

研究生教学用书

教育部研究生工作办公室推荐

细胞信息与调控

Cell Information and Regulation

(第二版)

刘景生 主编

中国协和医科大学出版社

0

研究生教学用书

教育部研究生工作办公室推荐

细胞信息与调控

(第二版)

刘景生 主编

中国协和医科大学出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

细胞信息与调控 / 刘景生主编. —2 版. —北京: 中国协和医科大学出版社, 2003.11

教育部研究生工作办公室推荐研究生教学用书

ISBN 7-81072-460-6

I. 细… II. 刘… III. 细胞-信息-传递-研究 IV. Q249

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2003) 第 097763 号

细胞信息与调控

主 编: 刘景生

特邀编辑: 孙 兰

责任编辑: 谢 阳

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 (小)

印 张: 45.50

字 数: 700 千字

版 次: 2004 年 3 月第二版 2004 年 3 月第二次印刷

印 数: 2000

定 价: 73.00 元

ISBN 7-81072-460-6/R·455

(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)

第一版序

今年初夏去西安参加《药理学与药物治疗学全书》的一次编审会之前，即应刘景生教授之约，为他主编的这本《细胞信息与调控》作序。回京后刘景生交给我本书十九章近百万字的付梓前终稿，为我写序参考。在炎热夏季里我通读了全稿，看出十余位作者所写的都是前沿知识，为读者提供了关于“细胞信息”的许多方面许许多多的信息和知识。书稿内容都是生命科学的基础知识及其近年的进展，我很高兴得知这本基本理论将在《药理学与药物治疗学全书》之前出版，因为后者是一本专业性更接近医疗实践的大型参考书。《细胞信息与调控》一书将为读者奠定更多的理论基础和提示当前研究方向。

几年前我曾在《复旦神经生物学讲座》上发表过两篇综述，回顾了受点学说(receptor theory)的百年历史和受体研究在药理学和医学生物学研究中的走向。在回顾历史和瞻望发展之中，我深刻体会到：一个基本理论的成长和发展取决于无数科学研究的成果及由之产生的新发现、新概念和新技术。新的发现、概念和技术反过来又冲击和促进科研的发展和对事物新的理解、乃至提出新的理论。本书绝大部分内容都显示了科学技术进展的这一规律，可以看出近年由受点学说理论为导航的方方面面的科研，汇集到了生命信息这一焦点，并已有了长足的进步。悉心阅读者将可从各章收集的材料中找出那些关键的新发现、新概念和新技术，且会发现新技术更是关键中之关键。

现代生命科学脱胎于旧时生物学，而进入了高深层次。例如分离、克隆细胞、杂交细胞技术，又如基因复制、重组、表达、改造技术，都为探讨生命信息提供了深入研究的条件。此外，生命信息研究迅速前进在很大程度上是得助于各种先进的仪器，大幅度减少了如过去实验操作所投入的人力物力，并且缩短了实验周期。许多物理和化学因素的应用为生命现象的研究提供了各种信息，电子计算机的应用和现代数学处理使实验结果更加确切，并为之打下切实的理论基础，便于指导进一步的研究。现今生命信息的研究已脱离不了计算机，但细胞间信息传递的概念却早于计算机的应用。由本书也可看出在实验研究有新发现时提出的新概念和词汇常受计算机学语汇的影响。实则二者已是相互影响、相互促进，如计算机被称为电脑，联机成为网络，都是与生物体神经网络、

细胞信使网络等生物结构与功能及生命活动有所关联的例证。瞻望计算机网络发展的未来,有说是世界已进入“信息革命”时代,或许可把生命信息的研究、认识和理论也带到一个新时代。

周廷冲教授(已故中国科学院院士)是我国最早进行受体研究的生化神经药理学家,他在世时和我多次谈论受点和受体问题、分子药理和生命信息传递问题,涉及一些具体的用词及其概念问题,例如“受点”和“受体”、“信息”与“信号”、“传递”与“转导”、“结合点”与“结合位点”等类似同义词的内含和用处的问题。我们有一个共识,就是随着研究进展获得的新发现、新概念和新理论,用词必须表达其确切的内含。我想这个共识可能有益于后来人。

