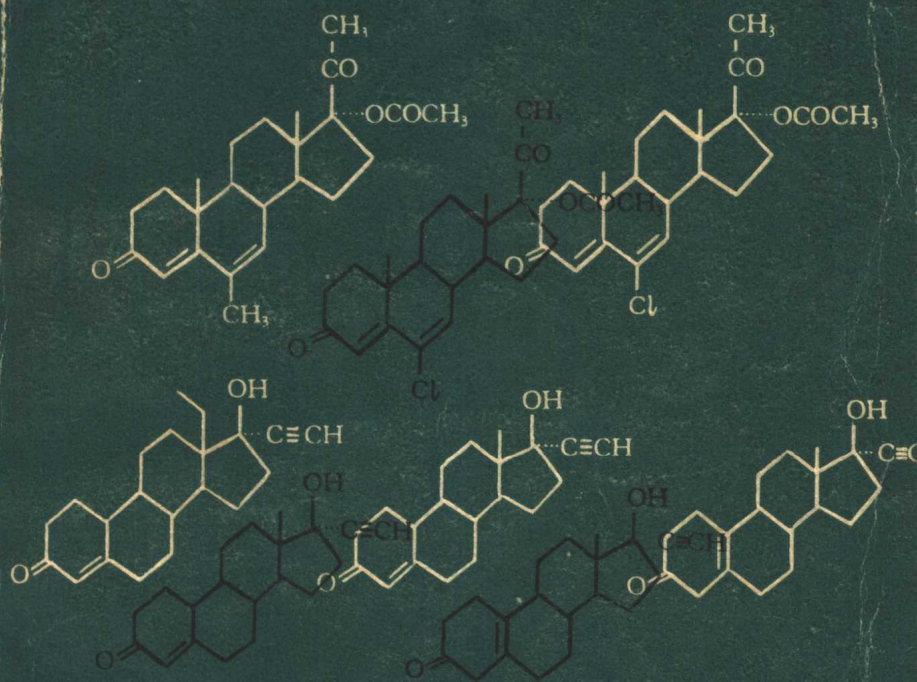


类固醇激素

生物合成代谢作用

〔西德〕 L. 特雷格 著



科学出版社

类 固 醇 激 素

生物合成 代谢 作用

〔西德〕L. 特雷格 著

邹继超 译

罗迪安 校

科 学 出 版 社

1 9 8 0

内 容 简 介

本书以类固醇激素的生物合成,代谢分解,生物学功能及在分子水平的作用原理的基础知识和近代研究新进展为主,同时对类固醇激素具有调控作用的垂体促激素,丘脑下部释放和抑制激素以及环核苷酸,前列腺素等的有关调节作用也作了较为简要的介绍。本书内容较新,也较详细,书后附有1971—1976年的参考文献及重要名词解释。可供生物学、内分泌学、医学、药理学等方面的科研、教学、临床等工作人员参考。

Lothar Träger

STEROIDHORMONE

Biosynthese, Stoffwechsel, Wirkung

Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York 1977

类 固 醇 激 素

生物合成 代谢 作用

〔西德〕L. 特雷格 著

邹继超 译

罗迪安 校

*

科 学 出 版 社 出 版

北京朝阳门内大街137号

石 家 庄 地 区 印 刷 厂 印 刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1980年12月第 一 版 开本:787×1092 1/32

