

科學新知系列二

具雙重作用的活性氧分子(下)

文·圖／顧世紅

摘要

在上一期館訊中我們簡要地介紹了活性氧及其產生機制以及對生物體的雙重作用。一般來說，維持體內平衡之適當濃度的活性氧為一重要的訊息分子，參與細胞間的訊息傳遞，使細胞行使正常的生理功能。那麼，活性氧是如何參與細胞間訊息傳遞，發揮其重要的訊息分子的功能？而我們從對昆蟲(家蠶) 激素分泌機制的探討中發現，活性氧是昆蟲蛻皮激素分泌之訊息傳遞中不可或缺的重要訊息分子，我們的研究顯示，沒有活性氧參與，家蠶體內蛻皮激素之分泌就會受到抑制，從而阻止了變態的發生，我們的探討揭開了活性氧在昆蟲發育生理學領域的神祕面紗。

關鍵詞：活性氧、訊息傳遞、老化、激素、抗氧化

細胞間之訊息傳遞

細胞是構成生物體的基本單位，細胞的外層是一層不透水，由雙層磷脂質分子組成的細胞膜。細胞膜把細胞內部與外界隔絕，然而細胞又必須無時無刻與外界環境或其他細胞，保持密切連絡，如此才能適時作出回應，保持多細胞間的協同一致。所以，細胞膜上鑲嵌有許多特殊的分子，負責接受不同的外界訊息（如激素、生長因子、神經傳導物質、抗原及光等），這些膜蛋白分子就稱作「膜受體」(membrane receptor)（圖 1）。與此同時，還有一系列分子，負責把從受體接獲的訊息，轉換成細胞內部的調節語言，讓細胞內部知曉外界的訊息，從而作出適當的反應（圖 2）。我們把這樣一個將細胞外的訊息傳遞至細胞內部，進而使細胞產生生理反應的過程稱為訊息傳遞。訊號傳遞之探討在最近幾十年來成了現代生命科學領域十分熱門的研究主題，其範圍包括內分泌學、細胞生物學、發育生物學及分子生物學等。

活性氧與細胞間之訊息傳遞

細胞之訊息傳遞是一個錯綜複雜、環環相扣的過程，在此訊息傳遞的網路中，蛋白激酶(protein kinase) 所調控的蛋白質磷酸化作用扮演著重要的角色。蛋白質的磷酸化是指由蛋白激酶的催化，把 ATP 位的磷酸基轉移到蛋白質氨基酸殘基上的過程，而其逆轉過程則是由蛋白磷酸酶(protein phosphatase)所催化，稱為蛋白質的脫磷酸化。蛋白質磷酸化為參與調控細胞功能最關鍵的蛋白質後轉譯修飾之一。蛋白質可逆磷酸化的調節，在訊息傳遞途徑中具有重要作用，是細胞生命活動的調控中心。研究顯示，活性氧是通過影響一系列蛋白質磷酸化過程，特別是影響蛋白磷酸酶的活性，來調控細胞之訊息傳遞的。

昆蟲發育之激素控制

昆蟲雖小，但體內卻有複雜的內分泌體系（圖 3），激素與激素之間相互影響。現在我們來簡要介紹一下影響昆蟲蛻皮與變態的兩個重要激素—促前胸腺激素和蛻皮激素。促前胸腺激素由腦內神經分泌細胞合成，分泌釋放至血淋巴後，刺激前胸腺分泌蛻皮激素，而蛻皮激素直接控制了昆蟲的蛻皮與變態（圖 4）。那麼，促前胸腺激素從腦細胞生產及分泌至血淋巴後，如何刺激前胸腺細胞，使其增加蛻皮激素之分泌呢？原來，錯綜複雜的訊息傳遞網路參與了促前胸腺激素刺激前胸腺細胞的過程。

促前胸腺激素為蛋白質類激素，其發揮作用時首先與前胸腺細胞膜上的受體相結合，受體被激活後通過一系列訊息分子傳遞到細胞核內，從而促進蛻皮激素的分泌。這些訊息分子除了 Ca^{2+} 及 cyclic AMP 外，由蛋白激酶所調控的一系列蛋白質磷酸化發揮了十分重要的作用。

