

酶活性受体及相关信号通路的基础研究

张 铃

细胞信号转导广义上包括生物体与环境之间,生物体及其细胞之间,以及细胞内以各种物理、化学物质为载体的所有的信息交流系统。狭义上指细胞感受、转导及传递内外环境刺激并调节细胞反应的生物化学分子机制,这也是细胞信号转导的核心内容。信号转导途径是一个复杂庞大的网络系统,可实现初始信号的级联放大与精密调节,实现不同信号刺激的不同效应。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,不仅维持着细胞的正常代谢,且最终决定了细胞的增殖、生长、分化、衰老、死亡等基本生命现象,保证生命过程中物质和能量代谢处于恒稳状态。信号转导系统是由信号分子,细胞受体,信号转导蛋白,第二信使构成的,其中细胞受体包含膜受体和细胞内受体,膜受体及其相关的信号转导是细胞信号转导研究的主要内容。本文针对膜受体中的酶活性受体相关基础研究做一综述。

酶活性受体由胞外域、单跨膜域和胞质激酶域3部分组成。胞外域可接受信号,引起胞质域激酶活性变化,产生信号级联反应,因此酶活性受体具备信号放大的功能。目前发现有4种酶活性受体:受体酪氨酸激酶(RTK),受体丝氨酸/苏氨酸激酶(RSTK),受体样蛋白酪氨酸磷酸酶(RPTP)和鸟苷酸环化酶-钠尿激素肽受体(GC-NPR),分别具有酪氨酸激酶、丝氨酸/苏氨酸激酶、酪氨酸磷酸酶和鸟苷酸环化酶的活性。多数受体在结合配体后二聚化并被激活,其中RTK、RPTP和GC-NPR形成同源二聚体,而RSTK、RTK中的EGF受体则形成异源二聚体,激活后的受体激酶可以使受体自身关键酶残基磷酸化,也可以使二聚体中的另一个蛋白质或下游蛋白质磷酸化。与之相反,RPTP在与配体结合后可使胞质蛋白去磷酸化而使酶活性受抑。配体结合NPR受体后可以将GTP转换成cGMP。每一类型的酶活性受体又分为不同亚类,它们接受的信号主要来自临近细胞和组

织,以生长因子为主,属于旁分泌信号或相邻细胞信号,也有一些受体接受远距离的信号。在动物细胞中这一类受体虽然所占的比例不大,却发挥重要作用,在植物细胞中丝氨酸/苏氨酸激酶受体激酶家族的成员大量扩增,相对于其他类型的受体占优势^[1]。

一、酶活性受体

1. 受体酪氨酸激酶(RTK):主要有5个受体亚家族:Eph-R、EGF-R、INS-R、FGF-R、PDGF-R及NGF-R。RTK的胞质区可划分为3个不同区段,第一区段紧邻质膜区的第41~50个氨基酸,其中有被PKA和其他丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶作用的位点,是RTK活性和功能的负调节部位,第二区段是酪氨酸蛋白激酶活性位点所在的催化区,第三区段位于羧基末端尾部,主为亲水性结构,调节酪氨酸激酶的活性,并具有自身磷酸化和被其他蛋白激酶磷酸化的酪氨酸残基,是激酶活性重要的调节位置。配体与RTK结合后会引引起RTK构象变化,其二聚化并促使磷酸化发生,而在配体解离后RTK又恢复成无活性的单体形式。RTK的酪氨酸残基磷酸化对激酶活性有正性调节作用,而丝氨酸/苏氨酸残基磷酸化对激酶活性有抑制作用。

RTK的靶蛋白含有SH2结构域、多个蛋白质元件如PTB结构域、SH3结构域等,以及不同的酶活性区^[2]。靶蛋白的SH2结构域与活化的RTK的磷酸化酪氨酸结合,PTB结构域可以结合RTK的磷酸化或非磷酸化的酪氨酸区域,PH结构域结合不同种类的磷脂酰肌醇,可导致其与质膜相连,SH3结构域和WW结构域负责结合下游靶蛋白中富含脯氨酸的序列,PDZ结构域结合下游靶蛋白C端的疏水酪氨酸残基,FYVE结构域特异结合磷脂酰肌醇-3-磷酸,酶活性区种类有蛋白激酶(Src、PKB)、蛋白磷酸酶(Shp2)、磷脂酶C和GTP酶(Ras-GAP或Rho-GRF)等。接头蛋白(如Grb2或NCK)只含有SH2和SH3,并含有多个磷酸化酪氨酸位点,可作为各种信号蛋白的SH2结构域提供锚定位点,可作为招募信号蛋白的平台来帮助完成RTK的信号传导,这些接

