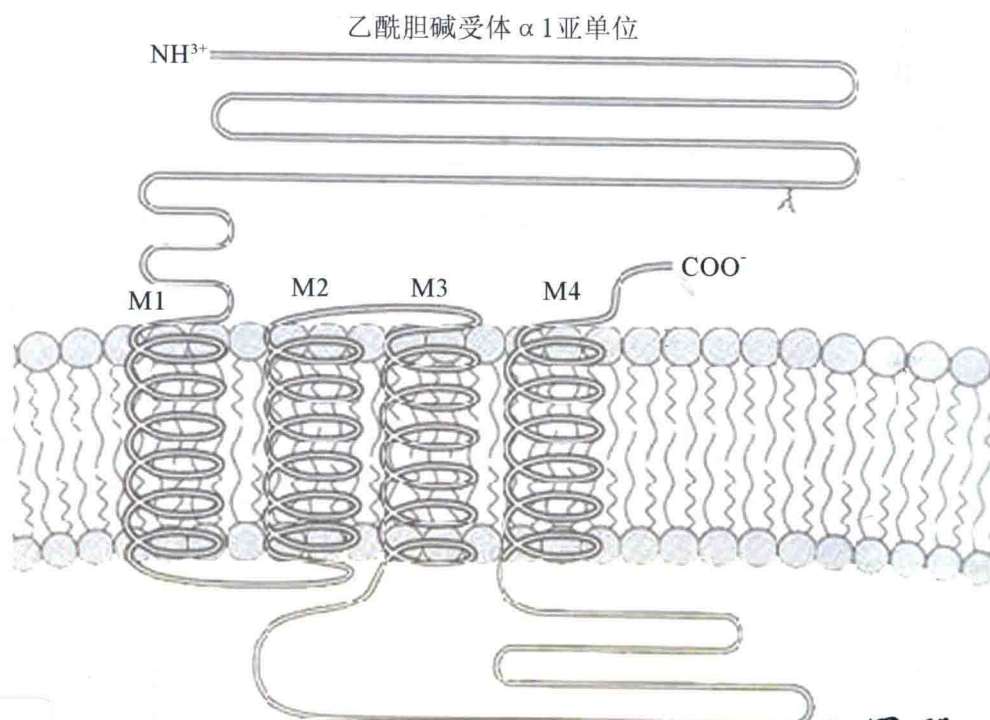


■ 主 编 陈临溪 李兰芳 罗迪贤

新受体 药理与临床

New Receptors
Pharmacology and clinic



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

新受体药理与临床

New Receptors Pharmacology and clinic

主 编 陈临溪 李兰芳 罗迪贤
执行主编 李 峰
副 主 编 喻翠云 潘伟男 柏勇平 覃 丽
秘 书 李兰芳
编 者 (以姓氏汉语拼音为序)

柏勇平	曹建刚	陈临溪	陈 意	董潇潇
符 婉	何 璐	何平平	贺冬秀	胡昊良
黄秋林	黄仕芳	黄兴国	黄竹萍	李 峰
李 佳	李兰芳	刘 潺	刘梅青	刘清南
柳 威	龙双涟	陆丽群	罗 健	罗迪贤
莫中成	欧阳新平	潘伟男	盘 捷	彭凤玲
秦 勇	秦旭平	苏 桃	孙 飞	孙 权
覃 丽	谭 莉	唐国涛	王 毅	危当恒
伍乐乐	肖 凌	谢远杰	杨 海	杨 军
喻翠云	赵子湜	张海涛	周寿红	朱明燕
祖旭宇				



人民军医出版社

PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

北 京

图书在版编目(CIP)数据

新受体药理与临床/陈临溪,李兰芳,罗迪贤主编. —北京:人民军医出版社,2015.10
ISBN 978-7-5091-8725-8

I. ①新… II. ①陈… ②李… ③罗… III. ①受体—临床药理学 IV. ①R969

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 236010 号



策划编辑:高玉婷 文字编辑:袁朝阳 责任审读:黄栩兵

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市 100036 信箱 188 分箱 邮编:100036

质量反馈电话:(010)51927290;(010)51927283

邮购电话:(010)51927252

策划编辑电话:(010)51927300—8020

网址:[www. pmmp. com. cn](http://www.pmmp.com.cn)

