

# 信号转导

Signal Transduction

主编◎黄文林 朱孝峰

# 信号转导

主 编 黄文林 朱孝峰

副主编 王小宁 朱振宇 张晓实  
郑利民 姜文奇

编 委 王小宁 王军志 史泓浏 朱孝峰  
朱晋军 朱振宇 庄诗美 刘启才  
李 立 吴立志 吴江雪 肖 霞  
张 玲 张晓实 陈小君 周军民  
杨 静 林桐榆 郑利民 姜文奇  
赵 鹏 赵擎宇 郭 俊 黄文林  
黄必军 黄嘉凌 梁志慧 颜光美

人 民 卫 生 出 版 社

### 图书在版编目 (CIP) 数据

信号转导/黄文林等主编. —北京:  
人民卫生出版社, 2005. 6

ISBN 7-117-06803-5

I. 信… II. 黄… III. 生物医学工程-生物信息论  
IV. R318.04

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 053940 号

### 信 号 转 导

主 编: 黄文林 朱孝峰

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: <http://www.pmph.com>

E - mail: [pmph@pmph.com](mailto:pmph@pmph.com)

邮购电话: 010-67605754

印 刷: 北京铭成印刷有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 30.5

字 数: 930 千字

版 次: 2005 年 7 月第 1 版 2005 年 7 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-06803-5/R·6804

定 价: 72.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究  
(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

# 前言

信号转导是一个较新的学科，但发展迅速，已渗透到生命学科的不同领域，特别是与肿瘤学的关系日益密切。基于此，我们编写本书是为从事该领域的科技工作者以及生命学科的学生提供一本专业读物。但是由于编者水平所限，难免出现错误，同时由不同专业和研究背景的编者编写的章节风格有所不同，希望读者见谅。作者尽可能为读者提供以本领域的历史发展背景为基本素材的资料。

在编写过程中，我们尽可能收集到与本领域相关的研究资料以及近年来在肿瘤领域的最新研究与进展成果，进一步丰富了信号转导与肿瘤的相关知识，正如 19 世纪和 20 世纪生理学、药理学及细胞生物学的发展衍生出内分泌学与免疫学；内分泌学、分子生物学及分子免疫学又衍生出信号转导。由于 G-蛋白的发现，使物理名词“转导”始用于生物领域。

本书共由二十三章组成，前面的内容主要集中在激素、受体、第二信使，特别是在 cAMP 和信号途径等方面。在本书的下半部，主要描述生长因子、粘附分子，特别是分子的共价修饰，同时也对细胞凋亡、细胞周期与肿瘤、病毒致癌基因与信号转导进行了介绍。最后对信号转导抑制肿瘤治疗的主要研究领域做了简单的回顾。

我们多数编者都是初次接触信号转导这一新兴学科，希望能为读者提供有价值的参考资料，但效果与愿望常常存在差距。由于编者经验不足，编写过程中难免出现偏差，恳切希望各位同仁及同学能在使用过程中发现问题，并提出批评意见，以便我们积累经验，有利于本书的再版。

在本书的计划及编写过程中，得到了人民卫生出版社的大力支持；中山大学肿瘤防治中心的韩宏裕、王俊梅、檀卫平、刘然义、李鸿立以及中山大学生命科学院的张宴、罗菁、苏杭、李莲、何冕承担了大量的辅助工作；广州达博生物制品有限公司在本书的编写过程中给予了经费支持，在此一并致谢。

黄文林 朱孝峰

2005 年 7 月 5 日

# 目 录

|                   |    |
|-------------------|----|
| 第一章 细胞信号的概念       | 1  |
| 第一节 细胞信号的意义       | 1  |
| 第二节 细胞信号的物质基础     | 1  |
| 一、第一信使            | 1  |
| 二、受体              | 3  |
| 三、蛋白激酶            | 4  |
| 四、联结蛋白            | 4  |
| 五、G 蛋白            | 5  |
| 六、第二信使            | 5  |
| 第三节 信号转导的基本特征和网络化 | 5  |
| 一、信号转导的基本特征       | 5  |
| 二、信号转导的网络化        | 6  |
| 第四节 癌基因           | 7  |
| 一、肿瘤病毒与癌基因的发现     | 7  |
| 二、原癌基因的分类         | 8  |
| 三、原癌基因的活化         | 9  |
| 第五节 信号转导发展历史      | 9  |
| 第二章 细胞因子与生长因子     | 14 |
| 第一节 细胞因子          | 14 |
| 一、细胞因子的概念         | 14 |
| 二、细胞因子的来源         | 14 |
| 三、细胞因子的分类         | 14 |
| 四、细胞因子的共性         | 15 |
| 五、重要的细胞因子及其生物学效应  | 16 |
| 六、细胞因子与肿瘤的关系      | 17 |
| 第二节 生长因子          | 19 |
| 一、生长因子概述          | 19 |
| 二、常见的生长因子及其受体     | 19 |
| 三、生长因子与肿瘤         | 21 |
| 第三章 受体与配体相互作用     | 25 |
| 第一节 受体定义          | 25 |
| 第二节 受体的分类及基本结构    | 25 |
| 一、含离子通道的受体        | 25 |
| 二、G-蛋白耦联受体        | 26 |

