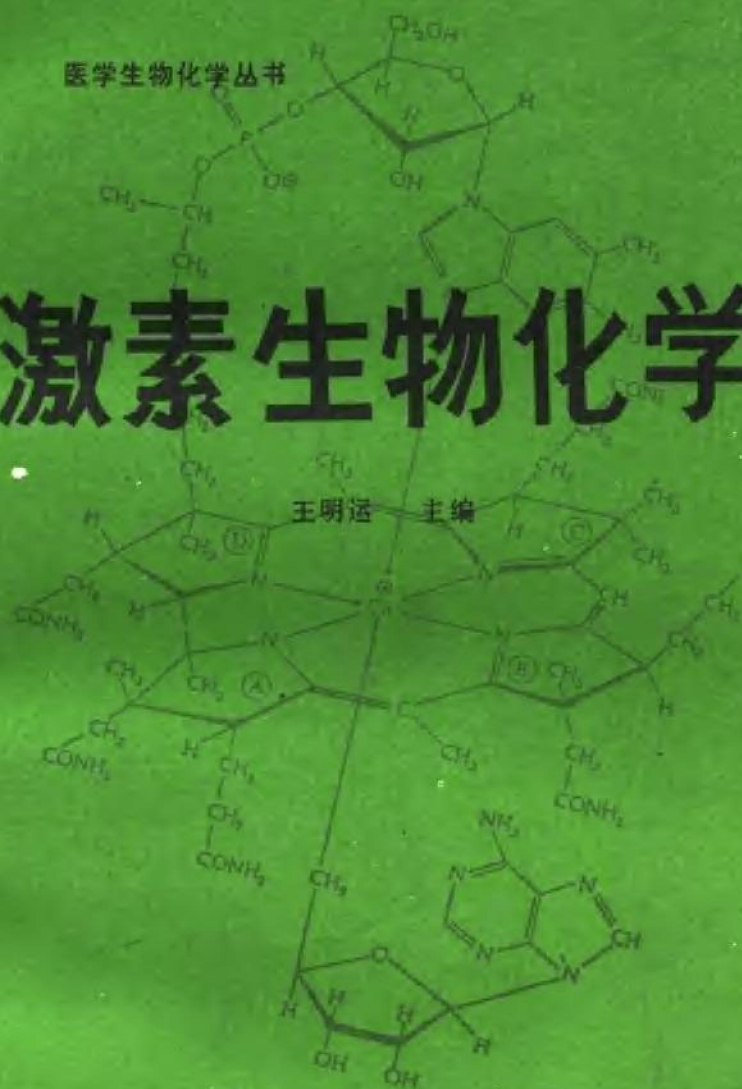


医学生物化学丛书

# 激素生物化学

王明远 主编

人民卫生出版社



医学生物化学丛书

激素生物化学

王 明 运 主编

人 民 卫 生 出 版 社 出 版

(北京市崇文区天坛西里10号)

人 民 卫 生 出 版 社 胶 印 厂 印 刷

新 华 书 店 北 京 发 行 所 发 行

850×1168毫米32开本 12 $\frac{1}{2}$ 印张 4插页 328千字

1987年10月第1版 1987年10月第1版第1次印刷

印数：00,001—3,430

ISBN 7-117-00479-7/R·480 定价：3.30元

统一书号：14048·5459

〔科技新书目149—84〕

## 《医学生物化学丛书》出版说明

《医用生物化学》作为医学院校师生和临床医生学习生物化学的参考书，自1979年出版后，受到读者的好评与鼓励。但是，生物化学领域进展十分迅速，近年来无论是基础生化理论，或是联系到医学实践的知识，都有很大的发展，出现了不少新观点或新的突破。书中有许多内容需要更新补充。另一方面，本书编写时，由于受到当时思想的束缚，有不少重要的生物化学基础理论知识未能予以充分阐明，这是我们一直引以为憾的。因此，经过酝酿准备，我们着手对此书作全面修订。为了适应当前教学、科研、医疗对生物化学的广泛需要，力求及时反映国内外的成就和进展，决定将《医用生物化学》改为一套《医学生物化学丛书》，分册陆续出版。丛书暂定八册，每一分册有一主题，由上海医科大学、大连医学院、山东医科大学和北京医科大学的生物化学教研室分工负责编写。

为了编好这套丛书，成立了《医学生物化学丛书》编写委员会，由顾天爵、张昌颖、陈惠黎、李茂深、林钧材、王明运等同志组成，负责审定各分册的主题及编写内容。

丛书仍会有一些不够完善之处，恳望广大读者提供宝贵意见。丛书的出版，如能对读者有参考价值，编者将感到十分高兴。

《医学生物化学丛书》编委会

# 前 言

激素的研究早在医学和生物学中占有重要地位，特别近年来由于应用了一些生物化学新技术，激素的研究工作已进入分子水平，涉及生物化学的过程越来越多，例如对肽类激素的分离提纯，结构的测定，结构与功能关系等诸方面都取得很多成就；又如对不同激素受体的性质，激素与受体的相互作用，以及信息传递和转换等问题比过去了解更为深刻细致；同时对激素的合成和代谢途径，对有关酶的动力学也进行了大量工作。总之，研究的范围十分广泛，有关激素的生物化学知识日益丰富。无疑，这些成就将对临床工作和生物学工作有很大影响。

