

生物学研究概说

激素作用

〔美〕A.M. 马尔金森 著



7.1

11

科学出版社

· 生物学研究概说 ·

激 素 作 用

〔美〕 A. M. 马尔金森 著

张 漪 方玉珍 译

科 学 出 版 社

1 9 8 0

内 容 简 介

本书是 T. M. 阿什沃恩主编的《生物研究概说》丛书之一。内容包括肽激素和儿茶酚胺以及类固醇和甲状腺激素的结构与功能,其中也论述了第二信使的概念、激素与膜的相互作用、激素的拮抗作用、类固醇激素作用的两步模型等问题。

本书可供生物学、医学和药学科技工作者参考,也可供大专院校有关专业师生和研究生参考。

A. M. Malkinson
outline studies in biology
HORMONE ACTION
Chapman and Hall, 1976

· 生物研究概说 ·

激 素 作 用

[美] A. M. 马尔金森 著
张 滴 方玉珍 译

科学出版社出版
北京朝阳门内大街25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

*

1980年7月第一版 开本: 787×1092 1/32
1980年7月第一次印刷 印张: 2 3/4
印数: 0001—7,500 字数: 60,000

统一书号: 13031·1273

本社书号: 1771·13—10

定价: 0.36 元

序

本书论述激素同细胞相互作用后出现的一系列初始过程,所有继而发生的代谢活动和生理学的变化均未涉及。近年来,关于激素作用分子机理的研究有了迅速的进展。然而,当某些原理,例如类固醇和肽激素的明显不同作用方式,已经开始出现大量新资料以及对旧资料所作的新解释等等时,要在这样篇幅较短的提纲性小书中作一全面的综述是不可能的。因此,在强调指出我们现在的想法尚不定型的同时,我只是试图概括地介绍当前认识这一领域的实验性和理论性的探讨。

A. M. 马尔金森

1975年1月

目 录

序	iii
第一章 引言	1
第二章 肽激素和儿茶酚胺	3
2.1 结构和功能	3
2.1.1 肽激素类	3
2.1.2 儿茶酚胺	6
2.2 第二信使的概念	7
2.3 激素与膜的相互作用	13
2.3.1 剂量-反应曲线	13
2.3.2 膜蛋白	14
2.3.3 腺苷酸环化酶系统	16
2.3.4 激素受体	18
2.4 激素、环腺苷酸 (cAMP) 和蛋白磷酸化	23
2.5 激素-激素的拮抗作用	31
2.5.1 胰岛素和胰高血糖素	31
2.5.2 环鸟苷酸 (cGMP)	34
2.5.3 前列腺素类	38
参考文献	40
第三章 类固醇和甲状腺激素	45
3.1 结构与功能	45
3.1.1 类固醇激素	45
3.1.2 甲状腺激素	46
3.2 关于类固醇作用机理的早期实验	48
3.3 类固醇激素作用的两步模型	50

3.3.1	类固醇激素从细胞质到细胞核的移位	50
3.3.2	末端器官的代谢	54
3.3.3	细胞质受体	54
3.3.4	核受体	59
3.3.5	细胞核及核外一系列变化	63
3.4	甲状腺激素作用	70
3.5	激素-激素相互作用	72
3.5.1	雌激素和孕酮	72
3.5.2	类固醇激素和肽激素	73
3.5.3	脑内激素相互作用	74
	参考文献	76
	进一步参考的读物	81

第一章 引 言

激素是帮助协调多细胞生物体代谢作用的化学信号。它们合成于内分泌腺中,并被分泌到循环中去。内部和外部环境的变化,改变循环中激素的量。激素与特异靶组织相互作用起动化学变化,从而构成生物体对环境变动的反应。

1849年 Berthold 通过把睾丸移植到腹腔内从而证明了睾丸能够使阉割的公鸡恢复第二性征,这可以被看作是内分泌学的第一次实验。其后的研究使人们部分地认识了内分泌系统的作用机理,其中包括对各种腺体及其激素分泌的鉴定、激素结构的测定以及对特定的生理反应的靶组织中的生物化学变化的阐明。

