

基础内分泌学讲座 (VI)

刘以训

(中国科学院动物研究所内分泌室)

谈谈内分泌学中的几个新概念

前五讲中,已扼要介绍了内分泌学中的某些概念,主要内分泌腺体及其激素间的相互调节和功能。本文主要目的是补充介绍在内分泌学新的生长领域中所提供的某些资料和概念。

一、激素与受体

“激素”与“受体”概念都是在十九世纪提出的。从此以后,对激素的研究起了很大推动作用,并有了迅速发展,但对受体的研究却没有受到应有的重视。近十几年来,对受体的一般性质和生理功能有了比较明确的了解。当然这是同受体分析与测定技术的发展密切相关的。

(一) **受体的化学特性** 目前若干实验室已提纯出几种肽类和甾体激素受体,但量甚微,还不足以鉴定其分子的各种化学特性。就目前所知,肽类激素受体似乎是一种典型的膜蛋白^[1],一端含有相当数量的碳水化合物,其主要

位于细胞膜外层;而受体的内层亲脂性质的物质占较大的比重。但受体分子是否从细胞外间透过细胞膜直延伸到细胞内环境,对这个问题目前还不清楚。已知受体分子比激素分子大得多,分子量大约为 35,000—100,000,000,结构比较复杂,可能由多个亚单位构成。应该强调指出,其分子量往往是以部分提纯制品并在去污剂存在的情况下测定出来的,可能有较大差异。

(二) **受体与信息传递** 受体主要有两方面功能: 1. 识别特异激素或物质; 2. 与受体结合后激发细胞,发动一系列激素对细胞的特异反应。在一般生理情况下,细胞激活需要激素与受体两者的参入,但激活的信息是来自激素还是来自受体,或者来自两者,这是一个十分有趣、但还不太清楚的问题。有很多事实表明,甾体激素对细胞基因表达过程的发动需要激素受体复合体两者的参与,并且有同等功能,正象受

精过程中卵子和精子的作用一样。激素不经受体而直接发动基因表达过程似乎还找不出明显的例子。但已知有些物质,如某些病毒本身是激活的信息,而其受体只起浓缩和传递上述物质的作用。还有实验证明,上述物质在未同受体结合的情况下,也能引起完全的信息传入;胰岛素的传入信息似乎完全在受体,激素的唯一功能是激发受体的表达。实验证明,胰岛素受体的抗体也能激发胰岛素所有特异代谢过程。植物凝集素与胰岛素受体结合也有模拟胰岛素的功能。促甲状腺素,菸碱乙酰胆碱等的受体也有类似的性质。当肽类激素与受体在细胞表面上发生可逆性结合之后,开始出现各种变化:如受体在膜上的移动,聚合和内在化(internalization),受体结合的可逆性变小或丧失。内在化的激素很快降解,并释放出来。但目前对内在化受体的命运还不清楚。

除在浆膜和细胞表面发现受体之外,在其他膜上也可发现受体,如高尔基体和内质网等。细胞内受体是否有短程运输作用,还是新合成的受体正在转运到细胞表面,这些问题都不清楚。不过,细胞受体十分类似于膜受体。某些实验证明,肽类激素可通过细胞膜直接进入细胞。潘星光等人^[1]发现, LH-RH 不但能透过细胞膜进入细胞,而且还能通过核孔进入细胞核。这同细胞的内在受体有何关系是一个值得进一步探讨的问题。

(三) 受体的进化“激素”与“受体”谁先进化的问题目前尚在争论之中。根据许多资料推测,在各种外界环境压力下,激素与受体两者可能都是通过基因密码的重复,遵循适者生存的规律,在不同情况下,两者都发生变化。到目前为止,在机体内还未发现早已产生的功能性受体等待着新激素的出现或者等待着原激素的进化。利用“互补 DNA”(cDNA) 探针的重组技术,有可能来检查生物体内是否存在将来可能出现的某种(些)特殊受体。

