DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.02.001
第25卷第2期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 2
2003年1月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jan. 2003

文章编号:1000-5404(2003)02-0091-03

专家论坛

几条重要的信号转导通道研究的概况及临床意义

Advance and clinical significance of several important signal transduction passages

蔡文琴[1],钱桂生[2] (第三军医大学:[1]基础医学部组织学与胚胎学教研室,重庆 400038;[2]附属新桥医院全军呼吸内科研究所,重庆 400037)

生物的细胞每时每刻都在接受来自细胞内外的各种各样信号,信号转导是生命活动的一种最基本和最重要的方式。细胞的一切生命活动都与信号有关,信号是细胞一切活动的始动因素,生理反应只是信号作用于细胞的最终结果。相同的信号作用于不同的细胞可以引发完全不同的生理反应;不同的信号作用于同一种细胞却可以引发出相同的生理反应。显然,信号转导系统非常复杂,也非常有用。近几年,信号转导研究成为一个热点。

1 概况

1.1 信号的性质

从信号的自然性质来说,可以分为物理信号、化学信号和生物学信号等几大类,它们包括光、热、紫外线、X-射线、离子、过氧化氢、氧化还原化学物质、生长因子、分化因子、神经递质、激素及化学信号等[1,2]。

1.2 信号的分类

从各种信号刺激所导致的结果,即细胞行为变化来说,信号的分类如下。①细胞分裂、分化信号:使与DNA复制相关的基因表达,调节细胞周期,使细胞进入分裂和增殖阶段;使细胞内的遗传程序有选择地表达,从而使细胞最终不可逆地分化成为有特定功能的成熟细胞。②细胞代谢功能信号:使细胞摄入并代谢营养物质,提供细胞生命活动所需要的能量;使细胞释放神经递质或化学介质等,使细胞能够进行正常的功能活动,比如,使肌肉细胞收缩舒张、细胞骨架的形成等。③细胞凋亡信号:为了维护多细胞生物的整体利益,在局部范围内和一定数量上发生细胞的利它性自杀死亡。

1.3 信号转导系统的元件

细胞内的信号转导系统应当包含信号转导必需的关键组分,其中最重要的元件如下。

1.3.1 膜受体 这类受体存在于细胞膜上,通常由与配体相互作用的细胞外域、将受体固定在细胞膜上的跨膜域和起传递信号作用的细胞内域三部分构成。其主要种类有5种:①本身具有酪氨酸激酶活性的受体酪氨酸激酶(Protein tyrosine kinase, PTK)家族,在与配体结合后会发生寡聚作用,并据以调节激酶活性的受体。②本身没有酪氨酸激酶活性,但是通常与某些细胞内的酪氨酸激酶结合在一起,或与配体结合后能募集细胞内的酪氨酸激酶,从而启动细胞内信号转导的受体。它们主要是细胞因子的受体,也是一次跨膜型受体。③能够激活G蛋白,能够在细胞内产生第二信使并据以改变其它酶活性的受体。这是一类七跨膜型的受体。④由几个具有2,4或5个跨膜域的亚基集合而成的,形成离子通道的受体。⑤由功能不同的几个多肽链集合形成的受体,包括淋巴细胞活素受体和T淋巴细胞抗原受体。

1.3.2 蛋白质激酶 蛋白质激酶是一类磷酸转移酶,其作用是将ATP的γ磷酸基转移到它们的底物特定氨基酸残基上去。依据这些氨基酸残基的特异性,将这些激酶分为4类。①蛋白质酪氨酸激酶:是蛋白质激酶家族中一个最重要的蛋白质家族,至少有10个结构变种。Ⅰ类,生长因子受体PTK,即受体型酪氨酸激酶(Receptor tyrosine kinase, RTK)。Ⅱ类,非受体型的PTK有9个亚族,包括SRC、Tec、Csk、Fes、Ab1、Syk/ZAP-70、Fak和JAK。②丝氨酸/苏氨酸磷酸化激酶:最常见的如Raf-1,是已知的许多激活MAPKK的细胞激酶之一。③其他激酶:包括磷脂酰肌醇-3激酶(PI3-K)、肌醇三磷酸(IP3)和二脂酰甘油(DAG)。④连接蛋白:把被配体激活的受体与其下游的信号转导分子相连接,沟通整条信号转导通路。比如,GRb2/Sos复合物。

