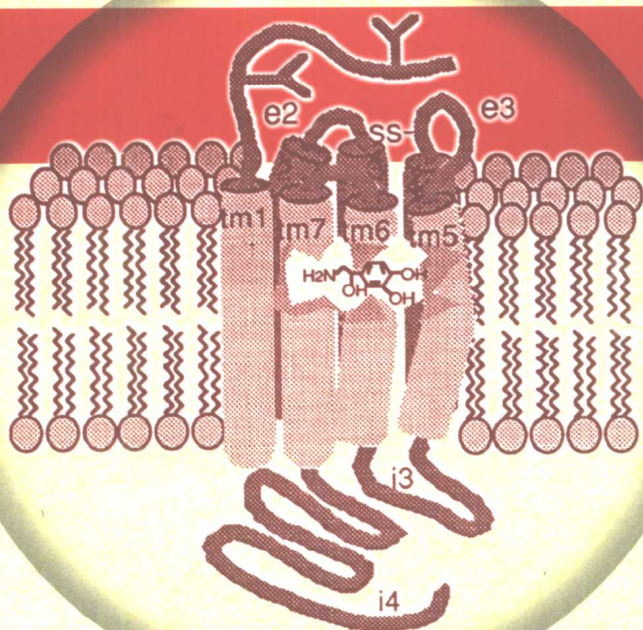


SHOU TI XUE

受体学

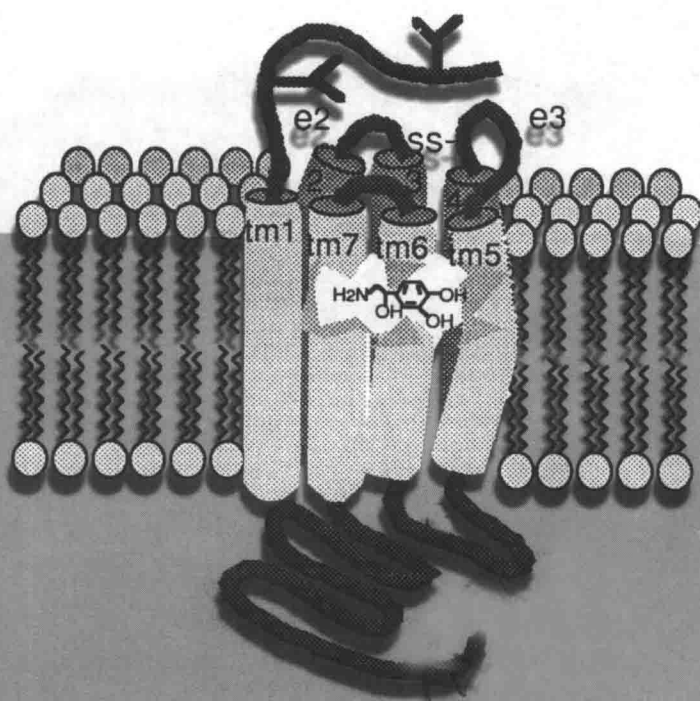
吕宝璋 卢建 安明榜 主编

 安徽科学技术出版社



受体学

吕宝璋 卢建 安明榜 主编



安徽科学技术出版社

FD15/10

图书在版编目(CIP)数据

受体学/吕宝璋,卢建,安明榜编著. —合肥:安徽
科学技术出版社,2000.5
ISBN 7-5337-1972-7

I. 受… II. ①吕… ②卢… ③安… III. 受体-药
理学 IV. R966

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2000)第 22557 号

*

安徽科学技术出版社出版
(合肥市跃进路1号新闻出版大厦)

邮政编码:230063

电话号码:(0551)2825419

新华书店经销 合肥远东印刷厂印刷

*

开本:787×1092 1/16 印张:26.25 字数:620 千
2000年8月第1版 2000年8月第1次印刷

ISBN 7-5337-1972-7/R·382 定价:48.00 元

(本书如有倒装、缺页等问题请向本社发行科调换)

主 编 吕宝璋 卢 建 安明榜

编著者 (按姓氏笔画排列)

王嘉玺	军事医学科学院基础医学研究所	研究员
卢 建	第二军医大学病理生理学教研室	教授
田 英	Georgetown 大学 (美)	医学博士
安明榜	军事医学科学院基础医学研究所	医学硕士
刘永学	军事医学科学院放射医学研究所	医学博士
吕宝璋	军事医学科学院基础医学研究所	研究员
宋亮年	第二军医大学病理生理学教研室	副教授
肖雪媛	军事医学科学院基础医学研究所	医学博士
单京瑞	军事医学科学院基础医学研究所	实验师
段聚宝	军事医学科学院基础医学研究所	医学博士
葛学铭	军事医学科学院基础医学研究所	医学博士

