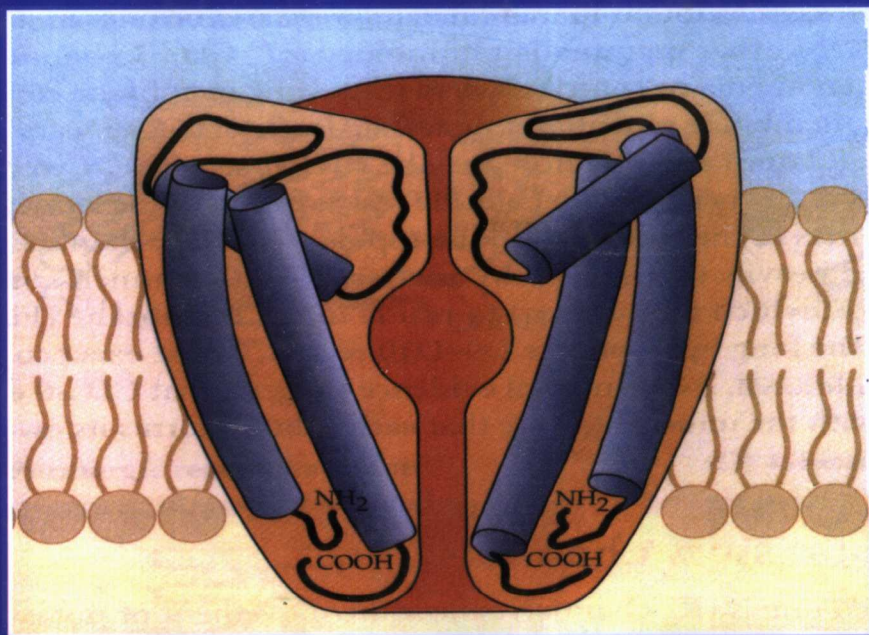


应用分子药理学

Practical Molecular Pharmacology

主编 王晓良



中国协和医科大学出版社

应用分子药理学

王晓良 主编

编者 (按章节顺序排列)

张德昌	中国医学科学院基础医学研究所教授
王维君	中国医学科学院药物研究所研究员
陈晓光	中国医学科学院药物研究所研究员
李 燕	中国医学科学院药物研究所
王晓良	中国医学科学院药物研究所研究员
张均田	中国医学科学院药物研究所研究员
冯亦璞	中国医学科学院药物研究所研究员
彭 英	中国医学科学院药物研究所
叶益新	中国医学科学院基础医学研究所教授
杜冠华	中国医学科学院药物研究所研究员
邵荣光	中国医学科学院生物技术研究所以研究员

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

应用分子药理学 / 王晓良主编. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2005.4
ISBN 7-81072-657-9

I. 应… II. 王… III. 分子-药理学 IV. R966

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 018430 号

应用分子药理学

主 编: 王晓良
策划编辑: 张俊敏
责任编辑: 陈永生 张俊敏

出版发行: 中国协和医科大学出版社
(北京东单三条九号 邮编 100730 电话 65260378)

网 址: www.pumcp.com
经 销: 新华书店总店北京发行所
印 刷: 北京丽源印刷厂

开 本: 787×1092 毫米 1/16 开
印 张: 28.75
字 数: 440 千字
彩 图: 1 页
版 次: 2005 年 4 月第一版 2005 年 4 月第一次印刷
印 数: 1-3000
定 价: 66.00 元

ISBN 7-81072-657-9/R·650

(凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页及其他质量问题, 由本社发行部调换)

内 容 简 介

全书共 14 章，第一至第四章主要内容为受体、离子通道、G 蛋白及细胞内信息系统分子药理学，第五、第六章为老年性痴呆的病理及药物治疗，第七、第八章为心血管药理方面的内容，第九、十章为抗癌药物新进展，第十一、十二章为抗炎和抗氧化、抗自由基的内容，第十三章和第十四章的内容分别为 P450 和生殖类激素药物的研究进展。

本书由王晓良教授主编，编写人员有老一代和中青年药理学家，他们都结合个人在协和医科大学多年来的科研、教学和医疗的心得经验撰写有关章节，本书反映了我国分子药理学的新水平。

序 言

随着现代医学的迅速发展,药理学研究已从整体→器官→细胞进入到基因组学及其蛋白质组学的水平,出现了日益增多的分支学科,其中分子药理学是现代药理学的前沿,药理学与其他学科的紧密结合,尤其是与生化、分子生物学的结合,大大提高了药理学基础理论水平,而且促进了其他基础医学和药学理论的发展。

