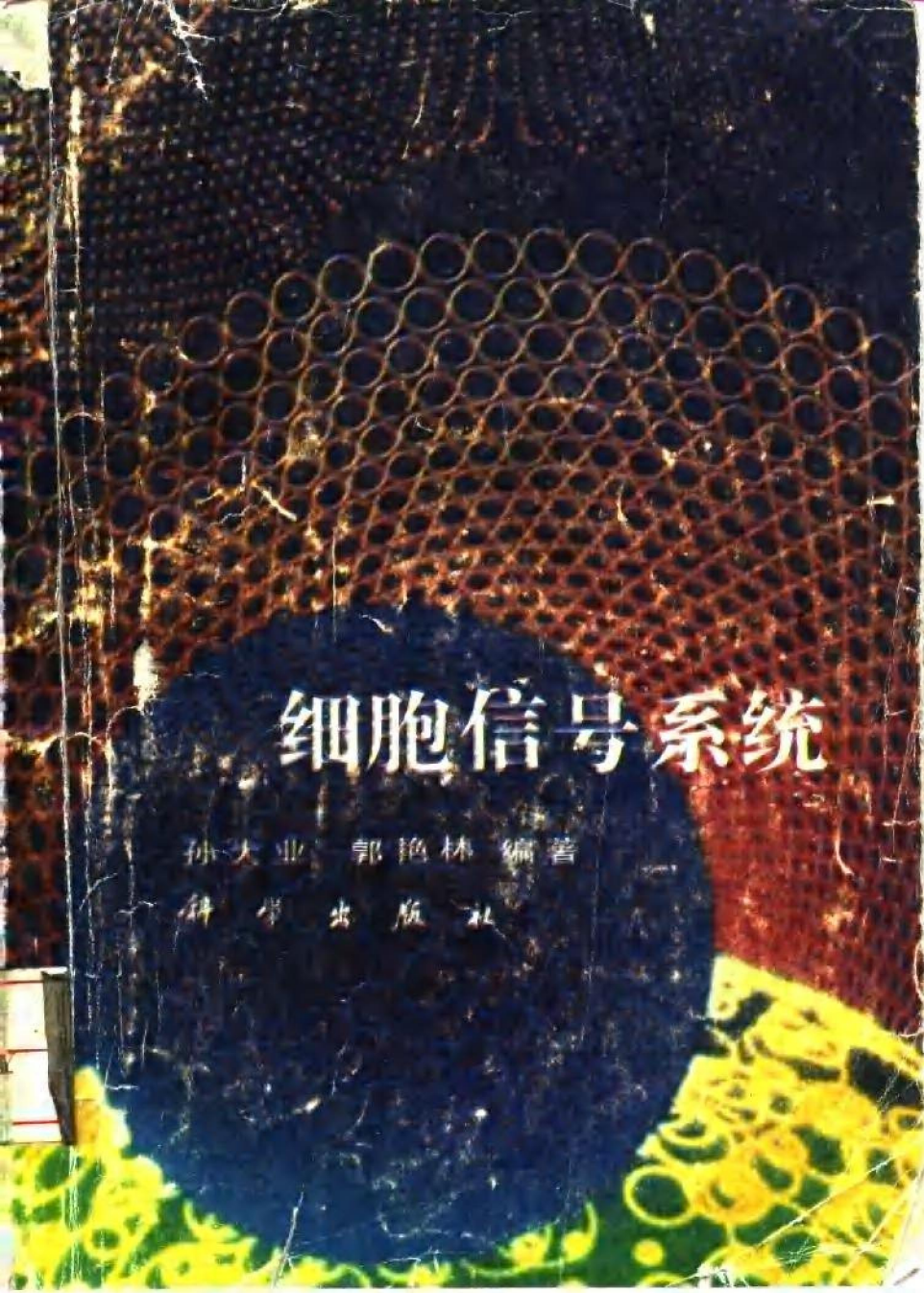




细胞信号系统

孙大业 郭艳林 编著

科学出版社

细胞信号系统

孙大业 郭艳林 编著

科学出版社

1 9 9 3

(京)新登字 092 号

内 容 简 介

生命是自然界物质流、信息流、能量流三者综合运动的表现。对生命新陈代谢,以往仅限于物质与能量代谢的研究,近代生命科学已揭示生物体内存在着特殊的代谢过程——细胞信号系统,它传递环境变化的信息,调控细胞物质与能量代谢及生物体的生长发育。本书介绍生物体内的细胞化学信号系统,包括胞外信号、信号跨膜转换及胞内信号,重点介绍胞内信号(第二信使系统)及其通过蛋白质磷酸化作用对细胞生理反应的调节作用。全书共十章。

本书可供生物学、医学工作者及大专院校生物系、医学院校及农林畜牧院校师生参考。

细胞信号系统

孙大业 郭艳林 编著

责任编辑 梁淑文 贺迎利

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

河北省香河县印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

*

1993年8月第 一 版 开本:787×1092 1/32

1993年8月第 一 次印刷 印张:9 $\frac{1}{2}$

印数:0—1400 字数:213 000

ISBN 7—03—003657—3/Q·454

定价:12.60 元

前 言

生物细胞中进行着复杂的新陈代谢过程,其中包括物质代谢及能量代谢。随着生命科学的发展,揭示出生物细胞还存在另一种特殊的代谢过程,它传递着环境变化的信息,调节和控制着物质与能量代谢以及生理反应与生长发育,因此可称之为细胞信号系统。细胞间靠激素与神经递质等进行信号传递的基本内容,人们认识得较早;而信号的跨膜转换及细胞内信号的存在,则是 80 年代以来才比较清楚的,这部分是本书介绍的主要内容。

