

一、编写背景、学科发展与时代需求

细胞是生命的基本单元，而细胞之间的精准对话则是多细胞生物得以生存、发育和适应环境的基石。目前细胞信号转导已经成为现代生命科学中承上启下的关键领域，它不仅贯穿于细胞生物学、分子生物学、生理学等基础学科，更与医学、农学、药学等应用学科紧密相连。进入 21 世纪以来，随着基因编辑、单细胞测序、冷冻电子显微镜、蛋白质组学与计算生物学等技术的飞速发展，信号转导研究从“通路描述”迈向“网络解析”，从“静态机制”步入“动态调控”，从“单一物种”扩展到“跨物种比较”。这些进展极大地深化了我们对细胞命运决定、环境应答、疾病发生和作物性状形成的理解。

然而，教材更新往往滞后于科研突破。目前国内使用的《细胞信号转导》教材难以涵盖近十年来的相关重大研究进展，如 G 蛋白偶联受体结构生物学、相分离在信号转导中的作用、植物肽类激素受体系统、细胞器间信号协同等。为此，我们组建了一支兼具教学经验与研究专长的编写团队，力求编纂一本既能传承经典知识体系，又能深度融合前沿成果，同时体现中国学者研究贡献的新教材，以适应新时代高等教育与科研创新的双重需求。

二、编写理念、内容结构与特色设计

本书以“基础—前沿—方法—系统”为主线，贯彻“科教融合、知行并重”的编写理念。在结构设计上，全书共分为 12 章，遵循“从细胞外到细胞内、从分子到网络、从机制到功能”的逻辑脉络。

第 1~6 章，聚焦信号转导的基本要素。从细胞间信号的种类（物理信号与化学信号）和通信方式出发，详细介绍了各类信号分子（如激素、神经递质、细胞因子、生长因子等）的特性与功能。进而深入讲解信号的接收者——受体，涵盖其发现历程、分类、结构特征与作用机制，包括 G 蛋白偶联受体、离子通道受体、酶偶联受体及细胞核受体等主要类型。随后，对信号在细胞内传递的关键环节，如 G 蛋白系统、受体蛋白激酶、离子通道的功能与调控，以及第二信使系统进行了系统剖析。

第 7~10 章，探讨信号如何最终影响细胞命运与行为。这部分阐述了信号对基因转录与表达的多层次调控，包括转录因子、染色质修饰、非编码 RNA 的作用；深入讲解了蛋白质可逆磷酸化修饰这一核心调控方式及其关键激酶与磷酸酶；并从多细胞视角介绍了细胞-细胞通信的分子基础、细胞外基质的信号功能，以及细胞器间动态互作在信号整合中的新兴角色。

第 11~12 章，提升至系统与网络层面。前者引入系统生物学理论，介绍如何利用计算模型、人工智能等方法研究和模拟复杂的信号转导网络；后者则全面总结信号转导的各类调控机制与转化医学意义，强调其动态平衡特性及其在疾病发生与治疗中的核心地位。

本书具有以下特色。①经典与前沿并重：大部分章节都设有“科学发现史”或“前沿展望”板块，既呈现知识的历史脉络，也指向未来的研究热点。②动植物信号系统整合：在受体、激素、环境应答等内容中，专门比较动植物信号通路的共性与特性，体现生命科学的统一

性与多样性。③研究方法贯穿始终：在相应章节系统介绍关键实验技术（如 CRISPR 筛选、冷冻电子显微镜、活细胞成像等），强化科研思维与动手能力的培养。④思政与科学精神融合：通过讲述国内外科学家攻坚克难的故事，体现追求真理、严谨治学、服务国家的价值引领。

三、数字资源建设与教学支持

为适应教育数字化发展趋势，本书配套建设了丰富的学习资源，包括以下几类。①学习课件：每章提供精心设计的学习课件，助力学生自主学习和教师课堂教学。②习题：除绪论外每章均配有复习题，包括名词解释和思考题，有利于巩固重点知识、检验学习效果。③拓展资源：以“科学发现史”和“典型案例”等形式收录研究历程、前沿进展、真实案例等资源，丰富教材内容层次、拓宽学生学术视野。④彩图：通过扫描“彩图”二维码查看彩色图片，可还原图像特征、深化知识理解。这些资源有助于推动线上线下混合式教学，提升学习效果与教学效率。

四、编写分工与诚挚致谢

本书由湖南大学牵头，联合北京大学、首都师范大学、湖南农业大学等单位共同完成。各位编写人员在承担繁重教学与科研任务的同时，以高度的责任感与严谨的学术态度，对编写章节多次修改、不断完善，确保了内容的质量与时效性。

衷心感谢湖南大学隆平农学院、生物学院、生命医学交叉研究院、教务处及相关合作院系对本书编写给予的支持与保障。感谢科学出版社在策划、编辑与出版过程中提供的专业指导与高效协作。在编写过程中，我们广泛参阅了国内外优秀教材、专著与综述，并得到许多同行学者的宝贵建议，在此一并致以谢忱！

五、使用建议与愿景期待

在本书编写过程中，我们力求内容准确、逻辑清晰、表述生动。本书适用于生物技术、生物医学工程等相关专业的高年级本科生及研究生，可作为“细胞信号转导”课程的主要教材或辅助读物，也可供科研人员参考。教学中建议教师结合专业特点与学生背景，灵活选取章节，并充分利用数字资源开展研讨与实训。

细胞信号转导是一门蓬勃发展的学科，新的发现不断涌现。尽管我们尽力确保内容的准确性与前瞻性，但疏漏与不足仍在所难免，恳请广大师生、读者与专家批评指正，我们将在后续版本中不断修订完善。

愿本书能陪伴读者走进细胞信号的精密世界，感受生命调控的奇妙逻辑，激发探索未知的科学热情，为中国生命科学人才培养与学科发展贡献力量！

编 者
2026 年 6 月

前言

绪论	1
0.1 细胞信号转导的定义、研究对象与研究范畴	1
0.1.1 细胞信号转导的定义	1
0.1.2 细胞信号转导的研究对象	1
0.1.3 细胞信号转导的研究范畴	2
0.2 细胞信号转导的研究历程	3
0.3 细胞信号转导的研究内容	10
0.3.1 配体和受体的研究	10
0.3.2 第二信使与胞内信号转导方式	10
0.3.3 信号调控的基因表达	11
0.3.4 细胞间通信	11
0.3.5 信号系统与生理调控	11
主要参考文献	12
第 1 章 细胞间信号	13
1.1 细胞间通信的类型	13
1.1.1 直接接触型	14
1.1.2 直接联系型	15
1.1.3 间接联系型	18
1.2 细胞间通信的物理信号	20
1.2.1 机械力信号	20
1.2.2 光信号	22
1.2.3 温度信号	22
1.3 细胞间通信的化学信号	23
1.3.1 细胞分泌化学信号的种类	23
1.3.2 激素的功能特性	25
1.4 细胞分泌化学信号的结构与功能特性	26
1.4.1 肽类、蛋白质激素及类固醇激素	26
1.4.2 神经递质	31

