

述了核骨架系统、染色质结构与细胞辐射敏感性三者间的重要相关性。

### 参 考 文 献

- [1] Peacock, J. H. et al., 1989, *Int. J. Radiat. Biol.*, 56 (5): 543—547.
- [2] Olive, P. L. et al., 1979, *Radiat. Res.*, 78: 50—60.
- [3] Nelson, W. G. et al., 1986, *Ann. Rev. Biophys. Biophys. Chem.*, 15: 457—475.
- [4] Berezney, R. et al., 1974, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 60: 1410.
- [5] Jens P. Von Kries, et al., 1991, *Cell*, 64: 123—135.
- [6] Marilley, M. et al., 1989, *Exp. Cell Res.*, 180: 475—489.
- [7] Cook, P. R. et al., 1991, *Cell*, 66: 627—635.
- [8] Ljungman, M. 1991, *Radiat. Res.*, 126: 58—64.
- [9] Taylor, Y. C. et al., 1991, *Exp. Cell Res.*, 197: 222—228.
- [10] Kapiszewska, M. et al., 1991, *Radiat. Res.*, 127: 285—291.
- [11] Gordon, D. J. et al., 1990, *Radiat. Res.*, 121: 175—179.
- [12] Border, E., 1985, *Ataxia-telangiectasia, an overview. Ataxia-Telangiectasia: Genetics, Neuropathology, and Immunology of a Degenerative Disease of Childhood*, edited by R. A. Gatti and M. Swift (Alan R. Liss, New York), pp 1—63.
- [13] Taylor, Y. C. et al., 1991, *Int. J. Radiat. Biol.*, 59: 359—371.
- [14] 夏寿萱 主编, 1992, 分子放射生物学, 原子能出版社。
- [15] Olive, P. L. et al., 1991, *Int. J. Radiat. Biol.*, 60: 453—466.
- [16] Robson, et al., 1987, *Cancer Res.*, 47: 1560—1565.
- [17] Downes, et al., 1988, *BioEssays*, 8: 179—183.
- [18] Epstein, et al., 1988, *Cancer Res.*, 48: 297—303.
- [19] Krupitza, G. et al., 1989, *Biochem.*, 28: 2034—2040.
- [20] Menegazz, M. et al., 1992, *FEBS*, 297: 59—62.

## 内分泌细胞中溶酶体的功能

易 静 汤雪明

(上海第二医科大学细胞生物学实验室 200025)

内分泌细胞是动物体中分泌激素的细胞,按所分泌激素不同可以分为分泌肽类激素的细胞和分泌类固醇激素的细胞两大类。这两大类细胞在激素合成的原料、酶系统、有关细胞器和激素释放方式上都明显不同,但是两大类细胞中都有相当数量的溶酶体。溶酶体是具有降解功能的细胞器,细胞内大部分与降解有关的功能活动都有溶酶体的参与。在内分泌细胞中,除了在一般的细胞生理活动中执行降解功能以外,溶酶体在有关激素分泌的各个方面都起着不可忽视的重要作用。根据溶酶体研究的历史以及一些新近资料 and 概念,内分泌细胞中溶酶

体的功能可能涉及下述诸方面。

### 一、激 素 合 成

激素的合成过程包括原料的摄取、加工、贮存;已合成激素的加工、成熟等步骤。溶酶体对这些活动的参与,在两大类细胞表现不同。

在分泌肽类(包括氨基酸衍生物)激素的细胞,溶酶体对激素合成的作用主要是将尚未加工完毕的激素水解转化为成熟的、分泌形式的激素。这方面的典型例子是在甲状腺上皮细胞中,滤泡腔中的甲状腺球蛋白被内吞摄入细胞

后,在溶酶体中被水解转化为含碘的游离甲状腺素  $T_3$  和  $T_4$ 。这一过程的形态学表现早已为人们熟知,并且已知对甲状腺球蛋白进行水解的是溶酶体的组织蛋白酶D和酪氨酸酸性羧基肽酶<sup>[1]</sup>。80年代以来对甲状腺中溶酶体的研究深入到溶酶体对甲状腺球蛋白的识别以及  $T_3$ 、 $T_4$  透过溶酶体膜的机制<sup>[2]</sup>。

