



基因表达调控与细胞 信号转导的偶联机制

- 
- ❖ 多细胞生物适应环境、调节代谢离不开内外环境与细胞、细胞与细胞之间的**细胞通讯 (cell communication)**，这是生物体存活、生长、分化，以及多细胞、多组织系统执行正常功能的需要。
 - ❖ 这种针对内外源信息所发生的细胞应答过程称为**信号转导 (signal transduction)**。

细胞通讯的三种途径

❖ 细胞接触依赖的通讯

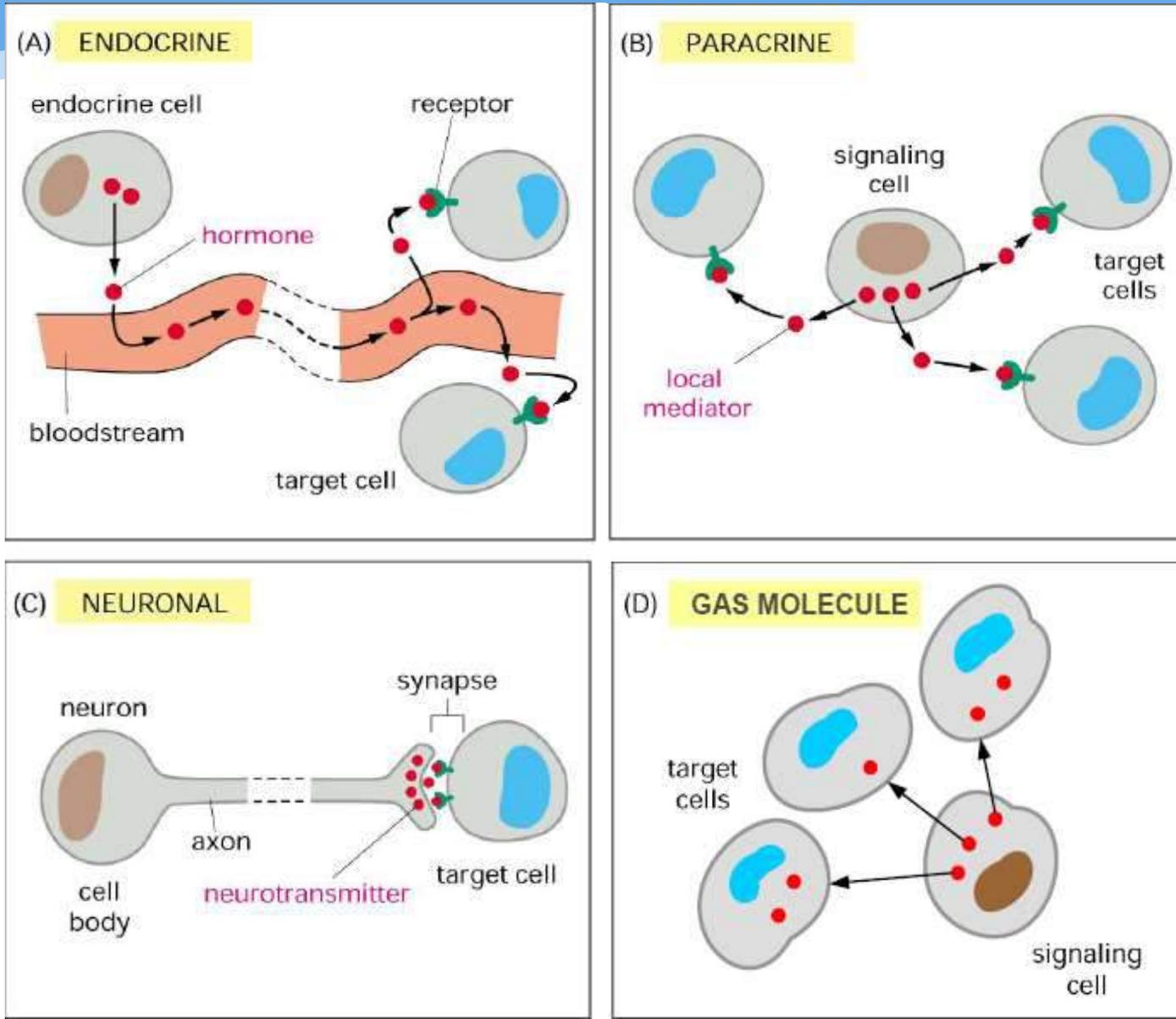
细胞间隙连接通讯

膜表面分子接触通讯

❖ 胞外可溶性分子介导的通讯

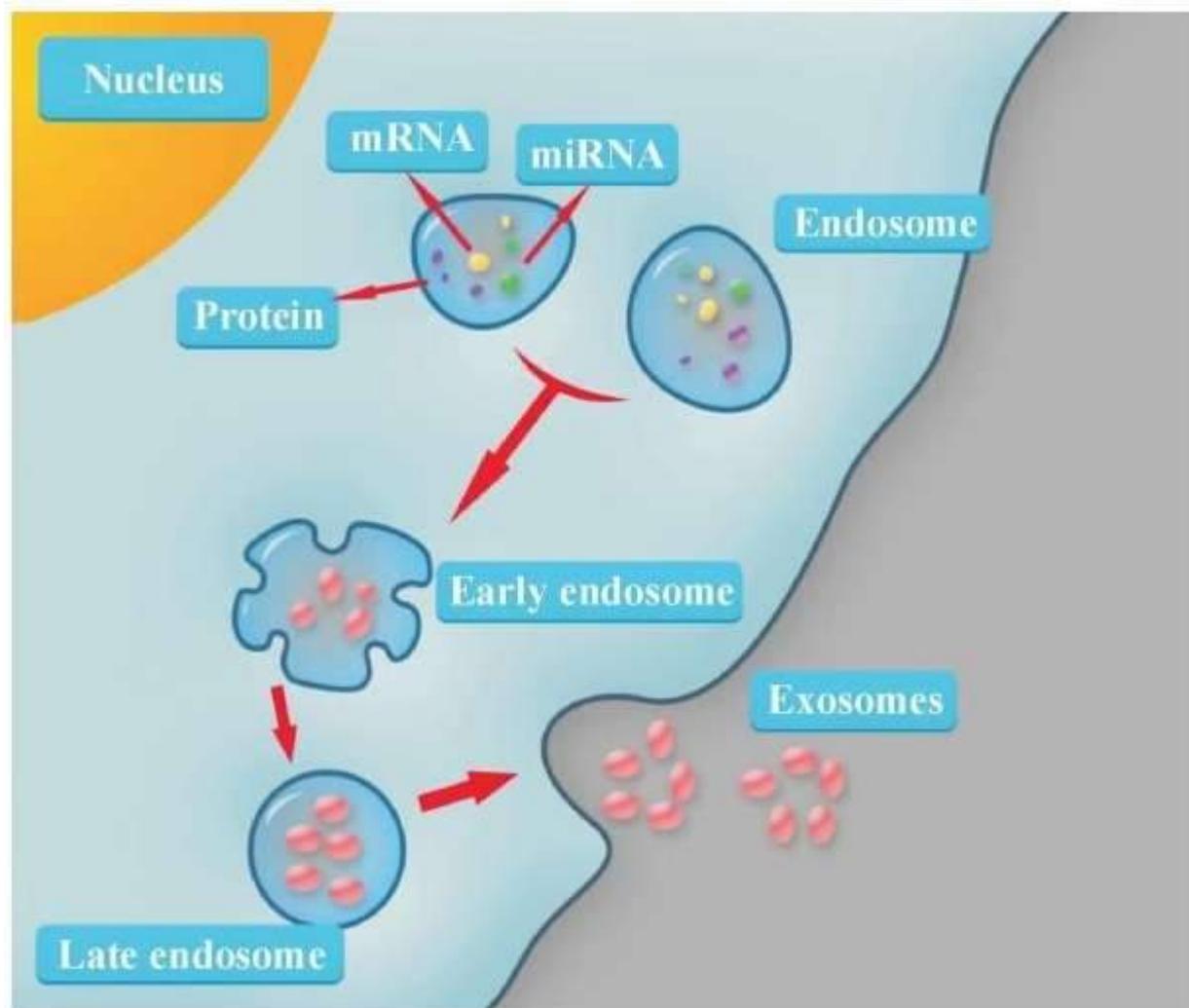
❖ 外泌体介导的通讯

胞外可溶性分子介导的通讯



外泌体介导的通讯

- ❖ 外泌体(Exosome)是活细胞分泌的来源于晚期核内体(也称为多囊泡体)的膜性囊泡。直径约30-150nm, 密度1.13-1.21g/ml。
- ❖ Exosome天然存在于体液中, 包括血液、唾液、尿液和母乳。外泌体内包含多种不同分子, 如蛋白质、脂质、DNA、mRNA和miRNA。





基因表达谱的改变是细胞信号转导的最重要效应之一

无论是可溶性的细胞间化学信号，还是位于相邻细胞的膜表面化学信号都需要经由受体进行信号的传递，而这些传递的许多中间环节和终点效应都涉及到基因表达的调节控制。

- ❖ 细胞外信号经感受分子（受体）转换为细胞内信号，通过一系列转导分子组成的级联反应传递给效应分子，进而影响DNA调节序列的修饰（甲基化与去甲基化）、染色质重塑、转录调节蛋白的激活状态或miRNA的表达水平等，调节相关基因的表达，从而调节细胞代谢、增殖、分化、凋亡等各种细胞行为，这就是基因表达与细胞信号转导的偶联。

