

激素的作用原理

中国科学院上海生物化学研究所一室译

具有在结构上和功能上已经分化的器官系统的较高等生物,必须能协调在各器官或细胞之内以及在它们之间进行的生化过程,甚至在环境条件迅速变化的情况下也必须做到。在调节过程中激素起着一个重要作用;它们促进许多代谢反应和分化过程,同时它们作用的速度可以有很大的差别。有的激素通过激活腺苷酸环化酶从而引起腺苷 3', 5'-单磷酸酯(环化 AMP)的产生而几乎立刻发挥作用,环化 AMP(第二信使)又通过改变酶的活力传递激素信息到细胞内代谢。迟缓作用的激素,主要是形态发生激素,首先作用于细胞核,在核中通过基因的激活,诱导某些酶的合成。

一、引言

要使细胞正常地活动,细胞内许多代谢过程必须要协调,只有这样才能正常地利用所有的底物并最有效地参与重要物质的合成和生长。用酶调节细胞代谢有三种主要途径:

1. “限速酶”决定代谢反应链上底物反应的速度,只要限速酶的量保持不变,那么在底物(如葡萄糖)充足时,该代谢途径中反应物的量也保持不变。只有当细胞内限速酶的量增加或减少时,代谢物质的量才可能变化(图 1)。

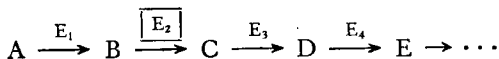


图 1 一个代谢途径的图解,在此途径中,物质 A 通过几个酶(E_1 到 E_4)的连续作用转变成产物 E,其中最缓慢地改变其底物的酶(在此例中为 E_2)决定产物 E 形成的速度

2. 调节反应速度的第二种可能性是反应链上的中间产物或最终产物具有激活或抑制限速酶的效应(图 2)。

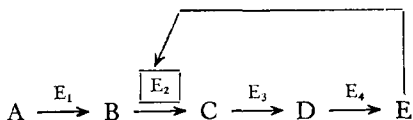


图 2 底物 A 通过几个酶的作用转变成产物 E,酶 E_2 被最终产物 E 所抑制,最终产物作用于这个酶 E_2 的变构作用的位置

这个机制是以变构效应为基础的,代谢过程中

形成的化合物(效应物)在活性中心以外的部位和酶蛋白相互作用,从而改变其构型并影响酶的活性(最终产物的抑制作用;反馈控制,图 3)。

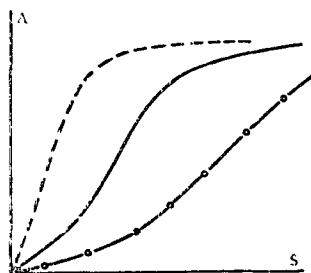


图 3 变构调节物对于与底物浓度 $[S]$ 成函数关系的酶促反应速度 V 的影响实例。

刺激因素(---)增加酶对底物的亲和力;抑制因素(—○—)降低这种亲和力;连续曲线表示没有影响因素存在时的反应速度。

变构效应物的一个例子是 ATP, ATP 是能量代谢的最终产物,是许多消耗能量的过程所必需的。如果 ATP 在细胞内累积,那么物质的转化就会变慢;例如,它可抑制葡萄糖酵解过程中的限速酶,磷酸果糖激酶。假如 ATP 消耗增加,例如:通过肌肉收缩、蛋白合成或生长,那么磷酸果糖激酶抑制作用就会被解除,葡萄糖的消耗增加,因而新形成的 ATP 就会增加。从中间代谢已经知道许多这种控制类型的例子。

3. 对代谢调节的第三种可能是细胞内酶浓度的遗传控制。虽则某些酶的数量总是大致不变的(如糖酵解的许多酶),另外一些酶只有当诱导物质作用于细胞核的遗传物质,使储存在DNA中的信息可以起作用时才合成。特别在细菌代谢研究中提供了底物引起酶合成的显著例子。最有名的例子是仅仅加入乳糖到大肠杆菌培养基中,就在大肠杆菌内产生了利用乳糖的三种酶的诱导作用。相反的例子也已经在细菌中发现;这样,一个代谢途径的最终产物引起基因的“关闭”,从而抑制酶的合成。例如,在大肠杆菌中组氨酸可以抑制为组氨酸生物合成所必需的一些酶。

上述调节机制对于如细菌这样一个单细胞是足够了。在另一方面,比较高等的生物不仅仅在细胞内(细胞内调节),同时在细胞之间、特别是在各种器官之间(细胞间调节),也需要代谢的协调一致。这种协调即使在高度有组织的生命形式,如哺乳动物中也进行得很好,因为物质的转化大体上保持不变,正如体温几乎不变、基础代谢率只有轻微的变化等等所表明的那样。当身体的需要发生变化,如在生病、寒冷及危险时,常常必须很快地由中间代谢提供可利用的额外能量。在生命中也有一些时期,如青春代谢显著地改变,同时发生新的器官分化。

对于这样一些变化,单个细胞所有的这些适应性,已不再够用了,因此在体内一个中心调节是必需的。这一方面靠神经系统,另一方面靠激素来提供(在这两种机构中神经系统是一种较晚的进化产物)。这可以用下面的例子说明,健康的老鼠在空气温度为 4°C 时能够生存而无不良效应。然而,如果人为地使它们失去产生肾上腺素的能力,在这样低的温度下它们就很快死去。这说明,激素使动物通过增加它们的基础代谢率来使它们的代谢适应新的环境条件。

