

生物信息胞内传递分子机理

乐志培 尹桂山 李国梁 编著

世界图书出版公司

11.4

P

图书馆

出版前言

自 80 年代以来,在分子水平上研究细胞代谢、生长、增殖、癌变的调控机理有重大进展。这个问题与生物信息分子如激素、神经递质、细胞(生长)因子、癌蛋白,以及某些药物等所携带的生物信息在细胞内的传递密切相关。基于对大量实验结果的分析、归纳,我们在 1991 年 11 月《自然杂志》发表的论文中提出,细胞内存在一个复杂的调节细胞代谢、生长、增殖、癌变的代谢网络。这个网络是以激动剂激动受体(α 、 β 、M 受体,细胞(生长)因子受体等)激活蛋白激酶和或制动膜磷脂,特别是肌醇磷脂代谢为起点,第二信使的产生为中心环节,以蛋白激酶和蛋白磷酸酶的激活或抑制为核心的蛋白质磷酸化和去磷酸化为主体的代谢网络,它与一般物质代谢网络(可称为“细胞第一代代谢体系”)紧密联系,而又独立存在,自成体系,是一般物质代谢的调控机构,具有更重要的生物学功能,可称为“细胞第二代代谢体系”(Cellular Second Metabolism System)。它是生物信息分子所携带的信息以及光、电等物理信号在细胞内传递的物质基础,在细胞代谢、生长、增殖、癌变的调控中具有本质意义,而“细胞第二代代谢体系”调控的核心和关键步骤是各类蛋白激酶和蛋白磷酸酶的激活或抑制。活化的蛋白激酶和蛋白磷酸酶分别催化各种功能蛋白,如酶、激酶、受体、离子泵、离子通道、收缩蛋白、运输蛋白、视蛋白、调节蛋白、核内蛋白(组蛋白和非组蛋白)等磷酸化和去磷酸化(即“可逆蛋白质磷酸化作用”)。蛋白质通过磷酸化和去磷酸化时两种构象的互变所导致的蛋白质活性、性质改变而调节细胞内各个生命过程。美国西雅图华盛顿大学医学院两位生物化学教授 E.G.Krebs 和 E.H.Fischer,由于他们在 50 年代发现“可逆蛋白质磷酸化作用”而荣获 1992 年诺贝尔医学—生理学奖,更说明“可逆蛋白质磷酸化作用”是生物信息在细胞内传递的主要方式,是细胞生命活动的调控中心。

本书是以“细胞第二代代谢体系”理论为基础,以蛋白质磷酸化和去磷酸化即“可逆蛋白质磷酸化作用”为中心,系统地阐明生物信息分子,如激素、神经递质、细胞(生长)因子、癌蛋白,某些药物以及光、电等物理信号在细胞内传递的分子机理及其对细胞代谢、生长、增殖、癌变的调控机理。编者自 1980 年起到 1991 年完稿时止搜集了近期的国内外有关文献,五易其稿,编写成本书。本书初稿曾请中科院上海生化所副所长张友尚教授审阅,科学院院士、军事医科院周进冲教授,北京师范大学吴国利教授,上海生化所李文杰教授,浙江医科大学李英教授也给予了指导和支持。钱自昭为此书绘图,沈钟林帮助誊写,在此一并向他们致谢。

本书可供分子生物学、生物化学、生理学、细胞生物学和医学工作者参考。

由于此领域发展迅猛,作者水平有限,书中不足和错误之处,在所难免,尚祈读者提出宝贵意见,以便改正。

编者于 1995 年 10 月

序 言

美国西雅图华盛顿大学医学院两位生物化学家埃德温·克雷布斯 (E.G.Krebs) 和埃德蒙·费希尔 (E.H.Fischer)。由于他们在 50 年代发现“可逆蛋白质磷酸化作用”而荣获 1992 年诺贝尔医学和生理学奖。这是分子生物学发展史上继 1953 年沃森、克里克提出 DNA 分子双螺旋模型之后又一新的里程碑。DNA 分子双螺旋模型的提出, 阐明了生物遗传信息传递的基本原理, 为分子遗传学的发展奠定了基础, 拉开了分子生物学发展的序幕, 推动了整个生物学的发展。“可逆蛋白质磷酸化作用”的发现和发 展则揭示了外界生物信息在细胞内传递的基本原理和方式, 开创了细胞代谢、生长、增殖、癌变调控机理的研究, 为最终揭开生命之谜, 控制生命过程提供战略指导, 具有划时代意义。

蛋白质磷酸化的发现由来已久, 1932 年莱文 (P.A.Levene) 和阿尔斯贝尔格 (Alsberg) 首次报道, 从蛋黄中分离出一种磷蛋白, 后命名为卵黄高磷蛋白 (phosvitin)。其时波斯特纳克 (Posternak) 也提供许多证据证明, 磷蛋白内的磷是直接接到蛋白质的丝氨酸 (Ser) 残基。1932 年李普曼 (R.Lipmann) 开始对磷蛋白的磷酸键的化学性质进行了大量研究, 首次证实了蛋白质肽链中的丝氨酸和苏氨酸与磷酸以共价键结合。40 年代, E.G.Krebs 在美国华盛顿大学医学院科里 (Carl 和 Gerti Cori) 生物化学实验室从事肌肉磷酸化酶的研究。科里夫妇 (Coris) 这时由于发现这个与糖原分解代谢有关的磷酸化酶而荣获 1947 年诺贝尔医学奖。当时科里已发现磷酸化酶有 a 和 b 两种形式, 并可相互转化, 但他们还没有搞清楚 a 和 b 两型之间区别的本质。1953 年 E.G.Krebs 和 E.H.Fischer 在华盛顿大学进行磷酸化酶 a、b 两型本质区别的研究, 他们很快证明了, 磷酸化酶通过加入磷酸而由钝化形式 (b 型) 转变为活化形式 (a 型), 磷酸是由 ATP 提供的。同时他们发现磷酸化的磷酸化酶 (a 型) 去掉磷酸后又重新钝化 (b 型)。其后他们首次分离、提纯第一个蛋白激酶 (protein kinase), 它 能将 ATP 的 γ -磷酸转移到蛋白质分子上, 此激酶就是磷酸化酶 b 激酶。同时他们也发现了能将蛋白质分子上的磷酸除去的酶, 称之为蛋白磷酸酶 (protein phosphatase)。由激酶催化的蛋白质磷酸化和由蛋白磷酸酶催化的蛋白质去磷酸化过程称为“可逆蛋白质磷酸化作用”。值得注意的是, “可逆蛋白质磷酸化作用”从发现到获奖整整经过将近四十年。而与其同时期提出的 DNA 分子双螺旋模型早在 1962 年就获诺贝尔奖, 这两项在分子生物学发展史上同样伟大的划时代的发现, 获奖时间相差如此之远 (近 30 年), 令人深思。我们认为这不是偶然的, 而是有着深刻的内在原因。由于“可逆蛋白质磷酸化作用”涉及到细胞内各个生命活动调控的本质问题, 范围极其广泛, 内容极其复杂, 可以说它涉及到包括分子遗传学在内的整个分子生物学。它的细胞调控中心地位和意义只是在 80 年代后期, 特别近几年来才被人们所认识。“可逆蛋白质磷酸化作用”经过四十年, 特别是近十年来爆炸性地发展证明了, 它是生物信息在细胞内传递的主要方式, 是细胞代谢、生长、增殖、癌变的调控中心。因此它的发现、发展标志着分子生物学进入研究和阐明细胞内

