

受体理论概要

科学出版社

内 容 简 介

本书系统地介绍了受体理论的基本概念,包括 Clark 占位理论,速率理论, A、B 和 C 区概念,以及结合曲线的各种作图法;叙述了各种饱和函数及其分析方法;论述了配基结合与受体效应间的关系、信号的传递、拮抗作用及协同作用等受体理论的基本问题。本书叙述简明扼要,注重对实验数据的分析,非常实用;同时注意理论的阐发,有相当的深度。可供生物学、医学、药理学、生理学、内分泌学、酶学、同位素方法学,以及生物数学等有关专业的高等院校师生和科技人员参考。

J. M. Boeynaems J. E. Dumont

OUTLINES OF RECEPTOR THEORY

Elsevier/ North-Holland Biomedical Press, 1980

受 体 理 论 概 要

J. M. 布伊纳姆斯 J. E. 迪蒙 编著

杨守礼 刘韵源 黄胜利 译

责任编辑 马素卿

科学出版社出版

北京朝阳门内大街 137 号

中国科学院印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1985 年 3 月第 一 版 开本: 787×1092 1/32

1985 年 3 月第一次印刷 印张: 8 3/4

印数: 0001—3,000 字数: 194,000

统一书号: 13031·2840

本社书号: 3949·13—10

定价: 2.05 元

译 者 的 话

受体学说不仅在揭示激素、药物和神经递质的作用原理方面起着十分重要的作用,而且为药物设计、用药方案的选择和疗效的观察提供了依据。

国外已有很多关于受体的专著,但多侧重于叙述各类受体的具体测定方法,及受体亲和力和容量变化的生物学意义。本书则是一本系统而简明的受体理论专著。它不仅可以帮助受体实验工作者正确分析实验数据,给出可信的测定结果,而且可以为人们展示出当今受体理论研究的概貌。本书对于研究酶与底物、抗原与抗体相互作用(如放射免疫测定)的工作者也有相当的参考价值,因为有许多理论模型和曲线分析方法都是类似的。

原书有许多页下注释,译文将其尽可能移入正文;有些章内的节号作了小的调整;为便于排版,对过长的公式中的独立成份设了新的符号;原书公式中经常连续使用几层小括号,译文都尽量按层次改用不同的括号;个别印刷中的错误,译文亦给予更正。原书图中浓度用[]表示,但正文却用()。为避免公式中括号混乱,译文的图文仍分别沿用原书两种表示法。

书中涉及概念很多,而译者知识有限,谬误之处望读者指正。

杨守礼 (中日友好医院临床医学研究所)

刘韵源 黄胜利 (中国医学科学院肿瘤研究所)

前 言

仅在几年前,对激素、神经递质和药物之类的细胞外信号来说,细胞受体概念至多不过是解释这些信号作用动力学数据的一种有益假说。这时考虑的分子模型虽然不是唯一的,但主要还是简单的 Clark 模型。到 1980 年时,已经分离出若干受体,而且更多的受体正在分离之中,生物化学家们正顺利地进行着整个效应物系统的重组,这种重组将信号分子与其受体位置间的原初相互作用和它原初的酶促作用联系起来。现在,受体结合的研究已作为常规方法用于揭示各种器官(特别是脑)中的调节通路,检验药物激动剂和拮抗剂,识别新的生理信号(例如内啡肽),甚至测定极低浓度的信号。各种信号-受体相互作用模型日益完善,从而使信号结合和信号作用的动力学数据得以解释。直至 1973 年的生物化学文献,都明确地用存在两种亲和力不同的受体位置来解释向下凹的 Scatchard 图或其他类似的动力学数据。后来,这些图又被简单地视为负协同作用的证据。能够解释此类数据的各种可能的分子机理,只是在最近才得以揭示。信号-受体相互作用动力学研究的理论基础,已经成为当今许多文章的主题,而且这类文献的数量简直是在爆炸性的增长着。

