

研究生创新教育系列丛书



细胞信号转导

(基础篇 第四版)

孙大业
崔素娟 主编
孙 颖



科学出版社
www.sciencep.com

国家科学技术学术著作出版基金资助出版

研究生创新教育系列丛书

细胞信号转导

(基础篇 第四版)

孙大业 崔素娟 孙 颖 主编

科学出版社

北 京

内 容 简 介

细胞信号转导是研究生物信息流或细胞通讯的重要前沿领域,其基本思想已经广泛地深入到生命科学的各个领域,成为解决生命科学许多问题分子机制的核心思路。本书主要介绍细胞信号转导的基础知识及相关的研究方法,包括胞间信号与受体、G 蛋白跨膜机制、经典胞内信使信号途径、非经典信号途径、信号蛋白的可逆磷酸化及泛素化等其他修饰、细胞信号的网络特点等共十二章。所编内容在前三版的基础上进行了更新,部分彻底改写,反映了该领域的新成果。

本书可供从事生物学、农学、医学的科技工作者,以及高等院校相关专业的师生学习参考。

图书在版编目(CIP)数据

细胞信号转导. 基础篇 / 孙大业, 崔素娟, 孙颖主编. —4 版. —北京: 科学出版社, 2010. 9

(研究生创新教育系列丛书)

ISBN 978-7-03-028558-4

I. 细… II. ①孙… ②崔… ③孙… III. 细胞-信号-转导-研究 IV. Q735

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2010)第 157135 号

责任编辑: 罗 静 王 静 席 慧 刘 晶 / 责任校对: 刘小梅

责任印制: 钱玉芬 / 封面设计: 陈 敬

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

源海印刷有限责任公司印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

1993 年 8 月第 一 版 开本: 787 × 1092 1/16

2010 年 8 月第 四 版 印张: 25 1/2 插页: 1

2010 年 8 月第一次印刷 字数: 582 000

印数: 1—3 000

定价: 56.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

第四版前言

本书自 2001 年第三版出版以来,印刷了多次,对读者有一定的参考价值。但它是 2000 年完稿,所以资料来源于此前。多年过去了,无论在人类、动物和植物方面,信号转导领域的研究都取得了飞速发展,虽作为此领域基础知识编著,回头再看第三版已深感不足。于是我们下决心予以改写、增补,再出第四版。

第四版基本上沿用前几版我们对信号转导理论的理解所安排的体系,但根据近年的进展以及崔素娟教授等多年为研究生开此课的体验做了些修改,增加为 12 章。前几章从胞间信号与受体、G 蛋白作为信号转导跨膜机制起点开始介绍(第二章到第四章);第五章到第九章分类介绍了几类主要的经典(第五章、第七章)或非经典的信号途径(第八章、第九章),后者改动较大,其中第九章招募型受体信号途径为新增内容;第十章、第十一章重点强调和总结了细胞内信号转导的核心环节的蛋白质磷酸化修饰与其他修饰及其功能,其中第十一章泛素化等其他蛋白质修饰是新增内容;第十二章介绍了信号的网络特点,添加了信号专一性分子基础研究方面的进展与信号网络研究方法。多数章节都增加了植物方面研究进展与其特殊性的内容介绍。

信号转导领域的专有名词和缩写词较多,我们特此编写了名词缩写及中英文对照,以便读者阅读。

基础篇第四版由孙大业、崔素娟、孙颖主编,并由我们实验室老师共同参与完成。第一章由孙大业撰写并修改;第二章由王志玲、孙大业撰写;第三、八、九、十章主要由孙颖负责撰写,张素巧、王志玲参与部分内容的撰写;第四、五、十一、十二章主要由崔素娟撰写并修改;其中,第四章植物 G 蛋白及小 G 蛋白由陈玉玲撰写,第十二章细胞信号转导网络的研究方法部分内容由谢启光撰写;第六、七章分别由郭毅、赵立群撰写并修改。全书由孙大业和崔素娟审定。刘玉良负责各章图表汇集、绘制、翻译等工作。

在此还要感谢长期以来鼓励和支持我们在此领域从事研究及鼓励出版此书的杨福愉院士、印象初院士和宋大祥院士。特别要感谢科学出版社编辑为促进本书再版所做的大量工作。

孙大业

2010 年 1 月

第三版前言

本书自1998年出版第二版以来,印刷了三次,似对读者有一定参考价值。但它是1996年完稿,资料来源于此前。五年多过去了,无论在人类、动物和植物方面,信号转导领域的研究都取得了飞速的进步,回头再看第二版已深感不足。为了少误读者,终下决心予以改写、增补,再出第三版。

第三版第一篇(基础篇)仍按前两版的系统,分为十章编写。第一至第七章属于传统的基础知识部分,除作了些内容和图表的增删、修改外,主要是将各章的内容在系统编排上,按我们对信号转导理论的理解,作了些修改,使其更容易理解。第八、九、十章涉及的内容研究进展很快,已全部重写,以适应当前信号转导领域中有关①受体酶信号途径;②蛋白可逆磷酸化及其基因表达调控;③信号的网络物点和信号专一性研究方面的发展。