|                                      |           |
|--------------------------------------|-----------|
| 三、具有酪氨酸激酶活性的受体 .....                 | 27        |
| 四、细胞内受体 .....                        | 27        |
| 第三节 受体-配体的识别结合 .....                 | 27        |
| 第四节 受体作用机理与信号转导 .....                | 28        |
| 一、G 蛋白耦联型受体及其信号转导 .....              | 28        |
| 二、单次跨膜受体及其信号转导 .....                 | 32        |
| 第五节 受体调节 .....                       | 38        |
| 一、受体调节的分类 .....                      | 38        |
| 二、受体调节机制 .....                       | 38        |
| 三、受体调节的意义 .....                      | 39        |
| 第六节 受体动力学 .....                      | 39        |
| 第七节 受体异常与疾病 .....                    | 43        |
| 一、遗传性受体病 .....                       | 43        |
| 二、自身免疫性受体病 .....                     | 44        |
| 三、继发性受体病 .....                       | 44        |
| 四、多个环节细胞信号转导的障碍与疾病 .....             | 45        |
| 第八节 信号转导为靶的疾病治疗 .....                | 46        |
| 一、针对激酶的药物 .....                      | 46        |
| 二、针对配基和受体的药物 .....                   | 47        |
| 三、调节信号转导的过程以治疗疾病 .....               | 48        |
| <b>第四章 信号通路中的接头和连接分子 .....</b>       | <b>50</b> |
| 第一节 没有酶活性的接头蛋白 .....                 | 51        |
| 一、信号转导通路中蛋白间的相互识别 .....              | 51        |
| 二、没有酶活性的接头蛋白 .....                   | 51        |
| 第二节 具有酶活性的接头蛋白 .....                 | 56        |
| 一、酪氨酸激酶 .....                        | 57        |
| 二、磷酸酪氨酸磷酸酶 .....                     | 59        |
| 第三节 Ras 蛋白 .....                     | 60        |
| 一、GDP/GTP 循环 .....                   | 61        |
| 二、Ras 信号通路 .....                     | 62        |
| <b>第五章 GTP 结合蛋白 .....</b>            | <b>70</b> |
| 第一节 引论 .....                         | 70        |
| 一、经典 G 蛋白 .....                      | 70        |
| 二、小分子量 G 蛋白 .....                    | 70        |
| 第二节 Ras 和 Rho 族蛋白简介 .....            | 71        |
| 一、基本组成 .....                         | 71        |
| 二、小分子量 G 蛋白的翻译后修饰 .....              | 71        |
| 三、小分子量 G 蛋白活性的开关控制 .....             | 72        |
| 第三节 Ras 信号通路及其对细胞生存、凋亡和细胞周期的调控 ..... | 73        |
| 一、Ras 蛋白的上游信号 .....                  | 73        |
| 二、Ras 的下游信号靶标 .....                  | 74        |
| 三、Ras 通路对细胞生存、凋亡和细胞周期的调控 .....       | 74        |

|                                               |     |
|-----------------------------------------------|-----|
| 第四节 Ras 信号通路紊乱与肿瘤 .....                       | 75  |
| 一、Ras 基因突变 .....                              | 75  |
| 二、GAP 缺失 .....                                | 75  |
| 三、生长因子受体活化 .....                              | 76  |
| 四、Ras 效应物的突变或扩增 .....                         | 76  |
| 第五节 Rho 通路 .....                              | 77  |
| 一、Rho 族蛋白信号通路 .....                           | 77  |
| 二、Rho 蛋白与细胞周期调节 .....                         | 78  |
| 三、Rho 族蛋白与细胞凋亡 .....                          | 79  |
| 第六节 Rho 通路与肿瘤的形成、侵袭和转移 .....                  | 79  |
| 一、Rho 信号通路异常与肿瘤形成 .....                       | 79  |
| 二、Rho 信号通路与肿瘤的浸润和转移 .....                     | 80  |
| 第七节 以 Ras 或 Rho 信号通路为靶标的抗肿瘤治疗 .....           | 81  |
| 一、以 Ras 信号通路为靶标的抗肿瘤治疗 .....                   | 81  |
| 二、以 Rho 族蛋白通路作为抗肿瘤药物的靶标 .....                 | 84  |
| 第八节 问题与展望 .....                               | 84  |
| <br>第六章 第二信使 .....                            | 87  |
| 第一节 第二信使系统概述 .....                            | 87  |
| 第二节 经典第二信使 (1) ——cAMP 信使系统 .....              | 87  |
| 一、cAMP 的发现及 AC 系统的基本组成 .....                  | 87  |
| 二、cAMP 系统的信息传递途径 .....                        | 89  |
| 三、细胞内 cAMP 的信使效应 .....                        | 89  |
| 四、胞内信使 cGMP 及其信号传递 .....                      | 90  |
| 第三节 经典第二信使 (2) ——肌醇磷脂信使系统 .....               | 90  |
| 一、IP <sub>3</sub> 和 DG 信使的发现 .....            | 91  |
| 二、IP <sub>3</sub> 和 DG 的代谢及其调节 .....          | 91  |
| 三、肌醇磷脂信使系统的信息传递途径 .....                       | 92  |
| 四、其他质膜磷脂代谢信号系统 .....                          | 93  |
| 第四节 经典第二信使 (3) ——Ca <sup>2+</sup> 及 CaM ..... | 93  |
| 一、Ca <sup>2+</sup> 信号的发现 .....                | 93  |
| 二、胞内 Ca <sup>2+</sup> 的分布及其浓度调节 .....         | 94  |
| 三、Ca <sup>2+</sup> 信号的时空组成 .....              | 94  |
| 四、Ca <sup>2+</sup> 信号的传递途径 .....              | 95  |
| 五、Ca <sup>2+</sup> /CaM 信使系统的细胞功能 .....       | 96  |
| 第五节 非经典第二信使系统 .....                           | 96  |
| 一、一氧化氮 .....                                  | 96  |
| 二、一氧化碳 .....                                  | 97  |
| 三、活性氧 .....                                   | 97  |
| 四、花生四稀酸代谢产物 .....                             | 98  |
| 第六节 细胞内信使系统的相互作用 .....                        | 100 |
| 一、cAMP 与肌醇磷脂信使途径 .....                        | 100 |
| 二、cGMP 和肌醇磷脂信使之间的关系 .....                     | 101 |
| 三、Ca <sup>2+</sup> 信号途径与肌醇磷脂信使途径之间的关系 .....   | 101 |