作者单位:300192 天津市第一中心医院妇产科

通讯作者:张铃,电子信箱:forevercinyang@163.com

头蛋白的 N 端都有质膜锚定区,多数通过 PH 结构域,少数通过跨膜区或烷基化修饰与质膜相连^[1,2]。激活的 RTK 受体向细胞内传递信息有两种方式:蛋白磷酸化和蛋白-蛋白间相互作用。首先受体发生酪氨酸磷酸化,酪氨酸磷酸化后与接头蛋白结合,如 Grb2 的 SH2、SH3 结构域(Src 同源结构域 2、3)。根据含有 SH2、SH3 区域的蛋白质性质,可以将它们分为两类:一类蛋白质具有某种酶的活性或功能,另一类则仅起连接作用。前者包括胞质内存在的酪氨酸激酶(Src, Abl, Ayk, Csk, JAK)、磷脂酶 C(PLC)、Ras-GAP、磷酸酪氨酸蛋白等。c-Crk、Grb2、Nck 是典型的起连接作用的第二类型 SH2/SH3 蛋白,还发现有些蛋白兼具有上述两种作用,如 PI_3K 的 P85 亚单位^[3]。

由于 RTK 上有多个磷酸化的酪氨酸残基,可以结合多种靶蛋白,可以启动多个下游信号通路^[2]: PI_3K 、Ras-MAPK、JAK-STAT、Cdc42-JNK、PLC γ 等。RTK 在细胞的生命过程中起到了核心调控作用,参与细胞增殖、细胞分化、细胞存活、细胞代谢、细胞迁移、细胞周期调控等过程。RTK 的突变或活性异常与糖尿病、炎症、严重骨疾患、动脉粥样硬化、肿瘤形成(如妇科肿瘤中的乳腺癌、卵巢癌)、肿瘤转移、血管新生、肿瘤预后及肿瘤对化疗敏感性密切相关^[1,4]。随着对 RTK 认识的不断深入,Engelman^[5]认为,针对 RTKs 利用的共同信号通路,如 PI_3K 通路设计的靶向药物较单独以 RTK 为靶向的治疗药物更为有效。

(1) RTK- PI_3K -PKB/Akt 途径: PI_3K 是一种可以使肌醇环第 3 位羟基磷酸化的磷脂酰肌醇激酶;PKB 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,因与 PKA、PKC 家族有同源性而得名,又因是 V-akt 病毒癌基因而被称为 Akt。配体受体结合后→RTK 磷酸化→ PI_3K 的 SH2 结构域与 RTK 磷酸化酪氨酸位点结合后 PI_3K 激活→产生 IP3→IP3 结合 PKB 的 PH 区将其招募至质膜→PKB 催化区 Thr308 和调节区 Ser473 被 PDK1 等与质膜相连的激酶磷酸化而激活→继续磷酸化下游底物[其中包括在细胞生长中处于核心地位的效应蛋白雷帕霉素靶蛋白(mTOR)],通过激活或抑制其下游靶蛋白如 Bad、NF- κ B、糖原合成酶激酶-3(GSK-3)、Forkhead 相关转录因子(FKHR)、procaspase 9 等,传递信息^[6]。下游涉及葡萄糖吸收、细胞生长、细胞增殖、细胞周期进程、细胞凋亡、细胞迁移、细胞骨架重排等生理病理过程。该途径可被多

种信号分子激活,包括生长因子、炎症介导因子、激素、神经递质、免疫球蛋白、抗原等,激活该通路的受体主要有 RTK、G 蛋白偶联受体。已知此通路异常与肿瘤形成、糖尿病发生密切相关。