尽管细胞信号发放(cell signalling)、细胞通讯(cell communication)等等的提法,在许多研究论文及综述中已屡见不鲜,但比较全面、系统介绍细胞信号系统基本知识的专著还很少。有关内容作为一个独立章节,近年来已开始出现在分子细胞生物学教材或参考书中,如 Alberts 等人合编的《细胞分子生物学》(Molecular Biology of the Cell)(1983)一书中,将“细胞信号发放”列为一章,介绍了胞间信号及环腺苷酸与钙离子两种胞内信使;汪堃仁、薛绍白、柳惠图主编的《细胞生物学》(1990)一书中,在国内首次将“细胞信号系统”作为一章列入教材,此书以及 Darnell 等人编写的《分子细胞生物学》(Molecular Cell Biology)(1990)一书中,都比较全面而又扼要地介绍了这方面的内容。这些事实说明,细胞信号系统的知识已渐趋成熟,并被认为是应该成为生物学家知识结构中的一个基本组成部分。

我们自 1986 年给生物系本科生和研究生开设的专题课程中,开始介绍细胞信号系统的部分内容。特别在钙、钙调素(CaM)研究工作中,接触到许多同行,特别是一些对新事物

十分敏感、热情的年轻同志,常感到他们困惑于如何将胞内钙信号与已有知识结构接轨的问题,这也迫使我们自己去思考,萌发了写一本讲义或书的念头。随着近年来这一领域研究工作的进展,我们自己资料的积累,认识的深化与系统化,讲稿几经修改后,逐渐形成目前这样一个框架。本书在学术观点上强调细胞信号系统的客观存在及其在传递环境刺激信息、调节生理反应及生长发育中的作用;主要目的是将环境刺激、胞间信号、胞内信号、代谢调节控制等新旧知识联系成为一个整体,试图给读者一个系统、明确的概念。为此,我们尽可能使内容深入浅出,层次分明,系统化;选材上既注意介绍基本知识,也注意到一些新的研究成果。但是,鉴于此书涉及生命科学的前沿,对一些问题仍在探讨中;新成果又不断涌现,1991年初完稿后新资料基本上没能再补充,因此本书无论从内容上、结构上都是一次大胆尝试,实为抛砖引玉之举。限于水平,谬误之处在所难免,衷心希望读者提出宝贵意见。