中国医学科学院、中国协和医科大学药物研究所在给药理学及药学硕士和博士研究生授课的课程内容中有《应用分子药理学》,多年来主讲分子药理学者都是有关教授结合各自的科研领域与国际相关领域的发展进行授课。因而,在讲课内容上有别于医药院校的药理学教科书,除强调扎实、系统的基础知识外,更突出了近年来新的研究进展,尤其是药物作用的分子水平的机制,如药物作用新靶点的发现和建立,某些疾病发生的分子机制及药物作用机制的阐明,以及与药物作用相关的生命大分子改变调节等,如基因表达,调控、药物与蛋白质,蛋白与蛋白的相互作用,以及酶、受体的调控机制等。

本书编写人员有老一代和中青年药理学家,他们都结合个人科研、教学、医疗的心得经验撰写有关章节,反映了分子药理学的新水平。

本书既可作为药理学和药学硕士及博士研究生的主要药理学教材之一,同时,它也将成为从事新药研究和开发的科研人员及临床工作者的重要参考书。

特此作序,祝贺本书的出版!

刘耕陶

2005年2月

目 录

第一章 G 蛋白和信息转导系统的分子机制	(1)
第一节 概述.....	(1)
第二节 G 蛋白和与 G 蛋白偶联的受体	(8)
第三节 受体门控离子通道.....	(32)
第四节 受体酪氨酸激酶信号系统.....	(34)
第五节 受体不在细胞膜表面的信息传递体系.....	(35)
第六节 信息导体体系之间的相互调节.....	(39)
第二章 细胞内信使系统与药物研究	(42)
第一节 细胞内信使系统、第二信使与蛋白激酶/ 蛋白磷酸酶.....	(43)
第二节 蛋白激酶.....	(58)
第三节 细胞内信使系统药物的研制开发.....	(62)
第三章 受体药理学基础	(76)
第一节 受体药理学的发展.....	(76)
第二节 受体的分类及其调节.....	(77)
第三节 受体与配基的相互作用.....	(86)
第四节 受体的作用机制.....	(90)
第五节 受体药理学研究方法.....	(92)
第四章 离子通道分子药理学	(96)
第一节 细胞电生理及膜离子通道.....	(96)
第二节 离子通道的分型、结构-功能关系及生 理调节机制.....	(102)
第三节 常用的调节离子通道功能的药物.....	(123)
第五章 学习记忆和老年痴呆的神经生理生化基础和 信号转录途径	(133)
第一节 脑内信使.....	(133)

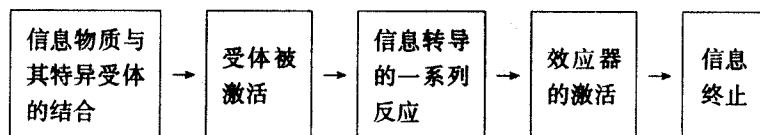
第二节	学习、记忆的神经生理生化基础和信号转导途径·····	(138)
第三节	老年痴呆的信号转录途径·····	(151)
第四节	神经元凋亡的调控因子和信号转导途径·····	(153)
第六章	老年性痴呆和血管性痴呆的机制和药物干预·····	(167)
第一节	老年痴呆的分子机制·····	(167)
第二节	血管性痴呆·····	(174)
第三节	药物治疗·····	(178)
第七章	降压药及其降压机制·····	(188)
第一节	抗高血压药物的分类及代表药·····	(188)
第二节	常用的降压药及其降压机制·····	(189)
第八章	缺血再灌注性损伤的分子机制·····	(215)
第一节	概述·····	(215)
第二节	缺血再灌注损伤的临床表现·····	(218)
第三节	缺血性损伤的分子机制·····	(221)
第四节	缺血再灌注损伤的分子机制·····	(228)
第五节	缺血再灌注与缺血性预适应·····	(238)
第六节	缺血再灌注性损伤的治疗药物·····	(241)
第九章	抗癌药物的靶点及作用机制·····	(254)
第一节	抗癌药物发展策略·····	(254)
第二节	抗癌药物发展的新方向·····	(262)
第十章	抗体靶向治疗药物·····	(271)
第一节	单克隆抗体研究概况·····	(271)
第二节	抗体药物的主要研究趋势·····	(275)
第三节	抗体药物的靶向治疗·····	(280)
第四节	展望·····	(292)
第十一章	炎症介质和抗炎药物·····	(296)
第一部分	概述·····	(296)
第二部分	炎症介质·····	(297)
第一节	前列腺素·····	(297)
第二节	白三烯·····	(302)