各个生命过程调控的分子机理的时代，并为人类防癌、治病提供战略指导，具有巨大的理论和实践意义。

当代分子生物学研究的一个中心问题是关于细胞代谢、生长、增殖、癌变的调控机理。这个问题与生物信息分子如激素、神经递质、细胞（生长）因子、癌蛋白等所携带的生物信息在细胞内传递密切相关。众所周知，激素、神经递质、细胞（生长）因子、某些癌蛋白等生物信息分子（即第一信使，也称配体或化学信号物质）具有巨大的细胞内多方位生物学功能。极微量的这类物质与相应受体（配体）结合就能引起细胞强烈的多方面生物学效应。这是由于这类物质所携带的信息在细胞内传递过程中经过多级、全方位放大机制，即所谓“多级瀑布”效应而实现的，其放大倍数一般达 $10^8 - 10^{10}$ 。

任何生物信息（信号）分子所携带的信息在细胞内传递必须首先与细胞特异的受体相结合才能进行并发挥其特有的生物学效应。研究表明，细胞受体化学本质主要是蛋白质，分为两类，一类是在各种细胞膜上，如质膜、内质网、高尔基体、核膜等，称为膜受体，作用于膜受体的信息分子主要是含氮激素、神经递质、细胞（生长）因子、癌蛋白等；另一类受体位于胞浆和胞核，如类固醇激素受体等。膜受体又分为化学信号受体和物理信号受体，分别接受化学信号（配体）信息和物理信号（如光、位置、电信号等）。生物体内膜化学信号受体虽然种类极其繁多，功能多种多样，但根据其信息传递途径大体上可分为四类，有 β 受体、 α 受体或 M 受体、细胞（生长）因子受体以及某些离子通道（如烟碱乙酰胆碱受体、 γ -氨基丁酸受体等）。物理信号受体主要有电压敏感性离子通道（如电压敏感性 K^+ 、 Na^+ 、 Ca^{2+} 通道等），而接受光的视紫红质其本质是一种含有 11-顺式视黄醛的 β 受体蛋白。配体与相应的膜受体结合导致生物信息在细胞内传递，其主要途径有四条：腺苷酸环化酶途径即 cAMP 途径（ β 受体途径）；磷脂酰肌醇代谢途径（ α 受体途径）；酪氨酸蛋白激酶途径（生长因子受体及某些癌蛋白途径）；离子通道和离子泵途径。现已证明，几乎所有含氮激素、神经递质与膜受体（ α 、 β 、M 受体）结合时均能制动膜磷脂代谢。激素与受体结合形成激素受体复合物，后者经膜上的转换器——鸟苷酸结合蛋白（G 蛋白）的转换作用，导致酶激活、离子通道打开，制动膜磷脂，特别是肌醇磷脂代谢，使细胞内产生一些能特异地传递胞外第一信使信息的小分子化合物，即所谓“第二信使”。“第二信使”分别通过特异地激活或抑制相应的丝氨酸蛋白激酶（Ser-PK）而传递信息。 β -肾上腺素能剂与 β 受体结合，激活磷脂酰甲基转移酶（PMT），使磷脂酰胆碱合成增加，增加膜的流动性，激素受体复合物通过激活性鸟苷酸结合蛋白（Gs）作用而激活腺苷酸环化酶（AC），使环腺苷酸（cAMP）升高而激活 A 激酶；乙酰胆碱能剂与 α 或 M 受体结合，经抑制性鸟苷酸结合蛋白（Gi）激活磷脂酶 C（PLC），后者催化磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸（PIP₂）分解，产生两个第二信使，甘油二酯（DG）和三磷酸肌醇（IP₃）而最终激活 C 激酶、G 激酶和 Ca^{2+} ·CaM 激酶；生长因子（EGF、PDGF、INS、IGF-1、FGF、CSF-1、等）与受体结合，在诱导相应受体蛋白酪氨酸残基（Tyr）自身磷酸化（autophosphorylation）激活受体酪氨酸蛋白激酶（TPK）的同时也能制动膜磷脂代谢，特别是肌醇磷脂代谢。表皮生长因子（EGF）、血小板衍生长因子（PDGF）与受体结合，通过鸟苷酸结合蛋白（G），激活磷脂酶 C 分解 PIP₂ 产生甘油二酯（DG）和三磷酸肌醇（IP₃）而促进细胞生长、增殖。胰岛素（INS）与受体结合激活对磷脂酰肌醇（PI）特异的磷脂酶 C（PI-PLC），后者特异分解糖基化磷脂酰肌醇（gly-PI）为 DG 和磷酸肌醇葡聚糖（IP-gly），IP-gly 能抑制 A 激酶活

性,模拟胰岛素部分生理效应,是胰岛素的第二信使。有趣的是许多癌蛋白如 P_{60}^{src} 、 P_{68}^{src} 、 P_{21}^{src} 、 P_{38}^{src} 、 P_{40}^{src} 等也能通过促进磷脂酰肌醇代谢而发挥刺激细胞增殖的效应。

在跨膜信息传递中,胞外第一信使通过制动膜磷脂代谢导致细胞内第二信使产生。目前已发现许多第二信使如环腺苷酸 (cAMP)、甘油二酯 (DG)、三磷酸肌醇 (IP_3)、磷酸肌醇葡聚糖 (IP-gly)、12-羟廿碳四烯酸 (12-HETE) 和 5-羟廿碳四烯酸 (5-HETE),以及环鸟苷酸 (cGMP)、钙离子、神经酰胺 (Cer) 等。自萨瑟兰 (E.W.Sutherland) 1956 年首次发现 cAMP 和 1968 年正式提出第二信使学说以来,第二信使学说现在已发展成为生物信息细胞内传递的重要理论之一,对生物信息传递机理的研究起了巨大的推动作用。1969 年杜拉尔 (Durall) 首次发现并证明三磷酸肌醇 (IP_3) 是动员 Ca^{2+} 的第二信使。1977 年日本神户医学院的西塚泰美 (Nishizuka) 等发现 C 激酶,1982 年正式提出甘油二酯 (DG) 是细胞内源性第二信使,激活 C 激酶,传递 α 受体能剂信息。1989 年美国哥伦比亚大学皮奥梅利 (D.Piomelli) 等发现 12-羟廿碳四烯酸和 5-羟廿碳四烯酸是海兔感觉神经元突触前神经元对神经活性四胺 (FMRF 酰胺) 抑制应答的第二信使。1988 年高尔顿 (Gaulton) 在抗原或分裂因子激活的 T 淋巴细胞研究中,发现磷酸肌醇葡聚糖 (IP-gly) 是胰岛素的第二信使。最近又发现神经酰胺能抑制 C 激酶和激活一种丝氨酸蛋白激酶也是第二信使。第二信使分别激活或抑制蛋白激酶而传递生物信息,因此,第二信使的产生是跨膜信息传递中的一个中心环节。