二、激素的本质

1905年 Starling 和 Bayliss 对于在小肠上部形成的一个多肽——促胰液激素首先使用了

“激素”这一名词,促胰液激素能刺激胰腺的分泌活动。(在 Bayliss 和 Starling 用狗进行的一个著名的实验中,当同身体其它部分仅是靠血管相联系的小肠的一部分的粘膜用稀盐酸浸湿时,可以刺激胰脏分泌消化液,给狗注射用酸处理过的粘膜的抽提物也得到同样的效应。)随后在体内产生的很多在代谢中发挥专一刺激作用的物质被归类成激素。它们属于很广泛的物质范畴,包括多肽、甾体、芳香族氨基酸衍生物以及脂肪酸衍生物。

激素作为携带信号到器官中去的信使而起作用。它们是由两类器官产生的,其中一类称为内分泌腺,如肾上腺、甲状腺、性腺及脑下垂体,它们的专门功能就是产生激素;另一类具有另外的完全不同的主要功能。在内分泌腺中产生的激素称为腺激素,而由其它组织产生的激素称为组织激素(如肠中产生的促胰液激素,在肺、肝和皮肤中产生的组胺等)。激素和另一些腺体(如唾液腺和汗腺)的产物不同,它们释放到血流中去,这一过程称为“内分泌作用”。这些激素在血液中以很低的浓度循环(对于睾丸激素和甲状腺激素大约为 10^{-7} — 10^{-8} 克分子/升),而且通常只作用在专一的器官(靶器官)上。(例如,子宫、乳腺是雌性激素的靶器官。)一个激素如何认识其靶器官,仍然是一个奥秘,然而,一般认为在细胞膜或亚细胞结构中的专一受体可以选择性地与血液中以小量循环的激素相结合,使得这些激素能够发挥它们的作用。如后所述,支持这一假定的证据已经找到。

选择性的结合和因之而起的激素的选择性的作用可以控制某个器官的代谢,而往往不影响体内的其它器官,这是器官间所需分工的一个重要条件,当机体有特别需要的时候更是如此。再回过来看促胰液激素的例子,这个激素被血流输送到身体中起消化作用的各个器官中去,但是它仅对胰腺起作用。

三、激素产生的控制

所有调节系统的一个基本特征就是刺激因

子不应该是自由地作用而毫无抑制,否则就会有代谢过程失去平衡的危险,对于具有刺激功能的激素更是如此。防止激素活性过度所致的代谢失常,可以通过激素的迅速破坏致使其作用的持续期很短,或是控制血液循环中激素的含量。例如:在浓度高时因增加血压和刺激心脏等而产生致命后果的肾上腺素,象神经冲动的传递物质乙酰胆碱一样,迅速被破坏。一些其它激素,如性激素、肾上腺皮质激素和甲状腺素作用于控制的内分泌腺而抑制它们本身的合成。有这种控制作用的最著名的器官是脑下垂体,它在人体中位于脑子的底部,约在鼻根的后面。这个器官可以看作是体内激素调节的司令部。它是产生一些多肽激素或含糖多肽激素(促腺泌激素)的地方(表1),这些激素作用于身体外围的内分泌腺,使它们合成专一的“外围激素”(图4)。

脑下垂体的功能不是自主的,而是受一个更高级的器官控制,这个器官是下丘脑(间脑的

一部分),在解剖上它正好位于脑下垂体之上。因此,在高等动物体内存在着一种内分泌腺的层层控制。在神经节细胞中产生的神经激素通过短静脉从下丘脑直接进入脑下垂体,在那里它们刺激促腺激素的形成(图4)。

神经激素由于刺激脑下垂体的分泌作用而被称为“释放激素”(RH)。促肾上腺皮质激素释放激素 CRH,促卵泡激素释放激素 FSH-RH、促黄体发生激素释放激素 LH-RH 和促甲状腺素释放激素 TSH-RH,以及也是在脑下垂体中形成的生长激素的释放激素 GR-RH 已被发现,有些已经分离。这些激素也都是多肽激素。

下丘脑的作用也不完全是自主的,而是受大脑皮质的较高协调中枢的神经冲动的影。例如冷的刺激以及特别是精神刺激就是以这种方式来影响激素的产生。精神因素对甲状腺、性腺从而对月经周期等的刺激或抑制效应是熟知的例子。

在脑下垂体的促腺激素的影响下,身体外围产生的甲状腺、卵巢、睾丸和肾上腺皮质激素,不仅能作用于它们的靶器官,而且也能对脑下垂体和下丘脑产生抑制效应(图4)。如果在血液中这些激素的浓度增加,则下丘脑产生的释放激素和脑下垂体产生的促腺激素就减少了;通过这种方式身体保持对激素效应的控制。

四、激素的作用方式

大约十年前,已能描述各种激素对一般代谢、水和矿物质的平衡、形态发生、生长、性的发育、性的功能、情感和智力的行为、防御和适应性所起的许多调节作用,除去在哺乳动物和人体中通过性激素而产生的两性分化以外,最显著的效应是蝌蚪在给予甲状腺素后转变成蛙。然而从分子水平上来说,所有激素的作用方式很长时间以来仍然是未知的。

最初有人设想,激素可能象维生素一样,是酶的辅基。然而支持这种设想的证据未被发现,而且,值得注意的是激素对离体的细胞组分,如无颗粒的细胞匀浆或微粒体常常不能产生它们对生物体或完整细胞所表现的同样效

表 1 大脑垂体前叶促腺体激素和它们的效应
促黄体发生素、促卵泡激素和催乳素,由于它们作用于性器官而称为促性腺激素

激 素	缩 写	效 应
促肾上腺皮质激素	ACTH	促进肾上腺素的合成
促甲状腺素	TSH	促进甲状腺素的合成
促黄体发生素	ICSH 或 LH	促进雌、雄性激素的合成
促卵泡激素	FSH	促进精子和卵细胞的成熟
催乳素	LTH	促进卵巢中的黄体 and 乳腺