激素按其化学结构可以分为三类:氨基酸衍生物(甲状腺激素和儿茶酚胺)、类固醇和肽激素。根据激素作用于各自靶组织的分子机理,又可以把激素分成二类:作用于细胞表面的激素(儿茶酚胺和肽激素)和确实进入细胞的激素(类固醇和甲状腺激素)。

激素根据它们影响一种、两种或几种组织各有不同。而且某一组织可以对一种或几种激素产生反应。这种特异性是由靶组织(即激素与之直接相互作用以起动物细胞反应的那个实体)中的化学受体性质所决定的。无论在酶及其底物相互作用中还是在激素及受体相互作用中,反应的特异性是由酶或受体特定的三级和四级结构来决定的,从而使酶或受体能够识别底物或者激素。

激素调节现有的功能。在代谢途径中,催化限速步骤的

酶一般是一个多聚蛋白质（即包括两个或两个以上的多肽亚单位）。这种酶的亚单位在其彼此的几何关系上是可以变化的。处于某一种排列的酶只有很微弱的催化活性，而处于另一种不同的构型时，酶的活性就很高。因而，控制代谢途径速率的一个方式是改变限速酶的构象。另一种控制方式，是通过改变酶合成或降解的相对速率来调节这种酶的细胞内浓度。最后一种控制方式，是改变作为限速酶的底物的代谢物的浓度。其中一个做法是改变这种代谢物或它的前体进入细胞或从一个亚细胞区域到另一个亚细胞区域的速率。

第二章 肽激素和儿茶酚胺

2.1 结构和功能

2.1.1 肽激素类

虽然各种肽激素具有完全不同的生物学功能(见表 2.1), 且包含的分子大小范围从 3 个氨基酸的三肽 [促甲状腺释放激素 (TRH)] 到 200 个氨基酸的多肽 (生长激素), 但在化学结构上它们有一部分是相同的。例如:

(1) 生长激素含有 189—191 个氨基酸残基、2 个二硫键。催乳激素含有 198 个氨基酸残基、3 个二硫键, 其中 2 个二硫键在分子中的位置与生长激素分子中的 2 个二硫键位置相似。这两个激素在结构上有某些相同之处 (即氨基酸有相同的排列顺序)。其主要区别是侧链功能 (氨基酸序列内, 相似位置上的极性氨基酸) 不同^[3]。

(2) 促黄体生成激素 (LH)、促甲状腺激素 (TSH) 和促卵泡激素 (FSH) 都是多构型蛋白质, 较易解离成两个不同的亚单位: α 亚单位和 β 亚单位。用这三种不同激素的 α 和 β 亚单位所作的重组实验证明, 具有激素特异性的都是 β 亚单位^[4]。在每一种例子中, 杂交蛋白质所具有的激素特性就是 β 亚单位具有的特性。两种亚单位都是糖蛋白, 即连接着糖类残基。

(3) α -促黑素细胞激素 (α -MSH) 的氨基序列与具有 39 个氨基酸的促肾上腺皮质激素 (ACTH) 多肽的 N 端 13 个氨基酸残基序列相同。

表 2.1 主要肽激素的来源、靶组织和功能^[1]

激 素	靶 组 织	引起的主要现象
垂体前叶分泌的激素 (垂体前叶)	生长激素	肝, 肾 肌肉, 骨骼 刺激蛋白质的合成和生长调节因子的产生 刺激生长及矿物质的代谢 ¹⁾
	催乳激素	乳腺 乳汁分泌的起动的增量
	促黄体生长或促间质细胞激素 (LH 或 ICSH)	卵巢 雄激素和黄体酮的分泌
	促甲状腺激素 (甲状腺刺激激素, TSH)	脂肪组织 甲状腺 类脂释放 甲状腺激素的形成和分泌
	促卵泡激素 (FSH)	卵巢 睾丸 卵泡的发育, 与 LH 共同刺激黄体酮的分泌 输精管的发育; 精子发生
	促肾上腺皮质激素 (ACTH)	黄体 肾上腺皮质 分泌黄体酮 肾上腺皮质类固醇的形成和(或)分泌
	促黑素细胞激素 (MSH)	黑素细胞 黑色素散布
垂体神经叶分泌的激素 (垂体后叶)	催产素	子宫肌肉 收缩, 分娩
	加压素 (抗利尿激素, ADH)	乳腺 肾小管 乳汁的排出 水份再吸收
胰岛的 α -细胞 (胰高血糖素) 和 β -细胞 (胰岛素) 分泌的激素	胰高血糖素	脂肪组织 脂解作用
	胰岛素	肝脏 全身 糖原分解 碳水化合物利用, 蛋白质合成的刺激作用
消化道分泌的激素	肠促胰液肽	胰脏 胰液分泌
	促胃酸激素	胃 胃酸分泌
甲状腺 C-细胞分泌的激素	肠促胰酶素	胰脏 消化酶系的刺激作用
	降血钙素	骨骼 血清 Ca^{++} 的吸收
甲状旁腺分泌的激素	甲状旁腺激素 (PTH)	骨骼, 肾, 胃肠道 钙和磷的代谢
下丘脑分泌的激素	促甲状腺释放激素 (TRH)	垂体前叶 刺激促甲状腺激素 (TSH) 的释放

