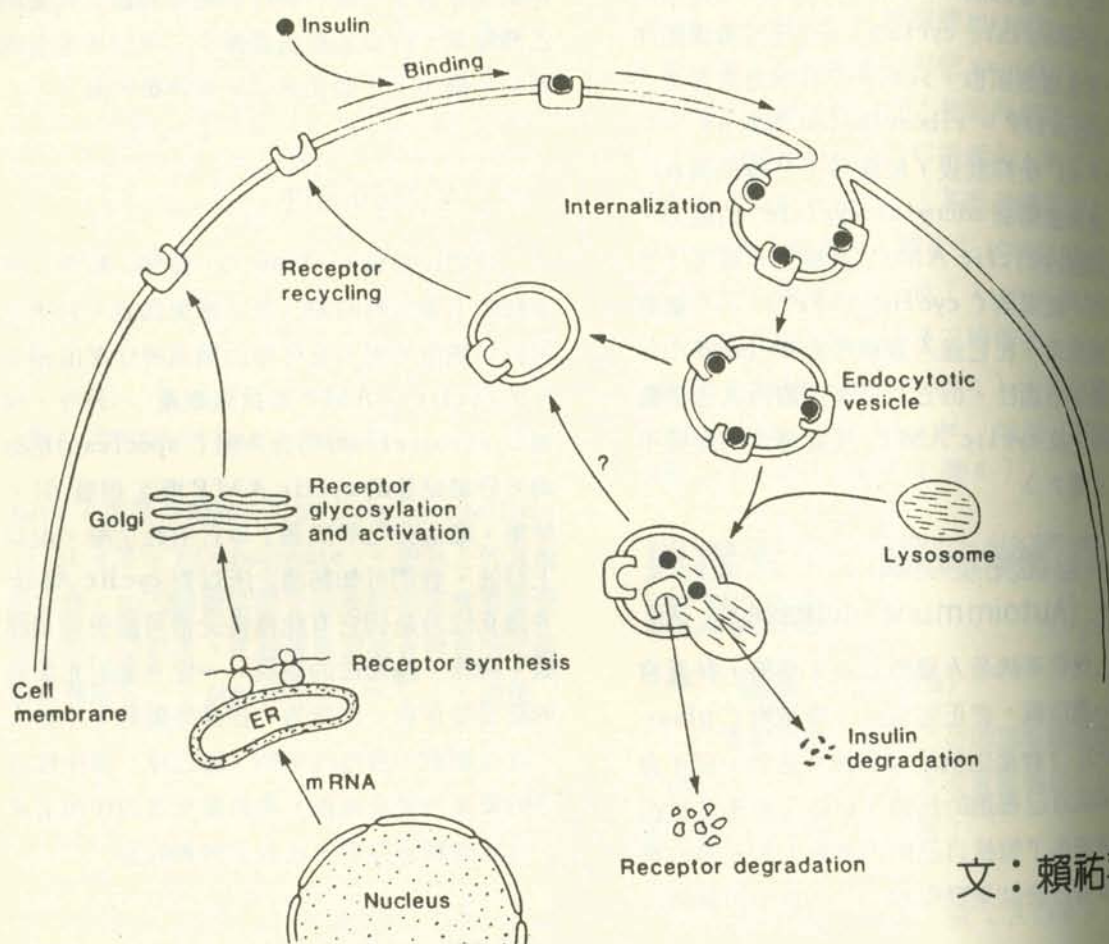


Hormone Receptor



文：賴祐平

引言

生物體對具有生物活性 (biological activity) 物質，如藥物、激素、賀爾蒙等……，產生相對之反應，必須經由受器 (receptor) 來傳達，此一觀念之產生就必須要回溯到 1900 年代的一些早期藥理學家們，包括了有研究箭毒 (arrare) 的 J. N. Langley, 研究麥角生物鹼 (ergot alkaloids) 的 H. H. Dale, 以及致力於化學治療物

質 (chemotherapeutic agents) 的 Paul Ehrlich, 雖然這些科學家們並未切確指出生物細胞具有對生物活性物質之特異性結合位置 (Specific binding site) 之存在, 但是 Langley 用 receptive substance 此一名詞, 來形容在反應細胞 (effector cell) 上與 nicotine 或 adrenaline 結合以產生特殊反應的物質; 而 Ehrlich 則首先提出 receptor 此一名詞, 用於 chemotherapeutic agents 與生物體結合上, 到了 1920 年代 A. J. Clarke 用 receptor 一詞, 來形容乙酰膽鹼 (acetylcholine; ACH) 與蛙心

表面結合之位置，而且又提出活性物質與特異受器 (specific receptor) 之反應，是一種可逆性的反應，而其反應的程度大小則與受器和活性物質結合之分率成正比，在Clarke之影響下，1940及1950年代的生理學家及藥理學家開始致力於尋找其他內生性 (endogenous) 物質的受器，特別是ACH, catecholamine, histamine, 5-hydroxy-tryptamine, insulin, 和 steroid hormone 的 receptor。

於西元1948年Ahlguist發現腎上腺素受器 (adrenergic receptor) 而且它們可分為二大類，一為alpha-receptor，其與新腎上腺素 (norepinephrine) 之作用反應最強，而可為phento-Lamine所阻斷；另一種為beta-receptor，對於isoprot-erenol有最強之反應，而可為propranol-ol所阻斷。到1960年代中期，Jensen等人，Toft和Gorski, Talwar等人，及Baulieu等人，此四個實驗室人員之研究，提出動情激素受器 (estrogen receptor) 本性為蛋白質及其位於細胞內之特性，這是首次將賀爾蒙 (hormone) 受器分離及確認，對於細胞表面受器之研究特別是對多生太受器 (polypeptide)，一直到1969年才有大幅進展，因為在此之前有兩大難題未能解決，一是找不到同時具有高強度放射性標記和高度生物活性物質 (Ligand)，另一個問題是沒有備製受器的適當方法；然而放射性免疫測定 (radioimmunoassays; RIA) 之應用正好，解決了難題，研究人員並開始使用 [125I] A CTH及 [125I] Angiotensin對受器作直接的研究，現在又更進一步利用分子生物學和免疫的方法來作研究，如利用免疫沈澱法 (Immunoprecipitation)、單株抗體 (monoclonal antibody,) 及互補DNA (complementary DNA; cDNA) 等。

賀爾蒙受器 (Hormone receptor) 之分類：

賀爾蒙受器都是由蛋白質或其衍生物如醣蛋白 (glycoprotein) 所構成，而receptor作用機制之最大差別，可由所在位置來分別，所以由此觀點來分類較具生理意義，受器可分為兩大類：

細胞內受器 (intracellular receptor)：包括類固醇賀爾蒙 (steroid hormone) 及甲狀腺素 (Thyroid hormone)。

細胞膜表面受器 (cell membrane surface receptor)：包括蛋白或醣蛋白賀爾蒙及多生太賀爾蒙。

細胞內受器

A. 類固醇受器

作用方式模型

類固醇賀爾蒙因其厭水性 (hydrophobia)，故可以快速地擴散 (diffuse) 穿過細胞膜進入細胞質中，其與位於細胞質或細胞核中之受器結合形成複合物 (complex)，而改變受器之形態並且將之活化。此活化的複合物在細胞核內與染色質 (chromatin) DNA 上的接受位置 (acceptor site) 結合，可能活化了RNA聚合酶 (polymerase) 及促進質 (promoter)，而使DNA轉錄 (transcription) 產生mRNA，進而合成許多新的蛋白質，而這許多蛋白質使能夠表現出各種生理功能，也就是賀爾蒙的調節作用。而類固醇本身在核內被酶 (enzyme) 所代謝而使其