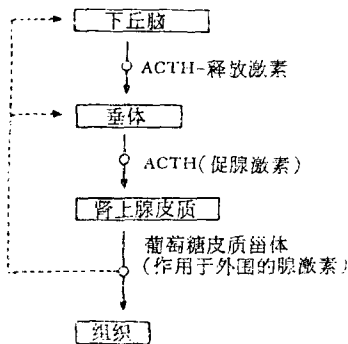


图4 以肾上腺皮质激素为例说明的导致外围激素合成的一系列激素;外围激素对垂体和下丘脑的反馈抑制作用

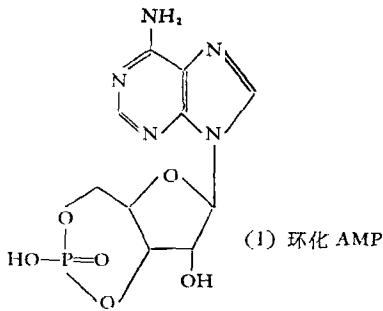
——●——→ 刺激作用
-----→ 抑制作用

应。

某些激素,如肾上腺素立刻作用于组织,而另外一些则在几小时甚至几天以后才起作用。有些激素,如胰岛素同时具有立时的作用(膈肌细胞对于葡萄糖的通透性在几分钟内就增加)和延迟的作用(大约在 24 小时后才表现出对于蛋白质合成的刺激作用)。激素发生作用时间的不同,是由于不同类型的化学反应,因此可将大多数激素依此试分为两大类。

1. 激素通过腺苷 3', 5'-单磷酸酯起作用

表 2 中所列的激素的作用,至少有一种是活化该激素靶细胞中的腺苷酸环化酶。这样就使 ATP 形成腺苷 3', 5'-单磷酸酯(环化 AMP)(1)和焦磷酸,这个反应是 Sutherland 的研究小组在研究肾上腺素或增血糖素从肝脏释放葡萄糖的机制时发现的。



由于 ATP 的 α -磷酸基很快地关环而形成

环化 AMP, 所以, 在从激素的给予或分泌到它通过环化 AMP 的这些激素发生作用之间, 只经过一个很短的时间。例如, 用甲状旁腺激素作用于骨组织细胞培养时, 仅仅 30—60 秒钟后就发现细胞内环化 AMP 浓度增加。

在哺乳动物、昆虫和细菌中都存在腺苷酸环化酶。在狗的所有器官中都发现有这种酶, 但在红血球中没有。脑中含量最高, 随后是导致环化 AMP 生成的激素所作用的那些组织(肝、肌肉、肾上腺皮质、卵巢等)。腺苷酸环化酶牢固地结合在细胞膜上。这些组织可能含有对激素专一或对器官专一的腺苷酸环化酶, 这些酶负责选择性地结合特定的激素。然而, 也可能存在同一类型的腺苷酸环化酶, 它在空间上和功能上和不同器官中的特异激素受体有紧密的联系, 这样可以使通过环化 AMP 而起作用的激素在它们的靶器官上发挥选择性的影响。因此, 只有促甲状腺激素才能刺激甲状腺中的腺苷酸环化酶; 这个刺激作用导致更多甲状腺激素的分泌。

环化 AMP 也称为“第二信使”, 因为它能把激素(第一信使)的信息传给细胞内的代谢(图 5)。环化 AMP 通过以变构方式作用于限速酶, 以改变其活性或者活化以惰性状态存在的酶, 而引起特殊的合成来影响细胞的代谢率。

表 2 至少是部分通过环化腺苷酸传递其效应的激素

激 素	效 应
促肾上腺皮质激素 (ACTH)	促进肾上腺皮质合成葡萄糖皮质甾体
促黄体发生素 (ICSH)	促进卵巢和睾丸合成性激素
促甲状腺素 (TSH)	促进甲状腺素的合成
加压素(抗利尿素)	肾小管水分的重新吸收和血管肌肉的收缩
催产素	平滑肌、特别是子宫的收缩
儿茶酚胺(如肾上腺素)	肝脏和肌肉中的磷酸化酶的激活(增加血糖水平); 刺激组织的脂酶; 促进心脏和循环机能, 刺激中枢神经系统
胰岛素	降低血糖, 促进葡萄糖穿透细胞膜, 增进葡萄糖的消耗和脂肪的合成
增血糖素	肝脏磷酸化酶的激活(增加血糖)
促黑激素 (MSH)	调节皮肤色素细胞的色素分布(特别是在冷血动物中)
甲状旁腺素	动员骨骼中的钙; 增加磷酸盐由肾脏的排泄
增血压素	增加血压, 促进肾上腺皮质分泌醛甾酮
前列腺素	对器官专一的平滑肌的收缩和松弛; 抑制脂肪组织的脂肪酶
组胺	对器官专一的平滑肌的收缩和松弛, 促进胃酸的产生
Scrotonin	平滑肌根据用药剂量而发生的收缩或松弛, 对中枢神经系统有一些影响