续 表

激 素	靶 组 织	引起的主要现象
下丘脑分泌的激素		
促黄体生成激素和促卵泡激素释放激素 (LRH或LH-RH)	垂体前叶	刺激促黄体生成激素 (LH) 和促卵泡激素 (FSH) 的释放
催乳激素释放激素 (PRH)	垂体前叶	刺激催乳激素的释放
催乳激素抑制激素 (PIH)	垂体前叶	抑制催乳激素的释放
生长激素释放激素 (GRH)	垂体前叶	刺激生长激素的释放
生长激素抑制激素 (生长激素释放的抑制因子, GIH)	垂体前叶	抑制生长激素的释放
促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH)	垂体前叶	刺激肾上腺皮质激素的释放
促黑激素释放激素 (MRH)	垂体前叶	刺激促黑激素的释放
促黑激素抑制激素 (MIH)	垂体前叶	抑制促黑激素的释放

- 1) 现在的观点认为^[2], 生长激素对骨骼和肌肉并非直接作用, 确切地说, 是由于生长调节因子对骨和肌肉相互作用的结果及生长激素依靠肝和肾产生的生长调节因子影响这个效应。这就提出生长激素是一个类似促肾上腺皮质激素的促激素 (即刺激其它激素的产生), 并认为肝和肾具有内分泌腺的功能。

(4) 后叶催产素和加压素 (ADH) 都含有 9 个氨基酸, 都在 1、6 位氨基酸残基间有 1 个二硫键。

这些结构上的相似, 意味着它们有共同的进化起源。将各物种某一肽激素的初级结构加以比较就可以看出, 它们有很大的同源性。这暗示, 在进化过程中保留着生物活性所必须的基本结构部分。还应注意, 分泌肽激素的内分泌细胞, 大多数是在胚胎发生时从神经嵴衍生出来的^[3]。

很多肽激素是由分子量较大的、称做前激素的蛋白质前体合成的。前激素通过蛋白酶在某些位置上专一性地切断, 而产生出具有一定功能的激素。图 2.1 表示出前胰岛素的结

构以及它与胰岛素在结构上的关系。至于为什么先要合成激素的前体结构，而不是直接合成活性激素这一生物学优势尚不清楚。

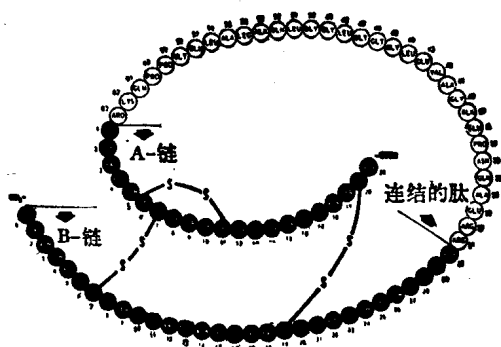


图 2.1 前胰岛素分子和胰岛素分子的结构：猪前胰岛素的初级结构。黑圆点表示胰岛素分子序列的氨基酸；白圆圈表示连接的多肽氨基酸^[6]。

2.1.2 儿茶酚胺

儿茶酚胺、肾上腺素和去甲肾上腺素都是由酪氨酸合成的，如图 2.2 所示。摘除了肾上腺髓质的动物，置于可控制的适合的实验环境中，虽然仍可以活，但是肾上腺素对能量产生的刺激作用，以适应正常环境的变化是必需的。因此，在战斗或飞行状态时，肾上腺素起着应急的功能。低血糖（血糖水平低）能刺激肾上腺髓质分泌肾上腺素。肾上腺髓质分泌的去甲肾上腺素，虽具有相似的功能，但它在体内的主要作用是作为交感神经系统的神经传递物质。

