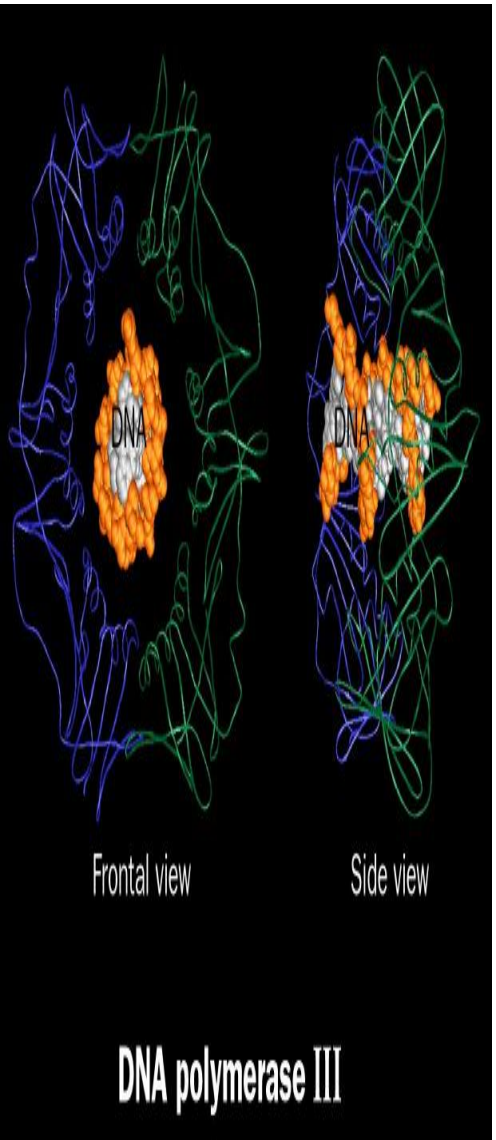
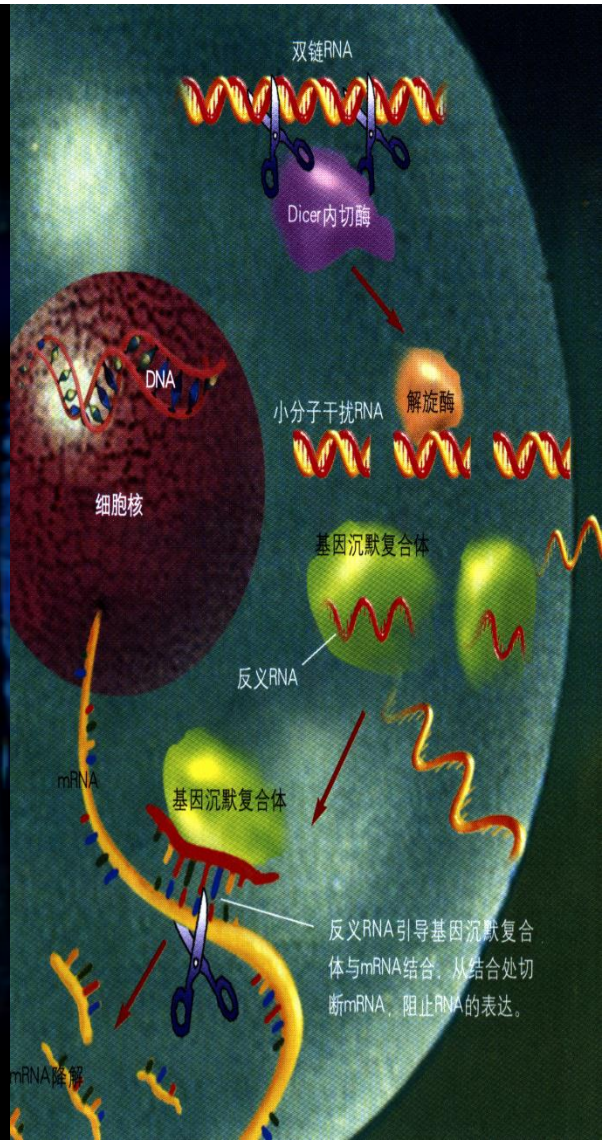
第6章　生理活性物质


DNA
DNA
Frontal view
Side view
DNA polymerase III


双链RNA
Dicer内切酶
DNA
解旋酶
小分子干扰RNA
细胞核
基因沉默复合体
反义RNA
mRNA
基因沉默复合体
反义RNA引导基因沉默复合体与mRNA结合，从结合处切断mRNA，阻止RNA的表达。
mRNA降解

第一节　维生素

第二节　激素

第三节　抗生素

第一节 维生素

一、概论

二、脂溶性维生素

三、水溶性维生素

四、作为辅酶的金属离子

一、概论

（一）维生素的概念

（二）维生素的发现

（三）维生素和辅酶的关系

（一）维生素的概念

维生素是参与生物中长发育和代谢所必需的一类微量有机物质。这类物质由于体内不能合成或者合成不足，虽然 要量很少，每日仅以 mg或ug计算，但必须由食物供给。

维生素的作用大多是作为酶的辅助因子

- 维生素是由vitamin一词翻译而来， 其名称一般是按发现的先后，在维生素（同式用v表示）之后加上A、D、E、K等拉丁字母来命名。还有初发现的以为是一种，后来证明是多种维生素混合存在，便又在拉丁字母右下方注以1，2，3等数字加以区别。
- 生物对维生素的需要量是非常小，当然对维生素的需要量不是绝对的，在某些特殊情况下需要量也会相应变化。

（二）维生素的发现

- 　人们对维生素的认识来源于医药实践和科学试验。
- 　中国唐代医学家孙思邈曾经用动物肝防治夜盲症，用谷皮汤熬粥防治脚气病。现在我们知道肝中多含VA，所以防治VA缺乏症的夜盲病；

- 维生素是通过实验动物的科学饲养试验而发现。
- 　　英国的Hopkins于1906年发现，大鼠饲以纯化的饲料，包括蛋白质脂肪、糖类和矿质后，不能存活；如果在纯化饲料中增加极微量的牛奶后,大鼠能正常生长。得出结论，正常膳食中除蛋白质、脂肪、糖类和矿质外，还有必需的食物辅助因子即维生素。

- 美国的生物化学家Mendal和Osbonri，McCollum和Davis于1913年发现VA和VB。其后，其他维生素被陆续发现。

在微生物中也有和动物相似的情况，即它们本身不能合成所需要的维生素，而要外界供给。但也有一些微生物能合成某些维生素，如大肠杆菌能合成维生素K、生物素等，核黄菌能合成VB2。一般说植物体内能够合成维生素。高等动物不能合成维生素也不是绝对的，例如人体能合成VD大小白鼠能合成VC。

维生素在生物体内的作用不同于糖类 脂肪和蛋白质，它不是作为碳原、氮源或能源物质，不是用来供能或构成生物体回阻成部分，但却是代谢过程中所必需的。

已知绝大多数维生素作为酶的辅酶或辅基的组成成分，在物质代谢中起重要作用。当机体缺乏维生素时，物质代谢发生障碍。因为各种维生素的生理功能不同， 缺乏不同的维生素产生不同的症状。

- **资料：**

谷皮中多含VB可以防治VB 缺乏症的脚气病。直到1886年荷兰医生Eijkman在荷属东印度研究亚洲普遍流行的脚气病，最初企图找出引起该病的细菌，但未成功。

1890年，在他的实验鸡群中爆发了多发性神经炎，表现与脚气病极为相似。1897年，他终于证明该病是由于用白米喂养而引起的，将丢弃的米糠放回到饲料中就可治愈。他认为米壳中有一种“保护因素用对抗食物中过量的糖”。后来Grijns证明米糠含有一种营养因素并首先提出营养缺乏症这个概念。

日本海军于1878—1882年爆发脚气病，用大麦代替大部分的精米后，脚气病得到了控制。

XINHUA

（三）维生素和辅酶的关系

- 维生素是一类小分子化合物，在化学结构上无共性。根据溶解性质可分为两大类：一类是脂溶性维生素，另一类是水溶性维生素。在生物体内它们大多是以辅酶和辅基的形式与酶结合而起生物学作用。

维生素的主要功能

表 11－1　各种维生素的辅酶(辅基)形式及酶反应中的主要功能

类　　型	辅酶、辅基或其他活性形式	主 要 功 能
水溶性维生素：		
维生素 B_1(硫胺素)	硫胺素焦磷酸(TPP)	醛基转移和 α－酮酸的脱羧作用
维生素 B_2(核黄素)	黄素单核苷酸(FMN)	氧化还原反应
	黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)	氧化还原反应
维生素 PP	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)	氢原子(电子)转移
(烟酸和烟酰胺)	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADP)	氢原子(电子)转移
泛酸	辅酶 A(CoA)	酰基转移作用
维生素 B_6[吡哆醛(醇、胺)]	磷酸吡哆醛、磷酸吡哆胺	氨基酸转氨基、脱羧作用
生物素	生物胞素	传递 CO_2
叶酸	四氢叶酸	传递一碳单位
维生素 B_{12}(钴胺素)	脱氧腺苷钴胺素(辅酶 B_{12})、甲基钴胺素	氢原子 1,2 交换(重排作用),甲基化
硫辛酸	硫辛酸赖氨酸	酰基转移,氧化还原反应
维生素 C(抗坏血酸)	—	羟基化反应辅助因子
脂溶性维生素：		
维生素 A	11－顺视黄醛	视循环
维生素 D	1,25－二羟胆钙甾醇[1,25－$(OH)_2D_3$]	调节钙、磷代谢
维生素 E		保护膜脂质、抗氧化剂
维生素 K		羧化反应的辅助因子,参与氧化还原反应

二、脂溶性维生素

- 维生素A、D、E、K等不溶于水 而溶于脂肪及脂溶剂（如苯 乙醚及氯仿等）中，故称为脂溶性维生素。
- 在食物中，它们常和脂质共同存在，因此在肠道吸收时也与脂质的吸收密切相关．当脂质吸收不良时，脂溶性维生素的吸收大为减少甚至会引起缺乏症。吸收后的脂溶性维生素可以在体内，尤其是在肝内储存，超过一定量可以引起中毒。

（一）维生素A

维生素A又名视黄醇（retinol）是一个具有脂环的不饱和一元醇，通常以视黄醇酯（retionol ester）的形式存在，醛的形式称为视黄醛（retlnal或retinaldehyde）。

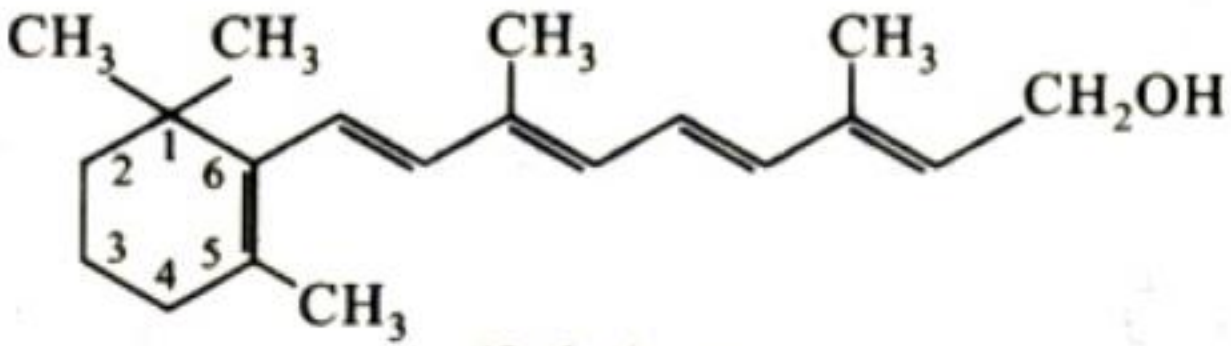
视黄醇是一种类异戊二烯分子，是由异戊二烯构件分子生物合成的。视黄醇从动物饮食中吸收或由植物来源的β一胡萝卜素合成。

- 维生素A包括A1和A2两种：

A1 存在于哺乳动物及咸水鱼的肝脏中，即一般所说的视黄醇A；

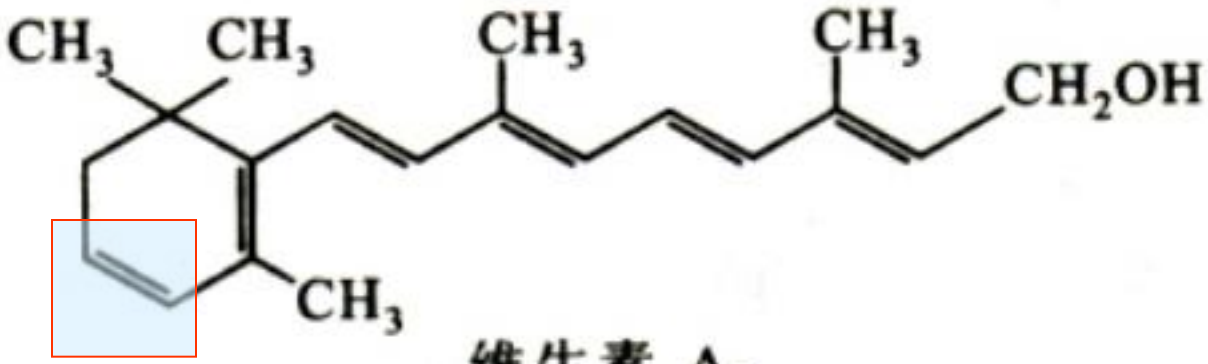
A2存在于淡水鱼的肝脏中。A1和A2的生理功能相同，但A2的生理活性只有A1的一半。

A2比A1在化学结构上多一个双键，维生素A1和A2的结构如下：



维生素 A_1

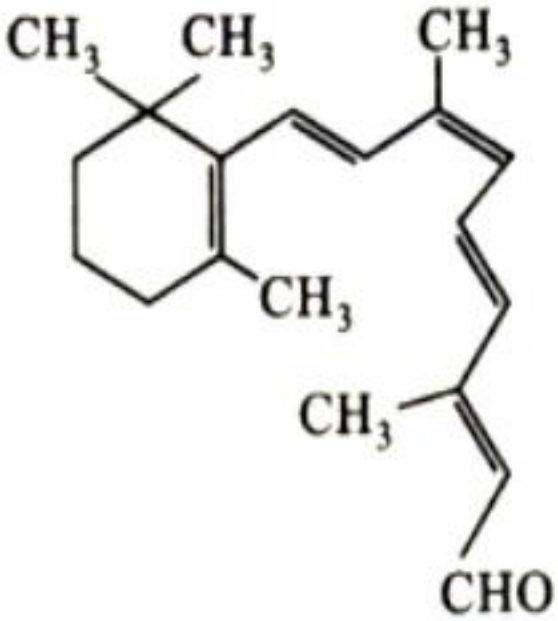
λ_{max}325 nm(乙醇溶液)



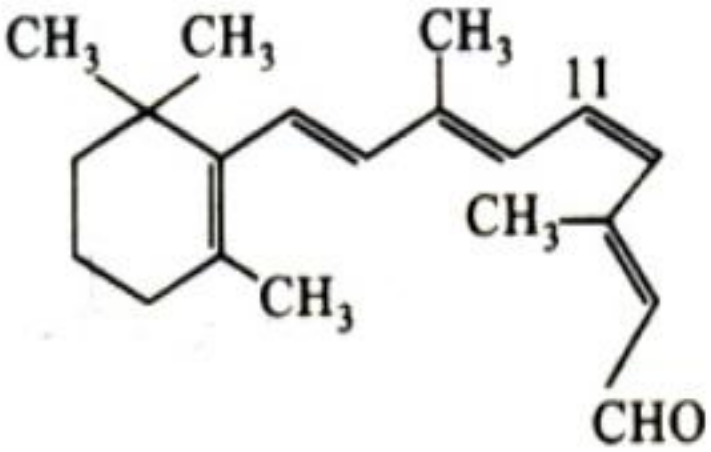
维生素 A_2

λ_{max}325 nm(乙醇溶液)

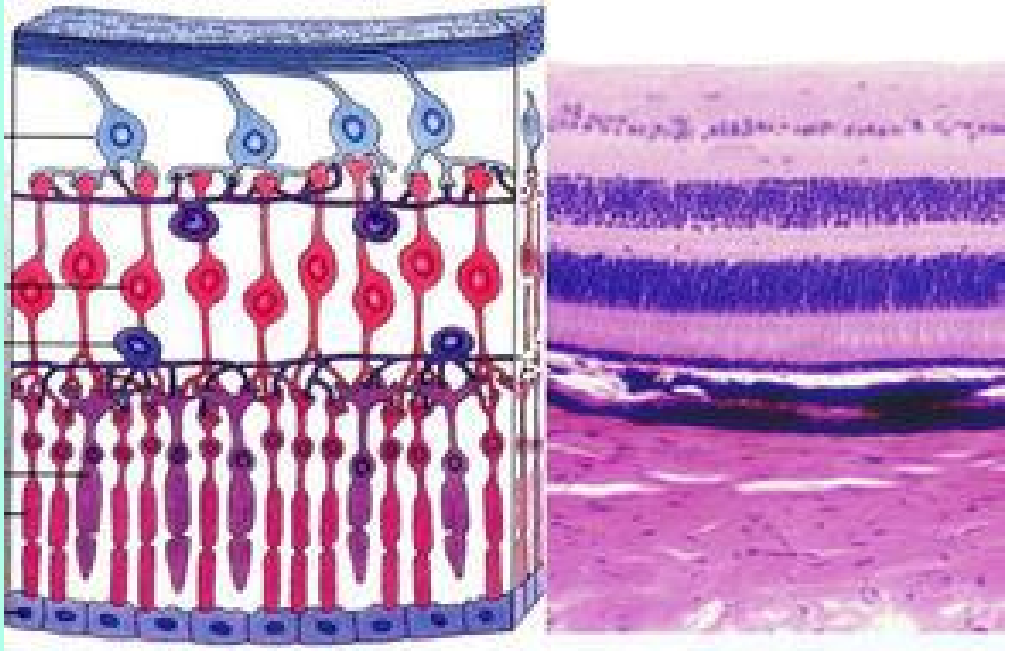
在体内视黄醇可以被氧化成视黄醛，重要的视黄醛有9—顺视黄醛和11— 顺视黄醛，它们构成视紫红质，在人体内起视觉作用。



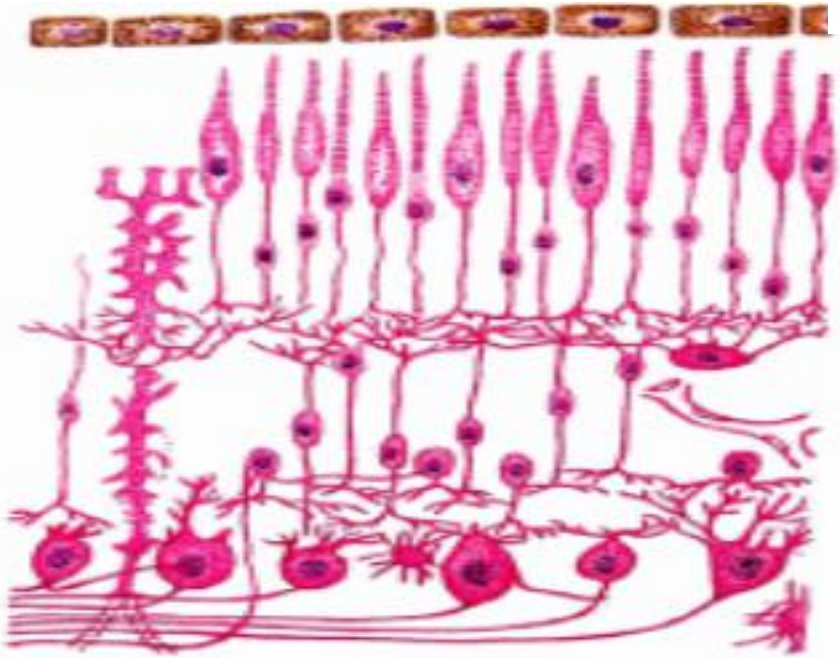
9－顺视黄醛

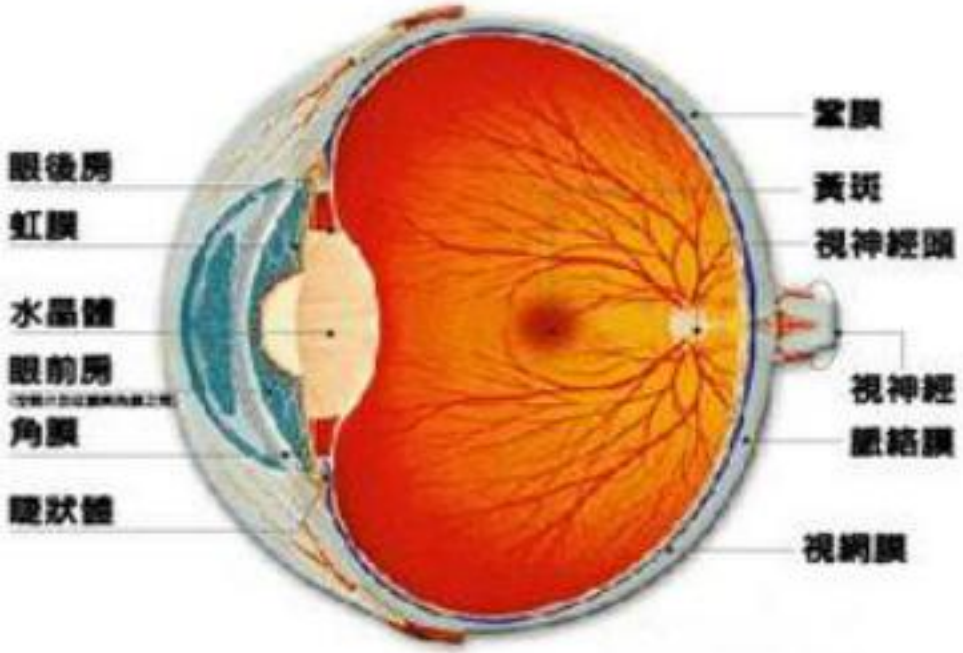


11－顺视黄醛

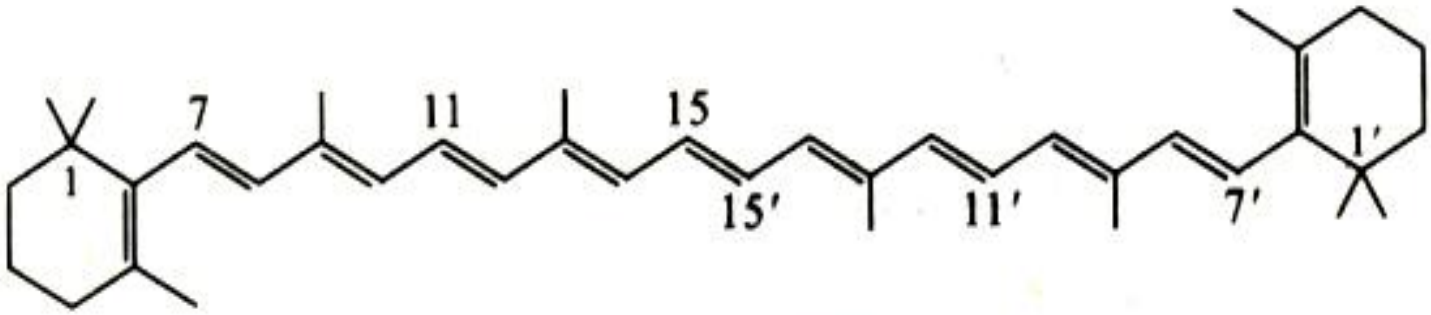


视网膜(色素上皮层 左:模式图 右:光镜像)





维生素A缺乏可从动物肝脏和有色植物中获得，有色植物含有大量的β胡萝卜素，因为，β胡萝卜素是维生素A原，以分子β胡萝卜素可产生两分子VA。



β－胡萝卜素

VA缺乏：1、视觉。2、免疫降低。3、皮肤干燥等症状。

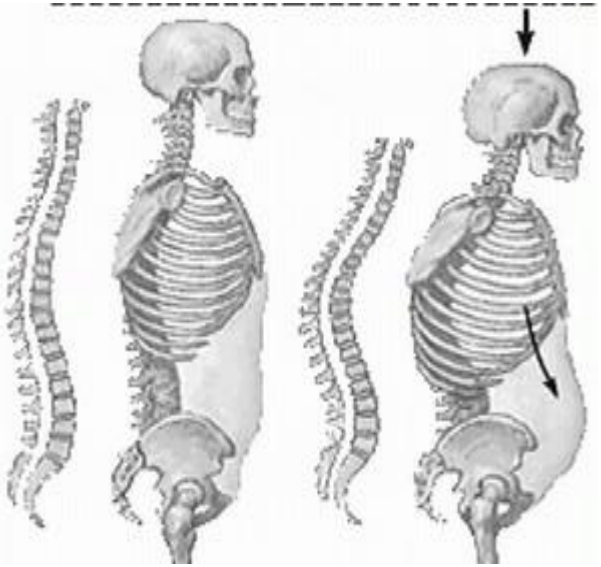
（二）维生素D

- VD 为甾体化合物，具有抗佝偻病作用。VD家族最重要的是麦角钙化醇（VD2）和胆钙化醇（VD3）。VD3可由动物的皮肤经紫外照射产生，也可由食物提供。严格的说VD不能全算是维生素。

VD缺乏：对钙磷的吸收所产生的各种疾病。

Before vitamin D treatment

After 14 months of vitamin D treatment



环秃

枕秃

鸡胸

漏斗胸

方颅

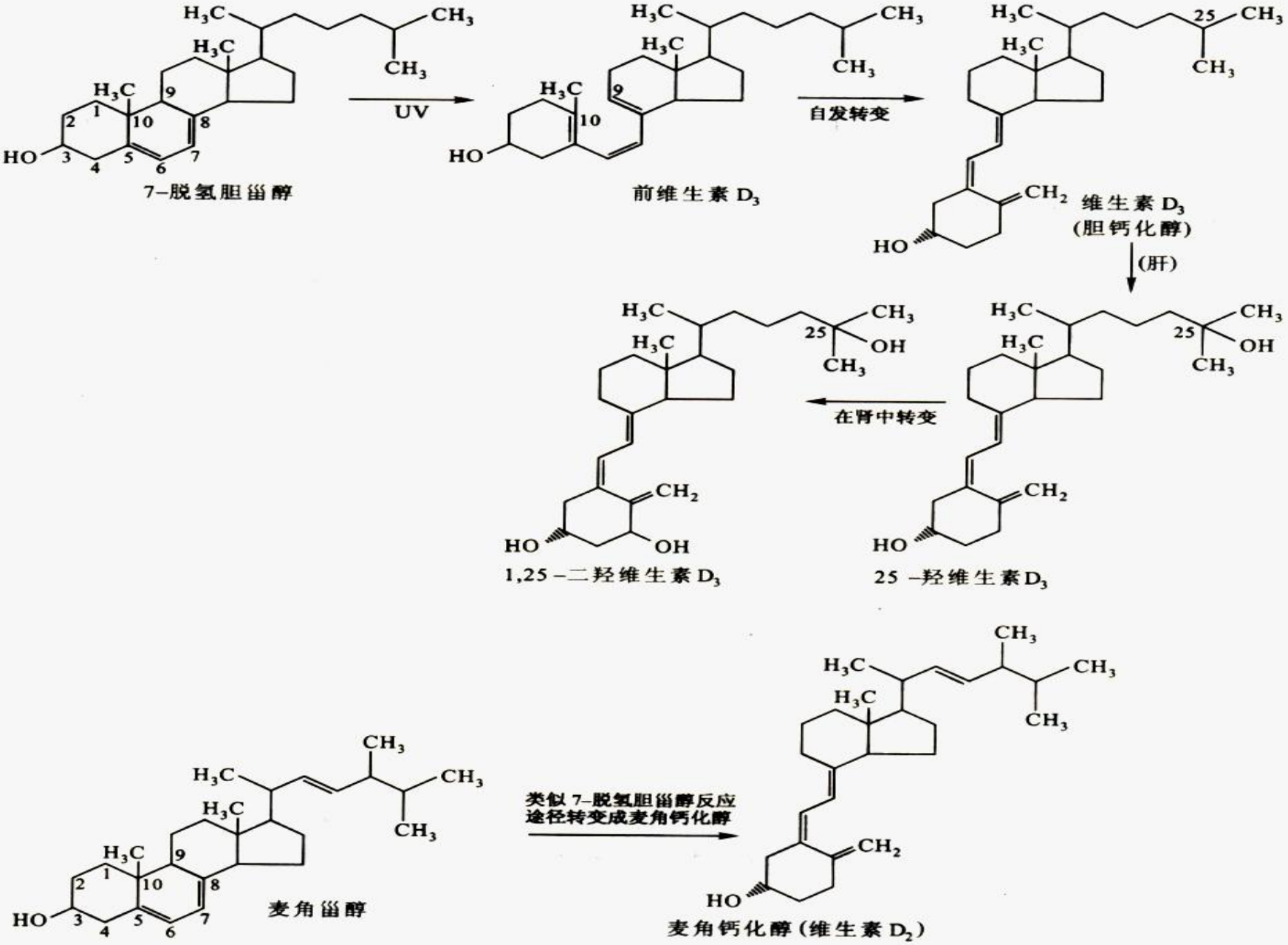


图 11-3 维生素 D_3 通过阳光作用于 7-脱氢胆甾醇在皮肤中产生。在肝和肾中混合功能氧化酶的连续作用产生维生素的活性形式 1,25-二羟维生素 D_3。麦角钙化醇以类似的方式由麦角甾醇产生

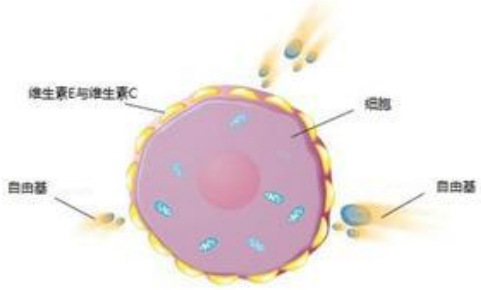
（三）维生素E

- 维生素E 与动物的生育有关，称为生育酚（tocopherol）。

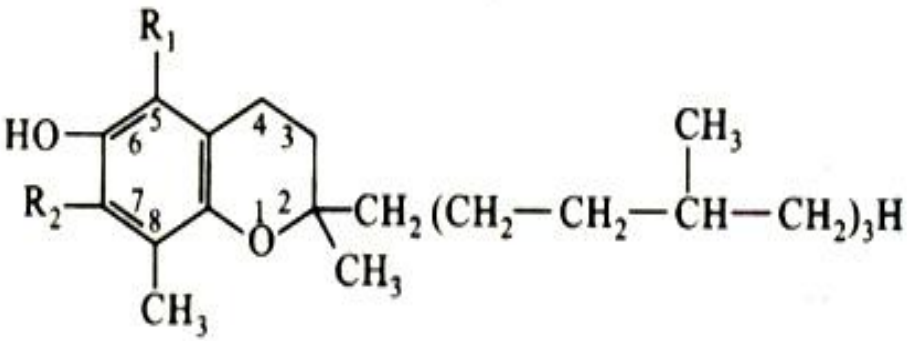
主要存在与植物油中，如麦胚油、豆油、粟米油葵籽油等。天然的生育酚有8种。其中以α一生育酚活力最高。VE在体内极易被氧化，是很强的还原剂，保护其他物质不被氧化。

缺乏：1、不育。2、红细胞脆弱易损，一般不易缺乏。

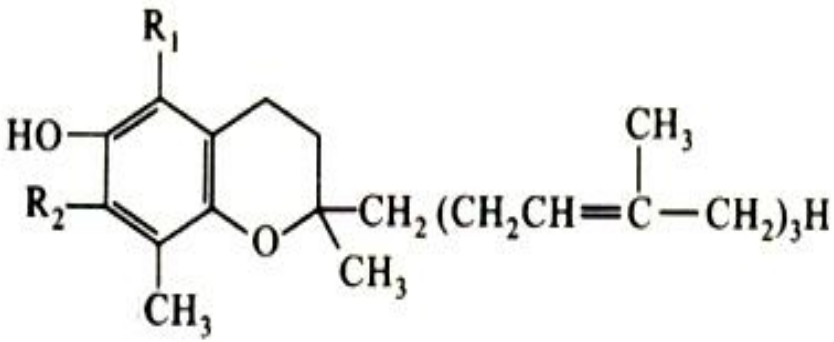
VE的结构



图：维生素E的抗氧化作用



生育酚



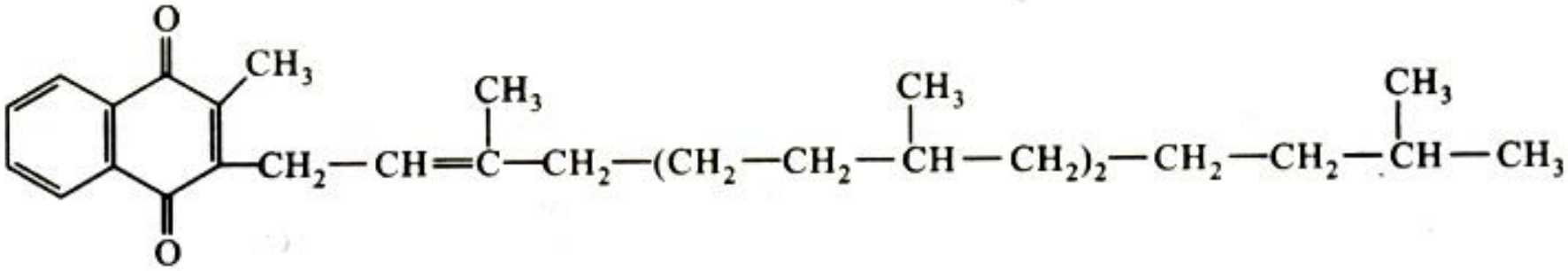
生育三烯酚

	R_1	R_2
α-生育酚(α-生育三烯酚)	$-CH_3$	$-CH_3$
β-生育酚(β-生育三烯酚)	$-CH_3$	$-H$
γ-生育酚(γ-生育三烯酚)	$-H$	$-CH_3$
δ-生育酚(δ-生育三烯酚)	$-H$	$-H$

