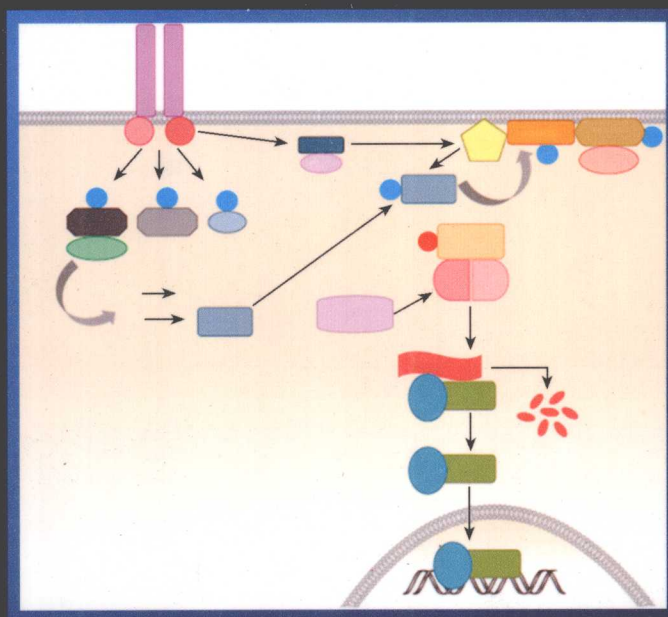


信号转导与疾病

Signal Transduction and Diseases

第2版

主 编 黄文林 朱孝峰



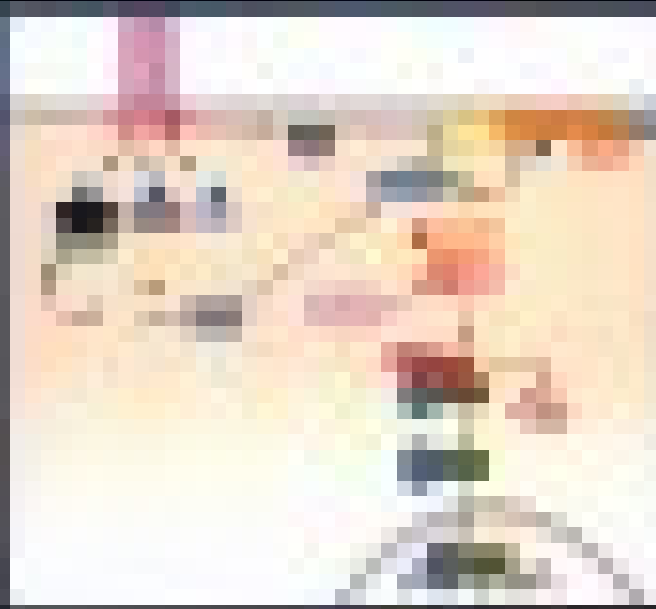
人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

信号转导与疾病

Signal Transduction and Disease

周志彬

主编 周志彬 副主编



科学出版社

信号转导与疾病

Signal Transduction and Diseases

第2版

主 编 黄文林 朱孝峰

副主编 张晓实 吴江雪 郑利民

编 委 (按姓氏笔画排序)

邓 蓉	史泓浏	朱孝峰	朱晋军
朱振宇	庄诗美	刘启才	李 立
李丹丹	杨 静	肖 霞	吴立志
吴江雪	张晓实	周军民	郑利民
赵 鹏	赵擎宇	黄文林	黄必军
黄嘉凌	梁志慧		

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

信号转导与疾病/黄文林等主编. —2 版. —北京:
人民卫生出版社, 2012. 5

ISBN 978-7-117-15516-8

I. ①信… II. ①黄… III. ①细胞-信号-转导-研
究 IV. ①Q735

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 022948 号

门户网: www.pmph.com	出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com	护士、医师、药师、中医 师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

信号转导与疾病

第 2 版

主 编: 黄文林 朱孝峰

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

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: 33

字 数: 1041 千字

版 次: 2005 年 7 月第 1 版 2012 年 5 月第 2 版第 2 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-15516-8/R · 15517