《激素生物化学》是《医学生物化学丛书》的一个分册，是医学院校师生和临床医生学习生物化学的参考书。根据这一宗旨，本书将系统介绍激素的正常生物化学基础知识为主，全书除有一章概述激素的作用机理外，其余各章分别介绍了不同激素的化学、代谢和生物化学作用，並尽量与医学基础理论相联系。至于由激素异常所引起的病理生理改变和激素在临床工作中的具体应用涉及较少，这是因为现在已有许多专著可供读者选择。

由于有关激素的资料极为浩瀚，更加编者水平有限，错误和遗漏之处在所难免，衷心希望读者批评指正。

编 者

# 目 录

|      |               |     |
|------|---------------|-----|
| 第一章  | 激素作用机理概述..... | 1   |
| 第二章  | 下丘脑激素.....    | 29  |
| 第三章  | 腺垂体激素.....    | 64  |
| 第四章  | 甲状腺激素.....    | 99  |
| 第五章  | 甲状旁腺激素.....   | 135 |
| 第六章  | 降钙素.....      | 160 |
| 第七章  | 胰脏激素.....     | 176 |
| 第八章  | 胃肠道激素.....    | 219 |
| 第九章  | 肾上腺激素.....    | 253 |
| 第十章  | 性激素.....      | 297 |
| 第十一章 | 维生素D.....     | 343 |
| 第十二章 | 前列腺素.....     | 362 |
| 第十三章 | 胸腺激素.....     | 388 |

# 第一章 激素作用机理概述

(山东医科大学 王明运)

---

## 第一节 激素的受体

- 一、细胞内受体
- 二、细胞膜受体
- 三、受体缺陷

## 第二节 核苷酸环化酶系

- 一、腺苷酸环化酶
- 二、依赖 cAMP 的蛋白激酶
- 三、cGMP

## 第三节 钙调节蛋白

- 一、CaM 的化学
- 二、CaM 的作用方式
- 三、与CaM调节有关的酶

## 第四节 磷脂酰肌醇效应

动物在进化过程中，随着组织的高度分化，出现了神经和内分泌两个调节系统，共同负责平衡体内不同组织和器官间的活动，使机体能与变动着的内外环境相适应。神经系统靠广泛分布的神经纤维传递信息；内分泌系统则靠各种内分泌腺体释放的有机化学成分——激素行使其功能。激素作为化学信使随血循环周遊全身，当到达一定的器官（靶器官）或一定的细胞（靶细胞）时，对这些细胞发挥特有的生理效应。许多内分泌腺有神经纤维分布，有些神经细胞（如丘脑下部的某些神经细胞）又可以制造激素（称为神经激素），故这两个不同的系统又是统一的。

除有一定组织结构的内分泌腺体外，还有些散在的细胞（如胃肠道的某些细胞）也像内分泌腺体的细胞一样，在受到刺激时能分泌一些活性化合物进入血液，并对一定的细胞发生作用，这

