

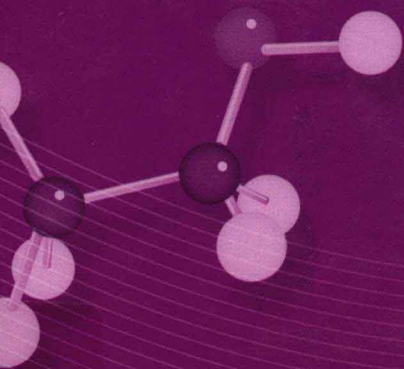
# 中国 疾病信号通路 与靶向治疗学

主编

余元勋  
王爱玲

鲍远程  
王勇

ZHONGGUO JIBING XINHAO TONGLU  
YU BAXIANG ZHILIAOXUE



时代出版传媒股份有限公司  
安徽科学技术出版社

# 中国疾病信号通路 与靶向治疗学

主编 余元勋 鲍远程  
王爱玲 王 勇



时代出版传媒股份有限公司  
安徽科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

中国疾病信号通路与靶向治疗学/余元勋等主编. —合肥:安徽科学技术出版社,2013.5

ISBN 978-7-5337-5722-9

I. ①中… II. ①余… III. ①常见病-症状-研究②药物疗法-研究 IV. ①R441②R453

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2012)第 157899 号

中国疾病信号通路与靶向治疗学

主编 余元勋 鲍远程  
王爱玲 王 勇

出版人:黄和平 选题策划:吴萍芝 责任编辑:吴萍芝  
责任校对:陈会兰 责任印制:廖小青 封面设计:冯 劲  
出版发行:时代出版传媒股份有限公司 <http://www.press-mart.com>  
安徽科学技术出版社 <http://www.ahstp.net>  
(合肥市政务文化新区翡翠路 1118 号出版传媒广场,邮编:230071)  
电话:(0551)63533330

印 制:安徽新华印刷股份有限公司 电话:(0551)65859178  
(如发现印装质量问题,影响阅读,请与印刷厂商联系调换)

开本:889×1194 1/16 印张:29.5 字数:800 千  
版次:2013 年 5 月第 1 版 2013 年 5 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5337-5722-9

定价:98.00 元

版权所有,侵权必究

## 本书编委会

**主 编** 余元勋(瑞士苏黎世大学医学博士,研究员,教授)  
鲍远程(安徽中医学院第一附属医院,教授,主任医师)  
王爱玲(安徽医科大学第一附属医院,教授,主任医师)  
王 勇(安徽省立医院,副主任医师,博士)

**副主编** 吴超群(复旦大学,教授,博导)  
李建平(安徽医学高等专科学校,副教授)  
杨文明(安徽中医学院第一附属医院,教授,博导)  
何光远(安徽中医学院中西医结合医院院长,副教授)  
周厚广(复旦大学华山医院,副教授,博士)  
朱红艳(上海大学生命科学院,副教授,博士)  
谢道俊(安徽省中医院脑病中心,主任医师,博士)  
汪 瀚(安徽省中医院脑病中心,副教授)  
丁 平(同济医科大学,博导)  
陈 瑾(中南大学,博导)  
严继贵(安徽医学高等专科学校,博士)  
温晓妮(第四军医大学,博士)  
胡凤琴(安徽医学高等专科学校)  
范 骏(中国科学技术大学,博士)  
张华军(南京大学医学院附属鼓楼医院,博士)

**编 委** 蒋怀周 杨 春 王明哲 杨志勇 王晓旻 吴 鹏 汪鸿浩 童建兵  
许柏松 戴 宁 赵夕玉 方 向 张 娟 汪美霞 董 婷 韩 辉  
韩 娟 葛 青 杨 波 金 珊 周 磊 孙国梅 陈 伟 方长水  
关 婷 陈丽娟 程景林 陈 峰 李从圣 徐 凤 王守运 汤晶晶  
胡翠萍 周义先 徐 健 陈多学 孔德华 施珊珊 李 娟 程 明  
王 静 吴 德 陈 森 万 俊 吕浩敏 朱启星 沈丰祥

# 前 言

细胞外的各种分子经受体所介导的细胞信号转导通路等,作用于核基因组靶基因的表达、修饰细胞内的大分子、调节细胞代谢及细胞器的功能;在病理条件下,又可产生病理性的细胞信号转导通路等的改变。因此,基于个体某种信号转导通路的特殊改变,研发新的靶向药物,专一性地给予靶向治疗,不但能取得准确的疗效,而且能减小副作用。