美国迈阿密大学医学院生物化学系何仁杰教授是我的另一位好友,1980年应邀来我校讲学并指导有关 cAMP 的研究,受聘为中国医学科学院荣誉教授。他对祖国的科技进步十分关注,他一直是 EW Sutherland 的合作者,从 Sutherland 早期研究提出第二信使概念时直到 Sutherland 逝世后,如今仍继续研究细胞信息,享有盛名。1994年5月曾在台北主持一次名为“细胞传导系统”的国际学术讨论学。在导论中他说,“自第二信使概念开始形成以来,关于跨膜信号的研究不断增加,已经迅速延伸到生命科学的各个领域,因此我们需要经常对新发现予以复习研讨”。在会上何教授回顾了 Sutherland 发现 cAMP 的实验内容和第二信使概念的概貌。会期内还有十余位学者做了报告。讲述 30 多年来各方面的发展,讲题与本书各章颇有相似之处。

何教授在导言中也指出跨膜信息的研究进入了功能生物学范围,并扎根于遗传分子机制,应用这些知识将有益于理解疾病发生的机制,促进治疗。我想这正是本书编者和本人对本书作用的期待。

金荫昌

1997年7月于北京

再 版 前 言

细胞信息与调控的研究是一个崭新的领域,汇集了生物化学、分子生物学、细胞生物学、药理学、遗传学、免疫学等多学科国内外学者数十年的研究成果,已形成为一门独立的基础学科。

20 世纪 50 年代以来科学技术的飞速发展,使研究和跟踪了解体内微量的小分子和/或大分子活性物质的存在和变化成为可能。各学科的基础研究逐渐进入分子水平,出现了生物化学与分子生物学、细胞分子生物学、分子遗传学、分子药理学等,几乎没有一个生物医学的基础研究不曾进入分子水平。

1957 年 Sutherland 研究胰高血糖激素作用时,发现引起细胞内的信息继续传递是通过在细胞内产生了 cAMP 而介导的,从而提出了第二信使的学说,也因此引起了跨细胞膜信息传导的研究;之后的几十年中,对第二信使及其调节的研究普遍展开,逐渐确立和完善了 cAMP - AC、 IP_3 - Ca^{2+} 及 DAG - PLC、NO - cGMP 等各个信息系统及其相互调节机制,APK、GPK、PKC 等蛋白激酶与磷酸酶调节的可逆性蛋白磷酸化在信息传递中的作用机制;以及出入细胞核的信息及调节和核内第三信使、基因转录和转录调节、DNA 复制的研究,从不同角度揭示了细胞信息传递及调节的规律,积累了丰富的资料,一门崭新的学科已初见端倪。

中国医学科学院基础医学研究所自 20 世纪 70 年代开始对 cAMP、 Ca^{2+} 、 IP_3 、DAG 和 NO - cGMP 等第二信使系统的研究,同时开展了 APK、GPK、PKC 磷酸化机制和 CaM 研究,1980 年美籍学者何仁杰教授来访,与有关专家共同研究了 AC、PDE 等在信使传递中的作用。1989 年,何仁杰教授再次来研究所开展合作研究并共同组办了跨膜细胞信息传递的系列讲座(包括细胞内第二信使,AC,GC,PDE,磷酸化等内容),彼时我们的细胞信息传递研究已形成系统,达到一定规模。在此背景下,为了适应细胞信息学科的发展需要,我们才有能力进行大胆的尝试,将国内外多学科学者几十年努力完成的成果(其中有多项获 Nobel 奖)汇总编辑成《细胞信息与调控》一书,使其成为独立而完整的体系。1996 年被列为中国协和医科大学研究生教材,2002 年国务院学位委员会组织专家评审后推荐该书为研究生教学用书。我们根据专家的

评审意见及建议,对大部分章节进行了补充、修改和调整,同时又增加了水通道、氯离子通道、光与细胞信息,细胞骨架、支架与细胞信息等章节,使该书更具有完整性、系统性和先进性。

本书是以研究生教学用书的要求出版的,以研究生为主要读者,它不同于科学专著,也不同于一般大学生教材。在写作内容的深度和广度上以及在写作思路上都尽量符合研究生阅读的要求。本书同时适合于医学、生物学基础研究领域中的研究人员和教师阅读,也可作为大学生的参考书。

鉴于本书内容广泛,涉及学科较多,非少数编者可完成,故特邀请各方面的专家和多年从事相关研究的学者编写每人所熟悉的专题,确保了本书内容的先进性。我们在全书编排中尽量避免各章节内容的交叉重复,但是难以保证构思和文风完全一致,将在今后再版时逐步改进和完善。遗憾的是,本书引用文献甚多,难以全部列出,所引图表也未可能完全注明出处,请予谅解。