1.3.3 将信号转变和放大的G蛋白 与信号转导有关的生物体内的主要G蛋白有两类:Ⅰ类由α,β和γ亚基各一个组成的异源三聚体。α亚基有与鸟苷酸结合的活性,还有弱的GTP水解酶活性,它决定着G蛋白的个性;而β和γ亚基则由各种G蛋白所共用,它们作为复合物而存在,可能通过它们将α亚基固定在细胞质膜上,这就是提高了α亚基的局部浓度,有利于G蛋白与受体结合。Ⅱ类是分子量在2万左右的单一多肽,它们也有分解GTP的活性,属于低分子量的G蛋白。包括癌基因Ras的产物在内的不下于15种蛋白质属于这种G蛋白类。

1.3.4 细胞内的第二信使 第二信使是受体被激活后在细胞内产生的介导信号转导通路的活性物质。已经发现的第二信使有许多种,其最重要的有cAMP、钙离子、磷脂质等。

2 信号转导系统研究进展

目前谈论最多的是RAS-MAPK系统和JAK-STAT系统,尤其是后者是新近发现的最重要的信号通道。虽然有近10年的研究,但还存在复杂性,而且这两者之间及其与其它信号系统之间存在网络效应。研究表明,细胞内信号转导是一个有严密组织的,并且是高度网络的过程。

作者简介:蔡文琴(1935-),女,海南省文昌县人,博士,教授,博士生导师,主要从事发育神经生物学方面的研究,发表论文100余篇。电话:(023)68752233

收稿日期:2002-09-10;修回日期:2002-11-15

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.1 丝裂素活化蛋白激酶信号转导通路

丝裂素活化蛋白激酶(Mitogen activated protein kinase, MAPK)具有两个显著特征:①通过Ⅷ区域苏氨酸、酪氨酸双位点磷酸化活化;②是由脯氨酸介导的Ser/The蛋白激酶,具有最小共同靶序列Ser/The-Pro。MAPK信号通路参与了细胞生长、发育、分裂及细胞间的功能同步等多种生理过程,并在细胞恶性转化等病理过程中起重要作用。真核细胞中,已确定出四条MAPK信号转导通路,即ERK通路、JNK通路、P38通路和ERK5通路。从细胞外刺激作用于细胞,致细胞出现相应的生物学效应,其间通过了MAPK信号转导通路多级激酶的级联反应,其中包括3个关键激酶:MAPK、MAPKK和MAPKKK。MAPKKK对MAPKK的丝氨酸、苏氨酸双位点磷酸化而将其活化;进而MAPKK又对MAPK进行苏氨酸、丝氨酸双位点磷酸化活化[3]。