本书详述了 60 条细胞信号转导通路的组成、活性调节、与疾病的关系、已发现的靶向药物等;相关的疾病涉及肿瘤、心脑血管疾病、肝肾肺疾病、骨关节疾病、儿科疾病、妇产科疾病、五官科疾病、皮肤科疾病等。本书引用了 2006~2011 年发表的大量国内外文献,反映了 21 世纪初这方面的最新成果。参与本书编写的一些知名专家,作为科研、教学、医疗的学术带头人,也有了一些这方面的研究成果并被汇编入书。

本书资料新、图表多、内容丰富,阐述具有系统性、精确性、逻辑性,注意联系临床疾病的发病机制与治疗原则,还用两章的篇幅论述了肿瘤的细胞信号转导通路改变及相关治疗的进展。本书在疾病相关的细胞信号转导通路知识的系统化方面,已达到国际较为先进的水平,可作为临床各科、生命学科、药物研究等人员进行医药创新、科研、教学、博士生培养等的有益参考书和工具书。

本书在出版过程中,得到了全国人大有关部门和安徽省卫生厅、安徽出版集团、安徽医科大学、安徽中医学院、安徽医学高等专科学校等各单位领导、朋友的关心与帮助,在此表示衷心的感谢。

由于细胞信号转导通路方面的研究发展很快,新成果不断出现,我们的编写难免有不足之处,恳请广大前辈、同仁及读者多提宝贵意见,以便再版时改正。

余元勋 鲍远程

2013 年 1 月

# 目 录

第一章 总论:细胞信号转导 .....	1
一、胞外信号 .....	2
1. 胞外信号分子的可溶性和膜结合形式 .....	2
2. 特异性受体接收胞外信号 .....	3
3. 信号转导分子的变化是信号转导的基础 .....	3
4. 配体 .....	4
5. 受体 .....	5
二、信号转导网络的基本特征 .....	9
1. 信号转导的基本特征 .....	9
2. 信号转导网络的基本特征 .....	10
3. 受体类型 .....	11
三、信号转导分子及其与疾病的关系 .....	11
1. 基因突变引起信号转导分子结构改变 .....	11
2. 化学修饰引起信号转导分子结构改变 .....	12
四、信号转导分子是重要的药物作用靶 .....	12
第二章 膜受体信号通路及其与疾病的关系 .....	13
一、G 蛋白耦联受体信号通路及其与疾病的关系 .....	14
1. G 蛋白耦联受体信号通路 .....	14
2. $\beta$ 肾上腺素能受体信号通路 .....	24
3. Ang II 受体信号通路 .....	27
二、酶耦联受体信号通路及其与疾病的关系 .....	33
1. 受体蛋白酪氨酸激酶(RTK) .....	36
2. 胰岛素受体信号通路 .....	38
3. 胰岛素样生长因子受体信号通路 .....	46
4. 转化生长因子 $\beta$ 受体信号通路 .....	49
5. Tie 受体信号通路 .....	58
6. 肿瘤坏死因子 $\alpha$ 受体信号通路 .....	60
7. Eph 受体信号通路 .....	67
8. 表皮生长因子受体信号通路 .....	69
9. 血小板源性生长因子受体信号通路 .....	74
10. 神经生长因子受体信号通路 .....	78
11. 肝细胞生长因子受体信号通路 .....	83
12. 血管生长因子受体信号通路 .....	88
13. 碱性成纤维细胞生长因子受体信号通路 .....	97
14. $\alpha/\gamma$ 干扰素受体信号通路 .....	100
三、整合素信号通路及其与疾病的关系 .....	103
1. 概述 .....	103