(2) RTK-Ras-Raf-MAPK 途径:Grb2 的 SH2 结构域与 RTK 磷酸化酪氨酸位点结合→Grb2 的 SH3 结构域又结合鸟嘌呤交换因子(GEF),在哺乳动物又称 Sos→GEF 作用下 Ras 结合 GTP 成活性状态→招募 Raf 到质膜→Raf、MEK1/2、ERK1/2、RSK(核糖体 S6 激酶)的级联磷酸化→部分 ERK、RSK 移位入核,使某些转录因子磷酸化,调节基因表达。在某些情况下,Grb2 不能与 RTK 直接结合,而是通过一种 Shc 的接合蛋白与 RTK 间接结合,形成 RTK-Grb2-Sos(或 RTK-Shc-Grb2-Sos)复合体,最终在 Sos 的作用下,Ras 的 GDP 被置换成 GTP,进入活化状态。而除 RTK 外,其他多种信号途径可通过 GEF 激活 Ras, Ras 激活后又可激活多条信号传导通路,形成复杂的信号网络。Ras 是目前所知最保守的一族癌基因产物,对细胞生长、增殖、发育、分化及癌肿起重要作用。有研究显示 Ras-Raf-ERK 通路在子宫内膜异位症患者的原位内膜中也成异常活化^[7]。

(3) JAK-STAT 途径:JAK 是一种胞质中的酪氨酸蛋白激酶,它由 7 个 JAK 同源域组成,已发现 JAK1、2、3 和 TYK2 这 4 个成员。STAT 是 JAK 的直接底物,此家族有 7 个成员,被 JAK 磷酸化后转位入核,调节基因表达。JAK-STAT 途径主要发现于细胞因子受体介导的信号转导,然而 RTK 也可介导此信号转导途径,具体如下:激活的 RTK 二聚体的磷酸化酪氨酸残基与 JAK 或 Src(一种接头蛋白,有酪氨酸激酶活性)结合→JAK 或 Src 被磷酸化→STAT 的 SH2 结构域与受体胞质区已被磷酸化的酪氨酸残基结合→STAT 被磷酸化→磷酸化后的 STAT 与受体分离,形成活性的同源或异源二聚体→二聚化的 STAT 形成夹钳结构,SH2 区 C 端的磷酸化酪氨酸相互作用形成夹钳的铰链→移位入核→识别并结合具回文结构的 DNA 序列→启动下游基因表达,靶基因有 c-Myc、Fas、Bcl-XL 等。

有报道 PDGF 可直接诱导 STAT 因子和下游基因的表达而无需 Src 激活。已知 JAK-STAT 通路可介导免疫细胞应答,尤其是 STAT5 在调节肥大细胞的增生、稳态方面发挥重要的作用,进而影响过敏性疾病、哮喘的发生,因而进一步的研究可为发展靶向治疗提供理论基础^[8]。免疫组化研究证实 JAK-STAT

通路与 PI_3K 通路存在交联^[9,10]。

2. RSTK(受体丝氨酸/苏氨酸激酶):在后生动物中其配体仅限于转化生长因子($TGF-\beta$)。受体激活后作用于靶蛋白 Smad, Smad 结构含 DNA 结合域 MH1, 功能区 MH2 及连接区, 其中连接区可被 ERK 磷酸化, 是 Smad 的负结合区。Smad 分属 3 类: ①膜受体激活的 Smad: 含 Smad1、2、3、5、8; ②通用的 Smad: Smad4, 其 C 端无磷酸化位点, 不与受体相互作用; ③抑制因子: Smad6、7: C 端缺乏磷酸化位点, 可与受体结合, 但不被磷酸化和被释放, 与受体结合后即阻止第一类 Smad 与受体结合。RSTK 介导的信号通路在生物整体及各器官发育过程中起重要作用, 并可调节细胞的增殖、分化、黏附、移行及凋亡。经典通路的具体过程如下: $TGF-\beta$ 受体与 $TGF-\beta$ 结合→受体异二聚化→招募靶蛋白 Smad 并将其末端丝氨酸磷酸化($TGF-\beta$ 或 Activin 招募 Smad2/3; BMP 招募 Smad1/5/8)→诱导各自的 Smad 及通用型 Smad——Smad4 结合, 形成异源二聚体→转位入核→入核后 Smad 复合体与特异靶 DNA 结合蛋白相互作用, 维持转录反应的特异性, 调节特异性靶基因的活化; 作为应答, 核内的 Smad6 和 Smad 泛素化调节因子被输出至胞质, 结合 $TGF-\beta$ 受体并抑制 $TGF-\beta$ 进一步的信号效应以及促进 $TGF-\beta$ 受体的降解^[11]。此外, $TGF-\beta$ 还可通过非经典通路发挥作用, 如 $TGF-\beta$ 受体与 IL1R-TRAF6-TAK1 相互作用, 进而激活 JNK、P38 等下游分子; $TGF-\beta$ 受体还可通过未知步骤联系 Cdc42/Rac1-PAK2、Rho-Rock1 等信号分子, 行使生物效应。

