

受体媒介的信号传导及其应用*

裴 钢

(上海细胞生物研究所 上海 200031)

摘要 受体媒介的细胞信号传导一直是生命科学研究的基本问题,对它的研究已经深入到生命科学的各个领域,成为理解各种错综复杂的生命现象所必不可少的武器和联结生命科学各领域各层次的桥梁。细胞信号传导研究的基本方法和研究成果已对现代生命科学的各个学科领域的发展产生了深刻的影响和巨大的推动作用,成为现代生命科学的重要基础之一。受体媒介的细胞信号传导在现代生命科学中,特别在农业、环境、医药科学中的广泛应用,不仅直接造福于人类,而且也创造了极大的社会效益。

关键词 受体媒介,信号传导,生命科学

生命现象的本质是新陈代谢,即通过不断的物质、能量和信息的交换,在永恒的变化中保持某种内容和形式的相对平衡,并力图延续下去。根据现代生物进化论的学说,目前世界上存在的千姿百态的各种各样的生物,是从某些低级简单的生物进化衍生而来。已有的化石记录表明,在35亿年前与现代细菌相似的单细胞生物就已存在,又经过了25亿年才出现了第一种多细胞生物。为什么从单细胞进化到多细胞需要如此漫长的时间?尽管真正的原因尚未搞清,但极可能与多细胞生物中需要一套复杂的信号传导系统有关。这样的信号传导系统使得细胞间能够相互联系和沟通,以协调控制每个细胞的行为,利于生物整体。如果细胞间的通讯和控制失调,就会产生诸如癌症类的病变而导致多细胞生物的死亡。因此,从细胞外到细胞内的信号传导一直是生命科学研究的重要领域。该领域的工作着重于揭示细胞内信号传递系统的组成和阐明这些信号如何调控像细胞间相互影响、细胞繁殖和分化等重要的细胞功能。

细胞信号传导系统主要包括细胞膜上和细胞内的受体蛋白,GTP结合蛋白,蛋白激酶,蛋白磷酸酯酶,及许许多多与这些信号传导蛋白相作用的细胞内蛋白。

1 受体媒介的细胞间信号传导的基本方式

细胞之间的信息传递是由几百种不同的信号分子所介导的,其中包括蛋白、肽类、氨基酸、核酸、甾体、视黄素类、脂肪酸类、一氧化氮等。信号分子媒介的不同细胞间进行的信号传递有

* 收稿日期:1996年10月5日

三种形式:影响邻近靶细胞的旁分泌(paracrine)信号传递;神经递质类的突触(synaptic)信号传递;激素类的内分泌(endocrine)远程信号传递。同种细胞间或细胞自身也有信号传递(autocrine),用以协调或自控。几百种不同的信号分子可以有成百万的排列组合,加之信号分子的浓度、半衰期、作用距离等的变化,而使这个信号传递系统具有传递任何复杂生物信息的能力。在多细胞生物特别是在高等动物中,某一特定细胞必须在这种信息的“汪洋大海”中特异地接受某组信号,进行相应的反应,如像生存、分化或程序性死亡等。另一方面,同一信号分子在不同的靶细胞中也能够引起不同的反应,提示了细胞水平上信号传导的多样性和复杂性。

携带信息的信号分子可被在靶细胞上或靶细胞内的特异性受体所识别。细胞内受体为一大家族,其中有甾体激素受体、甲状腺激素受体、视黄素类受体和维生素D受体等。这些受体与配体结合后,可调控某些特异性基因的表达。细胞表面媒介信号传递的受体则分成三大类:离子通道偶联受体;G蛋白偶联受体;蛋白酶关联受体。

离子通道偶联受体是由许多单体在细胞膜上组装的一个环状结构,中间具有一个可供离子通过的孔道,离子和离子浓度本身作为信号传入细胞内。特异性的神经递质能够在瞬间打开或关闭这些离子通道,改变细胞膜的离子通透性,进而改变突触后细胞的可激动性。

G蛋白偶联受体由GTP结合调控蛋白所媒介,间接激活或抑制细胞膜上的酶或离子通道。G蛋白偶联受体种类繁多,功能各异,但却具有一个共同的结构特征:受体蛋白具有7个跨膜片断来回穿过细胞膜7次。一些G蛋白偶联受体激活或抑制腺苷酸环化酶,改变细胞内第二信使环腺苷酸的浓度。另一些G蛋白偶联受体则激活一类磷脂酶C,升高细胞内肌醇三磷酸和二酰甘油的浓度,从而增加细胞内钙离子浓度和激活蛋白激酶C。当细胞外信号分子一旦去除,由于G蛋白自我去活化、各种第二信使降解或消失,受体媒介的细胞反应便迅速终止。