甲状腺球蛋白转化成甲状腺素的过程相当于在另一些内分泌细胞中激素原转化为激素的过程。两者的不同在于,在甲状腺中“激素原”需要与溶酶体融合以获得水解酶,而在其他细胞,转化所需的水解酶可以与激素原共同位于内质网、高尔基体甚至分泌颗粒内。例如,在胰岛 $\beta$ 细胞,将胰岛素原剪切成胰岛素和C肽的水解酶在内质网、高尔基体和一部分分泌颗粒中都有存在。用从胰岛细胞破碎的溶酶体中提取的组织蛋白酶D作用于胰岛素原,或者用来自肝细胞溶酶体的组织蛋白酶B和L作用于胰岛素原,都能将其分解成胰岛素和C肽。另外,血管加压素和催产素在合成后与神经垂体蛋白相结合,甲状旁腺素与甲状旁腺分泌蛋白结合,这些激素在分泌前都必须经历水解过程。上述现象表明酸性水解酶在激素原转化中作用重要,也提示溶酶体与这一过程关系密切。当然,水解酶是否必须由溶酶体提供,尚有待更多形态学证明<sup>[1]</sup>。

在分泌类固醇激素的细胞中,溶酶体在激素原料胆固醇代谢中有一系列作用。这些作用是:将摄入的血浆脂蛋白水解转化为胆固醇;将细胞内脂滴中贮存的胆固醇酯水解为游离胆固醇;处理细胞内过多的胆固醇。

类固醇激素的原料胆固醇有相当一部分是来自血浆中的高密度脂蛋白(HDL)。脂蛋白被摄入,然后在细胞内变成游离胆固醇,这是一个受体介导内吞的过程。HDL与分泌类固醇的细胞质膜上特异性受体相结合后被内吞入细胞,经过一系列内体结构(endosomes)最终到达溶酶体。在溶酶体的酸性水解酶作用下,脂蛋白被降解成胆固醇、脂肪酸和氨基酸分子,

这些物质然后进入细胞质供细胞利用<sup>[3,4]</sup>。用ACTH刺激肾上腺皮质细胞,其皮质激素分泌量增长数倍,同时细胞内溶酶体酶阳性的结构增加,提示溶酶体与类固醇激素合成的密切关系<sup>[5]</sup>。溶酶体除了分解脂蛋白提供胆固醇外,可能还在激素分泌受促进时将贮存于脂滴中的胆固醇酯分解成胆固醇。溶酶体含有水解酯键的酶(如羧化酯酶)是支持这种假说的生化依据<sup>[6]</sup>。当给予地塞米松或胆固醇侧链切割酶的抑制物以后,肾上腺皮质细胞中激素合成受抑制,细胞内胆固醇相对过剩,此时溶酶体可能将一部分胆固醇处理掉,因而这种细胞内有许多含胆固醇结晶的溶酶体,可见溶酶体起了清除过剩原料的作用<sup>[6]</sup>。

## 二、激素释放

肽类激素合成后以分泌颗粒的形式存在于细胞内,在促进释放的信号作用下,分泌颗粒与质膜靠近、吸附、融合,然后被外吐至细胞间隙。在这一激素释放过程中,存在于细胞内各种溶酶体结构以及分泌颗粒中的水解酶,可能作用于分泌颗粒膜或质膜,以利于激素释放。这一观点的主要依据是下列现象<sup>[1]</sup>:

溶酶体酶存在于一部分分泌颗粒中。最初发现分泌颗粒中有溶酶体酶时,主要认为可能与激素的加工成熟有关,后来有人提出不能排除溶酶体酶在颗粒与质膜融合时发生作用的可能性。

当细胞受刺激而增加分泌时,溶酶体有活跃表现。例如一些内分泌细胞在进入高分泌状态时,在质膜下的细胞质区域出现大量形状特殊的溶酶体。

溶酶体的酶活性与激素分泌量有一定关系。胰岛 $\beta$ 细胞在分泌状态改变时,细胞内某些溶酶体酶活性与胰岛素分泌量之间表现出正性的关系;用某些溶酶体酶抑制物作用于垂体内分泌细胞,激素释放受到抑制。