生长抑制是 $TGF-\beta$ 特有的性质, 抑制大多数细胞增殖, 在临床前及临床试验中, 以此通路为靶向的抑制剂在治疗肺癌、乳腺癌、肾脏纤维化、肾癌、胶质瘤等疾病中有效, 而它所表现出来的功能取决于细胞类型^[12-14]。邢建民等^[15]发现, $TGF-\beta_1$ 能够促进软骨细胞有丝分裂及增殖, 提高基质中Ⅱ型胶原的含量, 且抑制 IL-1、IL-6、NO 等多种炎性介质的生物学活性, 进而抑制构建的兔膝关节炎模型的软骨细胞凋亡; Cacheaux 等^[16]研究报道, $TGF-\beta$ 信号通路的激活可引起癫痫活动; 在心血管系统, $TGF-\beta$ 超家族可能通过刺激产生活性氧物质、降低谷胱甘肽水平参与纤维化进展, 而另一方面又有报道提示其减少炎症, 增加斑块稳定性, 减少脂质沉积而发挥心血管保护作用, 这些都说明其介导信号通路的多效性, 需要进一步研究探索。

3. GC-NPR(鸟苷酸环化酶-钠尿激素肽受体): 此类受体包含 NPR-A、NPR-B、NPR-C 3 种类型。NPR-A 和 NPR-B 的胞质域含激酶同源结构域、二聚化结构域、鸟苷酸环化酶结构域, 与配体结合后, 受体的激酶同源域有位点被磷酸化, 受体同源二聚化→结合配体, 引发构型变化, 释放对鸟苷酸环化酶结构域的抑制→鸟苷酸环化酶二聚化, 产生两分子 cGMP→cGMP 作为第二信使发挥一系列效应。早先认为 NPR-C 乏胞质域, 不能向下传递信号, 但目前认为 NPR-C 是 ANP、BNP、CNP 的清除受体, 并且可以通过 Gi 蛋白家族参与信号传递。

其配体为钠尿肽(natriuretic peptides, NPs), 在脊椎动物中, NP 有 6 种亚型: ANP、BNP、CNP、DNP、VNP 及肾型钠尿扩张肽。主要参与维持血压、血容量及水盐平衡, 近年研究发现其生理功能除涉及心血管系统外, 还涉及泌尿系统、生殖系统、消化系统。ANP 主要来源于心房, 可以与 NPR-A、NPR-C 结合, 是目前已知最强的利尿利钠剂, 近来研究认为 ANP 对心肌、肾脏有抗氧化作用, 此外, Toshio Nishikimi 等认为, ANP 通过 NPR-A/cGMP/PKG 及 NPR-C/Gi/cAMP 两条通路调节脂肪分解; BNP 主要在心室中合成, 与 NPR-A 结合, 是公认的诊断心力衰竭等疾病最重要的生化指标; CNP 主要由中枢神经系统和血管分泌, 主要与 NPR-B 结合, 作为一种神经递质发挥作用, 研究表明它可扩张血管、抑制平滑肌细胞增殖、抑制炎症反应、减少动脉硬化斑块的形成、抑制心房机械活动, 还有报道显示与 CNP 结合的 NPR 类型随着年龄增长发生转变, 由与 NPR-B 结合转变为与 NPR-C 结合。

NPs 在生物学结构上的差异及对受体亲和力的不同是其不同生物学效应的基础, 在今后的研究中将从以下几方面进一步探索: NPs 的生物学特点及其病理生理作用机制; 加强对 DNP、VNP 及肾型钠尿扩张肽的深层次研究; 利用 NPs 的生物学效应, 准确定位钠尿肽成员强势作用的不同基因, 利用基因克隆重组技术合成新型钠尿肽, 应用于临床治疗。