本书是我们切磋讨论、愉快合作的产物。第1,2,3,4,6,7章由孙大业编写,第5,8,9,10章由郭艳林编写。书内涉及到一些容易混淆的术语缩写,我们为此编制了缩写符号索引。至于许多尚未有明确中译文的术语词汇,只好沿用英文。书后文献,主要供读者查阅参考,第六、七章列举了较多的钙、钙调素研究方法文献,主要便于研究工作者查找。

本书脱稿之后,承蒙阎隆飞学部委员、张伟成教授审阅推荐,在此深表感谢。此外,李建武同志为本书重绘了插图,孙玉、赵宝华、唐军、宋春风、康彬等同志为本书抄写原稿、打印、校对文字,在此一并致谢!

孙大业 郭艳林

1993年1月

目 录

前 言

第一章 绪 论	(1)
一、细胞的代谢调节与细胞信号系统	(1)
二、细胞信号的种类	(2)
(一)生物大分子结构信号	(3)
(二)物理信号	(8)
(三)化学信号	(10)
三、“细胞信号系统”概念提出的背景及意义	(12)
第二章 胞间信号	(16)
一、胞间通讯的类型	(16)
(一)直接联系型:识别与粘合	(17)
(二)直接联系型:间隙连接	(18)
(三)间接联系型:分泌化学信号	(21)
二、细胞分泌化学信号的种类及特性	(22)
三、内分泌激素	(26)
(一)信号的分级控制	(27)
(二)信号分子的释放	(29)
(三)信号分子的血液传输	(30)
(四)信号分子的接收与灭活	(31)
四、神经递质	(32)
(一)信号分子的释放	(33)
(二)信号分子的接收与灭活	(36)
五、神经肽	(36)
(一)神经肽的种类	(37)
(二)神经肽作用特点	(39)
六、局部化学介导因子	(40)
七、植物的 * 胞间通讯	(43)

第三章 受体及跨膜信号转换	(46)
一、受体的基本概念及特性	(46)
(一)受体的基本概念	(46)
(二)受体的主要特性	(47)
二、细胞内受体作用机理	(50)
(一)甾类激素受体作用机理	(50)
(二)甾类激素受体基本结构	(53)
三、细胞表面受体及跨膜信号转换	(54)
(一)产生胞内信使	(55)
(二)酪氨酸蛋白激酶	(58)
(三)内在化作用	(58)
四、细胞表面受体的种类与化学结构	(59)
(一)受体的研究方法	(59)
(二)离子通道型受体	(63)
(三)G 蛋白偶联型受体	(64)
(四)酪氨酸蛋白激酶型受体	(65)
五、G 蛋白与跨膜信号转换	(65)
(一)G 蛋白的结构	(66)
(二) G_s 的调节作用模型	(67)
(三) G_i 的调节作用模型	(70)
(四)G 蛋白的种类	(71)
(五)G 蛋白存在的生物学意义	(72)
六、植物激素受体研究现状	(73)
(一)植物激素受体定位研究	(73)
(二)植物激素受体的提纯及性质研究	(75)
第四章 胞内信使——cAMP 与 cGMP	(77)
一、cAMP 的发现及第二信使学说的提出	(77)
二、胞内信使 cAMP 的产生与灭活	(80)
(一)cAMP 信号的产生	(80)
(二)cAMP 信号的灭活	(83)