内 容 简 介

本书由从事受体研究多年的科技工作者执笔，融受体研究的最新进展、编著者的经验和研究成果于一体编撰而成。全书分上、中、下三篇。上篇为全书的总论，对受体的概念、特征、命名和分类、调节及其在医药科学中的应用，作了概括的叙述。中篇以各论的形式，分别以4~5章的篇幅，从分子结构、作用原理、药理学特性以及与疾病的关系等方面，对国际药理学联合会1998年确定的四大类受体，择其有代表性者作了介绍。下篇则以简练的方式，介绍了受体研究中常用技术和方法的原理乃至具体操作。

本书可供高等院校和科研单位从事生物和基础医学各专业的科研和教学人员阅读，也可供临床工作者和研究生参考。

前 言

十年前,在中国科学院出版基金资助下,我和田英博士共同编著的我国第一部受体学专著——《受体学概论》,由科学出版社出版,受到了同行和读者的鼓励和支持。十年来,受体研究又取得了长足的进展:数以千计的受体被克隆和表达成功;相当多的受体及其功能得以阐明;一大批疗效高、副作用小的受体激动剂和拮抗剂被应用于临床,取得了良好的效果;受体分子的变化在疾病发生与发展中的作用受到了广泛的重视,且有新的发现。为适应受体研究的迅速发展,国际药理学联合会(IUPHAR)成立了受体命名和药物分类委员会(The International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification, NC-IUPHAR),邀集世界范围内数以百计的科学家参与其事,并于1998年秋在德国举行国际药理学大会,会上正式提出了《受体定征和分类纲要》(The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification)。凡此种种都明确地表明,受体学已发展到了一个新的阶段。重新编撰一本专著,以反映这些新进展,客观条件已相当充分。为此,应安徽科学技术出版社之约,撰写了这本《受体学》。

本书由上、中、下三篇组成。上篇为全书的总论,以共4章的篇幅,概括地介绍了受体的概念、作用原理、受体调节及其在医药科学中的应用等内容;下篇以繁简不一的形式,介绍了受体研究中一些主要技术的原理乃至具体操作方法;而由第五章起到第二十二章组成的中篇,则是以IUPHAR《受体定征和分类纲要》中提出的4大类受体为纲,依次对各类受体加以介绍。为了给读者以系统的概念,在讨论各类受体时,先以总论的形式单列一章对该类受体作概括的讨论,再选取各亚类中有代表性的受体作为各论分章编写。以第1类受体——离子通道受体为例,第五章是它的总论,而在第六、七、八章中依次编写了该类中的前3个亚类中的各1个受体,即GABA_A受体、促离子型谷氨酸受体和1,4,5-三磷酸肌醇受体。由于同一类的各亚类受体在结构和功能上具有许多相同或相似之处,希望此举能起到触类旁通、举一反三的作用,以尽量避免因重复而徒增篇幅。

本书特邀请长期从事核受体研究和教学工作的卢建教授,撰写了第4类受体共5章的内容。她为此拨冗付出了辛勤的劳动,使本书增色不少。

特别要感谢我的老朋友、IUPHAR秘书长P. M. Vanhoutte教授及时惠赠IUPHAR的《受体定征和分类纲要》,它是本书在内容选取上的主要依据之一。

本书作者们虽都从事有关受体研究工作多年,但涉猎面毕竟有限;加之受体学的学科跨度大,文献量浩瀚,因此,不妥和疏漏之处一定不少,尚祈读者不吝赐教。

吕宝璋

1999年春

本书所用氨基酸缩写和简称

A	Ala	丙氨酸
C	Cys	胱氨酸
D	Asp	天冬氨酸
E	Glu	谷氨酸
F	Phe	苯丙氨酸
G	Gly	甘氨酸
H	His	组氨酸
I	Ile	异亮氨酸
K	Lys	赖氨酸
L	Leu	亮氨酸
M	Met	甲硫氨酸
N	Asn	天冬酰胺
P	Pro	脯氨酸
Q	Gln	谷氨酰胺
R	Arg	精氨酸
S	Ser	丝氨酸
T	Thr	苏氨酸
V	Val	缬氨酸
W	Trp	色氨酸
Y	Try	酪氨酸

