



科爱传播
KE AI COMMUNICATIONS

· 导读版 ·

Handbook of Cell Signaling

(Second Edition)

信号转导手册

(原著第2版)

6

转录与翻译：细胞核与细胞质事件

Ralph A. Bradshaw and Edward A. Dennis



ELSEVIER
原版引进



科学出版社

Handbook of Cell Signaling

(Second Edition)

信号转导手册⑥

(原著第2版)

转录与翻译：细胞核与细胞质事件

Editors-in-Chief

Ralph A. Bradshaw

Department of Pharmaceutical Chemistry
University of California, San Francisco,
San Francisco, California

Edward A. Dennis

Department of Chemistry and Biochemistry
University of California, San Diego,
La Jolla, California



科学出版社

北京

图字：01-2010-4552 号

This is an annotated version of

Handbook of Cell Signaling (Second Edition)

Edited by Ralph A. Bradshaw and Edward A. Dennis.

Copyright © 2004, 2010 Elsevier Inc.

ISBN: 978-0-12-374145-5 (set)

978-0-12-374146-2 (Volume 1)

978-0-12-374147-9 (Volume 2)

978-0-12-374148-6 (Volume 3)

All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

AUTHORIZED EDITION FOR SALE IN P. R. CHINA ONLY

本版本只限于在中华人民共和国境内销售

图书在版编目(CIP)数据

转录与翻译：细胞核与细胞质事件；第2版：英文 / (美)布拉德肖 (Bradshaw, R. A.) 主编. —北京：科学出版社，2011

(信号转导手册；6)

ISBN 978-7-03-031269-3

I. ①转… II. ①布… III. ①细胞-转录 (分子生物学)-研究-英文 ②细胞-翻译 (分子生物学)-研究-英文 IV. ①Q7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 101281 号

责任编辑：孙红梅 李小汀/责任印制：钱玉芬

封面设计：耕者设计工作室

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

北京佳信达欣艺术印刷有限公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2011年6月第一版 开本：787×1092 1/16

2011年6月第一次印刷 印张：33 1/2

印数：1—1 800 字数：788 000

定价：136.00 元

(如有印装质量问题，我社负责调换)

导 读

细胞或生物体具有生命和活力的前提是它们能够与外界进行物质、能量和信息的交换。物质和能量较易理解，而信息交流一般要通过其他物质体现形式表现出来——即“信号转导”，确切地说就是指细胞外因子通过与受体（膜受体或核受体）结合，引发细胞内的一系列生物化学反应，蛋白与蛋白相互作用，直至起始细胞生理反应所需基因表达的过程。该转导系统调节着细胞的生长、分化、代谢、适应、凋亡等各种功能活动。“信号转导”（signal transduction）一词是从20世纪80年代末才在生物学文献中出现并开始广泛使用的。之后，与信号转导相关的科学论文数量迅速增加，位列热点科学研究论文统计之首。随着信号转导研究的不断深入和各种信号转导通路的阐明，信号转导的理论知识和方法已经深入到生命科学的各个学科和领域，并且极大地推动了这些学科的发展。例如细胞生物学、发育生物学、免疫学、神经科学与脑科学等，这些学科不仅是生命科学的前沿学科，同时也是信号转导研究的热点。另外，信号转导系统也是癌症、动脉硬化、心肌肥大、组织纤维化，以及各种炎症性疾病和神经退行性疾病的病理发生基础。国际市场调查资料表明，大部分畅销药的作用靶点是膜受体、核受体，或一些离子通道等信号系统成分。因此，深入了解信号转导的分子机理将有助于提高预防和治疗疾病的能力。

以细胞与环境相互作用机制为目标的细胞信号转导研究一直是生命科学研究中的最基本、最广泛，而又最复杂的研究内容。随着研究的深入，人们发现信号转导系统并非单一的垂直型的一些信号通路，而是高度有序且复杂的网络系统，不同成分、不同途径之间存在着相互调节、相互协同、相互制约的关系。在这个网络中，只要一种成分发生变化，我们完全可以想象它的后果——“牵一发而动全身”。因此，全面了解信号转导系统中复杂的组分和它们之间的所有联系至关重要。令人高兴的是，由Ralph A. Bradshaw教授和Edward A. Dennis教授主编的这部《信号转导手册》（第二版）将由科学出版社引进到国内，这部手册是集信号转导基本知识和最新进展的一部好书，在知识性、条理性、系统性、前沿性及权威性等方面都具有独到的优势，对所有从事生命科学和医学研究的科研工作者、教师和研究生而言，都是不可多得的好助手。