1906 年 Dale^[8] 发现，肾上腺髓质提取物会使硬骨鱼鱼皮变亮，而对于预先用麦角生物碱处理的鱼，则会使其鱼皮变暗。这说明肾上腺髓质提取物的效应是通过两种不同类型的

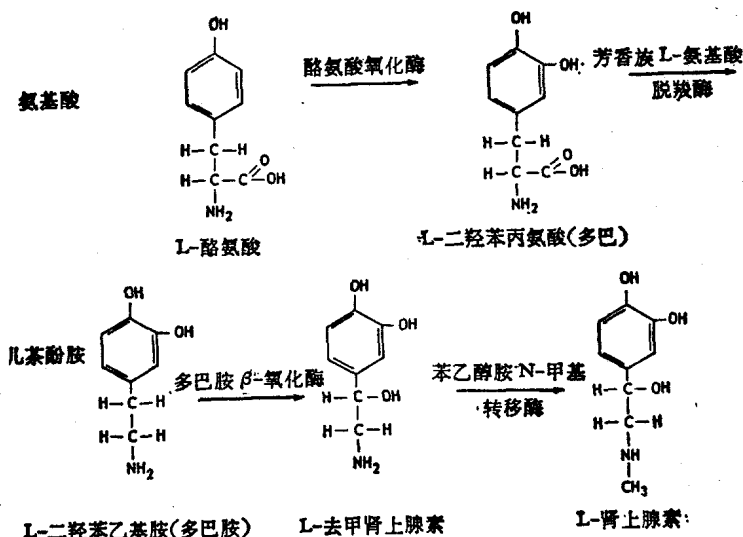


图 2.2 儿茶酚胺的生物合成^[7]。

受体起作用的，麦角生物碱能专一性地阻断其中一种受体的作用，因而改变了激素的处理效果。Ahlquist^[9] 根据对去甲肾上腺素结构类似物的反应，将这种受体分成两类—— α 受体和 β 受体。图 2.3 例举了目前使用的一些结构类似物。肾上腺素和去甲肾上腺素对 β 受体的作用，与大多数肽激素对它们受体的作用相似，因此这些儿茶酚胺的 β -肾上腺素能的效应，将与肽激素效应结合起来讨论。而 α -和 β -肾上腺素能受体之间可能的一些相互关系，则在本章末讨论。