胞外信息信号分子与膜受体结合,使膜受体或非受体酪氨酸蛋白激酶 (TPK) 激活,如细胞(生长)因子受体激酶和某些癌蛋白激酶等;或和制动膜磷脂,特别是肌醇磷脂代谢(如 β 、 α 、M 受体、细胞(生长)因子受体等)促进第二信使如 cAMP、DG、 IP_3 、IP-gly、cGMP、 Ca^{2+} ·Cer 等的产生,这些第二信使分别激活或抑制丝氨酸蛋白激酶 (Ser-Pk) 如 A 激酶、C 激酶、G 激酶、 Ca^{2+} 、CaM 激酶等;活化的两类蛋白激酶 (TPK、Ser-PK) 分别催化细胞内(包括质膜、胞浆、胞核)多种功能蛋白如受体、蛋白激酶、酶、离子通道、离子泵、运输蛋白、收缩蛋白、视蛋白、调节蛋白、核内蛋白(组蛋白和非组蛋白)等磷酸化,磷酸化的蛋白质可以被蛋白磷酸酶催化去磷酸化,通过蛋白质磷酸化和去磷酸化(即可逆蛋白质磷酸化)时两种构象互变所导致的功能蛋白的活性、性质改变而调节细胞内各个生命过程。因此蛋白激酶和蛋白磷酸酶的激活或抑制是生物信息细胞内传递的关键步骤。自 50 年代 Krebs、Fischer 发现第一个蛋白激酶(磷酸化酶 b 激酶)之后,60 年代 Krebs 又发现了依赖 cAMP 的 A 激酶,并证明 A 激酶是细胞内最重要的丝氨酸蛋白激酶之一。1970 年格瑞高顿 (Greengard) 又发现了依赖 cGMP 的 G 激酶,1977 年日本西塚泰美发现了依赖 Ca^{2+} 和磷脂的 C 激酶 (Ser-PK)。1980 年亨特 (Hunter) 在动物细胞中首次发现了另一类蛋白激酶,称为酪氨酸蛋白激酶 (TPK),这类激酶特异地催化底物蛋白酪氨酸 (Tyr) 残基磷酸化。现已证实酪氨酸蛋白激酶 (TPK) 是细胞内含量极少而又十分重要的一类激酶。许多生长因子受体、癌蛋白具有 TPK 活性,在细胞生长,特别是细胞增殖、癌变中具有十分重要的调节功能。以后许多科学家又在核内发现了另一类能催化多种核蛋白,特别是组蛋白的赖氨酸、组氨酸、精氨酸等碱性氨基酸残基磷酸化的蛋白激酶,在 DNA 的复制、转录的调节中起重要作用。据 1995 年第 4 期《生命的化学》秦丽雅等报道现已发现有 400 多种蛋白激酶。本书涉及有 70 多种蛋白激酶,可分为两类,一类催化酸稳定的磷酸化,即催化丝氨酸 (Ser) 和苏氨酸 (Thr) 羟基或酪氨酸 (Tyr) 酚羟基磷酸化,形成 P-O 键的蛋白激酶 (P-

O 激酶), 如丝氨酸蛋白激酶 (Ser-PK) 和酪氨酸蛋白激酶 (TPK); 另一类是催化蛋白质碱基氨基酸残基如赖氨酸 (Lys)、组氨酸 (His) 和精氨酸 (Arg) 残基氨基磷酸化, 形成 P-N 键的蛋白激酶 (P-N 激酶)。研究证明, 细胞质 (包括质膜) 仅有 P-O 激酶即仅有 Ser-PK 和 TPK; 而核内两类蛋白激酶 (P-O 激酶、P-N 激酶) 均有, 且 P-N 激酶为核内所特有。蛋白激酶不仅能催化多种底物蛋白磷酸化, 而且许多蛋白激酶能以分子内机制自身磷酸化 (autophosphorylation), 也可以相互催化磷酸化如 TPK 和 Ser-PK 可以相互催化磷酸化, 一种 Ser-PK 也可以催化另一种 Ser-PK 磷酸化, 改变激酶和底物的活性、性质而调节细胞生命活动。蛋白激酶的底物极其繁多, 现已发现 600 多种磷蛋白。在许多磷蛋白中特别重要的是受体、激酶、离子通道、离子泵和核内蛋白, 这些功能蛋白磷酸化和去磷酸化在生物信息细胞内传递和细胞生命活动的调控中起着关键作用。受体、离子通道是跨膜信息传递的起点和闸门, 许多受体不仅通过激活各种蛋白激酶, 如生长因子受体酪氨酸蛋白激酶 (TPK) β_2 受体 (β_2 -AR) 激活 A 激酶, α_1 受体 (α_1 -AR) 激活 C 激酶, T 抗原受体激活 A 激酶、C 激酶、TPK 传递信息, 而且这些受体自身又被另外的蛋白激酶催化磷酸化, 改变受体激酶活性和性质而调节生命活动。此处需要指出的是, 甾体激素受体是胞浆和胞核受体, 其信息传递与跨膜信息传递途径不同, 甾体激素透过质膜与胞浆受体结合, 激素受体复合物进入核内调节转录而发挥其生物学效应。然而有证据证明, 激素受体复合物入核之前必须首先活化, 而活化的关键步骤是被蛋白激酶催化磷酸化, 磷酸化的甾体激素受体复合物才能进入核内调节转录。现已证明, 甾体激素受体实质上就是核内的一类能调节转录作用的非组磷蛋白。许多离子通道、离子泵能通过蛋白质磷酸化和去磷酸化而制动离子跨膜传递, 改变膜电位, 发放神经冲动, 肌肉收缩, 传递各种信息。生物信息经跨膜传递、细胞质传递, 最后在核内传递。核内传递是生物信息细胞内传递的最后阶段, 也是最重要的阶段。因为核是调节细胞代谢、生长、增殖、癌变的最重要的器官和场所。研究证明, 真核细胞磷蛋白浓度最高的是在细胞核。核内每个蛋白质分子平均磷酸含量是细胞质每个蛋白质分子平均磷酸含量的 20-30 倍。核内所有组蛋白 (H_1 、 H_2A 、 H_2B 、 H_3 、 H_4 、 H_5) 和几十种非组蛋白 (包括许多核内酶和转录调节因子等等) 均能被磷酸化, 磷酸化的核内蛋白在基因表达的调节, 细胞周期各时期染色质结构、形态变化均有重要作用。同时各种磷酸化的功能蛋白又能被多种特异的蛋白磷酸酶催化去酸化。因此细胞内各种蛋白质的磷酸化水平不仅取决于蛋白激酶的活性, 而且也决定于蛋白磷酸酶的活性, 细胞内任何一种特定的蛋白质磷酸化状态是由磷酸化 (蛋白激酶催化) 和去磷酸化 (蛋白磷酸酶催化) 之间速率平衡所决定的。现已发现多种蛋白磷酸酶如碱性磷酸酶、酸性磷酸酶、组蛋白磷酸酶、非组蛋白磷酸酶、蛋白磷酸酶 1、2 (PP-1、PP-2) 等等。这些磷酸酶有的存在于细胞质, 有的分布于细胞核、染色质、核仁、核 RNP 颗粒、核被膜、核液、核孔等各种亚微结构之中。特别值得指出的是与蛋白激酶相对应, 不仅存在催化蛋白质丝氨酸 (或苏氨酸) 残基去磷酸化的蛋白磷酸酶 (PP-1、PP-2), 而且也存在对酪氨酸磷酸专一的蛋白磷酸酶 (TPP), 它特异地催化蛋白质酪氨酸磷酸酯键水解而抑制细胞增殖、并使癌变细胞逆转, 在细胞增殖、癌变的调控中具有特别重要的作用。该酶已在 80 年代后期被 Fischer 和 Krebs 等鉴定。