2. 整合素与黏附分子 .....	104
3. 整合素信号通路 .....	107
<b>第三章 胞内受体信号通路及其与疾病的关系 .....</b>	<b>110</b>
<b>一、胞内受体 .....</b>	<b>110</b>
1. 核受体 .....	110
2. 核受体的非基因组作用 .....	116
<b>二、固醇类激素受体信号通路 .....</b>	<b>117</b>
1. 概述 .....	117
2. SHR 和激素反应元件(HREs) .....	117
3. SHR 与 DNA 相互作用 .....	118
4. SHR 抑制基因表达的作用 .....	120
5. 固醇类激素与转录因子间的相互影响 .....	120
6. 糖皮质激素的非基因组作用 .....	120
7. 神经固醇类激素的非基因组作用 .....	121
<b>三、雌激素受体信号通路 .....</b>	<b>121</b>
1. 概述 .....	121
2. 雌激素引发的 MISS 信号通路 .....	123
3. 雌激素的非基因组作用特点 .....	123
4. 与临床的关系 .....	123
<b>四、孕激素受体信号通路 .....</b>	<b>125</b>
1. 孕酮的作用靶 .....	125
2. 孕激素的基因组和非基因组作用 .....	125
<b>五、维甲酸类受体信号通路 .....</b>	<b>126</b>
1. RAR 的功能 .....	126
2. 类维生素 A 在肿瘤中的促凋亡作用 .....	126
3. RXR 的功能 .....	127
4. RXR 和 RAR 受体的结构 .....	127
5. 调节机制 .....	127
<b>六、甲状腺激素受体信号通路 .....</b>	<b>129</b>
1. 甲状腺激素通过核受体转导信号产生作用 .....	129
2. 甲状腺激素受体的非基因组作用 .....	131
<b>七、维生素 D<sub>3</sub>受体信号通路 .....</b>	<b>131</b>
1. 维生素 D 受体的定位 .....	132
2. 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> 能升高血钙和血磷并促进骨质矿化 .....	133
3. 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> 的生成受 PTH 调控 .....	133
4. 维生素 D 的非基因组作用 .....	133
<b>第四章 第二信使信号通路及其与疾病的关系 .....</b>	<b>135</b>
<b>一、经典及非经典的第二信使 .....</b>	<b>137</b>
1. 经典的第二信使 .....	137
2. 非经典的第二信使 .....	138
<b>二、cAMP、cGMP 信号通路 .....</b>	<b>138</b>
1. cAMP 信号参与调节的细胞生理反应 .....	138
2. PKA .....	139



3. CREB .....	139
4. PDEs .....	140
5. AKAP95 .....	140
6. cGMP .....	141
7. PKG .....	141
8. PKC .....	144
三、磷酸肌醇信使 .....	148
1. 磷酸肌醇循环 .....	148
2. PI3K .....	149
3. 磷脂酶 C .....	151
4. Akt(PKB, 蛋白激酶 B) .....	152
5. 溶血磷脂酸 .....	155
6. 花生四烯酸 .....	156
7. 神经酰胺 .....	160
四、磷酸肌醇信号通路 .....	164
1. PLC $\beta$ /IP $_3$ 、DG 信号通路 .....	164
2. IP $_3$ /PI3K/Akt 信号通路 .....	165
3. PI3K/Akt/mTOR 信号通路 .....	167
五、Ca $^{2+}$ / CaM 信号通路 .....	171
1. Ca $^{2+}$ /CaM 信号通路 .....	171
2. 细胞质 Ca $^{2+}$ 水平的上调及钙结合蛋白 .....	173
3. CaM 及 Ca $^{2+}$ /CaM 依赖性蛋白激酶 .....	177
4. Ca $^{2+}$ /CaM 依赖性蛋白磷酸酶 .....	179
5. Ca $^{2+}$ 依赖和 Ca $^{2+}$ 不依赖的囊泡胞吐分泌 .....	180
6. Ca $^{2+}$ 微区和 Ca $^{2+}$ 纳区 .....	180
7. Ca $^{2+}$ 传感器 .....	180
8. 突触后受体介导的信号转导与 Ca $^{2+}$ .....	181
9. 神经元的活动调节胶质细胞 Ca $^{2+}$ 信号 .....	182
10. 内质网、肌浆网钙库耗竭操纵的 Ca $^{2+}$ 通道 .....	183
六、NO 信号通路 .....	185
1. 概述 .....	185
2. NOS 的分类及功能 .....	185
3. NO 的化学性质 .....	187
4. NO 的代谢过程 .....	187
5. 信号通路 .....	188
6. NO 与临床的关系 .....	188
七、CO 信号通路 .....	190
1. 概述 .....	190
2. HO .....	191
3. HO/CO 信号通路 .....	191
4. HO/CO 信号通路的功能 .....	191
八、H $_2$ S 信号通路 .....	193
1. 内源性 H $_2$ S 的生成、代谢及其调节 .....	194



