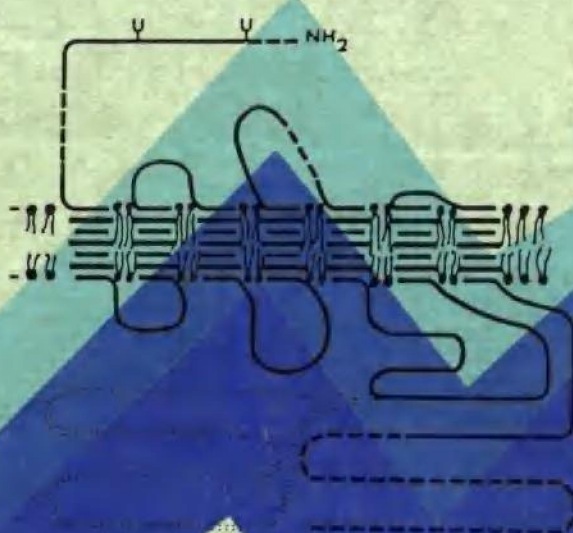
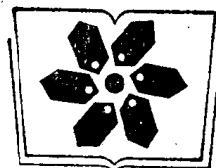


受体学概论



吕宝璋 田 英 编著

科学出版社



中国科学院科学出版基金资助项目

受体学概论

吕宝璋 田 英 编著

科学出版社

1991

内 容 简 介

本书是国内第一本系统介绍受体学的专著。全书共 24 章,分三部分。前 5 章为总论部分,详细地阐述了受体学的几个重要方面,包括受体的概念、基本研究方法和实例、受体调节以及受体与疾病的关系等。第二部分以各论形式介绍了 15 种细胞膜表面受体,既包括一些常见神经递质和激素的受体,也涉及生长因子、干扰素及脂蛋白等具有特殊功能配基的受体。第三部分为细胞内受体,主要为甾类激素的受体。各章都注意从生化药理学特性、分子结构、作用原理和调节及其与疾病的关系等方面,对各受体作全面介绍。

本书可供高等院校和科研单位从事生物和基础医学各专业的科研和教学人员阅读,也可供临床工作者和研究生参考。

受 体 学 概 论

吕宝璋 田 英 编著

责任编辑 姜朋逊 王惠君

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100707

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

*

1991 年 4 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

1991 年 4 月第一次印刷 印张: 19 插页: 2

印数: 0001—1400 字数: 431 000

ISBN 7-03-001986-5/Q·276

定价: 19.80 元

前 言

受体学是一门研究细胞膜表面和细胞内、具有特异识别和结合功能的生物活性分子,其中绝大多数为蛋白质,诸如激素、神经递质、免疫活性物质、生长因子、药物和毒素等,如何同配基相互作用、诱生并转导信号,进而产生相应生物效应的科学。

由于分子生物学的崛起,特别是基因工程技术的应用,在最近不到10年中,受体研究在受体的分子结构及其与功能的关系、信号转导机理和受体与疾病的关系等方面,已经取得了实质性进展,使受体学这门新兴的学科内容更加丰富,日臻完善。受体理论发展到今天,几乎对生物和医学科学的各个领域都产生着影响。受体研究正在激发着不同专业的科学家的热情,有关受体的专著陆续问世。在我国,受体研究也正在受到重视。但是,尚未见到一本全面介绍这门新学科的读物。有鉴于此,作者不揣学识浅陋,以平时所积累的文献和研究资料为基础,共同编写了此书。

本书以三个部分对受体学作概要的介绍。第一至第五章为总论,着重讨论受体的概念、研究方法、受体调节以及受体与疾病的关系等。第六至二十章和第二十一至二十四章分别以各论的形式讨论一些膜表面和细胞内受体;每一章在注意介绍该受体在分子结构和作用原理等方面新进展的同时,尽量兼顾它的系统性,以期对不同专业的读者有所裨益。

本书第一至二十章和第二十一至二十四章分别由吕宝璋和田英执笔。由于受体学是一门跨度很大的学科,而作者只在其中某些方面做过有限的工作,书中谬误和疏漏之处在所难免,尚祈读者和同行们不吝赐教。