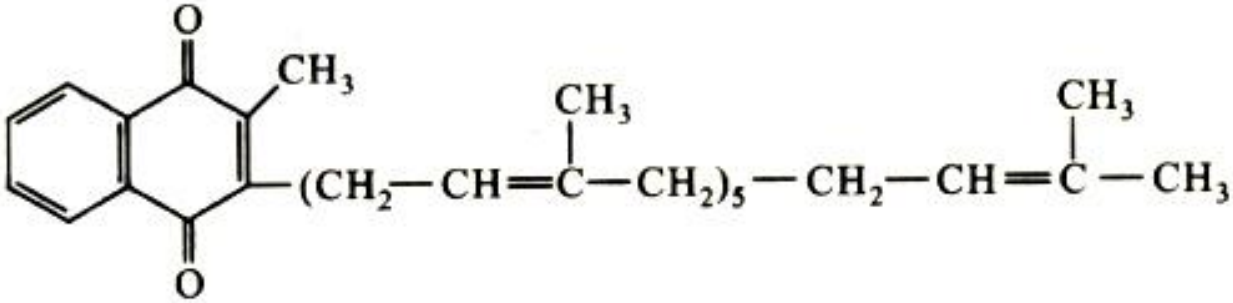
（四）维生素K

- 维生素K，有促凝血作用，又称凝血维生素。天然有两种，VK1和VK2。 VK1在动物肝脏和绿叶植物含量丰富。VK2由人体大肠微生物代谢产生，被人体吸收利用。

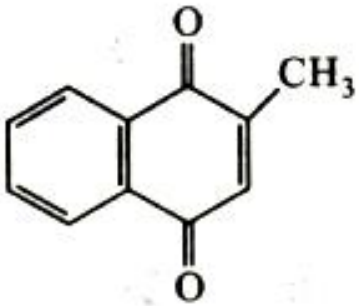
•一般不会缺乏。



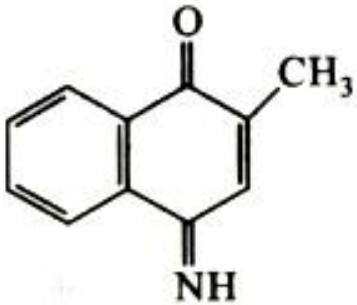
维生素 K_1



维生素 K_2



维生素 K_3



维生素 K_4

三、水溶性维生素

水溶性维生素包括VB族、Vc及硫辛酸。与脂溶性维生素不同。B族维生素在体内不积累，超过需求量则从尿中排出，不会中毒。

（一）维生素B1和硫胺素焦磷酸

（二）维生素PP和烟酰胺辅酶

（三）维生素B2和黄素辅酶

（四）泛酸和辅酶A

（五）维生素B6和磷酸吡哆醛

（六）维生素B12及其辅酶

（七）生物素

（八）叶酸及四氢叶酸

（九）硫辛酸

（十）维生素C

（一）维生素B1和硫胺素焦磷酸（TPP）

- 维生素B1　又称抗神经炎维生素或抗脚气病维生素。化学名称为硫胺素（thiamine）。在体内以焦磷酸硫胺素

  作为辅酶。是丙酮酸脱羧酶的辅酶。因此VB1对糖代谢具有十分重要的作用。

  VB1在酸性条件下稳定，PH3.5 120度不破坏。碱性中易失活。米糠中含量丰富。

缺乏：1、糖代谢受阻，丙酮酸积累。患者症状为多发性神经炎。皮肤麻木、四肢无力、肌肉萎缩、下肢浮肿，称为脚气病。

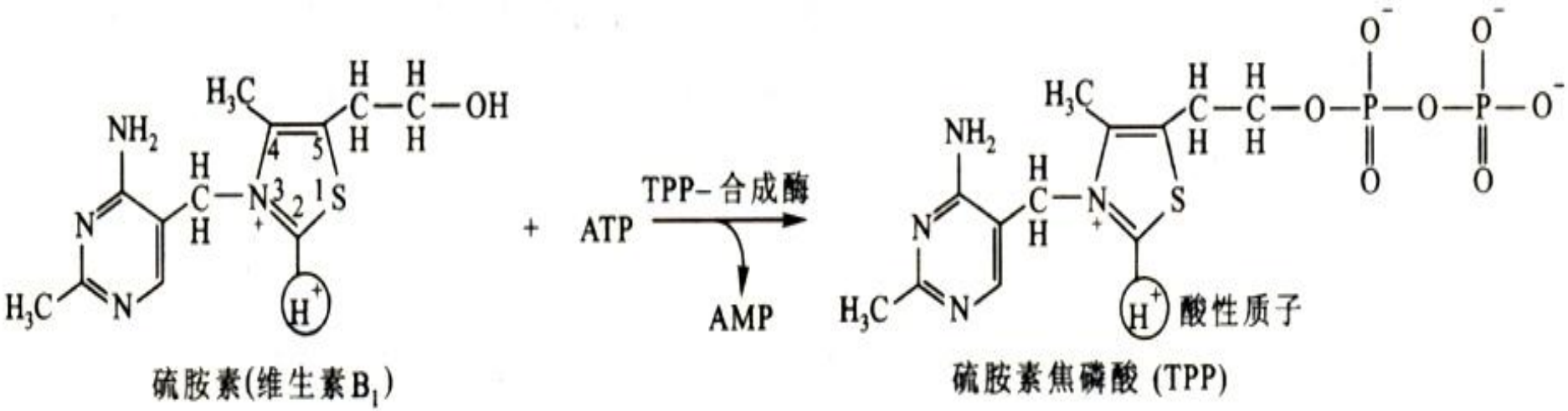
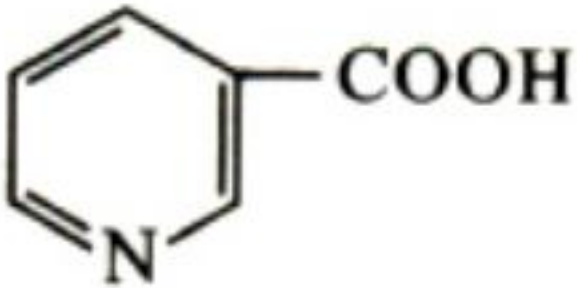


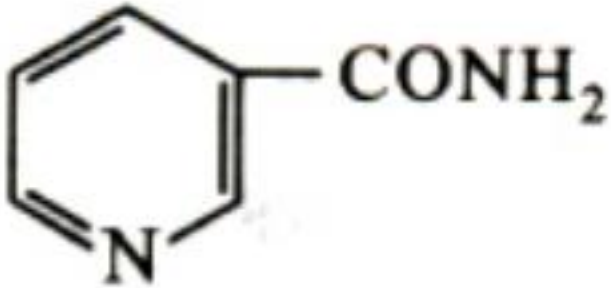
图 11-6 硫胺素焦磷酸(TPP),维生素 B_1 的活性形式,是通过 TPP-合成酶的作用形成的

（二）维生素PP和烟酰胺辅酶

- 维生素PP 又称抗癞皮病因子，包括烟酸（nicotinic acid)和烟酰胺(nicotinamide)，属吡啶衍生物。分子式如下：



烟酸



烟酰胺

- 在体内与核苷酸结合，主要有：烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（nicotinamide adenine dinucleotideNAD）和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate NADP）。主要作用是脱氢酶的辅酶。

烟酰胺
(氧化型)

烟酰胺
(还原型)

氢负离子
$H:^-$

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸, NAD^+

AMP

$NADP^+$ 在 2′-
羟基含一个Ⓟ

图 11－11　烟酰胺辅酶的结构和氧化－还原状态

氢负离子($H:^-$ 一个质子同两个电子)转移给 NAD^+ 产生 NADH

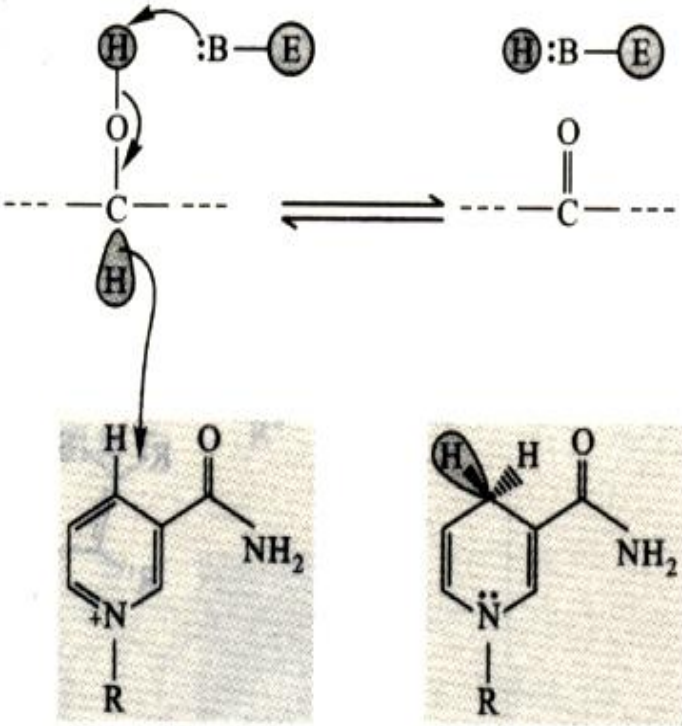


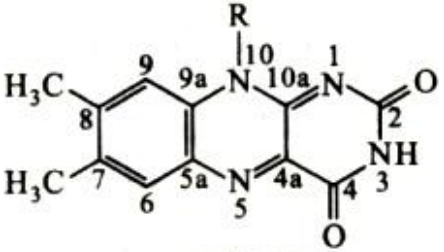
图 11－12　NAD^+ 和 $NADP^+$ 参加两个电子的转移反应

乙醇通过氢化物转移给 $NAD(P)^+$
被氧化成酮或者醛

（三）维生素B2和黄素辅酶

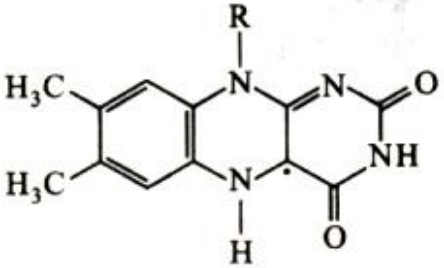
- 维生素B2 又称核黄素，化学名为异咯嗪衍生物，在体内的形式是黄素单核苷酸（Flavin Mononucleatide FMN）和黄素腺嘌呤二核苷酸(Flavin Adenine Dinucleatide FAD)。
- 　是体内非常重要的辅酶，可以是氧化酶的辅酶也可以是脱氢酶的辅酶。促进糖、脂、蛋白质的代谢。对维持皮肤，粘膜及视觉正常均有一定作用。VB2耐热、对酸稳定对碱不稳定，见光易分解。VB2广泛存在动物的肝脏、蛋黄及植物中。

氧化型
λ_{max}=450 nm
(黄色)

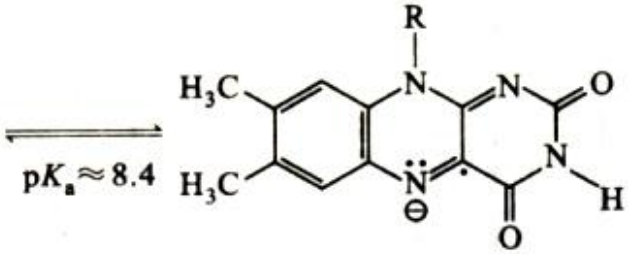


FAD 或 FMN

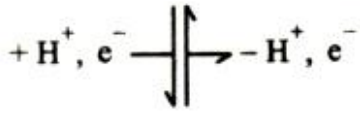
半醌型
λ_{max}=570 nm
(蓝色)



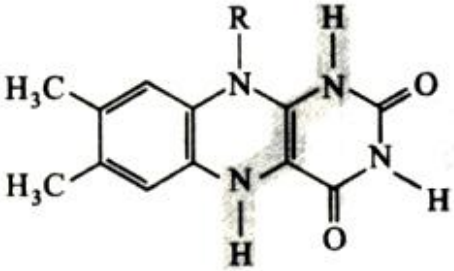
FADH 或 FMNH



半醌负离子
λ_{max}=490 nm
(红色)



还原型
(无色)



$FADH_2$ 或 $FMNH_2$

图 11－15　FAD 和 FMN 的氧化还原态

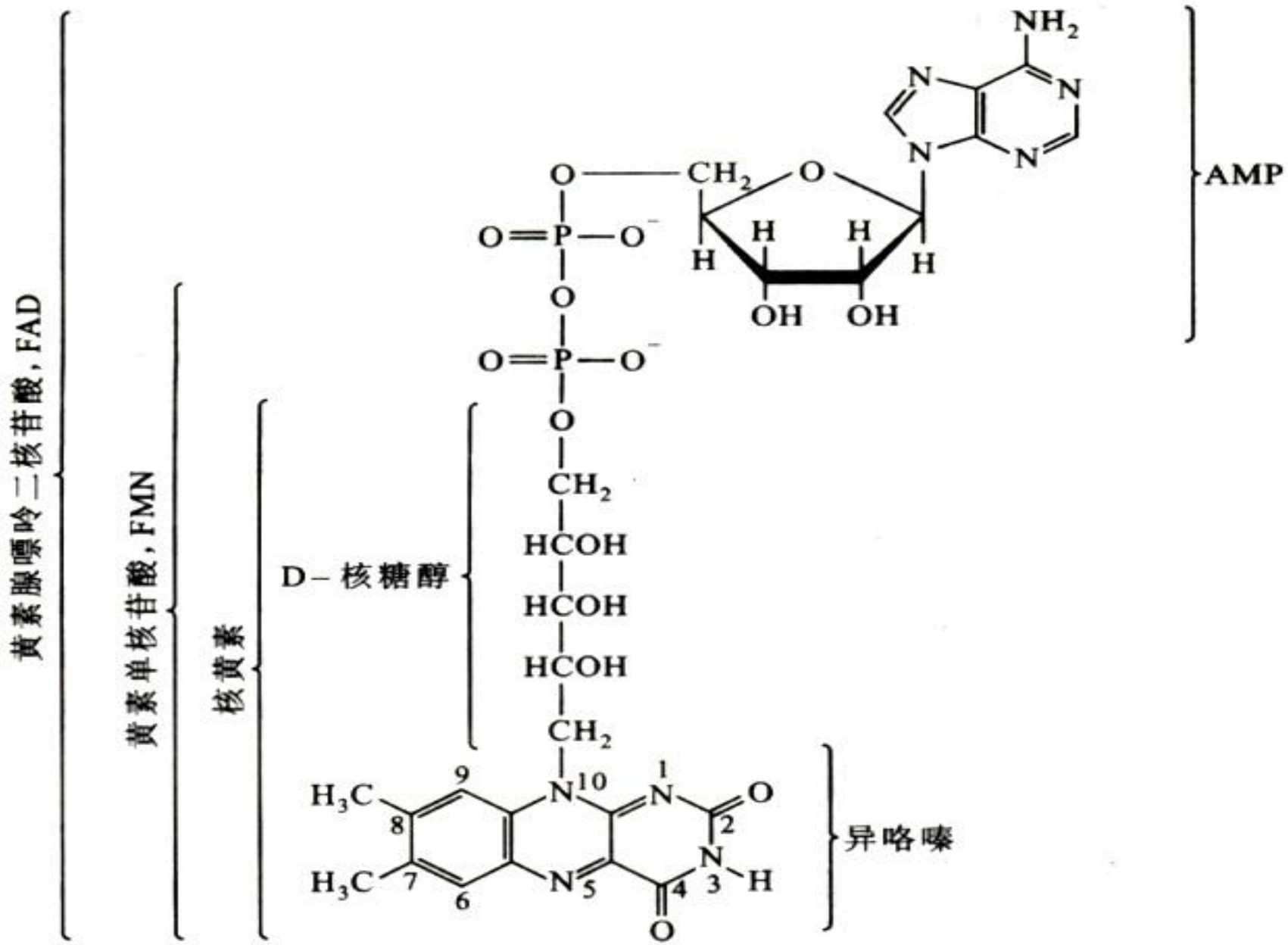


图 11－14　核黄素、黄素单核苷酸(FMN)和黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)的结构

（四）泛酸和辅酶A

- 泛酸 又称遍多酸，广泛存在生物界。泛酸是辅酶A（CoenzymeA CoA）的结构成分。
- 辅酶A在体内的主要作用是传递酰基的作用。是各种酰化反应的辅酶。泛酸存在于动物内脏、蛋、谷类、花生、豆类等尤其蜂王浆含量丰富。CoA常作为各种疾病以治疗的辅助药物。

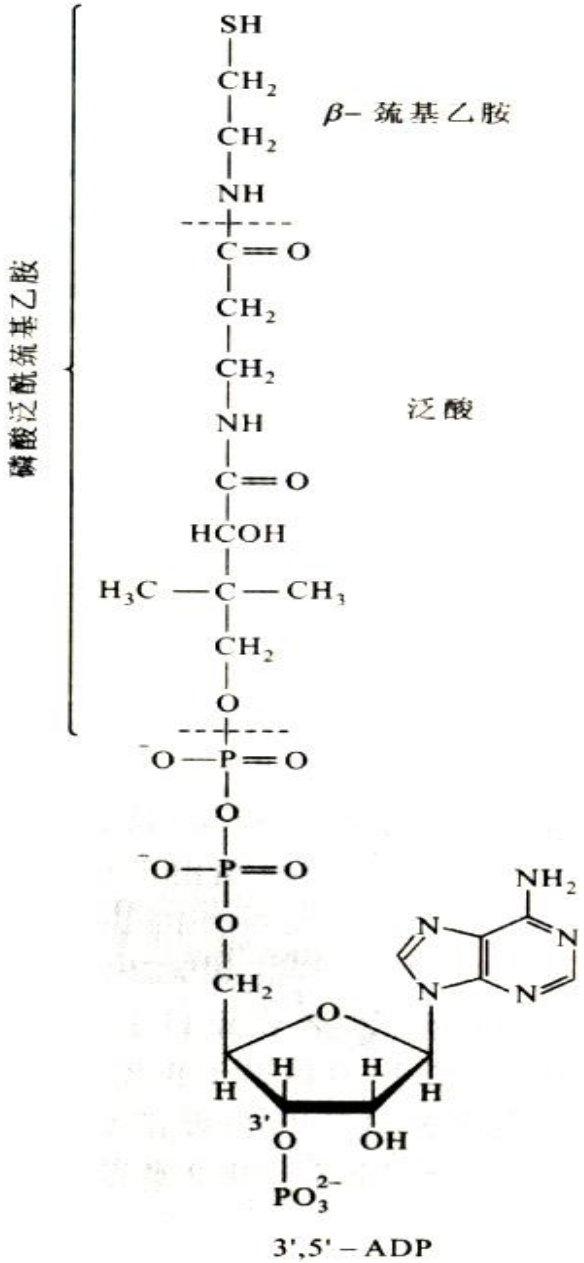


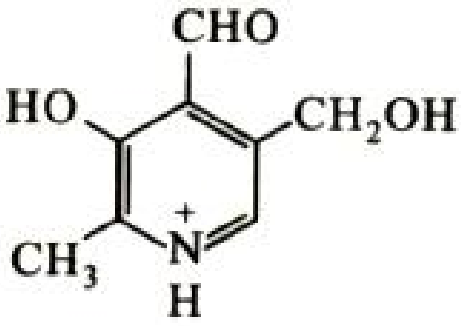
图 11－16 辅酶 A 的结构

酰基同 β－巯基乙胺部分的－SH 基形成硫酯键

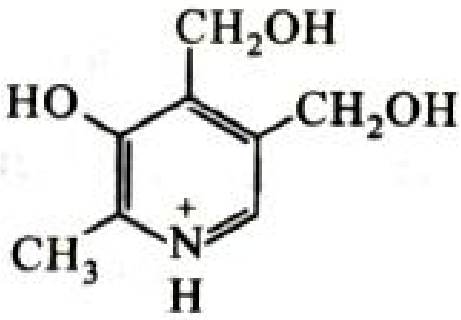
（五）维生素B6和磷酸吡哆醛

- 维生素B6 又称抗皮炎素，抗糙皮因子。

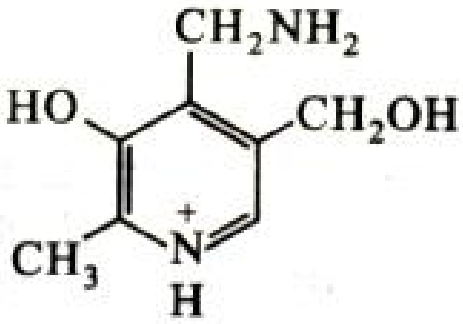
  具有抗皮炎作用。化学结构是吡啶的衍生物，有三种结构类似物：吡哆醛、吡哆胺和吡哆醇。在体内，它们是以磷酸酯形式存在。称为磷酸吡哆醛（pyridoxal-5-phosphate PLP）或磷酸吡哆胺（pyridoxamine-5-phosphate）等。



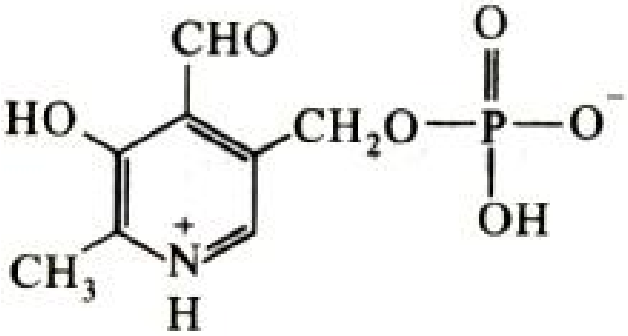
吡哆醛



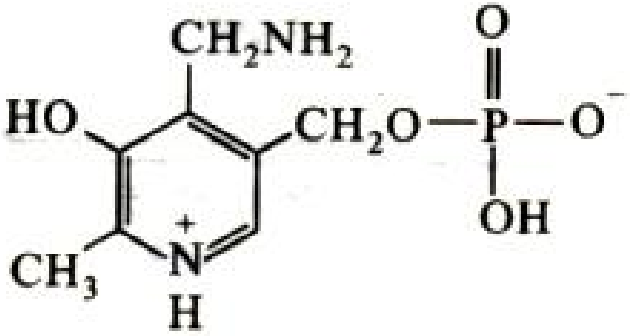
吡哆醇



吡哆胺



磷酸吡哆醛



磷酸吡哆胺

•磷酸吡哆醛在生理条件下存在互变异构形式，这对它的醛基与氨基酸的氨基结合形成Schiff碱结构十分有利。

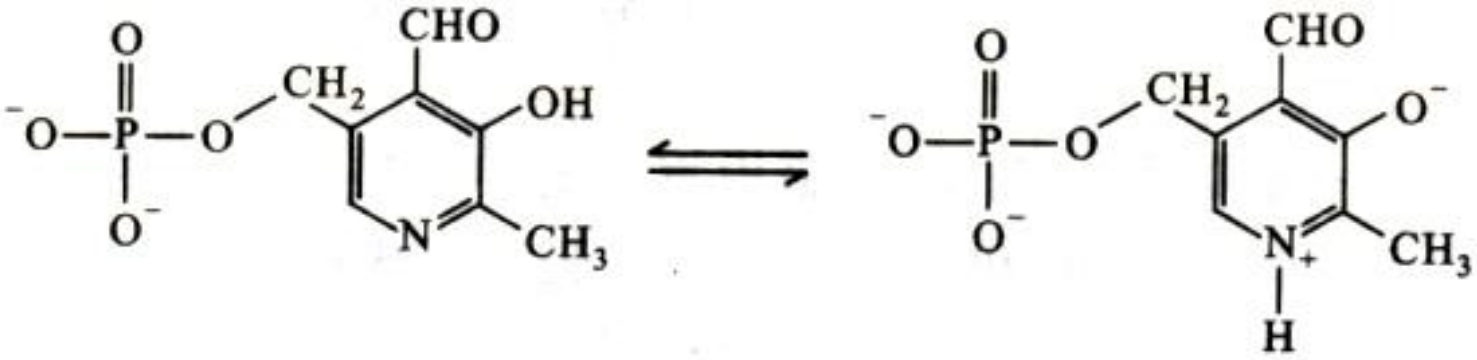
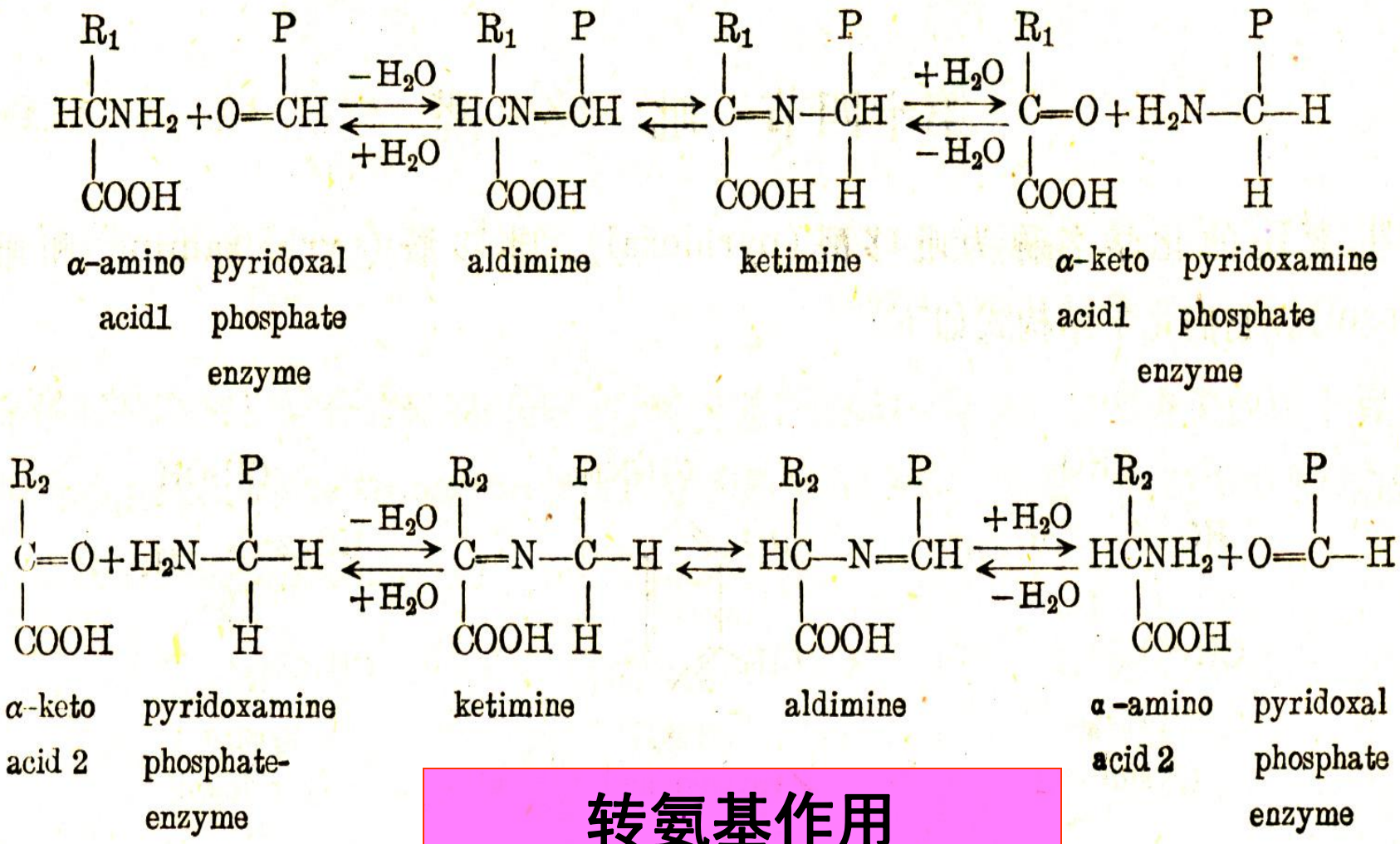


图 11－21　吡哆醛－5－磷酸(PLP)的互变异构形式

VB6在体内的作用



转氨基作用

（六）维生素B12及其辅酶

- 维生素B12 又称氰钴胺素,在体内有两种辅酶形式.5‘脱氧腺苷钴胺素(5’-deoxyadenosylcobalamine)和少量甲基钴胺素(methylcobalamine)。主要参与三种类型的反应（1）分子内重排，（2）核苷酸还原为脱氧核苷酸，（3）甲基转移。
- VB12对红细胞的成熟很重要，缺乏时会引起恶性贫血。VB12来源广泛，肉类和肝脏含量丰富。人和动物肠道微生物能合成。因此，一般不缺乏。

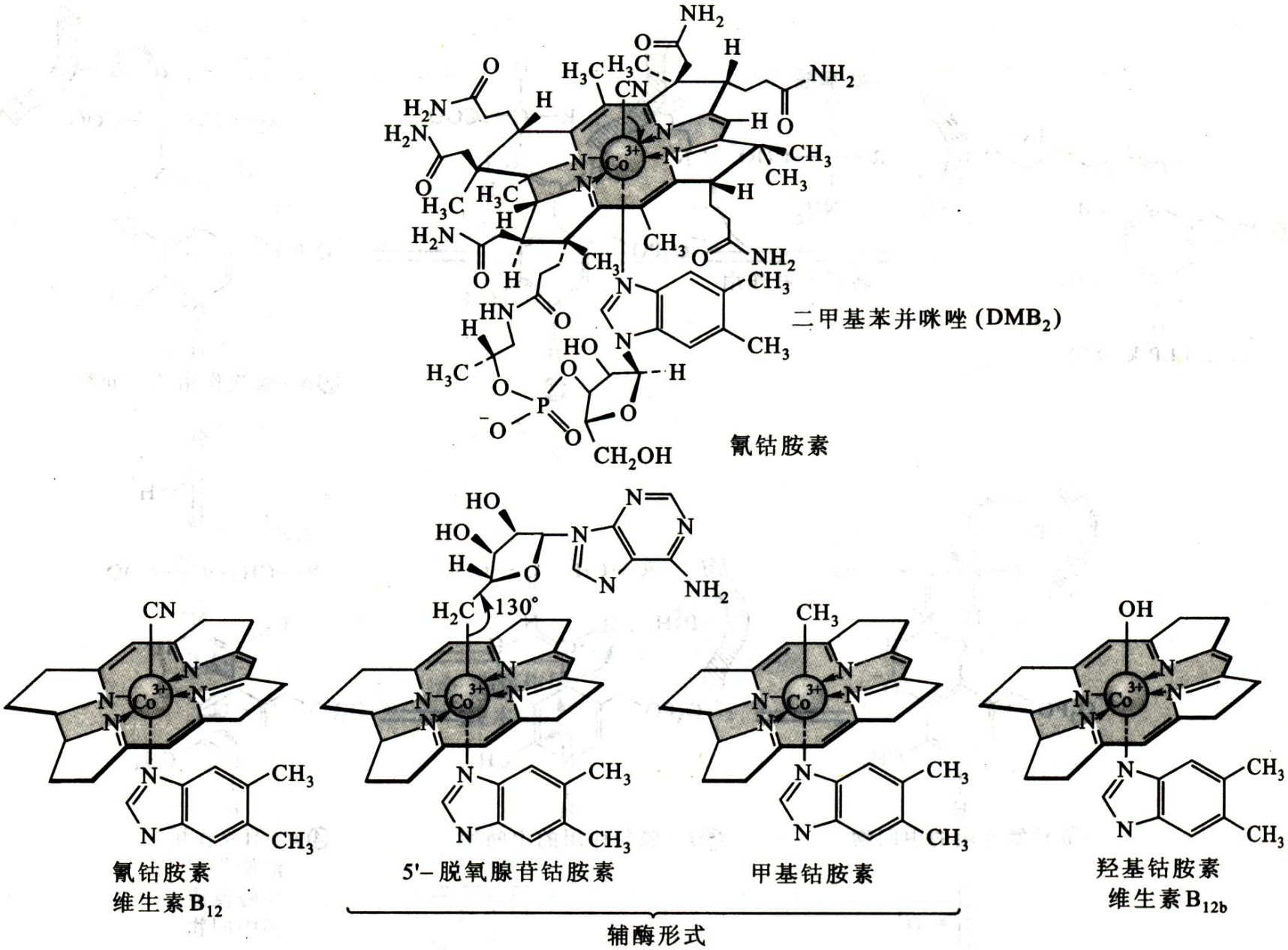


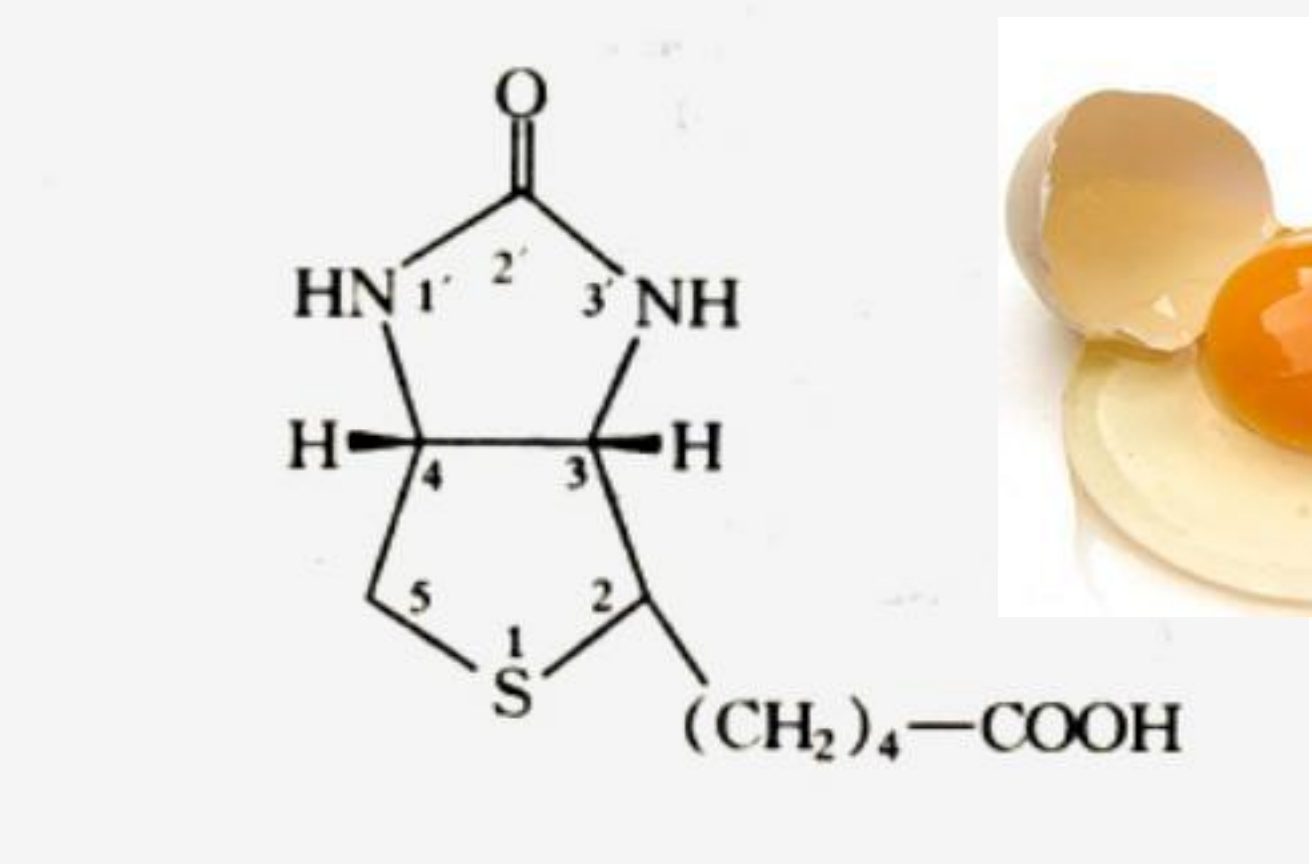
图 11－24　氰钴胺素的结构(上面)和几种维生素 B_{12} 辅酶的简化结构

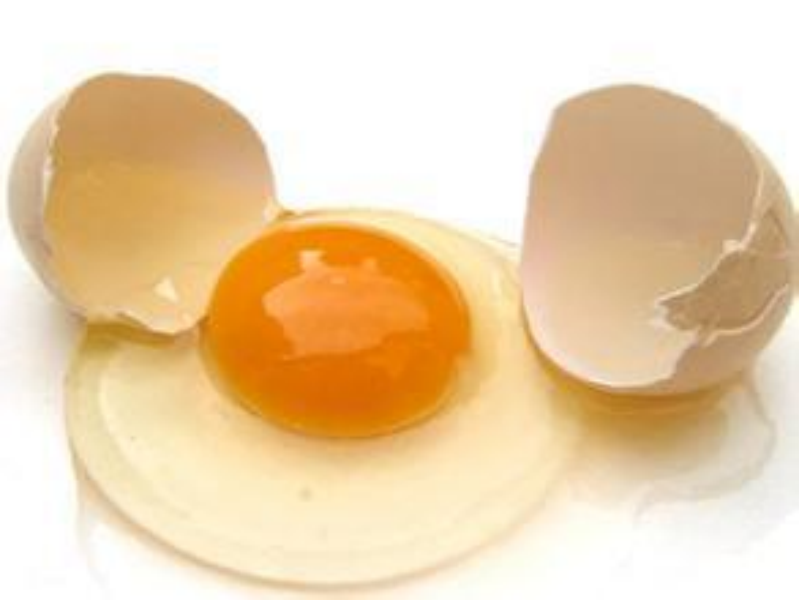
5′－脱氧腺苷钴胺素的 Co－C 键是明显的共价键但有某些离子特性

（七）生物素

- 生物素是由噻吩环和尿素结合而成的双环分子侧链上有一个戊酸。生物素是酵母或其他菌类的生长因子。在体内是羧化酶的辅及，因为他和酶蛋白是以共价键结合的，十分紧密。可催化羧基的转移和脱羧。
- 生物素在动植物中分布广泛，肝脏、肾、蛋黄、蔬菜等含量丰富。人体一般不缺乏。生鸡蛋清中含有抗生物素蛋白，长期使用生鸡蛋或长期注射抗生素可导致生物素缺乏。缺乏生物素表现为鳞状皮炎，舌头味乳头萎缩，肌肉疼痛等。