1.4.3 细胞因子	32
1.4.4 生长因子	32
1.4.5 小分子信号物质	33
1.4.6 经典植物激素	34
1.4.7 植物多肽激素	34
1.5 信号分子的鉴定策略	36
1.5.1 小肽鉴定的限制因素	36
1.5.2 小肽鉴定的主要思路	37
1.6 本章小结	38
复习题	38
主要参考文献	38
第2章 受体类型与结构	41
2.1 受体的发现	41
2.1.1 理念形成	41
2.1.2 理念发展	41
2.1.3 实验验证	42
2.2 受体的特征与分类	43
2.2.1 受体的特征	43
2.2.2 受体的分类	44
2.3 细胞膜受体	44
2.3.1 G蛋白偶联受体	44
2.3.2 离子通道受体	47
2.3.3 酶偶联受体	49
2.4 细胞核受体	50
2.4.1 细胞核受体的特征	51
2.4.2 细胞核受体的信号转导过程	52
2.4.3 细胞核受体的生理功能	53
2.5 受体研究方法	53
2.5.1 遗传学筛选	54
2.5.2 蛋白质结构解析	54
2.5.3 蛋白质从头设计	54
2.5.4 亲和层析	55
2.5.5 放射配体标记	55
2.6 前沿展望	55
2.7 本章小结	56
复习题	57

主要参考文献	57
第 3 章 G 蛋白偶联受体	58
3.1 G 蛋白概述: G 蛋白的基本性质、分类和功能	59
3.2 异三聚体 G 蛋白的结构、激活机制及作用	60
3.2.1 异三聚体 G 蛋白的结构	60
3.2.2 异三聚体 G 蛋白的激活机制	62
3.2.3 异三聚体 G 蛋白在信号转导中的作用	64
3.3 小 G 蛋白超家族: Rho、Rab、Ras 等小 G 蛋白的功能及作用	66
3.3.1 小 G 蛋白的结构与分类	66
3.3.2 小 G 蛋白的作用机制	67
3.3.3 小 G 蛋白的生物学功能	68
3.4 动植物 G 蛋白的异同	70
3.5 G 蛋白与 GPCR 的研究进展、局限及展望	70
3.5.1 研究进展——GPCR 突变与疾病	70
3.5.2 研究局限	72
3.5.3 研究展望	73
3.6 本章小结	73
复习题	74
主要参考文献	74
第 4 章 受体蛋白激酶	76
4.1 受体蛋白激酶概述	77
4.1.1 动物受体蛋白激酶	78
4.1.2 植物受体蛋白激酶	81
4.1.3 微生物中与受体蛋白激酶功能等效的信号转导机制	82
4.2 受体蛋白激酶的进化分化与谱系特征	83
4.2.1 动物 RPK 的谱系组成与信号特征	84
4.2.2 植物 RPK 的谱系组成与信号特征	84
4.3 前沿展望	85
4.3.1 受体蛋白激酶的活性调控机制	85
4.3.2 AlphaFold: 结构预测技术的突破	86
4.3.3 深度学习驱动的 RPK 功能研究	86
4.4 本章小结	87
复习题	87
主要参考文献	88
第 5 章 离子通道在细胞信号转导中的功能与调控	89
5.1 离子通道的基本概念	90

5.1.1	离子通道的定义及分类	91
5.1.2	离子通道的结构特征与机制	92
5.1.3	动植物特异性离子通道	93
5.2	离子通道在细胞信号转导中扮演重要角色	94
5.2.1	初始信号的感知	94
5.2.2	第二信使的产生和信号放大	94
5.3	离子通道调控机制与信号整合	96
5.4	离子通道在电信号转导中的作用	97
5.4.1	动物电信号系统	97
5.4.2	植物电信号系统	99
5.5	离子通道与化学信号转导	100
5.5.1	动物中的化学信号解码	100
5.5.2	植物中的化学信号响应	101
5.6	离子通道与环境信号转导	101
5.6.1	机械力信号转导	102
5.6.2	渗透压调节	102
5.6.3	温度敏感 TRP 离子通道的生理作用	103
5.7	离子通道研究的方法学	104
5.7.1	电生理技术：功能检测的核心	104
5.7.2	分子生物学方法：基因层面的机制探究	104
5.7.3	成像技术：揭示时空动态	105
5.7.4	结构生物学方法：解析原子级别的精密结构	105
5.8	前沿展望	105
5.8.1	研究热点	105
5.8.2	技术发展	106
5.8.3	应用前景	106
5.9	本章小结	107
	复习题	108
	主要参考文献	108
第 6 章	第二信使系统	110
6.1	第二信使的概述	111
6.1.1	第二信使的定义及特征	112
6.1.2	常见的第二信使	112
6.2	植物中的第二信使	118
6.2.1	环核苷酸	118
6.2.2	其他第二信使	121

6.3 本章小结	122
复习题	123
主要参考文献	123
第 7 章 基因表达调控	125
7.1 RNA 转录调控	125
7.1.1 转录的基本过程	125
7.1.2 转录调控元件与转录因子	126
7.1.3 染色质状态与转录调控	129
7.1.4 应激与转录调控	131
7.2 mRNA 的转录后调控	132
7.2.1 mRNA 定位与信号转导	132
7.2.2 mRNA 翻译与蛋白质合成	134
7.2.3 调节蛋白质翻译的信号通路	137
7.3 mRNA 的周转	138
7.3.1 mRNA 周转的调节机制	138
7.3.2 mRNA 稳定性与调控网络	140
7.3.3 mRNA 周转与环境适应	140
7.4 新型非编码 RNA 分子与基因表达调控	142
7.4.1 非编码 RNA 概述	142
7.4.2 非编码 RNA 在基因表达调控中的作用	143
7.4.3 非编码 RNA 研究的前沿与挑战	144
7.5 本章小结	145
复习题	146
主要参考文献	146
第 8 章 蛋白质的可逆磷酸化修饰	148
8.1 蛋白激酶概述	149
8.1.1 蛋白激酶的结构和活性调控	150
8.1.2 蛋白激酶的分类	151
8.2 非典型蛋白激酶在细胞信号转导中的作用	152
8.2.1 非典型蛋白激酶简介	152
8.2.2 aPK 的重要成员——PI3K 家族	153
8.3 AGC 蛋白激酶在细胞信号转导中的作用	155
8.3.1 AGC 蛋白激酶简介	155
8.3.2 PDK1 的别构调控机制	155
8.3.3 PDK1 活化环的自磷酸化	156
8.3.4 PDK1 重要的下游底物——Akt	156

8.3.5	PI3K-PDK1-Akt 信号转导通路的激活过程	156
8.3.6	靶向 PI3K-PDK1-Akt 信号通路的临床药物简介	158
8.4	CaMK 蛋白激酶在细胞信号转导中的作用	159
8.4.1	CDPK 的结构和感知 Ca^{2+} 变化的机制	159
8.4.2	CDPK 参与植物胁迫的机制	160
8.5	其他经典蛋白激酶在细胞信号转导中的作用	161
8.5.1	酪氨酸激酶	161
8.5.2	双重特异性蛋白激酶	162
8.5.3	组氨酸激酶	162
8.6	蛋白质的去磷酸化和蛋白磷酸酶	164
8.6.1	PTP 的分类	164
8.6.2	非受体型 PTP 成员 SHP2 的结构和调控	165
8.6.3	SHP2 的主要生物学功能	165
8.6.4	SHP2 的小分子抑制剂和联合疗法	166
8.7	蛋白质可逆磷酸化的研究方法	166
8.7.1	蛋白质磷酸化检测的经典方法	166
8.7.2	蛋白质磷酸化定量与组学分析策略	167
8.7.3	单细胞磷酸化组学	168
8.7.4	蛋白质去磷酸化检测的方法	169
8.8	本章小结	170
	复习题	171
	主要参考文献	171
第 9 章	细胞-细胞通信	173
9.1	细胞间相互作用	173
9.1.1	细胞连接	173
9.1.2	细胞黏附及其介导的细胞通信	175
9.2	细胞外基质与信号转导相互作用	177
9.2.1	ECM 的组成及其功能	178
9.2.2	ECM 的信号转导	179
9.2.3	ECM 与细胞微环境	179
9.2.4	ECM 与免疫微环境间的信号转导	179
9.2.5	ECM 与肿瘤微环境间的信号转导	180
9.3	单细胞测序技术驱动下的细胞间通信研究	182
9.3.1	单细胞测序技术概览	183
9.3.2	单细胞测序技术在细胞通信研究中的应用	186
9.3.3	细胞通信研究常用的工具	187

