

性腺机能调节的生化过程

王曼莹 刘建华 黄汇丰

(江西中医学院生化教研室, 南昌)

提 要

本文着重从促性腺激素释放激素 (GnRH) 对性腺机能的直接作用;性组织细胞膜的腺苷酸环化酶系统 (ACS) 的脱敏作用;以及性激素代谢酶等方面简要综述了近年来有关性腺机能调节的分子生物学机理方面的研究进展。

性腺机能的调节是一个多层次、多环节的极其复杂而又高度协调的生物化学过程。近年来围绕着这一主题进行了广泛深入的探讨,获得了一些令人十分感兴趣的结果。下面仅从三方面加以综述。

促性腺激素释放激素(GnRH) 对性腺机能的直接作用

性腺机能受脑的调节,这一点早在 1948 年 Harris 就用季节性繁殖的动物和反射性排卵的动物所进行的研究提供了确凿的证据。此后,从羊和猪的下丘脑中确实获得了具有促进黄体生成素 (LH)、促卵泡激素 (FSH) 释放的活性物质——GnRH。应用高效液相层析法不仅确定了 GnRH 的氨基酸顺序,而且对它在体内的不同降解产物也进行了详细的研究^[1]。

长期以来,人们只知道 GnRH 作用于腺垂体,刺激 LH、FSH 的释放,再由这两种糖蛋白促性腺激素作用于性腺组织,调节卵巢和睾丸中甾体性激素的合成。最近,通过给脑垂体摘除的鼠注射 GnRH 及其激动剂可以调节性腺组织中甾体物质的合成,得到了一个新的结论: GnRH 不仅可以间接地作用于性腺而且可以直接调节性腺机能^[2]。Ying 的研究证明在卵巢与睾丸组织中确实存在着 GnRH 样的活性物质^[3],也是这一结论的依据之一。最初的观

察曾认为其调节作用表现为抑制。后来有实验证明 GnRH 及其激动剂无论是在体内还是体外都主要表现为对性甾体合成的促进作用^[4]。在大量实验的基础上,已初步了解 GnRH 直接作用于性腺组织的分子生物学机理,并总结出 GnRH 调节鼠的 Leydig 细胞甾体性激素合成过程的模式图^[2](见图 1)。这一过程对其它合成甾体性激素的细胞也适用。

应用 ¹²⁵I 标记的 GnRH 及其类似物的检测技术,证明在鼠的甾体性激素合成组织中确实存在相应的结合部位。在卵巢中, GnRH 受体主要分布在颗粒细胞。在睾丸中,仅局限在 Leydig 细胞。Huhtaniemi 及其合作者采用灌注技术,向一侧睾丸输入 GnRH 拮抗物,进一步研究了在 Leydig 细胞膜上 GnRH 受体的生理功能^[5]。GnRH 受体与 LH 受体一样是镶嵌在膜脂质双层中的球形蛋白质,跨越整个膜的厚度。GnRH 与性腺细胞质膜 R_{GnRH} 结合成复合物后,并不按常规途径——使膜上调节蛋白 N₁ 变构,进而激活核苷酸环化酶导致 cAMP 的聚积而将外界的信息传递到细胞内。却是沿着另一条不同的途径——加速 PI 的代谢,生成重要的中间产物 IP₃、LT 等进而发生调节甾体性激素合成的生物效应^[2]。