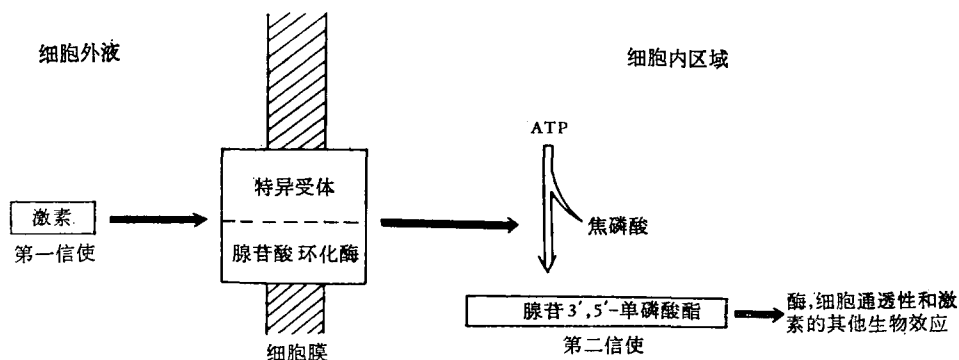


图5 激素对细胞膜中(专一的?)腺苷酸环化酶的活化(激素吸附在专一的受体上以后?),
通过第二信使改变酶的活性、细胞通透性等
→ 刺激作用; ⇒ 酶促作用。

环化 AMP 对动物界的许多酶或生物体系以及在细菌中所发生的效应现在已为我们所了解。

以环化 AMP 作用于离体器官、细胞培养、细胞组分或酶体系, 可以引起相当于激素在整体中对相同的组织或酶所产生的已知效应。例如 ACTH 和环化 AMP 二者都以同一方式从离体的肾上腺或皮质细胞培养中刺激皮质甾体的释放。

研究得最详尽的是环化 AMP 对肝或肌肉中与糖元分解有关的酶和附睾的脂肪细胞中与脂肪代谢有关的酶所引起的效应。在肾上腺素的作用下(2), 糖元在肝脏与肌肉中被磷酸化酶降解为 1-磷酸葡萄糖(增血糖素在肝中也有此作用)。在静止的肌肉中存在着大部分处于惰性状态的磷酸化酶 b, 它由两个亚基组成。两个磷酸化酶 b 分子被肾上腺素转化为具有催化活性的、由四个亚基组成的磷酸化酶 a 分子。同时, 通过经磷酸化后才能起作用的活化的磷酸化酶 b 激酶的作用, 将 4 个磷酸基从 ATP 转给酶蛋白。这种活化作用又由另一种激酶(活化磷酸化酶 b 激酶的激酶)而引起, 而这个酶本身又被肾上腺素的第二信使——环化 AMP 所激活。由于这一连串复杂的激发过程(图 6), 肾上腺素使细胞在能量要求高的瞬间获得更多的葡萄糖。一旦能量的需要和肾上腺素的水平下降, 磷酸化酶的磷酸酯酶获得优势, 活化的磷酸化酶去磷酸化而再次变为惰性形式。

根据近来的研究, 这些复杂的调节过程还

含有另一种非常有趣的反应。磷酸化酶 b 激酶的激酶不仅可能对磷酸化酶 b 激酶的磷酸化起作用从而使磷酸化酶活化, 而且也对糖元合成酶的磷酸化起作用。与磷酸化酶不同, 在获得磷酸基时糖元合成酶就失去它大部分的活性。这样当激素刺激糖元分解时, 糖元合成便被阻止。因此大量的 1-磷酸葡萄糖可用来在糖酵解时产生能量。对血糖浓度增加起对抗作用的胰岛素, 通过降低细胞内的环化 AMP 的水平来减慢上述肾上腺素刺激的糖元的磷酸化降解过程(图 7)。

有几种激素(按活性次序如: 促肾上腺皮质激素、肾上腺素、增血糖素、促甲状腺素、促黄体发生素和催乳素)能激活脂肪细胞中的三甘油酯酶的活力, 环化腺苷酸大概又是作为这些激素的变构效应物而发生作用。结果是更多的脂肪被水解而为氧化降解途径所用。同样在脂肪细胞中, 胰岛素却降低环化腺苷酸的浓度, 因此妨碍脂解进行。前列腺素 E_1 也具有和胰岛素同样的影响(图 7)。

环化腺苷酸的快速破坏对代谢的可变调节是必需的。它的破坏是通过专一的磷酸二酯酶在依靠 Mg^{++} 的反应中实现的(图 7), 在反应中形成腺苷酸。甲基黄嘌呤类, 如茶碱和咖啡碱能抑制环化腺苷酸的水解破坏, 这就说明了它们为什么有类似肾上腺素的效应(脉搏加快等)。胰岛素和前列腺素降低环化腺苷酸的浓度, 特别在鼠的附睾脂肪细胞中是如此, 这种作