细胞信号转导机制的复杂性和多样性既令人振奋，又让人挠头。特别是现代生物技术突飞猛进的发展、高通量系统性的“组学”研究手段的应用，使研究结果信息量的处理和解析成为破解生物学机制的瓶颈。的确，无论是原核细胞还是真核细胞，单细胞生物的活动就包含了细胞对营养物质、增殖信号等的识别和应答，而多细胞生物体又更为复杂，到了高等真核生物，细胞信号转导不仅体现在细胞水平，还扩展到组织、器官及整个生物体对各自所在环境信号的综合反应和应答机制上。因此，多年以来，许多细胞信号转导方面的参考书都受限于编写内容的组织和条理性，其复杂性和交叉性有时令读者却步。该书围绕信号从“细胞外—膜—细胞质—细胞核—最终引起细胞反应”的过程为贯穿各章节内容的主线，由外及里分别介绍了“经典”信号转导的各个基本组分和

信号转导通路，同时介绍了源于细胞内的非经典信号及诱发的分子事件，为传统的细胞信号转导赋予了新的概念。该书还注释了细胞信号转导机制在人类疾病中的病理基础，并扩展到药物发现、药物开发及临床研究等方面的应用，为读者提供了从基础研究到临床应用的全景。

基于编排和方便国内读者使用的考虑，导读版将原著三册拆分为七册。其中，第1册阐述了经典的细胞信号转导的基本概念，包括信号分子的识别、受体的种类和结构特性及近膜事件等。第2~5册分别介绍了细胞内部胞质中的应激性分子事件，包括受体偶联的信号效应分子，以及第二信使等分子的作用机制和性质。如G蛋白和第二信使环核苷酸、钙离子、脂质分子等特定信号分子及其上下游的相关组分，对它们的超家族组成、分子结构、表达模式、修饰调控和功能等都进行了详细介绍。第6册介绍了细胞核参与的细胞核质之间的信号应答，特别是染色质修饰的相关研究。第7册介绍了细胞内功能区隔信号转导、胞间和细胞基质间的相互作用、疾病病理学（后文将详细介绍这一册的内容）。整部书内容丰富，充分展示了信号转导系统的庞大和复杂。

伴随着现代科学新的研究手段和研究思路的发展，该书的内容更倾向于综合分析各信号转导组分和通路的联系。如Erk MAPK信号通路中的KSR，Toll-like receptor偶联的MyD88和TRIF，以及Focal adhesion网络中的Paxillin和p130Cas，这些蛋白本身不具有任何催化活性，一般被称为脚手架蛋白（Scaffold）或联结蛋白（亦称联结子，adaptor），但它们能够将上下游信号分子或不同通路的信号分子结合在一起，形成复合物，像一个“枢纽”调控不同的时空环境中信号转导的效率和特异性。现代信号转导的研究已不再是孤立地研究单一的一个信号分子或通路，而是以信号分子复合物转导的模式，研究几个分子共同的协同或颉抗作用对通路的影响。这些内容充分反应了信号转导通路交叉调节的复杂性。

细胞信号转导通常被经典地理解为细胞接收外界信号（如细胞膜受体与配体结合）所引发的细胞内的分子事件。而本书第7册向读者展示了近期发展最快的源于细胞内的信号及其诱发的分子事件。例如，蛋白合成时的折叠错误将会引发内质网及过氧化物酶体等细胞器的系列分子事件，达到降解异常折叠或修饰的蛋白质，以实现对其蛋白质的质量控制。亚细胞器的动态变化也是一种细胞信号，例如线粒体的断裂与融合（fission and fusion）影响与细胞代谢相关的信号转导，从而诱发细胞凋亡的发生。此外，作者还介绍了最新发现的雌激素受体ER，包括其激素感应器SCAP，以及膜结合的转录因子SREBP的动态调控。这一册的内容为我们展现了细胞信号转导研究的概念性的更新。

传统的信号转导研究都停留在分子和细胞水平。然而“*in vitro cognito sed in vivo veritas*”即“我们可以通过体外实验去探索、发现，然而事实真相却仅存于有机体内”。本书的另一个特色之处是将细胞信号与器官或组织的功能调控立体地结合起来，向读者重点引介了细胞与基质（matrix）之间，以及细胞内各个细胞器和区隔之间的相互作用所隐含的信号传递事件，在诸如心血管、消化道、神经系统、肾脏等组织和器官中的具体表现。近年来随着各种模式生物特别是基因工程小鼠的应用，建立和应用遗传系统从整体水平研究通路中信号分子和分子复合体的功能，从科学的角度来看，这更有说服力。此外，调节早期胚胎发育的信号转导这部分重要内容在很多介绍信号转导的书中都