印、装:北京国马印刷厂

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:15.5 字数:368 千字

版、印次:2015 年 10 月第 1 版第 1 次印刷

印数:0001—3000

定价:40.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

内容提要

编者系统介绍了近年来新发现的受体分子,并阐述了这些受体的功能、生物特性、介导的细胞信号转导途径、调控方式,以及这些受体分子异常时介导和参与相关疾病的发生机制,进而阐述了靶向作用于这些受体药物的相关研究,包括分子药物的结构、理化性质、药理作用、机制、临床应用、应用方法、疗效评价和不良反应;总结概括了国内外近年来的受体分子药物研究的最新现状,提出了受体分子药物研究未来的发展方向和趋势。本书适合从事细胞生物学和分子药理学相关领域的人员使用,也可作为研究生、医学生和临床医师研究、学习、培训的教材和参考用书。

前言

受体是一类存在于胞膜、胞质或细胞核内,能与细胞外特定的信号分子结合后激活细胞内一系列生物化学反应,从而产生相应效应的特殊蛋白质。受体与配体结合后能够将识别和接收的信号准确无误地放大并传递到细胞内部,从而引起特定的细胞反应。受体的异常包括受体的性质、数目和功能等的变化,都与疾病的发生发展密切相关,对受体的深入研究和探讨在阐明药物的作用机制和发展新药方面起到极重要作用。受体介导细胞信号通路的传导,不同受体介导的信号转导通路间存在交互交叉,研究受体及受体介导的信号通路在疾病的病理机制和防治各方面有着重要的作用,寻找和研发作用于受体分子的药物,在临床上对于由受体异常引发的疾病的预防和治疗有着非常重要的意义。

现在已经研究并设计出大量以受体分子为靶标的药物,并在临床上得到广泛的应用。然而,受体药物的设计与研发仍然是个热门的研究领域,不断发现有新的受体药物进入临床试验。为系统介绍受体药物研发最新研究进展,特邀请了长期从事受体细胞信号转导和分子药理学相关研究的专家编著了本书。

本书阐述了受体与细胞信号转导概论及受体药物发展史,讨论了相关的受体分子(包括腺苷受体、红细胞生成素受体、维甲酸受体、加压素受体、APJ受体等)及针对相应受体的药物作用机制和应用、最常用的受体专有研究技术和受体药物分子设计技术与应用,附录部分提供了受体学术期刊投稿目录。本书系统全面阐述了体内众多与疾病密切相关的受体分子所介导的细胞信号转导途径、调控方式、受体的生理学和病理生理学意义及这些受体介导和参与相关疾病发生的病理机制,进而阐述了靶向作用于这些受体的药物包括分子结构、理化性质、药理作用、机制、临床应用、应用方法、疗效评价、不良反应。总结了国内外近年来的受体分子药物研究的最新现状,提出了受体分子药物研究未来发展方向和趋势。内容全面、丰富、新颖、实用,从不同层次满足受体细胞信号转导和分子药理学研究及临床工作的需要。

本书能如期出版,要衷心感谢各位编者付出的辛勤劳动及出版社的大力支持。此外,南华大学、国家自然科学基金项目(81270420, 81470434, 81372825)、中国博士后基金(2014M560647, 2015T80875)、湖南省自然科学基金(14JJ3102)、南华大学抗肿瘤药物研发“十二五”科技创新团队(NHCXTD05)、湖南省“十二五”重点学科建设项目(药学)、湖南省分子靶标新药研究协同创新中心[湘教通(2014)405号],湖南省高层次卫生人才“225”工程对本

书的出版给予了大力支持和资助,在此表示最诚挚的感谢。

如果本书对读者的学习、研究、临床应用有所启发和帮助,将是对所有作者最大的鼓舞和鞭策。但由于编者水平有限,书中错误及不妥之处恳请学术界前辈和同行给予批评指正。

南华大学药物药理研究所 陈临溪

2015 年 5 月于湖南衡阳

目 录

第 1 章 概论	(1)
一、受体的概念	(1)
二、细胞信号转导	(2)
三、细胞信号转导与疾病	(4)
第 2 章 受体药物的发展史	(6)
一、受体学说	(6)
二、受体药物设计的方法	(7)
三、受体与疾病的关系	(8)
四、受体与临床用药	(9)
第 3 章 腺苷受体	(11)
一、分型和分布	(11)
二、信号转导通路及调控方式	(11)
三、作用于受体的药物及其药理学、临床应用	(12)
四、研究展望	(15)
第 4 章 咪唑啉受体	(17)
一、生物学特征	(17)
二、相关信号转导通路	(18)
三、相关受体药物	(19)
四、研究前景与展望	(22)
第 5 章 降钙素基因相关肽受体	(23)
一、结构和功能	(23)
二、重组现象与功能	(24)
三、相关受体拮抗药	(25)
第 6 章 表皮生长因子(EGF)受体	(28)
一、生物学特征	(28)
二、信号转导	(28)
三、吉非替尼	(31)
四、厄洛替尼	(32)
五、西妥昔单抗	(33)