2.2 第二信使的概念

肾上腺素可以刺激肝脏和肌肉中糖原的分解速度。催化糖原向葡萄糖-1-磷酸(糖原分解的第一步)转化的酶是糖原

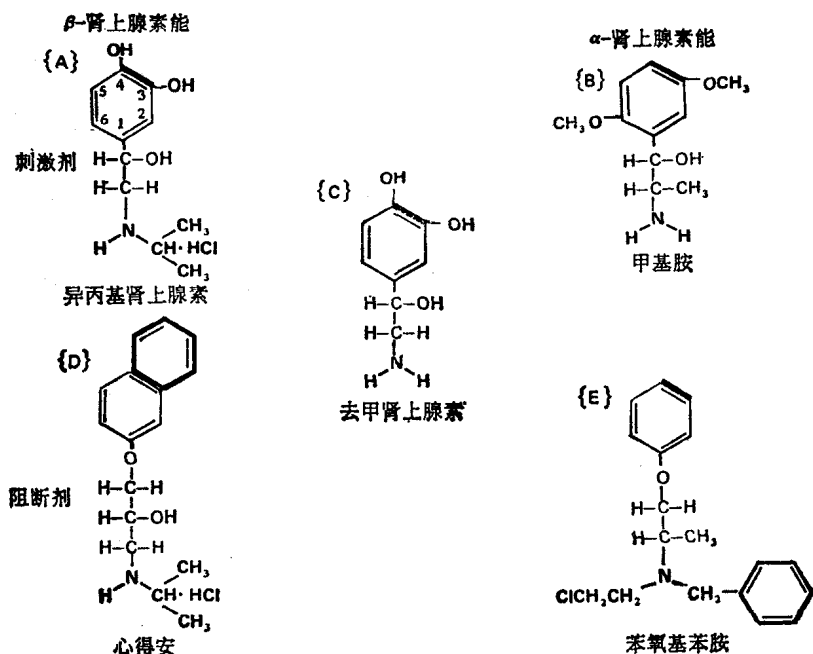


图 2.3 α 和 β 刺激剂和阻断剂。认为去甲肾上腺素和异丙基肾上腺素的儿茶酚部分是分子的 β 刺激部分。改变分子中儿茶酚部分(如心得安),便产生出一种竞争性 β 阻断剂。去甲肾上腺素能刺激 β 和 α 两种肾上腺素能的反应^[10]。

磷酸化酶。1956 年, Sutherland 等人^[11]用狗肝脏切片加肾上腺素保温,并测定对糖原磷酸化酶活性的影响(图 2.4)。结果表明,磷酸化酶的活性逐渐丧失,只有再加入肾上腺素,活性才重新恢复。这个实验首次在体外证明了激素的效应。在这以前人们业已证实,磷酸化酶的存在形式有两种:一种是分子量大的、具有活性的磷酸化酶 a;另一种是分子量只有它的一半、无活性的磷酸化酶 b。后来进一步的研究揭示,在磷酸化酶 a 向磷酸化酶 b 转化的过程中,每个酶分子失去 4 个无机磷酸盐分子,而且在由无活性的磷酸化酶 b 向有活性的磷

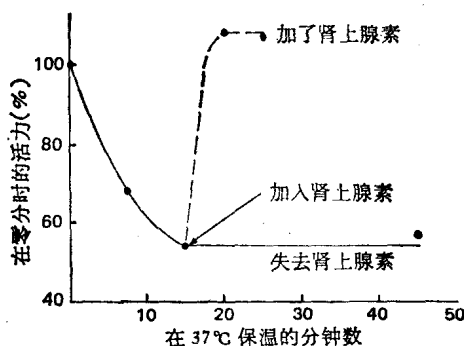


图 2.4 狗肝脏切片中肾上腺素对磷酸化酶活力的影响^[11]。

酸化酶 a 转化的过程中需要 ATP (三磷酸腺苷)。肾上腺素通过刺激磷酸化酶 a 的形成而抑制了磷酸化酶 a 的分解,从而影响了这种相互转化之间的平衡。

细胞内各组分存在的部位,可利用破碎细胞制剂进行差速离心来确定。大的亚细胞碎片(如细胞膜)比小的细胞组分沉降得快。Rall 等人^[12]用破碎的肝脏细胞匀浆作实验,发现肾上腺素对磷酸化酶活性的影响经过二个阶段:随肾上腺素与颗粒部份相互作用而产生可透析的热稳定因子;进而这种因素激活上清液中的磷酸化酶。这种可透析的热稳定因子确定为腺苷-3',5-磷酸[环腺苷 (cAMP)],腺苷-3',5'-磷酸即是 AMP 的 3' 和 5' 位置上(图 2.5)被酯化。Sutherland 等人进一步的研究终于获得了诺贝尔奖金。他们发现 cAMP 普遍存在于真核细胞的组织中,细胞内 cAMP 的水平受环境的影响而变化。催化 cAMP 代谢的酶是腺苷酸环化酶(催化 cAMP 的合成)和磷酸二酯酶(催化 cAMP 分解)。cAMP 由 ATP 合成,然后在 3' 酯键处被水解而降解(图 2.5)。虽然在某些细菌中腺苷酸环化酶是一种可溶性酶,但发现它主要存在于真核细胞的细胞膜部分,磷酸二酯酶则存在于细胞膜