目 录

上 篇 总 论 篇

第一章 受体的概念	3
第一节 受体研究的历史沿革	3
第二节 受体的重要特性	6
第三节 受体作用的基本理论	9
一、受体与配基的相互作用	10
二、受体-效应器的相互作用	19
第二章 受体的命名和分类	26
第一节 受体的命名	26
一、受体命名的指标	26
二、受体命名的原则	26
三、关于受体系统编码的建议	28
第二节 受体分类	29
第三节 若干名词的定义	32
第三章 受体调节	34
第一节 受体的生理性调节	35
第二节 受体失敏	36
一、同种失敏	37
二、异种失敏	41
第三节 受体-G 蛋白偶联的多元性及信号转导系统的转变	42
第四节 协同性调节和负协同性调节	45
一、协同性调节	45
二、负协同性——受体亲和力的调节	48
第五节 反向激动作用——受体数目的调节	50
第六节 闲置受体	51
第四章 受体理论在医药科学中的应用	54
第一节 疾病时受体的变化	54
一、受体数目的变化	54
二、受体亲和力的变化	55
三、受体特异性的变化	55
四、受体的自身抗体	56
第二节 受体理论在临床医学中的应用	56
一、以受体理论为指导研究和阐述疾病的发病机理	56

二、从受体的变化探索某些疾病的病因	61
三、根据受体测定结果选择治疗方案	65
四、以受体变化作为疾病预后的指标之一	66
第三节 以受体理论为指导开展新药研究	66

中 篇 各 论 篇

第五章 离子通道类受体总论	75
第一节 关于“配基调控的离子通道”与“递质调控的通道”	75
第二节 递质调控的离子通道的分类	75
第三节 G 蛋白对离子通道的调控作用	78
一、G 蛋白直接活化离子通道	78
二、受体偶联的 G 蛋白对离子通道的作用	79
第四节 离子通道病	79
一、电压敏感的钠通道病	79
二、电压敏感的钙通道疾病	80
三、电压调控的氯通道病	81
第六章 γ -氨基丁酸 A 受体	82
第一节 GABA _A 受体的分子结构	82
一、亚单位简介	82
二、受体的亚单位组成	83
三、GABA _A 受体-氯离子通道复合体	84
第二节 GABA _A 受体的药理学	84
一、GABA 结合部位	86
二、苯二氮草 (benodiazepine, BZ) 的结合部位	86
三、离子通道	88
第三节 GABA _A 受体的生理功能及其调节	88
一、磷酸化作用对 GABA _A 受体的调节	89
二、药物对神经元中 GABA _A 受体的调制作用	89
第七章 促离子型谷氨酸受体	91
第一节 iGluR 的分子生物学	91
第二节 iGluR 的药理学	93
一、NMDA 受体的药理学	94
二、AMPA 受体的药理学	95
三、KA 受体的药理学	96
第三节 iGluR 的生理功能	97
一、NMDA 受体的分布和生理功能	97
二、非 NMDA 受体的分布和生理功能	98
第四节 NMDA 受体的调制	99
第五节 iGluR 与疾病	100

一、NMDA 受体与疾病	100
二、NMDA 受体与学习和记忆能力衰退	100
三、非 NMDA 受体的病理生理学	101
第八章 1, 4, 5-三磷酸肌醇受体	103
第一节 IP_3 的产生及其与受体相互作用的构-效关系	103
第二节 1, 4, 5- IP_3 受体的分子生物学	104
一、 IP_3R 的分子结构	104
二、 IP_3R 的配基结合部位	106
第三节 IP_3R 的药理学	109
第四节 IP_3R 和 RyR 在 Ca^{2+} 信号传递中的作用	110
第五节 IP_3R 的调节和生理功能	111
第九章 G 蛋白偶联的受体总论	113
第一节 G 蛋白偶联的受体结构特点及分类	113
一、GPCR 的结构特点	114
二、GPCR 的分类	114
第二节 G 蛋白的分子结构和分类	116
一、G 蛋白的分子结构	116
二、G 蛋白的种类	117
第三节 G 蛋白偶联受体的信号转导	119
一、GPCR 与配基的结合及活化	119
二、受体与 G 蛋白的结合	121
三、G 蛋白的活化	122
第四节 效应器	122
一、腺苷酸环化酶	123
二、cGMP 磷酸二酯酶	124
三、磷脂酶 C	124
四、磷脂酶 A_2	126
五、离子通道	126
第五节 调节蛋白	128
一、作用于 $G\alpha$ 亚单位的调节蛋白	128
二、作用于 $G\beta\gamma$ 亚单位的调节蛋白	130
第十章 肾上腺素受体	132
第一节 肾上腺素受体的分类	132
一、 α_1 -肾上腺素受体	132
二、 α_2 -肾上腺素受体	134
三、 β -肾上腺素受体	134
第二节 肾上腺素受体的分子结构	135
一、肾上腺素受体的克隆表达	135
二、肾上腺素受体的结构与功能的关系	137