三、cAMP 信号的传递途径	(85)
(一)cAMP 通过蛋白质磷酸化及脱磷酸化传递信号 ...	(85)
(二)cAMP 在糖原代谢中的调节作用	(85)
(三)cAMP 信号传递模型	(88)
四、cAMP 的生理功能	(92)
(一)代谢过程的调节	(93)
(二)激素的合成与分泌	(93)
(三)神经系统的调节	(94)
(四)对膜通透性的影响	(95)
(五)基因表达	(96)
(六)细胞分裂与分化的调节	(97)
五、cGMP 的作用	(98)
六、植物细胞中是否存在 cAMP 胞内信使	(100)
第五章 胞内信使——IP₃ 与 DG	(103)
一、肌醇磷脂第二信使系统——双信使系统	(103)
(一)发现	(103)
(二)双信使系统模型	(105)
二、质膜肌醇磷脂代谢——信号分子	
的产生和灭活	(106)
(一)肌醇磷脂的结构与组成	(106)
(二)肌醇磷脂循环及有关酶类	(108)
(三)G 蛋白的作用	(114)
三、IP₃/Ca²⁺ 和 DG/PKC 信号传递途径	(116)
(一)IP ₃ /Ca ²⁺ 信号传递途径	(116)
(二)DG/PKC 信号传递途径	(124)
(三)双信使系统之间的相互作用	(130)
四、植物体内肌醇磷脂代谢与信号传递	(132)
(一)植物细胞内的肌醇磷脂代谢	(133)
(二)外界刺激引起的肌醇磷脂代谢变化	(135)
(三)IP ₃ 和 DG 在植物细胞内作为第二信使的证据	(136)

(四)G 蛋白	(137)
第六章 胞内信使——钙离子	(140)
一、钙信使的发现	(140)
(一)钙功能研究的历史	(140)
(二)钙离子成为胞内信使的基础	(141)
二、细胞的钙转移系统	(143)
(一)细胞钙的分布	(144)
(二)质膜上的 Ca^{2+} 转移系统	(145)
(三)内质网 Ca^{2+} 转移系统	(148)
(四)线粒体 Ca^{2+} 转移系统	(150)
三、钙信号的产生、终止及传递途径	(152)
(一)钙信号的产生与终止	(152)
(二)钙信号的多种传递途径	(154)
(三)钙信号作用的时空模型	(156)
四、细胞内自由钙离子浓度的测定	(158)
(一)生物发光蛋白	(158)
(二)金属铬指示剂	(159)
(三) Ca^{2+} 选择性微电极	(159)
(四)荧光指示剂	(160)
五、植物细胞钙信使研究现状	(162)
(一)植物细胞 Ca^{2+} 分布及转移系统	(162)
(二) Ca^{2+} 在植物“刺激-反应”偶联中的作用	(165)
第七章 钙调节蛋白	(170)
一、钙调节蛋白家族	(170)
(一)EF 手形结构家族	(170)
(二)“Annexin”家族	(175)
二、钙调素的基本特性	(178)
(一)钙调素的理化特性	(179)
(二)钙调素的作用方式	(183)
(三)钙调素的分布及细胞定位	(187)

三、钙调素的生理功能	(188)
(一)平滑肌细胞的收缩与运动	(189)
(二)糖原代谢	(190)
(三)神经细胞的功能	(191)
(四)细胞分裂	(192)
四、钙调素的研究方法	(194)
(一)钙调素的定量测定	(194)
(二)钙调素的分布及定位	(195)
(三)钙调素结合蛋白的检测	(196)
(四)钙调素拮抗剂的应用	(197)
五、植物钙调素及其功能	(198)
第八章 蛋白质的磷酸化与脱磷酸化	(204)
一、蛋白质的磷酸化与脱磷酸化反应	(205)
(一)基本概念	(205)
(二)一般特征	(205)
(三)蛋白质磷酸化、脱磷酸化与细胞信号传递	(208)
二、蛋白激酶和蛋白磷酸酶的分类	(211)
(一)蛋白激酶的分类	(211)
(二)蛋白磷酸酶的分类	(213)
三、胞内信使调节的蛋白激酶	(215)
(一)环核苷酸依赖的蛋白激酶	(215)
(二) Ca^{2+} 、CaM 依赖的蛋白激酶	(218)
(三) Ca^{2+} 、磷脂依赖的蛋白激酶	(221)
(四)依赖于 Ca^{2+} 但不依赖于 CaM 和磷脂 的蛋白激酶	(222)
四、蛋白磷酸酶与细胞信号传递	(224)
(一)PP-1	(225)
(二)PP-2B	(226)
五、植物体内蛋白质磷酸化研究概况	(228)
(一)蛋白激酶	(228)