1980年12月第一次印刷 印张:14 1/8

印数:0001—4,910 字数:323,000

统一书号:13031·1143

本社书号:1600·13—10

定 价: 2.15 元

目 录

第一章 前言	(1)
第二章 引言	(3)
第三章 类固醇的结构和命名	(4)
第四章 类固醇的生物合成	(15)
第一节 胆固醇的生物合成	(15)
第二节 孕醇酮的生物合成	(35)
第三节 细胞色素 P-450 的生物化学	(37)
第四节 孕酮的生物合成	(57)
第五节 皮质激素的生物合成	(62)
第六节 雄激素的生物合成	(69)
第七节 雌激素的生物合成	(78)
第八节 $1\alpha, 25$ -二羟-胆骨化醇的生物合成	(83)
第九节 昆虫激素的生物合成	(87)
第五章 类固醇激素生物合成的调节	(91)
第一节 促腺体激素	(92)
一、在靶器官中的作用	(94)
1. 促肾上腺皮质激素 (ACTH)	(95)
2. 促黄体素 (LH)	(106)
3. 人绒毛膜促性腺激素 (hCG)	(110)
4. 促滤泡素 (FSH)	(112)
5. 促乳素 (PRL)	(114)
6. 甲状旁腺素 (PTH) 和降钙素	(117)
7. 肾素 (Renin), 血管紧张肽 (Angiotensin)	(120)
二、促腺体激素的生物合成	(123)
1. 释放激素的作用	(124)

2. 促皮质激素释放激素 (CRH)	(131)
3. 促性腺素释放激素 (Gn-RH)	(132)
4. 促乳素释放激素 (PRF) 和促乳素抑制素 (PIF)	(139)
5. 抑制素	(140)
第二节 环核苷酸的作用	(140)
第三节 前列腺素的作用	(147)
第六章 类固醇激素的生物功能	(155)
第一节 孕激素	(155)
第二节 雌激素	(161) ✓
一、女性周期	(169) ✓
二、避孕药	(171) ✓
第三节 雄激素	(176)
第四节 皮质激素	(184)
第五节 维生素 D 及其衍生物	(198)
第六节 昆虫激素	(200)
第七节 抗激素	(203)
一、抗孕激素	(204)
二、抗雄激素	(205)
三、抗雌激素	(209) ✓
四、抗皮质激素	(212)
第七章 类固醇激素的分解	(213)
第一节 结合物的生成	(215)
一、葡萄糖醛酸化	(216)
二、糖苷生成	(222)
三、硫酸盐生成	(222)
四、硫酸酯生成	(226)
五、磷酸盐、醋酸盐和脂肪酸酯	(227)
第二节 A 环氢化	(228)
第三节 羟基引入	(229)
第四节 氧功能基的氢化和脱氢化	(230)

第五节	微生物的作用	(231)
第六节	孕激素的代谢	(237)
第七节	皮质激素的代谢	(240)
第八节	雄激素的代谢	(249)
第九节	雌激素的代谢	(254) ✓
第十节	其它类固醇激素的代谢	(258)
第八章	类固醇激素的分子生物学作用	(260)
第一节	类固醇受体	(262)
一、	细胞质的和核的受体	(262)
1.	皮质激素受体	(272)
2.	孕激素受体	(275)
3.	雄激素受体	(276)
4.	雌激素受体	(281) ✓
5.	其它细胞内受体	(285)
二、	血浆受体	(286)
1.	清蛋白	(287)
2.	血清类粘蛋白(AAG).....	(287)
3.	皮质激素结合球蛋白(CBG)	(288)
4.	性激素结合球蛋白(SBG)	(288)
5.	雄激素结合蛋白(ABP)	(290)
6.	子宫珠蛋白	(291)
7.	其它血浆结合体	(291)
第二节	对 DNA 合成的作用	(292)
一、	染色质的构造	(293)
二、	DNA 复制	(296)
三、	类固醇激素的影响	(301)
第三节	遗传活性的改变	(302)
一、	对 RNA 聚合酶的影响	(304)
二、	对 DNA 的影响	(306)
三、	对底物制备的影响	(307)