些化学成分当然属于激素范畴。还有些细胞，在受到刺激后所产生的活性化学物质，只在组织局部，甚至本细胞产生效应，例如前列腺素，可称之谓局部激素。

激素根据其化学本质，可分为胺类、氨基酸衍生物、肽类、蛋白质类、类固醇类和脂肪酸类等几大类（表 1 - 1）。

表 1 - 1    激素化学分类

| 类    别 | 激    素                    | 主    要    来    源 |
|--------|---------------------------|------------------|
| 胺类     | 多巴胺                       | 中枢神经系统           |
|        | 去甲肾上腺素                    | 中枢神经系统，肾上腺髓质     |
|        | 肾上腺素                      | 肾上腺髓质            |
|        | 褪黑素                       | 松果体              |
| 氨基酸衍生物 | 甲状腺素 (T <sub>4</sub> )    | 甲状腺              |
|        | 三碘甲状原氨酸 (T <sub>3</sub> ) | 外周组织 (甲状腺)       |
| 小分子肽类  | 抗利尿激素 (ADH)               | 垂体后叶             |
|        | 催产素 (Ox)                  | 垂体后叶             |
|        | 促黑激素 (MSH)                | 垂体中间部            |
|        | 促甲状腺激素释放激素 (TRH)          | 丘脑下部，中枢神经系统      |
|        | 促性腺激素释放激素 (GnRH)          | 丘脑下部，中枢神经系统      |
|        | 生长激素释放抑制激素 (SRIH)         | 丘脑下部，中枢神经系统，胰岛   |
| 蛋白质类   | 促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH)        | 丘脑下部             |
|        | 胰岛素                       | 胰岛 β -细胞         |
|        | 胰高血糖素                     | 胰岛 α -细胞         |
|        | 生长素 (GH)                  | 垂体前叶             |
|        | 人胎盘催乳素 (HPL)              | 胎盘               |
|        | 催乳素 (PL)                  | 垂体前叶             |
|        | 甲状旁腺激素 (PTH)              | 甲状旁腺             |
|        | 降钙素                       | 甲状腺 C 细胞         |
|        | 促肾上腺皮质激素 (ACTH)           | 垂体前叶             |
|        | 促胰液素                      | 胃肠道              |
|        | 缩胆囊肽 (CCK)                | 胃肠道              |
|        | 促胃液素                      | 胃肠道              |
|        | 抑胃多肽 (GIP)                | 胃肠道              |
|        | 胸腺素                       | 胸腺               |
| 糖蛋白类   | 促卵泡激素 (FSH)               | 垂体前叶             |
|        | 促黄体激素 (LH)                | 垂体前叶             |
|        | 人绒毛膜促性腺激素 (HCG)           | 胎盘               |
|        | 促甲状腺激素 (TSH)              | 垂体前叶             |

| 类 别  | 激 素             | 主 要 来 源 |
|------|-----------------|---------|
| 类固醇类 | 雌激素             | 卵巢, 胎盘  |
|      | 孕酮              | 黄体, 胎盘  |
|      | 睾酮              | 睾丸      |
|      | 二氢睾酮 (DHT)      | 睾酮敏感组织  |
|      | 糖皮质激素           | 肾上腺皮质   |
|      | 醛固酮             | 肾上腺皮质   |
|      | 胆钙醇 (Vit D) 代谢物 | 肝和肾     |
| 脂肪酸类 | 前列腺素 (PG)       | 许多组织    |

激素在血液中的浓度很低,一般蛋白质类激素的浓度为 $10^{-10} \sim 10^{-12} \text{mol/L}$ ,胺类、氨基酸类和类固醇类激素的浓度为 $10^{-6} \sim 10^{-9} \text{M}$ 。激素的生物半衰期比体内其他有机物短得多。

激素的种类虽多,生理效应也各异,但作用的分子机制却非常相似。通常激素先与靶细胞的某种特殊蛋白质(受体)相互作用,把激素信号转换成一系列生化反应,最终体现为特有的生理效应。

## 第一节 激素的受体

激素循环于血液中,虽然可以和任何细胞接触,但只能被靶细胞捕获。这是因为在靶组织存在能识别不同激素的受体。由于利用了放射性同位素标记的激素(使其与受体非共价结合)和最近发展的光亲和标记法(photoaffinity labeling method,使配体与受体共价结合)以及其他方法,使对每种受体的化学特征,受体的数目,受体在细胞表面的分布,受体与配体相互作用的机制等有了更深刻的认识。受体具有以下特点:

1. 严格的结构特异性。一种受体只能与一定构象的配体结合,因为结合是非共价的,故是可逆的。
2. 饱和性,即结合激素的部位数目是有限的。
3. 组织特异性。只有靶细胞才能对相应的激素发生反应。
4. 亲和力。其大小应能与激素的正常生理浓度相适应。
5. 结合激素后能把激素信号转换为一系列生化过程,最终产生生理效应。

6.生理效应的强弱与激素-受体复合物的浓度成比例。其浓度是受体数目、激素浓度和亲和力的函数。

靶细胞中激素受体的数目一般超过需要量，即存在有大量备用受体，这些过多的受体可以增加对激素的敏感性，使激素水平在比较低的情况下仍可有足够多的复合物以激发生理效应。

激素的受体有的存在细胞内，有的则存在于细胞质膜的表面。通常类固醇类激素的受体在细胞质中，甲状腺激素的受体在细胞核内；肽类、蛋白质类和神经递质的受体主要在细胞膜的表面。

## 一、细胞内受体

类固醇类激素是脂溶性的小分子化合物，可以自由穿过质膜的脂双层结构，因此类固醇激素在各种细胞内的分布应该是相同的，但是把生理剂量的 $^3\text{H}$ -雌二醇给大鼠后，发现只有其靶组织(子宫和阴道)能够选择性地浓聚标记的激素。当血液中的激素水平降低之后，标记的激素在靶组织中保留的时间也远长于非靶组织。发生这一现象的原因，是因为在靶细胞的胞质中含有与激素亲和力很高的受体 ( $K_d = 10^{-9} \sim 10^{-10}\text{M}$ )。激素一旦进入细胞内，便立即与受体结合成一种复合物，于是防止了激素重返回细胞外。

通过放射自显影，组织化学以及分离提纯等技术，证实了在雌激素、孕酮、二氢睾酮、肾上腺糖皮质激素和盐皮质激素以及维生素D代谢物等的靶细胞内均有各自特异的受体。当前这些受体都已被制备到相当纯度。