第三节 肾上腺素受体的信号转导机制	139
一、 α_1 -肾上腺素受体	139
二、 α_2 -肾上腺素受体	140
三、 β -肾上腺素受体	141
第四节 肾上腺素受体的失敏	141
一、 β -AR 失敏的主要原因	142
二、 β -AR 失敏的机理	142
第五节 肾上腺素受体的免疫学研究	145
第六节 肾上腺素受体的临床研究与应用	147
一、肾上腺素受体与疾病	147
二、肾上腺素受体激动剂和拮抗剂的临床应用	148
第十一章 促代谢型谷氨酸受体	152
第一节 mGluR 的分子结构及分类	152
一、mGluR 的克隆及分类	152
二、mGluR 的分子结构	153
第二节 mGluR 的信号转导机制	155
一、异种表达系统中 mGluR 的信号转导	155
二、天然表达的 mGluR 的信号转导	156
第三节 mGluR 的药理学性质	157
一、第一组 mGluR	157
二、第二组 mGluR	158
三、第三组 mGluR	159
第四节 mGluR 的生理学功能	159
一、对离子通道和细胞兴奋性的调节	159
二、对突触传递的调节	160
第五节 mGluR 激动剂和拮抗剂的临床应用前景	161
一、用于治疗中风和神经变性疾病	162
二、用于促进认知	162
三、用作抗癫痫药物	162
四、治疗运动障碍	162
五、治疗疼痛	162
六、用于高血压的治疗	163
第十二章 血管活性肠肽和其他胃肠肽类受体	164
第一节 VIP 受体亚类的基本特性	164
第二节 VIP/PACAP 受体的分类和药理学性质	166
一、VIP/PACAP 受体的分类	166
二、VIP/PACAP 受体的药理学性质	167
第三节 人 VPAC1 受体结构与功能的关系	168
一、N-末端和第二胞外环 Cys 残基与配基结合功能的关系	168

二、N-末端胞外区段酸性、芳香族和疏水性氨基酸残基与配基结合功能的关系	169
三、保守的 N-糖基化位点 Asn ⁵⁸ 和 Asn ⁶⁹ 与受体正确表达的关系	170
四、与种属选择性有关的氨基酸残基	170
第四节 受体突变与疾病的关系	170
第十三章 与酶缔合的单跨膜受体总论	172
第一节 各亚类受体概述	172
第二节 有关信号转导途径概述	173
一、RTK 被激活后的信号转导	173
二、Ras 途径	174
三、JAK-STAT 途径	174
第三节 生长因子受体、细胞因子受体与疾病的关系	177
第十四章 具有酪氨酸激酶活性的受体	181
第一节 具有酪氨酸激酶活性的受体概述	181
一、结构和功能特性	181
二、受体自身磷酸化	183
三、同二聚体或异二聚体化	184
四、受体酪氨酸激酶与细胞因子受体共享的信号转导通路	185
第二节 表皮生长因子受体	186
第十五章 与酪氨酸激酶相连的非激酶受体	188
第一节 IL-1 受体	188
一、IL-1 受体的克隆和鉴定	188
二、IL-1 受体介导的信号转导	189
三、IL-1R 与 IL-18 受体	190
第二节 I 类细胞因子受体概述	190
一、受体的结构特征及分类	190
二、不同受体结构域传递不同的增殖和分化信号	192
三、细胞因子受体激活多种胞内酪氨酸激酶	193
四、多种信号转导途径	195
第三节 II 类细胞因子受体——干扰素受体	199
一、干扰素受体的结构	199
二、IFN α 、 β 的信号转导	199
三、IFN- γ 的信号转导	200
四、转录因子 IRF1 和 IRF2	201
第十六章 I 类细胞因子受体	203
第一节 EPO 受体及其信号转导	203
一、Epo-R 的结构	203
二、Epo-R 的二聚体化	203
三、Epo-R 介导的信号转导	204
第二节 IL-2 受体及其信号转导	205