感谢读者的支持和建议使本书得以再版;感谢本书编者收集、整理了数百篇文献资料,取其精华编写成各章节;更感谢原始文献和论文的作者,是他们的多年辛勤研究成果为本书提供了宝贵的图文资料。

在本书再版过程中,杨京女士完成大部分书稿的录入和打印、修改,并制作部分图表;我的研究生给予诸多帮助;彭学贤教授对修改稿全面审阅,并提出了宝贵的修改意见,一并表示感谢。

最后,愿望广大读者对本书提出批评意见和建议,以期第三版时,日臻完善。

刘景生

2003年12月

编委人员名单

(按姓氏笔画排列)

王晓良	中国医学科学院药物研究所
方 芳	中国医学科学院基础医学研究所
左萍萍	中国医学科学院基础医学研究所
任民峰	中国医学科学院基础医学研究所
刘景生	中国医学科学院基础医学研究所
李学军	北京大学医学部基础医学院
孙 兰	中国医学科学院基础医学研究所
肖殿模	中国医学科学院基础医学研究所
杜国光	北京大学医学部基础医学院
杨 柯	广西中医学院
吴克复	中国医学科学院血液病研究所
陈 曦	中国医学科学院阜外医院
陈华粹	中国医学科学院基础医学研究所
陈赣玲	北京大学医学部基础医学院
张 放	中国医学科学院基础医学研究所
张德昌	中国医学科学院基础医学研究所
郑永芳	中国医学科学院基础医学研究所
崔宗杰	北京师范大学细胞生物研究所
章静波	中国医学科学院基础医学研究所
程锦轩	中国医学科学院基础医学研究所
臧梦维	Endocrinology Section, Evans Department of Medicine, Boston University School of Medicine, Massachusetts 20118
潘华珍	中国医学科学院基础医学研究所

目 录

第一章 绪论	(1)
第二章 生物膜	(6)
第一节 生物膜的组成	(6)
第二节 生物膜的结构	(8)
第三节 几种细胞器结构的特点	(27)
第三章 细胞因子介导的细胞间通讯	(34)
第一节 小分子信息物质与间隙连接	(35)
第二节 作为识别标志的表面抗原	(39)
第三节 细胞间信号分子——细胞因子	(44)
第四节 膜结合因子与可溶性受体	(90)
第五节 细胞因子调控网络和细胞因子功能冗余性	(94)
第六节 细胞因子的应用	(101)
展望	(102)
第四章 离子通道及信息传递	(107)
第一节 细胞电生理及膜离子通道	(107)
第二节 钠离子通道亚型、生理学及药理学特性	(112)
第三节 钾离子通道及调节	(116)
第四节 细胞膜钙通道	(128)
第五节 氯离子通道	(151)
第六节 水通道蛋白的生物学及其调节	(172)
第五章 受体学说研究及进展	(185)
第一节 受体学说发展概述	(185)
第二节 受体作用原理	(191)
第三节 受体分子机制及作用方式	(196)
第四节 受体的调节	(206)
第六章 受体-配体结合及相互作用	(213)
第一节 受体-配体相互作用概述	(213)

第二节 受体结合实验的理论基础·····	(214)
第七章 受体与 G 蛋白介导的跨膜信息系统 ·····	(235)
第一节 概述·····	(235)
第二节 与 G 蛋白偶联的受体和第二信使 ·····	(238)
第三节 受体门控离子通道·····	(251)
第四节 受体酪氨酸激酶信号系统·····	(252)
第五节 受体不在细胞膜表面的信息传递体系·····	(254)
第六节 信息传导体系之间的相互调节·····	(255)
第八章 磷脂与细胞信息·····	(259)
第一节 磷脂代谢与细胞信息调节·····	(259)
第二节 花生四烯酸代谢产物与细胞信息传递·····	(276)
第九章 胞浆内信息传递及第二信使·····	(283)
第一节 cAMP 信使系统 ·····	(284)
第二节 肌醇磷脂信使系统·····	(295)
第三节 Ca^{2+} 信使系统·····	(309)
第四节 可逆性蛋白质磷酸化·····	(329)
第五节 细胞内信使系统的相互作用·····	(334)
第十章 NO - cGMP 信号转导系统 ·····	(339)
第一节 NO 是一种新的信使分子 ·····	(341)
第二节 一氧化氮合酶·····	(347)
第三节 NO 的生物学活性 ·····	(356)
第四节 鸟苷酸环化酶与 cGMP 合成 ·····	(367)
第五节 cGMP 的作用机制 ·····	(372)
第十一章 光与细胞信息·····	(384)
第一节 日光及其所引发的光生物学现象·····	(384)
第二节 生物体中的生色团物质·····	(387)
第三节 紫外光所引发的细胞信息·····	(392)
第四节 隐色素蛋白 (CRY) 所介导的细胞信息 ·····	(396)
第五节 光动力作用对细胞信息的调控·····	(407)
第十二章 蛋白质磷酸化与去磷酸化·····	(415)
第一节 蛋白激酶·····	(415)