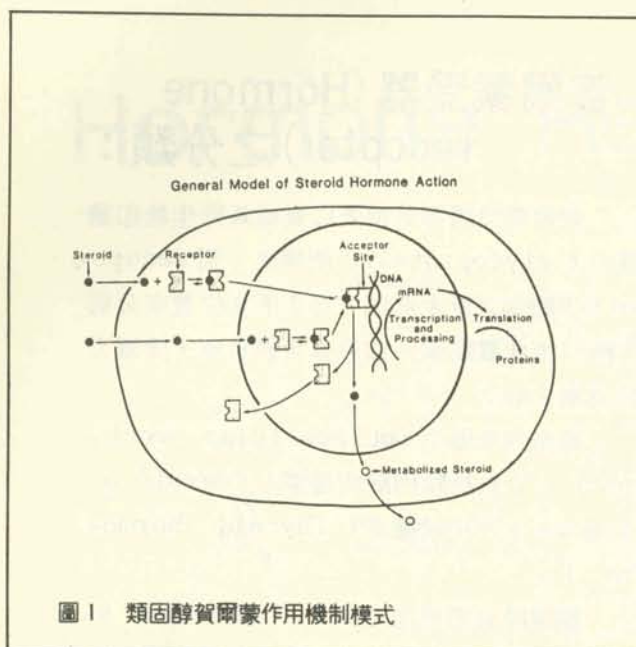


圖1 類固醇賀爾蒙作用機制模式

作用消失。(圖一)

受器結構模型

類固醇受器由兩個約4S(註)的次單位，subunit A與subunit B所共同組成約7-8S之複合物，此複合物在加熱55°C或高濃度鹼類溶液(KCL)中會使A、B兩個subunit互相分離，subunit A分子量77,000-80,000為DNA binding site，subunit B分子量110,000-115,000為chromatin binding site(圖二)。研究人員利用cDNA的方法發現到各種steroid receptor上有至少四個範圍(domain)具有相當程度的相同性(homologies)。其中與steroid hormone結合之domain位於蛋白質的羧基端(carboxy terminal end)，而與DNA結合之domain則在steroid binding domain之此二者在所有的steroid receptor上都是十分相似的，而造成各種receptor大小不同的部份則是蛋白質的胺基端，它們的功能目前尚不明瞭，但是許多抗受器之抗體卻把它做為epitopes，這也是目前找不到可以阻礙hormone與receptor結合之抗體的原因。受器之steroid binding site為厭水性，而DNA binding site為親水性並且俱有許多c-

ysteine residues，它們會凸出於蛋白質主體外，由四個cysteine與金屬離子共同組成環狀結構，稱為"Zinc finger"，並與chromatin DNA之major groove相結合。此外，研究人員還發現steroid receptor與thyroid hormone receptor及一些癌基因(Oncogene)產物如C-erb-A在構造上非常相似，而稱它們屬於一個超級家族(superfamily)。(圖三)

受器與細胞核DNA之作用機制

在細胞核DNA中具有acceptor site，而steroid hormone receptor藉此處與構造基因(structure gene)5'端的調節位置互相作用，以增加DNA轉錄出mRNA之量(圖四)，而receptor在DNA上的binding site也可能不止一個。我們可在老鼠乳癌病毒(mouse mammary tumor virus; MMTV)之DNA及生長激素基因(growth hormone gene)上找到gluco-corticoid receptor之binding site，而並具有生物功能。我們可以實驗方式證明之，將MMTV DNA中的調節基因(steroid regulatory element)接到一個可作為標記(marker)的構造基因前可作為標記乃(指此構造基因)

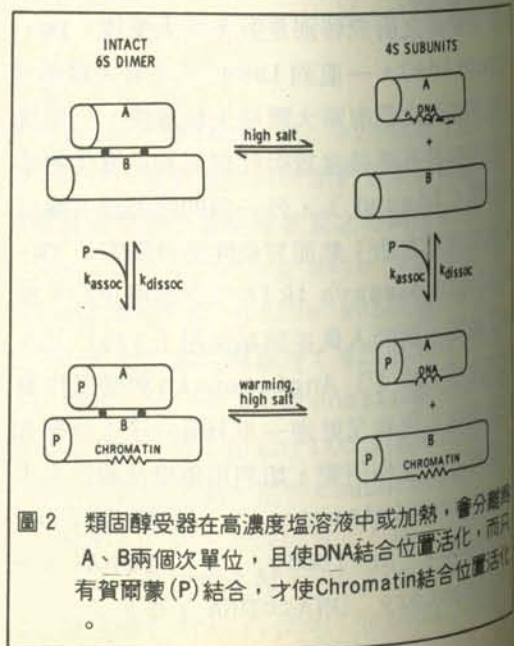


圖2 類固醇受器在高濃度鹼溶液中或加熱，會分離成A、B兩個次單位，且使DNA結合位置活化，而只有賀爾蒙(P)結合，才使Chromatin結合位置活化。

圖五)

另外，我們還可由 steroid hormone 之作用模式來看細胞分化受 steroid hormone 調節的情形，如圖 F 3.一26，在細胞分化的早期 DNA 捲曲得非常厲害，而且包在 histone 中，不能與 DNA 酶 I 型，(DNase I) steroid receptor 或 RNA 聚合酶 (polymerase) 作用。當分化開始時，原來捲曲的 DNA 其中一部份的基因會鬆開，便可以受 steroid receptor 的調節而活化起來，而使細胞具有各種不同的功能。

受器之合成

B 甲状腺素受器 (Thyroid hormone receptor)

儘管甲狀腺素與類固醇其二者的來源構造及作用是十分不同，但是它們的 receptor 構造和作用機制卻是相當類似，甲狀腺素與類固醇受器被人歸類為 super-family (參考前文及圖3)，不過 thyroid hormone receptor 多存於細胞核中，不像 steroid receptor 在細胞質內也可找得到。雖然過去的學者曾主張在細胞核外有 thyroid hormone receptor 的存在，如粒腺體 (mitochondria) 上或細胞質中，但是在細胞質中所找到僅是 cytosol binding protein 它沒有生理功能，只是做為 T^3 在細胞質內運輸、貯存和緩衝 (buffer) 之用。

Thyroid hormone receptor之作用模型(圖七)與steroid receptor類似，也是使DNA產生mRNA及各種蛋

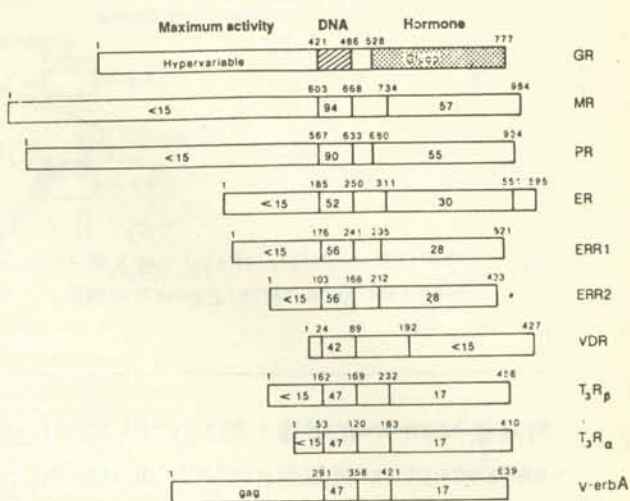


圖3 類固醇與甲狀腺素受體之超級家庭(Super family)。圖為各受器胺基酸組成之比較。GR: glucocorticoid receptor, MR: mineralocorticoid receptor, PR: progesterone receptor, ER: estrogen receptor, ERR1 or ERR2: estrogen receptor related 1 or 2, VDR: vitamin D₃ receptor, T₃Rβ and T₃Rα: thyroid hormone receptor, r-erbA: oncogene products。Hormone與DNA表結合位置。