第三节	血小板活化因子	(306)
第四节	细胞因子	(310)
第五节	趋化因子和趋化因子受体	(314)
第六节	粘附分子	(317)
第七节	核因子 - kB	(323)
第三部分	抗炎免疫药	(325)
第一节	糖皮质激素	(325)
第二节	环氧酶 (COX) 抑制剂	(330)
第三节	脂氧酶 (LO) 抑制剂和 CysLT_1 拮抗剂	(334)
第四节	PAF 受体拮抗剂	(337)
第五节	细胞因子抑制剂	(341)
第六节	核因子 (NF - κB) 抑制剂	(344)
第十二章	氧自由基、氮自由基与抗氧化剂	(351)
第一节	氧自由基的基本概念	(351)
第二节	活性氮自由基的基本概念	(356)
第三节	自由基调控生理功能的作用	(361)
第四节	ROS 在信号级联反应中作用的敏感靶点	(366)
第五节	ROS 与疾病的关系	(370)
第六节	氧自由基捕捉剂或抗氧化剂	(379)
第十三章	细胞色素 P450 及调控	(389)
第一节	细胞色素 P450 的发现	(390)
第二节	细胞色素 P450 的特性及功能	(391)
第三节	细胞色素 P450 在外源物代谢中的作用	(396)
第四节	外源物对细胞色素 450 表达的基因调控	(403)
第五节	细胞色素 450 与肿瘤	(406)
第十四章	生殖激素类药物研究进展	(419)
第一节	促性腺激素释放激素	(419)
第二节	促性腺激素	(426)
第三节	甾体激素的作用机制	(433)
第四节	米非司酮的研究进展	(438)
第五节	男性甾体激素避孕药	(445)

第一章 G 蛋白和信息转导系统的分子机制

第一节 概 述

机体内细胞间的信息传递是维持机体正常功能的基本生物学机制之一。细胞之间的信息交换主要是通过各种化学信使物质实现的。这些细胞间的信使物质如何被细胞识别并导致特定的效应，即所谓跨膜信息传递机制，是生命科学的基本问题之一。细胞对某种特定外界信息物质的反应，通常会涉及非常复杂多样的分子。而且，这些分子是通过特定的化学反应十分有序地整合在一起的。这就是我们通常所说的跨膜信息传递机制。一般说来，包括下列主要步骤：



固然，特定的信息物质有其特定的受体，每种受体都有其特定的激活方式，各种受体的转导途径及其效应器都有其自己的特点，信息传递终止的机制也各具特色。这些正是其特异性的保证。但是，在这些步骤中也有共性可寻。大多数特异作用的药物都是通过影响跨膜信息传递机制中的某个或某些特定的环节发挥药理作用的。因此，了解跨膜信息传递的基本原理对深入理解药效学是十分重要的。本章主要介绍跨膜信息传递机制的概况。以后各章在讨论具体药物时，将个别介绍其作用，两相对照，可以更有利于深入理解和应用。

一、信息物质的细胞外通路

对心血管系统有调节作用的细胞外信息物质种类繁多。根据它们在细胞外的不同可分为内分泌（endocrine）、旁分泌（paracrine）、自分泌

(autocrine) 和粘附分泌 (juxtacrine) 等通路或系统。

内分泌系统的产物是种类繁多的激素。它们共同的特点是产生于腺体细胞并被释放到血液中, 随血液循环到达其作用靶细胞。其作用弥散, 到达靶细胞往往需要较长的时间, 作用持续时间也较长。

旁分泌是指组织中某种细胞可能释放特定的调节物质, 作用于与其邻近的细胞。旁分泌典型的例证是神经元在神经突触释放神经递质。其特点是, 释放的物质主要只作用在很局限的范围, 传输速度非常快。由于往往有特异的灭活机制, 所以作用时间非常短, 且一般并不进入血液循环。除了各种神经递质之外, 旁分泌信息系统在创伤恢复和胚胎发育过程中都起主导作用。

