

细胞信号转导

第二版

孙大业 郭艳林 马力耕 编著

科学出版社



Q¹₂
SDY

12832

细胞信号转导

第二版

孙大业 郭艳林 马力耕 编著

科学出版社

1998

内 容 简 介

细胞信号转导是生物学前沿热点课题,它的提出极大地丰富和深化了以往对生物信息流或细胞通讯的认识,其基本思想已广泛地深入到生命科学的各个领域,成为解决生物学许多问题的基本武器。本书对《细胞信号系统》进行了增补,主要介绍细胞信号转导的基本理论和研究进展,包括胞间信使、跨膜信号转导、胞内信使、蛋白质可逆磷酸化及其调节的基因表达和生理功能;第二篇介绍了植物信号转导研究的进展。

本书供从事生物学、农学、医学的科技工作者及有关院校师生参考。

图书在版编目(CIP)数据

细胞信号转导/孙大业等编著. -北京:科学出版社,1997

ISBN 7-03-006006-7

I. 细… I. 孙… II. 细胞-信号-转导 N. Q7

中国版本图书馆 CIP 数据核字(97)第 10153 号

科学出版社出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码:100717

北京双青印刷厂印刷

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 1/16
1998 年 1 月第 二 版 印张:18 3/4
1998 年 1 月第二次印刷 字数:431 000
印数:1401—2 700

定价:35.00 元

第二版前言

《细胞信号转导》是《细胞信号系统》的第二版,《细胞信号系统》一书于1993年正式出版之后,受到许多读者的欢迎,以致于到第二年就已无法满足一些读者的来函求购要求。究其原因,主要是此领域研究已深入到生命科学的各个方面,甚至还引起化学、物理、数学等其它自然科学工作者的兴趣。但我们自己感到该书内容上远远跟不上“信号转导”(signal transduction)领域研究日新月异的发展,因此在该书出版后不久,就开始考虑修改增补。

即将出版的《细胞信号转导》是对《细胞信号系统》的修改和补充。第一篇(基础篇)以介绍本领域基础知识和基本系统为主要任务,主要涉及以人类和动物为材料的研究成果,依信号转导分子途径的各组分顺序安排各章内容。第二篇(植物篇)则集中介绍植物信号转导研究的新进展,包括概况(第十一章),跨膜转换(第十二章),植物光、激素、抗病、机械刺激等四个方面环境刺激的信号转导研究进展(第十三、十四、十五、十六章),最后以细胞增殖与开花发育为例,介绍了植物信号转导调控的生长发育和基本表达(第十七章)。原置书末的参考文献,为了便于读者查阅,改放在每章之后。

本书仍为集体编写。第一篇由孙大业、郭艳林负责修改增补;第二篇为我室师生共同编写,由孙大业、马力耕负责编写或校审而成,其中各章编写人员为:第十一章孙大业,第十二章马力耕、孙玉、陈珈,第十三章马力耕,第十四章周君丽、夏玉凤,第十五章李红兵、王志玲,第十六章毛国红,第十七章郭毅、赵宝华。在此还应特别感谢中国农业大学的陈珈教授等、北京军区高等医学专科学校的李红兵副教授等分别参加了部分章节的编写工作。

我系郭毅、武淑萍、汤文强、赵纪德等同志为本书微机输入、打印、文字校对等做了大量工作,科学出版社的梁淑文同志从第一版开始就为本书最后能奉献给读者付出大量心血和劳动,在此一并致谢。

孙大业 郭艳林 马力耕

1996年12月

第一版前言

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,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,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。第一、二、三、四、六、七章由孙大业编写,第五、八、九、十章由郭艳林编写。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