白質（酶），而其主要的作用是增加 Na-K, A-TPase 之活性，也就是 sodium pump，如此便會增加細胞的氧氣消耗量，而提高基礎代謝率（basal Metabolic rate；BMR）；另外還影響其他的酶，如肝臟內的 lipogenic enzymes 包括了 acetyl coenzyme A carboxylase, fatty acid synthetase, hexose monophosphate shunt enzyme 等……，它們與長鏈脂肪酸合成有關的 enzymes。還有重要的是 thyroid hormone

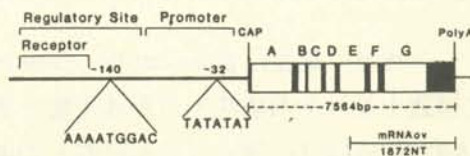


圖 4 類固醇受器與基因間之作用方式及位置。受器可活化 promoter 使 DNA 發生轉錄。

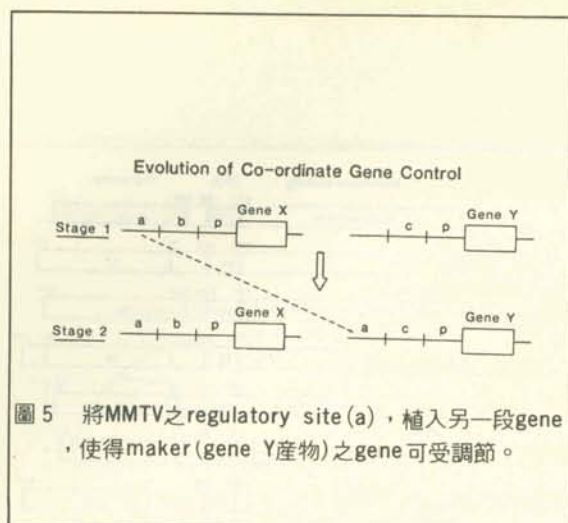


圖5 將MMTV之regulatory site(a)，植入另一段gene，使得maker(gene Y產物)之gene可受調節。

對其他 hormone 的影響，如 thyroid hormone receptor 直接與 growth hormone gene 的調節位置結合，並且快速地活化此基因，而使 GH 之 mRNA 合成出來；它也使 catecholaminic 的 α -receptor 數目減少而提高 β -receptor 之數目，同時它也增加 adenylyl cyclase 之活性，除了在細胞核中的作用外，thyroid hormone receptor 對粒腺體也有直接之作用，它會增加 mitochondrial mRNA 及蛋白質的合成，也增加 ADP 運入粒腺體之速度等...，而使耗氣量和 BMR 增加。

目前由 DNA 之方法已找到了數種 Thyroid hormone receptor (TR)，有 γ TR α (老鼠) c TR α (雞)、hTR α 和 hTR β (人)，其中 hTR α 之基因位在人類第 17 號染色體上，而 hTR β 基因則在第 3 號染色體上，其基因與 oncogene V-erb 是相同的，雖然我們已知 thyroid hormone receptor 不只一種，但是其分別之作用則未明。

細胞膜表面受器

受器合成及循環使用

各種胜 或蛋白質 hormone 之 receptor 在構造上並沒有共通性，但是其生物合成 (biosynthesis) 的模式卻是相同的。membrane receptor 之合成和其他膜性蛋白 (membrane protein) 之製造過程是相當類似的：以 mRNA 為 template 在內質網 (endoplasmic

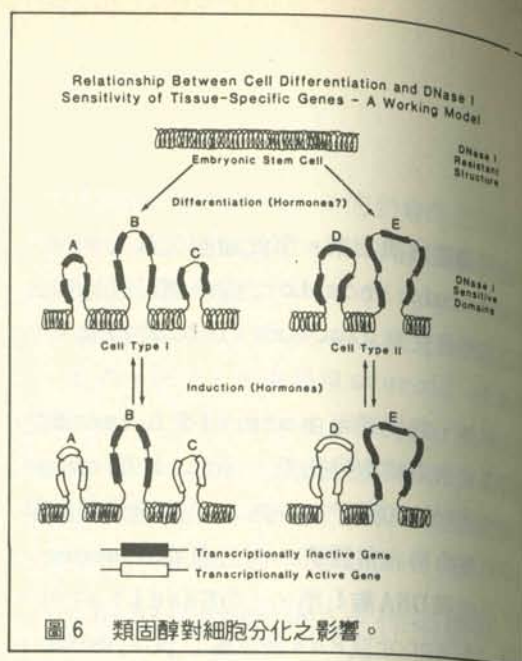


圖6 類固醇對細胞分化之影響。

asmicreticulum, ER) 上的核糖體 (ribosome) 合成，然後進入 ER 之腔中，被轉移到高基氏體 (Golgi complex)，最後到達細胞膜上 (圖八)，和其他分泌性及溶酶體蛋白質一樣，膜性蛋白也有一個由 15 至 20 個胺基酸所組成的 signal sequence，它決定了蛋白質的轉移位置和使蛋白質穿入 ER-Golgi 系統。這個 signal sequence 有鹼性的胺基端 (basic amino terminus) 和非極性的中央部份，它常位於胜 的胺基端 (amino-terminal end)。膜性蛋白質和 receptor 都必定有一特性，就是在蛋白質中必有一段厭水性部份，作為穿過細胞膜之部份 (trans membrane domain)。

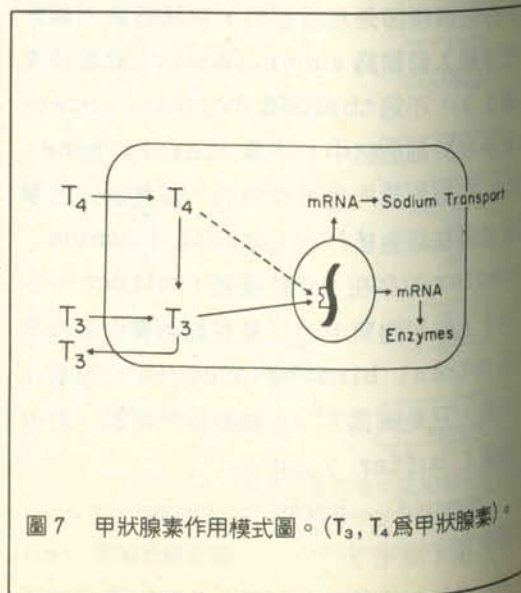


圖7 甲狀腺素作用模式圖。(T₃, T₄ 為甲狀腺素)