自分泌是局部细胞对有限的信息发生反应常用的机制。在自分泌环路或通路中, 细胞对其自身产生的信号发生反应。某细胞产生某种信息分子, 同时在这个细胞的表面, 就有这种信息分子的特异受体, 与之结合并导致相应的效应。这细胞本身也就受到它分泌的信息分子的调控。这里特别值得指出的是, 细胞产生的信息分子必须首先被分泌到细胞外, 并且这个细胞也必须有相应的受体接受这种信息分子, 才能有自分泌调节。信息分子在被分泌到细胞外之前, 是不会导致本身细胞效应的。自分泌在免疫系统普遍存在, 而且常与旁分泌共存。

在生理和病理情况下, 血细胞和心血管内皮细胞、血细胞和血细胞之间都常常发生粘附。细胞粘附过程中涉及复杂的信息传递机制。通常称之为粘附分泌。粘附分泌的信息物质常常会影响粘附在一起的细胞双方。细胞粘附与信息传导通常是紧密偶联的。典型的例证如血管内皮损伤开始时的血小板聚集过程, 以及内皮损伤或炎症时中性粒细胞和单核细胞的聚集等。粘附分泌的通路也见之于细胞和细胞外间质分子的相互作用。

二、细胞外信息物质的跨膜属性及其受体

根据细胞外信息物质的物理化学性质可以把它们分成两大类。一类是亲脂性物质, 它们可以通过膜的脂双层, 自由进入细胞, 与胞质或细胞核内的相应受体反应, 从而影响基因的活动, 如甾体激素 (糖皮质激素、盐皮质激素、性激素等)、甲状腺素、视黄醛类物质 (如维生素 A, D 等) 等。通常这类信息物质与载体蛋白结合通过细胞膜, 进入细胞后与胞质中的受体结合形成复合体, 进入细胞核, 调控特定基因的表达。统称为受体不在细胞膜表面的信息传导通路。

另一类是亲水性物质,其中包括蛋白质、多肽、氨基酸、乙酰胆碱、生物胺等。它们的共同的物理化学特点是不能通过脂双层。因此,必须先与细胞表面的特定受体结合。因而统称为受体在细胞膜表面的信息传导通路。这些受体都是整合膜蛋白(integral membrane protein)。根据这些受体的生化特性,可以把它们分成如下 7 类:

与 G 蛋白偶联的受体(receptors coupled to G proteins)(图 1-1A):受体与细胞外信息物质结合后首先激活特殊的 G 蛋白。通过 G 蛋白各亚单位调节效应体系的活性。其效应体系有腺苷酸环化酶(adenylate cyclase)、磷脂酶(phospholipases)、离子通道(ion channels)、cGMP 磷酸二酯酶(cGMP phosphodiesterase)等。

本身是离子通道的受体(receptors as ion channels)(图 1-1B):受体本身就是通道蛋白。信息物质与之结合后导致通道开放,特定的离子内流或外流。

心钠利尿因子受体(atrial natriuretic factor receptor)(图 1-1D):心钠利尿因子与其受体结合导致受体本身具有的鸟苷酸环化酶催化部位被激活,最终导致钠离子内流。

具有激酶部位的受体(receptors that have kinase domains)(图 1-1E):受体具有酪氨酸激酶部位。信息物质与受体结合后激酶被激活,导致其胞质内底物蛋白磷酸化。

胞质内酪氨酸激酶激活的受体(receptors activated by cytosolic tyrosine)(图 1-1C):这种酪氨酸激酶通常存在于胞浆内。它并不是受体分子的一部分,只是在细胞表面的受体被激活时,才通过非共价键与受体联系在一起。因此不同于上述的酪氨酸激酶受体。

本身是磷酸酶的受体(receptor that are phosphatases):受体被激活使其磷酸酶激活。

细胞因子受体(cytokine receptors):这类受体在结构上有明显的共性。常共用信息转导亚单位。并且常有通用性。

三、蛋白磷酸化和细胞信息传递机制

蛋白磷酸化是机体调节蛋白质生物功能的重要方式之一。这种调节通过两种酶的催化实现:蛋白激酶(protein kinases)使磷酸根转移到底物蛋白的特定氨基酸残基上,而磷酸化蛋白磷酸酶(phosphoprotein phosphatases)则使磷酸根从残基上去除。两者的调节使蛋白磷酸化和脱磷酸化成为一种机体中普遍存在的可逆性调节机制。这种机制直接或间接