4. RPTP(受体样蛋白酪氨酸磷酸酶): RPTP 胞内大多含两个串联催化域, 相对保守, 其中半胱氨酸对磷酸酶活性是关键, 胞外区结构域多变, 并根据胞外区可将 RPTP 分为 8 个亚家族。其在细胞黏附、调节细胞骨架、细胞运动、离子通道、免疫应答、细胞生长、分化、胚胎发育等过程中发挥重要调节作用。RPTP 作用是使磷酸化的酪氨酸残基去磷酸化, 与蛋

白酪氨酸激酶一起,实现蛋白的磷酸化及去磷酸化修饰,共同调节蛋白活性。RPTP 催化域的磷酸化状态、活性位点半胱氨酸氧化状态、受体二聚化状态和配体诱导都可以调节 RPTP 的活性。RPTP 种类较多,功能也很复杂,对所调控的信号途径有抑制或增强作用。近年来的研究发现 RPTP 的作用并不仅仅是简单的去磷酸化作用,还参与多种信号通路调节,在糖尿病、恶性肿瘤、免疫性疾病中均存在异常。

已有实验发现,多种 RPTP 的表达降低,都能够增加小鼠对胰岛素的敏感性,如在 LAR - PTPs 缺陷大鼠的研究中发现,空腹时大鼠体内胰岛素敏感性增高。但在血糖钳的研究中则发现 LAR - PTPs 缺陷大鼠表现为胰岛素抵抗,这表明 LAR - PTPs 在胰岛素信号转导中起到可以正性调节或负性调节的作用,主要和 LAR - PTPs 是否分布在特异性组织上有关,具体的机制需要还进一步的研究来阐明。大多数 RPTP 对细胞有抑制转化,抑制肿瘤的能力,在多种肿瘤中存在突变或缺失,如编码 RPTP δ 的 PTPRD 基因在肺腺癌、成神经细胞瘤、胰腺癌、成多形性胶质细胞瘤、皮肤鳞状细胞癌中缺失,而少数有促进转化的能力,如 RPTP α 、RPTP ϵ 具有激活 Src,使细胞发生转化的功能,RPTP α 在晚期结肠癌、肺癌中过表达,RPTP ϵ 在乳腺癌中过表达。此外,新近研究表明,PTPRV 可能通过成骨细胞中的胰岛素信号通路实现调控骨钙素 (osteocalcin) 的表达,进而实现对机体能量代谢的调控。RPTP 的研究虽取得了许多进展,但还有很多问题尚待进一步研究,如 RPTP 的天然底物的鉴定、RPTP 胞外结构与功能、作为肿瘤药物治疗靶点的可行性及研制高选择性 PTP 抑制剂等都将是未来研究的关注点。

二、MAPK 级联磷酸化系统

多种应激源 (如渗透压、活性氧、病原产物、机械刺激等) 的信号传递都利用了 MAPK 级联磷酸化反应,多种信号转导途径都与 MAPK 途径相互关联、相互作用,上述多种受体的下游信号也可由 MAPK 磷酸化级联系统介导,故下面总结一下此关键系统的相关基础研究。MAPK 级联磷酸化系统属于蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶类,这个功能单位通常由 3 种激酶组成,它们建立了一系列的激酶级联反应,最终磷酸化大量蛋白质,包括转录因子、细胞骨架蛋白、激酶和其他酶类,参与细胞生长、发育及细胞间的功能同步等多种生理过程,并在细胞凋亡、恶性转化、辐射应答、代谢性疾病如肥胖、糖尿病等病理过程中发挥重要作用。

在哺乳动物中几乎所有生长因子和细胞因子都可以激活改路径,并启动早期基因的表达。MAPK 超家族至少存在 11 个成员,分为 5 组:

(1) ERK (ERK1 和 ERK2): 广泛存在于各种组织细胞,参与细胞增殖、细胞周期与分化调控。多种生长因子受体、营养相关因子受体等都需要 ERK 活化来完成信号传导过程。

