

增多,说明 MT 对 Cu^{2+} 的吸收有影响。同时还发现,当肾脏发生病变时,肾脏内有大量的 MT 蓄积。又由于哺乳类动物肝与肠内的 Cu^{2+} 是与 MT 结合在一起的,所以 Cu-MT 对肠内 Cu^{2+} 代谢也有影响。

四、Cd-MT 对金属中毒的保护作用

Sanai 等人用大鼠实验,第一组腹注 $\text{Pb} \cdot (\text{NO}_3)_2$ 10 mg/kg 体重,48 小时后再注射 50 mg/kg 体重,第二组一次腹注 50 mg/kg。结果第二组动物体重下降,肝肾重量增加,而第一组动物没有变化,说明低剂量 Pb^{2+} 的预先注入,在体内合成了 Pb-MT,对 Pb^{2+} 的中毒,起了保护作用。

同样用 3 mg CdCl_2 /kg 体重的剂量给小鼠腹注,观察 18 天,结果发现肝肾中 Cd^{2+} 浓度达 250 μg 时都未出现中毒症状。这是因为大部分 Cd^{2+} 与蛋白质结合生成了 Cd-MT 的缘故。

Cd 中毒时-SH 酶亮氨酸氨基肽酶和 2,5-羟胆钙化醇-1-羟基酶活性受抑制。但以小剂量 Cd^{2+} 给动物时,酶活性不受抑制,这可能是 Cd^{2+} 在体内合成了 Cd-MT,从而保护了酶的活性。Cd 中毒时可损伤睾丸,但如预先注射 Cd-MT,则不受损伤,胎鼠也不发生畸形。

Squibb 等人观察了对金属中毒保护作用的剂量效应关系,大鼠口服 Cd^{2+} 20 mg/kg,24 小时后有对抗 100 mg Cd^{2+} /kg 的作用,若先注射 100 mg Cd^{2+} /kg,大鼠发生中毒后再给予小剂量的 Cd^{2+} ,这时就不起保护作用了。不仅如此,

动物若先给予小剂量的 Hg^{2+} 、 Zn^{2+} 或 Cu^{2+} 等金属阳离子也对镉中毒起保护作用。

小剂量的金属离子在体内诱导合成的 MT 对金属中毒起到了保护性效应,其原理可能是金属硫蛋白上的-SH 与金属离子结合,防止了金属离子在体内的蓄积,从而保护了组织不被金属离子损害。

参 考 文 献

- [1] Vallee, BL et al.: *J. Am. Chem. Soc.*, **79**, 4813, 1957.
- [2] Pulido, P. et al.: *Biochemistry*, **5**, 1768, 1966.
- [3] Kägi JHR et al.: *J. Biol. Chem.*, **249**, 2537, 1974.
- [4] Kojima, Y. et al.: *Science*, **3**, 90, 1978.
- [5] Tsahoo, H. et al.: *J. Biol. Chem.*, **253**, 4172, 1978.
- [6] 木村正己:《蛋白质核酸酵素》,25,8,1980.
- [7] 木村正己:《代谢》,12,3,1975.
- [8] Kägi, JHR: 8th International Congress of Biochemistry, Switzerland Sept., 1970. Abstracts pp. 130.
- [9] Richards, M. P. et al.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **156**, 505, 1977.
- [10] Andersen, R. D. et al.: *Biochem. J.*, **175**, 841, 1978.
- [11] Shaikh, Z. A. et al.: *Fed. Proc.*, **29**, 298, 1970.
- [12] Feldman, S. L. et al.: *Biochem. J.*, **160**, 583, 1976.
- [13] Kägi, T. H. R.: *Pror. 5th Internat. Cong. Biochem.*, **130**, 1970.
- [14] Oh S. H. et al.: *Am. J. Physiol.*, **234**, 282, 1979.
- [15] Davies, N. T. et al.: *Life Sci.*, **20**, 955, 1977.
- [16] Sanai, G. et al.: *J. Occup. Med.*, **14**, 301, 1972.
- [17] Squibb, K. S. et al.: *Exptl. Mol. Pathol.*, **25**, 163, 1976.