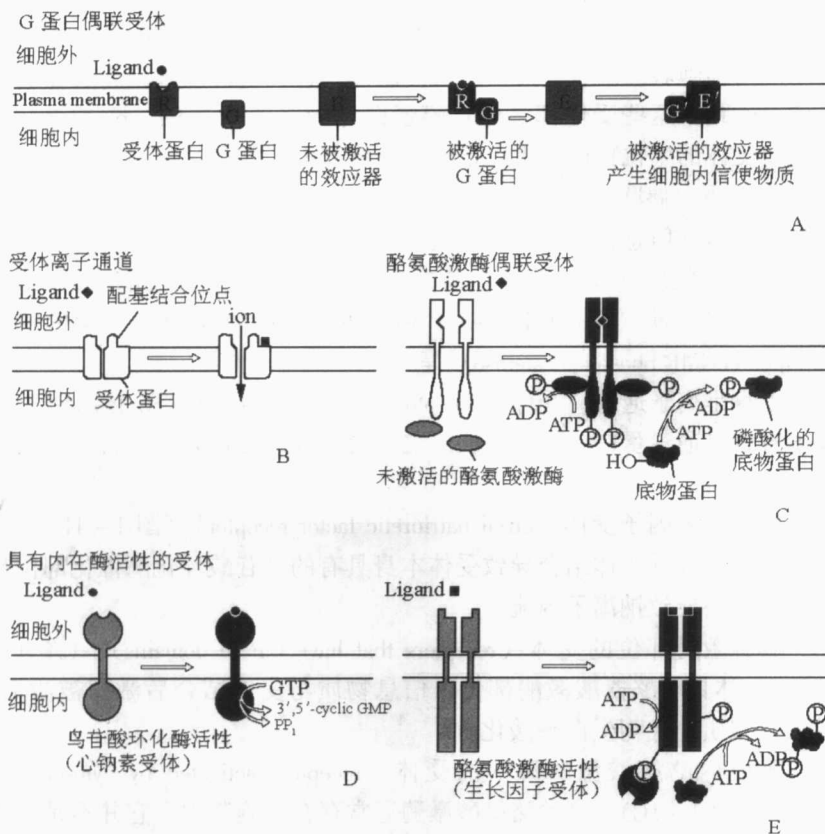


图 1-1 细胞膜受体的基本类型

A. G 蛋白偶联受体, 配基首先与受体结合, 随后激活 G 蛋白。再激活各种效应器。

B. 离子通道型受体 配基与受体结合以后导致离子通道蛋白分子构象发生变化, 离子通道开放。

C. 胞质内酪氨酸激酶激活的受体: 受体与配基结合, 使受体构象发生变化, 激活胞浆内游离的酪氨酸激酶。

D. 以心钠素受体为代表的具有细胞内酶活性的受体 配基与受体结合, 使受体在胞内部分的酶活性被激活。

E. 受体酪氨酸激酶: 受体本身在细胞内的部分就有酪氨酸激酶活性。配基与受体结合, 导致细胞内的酶被激活。这种酪氨酸激酶与 C 中所示不同。它本身是受体分子的一部分。

地涉及大多数的生物功能。尤其在细胞外的信息传入细胞的跨膜信息传递机制中, 蛋白磷酸化的作用尤其重要。我们将在分别探讨蛋白磷酸化在具体跨膜信息传导体系中的作用之前, 对此作一综合介绍。

(一) 蛋白磷酸化在生物功能调节中的重要意义

首先是这种方式的普遍性：通过磷酸化的方式调节其功能的蛋白质种类繁多，其中包括代谢酶、细胞骨架蛋白质、离子通道、细胞表面的多种受体等。第二是蛋白磷酸化调节的速度较快，有利于细胞对外界的快速反应。第三是与蛋白磷酸化有关的生物反应种类也多，包括递质或激素的释放、细胞的收缩及运动、细胞代谢的改变等。并且，蛋白磷酸化也是细胞外信息影响细胞基因表达调控的重要通路。

蛋白磷酸化可以发生在酶的活性部位，直接影响酶与底物的结合；也可能发生在远离酶催化部位的氨基酸残基上，通过影响蛋白立体构象的变化来影响其功能。蛋白磷酸化对非酶蛋白质的影响也是多样的，如改变蛋白质在细胞内的位置，增加其对蛋白水解酶的耐受能力，以及改变其与其他蛋白质发生相互作用的能力等。从被磷酸化的蛋白质上去除磷酸根是由磷酸酶催化完成的。这样就使蛋白质的功能恢复到了未被磷酸化的状态。蛋白激酶和磷酸酶的活性都受到严格的调控。两者的活性状态决定蛋白质何时被磷酸化，磷酸化的状态可以持续多久。