1991年1月

目 录

第二版前言

第一版前言

第一篇 基础篇

第一章 绪论	1
1. 细胞信号转导研究的内容、任务和意义	1
2. 细胞信号的主要种类	2
2.1 生物大分子的结构信号	3
2.2 物理信号	6
2.3 化学信号	8
第二章 胞间信号	10
1. 胞间通讯的类型	10
1.1 直接接触型：识别与粘合	10
1.2 直接联系型：间隙连接	11
1.3 间接联系型：分泌化学信号	13
2. 细胞分泌化学信号的种类及特性	13
3. 内分泌激素	17
3.1 信号的分级传递与控制	17
3.2 信号分子的释放	18
3.3 信号分子的血液运输	19
3.4 信号分子的接收与灭活	19
4. 神经递质	20
4.1 信号分子的释放	20
4.2 信号分子的接收与灭活	22
5. 神经肽	22
5.1 神经肽的种类	22
5.2 神经肽的作用特点	24
6. 局部化学介导因子	24
7. 气体信号分子	26
第三章 受体及跨膜信号转换	28
1. 受体的基本概念及特征	28
1.1 受体的基本概念	28
1.2 受体的主要特性	28
2. 细胞内受体的作用机制	30
2.1 甾类激素受体作用基本特征	30
2.2 甾类激素受体的结构和功能	32
3. 细胞表面受体的种类与结构	33
3.1 离子通道型受体	33

3.2 G 蛋白偶联型受体	35
3.3 具有酶活性的受体	35
4. 细胞表面受体的跨膜信号转换	36
4.1 产生胞内信使	36
4.2 酶促信号直接跨膜转换	38
4.3 内在化作用	38
5. 受体的研究方法	39
5.1 标记配体法检测受体	39
5.2 亲和技术提纯受体	39
5.3 分子克隆技术获取微量受体	40
第四章 G 蛋白与跨膜细胞信号转导	42
1. 异三聚体 G 蛋白	42
1.1 异三聚体 G 蛋白的基本结构	42
1.2 异三聚体 G 蛋白的种类	43
1.3 异三聚体 G 蛋白与细胞信号跨膜转换模型	45
1.4 异三聚体 G 蛋白的信号转导功能	48
2. 小 G 蛋白家族	49
2.1 Ras	50
2.2 微管蛋白 β 亚基	50
3. G 蛋白存在的生物学意义	51
第五章 胞内信使——cAMP 与 cGMP	52
1. cAMP 的发现及第二信使学说的提出	52
2. 胞内信使 cAMP 的产生与灭活	54
2.1 cAMP 信号的产生	55
2.2 cAMP 信号的灭活	56
3. cAMP 信号传递模型	58
4. cAMP 信号调节的生理过程	61
4.1 糖原代谢	62
4.2 基因表达	64
4.3 神经系统的调节	65
5. 胞内信使 cGMP	65
5.1 cGMP 信号的产生与灭活	66
5.2 cGMP 信号传递的功能	67
第六章 胞内信使—— IP_3 与 DG	71
1. 双信使途径	71
1.1 双信使途径的发现	71
1.2 双信使途径模型	72
2. 质膜肌醇磷脂代谢——信号分子的产生和灭活	73
2.1 肌醇磷脂的结构和组成	73
2.2 肌醇磷脂循环及有关酶类	74
3. IP_3 / Ca^{2+} 和 DG/PKC 信号传递途径	78
3.1 IP_3 / Ca^{2+} 信号传递途径	78
3.2 DG/PKC 信号传递途径	83

4. 双信使途径之间的相互作用	89
第七章 胞内信使——钙离子	91
1. 钙信使的发现	91
1.1 钙功能研究的历史	91
1.2 钙离子成为胞内信使的基础	92
2. 细胞的钙转移系统	93
2.1 细胞钙的分布	93
2.2 质膜上的钙转移系统	94
2.3 内质网钙转移系统	97
2.4 线粒体钙转移系统	100
3. 钙信号的产生、终止及传递途径	101
3.1 钙信号的产生与终止	101
3.2 钙信号的时空性——钙振荡与钙波	102
3.3 Ca^{2+} 信号的时空性——持续信号	103
4. 钙结合蛋白	104
4.1 EF 手形家族	105
4.2 附加蛋白 (annexin) 家族	108
5. 钙调素	110
5.1 钙调素的发现	110
5.2 钙调素的理化特性	111
5.3 钙调素的活化及作用方式	112
5.4 钙、钙调素依赖的蛋白质磷酸化	116
5.5 钙与钙调素的生理功能	118
6. 钙信号的研究方法	121
6.1 细胞内自由钙离子浓度的测定	121
6.2 钙调素的研究方法	124
第八章 具有酶活性的表面受体与细胞信号转导	128
1. 酪氨酸蛋白激酶与磷酸酶	128
1.1 酪氨酸蛋白激酶 (PTK)	128
1.2 酪氨酸蛋白磷酸酶 (PTP)	130
2. 具有受体功能的酪氨酸蛋白激酶 (RPTK)	131
2.1 基本结构	131
2.2 亚类	132
2.3 RPTK 的活化与活性调节	133
2.4 信号转导——Ras 途径	137
3. 具有受体结构的酪氨酸蛋白磷酸酶 (RPTP)	138
3.1 类型与结构	138
3.2 配体	139
3.3 信号转导功能	139
4. 细胞因子受体超家族	140
4.1 结构	140
4.2 信号转导——JAK-STAT 途径	140
5. 具有受体结构的丝氨酸和苏氨酸蛋白激酶	141