定 价: 98.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

第2版前言

本书第1版于2005年7月出版,已经历了6年历程,获得了活跃在第一线的教师及相关领域研究人员和学生的赞扬。在这期间肿瘤信号转导研究日新月异,新的信号途径及转导机制也被发现。

为了更好地组织该书的再版,吸纳新发现和新技术,我们在原有结构基础上对每个章节的内容进行了更新,增加了一些新内容,以此为读者提供一些新的进展。

信号转导是在微观环境基础上的分子间对话网络。范围涉及自然界物质生命过程的每一个环节,贯通物种产生、发育、衰老、疾病及死亡的全过程。信号转导是一个全新的学科,与其他学科相互渗透,发展非常迅速。本书由二十四章组成,重点介绍激素、受体、第二信使及核受体信号通路,同时介绍生长因子、共价修饰、细胞周期与肿瘤发生的抑癌及原癌基因信号通路。

本书的出版标志着我国在该领域有一大批活跃的科学技术人员,他们对第1版的编写提出了宝贵的意见。这次再版在保留了第1版内容的基础上,增加了“NF- κ B 信号转导”一章,同时对第1版中出现的错误进行了更正。在该书的编写过程中得到沈钰医生和张宵旦博士对编写工作的支持,对此一并表示感谢。

由于编者水平有限,错误在所难免,欢迎读者提出宝贵的意见,以便我们再版时改进。

黄文林

2011年8月于中山大学

第1版前言

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”开始用于生物领域。

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、黏附分子,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 细胞信号转导的概念	1
第一节 细胞信号的意义	1
第二节 细胞信号的物质基础	2
一、第一信使	2
二、受体	3
三、蛋白激酶	4
四、连接蛋白	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	8
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 受体的定义	25
第二节 受体的分类及其基本结构	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	37
一、受体调节的分类	37
二、受体调节的机制	37
三、受体调节的意义	38
第六节 受体动力学	38
第七节 受体异常与疾病	41
一、遗传性受体病	42
二、自身免疫性受体病	42
三、继发性受体病	43
四、多个环节细胞信号转导的障碍与疾病	43
第八节 信号转导为药靶的疾病治疗	44
一、针对激酶的药物	44
二、针对配基和受体的药物	46
三、调节信号转导过程以治疗疾病	46
 第四章 信号通路中的接头和连接分子	49
第一节 没有酶活性的接头蛋白	50
一、信号转导通路中蛋白间的相互识别	50
二、没有酶活性的接头蛋白	50
第二节 具有酶活性的接头蛋白	55
一、酪氨酸激酶	55
二、磷酸酪氨酸磷酸酶	57
第三节 Ras 蛋白	58
一、GDP/GTP 循环	59
二、Ras 信号通路	61
 第五章 GTP 结合蛋白	68
第一节 经典 G 蛋白及小分子量 G 蛋白	68
一、经典 G 蛋白	68
二、小分子量 G 蛋白	68
第二节 Ras 和 Rho 族蛋白简介	69
一、基本组成	69
二、小分子量 G 蛋白的翻译后修饰	69
三、小分子量 G 蛋白活性的开关控制	69
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	70
一、Ras 蛋白的上游信号	71
二、Ras 蛋白的下游信号	71
三、Ras 通路对细胞生存、凋亡和细胞周期的调控	72