第二节	蛋白磷酸酯酶·····	(418)
第三节	磷酸化蛋白激酶与酯酶的抑制剂·····	(419)
第四节	细胞内信息传递中的联络蛋白质磷酸化·····	(422)
第十三章	丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶·····	(430)
第一节	cAMP 依赖的蛋白激酶·····	(430)
第二节	Ca^{2+} /磷脂依赖的蛋白激酶·····	(439)
第三节	Ca^{2+} /钙调蛋白依赖的蛋白激酶·····	(445)
第四节	cGMP 依赖的蛋白激酶·····	(455)
第五节	DNA 依赖的蛋白激酶·····	(461)
第六节	Raf 蛋白激酶·····	(465)
第七节	磷脂酰肌醇-3-激酶·····	(479)
第八节	丝/苏氨酸蛋白激酶抑制剂·····	(485)
第十四章	酪氨酸蛋白激酶、酯酶·····	(493)
第一节	细胞因子受体·····	(493)
第二节	非受体型酪氨酸蛋白激酶·····	(496)
第三节	核内酪氨酸蛋白激酶·····	(499)
第四节	酪氨酸磷酸酯酶·····	(500)
第五节	胞浆内信号传递基质蛋白·····	(503)
第六节	细胞因子传递·····	(506)
第七节	酪氨酸蛋白激酶 TPK 抑制剂·····	(506)
第十五章	细胞核内信息及调控·····	(511)
第一节	基因转录的调节·····	(511)
第二节	物质的人核运送·····	(557)
第三节	物质的出核运送·····	(574)
第十六章	细胞骨架及细胞内支架蛋白结构及其在信号 转导中的作用·····	(585)
第一节	细胞骨架·····	(585)
第二节	支架蛋白·····	(599)
第十七章	细胞凋亡与信息传递·····	(604)
第一节	细胞凋亡与活化因子·····	(605)
第二节	细胞凋亡与癌基因·····	(608)

第三节	细胞凋亡与半胱天冬酶家族·····	(613)
第四节	凋亡与死亡受体·····	(614)
第十八章	细胞周期及其调控·····	(619)
第一节	细胞周期的概述·····	(619)
第二节	细胞周期蛋白·····	(623)
第三节	Cdc (s) 与 Cdk (s) ·····	(628)
第四节	细胞周期调控·····	(632)
第五节	细胞周期与疾病·····	(637)
第十九章	钙的代谢及生理功能·····	(644)
第一节	概述·····	(644)
第二节	钙代谢·····	(647)
第二十章	神经元通讯及调节·····	(673)
第一节	讯号的发送与接收·····	(673)
第二节	受体的药理学概念和分子克隆·····	(676)
第三节	配体门控离子通道和 G 蛋白偶联受体 ·····	(677)
第四节	神经元通讯的突触前调节·····	(682)
第五节	神经元通讯的受体和受体后调节·····	(684)
附录 1	细胞表面抗原 ·····	(693)
附录 2	常见的细胞因子 ·····	(697)
英文缩写词表	·····	(705)
编后语	·····	(712)

第一章 绪 论

生物物种的繁衍,遗传特性的保持,以及生物个体的发生、发展,机体各部分之间和生物体内外环境的统一等所有生命活动,都是在细胞信息传递和调控下进行的。换句话说,一切生命现象,实际上都是机体内细胞对胞外信息的转导,并最终在胞内产生特定效应的一系列复杂的信息转导和调控的过程。所谓信息,与物质、能量一样,都属于生命的基本要素。生命的物质基础是蛋白质,而蛋白质的新陈代谢,则是生命现象的本质。生命体在新陈代谢中,不但存在着物质流和能量流,还存在着信息流。物质、能量和信息在生命系统中无时无刻不在变化,这3个要素相互影响、有秩序的活动即为生命现象。而其中的信息流恰恰是生命活动的主导,起着调控物质和能量代谢的作用。这种复杂而微妙的信息传递和自我调控确保着机体的正常生存,其中任一环节出现障碍或发生信息传递时、空、量上的倒错,都会导致病理过程而引起疾病。所以说,细胞信息传递和调控是研究生命现象的基础。