类固醇激素-受体复合物的主要作用，是影响核中染色质特异基因的转录。在细胞质中形成的激素-受体复合物需要经过两个过程才能进入细胞核发挥作用。第一个过程称为“活化”或“转化”，使初形成的复合物转变为能与核染色质结合的复合物。第二步称为“移位”，即把已经活化的激素-受体复合物转移至核内，并与染色质的接受部位相结合，从而导致染色质的结构发生变化，并产生新的mRNA，最终诱导合成特异的蛋白质（表1-2）。

激素-受体复合物的活化是一种依赖温度的过程，移位则与温度无关。例如雌二醇-受体复合物最初为4S（分子量75,000），

表 1 - 2 类固醇类激素诱导的特异蛋白质

| 激 素   | 组 织    | 蛋 白 质                          |
|-------|--------|--------------------------------|
| 雌激素   | 鸡输卵管   | 卵清蛋白、卵类粘蛋白、溶菌酶、伴清蛋白            |
|       | 鸡肝     | 载脂蛋白VLDL- II、卵黄磷蛋白、运铁蛋白        |
|       | 非洲蟾蜍肝  | 卵黄磷蛋白                          |
|       | 大鼠脑垂体  | 催乳激素                           |
| 孕酮    | 鸡输卵管   | 抗生物素蛋白、卵清蛋白、<br>卵类粘蛋白、伴清蛋白、溶菌酶 |
|       | 兔子宫    | 子宫球蛋白                          |
| 雄激素   | 大鼠肝    | $\alpha$ -2 u 球蛋白              |
|       | 小鼠肝    | 尿蛋白复合物                         |
|       | 大鼠前列腺  | 醛缩酶                            |
| 糖皮质激素 | 大鼠肝    | 酪氨酸氨基转移酶, 色氨酸二加氧酶              |
|       | 大鼠肾    | 磷酸烯醇式丙酮酸羧化酶                    |
|       | 鸡胚胎视网膜 | 谷氨酰胺合成酶                        |
|       | 大鼠脑垂体  | 生长激素                           |

在 0℃ 时不能与子宫的细胞核结合。在 37℃ 与细胞质一同保温, 则 4S 转变为 5S 复合物 (分子量 140,000), 后者可经移位作用进入细胞核, 并与染色质有高度亲和作用。雌二醇-受体复合物是怎样活化的, 目前尚不十分清楚, 经过动力学研究和分子分析, 认为其活化过程可能是激素-受体进一步形成二聚体, 或与另外一种不同的蛋白质分子发生缔合。

活化的激素-受体复合物除与染色质高度亲和外, 也可以与裸体的 DNA 结合, 但亲和力低, 而且是非特异性的。例如雌二醇-受体复合物可以与任何来源的 DNA 结合, 不管是否为靶组织的, 甚至与微生物的 DNA 也可以结合。但复合物与染色质的结合则具有高度特异性, 只能与靶细胞的染色质结合, 不能与非靶组织的结合。染色质主要包括 DNA、组蛋白和非组蛋白 (酸性蛋白) 三种成分。利用染色质杂交试验 (例如把对雌激素敏感细胞的非组蛋白转移到不敏感细胞的染色质上), 证明复合物结合的特异性是由非组蛋白决定的, 而且没有种属差异。

激素-受体复合物与染色质相互作用的结果促进了特异 DNA 顺序的转录, 用抑制剂 (如放线菌素 D) 抑制转录过程, 雌二醇就不再能表现出生理效应。增加转录的原因可能是由于转录起始

点的增多，例如给雌激素后，在不同的时间分离子宫染色质，并用外源RNA聚合酶测定转录起始点的多少，发现在给雌激素后1～2小时，起始点的数目是给激素前的3倍，而RNA链的延长速度和链的平均长度，在激素处理前后并无差别。在实验中还发现，当给激素20分钟时，激素-受体复合物与核的结合量最大，这显示复合物与核的结合先于起始点的增多。

不同激素-受体复合物的活化不尽相同，例如糖皮质激素-受体复合物的活化可能还涉及受体去磷酸化作用，从而引起构象改变，Schmidt (1982) 提出如图1-1的活化过程。