主要内容

1

控制基因表达的细胞信号转导网络

2

膜受体介导的基因表达调控信号转导

3

核受体介导的基因表达调控信号转导

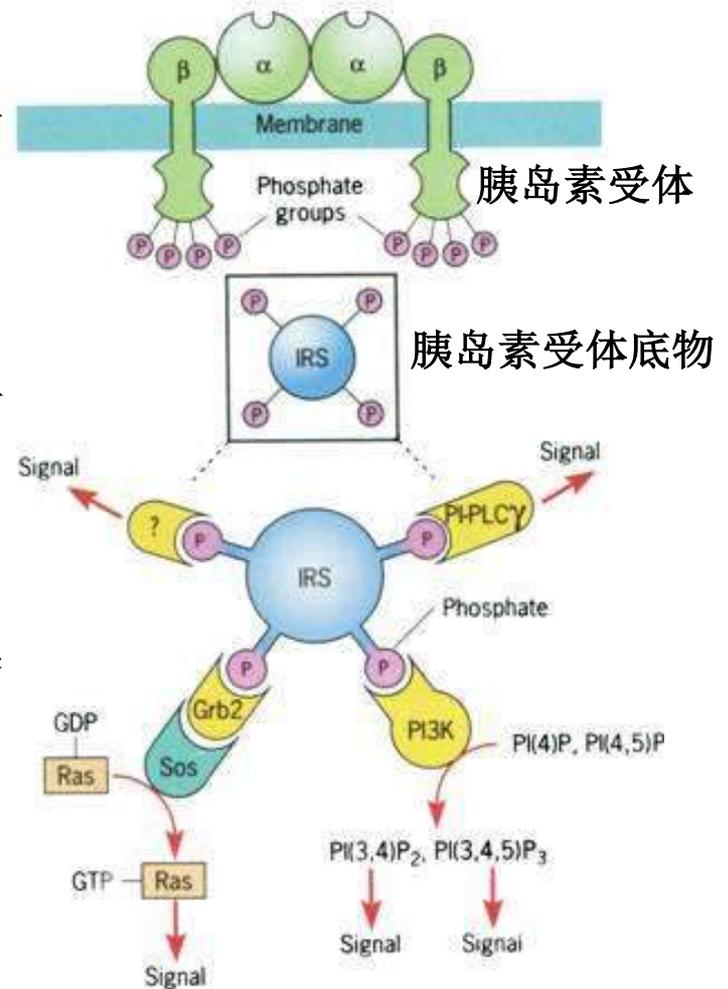
细胞信号转导通路的结构基础是蛋白质复合物

- ❖ 细胞中的各种蛋白分子不是独立的，而是聚集在一起形成蛋白质复合体，共同完成各种生命活动。
- ❖ 信号转导分子复合体的成分及形成随着细胞外信号在发生动态变化。
- ❖ 意义：一方面保证信号的及时终止，另一方面还有助于细胞有效重复利用各种信号转导分子。

信号转导复合体保证信号转导的高效、精确和多样性

❖ 生物利用蛋白质复合物系统完成信号转导功能的优势是：

- ①复合体中信号转导分子之间直接接触，可有效、迅速传递信号；
- ②多个蛋白质形成的复合物可产生放大效应；
- ③可以根据细胞外信号强弱形成有差别的信号复合体，输出多种信号，产生多方面的协同效果；
- ④信号转导复合体增加了信号转导反应的复杂性、多样性和调控层次，使调节更精细、更准确。



(一) 蛋白相互作用结构域

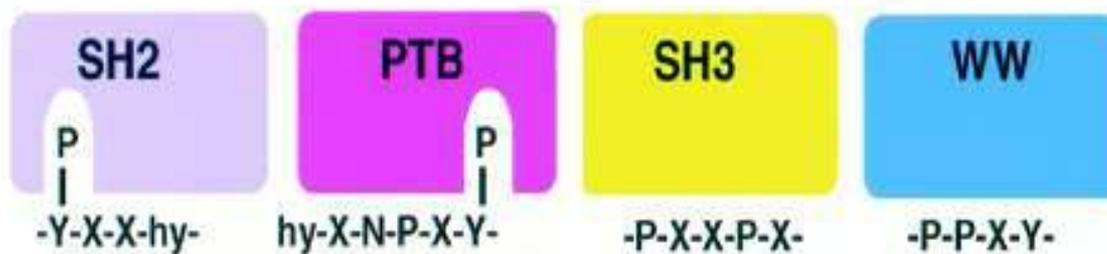
- 信号转导通路的形成要求信号转导分子之间可特异性地相互识别和结合，即蛋白质-蛋白质相互作用，这是由信号转导分子中存在的一些特殊结构域介导的。这些结构域被称为蛋白相互作用结构域（protein interaction domain）。

蛋白相互作用结构域有如下特点

- ① 一个信号分子可以含有两种以上的蛋白质相互作用结构域，因此可以同时与两种以上的其他信号分子结合；
- ② 同一类蛋白质相互作用结构域可存在于多种不同的分子中。这些结合结构域的一级结构不同，因此对所结合的信号分子具有选择性，这是信号分子相互作用特异性的基础；
- ③ 这些结构域本身均为非催化结构域。