(二) 蛋白激酶的分类及其功能

目前，主要根据蛋白激酶磷酸化的氨基酸残基种类对蛋白激酶进行分类。丝氨酸/苏氨酸激酶 (serin-threonine kinase) 使蛋白质的丝氨酸或苏氨酸残基发生磷酸化；酪氨酸激酶 (tyrosine kinase) 使酪氨酸残基发生磷酸化。此外，最近发现一些激酶既能使丝氨酸/苏氨酸，也能使酪氨酸残基发生磷酸化，人们称之为双重激酶 (dual protein kinase)。上述的每一类激酶都由很多激酶组成，而且很多种激酶又有多种同工酶。

蛋白激酶通过识别底物蛋白质上特有的氨基酸序列来识别其底物。这些特殊的序列为共同序列 (consensus sequences) 或识别序列 (recognition motifs)。蛋白质的识别部位的一级结构，即氨基酸序列，对识别是至关重要的。以 cAMP 依赖的蛋白激酶为例，它催化下列氨基酸序列结构中的丝氨酸或苏氨酸残基磷酸化：Arg-Arg-X-Ser/thr-X。其中的 X 代表可以变化的氨基酸，但其中的 Arg 如果发生变化，则蛋白激酶对此蛋白质的催化能力就会受到十分严重的影响。除了一级结构之外，蛋白质的高级结构也对其作为蛋白激酶底物的性质发生明显的影响。

很多丝氨酸/苏氨酸激酶都能被跨膜信息传递产生的第二信使物质以及其他由于外界信息导致的物质激活，如 cAMP 依赖的蛋白激酶、cGMP 依赖的蛋白激酶、Ca²⁺ 加钙调蛋白 (calmodulin) 依赖的蛋白激酶

(其中包括 Ca^{2+} 或钙调蛋白激活的蛋白激酶 II), 以及甘油二酯 (DAG) 激活的蛋白激酶 C (PKC)。目前也发现了一些其他的丝氨酸/苏氨酸激酶, 但却还不清楚它被什么物质激活。一些丝氨酸/苏氨酸激酶的基础活性很低, 这种激酶往往有一个抑制部位, 这个抑制部位中含有激酶的识别序列, 这样激酶的催化部位即与此抑制部位相互作用, 因而不能与其底物蛋白发生反应。特定的激活物可以使激酶的立体构象发生变化, 使其催化部位曝露出来与底物发生反应。

另外一类蛋白激酶是酪氨酸激酶。根据其结构及其在细胞中的部位, 可分成两类: 即溶于胞浆的非受体胞浆酪氨酸激酶和穿过细胞膜的受体酪氨酸激酶。

最早发现的胞质非受体酪氨酸激酶是病毒的癌基因表达产物。这种病毒酪氨酸激酶是正常细胞酪氨酸激酶结构变异的产物。它们使细胞中的酪氨酸激酶活性失控, 从而造成正常细胞的癌变。这说明与其对应的正常酪氨酸激酶在细胞的生长分化等调节机制中起很重要的作用。

(三) 磷酸蛋白磷酸酶 (phosphoprotein phosphatases) 的分类及其功能

此类酶的基本功能是使被蛋白激酶催化磷酸化的蛋白质脱去磷酸。与蛋白激酶对应的是, 此类酶对其底物 (磷酸化的蛋白质) 磷酸化的氨基酸残基种类也有特异性。因此可分为磷酸丝氨酸/磷酸苏氨酸蛋白磷酸酶和磷酸酪氨酸蛋白磷酸酶。近年来发现也有对上述两类磷酸化蛋白均有作用的, 对应于双重蛋白激酶的双重磷酸蛋白磷酸酶。但无论哪种磷酸酶, 都没有蛋白激酶那样高的底物选择性。它们的底物常常是重合交叉的。

磷酸丝氨酸/磷酸苏氨酸蛋白磷酸酶又可以根据其功能分成两大类, 若干小类。磷酸酪氨酸蛋白磷酸酶的纯化等工作尚未完全清楚, 但也至少有 7 种不同的类型。近年还发现了一种类似受体酪氨酸激酶的, 有跨膜结构的磷酸酪氨酸蛋白磷酸酶。这种磷酸酶是否真的有受体调节功能, 尚在研究之中。

四、跨膜信息传递中的第二信使分子

本身不能进入细胞的细胞外信息物质, 与其受体结合之后, 往往通过特定的机制导致细胞内生成特定的分子。这些分子在细胞内的基本作用就是放大细胞外信息, 而其浓度随细胞外信息物质与其受体结合而变化, 或升高, 或降低。这就是所谓的第二信使分子。第二信使分子在细胞内升高或降低的速度往往很快。目前所知的第二信使分子都是小分子