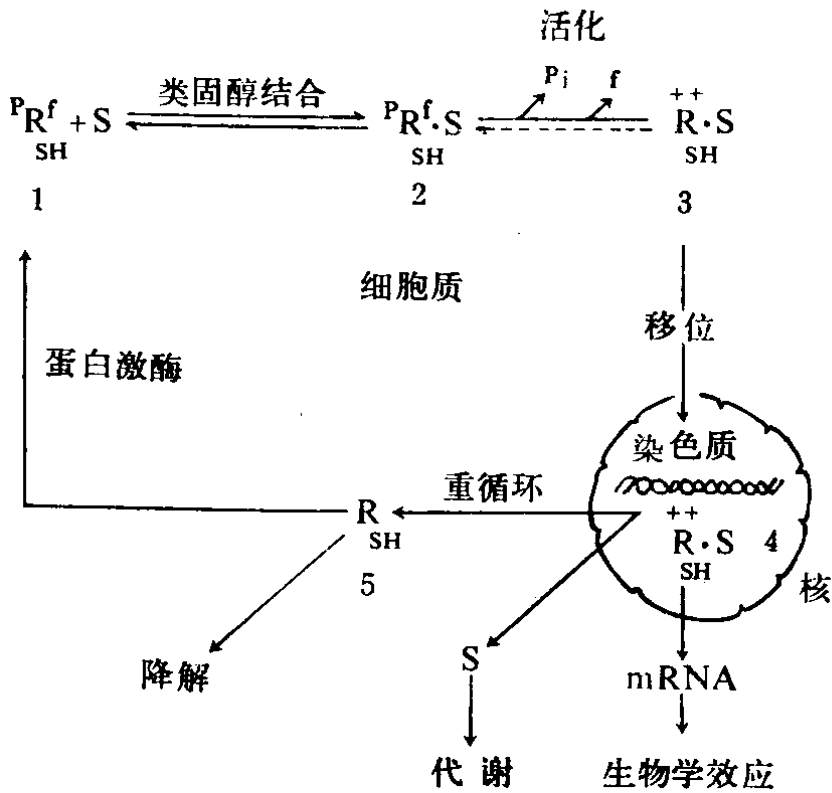


图1-1 糖皮质激素-受体复合物的活化

糖皮质激素的受体（图中1）是含有-SH基的蛋白质，在未与激素结合时是磷酸化的，并与一低分子耐热的因子（f）结合在一起，此因子的作用在于维持受体的构象，使之有利于和激素结合；另外，此因子还可以抑制复合物的活化。当有激素（S）与受体结合后，先形成非活化的复合物（图中2）。随着磷酸和抑制因子脱离复合物，复合物的构象也发生改变，其结果使带正电荷的氨基酸残基暴露在分子的表面（图中3），致使与多阴离子

DNA的亲和力增强。活化的复合物进入核内，并与染色质的接受部位（acceptor site）相结合，导致基因转录（图中4）。受体与激素分离后可以降解（图中5），也可以重新磷酸化，并与抑制因子结合，再成为可与糖皮质激素结合的构象。