综上所述, 我们认为细胞内存在一个复杂的调节细胞代谢、生长、增殖、癌变的代谢网络, 这个网络是以激动剂激动受体 [α 、 β 、M 受体及细胞 (生长) 因子受体等] 激活蛋白激酶或制动膜磷脂, 特别是肌醇磷脂代谢为起点, 第二信使的产生为中心环节, 以蛋白激酶

和蛋白磷酸酶的激活或抑制为核心的蛋白质磷酸化和去磷酸化（即可逆蛋白质磷酸化）为主体的代谢网络，它与一般物质代谢网络（可称为“细胞第一代代谢体系”）紧密联系，而又独立存在、自成体系，是调节一般物质代谢的调控机构，具有更重要的生物学功能，可称为“细胞第二代代谢体系”。它是生物信息分子所携带的信息在细胞内传递的物质基础，在细胞代谢、生长、增殖、癌变的调控中具有本质意义。而“细胞第二代代谢体系”调控的核心和关键步骤是各类蛋白激酶和蛋白磷酸酶的激活或抑制。激活的蛋白激酶和蛋白磷酸酶分别催化各种功能蛋白，如受体、蛋白激酶、酶、离子通道、离子泵、运输蛋白、收缩蛋白、视蛋白、调节蛋白、核内蛋白（组蛋白、非组蛋白（包括多种转录调节因子和细胞周期调节蛋白））等磷酸化和去磷酸化（即可逆蛋白质磷酸化），蛋白质通过磷酸化和去磷酸化时两种构象互变，导致其活性、性质改变而调节细胞内各个生命过程。因此“可逆蛋白质磷酸化作用”是细胞代谢调节的最重要方式，是细胞调控中心。本书就是以“细胞第二代代谢体系”理论为基础，以蛋白质磷酸化和去磷酸化为中心，系统阐明激素、神经递质、细胞（生长）因子、癌蛋白等信息分子，以及光、电物理信号等在细胞内传递的分子机理及其对细胞代谢、生长、增殖、癌变的调控机理。我国著名生物学家贝时璋教授曾指出：“根据生物物理学观点，生命活动是自然界的物质、能量、信息三个量的综合运动的表现，即物质、能量和信息在生命系统中无时无刻地变化，这三个量有组织、有秩序的活动是生命的基础。”因此，生命活动中存在着物质流、能量流和信息流（即物质代谢、能量代谢和信息代谢）。信息流不仅能自身调节，而且能对物质流、能量流及整个新陈代谢过程进行调节，是生命活动的调控中心。我们认为：信息流在细胞内运动的物质基础就是“细胞第二代代谢体系”。

目前由于蛋白磷酸酶研究较少，各种酶的作用机理了解贫乏，确切生理意义尚待阐明，相信随着研究深入，蛋白磷酸酶的发现、发展将会很快进入高潮。

以生物信息在细胞内传递机理研究为起点，以细胞代谢、生长、增殖、癌变的调控为目的，以蛋白质磷酸化和去磷酸化即“可逆蛋白质磷酸化作用”为中心的研究是当今世界分子生物学研究的一个热点，也是分子生物学发展最迅速的领域之一。几十年来这个领域几乎每三年召开一次国际会议，迄今为止已召开了8次会议。1989年10月在日本神户召开了“第七届环核苷酸、钙、蛋白质磷酸化国际会议”，1992年8月又在英国格拉斯哥召开了“第八届第二信使、磷蛋白国际会议”，1995年11月将在美国纳什维尔召开第九届第二信使、磷蛋白国际会议。特别是 Krebs 和 Fischer 由于发现“可逆蛋白质磷酸化作用”而荣获1992年诺贝尔医学生理学奖，标致着这个领域的研究达到高潮。与世界发达国家相比，我国这方面的研究从总体上讲，起步较晚，水平较低，有些还是空白，处于初级阶段。但是在个别课题方面也取得了长足的进展，如军事医科院周廷冲教授主持的受体药理学研究；上海生化所张友尚教授领导的胰岛素结构与功能的研究；北京医科大学童坦君教授等在生长因子受体功能方面的研究；中科院动物所张世荣教授在胰岛素化学介体的研究；北京师范大学吴国利、魏群教授在蛋白质磷酸化和蛋白磷酸酶的研究，以及薛绍白、柳惠图教授在生物信号传递与细胞周期的研究；中科院上海生理所杨雄里教授在视觉机理方面的研究；中国医科大学于秉志教授在蛋白激酶方面的研究；南开大学尚克进、徐友涵教授在钙及钙调蛋白（CaM）方面的研究；徐州医学院赵升皓教授等在钙调蛋白（CaM）及其蛋白激酶作用机理的研究；广东医学院梁念慈教授等在肌醇磷脂代谢和蛋白质磷酸化药理学研究；河北师范大学孙大业教授等在植物钙调蛋白方面的研究；河北医学院尹桂山教授等在寡聚腺苷酸的研究等都取得了

重要成果。特别是 1993 年 8 月底在石家庄召开了全国第三届钙与细胞功能专题学术会议，会议中心议题是生物信息传递与细胞功能的关系。美国麻省理工学院 P. K. Hepler 教授专程作了“钙与细胞增殖”的大会报告，会议共交流了 80 多篇论文，内容涉及到生物信号传递机理的各个方面，焦点集中在钙调蛋白 (CaM) 结构与功能的研究，值得指出的是北京大学陈章良教授等在 CaM 基因工程方面的研究，把分子生物学的生物信息传递分子机理与基因工程两个重要领域的研究结合起来，标致着我国这个领域的研究已进入一个新的历史阶段。