第四节 Ras 信号通路紊乱与肿瘤	73
一、Ras 基因突变	73
二、GAP 缺失	73
三、生长因子受体活化	73
四、Ras 效应物的突变或扩增	73
第五节 Rho 通路	74
一、Rho 族蛋白信号通路	74
二、Rho 蛋白与细胞周期调节	75
三、Rho 族蛋白与细胞凋亡	76
第六节 Rho 通路与肿瘤的形成、侵袭和转移	77
一、Rho 信号通路异常与肿瘤形成	77
二、Rho 信号通路与肿瘤的浸润和转移	77
第七节 以 Ras 或 Rho 信号通路为靶标的抗肿瘤治疗	79
一、以 Ras 信号通路为靶标的抗肿瘤治疗	79
二、以 Rho 族蛋白通路作为抗肿瘤药物的靶标	81
第八节 问题与展望	81
 第六章 第二信使	84
第一节 第二信使系统概述	84
第二节 经典第二信使(1)——cAMP 信使系统	85
一、cAMP 的发现及 AC 系统的基本组成	85
二、cAMP 系统的信息传递途径	86
三、细胞内 cAMP 的信使效应	87
四、胞内信使 cGMP 及其信号传递	87
第三节 经典第二信使(2)——肌醇磷脂信使系统	88
一、IP ₃ 和 DG 信使的发现	88
二、IP ₃ 和 DG 的代谢及其调节	88
三、肌醇磷脂信使系统的信息传递途径	89
四、其他质膜磷脂代谢信号系统	90
第四节 经典第二信使(3)——Ca ²⁺ 及 CaM	90
一、Ca ²⁺ 信号的发现	90
二、胞内 Ca ²⁺ 的分布及其浓度调节	91
三、Ca ²⁺ 信号的时空组成	91
四、Ca ²⁺ 信号的传递途径	92
五、Ca ²⁺ /CaM 信使系统的细胞功能	93
第五节 非经典第二信使系统	93
一、一氧化氮	93
二、一氧化碳	93
三、活性氧	94
四、花生四烯酸代谢产物	95
第六节 细胞内信使系统的相互作用	97
一、cAMP 与肌醇磷脂信使途径	97
二、cGMP 和肌醇磷脂信使之间的关系	97
三、Ca ²⁺ 信号途径与肌醇磷脂信使途径之间的关系	97

四、cAMP 与 Ca^{2+} 信使途径	97
第七节 第二信使系统和肿瘤	98
一、环核苷酸与细胞增殖及肿瘤的关系	99
二、 Ca^{2+} /CaM 与细胞增殖及肿瘤的关系	100
三、肌醇磷脂与细胞增殖及肿瘤的关系	101
第七章 共价修饰作用与信号转导	106
第一节 共价修饰	106
一、共价修饰作用的形式	106
二、共价修饰在信号转导中的作用	106
第二节 磷酸化与去磷酸化	107
一、磷酸化作用的组织结构	107
二、磷酸化和去磷酸化与酶活性调节	108
三、磷酸化和去磷酸化在肿瘤信号转导中的作用	108
第三节 共价修饰的酶类	110
一、依赖于 cAMP 的蛋白激酶	111
二、依赖于 cGMP 的蛋白激酶	112
三、依赖于 Ca^{2+} 的蛋白激酶	114
四、磷酸化酶激酶	118
第四节 共价修饰的其他方式	122
一、腺苷酰化与去腺苷酰化	122
二、乙酰化与去乙酰化	123
三、甲基化与去甲基化	124
第八章 生长因子和细胞因子调控转录	130
第一节 生长因子和细胞因子调控的转录因子	130
一、AP-1 转录因子	130
二、CREB 转录因子	133
三、NF-AT 转录因子	134
四、NF- κ B 与 I κ B	136
五、GATA 转录因子	138
六、Smads	139
七、STATs	141
第二节 生长因子和细胞因子调控转录的机制	143
第三节 展望	144
第九章 受体酪氨酸激酶信号转导途径	148
第一节 酪氨酸激酶受体的结构与分类	148
一、酪氨酸激酶受体的基本结构	149
二、酪氨酸激酶受体的种类	149
第二节 受体酪氨酸激酶活性调控	156
一、受体对配体的识别与结合	156
二、受体的激活过程	156
三、激活后的受体酪氨酸激酶如何传递其信息	157

