

受体的基础与临床

徐仁宝 卢建 蒋左庶 主编

编写者 (以姓氏笔画为序)

孔令山 卢建 乐颖影 李少华
陈宜张 宋亮年 徐仁宝 曹雪涛
缪晓辉

上海科学技术出版社

(沪)新登字 108 号

受体的基础与临床

徐仁宝 卢建 蒋左庶 主编

上海科学技术出版社出版、发行

(上海瑞金二路 450 号)

上海晨光印刷厂印刷

开本 787×1092 1/32 印张 11.75 字数 256000

1992 年 2 月第 1 版 1992 年 2 月第 1 次印刷

印数 1—3000

ISBN 7-5323-2791-4/R-837

定价: 7.20 元

前 言

近20年来,随着分子生物学的不断进展,医学界出现了一种从未有过的景象——从事各种不同学科研究的科学家一起涌入这样一个狭小而又神秘的领域,希望学习和掌握一点这方面的技术,并及时应用于他们自己从事研究的领域里,由此为这些领域开辟一个广阔的新天地,新的分支学科——医学分子生物学就此应运而生。医学分子生物学像一把通用钥匙,能打开从基础到临床的人类生命活动和疾病发生的机密,因此而推动了医学事业的飞速发展。在我国,近10年来医学界瞩目的成就大都也反映了以上的事实。

为了让更多的在岗位上勤奋工作的医务工作者能 and 在校学习时一样不断接受新知识、新技术的沐浴,在老一辈科学家的倡导下,我们将计划不定期地出版有关医学分子生物学的专著。上海是我国科学文化发达的城市,从事分子生物学研究成绩卓著者比比皆是,充分发挥人材集中的优势,不断反映他(她)们的研究成果并把它整理成册出版,从而将这些宝贵的成果推广至社会发挥作用,这就是我们的初衷。

第二军医大学徐仁宝教授从事受体研究工作和教学工作多年,在我国医学界独树一帜,现她组织了国内专家和优秀的年轻一代撰写了这本专著,这是她心得的结晶,工作的结晶,必将受到基础和临床各科医务工作者以及攻读学位学生

们的欢迎。

我国老一辈的生物学家，上海医科大学的许由恩教授和复旦大学刘祖洞教授，他们虽年事已高，在病中仍很关心和亲自过问本书的出版工作，使我等后生者更为敬仰。

蒋左庶

1991年8月30日

序

近十几年来受体学发展异常迅猛，已经渗透到基础和临床医学的各个学科。医学科学工作者，不论从事哪个专业，都有必要系统地学习受体学的基础知识，并了解它与自己所从事专业的关系。为此，我们从1985年开始为我校研究生开设了《医学受体学》课程，并编写了《医学受体学》讲义。几年来很受学生的欢迎。在此基础上，几经修订编成此书。

受体学作为一门涉及多学科的、迅速发展的新兴学科，不仅文献众多，而且分散发表在各种专业期刊。我国广大医务工作者、教师和研究人員，在繁忙的日常工作之余，要想从浩如烟海的文献中对医学受体学的基础知识得到比较完整而清晰的概念是有一定困难的。而我国目前尚缺少一本系统介绍受体的基础和临床的专著。我们将这本小册子公开发行，贡献给广大读者就是想弥补这一空缺。

本书内容分两部分。前八章属于医学受体学总论，是基础，是教学的重点。其余各章属于各论的性质。医学受体学的范围很广，本书不可能包括它的全部内容，而且不论是作为研究生教材，或者是面向广大读者的专著，这也是不必要的。我们相信，只要把基础知识讲清楚，再介绍几类重要的有代表性的受体，读者一定可以举一反三，触类旁通地去学习和掌握自己所感兴趣的受体的最新进展。

参加本书编写的作者大部分是几年来活跃在受体学教

学、科研第一线的青年教师。他们对新鲜知识的敏感性以及他们的辛勤劳动在使本书赶上国际学术界的前进步伐方面起了很好的作用。

受体学进展日新月异，本人学术水平有限，加之定稿时间略嫌仓促，因此不论在选材或引用重要文献等方面，难免有缺点和遗漏，敬请广大读者指正，提出宝贵意见，作为我们再版的参考。

徐仁宝

第二军医大学病理生理教研室

上海·1991年8月30日

目 录

第一章 受体概论	(1)
一、受体的定义	(1)
二、特异结合部位	(2)
三、受体的进化	(3)
四、受体学发展简史	(4)
五、受体的分类	(8)
第二章 受体与配体的结合	(11)
一、受体与配体结合的方式	(11)
二、受体结合的动力学	(13)
三、受体与配体结合的特异性	(15)
第三章 受体的检测和研究方法	(18)
第一节 受体的研究方法概述	(18)
一、受体的基本特征的研究	(18)
二、受体的纯化	(20)
三、受体的亲和标记和理化性质的研究	(20)
四、受体功能的研究和鉴定	(21)
五、受体的在体研究	(22)
第二节 受体的放射配体结合测定	(22)
一、原理和基本步骤	(22)
二、Scatchard 作图	(27)
三、受体的判据	(30)
四、几种具体情况下的受体测定方法	(34)
五、Hill 作图	(35)