编 者

于军事医学科学院基础医学研究所

1989年4月

本书所用氨基酸缩写和简称

A	Ala	丙氨酸
C	Cys	胱氨酸
D	Asp	天冬氨酸
E	Glu	谷氨酸
F	Phe	苯丙氨酸
G	Gly	甘氨酸
H	His	组氨酸
I	Ile	异亮氨酸
K	Lys	赖氨酸
L	Leu	亮氨酸
M	Met	甲硫氨酸
N	Asn	天冬酰胺
P	Pro	脯氨酸
Q	Gln	谷氨酰胺
R	Arg	精氨酸
S	Ser	丝氨酸
T	Thr	苏氨酸
V	Val	缬氨酸
W	Trp	色氨酸
Y	Tyr	酪氨酸

目 录

前言

本书所用氨基酸缩写和简称

第一章 受体的概念	1
第一节 受体概念发展的历史沿革	1
第二节 受体的概念	4
第三节 受体作用的基本理论	8
一、受体与配基的相互作用	8
二、受体-效应器的相互作用	13
第四节 膜表面受体的分类	21
第二章 结合实验	27
第一节 放射配基结合分析法的基本原理和几个具体问题	27
一、标记配基应具备的条件	28
二、结合配基与游离配基的分离方法	28
三、降低非特异结合的方法	31
四、选择适宜反应条件的方法	31
第二节 RLBA 实例	32
一、结合饱和实验、Scatchard 图和 Hill 图	32
二、动力学研究	36
三、结合竞争实验	37
第三章 受体研究的常用技术简介	39
第一节 受体的增溶	39
一、受体增溶条件的选择	39
二、已增溶受体的鉴定	41
第二节 亲和层析法纯化增溶的受体	43
第三节 单克隆抗体技术在受体研究中的应用	45
一、用单克隆抗体组成免疫亲和凝胶,以纯化增溶的抗体	46
二、单克隆抗体作为研究受体结构与功能的手段	46
第四节 重组 DNA 技术在受体研究中的应用	47
一、cDNA 库的建造	48
二、受体 cDNA 的筛选	48
三、受体 mRNA 的表达	48
第四章 受体调节	50
第一节 受体调节的几种类型	50
第二节 受体调节的一般生化机理	51
一、受体磷酸化作用	51

二、膜磷脂代谢的影响	53
三、修饰受体分子中巯基和二硫键的影响	54
四、受体蛋白被水解	56
五、非共价的相互作用	56
第三节 受体内移	56
第四节 负协同性——受体亲和力的调节	57
第五节 闲置受体	59
第五章 受体与疾病	61
第一节 疾病时受体的变化	61
一、受体数目的变化	61
二、受体亲和力的变化	62
三、受体特异性的变化	62
四、受体的自身抗体	63
五、受体-效应器偶联机理异常	63
第二节 受体理论在医学科学中的应用	64
一、以受体理论为指导研究和阐述疾病的发病机理	64
二、从受体的变化探索某些疾病的病因	69
三、根据受体测定结果选择治疗方案	71
四、以受体变化作为疾病预后的指标之一	72
五、受体研究可直接为寻求防治措施提供依据	72
第六章 肾上腺素能受体	73
第一节 肾上腺素能受体的分型	73
一、药理学方法	73
二、放射配基结合分析法	75
第二节 肾上腺素能受体的分子结构	77
第三节 肾上腺素能受体的作用原理	80
第四节 肾上腺素能受体的调节	83
一、肾上腺素能受体调节的几种类型	83
二、 β 受体失敏的机理	84
第五节 肾上腺素能受体的免疫学研究	86
第七章 多巴胺受体	89
第一节 多巴胺受体的分型及药理学	89
第二节 多巴胺受体的分子结构	92
第三节 多巴胺受体的作用机理及其功能	96
一、D-1受体在牛甲状腺旁腺中介导的效应及其机理	95
二、D-2受体介导的大鼠垂体中叶细胞的效应及作用机理	97
第四节 多巴胺受体的调节	99
第五节 多巴胺受体激动剂和拮抗剂的应用	100
一、多巴胺受体激动剂	100
二、多巴胺受体拮抗剂	100
第八章 5-羟色胺受体	102