没有出现。其实，发育的过程可以理解为细胞不断分化成为特定的细胞而丧失全能性的过程，分化的细胞生长缓慢。而许多人类疾病，如癌症，其细胞发生转化，生长旺盛，在某种程度上可视为发育过程的逆转，很多在早期发育过程中活跃的信号通路重新启动。本书收录了这部分重要内容，详细介绍了正常胚胎发育中信号转导的相关研究。

目前，细胞信号转导的研究进展突飞猛进，对生命科学与临床医学研究的工作者们提出更高要求，因此，代表二者紧密衔接的转化医学（Translational Medicine）研究应运而生，成为当今研究的热门。第7册的最后一章重点阐述了临床疾病，如炎症性疾病、肿瘤、淋巴细胞类疾病等发生发展的分子基础，并介绍了药物发现、开发及临床研究的最新进展，为读者提供了基础研究与临床研究有机结合的范例。我们从中可以看到迅速发展起来的小RNA（microRNA）研究领域业已衍生出新的医学诊断手段和新的生物标记，提供了疾病靶向治疗的新策略，应用小RNA作为治疗肿瘤或病毒性疾病的药物指日可待。这部分内容对希望了解导致人类疾病的分子机制并从中寻找到有效治疗方法的读者而言无疑是大有裨益的。然而，更重要的是如何整合大量的信息来解释病因，应用于诊断与治疗，从而能够最终实现对疾病的控制，这些方面的进展还比较滞后，也是摆在我们科研工作者面前亟待解决的问题与挑战。

这部手册的编著者们都是活跃在科研一线并在细胞信号转导研究方面做出突出和标志性贡献的国际知名研究者，他们结合自己的研究从更广阔的视野对该领域进行深入浅出的阐述和讨论，并做了总结和展望，代表了国际前沿的进展。每个章节自成体系，读者可以根据自己的兴趣和目的选择性地阅读。目前，我国在细胞信号转导方面的参考书目有限，系统介绍细胞信号转导的代表性教材主要以孙大业等编著的《细胞信号转导：基础篇》（第4版）（科学出版社，北京，2010），以及刘景生的《细胞信息与调控》（第2版）（中国协和医科大学出版社，北京，2004）。因此，该书不仅可作为从事信号转导研究的科研人员的参考读物，加深他们对这一领域的认识；也同样适合于教学人员、研究生和高年级本科生，部分内容可直接用作教科书。

曹又佳 宁文 张翠竹

2011年5月

导 读 二

生物体是分子构成的精密网络系统，单细胞生物如此，对于真核多细胞生物而言，由于细胞之间、细胞与基质之间的互作，参与生命系统的参数之多、其复杂程度远非我们目前的想象可以达到。了解这一网络系统的动态构成，对我们认识生命本质、开发药物造福人类十分重要。信号转导就是这样一门学科，研究这些网络中的信息传递过程及参与者，故而这门学科研究的范围极广。我国生命科学界对这一前沿领域的研究也已经全面展开，特别是最近十年，大量优秀的研究工作已经得到了国际的认可。然而，人类对细胞信号转导过程的理解还十分有限。

由于信号转导学科涉及面广，处在第一线的科研工作者各有专攻，全面了解信号转导各个领域最新的研究进展很困难。而由于学科本身的特性（研究对象处于复杂的时空网络之中），研究者需要不断拓宽眼界。也就是说，研究者要将自己放在学科的信息网络中，才能研究信号转导网络。在这种需求下，一部带有辞典性质的《信号转导手册》在多方努力之下面世。本书由美国加州大学旧金山分校的 Ralph A. Bradshaw 和圣迭戈分校的 Edward A. Dennis 等主编。这部专著邀请了数百名在信号转导领域各有造诣的科学家共同编著，他们怀着令人钦佩的决心与魄力，力求编出一部“最实用”的信号转导专著，以不负“手册”之名。几年之后第二版推出，与第一版相比进行了大量的信息更新，并添加了疾病病理的信号转导。

与其他教科书类的专著大不相同，本书的最大特点是时效性。身在生命科学研究领域的同仁可能都有体验，若想快速而准确地了解一个未曾涉足过的领域，首先要读几篇最新的权威性综述文献，以这些文献为核心，追寻其中的引文链接以找到需要的信息。本书就犹如一部系统全面的信号转导前沿综述合集，为上述需求提供了很大的便捷。为了突出时效，书中对年代较远的经典信息未做详细的介绍，而只是提及概要并附有参考文献备查，这使得全书覆盖面广却又不失精简。