第三版第二篇植物部分,是为植物生物学和农业生物学方面的工作者和学生编写的。但在上个十年中期,植物方面信号转导领域虽然已积累了不少研究资料,但想总结为系统的知识仍是很困难的。这正是我们在出书后自己感到不满意的地方。五年多来,植物信号转导研究虽比起动物方面仍相差甚远,但所取得的研究进展和发表的综述论文来看,许多信号传递途径已呈现初步的轮廓,这使我们有可能在第三版编写时将第二篇植物部分全部重新编排,重新改写。其中第十一章到第十五章,相当于植物信号转导知识的总论部分,为了方便读者,这部分各章介绍了一些研究方法,以供参考;第十六章、十七章属植物环境刺激和内源激素信号转导的各论,但只是举了几个例子,远非全面介绍。第十八章主要涉及我们实验室自己的研究领域和工作,重点介绍了植物生长发育的细胞外调节因子及其信号转导机理。其中强调的是植物细胞除了有传统的植物内源激素外,也和动物细胞一样,可能普遍存在多肽信号分子,而且它们的主要功能可能是决定植物细胞发育的命运。第二篇各章后列参考文献稍多,目的是便于有关读者查阅。信号转导领域的专有名词和缩写词较多,我们编写了缩写词索引,以便读者阅读。

本书第三版是在我们实验室老师和博士生共同努力下完成的。第一章至第八章、第十八章第二、三、四节由孙大业撰写、修改;第十二章及第十六章第一节由马力耕撰写;第十章及第十五章由崔素娟撰写。其余第九章、第十一章、第十三章到第十八章第二节各章、节顺序分别由孙玉、宋林霞、尚忠林、郭毅、王昕、张来群、李冰、毛国红、刘西岗、潘延云、徐小冬、孙颖等撰写,由孙大业修改定稿。崔素娟还负责全书插图及审校。赵军峰协助绘图。

在此还要感谢长期以来鼓励和支持我们在此领域耕耘、及鼓励出版此书的翟中和院士、严隆飞院士、郝水院士、杨弘远院士、杨福愉院士、印象初院士和宋大祥院士;也要感谢实验室的研究生郭小强、马艺沔、刘曼、丁存保等为本书第一篇所做的文字录入工作;特别要感谢本书编辑马学海先生,没有他的努力,本书不可能在短期内出版。

第三版终于与读者见面。但我仍十分诚惶诚恐,由于自己知识和时间、精力的限制,必定存在许多不当或不足之处,这只有待下一版时再予改正或补充了。

孙大业

2001年1月

第二版前言

《细胞信号转导》是《细胞信号系统》的第二版,《细胞信号系统》一书于1993年正式出版之后,受到许多读者的欢迎,以至于到第二年就已无法满足一些读者的来函求购要求。究其原因,主要是此领域研究已深入到生命科学的各个方面,甚至还引起化学、物理、数学等其他自然科学工作者的兴趣。但我们自己感到该书内容上远远跟不上“信号转导”(signal transduction)领域研究日新月异的发展,因此在该书出版后不久,就开始考虑修改增补。

即将出版的《细胞信号转导》是对《细胞信号系统》的修改和补充。第一篇(基础篇)以介绍本领域基础知识和基本系统为主要任务,主要涉及以人类和动物为材料的研究成果,依信号转导分子途径的各组分顺序安排各章内容。第二篇(植物篇)则集中介绍植物信号转导研究的新进展,包括概况(第十一章),跨膜转换(第十二章),植物光、激素、抗病、机械刺激等四个方面环境刺激的信号转导研究进展(第十三、十四、十五、十六章),最后以细胞增殖与开花发育为例,介绍了植物信号转导调控的生长发育和基本表达(第十七章)。原置书末的参考文献,为了便于读者查阅,改放在每章之后。

本书仍为集体编写。第一篇由孙大业、郭艳林负责修改增补;第二篇为我室师生共同编写,由孙大业、马力耕负责编写或校审而成。其中各章编写人员为:第十一章孙大业,第十二章马力耕、孙玉、陈珈,第十三章马力耕,第十四章周君莉、夏玉凤,第十五章李红兵、王志玲,第十六章毛国红,第十七章郭毅、赵宝华。在此还应特别感谢中国农业大学的陈珈教授等、北京军区高等医学专科学校的李红兵副教授等分别参加了部分章节的编写工作。

我系郭毅、武淑萍、汤文强、赵纪德等同志为本书计算机录入、打印、文字校对等做了大量工作,科学出版社的梁淑文同志从第一版开始就为本书最后能奉献给读者付出大量心血和劳动,在此一并致谢。

