

哺乳动物体内蛋白质合成的调节

童坦君 张昌颖

(北京医学院生化教研组)

近年来我们对体内的蛋白质生物合成,已有了稍为深入的了解,但是还不能解答,哺乳动物体内从同一受精卵发育、分化而来的各种组织或细胞,理应含有相同遗传信息,何以其所合成的蛋白质并不完全相同?例如,胰岛 β 细胞合成的蛋白质主要是胰岛素,而肝细胞合成的蛋白质却主要是血浆清蛋白。不仅如此,即使在同一种细胞中,不同时间合成的蛋白质的种类和数量亦可有所不同,这又是为什么?

据了解,在体内各种蛋白质的合成并非漫无制约,杂乱无章,而是受到调节机制的控制。在正常情况下,不同器官、组织的细胞,虽然都含有体现于DNA分子中的各种基因,却远非所有的基因都发挥作用。实际上,大部分基因都被组蛋白等阻遏物质所遮蔽,而处于被阻遏状态,发挥作用的只是未被阻遏的那一部分。在不同细胞中,发挥作用的基因不同。只有未被阻遏的,包含着合成蛋白质所需信息的基因,才能被转录生成相应的信使核糖核酸(mRNA)。

体内各种蛋白质的合成可能都有各自的“闸门”。例如,对基因起阻遏作用的某些蛋白质一类的物质就相当于此种活动“闸门”。在DNA分子上有多处可设置“闸门”的位点,活动“闸门”可“装”可“卸”,可开可闭。据认为这种“闸门”的开放与否,可受某些激素、代谢物或外界因素(如药物)的影响。

在调节机制的控制下,体内合成的蛋白质,无论在品种和数量上,都可以适应内、外环境的需要;在一定条件下不致过多,亦不致缺少。

激素的调节作用

如同对其它代谢的调节一样,激素对蛋白

质合成代谢的调节起着重要作用;同时神经系统亦可通过激素而发挥其调节作用。多种激素都对蛋白质生物合成具有促进作用,其中生长激素的作用最为显著。胰岛素和甲状腺素亦有促进蛋白质合成的作用;但甲状腺素过多可使肌肉等处的蛋白质加速分解,反使体重下降。再如睾丸酮亦有相当强的促进蛋白质合成的作用。临床上,用作病后与未成熟儿强壮剂的蛋白质同化激素,19-去甲基18-苯丙酸睾丸酮[又名苯丙酸诺龙(Nandroloni Phenylpopionas)]即为其人工合成的类似物。这种人工合成的化合物,促性腺的功效较低,而促蛋白质生物合成的功效则较高。至于考的松类激素,虽则能促进肝内某些酶的生成,却可抑制氨基酸进入肌肉、淋巴等肝以外的其它细胞,从而间接地抑制了这些组织的蛋白质的合成,造成其蛋白质分解大于合成的现象。

促进蛋白质生物合成的某些激素,对不同的器官具有一定的选择作用。例如,性激素选择性地针对性器官,红细胞生成素则针对造血组织等。

某些激素,如生长素,对DNA聚合酶有活化作用,因此可间接促进蛋白质合成。同时,生长素、胰岛素、甲状腺素等多种激素都有促进氨基酸进入细胞的功能,氨基酸的适量增多,可使蛋白质合成速率加快。此外,激素可能还与促进DNA分子上某些特定节段的阻遏物质的脱落,而使其基因活性显现有关,亦即与基因调节有关。

基因调节

目前对于哺乳动物体内蛋白质合成的基因

调节,主要有下列两类说法。

1. DNA 分子上组蛋白的脱落与去阻遏

在哺乳动物等真核细胞内,大部分 DNA (带有负电荷)与带有正电荷的组蛋白紧密结合,构成染色体的主要成分。组蛋白的种类不多,据认为对基因具有非特异的阻遏作用。组蛋白与 DNA 分子的结合,可使 DNA 结构的这一部分为其遮蔽,从而不显现其基因活性。在 DNA 分子中,合成蛋白质所需信息的某一节段,虽有转录生成 mRNA 的潜在能力,但是这一节段如被组蛋白所遮蔽则不能转录出 mRNA。所以 DNA 与组蛋白的结合与分离,是控制 mRNA 能否转录的一种调节手段。