这样的一部专著能引入导读版，无疑会为我国相关领域的科研、医药工作者和研究生提供很多便利和帮助。此外，对于已经对细胞生物学、生物化学基础知识有一定了解的生物学、医药类本科生，本书可以作为进入研究生命运动相关领域的入门参考教材。虽然与只记载经典信息的书籍相比，此书不太像教科书，但其体现的追求进步的科学态度，以及其展现的科学快速更新、不断深入的特性，值得为青年学生所了解，在此向本科生及本科教师推荐此书作为教学参考书。

本书的导读版对章节划分做了一些改动，将原书信息量最大的第二册《传递：效应物及胞浆事件》分编为四册，原第三册也分编为两册，将《转录与翻译：细胞核与细胞质事件》单列一册，以方便读者查找所需信息。如前所述，由于本书是一部信号转导各领域科学家的综述汇编，所以各篇综述为并列关系，故其间难免出现从不同角度对同一对象的论述，而且由于全书按照细胞膜—细胞质—细胞核—细胞器—细胞间—疾病的结

构编排，连续性的通路只能分别在不同的章节论述，比如受体在细胞膜部分，而受体接受的信号由其他细胞传来，这会在细胞间互作部分涉及，而受体的下游又属于细胞质的事件。相关的信息在书中分布会比较分散，这是手册类论著的特点，读者在使用本书时，可根据需要灵活处理。

王以政

2011年3月9日

第二版前言

细胞信号转导一直是生命科学研究的最热门领域之一，自《信号转导手册》第一版面世六年以来，最新的研究成果层出不穷。第一版分为五个部分，我们以“生理学思路”来反映细胞信号的生物学事件顺序，比如配体和靶细胞的相互作用，细胞内化学应答的形成及转录调控等，在这些变化的基础上展示细胞器及器官水平上的应答。第二版中，我们保留了第一版的结构，并新增了第六部分，由 Murray Korc 撰写与信号转导相关的病理学部分。原来五个部分的编者（Jim Wells, Tony Hunter, Michael Karin, Marilyn Farquhar and Brad Thompson）在第二版中仍负责原先部分的内容，Suresh Subramani 作为共同编者参与了第四部分的编写。在部分章节中，编者有个别变动。由 Jim Wells 代替 Henry Bourne 和 Tom Alber 承担了第一部分的内容。Nick Tonks 和 Martin Bootman 分别接替了 Jack Dixon 和 Michael Berridge 在第二部分的内容。Jerry Workman 加入了第三部分的编写。其余编者（Ian Wilson, Robert Stround, Tony Pawson, Lewis Cantley, John Scott, Jackie Corbin, Heidi Hamm, Geraldine Weinmaster, Michael Rosenfeld, Marc Montminy, Albert Fornace 和 Nahum Sonenberg）在第二版中仍负责原先的内容。尽管为了覆盖最新的突破性研究进展，超过 85% 的章节被重新修订或被新的章节所替换，仍有部分章节因其能够充分体现新颖性及原创性而被保留。基于“选取最新材料而非罗列众所周知的信息”这项一贯原则，并受出版篇幅所限，我们对第一版的内容进行了取舍。第一版每篇文章开头的文献引用，在第二版中改为向有兴趣的读者推荐相关参考内容。我们希望通过本书的网络版在一定程度上对这些删节加以弥补，并且方便读者快速浏览原始的电子期刊文章。

在策划第一版时，我们曾设想将该手册以网络版和纸质版结合的形式出版，但因技术原因，最终只能出版可供检索的 CD 光盘。第二版得以将纸质版和网络版两种形式结合出版，后者具备网络平台的各种优点。我们相信，这将会成为资深研究者的研究资源并可以用作针对初涉该领域学生的教学工具。

和第一版一样，我们有幸能够召集众多优秀的编、副编者和撰稿人。我们深知他们所付出的努力，并对其学术贡献深表谢意。没有这些努力就不会有这部手册的再版。

我们还要感谢 Jasna Markovac 构思了该手册的第一版，并促成第二版的准备工作。同时感谢 Renske van Dijk 的全面指导使我们能全身心的投入到工作中去。

*Ralph A. Bradshaw
Edward A. Dennis*

（张翠竹、宁文、曹又佳翻译，黄隽波、姚海兰对本译文亦有贡献）

第一版前言

所有的活细胞具有感知并与其生存环境相互作用的能力，这无疑是生命存在的先决条件。单细胞生物体依赖这种同环境的联系来完成其生命过程。比如，确定营养来源，解读复制线索，以及采取防御措施等。对多细胞生物体而言，由于所接收的信息量大、类型多样化，使生物体本身变得更复杂，信号转导机制也更加多样化。因此，包括人类在内的高等真核生物，在细胞水平上具有异常复杂精细的胞外信号系统，在器官和整体水平上则具有更多层次的复杂性。通过蛋白与蛋白相互作用来简单辨识参与信号转导的所有成分及其参与的信号通路，是一项艰巨的工程，目前尚未在细胞层面上获得成功解读。而且当某些因素受时间的影响后（如诱导、表达、相互作用、翻译后的修饰、刺激后的降解等），信号转导会出现众多甚至是无穷的问题。