虽然诸如上述的一些实验提示溶酶体参与激素释放的可能性,但要确切说明这一机制,

还需要更多直接证据。

### 三、细胞内激素降解

在分泌肽类激素的细胞,有证据表明,已合成的激素并不全部释放,而是有相当一部分在细胞内被降解,其量可占合成激素总量的15—50%<sup>[7]</sup>。这种看似“浪费”的现象实际上反映了细胞调节自身分泌量的一种机制,这种机制主要是由溶酶体实现的。这就是溶酶体通过分泌自噬的方式和/或自体吞噬的方式,把一部分分泌颗粒和/或一部分合成激素的细胞器降解掉。

分泌自噬概念产生于60年代在垂体催乳素细胞中发现的一种特殊现象。当正在哺乳的大鼠与其幼鼠分离而中止哺乳,母鼠垂体前叶催乳素细胞进入分泌抑制状态,这时,在催乳素细胞中各种形态的溶酶体增多,它们与不同成熟阶段的分泌颗粒发生融合,所含的水解酶将这些分泌颗粒降解<sup>[8]</sup>。这种在分泌细胞中,溶酶体降解清除分泌颗粒的现象被命名为“*crinophagy*”<sup>[9]</sup>,意为对分泌物(*crin-*)的“吞噬”(—*phagy*),最近确定的中文译名称其为“分泌自噬”。在分泌肽类激素细胞中,溶酶体降解活动除了专门处理分泌颗粒的分泌自噬以外,还有一般的自体吞噬。自体吞噬处理各种细胞质成分,包括合成激素的细胞器和激素颗粒本身。这种溶酶体降解活动,是在不改变激素基因转录和蛋白质合成速率的情况下对激素分泌水平的调节。它使细胞处于准备分泌最高产量的状态,而将短期内不需要的部分激素分解掉,因而被称作“翻译后调节”(post-translation regulation)<sup>[10]</sup>。

分泌自噬现象已在多种内分泌细胞发现,这些细胞都是在电镜下可见有分泌颗粒的,如胰岛 $\alpha$ 和 $\beta$ 细胞、肾上腺髓质细胞、脑垂体细胞、甲状旁腺细胞等等<sup>[11-18]</sup>。近年来的工作结合了酶细胞化学和免疫细胞化学技术,增加了形态学观察的精确性。还有把分泌自噬结构的数量与细胞的分泌水平相联系的形态计量工

作<sup>[19-21]</sup>以及生化研究<sup>[22,23]</sup>,进一步证实溶酶体通过分泌自噬对激素分泌的调节作用。

在分泌类固醇激素的细胞,不存在贮存的分泌颗粒,也就不存在分泌自噬现象。但有一些工作提示,溶酶体的另一种降解活动即自体吞噬,与类固醇激素的分泌调节有关系。

卵巢黄体是一个周期性存在的内分泌组织。黄体细胞在整个生活期中的溶酶体和自体吞噬泡数目,与合成激素的细胞器(内质网、线粒体)的数目及血中激素水平之间,表现出负性的关系。在黄体孕激素高峰期,细胞内溶酶体不多,无自体吞噬泡;到孕足月,黄体孕激素分泌量达最小时,细胞中呈现大量自体吞噬泡<sup>[24]</sup>。由于黄体是周期性存在的,这种自体吞噬活动的意义易于使人从细胞退化的需要去解释而忽略其调节分泌的作用。

睾丸间质细胞和肾上腺皮质细胞是活动恒定的分泌类固醇激素细胞。在大鼠的这两种细胞中,发现比一般细胞中高出数倍的自体吞噬活动机率;自体吞噬作用所降解的细胞器,主要是合成类固醇的细胞器线粒体和内质网。对处于不同分泌状态的这两种细胞的溶酶体进行的细胞化学和形态计量研究表明,自体吞噬活动的强度与雄激素或皮质激素的血浆水平存在负性关系,即当细胞处于分泌抑制时,自体吞噬比正常情况下增强;细胞处于分泌旺盛时,自体吞噬减弱<sup>[18,19,25-27]</sup>。这些结果初步证明,在分泌类固醇激素的细胞中,溶酶体通过自体吞噬的方式参与了激素分泌的调节,其意义正如在分泌肽类激素细胞中的分泌自噬一样。