第一节 5-HT 受体分型概况	102
第二节 5-HT ₁ 受体亚型	103
一、5-HT _{1A} 受体亚型	103
二、5-HT _{1B} 受体	104
三、5-HT _{1C} 受体	105
四、5-HT _{1D} 受体	108
第三节 5-HT ₂ 受体	108
第四节 5-HT ₃ 受体	109
第五节 5-HT受体与疾病	110
一、5-HT受体与高血压	110
二、5-HT受体与偏头痛	110
第九章 毒蕈碱型乙酰胆碱受体	112
第一节 M受体的分型及某些药理学特性	112
第二节 M受体的分子结构	115
一、M ₁ 受体的分子结构	115
二、M ₂ 受体的分子结构	115
第三节 M受体的作用原理	117
第四节 M受体的调节	119
一、失敏、下行调节和上行调节	119
二、离子的影响	120
三、核苷酸的调节作用	120
四、激素的影响	120
第五节 M受体与过敏性哮喘	120
第十章 烟碱型乙酰胆碱受体	123
第一节 N受体的分子结构及其性质	123
第二节 N受体的作用原理	126
一、神经-肌肉传递的基本原理	126
二、N受体的配基	127
三、N受体的作用原理	128
第三节 N受体的代谢	132
一、合成与组装	132
二、N受体的降解	134
第四节 N受体的调节	134
一、膜脂类的作用	134
二、激动剂的影响	134
三、N受体的磷酸化	134
四、其他因素对N受体的影响	135
第五节 N受体与重症肌无力	135
第十一章 胰岛素受体	138
第一节 胰岛素受体的分子结构	138
第二节 IR的某些性质	140

一、免疫特性	140
二、自身磷酸化作用	140
三、非线性的 Scatchard 图	141
四、IR 的内移和降解	141
五、IR 与某些生长因子受体的关系	142
第三节 胰岛素受体的作用原理	143
第四节 胰岛素受体的调节	145
一、胰岛素	145
二、生理因素的影响	146
三、激素和药物	147
四、细胞过程的影响	148
第五节 胰岛素受体与疾病	148
一、胰岛素受体的自身抗体和罕见型抗胰岛素性糖尿病	148
二、胰岛素受体与其他抗胰岛素性疾病	151
第十二章 氨基酸受体	154
第一节 兴奋性氨基酸受体	154
一、兴奋性氨基酸受体的分型	154
二、兴奋性氨基酸受体的功能	156
三、兴奋性氨基酸受体与疾病	159
第二节 抑制性氨基酸受体	159
一、GABA 受体	160
二、甘氨酸受体	164
第十三章 促甲状腺激素受体	168
第一节 TSH 受体的生化特征	168
第二节 TSH 受体的异质性	170
第三节 TSH 受体的自身抗体	171
一、TSH 受体自身抗体的确认	171
二、TSH 受体抗体的某些性质	172
三、TSI 的临床应用	173
第十四章 催乳激素受体	175
第一节 PRL 受体的一般性质	175
第二节 PRL 受体的生化特性	176
第三节 PRL 受体的抗体	178
一、多克隆抗体	178
二、PRL 受体 McAb 的产生及其特征	178
三、PRL 受体 McAb 结合的部位及其功能	179
第四节 PRL 受体的作用原理	180
第五节 PRL 受体的调节	181
第十五章 阿片受体	183
第一节 内源性阿片样物质的确认	183
第二节 阿片受体的多样性	184

一、药理学实验	184
二、组织对阿片类物质反应性的差异	184
三、受体结合实验	184
第三节 阿片受体的生化药理学	185
一、药理学特性	185
二、生物化学特性和功能	187
第四节 阿片受体的作用原理	189
一、阿片受体的可流动性和丛集	189
二、阿片受体的交联与生物活性	189
三、阿片受体下行调节和内移	190
四、抑制腺苷酸环化酶活性, 激活 GTPase	191
五、Ca ²⁺ 和调钙素的作用	192
第五节 阿片受体的调节	192
第十六章 低密度脂蛋白受体	194
第一节 LDL 受体的结构	195
第二节 LDL 受体介导的胞吞作用	198
第三节 LDL 受体基因的突变	201
第四节 LDL 受体异常与高胆固醇血症	202
第十七章 干扰素受体	204
第一节 IFN 与膜受体相互作用的药理学特性	205
一、IFN 受体结合实验	205
二、IFN 受体与配基结合的某些特点	205
第二节 IFN 受体的结构与性质	206
一、IFN 受体的理化特性	206
二、IFN 受体与配基相互作用的方式	207
三、IFN 受体的作用原理	209
第三节 IFN 受体内移及其意义	210
第四节 IFN 受体的调节及其意义	211
第十八章 白细胞介素-2受体	213
第一节 IL-2R 的分子特性	214
一、IL-2 受体蛋白的纯化和 IL-2R cDNA 的分子克隆	214
二、IL-2R 基因的表达	215
三、人 IL-2R 的翻译后修饰	216
第二节 IL-2R 的结构模型	217
一、亲和力转换模型	217
二、大分子复合体模型	218
三、高亲和力 IL-2R 的二链结构模型	218
第三节 IL-2R 的信号转导机理	219
第四节 IL-2R 表达的调节	220
第五节 IL-2R 单克隆抗体及其应用	221
第十九章 表皮生长因子受体	224
第一节 EGF 受体的分离和检定	224