物质,有环磷酸腺苷 (cyclic adenosine monophosphate, cAMP)、环磷酸鸟苷 (cyclic guanosine monophosphate, cGMP)、甘油二酯 (diacylglycerol, DAG)、三磷酸肌醇 (inositol 1,4,5-triphosphate, IP₃) 和钙离子。

环磷酸腺苷 (cAMP) 是 ATP 在腺苷酸环化酶催化下生成的。细胞内的 cAMP 浓度会很快升高,也会很快被细胞内的 cAMP 磷酸二酯酶 (cAMP phosphodiesterase) 降解。cAMP 是很多信息传导通路的中心环节。它在细胞内的浓度受控于细胞膜上的受体及其偶联的 G 蛋白。受体对 cAMP 有两种可能的方向:使其胞内浓度升高;或使其降低。

环磷酸鸟苷 (cGMP) 是 GTP 在鸟苷酸环化酶催化下生成的。其作用及调节机制将在下文详述。

甘油二酯 (DAG) 和三磷酸肌醇 (IP₃) 是细胞膜中的肌醇磷酸酯 (inositolphospholipid) 在磷脂酶 C (phospholipase C) 催化下生成的两种产

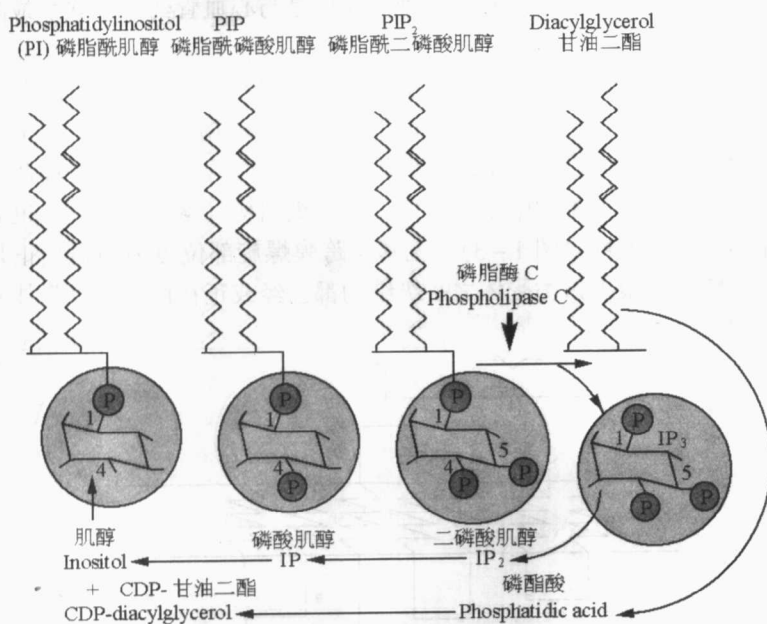


图 1-2 肌醇磷酸酯的生物转化

膜中肌醇脂的代谢及二种信使物质三磷酸肌醇 (IP₃) 和甘油二酯 (diacylglycerol, DAG) 的生成。P 代表磷酸根; phosphatidylinositol (PI): 磷脂酰肌醇; PIP: 磷脂酰磷酸肌醇; PIP₂: 磷脂酰二磷酸肌醇; IP₃: 1,4,5-三磷酸肌醇; IP₂: 二磷酸肌醇; IP: 一磷酸肌醇; phospholipase C: 磷脂肌醇特异的磷脂酶 C。

物(图1-2)。

钙离子能与激酶或钙结合蛋白上特定的位点结合,对它们的功能进行调节。而这些激酶或蛋白在信息传递中又往往是至关重要的因子。无论是细胞外钙离子进入细胞质,或者细胞内钙储池钙离子外流到胞质,都导致细胞浆内钙离子浓度的变化,从而影响激酶或蛋白的活性。因此,钙离子是在信息传递中有非常重要的第二信使之。

第二节 G 蛋白和与 G 蛋白偶联的受体

这是目前已经发现的种类最多的受体。以这种方式工作的受体遍布机体的各个器官组织,其激动剂的种类包括生物胺、蛋白激素、多肽激素、肠多肽、花生四烯酸系列的活性物质、淋巴细胞活性因子、光、嗅觉以及其他许多因子。同时,这种受体也是与心血管药效学联系最多的受体。