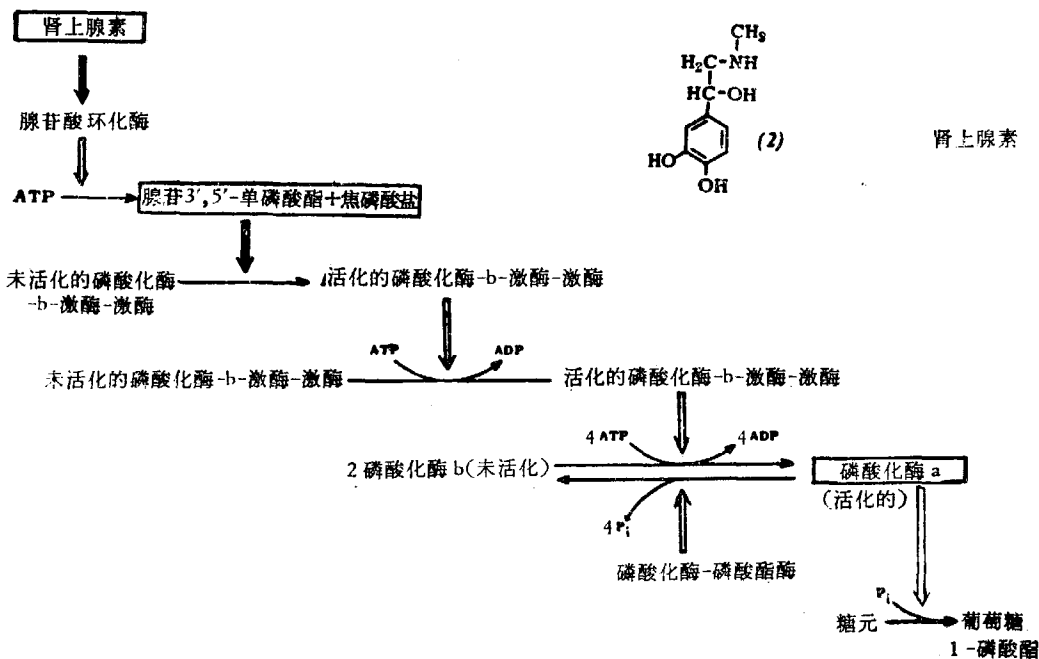


图6 肾上腺素对肌肉中糖元磷酸化酶(磷酸化酶a)的活化
 → 刺激作用; ⇒ 酶促作用。

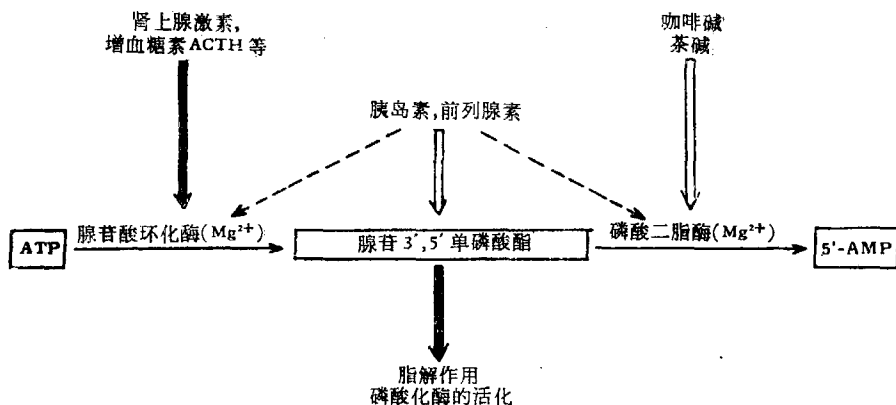


图7 激素和甲基黄嘌呤对环化AMP的形成和降解的影响,从而影响大鼠附睾的脂肪细胞中的脂酶和磷酸化酶的活性
 → 刺激作用; ⇒ 抑制作用; ---→ 对腺苷酸环化酶的抑制作用或对磷酸二脂酶的刺激作用? (说明见本文)。

用是通过活化磷酸二脂酶还是通过抑制腺苷酸环化酶还不清楚(图7)。

虽然环化腺苷酸被认为是第一组激素的大部分作用的中间物,但还不能确定它就是这一类激素所有作用的第二信使。在表2所列的激素中,有一些,如促肾上腺皮质激素也发现有其它的作用方式,这种作用方式是4.2部分将要

讨论的那一组激素的特性。

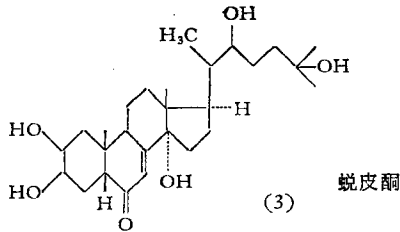
Sutherland 发现了环化腺苷酸并把它称为第二信使,这为我们从分子水平上了解激素的作用方式作出了重要贡献。当然还十分可能存在象环化腺苷酸一样能把激素的信息传递到中间代谢中去的其他物质。在尿里也发现有其他环化核苷酸(如环化鸟苷酸),它们的浓度随激

素的变化而发生明显的改变。

2. 激素诱导酶的合成

这类激素(表 3)作用于细胞核的脱氧核糖核酸(DNA)并诱导新生酶的合成,而不象先前讨论的激素那样由环化 AMP 改变原已存在的酶的活性。这一类也包括列在表 2 中的一些激素(ACTH, TSH 和胰岛素),它们同时影响遗传物质和环化 AMP 的合成。

对这类激素作用方式的了解很大程度上归功于 Karlson 在蛹化激素——蜕皮酮方面所作的研究(3)。这一甾体激素是首先从蚕蛹中分出的。



蜕皮酮通过激活幼虫中的某些基因而诱导酶的合成,这些酶使酪氨酸变成蛹化过程所必需的硬化物质。这一类型的作用方式,最初是根据在给予蜕皮酮后或在昆虫幼虫天然蛹化之前不久,在染色体上发现有“膨胀”的形成而提出的。膨胀是染色体的(可逆)变粗,这时 DNA 螺旋被分开。这些“打开的”染色体区域被认为是含有不再是休止的,而是可以引起核糖核酸(RNA)合成的基因。在蝇类幼虫或在它们的离体细胞核里,可以观察到在蜕皮酮的作用下细胞核里新生 RNA 的形成和依赖于 DNA 的 RNA 聚合酶的活性的增加。在激素作用下形成的 RNA 是信使 RNA ($mRNA$),它在附着在核蛋白体上以后可以作为蛋白质合成的样板。在这一过程中,储存于细胞核里 DNA 分子中的遗传信息被转译为被合成的某一蛋白质的氨基酸顺序。在激素影响下所合成的蛋白质(也就是说,它的合成是诱导而引起的),在此情况下是一个酶,它可用于特定的代谢过程,譬如导致蛹化。

虽然哺乳动物的染色体在显微镜下并不能观察到膨胀的形成,但是测定 $mRNA$ 合成的速

率或聚合酶的活性以及用抗菌素,如放线菌素或嘌呤酶素等抑制 $mRNA$ 和蛋白质的合成也能够说明列在表 3 的激素(不只是蜕皮酮)同样增加基因的活性从而导致蛋白质合成的增加。而且这些激素仅在几小时或几天后才表现其作用,这个时期对于复杂的和耗时的 $mRNA$ 和蛋白质的合成是必要的(当甲状腺素用于医疗时,要几天以后组织的呼吸功能和氧化磷酸化过程才恢复到正常水平)。这些过程将用某些例子进一步说明。