[本文于 1982 年 4 月 19 日收到]

抑 素 的 负 反 馈 作 用 与 肿 瘤

苏 同 进 易 希 璋

(山东大学生物系、光学系,济南)

本文基于抑素的负反馈作用及肿瘤是正常组织的不稳定生长这二个基本事实,把生物体看成是处于远离平衡态的开放体系,按化学动

力学建立抑素在生长调节中的数学模型,进而,利用分支理论对抑素与肿瘤之间的关系作了以下初步探讨。

一、抑素及其负反馈作用

早在十九世纪末,人们就在寻找成年哺乳动物组织中细胞增减之间的体内平衡机制。从那时以来,关于生长调节的理论,各家提出了不同的假说^[1,2],其中包括细胞通过产生抑制因子来控制组织生长的假说。到1960年 W. S. Bullough 与 E. B. Laurence 发表了表皮“抑素”(chalone)是表皮细胞正常有丝分裂抑制物的研究之后,越来越多的实验证明高等动物体内存在组织特异的细胞增殖抑制物——抑素^[4-7]。

目前人们对于抑素的化学本质,理化性质及其生物学特征等,都有了一定的认识。归纳起来,现在认为抑素是细胞自身产生而又特异地抑制其本身有丝分裂活性的多肽类或蛋白质类物质。它有严格的组织特异性或细胞系特异性,但没有种属特异性。抑素对细胞及细胞膜都无毒性。在组织中抑素不但可局部扩散,还可进入血液循环。它对细胞分裂的抑制作用是可逆的,除去抑素,正常的细胞增生即可恢复^[3,4]。

关于抑素抑制细胞增殖的作用机理,至今尚无一致的看法。主要有两种,一种认为抑素在细胞内,一方面使细胞分裂基因活性降低,同时,使组织分化基因活性增强,因此,抑素浓度增高时,细胞分裂被抑制,反之细胞分裂活性即行增高^[4]。另一种假说则认为抑素作用于相应细胞膜上的特异受体。它类似于某些激素,可活化细胞膜上的腺苷酸环化酶,催化 ATP 生成 cAMP,进而由 cAMP 控制蛋白质激酶而发挥其抑制作用^[5]。实际上,许多事实证明抑素与 cAMP 在控制细胞有丝分裂上常常表现出协同性和一致性^[4,5]。

上述假说都以负反馈原理为基础。也就是说,组织的体积愈大,则其抑素的浓度愈高,而有丝分裂活性愈低。例如将大鼠的一个肾切除,另一个肾要变肥大,直至手术前二个肾的重量之和^[4]。又如动物表皮增殖到一定厚度即不再增厚等,都是常见的事实^[4]。根据这些事实,1957年 Weiss 和 Kavanau 以负反馈原理提出

了一个较详尽的生长模式假说^[1]。1969年 Iversen 也用负反馈原理提出了控制表皮生长的简化模式图^[1]:

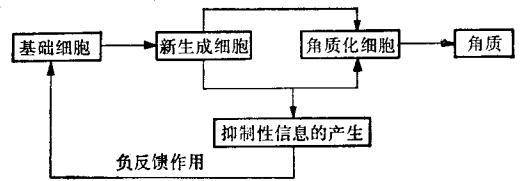


图1 表皮组织生长的负反馈调节图

综上所述,目前对于抑素究竟通过什么途径抑制细胞增殖,众说不一^[3]。但我们认为可以从分析它们的共同作用方式——负反馈中得到一些有益的启示。

二、抑素与肿瘤

实验证明,肿瘤细胞也产生抑素,这种抑素也能抑制相应组织的有丝分裂。同时肿瘤细胞也能被相应组织的抑素所抑制。但肿瘤细胞在这两方面有其特有的变化。说明抑素浓度的改变是引起细胞癌变的原因之一^[5]。如致癌物二乙基亚硝胺可与组织中的抑素作用,降低抑素的有效浓度,使组织增生加快,最终导致癌变。有实验指出家兔上皮癌,大鼠粒细胞白血病细胞和小白鼠黑色素瘤,其细胞内抑素的浓度很低,只有正常细胞的 2.5—10%,可是它们血中抑素的浓度却异常的高。再如赘瘤和正常细胞的差别则是癌细胞产生了大量的蛋白水解酶。这些蛋白水解酶使抑素或抑素的作用部位发生了改变^[1]。临床实验也证实,切除一个肿瘤,常促进另一肿瘤的生长加快。切除原发性肿瘤常引起转移肿瘤的发展。相反,如给予适当的外源性抑素以提高细胞内抑素的浓度,结果活体实验证明,用粒细胞抑素治疗大鼠实验性髓性白血病,在接种肿瘤细胞 44 天后,大鼠的存活率由 35.3% 一跃而为 66.7%,提高一倍左右。其他体内外实验表明,淋巴性白血病,黑色素瘤,鳞状上皮癌等都可被其特异抑素所抑制。可见,不但肿瘤的发生与抑素的浓度有关,而且肿瘤的发展与转移也与抑素的浓度有关^[4,5,7]。

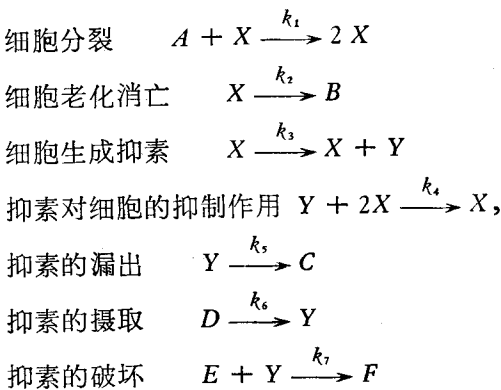
因为,探索抑素与肿瘤的关系,特别是它对肿瘤的去恶化作用是十分有意义的^[9]。

值得注意的是,长期以来人们对生命的认识局限于“平衡”的概念,而事实上生命在其发生、发展,直到衰亡的变化过程中,是一种远离平衡态的系统。近年随着物理、数学等基础学科向生物学的不断渗透,人们对生命现象的认识已进入一个新的阶段^[10]。今天已认识到生物体系是不断同周围环境进行能量和物质交换的开放体系。生物是一个有序结构,而且按照生物自身的运动规律有目的地生长和演化^[10,11]。按系统论的观点,生物的这种有序性和目的性,必然同系统的结构稳定性相关联。而以普里戈金为代表的布鲁塞尔学派的贡献就是在远离平衡态的生物体系中发现了稳定结构^[11]。按照这个观点,正常组织和肿瘤可以看成是处于二种不同生长状态的组织^[10]。本文正是从这样的基本认识出发,对肿瘤的异常生长及其与有关参数的变化关系进行初步探讨。

三、数学模型

这里介绍的是以表皮组织的生长状况为例的数学模型。此模型除了遵循通常的生物学规律外,还依据了这样二个基本事实:抑素的负反馈作用和细胞可将抑素释放至细胞外部。

令 X 、 Y 分别表示细胞与抑素的浓度,则其反应式可写成:



其中 $k_1, k_2, \dots, k_7 > 0$, 表示反应速率, $A, B, \dots$ 表示环境因素。

上述反应式可归结为下面的动力学方程:

$$\begin{aligned}
 \dot{X} &= k_1 A X - k_2 X - k_4 X^2 Y \\
 \dot{Y} &= k_3 X - k_4 X^2 Y - k_5 Y + k_6 D \\
 &\quad - k_7 E Y
 \end{aligned} \quad (1)$$

$$\begin{aligned}
 \text{记 } \alpha &= k_1 A - k_2, \quad \beta = k_5 + k_7 E, \\
 \gamma &= k_6 D,
 \end{aligned}$$

(1) 的定态方程为:

$$\begin{aligned}
 (\alpha - k_4 X Y) X &= 0 \\
 (k_3 - k_4 X Y) X - \beta Y + \gamma &= 0 \quad (2)
 \end{aligned}$$