孙大业 郭艳林 马力耕

1996年12月

第一版前言

生物细胞中进行着复杂的新陈代谢过程,其中包括物质代谢及能量代谢。随着生命科学的发展,揭示出生物细胞还存在另一种特殊的代谢过程,它传递着环境变化的信息,调节和控制着物质与能量代谢以及生理反应与生长发育,可称之为细胞信号系统。细胞间靠激素与神经递质等进行信号传递的基本内容,人们认识得较早;而信号的跨膜转换及细胞内信号的放大,则是 20 世纪 80 年代以来才比较清楚的,这部分是本书介绍的主要内容。

尽管细胞信号发放 (cell signalling)、细胞通讯 (cell communication) 等提法,在许多研究论文及综述中已屡见不鲜,但比较全面、系统介绍细胞信号系统基本知识的专著还很少,有关内容作为一个独立章节,近年来已开始出现在分子细胞生物学教材或参考书中,如 Alberts 等合编的《细胞分子生物学》(Molecular Biology of the Cell) (1983) 一书中,将“细胞信号发放”列为一章,介绍了胞间信号及环腺苷酸与钙离子两种胞内信使;汪堃仁、薛绍白、柳惠图主编的《细胞生物学》(1990) 一书中,在国内首次将“细胞信号系统”作为一章列入教材,此书以及 Darnell 等编写的《分子细胞生物学》(Molecular Cell Biology) (1990) 一书中,都比较全面而又扼要地介绍了这方面的内容。这些事实说明,细胞信号系统的知识已渐趋成熟,并被认为应该成为生物学家知识结构中的一个基本组成部分。

我们自 1986 年在生物系本科生和研究生开设的专题课程中,开始介绍细胞信号系统的部分内容。特别在钙、钙调素 (CaM) 研究工作中,接触到许多同行,特别是一些对新事物十分敏感、热情的年轻同志,常感到他们困惑于如何将细胞内钙信号与已有知识结构接轨的问题,这也迫使我们自己去思考,萌发了写一本讲义或书的念头。随着近年来这一领域研究工作的进展、我们自己资料的积累、认识的深化与系统化,讲稿几经修改后,逐渐形成目前这样一个框架。本书在学术观点上强调细胞信号系统的客观存在及其在传递环境刺激信息、调节生理反应及生长发育中的作用;主要目的是将环境刺激、胞间信号、胞内信号、代谢调节控制等新旧知识联系成为一个整体,试图给读者一个系统、明确的概念。为此,我们尽可能使内容深入浅出,层次分明,系统化;选材上既注意介绍基本知识,也注意到一些新的研究成果。但是,鉴于此书涉及生命科学的前沿,一些问题仍在探讨中;新成果又不断涌现,1991 年初完稿后新资料基本上没能再补充,因此本书无论从内容上、结构上都是一次大胆尝试,实为抛砖引玉之举。限于水平,谬误之处在所难免,衷心希望读者提出宝贵意见。

本书是我们切磋讨论、愉快合作的产物。第一、二、三、四、六、七章由孙大业编写,第五、八、九、十章由郭艳林编写。书内涉及一些容易混淆的术语缩写,我们为此编制了缩写符号索引。至于许多尚未有明确中译文的术语词汇,只好沿用英文。书后文献,主要

供读者查阅参考,第六、七章列举了较多的钙、钙调素研究方法文献,主要便于研究者查找。

本书脱稿之后,承蒙阎隆飞学部委员、张伟成教授审阅推荐,在此深表感谢。此外,李建武同志为本书绘制插图,孙玉、赵宝华、唐军、宋春风、康彬等同志为本书抄写原稿、打印、校对文字,在此一并致谢!

孙大业 郭艳林

1991年1月

目 录

1

第四版前言

第三版前言

第二版前言

第一版前言

第一章 绪论 (1)

1. 细胞信号转导的研究对象 (1)

2. 细胞信号转导的研究范畴与定义 (2)

3. 细胞信号转导的途径及其特征 (5)

4. 细胞信号转导研究的意义 (8)

主要参考文献 (10)

第二章 细胞间信号 (11)

1. 细胞间通讯的类型 (11)

2. 细胞分泌化学信号的种类及特性 (17)

3. 激素 (20)

4. 神经递质、神经肽和趋化因子 (24)

5. 细胞因子及生长因子 (31)

6. 细胞外气体与小分子信号 (38)

7. 植物中的胞间信号分子 (43)

主要参考文献 (53)

第三章 受体类型与结构 (56)

1. 受体概述 (56)

2. 细胞表面受体的类型与结构 (58)

3. 甾类激素的细胞核受体与细胞表面受体 (66)

4. 细胞表面受体的内在化 (69)

5. 受体的研究方法 (72)

主要参考文献 (77)

第四章 G 蛋白介导的信号转导 (80)

1. 概述 (80)

2. 异三聚体 G 蛋白 (81)

3. 小 G 蛋白超家族 (91)

4. 植物 G 蛋白 (98)