据目前了解,多种肽类与儿茶酚胺类激素通过对腺苷酸环化酶的活化,促使其所作用的靶细胞产生环化腺苷酸(cAMP)。促进细胞产生 cAMP 的各种激素首先作用于其靶细胞质膜表面的特异受体,这类受体由蛋白类物质构成,通过这类特异受体的媒介,活化与质膜相连的腺苷酸环化酶。活化后的腺苷酸环化酶促进 ATP 分解生成 cAMP,cAMP 可使无活性的组蛋白激酶(染色质含有此酶)转变为有活性的组蛋白激酶;组蛋白激酶则可特异地促使组蛋白的磷酸化(图 1)。组蛋白的磷酸化(在其丝氨酸残基的所在部位),又可使其与 DNA 之间的结合松弛,从而解除了它对这一 DNA 节段的遮蔽,转录过程由此得以进行。

不同类型的细胞具有各自的受体,各自的受体对各种激素的敏感性又不同,由此可以部

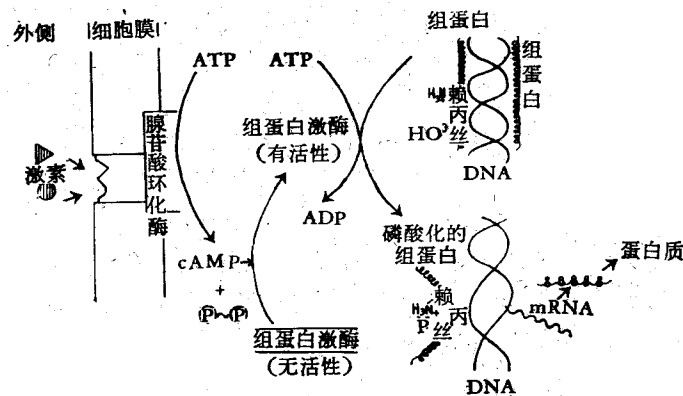


图 1 cAMP 与组蛋白的磷酸化

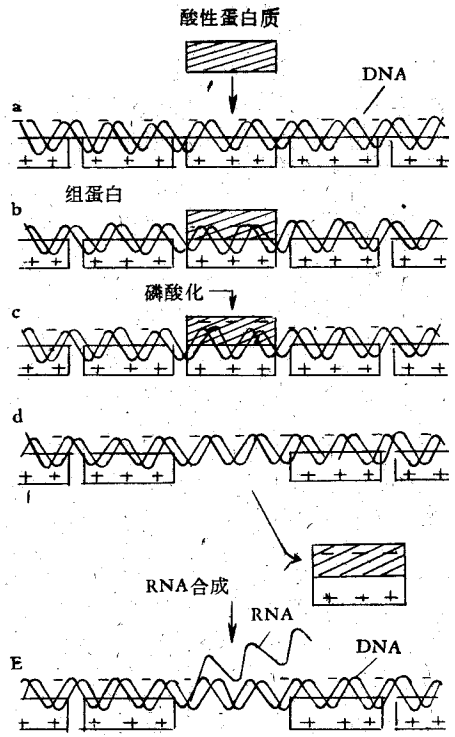


图 2 非组蛋白的染色质酸性蛋白质的磷酸化与基因活性的显现

分解释某些激素在促进蛋白质合成的作用上,对不同器官具有选择性。

以上说法虽可解释部分事实,却不易解释对不同的细胞,同一激素可使不同基因显现活性。因而上述假说可能过于简单。

近来有人认为,cAMP 既可活化组蛋白激酶,亦可活化他种蛋白质激酶,使染色质中组蛋白以外的其它蛋白质(如酸性蛋白质)磷酸化。在染色质中存在的某些酸性蛋白质(非组蛋白

蛋白质)可辨认 DNA 的特定节段(图 2a),并与其结合(图 2b)。磷酸化后(图 2c)的此类蛋白质酸性增强;酸性增强并带有多数负电荷的此类蛋白质,对组蛋白的吸引力加强,使覆盖该 DNA 节段(带负电荷)的组蛋白(呈碱性,带有正电荷)由此脱落(图 2d)。非组蛋白的染色质蛋白质,种类极为繁多。由于不同组织细胞的染色质所含的此类蛋白质(酸性蛋白质)有所不同,所以不同组织被活化的基因也就各异。已