Ras-MAPK通路的一些新进展。MEK-1、2在MAPKKKs水平上的调节作用就更加复杂,爪蟾和小鼠模型证实Mos激酶在孕酮诱导卵母细胞成熟中起重要作用[4],原认为MEKK-1可激活MKK1和MKK4进而激活JNK;但进一步研究提示MEKK-1敲除小鼠细胞除了JNK激活完全丧失外还显著降低ERK激活。显然,在MEK/ERK激活中MEKK-1起重要作用,此外它还和Raf及ERK发生交互作用[5]。3种Raf基因包括A-Raf、B-Raf和Raf-1参与激活MAPKKKs。它们激活MEK能力差异很大,A-Raf难以测出,B-Baf在神经组织中表达最高,B-Raf比Raf-1对MEK-1的亲和力和激活效率都高,因此认为B-Raf是体内的主要的MEK激活因子[6]。但是Raf-1在鼠早期发育中可以抗细胞凋亡,并不依赖MEK的激活;而B-Raf具有特性,有10个不同亚型,分布于所有包含Ras结合和催化区域。这些也决定了Raf/MEK/ERK通路的复杂性。目前又发现Raf/MEK/ERK的新的调节因子,包括MP1、KSR和RKIP,分别对该通路起正性和负性的调节。MP1是MEK-1的伴侣分子1,KSR是Ras激酶抑制剂,RKIP是Raf-1抑制剂蛋白。MP1与P14相互作用通过复杂机制调节MAPK信号通路[7]。KSR研究最多,最近发现在神经组织KSR-1的CA4区外显子改变剪切方式进而影响B-Raf的激活;尽管KSR作为支架蛋白作用已定,但尚有许多问题需证实[8]。

2.2 信号转导途径JAK-STAT研究进展

2.2.1 JAK家族 JAK(Janus kinase或Just another kinase)分子量为(120~140)×10^3。迄今,已发现JAK1、JAK2、JAK3和TYK2 4个家族成员,其中JAK1、JAK2、JAK3在人和小鼠分布广泛,而TYK2仅见于造血细胞,髓样组织和肿瘤细胞等,分别位于人染色体1p31.3、10p23-24、4q31和19p13.2上,同源性为40%~70%。JAK家族有7个高度保守的结构域(JAK homology domains, JH),无跨膜结构域。JH1、JH2具有催化功能,JH3~JH7中最保守的是JH4,中心的18个残基在所有家族均相同,但它们无催化活性,可能在受体与JAK偶联过程中发挥作用。

2.2.2 STAT家族 自从研究IFN诱导基因转录时首次发现了信号转导及转录激活因子(Signal transducers and activators of transcription, STAT)以来,在人和动物已发现有8个STAT,其中7个在哺乳动物,分别为STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6,一个在Drosdphila(果蝇纲)。STAT分布于多种类型的组织和细胞,在小鼠发育早期,STAT1存在于蜕膜内,STAT3存在于蜕膜和内脏内胚层,STAT2、STAT6分布广泛,STAT4主要分布于骨髓细胞、睾丸和淋巴细胞,STAT5存在于其他细胞和髓类细胞等。

STAT的结构特征:STAT分子大约有750~850个氨基酸,分子量(84~113)×10^3。其功能区位如下:①SH2结构域:核心序列为GTFLLRFs(E/D),SH2介导STAT与活化受体的酪氨酸残基相结合,并且STAT可形成二聚体;SH3结构域:能与富含Pro位点结合。②C末端:为转录激活结构域,其中的磷酸丝氨酸决定STAT的核转位,其只见于STAT1、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b。N末端:其VTTE保守序列存在于所有STAT,参与DNA结合,如发生微小缺失,会使STAT失去被磷酸化的能力。③DNA结合区:其决定STAT与DNA结合。④酪氨酸磷酸化位点,位于所有STAT的701位氨基酸上,当其磷酸化时,STAT呈活化状态。

2.2.3 JAK-STAT途径 细胞因子与受体结合后,使其二聚体化,JAK相互靠近、磷酸化,使受体上的酪氨酸残基也磷酸化,通过STAT形成二聚体后,STAT与受体分离,转位到核内,结合到DNA序列,从而调控基因表达。但也有STAT直接结合到活化的JAK或另一STAT分子上发生信号传递:如STAT5在IL-6受体被磷酸化,即与JAK2的一个结构域直接作用,在IFNα/β刺激细胞时,STAT1可结合于活化的STAT2上而发挥作用[9]。