这些受体与其效应器间都经过 G 蛋白介导,且受体在结构上也有很大的相似性。它们都由一条肽链形成,其 N 末端在细胞外, C 末端在细胞内;而且肽链形成 7 个跨膜螺旋结构和相应的三个细胞外环及三个细胞内环。即使是不同配基的受体,其一级结构(氨基酸序列)也表现出相当大的相似性(图1-3)。尤其是跨膜螺旋部位更为明显。正是利用这种特点,很多这类受体之一级结构都已经或正在用分子克隆技术予以阐明。

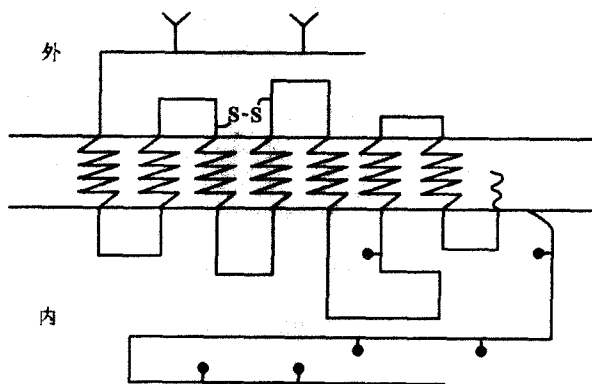


图1-3 G 蛋白偶联的受体一般模式图

特别值得提出的是,分子生物学技术不仅应用于受体一级结构的阐明,同时也应用于受体功能及构效关系的研究。例如,可以相应改变克隆基因的特定位置;或者在基因中嵌入一段序列,使之形成杂合体。经过这样改变的受体基因在一定条件下得以表达后,研究其功能的改变,即可得到受体构效关系的直接证据。此外,根据受体的一级结构,制备某些关键片段肽链的特异抗体,观察这些抗体对受体功能的影响,也同样是很有效的方法。由于这些方法的应用,我们对受体与配基的结合,与 G 蛋白及效应器的偶联机制等,都有了不少新的认识。例如目前已知,小分子的生物胺及某些小肽的受体的主要结合部位并不在细胞膜外面,而是在若干跨膜螺旋构成的“袋状”结构之中;而大分子的蛋白激素的结合位点则主要由细胞外侧肽链的 N 末端某些部位组成。更为特殊的是,凝血酶与其受体结合后,使受体被部分切除,然后才被激活。

在这一节里,我们将首先讨论 G 蛋白的一般特性,然后逐一讨论它介导的各种跨膜信息传递机制。

一、G 蛋白的结构及调节机制

(一) G 蛋白的种类和结构

与受体偶联的 G 蛋白种类繁多,但它们无论在结构还是功能上都有许多共性:所有此类 G 蛋白都是膜整合蛋白;都由 3 个不同的亚单位组成; α 亚单位分子量在 39 ~ 46kD; $\beta\gamma$ 亚单位通常组成紧密的二聚体,共同发挥作用。在 G 蛋白发现之初,人们看到不同 G 蛋白的结构上的差别主要表现在 α 亚单位。正因为有了 α 亚单位的多样化才能实现 G 蛋白对多种功能的调节。例如,受体对腺苷酸环化酶的调节有两种结果,即激活(如 β 肾上腺素受体)和抑制(如阿片受体)。介导这两种作用的 G 蛋白也不相同,前者称为 G_s ,后者则称之为 G_i 。即使是 G_s 和 G_i 也有许多不同的类型。表 1-1 列举了目前已知的各种 G 蛋白的 α 亚单位及其基本性质。尽管有表 1-1 所列的各种不同,做为一个家族的成员, G 蛋白 α 亚单位的共性仍然是十分明显的。它们都具有特异的 GTP 结合位点,有 GTP 酶活性,同时,都能被细菌毒素催化发生 ADP-核苷化。然而,不同的 G 蛋白可被不同的毒素催化。如表 1-1 所列, G_s 只能被霍乱毒素催化, G_i 则只能被百日咳毒素催化,而 G_t 则既能被百日咳也能被霍乱毒素催化发生 ADP-核苷化(ribosylation)。百日咳毒素与 G 蛋白反应后,使 G 蛋白与受体和效应器脱偶联,从而阻断了 G 蛋白介导的效应。霍乱毒素则使 G_s 或 G_t 的 GTP 酶活性降低,使 G 蛋白结