5. 植物小 G 蛋白 (103)

6. 常用研究手段	(109)
主要参考文献	(115)
第五章 环核苷酸第二信使系统	(116)
1. 概述	(116)
2. 胞内信使 cAMP 的产生与灭活	(119)
3. cAMP 下游靶蛋白	(124)
4. cAMP 信号传递模型	(127)
5. cAMP 信号调节的细胞反应	(130)
6. 胞内信使 cGMP	(135)
7. 植物环核苷酸信使系统	(140)
8. 环核苷酸信使系统研究方法	(142)
主要参考文献	(145)
第六章 磷脂信号系统	(147)
1. 质膜磷脂概述	(147)
2. 质膜磷脂的结构组成和肌醇磷脂的代谢	(148)
3. 磷脂酶 C(PLC)和双信使信号途径	(162)
4. 磷脂酶 D(PLD)/磷脂酸(PA)信号	(173)
5. 磷脂酶 A (PLA)/溶血磷脂和自由脂肪酸信号	(177)
6. 植物磷脂酶	(180)
7. 脂质分子代谢的常用研究方法	(185)
主要参考文献	(187)
第七章 钙信号系统	(188)
1. 钙信号的概述	(188)
2. 钙信号的产生及其调控因子	(189)
3. 钙信号的终止	(196)
4. 钙信号的时空多样性	(201)
5. 钙结合蛋白	(203)
6. 钙·钙调素依赖的蛋白质磷酸化	(210)
7. 钙与钙调素信号调控的细胞功能	(213)
8. 植物细胞钙信号系统	(215)
9. 钙信号的研究方法	(227)
主要参考文献	(233)
第八章 酶活性受体	(235)
1. 酶活性受体概述	(235)
2. 酪氨酸激酶受体(RTK)	(236)
3. 丝氨酸/苏氨酸激酶受体(RSTK)	(244)
4. 鸟苷酸环化酶-钠尿激素肽受体(GC-NPR)	(249)
5. 蛋白酪氨酸磷酸酶受体(RPTP)	(251)
6. 植物中的类受体激酶	(255)

主要参考文献	(268)
第九章 主要的招募型受体	(271)
1. 整联蛋白受体及黏着斑激酶/细胞骨架信号途径	(271)
2. Toll 受体/Toll 样受体和 NF- κ B 途径	(274)
3. 细胞因子受体和 JAK-STAT 信号途径	(276)
4. 肿瘤坏死因子受体及其下游信号途径	(280)
5. T 细胞受体及其介导的信号途径	(285)
主要参考文献	(286)
第十章 蛋白质可逆磷酸化修饰与基因转录活性调节	(288)
1. 概述	(288)
2. 蛋白激酶与蛋白质的磷酸化	(290)
3. 蛋白磷酸酶与蛋白质的脱磷酸化	(304)
4. 蛋白质可逆磷酸化对基因转录活性的调节	(315)
5. 蛋白质磷酸化与脱磷酸化的研究方法	(318)
主要参考文献	(325)
第十一章 蛋白质的其他修饰方式与信号转导	(327)
1. 概述	(327)
2. 甲基化与去甲基化	(328)
3. 乙酰化与去乙酰化	(332)
4. 泛素化与去泛素化	(335)
5. 脂化及去脂化	(341)
6. 糖基化与去糖基化	(346)
主要参考文献	(348)
第十二章 细胞信号途径的网络化	(349)
1. 细胞信号转导途径间的相互关联	(349)
2. 细胞信号转导网络的形成	(359)
3. 胞质信号网络专一性形成的分子基础	(363)
4. 核内信号途径网络专一性形成的分子基础	(374)
5. 细胞信号转导网络的研究方法	(378)
主要参考文献	(383)
附录 名词缩写及中英文对照	(385)
图版	

第一章 绪 论

1. 细胞信号转导的研究对象	3. 细胞信号转导的途径及其特征
2. 细胞信号转导的研究范畴与定义	3.1 细胞信号转导途径
2.1 细胞信号转导的研究范畴	3.2 细胞信号分子及细胞信号转导途径的主要特征
2.2 信号转导定义	4. 细胞信号转导研究的意义

1. 细胞信号转导的研究对象

生存于周围环境之中的任何一种单细胞或多细胞生物体,无时无刻不在遭受着各种环境因素,如非生物的(abiotic)日光、温度、湿度、风、各种气体、营养物质、水分、声音、辐射、电磁场、重力、污染物质,或生物的(biotic)病原微生物、昆虫及共生生物等的不间断“信号轰炸”;而且这些环境因素还随时随地在不断改变。经过长期进化洗礼生存下来的物种,都或多或少对环境因素及其变化产生的刺激信号具有一定的反应能力、适应能力与抵抗能力。那么,生物体及其生存单位——细胞是如何感受这些环境因素信号的变化?怎样引起细胞内生理反应或基因表达的变化去适应或抵抗环境信号的变化?这就是细胞信号转导(cell signal transduction)要研究的问题。

单细胞的生物,无论生活在空气、水还是土壤中,都直接暴露于环境中,直接受环境变化的影响(图1.1)。许多微生物的趋化性、趋光性反应就是它们对环境反应能力的表现。盘基网柄菌在单细胞生活阶段,如果遭受饥饿,就会由一个核心细胞发出信号召集周围个体,聚集并开始多细胞生活阶段,以应对不良环境。这些单细胞的生物对环境因素的反应或适应能力又是如何发生的呢?