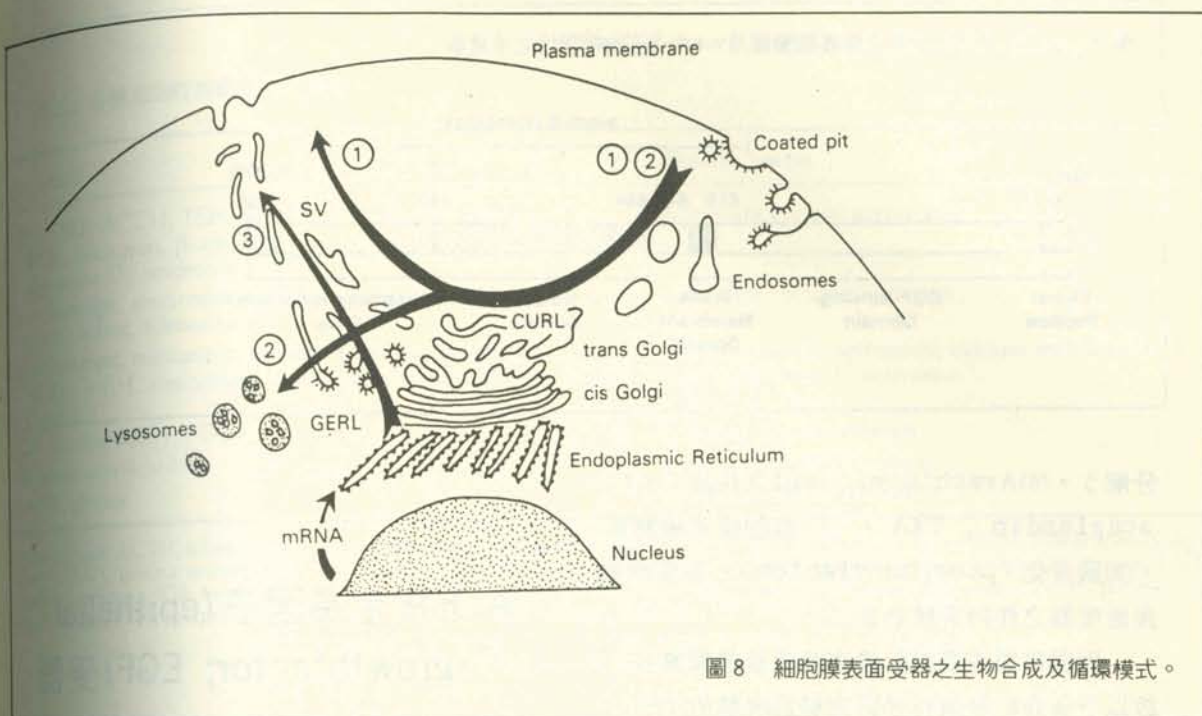


圖 8 細胞膜表面受器之生物合成及循環模式。

新的受器除了合成之外，還可以循環 (recycle) 使用的方式產生 (圖八①)，當 receptor 與其 ligand 結合後，往往會引發 endophagosis，將 receptor-ligand complex 吞入細胞內，經過一連串的作用後，此 endosome 有兩條路可走，一是將 receptor 循環回到細胞膜上 (圖八①)，另一是與 lysosome 結合消化分解詳 (圖八②)。

受器作用機制

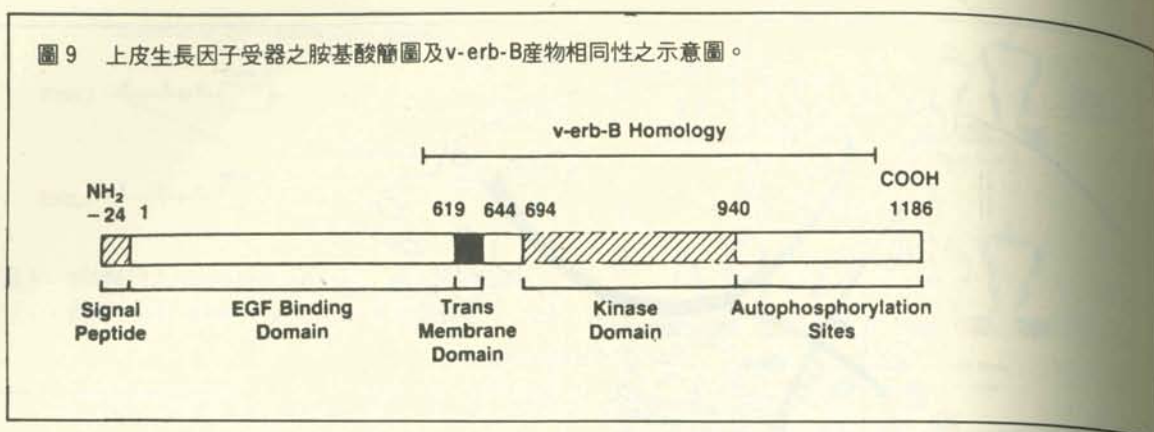
當 hormone 與細胞膜表面 receptor 結合後，除了由 endophagosis 使 complex 帶入細胞內外，receptor 必須藉著某些特定的作用或是二次信使 (secondary messenger)，將信號傳入細胞內以產生生理功能，而其方法包括了下列幾種：(1) adeny cyclase-cMP 系統，(2) G-protein:GTP, G_s , G_i 等：系統，(3) 鈣離子 (Ca^{2+}) — calmodulin，由此系統控制的酶 (表一) table 5 — 10.(4) 離子流 (ion flux) 的改變，(5) 磷脂類 (phospholipid) 的分解：phospho inositide (PI) $\rightarrow$ IP_3 + DAG (由 phospholipase-c

表一 由鈣離子和 Calmodulin 調節之酶和和作用。

Cyclic nucleotide metabolism
Adenylate cyclase
Cyclic nucleotide phosphodiesterase
Protein phosphorylation
Myosin light chain kinase: smooth muscle, nonmuscle tissue
Phosphorylase kinase: phosphorylase; glycogen synthase
CaM-dependent protein kinase I: synapsin I, site I
CaM-dependent protein kinase II: synapsin I, site II
glycogen synthase; MAP 2, tryptophan monooxygenase
CaM-dependent protein kinase III: 100,000-Mr protein in many tissues
Protein dephosphorylation
Calcineurin: multifunctional phosphoprotein phosphatase; acts on many brain and other phosphoproteins, including tyrosylphosphoproteins
Calcium transport
Ca^{2+} , Mg^{2+} -dependent ATPase (plasma membrane Ca^{2+} pump)
Sarcoplasmic (Ca^{2+}) ATPase (sarcoplasmic Ca^{2+} transport)
Other
NAD kinase (plants)

Abbreviations: CaM, calmodulin; MAP, microtubule-associated protein.

圖9 上皮生長因子受器之胺基酸簡圖及v-erb-B產物相同性之示意圖。



分解)，(6)Arachidonic acid之代謝：prostaglandin，TXA ……(7)細胞膜運輸物質，(8)磷酸化 (phosphorylation)。各種細胞表面受器之作用系統見表二。

因為賀爾蒙為細胞膜表面受器種類繁多，故以下僅介紹幾個目前研究較為清楚的 receptor。

A. 上皮生長因子 (epithelial growth factor; EGF) 受器：

EGF receptor為一分子量170,000之糖蛋白 (glycoprotein)，具有此receptor之細胞可受EGF刺激而發生分裂生長。當EGF與receptor結合之後，receptors便聚集一起 (clustering)，並發生endocytosis，將receptor帶入細胞內，最後引起DNA複製作為細胞分裂的準備，但其機制並未完全了解。receptor本身具有tyrosine kinase之作用，與EGF結合時，可將本身或其他細胞蛋白質磷酸化 (phosphorylation)，此作用可受到細胞膜內protein kinase C之調節，protein kinase C將receptor的threonine磷酸化而使它失去tyrosine kinase的作用及降低與EGF的親合力。receptor之tyrosine kinase與一些致癌基因產生的kinase是非常相似的，如SRC…等，而此kinase被認為是將訊號自細胞膜傳入細胞內的機制。

由cDNA之研究發現EGF receptor之先質 (precursor)具有24個胺基酸所組成的signal sequence其後有1186個胺基酸的蛋白質，包括EGF binding domain, transmembrane domain, kinase d-