19世纪末药理学家在研究药物作用时首先提出了药物作用的受体学说,用受体学说解释药物分子作用于细胞后是通过受体的介导而引起效应的。人们对信息传递机制的认识起源于对激素的研究。1905年,Stalin和Bayliss发现肠促胰液肽后首先采用“激素”一词,并证明激素是由特定细胞产生、沿着循环系统转运的、传递生命活动信息的化学信使。20世纪20~30年代生理学家证实了神经系统兴奋也是通过释放化学信息分子而传递信息的。之后几十年的实验数据极大地丰富了对神经递质、激素和细胞间其他信使分子的研究。1957年,Sutherland在研究胰高血糖素和肾上腺素对肝糖原的分解效应时,首先发现了存在于激素作用过程中的1个热稳定、可透析的因子cAMP。由此,他提出了第二信使的假说,该发现使他获得了1971年Nobel生理学医学奖。继cAMP-第二信使概念提出后,Krebs发现了cAMP依赖的蛋白激酶系统(cAMP-dependent protein kinase, APK)在信息传递中的作用。蛋白磷酸化对糖代谢调节的研究也因此获得了1992年Nobel生理学医学奖。Greengard又于1970年首次证明了cGMP依赖的蛋白激酶系统(cGMP-dependent protein kinase, GPK)的存在。日本神户大学的西泰美报道了

蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 的作用。与此同时, 人们亦开始了肌醇磷脂代谢及功能的研究。1975 年, Michell 提出了磷脂降解可打开钙通道的观点后, 单离子通道的研究获得 1991 年 Nobel 生理学医学奖。之后有关离子通道的研究取得了很大进展, 丰富了跨膜信息传递的机制研究 (包括 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 、 Ca^{2+} 及水通道等)。Robert 等的研究也证明了胞内钙的动员与胞外信号刺激引起的细胞膜肌醇磷脂的转变密切相关。后来又发现钙调蛋白 (calmodulin) 与 Ca^{2+} 结合后能调节某些蛋白激酶的功能, 逐渐认识到 Ca^{2+} 作为 1 种信使分子, 可以独立或与其他信息分子相互作用, 共同参与信息传递的整个过程。1977 年, Pfeiffer 分离出 1 种鸟苷酸结合蛋白 - G 蛋白。它在受体和胞内效应酶之间起偶联调节作用。当胞外信息分子 (如激素、神经递质、细胞因子、生长因子等) 与其受体结合后, 受体被激活, 引起 G 蛋白上的 α 亚基与 GTP 结合, 使 G 蛋白成为有活性的膜蛋白, 进一步作用于膜内表面的效应分子, 如腺苷酸环化酶 (adenylate cyclase, AC)、磷脂酶 C (phospholipase C, PLC) 等, 而产生第二信使 cAMP、DAG (二酰基甘油)、IP3 (1,4,5-肌醇三磷酸) 等信息分子。这一过程对信号传递起了关键作用, 其中 G 蛋白愈来愈被认为是一种重要的介导体。Gilman 和 Rodbell 亦因对 G 蛋白研究的突出贡献而荣获了 1994 年 Nobel 生理学医学奖。20 世纪 80 年代, Furchgott 和 Zawadzki 发现乙酰胆碱引起动脉舒张依赖于血管内皮衍生的舒张因子 (EDRF), 随着 Murad 和 Ignarro 对 EDRF 的化学本质即一氧化氮 (NO) 的揭示和 NO 在巨噬细胞免疫功能、神经细胞传递功能以及中枢神经疾病中作用的研究, 充分表明 NO 是一种新型的、不典型递质和理想的时空信使, 并在心血管、免疫和神经系统中发挥着重要作用。NO 既可作为第一信使, 又有第二信使的作用。因 NO (氮氧化合物) 重要作用的发现, Furchgott, Murad 和 Ignarro 获得了 1998 年 Nobel 生理学医学奖。NMDA - NO - cGMP 通路也被证实在生物体内普遍存在, 成为神经科学研究的热点之一。大量研究还发现, 原癌基因及其蛋白产物不仅参与细胞的正常生长、分化过程, 而且作为核内信使诱导细胞内信息传递过程, 在生命活动中起极为基本而重要的作用。因此近二十年来对细胞核内信息及调节研究有了丰富的内容, 包括长时程效应和更深远的影响。它不仅调节细胞对外界刺激的瞬时反应, 而且引起细胞的生长发育及遗传变异等深远的变化, 例如对细胞的周期和细胞凋亡等生命基本规律的调节。