六、帕尼单抗	(33)
七、研究展望	(34)
第7章 成纤维细胞生长因子(FGF)受体	(35)
一、基本概念	(35)
二、基本特征和分布	(35)
三、生物学功能	(36)
四、信号转导	(37)
五、相关药物	(38)
六、FGFR 的临床应用前景	(40)
第8章 肿瘤坏死因子 α 受体	(41)
一、生物学特性	(41)
二、信号转导	(41)
三、相关受体的药物	(42)
四、研究展望	(44)
第9章 白介素6受体	(46)
一、概述	(46)
二、信号转导通路及调控方式	(47)
三、相关药物	(48)
四、研究现状及展望	(49)
第10章 红细胞生成素受体	(50)
一、主要特点	(50)
二、分子结构与分布	(50)
三、信号转导通路	(51)
四、相关药物	(51)
五、研究展望	(57)
第11章 维甲酸受体	(59)
一、生物学主要特点	(59)
二、信号转导通路	(60)
三、相关药物	(61)
四、研究展望	(65)
第12章 褪黑素受体	(66)
一、分子生物学	(66)
二、相关药物及药理学	(67)
三、研究展望	(71)
第13章 胰岛素受体	(72)
一、生物特性	(72)
二、信号转导通路	(73)
三、胰岛素	(74)
四、研究展望	(79)

第 14 章 加压素受体	(80)
一、分子特性	(80)
二、结构特点	(80)
三、信号传导	(81)
四、药物及药理学	(82)
五、研究展望	(84)
第 15 章 5-羟色胺受体	(86)
一、分类	(86)
二、信号转导通路及调控方式	(86)
三、相关药物及其药理学、临床应用	(87)
四、研究现状及展望	(94)
第 16 章 组胺受体	(95)
一、分型及特点	(95)
二、组胺受体拮抗药	(96)
第 17 章 神经肽 Y 受体	(100)
一、生物学及信号转导	(100)
二、相关药物	(101)
三、研究展望	(104)
第 18 章 醛固酮受体	(106)
一、基本概念	(106)
二、相关受体	(107)
三、受体拮抗药研究进展	(108)
四、面临的问题及展望	(110)
第 19 章 血小板糖蛋白 GP II b/III a 受体	(112)
一、血小板糖蛋白 GP II b/III a 受体的结构及激活方式	(112)
二、相关药物	(114)
三、作用于 GP II b/III a 受体相关药物的临床应用、疗效评价及不良反应	(116)
四、研究展望	(117)
第 20 章 维生素 D 受体	(119)
一、生物学特征	(119)
二、相关信号转导通路	(120)
三、活性维生素 D ₃ 及其衍生物——VDR 激动药	(121)
四、研究前景与展望	(126)
第 21 章 甲状腺激素受体	(128)
一、生物学特征	(128)
二、分布和作用机制	(129)
三、相关激动药	(130)
四、相关拮抗药	(131)
五、研究展望	(131)

第 22 章 糖皮质激素受体	(133)
一、糖皮质激素受体概述	(133)
二、激动药和拮抗药	(135)
三、拮抗药	(136)
四、临床应用	(139)
第 23 章 促肾上腺皮质激素受体 (ACTH-R)	(141)
一、生物学及其研究进展	(141)
二、相关药物及药理学	(142)
三、相关药物的临床应用及疗效评价	(142)
四、研究展望	(144)
第 24 章 脑源性神经营养因子 (BDNF) 受体	(145)
一、BDNF 受体及其信号转导	(145)
二、脑源性神经营养因子	(145)
三、研究展望	(147)
第 25 章 瘦素受体 (leptin receptor, LR)	(149)
一、瘦素及其受体	(149)
二、相关药物及其药理学	(151)
三、研究展望	(153)
第 26 章 尾加压素 II 受体 (urotensin II, U II)	(155)
一、生物学及信号转导	(155)
二、分布	(156)
三、信号转导通路及调控方式	(157)
四、研究展望	(159)
第 27 章 血管内皮生长因子受体 (VEGFR)	(160)
一、结构、功能及信号转导	(160)
二、相关药物	(161)
三、研究展望	(166)
第 28 章 促红细胞生成素产生肝细胞 (Eph) 受体	(167)
一、Eph 受体及 ephrin 配体的结构特点	(167)
二、Eph 家族蛋白受体-配体的相互作用	(168)
三、相关药物	(169)
四、研究展望	(173)
第 29 章 神经生长因子受体	(174)
一、概述	(174)
二、高亲和力受体 Trk A	(174)
三、低亲和力受体 p75	(175)
第 30 章 鞘氨醇-1-磷酸受体	(178)
一、概况、受体的生物学及信号转导	(178)