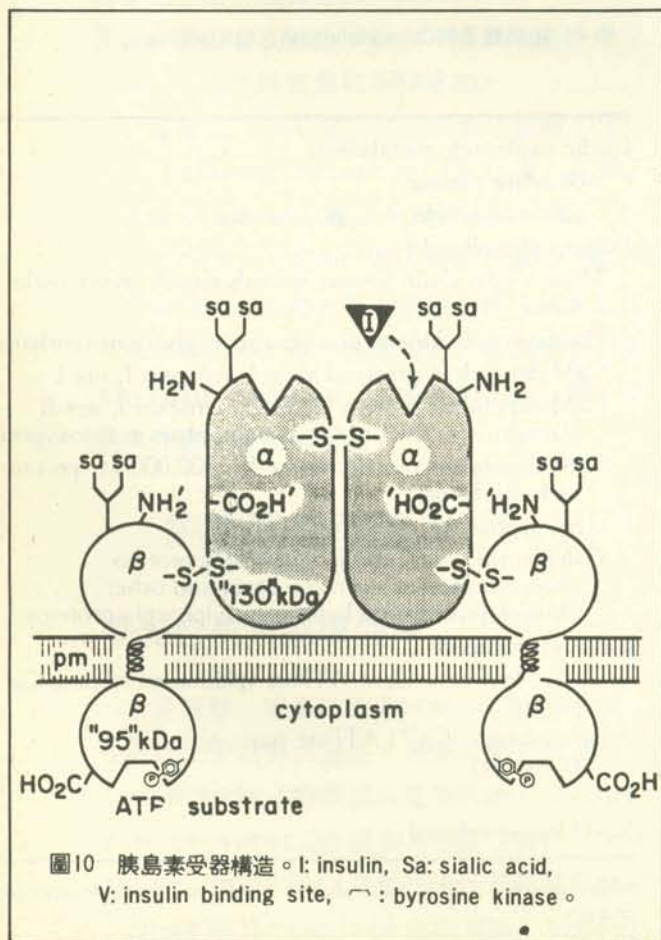


圖10 胰島素受器構造。I: insulin, Sa: sialic acid, V: insulin binding site, □: tyrosine kinase。

表二 各種細胞膜表面受器之作用。

Receptors	Effector system
CRF, GRF, ACTH, TSH, MSH, LH, FSH, glucagon, PTH, calcitonin, β -adrenergic, vasopressin V_2 , dopamine D_1 , serotonin 5-HT $_2$	Adenylate cyclase: activation
α_2 -Adrenergic, somatostatin, opiate, muscarinic acetylcholine, adenosine A_1	Adenylate cyclase: inhibition
α_1 -Adrenergic, muscarinic, histamine H_1 , vasopressin V_1 , TRH, GnRH, angiotensin II, serotonin 5-HT $_1$, PDGF, thrombin	Phospholipase C activation, calcium mobilization, and protein kinase C activation
EGF, insulin, IGF I, PDGF	Tyrosine phosphorylation
Nicotinic acetylcholine	Sodium channel activation
GABA, glycine	Chloride channel activation

Abbreviations: ACTH, adrenocorticotropin; CRF, corticotropin releasing factor; EGF, epidermal growth factor; FSH, follicle stimulating hormone; GABA, gamma aminobutyric acid; GnRH, gonadotropin releasing hormone; GRH, growth hormone releasing hormone; 5-HT, 5-hydroxytryptamine; IGF, insulin-like growth factor; LH, luteinizing hormone; MSH, melanocyte stimulating hormone; PDGF, platelet-derived growth factor; PTH, parathyroid hormone; TRH, thyrotropin releasing hormone; TSH, thyrotropin.

omain 及 autophosphorylation domain (圖九)。其中 EGF binding domain 具有豐富的 cysteine residue 可以推測出在 receptor 上也許會形成一個與 EGF binding 的裂縫 (由雙硫鍵 cross linkage 形成)。接下來是 26 個胺基酸的厭水性 trans membrane domain 的, 而受 membrane 部份, 其後為 kinase 部份, 而受 protein kinase C 磷酸化之位置亦在此處之前部, 共有 50 胺基酸, 其內有 9 個是屬於 trans membrane domain 的, 因為 protein kinase C 是一個膜性的酶。(protein kinase C 可參考陳之文章)

EGF receptor 之近羧酸的一部份與 v-erb-B 基因的產物具有同源性 (圖九), 而且它們的基因都位於人類第七號染色體上, 具有 85% 之相同性, 所以 v-erb-B 基因是來自人類 EGF receptor 之基因, 而 v-erb-B 基因之產物可以看作是被截斷的 EGF receptor, 只是缺少了與 EGF 結合之部份, 但是它仍有 tyrosine kinase 之作用, 人類 EGF receptor 在演化上看, 它可能已經存在很久了, 因為它與蜂蠅屬 (*Drosophila*) 之 EGF receptor 相似。