四、受体的内化调节	157
五、酪氨酸磷酸酶	160
第三节 酪氨酸激酶受体与肿瘤的关系	160
一、酪氨酸激酶受体激活与肿瘤形成	160
二、酪氨酸激酶受体与肿瘤转移	160
三、酪氨酸激酶受体与肿瘤血管生成	161
第十章 非受体酪氨酸激酶信号途径	167
第一节 Src 非受体酪氨酸激酶信号途径	167
一、Src 酪氨酸激酶的结构	168
二、在肿瘤中 Src 激活的调节	168
三、Src 酪氨酸激酶功能与肿瘤的关系	170
四、问题与展望	173
第二节 Bcr/Abl 非受体酪氨酸激酶信号转导途径	174
一、原癌基因 <i>Abl</i> 的表达、激活调节和功能	174
二、Bcr/Abl 结构域	175
三、Bcr/Abl 的功能	176
四、Bcr/Abl 与肿瘤的关系	179
第三节 JAK-STAT 信号转导通路	180
一、JAK-STAT 信号途径	180
二、JAK 非受体酪氨酸激酶家族	181
三、STAT 蛋白	182
四、能够激活 JAK/STAT 的细胞因子受体和生长因子受体	189
五、JAK/STAT 信号通路的调控	191
六、STAT 蛋白与肿瘤的形成	193
七、结论	195
第十一章 受体耦联丝氨酸/苏氨酸激酶信号转导	200
第一节 概述	200
第二节 丝氨酸/苏氨酸激酶受体信号转导途径的信号分子	200
一、TGF- β 超家族组成及结构特点	201
二、TGF- β 受体超家族	202
三、受体下游信号转导分子——Smad 蛋白	203
第三节 TGF- β /Smad 信号转导	205
一、TGF- β 家族信号的跨膜转导	205
二、TGF- β 家族的细胞质内信号转导	206
三、TGF- β 家族的细胞核内信号转导	206
第四节 TGF- β /Smad 信号通路的调节	207
一、配体的调节	207
二、受体活性的调节	208
三、Smad 蛋白与受体相互作用的调节	208
四、I-Smad 的负反馈调节	208
五、Smad2 蛋白的降解和清除	208
六、Smad 在核内的转录调节因子	208

第五节 TGF- β /Smad 信号转导通路与肿瘤	209
一、TGF- β 异常与肿瘤	209
二、T β R 异常与肿瘤	210
三、Smad 基因突变与肿瘤	211
四、下游效应子基因变异与肿瘤	212
第六节 问题与展望	212
 第十二章 磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)-AKT 通路与肿瘤	216
第一节 PI3K 的活性调控与 PIP ₃ 磷脂酶	217
一、PI3K 家族的构成	217
二、PI3K 的活化机制	217
三、PI3K 的主要功能和下游信号	217
四、PIP ₃ 磷酸酶	218
第二节 AKT 通路	218
一、AKT 蛋白的结构特征和调节机制	218
二、AKT 对细胞生存和抗凋亡的调控机制	220
三、AKT 对细胞周期驱动的调控机制	223
四、AKT 对血管生成和细胞耐受低氧或营养缺乏的作用	224
五、AKT 在影响肿瘤发生过程中的其他作用	225
第三节 依赖于 PI3K 而非 AKT 的信号通路	225
第四节 PI3K-AKT 通路失控与人体肿瘤	226
一、基因扩增	226
二、PI3K 上游调节物的激活	226
三、PIP ₃ 磷酸酶	226
第五节 PI3K-AKT 通路与肿瘤发生:来自转基因动物的证据	227
第六节 问题与展望	227
 第十三章 黏附分子信号途径	231
第一节 黏附分子的基本特点	231
一、对细胞黏附现象的认识	231
二、黏附分子的定义和分类	232
三、细胞表面黏附分子与表达	233
四、黏附作用与细胞间信号转导	233
五、黏附分子在机体中所起的作用	235
六、黏附分子与肿瘤的关系	236
七、可溶性黏附分子	238
第二节 整合素超家族	239
一、整合素家族的分子结构特点	239
二、整合素家族的组成分类	240
三、整合素分子对配体的识别	240
四、整合素的信号转导机制	241
五、整合素与细胞内信号的相互调节机制	242
六、整合素控制细胞凋亡的机制	243
七、整合素分子与肿瘤浸润和转移	243