2. H <sub>2</sub> S 信号通路的作用 .....	194
3. H <sub>2</sub> S 的病理生理功能 .....	194
4. H <sub>2</sub> S 与其他气体信号分子的关系 .....	195
九、活性氧信号通路 .....	195
1. 活性氧的产生 .....	195
2. ROS 与线粒体凋亡信号通路 .....	196
3. ROS 作用的靶 .....	196
4. ROS 与临床的关系 .....	198
十、细胞内信使系统的相互作用 .....	201
1. cAMP 与磷酸肌醇信号通路之间的关系 .....	201
2. cGMP 与磷酸肌醇信号通路之间的关系 .....	201
3. 磷酸肌醇信号通路与 Ca <sup>2+</sup> 信号通路之间的关系 .....	201
4. cAMP 与 Ca <sup>2+</sup> 信号通路之间的关系 .....	201
十一、第二信使与临床 .....	202
1. 第二信使与肿瘤的关系 .....	202
2. PI3K、MAPK、PKC、NGF 信号通路与支气管哮喘 .....	204
3. PI3K/Akt 与血管重构 .....	204
4. PI3K/Akt 信号通路与神经系统疾病 .....	205
5. PI3K/Akt/mTOR 信号通路与心脏疾病 .....	205
6. PI3K/Akt 信号通路与活性物质 .....	205
7. Ca <sup>2+</sup> /CaM 信号通路与临床 .....	207
第五章 蛋白激酶信号通路及其与疾病的关系 .....	208
一、概述 .....	208
1. 蛋白激酶/蛋白磷酸酶是信号通路中的主要开关 .....	208
2. MAPK 级联激活是多种信号通路的重要中心环节 .....	208
3. 蛋白酪氨酸激酶转导细胞增殖与分化信号 .....	209
4. 蛋白磷酸酶衰减蛋白激酶信号 .....	210
5. 蛋白激酶在信号转导中的作用 .....	210
6. 蛋白激酶的特点 .....	211
7. 蛋白激酶的结构与生理功能 .....	211
二、MAPKs 信号通路 .....	212
1. 概述 .....	212
2. MAPKs 的蛋白结构 .....	214
3. MAPK 信号通路功能的特点 .....	214
4. MAPKs 与临床的联系 .....	215
5. MAPK 信号通路抑制剂的研究 .....	216
三、ERK 信号通路 .....	217
1. 概述 .....	217
2. ERK1/2 的下游底物 .....	219
3. ERK1/2 底物中的对接位点 .....	220
4. ERK3 .....	220
5. ERK5 .....	220
6. Raf .....	220

7. ERK 与临床 .....	224
四、JNK 信号通路 .....	224
1. 概述 .....	224
2. JNK 与临床 .....	226
五、p38MAPK 信号通路 .....	226
1. 概述 .....	226
2. p38MAPK 蛋白结构特点 .....	227
3. p38MAPK 的激活 .....	227
4. p38MAPK 的底物 .....	227
5. p38MAPK 的灭活 .....	228
6. p38MAPK 与临床 .....	229
六、GTP 结合蛋白(G 蛋白) .....	230
1. 小分子量 G 蛋白信号通路 .....	231
2. Rho 信号通路 .....	238
3. Rho 蛋白的活性调控 .....	238
4. Rho 蛋白的底物 .....	239
5. Rho 信号通路的分类 .....	239
6. Rho 家族的主要作用 .....	240
7. Rho 与临床 .....	240
七、蛋白磷酸酶信号通路 .....	242
1. PSTP .....	243
2. PTP .....	245
3. 双重氨基酸残基特异性的蛋白磷酸酶 .....	247
4. 钙调神经磷酸酶 .....	249
5. 蛋白磷酸酶与临床 .....	250
<b>第六章 凋亡信号通路及其与疾病的关系 .....</b>	<b>251</b>
一、概述 .....	251
1. 细胞经细胞周期而增生 .....	251
2. 细胞凋亡 .....	256
二、凋亡的信号通路 .....	262
1. 死亡受体介导的外源性激活凋亡信号通路 .....	262
2. 线粒体介导的内源性激活凋亡信号通路 .....	265
3. 内质网应激激活凋亡信号通路 .....	268
三、其他程序性死亡的特点 .....	272
1. 自体吞噬 .....	272
2. 凋亡样程序性死亡 .....	273
3. 坏死样程序性死亡 .....	273
4. 类凋亡 .....	273
5. 丝裂灾变 .....	273
四、Bcl-2 家族与凋亡信号通路 .....	274
五、IAP 家族与凋亡信号通路 .....	275
1. IAP 家族蛋白的结构及其表达 .....	275
2. IAP 对凋亡的抑制 .....	276