3 研究信号转导的临床意义

研究和设计以信号转导通路为靶的药物和疾病治疗方法,已经成为临床医学和药物产业的新领域。近几年来,在这两方面都有很大发展。其中,有的比较成熟,针对性强,疗效也比较好;有的药物已经成为产品,在临床上广为使用;有的虽然很不成熟,却表现出很大的应用潜力和前景。

3.1 信号转导通路异常造成的疾病

①Ras信号转导通路异常:胰岛素受体的异常导致信号转导通路出错是造成各种糖尿病的根源;具有酪氨酸激酶活性的受体的异常,不仅能导致糖尿病,还能诱发癌症、Ki-1淋巴瘤。②与G蛋白偶联的信号转导通路异常:如Hirschsprung病是由内皮素的B型受体异常造成的。③JAK/STAT信号转导通路异常,至少STAT蛋白家族的异常会造成生长激素受体异常症,使得生长受到障碍。④离子通道信号转导通路异常:Reanosin受体的异常会造成恶性热症,这是遗传性的疾病。⑤由于甾体激素受体异常:有脊髓性肌萎缩,它是雄性激素受体异常造成的;还有甲状腺激素不应症,它是甲状腺的T3受体异常的结果。

3.2 信号分子异常造成的疾病

①细胞内信号转导物质异常病:包括肌紧张性营养不良症、假性副甲状腺机能低下症候群和慢性骨髓性白血病,以及免疫不全症等。②受体异常病:有生长因子受体和/或JAK2异常造成的生长激素受体异常症,还有EPO受体异常造成的红白血病等。③细胞周期调节分子异常病:肿瘤抑制因子p53突变会造成Li-Fraumeni症候群和各种癌症。④细胞粘附因子异常病:血小板无力症是常染色体劣性遗传性出血症;细胞间粘附蛋白ICAM-1的异常还能造成自身免疫症。⑤转录因子异常病:转录因子AML1异常就造成急性骨髓性白血病;GPI锚蛋白质的异常造成发作性夜间血色素尿症;还有细胞周期蛋白异常造成的恶性淋巴瘤等。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

3.3 以信号转导为靶进行疾病治疗

针对激酶的药物包括 PKC 活性调节剂、PKA 抑制剂、PTK 抑制剂和受体介导的钙通道调节剂等抗肿瘤药物。它们之中有的已经进入临床试验，具体包括：①Bryostain；②Tamoxifen；③Suramin；④醇脂类，如 Edelfosine；⑤ Mitoxantrone、Doxorubicin、Staurosporine；⑥ 8-Cl-cAMP；⑦ Lovastain；⑧ Phenylacetate；⑨ d-Limonene；⑩槲皮酮。针对配基和受体的药物包括非肽类分子、异唑酮 A（isothiazolone A）、可溶性受体、可溶性 IL-5 受体 a 链或它与免疫球蛋白的复合物、突变的细胞因子和抗细胞因子的自身抗体。

4 JAK-STAT 信号转导系统研究的展望

信号转导系统研究进展之快，内容之复杂，使我们难以在有限的篇幅内对其作一全面的评述。仅就 JAK-STAT 系统而言，国外的研究报告主要集中在与免疫系统和肿瘤相关疾病及机制方面。国内目前有文献对正常及低氧等损害情况下平滑肌细胞及微血管内皮细胞中全部 JAK 和 STAT 的基因和蛋白表达和变化情况进行了较全面的研究[10~12]；对部分 JAK 和 STAT 在肿瘤组织、白血病、心血管组织的表达有初步的研究[13]。显然深入研究 JAK-STAT 及其它信号转导系统对探讨疾病发病机制和防治具有重要意义。无论如何，将来的研究要倾向于基础研究和临床研究相结合，要倾向于共性研究和个性研究相结合，要用系统化的观点和网络化的观念深入进行研究。