B. 胰島素受器 (insulin receptor) :

胰島素受器是由兩個 alpha (分子量 130,000) 及兩個 beta (分子量 90,000) 次單位 (subunit), 由 3 個雙硫鍵互相連接

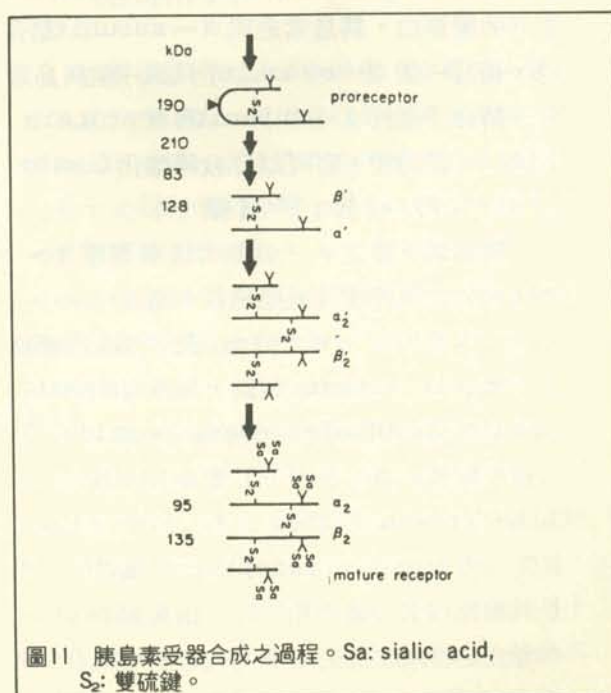


圖 11 胰島素受器合成之過程。Sa: sialic acid, S_2 : 雙硫鍵。

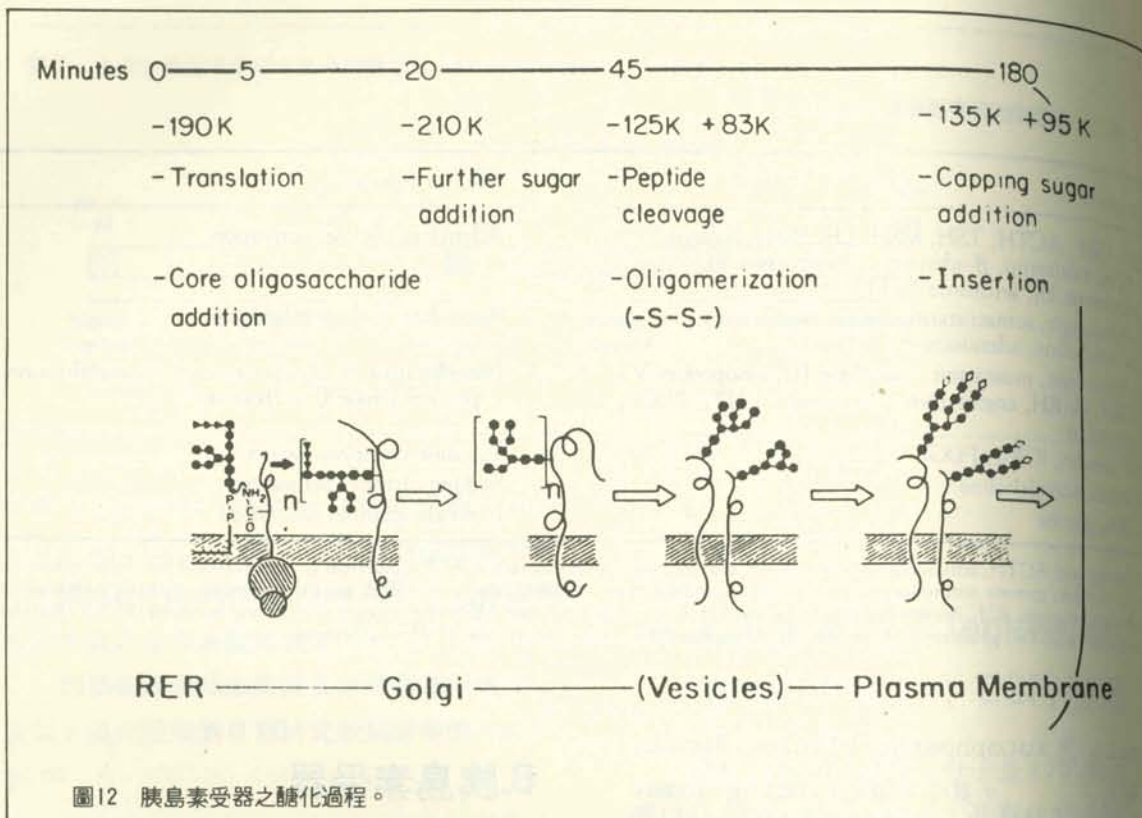


圖12 胰島素受器之糖化過程。

所組成的其形式與免疫球蛋白類似，為 (B - S - S - α) - S - S - (α - S - S - β)， β -subunit 為一個 trans membrane 的醣蛋白，而 α -subunit 則完全是一個細胞外的醣蛋白，胰島素是與 α -subunit 結合的，而且一個 α -subunit 不只與一個胰島素分子結合；至於 β -subunit 具有 protein kinase 之功能，它可以自我磷酸化 (auto phosphorylation)。(圖十)

胰島素受器之 α -subunit 與 EGF receptor 之膜外部份有些相似，而 β -subunit 則與 EGF receptor 及 SRC 基因產物之 protein kinase 相似，另外有 somatomedin C (GH-dependent peptide)，又稱作類胰島素生長因子 I 型 (insulin-like growth factor I, IGF I)，其受器與 insulin receptor 極為類似，但是其細部構造卻是不相同的，由其與 peptide 結合之特異性及免疫學上之分別可以看出來。insulin receptor 是由一條由 27 個胺基

酸作為 signal sequence 的 1370 胺基酸蛋白來的， α -subunit 直接位於 signal sequence 之後，與 β -subunit 之間隔了一段 processing enzyme 切斷的部份，而 insulin receptor 之組合方式是先由 α 與 β subunit 結合成 (α - S - S - β)，而兩個 (α - SS - β) 再組合為一個完整的 insulin receptor (圖十一)。insulin receptor 由 mRNA 一直到蛋白質及完全成熟，蛋白質的糖化是非常重要的，它會影響 receptor 與 insulin 結合之活性和 trans membrane 之性質，其糖化第一步是形成一個 N-linked oligosaccharide core，其主要由 mannose 組成，接著再加上 NAG (N-acetylglucosamine) 及 sialic acid，其過程見 (圖十二)。

當胰島素與受器結合後，受器也會發生聚集和 endocytosis，若與抗胰島素受器之抗體 (anti-insulin-receptor immunoglobulin) 之結合，也發生類似之作用。

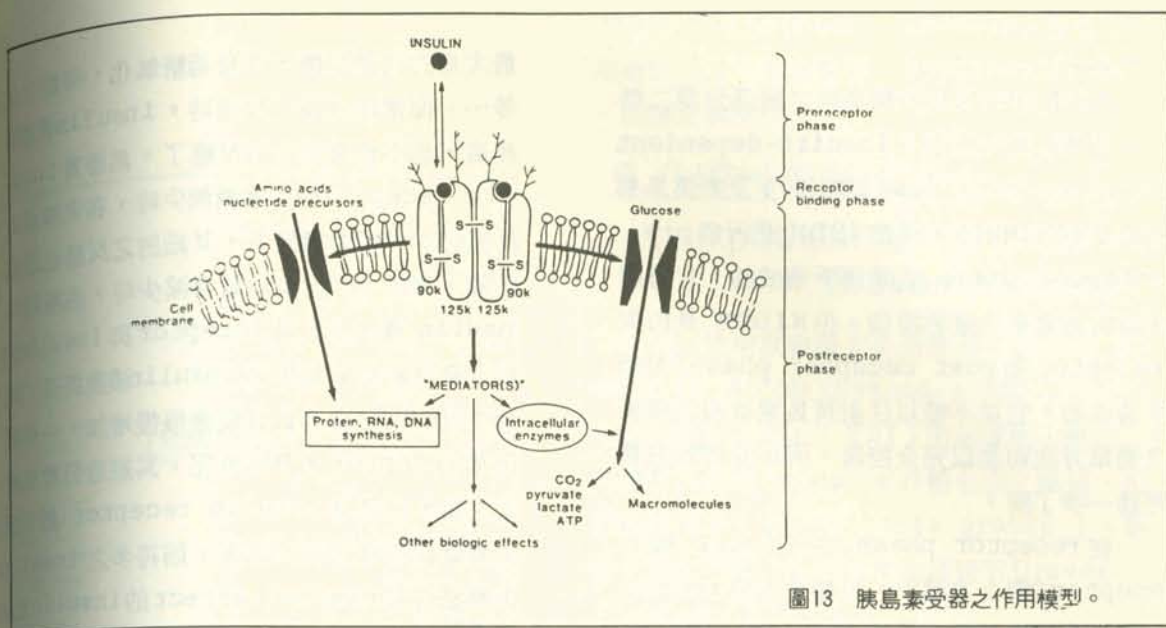


圖13 胰島素受器之作用模型。

由receptor引起之生理作用主要與能量代謝有關，如使葡萄糖進入細胞內並代謝利用及DNA, RNA和蛋白質之合成增加等。(圖十三)。有人認為 β -subunit的protein kinase是insulin receptor將訊號傳入細胞內，並控制調節其他酶之生理作用的一大關鍵，但是亦有研究報告不贊成此說法，因為其protein kinase除了antophosphorylation外，在細胞內並未找到其它被此kinase磷酸化之酶。

C腎上腺素受器(adrenergic receptor)

腎上腺素受器分為 α_1 、 α_2 、 β_1 和 β_2 四種，其中 α -adrenergic receptor是藉由改變細胞膜鈣離子通透性(因calcium channel打開)和inositol phospho lipid之分解，來傳遞訊息，以調節細胞之生理功能；而 β -adrenergic receptor則是由guanylnucleotide regulatory protein及adenylate cyclase來影響細胞內CAMP之濃度，進而調節生理功能，(圖十四)。

其中 β -adrenergic與rhodopsin, muscarinic receptor是屬於同一類的，尤其與rhodopsin receptor，當它們受到刺激時，都會具有kinase之作用。由CDNA研究發現，receptor之hydrophobic dom-

ain，在細胞膜內形成七個 α -helices，有些人認為這些 α -helices可以形成接受catecholamine之位置，也有人認為與葡萄糖和離子運輸或是sodium pump有關，而也許和G protein之相互作用也有關，目前正在研究中(圖十五)。

賀爾蒙受器有關的疾病

A.糖尿病(Diabetes Mellitus)

在賀爾蒙性疾病中最普通，也最受人關心的莫過於糖尿病，因為它已是台灣地區老年人慢性病所主角，而且它和它所造成的併發症，已是十大死亡原因的第七位(民國七十四年)，其嚴重性不容忽視。