二、相关药物	(179)
三、研究展望	(184)
第 31 章 凝血因子 X	(185)
一、生物学特点	(185)
二、凝血因子 X _a 抑制药	(187)
三、研究展望	(194)
第 32 章 辣椒素受体	(195)
一、组成、分布及特性	(195)
二、生物学功能	(196)
三、激动药和阻断药的研究现状	(199)
四、研究展望	(202)
第 33 章 APJ 受体	(203)
一、Apelin/APJ 系统	(203)
二、APJ 受体与疾病	(204)
三、相关药物	(208)
四、研究展望	(212)
第 34 章 受体专有研究技术简介	(213)
一、受体的放射配体结合分析技术	(213)
二、病毒受体研究技术	(214)
三、受体定位研究中的组织化学技术	(215)
四、原子力显微镜技术	(216)
第 35 章 受体的药物分子设计技术与应用	(217)
一、分子识别的原理	(218)
二、计算化学基础理论和方法	(218)
三、计算机辅助药物设计	(220)
四、基于靶点的药物设计	(222)
五、研究展望	(222)
附录 A 受体超家族汇总	(223)
附录 B 受体研究相关学术期刊	(230)
附录 C 受体研究相关网站	(233)
附录 D 重要缩略语词汇表	(234)

第1章 概论

一、受体的概念

受体是一类存在于胞膜、胞质或细胞核内,能与细胞外特定的信号分子结合后激活细胞内一系列生物化学反应,从而产生相应效应的特殊蛋白质。其中能与受体结合的生物活性物质统称为配体,受体与配体结合即发生分子构象变化,能够将识别和接收的信号准确无误地放大并传递到细胞内部。从而引起特定的细胞反应,如介导细胞间信号转导、细胞间黏合、胞吞等一系列过程。

受体的主要特性有 5 个方面。特异性:受体只与特异的配体相结合,这种选择性是由受体与配体结合部位的分子构象决定的。高度亲和力:只需要极低浓度的配体即可发挥生物学效应。可饱和性:受体所能结合的配体数量有限。可逆性:受体和配体多以非共价键结合,发挥生物效应后可解离。受体大部分可重复利用,而配体则多被降解。有效性:受体与配体结合后能引起细胞内的一系列生物学效应。

目前已经确定的受体有 30 多种,据靶细胞上受体存在的位置可将受体分为膜受体与细胞内受体。

1. 膜受体 这类受体存在于细胞膜上,通常由三部分构成:与配体相互作用的细胞外结构域、将受体固定在细胞膜上的跨膜结构域和起传递信号作用的细胞内结构域。这些受体通常是跨膜蛋白,但也有一些是通过聚糖磷脂酰肌醇(GPI)键挂在细胞膜上。如睫状神经营养因子受体,根据膜受体的结构与功能特性将其分为三类。①离子通道型受体:是指一种同时具有受体和离子通道功能的蛋白分子,这类受体与神经递质结合后,引起突触后膜离子通道的快速开放和离子的跨膜流动,导致突触后神经元或效应器细胞膜电位的变化,从而实现神经信号的快速跨膜转导。②G 蛋白偶联受体:是目前发现的构成细胞膜最大的受体超家族,包括肾上腺素能受体、胰高血糖素、血管紧张素、血管加压素、缓激肽受体、神经多肽和神经递质的受体等。这类受体不具备通道结构与酶活性,通过与脂质双分子层中及膜内侧的 G 蛋白等一系列信号蛋白质分子之间发生级联式复杂的相互作用来完成信号跨膜转导,如 G 蛋白偶联受体本身、G 蛋白、G 蛋白效应器、第二信使和蛋白激酶。主要的 G 蛋白偶联受体转导途径包括受体-G 蛋白-AC 途径和受体-G-PLC 途径。③酶联型受体:分为两种情况,本身具有激酶活性,如 EGF、PDGF、CSF 等的受体;本身没有酶活性,但可以连接非受体酪氨酸激酶,如细胞因子受体超家族。酶偶联型受体的共同点有单次跨膜蛋白、接受配体后发生二聚化、起动下游信号转导。目前已知的酶联型受体分六类:即酪氨酸激酶受体、酪氨酸激酶结合型受体、丝氨酸/苏氨酸