目 录

出版前言	(vii)
序 言	(ix)
1 跨膜生物信息传递途径、主要方式及其生理和病理意义	(1)
1.1 跨膜生物信息传递的主要途径及其相互关系	(1)
1.1.1 跨膜生物信息传递的主要途径	(1)
1.1.1.1 腺苷酸环化酶 (AC) 激活途径即 cAMP 途径 (β 受体途径)	(1)
1.1.1.2 磷脂酰肌醇代谢途径 (α 受体途径)	(5)
1.1.1.3 酪氨酸蛋白激酶 (TPK) 途径	(6)
1.1.1.4 离子通道和离子泵途径	(7)
1.1.2 细胞内生物信息传递途径的相互关系	(7)
1.2 生物信息跨膜传递的原发机制、中心环节和主要方式	(9)
1.2.1 生物信息跨膜传递的原发机制是信息分子激发受体激活蛋白激酶和 制动膜磷脂代谢或开关离子通道	(9)
1.2.2 生物信息跨膜传递的中心环节是第二信使的产生	(11)
1.2.2.1 第二信使的发现	(11)
1.2.2.2 第二信使的种类、结构和功能	(15)
1.2.3 细胞内生物信息传递的主要方式是蛋白激酶和蛋白磷酸酶催化的蛋白质磷 酸化和磷蛋白去磷酸化	(16)
1.2.3.1 细胞内蛋白激酶种类和细胞定位	(16)
1.2.3.2 蛋白质磷酸化和去磷酸化是细胞内生物信息传递的主要方式	(18)
1.3 跨膜生物信息传递与细胞代谢调控、生长、增殖和癌变的关系	(20)
1.3.1 细胞生物信息传递主要途径与细胞代谢调控、生长、增殖的关系	(20)
1.3.2 细胞癌变的分子基础	(21)
1.3.2.1 癌基因、原癌基因及其活化为癌基因的方式	(22)
1.3.2.2 癌蛋白和原癌基因编码蛋白	(24)
1.3.2.3 抗癌基因和抗癌蛋白	(28)
1.3.2.4 核癌蛋白与抗癌蛋白的相互作用	(28)
2 蛋白激酶和蛋白磷酸酶	(32)
2.1 丝氨酸蛋白激酶	(32)
2.1.1 A 激酶 (依赖 cAMP 的蛋白激酶, cAdPK)	(32)
2.1.1.1 A 激酶的激活过程	(32)
2.1.1.2 A 激酶的生理功能及其作用机理	(33)

2.1.1.3 核内的依赖 cAMP 的蛋白激酶 (cAdPK)	(38)
2.1.2 C 激酶 (依赖 Ca^{2+} 和磷脂的蛋白激酶)	(38)
2.1.2.1 C 激酶的激活及其作用底物	(39)
2.1.2.2 C 激酶活化的机理	(40)
2.1.2.3 C 激酶催化胰岛素受体、钙调蛋白 (CaM) 磷酸化及其生理意义	(41)
2.1.2.4 C 激酶催化表皮生长因子 (EGF) 受体磷酸化及其生物学意义	(42)
2.1.3 G 激酶 (依赖 cGMP 的蛋白激酶)	(43)
2.1.3.1 鸟苷酸环化酶 (GC) 的激活和 cGMP 的产生	(43)
2.1.3.2 激活鸟苷酸环化酶 (GC) 的因素	(44)
2.1.3.3 cGMP 的生理功能	(44)
2.1.3.4 G 激酶的生理功能及其作用机制	(46)
2.1.4 钙调蛋白 (Calmodulin, CaM) 与 Ca^{2+} · CaM 激活的蛋白激酶	(47)
2.1.4.1 钙调蛋白 (CaM)	(47)
2.1.4.2 Ca^{2+} · CaM 激活酶和蛋白激酶	(48)
2.1.4.3 CaM 与 A 激酶的关系	(51)
2.1.5 不依赖环核苷酸 (cAMP、cGMP) 和 CaM 的蛋白激酶	(52)
2.1.5.1 酪蛋白激酶 I	(52)
2.1.5.2 酪蛋白激酶 II	(52)
2.1.5.3 丙酮酸脱氢酶激酶	(53)
2.1.5.4 糖原合成酶激酶 -3	(53)
2.1.5.5 依赖双链 RNA (dsRNA) 起始因子 -2 α (eIF - 2 α) 蛋白激酶 (dsI)	(54)
2.1.5.6 视紫红质蛋白激酶	(54)
2.1.5.7 依赖多胺的蛋白激酶和鸟氨酸脱羧酶磷酸化	(55)
2.1.6 激酶 M	(55)
2.1.7 激酶 HK_2	(55)
2.1.8 H_3 激酶	(55)
2.1.9 激酶 N_{II}	(55)
2.1.10 真核起始因子 -2 (eIF - 2) 激酶与 eIF - 2 蛋白磷酸化的意义	(56)
2.1.11 胰岛素 (INS) 敏感性丝氨酸蛋白激酶	(58)
2.1.11.1 胰岛素 (INS) 激活与膜结合的丝氨酸蛋白激酶	(58)
2.1.11.2 细胞质、胞核胰岛素 (INS) 敏感的丝氨酸蛋白激酶	(58)
2.1.12 丝氨酸蛋白激酶 (Ser - PK) 自身磷酸化	(61)
2.1.12.1 A 激酶 II 自身磷酸化与激酶激活的关系	(61)
2.1.12.2 G 激酶自身磷酸化与分子结构模型	(62)
2.1.12.3 C 激酶自身磷酸化是跨膜信息放大的必要步骤	(64)
2.1.12.4 Ca^{2+} · CaM 激酶 II 自身磷酸化与不依赖 Ca^{2+} 的激酶活性的产生	(64)
2.1.13 丝氨酸蛋白激酶与细胞癌变的关系	(66)
2.2 丝氨酸蛋白激酶在肌肉收缩中的调节作用	(67)
2.2.1 横纹肌肌丝纤维的基本组成	(67)

2.2.1.1	粗丝分子组成	(67)
2.2.1.2	细丝分子组成	(67)
2.2.2	肌肉收缩的启动	(67)
2.2.3	横纹肌与平滑肌基本组成的区别及其不同的调节机制	(68)
2.2.3.1	肾上腺素 (β) 对横纹肌和平滑肌的不同生理效应	(68)
2.2.3.2	蛋白酶对横纹肌和平滑肌收缩的调节机理	(68)
2.3	酪氨酸蛋白激酶 (TPK)	(71)
2.3.1	特异性酪氨酸蛋白激酶的存在	(71)
2.3.2	癌蛋白酪氨酸蛋白激酶 (TPK)	(73)
2.3.3	生长因子受体酪氨酸蛋白激酶 (TPK)	(74)
2.3.3.1	胰岛素 (INS) 受体激酶	(75)
2.3.3.2	表皮生长因子- α (EG- α) 受体激酶	(75)
2.3.3.3	血小板衍生长因子 (PDGF) 受体激酶	(76)
2.3.3.4	类胰岛素-1(IGF-1) 受体激酶	(77)
2.3.3.5	转化生长因子 (TGF) 及其受体激酶	(77)
2.3.3.6	白细胞介素-2(IL-2) 受体激酶	(77)
2.3.3.7	成纤维细胞生长因子 (FGF) 受体激酶	(78)
2.3.3.8	克隆刺激因子-1(CSF-1) 受体激酶	(78)
2.3.4	酪氨酸蛋白激酶 (TPK) 自身磷酸化	(78)
2.3.5	某些致癌因素对细胞酪氨酸蛋白磷酸化的影响	(78)
2.3.6	酪氨酸蛋白激酶与细胞癌变的关系	(78)
2.4	碱性氨基酸蛋白激酶 (P-N 激酶)	(80)
2.5	蛋白磷酸酶	(80)
2.5.1	蛋白磷酸酶的分类	(80)
2.5.2	蛋白磷酸酶在胞内生物信息传递中的作用	(81)
2.5.2.1	丝氨酸或苏氨酸蛋白磷酸酶在胞内生物信息传递中的作用	(81)
2.5.2.2	酪氨酸蛋白磷酸酶在胞内生物信息传递中的作用	(82)
3	受体蛋白质蛋白磷酸化与信息传递	(87)
3.1	膜受体功能调节的方式	(87)
3.1.1	非共价键相互作用调节受体功能	(87)
3.1.1.1	膜电位改变	(87)
3.1.1.2	细胞表面受体分布状态的改变	(88)
3.1.1.3	别构作用	(88)
3.1.1.4	膜磷脂环境改变	(88)
3.1.2	化学修饰调节	(88)
3.1.2.1	二硫键与巯基互变反应	(88)
3.1.2.2	受体蛋白水解	(88)
3.1.2.3	受体蛋白磷酸化与去磷酸化调节	(88)