活性氧參與調控昆蟲蛻皮激素的分泌

在高等動物細胞內，活性氧通過影響一系列蛋白質磷酸化，來控制細胞內訊息傳遞。昆蟲組織細胞內是否存在類似的機制？首先我們偵測了前胸腺細胞內活

性氧量的改變，發現離體培養前胸腺時若加入促前胸腺激素，十分快速而短暫地增加了前胸腺細胞內活性氧的量，在5分鐘時即達到高峰，至30分鐘時又快速下降，若加入抗氧化劑N-乙醯半胱氨酸則抑制了活性氧量之增加。接下來我們利用各種不同種類的抑制劑，證實受促前胸腺激素刺激所增加的活性氧主要來自粒腺體呼吸鏈。用相關抑制劑阻止活性氧量之增加時，同時也抑制了前胸腺蛻皮激素之分泌，表明活性氧之增加，為促前胸腺激素活化前胸腺，增加蛻皮激素分泌不可或缺的上游訊息分子（圖5）。

我們接著對活性氧與其他訊息分子的相互關係進行了探討，發現活性氧與Ca²⁺相關，調控了下游的多種蛋白質的磷酸化。活性氧參與昆蟲促前胸腺激素之訊息傳遞，調控前胸腺的蛻皮激素之分泌為我們在昆蟲生理學領域首次提出。我們的探討揭開了活性氧在昆蟲發育生理學領域的神祕面紗，從而使我們的探討在促前胸腺激素訊息傳遞的研究領域取得一些關鍵性的發現，做出了一些原創性極高的貢獻，受到國際同行們的關注及認可，也提升了臺灣在此領域的知名度。我們發表在昆蟲生理學雜誌(SCI)的有關促前胸腺激素訊息傳遞路徑圖，也被以彩色全頁的方式引用列入美國2015年再版的昆蟲生理生化學教科書 (Insects Physiology and Biochemistry, James L. Nation edited, CRC Press, 2015, Third Edition)內（圖6）。