蛋白相互作用结构域及其识别模体

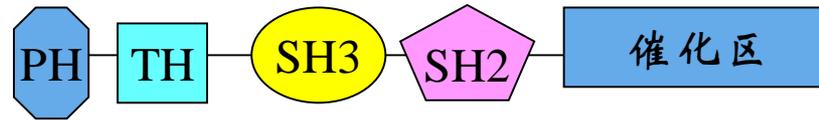
蛋白相互作用结构域	缩写	识别模体
Src homology 2	SH2	含磷酸化酪氨酸模体
Src homology 3	SH3	富含脯氨酸模体
pleckstrin homology	PH	磷脂衍生物
Protein tyrosine binding	PTB	含磷酸化酪氨酸模体
WW	WW	富含脯氨酸模体



信号转导分子中的蛋白相互作用结构域的分布

蛋白激酶

Btk



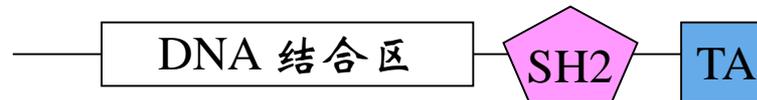
衔接蛋白

Grb2



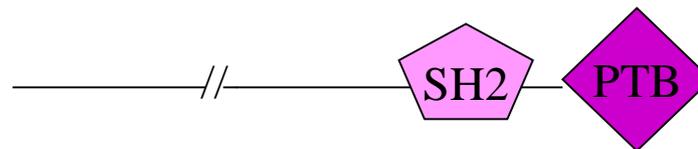
转录因子

stat



细胞骨架蛋白

tensin



(二) 衔接蛋白和支架蛋白连接信号通路和网络

1. 衔接蛋白连接信号转导分子

- ❖ 衔接蛋白 (**adaptor protein**) 是信号转导通路中不同信号转导分子的接头，连接上游信号转导分子与下游信号转导分子。
- ❖ 发挥作用的结构基础：蛋白相互作用结构域。
- ❖ 功能：募集和组织信号转导复合物，即引导信号转导分子到达并形成相应的信号转导复合物。
- ❖ 大部分衔接蛋白的结构中只有**2个或2个以上**的蛋白相互作用结构域，除此以外几乎不含有其他的序列。

衔接蛋白Nck结构与相互作用分子示意图

HGFR, VEGFR, BCR-Abl
PDGFR, EphB1

C

SH2

SLP-76, HPK1, p130^{cas}
IRS-1, p62^{doc}

SH3

CKI γ 2, WASP, IRS-1,
DOCK180, NIK

SH3

IRS-1, DOCK180, Sos,
NIK, Pak1, Pak3, NAP4, WIP,
dynamin, synaptojanin 、
Abl, c-Cbl