|                                            |     |
|--------------------------------------------|-----|
| 四、cAMP 与 $\text{Ca}^{2+}$ 信使途径 .....       | 101 |
| 第七节 第二信使系统和肿瘤 .....                        | 102 |
| 一、环核苷酸与细胞增殖及肿瘤的关系 .....                    | 102 |
| 二、 $\text{Ca}^{2+}$ /CaM 与细胞增殖及肿瘤的关系 ..... | 104 |
| 三、肌醇磷脂与细胞增殖及肿瘤的关系 .....                    | 105 |
| 第七章 共价修饰作用与信号转导 .....                      | 110 |
| 第一节 共价修饰 .....                             | 110 |
| 一、共价修饰作用的形式 .....                          | 110 |
| 二、共价修饰在信号转导中的作用 .....                      | 111 |
| 第二节 磷酸化与去磷酸化 .....                         | 111 |
| 一、磷酸化作用的组织结构 .....                         | 111 |
| 二、磷酸化和去磷酸化与酶活性调节 .....                     | 112 |
| 三、磷酸化和去磷酸化在肿瘤信号转导中的作用 .....                | 112 |
| 第三节 共价修饰的酶类 .....                          | 114 |
| 一、依赖于 cAMP 的蛋白激酶 .....                     | 114 |
| 二、依赖于 cGMP 的蛋白激酶 .....                     | 115 |
| 三、依赖于 $\text{Ca}^{2+}$ 的蛋白激酶 .....         | 118 |
| 四、磷酸化酶激酶 .....                             | 122 |
| 第四节 共价修饰的其他方式 .....                        | 125 |
| 一、腺苷酰化与去腺苷酰化 .....                         | 125 |
| 二、乙酰化与去乙酰化 .....                           | 127 |
| 三、甲基化与去甲基化 .....                           | 128 |
| 第八章 生长因子和细胞因子调控转录 .....                    | 132 |
| 第一节 生长因子和细胞因子调控的转录因子 .....                 | 132 |
| 一、AP-1 转录因子 .....                          | 132 |
| 二、CREB 转录因子 .....                          | 135 |
| 三、NF-AT 转录因子 .....                         | 136 |
| 四、NF- $\kappa$ B 与 I $\kappa$ B .....      | 138 |
| 五、GATA 转录因子 .....                          | 140 |
| 六、Smads .....                              | 141 |
| 七、STATs .....                              | 143 |
| 第二节 生长因子和细胞因子调控转录的机制 .....                 | 145 |
| 第三节 展望 .....                               | 147 |
| 第九章 受体酪氨酸激酶信号转导途径 .....                    | 151 |
| 第一节 酪氨酸激酶受体的结构与分类 .....                    | 151 |
| 一、酪氨酸激酶受体的基本结构 .....                       | 152 |
| 二、酪氨酸激酶受体的种类 .....                         | 152 |
| 三、FGFR 家族 .....                            | 155 |
| 四、血管内皮生长因子受体 .....                         | 156 |
| 五、胰岛素受体家族 .....                            | 157 |
| 六、Trk 受体 .....                             | 157 |