3.1.3 受体蛋白磷酸化和去磷酸化是调节受体功能、活性最重要和最普遍的方式	(88)
3.2 胰岛素受体蛋白磷酸化与其生理功能的关系	(90)
3.2.1 胰岛素与质膜受体作用	(90)
3.2.1.1 胰岛素受体 (INS-R) 的分子结构	(90)
3.2.1.2 胰岛素受体磷酸化对受体激酶活性的调节	(91)
3.2.1.3 胰岛素受体激酶 (TPK) 在胰岛素信息传递中的作用	(96)
3.2.2 胰岛素与核膜受体结合及其生理效应	(104)
3.3 表皮生长因子及其受体磷酸化	(104)
3.3.1 表皮生长因子 (EGF) 在组织生长、分化中的作用及与转化生长因子 (TGF) 的关系	(106)
3.3.2 EGF 受体磷酸化及其生物学效应	(106)
3.3.3 EGF 受体和癌蛋白的关系	(110)
3.4 血小板衍生生长因子 (PDGF) 及其受体磷酸化	(111)
3.4.1 PDGF 一般性质及与转化蛋白的关系	(111)
3.4.2 PDGF 受体磷酸化及其生物学效应	(112)
3.5 白细胞介素 - 2 及其受体磷酸化	(112)
3.5.1 白细胞介素 - 2 一般性质及生物学功能	(112)
3.5.2 白细胞介素 - 2 受体激酶及受体磷酸化	(113)
3.6 类胰岛素 - 1 成纤维细胞生长因子克隆刺激因子 - 1 受体磷酸化	(114)
3.7 α_1 和 β_2 - 肾上腺素受体 (α_1-AR、β_2-AR) 磷酸化	(114)
3.8 T 细胞抗原受体磷酸化	(115)
3.9 纤维蛋白原受体磷酸化与受体活化	(116)
3.10 甾体激素受体磷酸化	(119)
3.10.1 甾体激素受体的种类和一般性质	(119)
3.10.1.1 糖皮质激素受体 (GR)	(119)
3.10.1.2 盐皮质激素受体 (MR)	(121)
3.10.1.3 雌激素受体 (ER)	(121)
3.10.1.4 雄激素受体 (AR)	(121)
3.10.1.5 孕激素受体 (PR)	(121)
3.10.2 甾体激素受体磷酸化与激素受体活化的关系	(122)
3.10.2.1 甾体激素受体磷酸化的证据	(122)
3.10.2.2 甾体激素受体磷酸化的意义	(123)
4 离子通道、离子泵与细胞内生物信息传递	(127)
4.1 离子通道在胞内生物信息传递中的作用	(128)
4.1.1 电压门控性离子通道	(128)
4.1.1.1 钠离子通道	(128)
4.1.1.2 钾离子通道	(130)
4.1.1.3 钙离子通道	(132)

4.1.2 配体或化学门控性离子通道	(135)
4.1.2.1 烟碱乙酰胆碱受体	(135)
4.1.2.2 γ 氨基丁酸受体	(138)
4.1.2.3 毒蕈碱乙酰胆碱受体	(140)
4.1.2.4 视杆细胞依赖 cGMP 的配体敏感性钠通道	(141)
4.1.2.5 其他配体门控性离子通道	(142)
4.2 离子泵在细胞内生物信息传递中的作用	(143)
4.2.1 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶 (钠泵) 磷酸化和去磷酸化与 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 离子跨膜运输	(143)
4.2.1.1 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶的结构	(143)
4.2.1.2 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶自身磷酸化和去磷酸化, 引起酶蛋白变构, 推动 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 跨膜运输	(144)
4.2.2 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶 (钙泵) 磷酸化与 Ca^{2+} 主动运输	(144)
4.2.2.1 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶 (钙泵) 的结构	(145)
4.2.2.2 $\text{Ca}^{2+} - \text{ATP}$ 酶的磷酸化和去磷酸化在 Ca^{2+} 主动运输中的作用	(145)
4.2.2.3 蛋白激酶对 Ca^{2+} 转运的调节	(146)
4.3 细胞内钙浓度调节及钙的生理功能	(148)
4.3.1 细胞内 Ca^{2+} 浓度调节的一般机理	(148)
4.3.2 Ca^{2+} 动员激动剂及其作用	(149)
4.3.3 Ca^{2+} 与细胞调节	(151)
4.3.3.1 Ca^{2+} 与钙结合蛋白	(151)
4.3.3.2 Ca^{2+} 与 cAMP	(152)
4.3.3.3 Ca^{2+} 与 C 激酶 (PKC)	(152)
4.3.3.4 Ca^{2+} 与磷脂酶 C (PLC) 和磷脂酶 A_2 (PL A_2)	(152)
4.3.3.5 Ca^{2+} 与离子通道	(153)
5 核内蛋白质磷酸化与核内信息传递	(155)
5.1 非组蛋白磷酸化在核内信息传递中的作用	(156)
5.1.1 非组蛋白的一般性质	(156)
5.1.2 非组蛋白与基因活性的关系	(156)
5.1.2.1 与细胞增殖有关的非组蛋白的变化	(156)
5.1.2.2 染色体非组蛋白在发育和分化中的变化	(156)
5.1.2.3 激素和药物激活基因时染色体非组蛋白的变化	(157)
5.1.2.4 细胞在恶性转化中染色体非组蛋白的变化	(157)
5.1.3 非组蛋白磷酸化在核内信息传递中的作用	(157)
5.1.3.1 非组蛋白的研究方法	(157)
5.1.3.2 各类非组蛋白磷酸化及其生物学效应	(158)
5.2 组蛋白磷酸化与核内信息传递	(174)
5.2.1 组蛋白是染色质的基本组分	(174)
5.2.2 组蛋白种类、组成和性质	(174)