除孕酮外，现知其他类固醇类激素的受体都是匀一的亚基，而孕酮的受体则是由两个不同的亚基等量组成的多聚体（图1-2）。

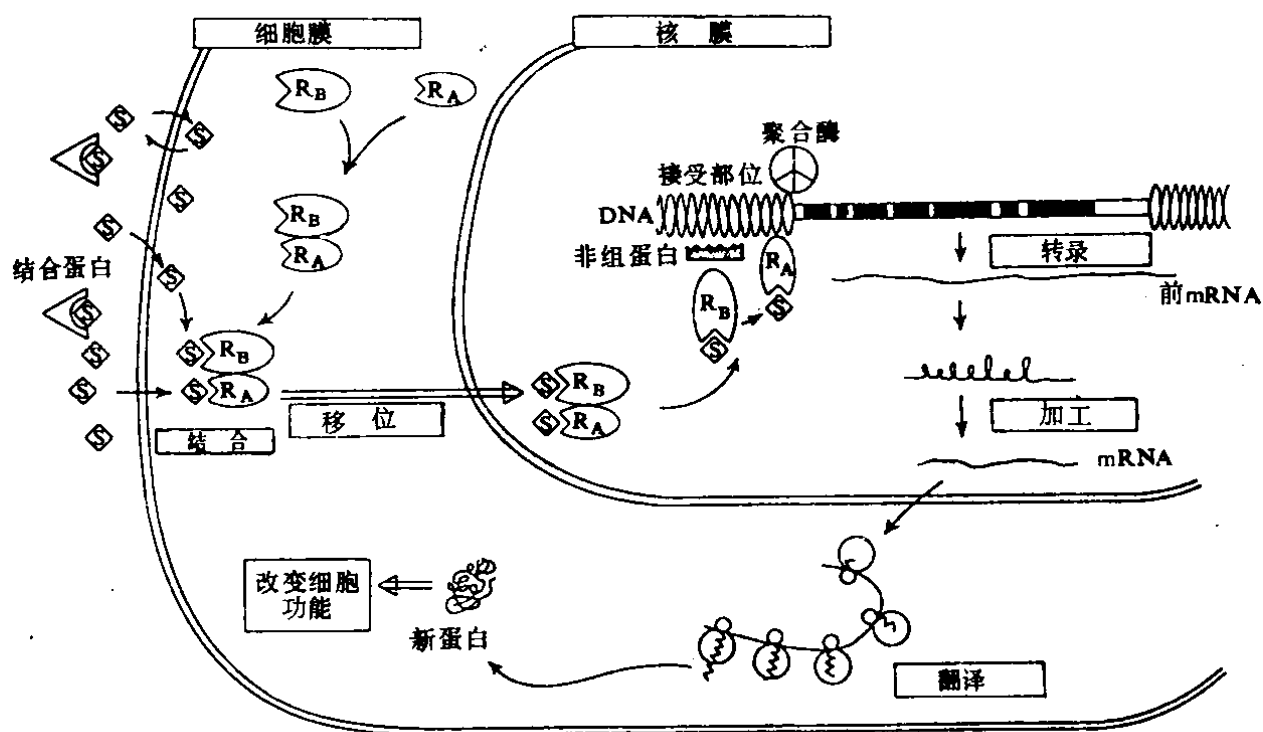


图1-2 孕酮的作用机制

在低离子强度的溶液中，鸡输卵管孕酮受体有沉降系数为6S和8S两种，但当细胞质在用高盐蔗糖梯度离心时，只得到4S一种。随后证明6S是一种二聚体复合物，其两种不同的亚基分别称为A和B。A亚基分子量为79,000，B亚基为108,000；二者的分子量虽不同，但在高盐介质中均为4S。8S是4S成分的非特异的缔合物。

这两种亚基与孕酮结合的特异性和动力学表现都是一致的。这表明它们与激素结合部位的构象是非常相似的。现知与激素结合有关的部分是在N-末端的疏水区，包括分子量大约为23,000的片断，两型亚基的这一片断的理化特性是完全相同的。在无激素

时，孕酮受体是以完整的二聚体形式存在于细胞质中，两个亚基都和孕酮结合后可转移至细胞核中。在核内，B亚基复合物结合在染色质的特定非组蛋白-DNA区，它不能与裸体的DNA分子结合；与此相反，A亚基复合物可与纯DNA结合，而与染色质不易结合。这表明两个亚基分子只有N-末端的结构是一致的，其余的氨基酸顺序可能是完全不同的。

单独利用A亚基也可以促进鸡输卵管细胞染色质转录，不过所需要的浓度比利用二聚体时高10~15倍。若单独使用B亚基，则在任何浓度下均无促进转录的作用。看来B亚基的作用只是引导二聚体到达染色质的特定区，然后由A亚基改变局部DNA的构象，从而开始合成新RNA，故A亚基是真正的基因调节蛋白。

在一个靶细胞内大约含有15,000~20,000个类固醇激素受体，当有1,000~3,000个受体复合物与核结合时便可出现生理效应，如前所述，与核结合后的受体还可以再循环利用。

在细胞内的受体除类固醇类激素外，还有甲状腺激素，因甲状腺激素也是脂溶性的，很容易通过细胞膜。甲状腺激素可能不需要细胞质受体便直接与核受体结合，这种受体是一种与双股DNA高度亲和的蛋白质，在此过程中是否还需要另一种接受蛋白，尚未肯定。激素与受体结合的效果也是增加特异mRNA的转录，以合成特异的蛋白质（如 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ -ATP酶；详见第四章）。

## 二、细胞膜受体

肽类激素（是体内最多的激素）和神经递质与类固醇类激素不同，在发挥激素的作用时基本不进入靶细胞，而通过与细胞表面膜上的特异受体结合。膜受体是质膜上的一种内含糖蛋白，分子量一般为几十万。受体与激素结合后能活化膜内侧的一种或几种效应器，后者再把激素信号转换为某种可溶性细胞内化学成分，即第二信使，在第二信使的作用下发生一系列生化过程，最后表现为特有的生理效应。

激素与膜受体的亲和力相当大，而且结合是特异的、可逆的。结合过程很迅速，在37℃时经10~20分钟即可达到结合稳态，这

就使激素能迅速发生效应。

生理效应相似的激素，可以利用同一膜受体，例如LH和HCG对性腺的作用，可能是通过相同的受体。多数激素是利用不同的膜受体，例如胰高血糖素，促胰液素和血管活性肠肽对肝和脂肪组织发挥相同的作用，但它们分别结合在膜的不同部位。

一种激素的膜受体数目，一般为每细胞约20,000~100,000个，有的细胞可能更多。通常当有1~5%的受体与激素结合后即可出现生理效应，20~25%受体与激素结合后可产生最大生理效应。

在无激素刺激的情况下，受体与效应器在质膜上是分开的。按照质膜的流动镶嵌概念，激素受体飘浮在质膜的外表面，效应器则在质膜的内侧，当激素与受体相互作用后，受体可与效应器相连接，并活化效应器。激素-受体复合物与效应器结合的特异性，一般比激素与受体结合的特异性低，故不同的激素-受体复合物可使用同一效应器，这就可以解释下述现象：不同的激素对同一细胞能够产生相同的生理效应，例如有许多激素可以活化脂肪细胞的腺苷酸环化酶，但当这些激素同时存在时，刺激效应并无加合作用。