|                                     |            |
|-------------------------------------|------------|
| 七、Tie 受体 .....                      | 158        |
| 第二节 受体酪氨酸激酶活性调控 .....               | 158        |
| 一、受体对配体的识别与结合 .....                 | 158        |
| 二、受体的激活过程 .....                     | 158        |
| 三、受体酪氨酸激酶信息传递 .....                 | 159        |
| 四、受体的内化调节 .....                     | 160        |
| 五、酪氨酸磷酸酶 .....                      | 162        |
| 第三节 酪氨酸激酶受体与肿瘤的关系 .....             | 162        |
| 一、酪氨酸激酶受体激活与肿瘤形成 .....              | 162        |
| 二、酪氨酸激酶受体与肿瘤转移 .....                | 163        |
| 三、酪氨酸激酶受体与肿瘤血管生成 .....              | 163        |
| 四、酪氨酸激酶受体与肿瘤预后关系 .....              | 163        |
| 五、酪氨酸激酶受体与肿瘤化疗敏感性 .....             | 164        |
| <b>第十章 非受体酪氨酸激酶信号途径 .....</b>       | <b>169</b> |
| 第一节 Src 非受体酪氨酸激酶信号途径 .....          | 169        |
| 一、Src 酪氨酸激酶的结构 .....                | 170        |
| 二、在肿瘤中 Src 激活的调节 .....              | 170        |
| 三、Src 酪氨酸激酶功能与肿瘤的关系 .....           | 172        |
| 四、问题与展望 .....                       | 176        |
| 第二节 Bcr/Abl 非受体酪氨酸激酶信号转导途径 .....    | 176        |
| 一、原癌基因 Abl 的表达、激活调节和功能 .....        | 177        |
| 二、Bcr/Abl 结构域 .....                 | 178        |
| 三、Bcr/Abl 的功能 .....                 | 178        |
| 四、Bcr/abl 与肿瘤的关系 .....              | 182        |
| 第三节 JAK-STAT 信号转导通路 .....           | 182        |
| 一、JAK-STAT 信号途径 .....               | 183        |
| 二、JAK 非受体酪氨酸激酶家族 .....              | 183        |
| 三、STAT 蛋白 .....                     | 185        |
| 四、激活 JAK/STAT 的细胞因子受体和生长因子受体 .....  | 192        |
| 五、JAK/STAT 信号通路的调控 .....            | 194        |
| 六、STAT 蛋白与肿瘤的形成 .....               | 196        |
| 七、结论 .....                          | 199        |
| <b>第十一章 受体耦联丝氨酸/苏氨酸激酶信号转导 .....</b> | <b>203</b> |
| 第一节 概述 .....                        | 203        |
| 第二节 丝氨酸/苏氨酸激酶受体信号转导途径的信号分子 .....    | 203        |
| 一、TGF- $\beta$ 超家族组成及结构特点 .....     | 203        |
| 二、TGF- $\beta$ 受体超家族 .....          | 204        |
| 三、受体下游信号转导分子-Smad 蛋白 .....          | 206        |
| 第三节 TGF- $\beta$ /Smad 信号转导 .....   | 208        |
| 一、TGF- $\beta$ 家族信号的跨膜转导 .....      | 208        |
| 二、TGF- $\beta$ 家族的细胞浆内信号转导 .....    | 209        |
| 三、TGF- $\beta$ 家族的细胞核内信号转导 .....    | 209        |

|      |                                  |     |
|------|----------------------------------|-----|
| 第四节  | TGF- $\beta$ /Smad 信号通路的调节       | 210 |
| 一、   | 配体的调节                            | 210 |
| 二、   | 受体活性的调节                          | 211 |
| 三、   | Smad 蛋白与受体相互作用的调节                | 211 |
| 四、   | I-Smad 的负反馈调节                    | 211 |
| 五、   | Smad2 蛋白的降解和清除                   | 211 |
| 六、   | Smad 在核内的转录调节因子                  | 212 |
| 第五节  | TGF- $\beta$ /Smad 信号转导通路与肿瘤     | 212 |
| 一、   | TGF- $\beta$ 异常与肿瘤               | 212 |
| 二、   | T $\beta$ R 异常与肿瘤                | 213 |
| 三、   | Smad 基因突变与肿瘤                     | 214 |
| 四、   | 下游效应子基因变异与肿瘤                     | 215 |
| 第六节  | 问题与展望                            | 215 |
| <br> |                                  |     |
| 第十二章 | 磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K)-AKT 通路与肿瘤      | 219 |
| 第一节  | 引论                               | 219 |
| 第二节  | PI3K 的活性调控与 PIP <sub>3</sub> 磷脂酶 | 220 |
| 一、   | PI3K 家族的构成                       | 220 |
| 二、   | PI3K 的活化机制                       | 220 |
| 三、   | PI3K 的主要功能和下游信号                  | 221 |
| 四、   | PIP <sub>3</sub> 磷酸酶             | 221 |
| 第三节  | AKT 通路                           | 222 |
| 一、   | AKT 蛋白的结构特征和调节机制                 | 222 |
| 二、   | AKT 对细胞生存和抗凋亡的调控机制               | 223 |
| 三、   | AKT 对细胞周期驱动的调控机制                 | 226 |
| 四、   | AKT 对血管生成和细胞耐受低氧或营养缺乏的作用         | 228 |
| 五、   | AKT 在影响肿瘤发生过程中的其它作用              | 228 |
| 第四节  | 依赖于 PI3K 而非 AKT 的信号通路            | 229 |
| 第五节  | PI3K-AKT 通路失控与人体肿瘤               | 229 |
| 一、   | 基因扩增                             | 229 |
| 二、   | PI3K 上游调节物的激活                    | 230 |
| 三、   | PIP <sub>3</sub> 磷酸酶             | 230 |
| 第六节  | PI3K-AKT 通路与肿瘤发生: 来自转基因动物的证据     | 230 |
| 第七节  | 问题与展望                            | 231 |
| <br> |                                  |     |
| 第十三章 | 粘附分子信号途径                         | 234 |
| 第一节  | 粘附分子的基本特点                        | 234 |
| 一、   | 对细胞粘附现象的认识                       | 234 |
| 二、   | 粘附分子的定义和分类                       | 235 |
| 三、   | 细胞表面粘附分子与表达                      | 235 |
| 四、   | 粘附作用与细胞间信号转导                     | 236 |
| 五、   | 粘附分子在机体中所起的作用                    | 237 |
| 六、   | 粘附分子与肿瘤的关系                       | 239 |
| 七、   | 可溶性粘附分子                          | 240 |