9.3.4 单细胞测序技术在细胞通信研究中面临的挑战与前景	189
9.4 前沿展望	189
9.4.1 新型通信方式	189
9.4.2 新型细胞间通信研究手段	191
9.4.3 新型细胞间通信的潜在临床应用	192
9.5 本章小结	193
复习题	193
主要参考文献	194
第 10 章 细胞器间的动态互作	196
10.1 细胞器互作的发现及鉴定	196
10.1.1 细胞器互作现象的发现	196
10.1.2 膜接触位点的鉴定及基本功能	197
10.2 细胞器互作的类型	199
10.2.1 与内质网相接触所形成的细胞器互作类型	199
10.2.2 其他细胞器间的膜接触位点	206
10.3 细胞器互作参与的生理和病理过程	209
10.3.1 细胞器互作参与调控的生理功能	209
10.3.2 细胞器互作异常相关疾病	212
10.4 细胞器互作研究中常见的技术	213
10.4.1 互作结构观察相关技术	213
10.4.2 研究互作位点功能的技术	214
10.5 本章小结	215
复习题	216
主要参考文献	216
第 11 章 信号转导与系统	218
11.1 信号转导与系统生物学理论	218
11.1.1 信号转导网络的形成	218
11.1.2 信号转导网络的特性	220
11.1.3 信号转导网络的动物、植物和微生物差异	222
11.1.4 信号转导网络的系统生物学分析	223
11.1.5 信号转导网络的多尺度模拟和预测	224
11.2 信号转导通路与研究技术	224
11.2.1 数据获取与实验技术	225
11.2.2 动力学模拟与建模	227
11.2.3 统计机器学习与大数据方法	229
11.2.4 信号网络和树建模	233
11.2.5 AI 辅助建模	235

11.3 信号转导网络的研究方向与应用	237
11.3.1 识别关键的信号节点和通路	237
11.3.2 解析信号转导的动力学特征	238
11.3.3 理解信号转导中的反馈与调控机制	238
11.3.4 探索信号通路与疾病的关联	238
11.3.5 设计靶向信号通路的药物	239
11.3.6 前沿展望	239
11.4 本章小结	243
复习题	244
主要参考文献	244
第 12 章 信号转导的调控与转化	248
12.1 细胞信号调控的原理	248
12.1.1 细胞信号调控的机制	248
12.1.2 细胞信号调控的方式	249
12.1.3 细胞信号调控的选择性与强度	250
12.2 酶的调控	250
12.2.1 人体酶	251
12.2.2 外界入侵酶	251
12.3 膜转运蛋白的调控	252
12.4 离子通道的调控	254
12.4.1 电压门控离子通道的调控	254
12.4.2 配体门控离子通道的调控	255
12.4.3 机械门控离子通道的调控	256
12.4.4 其他离子通道	256
12.5 酶偶联受体的调控	256
12.5.1 受体鸟苷酸环化酶	257
12.5.2 受体丝氨酸/苏氨酸激酶	258
12.5.3 受体酪氨酸激酶	258
12.6 G 蛋白偶联受体的调控	259
12.7 其他细胞信号的调控	261
12.7.1 核受体	261
12.7.2 细胞骨架蛋白	262
12.7.3 细胞黏附受体	263
12.8 前沿展望	264
12.9 本章小结	264
复习题	265
主要参考文献	265

绪 论



学习课件

◆ 0.1 细胞信号转导的定义、研究对象与研究范畴

0.1.1 细胞信号转导的定义

信号转导 (signal transduction) 是指细胞内部和细胞之间通过特定的分子机制传递信息的过程。这种机制使得细胞能够对外部环境的变化做出响应, 调节其生长、分化、代谢和死亡等生命活动。本书中的信号转导狭义上都指细胞信号转导 (cell signal transduction)。细胞信号转导是细胞生物学、分子生物学及生物化学结合的产物, 属于细胞生物学的一个分支领域。

细胞信号转导的研究主要包括研究细胞如何对内外信号做出正确响应, 并以细胞为单位来实现生物体功能的科学问题。细胞信号转导的研究成果不仅对理解调控生命体各项活动的机制提供帮助, 也可以指导新药研发, 启发新的疾病治疗策略, 推动基因治疗、个体化医疗及现代农业智慧育种等发展。以 “signal transduction” 为关键词在美国国家生物技术信息中心 (NCBI) 进行检索, 截至 2025 年 9 月可检索到超过 80 万篇相关文献。因此, 信号转导的理念已经融入现代生命科学的各个领域, 即医学、农学、环境科学和生物学等各个学科, 成为现代生命科学研究者思考和解决问题的核心思路与重要手段, 极大地带动了生命科学的发展。

0.1.2 细胞信号转导的研究对象

细胞信号转导的研究对象, 以细胞数量的多少来划分, 分为单细胞生物和多细胞生物两大类。

单细胞生物, 如细菌、原生生物和一些藻类等, 均直接暴露于环境中, 感受来自环境和生物体的信号。例如, 细菌的趋化性是一种典型的单细胞信号转导过程。细菌的趋化性是指细菌能够根据环境中的化学信号刺激, 做出正确响应, 调控细菌进行有方向性的移动, 这种能力对细菌寻找食物 (如葡萄糖) 非常重要, 它们可以趋向食物分子浓度较高的地方, 或者远离有毒物质 (如苯酚) 存在的地方。

多细胞生物, 细胞分化为组织和器官。不仅细胞内部有信号转导, 细胞和细胞之间、组织和组织之间及器官和器官之间也都有信号交流, 从而使多细胞生物能协调各器官、组织和细胞的功能。“万物生长靠太阳”, 光不仅提供能量, 也作为信号分子调控植物的生长发育与逆境适应。自 20 世纪 90 年代起, 植物分子生物学家陆续鉴定了红光受体和远红光受体、蓝光受体和紫外线受体。这些突破性工作, 不仅加深了人们对植物感受光信号的理解, 也促进了高产、耐密植、耐逆境等作物分子设计育种。此外, 植物蓝光受体的研究, 也加深了人们对动物蓝光受体调控动物及人体生物钟和视觉系统工作机制的理解。

20 世纪 50 年代, 意大利科学家丽塔·莱维-蒙塔尔奇尼 (Rita Levi-Montalcini) 和美国科学家斯坦利·科恩 (Stanley Cohen), 通过研究小鼠肿瘤对鸡胚神经节的影响, 纯化并鉴定了神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 多肽激素, 这是第一个被鉴定的多肽激素。在胚胎发育期间, NGF 由靶组织合成和释放, NGF 通过与其受体结合, 如受体酪氨酸激酶 TrkA, 发挥其生物学效应, 促进神经细胞 (又称神经元) 的生存和轴突再生。NGF 可用于治疗神经退行性变性疾病、外周神经损伤、中枢神经系统损伤及眼科疾病等。1986 年, 丽塔·莱维-蒙塔尔奇尼和斯坦利·科恩因为对 NGF 的研究贡献而共同获得诺贝尔生理学或医学奖。