酸激酶受体、酪氨酸磷脂酶受体、鸟苷酸环化酶受体和组氨酸激酶连接的受体。

2. 细胞内受体 是指位于胞质溶胶、核基质中的受体,细胞内受体主要是与脂溶性的小信号分子相互作用。位于胞质溶胶中受体要与相应的配体结合后才可进入细胞核,胞内受体识别和结合的是能够穿过细胞质膜的脂溶性的小分子物质,如各种类固醇激素、甲状腺素、维生素 D 以及视黄酸。细胞内受体的基本结构都很相似,有极大的同源性。细胞内受体通常有两个不同的结构域,一个是与 DNA 结合的中间结构域,另一个是激活基因转录的 N 端结构域。此外还有两个结合位点,一个是与脂配体结合位于 C 末端的位点,另一个是与抑制蛋白结合的位点。

二、细胞信号转导

细胞信号转导是指细胞经胞膜或胞内受体感受胞外信息分子的刺激,经细胞内信号转导系统转换而影响细胞生物学功能的过程。这是细胞对外界刺激做出的应答反应方式,细胞外信号分子包括水溶性分子与脂溶性分子。其中水溶性分子如生长因子、前列腺素等不能直接穿过细胞膜,需要通过与胞膜受体结合而激活细胞内信息分子,启动信号转导的级联反应将细胞外信息传递至胞质或核内,调节靶细胞功能。脂溶性信号分子如类固醇激素和甲状腺素等能穿过细胞膜,与胞质或核内受体结合而影响靶基因的转录活性,诱发细胞特定的应答反应。

1. G 蛋白介导的细胞信号转导途径 G 蛋白是指与鸟嘌呤核苷酸可逆性结合的蛋白质家族,分为两类:①由 α 、 β 和 γ 亚单位组成的异三聚体,在膜受体与效应器之间的信号转导中起中介作用;②小分子 G 蛋白,为分子量 21~28kD 的小肽,只具有 G 蛋白 α 亚基的功能,参与细胞内信号转导。目前发现的 G 蛋白偶联受体(G protein coupling receptors, GPCRs)已达 2000 种以上,具有的共同特征是单一肽链 7 次穿越膜,构成 7 次跨膜受体。当受体被配体激活后, G_{α} 上的 GDP 为 GTP 所取代,这是 G 蛋白激活的关键步骤。此时 G 蛋白解离成 GTP- G_{α} 和 $G\beta\gamma$ 两部分,它们可分别与效应器作用,直接改变其功能;或通过产生第二信使影响细胞的反应, G_{α} 上的 GTP 酶水解 GTP,终止 G 蛋白介导的信号转导。此时, G_{α} 与 $G\beta\gamma$ 又结合成无活性的三聚体。此信息分子与受体结合后,激活不同 G 蛋白,有以下几种途径。

(1)腺苷酸环化酶途径:腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase, AC)信号转导途径中存在着两种作用相反的 G 蛋白: G_s 与 G_i ,它们通过增加或抑制 AC 活性来调节细胞内 cAMP 浓度,进而影响细胞的功能。 β 肾上腺素受体、胰高血糖素受体等激活后经 G_s 增加 AC 活性,促进 cAMP 生成。而 α_2 肾上腺素能受体、 M_2 胆碱能受体及血管紧张素 II 受体等激活则与 G_i 偶联,经抑制 AC 活性减少 cAMP 的生成。cAMP 可激活蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 可引起多种靶蛋白磷酸化,调节其功能。例如,肾上腺素引起肝细胞内 cAMP 增加,通过 PKA 促进磷酸化酶激酶活化,增加糖原分解。心肌 β 受体兴奋引起 cAMP 增加,经 PKA 促进心肌钙转运,提高心肌收缩力。进入核内的 PKA 可磷酸化转录因子 CRE 结合蛋白(cAMP response element binding protein, CREB),使其与 DNA 调控区的 cAMP 反应元件(cAMP response element, CRE)相结合,激活靶基因转录。

(2)IP₃、Ca²⁺-钙调蛋白激酶途径: α_1 肾上腺素能受体、内皮素受体、血管紧张素 II 受体等可与 $G_{q\alpha}$ 结合,激活细胞膜上的磷脂酶 C(phospholipase C, PLC) β 亚型,催化质膜 PIP₂ 水解,生成三磷酸肌醇 IP₃ 和二酰基甘油 DG。IP₃ 促进肌浆网或内质网储存的 Ca²⁺ 释放, Ca²⁺ 亦可

作为第二信使启动多种细胞反应。例如,促进胰岛B细胞释放胰岛素,与心肌和骨骼肌的肌钙蛋白结合,触发肌肉收缩。 Ca^{2+} 与钙调蛋白结合,激活 Ca^{2+} /钙调蛋白依赖性蛋白激酶活性,经磷酸化多种靶蛋白产生生物学作用。