(二)可被磷酸化的蛋白质和酶类	(229)
第九章 酪氨酸蛋白激酶与细胞信号传递	(233)
一、酪氨酸蛋白激酶(TPK)	(234)
(一)发现	(234)
(二)类型	(234)
(三)基本特征	(235)
二、具有受体功能的酪氨酸蛋白激酶(RTK)	(238)
(一)种类	(239)
(二)结构	(240)
三、RTK 与信号跨膜传递	(244)
(一)RTK 与配体的结合及其活化	(245)
(二)RTK 活性的调节	(247)
四、RTK 信号途径介导的生理效应	(249)
(一)RTK 的底物	(249)
(二)RTK 信号途径介导的生理效应	(251)
五、酪氨酸蛋白磷酸酶(TPP)	(252)
六、植物体内 TPK 和 TPP 研究现状	(255)
第十章 胞内其它信号传递方式及各信号系统之间 的相互作用	(256)
一、细胞内其它信号传递方式	(256)
(一)质膜脂肪酸代谢与信号传递	(256)
(二)质子跨膜传递引起的 pH 变化 与细胞信号传递	(261)
二、胞内信号系统之间的相互作用	(264)
本书常见缩写符号	(271)
主要参考文献	(274)

第一章 绪 论

一、细胞的代谢调节与细胞信号系统

生物细胞内进行着十分错综复杂的新陈代谢过程。有人曾将发生在细胞内的复杂代谢反应用电路形式显示出来,看起来就像一个迷宫。如果细胞对复杂的代谢过程没有精巧的调节控制机制,那是不可思议的。

人们很早就已经开始了解有机体内代谢调节控制的重要性。例如 100 多年前,法国生理学家 Claude Bernard 就对生理参数稳定性有深刻的理解,他认为“内环境的恒定性是有机体自由和独立生存的基本条件”。当外界环境改变和有机体本身状态改变时,内环境的恒定即可能遭到破坏,如果细胞不能进行调节控制,恢复恒定,生物体就不可能生存下去。1929 年,美国生理学家 W. B. Cannon 提出体内“恒稳态”(homeostasis)概念,表示生物体内不断通过复杂的调节过程所建立起来的动态平衡。最初“恒稳态”是指人体中体温、血压、血氧、血糖等参数的相对恒定状态。“恒稳态”的一个明显的例子是正常细胞在代谢过程中,其中间产物很少堆积,这种堆积常常是有害的,甚至是致命的。正常细胞代谢速率被调节控制在一个十分精密的范围内,使得各种物质浓度处于执行功能所需的最适状态。

生物细胞复杂的代谢调节控制过程是在长期进化发展和自然选择过程中逐步建立起来的。低等的单细胞生物体内,就

已经存在着酶和细胞水平的代谢调控过程,如酶反应的反馈变构调节,酶自身合成的诱导和阻遏,以及酶在细胞内的空间隔离等等。多细胞生物的进化,形成了一个由生物大分子、细胞器、细胞、组织、器官的多层次的统一整体,在各层次之内,彼此的相互协调,对于完成细胞分裂、分化及生长发育都极为重要。因而,在这些生物体中,出现了更高一级的调节控制系统,如激素系统、神经系统等。