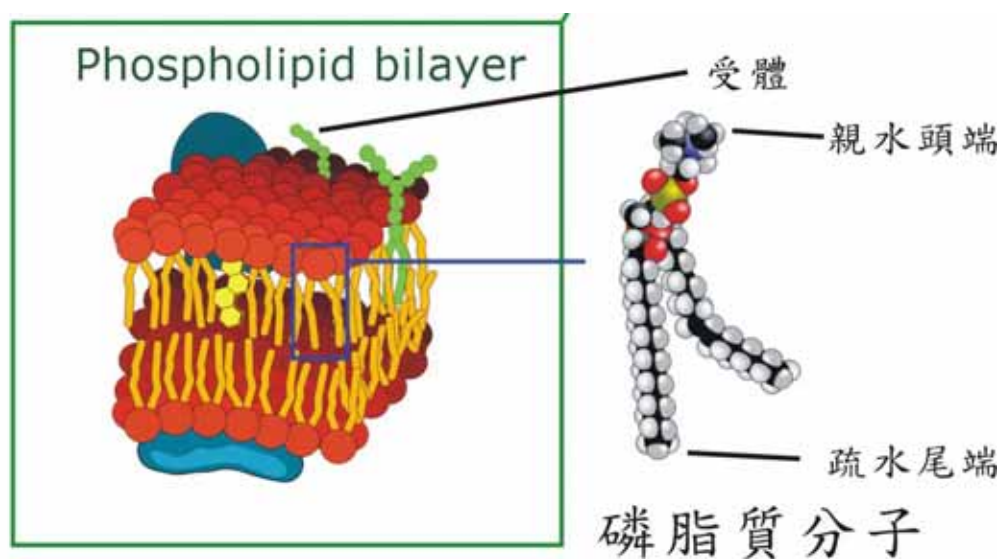


圖 1. 細胞膜由雙層磷脂分子組成，膜上有許多類似電視機之天線一樣的特殊分子，負責接收外界不同的訊息，通過訊息傳遞將外界訊息傳遞至細胞膜內。

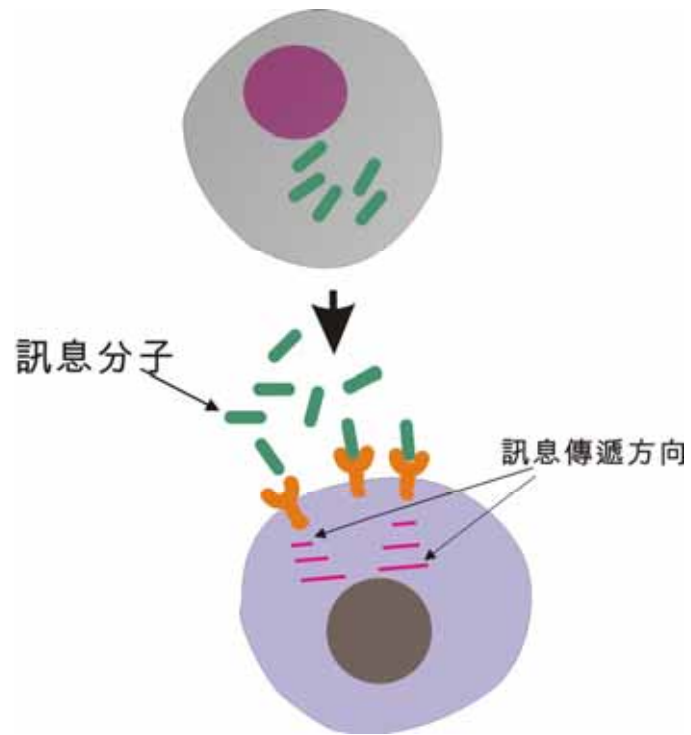


圖 2. 細胞之訊息傳遞模式圖

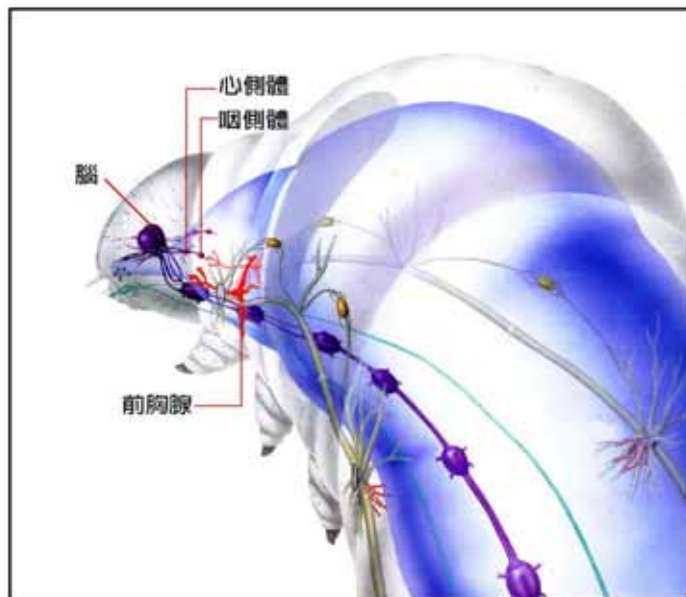


圖 3. 人體內主要的內分泌器官模式圖

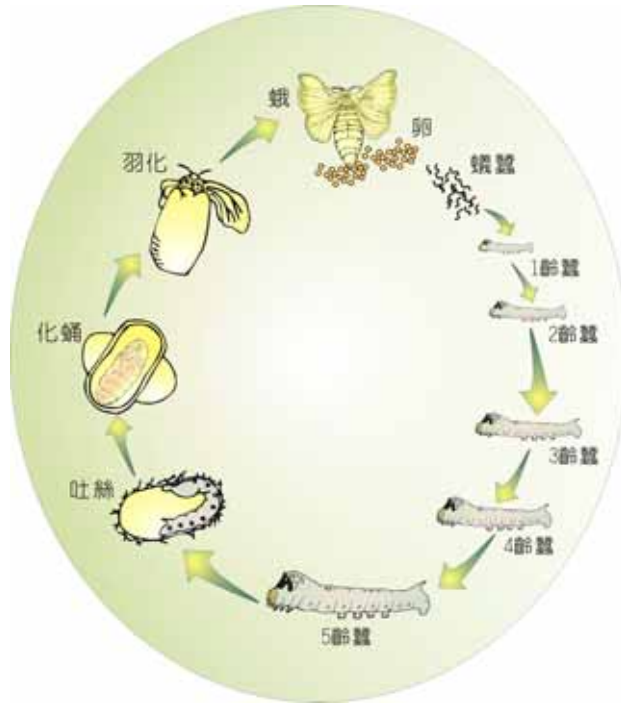