(3)DG-蛋白激酶C途径:DG与 Ca^{2+} 能协调促进蛋白激酶C(protein kinase C,PKC)活化。激活的PKC可促进细胞膜 $\text{Na}^{+}/\text{H}^{+}$ 交换蛋白磷酸化,增加 H^{+} 外流;PKC激活也可通过磷酸化转录因子AP-1、NF- κ B等,促进靶基因转录和细胞增殖与肥大。

2. 酪氨酸蛋白激酶介导的信号转导途径

(1)受体酪氨酸蛋白激酶途径:受体酪氨酸蛋白激酶(receptor tyrosine protein kinase, PTPK)是由50多种跨膜受体组成的超家族,其特征是受体本身具有TPK的活性,其配体主要以生长因子为主。表皮生长因子(epidermal growth factor,EGF)、血小板源生长因子(platelet-derived growth factor,PDGF)等与受体胞外区结合后,受体发生二聚化并催化胞内区酪氨酸残基自身磷酸化,进而活化TPK。磷酸化的酪氨酸可被一类含有 SH_2 区的蛋白质识别,通过级联反应向细胞内进行信号转导。由于大多数调节细胞增殖及分化的因子都通过其途径发挥作用,故它可能与细胞增殖肥大、肿瘤发生的关系密切。RTPK的下游信号转导通过多种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶的级联激活丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、蛋白激酶C(PKC)、磷脂酰肌醇3激酶(PI_3K)引发相应的生物学效应。

(2)经Ras蛋白激活丝裂原活化蛋白激酶:丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase,MAPK)家族是与细胞生长、分化、凋亡等密切相关的信号转导途径中的关键物质,可由多种方式激活。EGF、PDGF等生长因子与其受体结合并引起TPK激活后,细胞内含 SH_2 区的生长因子受体连接蛋白Grb₂与受体结合。将胞质中具有鸟苷酸交换因子活性的Sos吸引至细胞膜,Sos促进无活性Ras所结合的GDP为GTP所置换,导致Ras活化。激活的Ras活化Raf(又称MAPK kinase kinase,MAPKKK),进而激活MEK(又称MAPK kinase,MAPKK),最终导致细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase,ERK)激活。激活的ERK可促进胞质靶蛋白磷酸化或调节其他蛋白激酶的活性,如激活磷脂酶 A_2 ,激活调节蛋白质翻译的激酶等。另外,激活的ERK进入核内,促进多种转录因子磷酸化,如ERK促进血清反应因子(serum response factor,SRF)磷酸化,使其与含有血清反应元件(serum response element,SRE)的靶基因启动子相结合,增强转录活性。

(3)经磷脂酶C γ 激活蛋白激酶C:受体TPK的磷酸化酪氨酸位点可为含有 SH_2 区的PLC γ 结合,导致PLC γ 激活。水解 PIP_2 生成 IP_3 和DG,进而调节细胞的活动。

(4)激活磷脂酰肌醇3激酶(phosphoinositol 3' kinase, PI_3K): PI_3K 是由p85调节亚单位和p110催化亚单位组成的异二聚体,因可催化磷脂酰肌醇3位的磷酸化而得名。 PI_3K 的p85与受体磷酸化的酪氨酸相结合,调节p110催化亚单位的活性,促进底物蛋白磷酸化,在细胞生长与代谢的调节中发挥重要作用。例如, PI_3K 可促进细胞由G1期进入S期;p110能与Ras-GTP结合,参与细胞生长的调节。

3. 非受体酪氨酸蛋白激酶信号转导途径 非受体酪氨酸蛋白激酶途径的特征是受体本身不具有TPK活性,配体主要是激素和细胞因子。通过配体与受体结合使受体二聚化后,可通过G蛋白介导激活PLC- β 或与胞质内磷酸化的TPK结合激活PLC- γ ,进而引发细胞信号转导级联反应。细胞因子如白介素(IL)、干扰素(INF)及红细胞生成素等的膜受体本身并无蛋白激酶活性,其信号转导是由非受体TPK介导的。以INF- γ 为例,INF- γ 与受体结合并使

受体发生二聚化后,受体的胞内近膜区可与胞质内非受体 TPK JAK 激酶(janus kinase)结合并发生磷酸化,进而与信号转导和转录激活因子(signal transducers and activators of transcription, STAT)相结合。在 JAK 催化下,STAT 中的酪氨酸磷酸化;并结合成 STAT 二聚体转移入核,与 DNA 启动子的活化序列结合,诱导靶基因的表达,促进多种蛋白质的合成,进而增强细胞抵御病毒感染的能力。