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| 第二节 整合素超家族               | 241 |
| 一、整合素家族的分子结构特点           | 241 |
| 二、整合素家族的组成分类             | 242 |
| 三、整合素分子对配体的识别            | 243 |
| 四、整合素的信号转导机制             | 244 |
| 五、整合素与细胞内信号的相互调节机制       | 245 |
| 六、整合素控制细胞凋亡的机制           | 245 |
| 七、整合素分子与肿瘤浸润和转移          | 246 |
| 八、整合素分子与肿瘤的诊断            | 246 |
| 第三节 选择素家族粘附分子            | 247 |
| 一、选择素分子的基本结构和家族组成        | 248 |
| 二、选择素分子的表达与作用            | 248 |
| 三、选择素分子对配体的识别            | 249 |
| 四、选择素介导的信号转导             | 249 |
| 五、选择素在肿瘤转移过程中的作用         | 249 |
| 六、可溶性选择素粘附分子的作用          | 250 |
| 第四节 免疫球蛋白超家族             | 251 |
| 一、免疫球蛋白超家族的组成和特点         | 251 |
| 二、免疫球蛋白超家族在肿瘤转移过程中的作用    | 252 |
| 第五节 钙离子依赖的粘附分子家族         | 252 |
| 一、钙粘素家族的组成、分布和分子结构       | 252 |
| 二、钙粘素对配体的识别及信号途径         | 253 |
| 三、钙粘素与肿瘤转移和浸润的关系         | 254 |
| 第六节 其它未归类的粘附分子           | 255 |
| 一、CD44 家族的结构特点           | 255 |
| 二、CD44 的信号转导与细胞生长        | 256 |
| 三、CD44 粘附分子对肿瘤转移的影响      | 257 |
| <b>第十四章 核受体信号转导</b>      | 259 |
| 第一节 核受体超家族               | 260 |
| 一、分类                     | 260 |
| 二、功能域结构                  | 261 |
| 三、激素反应元件                 | 262 |
| 四、单体、同型二聚体和异二聚体          | 263 |
| 第二节 反式激活和反式抑制            | 265 |
| 一、正性反应元件与负性反应元件          | 265 |
| 二、转录拮抗机制及其与其它信号转导途径的“干扰” | 265 |
| 第三节 与受体相互作用的蛋白           | 266 |
| 一、与普通转录因子相互作用            | 266 |
| 二、与序列特异性转录因子相互作用         | 267 |
| 三、与辅激活因子和辅抑制因子相互作用       | 267 |
| 第四节 核受体辅激活因子             | 267 |
| 一、核受体的 AF-2 区            | 267 |
| 二、辅激活因子家族分类              | 267 |

