

金属硫蛋白的生物学作用

阎脉绍

(北京市工业卫生职业研究所)

金属硫蛋白 (Metallothioneins, 简称 MT) 是金属在动物体内诱导合成的一类低分子量蛋白质,它在动物体内多种部位合成,如肾脏、肝脏、胰脏及睾丸等,其中以肾脏与肝脏内的含量最高。关于金属硫蛋白的物理性质和分子组成都曾有过比较详细的研究,对它的某些生物学作用也进行了比较深入地研究。证明它对动物的生长发育及金属代谢都起到重要的生理功能。

一、MT 在幼鼠生长发育中 Zn、Cu 代谢的作用

在幼鼠生长发育过程中体内各组织如肝脏、肠道和睾丸内 Zn、Cu 及 MT 的含量都相当高,但随着生长过程又不断减少,Zn、Cu 在肝脏内的含量变化比较明显,其中一半是结合在 MT 分子上。出生后 26 天大鼠肝脏内 MT 上 Zn 的含量为 $30\mu\text{g/g}$ 肝重,到成年时则降至 $0.5\mu\text{g/g}$ 肝重,MT 也相应地减少。这说明大鼠在生长发育中需要大量的 Zn 和 Cu。MT 有储存 Zn、Cu 的功能。

肠内 Zn、Cu 和 MT 的含量在幼鼠生长发育过程中同肝脏一样有相应的变化。出生后 14—21 天的大鼠肠粘膜内 Zn、Cu 和 MT 的含量最高。肾与肝、肠不同,大鼠一直到出生后的第 70 天 Zn、Cu 的含量都保持不变。且有 35—45% 的 Zn 是同 MT 结合在一起。

睾丸是大鼠生长发育较快的器官,含有较多的 Zn-MT。出生后 25—50 天大鼠睾丸内的 Zn-MT 含量比肝与肾内都高。

以上说明了幼鼠在生长发育过程中对 Zn、Cu 需求量大,而在此期间 MT 含量也高。

二、幼鼠生长发育中肝脏内 MT 的功能

1. 幼鼠对镉中毒的反应 Wong 和 Klaussen 经用剂量为 6.0mgcd/kg 体重染毒的幼鼠表明,对出生后 1—26 天的幼鼠只有 4% 的死亡率,而对出生后 31—103 天的幼鼠死亡率则增至 30%。并发现出生后 7—28 天的幼鼠肝脏内 MT 含量也相当高。可说明 MT 所起的生物学作用。

2. 幼鼠肝脏 MT 的生理功能 Cd 对大鼠非常敏感,而体内诱导合成的 Zn-MT 对 Cd 中毒有保护性效应。Parijek 实验表明,给出生后 19 天幼鼠喂 CdCl_2 3.0mg/kg 体重结果有 54% 的死亡率。且肝重、体重都比对照组明显减少,同时肝细胞内 MT 上结合的 Cd 量也明显增多,而 Zn-MT 则明显减少,且有一定的剂量-效应关系。这说明肝脏内 Zn-MT 对 Cd 中毒有保护性效应。

还发现新生大鼠肝内 MT 含量要比成年大鼠高 20 倍。出生 1—4 天含量最高,7—28 天逐渐减少,28 天后一直到 70 天都很低。

三、MT 对金属在动物体内代谢的效应

1. 对 Cd 代谢的效应 Horner 等人经 Cd 染毒的动物实验证实,Cd 是同血浆内的蛋白相结合的。但 Cd 进入血液后 30 分钟即消失 95%。说明 Cd 是通过血液转移至其它组织的。注射 Cd 的大鼠起初大部分存留在肝脏内 (70%),小部分 (1—4%) 在肾脏。而肝细胞内的 Cd 是同高分子量的细胞质相结合的,6 小时

后经 MT 作用将细胞质中的 Cd 重分配,肝内 Cd 含量逐渐减少,而肾脏内 Cd 逐渐增多。这种转移过程依赖于 MT 的合成速度。

Piscotor 也发现大鼠体内的 Cd 有这种转移过程。他提出 MT 转移 Cd 主要通过血液转移至组织,然后是组织间的转移。

Horner 进一步实验证明,动物注射 Cd 后, Cd 主要转移至肝脏。若以 Cd-MT 形式注射后则可选择性地将 Cd 转移至肾脏。实验表明,大鼠给 Cd 后再给以螯合剂, Cd 在肝与肾内都有较高的含量,但肾脏要比肝脏的含量低。这说明 MT 在转移 Cd 和排出 Cd 的生理功能。注射 Cd 后不仅肝与肾内 Cd 的浓度高了,而且血液中的 Cd 浓度也高。血浆中高分子量蛋白也能与 Cd 相结合,但高分子量蛋白与 Cd 结合的稳定常数要比 Cd-MT 小,转移途径也不同,血浆高分子量蛋白结合的 Cd 主要转移至肝脏,进入肾脏的速度也很慢。Cd-MT 结合形式的 Cd 在肾脏内不能重吸收,而是经尿排出。这又充分说明了 MT 对机体的保护作用。

经 MT 从肝脏排出 Cd 包括两个过程:一是在短时间内经胆汁排出,另一个是在长时间内缓慢地由肝脏排入肾脏。

2. 对 Zn 逆出的作用 1978 年 Sugawara 作了三组动物实验,每组用 10 只大鼠,两组为实验组,分别给 Cd 0.5mg/kg 体重及 1.0mg/kg 体重。另一组为对照组。观察 2—3 天,结果发现,实验组动物肝和肾内 Zn 的浓度都明显高于对照组。当然两组动物 Cd 含量也高于对照组。而且还发现、实验组动物肝与肾内 Cd, Zn

的含量有明显的相关性(肝, $r = 0.93$; 肾 $r = 0.89$)。这说明 Cd 在动物体内诱导合成了 MT。血 Zn 也明显增高,尿 Zn 含量也明显高于对照组,高剂量组 24 小时尿为 $9.3 \pm 4.0 \mu\text{g}$, 对照组为 $6.5 \pm 4.4 \mu\text{g}$ 。

四、Zn 对动物体内合成 MT 的作用

Zn 是使许多酶具有活性的必需因子,也是细胞内多种蛋白质合成过程中的稳定剂。同样 Zn 也能促进 MT 的生物合成。Richards 等人经大鼠腹腔注射 Zn 后证实 Zn 可在肝与肠内诱导合成 MT, 4 小时后 Zn-MT 开始增多, 12—18 小时内含量最多。并发现 mRNA 合成抑制剂放线菌素 D 可抑制血中 Zn 与 MT 的结合,这说明金属在诱导合成 MT 时需要转移基因。事实已证明 Zn 先诱导合成了 MTmRNA, 再合成 MT。

参 考 文 献

- [1] Bell, J. U.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **50**, 101, 1979.
- [2] Terao, J. et al.: *Am. J. Physiol.*, **232**, E172, 1979.
- [3] Wong K-L et al.: *J. Biol. Chem.*, **254**, 12399, 1979.
- [4] Parizek, J.: *J. Reproduc. Fertility*, **7**, 263, 1964.
- [5] Horner, D. B. et al.: *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, **3**, 307, 1975.
- [6] Frazier, J. M.: *J. Toxicol. Environ. Health*, **6**, 503, 1980.
- [7] Frazier, J. M. et al.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **47**, 153, 1978.
- [8] Sugawara, N.: *J. Toxicol. Sci.*, **3**, 153, 1978.
- [9] Richards, M. P. et al.: *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **156**, 505, 1977.