一、IL-2 受体系统	205
二、IL-2 受体介导的信号转导	207
三、IL-2R 的表达及其调节	210
四、IL-2R 作为疾病治疗的靶标	211
第三节 白介素 5 受体及其信号转导	212
一、IL-5 受体的分子生物学特征	212
二、IL-5R α 和 β c 的胞内区段对信号转导的重要性	213
三、IL-5 受体介导的信号传递	215
第四节 IL-6 受体及其信号转导	216
一、IL-6R α 的结构特征	216
二、双链 IL-6R 系统	217
三、IL-6R 介导的信号转导	218
四、IL-6R α 的表达、调节及其与疾病的关系	221
五、靶向 IL-6 信号转导的疾病治疗策略	221
第十七章 蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶受体	224
第一节 TGF- β 受体的类型及结构	224
一、T β R I	224
二、T β R II	225
三、T β R III	225
四、T β R V	226
五、Endoglin	226
第二节 TGF- β 受体介导的信号转导	226
第三节 TGF- β 受体的表达调节	227
第十八章 核受体总论	228
第一节 核受体的研究简史	228
第二节 核受体的配基和核受体的分类	229
一、甾体激素受体亚类	229
二、非甾体激素受体亚类	233
三、孤独受体	233
第三节 核受体的结构、功能与活化	233
一、核受体的结构与功能	233
二、核受体功能区间的相互作用	236
三、核受体的基因结构	236
四、核受体的活化	237
第四节 核受体促进基因表达的机制	237
一、核受体与 DNA 的相互作用	238
二、核受体与基础转录因子间的相互作用	242
三、核受体与转录中介因子	243
四、核受体调节基因表达的机制	246

五、核受体作用的特异性	247
第五节 核受体与其他信号转导通路间的交互应答	248
第六节 甾体激素受体拮抗剂及其作用的分子机制	249
第七节 核受体的病理生理学意义	250
一、对细胞增殖和凋亡的作用	250
二、核受体在发育和代谢中的作用	251
三、核受体在机体稳态调节中的作用	252
四、核受体异常与疾病	252
第十九章 糖皮质激素受体	255
第一节 糖皮质激素受体的结构与活化	255
一、GR 的结构	255
二、GR 的活化	256
第二节 糖皮质激素受体调节基因表达的机制	256
一、GR 促进基因表达的机制	256
二、GR 抑制基因表达的机制	257
第三节 糖皮质激素受体介导的 GC 作用	260
一、GC 的抗炎作用及其机制	260
二、GC 抑制免疫功能的作用及其机制	262
三、GC 促进肺泡Ⅱ型上皮细胞合成表面活性物质	263
四、GC 对生长发育的作用	263
第二十章 雄激素受体	265
第一节 AR 的结构与功能	265
一、AR 的一般特性	265
二、AR 的结构域与功能	266
第二节 AR 对靶基因的转录调节机制	268
一、ARE 的结构	268
二、AR 激活靶基因的转录的机制	269
三、AR 抑制靶基因的转录的机制	269
第三节 AR 与疾病	270
一、雄激素不敏感综合征	270
二、延髓脊髓性肌萎缩	272
三、前列腺癌	273
第二十一章 甲状腺激素受体和孤独受体	277
第一节 甲状腺激素受体	277
一、TR 的类型、结构与功能	277
二、TR 的作用机制	278
三、甲状腺激素抵抗征突变 TR 的研究	279
四、对 TR 基因敲除动物的研究	280
第二节 孤独受体	281

一、一类孤独受体	281
二、二类孤独受体	284
三、三类孤独受体	285
四、四类孤独受体	286
第二十二章 维甲类受体和维生素 D₃ 受体	287
第一节 维生素 D ₃ 受体和维甲类受体的结构与功能	287
第二节 受体对靶基因的转录调节	288
一、受体靶基因中的 HRE	288
二、受体与其他转录中介因子的相互作用	289
第三节 受体介导的维甲酸和维生素 D ₃ 的生理及病理作用	290
一、维甲酸的生理及病理作用	290
二、维生素 D ₃ 的生理及病理作用	292