|                                          |            |
|------------------------------------------|------------|
| 三、辅整合因子.....                             | 269        |
| 四、LXXLL 基序 .....                         | 270        |
| 五、辅激活因子对 AF-1 的作用及其它与配体无关的活性 .....       | 271        |
| 第五节 核受体辅抑制因子.....                        | 271        |
| 一、维甲酸受体和甲状腺素受体的辅抑制因子.....                | 271        |
| 二、其它辅抑制因子.....                           | 273        |
| 第六节 辅激活因子与辅抑制因子的生理学作用.....               | 273        |
| 一、调节因子基因失常 .....                         | 273        |
| 二、激活因子和辅抑制因子与临床疾病的关系 .....               | 274        |
| 第七节 核受体与染色体.....                         | 274        |
| 一、乙酰化与去乙酰化.....                          | 274        |
| 二、其它染色质修饰方式.....                         | 277        |
| 三、染色质重塑.....                             | 277        |
| 第八节 人固醇类激素受体.....                        | 278        |
| 一、人固醇类激素受体 (hSHR) 的特点与结构 .....           | 278        |
| 二、hSHR 信号转导途径的调控 .....                   | 278        |
| 三、雌激素受体生物学研究进展.....                      | 279        |
| 第九节 非固醇类激素核受体.....                       | 280        |
| 一、甲状腺激素受体.....                           | 280        |
| 二、维甲酸和类维生素 A 受体 (RAR 和 RXR) 的结构与功能 ..... | 281        |
| 第十节 核受体的基因组外作用.....                      | 283        |
| 一、基因组作用与非基因组作用.....                      | 284        |
| 二、介导非基因组作用的受体.....                       | 284        |
| 三、固醇类激素作用途径间的相互影响.....                   | 287        |
| 四、结论和展望.....                             | 288        |
| <b>第十五章 Wnt 信号转导 .....</b>               | <b>292</b> |
| 第一节 Wnt 信号分子 .....                       | 292        |
| 一、Wnt 基因.....                            | 292        |
| 二、Frizzled 蛋白 .....                      | 292        |
| 三、APC 基因 .....                           | 293        |
| 四、 $\beta$ -连环素 .....                    | 293        |
| 五、钙粘蛋白 .....                             | 294        |
| 第二节 Wnt 信号途径 .....                       | 295        |
| 一、Wnt 信号通路途径 .....                       | 295        |
| 二、Wnt 信号的调控 .....                        | 296        |
| 第三节 Wnt 信号与肿瘤 .....                      | 297        |
| 一、Wnt 信号异常与肿瘤发生 .....                    | 297        |
| 二、APC 与肿瘤 .....                          | 298        |
| 三、 $\beta$ -连环素与肿瘤 .....                 | 299        |
| 四、钙粘蛋白与肿瘤.....                           | 300        |
| <b>第十六章 MAPKs 信号转导通路 .....</b>           | <b>304</b> |
| 第一节 MAPKs 分类与结构 .....                    | 304        |

|                              |            |
|------------------------------|------------|
| 一、MAPK 的蛋白结构 .....           | 306        |
| 二、MAPKs 信号转导通路中的对接机制 .....   | 307        |
| 三、MAPK 结构与功能的关系 .....        | 309        |
| 第二节 ERK 信号转导通路 .....         | 309        |
| 一、ERK 通路的激活 .....            | 310        |
| 二、MAPKKKs 与 MAPKKs .....     | 311        |
| 三、ERK 蛋白激酶的底物 .....          | 313        |
| 四、摄取底物和激活物: ERK 的对接位点 .....  | 315        |
| 第三节 JNK 信号转导通路 .....         | 315        |
| 一、MAPKKKs 和 MAPKKs .....     | 318        |
| 二、JNK MAPK 活化机制 .....        | 319        |
| 三、JNK 蛋白激酶的底物 .....          | 320        |
| 四、JNK 信号转导通路的生物学功能 .....     | 321        |
| 第四节 p38 MAPK 信号转导通路 .....    | 322        |
| 一、MAPKKKs 和 MAPKKs .....     | 323        |
| 二、p38 的底物 .....              | 325        |
| 三、p38 信号转导通路的生物学功能 .....     | 326        |
| 第五节 BMK1 信号通路 .....          | 327        |
| 第六节 MAPKs 信号转导与肿瘤 .....      | 328        |
| 一、MAPKs 与肿瘤发生 .....          | 328        |
| 二、JNK 信号转导通路与肿瘤发生 .....      | 329        |
| 三、p38 信号转导通路与肿瘤发生 .....      | 330        |
| 四、MAPKs 与肿瘤转移 .....          | 330        |
| 第七节 MAPK 信号转导通路功能的特异性 .....  | 332        |
| 一、信号的整合及其特异性 .....           | 332        |
| 二、交互式作用网络 .....              | 333        |
| 三、信号转导复合物 .....              | 333        |
| 四、底物特异性 .....                | 333        |
| 第八节 MAPKs 信号转导通路抑制剂的研究 ..... | 334        |
| 一、法尼基转移酶抑制剂 .....            | 334        |
| 二、Raf 蛋白激酶抑制剂 .....          | 335        |
| 三、MEK 抑制剂 .....              | 336        |
| 四、MAPK 抑制剂 .....             | 337        |
| <b>第十七章 细胞凋亡信号途径</b> .....   | <b>342</b> |
| 第一节 细胞凋亡的特点及其意义 .....        | 342        |
| 一、细胞凋亡的基本特征 .....            | 342        |
| 二、细胞凋亡的检测方法 .....            | 343        |
| 三、细胞凋亡的生物学意义 .....           | 345        |
| 四、细胞凋亡与其它生命活动的关系 .....       | 345        |
| 第二节 细胞凋亡调控因子 .....           | 346        |
| 一、Caspase 酶系 .....           | 346        |
| 二、Bcl-2 家族 .....             | 349        |
| 三、线粒体产物 .....                | 352        |