0.1.3 细胞信号转导的研究范畴

广义的细胞信号转导, 按信号交流范围, 可分为生物体之间、生物体各细胞之间及细胞内三类; 按信号属性, 可分为物理信号和化学信号两类。

(1) 按信号交流范围划分

1) 生物体之间的信号交流: 例如, 寄生植物与宿主植物之间的信号交流。番茄通过细胞表面受体菟丝子受体 1 (*Cuscuta receptor 1*, CuRel) 识别并响应寄生植物大花菟丝子 (*Cuscuta reflexa*) 的信号分子, 并进一步启动免疫反应信号转导。植物和动物也以类似方式感知微生物病原体, 从而启动生物体之间的信号交流。

2) 生物体各细胞之间的信号交流: 一般指多细胞生物各细胞之间的信号交流, 也可以指单细胞生物之间的信号交流。细胞通过直接接触、分泌信号分子和通道连接等策略, 调控细胞和细胞之间的交流, 从而使多细胞协调执行特定功能。

3) 细胞内的信号交流: 是指细胞外信号分子与锚定在细胞膜上的或者细胞内的受体结合, 通过激活第二信使系统、诱导蛋白质磷酸化/去磷酸化或泛素化等级联反应, 进而调控细胞生理响应和基因表达的过程。狭义上的细胞信号转导是指细胞内的信号交流——这也是本书主要介绍的内容。

(2) 按信号属性划分

1) 物理信号: 影响细胞生长发育的细胞外物理信号有机械力信号 (如压力、拉伸或压缩等)、电信号 (如电场和神经冲动等)、热信号 (如温度变化和热休克等)、光信号 (如光感受和光动力疗法等)、磁信号 (涉及磁场的变化)、超声波信号 (影响细胞膜的通透性)。此外, 细胞外基质的物理性质 (如硬度、弹性和多孔性等) 及细胞内的物理信号 (如细胞骨架的张力变化) 同样不可忽视。

2) 化学信号: 是指生物体内介导细胞间和细胞内信号传递的多种化学物质。化学信号是生物细胞内最重要的一类信号分子, 也是本书后面各章所要介绍的主要内容。化学信号又可分为两类, 即细胞间和细胞内通信的化学信号分子。

细胞间通信的化学信号分子, 也称为第一信使 (first messenger)。在动物及人体内, 最主要的细胞间通信的化学信号分子有内分泌激素、神经递质、神经肽、生长因子、细胞因子和小分子信号物质等。免疫系统中的淋巴细胞在受到外界异物——抗原刺激后, 分泌抗体及淋巴因子, 然后经体液传送到靶细胞引起免疫反应。因此, 抗体与淋巴因子也可以说是一类传递胞间信息的化学信号物质。在植物中也存在小分子植物激素及植物多肽激素信号。

细胞内通信的化学信号分子, 包括第二信使 (second messenger) 及其他在胞内传递胞外

刺激的信号传递途径的组分。这是细胞信号转导范畴内最重要的部分，可以说狭义的细胞信号转导主要指细胞内化学信号分子完成的信号传递。这方面研究在近三四十年来发展迅速。一般公认最普遍存在的环腺苷酸（cAMP）、环鸟苷酸（cGMP）、环 ADP 核糖（cADPR）、钙离子（ Ca^{2+} ）、肌醇三磷酸（ IP_3 ）及二酰甘油（DAG）等是胞内第二信使，随后也有人认为质子（ H^+ ）、花生四烯酸等物质也是细胞内通信的信号分子。应该指出，参与跨膜信号转换的膜上受体、膜内侧 G 蛋白、接头与连接蛋白、磷脂酶 C、cAMP 和 cGMP 环化酶、参与胞内信号级联反应的各种细胞质中的蛋白激酶和蛋白磷酸酶等大分子，我们称其为信号传递链的组成分子，它们与可以迅速移动的小分子信号物质是有区别的。

◆ 0.2 细胞信号转导的研究历程

我们在本节内容中通过检索诺贝尔奖（<https://www.nobelprize.org/>）、拉斯克医学奖（<https://laskerfoundation.org/>）、盖尔德纳奖（<https://www.gairdner.org/>）等生命科学领域的重要奖项，将与信号转导有关联的奖项按照时间顺序整理，以“管中窥豹”的方式简单描述细胞信号转导的研究历程。

1932 年，英国科学家 Sir Charles Scott Sherrington（查尔斯·斯科特·谢灵顿爵士）和 Lord Edgar Douglas Adrian（埃德加·道格拉斯·艾德里安）因研究神经系统的功能而获得诺贝尔生理学或医学奖。他们的工作揭示了神经元如何通过电信号（动作电位）进行信息传递，并解释了神经系统如何协调身体的运动和反应，为神经系统结构的现代概念奠定了基础。

1936 年，英国科学家 Sir Henry Hallett Dale（亨利·哈利特·戴尔爵士）和德国科学家 Otto Loewi（奥托·洛维）因发现化学物质在神经冲动传递中的作用而获得诺贝尔生理学或医学奖。他们的研究揭示了神经递质（如乙酰胆碱）在神经细胞之间传递信号的化学机制，是神经信号转导化学基础的奠基性工作。

1944 年，美国科学家 Joseph Erlanger（约瑟夫·厄尔兰格）和他的学生 Herbert Spencer Gasser（赫伯特·斯潘塞·加塞）因研究神经纤维功能而获得诺贝尔生理学或医学奖。他们的研究揭示了不同类型的神经纤维传递电信号的速度和方式，帮助理解神经信号在不同纤维中的传递特性。

1946 年，美国科学家 Carl Ferdinand Cori（卡尔·斐迪南·科里）因发现了将糖原转化为葡萄糖的酶获得拉斯克医学奖，该研究揭示了糖原代谢的酶促转化过程，奠定了代谢生物学的基础。

1947 年，美国科学家 Homer Smith（荷马·史密斯）因研究哺乳动物肾脏的调节机制，特别是肾脏在维持体液平衡和血液成分方面的作用获得拉斯克医学奖。他的工作揭示了肾小球和肾小管的功能，奠定了现代肾脏生理学的基础，对理解肾脏疾病的发病机制具有深远影响。

1947 年，美国科学家 Oswald Avery（奥斯瓦尔德·艾弗里）因通过研究肺炎球菌的致病特性，证明 DNA 是遗传物质而获得拉斯克医学奖。他的研究直接推动了分子生物学的诞生，揭示了基因如何传递遗传信息。这一发现是现代遗传学和分子生物学研究的重要基石。

1950 年，美国科学家 Edward Calvin Kendall（爱德华·卡尔文·肯德尔）、Philip Showalter Hench（菲利普·肖瓦特·亨奇）和瑞士科学家 Tadeus Reichstein（塔德乌什·赖希施泰因）因研究肾上腺皮质激素而获得诺贝尔生理学或医学奖。他们揭示了类固醇激素在调节炎症反应和代谢功能中的机制，并阐明了激素在细胞信号转导中的作用。

1953 年, 德国科学家 Hans Adolf Krebs (汉斯·阿道夫·克雷布斯) 和美国科学家 Fritz Albert Lipmann (弗里茨·阿尔贝特·李普曼) 因发现三羧酸循环和辅酶 A 而获得诺贝尔生理学或医学奖。辅酶 A 在细胞代谢中扮演了重要角色, 代谢信号通过该机制调节细胞能量转换和代谢过程。