为适应实验研究者的需要,各种水平的优秀教科书已经对广泛存在的酶促动力学文献作了恰当地评述和概括,但至今我们尚未见到一本论述信号-受体相互作用动力学和分析模型的专著问世。现在,出于各种目的,把受体信号结合作为一种方法使用,而不是把它本身作为自己研究领域的研究者

日益增多,而且由于资料的人为因素和错误解释的可能性都非常之大,所以,缺少这样一本书就更让人关注。本书的宗旨在于简明地,但又较为综合和系统地论述散在于文献(经常是理论性杂志)中的受体理论的各种现代发展。倘若本书能够用来向正在步入这一领域的生物化学家和药理学家们介绍受体理论,并成为那些必须经常解释信号结合和作用的动力学研究资料的工作者易于精读的参考书,那么作者就会感到自己的努力是值得的。

感谢 G. Wilmes 夫人为本书打印原稿,及 V. De Naeyer 先生给本书绘图。对科学研究国家基金会和科学政策部的支持,表示谢意。

J. M. Bocynaems

J. E. Dumont

目 录

第一章 受体理论的基本概念.....	1
1.1. Clark 占位理论	1
1.1.1. Clark 模型的假设	1
1.1.2. 相互作用反应式	2
1.1.3. 模型的方程	2
1.1.4. Clark 模型的平衡性质	3
1.1.5. Clark 模型与其他著名方程间的类似性	4
1.2. 图解表示法.....	6
1.2.1. 直接作图法: B 对 F	6
1.2.2. ECB 图	7
1.2.3. Dixon 图	8
1.2.4. 半对数图解法: B 对 $\lg F$	8
1.2.5. 对数图解法: $\lg B$ 对 $\lg F$	11
1.2.6. B/F 对 F 图	12
1.2.7. 比例图: $\lg[B/(B+F)]$ 对 $\lg(B+F)$	13
1.2.8. 双倒数图: $1/B$ 对 $1/F$	13
1.2.9. 半倒数图: F/B 对 F	14
1.2.10. Scatchard 图解法: B/F 对 B	15
1.2.11. Hill 图: $\lg[B/((R)_T - B)]$ 对 $\lg F$	15
1.2.12. 平均亲和力图: $B/[(R)_T - B]F$ 对 B	16
1.2.13. $(B_i F_i - B_j F_j)/F_j(B_i - B_j)$ 对 F_i 图	17
1.2.14. $B_i B_j(F_j - F_i)$ 对 $B_i F_j - B_j F_i$ 图	17
1.3. Clark 模型的动力学	17
1.3.1 一般情况.....	18

1.3.2. 结合动力学	18
1.3.3. 解离动力学	19
1.4. A, B 和 C 区的概念	20
1.4.1. B 区图解表示法	23
1.4.2. B 区受体动力学	26
1.5. 受体的多重性	27
1.5.1. 图解表示法	30
1.5.2. 动力学	34
1.6. 速率理论	35
1.6.1. 结合动力学	36
1.6.2. 解离动力学	36
1.7. 不可逆结合	36
1.7.1. “A 区”近似: L 过剩	37
1.7.2. “B 区”一般情况	37
第二章 饱和函数的分析	39
2.1. 经典描述指标	39
2.1.1. 整体(或平均)描述指标	39
2.1.2. 局部指标	40
2.1.3. 各指标间的关系	40
2.1.4. 各指标与协同作用的关系	42
2.2. 用矩来描述饱和函数	44
2.3. 图解表示法: 若干一般性质	47
2.3.1. 直接作图法	47
2.3.2. 半对数图	48
2.3.3. Scatchard 图	49
2.3.4. 双倒数图	51
2.3.5. Hill 图	51
2.3.6. 比例图	52
2.3.7. 平均亲和力图	53