有些资料指出,在无脊椎动物进化过程中,以适应外界环境温度的变化,激素受体的性质往往也随之发生变化。受体与激素结合的亲合

系数 (K_A) 在已知条件下反应出受体与激素结合的最大亲合力,因此,以 K_A 作为这种变化的指标。从大鼠垂体 FSH 对各种脊椎动物睾丸受体的结合与温度的关系表明,脊椎动物 FSH 受体可分为三种类型:在温血动物中,在一定条件范围内, K_A 同温度成正比关系;而在大部分冷血动物,这种关系并不存在。蝶螈激素与受体的结合与温度成反比。大鼠和蝶螈 FSH 受体可作为两种典型的代表。大鼠睾丸 FSH 受体在 40°C 前后, K_A 值最大;而在蝶螈中相应的 K_A 值在 20°C 左右最大。换一句话说,激素与受体的最大结合分别发生在 40°C 和 20°C。有人发现,海龟在 5°C 和 40°C 之间 K_A 几乎是恒定的。这表明,结合到睾丸受体上的激素量几乎不受温度的影响。由此看来,脊椎动物睾丸 FSH 受体对其环境温度有敏感的适应性。最近 Kubokawa 等人^[6]发现,大鼠睾丸受体在其分子结构上比蝶螈的相应受体更加复杂、严密,这是受体进化上的又一个证据。

二、激素与免疫系统

最近有人指出,免疫系统也象神经和内分泌系统一样,是机体重要的调节系统^[5]。这三个调节系统各有其自身的调节影响范围和性质。例如,神经系统一般是同迅速的调节反应有关;内分泌系统是比较缓慢的代谢性和功能性调节过程;而免疫系统则是监察和识别体内的各种复杂的化学信号——抗原,经过相应的效应机制,通过免疫和免疫抑制性反应,来维持机体的生存或正常生理功能。其调节影响范围彼此关联,不可分割。内分泌系统是通过丘脑下部和垂体系统以及各内分泌腺体激素的反馈作用调节;免疫系统由一些特化的细胞网组成,在免疫反应中,通过这类细胞间的传递而发生反应和调整。因此,免疫系统也是调节机体平衡的一个复杂系统。

(一) 免疫系统的激素控制 最新实验资料证明,这一系统是通过激素调节的,胸腺所分泌的各种激素在此起特别重要的作用。神经系统、内分泌系统和免疫系统之间的关系(见图

1)。

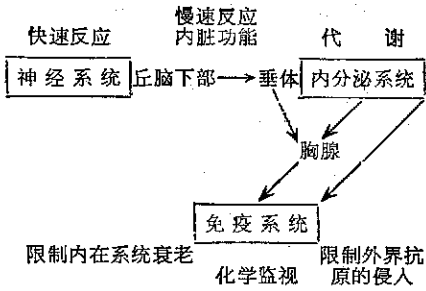


图1 神经、内分泌和免疫系统的相互关系
(引自 Goldstein 等^[17])

近几年来,已从胸腺中分离出各种因子或激素,都与免疫系统的调节有密切关系^[4]。对氨基酸序列的初步分析结果表明,其化学结构彼此不同;又根据对它们的生物功能鉴定表明,对T细胞的分化都有作用,但作用于T细胞发生的不同阶段。从胸腺中分离出的几种肽类激素中,最有活性的有以下几种: α_1 ,由28个氨基酸组成,分子量为3108;thymopoietin由48个氨基酸组成;血清胸腺因子[FTS,Factor thymiqueserique (Serum thymic factor)的简称]是一个九肽化合物; β_3 ,分子量为55,000; β_4 ,分子量为5250; α_7 ,分子量为2000。对于胸腺素的发生学研究表明,胸腺产生一族激素或因子,作用于T细胞发生的不同阶段,促进T细胞的发育分化和形成,从而维持机体的正常免疫上的平衡和功能。根据最新研究资料表明,在外周淋巴组织中同免疫有密切关系的T细胞发源于骨髓中的F细胞,骨髓干细胞在胸腺素 β_3 、 β_4 的作用下形成胸腺细胞的前身——前胸腺细胞,后者经血液环境穿过胸腺皮质到胸腺,在胸腺素 α_1 和 α_7 的作用下,经过一系列有丝分裂和细胞内的变化而成为胸腺细胞,胸腺细胞在胸腺 α_1 ,thymopoietin和FTS的作用下,形成T细胞。因此,胸腺是T细胞形成和分化的部位,同时也是产生影响免疫系统的肽类激素的来源。免疫系统的精确控制是通过一组肽类激素信使以单向或重叠的作用方式来精确控制免疫系统。胸腺素对T细胞的作用机制类似于其他肽类激素对靶细胞的作用机制。如FTS对T细胞的作用:A,与细胞表面特异受体结合;