四、DNA 转录过程	(307)
五、类固醇激素的影响	(313)
第四节 在翻译水平的作用	(320)
一、翻译的机理	(320)
二、类固醇激素和其它效应物的影响	(328)
三、Tomkins 和 Ohno 的模型	(333)
第五节 在膜上的作用	(337)
第六节 对酶的作用	(339)
第九章 类固醇激素对细胞分化的作用	(345)
第一节 性中枢的分化, 性腺的发育及其它形态形成作用	(347)
第二节 依赖性别的典型酶	(352)
第十章 展望	(357)
第十一章 附录	(359)
第一节 所用缩写字目录	(359)
第二节 重要专业名词解释	(361)
第三节 各种类固醇俗名表	(368)
第四节 推荐参考文献	(371)
第五节 原始文献	(374)
汉德名词对照	(442)

第一章 前 言

大约在 50 年前开始对类固醇激素的生物学意义进行第一次系统的研究。而在 1960 年后分子生物学才使人们对于类固醇激素作用原理在分子水平上的理解建立必要的基础。

近年来在类固醇激素的生物化学和分子生物学方面获得了极为大量的新知识。这对我们进行这一领域的综合而重要的叙述给予很大促进,在叙述中还包括一些参与调节控制类固醇激素生物合成和作用的物质。

本书在叙述类固醇激素的生物合成时,首先是化学的和生物化学的过程,同时还讨论了促激素、释放激素、前列腺素和环核苷酸与类固醇激素生物合成调节作用之间的关系。并通过描述个别的依赖于类固醇的细胞功能而概述了类固醇激素在其靶器官中的生物活性。最后,介绍类固醇的代谢和分解,并特别讨论了类固醇转化酶的生物化学。在简要介绍复制、转录和翻译的分子生物学之后,阐述了类固醇激素的分子生物学作用原理。

另外,对内分泌过程的形态学和细胞学方面不得不放到次要位置。还有几个类固醇生化的专门领域如胆酸、洋地黄糖苷、植物类固醇以及类固醇的化学全合成均未予论及。另外对类固醇激素作用的最新成果和典型的报告进行了有选择的叙述。

从已出版的关于类固醇激素的生化和作用的文章中,主要仅介绍了从 1971—1976 年的。在本文中叙述或论及的酶活性均按照国际理论和应用化学联合会 (IUPAC) 1972—

1976 年推荐的编号。肽类和蛋白质激素的命名也以不久以前 IUPAC 的推荐为依据。

L. 特雷格

于法兰克福, 1977 年 1 月

第二章 引 言

器官和组织具有适应自身生长的需要和外界刺激的能力。这是——依赖于有机体达到的分化程度——通过两种不同的系统,神经系统和具有调节作用的激素系统来完成的。两种系统相互影响。电信号的传递借助于完整的神经纤维来实现,在这当中类似激素的信号传递者(神经介质),如乙酰胆碱或儿茶酚胺是参与的。另一方面生成激素的器官是在一种神经的控制之下的。

由一定的器官和组织生成的类固醇激素通常经过血流到达靶器官,并在那里调节控制大量的代谢过程。性激素还参加对生殖器官的维持和功能的调节。此外,一系列类固醇激素对胎儿和逐渐生长的个体的发育控制都是必要的。所有的类固醇激素通过中枢作用而影响个体的行为。

荷尔蒙(Hormon)一字是由 E. H. Starling 提出的。他在约一百年前曾观察到蛋白质激素分泌素对胰脏的作用。激素是一种在很小浓度即能起作用的化学物质。蛋白质激素在血液中的浓度小于 10^{-10} 克分子,类固醇在血液中浓度稍高,为 10^{-9} — 10^{-6} 克分子。有机体自身进行激素的合成并且不像维生素那样依赖从外面供给激素。

按照物质的性质将激素分为蛋白质激素(例如促黄体素、促滤泡素和促乳素),是高分子的蛋白质,肽类激素(例如促黄体释放激素、促乳抑制激素等);及由氨基酸而来的低分子的激素(例如儿茶酚胺)和类固醇激素。此外,按照总的概念组织激素,还存在一些化合物,它们不是在特异的腺体中生成的(如生物原胺类、前列腺素、环核苷酸)。