1959 年, 西班牙科学家 Severo Ochoa (塞韦罗·奥乔亚) 和美国科学家 Arthur Kornberg (阿瑟·科恩伯格) 因发现 RNA 和 DNA 的合成机制而获得诺贝尔生理学或医学奖。他们的研究揭示了核酸的合成过程, 并解释了信号转导途径对基因转录和 RNA 合成的调控作用。

1960 年, 澳大利亚科学家 Sir Frank Macfarlane Burnet (弗兰克·麦克法兰·伯内特爵士) 和英国科学家 Peter Brian Medawar (彼得·布莱恩·梅达沃) 因研究获得性免疫耐受性而获得诺贝尔生理学或医学奖。他们的研究揭示了免疫系统如何区分自我和非自我, 并阐明了免疫系统的关键调控机制, 为成功的器官和组织移植奠定了基础。

1962 年, 美国科学家 Henry Kunkel (亨利·坎克尔) 因研究蛋白质分子的血清学、免疫学和代谢而获得盖尔德纳奖。这些研究增加了对肝硬化、多发性骨髓瘤、动脉硬化、类风湿性关节炎等多种疾病的了解。

1963 年, 澳大利亚科学家 Sir John Carew Eccles (约翰·卡鲁·埃克尔斯爵士)、英国科学家 Alan Lloyd Hodgkin (艾伦·劳埃德·霍奇金) 和 Andrew Fielding Huxley (安德鲁·菲尔丁·赫胥黎) 因研究神经细胞间信号传递的机制而获得诺贝尔生理学或医学奖。他们的研究揭示了神经细胞通过动作电位 (电信号) 进行信息传递的机制, 并阐明了离子通道和膜电位在信号转导中的关键作用。

1965 年, 法国科学家 François Jacob (弗朗索瓦·雅各布)、André Lwoff (安德列·米歇·利沃夫) 和 Jacques Monod (雅克·莫诺) 因发现基因表达调控机制而获得诺贝尔生理学或医学奖。他们的研究揭示了基因表达如何受到细胞信号的调控, 尤其是在胞外信号 (如激素) 作用下的基因转录调控机制。

1970 年, 英国科学家 Sir Bernard Katz (伯纳德·卡茨爵士)、瑞典科学家 Ulf von Euler (乌尔夫·冯·奥伊勒) 和美国科学家 Julius Axelrod (朱利叶斯·阿克塞尔罗德) 因发现神经递质的释放机制而获得诺贝尔生理学或医学奖。他们的研究揭示了神经元如何释放化学信号, 如多巴胺和乙酰胆碱, 这些化学信号是细胞间信息传递及神经信号转导的基础。

1970 年, 美国科学家 Earl W. Sutherland (厄尔·W. 苏瑟兰) 因发现环腺苷酸 (cAMP) 在激素信号传递中的作用、提出激素作用的第二信使学说、揭示 cAMP 作为细胞内信号分子的功能而获得拉斯克医学奖。这一发现对于理解细胞如何响应激素信号奠定了基础, 并极大地推动了生物化学和药理学的发展。1971 年, 苏瑟兰因同一项开创性工作独享了诺贝尔生理学或医学奖。

1972 年, 美国科学家 Gerald M. Edelman (杰拉尔德·M. 埃德尔曼) 和 Rodney R. Porter (罗德尼·R. 波特) 因发现了抗体的基本化学结构而获得诺贝尔生理学或医学奖。他们的研究表明抗体是由重链和轻链组成、形似“Y”形的四肽链模型, 并解析了其功能区, 这一突破性发现为现代免疫学及抗体药物的研发奠定了分子基础。

1974 年, 罗马尼亚裔美国科学家 George E. Palade (乔治·E. 帕拉德)、比利时科学家 Albert Claude (阿尔伯特·克劳德) 和 Christian de Duve (克里斯汀·德·迪夫) 因研究细胞器的作用而获诺贝尔生理学或医学奖。他们的研究揭示了细胞器在信号转导和物质运输中的关键作用, 奠定了现代细胞生物学的基础。

1974 年, 美国科学家 Howard Martin Temin (霍华德·马丁·特明) 和 David Baltimore

(大卫·巴尔的摩)因对病毒与肿瘤产生相关的作用机制进行创新和重要研究而获得盖尔德纳奖,并于1975年与意大利科学家 Renato Dulbecco (雷纳托·杜尔贝科)一同获得诺贝尔生理学或医学奖。他们的研究揭示了肿瘤病毒与细胞遗传物质之间的相互作用。

1977年,美国科学家 Roger Guillemin (罗杰·吉耶曼)、Andrew V. Schally (安杰伊·V. 沙利)和 Rosalyn Yalow (罗莎琳·耶洛)因研究内分泌系统的调节机制而获得诺贝尔生理学或医学奖。他们的研究揭示了激素通过信号转导调控生理功能的机制。

1977年,瑞典科学家 Bengt Samuelsson (本特·塞缪森)、Sune K. Bergström (苏恩·K. 伯格斯特龙)和英国科学家 John R. Vane (约翰·R. 范恩)因进一步推动了对前列腺素在体内功能的理解,展示了其在多种生理和病理过程中扮演的角色而获得拉斯克医学奖。

1978年,英国科学家 Hans Kosterlitz (汉斯·科斯特利茨)与 John Hughes (约翰·休斯)共同研究阿片受体和脑啡肽(内源性阿片样物质),揭示了这些分子在疼痛调节中的重要作用,推动了对内源性止痛机制的理解,阐明了这些分子在神经生物学中的重要作用而获得拉斯克医学奖。

1978年,美国科学家 Solomon Snyder (所罗门·斯奈德)因进一步阐明阿片受体的功能及其与脑啡肽的相互作用,对神经科学领域产生重要影响而获得拉斯克医学奖。

1980年,美国科学家 Baruj Benacerraf (巴鲁赫·贝纳塞拉夫)、George D. Snell (乔治·D. 斯内尔)和法国科学家 Jean Dausset (让·多塞)因发现 MHC (主要组织相容性复合体)的调节机制而获得诺贝尔生理学或医学奖。MHC 在免疫系统中的作用涉及抗原呈递和免疫应答等重要过程。

1981年,美国科学家 Michael Brown (迈克尔·布朗)和 Joseph Goldstein (约瑟夫·戈尔茨坦)因发现了胆固醇的调节机制而获得盖尔德纳奖。他们揭示了细胞如何通过信号转导调控胆固醇的摄取和代谢,为治疗高胆固醇血症提供了新思路。他们共同获得了1985年诺贝尔生理学或医学奖,也在同一年获得了拉斯克医学奖。

1981年,美国科学家 Roger W. Sperry (罗杰·W. 斯佩里)、David H. Hubel (大卫·H. 休伯尔)和 Torsten N. Wiesel (托斯登·N. 威塞尔)因研究大脑功能分区及视觉信息处理而获得诺贝尔生理学或医学奖。他们的研究深入探讨了大脑皮质中神经信号的处理与传递,尤其是视觉信息如何通过神经信号在不同脑区中被整合和处理。