在许多激素的调控系统中,PI 代谢与 Ca²⁺ 之间有密切的关系^[6]。PI 的重要中间代谢产物

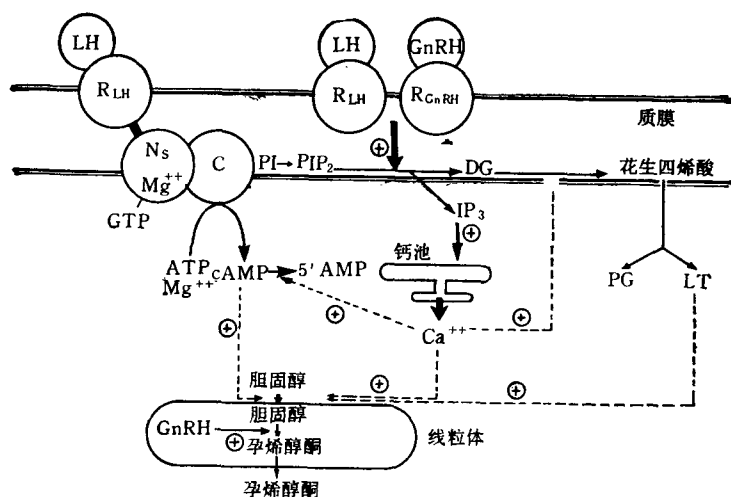


图1 鼠 Leydig 细胞中 GnRH 调节甾体性激素合成的途径

R_{LH}: LH 受体; R_{GnRH}: GnRH 受体; N_s: 鸟嘌呤核苷酸结合蛋白; C: 腺苷酸环化酶的催化亚基; PI: 磷脂酰肌醇; PIP₂: 4,5-二磷酸脂酰肌醇; IP₃: 1,4,5-三磷酸肌醇; DG: 二脂酰甘油; PG: 前列腺素; LT: 白三烯。

IP₃ 很可能是 Ca²⁺ 由钙池流出的闸门^[7]。而钙离子浓度的改变和钙调节蛋白的存在是甾体性激素合成的必需条件。GnRH 明显地加强性腺组织靶细胞中 PI 的代谢^[8]。

已有实验表明, PI 是花生四烯酸的前体。它经膜磷脂酶 A₂ 催化加上 Ca²⁺ 的协同作用可生成花生四烯酸^[6]。花生四烯酸除了经环加氧酶作用生成前列腺素外, 另一分支途径就是经 5-脂质加氧酶作用生成 LT₄——白三烯类。这类具有强大生物活性的物质除了在炎症等某些病理过程中起重要作用外, 它又同时是性腺组织中 LH、GnRH 刺激甾体性激素合成不可缺少的物质^[2,9]。如图 1 所示, LT₄ 可以影响胆固醇的代谢而促进孕烯醇酮的产生最后生成甾体性激素。尽管在合成甾体性激素的细胞中确实有前列腺素的合成, 但是, Dix 等人已证明前列腺素对甾体性激素的合成是不起作用的^[9]。

从上面看出, GnRH 在直接调节性腺机能的某些方面是非常不同于迄今所公认的甾体性激素合成的主要调节者——LH 和 FSH。它完全是通过另一条不需要 cAMP 的途径。甚至于降低 LH、FSH 在性腺靶细胞中所刺激的 cAMP 水平。对于这一点, Knacht 与 Sullivan 分别以实验得出结论。这一结果的产生是因为

GnRH 可以增加无活性状态的磷酸二酯酶的合成。也有实验证明, GnRH 可以减少性腺靶细胞膜上的 FSH 受体^[10]。

腺苷酸环化酶系统 (ACS) 的脱敏作用与促性腺激素对性腺机能的调节

垂体前叶分泌的两种促性腺激素 LH、FSH 是以 cAMP 为重要介质来调节卵巢和睾丸中甾体性激素的合成的。这一过程与 ACS 有关。现已证明, ACS 不仅可以被 LH、FSH 激活, 也可以对这两种促性腺激素产生脱敏作用^[11]。

性腺组织靶细胞的 ACS 激活不是一个简单的过程, 鼠 granulosa 细胞中 FSH 激活 ACS 的模式图表明它包括一个依赖鸟苷酸存在的连锁步骤^[12] (见图 2)。

促性腺激素受体已有明确的定位: FSH 受体存在于卵巢滤泡的颗粒细胞和睾丸曲细精管的上皮细胞; LH 受体分布在睾丸间质细胞和卵巢滤泡的颗粒细胞。促性腺激素受体、鸟嘌呤结合蛋白与腺苷酸环化酶三者同处于靶细胞的质膜中, 通过移动达到相互接触, 构成了调节甾体性激素合成的 ACS。

促性腺激素与受体发生可逆性的结合, 其可逆性大小随温度的增高而递减。LH、FSH

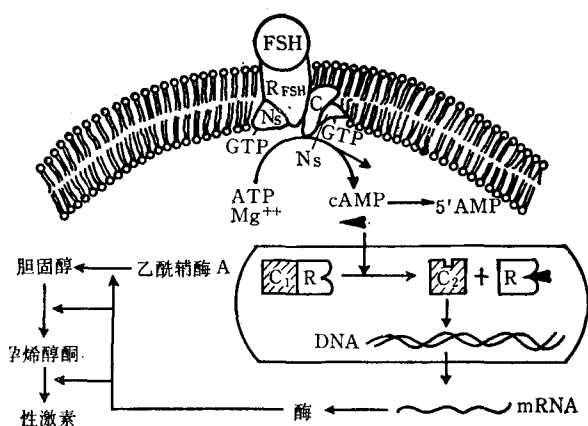


图2 鼠 granulosa 细胞中 FSH 激活 ACS 的模式图

R_{FSH} : FSH 受体; N_s : 鸟嘌呤核苷酸结合蛋白(调节蛋白); C : 腺苷酸环化酶催化亚基; C_1 : 蛋白激酶的无活性催化亚基; C_2 : 蛋白激酶的有活性催化亚基; R : 蛋白激酶的调节亚基。