生物素结构





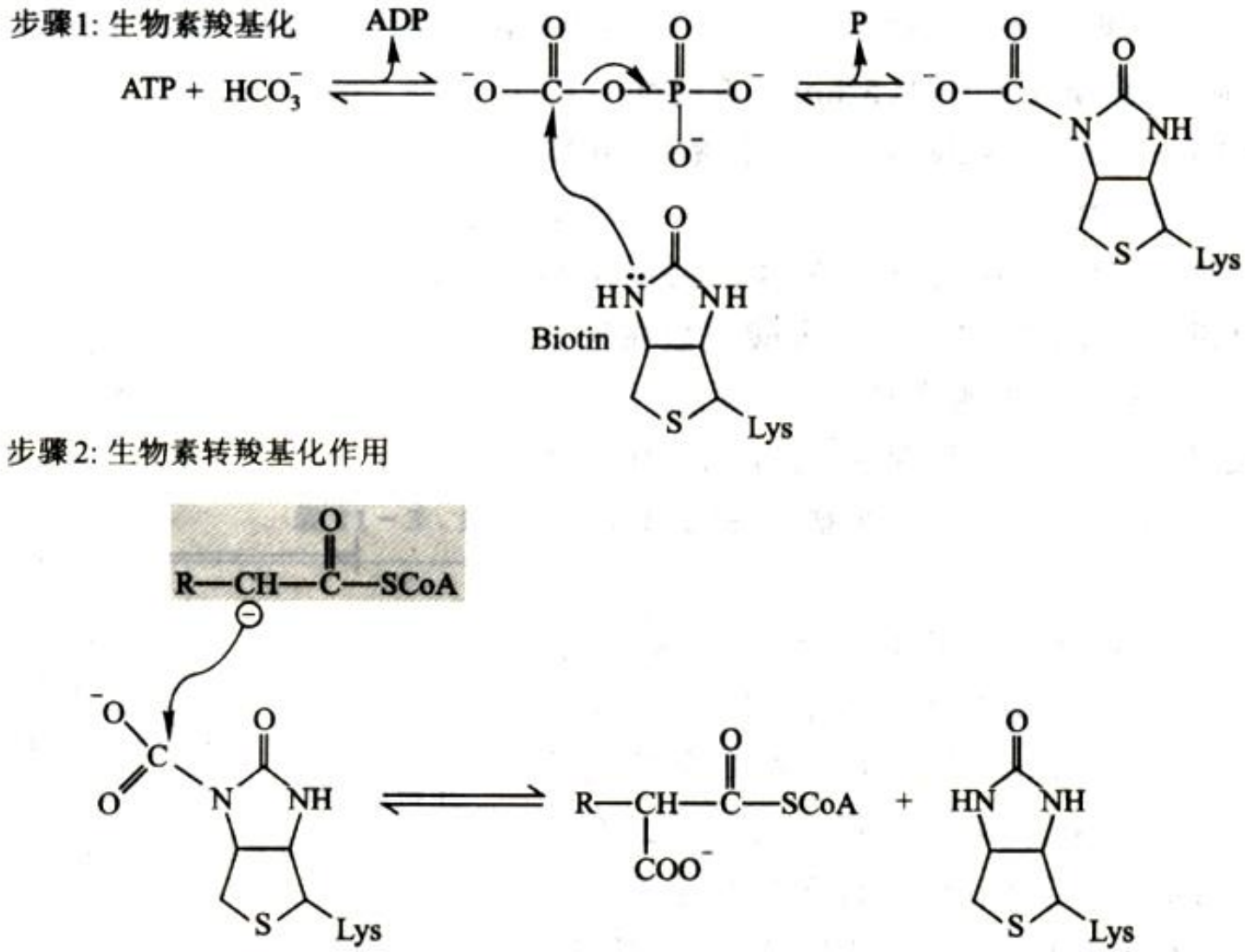


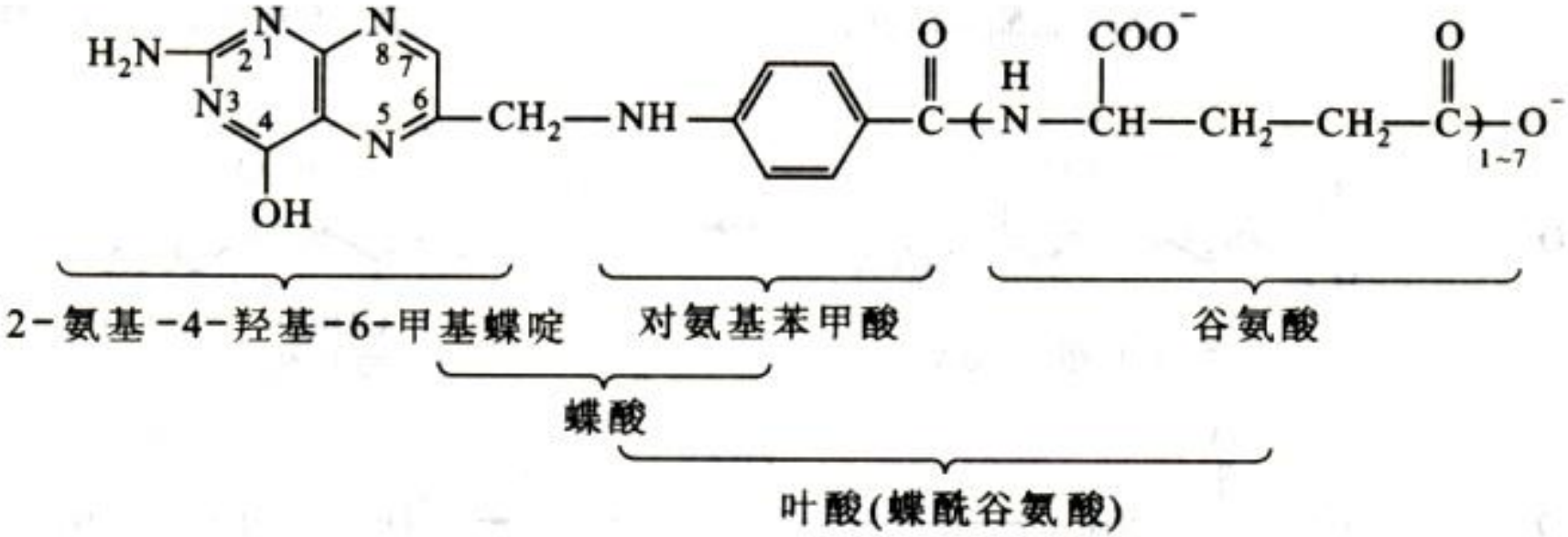
图 11－29　为了羧基化反应，碳酸氢盐通过形成 *N*－羧基生物素被活化

ATP 驱动反应向前，瞬间形成羰基－磷酸中间体(步骤 1)。在一个典型的依赖于生物素的反应中，亲核攻击 *N*－羧基生物素的羧基碳——一种转羧基化作用，产生羧基化产物(步骤 2)

（八）叶酸及四氢叶酸

- 叶酸（folic acid）在绿叶中含量丰富，称为叶酸。化学名称为蝶酰谷氨酸（pteroyl glutamate acid）。
- 　在体内以四氢叶酸（tertrahydrofolate THF）为辅酶形式。是一碳单位的载体和转运体。缺乏THF可使细胞分化和快速生长受阻。孕期缺乏THF使母体贫血，胎儿发育受阻。一般不易缺乏。

四氢叶酸的结构



THF转移一碳单位

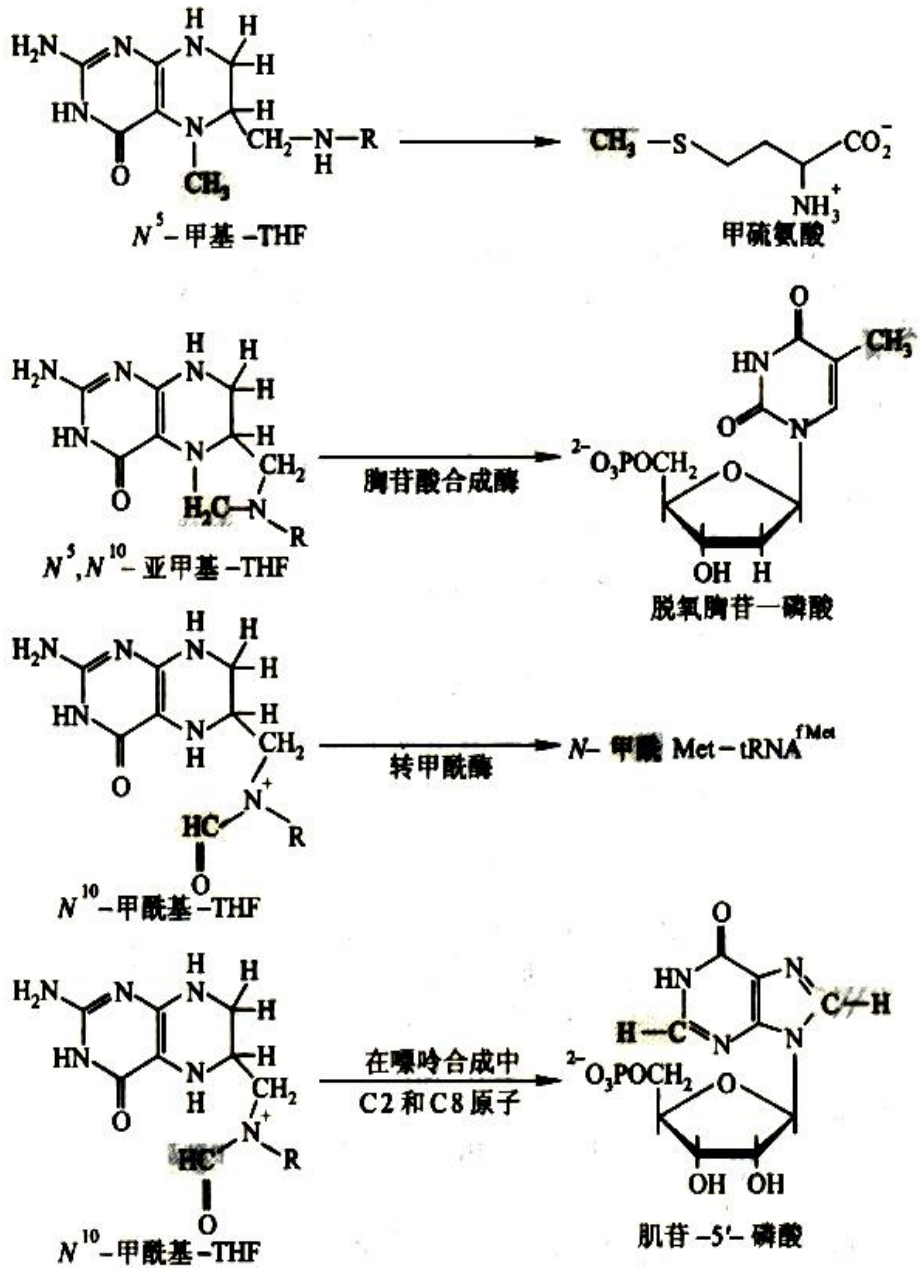
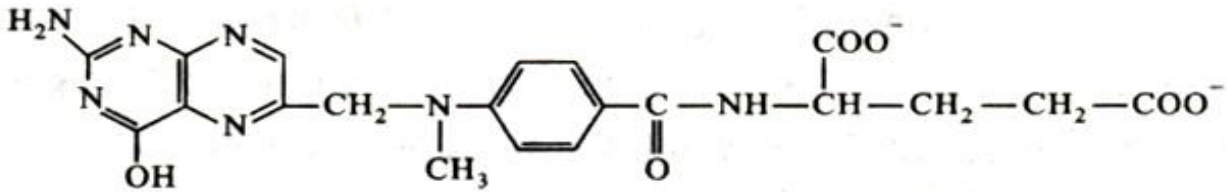
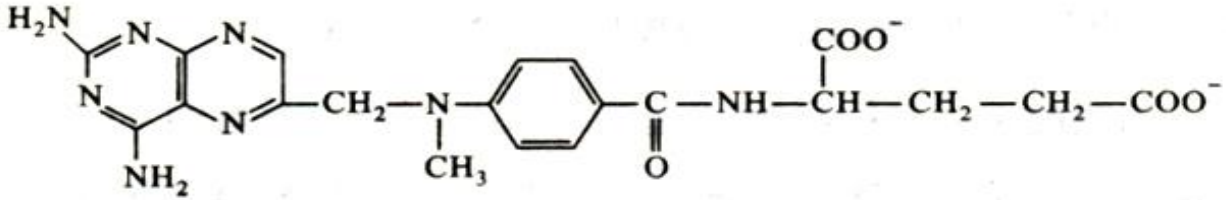


图 11-32 被 THF 形式催化的某些典型的一碳转移反应

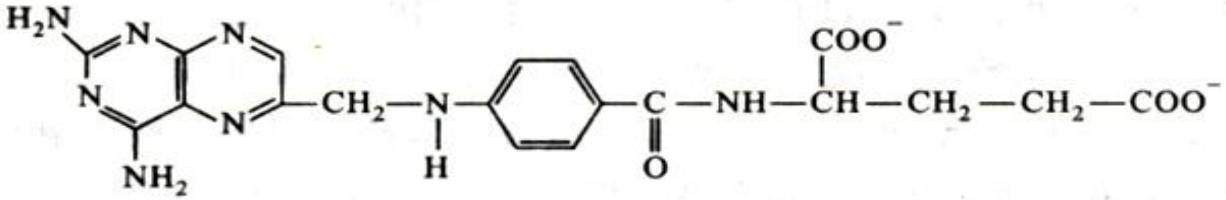
THF的类似物，可与THF竞争酶的活力位，抑制酶活力，使细胞快速生长受阻，这些一般是抗癌药。



羟甲蝶呤 (methopterin)



氨甲蝶呤 (methotrexate)



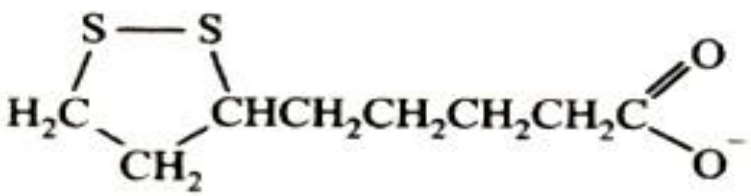
氨基蝶呤 (aminopterin)

图 11－33　二氢叶酸还原酶的抑制剂是肿瘤生长的有效抑制剂

（九）硫辛酸

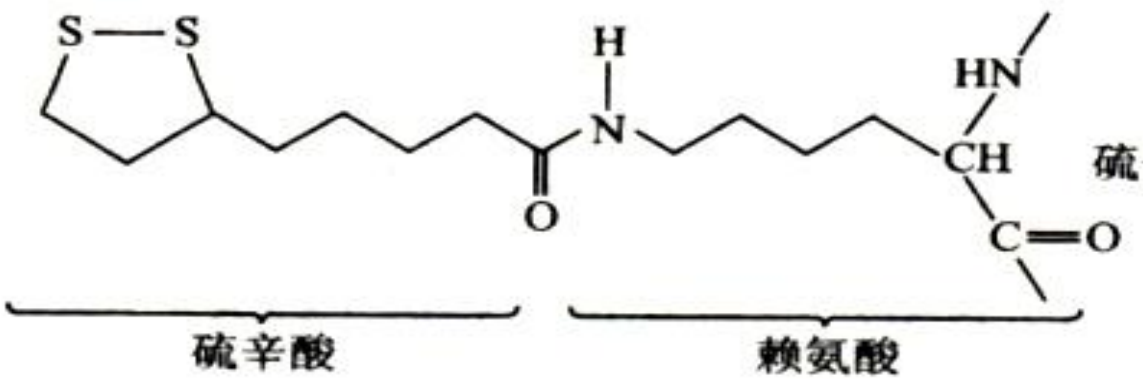
- 硫辛酸不是维生素一类，但它是很重要的辅酶。硫辛酸是一个含有巯基，经闭环后形成的二硫环辛酸。它是酰基的载体，存在于丙酮酸多酶复合体或其他需要转酰基的多酶复合体中。

硫辛酸的结构



硫辛酸(氧化型)

硫辛酸(还原型)



硫辛酰胺复合物

图 11－34　氧化型和还原型硫辛酸以及硫辛酸－赖氨酸偶联物的结构

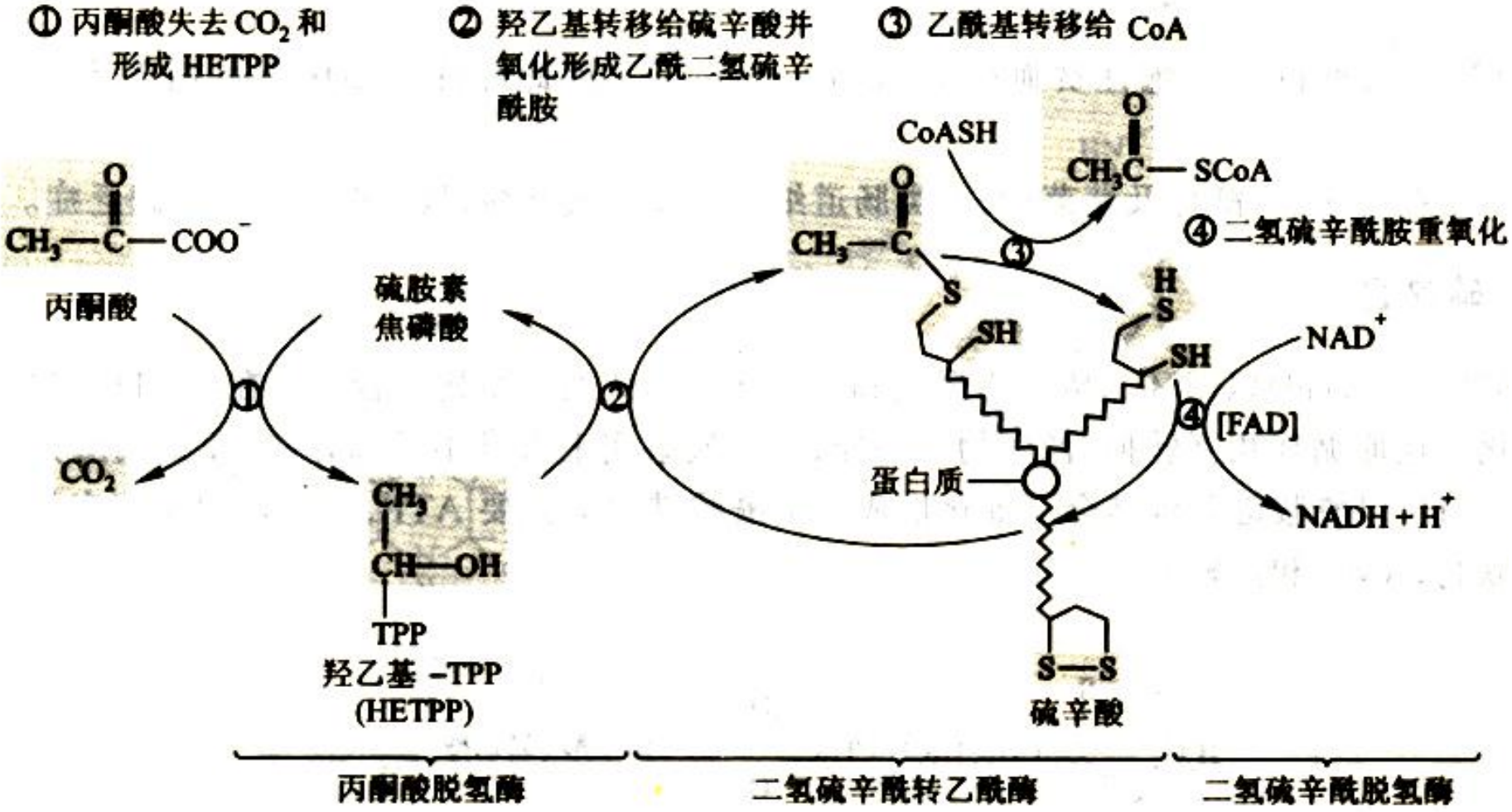


图 11－35　丙酮酸脱氢酶反应机制

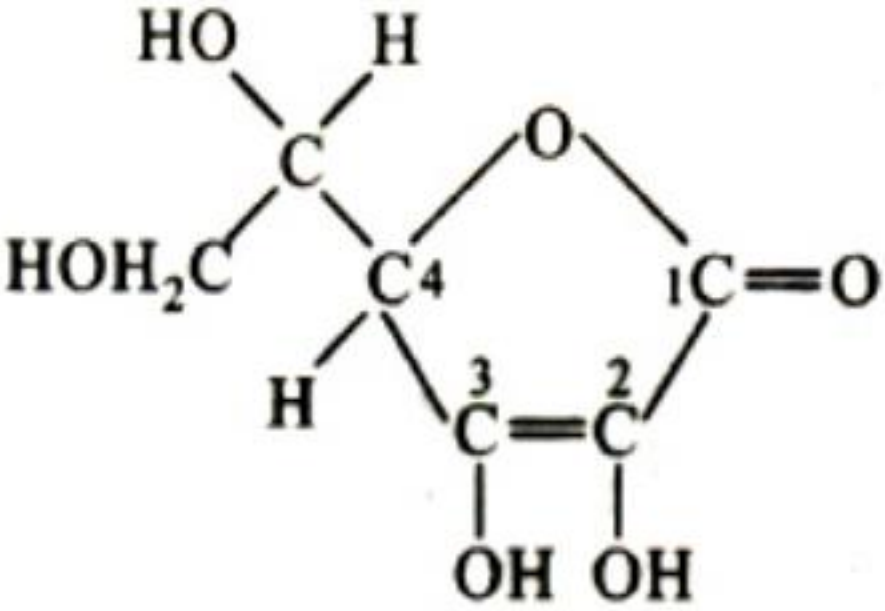
丙酮酸脱羧产生羟乙基－TPP(步骤 1)，在步骤 2 中转移二碳单位给硫辛酸，随后在步骤 3 中形成乙酰－CoA，在步骤 4 反应中硫辛酸重新氧化

（十）维生素C

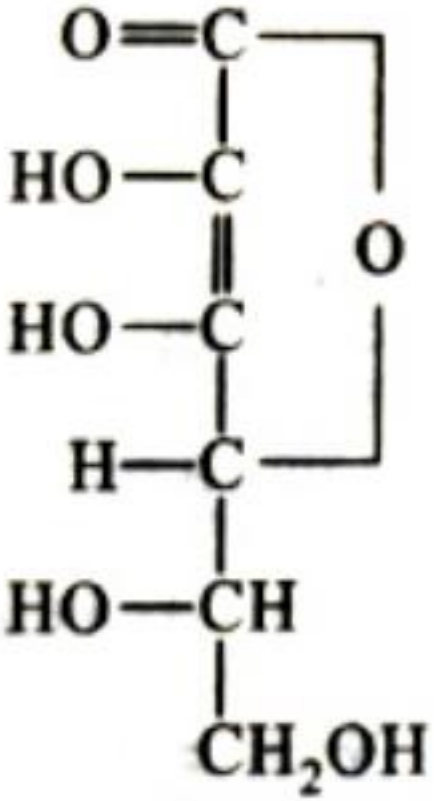
- 维生素C 又称抗坏血酸（ascorbic acid），VC 是含有六碳的酸性多羟化合物。Vc于1928年分离得到。Vc广泛存在动植物界，只有少数种类脊椎动物不能合成其中包括人和灵长类、豚鼠、一些鸟类和某些鱼类。必须从食物中获得。

- Vc是很强的还原剂，在体内有如下功能：
- 1、Vc参与体内的氧化还原反应。
- （1）维持巯基的还原状态和谷胱甘肽的还原状态，有解毒的作用。
- （2）VC有还原高铁Hb为Hb，恢复输氧能力。
- （3）Vc促进肠道对铁的吸收。并使血中的三价铁还原为二价铁。
- （4）Vc可保护其他维生素免遭氧化。

Vc的结构



或



2、Vc参与体内多种羟化反应

（1）Vc参与胶原蛋白的合成

（2）Vc与胆固醇的代谢

（3）Vc参与芳香族氨基酸代谢

3、Vc的其他功能

（1）防止贫血

（2）增强免疫

（3）有助于脱敏

图 11－38　维生素 C 与谷胱甘肽的氧化还原反应

Vc的生物合成过程

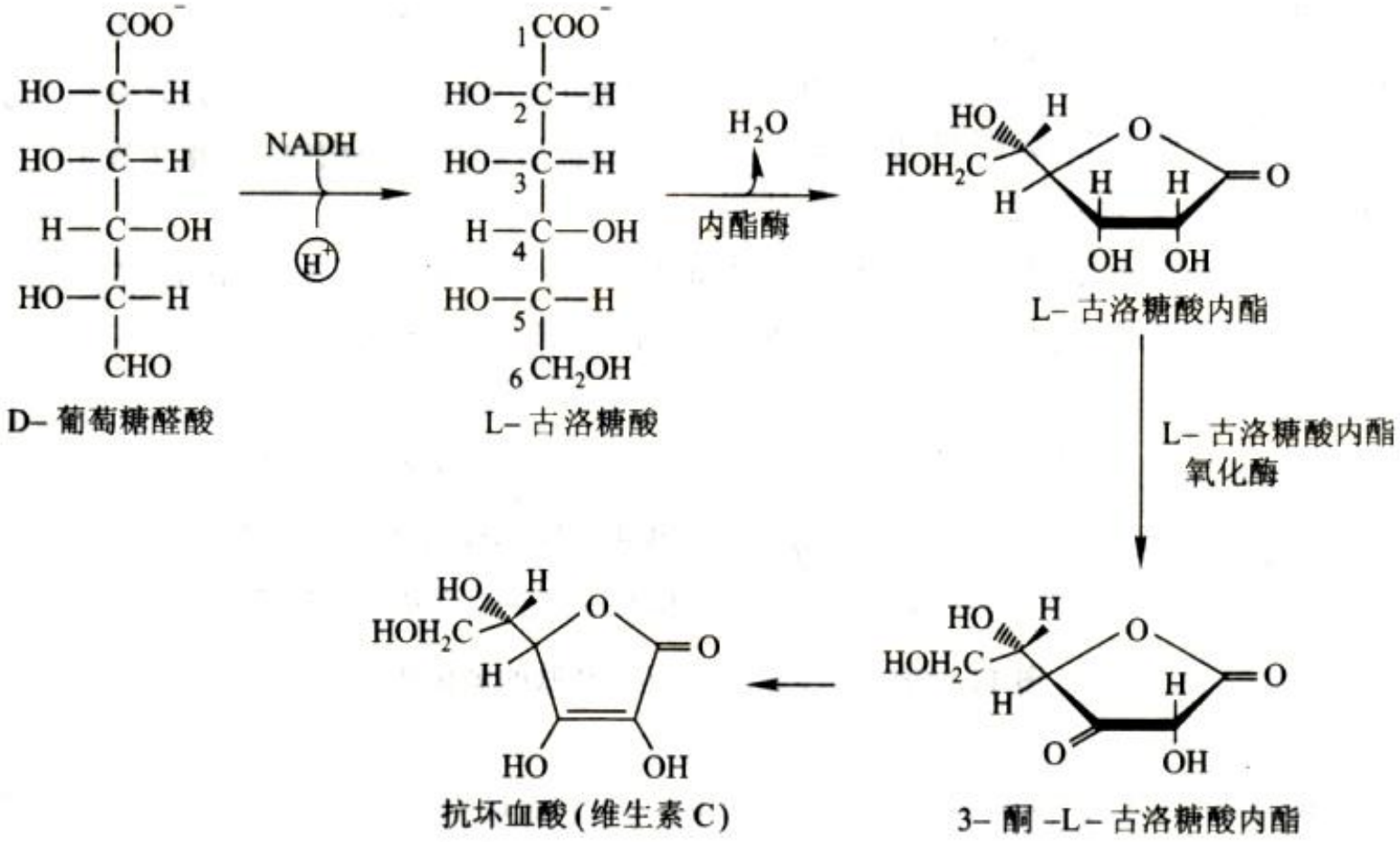


图 11－36　由葡萄醛酸合成抗坏血酸

肝脏产生 L－古洛糖酸－γ－内酯氧化酶的动物能合成抗坏血酸，而人类缺少这种酶

四、作为辅酶的金属离子

- （一）概论
- （二）金属酶类与金属激活酶类
- （三）含铁酶类
- （四）含铜酶类
- （五）含锌酶类
- （六）其他金属酶类

（一）概论

- 除维生素外，人与动物在生长发育过程中需要一些无机离子和化学元素。其中包括两大类：大量需要的元素和微量元素。
- 1、 大量需要的元素： Ca、Mg、Na、K、P、S、Cl等。

  每日需要量达到克以上。

  2 、微量元素：微量元素每日的需求量以毫克或微克计算。它们一般在体内的作用是酶的辅助因子。以下15种金属是体内必需的。还有些目前功能不清。金属离子参与多种反应，体内大约有三分之一的酶需金属离子参加。研究金属离子在体内的作用是很重要的。

微量元素的作用

表 11－7　微量元素及其生物化学功能

元　　素	生物化学功能的例子
铁	血红素酶(过氧化氢酶,细胞色素氧化酶)的辅基
碘	甲状腺激素结构中需要
铜	细胞色素氧化酶的辅基
锰	精氨酸酶和其他酶的辅因子
锌	脱氢酶类,DNA 聚合酶,碳酸酐酶的辅因子
钴	维生素 B_{12} 的组分
钼	黄嘌呤氧化酶的辅因子
硒	谷胱甘肽过氧化物酶和其他酶类的辅因子
钒	硝酸还原酶的辅因子
镍	脲酶的辅因子

表 11－8　生物化学功能还不清楚的微量元素

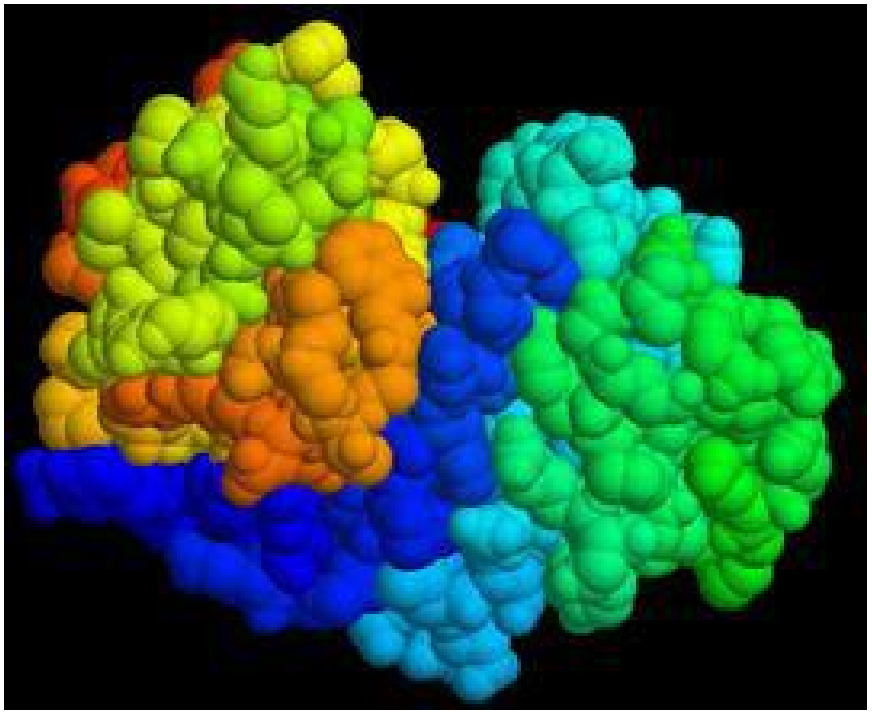
元　　素	明显的作用
铬	血糖的适当利用
锡	骨的形成
氟	骨的形成
硅	结缔组织和骨的形成
砷	不清楚

（二）金属酶类与金属激活酶类

- 将需要金属的酶，按金属作用的不同可分为金属酶类和金属激活酶类。金属酶一般金属作为酶的辅基结合在酶分子中。如果金属从酶分子上脱落下来酶就会失去活性。金属激活酶类是在反应的过程中，由金属存在的情况下酶的活性大大可以提高。

（三）含铁酶类

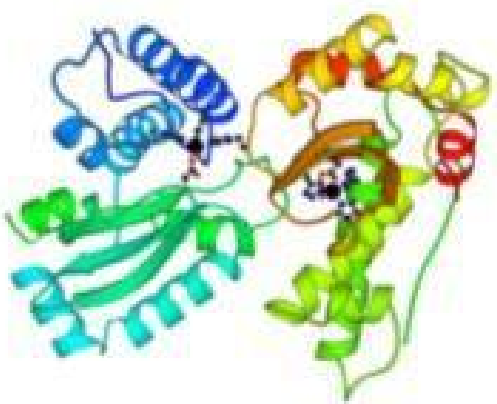
- 铁在体内参与多种化合物的组成，如Hb、Mb、细胞色素系列、铁硫蛋白、铁还氧蛋白、铁蛋白等等。参与的酶有：细胞色素氧化酶、铁硫酶等。



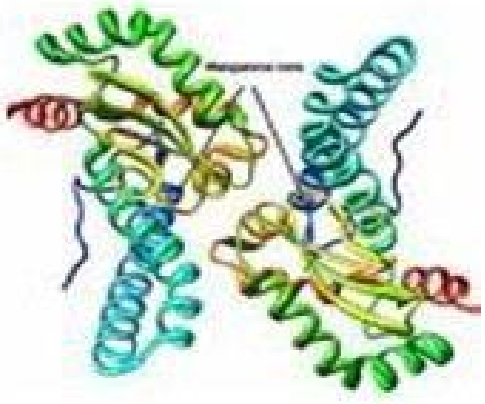
（四）含铜酶类

- 许多含铜的酶属于羟化酶和氧化酶类，它们常与氧在一起参与反应。铜在细胞色素氧化酶的催化活性中起很重要的作用。下面表中是铜参与的酶类：

Cuzn-SOD 结构



Fe-SOD 结构



Mn-SOD 结构

表 11-9 含铜金属酶

酶	来　源	相对分子质量/10^3	每分子的铜原子数
抗坏血酸氧化酶(ascorbic acid oxidase)	南瓜	140	8
血浆铜蓝蛋白(ceruloplasmin)	血浆	134	6~7
细胞色素 c 氧化酶(cytochrome c oxidase)	线粒体	340	1
二胺氧化酶(diamine oxidase)	肾	185	2
多巴胺-β-羟化酶 (dopamine-β-hydroxylase)	肾上腺	290	2
D-半乳糖氧化酶(D-galactose oxidase)	真菌	60	1
漆酶(laccase)	漆树	120	6
赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase)	鸡主动脉和软骨	60	1
超氧化物歧化酶(superoxide dismutase)	肝	34	2
尿酸酶(uricase)	肝	12	1

（五）含锌酶类

- 体内大约有300种以上的酶类需要锌。是目前唯一在六大类酶中都发现存在的金属。作为酶的辅助因子锌是最通用的金属。锌一般都在酶的活性中心，下面是部分含锌的酶类：

表 11-10 含锌金属酶

酶	来源	相对分子质量/10^3	每分子的锌原子数
醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase)	酵母	150	4
醇脱氢酶(alcohol dehydrogenase)	马肝	84	4
碱性磷酸酯酶(alkaline phosphatase)	大肠杆菌	80	4
碳酸酐酶(carbonic anhydrase)	红血球	30	1
羧肽酶 A(carboxypeptidase A)	胰	34.6	1
羧肽酶 B(carboxypeptidase B)	胰	34.3	1
谷氨酸脱氢酶(glutamic dehydrogenase)	牛肝	1000	2~6
亮氨酸氨肽酶(leucine aminopeptidase)	猪肾	300	4~6
中性蛋白酶(neutral protease)	枯草杆菌	44.7	1~2
嗜热菌蛋白酶(thermolysin)	嗜热芽孢杆菌	37.5	4

（六）其他金属酶类

- 1、精氨酸酶：含有金属锰作为辅基。
- 2、鸡肝丙氨酸脱羧酶：含有四个亚基每一亚基含有一个锰。
- 3、谷胱甘肽氧化酶：含硒
- 4、黄嘌呤氧化酶：含钼
- 5、硝酸还原酶：含钒
- 6、脲酶：含镍
- 某些植物中有的酶需要铝、硼等元素。