SH3

Abl, c-Cbl, NAP1, Sam68

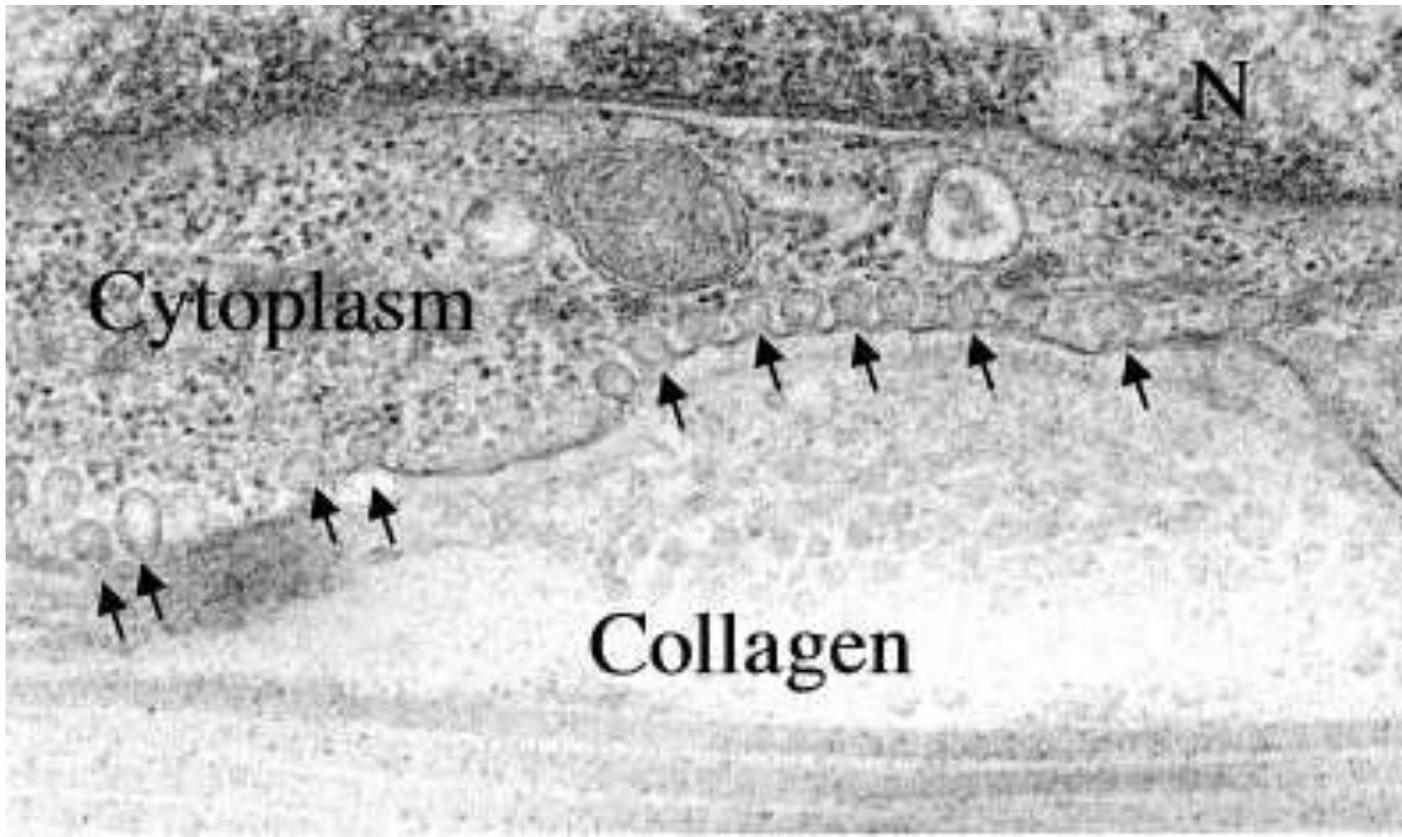
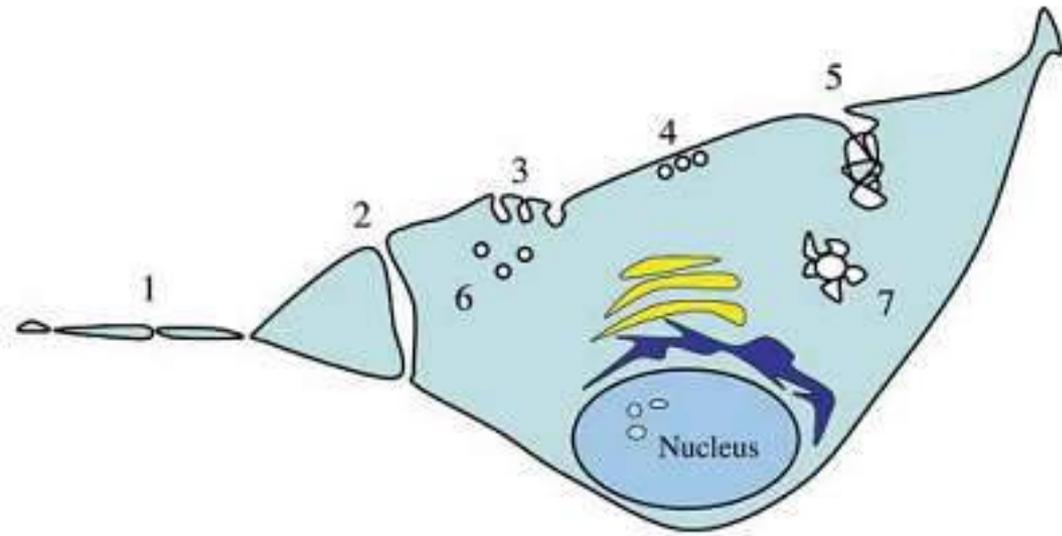
N