3. Livin 的作用及与临床的关系 .....	276
4. 调控因子 survivin .....	277
六、caspase 家族与凋亡信号通路 .....	277
1. caspase 家族的命名 .....	277
2. caspase 家族的特征 .....	278
3. caspase 的活化 .....	278
4. caspase 的作用底物 .....	279
5. caspase 的其他生理作用 .....	280
七、FasL、Fas 与凋亡信号通路 .....	280
八、c-Myc 与凋亡信号通路 .....	280
九、p53 信号通路 .....	281
1. p53 的结构域 .....	281
2. p53 基因的上游激活信号 .....	282
3. 细胞内 p53 蛋白水平的调节 .....	282
4. p53 作用的下游靶基因 .....	283
5. p53 的功能 .....	283
6. p53 的翻译后修饰与调节 .....	284
7. 不同条件下 p53 对靶基因的作用 .....	284
8. p53 与细胞周期 .....	285
十、ICE .....	285
十一、泛素-蛋白酶体信号通路 .....	285
1. 泛素及泛素蛋白酶体系统 .....	286
2. 26S 蛋白酶体系统 .....	286
3. 蛋白质降解的泛素化调节和去泛素化调节 .....	286
4. 泛素-蛋白酶体信号通路与疾病 .....	288
十二、细胞凋亡的其他信号通路 .....	289
十三、凋亡与疾病 .....	290
1. 概述 .....	290
2. 与重症肌无力的关系 .....	292
3. 与卵母细胞的关系 .....	293
4. 与软骨的关系 .....	293
5. 与子痫的关系 .....	293
6. 与不稳定的动脉粥样硬化斑块的关系 .....	294
7. 与中药促肿瘤细胞凋亡的关系 .....	294
8. 与乳腺癌等的关系 .....	295
9. 与 Alzheimer 病的关系 .....	295
10. 与心力衰竭的关系 .....	296
11. 与急性肾衰竭的关系 .....	296
12. 与 GCs 激素的关系 .....	297
13. 与药物流产的关系 .....	297
14. 与脑缺血的关系 .....	297
15. 与肝细胞凋亡的关系 .....	298

第七章 细胞因子、生长因子信号通路及其与疾病的关系 .....	299
一、NF- $\kappa$ B 信号通路 .....	302
1. 概述 .....	302
2. NF- $\kappa$ B 的信号通路 .....	302
3. NF- $\kappa$ B 信号通路的阻断策略及其应用 .....	304
4. 与临床的关系 .....	305
二、Toll 信号通路 .....	311
1. 概述 .....	311
2. TLR/NF- $\kappa$ B 信号通路 .....	314
3. TLRs 及协同受体 .....	316
4. TLR/NF- $\kappa$ B 信号通路的功能 .....	316
5. 与临床的关系 .....	318
三、CREB/CBP 信号通路 .....	320
1. CREB/CBP 的结构 .....	320
2. CREB/CBP 的信号通路 .....	321
3. CREB 上游信号通路对 CREB 的调节 .....	323
4. 与脂肪代谢的关系 .....	323
5. 与心肌肥厚的关系 .....	324
6. 与学习记忆及情绪的关系 .....	324
7. 与疼痛的关系 .....	324
8. 与造血及白血病的关系 .....	325
9. 与转录激活因子 ATF3 的关系 .....	325
四、GATA 信号通路 .....	326
1. 概述 .....	326
2. GATA1 .....	326
3. GATA2 .....	328
4. GATA3 .....	329
5. GATA4 .....	330
五、Notch 信号通路 .....	333
1. 概述 .....	333
2. Notch 信号通路的活化 .....	334
3. 参与 Notch 信号通路的其他主要相关分子 .....	335
4. Notch 信号通路的分化调节作用 .....	336
5. Notch 与其他信号通路的信号交流 .....	336
6. Notch 信号通路的功能 .....	336
7. Notch 信号通路与血管生成的关系 .....	337
8. Notch 信号通路与临床的关系 .....	338
六、Src 信号通路 .....	343
1. 概述 .....	343
2. Src 活性的调节 .....	345
3. Src 酪氨酸激酶功能与肿瘤的关系 .....	345
4. 癌基因、恶性肿瘤和非受体酪氨酸激酶 .....	346
5. 一些介导免疫和炎症反应的非受体蛋白酪氨酸激酶的受体 .....	348

七、JAK/STAT 信号通路 .....	348
1. 概述 .....	348
2. JAK/STAT 通路 .....	351
八、Wnt 信号通路 .....	362
1. Wnt 信号通路的信号分子 .....	363
2. Wnt 信号通路 .....	367
3. Wnt 信号通路的抑制因子 .....	368
4. 与临床的关系 .....	369
九、Bcr/Abl 信号通路 .....	376
1. 概述 .....	376
2. Abl .....	376
3. Bcr/Abl 的功能 .....	377
4. Bcr/Abl 融合蛋白的信号转导 .....	378
5. Bcr/Abl 与肿瘤的关系 .....	379
十、AP-1 信号通路 .....	384
1. 概述 .....	384
2. 与临床的关系 .....	388
十一、Hedgehog 信号通路 .....	390
1. 概述 .....	391
2. Hedgehog 的信号通路 .....	391
3. 与肿瘤的关系 .....	392
<b>第八章 肿瘤中的信号转导障碍及靶向药物 .....</b>	<b>395</b>
<b>一、概述 .....</b>	<b>395</b>
1. 理化性致癌物诱发信号转导障碍 .....	395
2. 增殖调控异常诱发信号转导障碍 .....	395
3. 凋亡信号转导异常 .....	395
4. 转移与黏附信号转导障碍 .....	395
<b>二、原癌基因 .....</b>	<b>398</b>
1. 生长因子依赖性癌基因表达产物 .....	398
2. 核癌基因 .....	399
3. 原癌基因的活化 .....	400
4. 肿瘤抑制基因 .....	401
<b>三、肿瘤干细胞及其相关的信号通路 .....</b>	<b>404</b>
1. 概述 .....	404
2. 肿瘤干细胞相关的信号转导通路 .....	404
<b>四、病毒引起的细胞转化 .....</b>	<b>405</b>
1. SV40 .....	405
2. HVP 与宫颈癌发生过程中的信号转导机制 .....	406
3. EBV 的信号转导机制 .....	408
<b>五、与细胞转化有关的信号转导通路 .....</b>	<b>410</b>
<b>六、各种与肿瘤相关的基因产物和作用特点 .....</b>	<b>414</b>
<b>七、肿瘤中的相关基因变化及与信号通路的关系 .....</b>	<b>420</b>