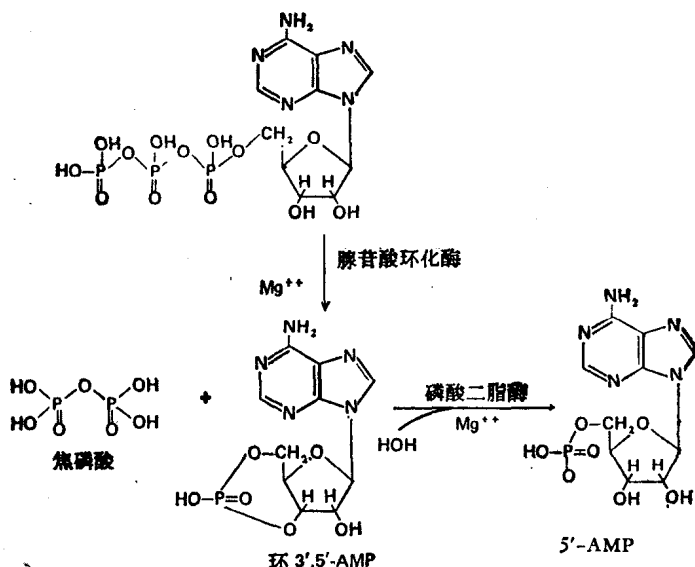


图 2.5 cAMP 形成和代谢的反应^[11]。

和细胞溶质中。

评价 cAMP 在其他激素-靶组织系统中作用的标准是^[11]：

(1) 激素加到靶组织中是否会引起 cAMP 浓度的改变？cAMP 介导的大多数激素的作用是通过激活腺苷酸环化酶活性而发挥作用的。因此，激素加入后有没有激活腺苷酸环化酶的活性？此作用能否用完整细胞和破碎细胞匀浆来证实？激活完整细胞的腺苷酸环化酶所需的激素浓度与在正常循环中测得的激素浓度是否一样？

(2) 磷酸二酯酶抑制剂与激素同时加入能否增强细胞对激素的反应？活性磷酸二酯酶能掩饰 cAMP 水平的增高，在抑制 cAMP 水解时，新形成的 cAMP 对细胞的作用就能够

充分表现出来。图 2.6 表示单用胰高血糖素刺激可使大鼠肝脏中的 cAMP 水平瞬时增高。这种短暂的增高可能是由于 cAMP 被磷酸二酯酶水解所致。

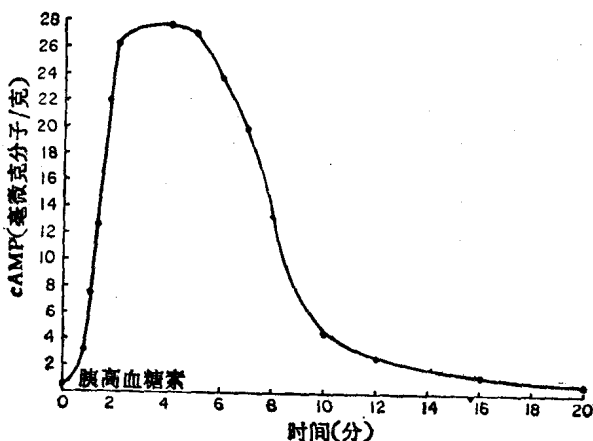


图 2.6 胰高血糖素输注对灌流大鼠肝脏 cAMP 的影响。4 分钟时停止灌流^[3]。

(3) 如果激素的作用是激活靶组织中的腺苷酸环化酶，并且新形成的 cAMP 又起着刺激化学变化的作用，那么在特定组织中应用外源性 cAMP 也应与激素起同样的生理作用。

虽然这些标准在实验室中应用还存在着技术上的问题，但已发现，很多激素的作用是被 cAMP 介导的，这包括大多数肽激素和儿茶酚胺的 β -肾上腺素能反应。发现 cAMP 在动物细胞中普遍存在以及它的功能是激素的中间体之后，大量研究表明，cAMP 可影响一些不涉及激素的细胞行为，这包括对细胞分裂、分化、粘着及移动等的影响。其实，cAMP 所具有的这些作用，在 1960 年底，许多细胞生物学家就已进行了探索。在他们的实验中可以看到，只要略微“喷