2. 支架蛋白保证特异和高效的信号转导

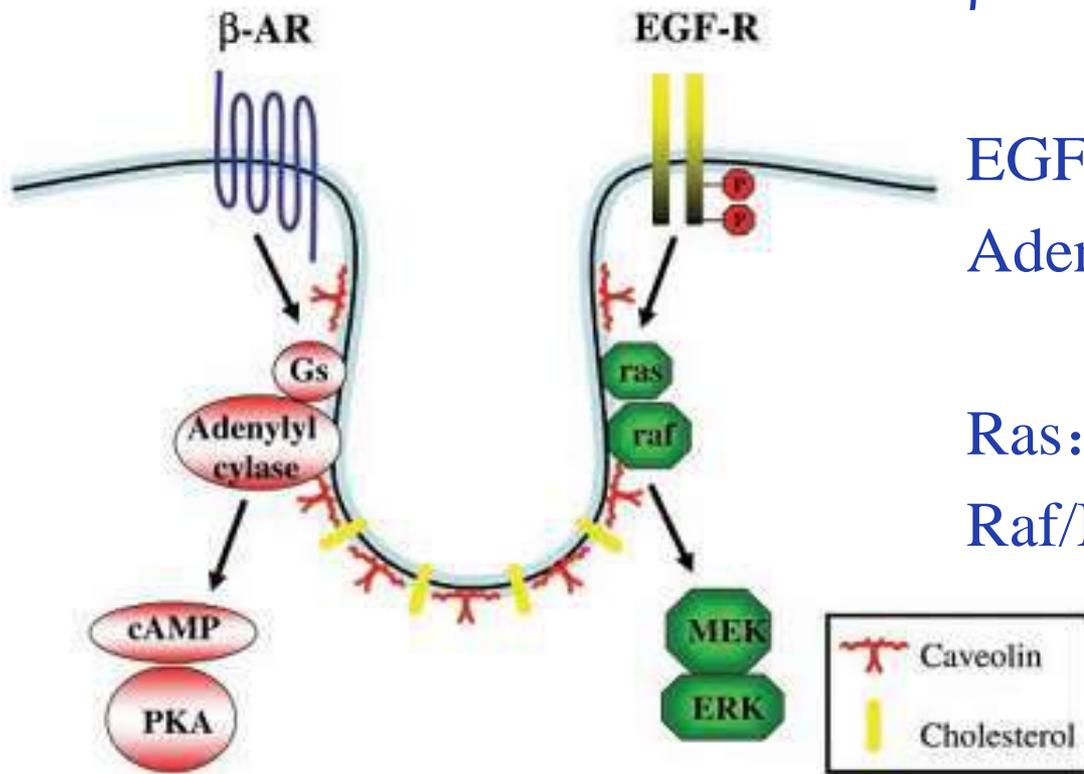
- ❖ 支架蛋白 (scaffolding proteins) 可同时结合很多位于同一信号转导通路中的转导分子。
- ❖ 信号转导分子组织在支架蛋白上的意义：
 - ① 保证相关信号转导分子容于一个隔离而稳定的信号转导通路内，避免与其他不需要的信号转导通路发生交叉反应，以维持信号转导通路的特异性；
 - ② 支架蛋白可以增强或抑制结合的信号转导分子的活性；
 - ③ 增加调控复杂性和多样性。



细胞膜表面的小窝结构



小窝蛋白(caveolin)与信号传导



β -AR (adrenergic receptor)

G 蛋白偶联受体

EGF-R : 单跨膜受体

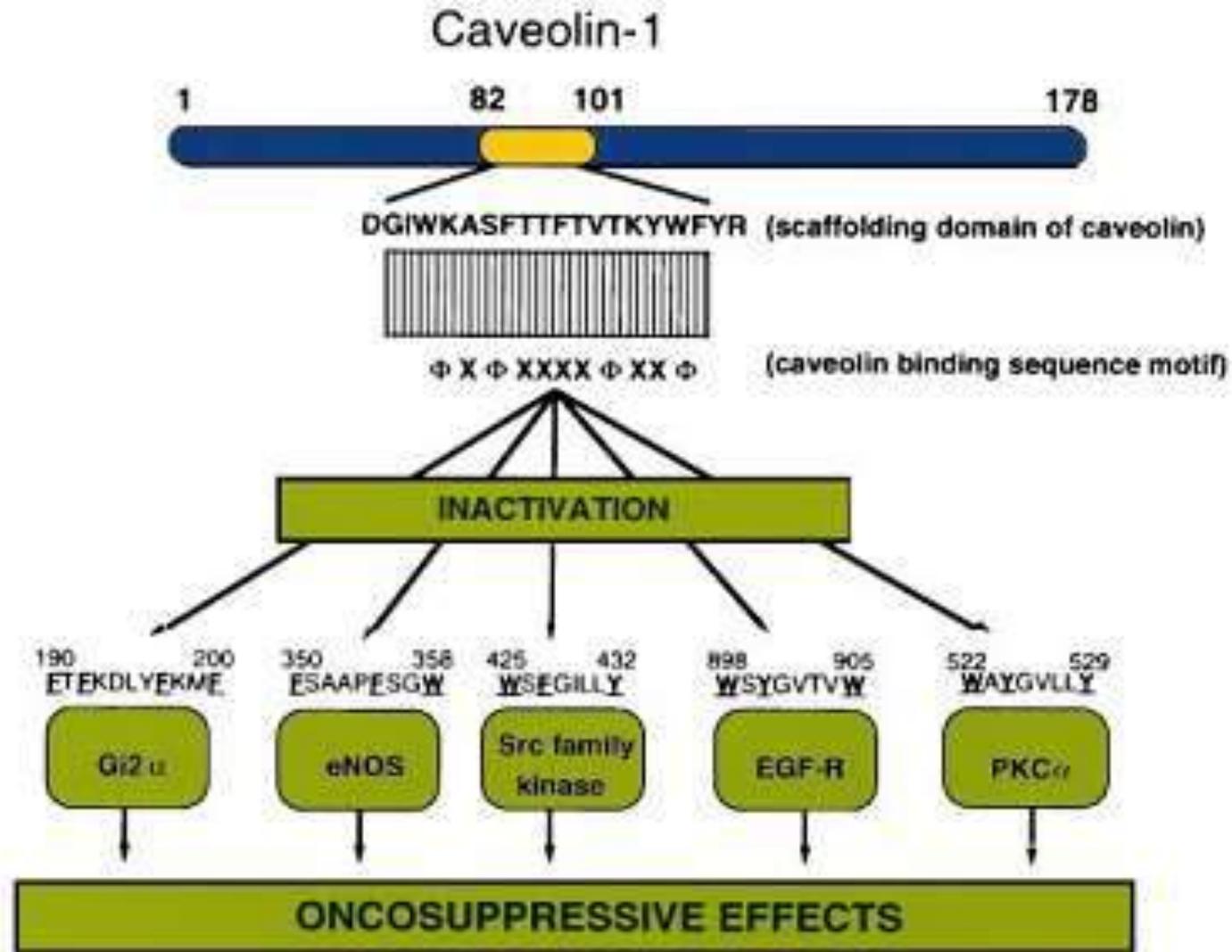
Adenylyl cyclase:

腺苷酸环化酶

Ras: 小G蛋白

Raf/MEK/ERK: 蛋白激酶

小窝蛋白(caveolin)的支架结构域(scaffolding domain) 可结合多种信号转导分子



细胞内存在复杂的控制基因表达的信号转导网络

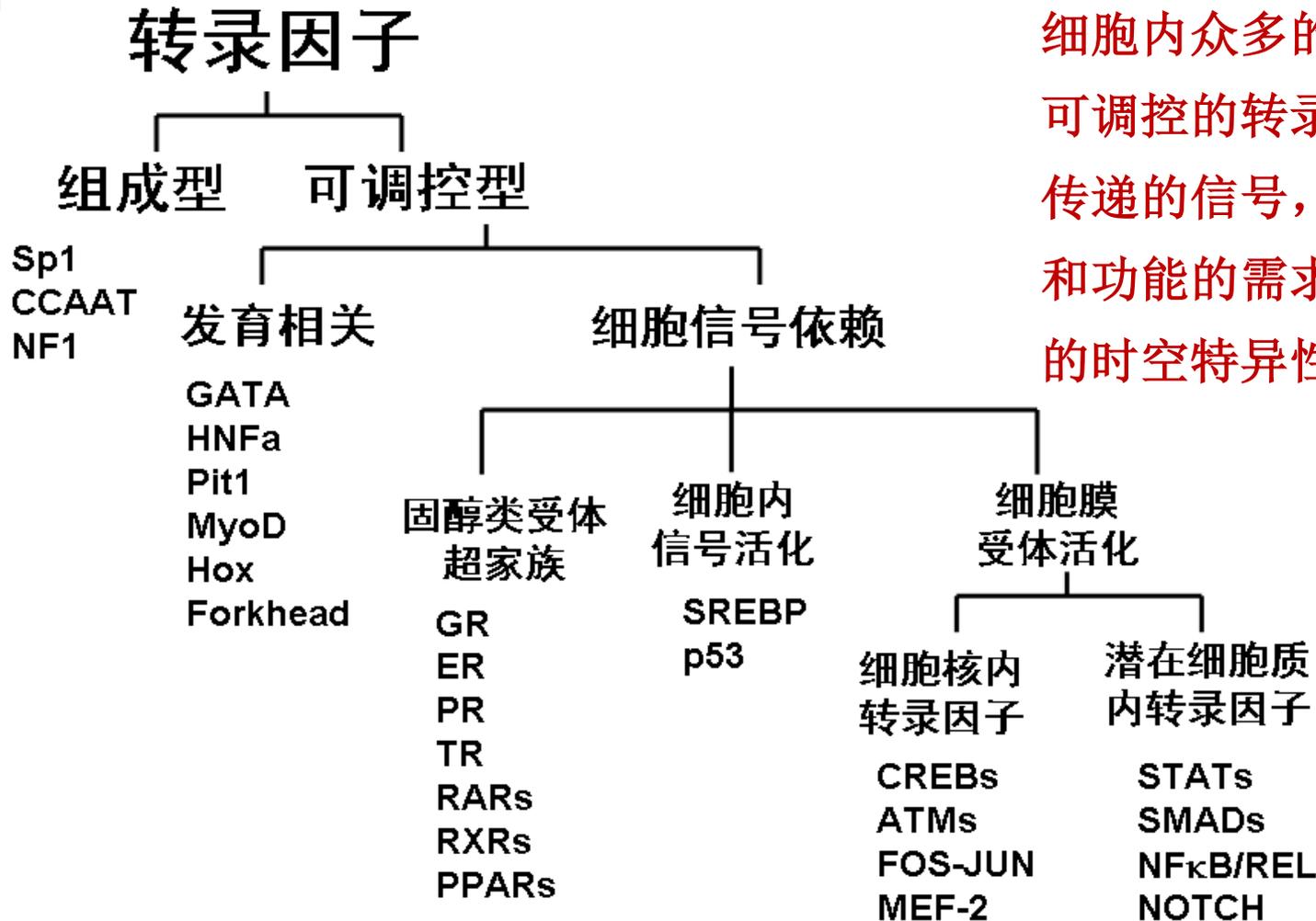
(一) 信号转导网络在染色质和转录水平调控基因表达