1981年,美国科学家 Joseph L. Goldstein (约瑟夫·L. 戈德斯坦)因研究受体介导的脂蛋白摄取在调节胆固醇代谢中的作用而获得盖尔德纳奖。

1982年,美国科学家 Arvid Carlsson (阿尔维德·卡尔森)因研究胺(尤其是多巴胺)作为神经递质的作用而获得盖尔德纳奖。

1982年,美国科学家 Harold Varmus (哈罗德·瓦尔默斯)与 J. Michael Bishop (J. 迈克尔·毕肖普)因合作发现癌基因 (oncogene),并揭示这些基因能够使正常细胞转变为癌细胞而获得拉斯克医学奖,这一发现为癌症的机制研究和治疗提供了重要的理论基础。随后在1989年,他们因发现“逆转录病毒癌基因的细胞起源”共同获得了诺贝尔生理学或医学奖。这项研究彻底革新了人类对癌症起源的认知,为癌症的遗传学研究奠定了基础。

1982年,美国科学家 Raymond Erikson (雷蒙德·埃里克森)因进一步揭示癌基因的作用,帮助阐明癌细胞的形成过程而获得拉斯克医学奖。

1982年,美国科学家 Robert Gallo (罗伯特·加洛)因深入探讨癌基因的功能,发现人T细胞白血病病毒,为癌症研究提供了重要的数据支持而获得拉斯克医学奖。

1982年,日本科学家 Hidesaburo Hanafusa (花房英三郎)因在癌基因研究中的贡献,揭

示癌基因如何通过特定机制导致细胞癌变而获得拉斯克医学奖。

1982 年, 瑞典科学家 Sune K. Bergström (苏恩·K. 伯格斯特龙)、Bengt I. Samuelsson (本特·I. 塞缪森) 和英国科学家 John R. Vane (约翰·R. 范恩) 因发现前列腺素及其在生理中的作用而获得诺贝尔生理学或医学奖。他们的研究揭示了前列腺素在炎症、血压调节、血小板聚集等生理过程中所起的重要作用。前列腺素的生成与脂质介质途径紧密相关, 成为细胞间信号调控生物反应的关键因素。

1983 年, 美国科学家 Barbara McClintock (芭芭拉·麦克林托克) 因发现跳跃基因 (转座子) 而独享当年的诺贝尔生理学或医学奖。她的研究揭示了基因组中的跳跃基因如何在基因组内移动, 进而影响基因表达。这一发现推动了我们对于基因表达调控的理解, 尤其是在细胞应对环境变化时如何通过信号调控基因表达的机制。

1984 年, 丹麦科学家 Niels K. Jerne (尼尔斯·K. 杰尼)、德国科学家 Georges J. F. Köhler (乔治斯·J. F. 科勒) 和阿根廷科学家 César Milstein (塞萨尔·米尔斯坦) 因研究免疫系统的结构与调控而获得诺贝尔生理学或医学奖。

1984 年, 美国科学家 Martin Rodbell (马丁·罗德贝尔) 和 Alfred G. Gilman (阿尔弗雷德·G. 吉尔曼) 因发现阐明肽类激素跨细胞膜作用影响细胞功能的机制而获得盖尔德纳奖。

1986 年, 意大利科学家 Rita Levi-Montalcini (丽塔·莱维-蒙塔尔奇尼) 与美国科学家 Stanley Cohen (斯坦利·科恩) 因发现在细胞生长、分化和修复中起着关键作用的神经生长因子 (NGF) 和表皮生长因子 (EGF) 获得诺贝尔生理学或医学奖和拉斯克医学奖。

1987 年, 美国科学家 Eric R. Kandel (埃里克·R. 坎德尔) 因阐明神经细胞的学习和记忆机制而获得盖尔德纳奖。

1989 年, 美国科学家 J. Michael Bishop (J. 迈克尔·毕肖普) 和 Harold E. Varmus (哈罗德·E. 瓦尔默斯) 因研究癌基因的发现而获诺贝尔生理学或医学奖。他们揭示了原癌基因如何通过失控的信号转导导致癌症的发生。

1991 年, 德国科学家 Erwin Neher (厄温·内尔) 和 Bert Sakmann (伯特·萨克曼) 因发展了单离子通道记录技术而获得诺贝尔生理学或医学奖。

1992 年, 美国科学家 Edmond H. Fischer (埃德蒙德·H. 费舍尔) 和 Edwin G. Krebs (埃德温·G. 克雷布斯) 因发现可逆蛋白质磷酸化的生物调节机制及其在细胞信号转导中的作用而获得诺贝尔生理学或医学奖。

1993 年, 德国科学家 Günter Blobel (古特·布洛伯尔) 因发现蛋白质跨膜靶向信号机制而独享当年的拉斯克医学奖。他的研究揭示了蛋白质如何通过细胞膜的信号系统进行靶向转运, 发现了信号序列在蛋白质定位中的关键作用。这一发现对细胞生物学和生物医学领域具有深远影响。1999 年, 他同样因为这一开创性工作独享诺贝尔生理学或医学奖。

1994 年, 美国科学家 Martin Rodbell (马丁·罗德贝尔) 和 Alfred G. Gilman (阿尔弗雷德·G. 吉尔曼) 因发现 G 蛋白及这些蛋白质在细胞信号转导中的机制而获得诺贝尔生理学或医学奖。G 蛋白是细胞表面受体信号转导的关键调控者, 参与了多种细胞功能的调节。

1995 年, 美国科学家 Don Wiley (唐·怀利)、Emil Unanue (埃米尔·乌纳纽)、Jack Strominger (杰克·斯特罗明格)、Peter Doherty (彼得·多赫提) 和瑞士科学家 Rolf Zinkernagel (罗尔夫·津克纳戈尔) 因研究 T 细胞与抗原呈递细胞的相互作用获得拉斯克医学奖。他们的研究揭示了抗原如何被识别并呈递给 T 细胞, 从而触发免疫反应。

1996 年, 美国科学家 Ferid Murad (费里德·穆拉德) 和 Robert F. Furchgott (罗伯特·F. 弗奇戈特) 因研究 NO 在细胞和组织中的信号传递作用获得拉斯克医学奖, 他们的研究在生理

调节和药物机制方面做出了贡献。

1996 年, 澳大利亚科学家 Peter C. Doherty (彼得·C. 杜赫提) 和瑞士科学家 Rolf M. Zinkernagel (罗夫·M. 辛克纳吉) 因研究细胞介导的免疫防御特异性而获得诺贝尔生理学或医学奖。他们发现免疫系统中的 T 细胞通过同时识别病毒抗原和自身主要组织相容性抗原来特异性杀伤被病毒感染的细胞, 揭示了细胞免疫特异性识别的基础机制。

1998 年, 美国科学家 Alfred Knudson (阿尔弗雷德·克努森)、Janet Rowley (珍妮特·罗利) 和 Peter Nowell (彼得·诺威尔) 因揭示肿瘤抑制基因与癌症的关系获得拉斯克医学奖。他们的工作为癌症的早期检测和治疗提供了新视角。

1998 年, 美国科学家 Lee Hartwell (李·哈特威尔)、Paul Nurse (保罗·纳斯) 和 Yoshio Masui (增井义男) 因揭示细胞分裂周期的关键调控因子获得拉斯克医学奖。他们的研究为理解细胞生长和分裂的基本机制提供了重要基础。

1998 年, 美国科学家 Robert F. Furchgott (罗伯特·F. 佛契哥特)、Louis J. Ignarro (路易斯·J. 伊格纳洛) 和 Ferid Murad (费里德·穆拉德) 因其关于一氧化氮作为心血管系统信号分子的发现而获得诺贝尔生理学或医学奖。一氧化氮调节血管扩张、血压和血液循环等生理过程。