### 四、调控因子及其受体的内吞

70年代中期后,受体介导内吞的概念开始为人们所了解。在许多种细胞上发现,一些调控因子与其特异性膜受体结合后,激活了受体,一方面通过某种跨膜的信息传导系统,改变该细胞的功能状态,另一方面,这些调控分子(配体)与它们的受体被细胞内吞,然后在细胞内得到处理。这种机制使调控分子对靶细胞

膜受体发生作用一段时间后,受体数目减少,配体失去活性,从而对调控因素在靶细胞引起的反应有一种制约,这种机制叫作“下降调节”(down regulation)<sup>[7]</sup>。在这种活动中,溶酶体起了至为重要的作用。受体-配体复合物被吞入细胞后,经有被小泡(coated vesicles)送至内体(endosomes),在内体的低pH环境里,各种受体-配体复合物的去向得到分选。有些受体与配体解离,受体被回收至质膜,配体被送至溶酶体;也有受体和配体保持结合,一同在溶酶体内被降解。

内分泌细胞的调控因子有一部分是激素,如下丘脑激素调控垂体,垂体激素调控性腺和肾上腺皮质。对内分泌细胞的“下降调节”机制研究得较多的是睾丸间质细胞和卵巢黄体细胞。这两种细胞膜上存在能特异结合黄体生成素(LH)和人绒毛膜促性腺激素(hCG)的受体——LH受体。用LH或hCG刺激这些细胞后,细胞质内cAMP含量和细胞的性激素分泌量上升,但激素分泌量至一定水平后就不再上升,且逐渐下降,细胞膜上LH受体数目也逐渐减少。生化和电镜形态学资料表明,LH/hCG与其受体结合后,数分钟内被内吞,一、二小时后到达溶酶体或多泡体,在那里,激素及其受体被降解<sup>[28-31]</sup>。对于LH受体被内吞以后的命运是降解还是回收,一些研究得到不同的结论<sup>[32]</sup>。这说明对内分泌细胞的“下降调节”机制还有不少细节有待深入研究。

## 五、膜循环

有分泌颗粒的内分泌细胞是以胞吐(exocytosis)的形式把激素释放出去的。这种释放过程中,分泌颗粒的膜大量地加入到质膜上,而质膜面积得以维持不变。这一平衡依赖膜循环的机制来实现,即有多少膜经胞吐加入质膜,就有多少膜再经内吞进入细胞内。

分泌细胞有着很高速率的膜循环,最早在神经细胞发现,以后在各种内分泌腺细胞如胰岛细胞、甲状腺上皮细胞、肾上腺髓质细胞和

垂体细胞都有报道<sup>[7,33]</sup>。膜循环的目的—是保持质膜面积,二是重新利用分泌颗粒的膜成分。循环的过程在不同细胞有所变化,基本上循行的路线是:质膜(可能是分泌颗粒与质膜融合后膜成分集中所在部位)→有被或无被小泡→内体→溶酶体或多泡体→高尔基体→分泌颗粒→质膜。

来自质膜的小泡与溶酶体融合后,溶酶体对之进行一定的处理,这种处理可能具有选择性,比如将小泡带入的无关的细胞外物质去除,让膜成分保持完整;如果膜上含有与配体相结合的受体,则溶酶体可能使受体与配体解离,让受体返回质膜,也可能将膜成分完全降解成小分子。但这种选择的依据和机理尚不清楚。

经溶酶体处理后的膜成分以运输小泡的形式被送入高尔基体,在该处整合入新的分泌颗粒膜。

综上所述,溶酶体在内分泌细胞中的作用涉及了几乎所有与激素分泌相关的重要活动。对这些方面研究的进一步深入,将会丰富细胞生物学关于溶酶体功能的理论和内分泌学的基础知识,并可能为从细胞水平探索内分泌疾病的病理机制提供新的思路。

## 参 考 文 献

- [1] Chertow, B. S., 1981, *Endocrine Rev.*, 2: 137-173.
- [2] Herzog, V. et al., 1983, *J. Cell Biol.*, 97: 607-617.
- [3] Brown, M. S. and J. L. Goldstein, 1986, *Science*, 232: 34-47.
- [4] Toth, I. E. et al., 1986, *Mol. Cell Endocrinol.*, 44: 185-194.
- [5] Mattson, P. et al., 1986, *Virchows Arch. B*, 51: 137-153.
- [6] Nussdorfer, G. G. et al., 1978, *Int. Rev. Cytol.*, 55: 219-365.
- [7] Holtzman, E. 1989, Autophagy and related phenomena. in: *Lysosomes*, Holtzman E (ed), Plenum Press, New York, 243-316.
- [8] Smith, R. E. and M. G. Farquhar, 1966,