(2) C - JunN 端激酶 (JNK1, 2, 3)/应激激活的蛋白激酶 (SAPK): JNK 家族是细胞对各种应激原诱导的信号传导的关键分子,参与细胞对射线辐射、渗透压、温度变化等应激反应。活化的 JNK 可使转录因子 C - Jun 的丝氨酸位点磷酸化,从而提高转录活性。JNK 还能激活 c - myc、p53,也与多个系统的促凋亡作用有关。一些细胞因子如 TGF - β 也可以通过 JNK 发挥作用。

(3) P38 (P38 α 、 β 、 γ 、 δ): 其底物有磷脂酶 A2, cAMP 应答元件结合蛋白 (CREB), CHOP 等。此家族主要参与紫外线辐射、炎症细胞因子、凋亡相关受体 (Fas) 等信号转导,还有研究证明其可以调节细胞微管功能。它在炎症信号转导中的重要作用使其成为抗炎药物作用靶点,如有研究证实抑制 P38 可减轻心脏和大脑的缺血再灌注损伤,腹腔内注入 P38 抑制剂可减轻胰腺炎诱发的 ARDS 肺损伤;应用特异性 P38 抑制剂可以抑制子宫内膜异位症的进展。

(4) ERK5/BMK1: ERK5 的分子质量高达 90kDa, 又被称为大 MAPK 途径。ERK5/BMK1 可被多种促细胞增殖物质和细胞应激所调节。已发现 ERK5 的上游活化物被 MEK5 磷酸化激活,参与细胞增殖、细胞周期、血管生成等的调节。有研究表明 MEK5 和 ERK5 还可协同 Raf 效应分子 MEK1/2 和 ERK1/2 促进细胞集落的形成,转录因子 NF - κ B 和 p90 核糖体 S6 激酶似乎参与了 MEK5 - ERK5 依赖的细胞集落的形成,并且是 ERK5 和 ERK1/2 信号的汇合点。

(5) ERK8: 由 8 号染色体 q24.3 上的基因编码,是一种脯氨酸指向的蛋白激酶,可能是一种肿瘤抑制因子。Angela L. 等研究发现了 ERK8 的两大重要功能结构域: 位于激酶结构域内的 PIP 盒和位于 C 端、调节 ERK8 与染色质结合的 PXXXP 模序。Mark K 等发现 Src 可能作为 ERK8 的上游分子。ERK8 对于细胞内增殖细胞核抗原 (PCNA) 的正常水平是必要的,ERK8 通过抑制 HDM2 介导的增殖细胞核抗原 (PCNA) 降解实现对基因组稳定性的调控。MAPK 家

族总结如下图所示^[3]。

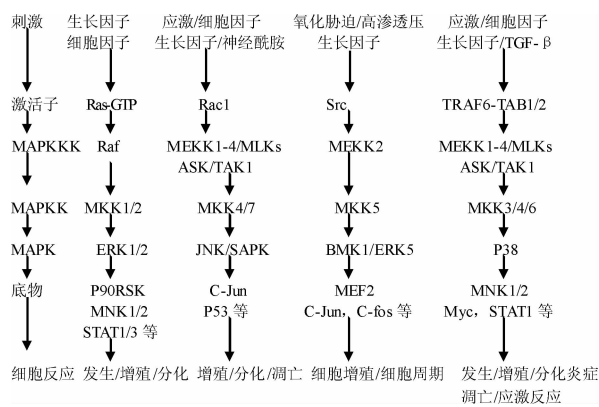


图1 MAPK 家族

MAPK 被激活后由细胞质转移至细胞核内,使一些转录因子、一些其他的酶发生磷酸化,参与细胞增殖、分化、凋亡、应激应答等过程的调控,是多种信号转导途径的共同作用部位。MAPK 级联磷酸化系统的特异性可以在几个水平上进行调节:①激酶-激酶及激酶-底物间相互作用的特异性;②由支架蛋白将一条级联通路上的激酶集结在细胞的某一个区域;③由 MAPK 自身抑制各通路间的交谈/信号输出。MAPK 级联信号的衰减主要是通过蛋白磷酸酶将其去磷酸化来实现。