(2) 式具有生物学意义的解 (即要求 $X, Y > 0$) 为:

$$\begin{cases} X^{(\pm)} = \frac{\beta}{2} \rho^{(\pm)} \\ Y^{(\pm)} = \frac{\alpha - k_3}{2} \rho^{(\mp)} \end{cases} \quad \begin{aligned} &(\alpha > K_3, \gamma^2 \\ &\geq 4 \frac{\alpha \beta}{k_4} (\alpha - k_3) \end{aligned} \quad (i)$$

$$\begin{cases} X^{(0)} = \frac{\beta}{2} \rho^{(+)} \\ Y^{(0)} = \frac{\alpha - K_3}{2} \rho^{(-)} \end{cases} \quad \begin{aligned} &(\alpha > 0, \alpha < k_3) \end{aligned} \quad (ii)$$

其中

$$\begin{aligned}
 \rho^{(\pm)} &= \frac{\gamma}{\beta(\alpha - k_3)} \\
 &\pm \sqrt{\left(\frac{\gamma}{\beta(\alpha - k_3)} \right)^2 - 4 \frac{\alpha}{k_4(\alpha - k_3)\beta}}
 \end{aligned}$$

利用判别式:

$$T = \alpha - \beta - k_4(X + 2Y)X \quad (3)$$

$$\Delta = -\alpha\beta + k_4[2\beta Y - (\alpha - k_3)X]X$$

可确定 (i)、(ii) 的稳定性质;

将 (i) 代入 (3) 得到:

$$T^{(\pm)} = -\alpha - \beta - \frac{\alpha\beta}{\alpha - k_3} (\sigma \pm \sqrt{\sigma^2 - 1})^2 \quad (4)$$

$$\Delta^{(\pm)} = \alpha\beta [1 - (\sigma \pm \sqrt{\sigma^2 - 1})^2] \quad (5)$$

$$\text{其中 } \sigma = \frac{\gamma}{2} \left[\frac{k_4}{\alpha\beta(\alpha - k_3)} \right]^{\frac{1}{2}}$$

由 (5) 得到:

$$\Delta^{(+)} < 0, (\sigma + \sqrt{\sigma^2 - 1})^2 > 1$$

其解为: $\sigma > 1$

$$\Delta^{(+)} = 0 (\sigma + \sqrt{\sigma^2 - 1})^2 = 1$$

存在唯一解: $\sigma = 1$

$$\Delta^{(+)} > 0 \quad (\sigma + \sqrt{\sigma^2 - 1})^2 < 1 \text{ 无解.}$$

$$\Delta^{(-)} < 0 \quad (\sigma - \sqrt{\sigma^2 - 1})^2 > 1 \text{ 无解}$$

$$\Delta^{(-)} = 0 \quad (\sigma - \sqrt{\sigma^2 - 1})^2 = 1$$

存在唯一解 $\sigma = 1$

$$\Delta^{(+)} > 0 \quad (\sigma - \sqrt{\sigma^2 - 1})^2 < 1$$

其解为: $\sigma > 1$

将 $\sigma = 1$ 代入(4)得到:

$$T^{(\pm)} = -\alpha - \beta - \frac{\alpha\beta}{\alpha - k_3} < 0$$

即 $\sigma = 1$ 为 (i) 中的两个定态的共同临界点,其临界值为:

$$\begin{aligned} X_{\text{临界}}^{(+)} &= X_{\text{临界}}^{(-)} = \frac{\gamma}{2(\alpha - k_3)} \\ Y_{\text{临界}}^{(+)} &= Y_{\text{临界}}^{(-)} = \frac{\gamma}{2\beta} \end{aligned} \quad (6)$$

将 $\sigma > 1$ 代入(4)得到:

$$T^{(+)} = -\alpha - \beta - \frac{\alpha\beta}{\alpha - k_3} R \quad (7)$$

其中: $R = (\sigma + \sqrt{\sigma^2 - 1})^2 > 1$

因此 $T^{(+)} < 0$, 即当 $\sigma > 1$ 时 $\begin{pmatrix} X^{(+)} \\ Y^{(+)} \end{pmatrix}$ 为