在多细胞的植物个体中,细胞分化为各种组织和器官,尽管只有表皮细胞接触外界环境,但植物个体仍要遭受外环境的巨大影响。它们植根于土壤之中,几乎无自主性移动能力,因此对大气和土壤各种环境因素的变化形成了很强的适应能力。作为多细胞生物,植物的根、茎、叶、花及果实等各种器官,以及每个器官中的各种组织和细胞,它们是相互影响和相互协调的整体,它们之间在形成时间上早晚有别,在空间上是相互隔离的。根据信息论的基本观点,两个时空隔离的组分之间的相互影响和相互协调一致,不管采取何种方式,都必须有信息与信号的传输或交流。为了协调各器官、组织和细胞之间的功能,植物体内以植物激素为主的胞间信号,通过维管束及质外体长距离输导系统,以及质外体与胞间连丝的细胞之间的通道系统,时刻作用于每个植物细胞,调节细胞的新陈代谢、生理反应或基因表达。当然周围细胞还可以产生许多其他信号作用于一个特定细

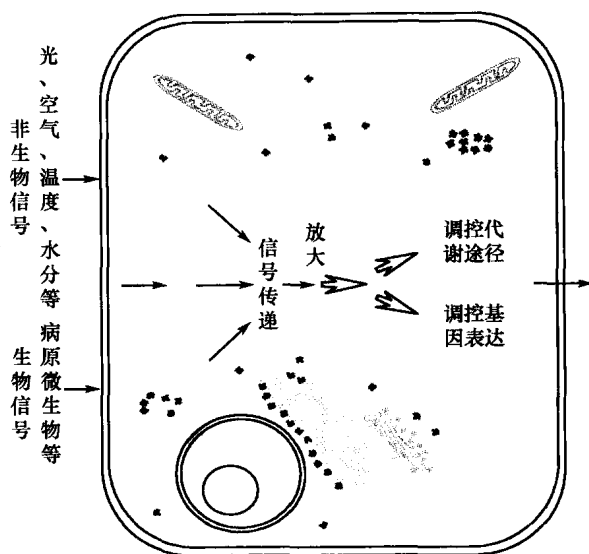


图 1.1 单细胞的生物对环境因素的反应

胞。这些胞间信号对于每个植物细胞来讲,即成为其内环境刺激信号。那么这些内环境刺激信号对特定细胞起作用的机制又是什么?

多细胞的动物个体,除了适应环境外还具备了运动规避恶劣环境的能力。动物受外部环境的影响似乎比植物少一些,但动物细胞分化组成了更为复杂的组织、器官和系统,不仅具备各种基本的功能,如呼吸、消化、排泄和生殖,还分化出了专门感知环境信号的视觉、听觉、嗅觉和味觉等器官,以及专门从事体内信号传递的神经系统、内分泌系统等。其体内环境变得更为复杂,产生诸如内分泌激素、神经递质、生长因子、细胞因子等这些内环境调节的信号系统,使全身细胞时刻处于内环境信号的调控之中。那么这些内环境信号的调控又是如何对特定细胞起调节作用的呢?

细胞信号转导的研究,将回答以上几个问题,揭示作为一个开放系统的单细胞及多细胞生物体,是如何应对外部环境和内环境的刺激,如何在细胞内部产生相应反应与调节作用的分子机制。

2. 细胞信号转导的研究范畴与定义

2.1 细胞信号转导的研究范畴

广义的细胞信号转导范畴,如按生物信号交流范围可以分为:生物个体之间、多细胞生物的各细胞之间和细胞内三类(图 1.2);如按信号载体范围主要可以分为物理信号和化学信号两大类。