那么，如何将这样一个庞杂领域的知识组织成一本具有前沿性、实用性和可读性的概览书籍呢？答案就是组合运用多种分节论述途径。首先，我们将细胞信号转导的基本问题划分成五个部分，粗略勾勒出从配体到细胞及后续的事件：（1）配体和受体的性质及其复杂构成；（2）胞内信号转导事件；（3）转录和转录后调控及细胞核内的事件；（4）细胞应答；（5）表型应答。它们的篇幅各有长短，并且为了方便起见前三个部分又被细化为诸多章节。其中，第二部分内容最多，约为其他部分的两倍，这或许反映了胞内信号转导机制的多样性，也表明此领域的研究取得长足进展，尤其是最近几年。同时，配体/受体相互作用和转录/转录后控制是药物研发的首要领域，该领域的知识也必将得到突飞猛进的发展。展望未来，研究者们对细胞及表型应答方面的兴趣及探索能力正在与日俱增，因此我们可以预期相关领域的研究也会取得实质性进展，譬如细胞核与细胞器信号转导事件，以及这些事件所关联的细胞间、组织、器官和整个机体的生物学过程，尤其是将其应用于了解和治疗人类疾病方面。

遵循这种“生理学思路”，我们没有按照传统编排模式或者动物模型来安排主题顺序。本书绝大部分（并非绝对）信息是针对高等真核生物的。此外，本书未对某个细胞系或模型进行完整描述。原因在于，信号转导的进展始终来源于大量不同的细胞和系统。目前，研究人员围绕两种细胞模型的信号转导正在开展大量学术工作，以期获得完善的阐述，这是一项非常重要的工作；然而，即便这些研究会取得极大成功，还是无法全面了解信号转导过程，多种多样的细胞和系统的信息仍具有重大意义。由于本手册旨在面向更为广泛的读者群，所以保持选取内容的普遍性是一项重要原则。

编撰此书的另一项原则是：我们并不试图包罗万象，而是将重点尽可能放在最新的研究进展而非罗列一些人们众所周知的内容。对于本领域的初学者或其他领域的专家而言，那些“众所周知的内容”可能并不适用。我们希望通过交织一个涵盖细胞信号转导领域的网络系统来解决这一问题，因而不可避免会出现一些冗余，所以书中肯定会涉及一些“众所周知的内容”，并可以在索引中检索。对于一些有兴趣的读者而言，若觉得相关描述不够确切的话，还可以借此回过头来参阅原始文献。基于此，我们为处于这一

快速发展领域最前沿的材料留出了空间。由于本手册网络版所具有的时效性，我们期待它能被高效利用。所有编者和副编者都认为这也是本书最吸引人的特色。原因包括：便于访问（通过台式电脑）；超链接便于索引检索并可随时链接引用内容；可随时更新并添加新文章；今后还可以纳入视频等附加信息。

在手册的成书过程中，我们很荣幸能召集如此杰出的编者、副编者和撰稿人，他们代表了该领域的领军人物，他们的署名也使本书更具权威性。我们的几位编者，Jim Wells, Tony Hunter, Michael Karin, Marilyn Farquhar and Brad Thompson，在他们负责的各个部分都付出了大量的劳动，包括极具挑战性的头脑风暴（集体研讨）、策划会议、同副编者和撰稿人的紧急电话沟通，以及技术性很强的草稿编辑工作。他们的副编者，Tom Alber, Michael J. Berridge, Henry Bourne, Lewis Cantley, Jackie Corbin, Jack Dixon, Albert J. Fornace, Jr., Heidi Hamm, Marc Montminy, Tony Pawson, Michael G. Rosenfeld, John D. Scott, Nahum Sonenberg, Robert Stroud, Geraldine Weinmaster 和 Ian A. Wilson，同样非常勤奋地完成了各自章节的组织和约稿工作。在此，我们感谢所有人付出的时间和精力，没有这些努力就不会有这部书的出版。最后也是最重要的，我们由衷感谢众多撰稿人的学术贡献。

同时，还要感谢学术出版社（现归属于 Elsevier 出版集团）工作人员的帮助和支持，他们开创性地制作出这样一个大规模综合性的网络版本，与传统商业出版社出版的印刷版本同时发行。需要特别感谢的是：Jasna Markovac，他最先提出了编撰一本信号转导手册的想法；K. Noelle Gracy，启动了本书的编写过程从而将这一想法付诸实际；Mica Haley，从中途接手并引领整个团队，直至完成这项工程。