鞍点

$$T^{(-)} = -\alpha - \beta - \frac{\alpha\beta}{\alpha - k_3} N \quad (8)$$

其中: $N = (\sigma - \sqrt{\sigma^2 - 1})^2 < 1$

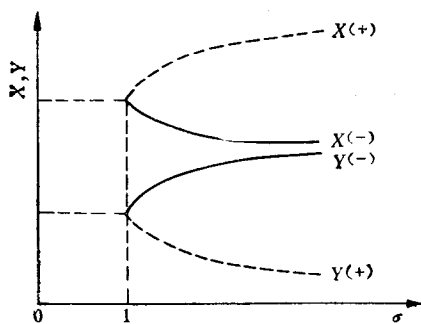


图2 X, Y 的定态曲线示意图

实线表示渐近稳定状态,虚线表示不稳定状态

图中 $X^{(\pm)} = \left(\frac{\alpha\beta}{k_4(\alpha - k_3)} \right)^{\frac{1}{2}} (\sigma \pm \sqrt{\sigma^2 - 1})$

$$\sigma = \frac{\gamma}{2} \left(\frac{k_4}{\alpha\beta(\alpha - k_3)} \right)^{\frac{1}{2}}$$

$$Y^{(\pm)} = \left(\frac{\alpha(\alpha - k_3)}{k_4\beta} \right)^{\frac{1}{2}} (\sigma \mp \sqrt{\sigma^2 - 1})$$

因此 $T^{(-)} < 0$, 即当 $\sigma > 1$ 时 $\begin{pmatrix} X^{(-)} \\ Y^{(-)} \end{pmatrix}$ 是渐近稳定的。

将(ii)代入(3)得到:

$$\Delta^{(0)} = \alpha\beta[1 - (\sigma + \sqrt{\sigma^2 - 1})^2] < 0$$

即 $\begin{pmatrix} X^{(0)} \\ Y^{(0)} \end{pmatrix}$ 为鞍点。由于 (ii)、(i) 不可能通

过参量的连续改变相反跃迁, 因此 (ii) 是孤立的鞍点, 这种状态显然不具有任何生物学意义。而 (i) 可由图 2 表示。

四、结果与讨论

现对由数学模型所得曲线(图 2) 的意义作初步分析。

首先按文献[10]和[11]说法, 图 2 的实线及虚线, 分别表示组织的两种生长状态, 实线表示正常组织的稳定态生长, 虚线表示肿瘤组织的不稳定态生长。但曲线表明正常组织和肿瘤组织都有相应浓度的抑素, 而且正常组织中抑素的浓度应高于肿瘤组织的抑素浓度, 且随着抑素浓度的减少, 组织的有丝分裂活性增加。这点与实验事实相吻合。实验表明, 肿瘤细胞中抑素的含量远低于正常细胞的抑素浓度, 如髓性白血病粒细胞中抑素含量仅为正常粒细胞的十分之一到四十分之一^[4]。不仅如此, 临床上还常看到肿瘤的发展过程正如曲线所示, 一般是先快后慢^[5]。因此, 如对肿瘤坚持施以外源性抑素, 即增加 $Y^{(+)}$ 值时, 图 2 表明 $X^{(+)}$ 将相应减少, 肿瘤将受到抑制或可能消退^[4,5,7]。

图 2 还表明, 处于正常生长(实线部分)的组织, 当在某种致癌因素作用下, 细胞转化成不稳定生长(虚线部分)的难易程度, 随 σ 值的变化而不同。当 σ 值接近 1 时, 细胞较易转化; 当 σ 值远离 1 时, 细胞不易转化。由此, 临床上研究组织的 σ 值, 这对于预防和诊断细胞的转化, 似乎是一条值得探索的途径。

特别值得指出的是, 由数学模型所得的 σ 值与 γ , k_4 成正比, 而与 β 成反比, 这都与实验事实^[1]符合。尤其是参量 γ , 对 σ 值的影响更为直接和显著。看来 γ 值是个重要的参量。