八、整合素分子与肿瘤的诊断	244
第三节 选择素家族黏附分子	244
一、选择素分子的基本结构和家族组成	244
二、选择素分子的表达与作用	245
三、选择素分子对配体的识别	246
四、选择素介导的信号转导	247
五、选择素在肿瘤转移过程中的作用	247
六、可溶性选择素黏附分子的作用	247
第四节 免疫球蛋白超家族	248
一、免疫球蛋白超家族的组成和特点	248
二、免疫球蛋白超家族在肿瘤转移过程中的作用	250
第五节 钙离子依赖的黏附分子家族	251
一、钙粘素家族的组成、分布和分子结构	251
二、钙粘素对配体的识别及信号途径	252
三、钙粘素与肿瘤转移和浸润的关系	253
第六节 其他未归类的黏附分子	254
一、CD44 家族的结构特点	255
二、CD44 的信号转导与细胞生长	255
三、CD44 黏附分子对肿瘤转移的影响	256
第十四章 核受体信号转导	260
第一节 核受体超家族	261
一、分类	261
二、功能域结构	262
三、激素反应元件	263
四、单体、同型二聚体和异二聚体	264
第二节 反式激活和反式抑制	266
一、正性反应元件与负性反应元件	266
二、转录拮抗机制及其与其他信号转导途径的“干扰”	266
第三节 与受体相互作用的蛋白	267
一、与普通转录因子相互作用	267
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	268
一、核受体的 AF-2 区	268
二、辅激活因子家族分类	268
三、辅整合因子	269
四、LXXLL 基序	270
五、辅激活因子对 AF-1 的作用及其他与配体无关的活性	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	272
二、其他辅抑制因子	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	275
一、乙酰化与去乙酰化	275
二、其他染色质修饰方式	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	283
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	287
第十五章 Wnt 信号转导	292
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、 β -连环素	293
五、钙黏蛋白	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	295
第三节 Wnt 信号与肿瘤	296
一、Wnt 信号异常与肿瘤发生	296
二、APC 与肿瘤	297
三、 β -连环素与肿瘤	298
四、钙黏蛋白与肿瘤	299
第十六章 MAPKs 信号转导通路	304
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	314

第三节 JNK 信号转导通路	315
一、MAPKKs 和 MAPKKs	318
二、JNK MAPK 活化机制	318
三、JNK 蛋白激酶的底物	320
四、JNK 信号转导通路的生物学功能	320
第四节 p38 MAPK 信号转导通路	322
一、MAPKKs 和 MAPKKs	323
二、p38 的底物	324
三、p38 信号转导通路的生物学功能	326
第五节 BMK1 信号通路	326
第六节 MAPKs 信号转导与肿瘤	327
一、MAPKs 与肿瘤发生	327
二、JNK 信号转导通路与肿瘤发生	328
三、p38 信号转导通路与肿瘤发生	329
四、MAPKs 与肿瘤转移	330
第七节 MAPK 信号转导通路功能的特异性	331
一、信号的整合及其特异性	331
二、交互式作用网络	332
三、信号转导复合物	332
四、底物特异性	332
第八节 MAPKs 信号转导通路抑制剂的研究	333
一、法尼基转移酶抑制剂	333
二、Raf 蛋白激酶抑制剂	334
三、MEK 抑制剂	335
四、MAPK 抑制剂	336
第十七章 细胞凋亡信号途径	341
第一节 细胞凋亡的特点及其意义	341
一、细胞凋亡的基本特征	341
二、细胞凋亡的检测方法	342
三、细胞凋亡的生物学意义	344
四、细胞凋亡与其他生命活动的关系	344
第二节 细胞凋亡调控因子	345
一、caspase 酶系	345
二、Bcl-2 家族	348
三、线粒体产物	351
四、死亡受体	352
五、IAP 家族蛋白	355
第三节 细胞凋亡与肿瘤发生	356
一、Bcl-2 家族蛋白表达异常	356
二、P53 蛋白功能丧失	357
三、IAP 过度表达	357
第四节 细胞凋亡与肿瘤治疗	358
一、细胞凋亡与肿瘤耐药	358