4. 受体鸟苷酸环化酶信号转导途径 鸟苷酸环化酶(guanylyl cyclase, GC)信号转导途径存在于心血管系统和脑内,一氧化氮(nitric oxide, NO)和一氧化碳(CO)激活胞质可溶性 GC。心钠素及脑钠素激活膜颗粒性 GC,增加 cGMP 生成,再经激活蛋白激酶 G(protein kinase G, PKG)磷酸化靶蛋白发挥生物学效应。

5. 核受体(nuclear receptor)信号转导途径 细胞内受体分布于胞质或核内,本质上都是配体调控的转录因子。均在核内启动信号转导并影响基因转录,故统称为核受体(nuclear receptor)。按核受体的结构与功能可将其分为:①类固醇激素受体家族。包括糖皮质激素、盐皮质激素、性激素受体等。类固醇激素受体(除雌激素受体位于核内)位于胞质,未与配体结合前与热休克蛋白(heat shock protein, HSP)结合存在,处于非活化状态。配体与受体的结合使 HSP 与受体解离,暴露 DNA 结合区。激活的受体二聚化并转移入核,与 DNA 上的激素反应元件(hormone response element, HRE)相结合或与其他转录因子相互作用,增强或抑制靶基因转录。②甲状腺素受体家族。包括甲状腺素、维生素 D 和维甲酸受体等。此类受体位于核内,不与 HSP 结合,多以同源或异源二聚体的形式与 DNA 或其他蛋白质结合。配体入核与受体结合后,激活受体并经 HRE 调节基因转录。

三、细胞信号转导与疾病

细胞信号转导异常可涉及受体、胞内信号转导分子及转录因子等多个环节。在某些疾病,细胞信号转导系统的单一或多个环节异常,从而导致细胞代谢及功能紊乱或生长发育异常,促进了疾病的发生与发展。

1. 引起细胞信号转导异常的原因 由于信号转导蛋白量或结构的改变,导致信号转导过强或过弱,并由此引起细胞增殖、分化、凋亡和功能代谢的改变,称为信号转导异常。包括生物学、遗传学、免疫学因素以及理化和内环境因素等。

2. 细胞信号转导异常的主要发生环节 细胞信号转导系统是一个完整的过程,其中任何一个环节的异常均可能导致疾病的发生。同时,不同受体介导的信号转导通路间存在交互作用。如某种信号蛋白的功能丧失后,若由其他的相关信号蛋白或者功能相近的信号转导途径间发生了替代作用,则不会影响细胞的功能代谢。因此并非所有的信号转导蛋白异常都能导致疾病发生。

(1)信号分子的异常:包括信号分子过多、过少和信号分子结构的改变,如胰岛素分泌不足所导致的糖尿病。

(2)受体异常:因受体数量、结构或调节功能的变化,使之不能介导配体在靶细胞中应有的效应所引起的疾病称为受体病。受体异常可以表现为受体下调或减敏,前者指受体数量减少,后者指靶细胞对配体刺激的反应性减弱或消失。受体异常亦可表现为受体上调或增敏,使靶细胞对配体的刺激反应过度。二者均可导致细胞信号转导障碍,进而影响疾病的发生和发展。

自身免疫性受体病是指机体由于受体结构改变或交叉抗原反应而产生了针对自身受体的抗体,从而导致受体被免疫系统破坏。继发性受体异常指由于非受体因素所导致的受体的异常,如心力衰竭病人交感神经代偿性增强后,会导致血液中去甲肾上腺素浓度增高。随着时间推移,心脏上去甲肾上腺素的受体数量下降,转导效率也会降低。常见的受体异常相关的疾病如表 1-1。

表 1-1 常见的与受体异常相关的疾病

分类	特点	累及的受体	主要临床特征
膜受体异常	家族性高胆固醇血症	LDH 受体	血浆 LDL 升高,动脉粥样硬化
	家族性肾性尿崩症	V ₂ 型受体	90%发生于男性,多尿、口渴、多饮
	视网膜色素变性	视紫质	进行性视力减退
	遗传性色盲	视锥细胞蛋白	色觉异常
	严重联合免疫缺陷症	受体 γ 链	T 细胞减少或缺失,反复感染
核受体异常	非胰岛素依赖型糖尿病	胰岛素受体	高血糖,血浆胰岛素正常或升高
	雄激素抵抗综合征	雄激素受体	不育症,睾丸女性化
	维生素 D 抵抗性佝偻病	维生素 D 受体	佝偻病性骨损害,秃发,继发性
	甲状腺素抵抗综合征	β 甲状腺素受体	甲状腺功能减退,生长迟缓
	雌激素抵抗综合征	雌激素受体	骨质疏松,不孕症
自身免疫性受体病	糖皮质激素抵抗综合征	糖皮质激素受体	多毛症,性早熟,低肾素性高血压
	重症肌无力	ACh 受体	活动后肌无力
	自身免疫性甲状腺病	TSH 受体	甲状腺功能亢进和甲状腺肿大,甲状腺功能减退
	艾迪生病	ACTH 受体	色素沉着,乏力,血压低
	心力衰竭	肾上腺素能受体	心肌收缩力降低
继发性受体异常	帕金森病	多巴胺受体	肌张力增高或强直僵硬
	肥胖	胰岛素受体	血糖升高
	肿瘤	生长因子受体	细胞过度增殖