有实验证实,非组蛋白的此类蛋白质决定 RNA 合成的组织特异性,而几种类固醇激素可造成染色质上的此类蛋白质组成与代谢的改变。

2. DNA 分子上特异的阻抑蛋白的脱落与去阻遏

激素除可能通过上述原理活化基因外,有人认为激素(如类固醇激素),某些外来物与代谢物(如酶的诱导物),亦可能使 DNA 分子上特异阻抑蛋白脱落,从而使基因活化。

多年来已经证明细菌体内存在着一种称为“操纵子”的调节系统。这一调节系统控制基因的转录,由此间接控制蛋白质的生物合成。有人将此种调节原理引伸于哺乳动物等真核生物。这类假说认为,在 DNA 分子中不仅存在着含有转录生成 mRNA 的信息的区域,即信息区;而且在这一信息区的邻近,还同时存在着控制这一信息区是否转录的区域,即控制区。信息区及其控制区两者共同组成一个转录单位(或调节单位),这一个转录单位,即相当于一个操纵子。现简介如图 3。

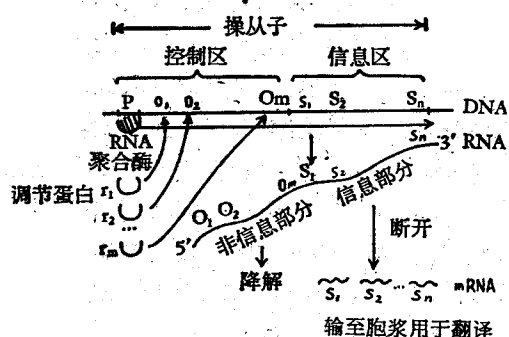


图 3 哺乳动物基因转录的操纵子调节系统

O——控制点 P——转录的起动部位 S——结构基因 $m \geq 1 \leq n$ 调节蛋白(r)可特异地阻遏 DNA 结构上其相应操纵子的转录;诱导物(图中未表明)可使调节蛋白失去阻遏作用, mRNA 得以生成

1. 控制区 控制区的开始处有一专供 RNA 聚合酶附着的转录起动部位。与起动部位相邻,有一个或数个控制点($O_1, O_2, \dots, O_m$)。此控制点可与特异的阻抑蛋白($r_1, r_2, \dots, r_m$)结合。阻抑蛋白又称调节蛋白。此种蛋白质若与其控制点结合而附着于 DNA,则可阻碍 RNA 聚合酶顺着 DNA 对这一转录单位进行转录。

特异的诱导物,如类固醇激素与其受体蛋白的复合物,酶的诱导物等可与其各自相应的阻抑蛋白结合,并使其与控制点分离而从 DNA 上脱落。如控制区中的所有控制点都无阻抑蛋白存在,则此转录单位即可顺利转录。反之,某些合成代谢有关酶体系的最终产物,则可以看作辅阻抑剂。当它和阻抑蛋白结合后,可以改变阻抑蛋白的构型,加强阻抑蛋白与 DNA 上结构基因的结合,阻碍转录的发生,从而使酶系最终产物的合成停止。这是代谢控制上十分重要而普遍的规律,在细菌等原核生物中已获得直接证明,在高等动物中也有类似例子,如食物胆固醇可以阻抑体内胆固醇合成的一种限速酶—— β 羟 β 甲基戊二酰辅酶 A 还原酶的合成,从而减少胆固醇的生成。

2. 信息区 信息区由一个或多个基因($S_1, S_2, \dots, S_n$)组成,由于信息区所包含的基因起着规定蛋白质结构的作用,所以这些基因称为结构基因。

整个转录单位转录生成的 RNA,还不是 mRNA,而是还需经一番处理的分子量巨大的前身物。据认为此 RNA 包括信息部分与非信息部分。在细胞核内,此种 RNA 通过目前还不清楚的特异降解过程使非信息部分与信息部分分离。其信息部分按此转录单位信息区所在的结构基因数(m),断裂成为几种独立的 mRNA($S_1, S_2, \dots, S_m$),并有选择地透过核膜输入胞质。非信息部分则在核内继续降解,最后消失。

哺乳动物体内有多种酶,可用诱导的办法,促其生成。例如新生儿黄疸的原因之一,是促使间接胆红素转变为直接胆红素的葡萄糖醛酸转移酶的不足,而投与苯巴比妥可促使此酶的生成,有助于黄疸的消褪。再则,临床用某些外源性物质,诱使人体生成干扰素以防止某些病毒感染的办法,一般亦认为是一种诱导作用。据认为干扰素诱导物可与某种阻抑蛋白结合,并由此解除其对于干扰素合成基因的阻遏作用,而使合成干扰素的有关基因表现出活性,转录生成干扰素的 mRNA,进而合成干扰素。干扰素一旦生成,又可用类似方式诱导“抗病毒蛋白”。