第九章 蛋白质的可逆磷酸化及其对基因表达的调控	143
1. 蛋白质的磷酸化与脱磷酸化	143
1.1 基本概念	143
1.2 蛋白质可逆磷酸化在信号转导中的意义	144
2. 蛋白激酶	145
2.1 共同特征	145
2.2 分类	146
3. 蛋白磷酸酶	148
3.1 Ser/Thr 型蛋白磷酸酶	148
3.2 双重底物特异性蛋白磷酸酶	151
4. 蛋白激酶与蛋白磷酸酶的协调作用——“阴阳学说”	152
5. 蛋白质的磷酸化与基因表达调控	153
5.1 对转录因子的核转位调节	154
5.2 对转录因子与 DNA 结合活性的调节	155
5.3 对转录因子转录活性的直接调节	156
第十章 细胞信号转导途径之间的相互作用	159
1. 细胞信号转导途径的多样性	159
1.1 质膜脂肪酸代谢与信号传递	159
1.2 质子跨膜信号传递	162
2. 胞内信号转导途径间的相互作用	164
2.1 cAMP 与 Ca^{2+} 信号途径	165
2.2 cAMP 与肌醇磷脂信号途径	166
2.3 Ca^{2+} 与肌醇磷脂信号途径	167
3. 细胞对多种信号途径的整合作用	168

第二篇 植物篇

第十一章 植物细胞信号转导研究概况	171
1. 环境刺激与胞外信号	171
1.1 环境刺激	171
1.2 胞间化学信号	172
1.3 胞间物理信号	173
2. 跨膜信号转换：受体与 G 蛋白	174
2.1 受体	174
2.2 G 蛋白	175
3. 细胞内信号	175
3.1 Ca^{2+} 信号	175
3.2 双信使	178
4. 蛋白质的可逆磷酸化	179
4.1 蛋白磷酸化酶	179
4.2 蛋白磷酸酶	179
5. 展望	180
第十二章 植物细胞跨膜信号转导	182
1. 植物 G 蛋白与细胞跨膜信号转导	182

1.1 植物中G蛋白的存在	182
1.2 G蛋白在植物细胞信号转导中的作用	186
1.3 在体内研究植物G蛋白功能的分子生物学方法	189
2. 植物细胞中具有受体功能的蛋白激酶(RLK)	190
2.1 RLKs的种类和结构	190
2.2 RLKs基因表达	191
2.3 RLKs的生物学功能	192
2.4 RLKs的信号转导	194
3. 细胞质膜氧化还原系统与信号转导	195
3.1 质膜氧化还原系统的构成	196
3.2 质膜氧化还原系统的功能	198
3.3 质膜氧化还原系统与信号传递	200
第十三章 植物细胞的光受体与光信号转导	203
1. 红光远红光受体及其信号转导	203
1.1 光敏色素基本特性	203
1.2 光敏色素信号转导	208
2. 蓝光和紫外光受体及其信号转导	212
2.1 蓝光的生理效应	212
2.2 蓝光和UV-A受体	214
2.3 蓝光信号转导	217
第十四章 植物激素作用的分子基础和信号转导	220
1. 生长素作用的分子基础和信号转导	220
1.1 生长素诱导的生理功能研究	220
1.2 生长素的信号转导	222
1.3 生长素诱导的基因	224
2. 脱落酸作用的分子基础和信号转导	225
2.1 ABA生物合成与生理功能缺陷突变体研究	225
2.2 ABA信号转导及其突变体分析	229
3. 乙烯作用的分子基础和信号转导	234
3.1 乙烯的主要生理功能	234
3.2 植物感受乙烯的信号传递	235
第十五章 植物病理反应及病原侵染信号转导	240
1. 水杨酸信号分子在植物病理反应中的作用	240
1.1 植物中的SA	240
1.2 SA与植物抗病反应	240
1.3 SA的生物代谢与SA糖苷(SAG)的作用	243
1.4 SA的作用机制:SA结合蛋白(SABP)的作用	244
1.5 SA信号转导途径:基因表达的调节	246
2. 寡糖素在抗病诱导中的作用及其信号转导	247
2.1 寡糖素的种类和结构	248
2.2 寡糖素的产生与转移	251
2.3 几种寡糖素的生物学活性	252
2.4 寡糖素信号转导	253