相同膜受体间可以产生协同效应，即当一部分受体与激素结合后，能够影响其邻近受体与激素的亲合力。使亲合力比原来升高者称为正协同作用，降低者称为负协同作用。

一种细胞膜受体的数目不是固定的，常受该激素浓度和细胞代谢的影响，使受体数目增多者称为增加调节（up regulation），减少者称为降低调节（down regulation）。

在膜表面的激素-受体复合物，可经胞吞作用（endocytosis）被摄入细胞内，形成含有激素-受体的小泡，这些小泡很可能与溶酶体融合，此过程称为内化作用（internalization）。内化作用可以除去细胞表面的激素，是迅速终止激素刺激的方法之一。进入细胞内的激素大多数被降解失去活性。也有人认为进入细胞内的胰岛素降解产物可能作为第二信使。至于进入细胞内的受体或被降解，或被隔离，或再循环应用，故也是调节表面受体数量的方法之一。

### 三、受体缺陷

既然激素是通过受体产生作用的，所以激发靶细胞的直接因

素是活化的受体，决定生理效应的是何种受体被激活，而与激素的种类无关，因此能与某种受体结合的自身免疫抗体有时可以模拟该激素的作用。但也有激素的类似物虽能与受体结合，却不能激活它，故不能产生激素引起的生物学效应。如果这种类似物的量较大或与受体的亲和力较强时，将影响激素与其受体结合，这种物质便成为激素的阻断剂。

当靶细胞的受体数目减少，或与激素的亲和力下降，或二者同时并存时，将会发生对内源和外源激素不敏感及生理最大效应降低的现象，此称为激素对抗。这是遗传性内分泌病的主要原因。激素对抗除因受体本身缺陷外，还可由于激素与受体的结合以后的过程发生障碍。到目前为止，在人类中，除雌二醇外，所有原发性激素对抗综合征均已被发现（表 1 - 3）。

表 1 - 3    原发性激素对抗综合征

| 疾    病             | 可能的发病机制                |
|--------------------|------------------------|
| 涉及膜受体              |                        |
| 假性甲状旁腺功能降低         | 肾的甲状旁腺激素受体缺陷，G 单位缺陷    |
| 肾性尿崩症              | 抗利尿激素受体-环化酶缺陷，环化酶后过程缺陷 |
| Laron 侏儒           | 生长激素受体缺陷               |
| 非洲侏儒               | 生长激素介质受体或受体后过程缺陷       |
| 家族性糖皮质激素缺乏         | ACTH 受体-环化酶缺陷          |
| TSH 不敏感性先天性甲状腺功能降低 | TSH 受体或受体后过程缺陷         |
| 促性腺激素对抗性卵巢         | FSH 受体或受体后过程缺陷         |
| 胰岛素对抗综合征           | 胰岛素受体缺陷<br>受体后过程缺陷     |
| 涉及细胞内受体            |                        |
| 遗传性雄性激素对抗性睾丸女性化    | 二氢睾酮受体缺陷<br>受体后过程缺陷    |
| 家族性男性不全            |                        |
| 假两性畸型 I 型          | 二氢睾酮受体缺陷，受体后过程缺陷       |
| 假两性畸型 II 型         | 靶组织 5 $\alpha$ -还原酶缺陷  |
| 假性醛固酮功能降低          | 盐皮质激素受体后过程缺陷           |
| 遗传性糖皮质激素对抗症        | 糖皮质激素受体-效应器系统缺陷        |
| 假性黄体功能不足           | 子宫内膜孕酮受体缺陷             |
| 家族性甲状腺激素对抗症        | T <sub>3</sub> 受体缺陷    |
| 依赖维生素 D 佝偻病 II 型   | 1, 25-二羟钙化醇受体-效应器系统缺陷  |