造成糖尿病之原因非常多而且複雜，但我們可以把它們歸納為三類：

- 1.受體前期(prereceptor phase)：其主要是因胰臟內 β -細胞分泌或合成胰島素有問題。
- 2.受體期(receptor phase)：問題在於insulin與receptor結合上。
- 3.受體後期(post receptor phase)：為細胞運輸葡萄糖或是細胞內酶之功能不正常，及受體本身之磷酸化機構不正常。

(表三)。

然而糖尿病又依與胰島素之關係分為二型：一為胰島素依賴型 (insulin-dependent diabetes mellitus; IDDM) 及非胰島素依賴型 (NIDDM)，顯然 IDDM 是因為 pre receptor phase 之問題所造成的，它可藉注射胰島素來治療和控制。但 NIDDM 是由與 receptor 和 post receptor phase 之缺陷所造成的，它並不能以注射胰島素或服用藥物之簡單方法而加以完全控制，所以我們對它要更進一步了解。

在 receptor phase 中，insulin 與 receptor 之親合力減少，可能是因為 receptor 本身之結構異常。另外 insulin receptor 數目減少也是 insulin resistance 之原因。實驗發現，在脂肪細胞上，約正常 receptor 數目的 10% 與 insulin 結合，便可以引起

最大量的代謝反應，如葡萄糖氧化，脂肪生成等…。而當達到最大反應時，insulin 濃度再提高，也不會有更大的反應了。然而當 insulin receptor 數目逐漸減少時，在未達最大反應之 insulin 濃度下，其細胞之反應也逐漸下降，表示 receptor 數目減少時，在相同 insulin 濃度下，其 receptor 與 insulin 結合之數目較少；如果將 insulin 濃度提高，則 receptor 之結合數目就會慢慢增加，一但到正常 receptor 數目的 10%，其細胞仍然有最大反應，但是當 insulin receptor 數目減少到低於正常之 10% 以下，則再多之 insulin 也無法引起 maximal effect 的 insulin 量各有不同，而 receptor 結合之比例也隨之不同。(圖十六)

而 post receptor phase 中，細胞內本身的反應系統或是 receptor 本身之功能不全

表三 造成 insulin resistance 之原因。

I. Prereceptor Phase

1. Abnormal β -cell secretory product
 - a. Synthesis of abnormal insulin molecule
 - b. Incomplete conversion of proinsulin to insulin
2. Circulating insulin antagonists
 - a. Elevated levels of counterregulatory hormones, e.g., growth hormone, cortisol, glucagon, catecholamines
 - b. Anti-insulin antibodies
 - c. Anti-insulin receptor antibodies

II. Receptor Phase

1. Decreased number of insulin receptors
2. Decreased binding affinity of insulin receptors

III. Postreceptor Phase

Post receptor defects in insulin action

insulin resistance insulin之需求量過度造成了 β -細胞受損 hypoinsulinemia
病情更加嚴重。

B. 凸眼性甲狀腺腫大 (exophthalmic goiter or Graves' disease)

凸眼性甲狀腺腫大是由於 anti-TSH receptor Ab 又稱 thyroid-stimulating immunoglobulin (TSI) 所造成的，除此之外還有其他對 receptor 自體免疫之疾病，如重症肌無力 (myasthenia gravis)、氣喘 (asthma)。在此僅說明 Graves disease。

TSI 是一群免疫球蛋白 G (IgG) 所組成的，它們可作用在 TSH receptor 或其附近的位置，而引起 hyperthyroidism 及甲狀腺腫大，同時抑制 TSH 與其 receptor 之結合及 TSH 之功能。而 TSI 之來源有三種假說：一、甲狀腺因某些原因受傷，釋出正常或不正常的

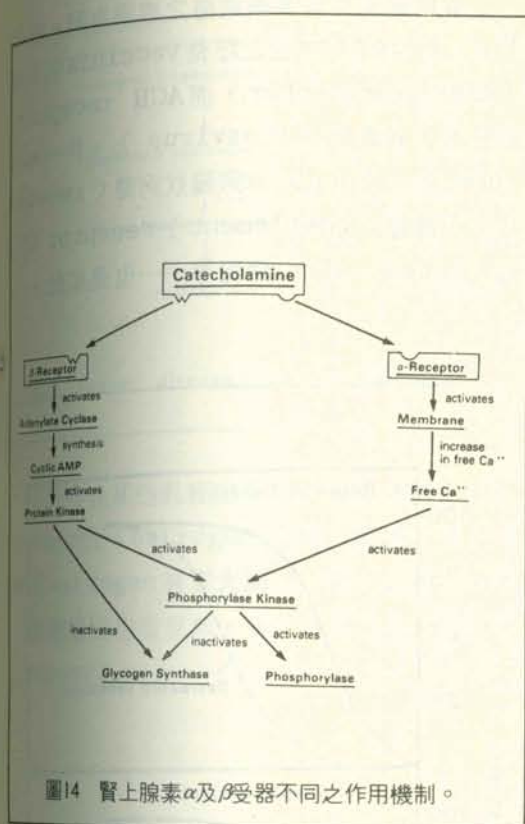


圖14 腎上腺素 α 及 β 受器不同之作用機制。

都會形成DM，但其不正常的原因是非常的複雜，有人提出是因為基因突變所造成的，但真正原因仍是未知數。由圖十七中可以看出 insulin 濃度在 receptor phase 或 postreceptor phase 缺陷之影響及反應。而 NIDDM 之原因卻往往是此二者之結合，由圖我們也可明白，為何 insulin 對 NIDDM 之治療效果不太好了。

值得非常注意的一點就是，NIDDM 之病人在初期，其 insulin 之分泌及 β -細胞是正常的，但是久了之後病人的 insulin 分泌會減少，而且胰臟蘭氏小島中之 β -細胞也會發生不正常，這是一種漸達之變化。receptor 或 postreceptor phase 有缺陷，胰島素低抗性 (insulin resistance) 代價性的 hyperinsulinemia 由於 down-regulation 使 receptor 之數目減少，更加重了 in-

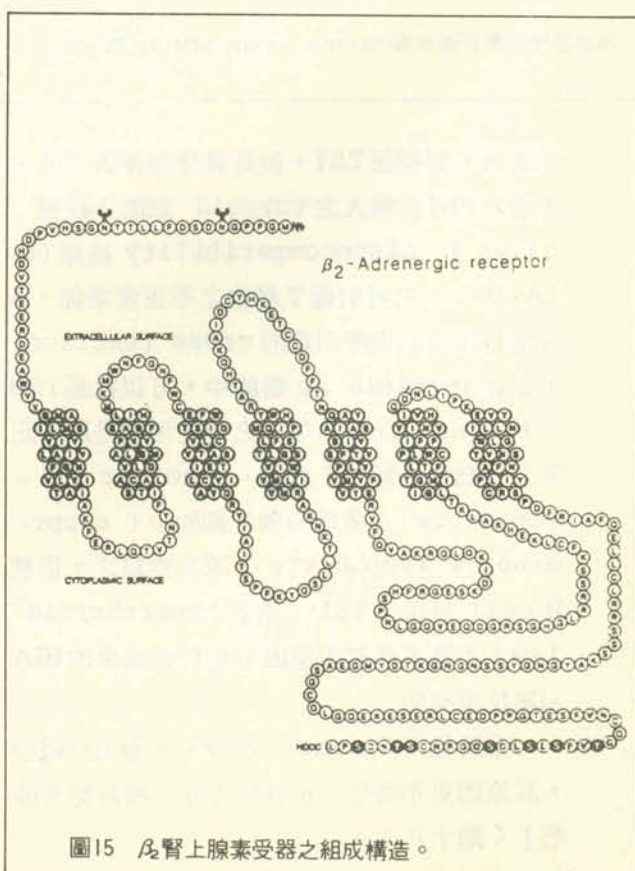


圖15 β_2 腎上腺素受器之組成構造。

其他

賀爾蒙受器與某些病毒之感染有關，例如 EGF receptor 也正好是 vaccinia 病毒進入細胞內的 receptor，而 ACH receptor 與狂犬病病毒 (rabiesvirus)、 β -adrenergic receptor 與輪狀病毒 (reovirus)、補體 (complement) receptor C3 與 Epstein-Barr 病毒等……也是如此。