提要

第二节 激素

一、概述

二、激素的合成与分泌

三、重要激素举例

四、激素的作用机制研究

五、激素分泌的调节

六、植物激素

七、昆虫激素

一、概述

- （一）激素的分泌
- （二）激素的化学本质

概述

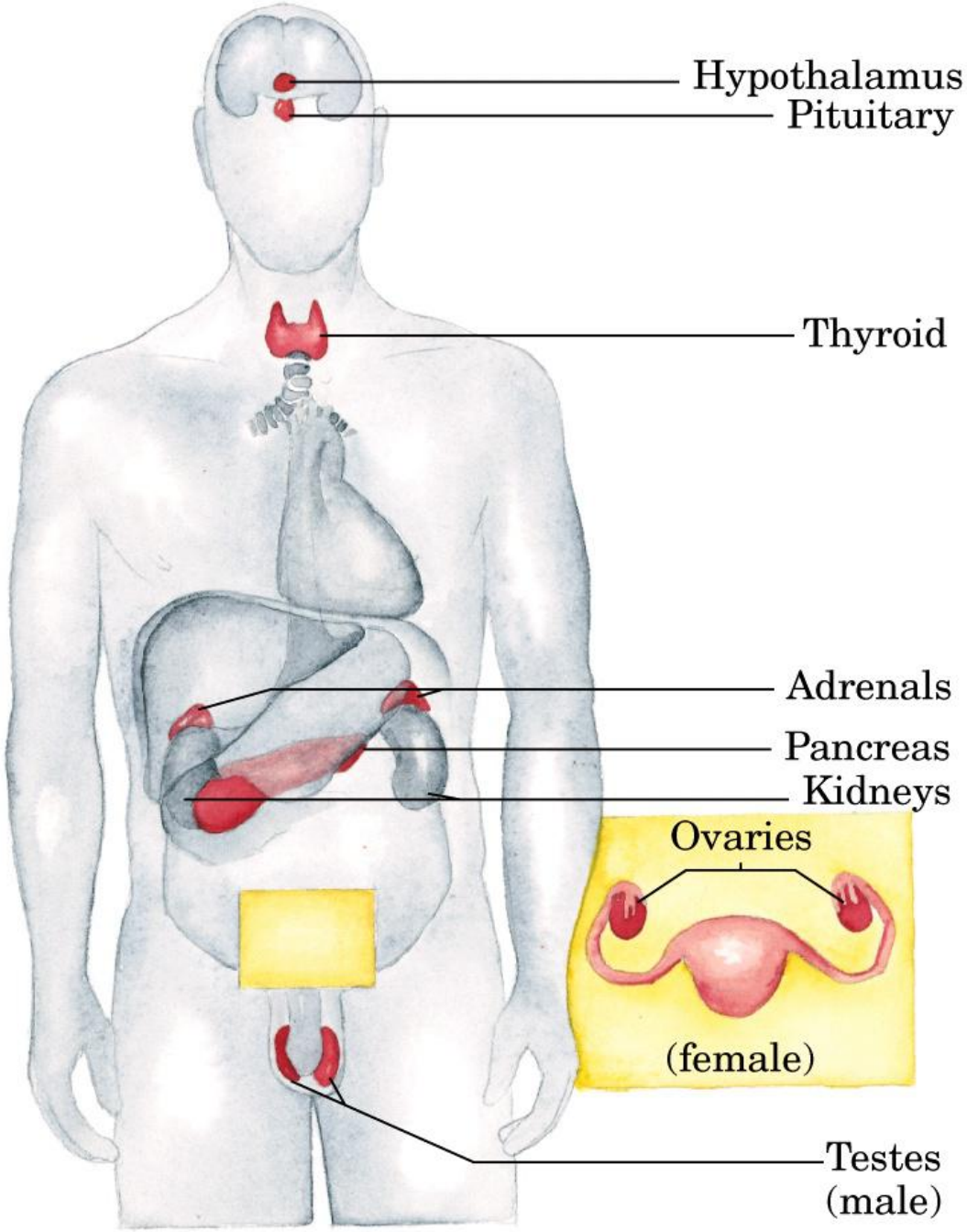
- 激素（hormones）一词于 1904年首先由Bayliss.W及 Starling E提出，是生物体内特殊组织或腺体产生的，直接分泌到体液中（若是动物，则指血液、淋巴液、脑脊液、肠液），通过体液运送到特定作用部位，从而引起特殊激动效应（调节控制各种物质代谢或生理功能）的一群微量的有机化合物一因此，也可以把这类化学物质看作是生物体内的“化学讯息”。

- 多年来人们对激素的结构与功能进行了较广泛的研究（内分泌学），对激素的作用机制也有了一定的了解。20世纪60年代以来，大批激素的分子结构开始有了陆续报导，近年来，更深人地发现了激素与细胞膜或细胞核中受体的结合，对于激素对机体的调节作用也有了较多的研究，指出了激素的功能与酶的作用及基因的表达是密切相关的。

- 重组DNA技术的产生极大地促进了研究工作，使激素在生命现象中的重要性以及进行此研究的可行性都被提高到了一个新的水平。

（一）激素的分泌

- 激素在机体的生命活动中起着重要的作用，它促使高等生物机体的细胞及组织器官既分工，又合作，形成一个统一的整体。
- 激素的分泌量随机体内外环境的改变而增减。正常情况下，各种激素的作用是相互平衡的，但任何一种内分泌腺机能发生亢进或减退，都会破坏这种平衡，扰乱正常代谢及生理功能，从而影响机体的正常发育和健康，甚至引起死亡。


Hypothalamus
Pituitary
Thyroid
Adrenals
Pancreas
Kidneys
Ovaries
(female)
Testes
(male)

（二）激素的化学本质

根据激素的化学本质可将激素分为三类：

1、含氮类激素，包括蛋白质、多肽与氨基酸类激素。

2、甾醇类激素。

3、脂肪酸衍生物类激素

二、激素的合成

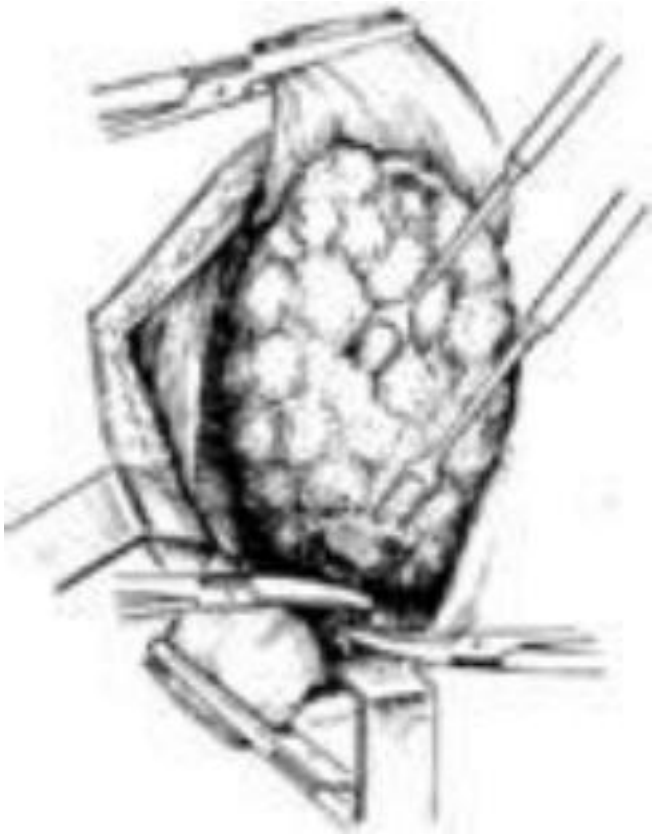
- （一）氨基酸衍生激素物合成
- （二）多肽激素合成
- （三）固醇类激素合成
- （四）脂肪族激素合成

（二）氨基酸衍生物激素的合成

以甲状腺素为例：

- 甲状腺是体内吸收碘能力最强的组织，能将体内70％～80％的碘浓集于其中。细胞内，在甲状腺过氧化物酶（thyroid peroxidase）及过氧化氢的作用下，碘离子被氧化成活性碘，活性碘与甲状腺球蛋白中的酪氨酸残基作用产生一碘酪氨酸残基，进而产生3，5一二碘酪氨酸残基。碘化酪氨酸残基之间进一步反应，并通过甲状腺球蛋白的水解进而形成三碘甲腺原氨酸T3。）及甲状腺素（T4）。

- 甲状腺球蛋白是相对分子质量约660 000的含碘糖蛋白，其中含有约120个酪氨酸残基。其分泌受垂体前叶分泌的促甲状腺激素的促进和调节，同时也直接受神经支配。



甲状腺素合成

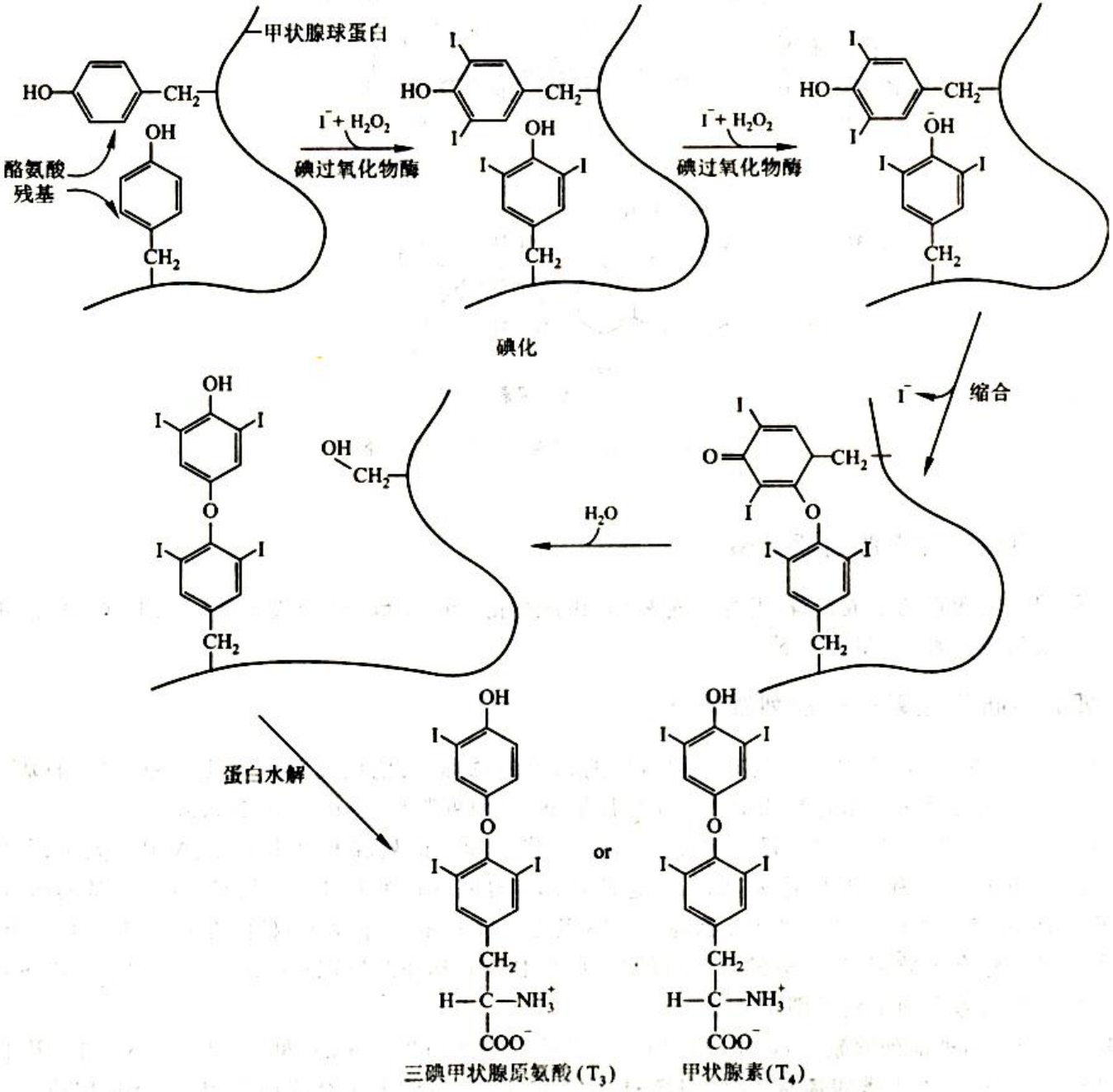


图 17－3　甲状腺素(T_4)及三碘甲状腺原氨酸(T_3)的生物合成途径

- 2. 肾上腺激素合成
- 肾上腺素及去甲肾上腺素均由酪氨酸转变而来，

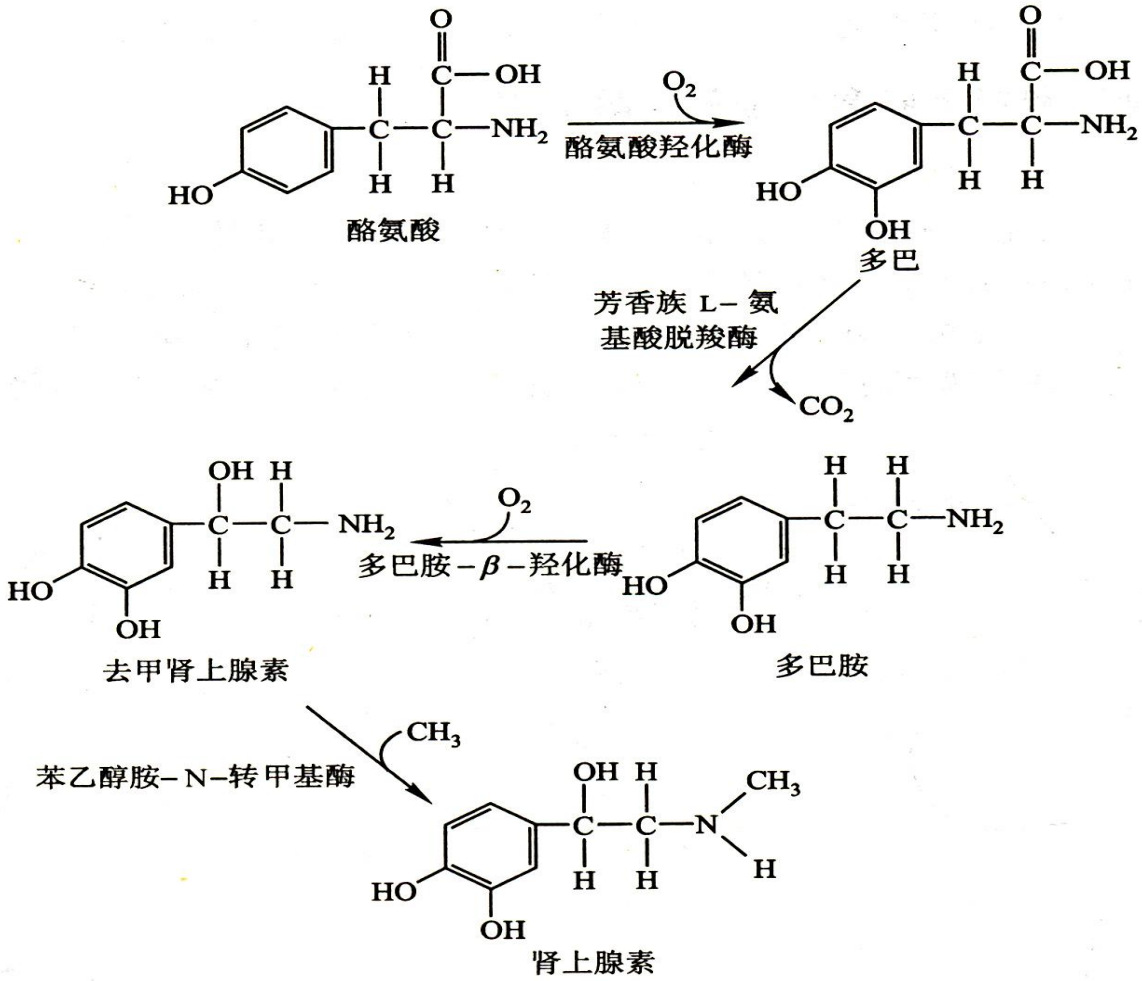


图 17－4　肾上腺素的生物合成途径

（一）多肽激素合成

- 虽然所有激素在体内的生物合成应该说都是在基因的调控之下，但就合成途径来看，大体上可以划分为两个类型：

①由激素的结构基因通过转录与翻译形成，

②通过胞内存在的酶系催化合成。许多多肽激素的前体都是较大的蛋白质，这种前体多肽激素分子称为“原激素”（prohormone）。原激素的生物活性非常低，原激素经酶解，才加工成相对分子质量较小的具生物活性的激素。

激素前体

胰岛素原：

B 链 — Arg · Arg — C 肽 — Lys · Arg — A 链

甲状旁腺素原：

延长部分 — Lys · Arg — PTH

胰高血糖素原：

胰高血糖素 — Lys · Arg — 延长部分

大胃泌素：

延长部分 — Lys · Lys — Gln — 胃泌素

促脂激素：β－MSH:

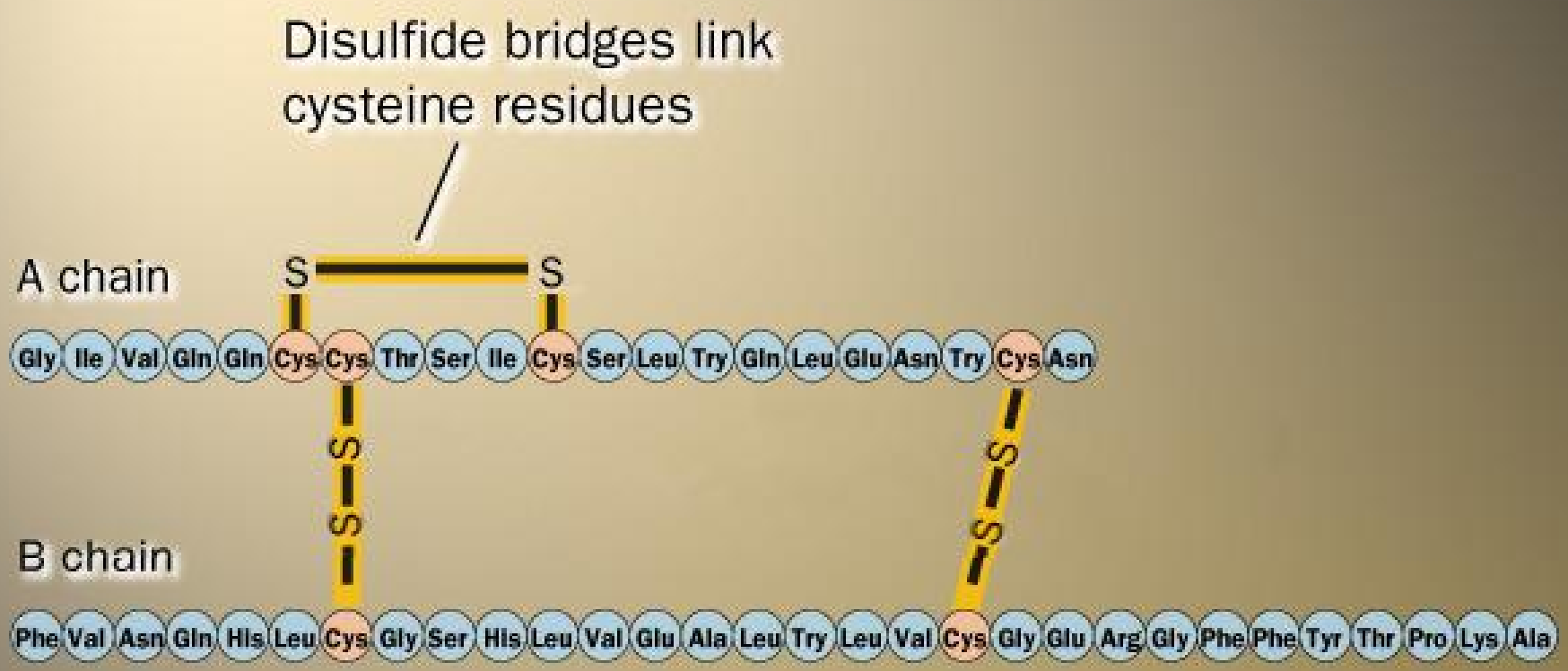
β — 延长部分－I — Lys · Lys — β－MSH — Lys · Arg — 延长部分－II

γ — Lys · Lys — β－MSH

ACTH/α－MSH

α－MSH (13) — Gly-Lys-Lys-Arg-Arg — 延长部分 (CLIP) (39)

图 17－2　几种多肽激素前体的一级结构示意


Disulfide bridges link cysteine residues
A chain
S
S
Gly Ile Val Gln Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Try Gln Leu Glu Asn Try Cys Asn
S
S
S
S
B chain
Phe Val Asn Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Try Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Lys Ala

Insulin

（三）固醇类激素合成

各种固醇类激素的生成过程，开始时都相同，由胆固醇（含27碳）转变成孕酮（含21碳），然后再由孕酮分别生成其他激素。

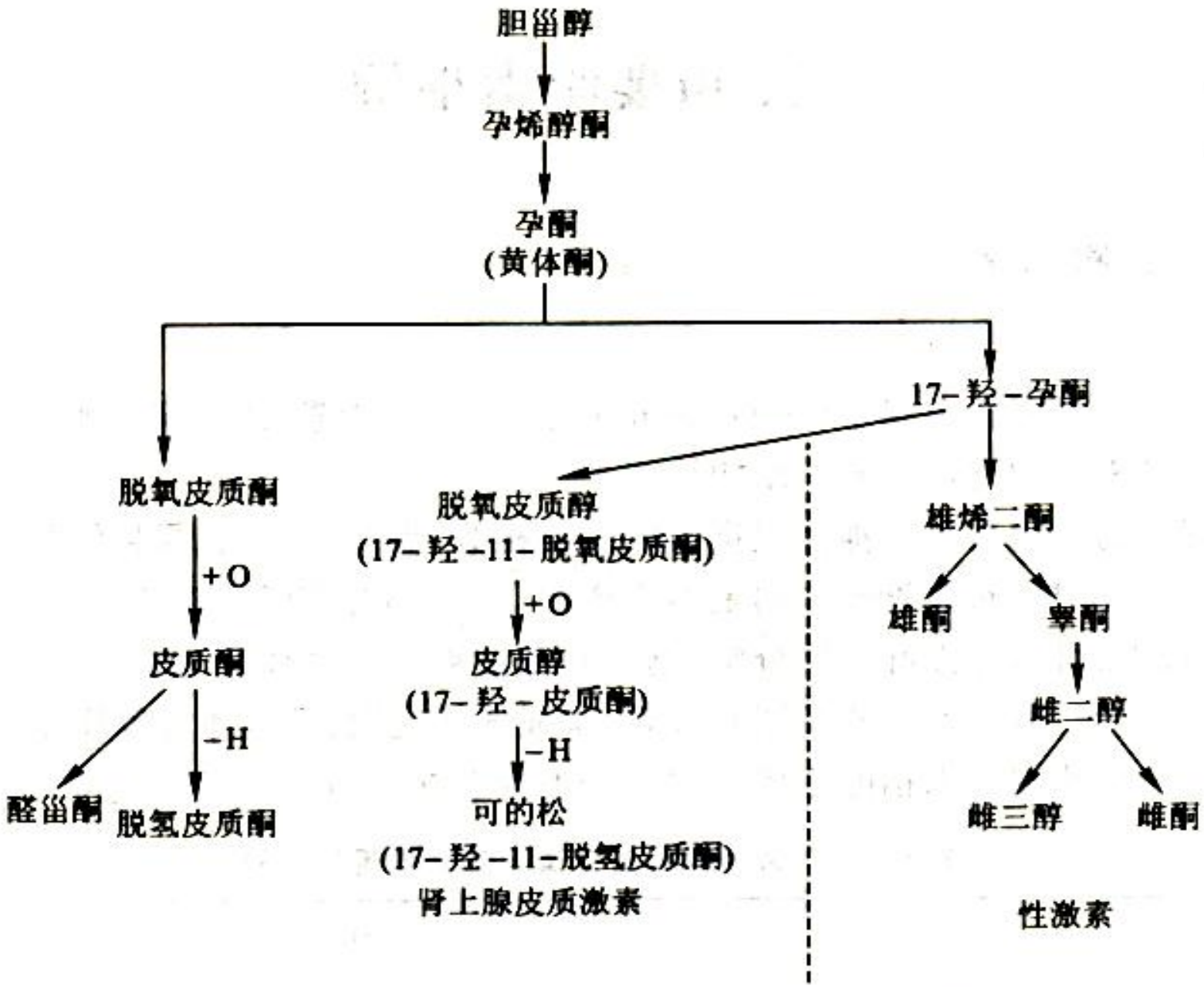


图 17-5 肾上腺皮质激素及性激素的生物合成途径

（四）脂肪族激素合成

- 前列腺素（PG）实际上是一类具有生物活性的物质的总称，目前已发现的有几十种，它们的基本结构为含有一个环戊烷及两个脂肪酸侧链的二十碳脂肪酸，即前列腺烷酸（prostanoic acid）。由于环戊烷上的不饱和键位置或取代基不同，可将已知的前列腺素分为E、F、A、B 4大类。

前列腺素

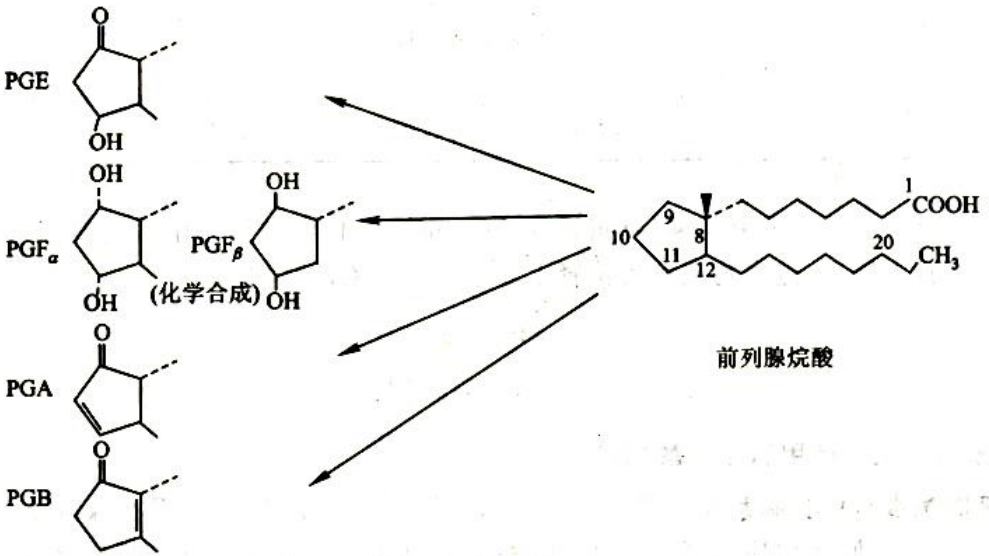


图 17－6　前列腺烷酸及各类前列腺素的结构

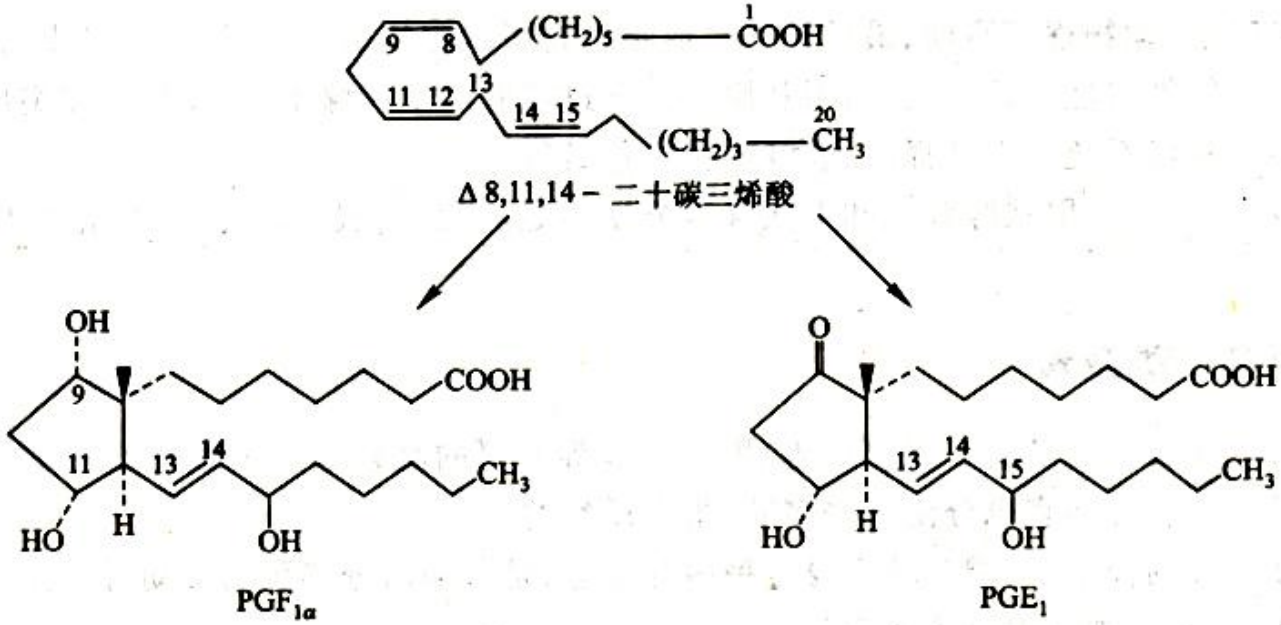


图 17－7　PGF$_{1\alpha}$及 PGE$_1$ 的生成

三、重要激素举例

- （一）氨基酸衍生物激素
- （二）重要多肽类激素
- （三）重要固醇类激素
- （四）脂肪族激素

（一）氨基酸衍生物激素

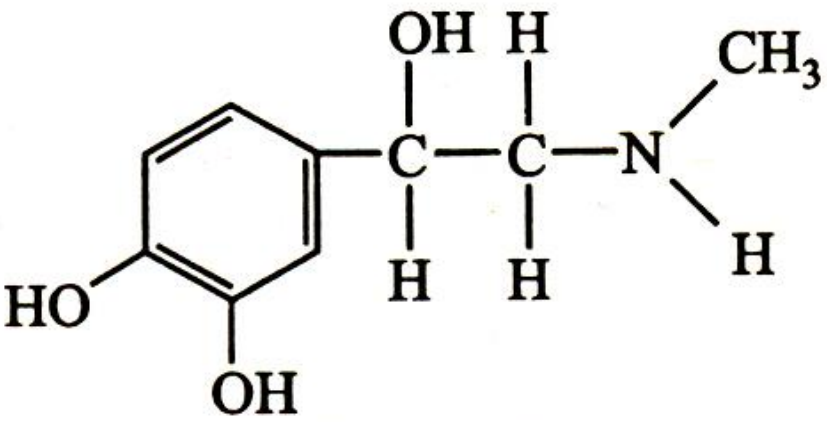
1、肾上腺激素（epinephrine）

肾上腺髓质分泌的激素有肾上腺素及去甲肾上腺素（norepinephrine）。这两种物质也是交感神经末梢的化学介质。肾上腺素在生理上的作用与交感神经兴奋的效果很相似，可使血管收缩，心脏活动加强，血压急剧上升，但它对血管的作用是不持续的。

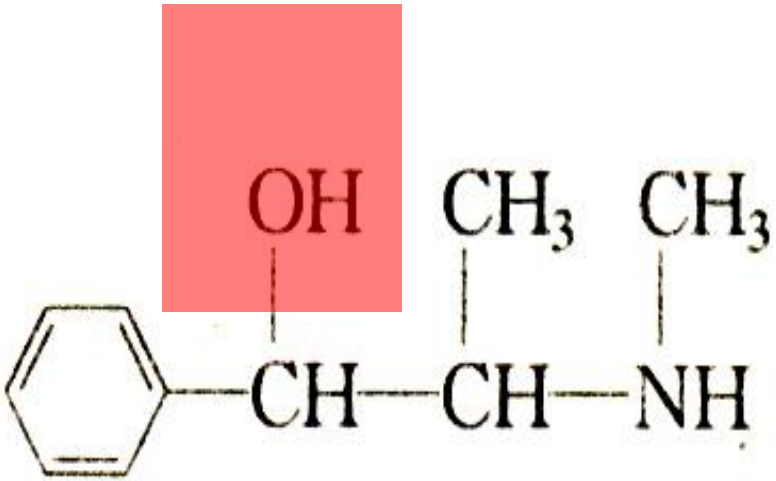
- 另一方面，肾上腺素是促进分解代谢的重要激素，它对糖代谢影响最大，可以加强肝糖原分解，迅速升高血糖。这种作用是机体应付意外情况的一种能力。此外，它还具有促进蛋白质、氨基酸及脂肪分解，增强气体代谢，升高体温等作用。

肾上腺素与麻黄素分子结构比较

- 麻黄素分子与肾上腺素分子结构相似，称为拟肾上腺素，在医药上可代替使用。如将羟基上的氧去掉，生成去氧麻黄素，称为冰毒



肾上腺素



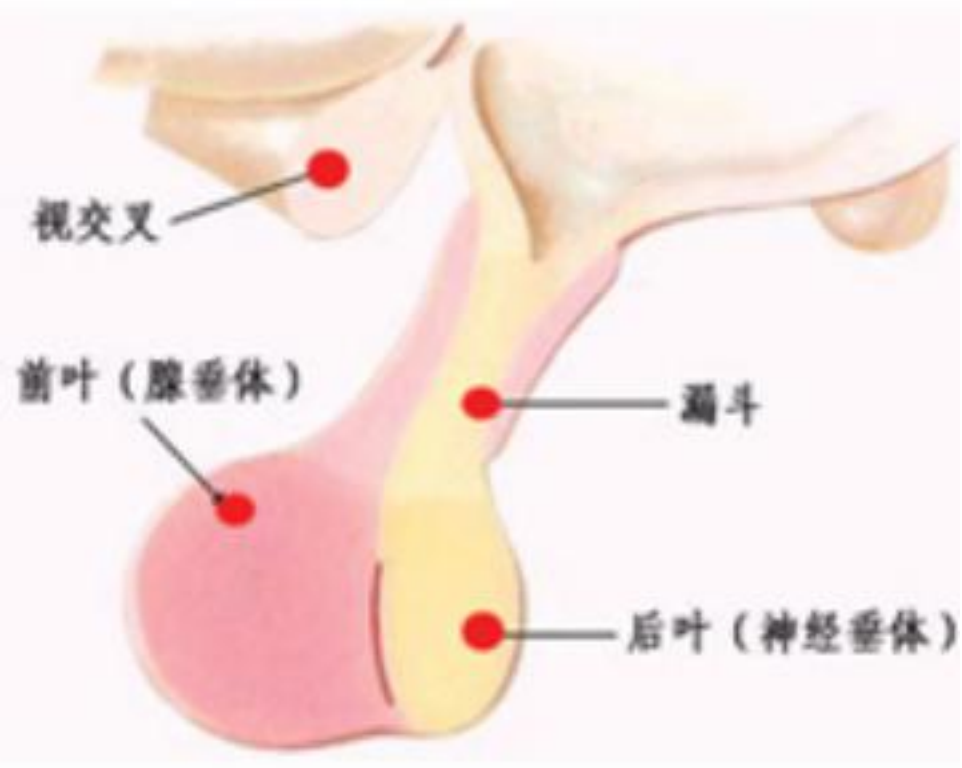
- 2．甲状腺素（T4）及三碘甲腺原氨酸（T3）
- 甲状腺分泌的激素有甲状腺素及三碘甲腺原氨酸，甲状腺激素对动物的作用是多样而强烈的。它刺激糖、蛋白质、脂肪和盐的代谢；促进机体生长发育和组织的分化；对中枢神经系统。循环系统、造血过程以及肌肉活动等都有显著的作用。

- 总的表现是增强机体新陈代谢，引起耗氧量及产热量的增加，并促进智力与体质的发育。幼年缺乏甲状腺素，导致发育迟缓，行动愚笨而缓慢；成年甲状腺机能减退时，出现厚皮病，这时动物心搏减慢，基础代谢降低。反之，甲状腺机能亢进，动物眼球突出，心搏加快，基础代谢增高，消瘦，神经系统兴奋性提高，表现为神经过敏等。
- 膳食中缺少碘时，常有甲状腺肿大和甲状腺素分泌不足的症状，服用碘化油、碘化盐和海带有预防和治疗的作用。

（二）重要多肽类激素

- 下丘脑、垂体、胰脏中胰岛细胞、甲状旁腺等分泌的激素都是多肽及蛋白质。其他还有肠胃粘膜、胎盘、肾脏和胸腺等器官也分泌一些多肽、蛋白质类的激素。
- 1、垂体前叶激素
- （1）生长素
- （2）促甲状腺激素
- （3）促黄体生成素
- （4）促卵泡激素
- （5）催乳素
- （6）促肾上腺皮质素
- （7）脂肪酸释放激素