表 3 至少是部分通过酶的诱导合成而起作用的激素

激 素	效 应
促肾上腺皮质激素 (ACTH)	促进甾体激素的合成, 肾上腺皮质的生长
葡萄糖皮质激素	促进糖元异生作用(增加血糖水平, 蛋白质的分解) 免疫抑制作用
促甲状腺素 (TSH)	增进甲状腺激素的合成
甲状腺激素 (甲状腺素, 三碘甲状腺氨酸)	诱导呼吸作用的酶, 等等
生长激素 (STH)	生长, 促进蛋白合成和糖元异生
胰岛素	降低血糖水平; 增加细胞的通透性; 增进糖元、蛋白质和脂类的合成
雌二醇和其他雌激素	女性的分化, 促进蛋白质的合成
红血素生成素	促进红血细胞的形成
蛹化激素	引起昆虫变态(蛹化)

甲状腺激素加强线粒体的呼吸是通过诱导许多呼吸酶, 例如琥珀酸脱氢酶和细胞色素氧化酶。当给予单一剂量的三碘甲状腺氨酸或甲状腺素时, 仅六小时后去甲状腺动物方显示出细胞核内 RNA 放射性的增强, 依赖于 Mg^{2+} 的 RNA 聚合酶在 10—12 小时后活性才显著地增强(图 8)。

根据放射性氨基酸参入蛋白质的增强和细胞色素氧化酶的增加而测出的蛋白质合成的速度, 仅在 30 小时后才显著地上升。这些过程可以解释为什么甲状腺激素的作用可被抑制信使 RNA 合成的放线菌素 D 所完全抑制。

特别活跃的 RNA 和酶的合成发生于蝌蚪变态的时候, 这种变态严格地依赖于甲状腺激素。在这个过程中许多生化系统的酶是被诱导产生的, 呼吸酶和合成尿素的酶的诱导特别强。

生长激素、性激素、肾上腺皮质激素、胰岛

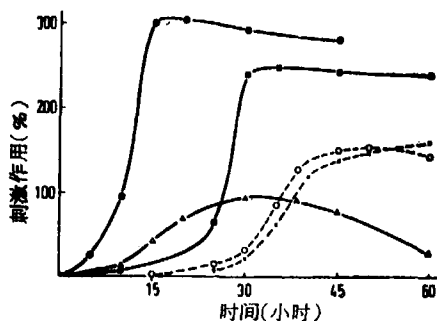


图8 在去甲状腺的大鼠肝中 RNA 和蛋白质合成的刺激作用与一次注射 15—22 毫克三碘甲腺氨酸后的时间之间的函数关系
(- - - -)体内核 RNA 的合成速率; (-Δ-Δ-)依赖 Mg^{2+} 的 RNA 聚合酶; (-■-■-)在细胞质中新合成的放射性标记的核蛋白体和聚核蛋白体的累积; (-○-○-)在体外,由核蛋白体或微粒体参入蛋白质的 ^{14}C 标记的氨基酸/毫克 RNA; (-X-X-)细胞色素氧化酶活性/毫克线粒体蛋白质刺激作用的测定是以正常大鼠为对照。

素和红血球生长激素也被发现具有类似甲状腺激素的那些影响核酸和蛋白质代谢的作用。医疗上经常应用的胰岛素和葡萄糖皮质甾体(如

皮质素)是通过若干酶的诱导对代谢过程进行合理的激素调节的特别有启发性的例子。

胰岛素和葡萄糖皮质甾体对于血液中的葡萄糖浓度有对抗的作用,胰岛素通过葡萄糖合成肝糖元、阻碍肝糖元的分解(参看 4.1 部分)和加速葡萄糖的需氧和无氧分解来减少血糖浓度,而葡萄糖皮质激素则通过从氨基酸形成新的葡萄糖而增加血糖的浓度,这个过程称为糖元异生作用,此作用在饥饿的时候即身体的糖类供应太少时非常重要。葡萄糖在糖酵解的复杂反应过程中被降解而形成丙酮酸,后者能在柠檬酸循环中被消耗(图 9)。在相反过程即糖元异生作用开始时氨基酸变成丙酮酸(还同时形成其他酮酸等等,在此不作讨论)。在消耗能量的反应链中,两个分子的丙酮酸变成一个分子的葡萄糖(图 9)。这个合成作用部分是酵解作用的直接逆行,并利用相同的酶。然而根据热力学的理由,某些反应步骤需要特殊的酶,它