2.1.1 按信号交流范围划分

生物个体之间的信号交流 如病原微生物对寄主生物的伤害或相互作用,其研究在

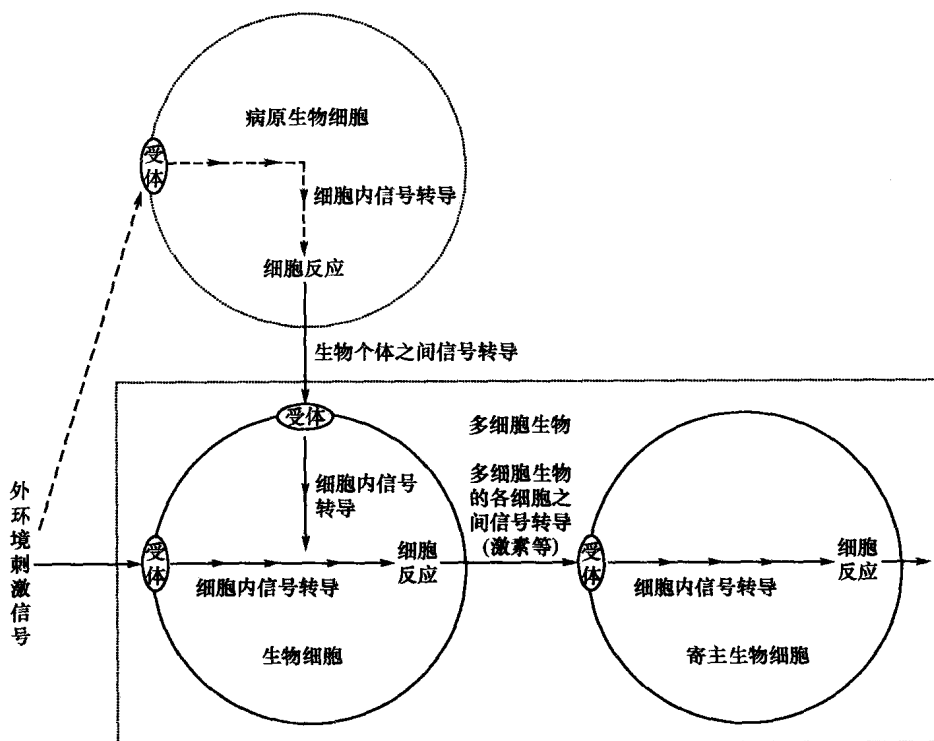


图 1.2 生物信号交流范围

动、植物病理机制方面十分重要。病原微生物、植物与昆虫等也会对人体产生重要影响，在人体病理或医学上十分重要。这里病原微生物、昆虫等动物和植物侵染信号对寄主来说是生物性环境刺激信号。当然，生物个体间的信号交流也包括生物之间有益或互利的信号交流，如生物之间的共生关系、昆虫之间的性信息素交流等，这些在生态学研究中也都是常见的。

细胞之间的信号交流 可以是指单细胞生物之间的交流，但更重要的是指多细胞生物各种细胞之间的信号交流，也称为细胞间通讯。在这里生物个体内环境信号分子，如动、植物激素等的刺激，接受和反应是主要的，细胞间的信号交流对维持生物个体各部分协调一致最为重要。细胞间通讯可分为以下三种类型：第一，通过质膜表面结合分子的直接接触型，不同细胞之间的相互识别及黏合都有可能采取直接接触型胞间通讯；第二，通过间隙连接通道的直接联系型，相邻细胞可通过间隙连接，以化学浓度差扩散形式交流物质，完成信息传播；第三，通过分泌化学信号分子的间接联系型，此类胞间通讯的特点是相隔一定距离的细胞之间，靠分泌发放化学信号分子，并通过专门的输导系统，如动物体内的血液或体液，植物体内的维管系统进行相互联系与通讯。细胞之间的信号分子将在后面章节进一步介绍(图 2.1)。

细胞内的信号转导 是指所有外界生物或非生物环境刺激因子和胞间通讯信号分子等，作用于细胞表面，被质膜外或胞内受体接受后，跨膜转换形成胞内信号转

导、引起生理反应和诱导基因表达的过程。细胞内的信号转导是细胞信号转导的核心内容,狭义的细胞信号转导主要是指这部分,也是本书将在后面要详述介绍的。严格地讲,无论是生物个体之间的信号交流或细胞之间的信号交流,只有最后涉及其信号为细胞所接受,在细胞内传递并调节细胞反应才可以认为涉及细胞信号转导的核心内容。

2.1.2 按信号载体范围划分

物理信号 如电场、光、温度(热与冷刺激)、声音、磁场、辐射、机械等物理性刺激因素,是可以影响生物生长发育的主要外界环境因子。已知其中电、光、磁场等也可以在生物体内器官、组织、细胞之间或其内起信号分子的作用,电信号是生物体内最重要的物理信号,它主要是指细胞膜静息电位改变时所引起动作电位的定向传播,它在外界刺激-细胞反应偶联中起重要作用,这种刺激的信号就是动作电位。除细胞膜上动作电位外,目前已在动物和植物中都发现,两个相隔一定距离的细胞,当其中之一给以电刺激,可在另一个细胞产生电响应,这种高阻抗电信号传播现象可能与电场效应有关。此外,相隔离的两个细胞间还发现存在光通讯现象:用一片玻璃片的两面培养细胞,发现其中一面细胞生长受另一面细胞的影响,将其挡光后,相互影响便不存在(Albrecht-Buehler, 1992)。机械信号是指摩擦力、压力、牵张力、切应力造成对细胞的刺激,其中切应力是指如血流对血管内皮细胞的作用力。