Ralph A. Bradshaw

Edward A. Dennis

（张翠竹、曹又佳、宁文翻译，黄隽波、姚海兰对本译文亦有贡献）



Preface to the Second Edition

Cell signaling remains one of the most active areas of investigation in the biological sciences and, since the publication of the first edition of the *Handbook of Cell Signaling* some six years ago, many advances have, not unexpectedly, occurred. The first edition was organized into five sections that we termed “a physiological flow” model that generally reflected the usual order of biological events characterizing cell signaling, i.e., the interaction of a ligand with a target cell, the generation of intracellular chemical responses, transcriptional modulation, the subsequent manifestation of these changes in the responses at the organelle level, and then at the organ levels. In this second edition, we have retained that organization and, in addition, created a sixth section on the pathologies associated with signaling edited by Murray Korc. The original five section editors (Jim Wells, Tony Hunter, Michael Karin, Marilyn Farquhar, and Brad Thompson) are all serving in the same role in this edition with Suresh Subramani joining as a co-editor of Part IV. There have, however, been a few changes in the subsection editors. Jim Wells have taken over for both Henry Bourne and Tom Alber in Part I, Nick Tonks and Martin Bootman have replaced Jack Dixon and Michael Berridge, respectively, in Part II, and Jerry Workman has been added to Part III. The remaining associate editors (Ian Wilson, Robert Stround, Tony Pawson, Lewis Cantley, John Scott, Jackie Corbin, Heidi Hamm, Geraldine Weinmaster, Michael Rosenfeld, Marc Montminy, Albert Fornace, and Nahum Sonenberg) are all involved in their same capacities in this edition. Although over 85 percent of the chapters have been revised or replaced with new chapters to cover the latest break-throughs, some chapters have been retained when it was felt that the original content remained sufficiently current. In keeping with our original philosophy to emphasize new material and “not cataloguing well-known information,” as we added new material we necessarily removed some of the older material, as dictated by the publisher’s page constraints. This was partly accomplished by eliminating some of the

deliberate redundancy of the first edition. However, in the end, we still had to make some editorial choices meaning that not every topic in the first edition and not every new advance have been covered and some older (but certainly still very important) work has necessarily been dropped. We have referenced at the beginning of each part articles in the first edition that have not been retained in the second edition and refer the readers interested in this material to that source. We hope that these omissions will be offset to a considerable degree by the web-based nature of this version and the facility with which readers should be able to rapidly screen original articles electronically.

From the beginning, we designed the Handbook to serve as a web-based reference volume as well as to appear in print format, but due to technological issues the electronic version of the first edition was issued only as a searchable CD-ROM. This edition appears in both print and web-based formats with all of the advantages that the latter format brings and we feel that, as such, it will be even more useful as both a resource to the advanced investigator and a teaching tool to individuals newly drawn to the field.

As with the first edition, we have been spectacularly fortunate to have attracted (and in most cases retained) the stellar cast of colleagues, who have served as editors, associate editors, and authors. We are well aware of the substantial efforts that were involved and we are truly grateful to all for their scholarly contributions. As before, the Handbook would simply not exist without these efforts.

We also thank Jasna Markovac, who conceived of the first edition of the Handbook and was a convincing stimulus for preparing this second edition. Thanks also go to Renske van Dijk for diligently shepherding the entire project essentially singlehandedly and for keeping us focused on the task at hand.

*Ralph A. Bradshaw
Edward A. Dennis*

Preface to the First Edition

The ability of all living cells to sense and interact with their environment is certainly a prerequisite for life. Single cell organisms depend on these contacts for such functions as locating nourishment, reading reproductive cues, and mounting defense mechanisms. In multicellular species, the signaling mechanisms are more diverse as the amount and type of information received is necessarily more complicated, and this tends to increase as the organisms themselves get more complex. Thus, higher eukaryotes, including humans, possess very intricate extracellular signaling systems at the cellular level with additional layers of complexity at the organ and whole-organism levels. Simply identifying all of the players and their cognate pathways, defined in large part by protein–protein interactions, is a formidable task not yet achieved in any cellular paradigm. Furthermore, when one factors in the effect of time (as is required to relate induction, expression, interaction, posttranslational modification, and degradation as the result of stimulation), then signal transduction becomes, for the present at least, an incalculably greater, perhaps infinite, problem.

