

单细胞动物和多细胞动物的激素印迹

张庆玲 刘明华

(第三军医大学新桥医院 重庆 400037)

摘要: 激素印迹是单细胞动物和多细胞动物的一种生理现象,也是选择参与信号识别过程分子的工具。激素印迹后,受体记忆将遗传给子孙后代,因此其对进化的作用可能是很大的。同时,激素印迹还有利于物种的维持。另外,激素印迹过程还是具有终身效应的临时开放系统的一部分。没有印迹,就没有完全的受体成熟,而不成熟的受体是不能和适量的激素结合的。在围产期诸如治疗药物和环境污染剂等人工合成的物质分子易致错误或病理印迹。许多研究表明错误印迹对生物体具有重要的影响。当然,单细胞动物的激素印迹过程与多细胞动物并不完全一样。

关键词: 激素印迹;受体;识别;单细胞动物;多细胞动物

中图分类号: Q571, Q951 **文献标识码:** A **文章编号:** 0250-3263(2002)05-95-04

Hormonal Imprinting of Unicellular Animals and Multicellular Animals

ZHANG Qing-Ling LIU Ming-Hua

(Department of Neurological Medicine, Xinqiao Hospital Chongqing 400037, China)

Abstract: Hormonal imprinting is a physiological phenomenon and a tool for selecting the molecules that participate in signal recognition processes at both the unicellular and multicellular level. As receptor memory is inherited through many cell generations, the process may have evolutionary significance. In the mean time, it benefits the maintenance of species. In addition, it is also part of the temporarily open system with lifelong consequences. Without imprinting, there is no complete receptor maturation and the immature receptors are not able to bind hormones in suitable quantities. The presence of artificial molecules in the perinatal critical period (e.g. as a result of medical treatment or environmental pollution) can cause faulty (pathological) imprinting. Many experiments have demonstrated the increasing importance of faulty imprinting. Surely, there is some difference between the hormonal imprinting processes of unicellular and multicellular animals.

Key words: Hormonal imprinting; Receptor; Recognition; Unicellular animals; Multicellular animals

印迹(imprinting)也叫印刻作用,是指动物在早期敏感发育时期,接触到适当的刺激后,很快学到物种独有的行为模式。需要说明的是这里所说的印迹与遗传印迹(genetic imprinting, genomic imprinting 或 gametic imprinting)是不同的。后者的英文名称虽然不一,内涵却相同,是指遗传物质因来源(父源或母源)不同而出现差异表达的现象^[1]。一般把源自双亲的两个等位基因中一方不表达或很少表达的基因称为“imprinting 基因”。研究表明,遗传印迹发生的原因可能与配子形成

过程中 DNA 的甲基化有关。激素印迹(hormonal imprinting)或称激素印刻作用,则是指动物在早期敏感发育时期,接触到激素或类似于激素物质的刺激后,很快学到物种独有的行为模式。激素印迹是一种生理现象,也是选择参与信号识别过程分子的工具。近年来,

第一作者介绍 张庆玲,女,30,硕士研究生;研究方向:医院感染。

收稿日期:2001-09-05,修回日期:2002-03-10

激素印迹正受到越来越多学者的关注。本文就单细胞动物的激素印迹及作用、多细胞动物的激素印迹及作用以及二者之间激素印迹机制的区别作一综述。

1 单细胞动物的激素印迹及其作用

1.1 激素印迹过程及其作用 单细胞动物有激素和激素受体,其特点类似于哺乳动物的激素和激素受体,而且其信号转导途径也与哺乳动物相似^[2]。当激素与正在成熟的受体首次相遇时,就改变了细胞结合的特异性和细胞反应特点,这个过程就是激素印迹过程^[1]。印迹使受体记忆得到发展,而且这种记忆将遗传给子孙后代。再次相遇时,则有更多的激素分子被结合,而且细胞的反应也不同于第一次^[4,5]。印迹发生的确切机制尚不清楚,但激素印迹对进化的作用可能是很大的。另外,激素印迹也有利于物种的维持^[6]。

1.2 印迹与受体激素系统的进化

1.2.1 单细胞动物对周围环境中物质分子的识别 对周围环境中物质的识别是一种很重要的生理现象。在单细胞水平,细胞必须区分哪些物质分子是有用的,哪些是有害的,哪些可以作为食物,哪些可能危害其生命。这些物质分子含有与周围环境有关的信息,通过这种识别,便决定了细胞初级的生命反应如逃避、物质的胞吞作用等等。可以作为食物的物质分子既可作为细胞的组成成份,同时又是一个信号,而这个信号总是指向某一特定的结合区。这个结合区可能就是将来的激素受体的前身。