1999 年, 美国科学家 Clay M. Armstrong (克莱·M. 阿姆斯特朗)、Bertil Hille (伯蒂尔·希勒) 和 Roderick MacKinnon (罗德里克·麦金农) 因研究离子通道的功能和结构获得拉斯克医学奖。他们的研究对药物开发和神经科学研究有重要影响。

2000 年, 美国科学家 Eric R. Kandel (埃里克·R. 坎德尔)、Arvid Carlsson (阿尔维德·卡尔森) 和 Paul Greengard (保罗·格林加德) 因研究神经传递和信号转导的机制而获得诺贝尔生理学或医学奖。

2000 年, 以色列科学家 Aaron Ciechanover (亚伦·切哈诺沃)、美国科学家 Alexander Varshavsky (亚历山大·瓦尔沙夫斯基) 和匈牙利科学家 Avram Herskho (阿夫拉姆·赫什科) 因揭示泛素系统在调节性蛋白质降解中的关键作用获得拉斯克医学奖, 这一机制对细胞内蛋白质水平和功能的调节至关重要。

2001 年, 美国科学家 Leland H. Hartwell (利兰德·H. 哈特韦尔)、英国科学家 Tim Hunt (蒂姆·亨特) 和 Sir Paul M. Nurse (保罗·M. 纳斯爵士) 因发现细胞周期的关键调控因子而获得诺贝尔生理学或医学奖。

2002 年, 美国科学家 James Darnell (詹姆斯·达内尔) 因在 RNA 加工和细胞因子信号转导领域的贡献获得拉斯克特别成就奖, 这些发现对细胞生物学和免疫学有着深远影响。

2002 年, 美国科学家 James Rothman (詹姆斯·罗斯曼) 和 Randy Schekman (兰迪·谢克曼) 因揭示膜融合与细胞器形成的分子机制获得拉斯克医学奖。他们的研究对细胞内物质运输和功能理解至关重要。

2002 年, 南非科学家 Sydney Brenner (西德尼·布伦纳)、美国科学家 H. Robert Horvitz (H. 罗伯特·霍维茨) 和英国科学家 John E. Sulston (约翰·E. 苏尔斯顿) 因发现器官发育和细胞程序性死亡的遗传调控而获得诺贝尔生理学或医学奖。他们的研究确定了调节器官发育和细胞程序性死亡的关键基因, 并表明相应的基因存在于包括人类在内的高等物种中。这些发现对医学研究具有重要意义。

2003 年, 美国科学家 Robert Roeder (罗伯特·罗德) 因揭示转录基因所需的蛋白质机制获得拉斯克医学奖, 他的研究为基因表达调控提供了关键的分子基础。

2003 年, 美国科学家 Paul C. Lauterbur (保罗·C. 劳特布尔) 和英国科学家 Sir Peter

Mansfield (彼得·曼斯菲尔德爵士) 因在磁共振成像方面取得了开创性的发现而获得诺贝尔生理学或医学奖。他们的研究为实现不同结构的可视化、推进磁共振成像在医学中的应用奠定了基础。

2004 年, 以色列科学家 Aaron Ciechanover (阿龙·切哈诺沃)、匈牙利科学家 Avram Herskho (阿夫拉姆·赫什科) 和美国科学家 Irwin Rose (欧文·罗斯) 因发现了泛素标记和蛋白质降解的机制而获得诺贝尔化学奖。

2004 年, 美国科学家 Elwood Jensen (埃尔伍德·詹森)、Ronald Evans (罗纳德·埃文斯) 和法国科学家 Pierre Chambon (皮埃尔·尚邦) 因研究核激素受体如何影响基因转录获得拉斯克医学奖, 这为理解细胞活动提供了重要的理论基础。

2004 年, 美国科学家 Richard Axel (理查德·阿克塞尔) 和 Linda B. Buck (琳达·B. 巴克) 因发现嗅觉系统的工作原理而获得诺贝尔生理学或医学奖。

2005 年, 美国科学家 Andrew Z. Fire (安德鲁·Z. 费尔) 和 Craig C. Mello (克雷格·C. 梅洛) 因发现 RNA 干扰机制而获得盖尔德纳奖。RNA 干扰是一种基因表达的调控机制, 帮助细胞通过 RNA 分子调节基因表达并防御病毒感染。

2005 年, 澳大利亚科学家 Barry J. Marshall (巴里·J. 马歇尔) 和 J. Robin Warren (J. 罗宾·沃伦) 因发现幽门螺杆菌及其在胃炎和消化性溃疡中的作用而获得诺贝尔生理学或医学奖。他们的研究证明在抗生素的帮助下从胃中消除幽门螺杆菌, 溃疡患者可以被永久治愈。

2007 年, 加拿大科学家 Ralph M. Steinman (拉尔夫·M. 斯坦曼) 因发现树突状细胞在免疫系统中的关键作用获得拉斯克医学奖, 这些细胞是免疫反应的主要启动者, 能够捕捉并呈递抗原给 T 细胞, 从而引发免疫反应。

2009 年, 美国科学家 Jack W. Szostak (杰克·W. 绍斯塔克)、Elizabeth H. Blackburn (伊丽莎白·H. 布莱克本) 和 Carol W. Greider (卡罗尔·W. 格雷德) 因研究了端粒和端粒酶的作用而获诺贝尔生理学或医学奖。他们的研究揭示了端粒在细胞增殖和寿命中的调控机制。

2011 年, 美国科学家 Bruce A. Beutler (布鲁斯·A. 博伊特勒)、Jules A. Hoffmann (朱尔斯·A. 霍夫曼) 和 Ralph M. Steinman (拉尔夫·M. 斯坦曼) 因发现激活免疫系统的机制与树突状细胞及其作用而获得诺贝尔生理学或医学奖。

2012 年, 美国科学家 Robert J. Lefkowitz (罗伯特·J. 莱夫科维茨) 和 Brian K. Kobilka (布莱恩·K. 科比耳卡) 因研究 G 蛋白偶联受体而获得诺贝尔化学奖。这些受体是许多药物的主要靶点, 参与信号转导与细胞反应的调控。

2014 年, 美国科学家 Peter Walter (彼得·沃尔特) 和日本科学家 Kazutoshi Mori (森和俊) 因发现未折叠蛋白质应答的信号转导机制获得拉斯克医学奖, 这一发现对理解细胞应激和相关疾病至关重要。

2014 年, 美国科学家 John O'Keefe (约翰·奥基夫)、挪威科学家 May-Britt Moser (迈-布里特·莫泽) 和 Edvard I. Moser (爱德华·I. 莫泽) 因发现构成大脑中定位系统的细胞而获得诺贝尔生理学或医学奖。

2015 年, 美国科学家 Evelyn Witkin (伊夫林·威特金) 和 Stephen Elledge (斯蒂芬·埃利奇) 因在 DNA 修复机制和突变研究中的关键贡献获得拉斯克医学奖, 他们的工作奠定了现代遗传学的基础。

2017 年, 瑞士科学家 Michael N. Hall (迈克尔·N. 霍尔) 因对 TOR (雷帕霉素靶蛋白) 的研究获得拉斯克医学奖。TOR 是细胞生长和代谢调节的关键分子, Michael N. Hall 的工作揭示了如何通过营养信号激活 TOR, 从而调节细胞的生长和生理功能。

2017 年, 美国科学家 Jeffrey C. Hall (杰弗里·C. 霍尔)、Michael Rosbash (迈克尔·罗斯巴什) 和 Michael W. Young (迈克尔·W. 杨) 因发现控制昼夜节律的分子机制, 揭示了生物钟基因如何通过调控细胞信号转导影响细胞活动而获得诺贝尔生理学或医学奖。