生物细胞的信号系统,在代谢调节控制上起重要的作用,因为生物体内的大分子、细胞器、细胞、组织和器官在空间上是相互隔离的,生物体与环境之间更是如此。两个空间隔离的组分之间的相互影响和相互协调一致,不管是采取何种方式,都必须有信号的传输或信息的交流。因此,生物体在新陈代谢时,不但有物质与能量的变化,即存在物质流与能量流外,还存在信息流。我国著名生物学家贝时璋教授指出:“什么是生命活动?根据生物物理学的观点,无非是自然界三个量综合运动的表现,即物质、能量和信息在生命系统中无时无刻地在变化,这三个量有组织、有秩序的活动是生命的基础。”正是这个信息流,起着调节控制物质与能量代谢的作用。高等生物中的内分泌激素系统、神经系统就属于这种信息流。在生理学上,诸如三羧酸循环、呼吸电子传递链、光合碳循环与电子传递链等物质与能量代谢过程已在许多课程中反复地提到,而控制与调节这些过程的信息流,相对来讲却被忽视了。

二、细胞信号的种类

信息与信号是二个密切相关而又有区别的概念。信息论认为:信息与物质、能量一样,都属于基本概念,只能用“消息”、“情报”等同义词加以说明,无法用更基本的概念加以定

义。但我们还是可以说明,信息总是与“不确定性”的消除联系在一起。例如掷一颗骰子,它可能有 6 种结局,如有人告诉你结果是偶数点时,这种不确定性减少了一半;如告诉你为二点时,这种不确定性就完全消除了,你获得一个明确的信息。信息一般要通过一定的物理量——信号体现出来,甚至要转换或编码为某种符号加以传输,如打电报时的电码——电波;打电话时送话者的声音——电流等。因此可以说,信号是信息的物质体现形式及物理过程。

细胞信号可分为下列几类:

(一)生物大分子结构信号

从广泛意义上讲,细胞信号可以包括生物大分子(蛋白质、多糖类、核酸)的结构信号,这种信号包含在决定大分子三维外形的亚基结构顺序信息之中。亚基的结构顺序靠强大的共价键保持长期稳定;而大分子外形主要靠非共价弱键(氢键、离子键、范德瓦尔斯力和疏水键)维持相对稳定,而且在分子内或分子间识别上起重要作用。

以生物大分子结构信号为基础的分子识别在细胞中有独特的功能。当结构信号在细胞内部交流时,大分子识别负责细胞成分的组装,决定细胞的基本结构和基本的代谢形式,指导着细胞代谢及其调节(如酶的催化反应及变构调节)。在细胞间交流时,大分子识别决定同种细胞的粘连(adhesion)、聚集(aggregation)及性细胞的融合等。而核酸的结构信号是在亲代细胞向子代细胞间传递遗传信息,并决定子代生长发育的最基本模式。

1. 蛋白质

蛋白质的结构信号在分子识别中起重要作用,它主要表

现为形状和构象。蛋白质即便经温和热处理,也可逆转而自发地形成原来的构象,说明其形状、构象信息决定于蛋白质氨基酸序列本身。分子识别时,形状、构象的信息是由非共价弱键表达的。一般非共价键在水溶液中只比 37℃ 热碰撞平均能量稍强,单个键不足以忍受热运动的冲击。因而,两个分子,如酶蛋白与底物或调节因子间的识别与结合,必须靠分子表面精确配合而形成大量非共价键(如图 1.1)。可见,蛋白质结构信号,通过分子识别在代谢生化反应中,即酶的催化反应及其调节中起重要作用。