我们曾在动力学方程中舍去 γ 项,结果发现模型得不出生物学定态解,但这是不符合生物学事实的,由此可见 γ 项对于定态解是不可缺少的。然而摄取项的参与就必然伴随细胞膜的介入,所以细胞膜是抑素负反馈作用中的重要环节。在正常细胞向肿瘤细胞的转化中,细胞膜对抑素的摄取率有重大的变化^[8]。事实也支持了这个观点。如正常细胞有接触性抑制作用,但肿瘤细胞则失去了接触性抑制作用^[1]。而且肿瘤细胞对抑素的感受性低于正常细胞,如抑制淋巴性白血病淋巴细胞的分裂所用抑素的量,比抑制正常淋巴细胞需多三到四倍^[4]。因此深入研究细胞膜对抑素摄取率的变化,对阐明细胞转化机制具有一定意义。

由于参量 α 及 k_3 对 σ 值的影响较为复杂,如何解释它们对 σ 值的影响,尚待作进一步的

研究。

参 考 文 献

- [1] Houck, J. C.: *Chalones*, Chap., 6, 1976.
- [2] —: *ibid.*, Chap., 2, 1976.
- [3] —: *ibid.*, Chap., 3, 1976.
- [4] 童坦君:《生物化学与生物物理进展》,1980年,第3期,第35页。
- [5] 吴广义:《国外医学—医学分子生物学分册》,1979年,第2期,第205页。
- [6] Archer, C. Giese: *Cell Physiology*, Chap. 25, 1979.
- [7] 童坦君:《国外医学参考资料》(肿瘤学分册),1976年,第4期,第147页。
- [8] 李申德译:《国外医学参考资料》(肿瘤学分册)。1975年,第6期,第208页。
- [9] 李申德译:《国外医学参考资料》(肿瘤学分册),1976年,第五期,第208页。
- [10] Hakon, H.: *Synergetics*, 1977.
- [11] Nicolis, G. and Prigogine, I.: *Self-organization in Non-equilibrium Systems*, 1977.

[本文于1982年7月20日收到]

关于脑自发活动和诱发电位的生物控制论研究

顾 凡 及

(复旦大学生物系,上海)

一、引 言

在有关脑自发活动和诱发电位的生物控制论研究方面,土耳其学者 E. Basar 的工作,值得注意。他先后发表了有关论文二十七篇以上,还出版了两本专著,对这个问题进行了比较系统的研究,提出了自己的理论^[1-26]。本文对他的工作做一扼要介绍。

Basar 的一个基本思想是: 在研究脑的诱发电位时,必须把给刺激前一段时间内的自发活动考虑在内,而不是简单地把它作为背景噪声通过迭加加以消去。Basar 把这种附有刺激前一段时间内自发活动的诱发电位记录称为脑自发活动—诱发电位图 (EEG-Epogram)。为了分析这种脑自发活动—诱发电位图,Basar 定义了一些参数,在系统分析的思想指导之下,对听觉系统和视觉系统设计了一系列实验,在这

些实验基础上,他建立起一个理论,可以在一定程度上根据给刺激前的自发活动预测给刺激后的诱发电位。Basar 把他的理论称作为“EEG—脑动力学”(EEG—Brain Dynamics)。当然,由于脑活动的随机性,这种“预测”是建立在概率性的基础之上的,而非决定性的。

Basar 的另一个基本思想是: 设想脑电是由大量自激振荡的神经元群耦合活动的结果,而诱发电位则是刺激使这种活动重组织和同步化的结果,从而把诱发电位也看作是一种“共振现象”。为了深入阐述他的这一想法,一方面他采取多电极在三维空间内同时记录视觉通路或听觉通路中及其它有关核团的电活动或头皮电位,研究它们彼此之间的关系在给刺激前后有什么变化;另一方面,他又用一百个在一定频段内以不同频率振荡的张弛振荡器耦合起来的网络活动模拟脑电,模拟结果和生物学实验结果