化学信号 指生物体内许多化学物质,其主要功能是在细胞间和细胞内传递信息。化学信号是生物细胞内最重要的一类信号分子,是本书后面各章所要介绍的主要内容。化学信号也分为两类,即细胞间或细胞内通讯的化学信号分子。

细胞间通讯的化学信号分子,也称为第一信使(first messenger)。在动物及人体内,最主要的细胞间通讯的信号分子有内分泌激素、神经递质、神经肽、生长因子、细胞因子和小分子信号分子等。免疫系统中的淋巴细胞在受到外界异物——抗原刺激后,分泌抗体及淋巴因子,然后经体液传送到靶细胞引起免疫反应。因此抗体与淋巴因子也可以说是一类传递胞间信息的化学信号物质。在植物中也存在植物激素及植物多肽激素信号。

细胞内通讯的化学信号分子,包括第二信使(second messenger)及其他在胞内传递胞外刺激的信号传递途径的组分。这是细胞信号转导范畴内最重要的部分,可以说狭义细胞信号转导主要是指细胞内化学信号分子完成的信号传递。这方面的研究近三四十年来发展迅速。一般公认最为普遍存在的环腺苷酸(cAMP)、环鸟苷酸(cGMP)、环ADP核糖(cADPR)、钙离子(Ca^{2+})、肌醇三磷酸(IP_3)及二酰甘油(DG)等为胞内第二信使,随后发现也有人认为质子(H^+)、花生四烯酸等许多物质也是细胞内通讯的信号分子。应该指出参与跨膜信号转换的膜上受体、膜内侧G蛋白、接头与连接蛋白、磷脂酶C、cAMP和cGMP环化酶、参与胞内信号级联反应的各种胞质中的蛋白激酶和蛋白磷酸酶等大分子,我们称之为信号传递链的组成分子,它们与可以迅速移动的小分子信号物质是有区别的。

胞间通讯的化学信号分子与胞内通讯的化学信号分子在功能上是密切合作的。多细胞生物体受到刺激后,常常先产生胞间化学信号,到达细胞表面或胞内受体部位后,通

过胞内信号将信息传递到特定效应部位而起作用,从而完成整个通讯过程,因此才将它们称为第一信使和第二信使。

与以上“信号”一词相近的是“信息”,前者是指后者具体的物理化学信息载体;而信息本身是更广泛意义和抽象的概念。例如,近年来发现也有许多营养、能源物质或细胞结构成分,如某些糖类,细胞外基质或植物细胞壁组分也起信号作用。因此从广泛意义上讲,细胞信息可以包括生物大分子(蛋白质、多糖、核酸)的结构信息,这种信息包含在大分子三维外形结构之中。它们在分子识别和细胞识别中有独特的功能。当结构信息在细胞内部交流时,大分子识别负责细胞成分的组装,决定细胞的基本结构和基本的代谢形式,指导着细胞代谢及其调节(如酶的催化反应及变构调节)。在细胞间交流时,大分子识别决定同种细胞的粘连(adhesion)、聚集(aggregation)及性细胞的融合等。蛋白质的结构信息在分子和细胞识别中起重要作用,通过分子识别在代谢生化反应中,即酶的催化反应及细胞信号转导级联反应中起重要作用。

鉴于细胞信号系统研究内容和种类繁多,本书主要介绍化学信号,特别是跨膜信号转换组分、胞内信号分子,及其依赖的可逆蛋白磷酸化过程。这是信号转导概念的核心部分,也是本书介绍的主要内容。

2.2 信号转导定义

由上述介绍可知,广义的细胞信号转导,虽然包括生物体与环境之间,生物体及其细胞之间,以及细胞内,以各种物理化学物质为载体的所有的信息交流系统,但从目前文献来看,“signal transduction”一词主要含义还是指细胞受到环境和胞间化学信号刺激后,引起的胞内的生物化学信号传递过程。简言之,我们认为狭义的或核心的细胞信号转导可以定义为:细胞感受、转导及传递内外环境刺激并调节细胞反应的生物化学分子机制。

3. 细胞信号转导的途径及其特征

细胞表面受到环境和胞间化学信号刺激后,信号首先要跨质膜转导到细胞内,然后经细胞内级联生化反应将信号传到细胞各个部分,尤其是细胞核,才可能调节代谢生理反应和基因表达。这个细胞内级联生化反应称为信号转导途径(signal transduction pathway)。近代生物学研究已经十分清楚地表明细胞内确实存在这样的级联生化反应途径(图 1.3)。

3.1 细胞信号转导途径

胞间信使(第一信使)是最早发现的细胞信使,亦是各种受体的配体(ligand)。在多细胞动、植物体内,环境刺激往往首先产生各种细胞间信使,来协调生物个体内各部分的生命活动。早在 19 世纪中叶,达尔文在研究植物芽鞘向光刺激反应时,曾假设存在一种物质,可以在芽鞘感受光刺激后向下传递到生长部位产生向光弯曲反应。1905 年,Starling 在动物细胞间信使研究中开始提出激素(hormone)一词。1928 年荷兰科学家 Went