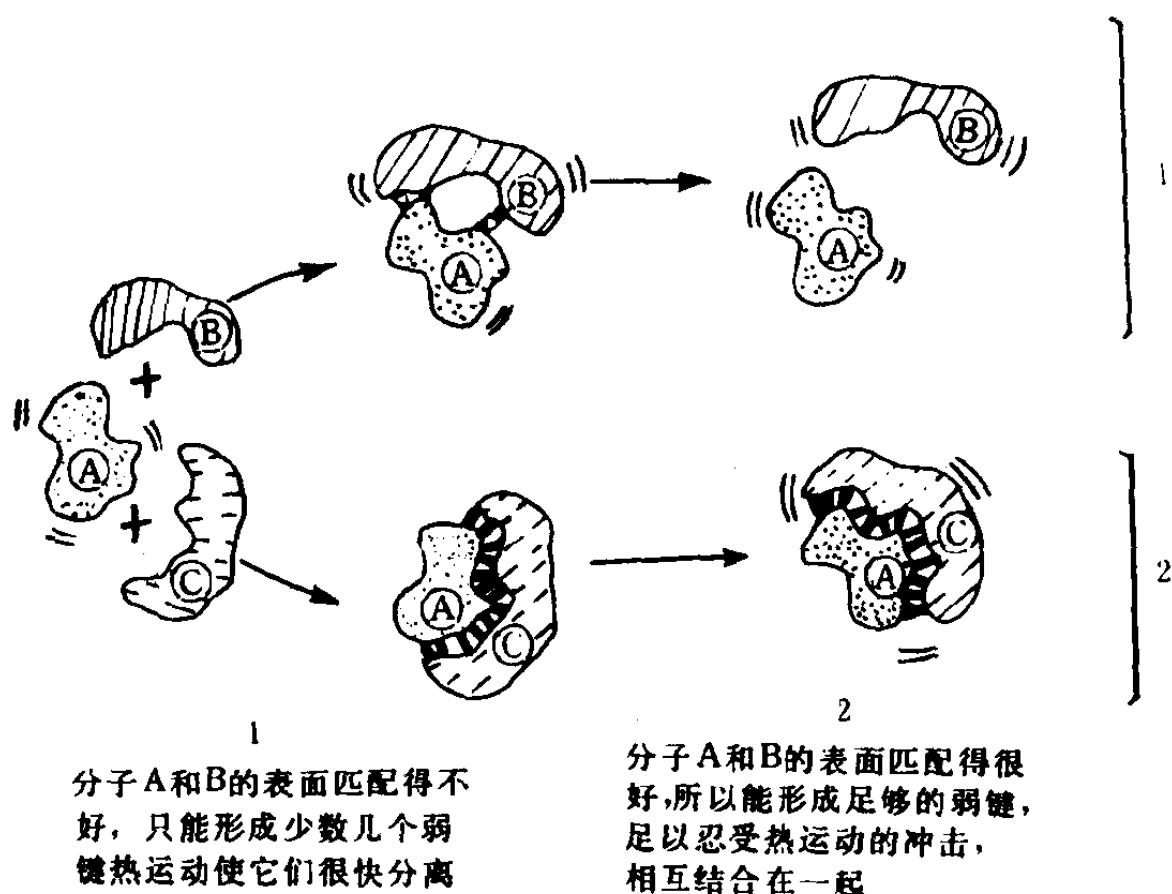


图 1.1 弱键在分子识别中的作用(据 B. Alberts 等, 1983)

生物细胞的形态发生过程,从大分子水平来看是一个从一般不可见大分子组装为可见生物结构,即超分子结构(su-

permolecular units), 如酶复合物、生物膜、病毒、细胞器的过程。这里以蛋白质为主的大分子自我组装起着重要作用。

处于蛋白质和细胞器之间的超分子结构, 几乎都含有多肽亚基, 它们通过非共价键联合起来, 如血红蛋白有四条多肽链亚基, 天冬氨酸转氨甲酰酶含有 12 个亚基, 烟草花叶病毒 (TMV) 有一分子 RNA 和 2 200 个多肽亚基。生物体由亚基组成超分子而不是靠共价键连接成单个巨大的超分子, 其优点在于: 第一, 可以建造大结构而节省 DNA; 第二, 减少蛋白质生物合成中差错, 因为可以在组装时将差错排除; 第三, 亚基组装时键多能量少, 装卸容易, 有利于完成快速生理反应。