第二节 EGF 受体的分子结构	225
第三节 EGF 受体的激酶活性	226
一、一般生化特性	226
二、底物专一性	227
第四节 EGF 受体的代谢及作用原理	228
第五节 EGF 受体、癌基因和癌	231
第二十章 神经生长因子受体	233
第一节 NGF 受体的分子结构	234
第二节 NGF 受体的内移	236
第三节 抗-NGF 受体的单克隆抗体及其应用	237
第二十一章 甾体激素受体总论	239
第一节 甾体激素的特性	239
第二节 甾体激素受体的细胞内定位和作用机理	240
一、二步模式	241
二、核模式	242
三、平衡模式	244
四、甾体激素受体与 90 kDa 蛋白质	245
第三节 甾体激素受体的活化	245
第四节 甾体激素受体的一级结构与功能区	246
一、甾体激素受体的一级结构	246
二、一级结构与功能区的关系	246
第五节 靶细胞核 DNA 上的激素反应成分	249
第六节 甾体激素受体与甲状腺素受体以及癌基因产物的关系	251
一、甾体激素受体与甲状腺素受体	251
二、甾体激素受体与癌基因产物	252
第七节 孕激素受体和糖皮质激素受体拮抗剂	253
一、RU 38486 的生化性质	253
二、RU 38486 的抗甾体激素受体效应	254
三、临床应用前景	254
第二十二章 糖皮质激素受体	256
第一节 糖皮质激素受体所介导的生理和药理效应	256
第二节 糖皮质激素受体的细胞内定位和作用机理	256
一、GCR 在细胞内定位和作用机理	256
二、GCR 的活化	258
第三节 糖皮质激素受体的分子结构	258
一、人 GCR 的 cDNA 和一级结构	258
二、GCR 一级结构与功能区的关系	258
第四节 DNA 上的 GCR 反应成分	261
一、非特异反应成分	261
二、特异反应成分	261
第五节 糖皮质激素受体介导的抗炎作用机理	262
一、前列腺素和白三烯类物质在炎症中的作用	263

二、GCR 介导的抗炎作用机理	263
第六节 糖皮质激素受体介导的免疫抑制机理	264
第七节 糖皮质激素受体的临床研究	267
一、GCR 与急性淋巴细胞性白血病	267
二、GCR 与急性非淋巴细胞性白血病	268
三、GCR 与恶性淋巴瘤	269
四、GCR 与新生儿肺部疾患	269
五、GCR 与其他疾病	270
第二十三章 雌激素受体	272
第一节 雌激素的生理作用	272
第二节 雌激素受体的发现和作用机理	272
一、雌激素受体的发现	272
二、雌激素受体的作用机理	273
第三节 雌激素受体的 cDNA 和一级结构	274
一、ER 的 cDNA 和一级结构	274
二、ER 一级结构与功能区的关系	275
第四节 DNA 上的雌激素反应成分	276
第五节 子宫雌激素受体和孕激素受体的生理及病理变化	276
一、雌、孕激素对自身受体的调节	276
二、子宫内膜 ER、PR 在月经周期中的生理变化	277
三、ER、PR 在子宫生殖功能中的调节作用	278
四、子宫良性病变时 ER 和 PR 的变化	280
五、子宫恶性肿瘤组织 ER 和 PR 的变化	280
第六节 乳腺癌与雌激素受体、孕激素受体的关系	281
一、ER、PR 含量与预后的关系	282
二、ER、PR 含量与内分泌疗法的关系	282
三、ER、PR 含量与化疗的关系	283
第二十四章 孕激素受体	284
第一节 孕激素受体的基本结构	284
一、PR 的 A 分子和 B 分子	284
二、PR 的 90 kDa 蛋白质	285
三、PR 分子的基本结构	285
第二节 孕激素受体的作用机理	285
一、PR 在细胞内的分布	285
二、PR 的活化过程	285
三、PR 的调节	286
第三节 孕激素受体的 cDNA 和一级结构	287
第四节 孕激素受体的核内结合部位	287
一、核内 PR 结合部位的组成	288
二、PR 的核内作用模式	288
第五节 孕激素受体的磷酸化作用	289
第六节 孕激素受体的临床研究	290