与其受体相互结合后就引起 N_s 调节蛋白的变构,释放出原先结合的 GDP,而使腺苷酸环化酶催化亚基激活,催化 ATP 生成 cAMP,同时导致 FSH 与 R_{FSH} 的解离。第二信使进入细胞核后便与蛋白激酶的调节亚基 R 结合,使无活性的催化亚基 C_1 转变为有活性的 C_2 ,进而作用于 DNA 的相关启动基因,转录生成有关的 mRNA 返回细胞质中指导合成与甾体性激素有关的特殊酶类^[13]。

近年来,ACS 对促性腺激素产生的脱敏作用引起了人们的兴趣。原来对促性腺激素高度敏感的靶细胞 ACS 持续与促性腺激素接触,则不再对激素的刺激发生应答反应。曾报道,一次给动物大量的人绒毛膜促性腺激素 hCG(排卵剂量)以后,黄体细胞中受 LH 刺激的 ACS 则失敏。对 LH 的刺激不再产生 cAMP 的聚积而发生生物效应。起初认为这种生物现象仅为 LH、hCG 所特有。Verhoeven 等的实验证明,把性未成熟的支持细胞暴露于 FSH,也可导致同样的脱敏作用。由于支持细胞既是 FSH 和雄激素的靶细胞,其 cAMP 的形成又能被 β -类肾上腺素能激动剂所刺激。因此,培养的支持细胞构成了一个非常理想的研究受体——ACS 的模型^[14]。许多实验室都以这一模型进一步探索 ACS 脱敏作用的生化过程,以全面

阐明促性腺激素对性腺机能调节的分子机理。Attramadal 等不仅将 FSH 与支持细胞一起温育引起 ACS 的脱敏作用,而且将富集支持细胞的培养物与 D、L-异丙基肾上腺素一起温育也引起了 ACS 的脱敏作用。当激素达饱和浓度时,在温育 1 小时之内即达到最大脱敏作用的一半。脱敏作用明显地发生在激素对受体发生的同源性生理负反馈调节之前。两者在时间上的差异用鼠睾丸对 LH/hCG 敏感的 ACS 脱敏作用也得到了验证^[15]。这些结果表明,ACS 脱敏作用的发生并非是受体的丢失,而只是受体未被占据。很可能发生了受体的修饰作用或受体与之结合的调节蛋白 N_s 的修饰作用^[14]。

由此看出,促性腺激素对性腺机能的调节是依赖于 ACS 的精细而微妙的调节。可能存在着两条不同的调节途径:一条就是验证较清楚的 ACS 激活途径;一条就是正在探索之中的 ACS 脱敏途径。

性激素代谢酶对性腺机能的调节

调节性腺机能的外部信息,无论是来自下丘脑的 GnRH 还是来自腺垂体的 LH、FSH 都要转化为性腺组织靶细胞的内在调节物质——与性腺激素代谢有关的各种酶,而最终表现出对性腺机能的强有力的主导作用。近年来的研究不仅完善了性组织各类细胞中雄激素、雌激素和孕激素的代谢过程(图 3、见图版 I)。而且进一步研究了 GnRH、LH、FSH 对代谢酶的影响。

在甾体性激素形成的细胞中,存在有胆固醇的游离池与酯化池。LH、FSH 都可以激活胆固醇酯酶而动用酯化池中的胆固醇酯。 C_{27} -胆固醇羟化后裂解为 C_{21} -孕烯醇酮是甾体性激素生物合成的限速步骤,许多调节性腺机能的因素均能影响 C_{20} - C_{22} 裂解酶的活性。 $20\alpha,22\beta$ -羟化酶是一个需氧和电子的复合功能单氧化酶系统,由存在于线粒体中包括细胞色素 P-450 (Cyto P-450) 在内的电子传递链完成的^[16]。高铁细胞色素 P-450 与胆固醇结合后,这一酶系统就催化其生成 $20\alpha,22\beta$ -(OH)₂-胆固醇(见图