许多超分子结构亚基可以自我组装, 无须外界指导。其组装的信息主要存在于蛋白质自身结构中。例如血红蛋白有 α 、 β 两种亚基, 在亚基溶液中始终是组装成 $\alpha_2\beta_2$ 血红蛋白形式, 不会组装成 $\alpha_4\beta_4$ 、 $\alpha\beta_3$ 或 $\alpha_3\beta$ 等形式。即便亚基溶液中含有其它不同种蛋白质亚基或不同物种血红蛋白亚基, 它们也不会交换成杂种。说明 α 、 β 亚基具有十分专一的结构信息。这里, 形状和空间结构精确的互补性, 保证了专一的组装。

烟草花叶病毒的自我组装是高一层次的例子, 其中包括了蛋白质和 RNA 亚基装配。TMV 颗粒分子量 4 000 万 D, 长 300nm, 由 2 200 条相同肽链及一条 RNA 分子组成(图 1.2)。1955 年, H. Fraenkel-Conrat 和 R. C. Williams 报道 TMV 颗粒经去垢剂处理解离为多肽链与 RNA 后, 只要简单地将其混合在一起就可以重新组装成有感染能力的 TMV 颗粒。

以上两个实例说明, 多肽亚基的氨基酸序列含有二个水平的信息: 其一, 决定了肽链的三维空间构象(即三级结构); 其二, 每个肽链的三级结构必然含有一个或一个以上的识别和结合位点, 靠专一的几何形状形成特殊的四级结构以至超分子结构。

最近还发现微管、鞭毛、肌动球蛋白、多酶复合体、核糖体、膜系统及其结合的运输系统形成过程中都存在自我装配现象。但也不能说所有细胞结构都可以自我装配,因为有些复杂结构装配是酶助或模板指导下完成的。

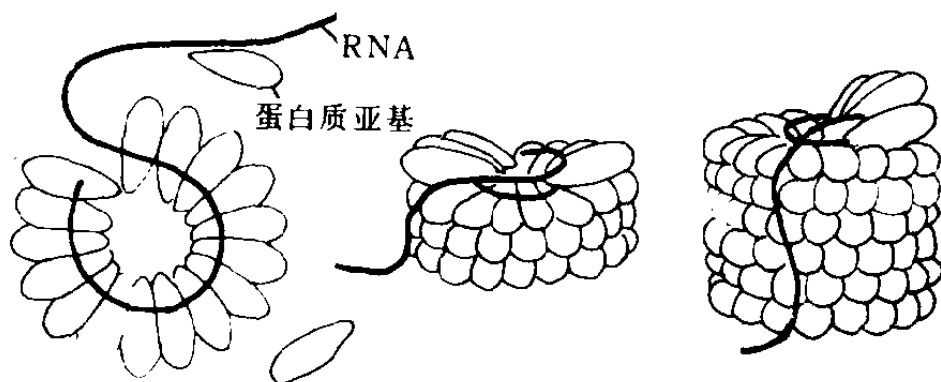


图 1.2 烟草花叶病毒的自我组装(据 De Robertis 等, 1975)

2. 多糖及糖蛋白、糖脂类

细胞表面糖被结构可能在细胞识别(cell recognition)中起重要作用。其中,动物细胞直接相互作用、相互识别的一个典型例子是所谓“接触抑制”。正常细胞组织培养时,如生长在固体表面(如玻璃)的细胞开始可以自由分裂、增长,当长成单细胞层相互接触后,细胞分裂即受到抑制。这种抑制显然不是由于某种信号物质远距离扩散造成的,而是接触后传递了某种信息。癌细胞增殖时失去接触抑制,因而生长堆积成数层细胞。

已有不少证据认为这种识别信号可能存在于细胞质膜外表面的糖被(glycocalyx)结构之中。这种糖被由糖蛋白与糖脂组成,即由寡糖链与膜蛋白与膜脂相连而成,有时还包括吸附在表面的糖蛋白。这些寡糖链虽很短,常不到 15 个单糖残基,但往往具分支,其末端多为唾液酸残基,从而形成表面净负电荷(如图 1.3)。糖被结构可用一些染料如钌红(ruthenium