蛋白酶关联受体同G蛋白偶联受体一样,配体的结合部位暴露在细胞外;不同的是受体通常只穿过细胞膜一次,且受体细胞膜内部分或具有内在酶活性或直接与蛋白酶相结合。已知有五种蛋白关联受体:受体鸟苷酸环化酶产生环鸟苷酸;受体酪氨酸激酶磷酸化细胞内信号蛋白上特异的酪氨酸;酪氨酸激酶结合受体与酪氨酸激酶相结合;受体酪氨酸蛋白酯酶使细胞内信号蛋白酪氨酸去磷酸化;受体丝氨酸/苏氨酸激酶磷酸化某些细胞内信号蛋白。大多数的生长因子象EGF、NGF、PDGF、FGF等受体属于受体酪氨酸激酶,配体的结合导致受体二聚化而激活受体酪氨酸激酶的活性。Ras蛋白在这类受体媒介的细胞信号传导中是一个重要的关节点,它的激活引发了一系列的丝氨酸/苏氨酸磷酸化,从而将信号传入细胞核内。

信号分子作用的靶细胞具有适应信号分子浓度巨大变化的能力,这不仅能够在复杂条件下维持正常的细胞功能,而且能够自我保护不受过度刺激的伤害。细胞的这种可适应性(也称可脱敏性)通过下列途径实现:(1)配体的结合导致受体的磷酸化而使受体失活;(2)配体的结合导致受体被内吞而使细胞表面受体数目减少;(3)受体媒介的信号引起受体或其它信号传递分子表达的增加或减少;(4)不同细胞信号传导通路的开通或阻断等。

2 受体媒介的细胞信号传导在现代自然科学和生物科学中的应用

如上所述,信息和信息交换是生命现象存在的基本要素之一。生物体生存环境的一切外界条件的变化,如温度、光线、水分、声音、气味、营养物质以及盐分和浓度等,都可作为信号被生

物体的感受器即受体所接收。因此,在现代自然科学的许多领域都在积极进行生物信号和信号传导与转换的研究:如能源方面的光合作用机制、通讯方面的生物传感器、计算机方面的生物逻辑和芯片等。特别是在新兴的环境科学领域,利用高特异性、高灵敏度的生物受体或酶检测装置,可以查出极微量的有毒、有害物质和气体,并可利用生物转化的方法消除这些污染。在农业科学领域,人们正在努力探索温度、水分、盐离子等信号传导机理和调控机制,以发展抗盐、抗寒、耐旱、耐涝的农作物。与生物信号和信号传递密切相关的生命过程中的化学调控机理研究,则成为当代化学科学研究的重要领域。

多细胞生物细胞间的信号传导和调控,是高等动物发育、生长、进化的必要条件之一。对受体媒介信号传导机理和调控的研究,已经深入到现代生物科学的各个学科和领域,并推动了这些学科的发展。例如在细胞生物学中,细胞的生长、分化、周期变化、死亡等都受到特异性信号的控制。在发育生物学中,发育调控基因接收诱导因子信号而启动表达,这些基因的表达产物又成为新的信号调控下一轮的基因,连续相接,逐级放大,直至生物整体的形成。在免疫学中,抗原的识别和各种细胞因子的作用都是由细胞表面受体所媒介的,通过酪氨酸激酶的信号通路传导到细胞内。在神经科学和脑科学中,神经信号的突触传递、感觉的神经基础、神经内分泌功能的调控和神经系统对免疫功能的调控,都是当前信号传导研究的热点。

3 受体媒介的细胞信号传导在现代医药学中的应用

作为高等动物之一的人类,具有现已知生物信号传导系统的一切复杂性多样性。在这种错综庞杂的系统中,因遗传、环境、衰老等因素的影响,只要任意一种或几种信号分子、受体或信号传导蛋白发生改变,都可能导致疾病的发生。例如,胰岛素分泌的相对减少或胰岛素受体的失活都能引起糖尿病;信号传导路上的重要 Ras 蛋白的变异激活或控制细胞周期的关键 P53 蛋白的变异失活,都可以高频率地诱发癌症;上皮细胞中一氯离子通道的变异则可导致囊性纤维变性等,不胜枚举。因此,对细胞信号传导机理的研究,使我们能够在细胞和分子水平上阐明大多数人类疾病产生的原因,并据此发展新的早期诊断方法和更有效的治疗方法。近年来发展起来的 PCR 诊断技术和基因治疗,大多是针对受体或受体媒介的信号传导蛋白的。