六、用标记配体作受体的组织化学研究	(37)
第三节 抗体在受体研究中的应用	(38)
一、抗受体单抗的应用	(39)
二、识别受体的抗独特型抗体的应用	(44)
第四节 分子生物学技术在受体研究中的应用	(47)
一、受体一级结构的推定	(48)
二、受体结构与功能关系的研究	(58)
三、其他	(63)
第四章 膜受体的一般特征和信息的跨膜转导	(67)
一、膜受体的结构和功能	(67)
二、受体介导性内吞	(77)
三、信息的跨膜转导	(84)
四、细胞内的膜受体	(97)
第五章 甾体激素受体超家族	(100)
第一节 甾体激素作用的基因机制和甾体激素受体	(100)
一、甾体激素受体的发现	(101)
二、甾体激素受体的结合特性和理化性质	(101)
三、甾体激素受体的分子结构与功能	(104)
四、甾体激素受体的细胞内定位和甾体激素作用的新、旧 两步学说	(107)
五、甾体激素受体的转化及其机制	(109)
六、甾体激素受体调节基因表达的机制	(111)
七、甾体激素受体的再循环	(118)
八、甾体激素受体拮抗剂及其作用的分子机制	(119)
第二节 甾体激素作用的非基因机制与甾体激素膜受体	(121)
一、甾体激素的快速膜效应	(121)
二、甾体激素膜受体	(122)
三、甾体激素快速膜效应的生理意义	(124)
第三节 甲状腺激素受体	(125)

一、甲状腺激素受体的发现	(125)
二、甲状腺激素受体cDNA的克隆	(127)
三、甲状腺激素受体缺陷与甲状腺激素抵抗症	(128)
第四节 视黄酸受体	(129)
一、视黄酸及其功能	(129)
二、视黄酸受体	(129)
第六章 受体的调节	(136)
一、概述	(136)
二、受体的生理调节举例	(136)
三、调节受体的因素	(139)
四、受体的结合容量和亲和力变化的分子机制	(145)
五、受体调节的复杂性	(150)
六、脱敏和超敏及其机制	(151)
七、受体调节的临床意义	(155)
第七章 受体病理学概论	(160)
第一节 激素或递质抵抗症的概念及机制	(160)
一、受体前缺陷	(160)
二、受体缺陷	(161)
三、受体后缺陷	(162)
第二节 受体异常症	(164)
一、遗传性受体病	(166)
二、自身免疫性受体病	(184)
三、继发性受体异常	(191)
四、其他	(193)
第八章 受体与恶性肿瘤	(198)
第一节 细胞的增殖调控与受体	(198)
一、细胞生长因子与受体	(198)
二、具有增殖分化调控作用的激素与受体	(207)
第二节 受体在肿瘤发生发展中的作用	(208)

一、原癌基因、癌基因与癌蛋白	(208)
二、受体异常与肿瘤的发生	(210)
三、促癌剂受体	(215)
四、受体与肿瘤的转移	(216)
第三节 激素依赖性肿瘤的基础及临床研究	(217)
一、激素依赖性肿瘤的概念	(217)
二、内分泌治疗与受体	(218)
三、激素依赖性乳腺癌的发生机制	(221)
第九章 神经递质受体与神经精神病	(226)
一、神经元上的递质受体	(227)
二、经典递质受体介导的中枢功能及其生理、病理意义	(231)
三、氨基酸递质受体	(240)
第十章 细胞粘附受体及其在疾病中的作用	(249)
一、细胞粘附受体的一般特征	(249)
二、几类重要的细胞粘附受体	(251)
三、细胞粘附受体在炎症反应、损伤修复及凝血和血栓形 成过程中的作用	(268)
第十一章 参与免疫反应的受体	(281)
第一节 抗原受体	(281)
一、B 淋巴细胞的抗原受体	(281)
二、T 淋巴细胞的抗原受体	(283)
第二节 Fc 受体	(287)
一、概述	(287)
二、Fc γ R	(287)
三、Fc ϵ R	(294)
第三节 补体受体	(297)
一、CR1(C3b受体, CD35)	(298)
二、CR2(C3d受体)	(302)
三、CR3(iC3b受体, CD11b)	(303)