细胞信息的研究是国内外生物学、医学及农业等多学科学者近年来

共同高度关注的热点课题。细胞间信息传递及调节、信息传递的全过程以及引起的短时程和长时程效应,都成为细胞信息及调控研究的内容,如果把激素、神经递质、细胞因子、生长因子等生物活性分子作为细胞间化学信使——第一信使,这些信使分子作用于细胞,引起细胞反应,可以有三种形式,即:通过细胞膜表面的结合分子的直接接触而触发细胞的信息传递;通过细胞间的孔道相互传递信息分子而引起细胞反应;更多的而且更复杂的方式是细胞分泌化学信使分子通过一段或长或短距离的细胞之间空隙而达到或作用于靶细胞引起效应,其中又可分为信息分子直接进入细胞内引起细胞反应和作用于细胞膜表面的受体,通过受体的转导而将信息传给靶细胞产生效应。外界信息分子特异地与质膜表面的受体结合,刺激细胞产生一定的生理应答的反应,称为跨细胞膜信息传递 (transmembrane signalling)。跨膜信息传递机制有三个环节:受体识别,信息转导,细胞内效应。受体必须与特异配体有高度的亲和力,与之结合后发生构象变化以触发跨膜信号活动。受体介导的跨膜信息传递的基本机制及其结构基础包括:①配体调节的寡聚体离子通道,可为同聚体或异聚体。因这种跨膜传递不依赖于可在膜中扩散的或胞内的因子,所以其传递方式的特点是:迅速、准确、短时作用。例如突触前释放的各种神经递质激活的受体,包括烟碱型乙酰胆碱受体 (n-AChR)、 γ 氨基丁酸受体 (GABAR)、甘氨酸、5-羟色胺 (5-HT₃)、N-甲酰-D-天门冬氨酸 (NMDA)、谷氨酸、ATP 受体等;此外还有某些跨细胞器膜传递信息的受体,如肌浆网上动员钙的 ryanodine 受体和内质网上的 IP₃ 受体,介导 Ca²⁺ 的转运;②配体调节的受体——G 蛋白激活。发现的与 G 蛋白偶联的受体家族的成员与日俱增,已不下几十余种。如毒蕈碱型乙酰胆碱受体 (m-AChR)、肾上腺素受体 (α_1 AR, β_1 AR, β_2 AR)、多巴胺受体 (D₂DAR)、5-羟色胺受体 (5-HT_{1a}R, 5-HT_{1c}R, 5-HT₂R)、P 物质受体 (SPR)、K 物质受体 (SKR)、神经肽类受体、组胺受体、腺苷受体等。这些受体都具有 7 个跨膜的 α 螺旋结构,可为单体、同源或异源二聚体,其中每个亚基的胞浆面都含有 G 蛋白识别序列。胞内的 C-末端含有丰富的丝氨酸和苏氨酸残基,可供磷酸化。这类受体均需要 G 蛋白介导,可作用于离子通道,或激活 (或抑制) 胞内的效应酶系统,产生第二信使来实现跨膜信息传递,其激活过程慢而且复杂;③配体调节的单一肽链的受体。如受体酪氨酸激酶 (RTK),包括许多生长因子受体,例如神经生长因子受体 (NGFR),上皮生长因

子受体 (EGFR), 血小板衍生的生长因子受体 (PDGFR) 以及胰岛素受体 (IGFR)。受体的胞浆部分具有蛋白酪氨酸激酶活性, 可引起受体自身及特定底物的磷酸化, 从而发挥生理调节作用。此外, 还有鸟苷酸环化酶 (guanylyl cyclase, GC) 偶联的受体, 如心钠肽 (ANF) 也由单一的肽链构成, 其胞外的配体识别部位通过 1 个单螺旋与胞内的 GC 相连, 进而调节第二信使 cGMP 的水平。