- 3．垂体后叶激素
- 垂体后叶激素系指催产素和加压素两种激素，它们是由下丘脑产生，再经轴突运输到垂体后叶，



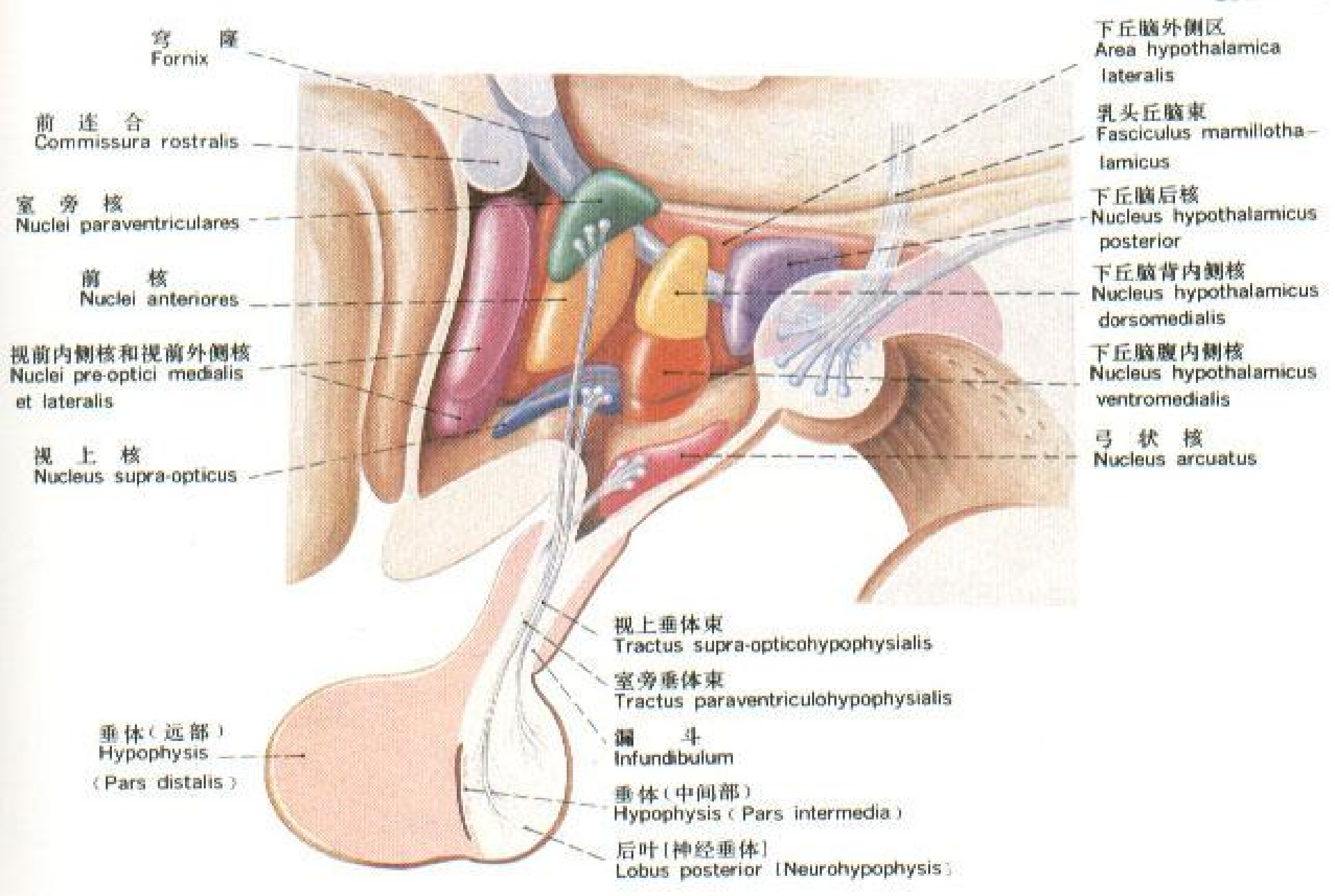
- （1）催产素 人、牛、羊、猪、马及鸡的催产素的等电点为 pH 7．7，结构相同，催产素有种属特异性，它的生理作用是能使多种平滑肌收缩，具有催产及使乳腺排乳的作用。

- （2）加压素或称后叶加压素或称抗利尿激素（antidiuretic hormone，即ADH），催产素与加压素因其结构十分相似，很可能来源于共同的祖先激素。加压素无种属特异性，它能使小动脉收缩从而增高血压，并有减少排尿的作用，所以也称为抗利尿激素。它是调节水代谢的重要激素。

4. 下丘脑激素

- 下丘脑分泌几种激素释放因子及释放抑制因子以调节垂体前叶的功能，控制促甲状腺激素、促性腺激素、促肾上腺皮质激素及生长激素的分泌，
- ①促甲状腺激素释放因子 为焦谷一组一脯组成的三肽激素，它促进促甲状腺激素（TSH）的分泌。
-

- ②促黄体生成激素释放因子 这种释放因子的分泌受卵巢功能的影响比受垂体的影响更明显和更直接。
- ③促肾上腺皮质激素释放因子（CR） CRF是一个 9～11肽，它促进垂体前叶释放 。



241. 下丘脑核团模式图
Diagram of the hypothalamic nuclei

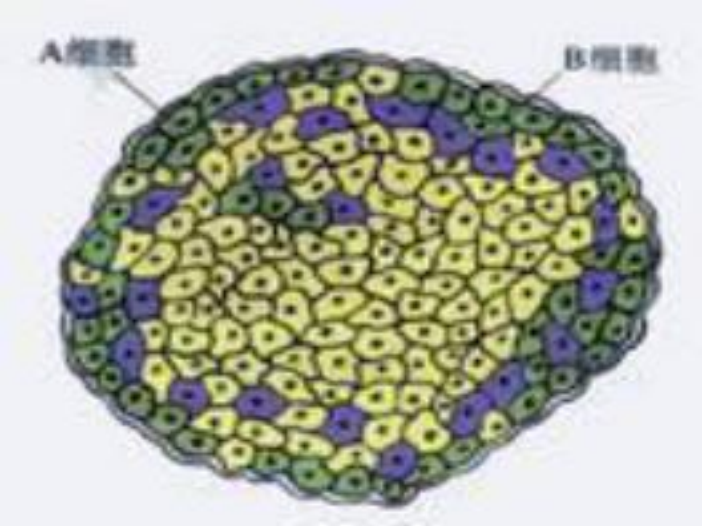
④生长激素释放抑制因子（GRIF）GRIF分布广泛，首先从下丘脑分离得到，是一个多功能的抑制因子，不仅抑制生长激素的分泌，而且抑制胰高血糖素及肠胃道激素，并促进胰岛素的分泌。它是世界上第一个通过遗传工程手段，从大肠杆菌中获得的人工多肽，我国现已成功地将它的基因克隆到猪、牛和鱼中。GRIF是由 14个氨基酸残基组成的短肽，带一个二硫键，可用于治疗肢端肥大症及高血糖。

5．脑肽

α 、β、γ一内啡呔（endorphin）具有很强的类吗啡活性。还有一些其他的内啡肽。对于这些肽类的生物学功能的研究，将我们带人到目前正蓬勃开展的新领域——神经生物学和神经精神病学中。

6. 胰岛及甲状旁腺等的激素

（1）胰岛素（insulin）胰岛β细胞基因表达出的是前胰岛素原（Preproinsulin），经专一性蛋白酶水解，失去N端富含疏水性氨基酸的肽段（由20—30个氨基酸组成，称为信号肽），成为胰岛素原（proinsulin）。



胰岛素原再经肽酶激活，失去由约30个氨基酸组成的C肽人肽中含较多的谷氨酸及甘氨酸，最后形成有很高生物活性的胰岛素。正常人血糖80－120mg/100ml(4.5-6.1mol/L)。

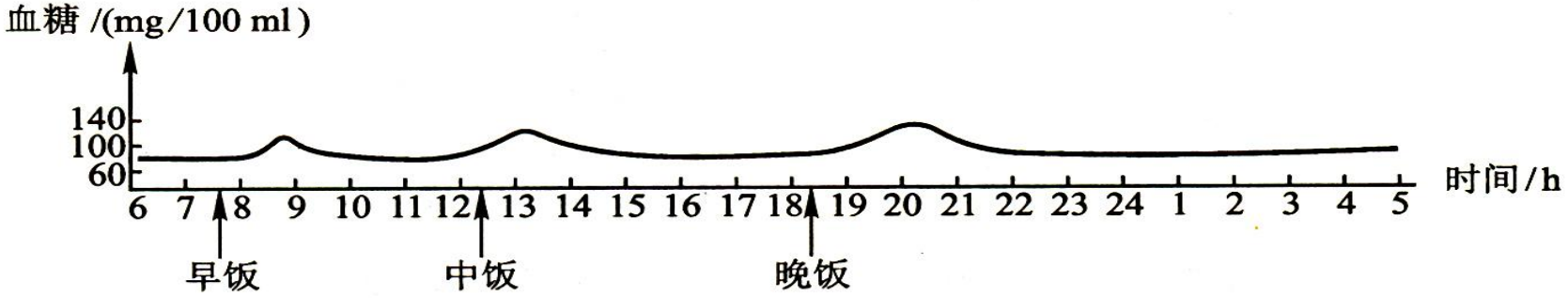
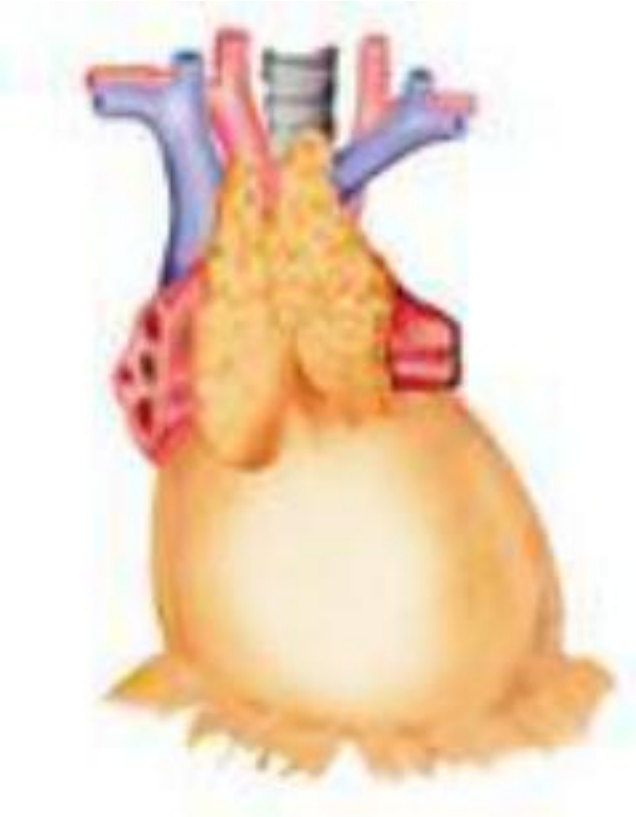


图 17－13　正常人一天内典型的血糖变化

（2）胰高血糖素 是胰岛a细胞分泌的多肽激素，由 29个氨基酸组成，相对分质量为 3 485，等电点为 PH 7．5～8．5，氨基酸排列顺序已清楚。

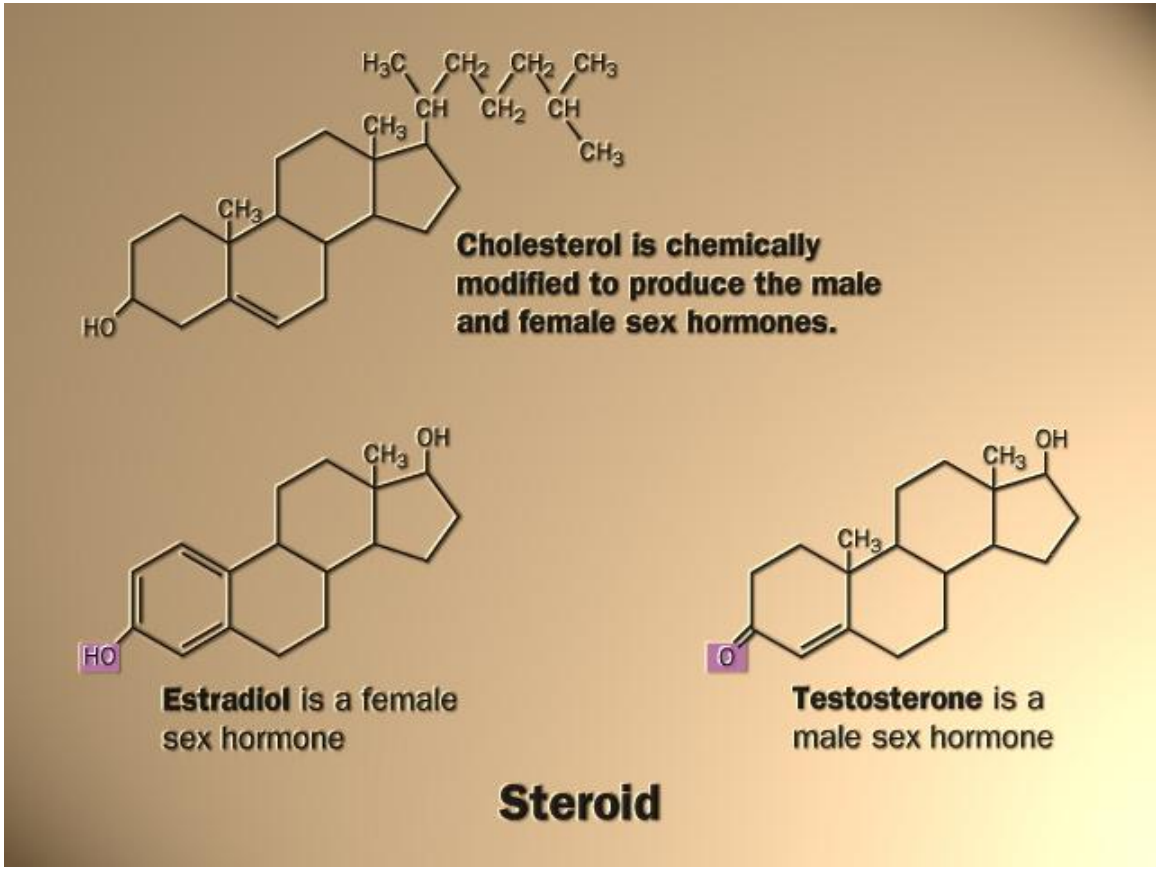
（3）甲状旁腺激素、降钙素 甲状旁腺激素（parathyroid hormone，即 PTH）是由甲状腺附近的甲状旁腺所分泌的，它和降钙素是另一对作用相反的多肽激素（降钙素被认为是由甲状旁腺产生的），都作用于骨基质及肾脏，共同调节钙磷代谢，使血中钙磷浓度相对稳定。前者的功能为升高血钙，后者为降低血钙。

（4）胸腺素 胸腺素（thymosin）是由胸腺合成并分泌的一种蛋白质类激素，胸腺素的主要功能是增强免疫力。它促进胸腺中原始的干细胞或未成熟的T淋巴细胞分化成为成熟的、引起细胞免疫作用的T淋巴细胞。



（三）重要固醇类激素

- 重要的固醇激素有三类：
- 1、肾上腺皮质激素
- 2、雌激素
- 3、雄激素



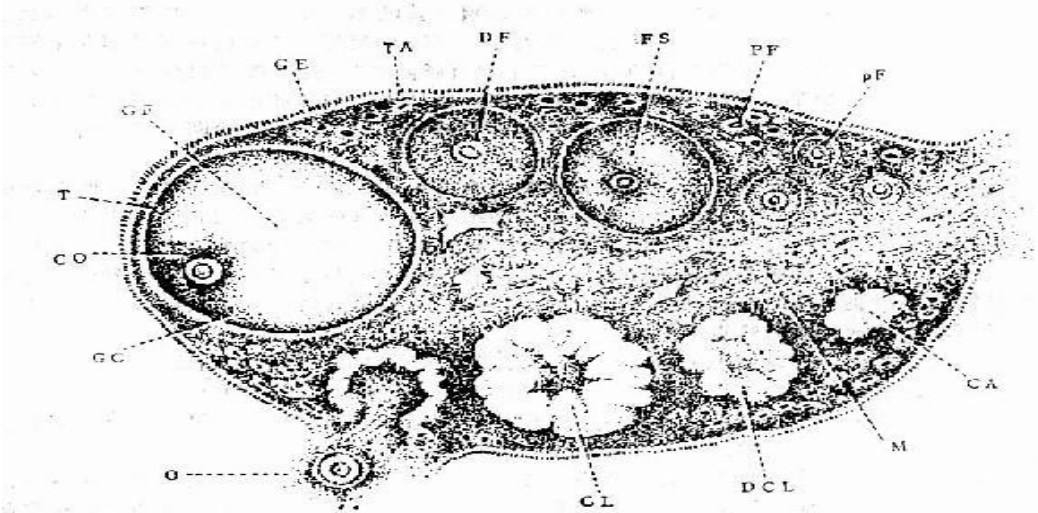
1、肾上腺皮质激素

- 有两大类：其中有代表性的有下面两种。
- （1）糖皮质激素 主要生理功能是抑制糖的氧化，促使蛋白质转化成糖，调节糖代谢，升高血糖，有利尿作用。

- （2）盐皮质激素 主要生理功能是促进体内保留钠及排出钾，调节水、盐代谢。其中以醛固酮的生理效应最强，脱氧皮质酮比它小30～120倍、皮质酮则效应更小，且兼有一定的糖皮质激素活性。

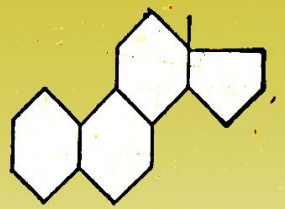
2、雌激素

- 卵巢能分泌两类雌激素：
- ①卵泡在卵成熟前分泌雌二醇等。
- ②排卵后卵泡发育成为黄体，黄体分泌孕酮（或称黄体酮、妊娠酮）。

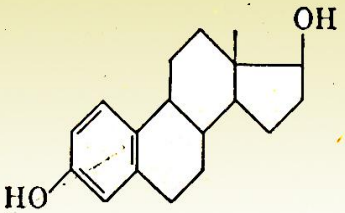


- 雌二醇是最重要的一个激素，它的激素作用最强，雌三醇活性最低。雌二醇的活性约为雌三醇的200倍、雌酮（又称卵泡素）的6倍，后两者可以看作是雌二醇的代谢产物，3种激素在体内可相互转变。

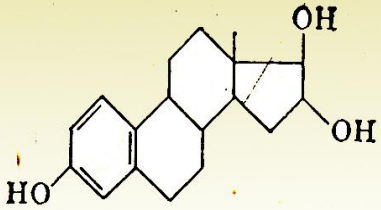
卵巢分泌



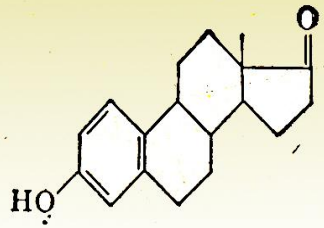
雌烃



雌二醇

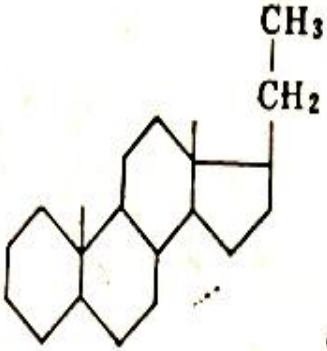


雌三醇

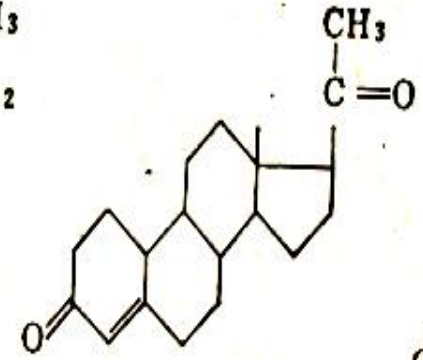


雌酮

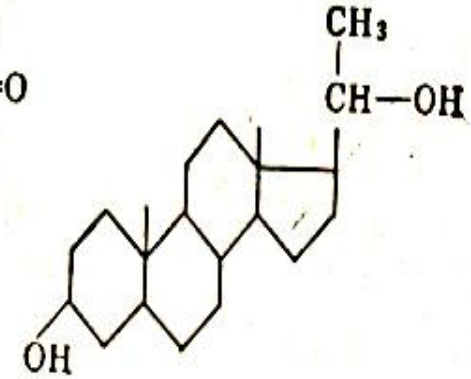
黄体分泌



孕烃



孕酮



孕二醇

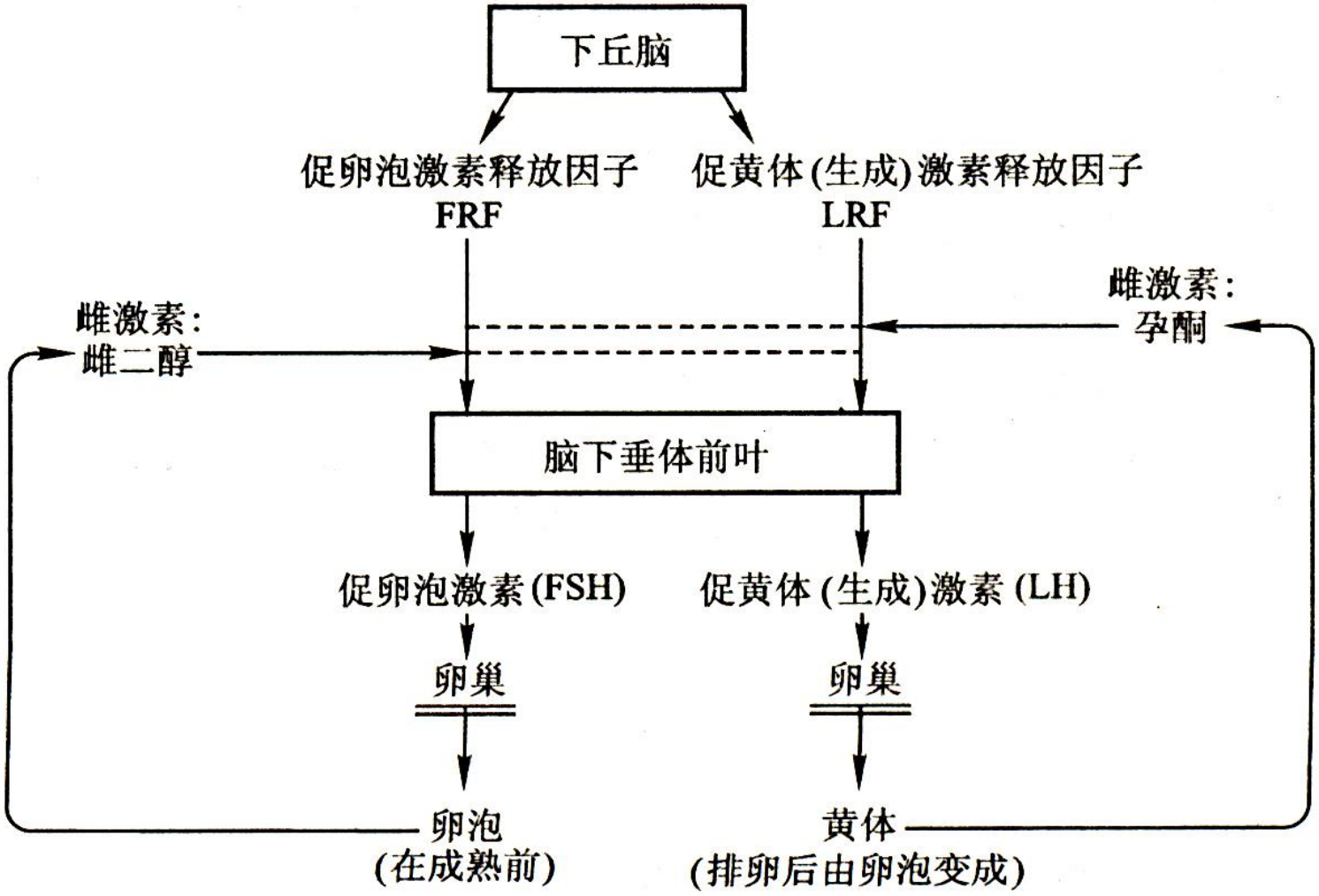


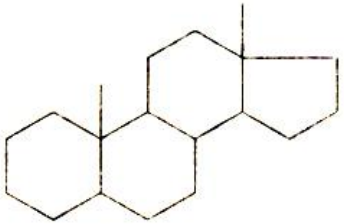
图 17－12　雌激素(孕酮及雌二醇)对某些下丘脑释放因子的反馈抑制作用

3、雄激素

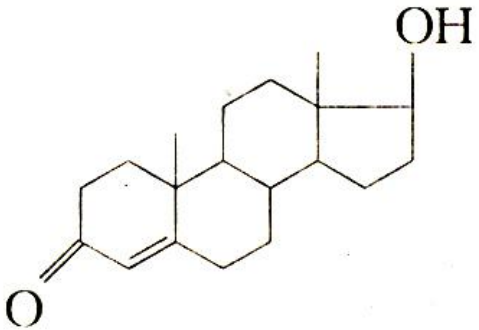
- 睾丸的间质细胞分泌的雄激素称之为睾酮（testosterone）。这是体内最重要的雄激素。它的主要代谢产物是雄酮（androsterone）。雄酮还可转变为脱氢异雄酮。

- 睾酮是活性最大的雄激素，它的激素活性约为雄酮的6倍，而脱氢异雄酮活性小，只有雄酮的1／3。在正常动物中，睾酮和雄酮处于动态平衡状态，并不断相互转变，在肝脏可发生下列代谢：睾酮变成雄酮，再变成雄二酮最后生成脱氢异雄酮。雄激素的生理功能为：注射给幼言时可以促进其性器官的发育，促进精子生成和第二性特征的显现。

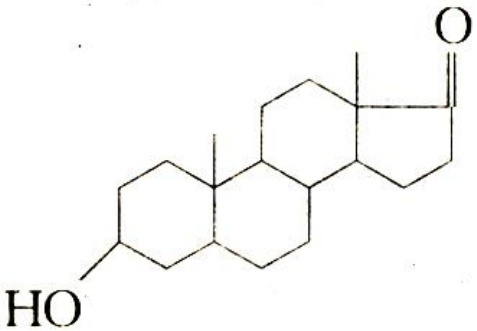
雄性激素



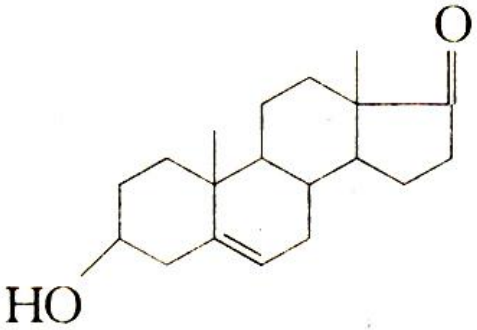
雄烃



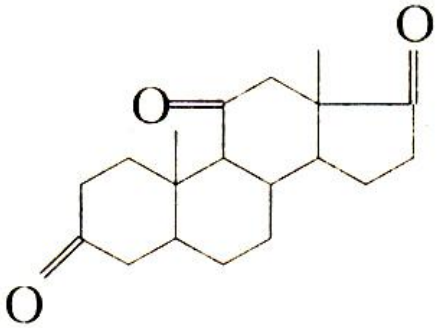
睾酮



雄酮



脱氢异雄酮



肾上腺雄酮

（四）脂肪族激素

- 前列腺素是人体中分布最广、效应最大的生物活性物质之一。而且同一种前列腺素在不同组织中作用不同，同一种组织对不同的前列腺素反应也不同。前列腺素化学结构上微小的差异，所引起的生理效应却区别很大。前列腺素对全身各个系统，如生殖、心血管、呼吸、消化及神经等系统均有作用。例如，能使子宫及输卵管收缩，可用于引产；能溶解黄体，可治疗持久性黄体，提高怀孕率；能使血管扩张或收缩；支气管平滑肌解痉；抑制胃酸分泌；还可调节各特殊器官血流量，控制离子对某些膜的　穿透以及突触传递，抑制脂质分解等。

前列腺素

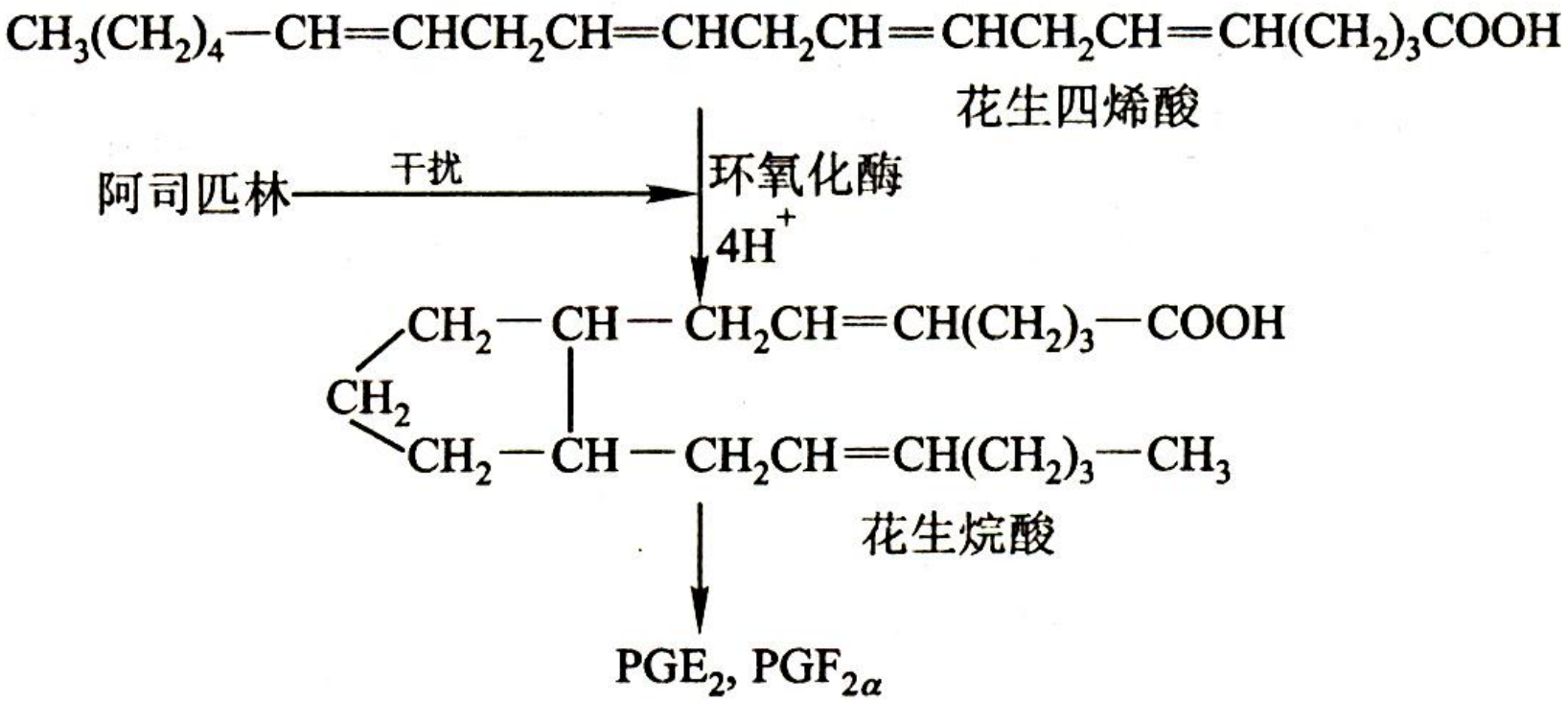


图 17－17　花生烷酸等的形成及阿司匹林的干扰

四、激素的作用机制研究

- （一）膜受体通过腺苷酸环化酶作用途径
- （二）钙及肌醇三磷酸作用途径
- （三）受体的酪氨酸激酶途径
- （四）固醇类激素受体调节基因转录速度

- 概　　述：

　　就目前所知，蛋白质、多肽、类固醇和前列腺素几种激素分子似乎是通过不同的作用方式来实现其生理功能的。蛋白质、多肽类激素以及前列腺素首先与靶细胞质膜上的特异受体结合，从而改变质膜内侧的腺苷酸环化酶的活性。腺苷酸环化酶催化ATP转变为cAMP。cAMP携带着激素的信息完成激素所产生的各种生理效应。**如果把激素看作是第一信息，那么，cAMP则可以被看作是第二信息或信使**。这种二级信息的学说不仅为激素作用原理提供了新的概念，而且通过对cAMP的广泛和深人的研究，进一步丰富了有关细胞分化和组织生长调节控制的知识。

- 近些年来，第二信使成员逐渐增多，如：CGMP，肌醇三磷酸，二酸甘油，钙离子。
- 类固醇激素是一类多环有机化合物，这类分子能够通过细胞膜屏障而进人细胞内，所以这类激素的特异受体不在细胞质膜上，而是在靶细胞内。类固醇激素与靶细胞质的受体蛋白形成激素受体复合物，并向细胞核转移。这种激素和受体的复合物直接作用在染色质上，影响染色质特定部位的基因表达，从而控制蛋白质的合成和决定细胞的生长和分化。由此可见，激素作用原理的研究已经成为分子生物学和分子内分泌学研究的重要领域之一。

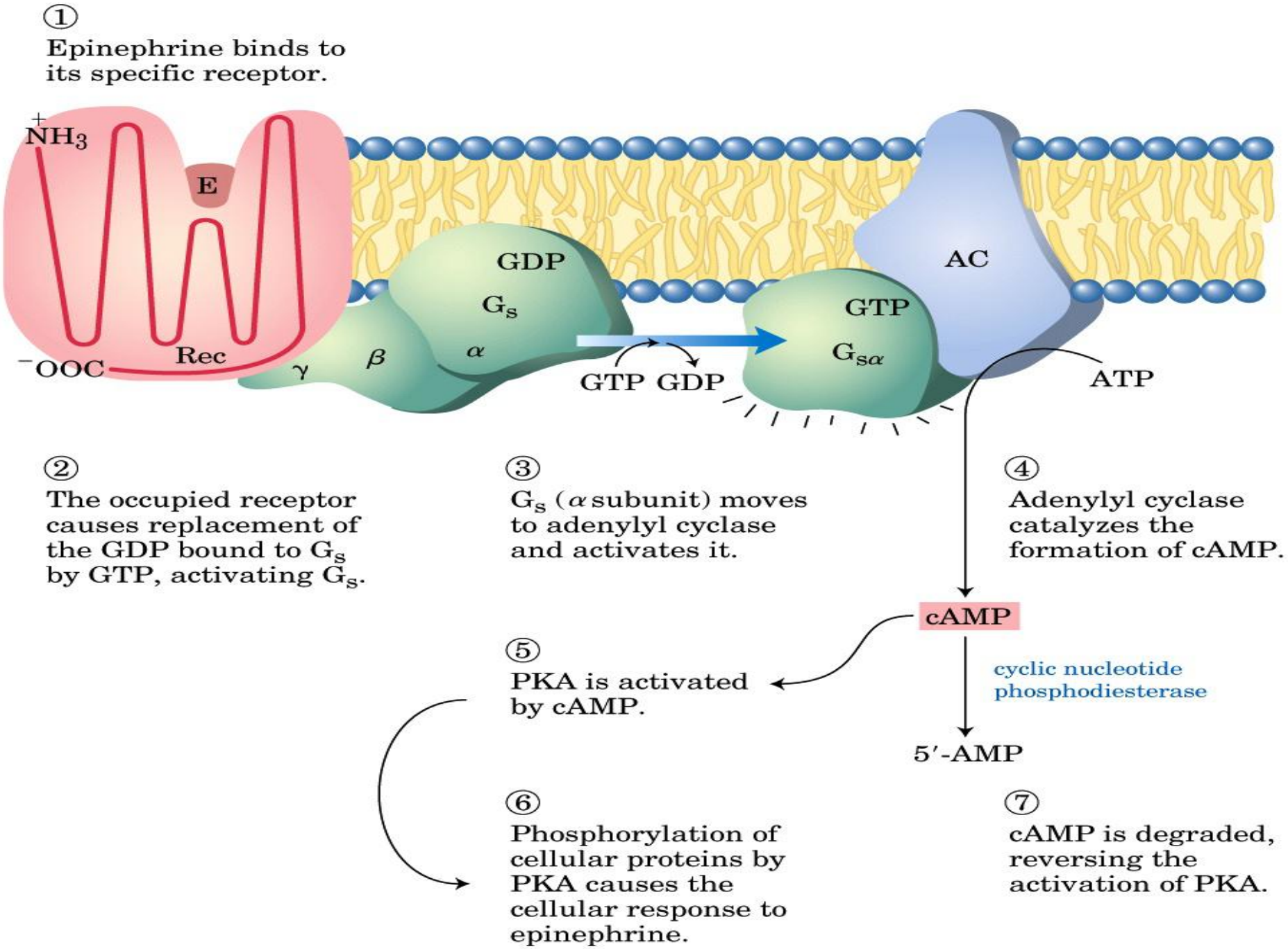
（一）膜受体通过cAMP作用途径

1、受体结构 各种含氮激素作为第一信使首先与受它作用的细胞（靶细胞）膜上的特异受体结合。肾上腺素可结合到专一性的p一肾上腺素特异受体上触发后续的环化酶活化作用 .