How then to organize such a large, multifaceted topic into a compendium that is timely, useful, and user friendly? The answer lay in using a combination of approaches. In the first place, we chose to subdivide the general topic of cell signaling into five sections that roughly parallel the events associated with the approach of a ligand to a cell and the subsequent events that result. Thus, this approach yields (1) ligand and receptor characterization including complex formation, (2) intracellular signaling events, (3) transcriptional and posttranscriptional modulation and nuclear events, (4) cellular responses, and, finally (5) phenotypic responses. These topics are not necessarily equal in size, and the first three topical sections conveniently lend themselves to division into numerous subsections. The second section is about twice as large as the others, perhaps reflecting the diversity of intracellular signaling mechanisms and the fact that numerous advances have been made in understanding these events, particularly in the past few years. At the same time, ligand/receptor interactions and transcriptional/posttranscriptional control are prime areas for drug discovery, and knowledge in these areas will surely grow significantly as

well. In the future, we see an expanding interest in and the ability of investigators to explore cellular and phenotypic responses, and we predict substantive growth in our understanding of nuclear and cellular organelle signaling events and their extension to cell–cell, organelle, tissue, and whole-organism systems biology, especially as they apply to the understanding and treatment of human disease.

Within this “physiological flow” model, we have not made any attempt to sort topics by paradigms or animal models. The majority of the information described is for higher eukaryotes but not exclusively so. Furthermore, it is not a complete description of any model or cell line. Signaling advances have come from the study of many different cells and systems and that will continue to be true. A large-scale academic effort is underway to describe signaling in two cell models very completely, and this is an important task; however, even assuming that these studies will be highly successful, they will not offer a full understanding of signal transduction, and the information on more diverse cells and systems will still be of great significance. Because the Handbook is intended to serve a broad audience, maintaining its catholic nature was an important consideration.

Our second organization decision was not to try to cover everything, but rather to place the focus, to the extent possible, on new advances rather than cataloging well-known information. We recognized, of course, that to the novice in the field or the expert from another field, that which is “well known” might not apply to them. We have addressed this issue by attempting to weave a very tight net across the field of cell signaling, at the expense of some inevitable redundancy, so that even well-known material will at least be alluded to and therefore searchable in our indices. From these locations, the interested reader can go backward through the references, if the description of the material they seek is not sufficient. In taking this approach, we have made room for material that is at or near the cutting edge of our understanding of this rapidly moving field. Also germane to the issue of timeliness is the web-based version of the Handbook, which we expect will be a highly used form. All of the editors and associate editors felt that this represented an extremely attractive part of this enterprise. The reasons include ease of access

Transcription and Translation: Nuclear and Cytoplasmic Events

Michael Karin

INTRODUCTION

As in the first edition of this handbook, Part III deals with signaling events and responses that occur within the cell's nucleus in response to signals that are generated in response to activation of membrane, cytoplasmic, or nuclear receptors. In the 5 years that have passed since the assembly of the first edition of this *Handbook*, this area of cell signaling has seen a tremendous progress, including entirely new insights to the role of chromatin in signal reception and integration, an active and still expanding area that has justifiably earned its own section (Section E of Part III) edited by Professor Jerry Workman.

Although the other four sections have remained under the jurisdiction of their original editors, they have undergone dramatic refurbishing both by inclusion of new chapters and updating of old ones.

The first section of Part III: "Nuclear Receptors" edited by Professor Michael G. Rosenfeld includes essentially new chapters on coactivators and corepressors, two areas of nuclear receptor research that have seen tremendous progress in the past five years. Other new chapters in this section include one about a newly identified function for COUP-TFII and a review on nuclear receptors in *Drosophila*.

Section A

Nuclear Receptors

Michael G. Rosenfeld, Editor

目 录

英文目录

撰稿人名单

第二版前言

第一版前言

导读版第①卷 细胞内外信号转导 机制

1. 细胞信号转导:昨天、今天和明天 1

第一部分 起始:胞外及质膜事件 5

A 分子识别 9

2. 分子识别的结构和能量基础 11
3. 蛋白与蛋白相互作用的自由能概貌 15
4. 分子社会学 23
5. 抗原-抗体识别及其构象变化 29
6. 抗原-抗体界面处的结合热力学 37
7. 免疫球蛋白-Fc 受体相互作用 41
8. 免疫球蛋白超折叠及其在分子识别中的多种用途 49
9. T 细胞受体/pMHC 复合体 55
10. 细胞表面黏附受体的机制特征 63
11. 免疫突触 71
12. NK 受体 77
13. 碳水化合物的识别与信号转导 85
14. 鼻病毒与其受体的相互作用 93
15. I-型人免疫缺陷病毒与其受体的相互作用 97
16. 流感病毒神经氨酸酶的抑制剂 103
17. 涉及血液纤维蛋白原及纤维蛋白的信号事件的结构基础 111
18. 整合素信号的结构基础 115
19. G 蛋白异源三聚体及其复合物的结构 119
20. G 蛋白偶联受体的结构 129