5.2.3 组蛋白磷酸化与基因调节	(175)
5.2.3.1 组蛋白 H ₁ 磷酸化	(175)
5.2.3.2 组蛋白 H ₂ A 磷酸化	(178)
5.2.3.3 组蛋白 H ₂ B 磷酸化	(178)
5.2.3.4 组蛋白 H ₃ 磷酸化	(178)
5.2.3.5 组蛋白 H ₄ 磷酸化	(179)
5.2.3.6 组蛋白 H ₅ 磷酸化	(179)
5.2.3.7 鱼精蛋白 (protamines) 磷酸化	(179)
5.3 核内蛋白激酶	(180)
5.3.1 核内蛋白激酶的种类	(180)
5.3.1.1 P - N 激酶	(180)
5.3.1.2 P - O 激酶	(181)
5.3.2 核内蛋白激酶活性的调节	(183)
5.3.2.1 金属离子对蛋白激酶的作用	(184)
5.3.2.2 多胺	(184)
5.3.2.3 环核苷酸	(184)
5.3.2.4 细胞质蛋白激酶向核内转移	(185)
5.3.2.5 蛋白激酶自身磷酸化	(185)
5.3.2.6 蛋白激酶与其他大分子化合物的作用	(186)
5.3.2.7 核内蛋白激酶的激活或新的蛋白激酶的合成	(187)
5.3.2.8 核内蛋白激酶的其他小分子抑制剂	(187)
5.4 核内蛋白磷酸酶	(187)
5.5 蛋白激酶和蛋白磷酸酶对细胞周期的调控	(189)
5.5.1 P_{34}^{cdc2} 蛋白激酶的一般特征	(189)
5.5.2 P_{34}^{cdc2} 激酶在细胞周期调控中的作用	(190)
5.5.2.1 在细胞由 G ₁ → S 期, P_{34}^{cdc2} 激酶催化底物蛋白磷酸化及其生物学作用	(190)
5.5.2.2 在细胞由 G ₂ → M 期, P_{34}^{cdc2} 激酶催化底物蛋白磷酸化及其生物学作用	(192)
5.5.3 P_{34}^{cdc2} 激酶活性的调节	(194)
5.5.3.1 磷酸化和去磷酸化对 P_{34}^{cdc2} 激酶活性调节	(194)
5.5.3.2 周期素对 P_{34}^{cdc2} 激酶活性的调节	(195)
5.5.3.3 其他因素对 P_{34}^{cdc2} 激酶活性的调节	(195)

1 跨膜生物信息传递途径、主要方式及其生理和病理意义

1.1 跨膜生物信息传递的主要途径及其相互关系

1.1.1 跨膜生物信息传递的主要途径

研究表明跨膜生物信息传递主要有四条途径。分述如下:

1.1.1.1 腺苷酸环化酶 (AC) 激活途径即 cAMP 途径 (β 受体途径) 自 1956 年 Sutherland 首先发现 cAMP, 并于 1968 年正式提出第二信使学说以来, cAMP、cGMP 的研究迅速发展。实验证明, cAMP、cGMP 在细胞代谢的调节、分化、增殖和转化中具有十分重要的作用, 它们分别通过激活 A 激酶、G 激酶和其他蛋白激酶而发挥第二信使的作用。

许多含氮激素、神经递质 (如胰高血糖素、肾上腺素等) 作用于细胞膜上的 β 受体, 即腺苷酸环化酶系的调节亚基 (R), 通过 GTP 调节蛋白 (简称 G 蛋白) 激活 AC 的催化亚基 (C) 导致 cAMP 升高, cAMP 通过激活 A 激酶, 催化多种底物蛋白质磷酸化而传递激素、神经递质的生物信息。

1. 腺苷酸环化酶 (AC) 的激活与 cAMP 的产生许多含氮激素、神经递质 [如胰高血糖素、肾上腺素 (H) 等] 作用于细胞膜外侧上的腺苷酸环化酶 (AC) 的激素受体 (即 AC 的调节亚基 (R), $M_r=75000$), 使调节亚基 (R) 变构, 激活膜内侧的磷脂甲基转移酶 I (PMT-I) 催化磷脂酰乙醇胺 (PE) 甲基化为磷脂酰甲基乙醇胺, 后者经乒乓机制趋向膜外侧, 进一步被 PMT-I 甲基化为磷脂酰二甲基乙醇胺, 再在膜外侧的磷脂甲基转移酶 II (PMT-II) 作用下转变为磷脂酰胆碱, 由于磷脂胆碱局部浓度的升高, 增高了膜的流动性, 使得激素受体复合物 (H · R) 在膜上流动与 GTP 调节蛋白 (N, 即 G 蛋白, $M_r=90000$, 有三个亚基 α 、 β 、 γ) 作用, G 蛋白 (N) 释放出 GDP, 同时与周围的 GTP 结合, 变构、激活 AC 的催化亚基 (C), 活化的 C 亚基催化 $ATP \rightarrow cAMP$, 已活化的 AC 在 GTP 酶 (G 蛋白) 作用下, 将 G 蛋白 (N) 中 GTP 水解为 GDP 而终止 AC 的活性, 如图 1-1^(1, 2)。

近年来研究揭示, 腺苷酸环化酶的组成见表 1-1, 实际上其激活的过程远比上述图解更复杂。发现 GTP 调节蛋白是由激活性 G 蛋白 (G_s) 和抑制性蛋白 (G_i) 组成, G_s 和 G_i 均含有 α 、 β 、 γ 三个亚基, 其中 β 、 γ 两亚基相同。而仅 α 亚基 ($G_{s\alpha}$, $G_{i\alpha}$) 不同。 $G_{s\alpha}$ 和 $G_{i\alpha}$ 分别激活或抑制腺苷酸环化酶 (AC) 的催化亚基 (C) 的活性。激素受体 (R) 也有二类: 一类是激活性受体 (R_s); 另一类是抑制性受体 (R_i), 分别与激活或抑制 AC 活性的激素作用而发挥生理效应。研究证明, 这类受体蛋白具有 7 个跨膜结构域能与 G 蛋白相互作用, 其作用过程如图 1-2⁽³⁾。

2. 腺苷酸环化酶系统的组成性质及各类 GTP 结合 (调节) 蛋白 (G 蛋白) 的特征

(1) 腺苷酸环化酶系统的组成、性质 研究证明, 腺苷酸环化酶系统是一类分布极其广泛, 种类极其繁多, 组成极其复杂的膜蛋白酶系, 它由激素受体即腺苷酸环化酶 (AC) 的调节亚基 (R), GTP 调节蛋白 (G 蛋白) 和催化亚基 (C) 三部分组成, 激素受体 (R)

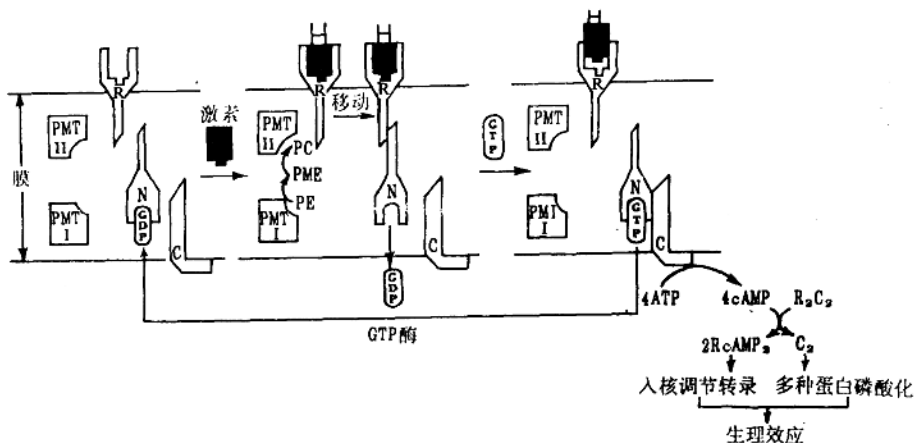


图 1-1 cAMP 的产生及其作用机理

注: H: 含氮激素;
R: 腺苷酸环化酶调节亚基(β 受体);