第三章 类固醇的结构和命名

胆固醇(图 3-1)是类固醇(=类似固醇的)的共同前身,由此前身经全部或部分侧链裂解或经分子的改变而产生类固醇。

胆固醇是动物、植物和细菌的最重要的固醇,并含有甾烷作为基本骨架(图 3-2 和表 3-6),而甾烷在自然界中是不存在的。

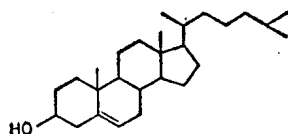


图 3-1 胆固醇

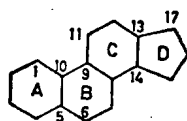


图 3-2 甾烷

这种化合物是由三个相互缩合的六元环 A, B 和 C 及一个延续的五元环 D 产生的,四个环集成为环戊烷多氢菲系,即甾烷。这种化合物总共六个碳原子,有四个不同的配位体。按照甘油醛的结构异构体(如果一个碳原子带有四个不同的取代基时,总是产生一对异构体(图 3-3)),甾烷——在此处相应的结构异构体可以成对建成——的六个碳原子共造成 2^6 种不同的甾烷形式。因为异构体形式在每一个别的 C-原子上



图 3-3 D-和 L-甘油醛的结构异构体及其分子式

生成的类似结构，相当于左手向右手的情况，所以这种 C-原子用手性碳或手性中心 (Chirales Zentrum) (希腊文：手) 来表示 (图 3-4)。

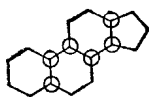


图 3-4 甾烷的手性 C-原子 5, 8, 9, 10, 13 和 14, 所谓“桥头原子” (数目编号见图 3-2)

如果甾烷骨架出现其它的取代基,例如羟基,则可得到附加的手性中心。另一方面通过引入双键使这样的中心隐蔽。在大多数天然类固醇中存在 7 个手性中心,即在理论上每一个单个类固醇能生成 $2^7 = 128$ 个不同的异构体。通过一定的取代基的引入可使甾烷形成固醇 (甾醇, Sterin) 或类固醇:

(1) 在第 10 位 C-原子和第 13 位 C-原子处存在角式甲基。

(2) 第 17 位 C-原子带有固定的取代基: 胆固醇有 8 个 C-原子的分支碳链,皮质激素有一个富含氧的 2 个 C-原子长的侧链,天然的雄激素和雌激素有一个酮基或羟基。

(3) 在天然的固醇和类固醇的第 3 位 C-原子上,经常存在一个氧功能基(酮或羟基,以 3-酮或 3-羟表示)。

(4) 化合物的双键经常出现在 A 环是 C-4 和 C-5 之间 (用 4-烯表示),在 B 环是 C-5 和 C-6 之间 (5-烯),很少在 C-1 和 C-2 之间 (1-烯) 或 16 和 17 之间 (16-烯)。还有些类固醇也有更多的双键。雌激素的 A 环是芳香化的。

在甾烷骨架中从 A 环到 C 环 C-原子的位置,可以与环己烷的环构型相比。环己烷可存在两种构型,“椅式”和“船式” (图 3-5)。当测量时,椅式环上的取代基相互间的距离平均

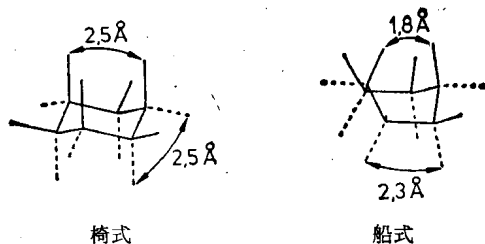


图 3-5 环己烷的两种构型“椅式”和“船式”