第九章 靶向治疗药物研究 .....	426
一、肿瘤细胞信号转导通路活性的个体化差异 .....	426
二、常见肿瘤治疗分子靶标与疗效个体差异 .....	426
三、分子靶向治疗的标志性成果 .....	427
1. 诱导肿瘤细胞向正常细胞分化,治愈肿瘤 .....	427
2. 抑制异常癌基因信号,使肿瘤生长停滞,患者“带瘤生存” .....	428
3. 抑制肿瘤和抑制肿瘤血管新生 .....	428
4. 应用抗体的免疫学特异性杀伤肿瘤 .....	428
四、分子靶向治疗存在的问题和发展趋势 .....	428
1. 寻找更具有肿瘤细胞特异性的靶点 .....	428
2. 分子标志指导个体化治疗,提高治疗的准确度 .....	429
五、靶向治疗药物的分类及作用 .....	429
六、基因治疗 .....	432
1. 基因治疗的类型 .....	433
2. 基因治疗的条件 .....	433
3. 基因转移的方法 .....	434
4. 基因治疗的作用 .....	434
七、反义 RNA .....	438
1. 概述 .....	438
2. 反义 RNA 技术的关键是将反义 RNA 导入细胞 .....	439
3. 反义 RNA 的应用前景 .....	439
八、RNA 干扰与基因沉默 .....	440
1. 概述 .....	440
2. RNA 干扰技术与基因治疗 .....	442
九、核酶用于基因治疗 .....	442
1. 核酶切割特定 mRNA 而产生更强的基因干预效应 .....	442
2. 以基因治疗为目的设计核酶 .....	442
3. 将核酶导入细胞的方法 .....	443
十、三链 DNA 技术 .....	443
1. TFO 结合特定 DNA 序列而形成三链 DNA 结构 .....	443
2. 基因调控区形成三链 DNA 后抑制基因转录 .....	444
3. 三链 DNA 技术中 TFO 的专一性和稳定性 .....	444
4. 已有三链 DNA 与疾病的治疗 .....	444
5. 体内应用三链 DNA 技术仍面临一些问题 .....	445
十一、基因治疗亟须解决的问题 .....	445
1. 提供更多可供利用的有治疗价值的目的基因 .....	445
2. 设计高效的基因转移载体 .....	445
3. 解决基因治疗的靶向及表达调控问题 .....	445
4. 基因治疗简便性 .....	447
5. 基因干预当前存在的技术问题 .....	447
参考文献 .....	448

续表

递质	受体	第二信使	离子通道的细胞质效应
谷氨酸	代谢型	—	
	离子型	—	
	AMPA、KA	—	Na <sup>+</sup> ↑
γ-氨基丁酸	NMDA	—	Na <sup>+</sup> ↑、Ca <sup>2+</sup> ↑
	GABA <sub>A</sub>	—	Cl <sup>-</sup> ↑
	GABA <sub>B</sub>	IP <sub>3</sub> 、DG ↑	K <sup>+</sup> ↑、Ca <sup>2+</sup> ↓

\* 表中↑表示增加,↓表示减少。

## 一、胞外信号

细胞所接受的胞外信号可以是物理学信号(光、热、电流)、化学信号或生物学信号。最常见的是化学信号,包括:小分子量多肽、蛋白质、气体(NO、CO、H<sub>2</sub>S)、氨基酸、核苷酸、脂类和胆固醇衍生物等分子。它们的共同特点:一是特异性,只能与特定的受体结合;二是高效性,几个分子即可发生明显效应,这有赖于细胞信号逐级放大;三是可被灭活,完成信号转导后可被降解失活,使细胞免于持续激活。