(简称 AVP)”的生成;抗病毒蛋白则可直接抑制病毒或细菌等的繁殖,增强人体对这些有害微生物的抵抗力。

诱导现象主要发生于与外环境密切联系的肠上皮、肝、白细胞等组织或细胞;反之,存在于稳定的内环境中的肌肉、脑等组织却不易诱导。

尚待证实的以上两类关于基因调节的假说,在一定程度上可以解释外界化学因素或代谢物对哺乳动物体内蛋白质生物合成的影响。但不能排斥这些物质通过其它途径来影响蛋白质合成的可能性。

操纵子调节系统与前述组蛋白对 DNA 的遮蔽作用之间,关系如何?如两者并存体内,则如何协调?如何配合?是值得探讨的问题。

除上述两类假说外,目前亦有人认为哺乳动物体内的基因调节,与“操纵子”的概念完全不同,例如类固醇激素与其受体蛋白的复合物对基因的活化,不是使阻抑蛋白脱落,而是通过与基因结合,由此活化了基因。还有人认为,基因活化作用的调节物不是蛋白质,而是核糖核酸。这些说法是否正确,亦有待于进一步验证。

翻译过程的调节

如上所述,转录过程的调节甚为重要。在翻译水平上,影响 mRNA 在体内的活性状态与降解速度,可能是调节蛋白质生物合成,特别是调节其合成速度的另一重要方面。此外,蛋白质合成所需的原料,如氨基酸、亚铁血红素的不足等亦可严重影响翻译过程的进行。

1. 对 mRNA 稳定性与活性的控制

动物细胞中的 mRNA,有部分与蛋白质结合而存在。据认为与 mRNA 结合的蛋白质,可影响 mRNA 的稳定性。由于与 mRNA 结合的蛋白质不是均一的,所以对 mRNA 稳定性的影响,因其所结合的蛋白质不同,亦会有所不同。亦有人认为,此种结合可影响 mRNA 的活性。例如,动物细胞的某些蛋白质可以通过与某些 mRNA 的结合,抑制其翻译的起动,由此抑制蛋白质合成。这类蛋白质在已分化的细胞中,可能起着选择 mRNA 的作用。某些化合物如可的

松类激素似可解除某些蛋白质与特定 mRNA 的此种结合状态,使 mRNA 呈现活性。

2. 原料不足对蛋白质合成的影响

氨基酸的供给是否充足,是影响蛋白质合成的一个重要因素。氨基酸,特别是必需氨基酸(如赖氨酸、色氨酸等)的缺乏可引起细胞内蛋白质合成的减慢或停止,甚至造成多聚核糖核蛋白体的瓦解。

缺乏某些氨基酸原料可中止翻译过程,这一原理近年已被应用于肿瘤治疗,例如合成蛋白质所需原料之一——L 天门冬酰胺,可在正常组织内自行合成,而肿瘤细胞却不能合成,需要外界供给。所以注射 L 天门冬酰胺酶以分解天门冬酰胺,可使肿瘤的生长因缺乏足够的天门冬酰胺的供给而停止或减慢;反之,对正常组织则影响较小。该法,现已用于白血病的治疗。

除氨基酸外,合成蛋白质的其它原料的不足亦会影响翻译过程。血红素的缺乏,使网织红细胞中出现一种蛋白质合成的抑制物,可抑制肽链合成的起动,由此引起网织红细胞内,包括血红蛋白在内的所有蛋白质合成的停止。

此外,某些维生素的缺乏对体内的蛋白质合成亦有影响。例如,缺乏维生素 B₁₂ 的动物,同位素标记的氨基酸参入蛋白质减少,可见蛋白质合成受到抑制;给与维生素 B₁₂,蛋白质合成又可恢复正常。维生素 C 的缺乏可使胶原蛋白形成时,肽链上某些脯氨酸与赖氨酸羟化为羟脯氨酸与羟赖氨酸的过程发生障碍,从而影响胶原蛋白的正常生成。

哺乳动物的蛋白质生物合成的调节与疾病的防治等多种医学、生物学问题密切相关。近年来有关研究已日益开展,提出的观点虽多,系统总结不足。某些材料来自无细胞体系的研究,是否能应用于整体,尚待检验或证实。关于基因调节仅处于假说阶段;关于翻译过程调节,材料尚嫌零星。在实验证据不断充实的基础上,可以预期这一领域的有关论述必将得到必要的补充或修改而日趋完善。

[本文于 1977 年 5 月 30 日收到]