

Ac 的作用外,还有降低 HR 之间的亲和力和促进 HR 离解的作用,以此使对 Ac 的激活成为可逆性的激活。当 Ac 激活并完成一定生理功能后, N-GTP-Ac 被水解成 N-GDP, Ac 游离回到起始状态而失活。激素、GTP、核苷酸调节蛋白相互作用对 Ac 活性的调节总结于图 1。

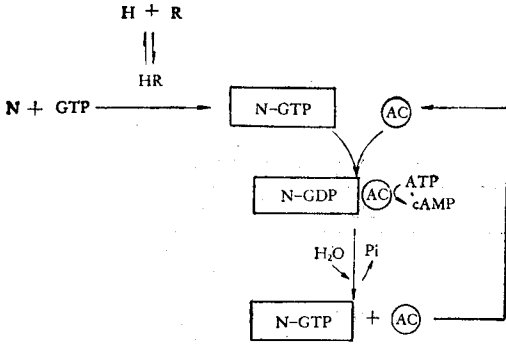


图 1 激素 GTP 核苷酸调节蛋白相互作用对 Ac 活性的调节

二、神经介质与 Ac 活性

神经系统的信息传递是由轴突末梢释放神经介质作用于突触后膜,然后改变突触后膜对离子的通透性,产生突触后电位而实现的。在这一信息传递的生化反应链中,对神经介质敏感的 Ac 活性表现是极为重要的。自 Sutherland 及其同事发现脊椎动物脑内含有大量的 Ac,并确立 Ac 在突触传递信息中的作用后^[4],1972 年 Keibian 和 Petzold 发现尾核内和哺乳动物其他脑部位亦存在有多巴胺受体以及对多巴胺敏感的 Ac。这一结果提示,Ac 活性与相应受体有关,即多巴胺与受体结合后再激活 Ac。目前不少实验证明,不但多巴胺与受体结合后能激活相应的 Ac,其他神经介质,如 5-羟色胺、组胺、去甲肾上腺素和章鱼胺(octopamine)等分别与相应的受体结合后可激活对这些介质敏感的 Ac。当神经细胞兴奋时,突触前神经末梢释放神经介质,通过突触间隙作用于突触后膜上相应受体,生成介质受体复合物,引起受体构象变化而导致 Ac 的激活。Ac 催化 ATP 生成 cAMP; cAMP 使膜蛋白磷酸化;磷酸化的膜蛋白构象发生变化,打开离子通道;或激活细胞膜

上运输离子“泵”的活性,以此改变细胞膜对离子的通透性,使神经细胞去极化或超极化,从而影响神经细胞的兴奋性。

三、抑素与 Ac 活性

W. S. Bullough 与 E. B. Laurence 首次从表皮细胞中发现一类能调节细胞增殖速度的信使物质,由于有抑制细胞增殖的作用,故定名为抑素(chalone)^[5,6]。随后,发现许多不同动物的组织细胞中均能自身产生相应的抑素。抑素抑制细胞增殖,无种属特异性,即无论从何种动物提出的表皮细胞抑素,均能抑制其他种属动物表皮细胞的增殖,但它有严格的组织特异性,如淋巴细胞产生的抑素,只能抑制淋巴细胞的增殖,而不能抑制其他细胞的增殖。真皮细胞产生的抑素只能抑制真皮细胞的增殖而不能抑制其他任何细胞的增殖。抑素的组织特异性,是抑素的主要生物学特性。为什么抑素能抑制细胞的增殖,为什么在抑制细胞增殖过程中具有严格的组织特异性,目前对这些问题还不能作出明确的答案,仍处于假设阶段。

一种假设为,抑素抑制细胞增殖过程中与 Ac 无关,抑素是通过作用于细胞内的基因而引起抑制细胞增殖的。根据 Jacob-Monod 操纵子学说,抑素可能通过作用于调节基因阻抑因子活化分化基因和抑制分裂基因。在正常细胞内抑素含量保持一定,使分裂基因处于抑制状态。而癌细胞内由于种种原因导致抑素降低,从而降低抑素对分裂基因的抑制,因此细胞表现不分化、不成熟、恶性增殖的倾向。

另一种假设为,抑素抑制细胞增殖过程中与 Ac 有关。抑素是通过与细胞膜上特异受体结合,形成抑素受体复合物,从而激活 Ac。Ac 活性提高,催化细胞内的 ATP 生成 cAMP, cAMP 再通过一系列途径抑制细胞分裂^[7]。该假说获得较多人的支持。其理由之一是,抑素和 cAMP 无论在正常细胞的增殖和分化过程中,还是在癌化细胞的恶性增殖过程中,两者含量的消长极为相似,两者表现出协同性和一致性。当正常细胞处于分裂阶段时,两者含量均有所降低;