|                                 |            |
|---------------------------------|------------|
| 四、死亡受体·····                     | 353        |
| 五、IAP 家族蛋白·····                 | 356        |
| 第三节 细胞凋亡与肿瘤发生·····              | 358        |
| 一、Bcl-2 家族蛋白表达异常·····           | 358        |
| 二、p53 蛋白功能丧失·····               | 359        |
| 三、IAP 过度表达·····                 | 359        |
| 第四节 细胞凋亡与肿瘤治疗·····              | 359        |
| 一、细胞凋亡与肿瘤耐药·····                | 359        |
| 二、细胞凋亡与肿瘤治疗·····                | 360        |
| <b>第十八章 细胞周期调控信号途径·····</b>     | <b>364</b> |
| 第一节 概述·····                     | 364        |
| 第二节 细胞周期驱动的分子基础——CDKs 及其调控····· | 366        |
| 一、Cyclins 是 CDKs 的活化亚单位·····    | 366        |
| 二、CDKs 的磷酸化与去磷酸化·····           | 368        |
| 三、CDKs 抑制蛋白·····                | 369        |
| 四、蛋白质水解对细胞周期的调控作用·····          | 369        |
| 第三节 细胞周期的调控机制·····              | 370        |
| 一、细胞周期限制点·····                  | 370        |
| 二、细胞周期检查点·····                  | 372        |
| 第四节 细胞周期与肿瘤发生·····              | 373        |
| 一、细胞周期限制点的破坏·····               | 374        |
| 二、细胞周期检查点的破坏·····               | 374        |
| 第五节 细胞周期与肿瘤治疗·····              | 375        |
| 一、细胞周期介导的肿瘤耐药·····              | 375        |
| 二、细胞周期作为肿瘤治疗的靶标·····            | 376        |
| <b>第十九章 细胞转化与信号转导·····</b>      | <b>380</b> |
| 第一节 细胞转化与肿瘤·····                | 380        |
| 一、原癌基因·····                     | 380        |
| 二、肿瘤抑制基因·····                   | 384        |
| 第二节 病毒引起的细胞转化·····              | 387        |
| 一、DNA 病毒·····                   | 387        |
| 二、RNA 病毒·····                   | 390        |
| 第三节 与细胞转化有关的信号转导途径·····         | 392        |
| <b>第二十章 病毒致癌基因与信号转导·····</b>    | <b>399</b> |
| 第一节 癌基因的分类·····                 | 400        |
| 一、酪氨酸激酶家族·····                  | 400        |
| 二、具有其它激酶活性的癌基因产物·····           | 400        |
| 三、具有 GTP 酶活性的癌基因产物·····         | 400        |
| 四、与生长因子相关的癌基因产物·····            | 401        |
| 五、与生长因子受体相关的癌基因产物·····          | 401        |
| 六、癌基因产物为核蛋白·····                | 401        |

|                             |     |
|-----------------------------|-----|
| 第二节 原癌基因的活化                 | 402 |
| 一、点突变                       | 402 |
| 二、基因表达水平改变                  | 402 |
| 三、基因扩增                      | 402 |
| 四、染色体易位                     | 402 |
| 五、DNA 甲基化                   | 403 |
| 第三节 EBV 的信号转导机制             | 403 |
| 一、LMP1 的信号通路                | 404 |
| 二、LMP2 的信号通路                | 406 |
| 三、BZLF1 表达产物 Z 蛋白作用的信号转导    | 410 |
| 第四节 HPV 与宫颈癌发生过程中的信号转导      | 410 |
| 一、HPV 结构                    | 411 |
| 二、HPV 与宫颈癌发生相关性             | 412 |
| 三、HPV 的致癌机理                 | 412 |
| <b>第二十一章 血管生成与信号转导</b>      | 418 |
| 第一节 血管生成因子                  | 418 |
| 一、特异性作用因子                   | 418 |
| 二、非特异性作用因子                  | 422 |
| 三、基质金属蛋白酶                   | 425 |
| 第二节 血管生成抑制因子                | 425 |
| 一、大分子蛋白前体酶解片段               | 426 |
| 二、细胞因子                      | 430 |
| 三、丝氨酸蛋白酶抑制剂                 | 430 |
| 四、组织金属蛋白酶抑制剂                | 431 |
| 五、含 TSP I 型重复模序的血管生成抑制因子    | 431 |
| 六、血管生成素-2                   | 433 |
| 七、抑癌基因                      | 433 |
| 第三节 抗血管生成疗法在肿瘤治疗中的应用        | 434 |
| 一、血管生成抑制剂在肿瘤治疗中的应用          | 434 |
| 二、内源性血管生成抑制因子在肿瘤治疗中的应用      | 435 |
| 三、抗血管生成疗法的发展趋向              | 435 |
| <b>第二十二章 Notch 信号转导通路</b>   | 439 |
| 第一节 Notch 信号通路的基本结构         | 439 |
| 一、Notch 信号通路的活化             | 440 |
| 二、NICD 调节基因转录的机制            | 441 |
| 三、Notch 通路的调节               | 441 |
| 第二节 Notch 信号通路 with 免疫      | 442 |
| 一、Notch 信号对早期造血的调节          | 442 |
| 二、Notch 信号对早期 B/T 淋巴细胞特化的调节 | 442 |
| 三、Notch 信号对淋巴细胞亚群的调节        | 443 |
| 四、Notch 对外周免疫耐受的调节作用        | 444 |
| 第三节 Notch 信号通路 with 肿瘤      | 445 |