B,诱导细胞内c-Amp的合成;C,诱导T细胞抗原;C,细胞分化和功能作用。但应该指出,目前所提供的资料,只是看到了内分泌系统控制免疫系统的一点影子,详细的资料还有待于进一步的工作。

(二) 胚胎免疫 受精卵是母体的一种异源物,但母体不但不排斥它,而且能在母体中着床成活,对这一复杂的免疫控制机制知道得较少。它可能涉及到多种因素的参与,如胎儿与母体血液循环是分开的;在胎儿和母体间存在着免疫学和解剖学上的屏障;T细胞抑制物的产生和母体淋巴细胞功能的抑制等。最近一系列资料表明,小鼠、羊和人在交配24小时内,外周血中出现一种免疫抑制因子,称作早期妊娠因子(EPF Early pregnant factor的简称),它是一种蛋白质,分子量为50,000,在某些情况下与血中某些载体蛋白质结合,但现在还不能肯定,EPF是胚泡本身产生的,还是雌性生殖道在受精卵刺激下产生的。此物质的主要作用是抑制和调节具有免疫活性的T细胞的功能。

三、激素与进化

根据细菌化石研究证明,作为信息通讯系统的肽类激素已有三亿年的进化历史。但在其结构上的演化过程中,是如何适应于信息传递的,至今还不清楚。

(一) 信息传递与激素进化 一般认为,细胞与细胞间的通讯方式起源于原始多细胞机体,这种推测可能不够正确。对单细胞机体说,彼此传递信号,寻找食物来源,避开毒物危险,这对机体数量和空间分布的调节,对生物的存亡有重大意义。一些实验资料证明,在单细胞生物中,最初起调节作用的物质,可能是调节正负趋向行为的外激素。如粘液霉菌(Slime mould),在食物缺乏情况下,以单细胞阿米巴方式移动,随后彼此结合形成一个聚合体。这一现象是由一种c-Amp的引诱剂调节的。粘霉菌具有表面c-Amp受体,当c-Amp水平过高时,出现反向调节(down regulation)。象粘霉菌这样原始的单细胞生物,已经出现十分类

似于高等动物激素的调节形式。但是，c-Amp 分子不稳定，不能作为一种高等动物长距离的信息调节分子(从厘米到米)。但是它却保留了细胞内的一种信息传递形式，即演化为细胞内的第二信使系统。

一种担负传递信息能力的激素分子，首先要保持生理—化学上的相对稳定性；在传递过程中一定要足以阻止蛋白水解酶的水解作用；在靶器官激素发生效应之后，一定在有限时间内很快降解和在体内消除。已知某些低分子量物质(如甾体、前列腺素等)能够作为信使调节多种不同细胞活动。但是从进化的观点看，一个复杂的有机体对于功能的协调和统一靠这些低信息量分子是远远不够的。肽类或蛋白质分子是由其中的二十种不同密码材料(氨基酸)组成的聚合体，它们间的不同排列、组合和替代可构成无数不同的聚合体。在生物演化和遗传过程中，需要非常有效而无误的复制系统，以便遗传和延续个体的一切特性，其中也包括激素信使传递系统。只有这样，才能保证激素信息的正确发送和翻译，以保持个体的相对稳定。但是激素分子也象其他生命现象一样，由于外界环境的变化，通过 DNA 的重复，遗传物质的复制和“失误”(error)，经自然选择；按适者生存的规律不断进化。没有“失误”进入遗传物质，机体就很难适应变化的环境而生存下去；而产生的“失误”太多，DNA 复制失效，机体不能生存。因此，对于一个成活的机体来说，在进化过程中，遗传物质复制的失误量一定控制在大约“正确”的水平上，即在保留原有激素的前提下而出现新激素的进化和产生。也就是说，新激素的产生和已出现的激素保持平衡。在肽类激素进化过程中，也有不经遗传物质的改变而使肽类激素发生某些修饰。