4)。GnRH 及其类似物能诱导 CytoP-450 合成^[2]。Sullivan 验证了 GnRH 刺激鼠 Leydig 细胞合成的作用部位也是在胆固醇侧链裂解水平。LH 本来对这一环节是无影响的,但是两者共同作用的结果明显地加速了孕烯醇酮的生成。胰岛素可以加强颗粒细胞对 FSH 的反应性,促进孕激素的合成,也正是作用于这一限速步骤增加孕烯醇酮的合成量并提高其转换速

率^[17]。离开线粒体的 Δ^5 -孕烯醇酮受内质网中存在的 3β -羟脱氢酶和 $\Delta^4,5$ -异构酶催化转变为孕酮。FSH 可以诱导 3β -羟脱氢酶的合成。当 GnRH 与 FSH 共同作用于培养的颗粒细胞时, GnRH 又可抑制 FSH 对 3β -羟脱氢酶的诱导,反而刺激 20α -羟脱氢酶的形成,而加速了 Δ^5 -孕烯醇酮的代谢^[2]。

17α -羟化酶, C_{17} - C_{20} 裂解酶是 C_{21} 前体物

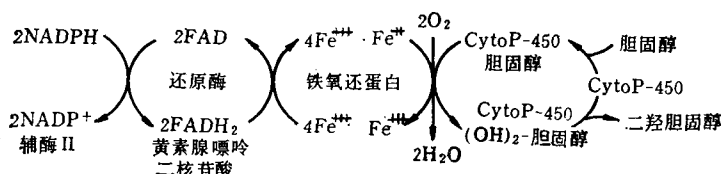


图 4 胆固醇羟化反应的途径

转变成 C_{19} 雄激素的关键酶。GnRH 除了在性甾体合成的前期阶段有刺激作用外,在这一水平上也有影响,可以激活这两种酶^[18]。GnRH 在不同水平上对甾体性激素合成的影响是与细胞本身的分化状态密切有关的。细胞中 17α -羟化酶、 C_{17} - C_{20} 裂解酶存在的水平是决定 GnRH 对雄激素分泌起什么作用的主要因素。在 17α -羟化酶和 C_{17} - C_{20} 裂解酶活性较低水平的细胞中, GnRH 对雄激素的抑制作用处于主导地位。Hsueh 已用培养的鼠间质细胞观察到 GnRH 抑制性甾体的合成,原因是 17α -羟化酶和 C_{17} - C_{20} 裂解酶活性被抑制^[19]。

C_{18} -雌激素是由 C_{19} -雄激素转化合成。其关键酶是芳香化酶。GnRH 可以促进雌激素的形成这与芳香化酶活性增加有关^[20]。胰岛素加强 FSH 刺激雄激素的合成也是通过增加芳香化酶的活性达到的。芳香化酶是一个比较复杂的酶系。这一系统中的有些酶正在被研究。

综上所述,调节性腺机能的分子生物学机理是极其复杂而又高度协调的。对这一过程的了解只有随着对问题的广泛而深入研究才能日臻完善。

参 考 文 献

[1] Griffiths, E. C. et al.: *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1983,

- 33, 3.
[2] Cooke, B. A. et al.: *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1985, 41, 115.
[3] Ying, S. Y.: *Endocrinology*, 1981, 108, 1206.
[4] Sharpe, R. M. et al.: *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1982, 26, 143.
[5] Huhtaniemi, I. T. et al.: *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1987, 49, 89.
[6] Berridge, M. J.: *Biochem. J.*, 1984, 220, 345.
[7] Joseph, S. K. et al.: *J. Biol. Chem.*, 1984, 259, 3077.
[8] Molcho, J. et al.: *Endocrinology*, 1984, 114, 1048.
[9] Dix, C. J. et al.: *Biochem. J.*, 1984, 219, 529.
[10] Knecht, M.: *Endocrinology*, 1983, 112, 1247.
[11] Verhoeven, G.: *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1980, 20, 113.
[12] Hafez, E. S. E.: *Human Reproduction*, 1980, 2, 308.
[13] James, M. et al.: *Human Biochemistry*, 1982, 10, 214.
[14] Attramadal, H.: *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1984, 34, 6.
[15] Jahsen, T. et al.: *Arch. Androl.*, 1982, 6, 155.
[16] Toaff, M. E. et al.: *Endocrinology*, 1982, 111, 1785.
[17] Ben Davoren, J.: *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1984, 35, 97.
[18] Guido Verhoeven et al.: *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1984, 34, 7.
[19] Hsueh, A. T. W. et al.: *Endocrinology*, 1983, 112, 1653.
[20] Hsueh, A. T. W. et al.: *Endocrine. Rev.*, 1984, 5, 76.