综上所述,细胞信号转导障碍对疾病的发生发展具有多方面的影响,其发生原因是多种多样的。基因突变、细菌毒素、细胞因子、自身抗体和应激等均可以造成细胞信号转导过程的原发性损伤,或可引起它们的继发性改变。细胞信号转导障碍可以局限于单一环节,亦可同时或先后累及多个环节甚至多条信号转导途径,造成调节信号转导的网络失衡,引起复杂多变的表现形式。细胞信号转导障碍在疾病中的作用亦表现为多样性,既可作为疾病的直接原因,引起特定疾病的发生,亦可干扰疾病的某个环节,导致特异性症状或体征的产生。细胞信号转导障碍还可介导某些非特异性反应,出现在不同的疾病过程中。随着研究的不断深入,已经发现越来越多的疾病或病理过程中存在着信号转导异常,认识其变化规律及其在疾病发生发展中的病理生理意义不但可以揭示疾病的分子机制,而且为疾病的防治提出了新的方向。

(陈临溪 李兰芳)

第2章 受体药物的发展史

一、受体学说

受体的概念起源于20世纪初, Langley 分别于1878年和1903年在研究阿托品和毛果芸香碱(匹鲁卡品)对猫唾液腺以及箭毒毒碱对骨骼肌的作用中发现。这些药物不是直接作用于腺体、神经或肌肉,而是通过作用于生物体内的某些“接受物质”(有人称之为“作用点”),并且还认为药物必须先与之结合才能产生作用。至1910年,发现肾上腺素对去交感神经的动物仍有作用,“接受物质”的存在进一步被证实。1909年, Ehrlich 首先提出受体这一名称,他把生物原生质分子上的某些化学基团命名为“受体”,并认为与“受体”结合后药物才能起作用。同时还提出受体具有识别特异性药物(或配体)的能力、药物-受体复合物进而引起生物效应等观点。与受体相结合的生物活性物质往往称为配体。配体包括神经递质、激素、自身调节物质或药物等。

1935年 Dale 根据自主神经末梢释放递质的不同,将传出神经分为两类,即肾上腺素能神经和胆碱能神经,受体分为肾上腺素受体和乙酰胆碱受体。1948年 Ahlquist 提出了 α 和 β 两种肾上腺素受体亚型的概念,同年 Pawell 及 Slater 合成了第一个 β 受体阻断药二氯异丙肾上腺素(DCI)。进一步确认了 β 肾上腺素受体的存在,支持了 Ahlquist 的假说。科学技术的发展使得对受体的分离和鉴定成为可能,这样可以直接认识受体。例如通过超速离心等技术分离细胞及其亚细胞结构,以放射性核素标记和放射自显影技术对受体进行提纯、鉴定或定位,再以化学方法确定其立体分子结构等。

药物与受体的相互作用首先是药物与受体结合,药物和受体结合产生效应有以下学说。

1. 占领学说 Clark 和 Gaddum 分别在1926年和1937年提出占领学说,认为药物只有与受体结合才能产生效应,占领受体的数量决定效应强度,全部受体被占领时出现最大效应。当50%受体被占领时,所产生的效应是最大效应的一半。但实际上,作用于同一受体的药物其最大效应并不都相等。

1954年 Ariens 修正了占领学说,他把药物与受体结合时产生效应的大小称为内在活性。药物与受体结合不仅需要亲和力,而且还需要有内在活性才能激动受体而产生效应。只有亲和力而没有内在活性的药物,虽可与受体结合,但不能激动受体,故不产生效应。亲和力以药物-受体复合物解离常数(K_d)的倒数来表示, K_d 是引起最大效应的一半时(即50%受体被占领)的药物剂量。1956年 Stephenson 表示,药物只占领小部分受体即可产生最大效应,而把未经占领的受体称为储备受体。因此,当非可逆性结合或其他原因而丧失一部分受体时,并