在肽类激素中，N 末端有焦谷氨酸残基，C 末端有酰胺化的残基，所有这些结构都有保护激素分子免受蛋白水解酶的攻击。多肽类激素的球状结构在某种程度上对分子也有保护作用。另外肽类激素分子存在着不稳定的肽键，而且很容易发生修饰作用，同时在靶器官中，具

有某些可能使激素失活的机制。肽类激素分子在靶器官中完成生物功能以后迅速失活也是可能的。

(二) 激素发生和结构上的进化 按照某些肽类激素分子结构上的相似性可说明，它们可能是通过多基因复制进化而来的。以生长—促乳族激素为例可说明这一点。这族激素的原始代表可能是一种古老的激素分子，十分类似于垂体的促乳素。它可能具有促进生长、影响离子运输和盐平衡以及其他许多方面的功能。随着生物的演化，遗传物质的重复而产生垂体生长激素，随着哺乳动物的出现和进一步演化，由于基因的进一步重复而出了胎盘泌乳素。到目前为止，大多数学者认为，这族亲缘激素只限于以上三种。不过最近有人应用 cDNA 探针重组技术，在羊体内发现了第三种泌乳素^[7]，它不同于垂体的促乳素，也不同于胎盘的泌乳素，其细节还未见报道。

已知许多肽类激素，当在核糖体上合成时，脱离主导链后，要经受一次或多次蛋白水解作用，才分泌到细胞外间隙。有人提出，合成的激素分子要经过一段变化。因为有生物活性的激素形式可能是最初形成激素产物的一个片断，所以有理由认为，这一过程代表了一种激素的激活步骤。以前胰岛素为例，其中的 C 肽对二硫键的正确形成，对于胰岛素的分泌是不可缺少的，但其本身并无生物活性。许多肽类激素大的前身物，可能只是在进化上代表了它是来源于原始的大分子蛋白。它只是激素分子上的一个辅加肽链，其本身无生物活性。这是由于在长期发展过程中，激素的这一部分缺少进化上的压力，因而其变化受到限制。当然去判断分子的某一特殊部位是否有生物功能是比较困难的。如 ACTH 前身物的分子量为 31,000 道尔顿，在垂体前叶可形成 ACTH 和 β LPH，而在垂体中叶则形成 CLIP (类促肾上腺皮质激素中叶多肽) 和 MSH，可能在激素的变化过程中，由于组织间酶的不同引起的。因此，一种激素的原始产物可能包含着多种不同激素的作用。同一激素前身物在不同的组织中可能有不

同的变化过程，因而所发挥的功能也可能有所不同。

(三) 激素贮藏方式的进化 某些肽类激素经常在细胞内作大量贮藏，经组织切片观察，在细胞的贮藏小泡 (Storage vesicles) 中可以看到大量的激素显色颗粒。但是，也有些肽类激素，在不断地合成的同时，也在不断的分泌，很难发现在细胞内的贮存。甚至同一族的不同激素间其贮藏方式可能不同。例如，人的生长激素在垂体前叶可贮藏至数毫克之多 (每个垂体多至 10 毫克)，而人促乳素只贮藏几百微克。在进化过程中，为什么会产生不同的贮藏机制呢？这是由于机体长期适应的结果。有时需要激素作节律性释放，正如“药丸”一样，突然进入血液循环。与胰岛素相关的一组激素中，胰岛素本身和松弛素就是以这种激素释放的。在取食过程中，随着碳水化合物的摄取，胰岛素也随之作突然性释放；松弛素是在分娩前作大量释放；但类胰岛素生长因子 (IGF Insulin-like growth factor 的简称) 和神经生长因子 (NGF Nerve growth factor 的简称) 在任何组织中并未发现有明显的贮藏作用。这两种激素都是持续性分泌的；垂体中的某些激素也是持续分泌的。