21. Toll 样受体的结构与信号 139

22. 多种多样的淋巴细胞受体 145

B 多通路受体 149

23. G 蛋白偶联受体的结构与功能:从最近发现的晶体结构得到的启示 151
24. 趋化因子及其受体的结构与功能 157
25. G 蛋白偶联受体的结构及其被可扩散激素所激活的过程(参照 β_2 型肾上腺素受体模型) 163
26. 蛋白酶激活的受体 171
27. 由激动剂导致的 G 蛋白偶联受体的脱敏及细胞内吞化作用 177
28. 由 G 蛋白偶联受体形成的二聚化复合体的功能 185
29. 细菌中的趋化性受体:跨膜信号,敏感性,匹配及受体聚集 195
30. 离子通道结构概论 201
31. STIM 和 Orai 介导的钙库依赖性钙信号及 CRAC 离子通道激活的分子机制 209
32. 离子渗入性:离子选择性与进入阻断的机制 217
33. 烟碱乙酰胆碱受体 221
34. 与核苷酸环化酶直接结合而被调节的离子通道 225

C 对受体的横向比较研究 233

35. 细胞因子受体概述 235
36. 生长激素与泌乳激素家族及其受体:受体激活和调节的结构基础 237
37. 以促红细胞生成素受体为例的细胞因子信号 245
38. 纤维原细胞生长因子(FGF)信号复合体 253
39. γ 干扰素及其受体的结构 261

40. 肿瘤坏死因子(TNF)的结构及其在细胞表面的功能 265
41. 神经生长因子的信号机制(以 p75 和 TrkA 受体复合体为例) 277
42. 血管内皮生长因子对其受体的激活机制 287
43. 肿瘤生长因子 β 超家族中的受体-配体识别:其外部结构域复合物晶体结构的启示 293
44. 胰岛素受体复合物及胰岛素介导的信号通路 301
45. 胰岛素受体酪氨酸激酶的结构与机制 307
46. 白介素 21 增强的药效设计 315
47. 典型的第一类细胞因子受体——白介素 4R 的信号通路:静止态是如何定义的 323
48. 表皮生长因子激酶及其在受体介导的信号通路中的激活 329
- D 膜近端事件 337**
49. 肿瘤坏死因子受体偶联因子在免疫受体信号转导中的作用 339
50. 肿瘤坏死因子受体家族分子的信号复合体组装 347
51. CD40 在免疫系统中的信号机制 353
52. 脂类结构域在表皮生长因子受体信号通路中的作用 359
53. 脂类介导的信号蛋白定位 365
54. 光受体信号复合体的组织 373
55. 跨膜受体多聚化 379
- 域 399
58. 丝/苏氨酸及酪氨酸激酶的结构 413
59. 蛋白酪氨酸激酶受体信号概述 419
60. 血小板来源的生长因子受体家族信号通路 427
61. 表皮生长因子受体家族 435
62. Eph 受体信号的机制与功能 443
63. 细胞因子受体信号通路 451
64. JAK/STAT 信号通路的负调控 467
65. 蛋白激酶的抑制物 481
66. 整合信号:细胞的迁移、增殖与存活 491
67. 下游信号通路:模块的互作 501
68. 非受体型酪氨酸激酶在 T 细胞抗原受体功能中的作用 507
69. 受体酪氨酸激酶信号及泛素化 517
70. 肿瘤生长因子 β 的信号转导 521
71. 有丝分裂原激活的蛋白激酶 533
72. 由磷酸化的丝/苏氨酸结合结构域介导的对丝/苏氨酸磷酸化蛋白质的识别 539
73. 单磷酸腺苷激活的蛋白激酶 551
74. 激酶调节的原则 559
75. 钙/钙调蛋白依赖的蛋白激酶 II 565
76. 糖原合成激酶 3 569
77. PI3K 蛋白激酶家族 575
78. 在双组分信号通路中的组氨酸激酶 581
79. 非典型性蛋白激酶:EF2K/MHCK/TR-PM7 家族 587
80. 拟南芥的富亮氨酸重复受体蛋白激酶——植物 LRR 受体的范例 601
81. 构建对非自然核苷酸或抑制剂具特异性的蛋白激酶 609
82. 激酶抑制剂在实体瘤中的临床应用 615
83. 在 NF κ B 信号通路中由泛素化介导的蛋白激酶的调节 633
84. 对磷酸化调节网络的整体性分析 645
- 第二部分 传递:效应物及胞浆事件 385**
- A 蛋白磷酸化 391**
56. 真核激酶组学:蛋白激酶的基因组与进化 393
57. 在细胞交流中模块蛋白的互作结构
- B 蛋白去磷酸化 657**