四、其他C3受体	(303)
第四节 细胞因子受体	(304)
一、细胞因子概述	(304)
二、细胞因子受体的结构和分类	(305)
三、细胞因子受体的特征	(306)
第十二章 病原体受体和细菌毒素受体	(312)
第一节 病原体受体	(312)
一、细菌粘附和识别粘附素的受体	(313)
二、病毒受体	(318)
三、疟原虫受体	(324)
第二节 细菌毒素的受体	(328)
一、概述	(328)
二、几种主要的细菌外毒素及其受体	(328)
三、毒素与受体作用的某些共同特征	(333)
第三节 研究病原体和毒素受体的实践意义	(334)
一、提出抗感染的新途径	(334)
二、为其他疾病的治疗提出新思路	(335)
第十三章 放射性核素受体显象	(337)
一、概述	(337)
二、放射性核素受体显象举例	(338)
三、放射性核素受体显象所需的基本条件	(344)
附录 I 受体名称英汉对照	(348)
附录 I 受体索引	(354)

第一章 受体概论

一、受体的定义

受体(receptor)是细胞膜或细胞内的大分子,它的作用是和细胞外的信息分子呈特异结合,尔后将信息转变为细胞的效应。换言之,受体的功能是识别(表现为特异结合)和信息转导(表现为效应)。

这一受体的经典概念完全适用于占受体的绝大部分的激素受体、神经递质、调质(modulator)受体以及不断发现的为数繁多的各种细胞因子、生物活性物质的受体,但不能包括以下几种受体:①选择性地、高效率地将细胞外蛋白质摄取到细胞内的受体,如脂蛋白受体、去唾液酸半乳糖受体等;②细胞和细胞相互识别和粘附的受体,这类受体所识别的不是细胞外的可溶性信息分子,而是另一个细胞表面的称为细胞粘附分子(cell adhesion molecule, CAM)的糖蛋白;③接受细胞内的信息分子的受体,如三磷酸肌醇(IP₃)受体、cAMP受体、甘露糖-6-磷酸受体等;④识别、特异结合后引起病理效应的受体,即病原体受体和毒素受体;⑤受体是细胞的组分,但血浆中也发现有与某些受体的分子结构相同或相似的可溶性受体,如可溶性的细胞因子受体等。此外,目前已经知道,受体是蛋白质或糖脂,并且还发现有些受体具有酶的活性(如胰岛素受体具有蛋白激酶活性,蛋白激酶C是佛波醇受体,蛋白激酶A是cAMP受体等)。总之,由于近

20年来受体研究的进展，有必要对上述经典的受体定义加以补充，我们试对受体作如下定义：

受体是细胞膜或细胞内的大分子(蛋白质、个别地是糖脂)，其功能第一步是识别，识别细胞内外的化学分子与其特异性地结合，识别细胞粘附分子，细胞相互粘附；第二步是将信息分子、细胞粘附分子的化学信息转变为细胞的生理或病理反应，或将细胞外的化学分子摄取到细胞内。有些受体就是酶，有些受体分子也存在于细胞外液，称为可溶性受体。

与受体呈特异结合的物质称为配体或配基 (ligand)。配体有两类：与受体结合后产生效应者称为激动剂 (agonist)，不产生效应且妨碍激动剂与受体结合者称为拮抗剂 (antagonist)，拮抗剂又分两类：在受体大分子中，与激动剂的结合部位相同者称为竞争性拮抗剂，或简称拮抗剂；与激动剂结合部位不同者称为非竞争性拮抗剂。

二、特异结合部位

用配体结合法证明某一器官或某种细胞能特异性地与某种配体结合，但不能确定这种结合是否产生效应时，只能称之为特异结合部位而非受体。非靶细胞上的特异结合就属于这种情况。雌激素受体分布在女性生殖器官和乳腺，雄激素受体分布在男性生殖器官，盐皮质激素受体分布在肾、膀胱、肠，这种靶细胞分布的现象符合受体的功能。但放射配体结合测定结果在非靶器官也发现有特异结合部位，如肝、肾有睾酮的特异结合部位，肺、心、眼的睫状体、虹膜有醛固酮的特异结合部位等。关于非靶细胞上的特异结合部位的本质有两种可能：一是所谓的非靶细胞实际上是尚未被人认识

的靶细胞；另一种可能确是没有功能的，有人称之为“无效受体”。属于前者的例子不少。以 $1, 25-(\text{OH})_2$ 维生素 D_3 （以下简称 D_3 ）为例，过去仅知道 D_3 是调节磷钙代谢的激素，因此 D_3 的靶器官是肠、骨、肾和甲状旁腺，至于胸腺、白细胞则是 D_3 的非靶细胞。自从在胸腺、白细胞发现了 D_3 受体以后，人们才注意到 D_3 有抑制免疫和调节白细胞生长分化的功能。相信随着研究的深入，将有越来越多的“无效受体”被发现是有效的。但恶性肿瘤细胞确存在没有功能的特异结合部位，它的临床意义在以后章节内还要提到。