二、细胞凋亡与肿瘤治疗	359
第十八章 细胞周期调控信号途径	363
第一节 概述	363
第二节 细胞周期驱动的分子基础——CDKs 及其调控	365
一、cyclins 是 CDKs 的活化亚单位	365
二、CDKs 的磷酸化与去磷酸化	366
三、CDKs 抑制蛋白	368
四、蛋白质水解对细胞周期的调控作用	368
第三节 细胞周期的调控机制	369
一、细胞周期限制点	369
二、细胞周期检查点	370
第四节 细胞周期与肿瘤发生	372
一、细胞周期限制点的破坏	372
二、细胞周期检查点的破坏	373
第五节 细胞周期与肿瘤治疗	373
一、细胞周期介导的肿瘤耐药	374
二、细胞周期作为肿瘤治疗的靶标	375
第十九章 细胞转化与信号转导	378
第一节 细胞转化与肿瘤	378
一、原癌基因	378
二、肿瘤抑制基因	382
第二节 病毒引起的细胞转化	385
一、DNA 病毒	385
二、RNA 病毒	388
第三节 与细胞转化有关的信号转导途径	389
第二十章 病毒致癌基因与信号转导	397
第一节 癌基因的分类	398
一、酪氨酸激酶家族	398
二、具有其他激酶活性的癌基因产物	398
三、具有 GTP 酶活性的癌基因产物	398
四、与生长因子相关的癌基因产物	399
五、与生长因子受体相关的癌基因产物	399
六、癌基因产物为核蛋白	399
第二节 原癌基因的活化	400
一、点突变	400
二、基因表达水平改变	400
三、基因扩增	400
四、染色体易位	400
五、DNA 甲基化	401
第三节 EBV 的信号转导机制	401
一、LMP1 的信号通路	402

二、LMP2 的信号通路	404
三、 <i>BZLF1</i> 表达产物 Z 蛋白作用的信号转导	408
第四节 HPV 与宫颈癌发生过程中的信号转导	408
一、HPV 结构	409
二、HPV 与宫颈癌发生	410
三、HPV 的致癌机理	410
第二十一章 血管生成与信号转导	416
第一节 血管生成因子	416
一、特异性作用因子	416
二、非特异性作用因子	420
三、基质金属蛋白酶	422
第二节 血管生成抑制因子	423
一、大分子蛋白前体酶解片段	424
二、细胞因子	427
三、丝氨酸蛋白酶抑制剂	427
四、组织金属蛋白酶抑制剂	428
五、含 TSP I 型重复模序的血管生成抑制因子	429
六、血管生成素-2	430
七、抑癌基因	430
第三节 抗血管生成疗法在肿瘤治疗中的应用	431
一、血管生成抑制剂在肿瘤治疗中的应用	431
二、内源性血管生成抑制因子在肿瘤治疗中的应用	431
三、抗血管生成疗法的发展趋向	432
第二十二章 Notch 信号转导通路	435
第一节 Notch 信号通路的基本结构	435
一、Notch 受体	435
二、Notch 配体	436
三、Notch 信号通路的活化	437
四、NICD 调节基因转录的机制	437
五、Notch 通路的调节	438
第二节 Notch 信号通路与免疫	439
一、Notch 信号对早期造血的调节	439
二、Notch 信号对早期 B/T 淋巴细胞特化的调节	439
三、Notch 信号对淋巴细胞亚群的调节	441
四、Notch 对外周免疫耐受的调节作用	441
第三节 Notch 信号通路与肿瘤	442
一、Notch 作为癌基因的证据	442
二、Notch 与血液肿瘤	443
三、Notch 与上皮性肿瘤	444
四、Notch 通路作为治疗靶点的可能性	445
第二十三章 NF- κ B 信号转导	447