关键词：信号转导；研究进展；临床意义
中图法分类号：R329.25　　文献标识码：A

参考文献：

[1] 孙大业，郭艳林，马力耕. 细胞信号转导[M]. 第 2 版. 北京：科学出版社，1999. 1—167.
[2] 郑仲承. 研究蛋白组学的新工具[J]. 生命的化学，2001，21(4)：314—315.
[3] Todisco A，Takeuchi Y，Sadoshima J I，*et al*. Molecular mechanisms for somatostatin inhibition of c-fos gene expression[J]. Am J Physiol，1997，272(4 Pt 1)：721—726.
[4] Nebreda R，Ferby I. Regulation of the meiotic cell cycle in oocytes[J]. Curr Opin Cell Biol，2000，12(2)：666—675.
[5] Karandikar M，Xu S，Cobb M H，*et al*. MEKK1 binds Raf-1 and the ERK2 cascade components[J]. J Biol Chem，2000，275(12)：40120—40127.
[6] Wojnowski L，Stancato L F，Larner A C，*et al*. Overlapping and specific functions of Braf and Craf-1 proto-oncogenes during mouse embryogenesis[J]. Mech Dev，2000，91(1)：97—104.
[7] Wunderlich W，Fialka I，Teis D，*et al*. A novel 14-kilodalton protein interacts with the mitogen-activated protein kinase scaffold mp1 on a late endosomal/lysosomal compartment[J]. J Cell Biol，2001，152(3)：765—776.
[8] Muller J，Cacace A M，Lyons W E，*et al*. Identification of B-KSR1，a novel brain-specific isoform of KSR1 that functions in neuronal signaling[J]. Mol Cell Biol，2000，20(7)：5 529—5 539.
[9] 王关嵩，钱桂生，关　崧，等. JAK-STAT 信号转导及其临床意义[J]. 中国老年学杂志，2002，22(1)：70—72.
[10] 王关嵩，钱桂生，蔡文琴，等. 大鼠肺动脉平滑肌细胞信号传导和转录激活因子亚型Ⅱ基因的克隆及序列分析[J]. 第三军医大学学报，2003，25(2)：104—106.
[11] 王关嵩，钱桂生，周元国，等. 脂多糖对复合培养的微血管内皮细胞 JAK 表达的影响[J]. 第三军医大学学报，2003，25(2)：110—112.
[12] 王关嵩，蔡文琴，钱桂生，等. 低氧刺激复合培养的平滑肌细胞表达 Janus 激酶[J]. 第三军医大学学报，2003，25(2)：101—103.
[13] 宋　伦，沈倍奋. 白细胞介素 6 在人骨髓瘤细胞系 XG-7 中的信号转导途径与生物学效应[J]. 中华医学杂志，2000，80(11)：845—848

（编辑　薛国文）

文章编号：1000-5404(2003)02-0093-01

个案与短篇

经皮测黄疸的临床意义

Clinic significance of transcutaneous bilirubin

郎　松，周红梅　（第三军医大学附属西南医院儿科，重庆 400038）

经皮测黄疸（Transcutaneous bilirubin meter，TCB）具有方便、快捷、经济、无创的优点。为了评价其检测胆红素值的可靠性，我们选择了 56 个个体，同时采用了经皮和抽血测胆红素的方法，将两组结果进行对比。同时，本研究还比较了经皮测黄疸检查的 5 个不同取样部位，进一步分析不同部位的胆红素值与血液胆红素值之间的关系。

作者简介：郎　松（1971— ），男，辽宁省辽阳市人，硕士，主治医师，主要从事肝脏干细胞方面的研究，发表论文 5 篇。电话：(023)68754414

收稿日期：2002-10-20；修回日期：2002-12-16

1 材料与方法

1.1 实验对象

新生儿高胆红素血症患儿 56 例。

1.2 实验器材

MINOLTA102 经皮肤测定黄疸计，OLYMPUS AU2700 全自动生化分析仪。

1.3 检测方法

将黄疸测定仪在测试前进行标准范围的校正，然后将探头

（下转 97 页）

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net