2、G蛋白 结合鸟苷酸的蛋白。激素一受体复合物并不直接地活化环化酶，而是首先活化G蛋白，通过G蛋白与激素受体的偶联，将信息传递给cAMP，然后，活化了的环化酶再触发一系列由 cAMP介导的级联反应。

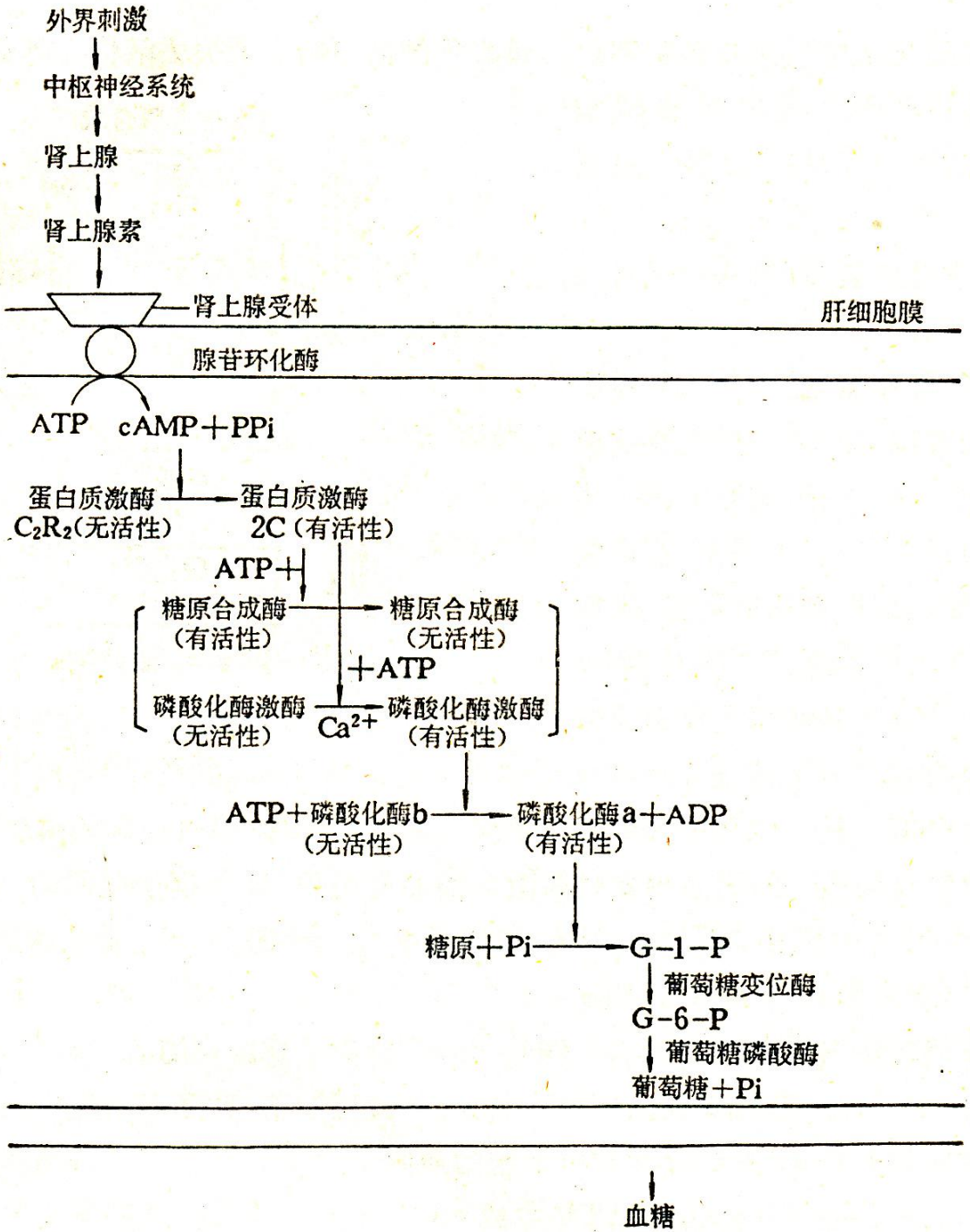
3、蛋白激酶

凡有CAMP的细胞，都有一类能催化蛋白质产生磷酸化反应的酶，称为蛋白激酶。CAMP通过蛋白激酶，发挥它的作用。CAMP形成后立即去激活蛋白激酶，蛋白激酶又使磷酸化酶激酶磷酸化而被激活。所以蛋白激酶是CAMP与磷酸化酶系统联系中的一个关键酶，它是一个别构酶。


①
Epinephrine binds to its specific receptor.
+NH3
E
Rec
−OOC
GDP
Gs
α
β
γ
GTP
GDP
GTP
Gsα
AC
ATP
②
The occupied receptor causes replacement of the GDP bound to Gs by GTP, activating Gs.
③
Gs (α subunit) moves to adenylyl cyclase and activates it.
④
Adenylyl cyclase catalyzes the formation of cAMP.
cAMP
⑤
PKA is activated by cAMP.
cyclic nucleotide phosphodiesterase
5′-AMP
⑥
Phosphorylation of cellular proteins by PKA causes the cellular response to epinephrine.
⑦
cAMP is degraded, reversing the activation of PKA.

级联放大

在整个过程中，虽然开始只结合了极少量的肾上腺素，但到最后却引起了极强烈的效应。反应过程中各个信号逐级放大了约300万倍，这种作用称为级联放大作用，它在几秒钟之内就可使磷酸化酶的活性达到最 大值。



脂肪动员级联放大

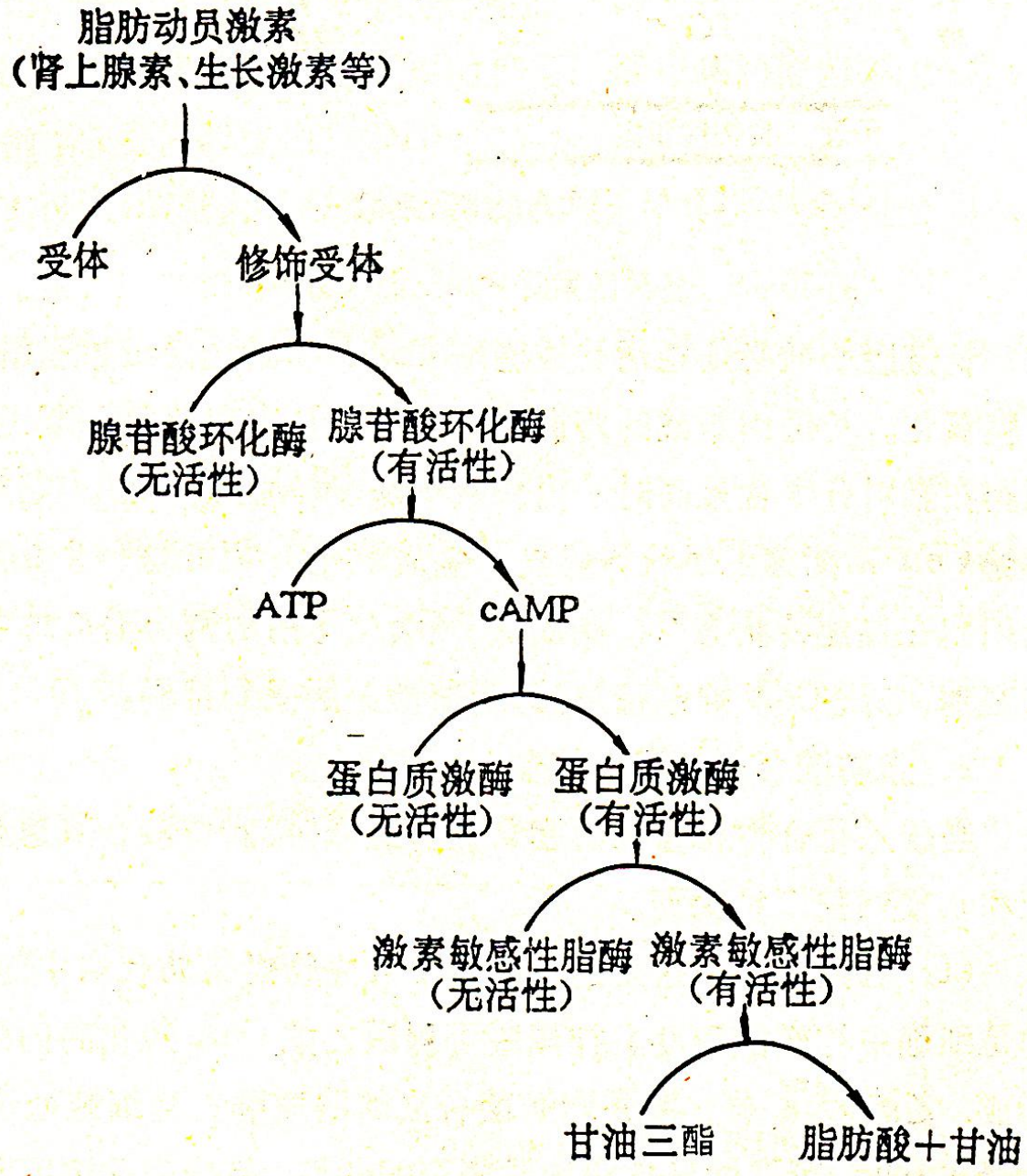
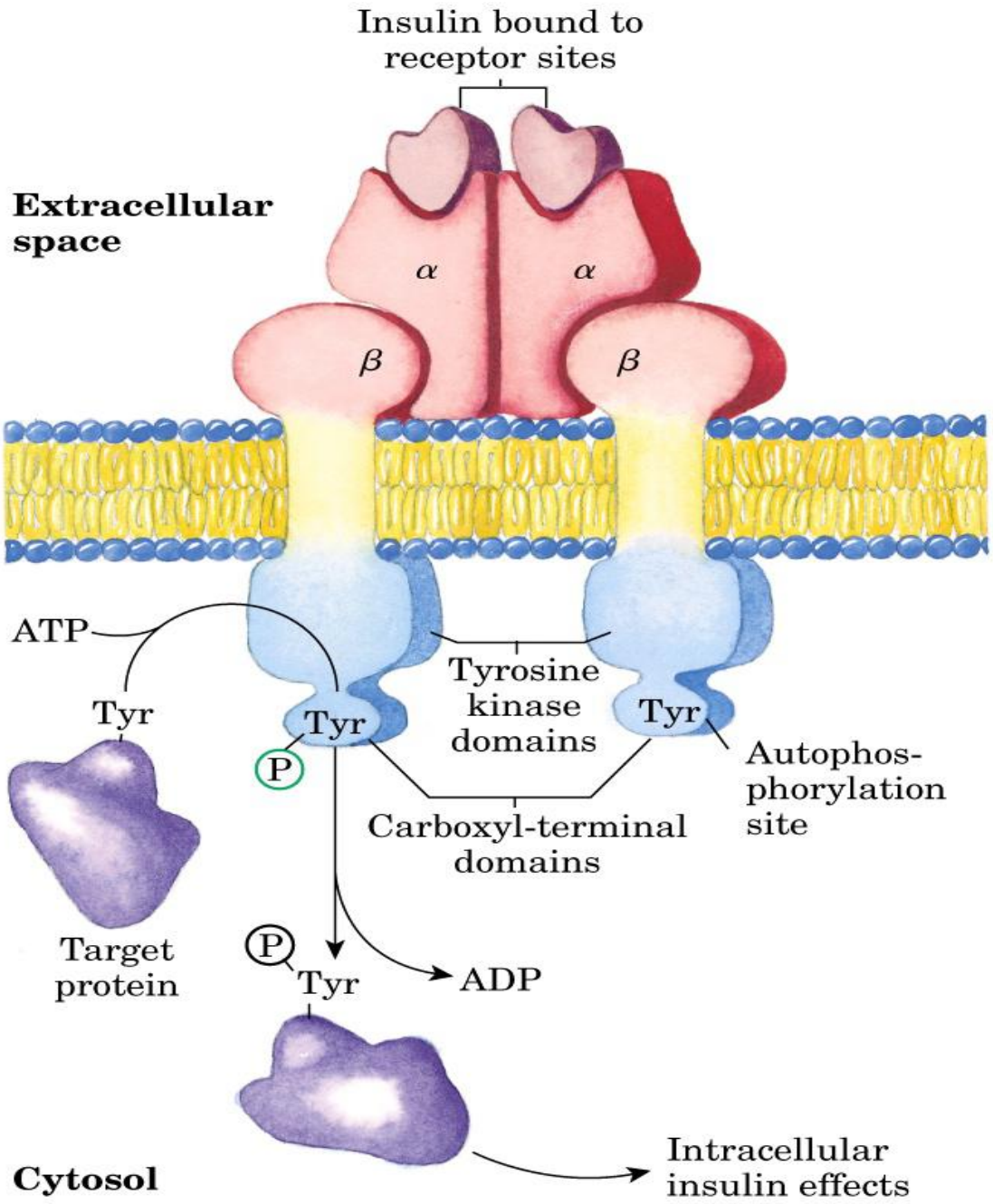


图 15-27　激素对脂代谢的调节机理

（三）受体的酪氨酸激酶途径

- （三）受体的酪氨酸激酶途径
- 激素结合到它的实质为酪氨酸激酶的受体上，激活此激酶的催化活性，使受体本身的酪氨酸残基磷酸化，受体中酪氨酸的磷酸化又进一步促进酪氨酸激酶的活性。因此，很可能激素的多倍效应的调节，是通过激素对所作用的细胞的靶蛋白质（tafget proteins）中的酪氨酸残基进行磷酸化作用而实现的。

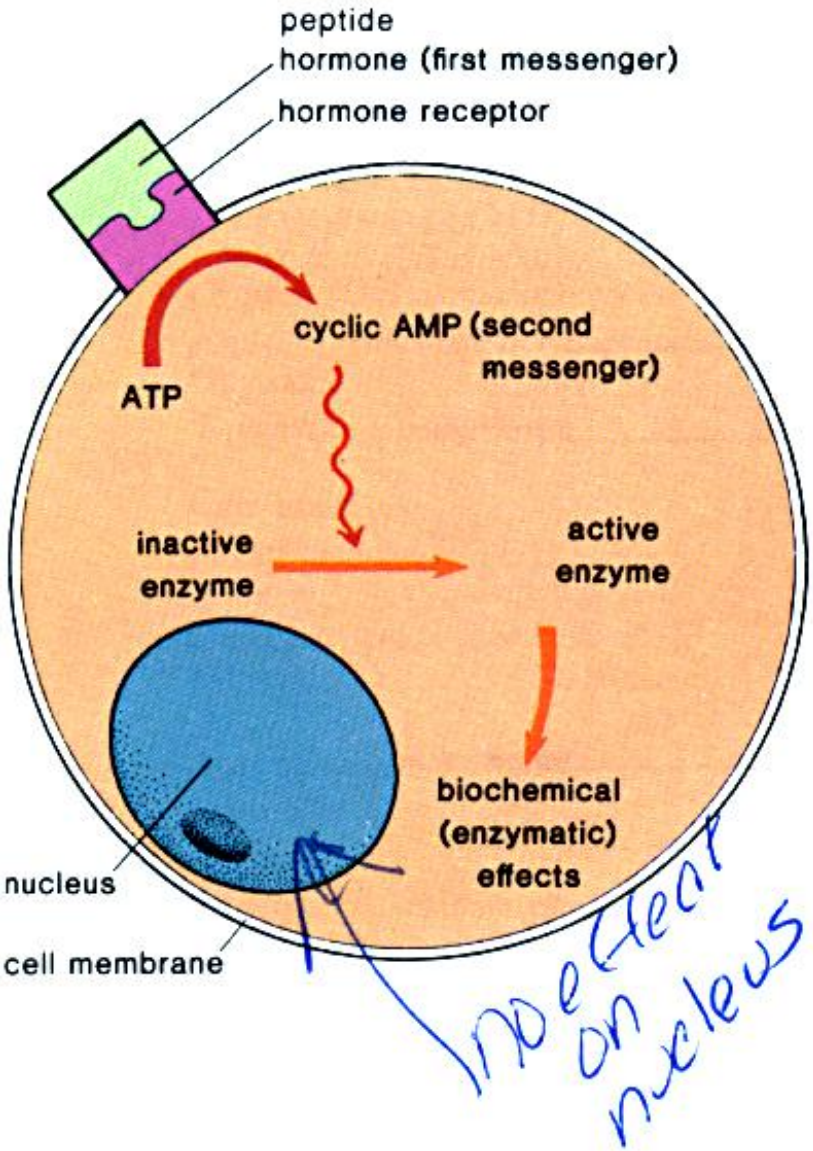
胰岛素与其受体结合，激活酪氨酸激酶活性，后者对酪氨酸磷酸化引起一系列级联放大作用

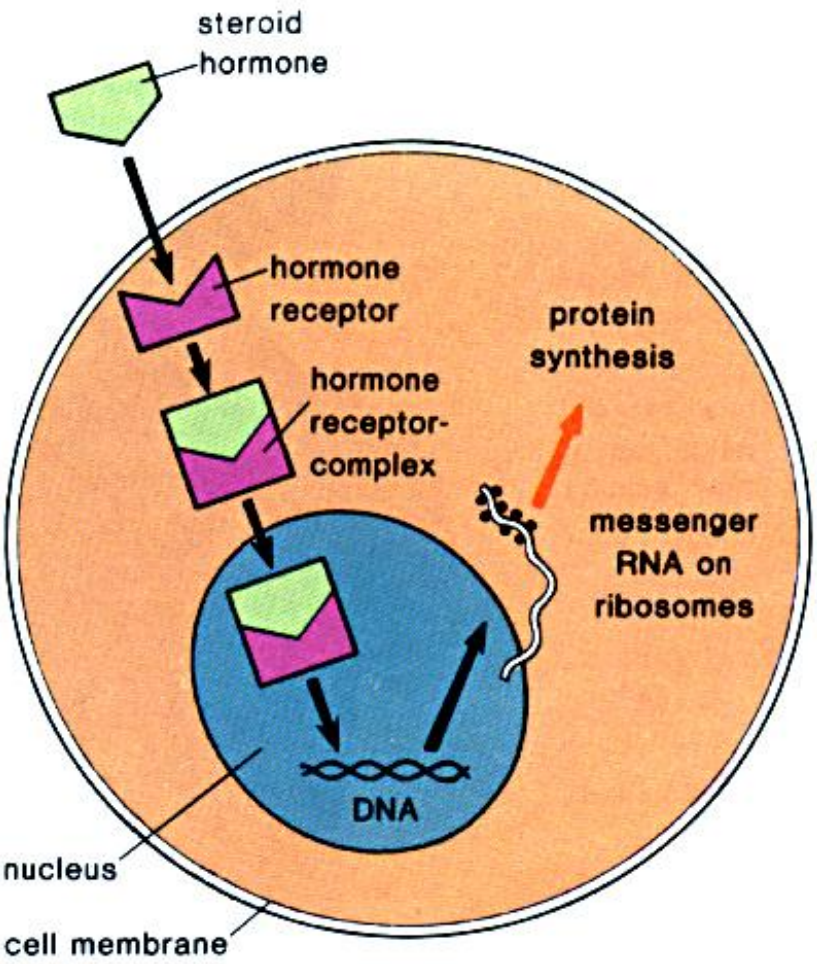


（四）固醇类激素受体调节基因转录速度

- 固醇类激素作用慢（几小时甚至几天）与前几种截然不同。它必须首先进入细胞，作用于细胞核。按照这种作用机制发挥作用的激素的受体是结合着DNA的某些蛋白质，这些蛋白质还能结合金属，一旦激素结合到受体上，受体就转变成一种转录的增强子也称转录增强物。于是特定的基因就得到扩增表达，这些激素的原发效应反映在基因表达上，而不表现在酶的激活或转运过程的变化上。由于这种作用是通过基因转录形成mRNA而实现的，因此作用过程较慢。

固醇类激素作用机制


peptide
hormone (first messenger)
hormone receptor
ATP
cyclic AMP (second messenger)
inactive enzyme
active enzyme
biochemical (enzymatic) effects
nucleus
cell membrane
no effect on nucleus

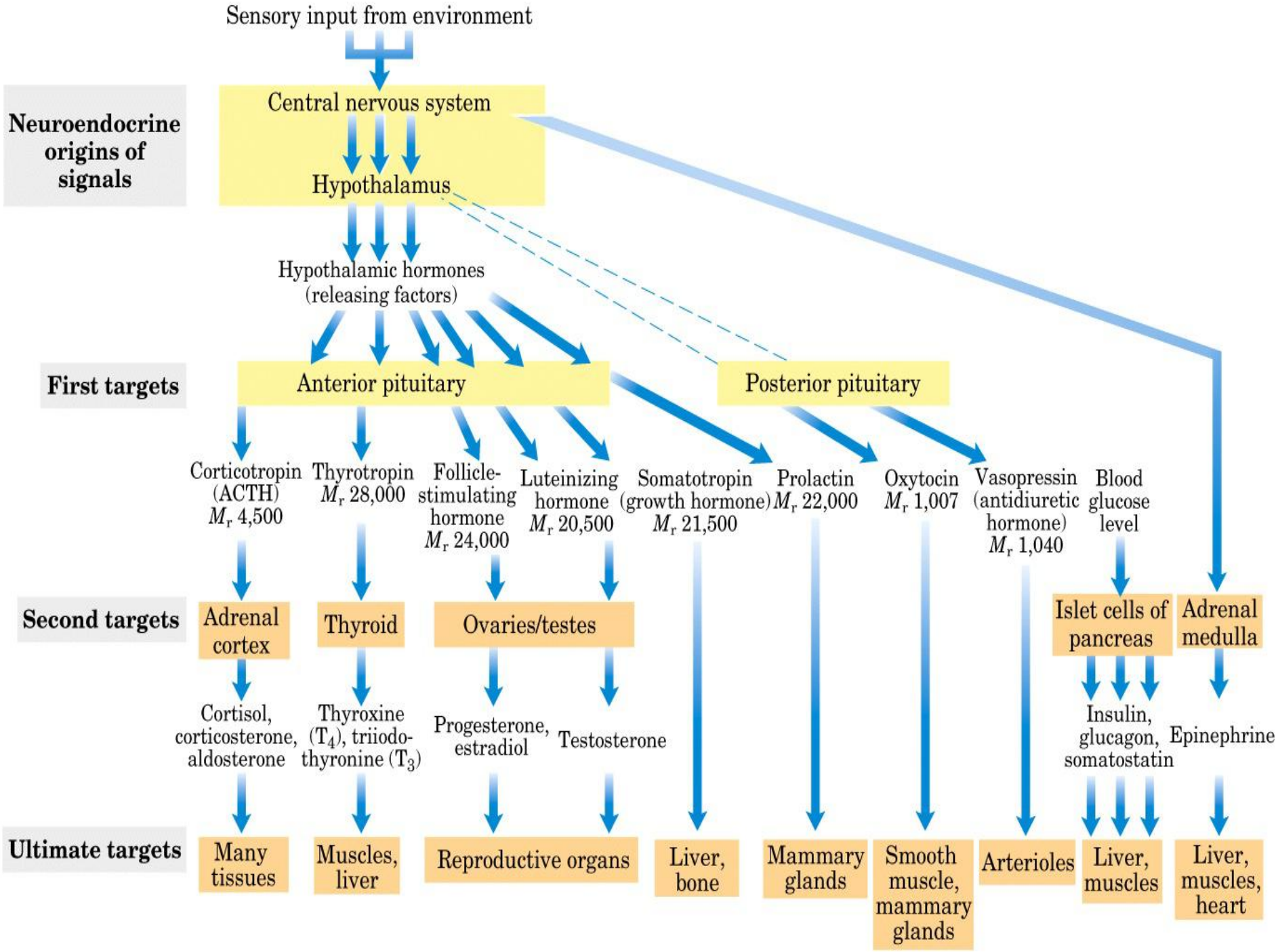

steroid hormone
hormone receptor
hormone receptor-complex
protein synthesis
messenger RNA on ribosomes
DNA
nucleus
cell membrane

五、激素分泌的调节

- 大多数激素对代谢过程有促进作用，也有少数激素具有抑制作用，在正常机体内，种类繁多、作用复杂的各种激素都有条不紊地发挥各自的效能。这种秩序依靠各种调节机能来实现。
- （一 ）上级内分泌腺对下级内分泌腺的调节，
- 神经系统与内分泌的关系
- （二）负反馈作用
- （三）酶的分步剪裁调控
- （四）多元调控

（一 ）上级内分泌腺对下级内分泌腺的调节，神经系统与内分泌的关系

- 垂体前叶可分泌4种促激素，它们分别对下级的肾上腺皮质、甲状腺及性腺具有刺激作用。当后者分泌不足时，垂体前叶就加强分泌相应的促激素，这是一种调节。垂体前叶的分泌活动受到更上一级——下丘脑的控制，下丘脑正中隆起附近的神经细胞末梢分泌几种促释放因子及抑制因子进人垂体，起着促进或抑制垂体前叶的促激素的生成和分泌作用。下丘脑的作用受到更高一级——大脑皮层的控制。


Sensory input from environment
Neuroendocrine origins of signals
Central nervous system
Hypothalamus
Hypothalamic hormones (releasing factors)
First targets
Anterior pituitary
Posterior pituitary
Corticotropin (ACTH) M_r 4,500
Thyrotropin M_r 28,000
Follicle-stimulating hormone M_r 24,000
Luteinizing hormone M_r 20,500
Somatotropin (growth hormone) M_r 21,500
Prolactin M_r 22,000
Oxytocin M_r 1,007
Vasopressin (antidiuretic hormone) M_r 1,040
Blood glucose level
Second targets
Adrenal cortex
Thyroid
Ovaries/testes
Islet cells of pancreas
Adrenal medulla
Cortisol, corticosterone, aldosterone
Thyroxine (T_4), triiodothyronine (T_3)
Progesterone, estradiol
Testosterone
Insulin, glucagon, somatostatin
Epinephrine
Ultimate targets
Many tissues
Muscles, liver
Reproductive organs
Liver, bone
Mammary glands
Smooth muscle, mammary glands
Arterioles
Liver, muscles
Liver, muscles, heart

（二）负反馈作用

- 受激素调节的部位一般都冠以“靶”字，如肾上腺皮质是ACTH作用的靶腺体，肌肉细胞为胰岛素作的靶细胞等。内分泌腺分泌的激素对靶细胞的代谢或功能有调节作用已如前述，靶细胞代谢活动的结果，如血液中代谢物浓度的变化，又反过来对内分泌腺的代谢或功能（例如激素的分泌）起调节作用，这种作用称为反馈作用。由于这种作用往往是抑制性的，故称为负反馈作用 。负反馈作用是机体对激素的产生和分泌进行调节的基本方式之一，通过这种方式维持激素浓度的相对稳定，保持对激素效应的控制。

负反馈抑制

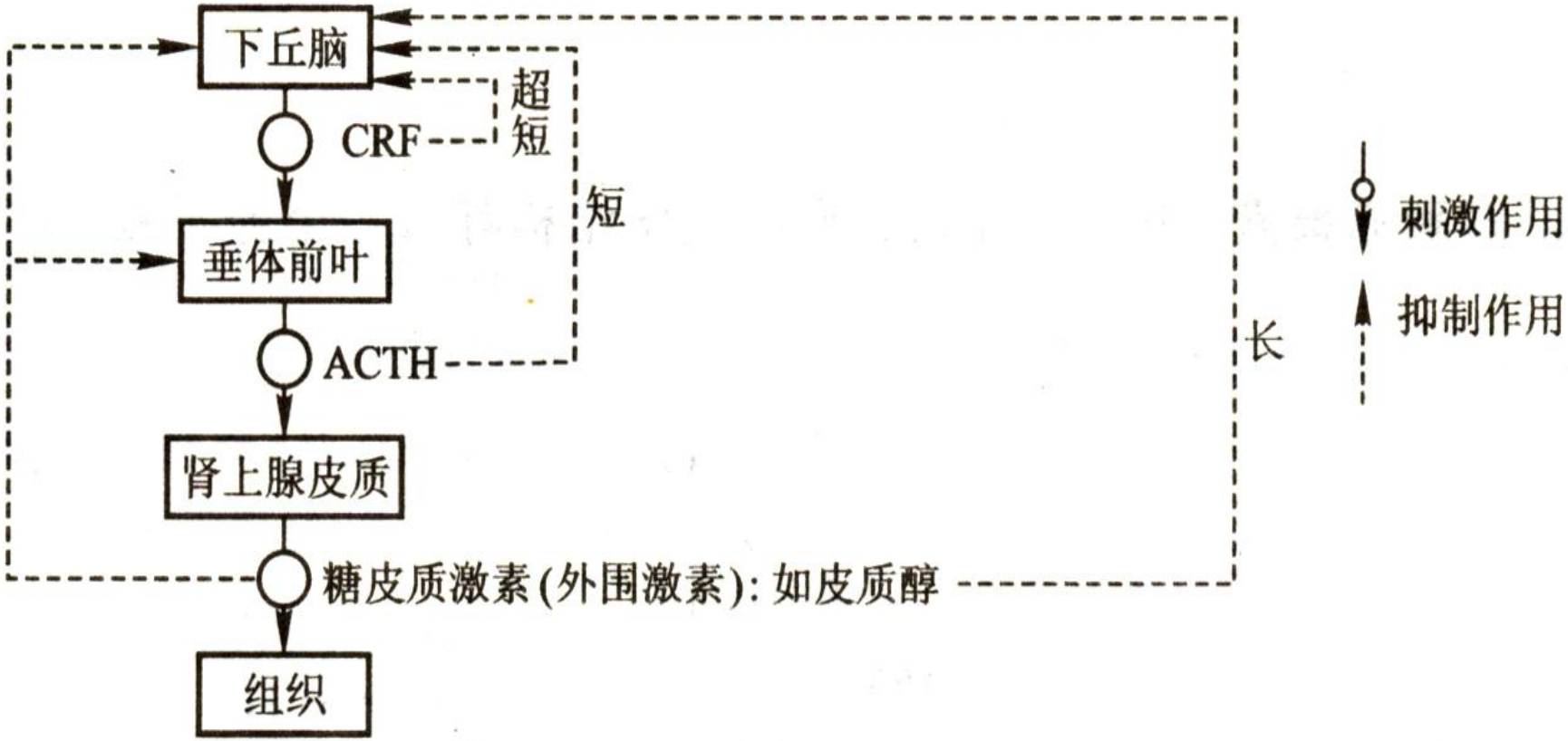


图 17－29　皮质醇对垂体前叶及下丘脑激素分泌的负反馈作用

七、昆虫激素

- （一）昆虫的内激素
- （二）昆虫的外激素

（一）昆虫的内激素

- 昆虫体内腺体分泌的激素，对昆虫生长、发育、或变态等具有很大影响。昆虫的内激素了解得比较清楚的有两种一种是保幼激素另一种是蜕皮激素。从化学结构上属于固醇类物质。

- 1、保幼激素：由昆虫咽侧体分泌，主要作用是保持昆虫幼年特征，防止分化和变态。在化蛹时期，停止分泌。

- 2、蜕皮激素：当保幼激素消失后，脱皮激素开始作用，使昆虫内部器官分化变态成成虫，成虫后体内不在有蜕皮激素存在。
- 脑激素：由前脑神经分泌，促进保幼激素和蜕皮激素的调节作用。

（二）昆虫的外激素

- 1、昆虫外激素：使昆虫成虫分泌的化学物质，对同种的异性昆虫刺激引诱。目前已研究清楚大有有30多种昆虫的性外激素，大部分是烷烃、烯烃、醇、酯等衍生物，有些已能进行人工合成。

身上涂上蜜蜂蜂王外性激素

-

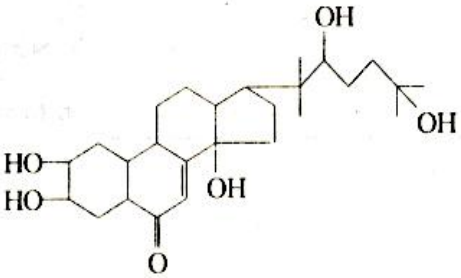
好舒服啊！！！

- 2、其他：蜜蜂的蜂王分泌的“母蜂物质”可抑制幼蜂的卵巢发育，使之变为工蜂。蜂王浆中的某些物质，可使幼蜂发育为蜂王。

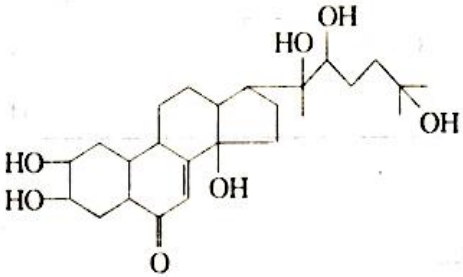
保幼激素

R:在保幼激素Ⅰ中是 C_2H_5,在保幼激素Ⅱ中是 CH_3

蜕皮激素



α－蜕皮激素



β－蜕皮激素

雌蚕蛾 $CH_3-(CH_2)_2-CH=CH-\underset{H}{C}=\overset{H}{C}-(CH_2)_3-CH_2OH$

秋粘虫 $CH_3(CH_2)_3-CH=CH-(CH_2)_8-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_3$

舞毒蛾 $(CH_3)_2CH(CH_2)_4\underset{O}{CH-CH}-(CH_2)_9CH_3$

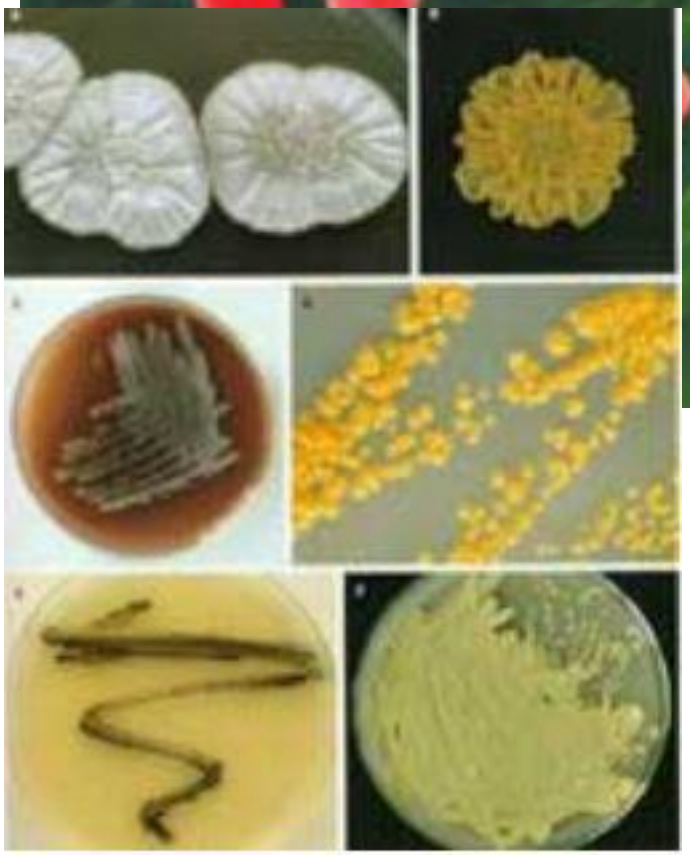
- 昆虫外激素

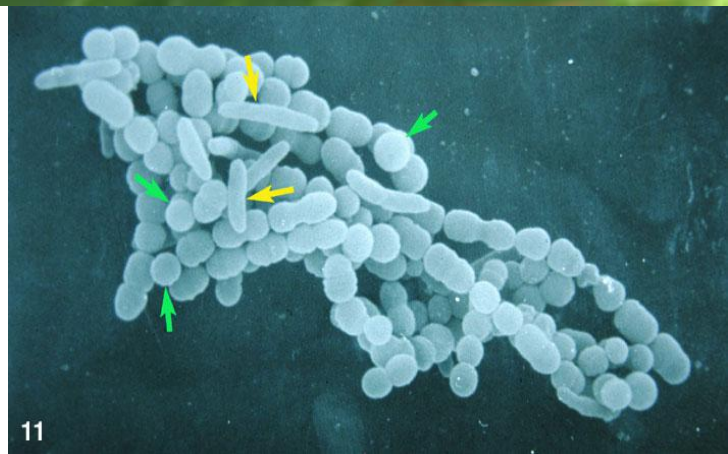
提要

思考

第三节

抗生素





一、抗生素的概况
二、一些重要抗生素的化学和医疗特性
三、抗肿瘤抗生素的探索
四、抗生素在农业中的应用
五、抗生素的抗菌作用机制
六、一菌对抗生素耐药性的生物化学机制