(四) 激素与神经细胞 过去所积累的事实越来越明显地看到，所谓包括肽类神经分泌物在内的“中枢内分泌系统”有调节性或兼有神经介质的作用。Pearse 对 APUD 细胞系统的发现，及神经细胞能行使内分泌功能的思想给了很大鼓舞。从进化的观点看把神经系统强调为首位可能是一个重大误解^[7]。象上面已经提到的，大部分原始激素分子都是通过单细胞或者早期的多细胞机体直接分泌于局部环境，并通过扩散而达到靶器官。进化的后一阶段，象在神经系统未分化的无脊椎动物 (如水螅)，细胞间的通讯是以神经分泌物的调节形式，通过有结构的细胞顺序来实现的。后来，出现了快速传导的通讯方式。

(五) 局部激素 Raacke 对激素提出了一个新的定义，即“激素是由某些细胞所产生的物质，而对另一种细胞产生作用”。因此，根据这

一定义，激素不一定通过血液循环，这对 Starling-Bayliss 的激素定义作了重大修正。根据激素的新定义就可以把水螅和其他无脊椎动物所产生的调节物质以及所有神经激素和神经介质都包括在激素范畴之内。所谓局部激素是由某些细胞局部产生的一些物质，就近对机体起局部调节作用。在此，有一个值得注意的问题是，有些局部激素，如生长抑制素 (Somatostatin) 不仅产生于丘脑下部和胎盘，而且也产生于许多其他部位。它对胃、十二指肠以及胰脏和垂体前叶等各种腺体所分泌的某些激素都有生物学功能，能有效地阻断这些腺体激素的释放。如果生长抑制素对象胰岛素、胰高血糖素、生长素和促胃液素等是分别以不同的作用机制调节，那么它在血中的浓度必须要限在一个很低的水平，不至于对其他腺体产生不利的影晌。一般说来，局部激素是局部产生的，局部产生作用而且也必须局部破坏，以免随血液循环到达不适当的远距离靶器官。因此局部激素在血液中的水平只代表从局部作用点“溢出”的量。但是，既然某一些局部细胞所产生的局部激素只对某一局部作用点发生影响，那么如何从进化上来解释象生长抑制素这一种结构形式的肽类会对各种作用点以不同(或相同)的作用机制发生影响呢？

(六) 生殖内分泌系统的进化 生殖内分泌系统在比较高级的脊椎动物中已基本建立起来，各方面均有报道。但是在某些较原始的脊椎动物中，除圆口类有些报道外，脊索动物中几乎没有报道。所谓生殖内分泌系统，主要是指丘脑下部—垂体—生殖腺的激素，其形态结构和机能。有人在原索动物 (elopid) 头部找到原始腺垂体的某些结构，在 Rathkes 囊中排列着一些上皮细胞，按其形态特征属于促乳素分泌细胞。有人曾把文昌鱼的哈氏窝 (Hatschek's pit) 看作是腺垂体的前身物。但并未提供任何可靠的证据。最近，张致一和朱益陶发现，在文昌鱼的哈窝中有与 LH 交叉反应的分泌颗粒。看来，哈氏窝可能就是脊椎动物腺垂体的同源物。神经垂体起源于前脑底神经血管区，文昌

鱼的神经管前端似乎保留着神经垂体的原始结构,但是没有神经分泌末梢的派生物,在一种特殊纤毛管的前端有分泌现象,可能这是一种非常古老的神经内分泌机构。在圆口类鱼中已有未完全分化的腺垂体并且对性腺组织能起调节作用。Crim 等人^[1]在其中枢神经组织中发现了 LH-RH 分泌细胞,但是在这类动物中,并未发现垂体门脉系统,因而对 LH-RH 的生物功能是不清楚的。Gorbman 等人还在这类动物中发现了类似于高等脊椎动物的视前核——神经垂体系统。这一系统的主要功能是 Vasotocinergic 性质的,并没有血管加压和催产素的功能。发展到软骨鱼阶段,腺垂体有了更进一步分化,但仍与高等脊椎动物不同。在各类软骨鱼中,在腺垂体部有一个特化区,称作腹叶(VI)或口腔叶(BL),但它与丘脑下部的联系仍然缺少垂体门脉系统。实验证明,VL 和 BL 是垂体促性腺激素合成和分泌的部位。丘脑下部——垂体系统在形态上的分化,只是发展到硬骨鱼阶段才分化的比较完善,并出现了垂体门脉系统。