第三章 经典饱和函数	54
3.1. Hill 方程.....	54
3.2. Adair 方程	58
3.2.1. 两个相同的相互作用结合位置	64
3.2.2. 两种不同的相互作用位置	74
3.2.3. 两种不同且无相互作用的分离位置	77
3.2.4. 小结: Adair 方程(二次)的物理意义.....	79
3.2.5. 二次 Adair 方程描述的平衡系统动力学.....	79
3.3. 普通有理多项式饱和函数.....	82
3.4. 多种位置及亲和力的连续分布.....	85
3.5. 平均场相互作用近似.....	88
3.6. 作为饱和函数源的平均亲和力图.....	91
第四章 各种可能的受体分子模型	93
4.1. MWC 一致模型	93
4.1.1. 模型的假设	93
4.1.2. 特殊情况	94
4.1.3. MWC 模型的一般性质	96
4.2. KNF 序贯模型	97
4.2.1. 模型的假设	97
4.2.2. 三种平衡	98
4.2.3. 两种特殊情况	99
4.3. 一致、序贯模型和类似模型比较.....	101
4.4. 受体聚集和配基结合间的偶联.....	103
4.4.1. 配基与聚集受体的结合	103
4.4.2. 配基结合和二聚作用间的偶联	105
4.4.3. 特殊情况	106
4.5. 配基结合同受体与非结合成份聚集之间的偶联.....	114

4.5.1. 无配基时没有聚集	115
4.5.2. 伴随配基结合而发生的 RE 复合物的解聚作用	117
4.5.3. 三元复合物的存在	124
4.5.4. 被配基吸引之 RE 复合物的自发解聚作用	125
4.5.5. 杂化情况	125
4.6. 受体可相互转化的多种构象间的不平衡	129
4.7. 组织于网络中的受体	136
4.7.1. 一维封闭受体环: Ising 理论	137
4.7.2. 平均场相互作用近似	139
4.7.3. 两态网络	140
第五章 配基结合与受体效应间的偶联	143
5.1. 引言	143
5.2. 序贯活化	144
5.2.1. 线性偶联	145
5.2.2. 非线性偶联: 表观“备用受体”	146
5.2.3. 非线性偶联: 表观“效应阈”	153
5.2.4. 非线性偶联: 混合情况	159
5.2.5. 非线性偶联: 一般情况	160
5.2.6. 二聚物	161
5.2.7. 三聚物	164
5.3. 一致活化	166
5.3.1. 一般情况	166
5.3.2. 特殊情况	168
5.4. 结合平衡与调节单位-效应物单位聚集平衡间的 偶联	170
5.5. 受体多重相互转化构象间的不平衡	175
5.6. 速率理论的推广	176
5.7. 占位与活化间的可变时间偶联	178

第六章 受体外的信号传递	182
6.1. 化学信号的产生和传递.....	182
6.2. 协同作用的传递.....	185
6.3. 可相互转化酶的级联过程.....	188
6.4. 化学信号配置的调节势能.....	190
第七章 配基性质对饱和函数的影响	195
7.1. 配基单体和二聚形式间的平衡: 一种形式的优先结合.....	195
7.2. 受体和接受体成份同配基的竞争结合.....	198
7.3. 配基的降解.....	200
第八章 拮抗作用	203
8.1. 引言.....	203
8.2. 拮抗作用的经典理论.....	204
8.2.1. 竞争拮抗作用	204
8.2.2. 非竞争拮抗作用	205
8.2.3. 拮抗剂浓度与抑制程度间的关系	206
8.2.4. 准竞争拮抗作用	207
8.2.5. 混合拮抗作用	208
8.2.6. 部分拮抗剂的组合	209
8.2.7. 功能拮抗作用	211
8.3. 图解表示法.....	212
8.3.1. 激动剂浓度对拮抗剂浓度作图	212
8.3.2. Schild 图	213
8.3.3. Dixon 图: $1/f$ 对 (I)	213
8.4. B 区拮抗作用: 牢固结合拮抗剂.....	214
8.5. MWC 模型中的拮抗作用	217