下 篇 技 术 方 法 篇

第二十三章 受体结合实验	299
第一节 放射配基结合分析法的基本原理和几个具体问题	299
一、标记配基应具备的条件	300
二、结合配基与游离配基的分离方法	301
三、降低非特异结合的方法	303
四、选择适宜反应条件的方法	303
第二节 RLBA 实例	304
一、结合饱和实验、Scatchard 图和 Hill 图	304
二、动力学研究	309
三、结合竞争实验	310
第三节 常见受体放射性配基结合分析实验方法	311
一、 α_1 肾上腺素受体 (α_1 -AR) 的测定	311
二、 α_2 -肾上腺素受体 (α_2 -AR) 的测定	312
三、 β -肾上腺素受体 (β -AR) 的测定	313
四、M-乙酰胆碱能受体 (mAChR) 的测定	314
五、组胺 H ₁ 、H ₂ 受体的测定	314
六、多巴胺-1 受体 (D ₁ -R) 的测定	316
七、N-甲基-D-天冬氨酸 (NMDA) 受体的测定	316
八、前列腺素 E ₂ (PGE ₂) 受体的测定	316
九、雌激素受体的测定	317
十、绵羊肺组织中糖皮质激素受体的测定	318
十一、人血白细胞中糖皮质激素受体的测定	318
十二、白细胞介素-2 受体的测定	319
第二十四章 受体组织定位	321
第一节 放射自显影法	321

一、基本原理	321
二、操作方法	322
第二节 组织化学方法	324
一、基本原理及分类	324
二、利用受体-配基结合原理的受体定位方法	324
三、利用激素受体-单克隆抗体结合原理的受体定位方法	326
四、利用受体-激素-抗激素抗体相结合原理的激素受体定位方法	327
第三节 原位杂交	328
一、基本原理	329
二、探针	329
三、操作步骤	331
第二十五章 受体的增溶	333
第一节 受体增溶条件的选择	333
一、去垢剂选择的总原则	333
二、去垢剂种类的选择	334
三、去垢剂筛选条件的选择	336
第二节 已增溶受体的鉴定	336
一、受体分子量的鉴定	336
二、受体功能性鉴定	337
第三节 受体增溶的实例	337
一、毛地黄皂苷增溶 β -肾上腺素受体——G 蛋白偶联型受体增溶实例	338
二、Triton X-100 增溶 EGF 受体——酪氨酸激酶型受体增溶实例	339
三、CHAPS 增溶 GABA _A 受体——离子通道型受体增溶实例	339
第二十六章 受体的纯化	341
第一节 膜制剂的制备	341
第二节 蛋白酶抑制剂的选择	342
第三节 受体纯化的常用方法	343
一、层析技术	343
二、电泳技术	349
第四节 已纯化受体的浓缩	350
一、超滤浓缩	350
二、冷冻干燥法	351
第五节 单克隆抗体技术在受体研究中的应用	351
一、用单克隆抗体组成免疫亲和凝胶,以纯化增溶的抗体	351
二、单克隆抗体作为研究受体结构与功能的手段	352
第二十七章 受体分子特性的鉴定	354
第一节 受体蛋白含量测定	354
一、Folin-酚法 (Lowry 法)	354
二、考马斯亮蓝 G-250 法	355

三、紫外光谱法	356
四、荧光法	356
五、氨基酸分析法	357
第二节 受体蛋白质分析方法	358
一、纯度分析	358
二、分子量鉴定	358
三、等电点分析	359
四、肽谱分析	359
五、氨基酸序列分析	360
第三节 受体蛋白的结构分析和预测	360
一、受体序列结构分析的一般策略	361
二、同源检索和模式匹配	362
三、二级结构预测	362
四、结构域类型及其界定	363
五、序列分析的软件	364
第四节 蛋白质分析鉴定常用的技术方法	364
一、SDS-PAGE	364
二、免疫转印	368
三、等电聚焦 (Isoelectric focusing, IEF)	370
四、高效液相色谱 (HPLC)	371
五、毛细管电泳 (capillary electrophoresis, CE)	372
第二十八章 分子生物学在受体研究中的应用	375
第一节 重组 DNA 技术用于受体的克隆及结构功能的研究	375
一、cDNA 文库的建立	376
二、受体 cDNA 的筛选	376
三、受体 mRNA 的表达	376
四、微量受体的获取	378
五、受体分子结构的分析研究	378
六、受体的功能研究	378
第二节 转基因技术	380
一、常用方法	381
二、转基因整合与表达的检测	382
三、转基因技术在 G 蛋白偶联受体研究中的应用	383
第三节 反义核酸技术	385
第四节 受体基因敲除技术	386
一、基本操作	386
二、传统的基因打靶	387
三、组织特异性和诱导性基因敲除	388
四、影响基因敲除技术的因素	388