2018 年, 美国科学家 C. David Allis (C. 大卫·阿利斯) 和 Michael Grunstein (迈克尔·格伦斯坦) 因在组蛋白修饰和基因表达领域的开创性研究获得拉斯克医学奖。他们的工作揭示了组蛋白修饰如何调节基因的活性, 从而影响细胞的生物学过程和疾病状态。

2018 年, 美国科学家 James P. Allison (詹姆斯·P. 艾利森) 与日本科学家 Tasuku Honjo (本庶佑) 因其在癌症免疫治疗领域的开创性贡献而获得诺贝尔生理学或医学奖。他们发现了利用人体免疫系统对抗肿瘤的新方法, 通过抑制免疫负调控机制, 从而激活免疫细胞攻击癌细胞。这一成果不仅确立了癌症治疗的全新原则, 同时在人类对抗癌症的历史进程中具有重要的里程碑意义。

2019 年, 美国科学家 William G. Kaelin Jr. (威廉·G. 凯林)、Gregg L. Semenza (格雷格·L. 塞门扎) 和英国科学家 Sir Peter J. Ratcliffe (彼得·J. 拉特克利夫爵士) 因发现了氧气感知机制及细胞对氧气供应变化的适应性而获得诺贝尔生理学或医学奖。他们揭示了细胞如何通过调控基因表达应对低氧环境。

2019 年, 美国科学家 Max D. Cooper (马克斯·D. 库珀) 与澳大利亚科学家 Jacques Miller (雅克·米勒) 因揭示了适应性免疫系统中 B 细胞和 T 细胞的组织原则, 获得拉斯克医学奖。他们的研究阐明了这两种免疫细胞如何通过协同作用保护身体免受感染。

2021 年, 美国科学家 David Julius (大卫·朱利叶斯) 和 Ardem Patapoutian (阿德姆·帕塔波蒂安) 由于发现感受温度和触觉的感受器, 揭示了 TRPV1 (温度感受器) 和 PIEZO (机械力感受器) 在人体感知环境刺激中的信号转导机制, 而共同获得诺贝尔生理学或医学奖。

2022 年, 美国科学家 Richard Hynes (理查德·海尼斯)、Erkki Ruoslahti (埃尔基·鲁斯拉赫蒂) 和 Timothy Springer (提摩西·斯普林格) 因其在整合素领域的研究获得拉斯克医学奖。这些研究揭示了整合素在细胞与基质、细胞与细胞间的黏附中的关键作用, 对理解细胞行为和组织形成具有重要意义。

2023 年, 美国科学家 E. Peter Greenberg (E. 彼得·格林伯格) 因揭示了细菌之间及其与周围非细菌细胞交流的机制而获得盖尔德纳奖。这一发现不仅革新了我们对微生物行为模式的认识, 也为传染病的治疗开辟了新途径。

2024 年, 美国科学家 Zhijian ‘James’ Chen (陈志坚) 因发现了感知外来和自身 DNA 的环鸟苷酸-腺苷酸合酶 (cGAS) 而获拉斯克医学奖, 该研究揭示了 cGAS 作为 DNA 感应器在免疫防御与自身免疫病中的双重作用, 这一发现为以该酶及其信号分子为靶点, 开发传染病、癌症及炎症性疾病的新疗法奠定了基础。

2024 年, 美国科学家 Victor Ambros (维克多·安布罗斯) 和 Gary Ruvkun (盖瑞·茹夫昆) 因发现了微 RNA (microRNA) 及其在转录后基因调控中的作用而获得诺贝尔生理学或医学奖。他们的研究阐明了 microRNA 能够通过与特定的信使 RNA (mRNA) 结合, 来抑制相应蛋白质的合成, 从而发现了一种在转录后水平调控基因表达的全新机制。

2025 年, 德国科学家 Dirk Görlich (德克·戈尔利希) 和美国科学家 Steven L. McKnight (史蒂文·L. 麦克奈特) 因发现蛋白质序列中低复杂性结构域的结构和功能而获得拉斯克医学奖, 该研究揭示了细胞内转运和细胞组织的新原理。

2025 年, 美国科学家 Mary E. Brunkow (玛丽·E. 布伦科)、Frederick Ramsdell (弗雷德里克·拉姆斯戴尔) 和日本科学家 Shimon Sakaguchi (坂口志文) 因在防止免疫系统伤害身体

的外周免疫耐受方面的突破性发现而获得诺贝尔生理学或医学奖。他们的研究揭示了免疫系统的保安，即调节性 T 细胞，可以防止免疫细胞攻击自身机体，促进了癌症和自身免疫病医学治疗的发展。

◆ 0.3 细胞信号转导的研究内容

本书主要聚焦细胞内的信号转导相关内容，并适当介绍细胞间通信及细胞信号转导系统与生理调控。

0.3.1 配体和受体的研究

配体是一类能够与细胞表面的受体特异性结合的分子，它们可以是蛋白质、激素、神经递质、细胞因子等，一般也把这类分子称为第一信使。当配体结合到受体上时，会触发一系列下游的信号转导事件，这些事件可以激活或抑制细胞内的特定基因表达，从而影响细胞的行为。

受体是细胞表面或细胞内的蛋白质，它们具有高度的特异性，能够识别并结合特定的配体。细胞表面受体的结构通常包含一个细胞外的配体结合域、一个跨膜结构域和一个细胞内的信号转导结构域。当配体与受体结合后，受体的构象可能会发生改变，这种构象变化会激活受体的信号转导功能。

近年来，随着分子生物学技术的发展，对配体和受体的研究已经取得了显著的进展。科学家已经鉴定出许多不同类型的受体，如 G 蛋白偶联受体（GPCR）、酶偶联受体、细胞因子受体等，并对它们的结构和功能有了深入的理解。此外，通过结构生物学的方法，研究人员已经解析了多种受体与配体复合物的高分辨率三维结构，这为理解信号转导的分子机制提供了重要信息。

在药物开发领域，对配体和受体的研究尤为重要。许多药物的设计都是基于对特定受体的调控，通过促进或阻断配体与受体的相互作用来治疗疾病。例如，靶向特定受体的单克隆抗体、小分子药物等，已经在癌症、自身免疫病和心血管疾病等领域展现出了显著的治疗效果。

总之，细胞信号转导中的配体和受体研究不仅对理解细胞信号转导的基本生物学过程至关重要，而且在医学和药物开发中也具有广泛的应用前景。随着研究的深入，未来可能会发现更多新的信号转导途径和潜在的治疗靶点。

0.3.2 第二信使与胞内信号转导方式

第二信使是针对第一信使而言的，一般把配体作为第一信使，配体会激活细胞膜上的 G 蛋白或其他信号转导分子，进而激活或抑制腺苷酸环化酶（AC）等酶的活性，导致环腺苷酸（cAMP）等第二信使的生成。这些第二信使能够迅速扩散到细胞内部，激活或抑制蛋白激酶，从而调节细胞内的多种生理过程，如代谢、分泌、细胞周期等。第二信使是细胞内信号转导过程中的中间分子，它们在细胞外信号（如激素、神经递质等）与细胞内效应分子之间起连接作用。常见的第二信使包括 cAMP、环鸟苷酸（cGMP）、肌醇三磷酸（IP₃）、二酰甘油（DAG）和钙离子（Ca²⁺）等。

蛋白质翻译后修饰是重要的胞内信号转导方式之一，是指蛋白质在合成后，通过磷酸化、