处于分化阶段时,两者含量均有所增高。在癌化细胞中也发现,抑素和 cAMP 的含量均低于正常水平。同时,还有不少实验证明,抑素和 cAMP 均能抑制某些癌瘤细胞的生长,而且还能使某些癌化的细胞逆转为正常细胞^[7,8]。通过抑素与 cAMP 在抑制细胞增殖过程中的同一性和协同性的诸例证,可以充分说明抑素与 Ac 活性有关。理由之二是,抑素作用是有严格的组织特异性的,这种组织特异性的产生,可能依赖于与细胞膜上特异受体结合。鉴于以上两种理由,可以认为抑素通过与细胞膜中特异受体结合后,生成抑素受体复合物后再激活 Ac, Ac 催化 ATP 生成 cAMP, cAMP 作为第二信使,调节细胞代谢诸过程。该假设似乎更为充实而又能圆满解释其组织特异性问题。

四、霍乱毒素与 Ac 活性

霍乱毒素(简称 CT)能引起剧烈的上吐下泻流行性疾病,严重伤害人们的身体健康。在人们对霍乱病机理的研究中发现霍乱毒素除有致泻作用外,还可引起细胞内许多生理效应,如促进脂肪细胞的脂肪水解,抑制 DNA 的合成、提高某些酶活性、以及改变细胞膜对某些离子的通透性等。根据研究,这些生理效应的产生均通过激活细胞膜上 Ac 而实现的。CT 首先与细胞膜上特异受体结合,形成 CT 受体复合物,受体构象变化,导致 CT 构象发生变化而激活 Ac。

关于 CT 激活 Ac 的机理,目前有不少研究,认为 Ac 的激活,一是与 CT 的特殊结构与变构有关。一是与受体的特殊结构与变构有关。

首先从 CT 的结构来看, CT 是由 A 和 B 两类亚基组成的多聚体^[9,10]。A 和 B 类亚基之间通过非共价键结合, 并能可逆地解离和聚合。每一分子 CT, 一般认为含有 6 个 B 亚基(由于测定方法的不同, 亦有认为含有 4—8 个 B 亚基)和一个 A 亚基。CT 在激活 Ac 过程中, B 亚基是与细胞膜受体结合的部分, 而 A 亚基与 Ac 活性直接有关。A 亚基又由两条分子量不同的肽链组成的二聚体, 分别叫 A₁ 与 A₂。A₁ 和 A₂

之间有一对二硫键联接。 A_2 是激活 Ac 的主要部分。但是 A_1 和 A_2 通过二硫键结合时,对 Ac 无激活作用,只有当 A_2 单独存在时才能激活 Ac。 A_1 和 A_2 的聚合或解聚是借助于细胞内存在的自身能氧化还原的物质。如谷胱甘肽或辅酶 I 促使 A_1 和 A_2 之间的二硫键还原或氧化来实现。当 A_1 和 A_2 聚合体之间的二硫键被还原时,二硫键断裂, A_1 与 A_2 解聚。游离状态的 A_2 激活 Ac。当解聚的 A_1 和 A_2 被氧化时, A_1 与 A_2 上的巯基氧化,形成二硫键,继之两者聚合,从而停止对 Ac 的激活。CT 中 A 亚基的二聚体 A_1 和 A_2 聚合或解聚对 Ac 活性调节情况如图 2 所示。

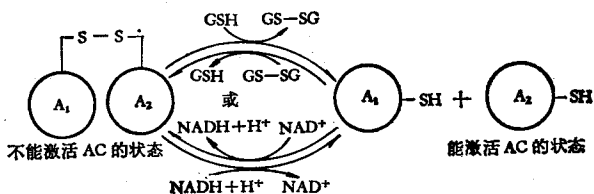
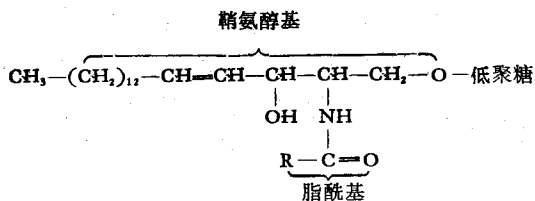


图2 CT的A亚基A₁和A₂聚合或解聚对Ac活性的调节

然后从 CT 的受体结构来看, 以上所述的 CT 结构及其变构的产生, 必须依赖于细胞膜上受体的特殊结构及其变构。目前对 CT 受体的结构已有不少研究, 其化学本质是一种神经节苷脂^[11]。神经节苷脂由鞘氨醇、脂肪酸以及低聚糖三部分组成, 其通式为:



从神经节苷脂结构可以看出,既有疏水性的脂肪烃基侧链,又有亲水性的低聚糖的侧链,两者可分别嵌入脂质双层中和暴露于细胞表面的水相中。由于暴露在细胞表面的糖链与 CT 之间有较强的亲和力,以此来识别 CT 和结合 CT。因此,当 CT 与受体接触时,CT 可马上与相应受体结合,生成 CT 受体复合物,随后受体构象发生变化,使 CT 的 B 亚基靠近细胞膜, B

亚基与细胞膜接触后,与膜相互作用,并形成一种通道,使A亚基能经此通道进入膜内。当A亚基进入膜内后,由细胞内存在的还原型的谷胱甘肽或 $\text{NADH}^+ + \text{H}^-$ 还原,使 A_1 与 A_2 之间的二硫键断裂而解聚。由游离的 A_2 激活 Ac 。Fishman 根据 CT 激活 Ac 的机理设计了一个示意图^[12] (图 3)。

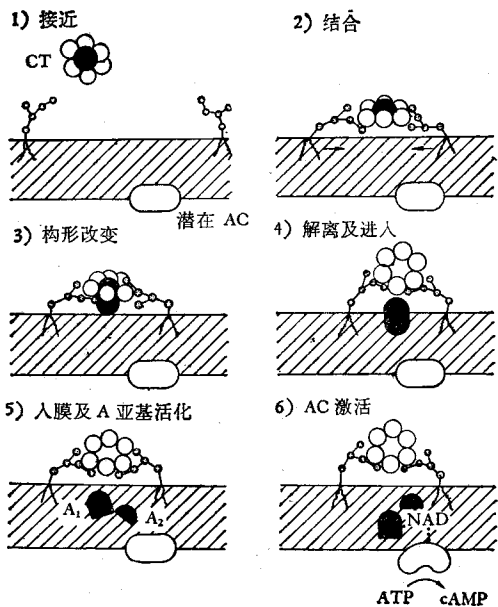


图 3 CT 与受体结合激活 Ac

最近有人报道, CT 激活 Ac 的过程中有 GTP 和核苷酸调节蛋白的参与,由此提示, CT 激活 Ac 的机理可能类似于激素激活 Ac 的机理。但又与激素激活 Ac 不同。CT 激活 Ac 是不可逆的激活过程,原因可能是由于 CT 不能使 N-GTP 水解,因此当 Ac 完成一定生理效应后,不能及时灭活,而成为不可逆的激活。

五、维生素 C 与 Ac 的活性

维生素 C 无直接激活 Ac 的作用,它是通过肾上腺素合成的途径间接激活 Ac ^[14]。维生素 C 促进肾上腺素合成的途径有三: ①维生素 C 能提高 β -羟化酶的活性,使多巴胺羟化生成去甲肾上腺素。②参与去甲肾上腺素甲基转移酶的合成,此酶能催化去甲肾上腺素生成肾上腺素。③防止肾上腺素在体内氧化,肾上腺素分

子中的酚羟基极易氧化生成醌而失去生物活性,而维生素 C 可使氧化的肾上腺素还原为肾上腺素。由于维生素 C 有 ①和 ②的作用,可加速肾上腺素的合成。由于有 ③的作用,可保护肾上腺素不被氧化。由此说明,维生素 C 与肾上腺素有平行的关系,而肾上腺素与 Ac 的活性有平行的关系,因此,可以认为维生素 C 有间接激活 Ac 的作用。现将维生素 C 参与肾上腺素合成及其间接激活 Ac 的过程总结于图 4。