8.5.1. 真正竞争作用	217
8.5.2. 构变效应物	219
8.6. 拮抗作用和序贯协同作用	222
8.6.1. 竞争剂的特殊增效作用	223
8.6.2. 竞争剂所致协同性结合	223
8.7. 协同作用是对拮抗剂敏感性的调节工具	224
8.8. 拮抗作用和备用受体	225
第九章 实验数据的解释	226
9.1. 标记和非标记配基的竞争结合	226
9.2. 模型的甄别和选择	236
第十章 受体分子结构设计的生物学重要性	244
附表 I—V	248
参考文献	254
索引	260

• • •

第一章 受体理论的基本概念

1.1 Clark 占位理论

解释受体及其中间过程定量性质的第一个模型,是由 A. J. Clark 于三十年代提出来的 (Clark, 1933), 常称为“占位理论”。这是最简单的受体模型,然而却具有丰富的内容。在分析其他较为复杂模型的性质时,它常可作为参考。尽管简单,但仍有很多实验系统的性质与其预测结果相符。

1.1.1 Clark 模型的假设

(1) 配基 (L) 和受体 (R) 间的相互作用是可逆的: 结合为双分子过程,而解离则是单分子过程。

(2) 所有受体都是等效的,其与配基结合时具有相同的亲和力;所有受体又都是独立的,当其逐渐被饱和时,亲和力保持不变。一个受体被占位,并不改变其他剩余游离受体对配基的亲和力。

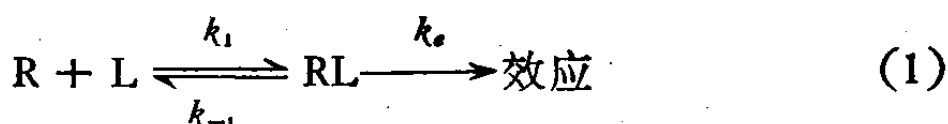
(3) 生物效应正比于被占位受体的数目: 结合与效应间存在线性关系。

(4) 生物效应的测定要在配基与受体相互作用达到平衡时进行。

(5) 配基仅存在于两种状态: 游离状态和与受体结合的状态。该模型特别假设配基不被降解,也不与其他接受体位置相结合。而且还假设配基仅有可忽略的一小部分与受体结合,因此游离配基浓度近似等于总配基浓度。

这五项假设又可分为三类：(1) 和 (2) 表示结合过程的特性；(3) 确定了受体结合和相应效应这两个函数间的关系；(4) 和 (5) 同模型的内在性质无关，但却限制了测定的实验条件。为能获得易于用 Clark 基本理论来解释的结果，必须满足这些条件。

1.1.2 相互作用反应式



这里， k_1 ：动力学结合常数 ($M^{-1} \times t^{-1}$)； k_{-1} ：动力学解离常数 (t^{-1})； k_e ：生物效应与受体占位间的比例常数，可称为“内在活性” (Ariens, 1964) 或效能 (Stephenson, 1956)

1.1.3 模型的方程

用两个方程来描述这一系统：

1. 平衡方程(质量作用定律)

$$\frac{(R)(L)}{(RL)} = K_D = \frac{k_{-1}}{k_1} = \frac{1}{K_A} \quad (2)$$

其中， K_D ：平衡解离常数 (M)； K_A ：平衡结合常数 (M^{-1})。

2. 守恒方程

$$(R)_T = (R) + (RL) \quad (3)$$

合并 (2) 和 (3) 式得到：

$$\begin{aligned} \frac{[(R)_T - (RL)](L)}{(RL)} &= K_D \\ \longleftrightarrow (RL) &= (R)_T \frac{(L)}{K_D + (L)} = (R)_T \frac{K_A(L)}{1 + K_A(L)} \end{aligned} \quad (4)$$