一、抗生素的概况

- （一）抗生素的定义
- （二）拮抗作用与抗生素的发现
- （三）抗生素的抗菌性能
- （四）新抗生素的寻找

（一）抗生素的定义

- 抗生素（antibiotics），

  是微生物在代谢过程中产生的，在低浓度下就能抑制它种微生物的生长和活动，甚至杀死他种微生物的化学物质。

- 随着抗生素研究和生产的发展，上述的抗生素定义显得不够全面，需作下面两点补充：
- 第一，来源方面，不仅限于微生物产生的，也包括高等动、植物产生的代谢物，甚至包括用化学方法合成或半合成的化合物；
- 第二，性能方面，不仅抗细菌的物质，某些抗肿瘤，抗原虫，抗病毒，抗真菌、抗藻类、抗寄生虫以及杀虫除草等的物质也都包括在抗生素这个范畴内。

（二）拮抗作用与抗生素的发现

- 拮抗作用（antsgonism）：一类微生物抑制或杀死它类微生物的作用称为微生物间的拮抗作用。拮抗作用是微生物界的普遍现象。

- 人们在2 500多年前已知利用豆腐上的霉菌来治疗疮痈。欧洲、墨西哥和南美等地早期也曾利用发霉的面包，旧鞋等医治溃疡、肠道感染和创伤化脓等疾病。随着近代工业的出现，显微镜的发明，细菌学迅速发展起来。对微生物间的拮抗作用的研究也日益深入。

- 1877年，巴斯德（L. Pasteur）发现给动物接种无害细菌和炭疽杆菌，结果抑制了炭疽病症状的发生。
- 1890年Garperini最先报道了放线菌之间的拮抗作用。

- 1929年，英国人Flemming发现青霉素（penicillin），它能阻抑葡萄球菌的生长；但对人畜无害。
- 1943年，Waksman等从土壤中分离出链霉菌，并从其培养液中获得链霉素，它对顽固的结核杆菌有明显的抑制作用。

- 继青霉素、链霉素之后，陆续地发现了氯霉素、金霉素、红霉素和博莱霉素等。青霉素、链霉素等重要抗生素发现和应用以来，目前已知的天然抗生素不下万种，有上百种以生产并使用。其中近半数为放线菌所产生，如链霉素、金霉素、红霉素，创新霉素。争光霉素和春雷霉素等，细菌所产生的有杆菌肽、短杆菌肽、多粘菌素等；真菌所产生的有青霉素、灰质霉素等。从绿色植物中提取的有蒜素k、常山碱、长春花碱等；从动物组织中获得的有鱼素和溶菌酶。

（三）抗生素的抗菌性能

- 各种抗生素的抗菌效果，多数呈抑菌作用，少数具杀菌作用或溶菌作用。例如金霉素、土霉素、氯霉素等一般只具抑菌作用；青霉素和链霉素在低浓度时呈抑菌作用，浓度增高时，则有杀菌能力；多粘菌素、短杆菌肽等主要呈杀菌作用。

- 抗生素抗菌作用具有以下几个特点：

1．选择性作用：

因为各种微生物各有固定的结构和代谢方式，各种抗生素的作用方式也不相同，所以一种抗生素只对一定种类的微生物有抗菌作用，即所谓抗菌谱。青霉素一般只对革兰氏阳性菌有抗菌作用，多粘菌素只对革兰氏阴性菌有作用，它们的抗菌谱较窄。氯霉素、四环素、金霉素等对多种革兰氏阳性和阴性细菌以及某些立克次体和大型病毒均有不同程度的抑制作用，这类抗生素称为广谱抗生素。

2. 选择性毒力：

抗生素对人体及动、植物组织的毒力，一般远小于它对致病菌的毒力，这称为抗生素的选择性毒力。通常抗生素在极高的稀释度仍能有选择地抑制或杀死微生物。选择性毒力构成感染症的化学治疗的基础。

- 3. 引起细菌的耐药性　：

　细菌在抗生素的作用下，除了大批敏感菌被抑制或杀死外，常常会有一些菌株调整或改变代谢途径，从敏感菌变为不敏感菌，即产生细菌的耐药性。耐药菌的出现是医学上的严重问题。

（四）新抗生素的寻找

- 目前世界上寻找新抗生素的目标集中在以下几个方面：

①抗肿瘤的抗生素；

②抗耐药性金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和结核杆菌的抗生素；

③抗绿脓杆菌和变形杆菌的抗生素；

④抗小型病毒的抗生素。

- 近年来，获得新抗生素的方法有了很大进展，除了继续从土壤中筛选桔抗菌以获得新的天然抗生素外，还使用微生物或化学的方法改造已知抗生素的化学结构获得新的抗生素（如青霉素、头抱菌素的半合成）。
- 前一种方法目前仍然是主要的，后一种方法是很有前途的。

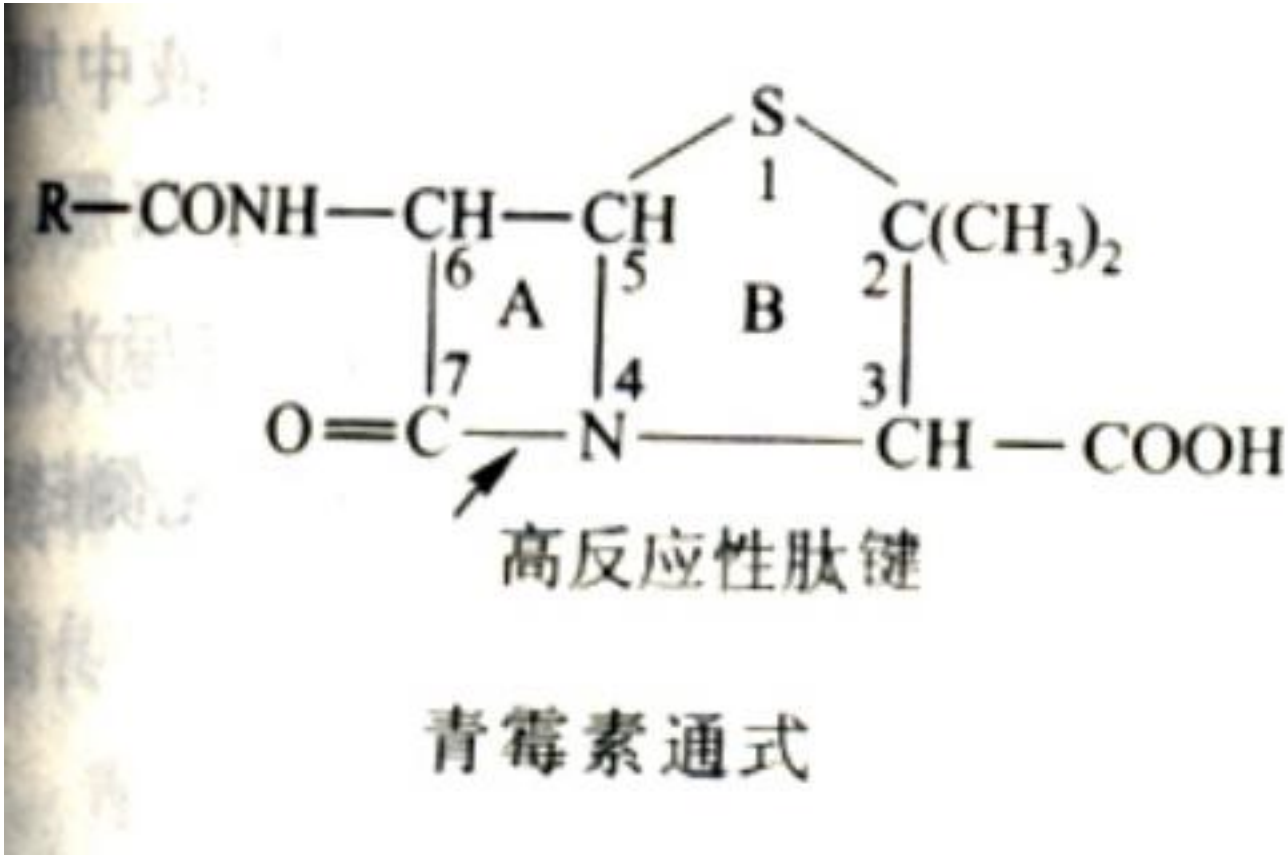
二、一些重要抗生素的化学和医疗特性

不同浓度的青霉素对细菌的抑制

图 16－1　不同浓度青霉素所致的抑菌圈

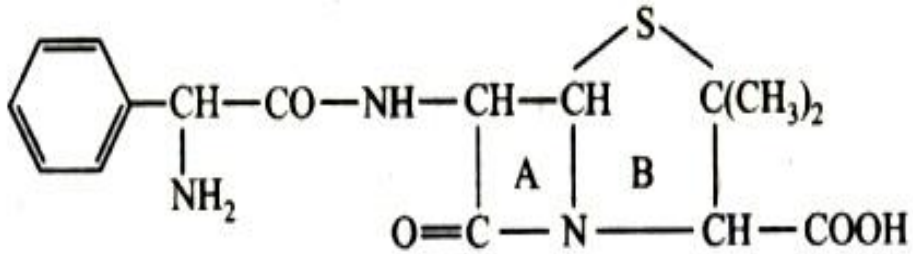
（一）青霉素

- 青霉素是一元酸，它的抗菌作用与β－内酰胺环有关，　β－内酰胺破坏可使它失活。

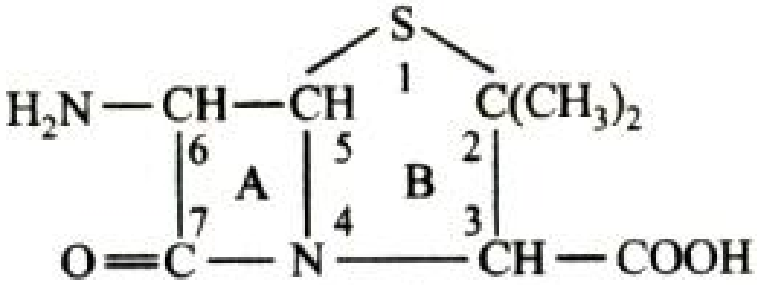


青霉素通式

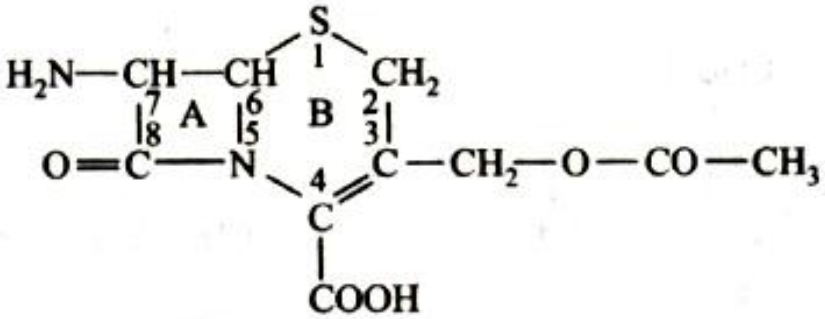
- 对青霉素修饰可得到其它新药：氨苄青霉素、头孢霉素、先锋霉素等。抗革兰氏阳性菌。



α－氨苄青霉素



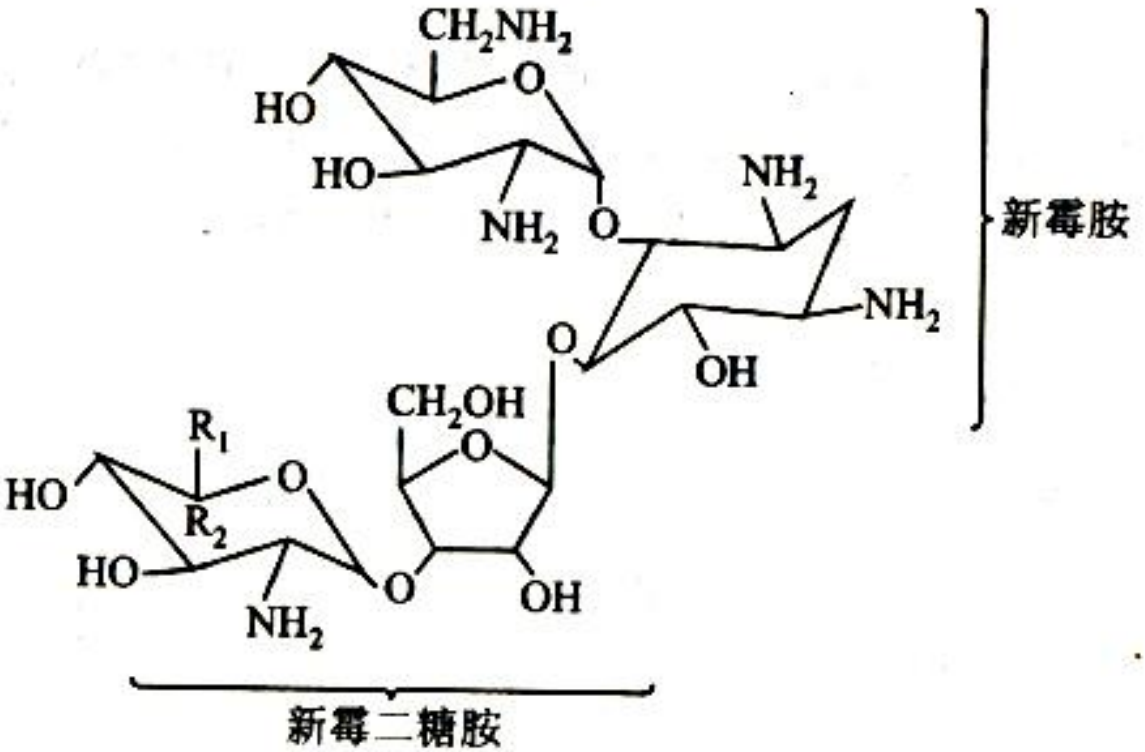
6－氨基青霉烷酸



7－氨基头孢烷酸

（二）链霉素

- 从放线菌中获得的抗生素，抑制革兰氏阴性菌。易被Vc、半胱氨酸破坏。



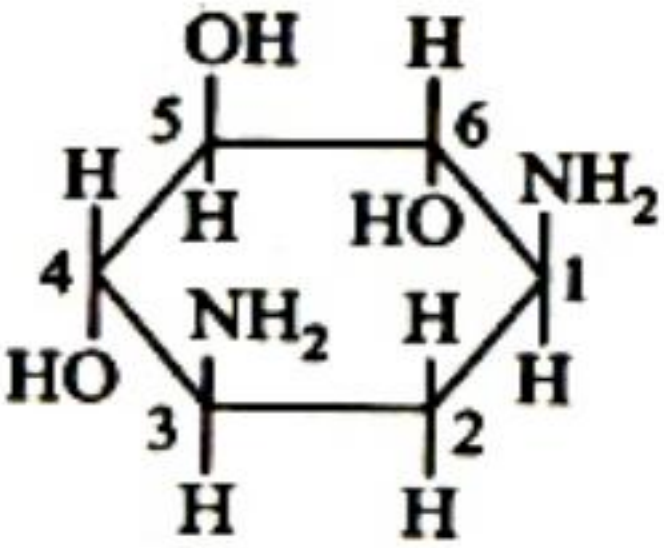
新霉素 B: $R_1=H$ $R_2=CH_2NH_2$

新霉素 C: $R_1=CH_2NH_2$ $R_2=H$

（三）氨基环醇类抗生素

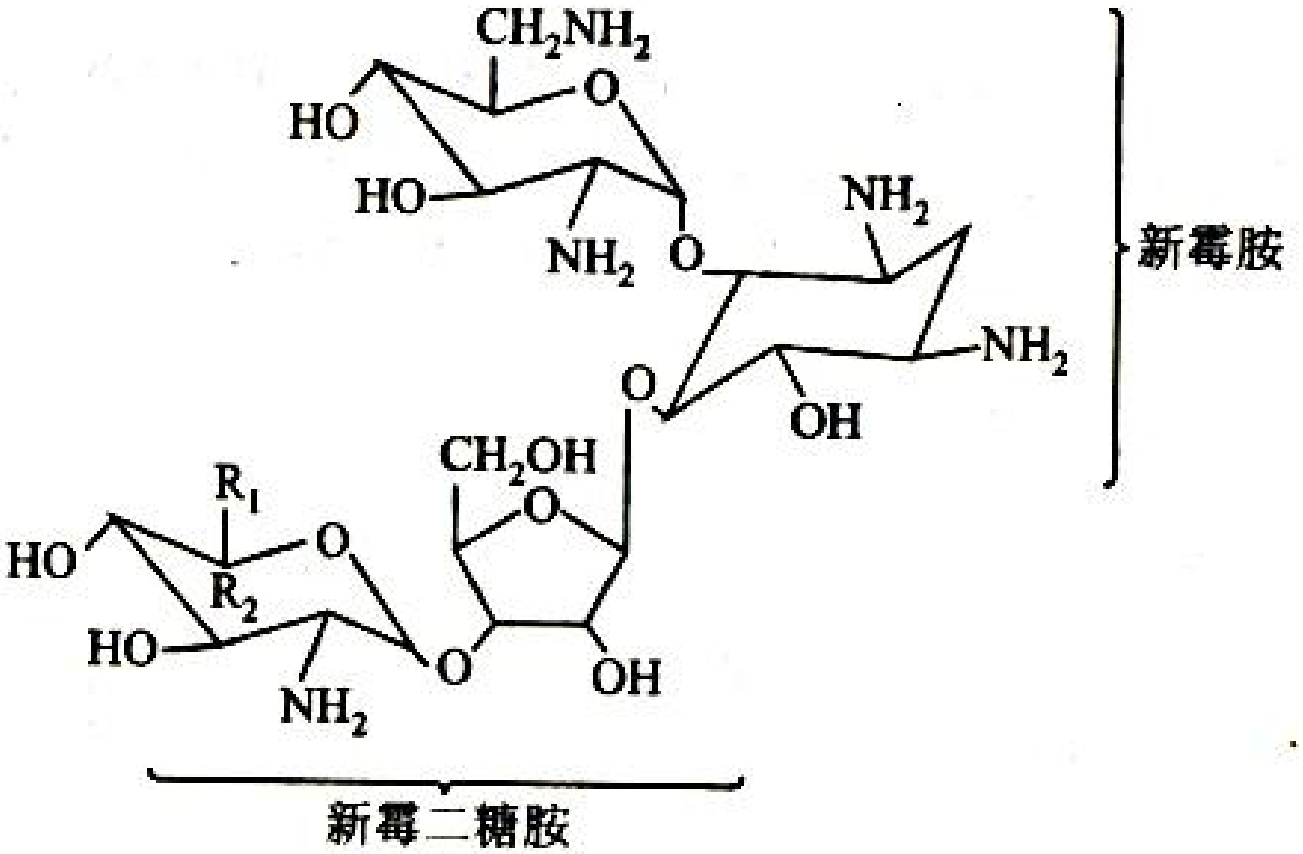
- 着了抗生素分子中有环已醇为特征，以糖苷键与氨基糖相结合的化合物。包括以下抗生素：
- 1新霉素
- 2、巴龙霉素
- 3、卡那霉素
- 4、庆大霉素

环己醇胺母体



2-脱氧链霉胺

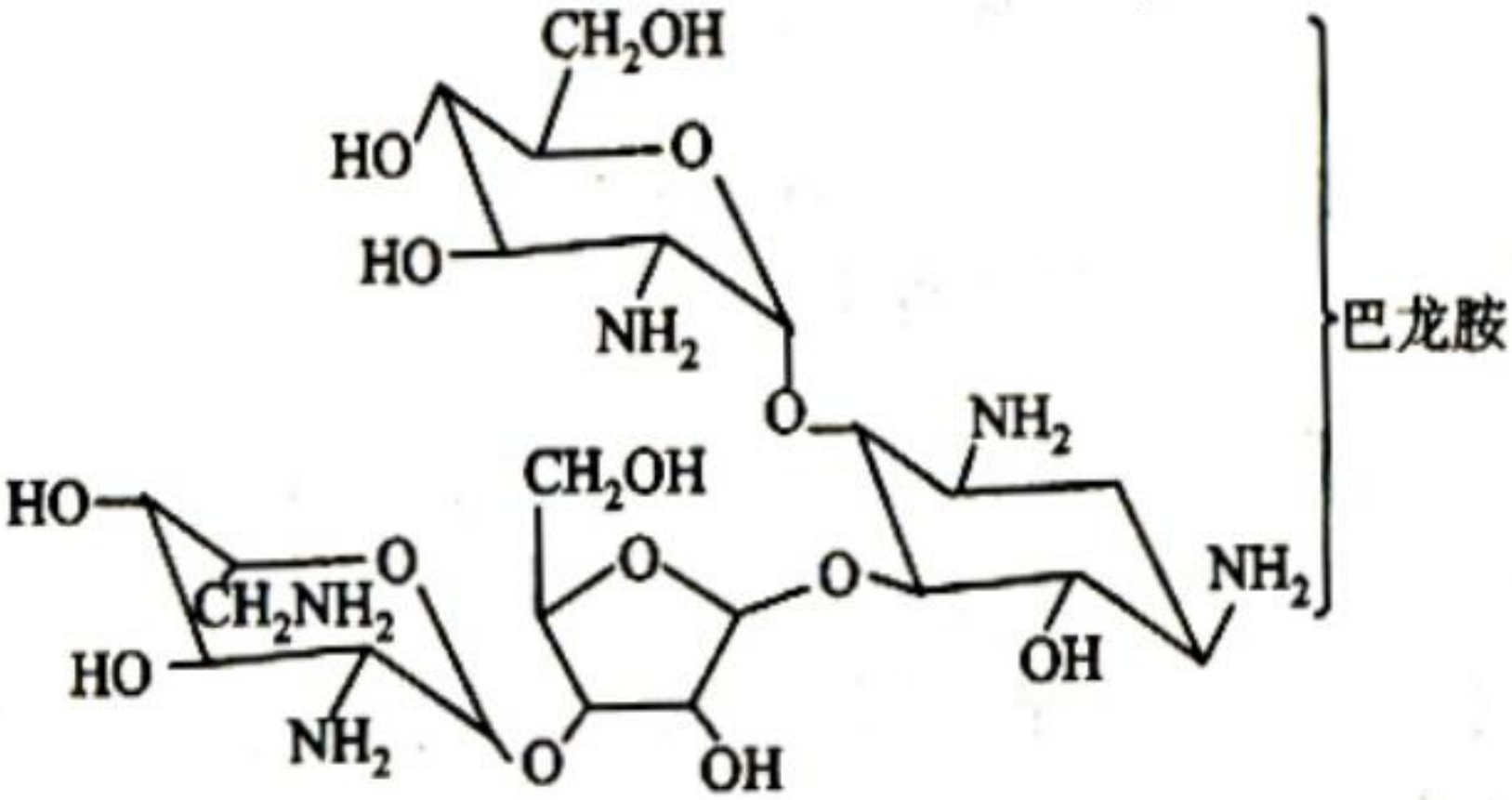
新霉素的分子结构，具有广谱性



新霉素 B: $R_1 = H$ $R_2 = CH_2NH_2$

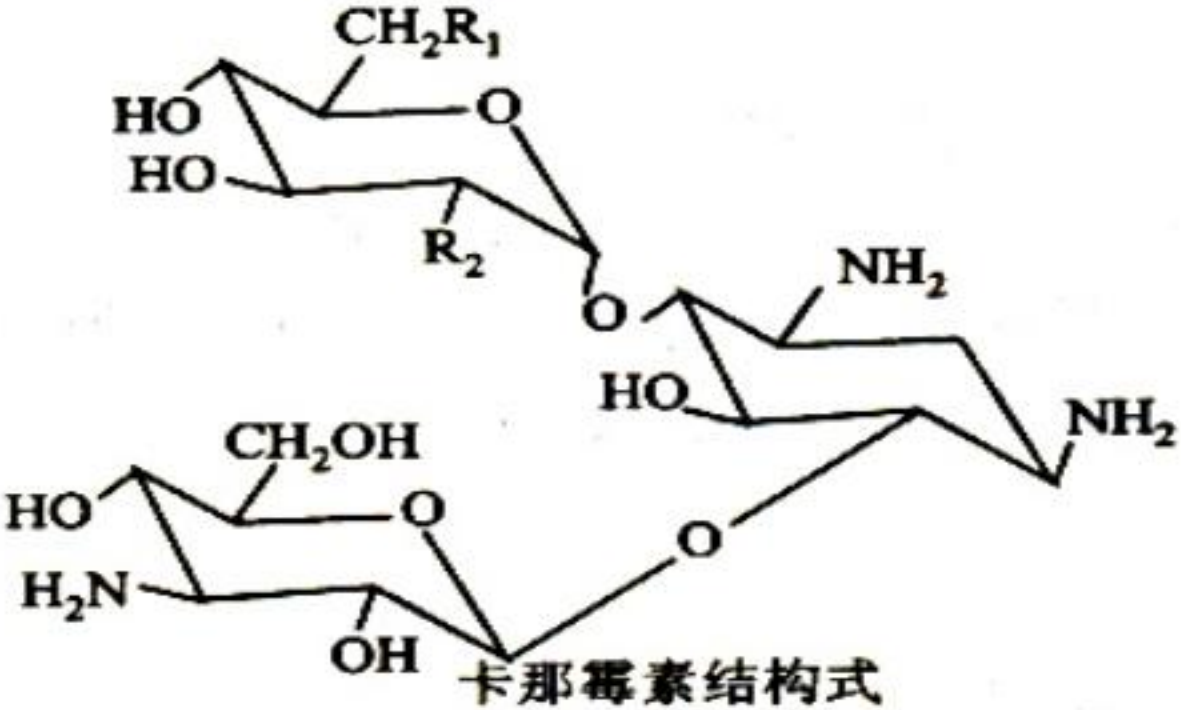
新霉素 C: $R_1 = CH_2NH_2$ $R_2 = H$

- 巴龙霉素 ，广谱抗菌素常作为治疗肠道细菌性疾病。



巴龙霉素

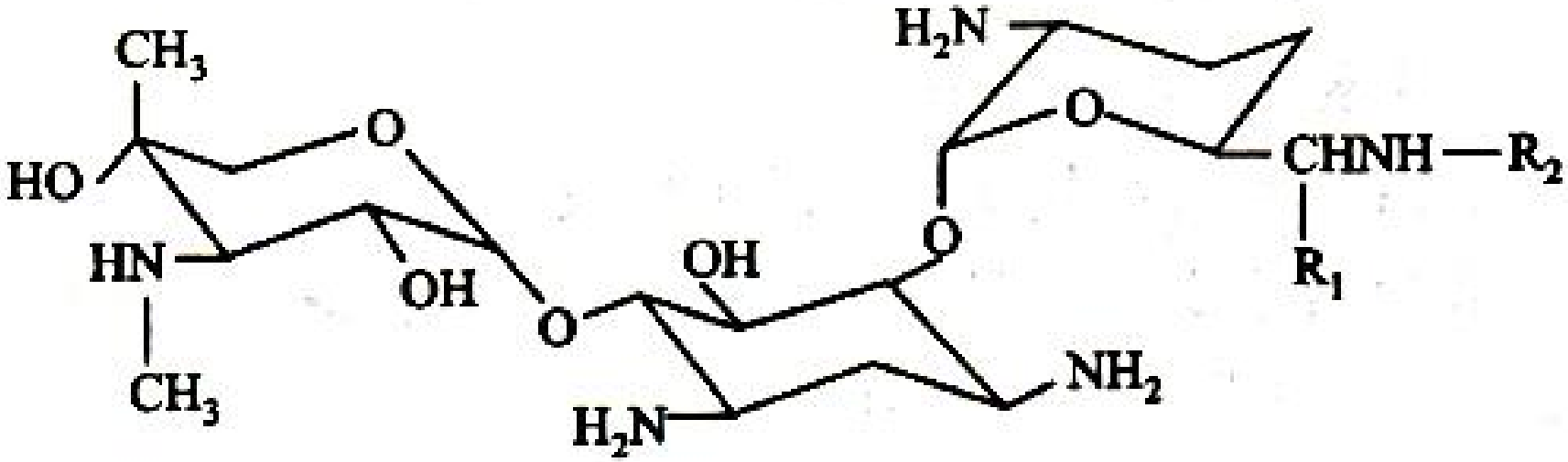
- 卡那霉素，广谱抗菌药，1957年从西双版纳土壤中获得。有肾毒性副作用。



卡那霉素结构式

卡那霉素：	R_1	R_2
A	NH_2	OH
B	NH_2	NH_2
C	OH	NH_2

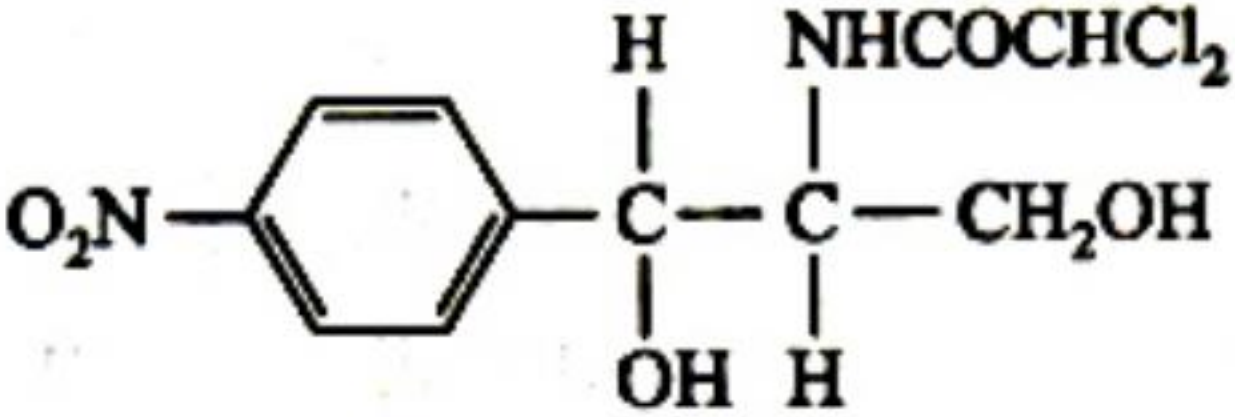
- 庆大霉素，广谱抗菌药，对某些耐药菌有较强的抗菌作用。是由多种同类分子混合物构成。



艮他霉素	R_1	R_2
C_1	CH_3	CH_3
C_2	CH_3	H
C_{1a}	H	H

（四）氯霉素

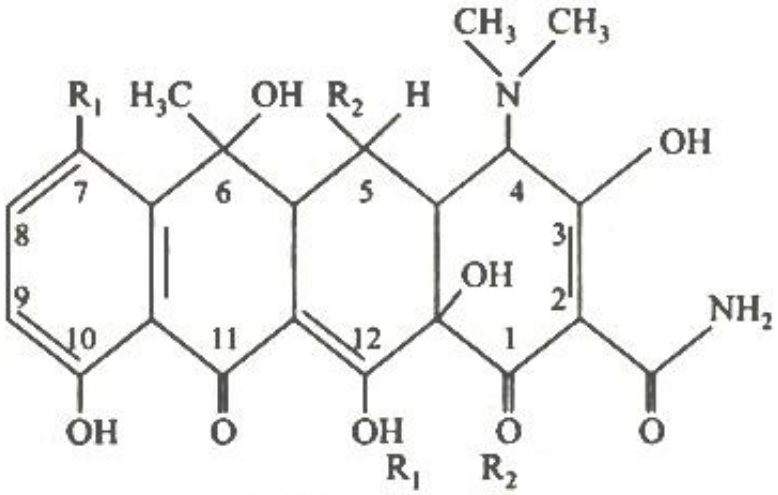
- 1947年分离出。分子中含对硝基苯基团。具有广谱性，但对革兰氏阴性菌更有效。有较强的抗菌作用。



氯霉素

（五）四环素族抗生素

- 1948年分离出，四环素族包括土霉素、金霉素、四环素。它们有共同的结构母体。具有广谱性，对立克次体、病毒粒子、小型原虫也有杀灭作用。



	R_1	R_2
四环素	H	H
土霉素	H	OH
金霉素	Cl	H

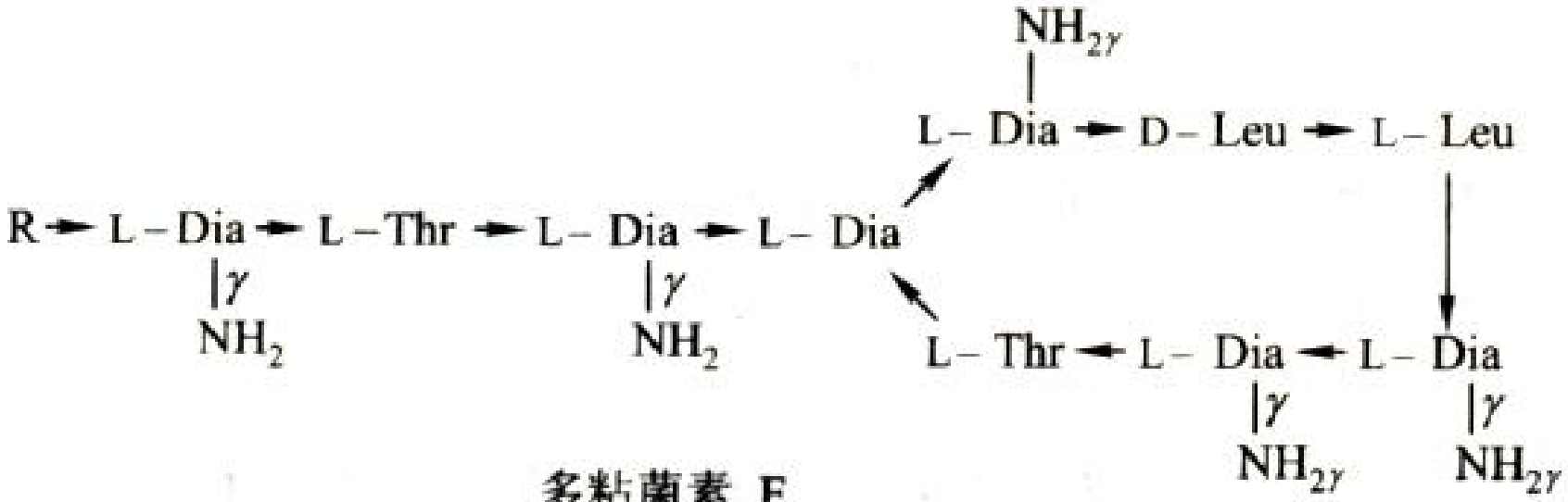
四环素族的化学结构

（六）红霉索

- 红霉素属大环内酯抗菌素，1952年获得。碱性抗菌素。本族有麦迪霉素、碳霉素和竹桃霉素等。具有广谱性较青霉素作用强和广泛。对立克次体、阿米巴、滴虫等都有抑制作用。