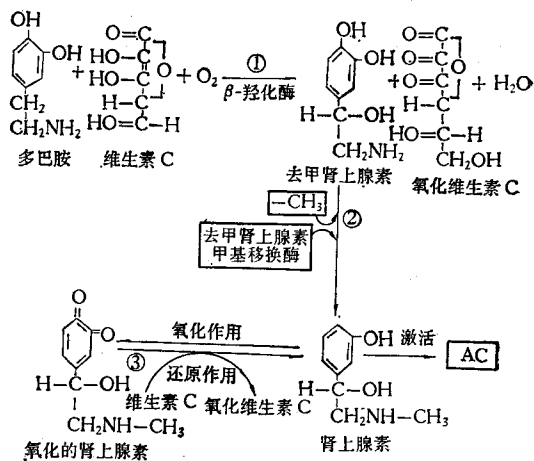


图 4 维生素 C 通过肾上腺素间接激活 Ac

六、 Ca^{++} 与 Ac 的活性

近几年来大量的研究证明,细胞内许多代谢过程是通过 Ac 、 Gc 以及 Ca^{++} 之间相互配合、相互促进、相互制约来实现的。 Ca^{++} 在不同组织中激活不同的核苷酸环化酶。如在平滑肌细胞中, Ca^{++} 有激活 Gc 的作用。在腺体细胞中, Ca^{++} 有抑制 Ac 活性的作用,但在心肌细胞中, Ca^{++} 对 Ac 有激活作用,当 Ca^{++} 浓度升高时可激活 Ac ,使心肌细胞内 cAMP 含量增高。 Ca^{++} 亦可通过与依赖于 Ca^{++} 的接受者 (Ca^{++} -dependent receptor) 相结合后激活 Ac 。

七、 NaF 与 Ac 的活性

NaF 有激活 Ac 的作用^[13]。有人认为 NaF 激活 Ac 是通过与核苷酸调节蛋白结合而实现的。在这一过程中必须有 ATP 或 ADP 等存在,但不受 GTP 的影响。根据实验证明,核苷

酸调节蛋白可与 GTP 结合,又可与 NaF 结合。结合后均可激活 Ac。

结 语

随着对 Ac 研究的深化,Ac 激活途径和机理相继提出,虽然某些途径是初次提出,由于缺乏有力实验证据而处于假设阶段,然而从中可得到有益的启示:

1. Ac 激活的因子(信息分子),并非一种,而是多种。这种多样性,是由于细胞处于不同生理状态,执行不同生理功能的结果。如在传导神经信息时,就需要释放神经介质,以此激活对神经介质敏感的 Ac;在传递激素信息时,就需分泌激素,来激活对激素敏感的 Ac;在传递抑制细胞分裂的信息时,就需产生抑素来激活 Ac 等等。

2. Ac 与信息分子之间有高度的专一性,这种专一性,有赖于细胞膜上存在的各种特异受体,受体有识别信息、反应信息和传递信息的功能。如某种激素受体只能与相应的激素结合,形成激素受体复合物,进而激活 Ac。同理,抑素受体,只能与抑素结合,形成抑素受体复合物,进而激活 Ac 等等。为何受体有这种高度识别能力,一是与受体和信息分子的特殊结构有

关;二是与受体和信息分子结合后变构有关。由于变构可以传播,从而引起潜在 Ac 激活。

3. 从现在研究的情况来看,各种信息分子激活 Ac 的过程,有一部分具有共同之处,需要 GTP 或/和核苷酸调节蛋白参与。

参 考 文 献

[1] 易健华:《生物化学与生物物理进展》,1981年,第3期,第40页。
[2] Baxter, J. D. et al.: *New Engl. J. Med.*, **301** (21), 1149, 1979.
[3] Kimura, N. et al.: *J. Biol. Chem.*, **252**(11), 3829, 1977.
[4] Nathanson, J. A. et al.: *Scientific American*, **237**, 108, 1977.
[5] Bullough, W. S.: *Biol. Rev.*, **37**, 307, 1962.
[6] Bullough, W. S.: *Biol. Rev.*, **50**, 99, 1975.
[7] 童坦君:《生物化学与生物物理进展》,1980年,第3期,第35页。
[8] Bürk, R. R.: *Nature (London)*, **210**, 1272, 1968.
[9] Kurosky, A. et al.: *Science*, **195**, 299, 1977.
[10] Lai, C. Y. et al.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **74**, 215, 1977.
[11] Cuatrecasas, P. et al.: *Biochemistry*, **12**, 3547, 1973.
[12] Fishman, P. H. et al.: *Science*, **194**, 906, 1976.
[13] 陈云峰:《国外医学》(分子生物学分册),1980年,第6期,第283页。
[14] 上海第一医学院主编:《医用生物化学》,第863页。

[本文于1981年9月14日收到]

生物电化学传感器

喻 致 样

(江西大学生物系)

一、结构与分类

生物电化学传感器是一种将生物体优异的反应特性引入电化学计量中的装置^[1]。它主要是由两部分组成:一是可以选择性识别被探测物质的部分,二是发出电信号的电化学装置部分。因为前者是一种固定生物活性物质的膜,故也认为生物电化学传感器是一种膜传感器^[2,3]。

根据膜固定生物活性物质的不同,生物电化学传感器可分为四类(表1)。

表1 生物电化学传感器的分类

种 类	固定化生物活性物质	电化学装置
酶传感器	固定化酶	电流测定法、电位测定法
免疫传感器	固定化抗原(抗体)	电位测定法
酶免疫传感器	固定化抗体(抗原)酶标记	电流测定法、电位测定法
微生物传感器	固定化微生物	电流测定法