1.2.2 单细胞动物对氨基酸的识别 单细胞动物能真正特异地识别氨基酸,并且能作出精确的选择,精确到可以区分L氨基酸和D氨基酸的空间结构。一定的氨基酸作为细胞的信号分子似乎比作为食物更有意义^[7]。下面是单细胞动物四膜虫属对氨基酸和中性肽反应的例子。四膜虫属接近某种分子并摄取该分子,如果摄取的是源于氨基酸的信号分子,一个类似于多细胞动物的反应就被激发了:组胺刺激引起吞噬作用,甲状腺素及其前体引起细胞增殖,胰岛素促进糖的摄入。这说明不仅发生了识别作用,而且细胞膜上一定存在有利于分子吞噬的特异结合区^[8];另外,细胞里也确实存在信号传递机制。单细胞动物能合成、贮存和分泌类似于哺乳动物激素的信号转导分子^[9]。事实上,单细胞的四膜虫属确实含有cAMP、cGMP、钙调素、磷酸肌醇和二酰肌甘油,并且通过它们传递信息。

1.2.3 激素和激素受体联系的形成与进化的必须条件 以前的诸多实验表明,激素印迹不仅引起了受体结合能力的长时间的变化,而且诱导了印迹激素的持久

产生^[10]。激素印迹是一种时间和浓度依赖现象。激素印迹本身需要时间,对于一个持久的印迹至少需要一小时。印迹物的浓度也是很重要的,单细胞生物最适印迹物浓度与多细胞动物血循环中存在的激素浓度相似。一个单细胞有机体能在 10^{-12} mol/L浓度下识别一定的分子并不表明它有足够的能力逃避环境的威胁和迅速地找到食物。但是,印迹后识别的敏感性却明显地增加了,比如,从 10^{-12} 增到 10^{-18} ,这就有利于种系的维持。并且,激素和受体的联系也通过印迹得到了加强。

那么到底什么是激素和其受体联系形成与进化的必须条件呢?第一是识别,即细胞必须具备监测周围环境的能力。在此过程中,那些在极低浓度下能被快速识别的物质分子具有优越性。第二是识别过程固定化,如印迹现象。在此过程中,分子的特点显得很重要,那些已经变成了多细胞动物激素的分子更具有优越性,此过程通常选择那些印迹能力强的分子。

2 多细胞动物的激素印迹及其作用

2.1 多细胞动物激素印迹的发生机制 在多细胞动物里,细胞的受体系统服务于内环境的识别,信号分子则为激素或类激素物质。既然生物体的正常调节是依赖受体和信号分子之间的确切联系,那么它们的结构一定是在基因水平上严格决定的。基因库里既包含有激素基因又包含有受体基因,在多数情况下这些基因在不同的细胞里表达。在个体出生的最初几日子里,当正趋成熟的受体遇到适当的激素时,哺乳动物的激素印迹就发展了。受体因此得以成熟并且达到了成年时的结合力。可以说,没有激素印迹就没有完全成熟的受体,不成熟的受体是不能和适量的激素相结合的。发展中的受体需要印迹激素的存在,而印迹的发生却是在一个特定的时间里,在这个特定的时间里,有利于印迹的窗口开放,过了这个时间就不再有印迹的可能性了,除非细胞是处于分化时期^[11]。

2.2 错误印迹及其对个体的影响 当有利于印迹的窗口开放时,除了正常印迹外,还可能会发生类似于激素的分子与细胞的错误印迹(faulty imprinting)或病理印迹(pathological imprinting),这就会使受体的结合能力终身处于不良状态。这些类似于激素的分子可能是来源于同一激素家族的成员,也可能是合成激素,还可能是用于治疗的药物和环境污染物。这些人为因素的影响却可使印迹发生异常。例如,为了保护危险的妊娠而用乙烯雌酚或雌三醇进行治疗,结果,这一治疗极大地降低了糖皮质激素受体和雌激素受体的结合能力,

终身影响性行为^[12]。在围产期用地高辛进行治疗也影响了类固醇受体的结合能力和性行为^[13,14]。这些错误印迹的后果可以在野生动物上观察到也可以在家养动物上观察到,还可以在人身上观察到。错误印迹的影响不仅表现在受体或行为水平,而且还表现在生物化学、形态学甚至遗传学的改变^[15]。这些分子的错误印迹可以干扰正常受体的发展,而且这种干扰效果就象生理印迹一样可持续很久。生理印迹和错误印迹的机理虽然还不清楚,但是有一点却是清楚的,即印迹的信息是从亲代细胞传到子代细胞的。在多数情况下,错误印迹并不影响受体的亲和力,而是影响受体的数量。受体亲和力是由基因严格决定的,而受体数量则有赖于围产期所发生的激素印迹。

3 多细胞动物与单细胞动物激素印迹机制的区别

3.1 识别机制的不同 多细胞动物的激素印迹机制与单细胞动物是有区别的。在单细胞动物,细胞膜是一个能识别细胞周围的所有外来物的开放系统;而在多细胞动物,则有专门的器官来发挥这个作用,因此大多数细胞处于一个关闭的相对稳定的环境中。当然,在出生后的围产期内,多细胞动物的细胞也必须识别自身的位置以及与其它细胞和周围环境的物质分子之间的关系等。为了识别未知的周围环境中的物质,单细胞动物可以产生无数的膜蛋白亚型。而在多细胞动物,遗传决定的蛋白复合物(受体)业已形成。单细胞动物的识别成功依赖于可变性;多细胞动物则依赖受体和激素的数量。但不论是单细胞动物还是多细胞动物,印迹的目的却是相似的:即为了细胞本身或子孙后代的生存而加强激素受体联系。