第一章 受体的概念

第一节 受体概念发展的历史沿革

受体概念的起始,可追溯至19世纪末。John Newport Langley(1852—1925)和Paul Ehrlich(1854—1915),堪称这一研究领域的开拓者。

Langley早年从事药物和某些细胞成分之间相互作用的研究。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,以及它们对该物质的亲和力。如果把这种设想加以引伸,设a和b两种物质都能与y形成化合物,则所生成的ay和by的量,取决于a和b的相对质量,以及它们对y的相对化学亲和力。可见这种设想已经孕育着受体概念的雏形:它包括诸如配基、受体、配基-受体复合体、化学亲和力以及拮抗作用等受体理论的一些基本内容。称他作先驱并不为过。稍后(1890—1905),他在研究烟碱的作用时,发现烟碱除有众所周知的麻痹效应外,还能使某些鸟类的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,收缩作用仍可出现。显然,这是一种不必通过神经的直接作用。他进一步推想,烟碱的这种作用应不为箭毒所拮抗,因为当时普遍认为箭毒必须作用于神经末梢才能产生麻痹效应。但是,实验结果却完全出乎意料:箭毒能明显地对抗烟碱的收缩效应。如何解释这一现象呢?Langley指出,这两种药物皆可直接作用于肌肉细胞,与其中某些成分相结合。他称这些成分为“接受物质”(receptive substance)。这些物质的正常功能是将神经末梢的冲动传递到肌肉;一旦它们与箭毒或烟碱结合,就会阻断神经传递。Langley认为,烟碱所引起的肌肉收缩作用,乃是烟碱-接受物质复合体直接作用于肌细胞的结果。他正确地指出,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;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的差异。在进一步的研究中,他提出肌肉中的接受物质并不是一种独立的化合物,而很可能是收缩物质的一个基团或侧链(side-chain)。这样,就与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,毒素分子具有两种功能不同的基团:能与抗毒素相结合的结合基团(haptophore),和能产生毒性作用的毒性基团(toxophore)。这两种基团位于毒素分子的不同部位,因为当以某种方法将后者破坏后,对前者却无明显影响。相应地,在细胞上有许多侧链。一种类型的侧链,带有一种能与某特定毒素特异地结合的基团,即所谓的“亲毒基团”(toxophile group)。它们能与毒素的结合基团相结合,其作用方式恰如钥匙和锁的关系一样,即在结构上互补。一旦侧链上亲毒基团与毒素的结合基团相结合,毒素的毒性作用就可以发挥出来了。他同时还指出,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,细胞须代偿性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: 砷类化合物、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。何以有这种差异呢? 他认为这是由于存在着能与不同类型分子特异结合的化学感受器(chemoreceptor)的缘故。引入化学感受器一词, 是为了与毒素受体相区别。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有作用; 根据受体理论, 应能找到一种药物, 它只对寄生虫中相应的化学感受器呈高亲和力, 而对宿主细胞者则呈低亲和力。在这种思想指导下, 经过数百次的试验, 成功地制成了治疗梅毒的有效药物——六〇六。这可能是以受体概念指导实践, 取得成效的一个最早的例子。

由上述概要的回顾可以看出, Langley 和 Ehrlich 的实践和理论, 已经为受体概念奠定了基础。稍后, Elliott(1905)在研究麦角的作用时, 发现它们在不同的组织表现出不同的效价(potency), 从而认为受体有部位特异性。Dale(1914)在实验的基础上, 将乙酰胆碱受体分为“毒蕈碱样”(muscarine-like)和“烟碱样”(nicotino-like)两大类。这些结果无疑充实了初期的受体概念的内容。但是, 在此后近 20 年的时期内, 受体研究的进展甚微。一个重要原因是在一个较长的时期内, 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; 当然, 更谈不到研究其作用机理了。这种停滞不前的局面, 一直持续到 20 年代末, 才由 Olark, A.J. 予以突破。他在研究乙酰胆碱(ACh)对离体蛙的心室肌肉和腹直肌的作用时, 首次对量-效关系(dose-response relationship)作了定量处理。将某特定剂量 ACh 所引起反应, 换算成最大反应的百分数, 作为纵坐标, 以 ACh 摩尔浓度的 $\log_{10}$ 为横坐标, 作图, 可得到一条 S 形曲线(图 1-1)。这种关系可表达为