胞外信号分子分为内分泌激素、神经递质、局部化学介质和气体分子等4类;从作用距离来看,可分为内分泌、旁分泌和自分泌3类。在内分泌中,胞外信号分子(如激素)从内分泌细胞释放,作用于距离较远的靶细胞。在旁分泌中,胞外信号分子由一个细胞释放,只在近距离影响周围靶细胞。神经递质由一个神经元向另一个神经元或向肌肉细胞转导,就是旁分泌;很多生长因子也可旁分泌,信号由分泌细胞扩散,形成不同浓度梯度,从而对不同靶细胞诱导不同细胞反应。在自分泌中,细胞对自身分泌的物质反应,如肿瘤细胞常自身分泌大量的生长因子,可刺激自身细胞过度增殖;有些胞外信号分子既可在短距离内也可在较远距离内产生效应,如肾上腺素既是一种神经递质(旁分泌),也是一种激素(内分泌)。细胞表面的膜信号分子可发挥重要作用。例如,质膜信号分子配体FasL和相邻靶细胞表面的受体Fas结合后,可使靶细胞凋亡。一些质膜信号分子如EGF受体,其胞外部分经蛋白酶裂解后,其产物被转到胞外后,EGF受体剩余部分可作为可溶性信号分子在胞内发挥作用。

细胞间信号转导,除可依靠直接接触或缝隙连接外,更主要是通过配体与受体结合,介导细胞信号转导。直接接触指细胞表面的膜蛋白(如整合素、钙黏蛋白、Ig等)可与相邻细胞表面的膜蛋白接触、反应;这些膜蛋白都属黏附分子,黏附分子间可以直接接触、相互作用。缝隙连接是指两个相邻细胞间存在由各自连接蛋白共同构成的管状的亲水性孔道,可通过分子量小于1500的水溶性分子。

### 1. 胞外信号分子的可溶性和膜结合形式

胞外可溶性信号分子主要是细胞分泌的可溶性蛋白或小分子有机物。同时,细胞膜表面有众多的蛋白、糖蛋白、蛋白聚糖、黏附分子等胞膜结合性信号分子,可以作为细胞的“触角”,与相邻细胞膜表面信号分子或胞外可溶性信号分子特异地识别和相互作用。细胞间的作用是相互的,一个细胞表面的受体,有可能是另一个细胞表面受体的配体。

胞外信号分子无论是细胞因子还是激素,其在细胞内的作用方式都具有由其信号转导通路网络调节、整合的特点,即一种细胞因子或激素对某种细胞的信号转导通路的作用,会受到其他细胞因子或激素的信号转导通路的影响、调节;网络调节使细胞因子或激素的作用具有一定程度的可调节性,单一缺陷不会导致严重损害。



## 2. 特异性受体接收胞外信号

### (1) 胞外信号分子通过受体将信号转导至细胞内

受体(receptor)是胞外信号分子的接收分子,其化学本质是细胞表面或细胞内的蛋白分子,其作用之一是识别胞外信号分子即配体(ligand);二是转换配体信号,使之成为胞内信号转导分子的信号,并转导至靶基因等引起细胞应答。

受体与胞外信号分子的结合具有很强的特异性,这与两者的特殊结构有关。一些不同的配体可作用于同一受体,或一种受体可与几种配体结合,这为机体对多种胞外信号分子反应的共同调节提供了基础。如 CCR5 既是细胞的趋化因子 RANTES 的受体,又是人类免疫缺陷病毒(HIV)在 T 细胞上的辅助受体;RANTES 不仅可作用于 CCR5 受体,也可通过另一种受体 CCR4 转导信号。

靶受体与信号分子的亲和力较大,这保证了即使很低浓度的信号分子也可充分起到调控作用。受体有可饱和性,因它们数目有限,但数目可被基因表达调控。

### (2) 受体可位于细胞膜、细胞内

质膜受体接收不能进入细胞的胞外水溶性信号分子,如生长因子、细胞因子、一些激素分子、黏附分子等。胞内受体接收可直接通过质膜脂质双分子层进入细胞的脂溶性信号分子,如类固醇激素、甲状腺激素、维甲酸等。膜受体和胞内信号分子的分布可以是区域性的,也可以是散在性的,受细胞骨架等的调控。

## 3. 信号转导分子的变化是信号转导的基础

### (1) 信号转导分子组成信号转导通路网络

膜受体介导信号向细胞内的转导过程,需要多种信号转导分子如蛋白或第二信使等参与,并形成复杂的信号转导通路及信号转导网络,使不同信号转导通路之间可发生信号交流(cross talking),可对信号感受、检测、放大、整合,并作用于效应物、靶基因。信号转导分子的基本作用方式包括:一是信号转导分子的构象、活性改变;二是信号转导分子的细胞内定位改变;三是促进各种信号转导分子复合物的形成或解聚;四是信号转导分子如第二信使小分子的含量改变等。