由于细胞膜上受体是将细胞外信号传导入细胞内的重要枢纽,许多内源性和外源性生物活性分子、化合物等都是通过影响受体功能的方式来发挥其生理、药理或毒理作用。长期以来,对受体和受体功能的研究一直是这些学科的重点,受体生物学及受体媒介的信号传导已成为这些学科不可缺少的基本工具和手段。例如蛇毒、蝎毒、河豚毒素、筒箭毒素等能够阻断离子通道;吗啡、毒覃碱等能与特异性受体结合;百日咳毒素或霍乱毒素作用于 G 蛋白;软海绵酸、环孢菌素、星形孢菌素等是信号传导路上一些重要蛋白激酶或蛋白磷酸酯酶的抑制剂。几百种不同的蛋白因子、肽类、氨基酸、核酸、甾体、视黄素类、脂肪酸类等内源性信号分子已成为现代遗传生物工程争先模仿的对象。近年来随着分子生物学技术的日趋成熟,越来越多的受体和信号传导分子被克隆。因此利用转基因动物、基因敲除动物作为动物模型,利用体外细胞基因表达受体或信号传导分子作为细胞模型来大规模地筛选新药,检验药物毒性,已成为当前药物学和制药工业的主流。

4 受体媒介的细胞信号传导为继承发展传统医药学提供了重要手段

数以千年的中国传统医药学以人为临床实验对象,从诠释各种疾病的原因到疾病的诊断和治疗形成了一套完整的体系,是人类文化的宝贵财富。传统医药学的精粹之处,在于它能够整体地、辩证地而不是孤立地、片面地认识和对待疾病,而现代医药学恰恰在这些方面有所不足。因此,继承和发展祖国传统医药学是我们面临的一个历史重任。我认为应该在充分理解和尊重传统医药学和现代医药学各自体系和特点的基础上,应用现代科学技术的方法和手段来研究传统医药学,运用传统医药学的系统来指导和总结研究的方法和成果。

人体内各种信号传导系统及相互作用的极端多样性、复杂性往往使得当代科学家迷惑不解,而另一方面,许多传统医药学中行之有效的疗法又难以用现代科学的方法进行研究,这是一个极大的挑战。据报道,北京市某医院研制的系列纯中药“愈消散”,对非胰岛素依赖型糖尿病患者的有效率达85%。据说国内还有其它几种有效的治疗糖尿病的中医药方剂。像这样一方面可被传统中医药治愈,另一方面致病机理较为清楚的病症已有不少。据美国《科学》杂志报道,在非胰岛素依赖型糖尿病患者的骨骼肌和心肌细胞中,一种与Ras同源的基因表达异常,多于正常人的8倍。这种现代信号传导中分子病理机制和传统中医药的明显疗效之间究竟有何种内在的联系?如何在两者之间架起一座桥梁以造福人类,则是需要我们认真思考和解决的问题。

* 简讯 *

中国科学院和安徽省人民政府共建中国科技大学

本刊讯 10月23日下午,中国科学院和安徽省人民政府共建中国科学技术大学协议的签字仪式在中国科大举行。中科院常务副院长路甬祥、安徽省省长回良玉分别在共建协议上签字,这标志着中科院和安徽省的合作进入了一个新的阶段。

在签字仪式上,安徽省领导和中科院领导分别发表了讲话。回良玉说:要将中国科大年的发展纳入安徽省的文教发展、科技发展和经济社会发展的整体规划中来,并在有关政策上给予倾斜和优惠。路甬祥在讲话中首先代表中科院领导感谢安徽省、合肥市党政领导对中国科大和合肥分院的一贯关心和支持,并强调中国科大要在完成国家任务的同时,为安徽多做贡献。

科大校长汤洪高在会上表示,决不辜负中科院和安徽省领导对科大的关心、爱护和支持。一定要加大改革力度,提高工作水平,使中国科大在实施“科教兴国”和“科教兴皖”的伟大战略中发挥更大的作用,做出更大的贡献。

(彭德建)