$$Kx = y(100 - y)$$

式中, x 为药物的摩尔浓度, y 为该药物所引起的反应相当最大反应的百分数, K 为常数。

经计算, 在反应达最大反应的 50% 时, 进入细胞的 ACh 量为 14×10^6 分子/细胞; 然而, 引起这样强度反应所需 ACh 量只有 20 000 分子/细胞。20 000 个 ACh 分子的表面积为 10^{-10}cm^2 , 而每个细胞的表面积为 $2 \times 10^{-5} \text{cm}^2$, 远大于起作用的药物的表面积。由此可得到两条结论: ① ACh 分子只与细胞表面的很小一部分起作用。② 肌肉对 ACh 的药理学反应与进入细胞的 ACh 量之间无直接关系。Clark 认为, 能与药物分子起作用的这一小部分膜组分, 就是受体。他并进一步引伸, 指出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、符合质量作用定律的过程。设 A 为受体总数, y 为被占领的受体数, 则结合速率常数 $K_c = K_1x(A - y)$, 解离速率常数 $K_d = K_2y$, 如此则有 $K_c = y/(A - y)K = K_1/K_2$ 。显然, 组织对药物的反应, 应正比于它所占的受体数。换言之, 在平衡状态下, 药物的反应取决于药物 A 和受体 R 之间的相互作用, 它们能遵从质量作用定律形成复合体 RA; 该反应是可逆的, 即: $R + A \rightleftharpoons RA$; $K_A = [RA]/[R][A]$, K_A 为亲和常数。这就是 Clark 的关于受体与配基相互作用的占领理论(occupancy theory)。

Clark 的一些正确学术思想,对 40—50 年代药理学研究有着重要影响。其中一个重要的方面,是促进了对许多效应器或靶细胞中一些内源性激动剂受体的检定,包括儿茶酚胺、乙酰胆碱、组胺、5-羟色胺、胰岛素和某些类固醇激素的受体。但是 Clark 的理论有一定的局限性和不足之处。例如,它不能解释为什么只占领部分受体就可以引起最大反应;它也不能对不同药物作用于同一类受体后,诱发不同反应的原因作出满意回答。至 1954 年 Ariens 报道,一些胆碱酯的衍生物和双季铵化合物,能表现出双重作用:依它们所作用组织的不同,或为激动剂,或为拮抗剂(表 1-1)。为解释这种现象, Ariens 提出了内在活力

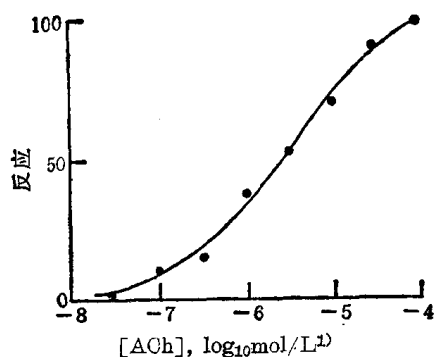


图 1-1 蛙腹直肌等张收缩反应与乙酰胆碱浓度之间的关系
纵坐标为最大反应的百分数;
横坐标为 ACh 摩尔浓度对数
(以 mol/L 表示)
[引自 Clark, 1926]

力(intrinsic activity)的概念:完全拮抗剂的内在活力为 0,完全激动者为 1,而内在活力介于 0 与 1 之间的物质,则为部分激动剂。1956 年 Stephenson 对于 Clark 的理论提出了三点修正或补充:①只有一小部分受体被占领即可产生最大反应。②被占领的受体部分与所引起的反应之间,并不必然地呈线性关系。③不同药物在诱发同一反应的能力方面,是有很大差异的。Stephenson 把药物的这种性质称之为效能(efficacy)。Paton 则提出了速率理论(rate theory),以解释受体与配基的相互作用;认为激动剂所引起反应的大小,正比于它和受体结合的速率。这些概念与理论,都是对 Clark 占领理论的修正与补充。但是,囿于当时科学发展的水平,受体研究并无实质性进展。