G 蛋白属于同源性鸟苷酸结合蛋白的超家族, 在信息传递中起着连接受体与效应器的枢纽作用。较早发现的 G 蛋白都存在于膜上, 由 α 、 β 、 γ 三个不同的亚基构成, 各种 G 蛋白的差别主要在 α 亚基上。受体与其激动剂结合后发生构象改变, 导致 α 亚基上 GDP - GTP 的置换, 活化的 α GTP 与 $\beta\gamma$ 解离, 两者都可进一步作用于特定的细胞效应器而引起生理反应。迄今已发现约 20 种不同的 α 亚基。这些 G 蛋白族可分别作用于特定的受体和效应器, 例如腺苷酸环化酶、磷脂酶 C (β_1 、 β_2 、 β_3)、磷脂酶 A_2 、cGMP 磷酸二酯酶以及 Na^+ 、 K^+ 、 Ca^{2+} 离子通道。例如 G_s 和 G_i 可分别激活或抑制腺苷酸环化酶; 转导蛋白 α (transducin α) 可激活视网膜细胞中的 cGMP 磷酸二酯酶。 α 亚基本身所具有的 GTP 酶活性是 G 蛋白的共同特性之一。以 GTP 酶控制的 GTP - GDP 置换作为开关, G 蛋白调节着细胞跨膜信息传递, 蛋白质的合成及转运, 囊泡在胞浆中的转运, 以及细胞的分化与增殖等过程。

第二信使是胞外第一信使 (包括激素、神经递质、细胞因子、生长因子等) 与其特异受体结合后, 被激活的受体通过刺激特定的效应酶或离子通道, 而在胞浆内产生的信使物质。例如环核苷酸类——cAMP、cGMP; 肌醇磷脂代谢产物—— IP_3 和 DAG。 IP_3 动员胞内钙储库释放, DAG 可激活蛋白激酶 C。 Ca^{2+} 广泛参与体内多种生理效应的调节, 尤其在 IP_3/Ca^{2+} 及 DAG/PKC 第二信使系统中占有重要地位, 因此 Ca^{2+} 、 IP_3 和 DAG 一起被确认为第二信使联合体。由于 Ca^{2+} 可反馈调节 IP_3 的生成, 而且 Ca^{2+} 内流所诱发的胞内储 Ca^{2+} 释放 (CICR) 在信号传递和放大中起重要作用, 因此 Ca^{2+} 又可被视为独立的第二信使。

第二信使 cAMP 行使的功能是通过激活 cAMP 依赖的蛋白激酶, cGMP、 IP_3 、DAG 和 Ca^{2+} 相应的通过激活 GPK、TC、CAMK 和 PKC 而使信息在胞浆内继续传递。现已发现上百种受第二信使调控的蛋白激酶和蛋白磷酸酶。底物蛋白质的丝氨酸或苏氨酸 (抑或酪氨酸) 残基的磷酸化或脱磷酸化, 导致其构象或功能的改变, 从而引起细胞一系列生理生

化反应。蛋白质的磷酸化被认为是各信使物质发挥作用的公共通路，同时也是各信使分子进行调节的枢纽。大多数第一信使都是通过增加胞内第二信使水平而激活蛋白激酶，改变底物磷酸化状态而介导细胞功能。由胞内第二信使激活的蛋白激酶系统有：APK 系统（cAMP - PK），GPK 系统（cGMP - PK），PKC 系统（磷脂/ Ca^{2+} - PK）， Ca^{2+} /CaM 依赖的蛋白激酶系统。它们之间的相互作用代表着各种信使物质之间的相互调节。目前认为 PKC 系统在各信使系统相互作用的蛋白磷酸化过程中占有中心地位。

负责核内外信息传递的物质称为第三信使，是一类可与靶基因特异序列相结合的核蛋白，调节基因的转录水平，称为 DNA 结合蛋白，它们发挥着转录因子或转录调节因子的作用。如原癌基因家族中的即刻早期基因，其编码受第二信使诱导的核蛋白，即为一种“核内第三信使”。它参与基因调控、细胞增殖与分化以及肿瘤的形成等过程。从分子生物学意义上讲，细胞信息传递过程是以一系列蛋白质的构象和功能改变为基础的级联反应。而蛋白质的磷酸化则是这一过程中最基本的公共通路。细胞间信息传递，各信息系统之间的相互联系和调节以及最终产生短时程和长时程效应也是研究的重要内容，都将在以后各章节中分别介绍。

（刘景生）