3.2 受体的不同 根据目前掌握的情况,单细胞动物只有膜受体,而多细胞动物却既有膜受体又有胞内受体。这两种受体都需要围产期的印迹作用,而且都可能发生错误印迹。膜受体错误印迹后受到的终身影响可能会导致机体不适和疾病,胞内受体的错误印迹却会引起一些基本系统的深刻变化,因为这些受体影响基本的形态遗传和功能。研究证明,用 100 mg 非甾体类抗雌激素药 Tamoxifen 对出生 24 小时以内的近交系鼠皮下注射一次,就完全能消除成年雄鼠和雌鼠的性活动。而用 100 mg 甾体类抗雌激素药 Mifepristone 对出生 24 小时以内的近交系鼠皮下注射一次则可显著增强成年雄鼠的性活动和轻微增强成年雌鼠的性活动^[3,16]。后来随着激素印迹理论的建立,人们才知道,所有含有类固醇甲状腺素受体超家族的细胞都可能受

到错误印迹的影响。

综上所述,目前,人们对动物的激素印迹有了一定的了解,激素印迹理论也对临床用药特别是围产期激素治疗具有重要的指导意义,但是激素印迹发生的确切机制尚不清楚,还有待于广大科研工作者进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Barlow D P. Gametic imprinting in Mammals. *Science*, 1995, **270**:1 610 ~ 1 613.
- [2] Csaba G, Kovacs P. Localization of beta-endorphin in tetrahymena by confocal microscopy. *Cell Biol Int*, 1999, **23**(10): 695 ~ 702.
- [3] Csaba G, Karabelyos C. The effect of a single neonatal treatment (hormonal imprinting) with the antihormones, tamoxifen and mifepristone on the sexual behavior of adult rats. *Pharmacol Rea*, 2001, **43**(6):531 ~ 534.
- [4] Csaba G. Evolutionary significance of the hormone recognition capacity in unicellular organisms. Development of hormone receptors. In: Csaba G, Müller W E G eds. *Signaling Mechanisms in Protozoa and Invertebrates*. Berlin: Springer, 1996. 1 ~ 28.
- [5] Christopher G K, Sundermann C H. Effect of long-term insulin exposure on insulin binding in *Tetrahymena pyriformis*. *Tissue Cell*, 1995b, **27**: 585 ~ 589.
- [6] Csaba G. Hormonal imprinting: its role during the evolution and development of hormones and receptors. *Cell Biology International*, 2000, **24**(7): 407 ~ 414.
- [7] KÖHIDAI L, Soós P, Csaba G. Effects of dipeptides containing the amino acid, proline on the chemotaxis of *Tetrahymena pyriformis*. Evolutionary conclusions on the formation of hormone receptors and hormones. *Cell Biol International*, 1997, **21**:341 ~ 345.
- [8] Christopher G K, Sundermann, C H. Isolation and partial characterization of the insulin binding site of *Tetrahymena pyriformis*. *Biochem Biophys Res Com*, 1995a, **212**:515 ~ 523.
- [9] Christensen S T, Leick, V, Rasmussen L *et al*. Signaling in unicellular eukaryotes. *Int Rev Cytol*, 1998, **177**: 181 ~ 253.
- [10] Csaba G, Kovacs P. Localization of β -endorphin in *Tetrahymena* by confocal microscopy. Induction of the prolonged production of the hormone by hormonal imprinting. *Cell Biol International*, 1999a, **23**: 695 ~ 702.
- [11] Csaba G, Phylogeny and ontogeny of hormone receptors: origin and development of hormone receptors. *Int Rev Cytol*, 1994, **155**:1 ~ 48.
- [12] Hines M, Surrounded by estrogens? Considerations for neurobehavioral development in human beings. In: Colborn T,

- Clement C eds. *Chemically Induced Alterations in Sexual and Functional Development: the Wildlife/Human Connection*. Princeton: Princeton Press, 1992. 261 ~ 281.
- [13] Csaba G, Inczefi-Gonda A. Fetal digoxin treatment enhances the binding capacity of thymic glucocorticoid receptors in adult femal rats. *Gen Pharmac*, 1998b, **31**:647 ~ 649.
- [14] Karabélyos C S, Csaba G. Effect of fetal digoxin exposure (imprinting) on the sexual behavior of adult rats. *Gen Pharmac*, 1998, **31**:367 ~ 369.
- [15] Ekbo A, Hsieh C C, Lipworth L *et al*. Intrauterine environment and breast cancer risk in women: a population-based study. *J Natl Cancer Inst*, 1997, **89**:71 ~ 76.
- [16] Csaba G, Inczefi-Gonda, A. Effect of neonatal treatment with mifepristone or tamoxifen on the binding capacity of the thymic glucocorticoid or uterine estrogen receptor of adult rats: data on the mechanism of hormonal imprinting. *Life Sci*, 2000, **67** (20): 2 531 ~ 2 537.