3. 脂肪酸信号分子在植物病理与愈伤反应中的作用	255
3.1 植物中的脂肪酸信号分子	255
3.2 脂肪酸在植物病理反应中的作用	257
3.3 茉莉酸作为伤害信号的研究	258
第十六章 机械与伤害刺激信号转导	260
1. 机械刺激信号转导	260
1.1 机械刺激对植物形态建成的作用	260
1.2 胞液 Ca^{2+} 的变化介导机械刺激信号	261
1.3 CaM 参与机械信号转导的证据	261
1.4 机械信号被感受的可能机制	262
2. 伤害刺激信号转导	263
2.1 化学信号	264
2.2 物理信号: 电信号	265
第十七章 植物生长发育的调节控制与信号转导	267
1. 细胞增殖调控及信号转导	267
1.1 细胞周期及其调控	267
1.2 细胞增殖与细胞信号转导	271
2. 拟南芥花发育过程中信号转导的遗传分析	275
2.1 营养态向生殖态的转变	275
2.2 花序分生组织的形成	279
2.3 花器官的形成及其决定	281
2.4 花器官的生长和分化	283
附录 本书常见缩写符号	286

第一篇 基础篇

第一章 绪 论

1. 细胞信号转导研究的内容、任务和意义

生物体的生长发育主要受遗传信息及环境变化信息的调节控制。遗传基因决定个体发育的基本模式，其实现在很大程度上受控于环境的刺激或环境信息；其中，对于细胞而言，环境信息包括生物体的外界环境和体内环境信息两个方面。有人认为，在遗传密码破译及转录、翻译的基本规律获得突破之后，如何控制细胞的基因表达及增殖、分化、发育就成为生物学的最大挑战；环境刺激在此过程中起着重要的调节作用，这就是目前称之为“细胞信号转导”(signal transduction)研究的主要内容，它研究细胞感受、转导环境刺激的分子途径及其在生物个体发育过程中如何调节基因表达和代谢生理反应。

人们早已开始意识到，生物体内存在调节物质和能量代谢的信号系统。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。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)的概念，来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。根据信息论的基本观点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”。而正是这个信息流，起着调节控制物质与能量代谢的作用。所以著名物理学家薛定谔在讨论“生命是什么”这个问题时，更进一步提出“生命的基本问题是信息问题”这一论点。