三、受体的进化

受体是在生物界普遍存在，进化上非常古老，从原核生物到高等动、植物都有的功能大分子，说明它在维持生命中的极端重要性。

大肠杆菌已有多钟与糖、氨基酸、羧酸结合的受体，结合后将信息（而不是营养）传递到细胞内引起鞭毛运动，即阳性化学趋向性的移动。单细胞生物还有与高等动物的激素受体、神经肽受体类似的特异结合蛋白^[1]，*Achlya*是生活在水里的一种单细胞真菌，有两性差异，为方便起见，暂以雌雄名之。雌性分泌一种外激素 *antheridiol*，其化学结构类似于高等动物的甾体激素，雄性细胞的胞浆内有外激素的特异结合蛋白，其物理化学性质颇似高等动物的甾体激素受体，而在雌性细胞内却检测不到这种蛋白质。阿米巴有类似于高等动物的 μ 型阿片样受体，阿片样肽可抑制阿米巴的内吞，纳洛酮（阿片样受体的拮抗剂）可使其逆转。*Yersinia enterocolitica*及其他革兰阴性杆菌有TSH特异结合蛋白，在白色念珠菌*C. albicans*发现有与皮质酮高亲和力结合的蛋白等^[1]。

在进化过程中，受体和体内的信息分子如何相互选择，形成了“钥匙和锁”的关系，这无疑是一个很有趣的问题。已知体内有些信息分子选择了多种受体(称为 isoreceptor)，以产生不同的效应，这当然十分符合一物多用的经济原则，典型的例子是乙酰胆碱可与 N、M 两类乙酰胆碱受体结合，去甲肾上腺素、肾上腺素可以与 α 、 β 两类肾上腺素受体结合。与此相反，一种受体为了保持反应的特异性，一定的识别部位不应当选择多种配体，否则对体内复杂而精确的调节不利。但受体基因的变异却可选择体内化学分子，形成新的配体-受体关系。最近令人意外地发现，甲状腺素受体和甾体激素受体竟属于一个超家族，它们的基因当来自同一祖先。在这超家族中还有些配体尚未确定的成员，是人们尚未找到其配体，还是这些成员的配体尚有待在进化过程中形成，并被这些成员所选择？耐人寻味。

四、受体学发展简史

(一) 受体概念的提出

1878年 Langley 提出了“接受物质”(receptive substance) 的概念^[2]，以箭毒和尼古丁对骨骼肌的作用为例，他指出：“不论是箭毒还是尼古丁，即使是大剂量也不影响直接刺激肌肉引起的收缩。显然，与箭毒、尼古丁结合的不是收缩成分。为了方便，将与箭毒等结合的物质称为接受物质。接受物质接受刺激，传递刺激，引起收缩。在这里 Langley 明确提出了接受物质的两个基本性质：①结合；②结合后引起生物效应。这正是在上述受体定义中提到的受体的两个基本特征。

receptor 一词首先出现在 Ehrlich 的著作中，他通过对免

疫学和化学治疗的研究认为，细胞的大分子上有一些化学基团，当它与结构上互补的基团（营养物质、化学信息分子或药物）结合时就产生生物效应。他将细胞大分子上的这种基团称为受体^[3]。

由此可见，19世纪末已出现了正确的受体概念，当然，按当时的科学水平还只能是推测性的，这种情况一直持续到20世纪30年代，Clark用药理学方法将受体的研究推进了一大步。

（二）药理学研究的阶段

1937年Clark^[4]研究乙酰胆碱对蛙心的作用，发现其剂量-效应曲线的方程式为：

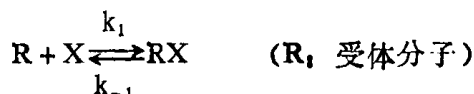
$$k \cdot x = \frac{y}{100 - y} \quad (1)$$

x ：乙酰胆碱的摩尔浓度

y ：反应强度，以最大反应强度为100%

k ：常数

若假设反应强度决定于乙酰胆碱与受体的结合，这方程式是单分子可逆反应的方程式，即：



反应达到平衡时：

$$k_1[R][X] = k_{-1}RX \quad (2)$$

若 $RX = y$ ，令 R 的总浓度为 100

则 $[R] = 100 - y$

代入(2)式

$$k[X] = k_{-1} \frac{y}{100 - y} \text{ 或 } \frac{k_1}{k_{-1}}[X] = \frac{y}{100 - y}$$