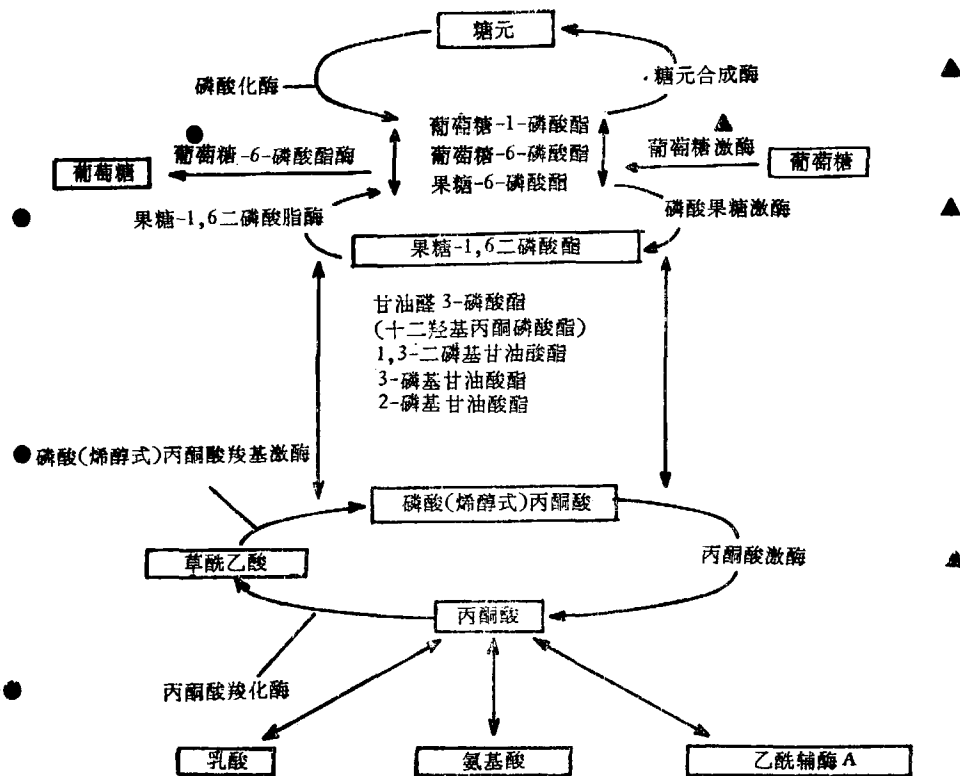


图9 图解用催化不可逆速反应的关键酶说明葡萄糖的合成和降解途径
(糖元异生和糖酵解)

胰岛素通过诱导糖酵解的关键酶(▲),而葡萄糖皮质甾体通过诱导糖元异生的关键酶(●)来调节这些代谢过程。

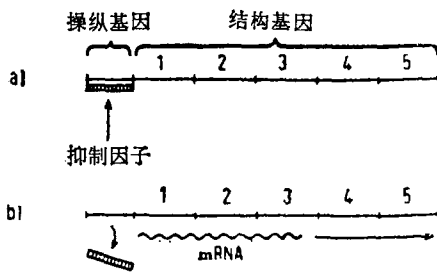


图 10 a) 操纵基因被抑制的操纵子;
b) 诱导物除去抑制因子(抑制=操纵基因的诱导作用)。
mRNA 开始在结构基因上合成。

们催化不可逆的反应,仅用于从丙酮酸再合成葡萄糖。这些酶是丙酮酸羧化酶,磷酸丙酮酸羧基激酶,果糖-1,6-二磷酸酯酶和葡萄糖-6-磷酸酯酶。在糖酵解中决定速度的关键酶是葡萄糖激酶、磷酸果糖激酶和丙酮酸激酶。糖酵解的关键酶被胰岛素诱导,而肝细胞中催化糖元异生作用的关键酶的量在葡萄糖皮质甾体的影响下增加(图9),在供应丙酮酸盐和糖元异生开始时起作用的转氨酶和色氨酸吡咯酶也为葡萄糖皮质甾体所诱导。

上述例子说明,属于第二组的激素激活的不只是一个,而可能是几个基因。由单个诱导物(即激素)所引起的一组酶的联合诱导使人想起首先由 Jacob 和 Monod 对细菌所描述的单个底物对几个酶的诱导过程,例如在大肠杆菌中,底物乳糖所引起的诱导过程。在这里,乳糖从“操纵基因”中去除了一个专一的抑制因子分子,于是“结构基因”就能引起为生成乳糖转移与分裂的那些酶所需的信使-核糖核酸的合成(图10)。

抑制因子是与脱氧核糖核酸结合的碱性蛋白质,可能是组蛋白;按现在的观点,它们遮盖基因并使之失活。抑制因子去除后在脱氧核糖核酸的相应部分所贮存的信息就能由核糖核酸聚合酶读出。某些抑制因子已从细菌中分离出来,它们与遗传物质的结合也已被观察到。乳糖操纵子的抑制因子就是一个例子。

很有可能,在高等生物中激素对酶的诱导也是按照与细菌相同的方式进行。日渐增长的、相当多的证据支持这样一种设想,即激素辨

认专一的抑制因子,和它结合,并将它从基因脱下来,这个过程可能通过构型的变化而进行(图11)。

已经有人观察到同位素标记的雌二醇、氢化可的松、睾酮以及蜕皮酮选择性地与靶器官中分离出来的细胞核相结合。Sekeris 等人证明,氘标记的氢化可的松与鼠肝细胞核结合,并且在几秒钟之内就增加核糖核酸聚合酶的活动,并增加参加转录的核组蛋白(细胞核染色体)的组分。一些实验还指明,和核结合的蛋白质因氢化可的松的影响而出现结构变化(参看图11)。在雌性激素靶器官的细胞核中,雌

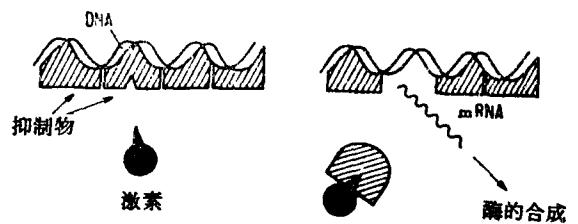


图 11 激素对酶的诱导作用
激素对转录的主要作用大概是从基因上移去专一的抑制因子,对激素作用下抑制因子分子构型的可能变化作了说明

二醇与一个大分子组分结合,这个组分可以在结合后从核中分离出来。这可以作为一个证据说明,雌性激素结合的蛋白质事实上可能是一个抑制因子,它遮盖脱氧核糖核酸,并在雌性激素和它作用以前阻止脱氧核糖核酸进行其生化作用。

五、结 束 语

本文不是讨论所有的激素并逐个地描述他们的生物功能,而是想介绍已知的、大概是原初的作用方式。在此基础上,可将激素分成两类,一类是通过环化 AMP 而作用;一类是专一地影响遗传物质而诱导酶的合成。虽然在过去十年中已经有了很大的进展,但是我们对于这些奥妙的生命调节者的作用方式还了解得很不完全。对于细胞膜中或细胞核上的专一性受体了解得最少,这种受体使血液中循环的激素只能被某些器官的细胞所辨认,并与之结合,从而使