高等生物中的内分泌激素系统、神经系统、免疫系统等是人们早已认知的生物信号系统，并曾称之为“细胞通讯”。自本世纪下半叶以来，一方面受到信息论、控制论现代科学思想的影响；另一方面随着生物学本身对激素、神经递质等生物体内细胞间信号分子作用机理研究的深入，以及生物外环境——光、声、辐射、电磁场、温度、水分、气体、甚至病原微生物等对生物体及其细胞代谢、生长发育在细胞及分子水平作用机理研究的深入，人们对生物信息流的认识有了长足的进步。如：1955年Sutherland提出cAMP为第二信使学说以来，揭开了胞间激素信使向胞内信使转导过程研究的新篇章；70年代初， Ca^{2+} 受体蛋白——钙调素（calmodulin）的发现及其功能研究使Rasmussen在1978年提出 Ca^{2+} 第二信使学说；而后，质膜肌醇磷脂代谢途径产生的另外两个胞内信使—— IP_3 与DG也在1983—1984年被Berridge等人阐明；在此期间，激素、生长因子、神经递质受体的研究，G蛋白的发现，依赖胞内信使的蛋白质磷酸化的研究及其对基因表达调节作用等。可以说，“细胞信号转导”主要含义就是指胞间通讯的激素等，以及外界环境因子作用于细胞表面（或胞内受体）后，如何跨膜传递形成胞内第二信使，以及其后的信息分子级联传递、诱导基因表达和引起生理反应的过程。显然“细胞信号转导”的提出极大地深化了以往对生物信息流或细胞通讯的认识。在分子水平上提出在细胞内，除了物质和能量代谢的分子途径和网络之外，还存在对其调节控制作用的、自成体系的信号传递分子途径。当然，细胞信号转导在应答环境刺激和调节基因表达、生理反应的同时，不仅维持着细胞正常代谢，而且最终决定了细胞增殖、生长、分化、衰老和死亡等生命的基本现象。

近十余年来，细胞信号系统研究引起国内外生物学界极为广泛的关注。不仅细胞生物学、分子生物学、生物化学、生理学、免疫学等领域学者已积极投入此领域的研究，而且也引起医学、农学、环境科学等领域专家的高度重视。可以毫不夸张地说：信号转导的概念已开始深入到生物学的各个领域，成为解决许多重要理论及实践问题的基本思路 and 思想武器，它已经或必将极大地带动生命科学各学科的发展。正因为如此，有关细胞信号转导方面的研究成果，可谓之知识“爆炸”：大量研究论文出现在几乎所有生物学有关期刊中；许多大型期刊中都设有“Signal Transduction”专栏；一些专门的期刊如“Cell Calcium”、“Cell Signalling”在不断出现；在许多分子细胞生物学新版教材中将其独立章节予以介绍；大量的科研人员加入这一研究行列，许多学术会议设有专题讨论有关问题；不少科学奖励，包括诺贝尔奖授予在该领域中有贡献的科学家，如90年以来就有诺贝尔生理医学奖授予离子单通道研究（E. Nelzer 和 B. Sokmann, 1991）、糖原代谢中蛋白质的可逆磷酸化（Krebs 和 Fisher, 1992）、G蛋白（Gilman 和 Rodbell, 1994）。这一切使得今天已有可能将细胞信号系统的轮廓展示在人们面前。

2. 细胞信号的主要种类

信息与信号是两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;如告诉你为两点时,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。

2.1 生物大分子的结构信号

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、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、范德华力和疏水键)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。

2.1.1 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。

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(supermolecular 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4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2200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,可以减少蛋白质生物合成中的差错,因为可以在组装时将差错排除;第三,亚基组装时键多能量小,装卸容易,有利于完成快速生理反应。

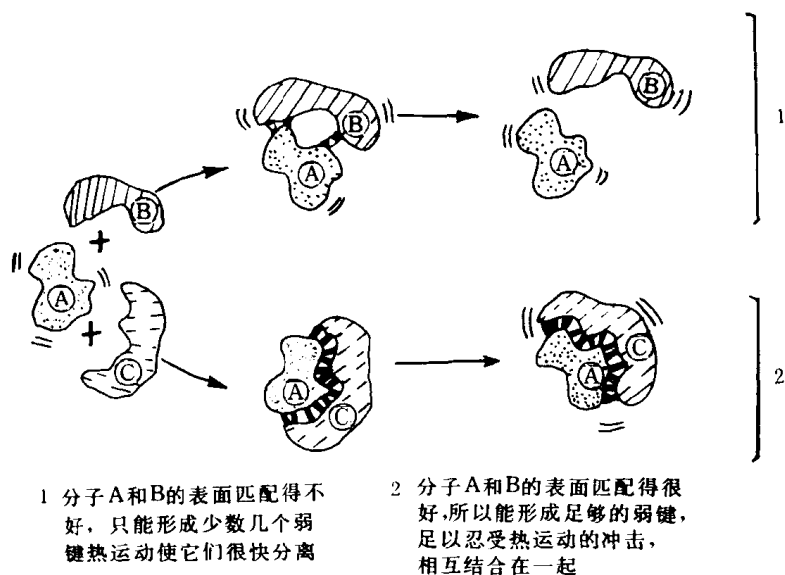


图 1.1 弱键在分子识别中的作用 (据 B. Alberts 等)