[本文于 1987 年 6 月 8 日收到]

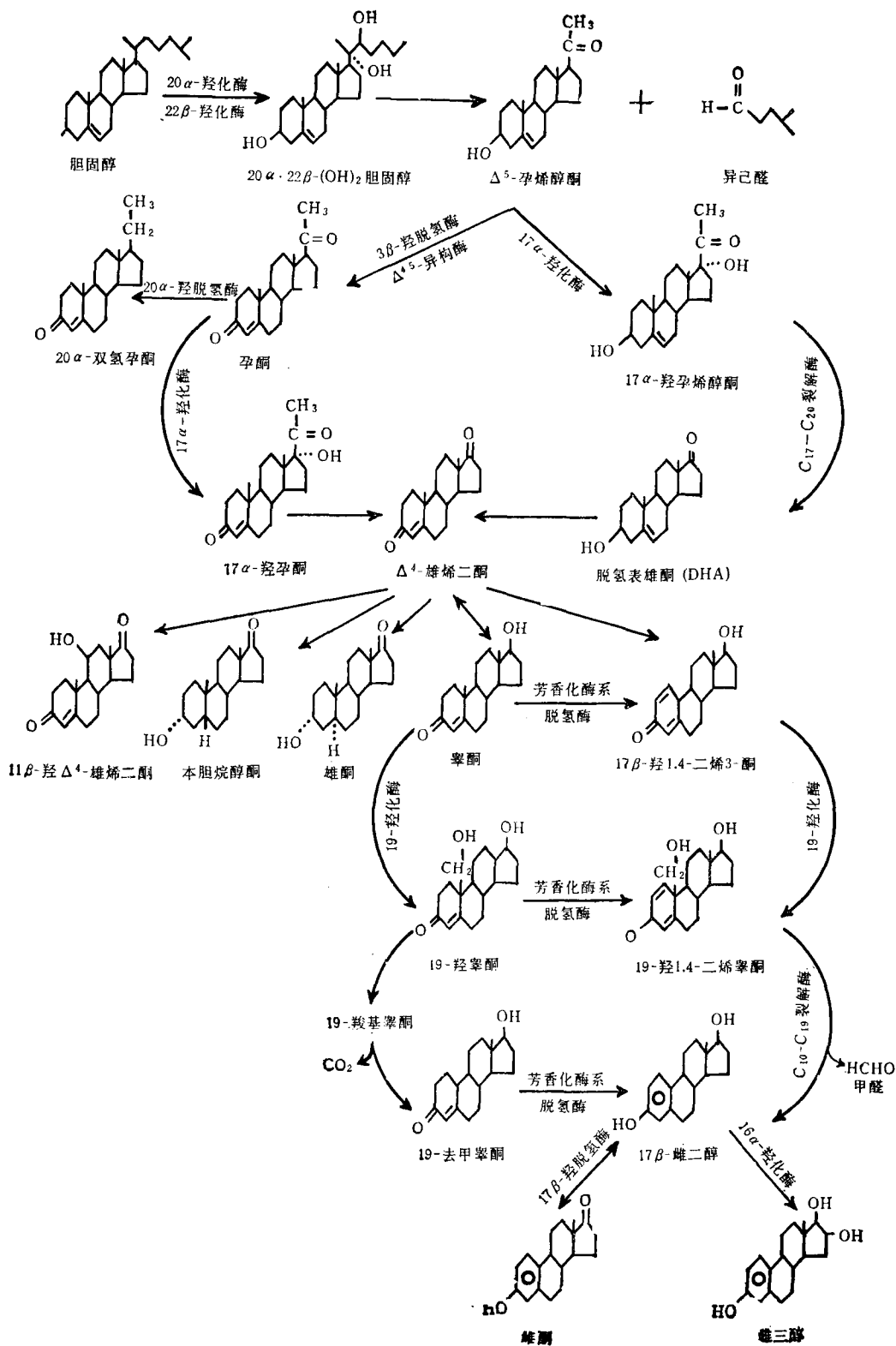


图3 性激素代谢途径及其有关的酶