值比船式相应的残基间距离要大。因此椅式分子内部的变化作用较少，张力或空间障碍最小。这说明椅式的能量较船式少，因而比较稳定。

在两种构型中不同的取代基从绘图平面向上或向下伸出。如果键与通过环系的想像空间轴平行就以直立残基 a 来表示(图 3-6)。同样数目的取代基及其键位于椅式或船式的平面中。这些残基以平伏的(e)取代基表示。从绘图平面向上伸出的配位体用字母 β 表示，在绘图平面下边的残基用 α 表示。平伏的残基其排列为 α 或 β 是按照在相同 C-原子上直立的取代基的取向而调整。在第 1 位 C-原子上平伏取代基(e)为 α -取向，而在第 2 位 C-原子上平伏取代基相反为 β -取向。

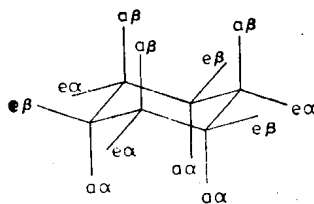


图 3-6 环己烷环上的直立(a)和平伏(e)取代基。其取向按 α 或 β (绘图平面的下半部或上半部)来表示

如果个别的环己烷环与甾烷骨架会合，则与天然的固醇和类固醇同样以椅式存在。而 A 环可以波动于椅式和船式之间。因为很多类固醇的 A 环在 C-4 和 C-5 之间有一个双键，因此环出现一隆起，这样就不能形成清楚的椅式或船式。相反 A 环摆动于下列形式之间

$2\beta\text{-沙发式} \rightleftharpoons 1\alpha, 2\beta\text{-半椅式} \rightleftharpoons 1\alpha\text{-沙发式}$

在此对一种六元环的沙发式构型的解释，是五个原子平面排列，而第六个原子位于环的上半部 (β) 或下半部 (α) (图 3-7)。在半椅式中四个 C-原子生成一个平面，而 A 环的第 1 和第 2 位 C-原子位于环平面的下半部或上半部 (图 3-8)。

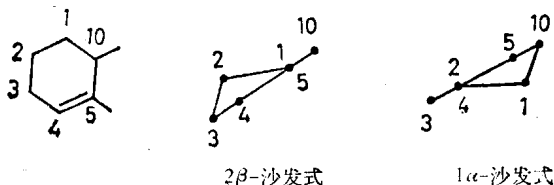


图 3-7 一种 4-烯-固醇或类固醇 A 环中 2 β -沙发式或 1 α -沙发式构型。数目字相当于在 A 环中通常的排列次序。C-5 和 C-10 属 A 和 B 环共用

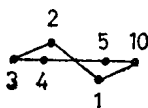


图 3-8 1 α , 2 β -半椅式

固醇或类固醇骨架的 B 环和 C 环，通过邻近的环固定为它们的相应的环构型——椅式或船式。在人体代谢中重要的大多数天然类固醇是椅式的。在几种天然物质的某些内环在环戊烷多氢菲系中具有船式 (见图 3-17 和 3-18)。D 环只存在一相当平的构型。

为了能尽快得知一种结构式的 α 或 β 取向，人们同意把从绘图平面向上伸出的取代基 β 用一连续的连接线作为符号。而且平伏取代基和直立取代基都是如此(图 3-9)。在绘图平面下边的取代基 α (在环己烷环上同样可能是直立的或平伏的)，用一虚线作为符号(图 3-10)。

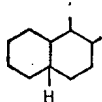


图 3-9 表示一个 C-5 上 β 位的氢原子

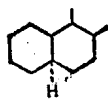


图 3-10 表示一个 C-5 上 α 位的氢原子

当考虑到固醇和类固醇中存在的角甲基时，两个环己烷环的耦合共有四种不同的可能性(图 3-11)。

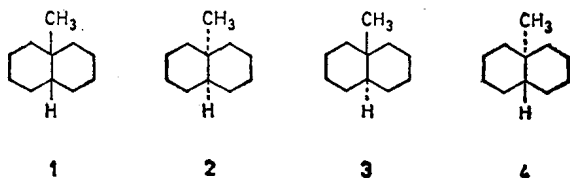


图 3-11 四种带有 C-10 甲基的十氢化萘异构体

如果选择在 C-10 上的甲基作为固定的相关点，即甲基从绘图平面向上伸出 (β)，这样甲基在绘图平面下边的 2 和 4 两种形式可从四种异构体中去掉。实际上在类固醇骨架上所有的构型表现以一种形式为基础，即在甾烷的 C-10 上由一 β 形式的甲基取代(例外：反式类固醇 (Retro-Steroide)，见第六章图 6-2 和图 6-3)。