圖 4. 家蠶的一生經歷卵、幼蟲、蛹及成蟲四個發育階段。

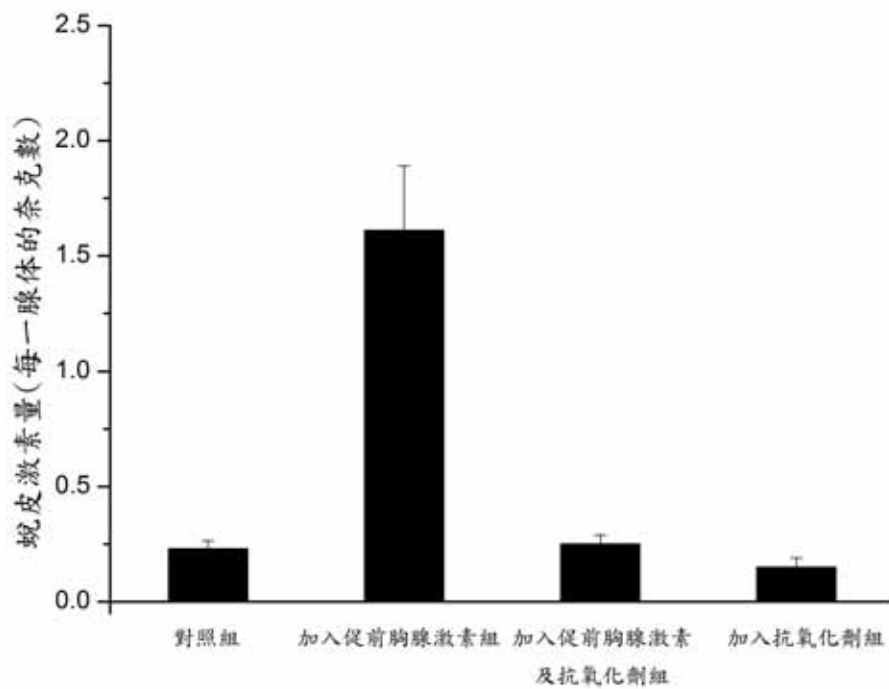


圖 5. 離體培養前胸腺時加入促前胸腺激素後，與對照組相比，可顯著增加蜕皮激素之分泌，但同時加入促前胸腺激素及抗氧化劑 N-乙醯半胱氨酸則抑制了促前胸腺激素之刺激作用，單獨加入抗氧化劑 N-乙醯半胱氨酸沒有刺激作用。

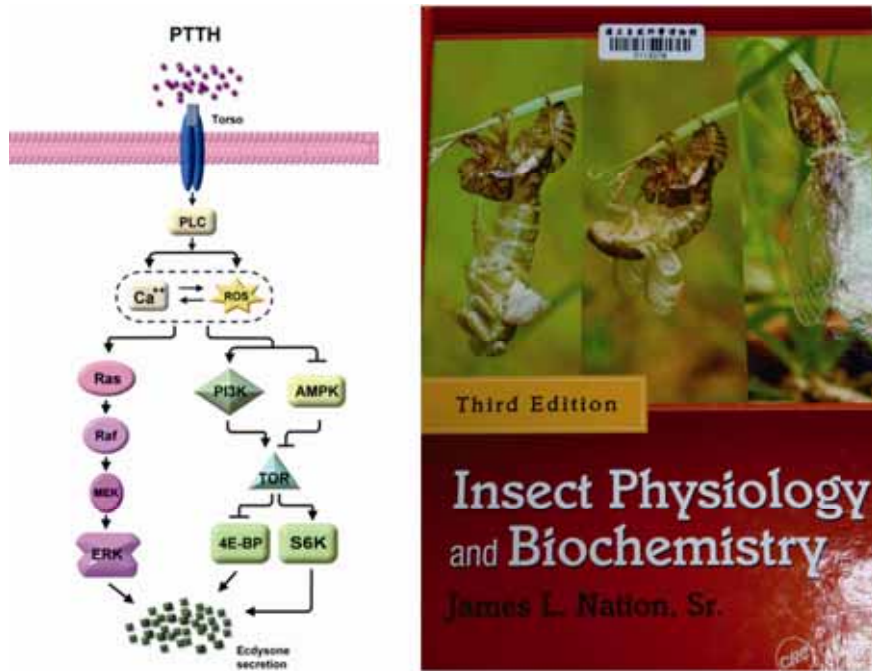


圖 6. 我們所發表的促前胸腺激素訊息傳遞路徑圖(左)被以彩色全頁的方式引用列入美國 2015 年再版的昆蟲生理生化學教科書(右)內