（七）多肽类抗生素

- 多肽类抗生素大多由细菌产生，分子中常含有环状多肽链。抑制革兰氏阳性菌。有多粘菌素E、杆菌肽、短杆菌肽S。



多粘菌素 E

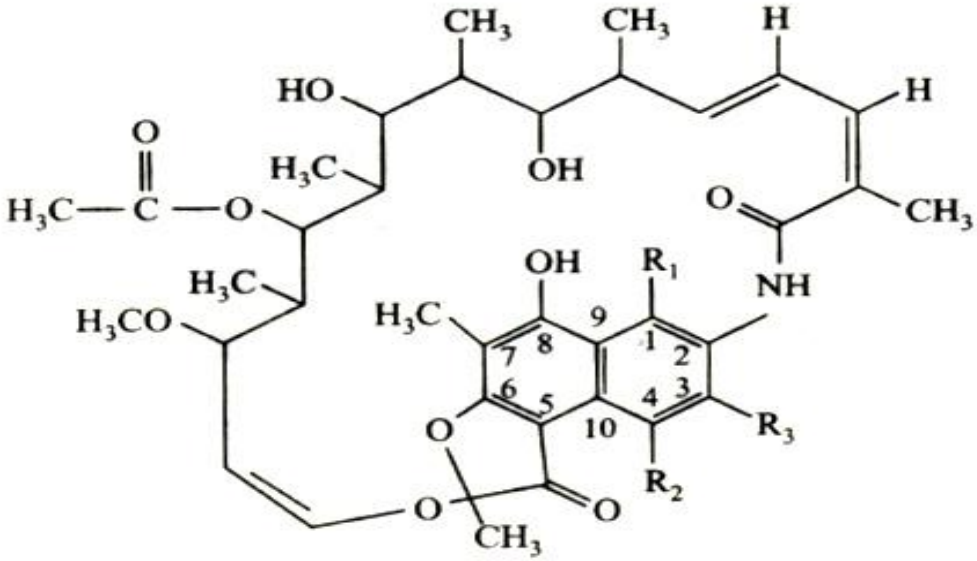
（R为6-甲基庚酸或6-甲基辛酸；L-Dia 为L-α,γ-二氨基丁酸）

（八）创新霉素

- 我国在山东地区土壤中分离出的。主要对大肠杆菌和痢疾杆菌有较强的抑制作用。

（九）利福霉素类抗生素

- 19578年发现，它是多组分混合物抗生素。常用的有利福霉素SV、利福霉素B二乙胺及利福平三种。广谱抗生素。对麻风病有一定疗效。

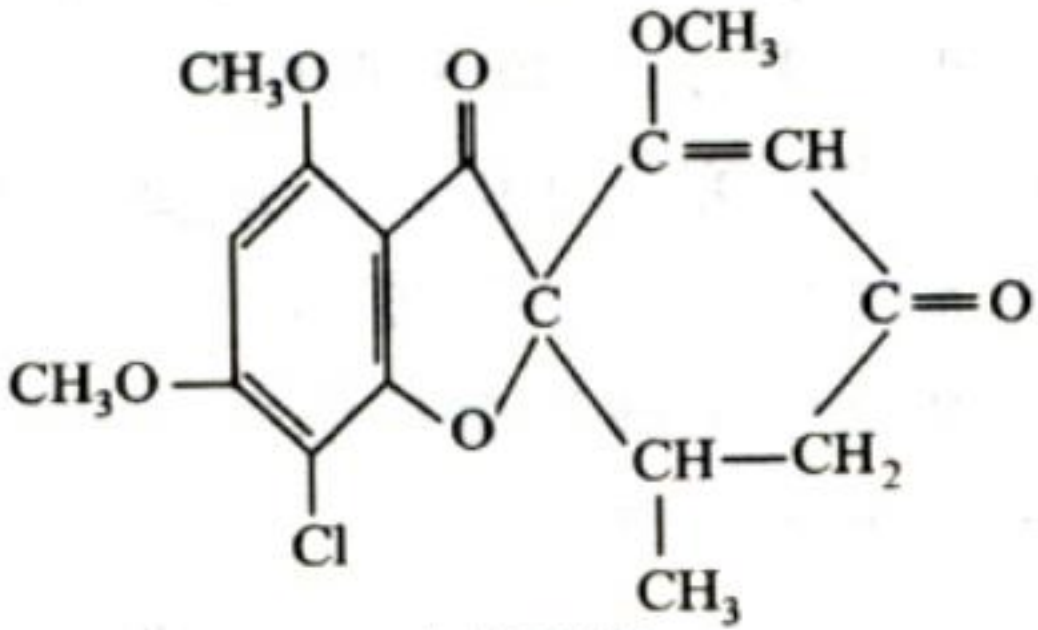


	R_1	R_2	R_3
利福霉素 SV	OH	OH	H
利福霉素 B 二乙胺	OH	$-OCH_2CON(C_2H_5)_2$	H
利福平	OH	OH	$-CH=N-N\ N-CH_3$

利福霉素的结构

（十）灰黄霉素

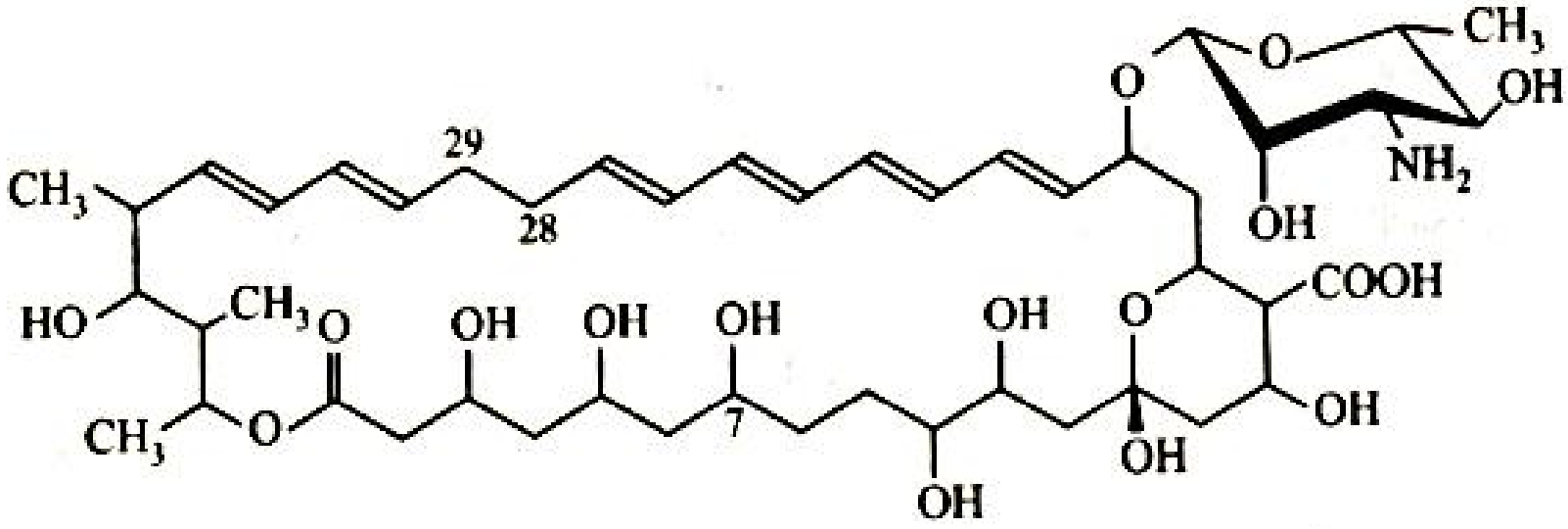
- 1939年分离出。具有抗真菌的作用。对于体癣菌、皮肤癣菌、小芽孢癣菌有较强的抑制。在农业上常用作防止霉菌引起的病害。主要作用可能是抑制菌丝体的细胞壁合成。



灰黄霉素

（十一）制霉菌素

- 制菌霉素属大环内酯抗菌素，具有抗真菌的作用。可抑制多种真菌。在农业上可防治植物的病害和蔬菜的霜霉病。也可用于食品防腐。



制霉菌素的化学结构式

三、抗肿瘤抗生素的探索

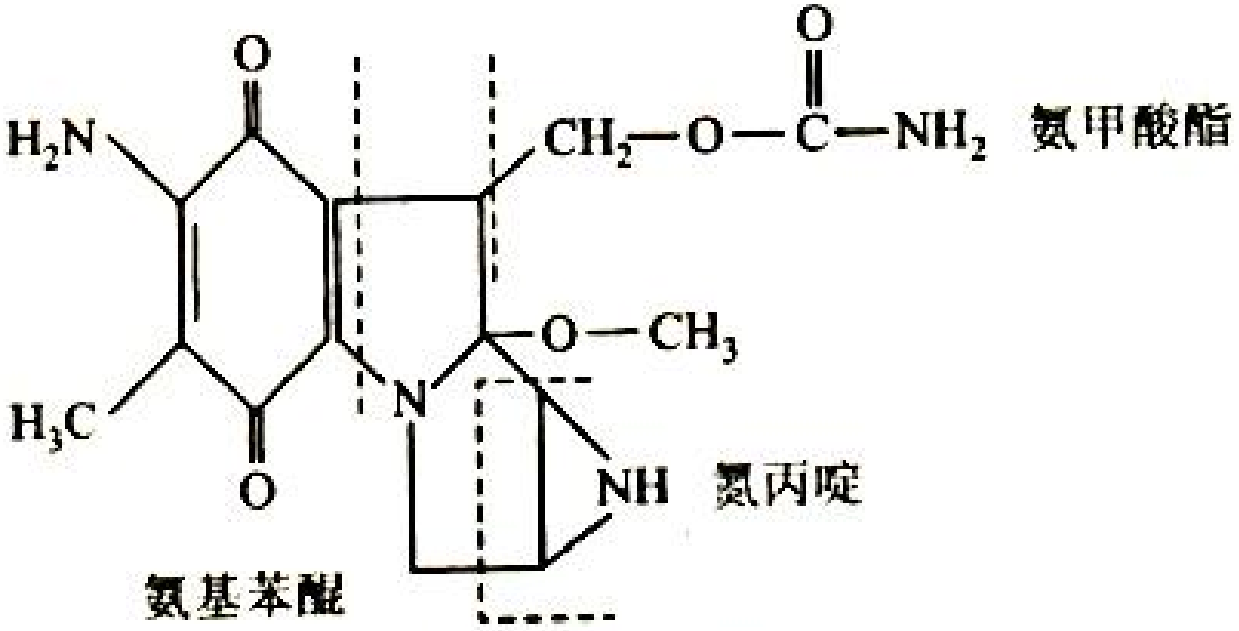
- 近年来，试验抗生素的抗癌性能和寻找抑制肿瘤的抗生素成为抗生素研究工作的一个重要的新方向。一些动物试验报告指出，金霉素和土霉素能抑制移植肿瘤的生长，金霉素能使子宫颈癌萎缩。发现具有抗癌效能的抗生素逐年增多，其中大部分都是放线菌属中分离出来的，如自力霉素、放线菌素K和争光霉素等。

- 肿瘤是蛋白质异常合成和细胞恶性增生的结果，现在有趋势认为核酸分子的改变是细胞癌变最关键的原始环节，抗肿瘤抗生素的作用机理可能与它干扰癌变细胞的蛋白质和核酸的异常代谢有关。

- （一）自力霉素
- （二）放线菌素K
- （三）争光霉素
- （四）光辉霉素

（一）自力霉素

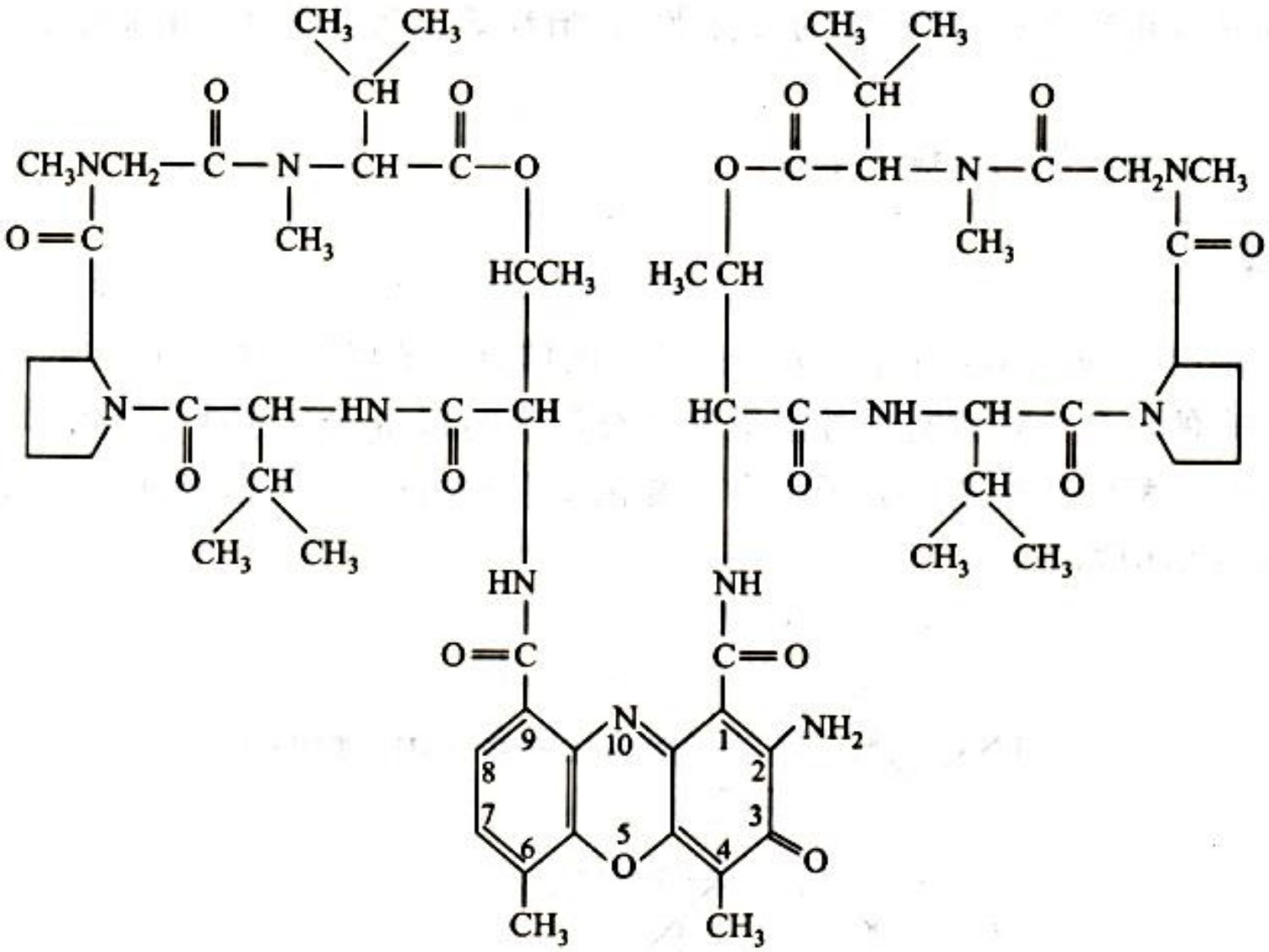
- 自力霉素即丝裂霉素，是吲哚醌的衍生物，对肺癌、乳腺癌效果较好，对胃癌有一定作用。对其他癌有缓解作用。



丝裂霉素的结构

（二）放线菌素K

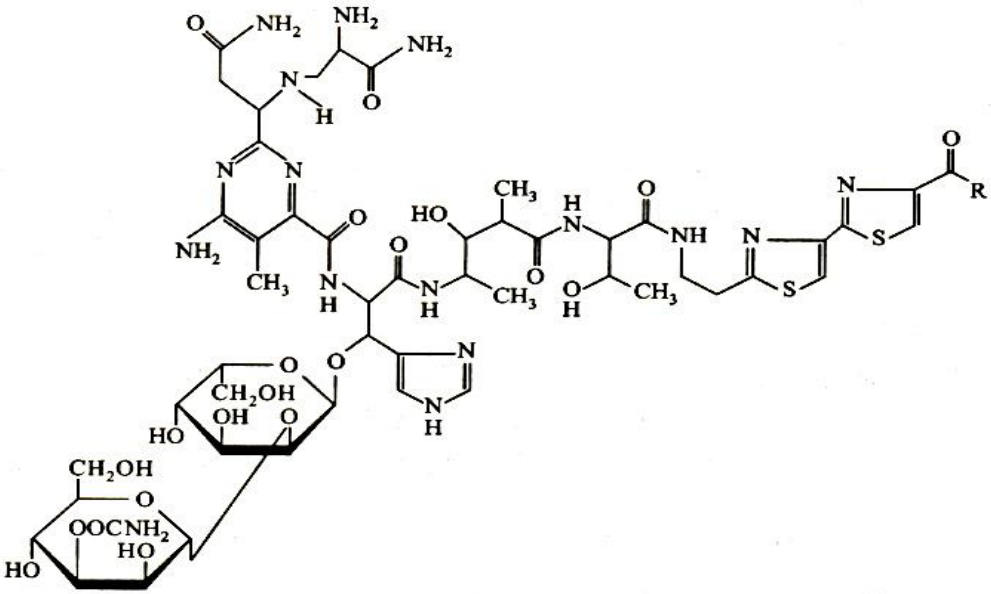
- 又称更生霉素，1956年从广西桂林土壤中分离。与国外放线菌素D结构相同，是同一物质。通过与模板DNA结合硬性转录反应而抑制细菌的生长。对绒毛上皮癌有一定疗效，但毒性太大，未能大量投入临床。



放线菌素 D 的结构

（三）争光霉素

- 1969年从浙江平阳山区土壤中分离出。它与国外博莱霉素是同一物质。对头颈部的鳞状上皮细胞癌有显著疗效。包括鼻咽癌、喉癌、舌癌等。



博莱霉素的结构式

博莱霉素	末端胺 R
A_2	$-NH-(CH_2)_3-S^+(CH_3)_2X^-$
B_2	$-NH-(CH_2)_4-NH-C(=NH)-NH_2$
A_{2b}	$-NH-(CH_2)_3-NH_2$

（四）光辉霉素

- 从我国土壤中分离出的抗癌剂抗菌素，与国外的光神霉素可能是同一种物质。对革兰氏阳性菌及Hala癌细胞有抑制作用。临床上用于脑瘤、恶性淋巴瘤治疗。作用方式：抑制RNA聚合酶阻止RNA的合成。

五、抗生素的抗菌作用机制

- 抗生素的抗菌作用左要是抑制微生物细胞新陈代谢的某些环节或某些酶系统。假如重要代谢环节被抑制，则微生物的生长发生障碍，甚至死亡。如果某些抗生素能阻抑微生物共同的基本代谢途径，如蛋白质和核酸的合成，则它们可以抑制许多不同种类细菌的生长，广谱抗生素的抗菌机制即属于这一类。

- 抗生素的抗菌作用，除了干扰菌体的代谢之外，有时也影响菌体的形态结构。例如，青霉素抑制细胞壁的合成；多粘菌素和短杆菌肽等破坏细胞膜的结构。

- 关于抗生素的作用机制，根据已有的资料，将它归纳为下面几种主要类型：
- ①抑制核酸的合成，
- ②抑制蛋白质的合成，
- ③改变细胞膜的通透性，
- ④干扰细胞壁的形成，
- ⑤作用于能量代谢系统和作为抗代谢物。

（一）抑制核酸的合成

- 有些抗生素，如放线菌素、丝裂霉素（自力霉素）、光神霉素（光辉霉素）等能和 DNA结合，使 DNA失去模板功能，从而抑制它的复制和转录。这些抗生素起着DNA模板功能的抑制剂作用。另一些抗生素，像利福霉素、利福平和利链菌素（strePtoydopn）等是通过与细菌RNA聚合酶的结合而抑制转录的起始（initiatdri）。

1、放线菌素D

能与双螺旋DNA结合，但不与单链DNA或RNA结合，也不与双链RNA或RNA—DNA杂交分子结合。放线菌素D与DNA结合时，由于它的环肽堵塞了小沟，妨碍RNA聚合酶沿DNA模板继续移动，因而阻断 RNA链的延长。放线菌素 D不影响 RNA聚合酶与DNA的结合，也不影响细胞代谢的其他方面，DNA复制对放线菌素D的敏感性要比转录低得多。

- 2．丝裂霉素C、

当与DNA反应时引起DNA双链间的共价交联。因此丝裂霉素的作用方式与双功能基烷化剂的作用极为相似。比较了一系列丝裂霉素C衍生物的实验结果表明，参与形成交联的是氮丙陡基和氨甲酰基。从DNA角度来看，鸟源吟和胸腺呼院都参与和丝裂霉素C的结合，但乌嘌呤更容易与丝裂霉素C结合。

- 3．利福霉素和利福平

这是一类含萘氢醌的大型内酯环的抗生素，利福平是一个半合成的利福霉素。利福霉素．特别是利福平是细菌的依赖 DNA的RNA聚合酶的特效抑制剂。

（二）抑制蛋白质的合成

1. 抑制氨酰—tRNA的形成

例如，活化反应中吲哚霉素（indomycin）和色氨酰竞争与色氨酰激活酶（或称色氨酰—tRNA合成酶）结合，因此抑制了氨酰—tRNA的形成。

2. 抑制蛋白质合成的起始

大多数氨基环醇类抗生素都能引起原核细胞mRNA密码的错读（misreading），可能这类抗生素干扰密码子与反密码子的相互作用。

3. 抑制肽链的延长

肽链的延长，包括氨酰—tRNA与70S核糖体A部位的结合，肽键的形成和移位（translocation）。

四环素族抗生素由于它们封闭 30 S亚基上的A部位（氨酰基部位）使氨酰—tRNA的反密码子不再能在A部位与mRNA结合，因而阻断了肽链的延长。

4. 抑制蛋白质合成的终止

终止（termination）过程包括终止信号（终止密码子）的识别，完工了的肽酰一tRNA酯键的水解与释放。像氯霉素这样一些抑制肽键形成的抑制剂，也能抑制终止过程。嘌呤霉素（puromycin）对蛋白质生物合成具有独特的作用。它与 50 S亚基A部位结合，抑制氨酰一tRNA的进人，从而引起肽链合成的过早终止。

- 嘌呤霉素的结构与氨酰－tRNA结构相似。有竞争性抑制肽酰转移酶的活性部位。阻止蛋白质合成。

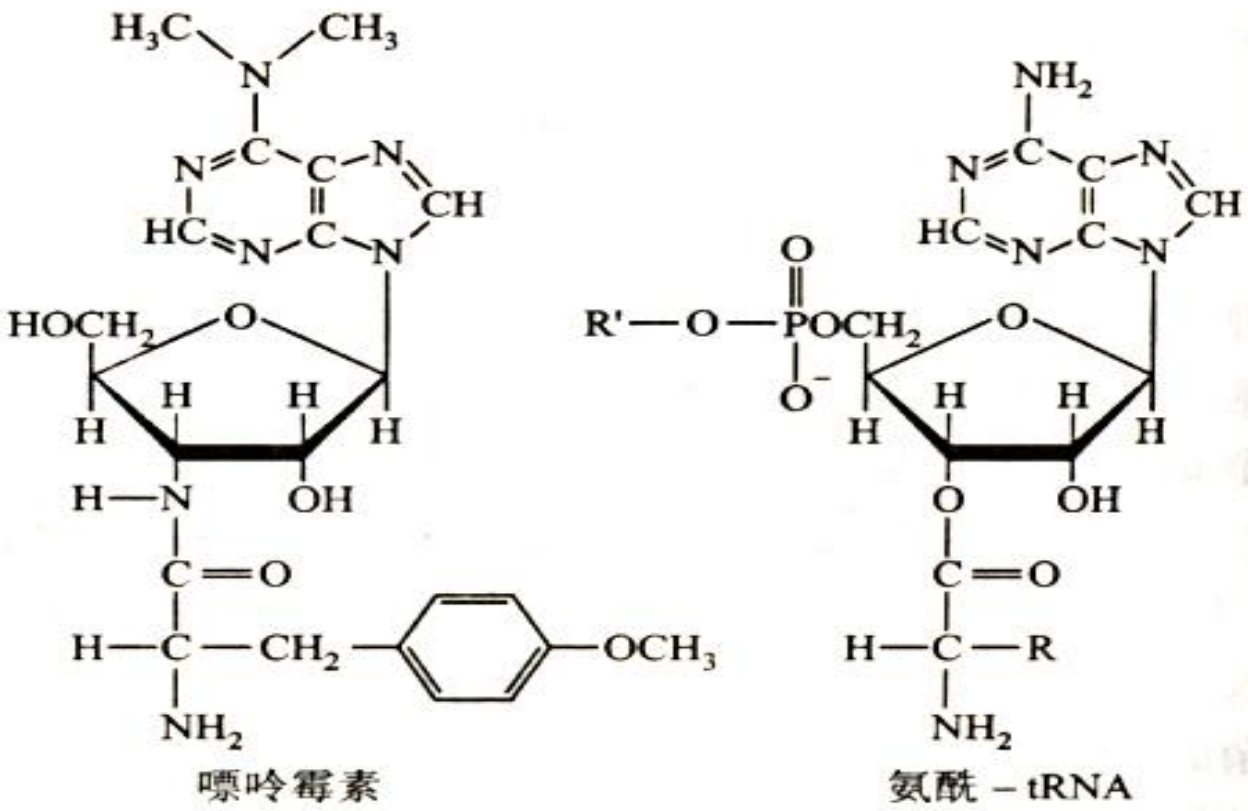


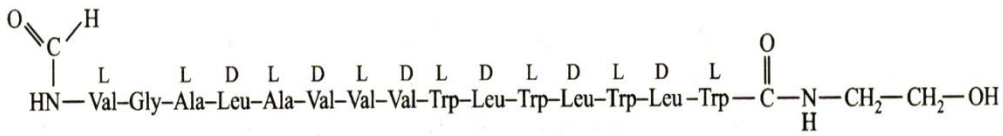
图 16－2　嘌呤霉素与氨酰－tRNA3′－末端结构的相似性

（三）改变细胞膜的通道性

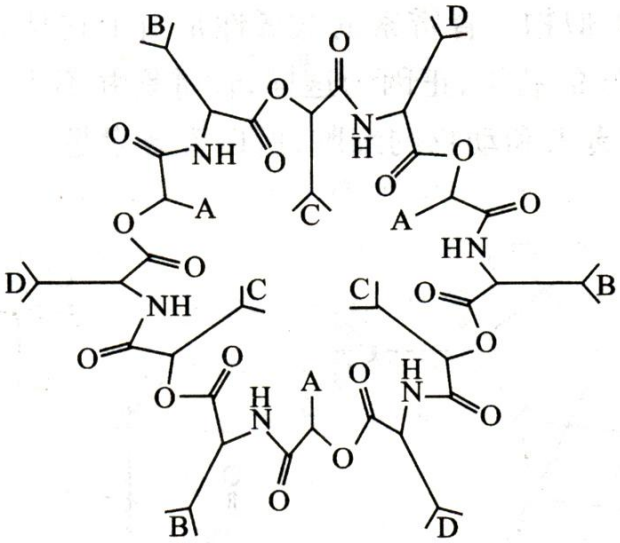
- 多肽类抗生素如多粘菌素E、短杆菌肽S等都具有表面活性剂的作用，能降低细菌细胞膜的表面张力，因而改变了细胞膜的通透性，甚至破坏膜的结构。结果使氨基酰、单糖、核苷酰和无机盐离子等外漏，影响细胞正常代谢，致使细菌死亡。这类抗生素靠损伤质膜而呈杀菌作用，它们对人和动物细胞膜也起作用，选择性毒力不高，因此临床使用受到限制。

- 多烯类抗生素，如制霉菌素、两性霉素等能选择性地作用于含固醇的膜的微生物。
- 某些抗生素如缬氨霉素（valinomycin）、短杆菌肽 A（gramicidin A）等是脂溶性物质，它们能结合并运载特定的阳离子通过双脂层膜。

- 缬氨霉素专门转运K以通过线粒体内膜，而短杆菌肽A除能跨膜转运K外，还能转运Na和几个其他的一价阳离子。缬氨霉素只促进K的通过。



短杆菌肽 A



缬氨霉素 $-K^+$ 络合物的结构

A=L– 乳酸；B=L– 缬氨酸；C=D –羟基异戊酸

D= D– 缬氨酸

- 由于离子载体抗生素增加线粒体膜对H 、K或Na 的通透性，为维持线粒体内正常的K 浓度就必须使泵入K”的速度与流出速度平衡。这样使得线粒体消耗能量用于泵入K，而不是用来形成ATP，因此抑制了氧化磷酸化作用。

（四）干扰细胞壁的形成

- 青霉素、头孢菌素、杆菌肽D—环丝氨酸、磷霉素和万古霉素等对细菌细胞壁合成具有抑制作用。但它们抑制生物合成的环节和方式可以不同。青霉素干扰细胞壁的形成主要是抑制粘肽合成的最后一步，即转肽作用。转肽酶正常情况下是先与底物五肽侧链倒数的第二个D—丙氨酸残基形成酸基中间物，然后发生转肽反应。

- 现已证明青霉素内酰胺环上的高反应性肽键受到酶活性部位上丝氨酸残基的羟基的亲核攻击形成了共价键。产生的青霉噻唑酰基一酶复合物是无活性的，并且不再发生脱酚基作用，因此青霉素抑制转肽酶是不可逆的。

（五）作用于能量代为系统或作为抗代谢物

- 抗生素的作用机制除上述的4种类型之外，有些是作用于能量代谢系统，特别是作用于氧化磷酸化反应，这类抗生素有抗霉素 A（antimycin A）、寡霉素（Oligomycin）和短杆菌肽 S等，抗霉素A是呼吸链的电子传递系统的抑制剂，它抑制细胞色素b与细胞色素C；之间的电子传递。短杆菌肽S和缬氨霉素是拆开电子传递和磷酸化的解偶联剂。在这些抗生素的作用下，呼吸照常进行，但不生成ATP。寡霉素抑制线粒体的ATP酶。

六、菌对抗生素耐药性的生物化学机制

- 关于细菌对抗生素的耐药性问题，在应用青霉素作为化学治疗剂不久就引起人们注意。发现有的细菌对青霉素不敏感，有的细菌能迅速地破坏青霉素，并发现耐药菌有逐年增加的趋势。例如青霉素G开始使用时，只有8％葡萄球菌对它有耐药性，到1982年，耐药的葡萄球菌增加到70％。另一些抗生素也有类似的情况。产生耐药性在许多细菌中是普遍的现象，虽然也有少数例外，如链球菌A和螺旋菌，在使用青霉素22年后，仍然还是敏感的。

实验表明在某些细菌群体中，耐药性的传播主要是某种遗传特征的传播，关于耐药性遗传问题有两个方面，一是这些基因的性质和来源，二是这些基因从一个菌株传播到另一个菌株。细菌耐抗生素的生化机制主要有3种类型：

- ①产生导致抗生素失效的酶，
- ②改变对抗生素敏感的部位，
- ③降低细胞透过抗生素的能力。

（一）耐药菌产生导致抗生素失效的酶

（二）耐药菌改变对抗生素敏感的部位

（三）耐药自降低细胞透过抗生素的能力

（一）耐药菌产生导致抗生素失效的酶

- 1．ß一内酰胺环的破裂导致ß一内酰胺类抗菌素的失效：
- 有些革兰氏阳性和阴性细菌能产生水解ß一内酰胺类抗生素的ß一内酰胺环的庄一内酰胺酶，致使这类抗生素失去活性。

- 2. 乙酰化导致氯霉素失效：
- 耐红霉素的金黄色葡萄球菌和大肠杆菌耐药标记都在质粒中。氯霉素在这些耐药菌内经乙酰化转变为3一乙酰和间I一二乙酰衍生物引起氯霉素乙酰化的酶是氯霉素乙酰转移酶。

- 3．磷酸化、腺苷酰化或N一乙酰化导致氨基环醇类抗生素的失效：带有R因子的革兰氏阴性细菌之所以耐氨基环醇类抗生素，是由于这些药物的酶促失活。失活作用可分3种类型：

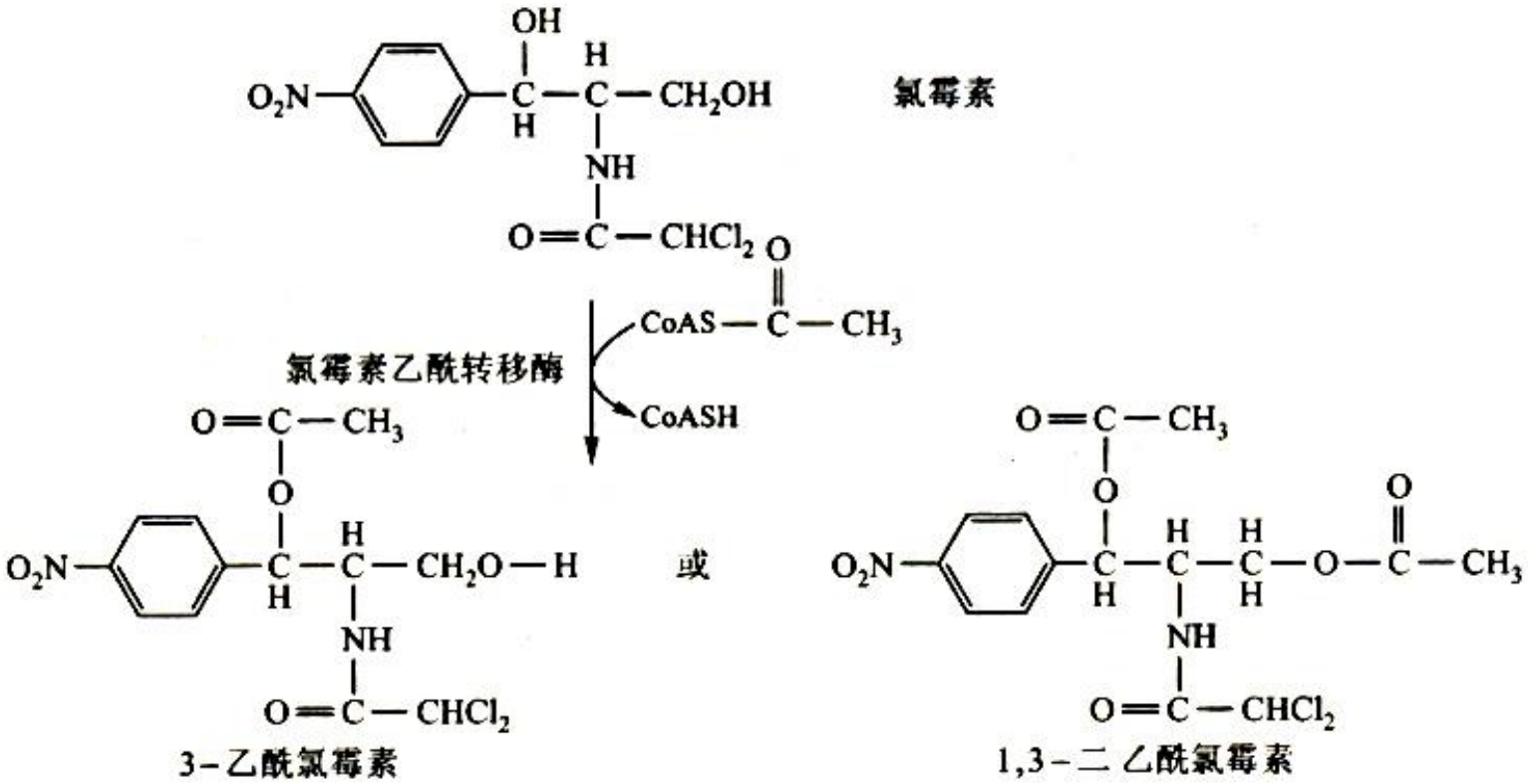
①磷酸化，由磷酸转移酶催化，磷酸供体是ATP；

③腺苷酰化。由腺苷酰转移酶催化；

③N一乙酰化，由乙酰基转移酶催化。

乙酰化导致氯霉素失效

- 耐氯霉素菌细胞内含有氯霉素转乙酰基酶，可使氯霉素乙酰化而失去活性。



（二）耐药菌改变对抗生素敏感的部位

- 例如链霉素由于核糖体30 S亚基中的S2蛋白质的改变而产生耐药性。S2蛋白质的两个部位发生单一氨基酸置换，这种置换是由于染色体基因突变的结果。S2蛋白质中氨基酸的置换引起30S亚基结构的改变，因而不再能与链霉素结合，这样链霉素也就不能抑制蛋白质的生物台成而起抑菌作用。

（三）耐药菌降低细胞透过抗生素的能力

- 细胞通透性降低的原因可能有：

①合成一种通透障碍物。对某一种抗生素，革兰氏阴性细菌比阳性细菌不敏感，这可能与革兰氏阴性细菌的细胞壁外层是由脂蛋白和脂多糖组成通透障碍物有关。某些耐药性肺炎球菌减少对链霉素和红霉素的吸收则可用它们形成通透障碍物来解释。这种通透障碍物可能是非特异性的。

②由于耐药菌基因突变影响通透系统的某一部分，因而使转运某抗生素的功能部分或全部丧失

③产生转运抗生素的拮抗系统。

题要

思考