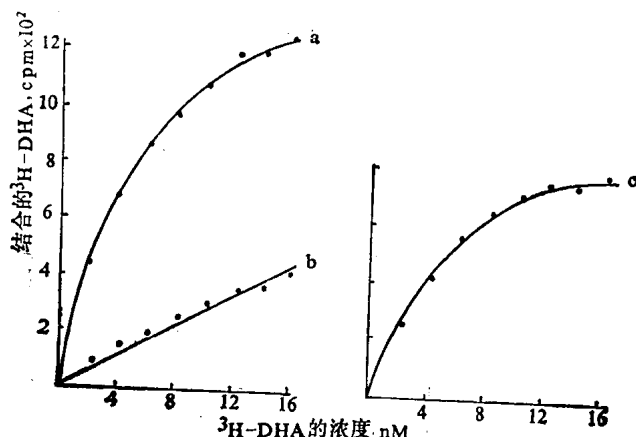


图1-2 总的结合 (a)、非特异结合 (b)
和特异结合 (c, 由a减b求得)

将一定量的大鼠大脑细胞膜制剂与标记的 β 受体拮抗剂二氘心得舒 (^3H -DHA) 在 37°C 孵育后, 按图1所示方法作结合试验

那末, 具备哪些条件才能作为标记配基呢? ①标记配基与受体的结合, 应是可逆的和可饱和的。前者表明反应符合质量作用定律, 后者表明与之相结合的受体数目是一定的; ②结合亲和力应是很高的, 解离常数(K_d)一般在 $10^{-10} \sim 10^{-8} \text{M}$ 范围内; ③标记配基在组织和亚细胞水平的分布, 应与通常用生物化学和解剖学方法所观察到的天然配基的分布一致; ④标记配基与受体结合所引起的药理学效应, 应与天然配基所引起者相似。

RLBA在具体应用中两种基本类型的方法: 一种方法,

是用非亚型选择性标记配基，以标记组织中同一类受体的各种亚型，再通过非标记的亚型选择性药物进行结合竞争实验，以测知该组织究竟是含有单一的亚型呢？还是含有一种以上的亚型？如属前者，能确定究竟是哪一种亚型；如属后者，能测知各亚型所占比例。具体的例子，将在肾上腺素能受体一节中作详细介绍。另一种方法，是直接使用亚型选择性标记配基，以标记对该配基具有高亲和力的那一种受体亚型。根据需要，灵活利用上述两种方法，不仅能正确地区分某一受体的各个亚型，例如： α_1 和 α_2 、 β_1 和 β_2 肾上腺素能受体，5-HT₁和5-HT₂、5-羟色胺受体，以及D-1和D-2多巴胺受体等；能检定同一组织或细胞中存在着的不同类型的受体，例如已测知人脂肪细胞中有 α_1 、 α_2 和 β_1 受体等，还可以与其他生物化学技术一起用于受体结构和功能的研究。

在实际工作中，往往将实验资料经数学处理，再通过不同的作图法以求得受体对配基的亲合力和受体的最大结合容量或结合部位数。经常用的方法是Scatchard作图法。它的要点是：以B为已结合的配基量（以单位重量的组织制剂或单位细胞上所结合的标记配基的克分子数表示），以F为游离标记配基的克分子浓度，以B_{max}为最大结合容量（亦作n），以K_d为平衡解离常数，则有：

$$\frac{B}{F} = \frac{B_{\max}}{K_d} + \left(-\frac{1}{K_d}\right) B$$

以B为横坐标、B/F为纵坐标作图，各点连线在横坐标上的截距即为B_{max}或n，在纵坐标上的截距为 $n \times \frac{1}{K_d}$ ，斜率为 $-\frac{1}{K_d}$ 。将图1-2中的数据经上述方法处理后，所得Scatch-