|                                           |     |
|-------------------------------------------|-----|
| 一、Notch 作为癌基因的证据 .....                    | 445 |
| 二、Notch 与血液肿瘤 .....                       | 446 |
| 三、Notch 与上皮性肿瘤 .....                      | 446 |
| 四、Notch 通路作为治疗靶点的可能性 .....                | 446 |
| <b>第二十三章 信号转导抑制剂与肿瘤治疗</b> .....           | 449 |
| 第一节 靶向受体酪氨酸激酶信号转导途径抑制剂 .....              | 449 |
| 一、抗酪氨酸激酶受体抗体 .....                        | 450 |
| 二、受体酪氨酸激酶抑制剂 .....                        | 451 |
| 三、法尼基转移酶抑制剂 .....                         | 453 |
| 四、MAPK 抑制剂 .....                          | 454 |
| 五、PI3K 抑制剂 .....                          | 455 |
| 六、mTOR 抑制剂 .....                          | 455 |
| 第二节 非受体酪氨酸激酶抑制剂 .....                     | 455 |
| 一、Src 酪氨酸激酶抑制剂 .....                      | 455 |
| 二、Abl 酪氨酸激酶抑制剂 .....                      | 456 |
| 第三节 蛋白激酶 C 抑制剂 .....                      | 456 |
| 第四节 细胞周期蛋白激酶抑制剂 .....                     | 457 |
| 一、细胞周期蛋白激酶-2 抑制剂 Flavopiridol .....       | 457 |
| 二、其他 Cyclins/CDKs 抑制剂 .....               | 459 |
| 第五节 抗血管生成抑制剂 .....                        | 460 |
| 一、O-(氯乙酰-氨甲酰基) 烟曲霉醇 .....                 | 460 |
| 二、抗 VEGF 或 VEGFR 抗体及 VEGFR 酪氨酸激酶抑制剂 ..... | 461 |
| 三、金属蛋白酶抑制剂 .....                          | 461 |
| 四、血管抑素和内皮抑素 .....                         | 461 |
| 五、Squalamine .....                        | 462 |
| 六、血小板因子-4 .....                           | 462 |
| 七、羧氨三唑 .....                              | 462 |
| 第六节 问题与展望 .....                           | 463 |
| <b>中文索引</b> .....                         | 466 |
| <b>英文索引</b> .....                         | 469 |

# 第一章

## 细胞信号的概念

### 第一节 细胞信号的意义

生物体是由一群具有特殊结构与功能的细胞组成的复杂有机体，其内的大分子、细胞器、细胞、组织和器官在空间上是相互隔离的，且大多数细胞不与外界环境直接接触，因此多细胞生物对外界的刺激（包括物理、化学、生物因素），需要细胞间复杂的信号转导系统来传递，从而调控机体内每个功能各异细胞的新陈代谢和行为，以保证整体生命活动的正常进行。可以说，所有重要的生命现象都与细胞内信号转导有关。细胞信号转导通常是指细胞通过细胞表面（或胞内）受体接受外界信号，通过系统级联传递机制，将胞外信号转导为胞内信号，最终引起细胞生理反应或诱导特定基因的表达，引起细胞的应答反应，这种特定的反应系统称之为细胞信号通路。

生物体细胞之间的信号传递可通过相邻细胞的直接接触或细胞之间的间隙连接来实现，但更重要的则是通过细胞分泌各种化学物质来调节自身和其他细胞的代谢和功能。从各种信号刺激所导致的细胞行为及功能的实现，信号转导参与所有的细胞生命活动：①细胞代谢——使细胞摄入并代谢营养物质，提供细胞生命活动所需要的能量；②细胞分裂——使与DNA复制相关的基因表达，调节细胞周期，使细胞进入分裂和增殖阶段；③细胞分化——使细胞内的遗传程序有选择地表达，从而使细胞最终不可逆地分化成为有特定功能的成熟细胞；④细胞功能活动——使细胞能够进行正常的功能活动，例如，细胞释放神经递质或化学介质，肌肉细胞收缩或者舒张，细胞骨架的形成等等；⑤细胞死亡——这是细胞生命周期中的最终事件，在一些情况下，为了维护多细胞生物的整体利益，为了维护生物种系的最高利益，就在局部范围内和一定数量上发生细胞的利他性自杀死亡！

细胞随时都在接受如此多样的信号，它必须对这些信号进行汇集、分析、整理、归纳等工作，并且及时作出最有利于细胞生存和发展的反应，才使各个细胞或者多细胞生物能够与周围环境之间保持高度的协调与统一，对生命过程进行有效的调控，使各种生命现象呈现多样化。

基因变异、感染及其他伤害可以导致信号转导过程异常，例如：信号转导分子的基因突变或表达调控失常、毒素抑制信号转导分子的功能等等，导致细胞对外界信号反应的失控，有的信号转导分子的活性会受到抑制，有的则持续处于活化状态，从而使细胞失去对环境的适应及应变能力，产生疾病。许多疾病的发生和发展与细胞信号转导异常都有直接或间接的关系。

### 第二节 细胞信号的物质基础

#### 一、第一信使

生物体内结合并激活受体的细胞外配体包括激素、神经递质、细胞因子、淋巴因子、生长因子和化学诱导剂等物质，通常统称为第一信使，也可称为细胞外因子。按第一信使的特点和作用机制大致可分