N: GTP 调节蛋白 (G 蛋白);
C: 腺苷酸环化酶催化亚基;
FMT: 磷脂甲基转移酶;

PE: 磷脂酰胆碱;
PC: 磷脂酰胆碱;
PME: 磷脂酰甲基乙醇胺。

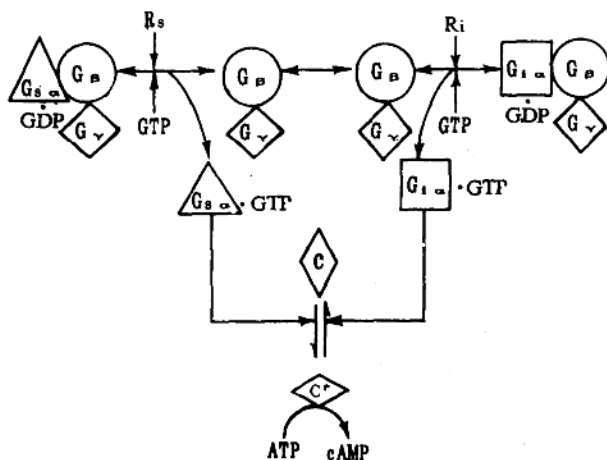


图 1-2 GTP 调节蛋白 (G 蛋白) 对腺苷酸环化酶 (AC) 活性的调节

注: Rs: 激活性激素受体 (β 受体); Gi α : 抑制性 G 蛋白 α 亚基; C: 腺苷酸环化酶催化亚基;
Ri: 抑制性激素受体 (α 受体); G β : G 蛋白的 β 亚基; GTP: 鸟苷三磷酸;
Gs α : 激活性 G 蛋白 α 亚基; G γ : G 蛋白的 γ 亚基; C*: 活化的腺苷酸环化酶催化亚基。

又分激活性激素受体 (Rs) (即 β 受体) 和抑制性激素受体 (Ri) (即 α 受体) 两类; Rs、Ri 的分子量有各种各样, 即由于其来源不同, 存在多种不同的 Rs 和 Ri, 它们与各种不同的激素、神经递质特异性地结合而传递其生物信息。G 蛋白又分为激活性 G 蛋白 (Gs) 和抑制性 G 蛋白 (Gi), Gs 和 Gi 各有三个亚基 α 、 β 、 γ 亚基, β 、 γ 两亚基相同, 分子量分别为: 35000 (35k), 10000 (10k)。而仅 α 亚基不同, 分别为 Gs α = 45000 (45k)、Gi α = 41000 (41k)。Gs α 激活 AC 的催化亚基 (C), 并能为霍乱毒素催化 ADP - 核糖基化, 而 Gi α 则抑制 AC 的催化

亚基 (C)，能为百日咳毒素催化 ADP - 核糖基化，两类 G 蛋白 (Gs、Gi) 的 β 亚基均能灭活 $Gs\alpha$ 。激活的 AC 催化亚基 (C)，催化 $ATP \rightarrow cAMP$ ，使 cAMP 升高，cAMP 激活 A 激酶，后者催化多种底物蛋白质磷酸化而传递激素、神经递质的生物信息。

腺苷酸环化酶系统的组成及其性质如表 1-1 所示。

表 1-1 腺苷酸环化酶系统的组成及其性质⁽³⁾

酶成分	分子量	配体结合位点	注释
激活性激素受体 Rs	各种各样	β -肾上腺素能剂，ACTH，促性腺激素，其他激素	
抑制性激素受体 Ri	各种各样	α -肾上腺素能剂，内啡肽，毒蕈碱，其他激素	
激活性 G 蛋白 (Gs)	α : 45000	GTP、AIF ₂ (膜结合蛋白辅助因子)	α : AC 之催化亚基激活剂为霍乱毒素催化的 ADP-核糖基化位点
	β : 35000		β : 灭活 $Gs\alpha$
	γ : 10000		
抑制性 G 蛋白 (Gi)	α : 41000	GTP、AIF ₂ (膜结合蛋白辅助因子)	α : 为 IAP 催化 ADP-核糖基化位点
	β : 35000		β : 灭活 $Gs\alpha$
	γ : 10000		
催化亚基 (C)			转化 $ATP \rightarrow cAMP$

注: IAP: 胰岛活化蛋白 (一种百日咳杆菌毒素), ACTH: 促肾上腺皮质激素。

(2) GTP 结合 (调节) 蛋白 (G 蛋白) 的种类、性质、功能和特征 GTP 调节蛋白 (G 蛋白) 除参与腺苷酸环化酶 (AC) 激活 (Gs) 和抑制 (Gi) 以外，近年来还发现具有其他一些功能的 G 蛋白，如在视网膜杆状细胞起光导作用的 Gt，介导钙离子内流的 Go，刺激 K^+ 通道开放的 Gk，介导内质网 Ca^{2+} 释放的 Gca；对胰岛素敏感的 Gins，介导细胞颗粒分泌的 Ge 以及具有 G 蛋白功能的 ras 家族癌蛋白 (P_{21})，延长因子 (EF-Tu) 等等。由此可见，G 蛋白是一个庞大的家族^(4, 5)，在跨膜信息传递中它们起重要的转换作用，这类调节蛋白有以下共同特征⁽⁵⁾：① G 蛋白为 α 、 β 、 γ 三亚基组成的三聚蛋白；② α 亚基是 G 蛋白的活性亚基，各 G 蛋白 α 亚基虽然不同，但均有鸟核苷酸结合部位，并具有 GTP 酶活性 (P_{21} 蛋白除外) 催化 GTP 转变为 $GDP + Pi$ ；③ 各 G 蛋白的 α -亚基均有一个可被霍乱毒素 (CT) 或百日咳毒素 (IAP) 进行 ADP-核糖基化修饰部位，并可改变 G 蛋白的功能；④ 各 G 蛋白的 β 、 γ 亚基结构功能相同，并可互换；⑤ 各种离子 F^- 、 Al^{3+} 、 Mg^{2+} 和鸟核苷酸类似物可影响 G 蛋白功能。艾·基尔曼 (A·G·Gilman) 和马丁·罗德贝尔 (M·Rodbell) 由于他们 60 年代发现 G 蛋白而荣获 1994 年诺贝尔生理学奖。

下面将已发现的 G 蛋白的种类及其特征功能列入表 1-2⁽²⁾。关于各类 G 蛋白的功能将分别在有关章节详细介绍。

3. 影响腺苷酸环化酶 (AC) 活性的各种因素

(1) 激活 AC 酶系的因素 根据各种激动剂对 AC 酶系作用部位不同分为二类：① 作用于 β 受体 (R) 的含氮激素、神经递质；② 作用于 GTP 结合蛋白 (N) 的 GTP、 $GDP(NH)P$ 、霍乱毒素、 F^- 离子等。霍乱毒素不仅能激活 AC，而且能抑制 G 蛋白的 GTP 酶活性阻止 GTP 分解，因此它就能不可逆地激活 AC 酶。

(2) 抑制 AC 酶系的物质 (见表 1-3) 影响 AC 活性的物质见表 1-3^(3, 6-9)。