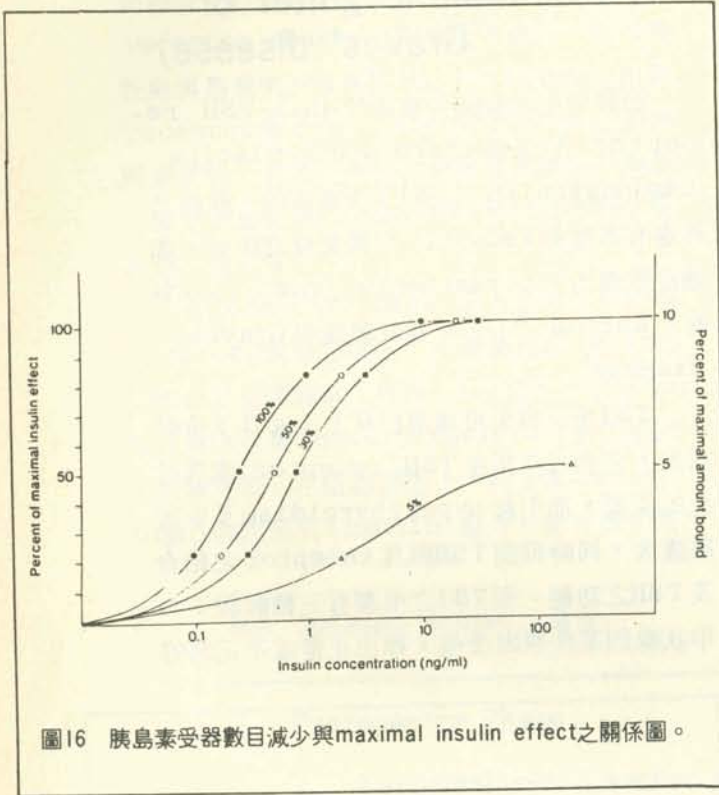


圖16 胰島素受器數目減少與maximal insulin effect之關係圖。

組成份，而引起TSI，但是其受傷原因不明，不過我們可在病人之 thyroid 細胞上找到 class II histocompatibility 抗原 (HLA-DR)，它可引起T細胞之不正常功能。可能是因為感染所引起的 cross reaction，如在 Yersinia sp. 細菌中，可以找到 TSH 之 binding site。TSI之產生可能是因不正常T細胞，幫助T細胞，(helper T lymphocyte) 多而抑制T細胞少 (suppressor T lymphocyte) 或功能缺乏，而使 B cell 分泌出 TSI，造成 hyperthyroidism。不過其最初的原因可能仍與後來的 HLA-DR 抗原有關。

至於為何 Graves' disease 會有凸眼症，其原因更不清楚，也許與另外一種抗體有關吧！(圖十八)。

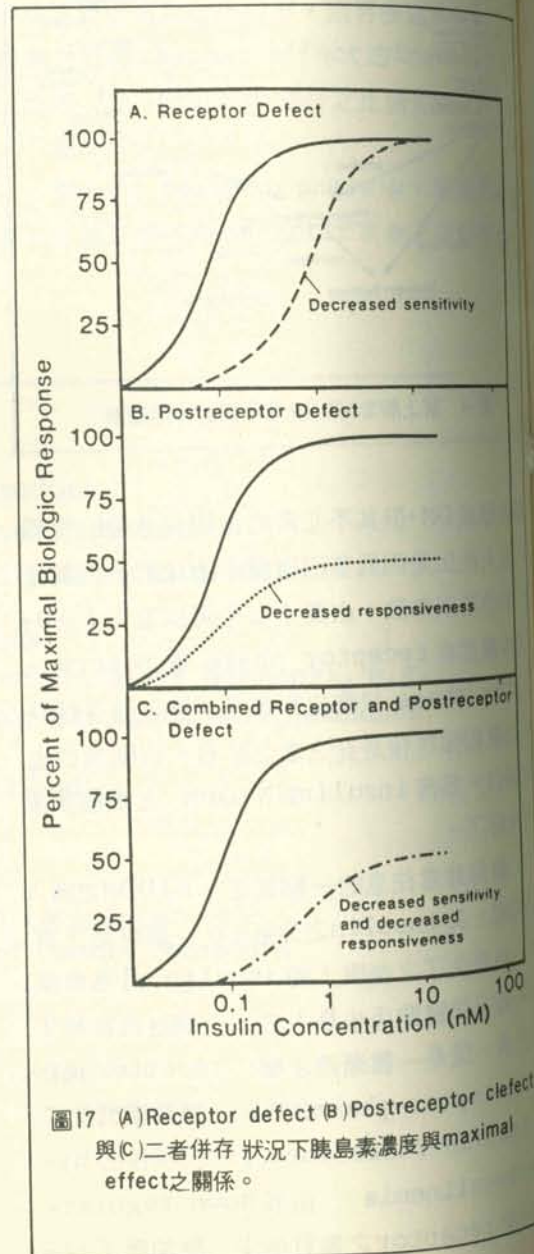


圖17 (A) Receptor defect (B) Postreceptor defect 與 (C) 二者併存 狀況下胰島素濃度與 maximal effect 之關係。

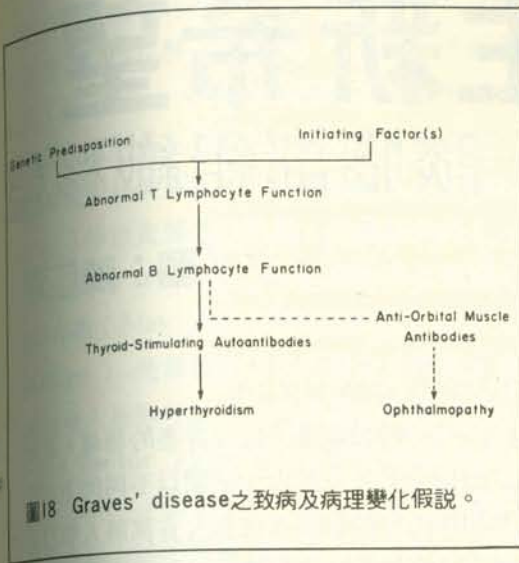
結語

賀爾蒙受器之研究日新月異，其重點除了在受器本身結構外，更在於其訊息傳遞的方式，以目前分子生物學之發達，許多未知的事物漸漸為人所明瞭，相信賀爾蒙受器的奧秘在不久之後，必定廣為人知。

(註) (離心沈澱係數)

S 為 sedimentation coefficients 之代號，其單位為秒 (second)，由公式

而來，其中 X 為離心管與中心是距離，以公分為單位； dx/dt 為每秒內之沈澱距離，以公分/秒為單位； w 為離心機之旋轉角速度，以弧度/秒為單位。因為此係數非常小，故通常以 svedberg 單位表示， $1S = 1 \times 10^{-13}$ 秒。



另外在某些乳癌之細胞中，其 steroid receptor (estrogen) 之數目較多，其生長使與 estrogen 有重大關連，而且此癌症對於賀爾蒙療法也會見效，如切除卵巢 (oophorectomy)。