## 第二节 核苷酸环化酶系

### 一、腺苷酸环化酶

腺苷酸环化酶是许多膜受体的效应器，活化的腺苷酸环化酶能催化ATP生成cAMP，此反应需要 $Mg^{2+}$ （图1-3）。cAMP是

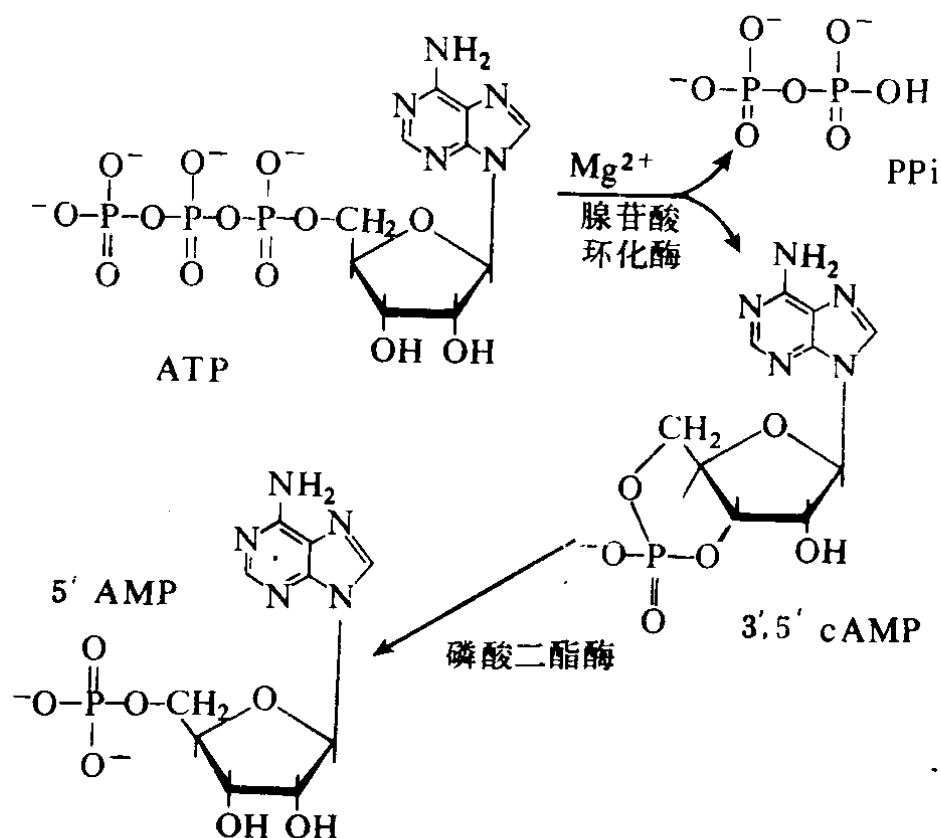


图1-3 cAMP的生成和分解

细胞内最重要的第二信使之一。cAMP在磷酸二酯酶（PDE）的催化下，水解成5'-AMP而失去信使活性。

多数激素能增加腺苷酸环化酶的活性，使细胞内cAMP的水平升高，有的也能降低细胞内cAMP的浓度（表1-4），降低的原因除由于cAMP分解的速度增加外，或许这些激素能直接抑制腺苷酸环化酶，致使cAMP的生成减少。

最初认为腺苷酸环化酶系是由两个紧密联系在一起的亚基所组成：一个是调节亚基，一个是催化亚基。调节亚基也就是激素的受体，当受体与激素结合后，改变酶的活性。但从质膜中分离

表 1 - 4 影响cAMP水平的激素和递质

| 激素或递质              | 靶 组 织               |
|--------------------|---------------------|
| 增高cAMP水平           |                     |
| $\beta$ -儿茶酚胺      | 肌、脂肪组织、肝、心、腮腺、子宫、小脑 |
| 胰高血糖素              | 肝、脂肪组织、心、胰岛         |
| 下丘脑释放激素            | 垂体                  |
| 促胰液素               | 肝                   |
| 前列腺素               | 许多组织                |
| ACTH               | 肾上腺皮质、脂肪组织          |
| 促黄体激素              | 黄体、卵巢、睾丸            |
| 促间质细胞激素            | 睾丸                  |
| 抗利尿激素              | 蟾蜍膀胱、肾、垂体           |
| 促黑激素               | 蛙皮                  |
| 甲状旁腺激素             | 骨、肾                 |
| 降钙素                | 肾、骨                 |
| 促甲状腺激素             | 甲状腺                 |
| 降低cAMP水平           |                     |
| 胰岛素                | 脂肪组织、肝              |
| 褪黑激素               | 蛙皮                  |
| 乙酰胆碱               | 心                   |
| $\alpha$ -儿茶酚胺     | 蛙皮、胰岛、血小板           |
| 前列腺素E <sub>1</sub> | 脂肪组织                |

这一系统时，受体与催化亚基很容易分开，故认为它们在质膜上是分别存在的两个实体，只当受体被激素激活后，二者才连接在一起，这两个实体之间似乎还存在偶联因子。

在研究胰高血糖素对肝细胞的作用过程中，发现GTP能增加腺苷酸环化酶的活性，並抑制胰高血糖素与受体结合，故考虑在激素、GTP和环化酶之间有某种依存关系。随后发现了一种能与鸟苷酸结合的蛋白质，称为鸟苷酸调节蛋白（guanine nucleotide regulatory protein）。该蛋白与GTP结合后，成为受体与环化酶之间的偶联因子，一方面影响腺苷酸环化酶的活性，另一方面则降低受体与激素的亲合力。该蛋白还具有GTP酶的活性，能使GTP水解成为GDP和无机磷酸。

现在认为腺苷酸环化酶至少由三部分组成：激素受体（R 单位），鸟苷酸调节蛋白（G 单位）和环化酶（C 单位）。这三种成分在质膜上的含量並不是对等的，例如在肝细胞中，C 可能不