$(R)_T$ 和 $(L)_T$ 分别为受体和配基的总浓度。按照假设(3)，有：

$$\text{效应} = k_e(RL)$$

$$\text{最大效应} = k_e(R)_T$$

$$f_B = \frac{(RL)}{(R)_T} = f_E = \frac{\text{效应}}{\text{最大效应}} = f \quad (5)$$

式中, f_B : 受体的相对占位, f_E : 配基的相对效应。因此方程(4)可写成:

$$f = \frac{(L)}{K_D + (L)} \longleftrightarrow (L) = K_D \frac{f}{1 - f} \quad (6)$$

式中, f : 饱和函数, 表示受体被配基分子占位的几率; $1 - f = K_D/[K_D + (L)]$, 表示受体空位的余几率。

方程(4)和(6)把 (RL) 或 $f_B = f_E$ 同 (L) 联系起来, (L) 是游离配基浓度。若利用假设(5): $(L)_T \approx (L)$, 则可用 $(L)_T$ 代换这些方程中的 (L) , $(L)_T$ 是加到该系统内的总配基浓度。

这样, Clark 模型的平衡过程便可用下列参数确定

$$(R)_T \quad K_D = \frac{1}{K_A} \quad k_c$$

前两个参数表征充分结合时的性质, 第三个参数确定了结合和效应间的关系。

此模型的瞬变动力学过程完全可由上述 3 个参数加上另一动力学参数 (k_1 或 k_{-1}) 确定。

1.1.4 Clark 模型的平衡性质

让我们把 $(L)_f$ 定义为相对效应(或相对占位)等于 f 时的配基浓度, 并借助方程(6)计算一些特征 $(L)_f$ 值:

$$1. (L)_{0.5} = K_D$$

$$2. (L)_{0.1} = \frac{1}{9} K_D; (L)_{0.9} = 9K_D$$

$$\frac{(L)_{0.9}}{(L)_{0.1}} = 81$$

$$(L)_{0.2} = \frac{1}{4}K_D; (L)_{0.8} = 4K_D$$

$$\frac{(L)_{0.8}}{(L)_{0.2}} = 16$$

$$3. \frac{(L)_{0.9}(L)_{0.1}}{(L)_{0.5}^2} = 1$$

在较普遍的意义可以写成:

$$\frac{(L)_f(L)_{1-f}}{(L)_{0.5}^2} = 1$$

这些关系确定了该模型的三条重要性质:

(1) 当配基浓度等于解离常数时, 结合位置达到半饱和, 且效应为其最大值之半(半最大效应)。

(2) 当饱和从近于零水平 ($f = 0.1$) 上升到实际最高水平 ($f = 0.9$) 时, 不论配基的亲合力如何, 相应的配基浓度范围都约等于两个数量级, 即 $(L)_{0.9}/(L)_{0.1} = 81$ 。此比值称为十分位间幅度(或内十分位幅度, inter-decile range)。

(3) 当配基浓度按几何级数增加时, 饱和与配基浓度间的关系是关于半饱和点对称的: 如果受体饱和从 f 变至 0.5, 配基浓度需增加 x 倍, 那么当受体饱和继续从 0.5 变至 $1-f$ 时, 配基浓度就必须再增加 x 倍。

1.1.5 Clark 模型与其他著名方程间的类似性

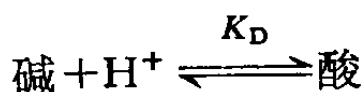
Clark 方程在形式上与 Langmuir 的吸附等温线方程等价, 后者用来描述分子对表面的吸附现象。

$$\sigma = \frac{1}{K} (\sigma_{\max} - \sigma)(A) \quad (7)$$

式中, σ : 吸附于表面的分子数, $\sigma_{\max}$: 能被吸附的最大分子数, (A) : 吸附位置的浓度。

配基-受体平衡与 Henderson-Hasselbach 方程所描述的酸

碱平衡亦相类似:



$$\text{pH} = \text{p}K_D - \lg \frac{(\text{酸})}{(\text{碱})} \longleftrightarrow \lg(\text{H}^+) = \lg K_D + \lg \frac{(\text{酸})}{(\text{碱})} \quad (8)$$