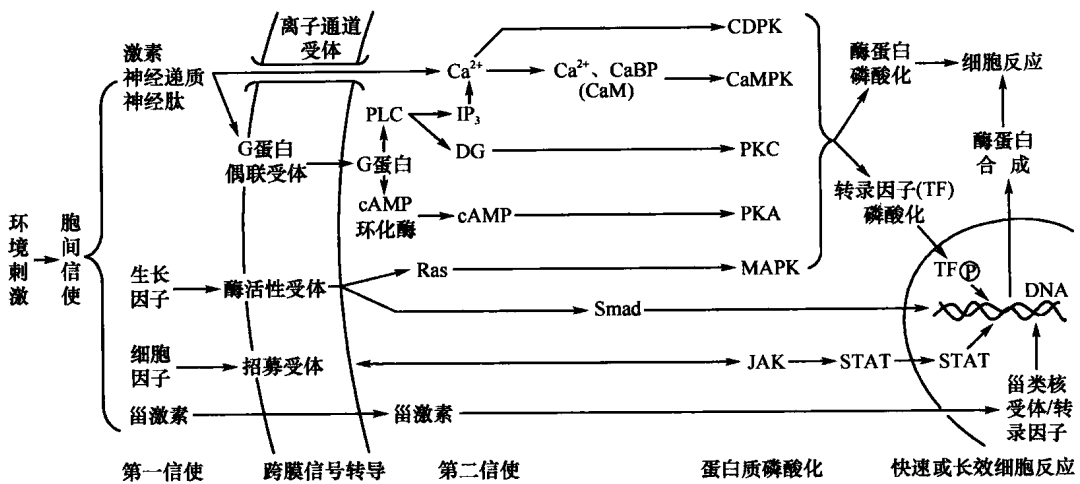


图 1.3 几种主要的细胞信号转导途径模式图

PLC:磷脂酶 C; CaBP: 钙结合蛋白; CaM: 钙调素; cAMP: 环腺苷酸; IP₃: 三磷酸肌醇; DG: 二酰甘油; PKA: 依赖 cAMP 的蛋白激酶; PKC: 依赖 Ca²⁺ 与磷脂的蛋白激酶; CaMKK: 依赖 Ca²⁺ · CaM 的蛋白激酶; CDPK: 依赖 Ca²⁺ 的蛋白激酶; MAPK: 有丝分裂原蛋白激酶; JAK: 另一种蛋白激酶; TF(P): 磷酸化转录因子; Ras: 小 G 蛋白; Smad:

一种转录因子; STAT: 信号转导子与转录激活子

实验证实可能存在一种芽鞘感受光刺激后向下传递的物质,并将该物质命名为生长素(auxin),这就是 1934 年凯格等纯化并命名的第一个植物激素——吲哚乙酸(IAA, 1934)。1935 年, Ulf von Euler 和 M. W. Goldblatt 分别发现第一个动物脂溶性激素——前列腺素(prostaglandin)。

受体可认为是细胞信号转导途径的“起始节点”。受体概念与其研究早在动物胞间信使激素研究之前就已经存在。19 世纪后期, Langley 和 Ehrlich 等在阿托品等药物研究中提出受体(receptor)概念。但第一个胞间信使受体发现应属 20 世纪 20 年代末 Clark 等在乙酰胆碱上的工作。胞间第一信使(配体)结合到细胞表面受体,是跨膜信号转导及细胞内信号转导级联反应的“起始节点”。

GTP 结合蛋白是许多跨膜信号转导的关键步骤。胞间信使跨膜机制比较清楚地被阐明则是 20 世纪 70 年代末到 80 年代初, Gilman 与 Rodbell 等发现 GTP 结合蛋白在肾上腺素引起胞内产生 cAMP 的过程中起关键性的作用,因此他们获得 1994 年诺贝尔生理学或医学奖。80 年代初 Rodbell 在《自然》杂志中用“signal transduction”一词来介绍他们有关 GTP 结合蛋白的工作,以至该词广泛运用至今。因此,“signal transduction”一词是和受体接受胞外信号后,经受体/GTP 结合蛋白/产生第二信使的效应器三者共同完成的跨膜信号“转导”分不开的。

经典胞内第二信使的发现是信号转导途径研究的重要里程碑。20 世纪 50 年代 Sutherland 等在研究肾上腺素等胞间信使时,发现它们首先结合到细胞表面,随之在胞内产生 cAMP,从而提出第二信使学说,认为细胞外信使须跨膜转导生成胞内信使才能起作用,从而获得 1971 年诺贝尔生理学或医学奖。第二个经典第二信使——Ca²⁺ 信使的最初研究早在 1947 年就已经开始,有人将 Ca²⁺ 注射到动物细胞内,引起细胞骨架收