进入 60 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法(radioligand binding assay, RLBA),或放射性受体分析法(radioreceptor assay, RRA),为受体研究提供了新的手段;二是 Sutherland 在研究肾上腺素升高血糖的作用机理时,发现环腺苷酸(cAMP)在激素与其诱发的效应之间充当信使,提出了第二信使学说,为研究激素-受体相互作用的信号转导机理开辟了新的途径。同时,由于分子生物

表 1-1 不同双季胺类化合物对骨骼肌的激动剂和拮抗剂效应

$$\begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{R}_2 - \text{N}^+ - (\text{CH}_2)_{10} - \text{N}^+ - \text{R}_2 \\ \diagdown \\ \text{R}_3 \end{array} \quad \begin{array}{c} \text{R}_1 \\ \diagup \\ \text{R}_2 \\ \diagdown \\ \text{R}_3 \end{array}$$

R ₁	R ₂	R ₃	激动剂	拮抗剂
CH ₃	CH ₃	CH ₃	+	-
CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	+	+
CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	-	+

学的崛起,分离和纯化技术的发展,特别是单克隆抗体和基因工程技术的应用,受体研究已成为当前生命科学中最活跃的领域之一;在受体的分子结构、作用机理、调节及其与疾

1) [ACh], log₁₀mol/L 可表示为 lg[ACh],其浓度单位为 mol/L.依此类推。

病的关系等方面, 都有令人鼓舞的进展。受体理论不但对药理学、免疫学、生物化学、内分泌学和微生物学等多种学科产生着深刻的影响; 而且越来越多的研究表明, 它在临床医学的研究和实践中占有不容忽视的地位。“受体学”(receptorology)一词的产生, 乃是这一研究领域深入发展的标志。

第二节 受体的概念

由于受体研究的迅速进展, 受体理论对生物学和医学各学科的影响亦日益深刻; 受体涵意也随着人们的理解不同而有不小的差异。那末, 究竟什么叫做受体? 目前尚难以用一两句话清晰地表达出来。为了得到一个明确的概念, 不妨先简要地剖析一下 Sutherland 所提出的受体作用原理。如图 1-2 所示, 作为第一信使的激素、神经递质或药物等, 为产生其生物效应, 需首先与靶细胞膜上的特异受体相结合, 形成受体-配基复合体, 后者能改变鸟苷酸结合调节蛋白(G 蛋白)的活性, 从而激活了与其相偶联的腺苷酸环化酶, 由后者催化 ATP 生成 cAMP 的反应, 并以 cAMP 为第二信使始动级联反应, 达到产生最终效应的目的。显然, 在实现激素的最终效应方面, 受体负有两项互有联系的使命: ①识别并结合肾上腺素。通常将能与受体结合的激素、药物或毒素等生物活性分子、基团称作配基或配体(ligand)。②将第一信使(例如上述肾上腺素)所携带的信号——升高血糖, 通过腺苷酸环化酶系统, 传递到第二信使——cAMP。可见, 激素本身并不参与以后的反应, 受体的直接作用也仅此而已。如果将上述受体的功能与酶-底物间的相互作用相比较, 可见