然而,上述信号转导通路并非孤立存在,它们在多水平上相互交织(cross-talk),构成极为复杂的细胞信号网络(signal network),MAPK 在细胞信号转导网络中处于枢纽地位。外界刺激通过这种网络的整合作用,能专一性的调节特定基因的表达,实现细胞内的精密调节。比如 G 蛋白偶联受体也可以激活 MAPK 级联系统;ERKs 也可以激活 JNK,实现 MAPK 级联系统内 ERK/JNK 的交联;Smad 与 Ras/MAPK 途径可相互关联;JAK-STAT 途径与 Ras 途径间也存在相互关联。

信号传导系统不仅发挥生理学上的重要作用,在病理学方面也占据重要地位。信号通路过度激活或信号通路功能障碍均可导致疾病发生,如在肿瘤中常有促增殖信号过强,又有抑增殖信号过弱;多种病原体通过细胞表面的受体进入组织细胞,并通过干扰细胞的信号系统而致病;机体对炎症反应的调节失控,会导致全身炎症反应综合征这样的严重后果。目前信号传导异常与疾病的关联是生命科学研究的热点和重点。这方面的研究将极大推动对疾病机制的研究进展。对这些疾病的发病机制的研究就是要找出

信号通路中的异常点及失控点,以及与这些相关的信号传导蛋白或其他信号分子,阐明这些蛋白质的氨基酸顺序,在此基础上设计高效、低毒的靶向药物和发展新疗法,为疾病的诊断、预防、治疗提供可靠依据,并最终彻底治疗这些疾病。

参考文献

- 孙大业,崔素娟,孙颖. 细胞信号转导基础篇[M]. 4 版. 北京:科学出版社,2010:235-371
- Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases [J]. Cell, 2000, 103(2):211-225
- 黄文林,朱学峰. 信号转导[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:305
- Mark A, Lemmon I, Joseph S. Cell signaling by receptor tyrosine kinases [J]. Cell,2010,141(7):1117-1131
- Engelman JA. Targeting PI₃K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations [J]. Nat Rev Cancer,2009,9(8):550-562
- Kaei N, Masakazu N, Yuki K, et al. Aberrant expression of apoptosis-related molecules in endometriosis: a possible mechanism underlying the pathogenesis of endometriosis [J]. Reprod Sci, 2011, 18(3):206-218
- Yotova IY, Quan P, Leditznig N, et al. Abnormal activation of Ras/Raf/MAPK and RhoA/ROCKII signalling pathways in eutopic endometrial stromal cells of patients with endometriosis [J]. Hum Reprod, 2011,26(4):885-897
- Morales JK, Falanga YT, Depczynski A, et al. Mast cell homeostasis and the JAK-STAT pathway [J]. Genes Immun,2010,11(8):599-608
- Harir N, Boudot C, Friedbichler K, et al. Oncogenic Kit controls neoplastic mast cell growth through a Stat5/PI3-kinase signaling cascade [J]. Blood,2008,112(6):2463-2473
- Pedersen M, Ronnstrand L, Sun J. The c-Kit/D816V mutation eliminates the differences in signal transduction and biological responses between two isoforms of c-Kit [J]. Cell Signal,2009,21(3):413-418
- 陆文斌,沈成兴. 转化生长因子 β 在心血管疾病中的研究进展 [J]. 中国心血管杂志,2011,16(2):155-158
- Massague J. TGF-β in cancer [J]. Cell,2008,134(2):215-230
- Caron PL, Frechette-Frigon G, Shooner C, et al. Transforming growth factor beta isoforms regulation of Akt activity and XIAP levels in rat endometrium during estrous cycle, in a model of pseudopregnancy and in cultured decidual cells [J]. Reprod Biol Endocrinol,2009, 80(7):1-13
- Memon MA, Anway MD, Covert TR, et al. Transforming growth factor beta(TGFβ1, TGFβ2 and TGFβ3) null-mutant phenotypes in embryonic gonadal development [J]. Mol Cell Endocrinol,2008, 294(1/2):70-80
- 邢建民,李璐,郭亮. 转化生长因子-β₁ 对兔膝关节软骨细胞凋亡的抑制作用[J]. 中国药物与临床,2010,10(1):57-58
- Cacheaux LP, Ivens S, David Y, et al. Transcriptome profiling reveals TGF-β signaling involvement in epileptogenesis [J]. J Neurosci,2009,29(28):8927-8935 (收稿:2011-12-15)

(修回:2012-01-05)