高等脊椎动物性腺合成和释放性甾体激素,对生殖过程和性征起直接作用。现有的资料证明,一切脊椎动物的性腺都产生性甾体激素。但是在低等脊椎动物,象圆口类,性激素含量甚微,以雌二醇为例(16 微克/千克性腺组织),只占高等哺乳动物相应含量的千分之一,对其生物学功能也不了解。有人报道,可能对卵黄形成有一定作用。在无脊椎动物中,已知海星、海胆和扁虫类的性腺也含有性甾体激素,但含量更微,每千克海星性腺只含雌二醇 0.16 微克,对其生理功能更不了解。

脊索动物在系统发生上占有非常重要地位,它界于脊椎和无脊椎动物之间。文昌鱼是其中的一个典型代表,但迄今为止,对它的生殖生理和激素情况几乎一无所知。张致一、刘以训等^[2]最近系统研究了文昌鱼四种性甾体激素的含量、分布和可能的调节机制,对生殖内分泌

系统的起源提出了一些新的概念。文昌鱼性甾体激素含量以雌二醇为例比海星等无脊椎动物高(0.9 微克/千克性腺组织),比圆口类动物低。实验证明,如果给雌雄文昌鱼注射哺乳动物丘脑下部释放因子类似物(LH-RH-A)或促性腺激素(hCG),性腺中甾体激素分泌明显升高,可见这些甾体激素的分泌至少是受这两种激素的调节;进一步实验又证明,在文昌鱼的性腺中有亲和力很高的 hCG/LH 受体,亲和系数(K_A)达 $1.7 \times 10^{10} M^{-1}$ 。本实验结果为生殖内分泌系统的发生提供了重要论据:象文昌鱼这样原始的脊椎动物,虽然在形态上,丘脑下部——垂体——性腺系统还没有明显的分化,却已经具备了高等哺乳动物生殖系统的调节原型。这些资料也进一步说明,生殖激素和功能上的分化可能远远早于结构上的分化。

参 考 文 献

- [1] 潘星光等 1981 丘脑下部促黄体素释放激素(LH-RH)作用原理的研究——鲮鱼垂体促性激素细胞内 LH-RH 的电子显微镜放射自显影定位研究。中国科学,第 27 卷 5 期 623—626。
- [2] Chang, C. Y et al. 1981. Steroid sex hormones and their functional regulation in Amphioxus (*Branchiostoma Belcheri* Gray) in 9th Int. Symp. Comp. Endoc. Abstract of Papers, Hong Kong.
- [3] Grim, J. W. et al. 1979. Immunocytochemical studies of luteinizing hormone-releasing hormone in brains of Agnathan fishes I comparisons of adult pacific hagfish. *Gen. Comp. Endoc.* Vol. 37. p. 294.
- [4] Goldstein, A. L. et al. 1980. Thymosin: Basic properties and clinical application in the treatment of Immunodeficiency diseases and cancer in Polypeptide Hormones *Miles Int. Sym. Series No. 12* Raven Press. p. 459.
- [5] Goldstein, A. L. et al. 1980. Thymoietin and Immunoregulation in Polypeptide Hormones. *Miles Int. Sym. Series No. 12* Raven Press. P459.
- [6] Kubokawa, K. et al. 1981. Adaptation of gonadotropin of receptors to environmental temperature. 9th. Symp. Comp. Endoc. Abstract of Papers, P 143 Hong Kong.
- [7] Niall, H. D. 1980. The evolution of peptide hormones. in *Endocrinology 1980*. p. 13 Elsewer/North.
- [8] Roth, J. et al. 1980. Receptors for peptide hormone and Biomedical Press.