### (2) 信号转导分子构型、活性的改变是信号转导的基础

信号转导分子蛋白构型、活性的变化,可引起 3 种效应:一是增强或抑制酶类信号转导分子活性;二是构型变化后暴露出膜或核定位域,可转位(translocation)至质膜或核;三是募集新的相互作用的蛋白分子,使原有的分子解离。

引起信号转导蛋白分子发生构型、活性变化的因素主要有 4 种:一是化学修饰改变信号转导分子的蛋白构象,最多见的是磷酸化和去磷酸化、乙酰化和去乙酰化、甲基化和去甲基化;二是第二信使小分子作为别构效应剂引起信号转导蛋白分子构型变化,如 cAMP 结合蛋白激酶 A 后使之活化、cGMP 结合蛋白激酶 G 后使之活化等;三是蛋白相互作用可导致信号转导分子的蛋白构象变化;四是信号转导蛋白分子的同/异二聚体化或寡聚体化也可引起构象变化及内能变化。

### (3) 细胞内信号转导分子含量变化和转位是信号转导调节的重要方式

细胞可经多种方式调节信号转导分子的含量。小分子第二信使的含量可被酶促上调或下调;蛋白信号转导分子的含量,可因基因表达水平而变化,也可因蛋白分子的稳定性改变、降解而变化。效应分子含量的变化也可影响信号转导和细胞应答。

信号转导分子的细胞定位改变(转位),也是信号转导调节的重要方式;如信号转导分子既可使定位于细胞质的分子转位至细胞膜、细胞核或其他细胞器,也可使定位于细胞膜、细胞核或其他细胞器的分子转位至细胞膜。将信号转导分子转位至相应的应答部位,可便于分子相互作用、产生效应。

#### 4. 配体

配体(ligand)是能特异结合受体并改变受体活性的小分子化合物或多肽,也称为第一信使(表1-2),按其来源和化学性质不同可分为激素、细胞因子、生长因子、血管活性物质、神经递质和神经肽等。

表 1-2 常见的第一信使

分类	配体	来源	作用靶点	主要功能
胺类激素	肾上腺素	肾上腺髓质	心脏	心率加快、血压升高
			平滑肌	收缩或舒张
			肝脏和肌肉	糖原分解
			脂肪组织	脂质分解
	去甲肾上腺素	肾上腺髓质	小动脉平滑肌	血管收缩
	甲状腺激素	甲状腺	很多组织	调节代谢
胺类激素	5-羟色胺 组胺	血小板	小动脉、小静脉	血管扩张、血管通透性增加
			肥大细胞、嗜碱性粒细胞	血管扩张、血管通透性增加
蛋白、肽类激素	胰岛素	胰岛 $\beta$ 细胞	很多组织	细胞摄取葡萄糖 糖原合成 蛋白质合成 脂质合成(脂肪组织)
			胰升糖素	胰岛 $\alpha$ 细胞
	促胃液素	肠	胃	分泌盐酸和胃蛋白酶
	促胰液素	小肠	胰腺	分泌消化酶
	缩胆囊素	小肠	胰腺	分泌消化酶
	心房钠利尿肽	心脏	肾脏	水、钠利尿
	促肾上腺皮质激素	腺垂体	肾上腺皮质、脂肪组织	分泌皮质醇等、分解脂质
	卵泡刺激素	腺垂体	卵母细胞	卵泡生长
			卵泡	合成雌激素
	黄体生成素	腺垂体	卵母细胞	卵泡成熟
	促甲状腺激素	腺垂体	卵泡	合成雌激素、黄体激素
			甲状腺	甲状腺激素生成与释放
	甲状旁腺激素	甲状旁腺	骨骼	释放钙及磷酸盐
	血管升压素 (抗利尿激素)	下丘脑合成、 神经垂体分泌	肾脏	钙重吸收
			肾脏	肾中水重吸收
			小动脉平滑肌	血管收缩
子宫平滑肌			子宫颈扩张	
缩宫素	下丘脑合成、 神经垂体分泌	输乳管	泌乳	
生长因子	表皮生长因子	很多类型细胞	上皮和其他细胞	细胞生长
			生长激素	腺垂体
	胰岛素样生长因子	肝脏	骨骼、肌肉和 其他细胞	细胞生长
			转化生长因子	很多类型细胞
细胞因子	GM-CSF	粒细胞、巨噬细胞	广泛	控制生长
脂肪酸衍生物	前列腺素	大部分体细胞	广泛	炎症反应、血管舒张

#### (1) 激素

激素与靶细胞受体在几毫秒内结合后,总反应时间在几秒到几小时。按化学组成,激素分为含氮激