- J. Cell Biol.*, 31: 319—345.
- [9] De Duve C. 1969, The lysosome in retrospect. In: *Lysosomes in Biology and Pathology*, vol. 1. Dingle J. T. et al. (eds), North Holland Publishing Co. 3—40.
- [10] Bienkowski, R. S. 1983, *Biochem. J.*, 214: 1—10.
- [11] Orci, L., et al., 1968, *J. Cell Biol.*, 38: 462—466.
- [12] Orci, L. et al., 1984, *J. Cell Biol.*, 98: 222—228.
- [13] Farquhar, M. G., 1969, Lysosomes function in regulating secretion, disposal of secretory granules in cells of the anterior pituitary gland. in: *Lysosomes in Biology and Pathology*, vol. 2. Dingle J. T. et al. (eds), North Holland Publishing Co. 462—482.
- [14] Bacsy, E. et al., 1983, *Histochem.*, 78: 231—239.
- [15] Bacsy, E. et al., 1985, *Histochemical J.*, 17: 548—551.
- [16] Picard, D. et al., 1978, in: *Brain-endocrine interaction III, Neural Hormones and Reproduction 3rd Int. Symp.*, Wurzburg, 1977, 33—45.
- [17] Holtzman, E. and R. Dominitz, 1968, *J. Histochem. Cytochem.* 16: 320—336.
- [18] Oldman, S. B. et al., 1971, *Am. J. Med.*, 50: 650—657.
- [19] Landstrom, A. H. S. et al., 1991, *Metabolism*, 40: 399—405.
- [20] 易静、汤雪明, 1991, *实验生物学报*, 24: 203—213.
- [21] 易静等, 1993, *实验生物学报*, 26: 222—232.
- [22] Skoglund, G. et al., 1987, *Diabetes Res.*, 6: 31—84.
- [23] Skoglund, G. et al., 1989, *Int. J. Pancreatol.*, 4: 29—40.
- [24] Paavola, L. C., 1978, *J. Cell Biol.*, 79: 59.
- [25] 汤雪明, 1988, *实验生物学报*, 21: 119—129.
- [26] Tang, X. M. et al., 1988, *J. Androl.*, 9: 284—293.
- [27] 汤雪明等, 1992, *实验生物学报*, 25: 39—47.
- [28] Conti, M. et al., 1976, *J. Biological Chem.*, 251: 7729—7731.
- [29] Ascoli, M. and D. Puett, 1973, *J. Biological Chem.*, 253: 4892—4899.
- [30] Ascoli, M., 1984, *J. Cell Biol.*, 99: 1242—1250.
- [31] Hermo, L. and M. Lalli, 1988, *J. Androl.*, 9: 1—14.
- [32] Genty, N. et al., 1987, *Biol. Cell.*, 59: 129—135.
- [33] Herzog, V., 1981, *Trends. Biochem. Sci.*, 6: 319—322.

## 肝细胞生长因子

林凌\* 汤国枝

(南京大学生化系 210008)

肝脏在机体新陈代谢方面起着重要而广泛的作用, 它的再生是动物组织修复最重要的方面之一。1975年Laprocque等从大鼠再生肝中纯化出具有刺激肝脏生长作用的物质, 命名为肝细胞刺激物质(Hepatocyte Stimulator Substance, HSS)和肝细胞增殖因子(Hepatocyte Proliferation Factor, HPF)。1984年Nakamura等从部分肝切除大鼠的血清中分离到一种

能刺激原代培养的肝细胞生长和DNA合成的肝源性因子, 并首次将它命名为肝细胞生长因子(Hepatocyte Growth Factor, HGF)<sup>[1]</sup>。近几年来肝细胞生长因子也在大鼠血小板<sup>[2,3]</sup>、正常大鼠血清及摘除肝肿瘤后的病人血清<sup>[4]</sup>和

\* 现在南京大学医学院。

本文承蒙秦浚川教授审校, 特此致谢。