许多超分子结构亚基可以自我组装, 无需外界指导, 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 α_4 、 β_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。

TMV 的自我组装是高一层次例子, 其中包括了蛋白质和 RNA 亚基装配。TMV 颗粒分子量 40 000kD, 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。

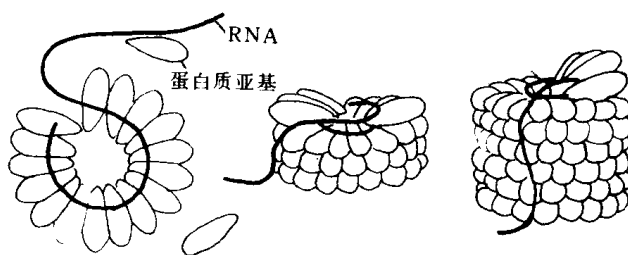


图 1.2 烟草花叶病毒的自我组装 (据 De Robertis 等)

以上两个实例说明, 多肽亚基的氨基酸序列含有两个水平的信息: 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在酶助或模板指导下完成的。

2.1.2 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。

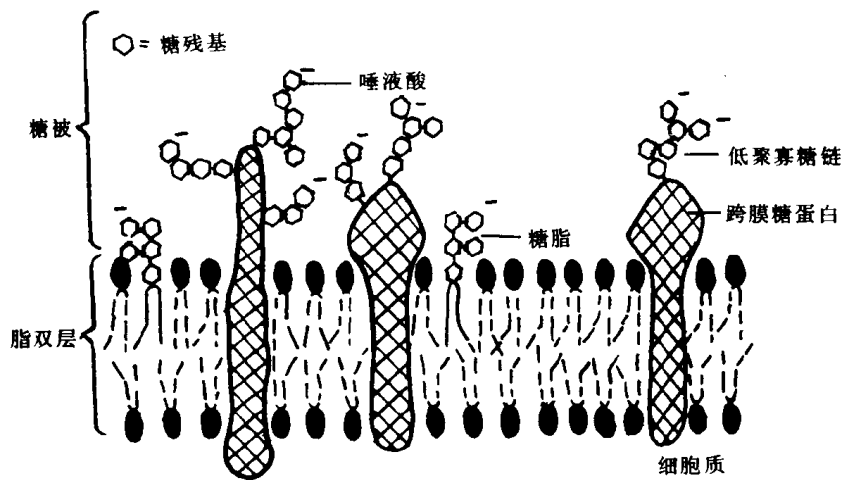


图 1.3 多糖被的结构模式 (据 B. Alberts 等)

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和膜脂相连而成，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 red) 来显示。糖被结构信息可能与接触抑制有关的间接证据有：正常细胞被致癌病毒（如 polyoma 或 SV₄₀）感染后转化为癌细胞，用钌红染色发现其表面糖被增加，细胞电泳迁移率也增加，这可能与糖被寡糖链终端唾液酸残基增加有关。当用分解唾液酸的酶——神经氨酸糖苷酶 (neuraminidase) 处理后，糖被染色及电泳迁移率都减少了。目前这些问题因为实验技术限制仍未完全搞清楚。

2.1.3 核酸

DNA 中的线性核苷酸序列携带着遗传信息。每一个 DNA 分子含有两条互补的核苷酸链，通过 G-C，A-T 碱基对的氢键而相互匹配。DNA 的复制就是遗传信息复制，它是通过一条新的互补键聚合于一条母链上实现的。DNA 复制在细胞周期中的 S 期里完成，通过细胞有丝分裂及减数分裂传递给子代细胞。遗传信息在子代细胞的表达涉及