(下接 16 页)

参 考 资 料

- [1] Fox, C. F.: *Sci. Amer.*, **226**, (2), 31, 1972.
- [2] Orten, J. M. & Neuhaus, O. T.: *Biochemistry*, C. V. Mosby Company, Saint Louis, 1970, p. 10.
- [3] Tonen, P. G. & Carr, K. E.: *Cell Structure, An Introduction to Biological Electron Microscopy*, Churchill Livingstone, Edinburgh & London, 1971.
- [4] Novikoff, A. B. & Holtzman, E.: *Cell and Organelles*, Holt, Rinehard & Winston Inc., New York, 1970.
- [5] O'Brien, J. S.: *J. Theoret. Biol.*, **15**, 307, 1967.
- [6] Gross, L.: *ibid.*, **15**, 298, 1967.
- [7] Robertis, E. D., Nowinski, W. W. & Saez, F. A.: *Cell Biology*, W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1970, p. 3.
- [8] Kaback, H. R.: *Current Topics in Membrane and Transport*, Bronner, F. & Kleinzeller, A. eds., Acad. Press, New York, 1970, p. 35.
- [9] Pardee, A. B.: *Sci.* **162**, 632, 1968.
- [10] Danielli, J. F. & Davson, H.: *J. Cell. Comp. Physiol.*, **5**, 495, 1935.
- [11] Robertson, J. D.: *Progr. Biophys. Chem.* **10**, 343, 1960.
- [12] Branton, D.: *Ann. Rev. Plant Physiol.*, **20**, 209, 1969.
- [13] Whittaker, M. A.: *Brit. Med. Bull.*, **24**, 101, 1968.
- [14] Guidotti, G.: *Ann. Rev. Biochem.*, **41**, 731, 1972.
- [15] Gross, W. G.: *Angew. Chemie* (International Edition in English), **10**, 388, 1971.
- [16] Wold, F.: *Macromolecules: Structure and Function*, 1971, p. 258.
- [17] Thompan, T. E. & Henn, F. A.: *Membrane of Mitochondria and Chloroplasts*, Racker, E. ed., Van Nostrand Reinhold Company, New York, 1970, p. 1.
- [18] Singer, S. T. & Nicolson, G. L.: *Sci.* **175**, 720, 1972.
- [19] Green, D. E. & Capaldi, R. A.: *FEBS Letter*, **25**, 205, 1972.
- [20] Razin, S.: *Biochim. Biophys. Acta*, **265**, 241, 1972.
- [21] Kagawa, Y.: *Biochim. Biophys. Acta*, **265**, 297, 1972.
- [22] Bretscher, M. S.: *Nature New Biology*, **231**, 229, 1971.
- [23] Steck, T. L.: *Biochemistry*, **10**, 2617, 1971.
- [24] Branton, D.: *J. Cell. Biol.*, **45**, 598, 1970.
- [25] Zingsheim, H. P.: *Biochim. Biophys. Acta*, **265**, 339, 1972.
- [26] Wallach, F. H.: *Membrane proteins, Proceedings of a Symposium Sponsored by the New York Heart Association* (J. A. Churchill Ltd. London), 1969, p. 3.
- [27] Strittmatter, P., & Spatz, L.: *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S.*, **68**, 1042, 1971.
- [28] Fryc, C. D., & Edidin, M.: *J. Cell. Sci.*, **7**, 319, 1970.
- [29] Bonting, S. L.: *Membranes and Ion Transport et. Bitter, E. E.*, (Wiley-Interscience, a division of J. Wiley & Sons Ltd. London et), VI, p. 365, 1970.
- [30] Kaback, H. R.: *Biochim. Biophys. Acta*, **265**, 367, 1972.
- [31] Stein, W. D.: *Brit. Med. Bull.*, **24**, 146, 1968.
- [32] Glynn, I. M., & Chir, B.: *Brit. Med. Bull.*, **24**, 165, 1968.
- [33] Hokin, L. E.: *J. Gen. Physiol.*, **54**, part 2, 327, 1968.
- [34] Skou, J. C.: *Physiol. Rev.*, **45**, 596, 1965.
- [35] Kyte, J.: *J. Biol. Chem.*, **246**, 4157, 1971.
- [36] Oxender, D. L.: *Ann. Rev. Biochem.*, **41**, 777, 1972.
- [37] Kundig, W., Chosh, & Rosemans, S.: *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S.*, **52**, 1067, 1964.
- [38] Kaback, H. R.: *J. Biol. Chem.*, **243**, 3711, 1968.
- [39] Roseman, S.: *J. Gen. Physiol.*, **54**, part 2, 138, 1969.
- [40] Kaback, H. R.: *Ann. Rev. Biochem.*, **37**, 561, 1970.
- [41] Simoni, R. D., et al.: *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S.*, **58**, 1963, 1967.
- [42] Fox, C. F. & Kennedy, E. P.: *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S.*, **54**, 891, 1965.
- [43] Kepes, A.: *Current Topics in Membranes and Transport* Bronner, F., & Kleinzeller., P101 New York, 1970.
- [44] Kundig, W., & Kundig, F. D.: *J. Biol. Chem.*, **241**, 3243, 1966.
- [45] Hoppel, L. A.: *J. Gen. Physiol.*, **54**, part 2, P95, 1969.

(上接 25 页)

激素产生专一的作用。还有些没有得到解释的事情是时钟现象,就是说,有一天蛹化激素或性激素出现,使机体发生变化,然后经过预定的时间后又消失。要解答这些问题还需要有大量的

实验工作。

译自 *Angew. Chem. internat. Edit.*
11 1, 7—16 (1972). [*Angew. Chem.* **84** p. 41, (1971).]