角甲基在确定的结构式中不用残基 CH_3 表示，而是用简单的线条来表示，此线条从 C-10 或 C-13 是按 β 取向的。

这样,完全的胆甾烷带有 C-18 和 C-19 两个甲基和由 8 个 C-原子 C-20 到 C-27 组成的侧链,结构式见图 3-12。碳原子上连接的氢在结构式中予以省略。

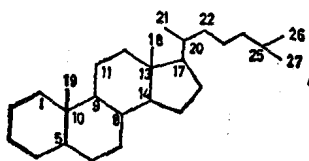


图 3-12 胆甾烷

在描绘中 C-5 (或其它手性 C-原子) 上 H 为 α 或 β 取向未定。

在图 3-11 的两种十氢化萘异构体 1 和 3 中,在 C-5 和 C-10 上的两个取代基存在下列空间取向: 在第一形式中, C-5 上的 H 取代基与 C-10 的角甲基一样,都位于分子的同一侧面。由此,对两个相互连接的 A 环和 B 环造成一个角式的位置。这种形式叫做顺式(图 3-13)。

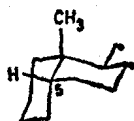


图 3-13 自图 3-11 的第一形式产生的化合物的空间描述

C-5 上的 H 为 β 位置,即以顺式对甲基。A, B 二环同样彼此排列为顺式。

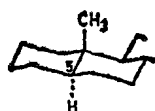


图 3-14 自图 3-11 的第三形式产生的化合物的立体说明

C-5 上的 H 为 α 位置,即以反式对甲基。A, B 二环同样彼此排列为反式。

第三形式中,甲基对 C-5 上的 H 取代基是反式位置(图 3-14)。环耦合(Ringverknüpfung)呈顺式或反式的确定,不依赖于环的构型,但对椅式和船式是重要的。如果人们——尤其是关于异常的天然物质——要明显地区分一个特定的环

为椅式或船式,就要利用一种事实,即椅式中在相邻 C-原子上直立的取代基始终相互以反式存在(见图 3-5)。相反,船式中直立的相邻取代基相互为顺式。那么,同时使用顺和反,不仅对环耦合的类型,而且也对环构型的规定造成混乱。因此有人对环形式的定义作如下推荐:

“椅式”叫做 抗 (anti), 代替反 (trans),

“船式”叫做 同 (syn), 代替顺 (cis)。

为了对一已知的甾烷环系给予完全的定义,因而将桥头原子(已在图 3-4 说明的手性中心)上取代基的位置按下表排列顺序加以标志(表 3-1)。

表 3-1 环耦合和环构型与甾烷环系桥头原子之间键上取代基位置的关系

5→10	表示 A 和 B 之间环耦合的方式
10→9	表示 B 环的环构型
9→8	表示 B 和 C 之间环耦合的方式
8→14	表示 C 环的环构型
14→13	表示 C 和 D 环之间环耦合的方式

对 5α 构型的类固醇完全环系(或 C-4, C-5 带有双键的这种衍生物),用下列构型说明予以解释(表 3-2, 图 3-15)。

表 3-2 5α 或 4-烯, 5-烯类固醇或固醇环系的命名

表明环耦合	A/B	B/C	C/D
表明环构型	B	C	
命名	↓ 反	↓ 抗	↓ 反

如果在 C-4 和 C-5 或者 C-5 和 C-6 之间有一双键,这样它就促成一个留下的单键带有双键并在 C-5 上呈平面