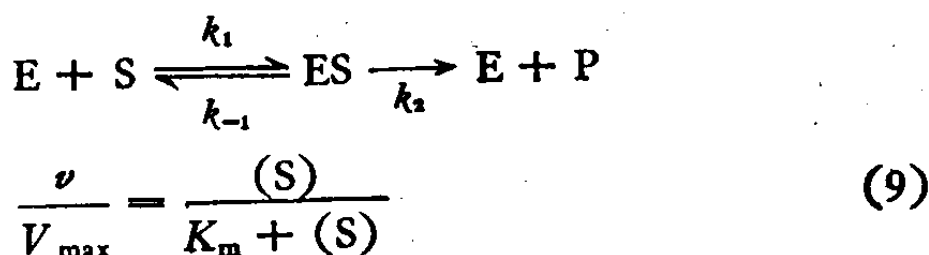
K_D : 解离常数。方程(8)同方程(6)的对数形式确实等价:

$$\lg(L) = \lg K_D + \lg \frac{f}{1-f} = \lg K_D + \lg \frac{(\text{RL})}{(\text{R})}$$

依据这种相似性,人们常用类似于 pH 刻度的对数标度来表示配基对于受体的亲和力:

$$\text{p}K_D = +\lg K_A = -\lg K_D$$

方程(6)在形式上也等价于表示如下反应式性质的 Michaelis 和 Menten 方程(1913):



其中

$$V_{\max} = k_2(\text{E})_T$$

$$K_m = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$$

这里, $(\text{E})_T$: 酶的总浓度, (S) : 底物浓度, k_2 : 催化反应常数, v : 酶反应速度, $V_{\max}$: 最大酶反应速度, K_m : 米氏(Michaelis)常数。尽管这两个方程在数学上具有等价性,但 K_m 和 K_D 间却存在着物理-化学上的差异。仅当 k_2 低于 k_{-1} 时, K_m 在 ES, E 和 S 间才真正具有解离常数的意义。在这些条件下,产物的释放是反应的限速步骤,并且 E, S 和 ES 三者之间实际上处于平衡状态。由此可以清楚地看到,配基-受体相互作用的性质须用解离常数(绝不能称为 K_m)来表征。

当然,酶和受体之间的基本差别在于,酶把底物转变为产物,而受体并不改变其配基,只是将其从非活性形式转换成活性形式。

上述三种比较说明:描述分子相互作用的方程具有一般性,不难从一个应用领域转换到另一应用领域。符号的差别无法掩盖如下事实:当研究不同类型的相互作用(如酶-底物,抗原-抗体,氧-血红蛋白及配基-受体等)时,常可采用类似的方程。

1.2 图解表示法

配基浓度和受体占位(或效应)间的关系,可以在不同坐标系内用图解来表示。为取得形式上的标准化,这些坐标系的坐标将用结合配基 $B = (RL)$ 和游离配基 $F = (L)$ 来确定。如效应 $= k_e \cdot B$, 为表示配基浓度和效应(而非占位)间的关系,不难实现相应的坐标变换。如果 Clark 模型的假设(5)成立,便能用 $(L)_T$ 来替换 F 。坐标系的数目实际上是无限的,这里暂且介绍几种,同时在所介绍的各坐标系内确定 Clark 方程图解的几何性质。有一些图是非线性的。为使 Clark 方程线性化,并易于用线性外推法估算参数 K_D 和 $(R)_T$, 已提出另外一些坐标系。按其应用的领域,而用不同的人名来命名。

1.2.1 直接作图法: B 对 F

在此坐标系内, Clark 方程为一等轴双曲线,有两条渐近线:

水平渐近线: $B = (R)_T$

垂直渐近线: $F = -K_D$

一级和二级导数的计算表明:在有物理意义的范围内 ($F >$