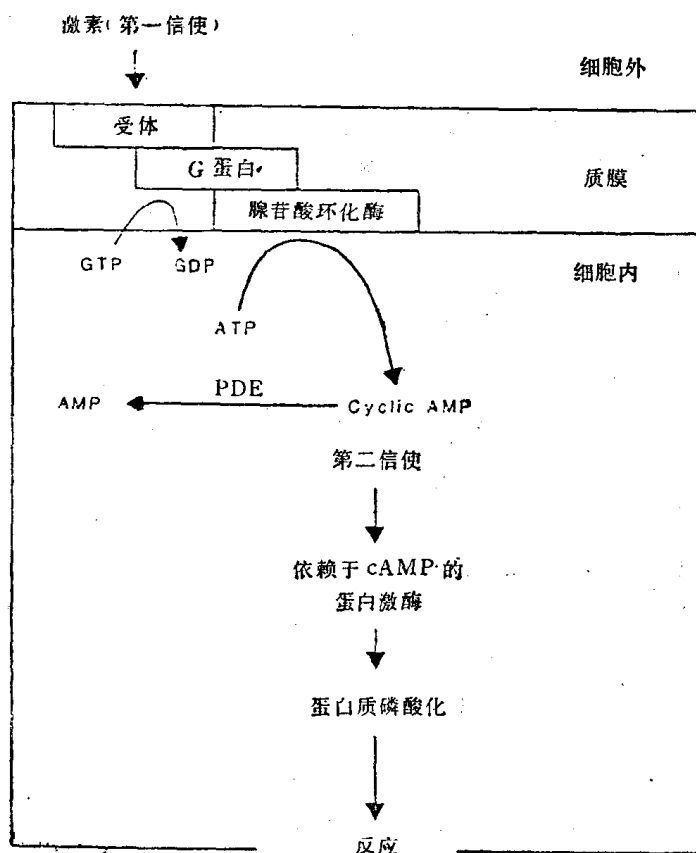


图 1-2 激素作用原理示意图

它们在本质上是不同的:①底物虽然也能被酶特异地识别,但它并非简单地被结合,而是作为酶促反应中的“反应物”被代谢为一种新的分子——产物。②在体内,酶虽也具有识别和结合底物的功能,但它的真正作用是生物催化,并不能传递信息。从这个意义上讲,酶只是起着“受纳体”(acceptor)的作用。受体与受纳体的差别可示意于图 1-3。

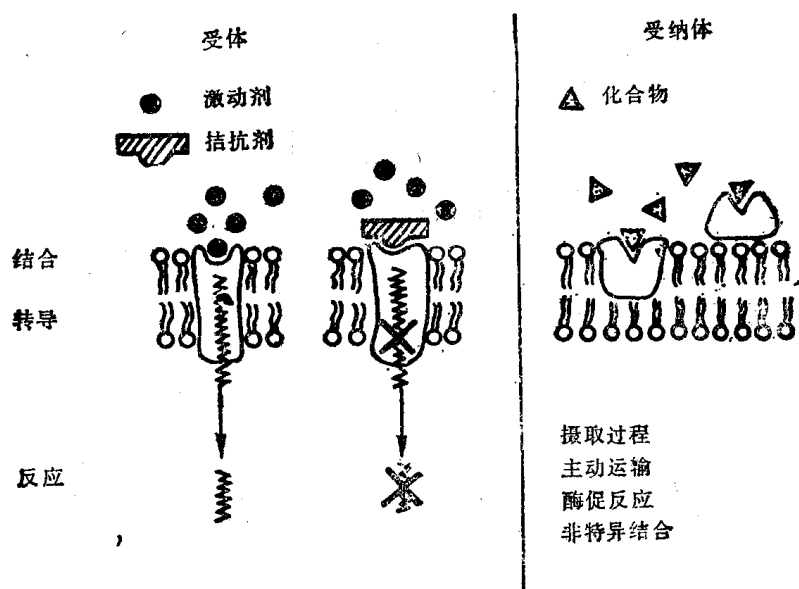


图 1-3 受体结合部位与受纳部位示意图

[引自 Laduron, 1984]

讨论到这里,似可对何谓受体作如下的概括: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、毒素、神经递质、激素和抗原等)相互作用的分子;它们具有三个相互关联的功能:①识别和结合。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分子——配基。②转导信号。即能将受体-配基相互作用产生的信号,传递到效应器(effector),例如酶、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。③产生相应的生物效应;效应的强度应与体外实验所测得的激动剂亲和力的大小相应。当然,倘受体所结合的是拮抗剂,则应表现为对生物效应的阻断作用。

迄今,在定量地检测受体时,仍以放射性配基结合分析为基本方法。从受体与配基结合的角度看,受体还应具有以下特征。

1. 立体选择性(stereoselectivity) 这是指受体对配基的选择性而言。因此,也可以理解为受体的立体专一性(stereospecificity)。显然,这种选择性取决于受体和配基两个方面。已知,绝大多数受体为蛋白质,它们的结合部位的氨基酸残基以一定的顺序形成特定三维结构,因而能选择性地以高亲和力与一种或一类在结构上与其互补的配基分子相结合。亲和力(affinity)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亦愈低。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,系指占据半数受体(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,则对受体的亲和力愈高。由于受体的这种选择性,化学结构不同的配基,在与受体结合时的亲和力及由此而引起的反应,亦随之而异。因而有完全激动剂(full agonist)、部分激动