DNA调节序列的修饰、染色质的结构状态、各种转录因子及转录辅因子

(二) 信号转导网络在转录后水平调控基因表达

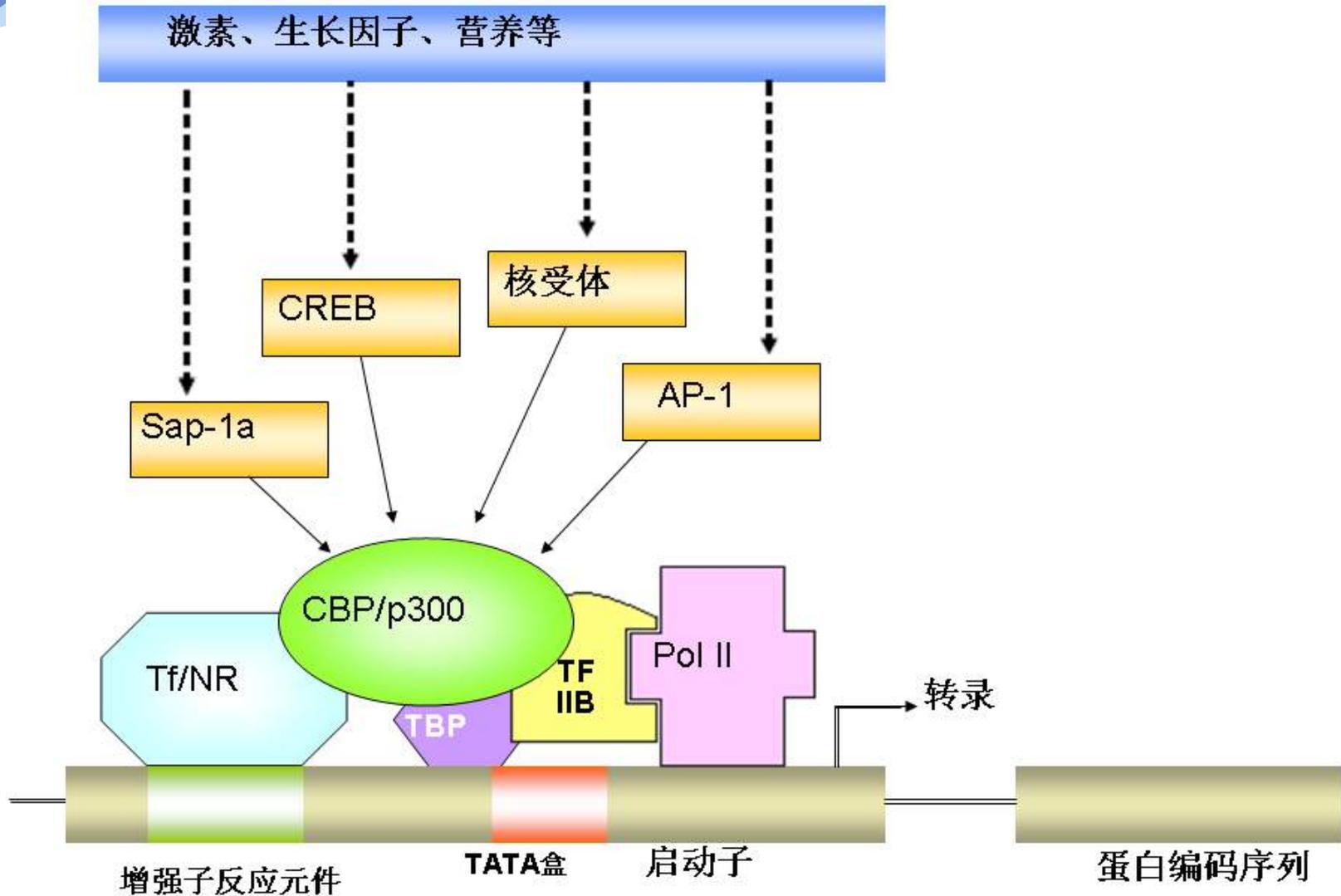
影响**mRNA**稳定性和翻译速度的各种**RNA**结合蛋白、**miRNA**、参加蛋白质生物合成全过程的多种蛋白分子及其复合体

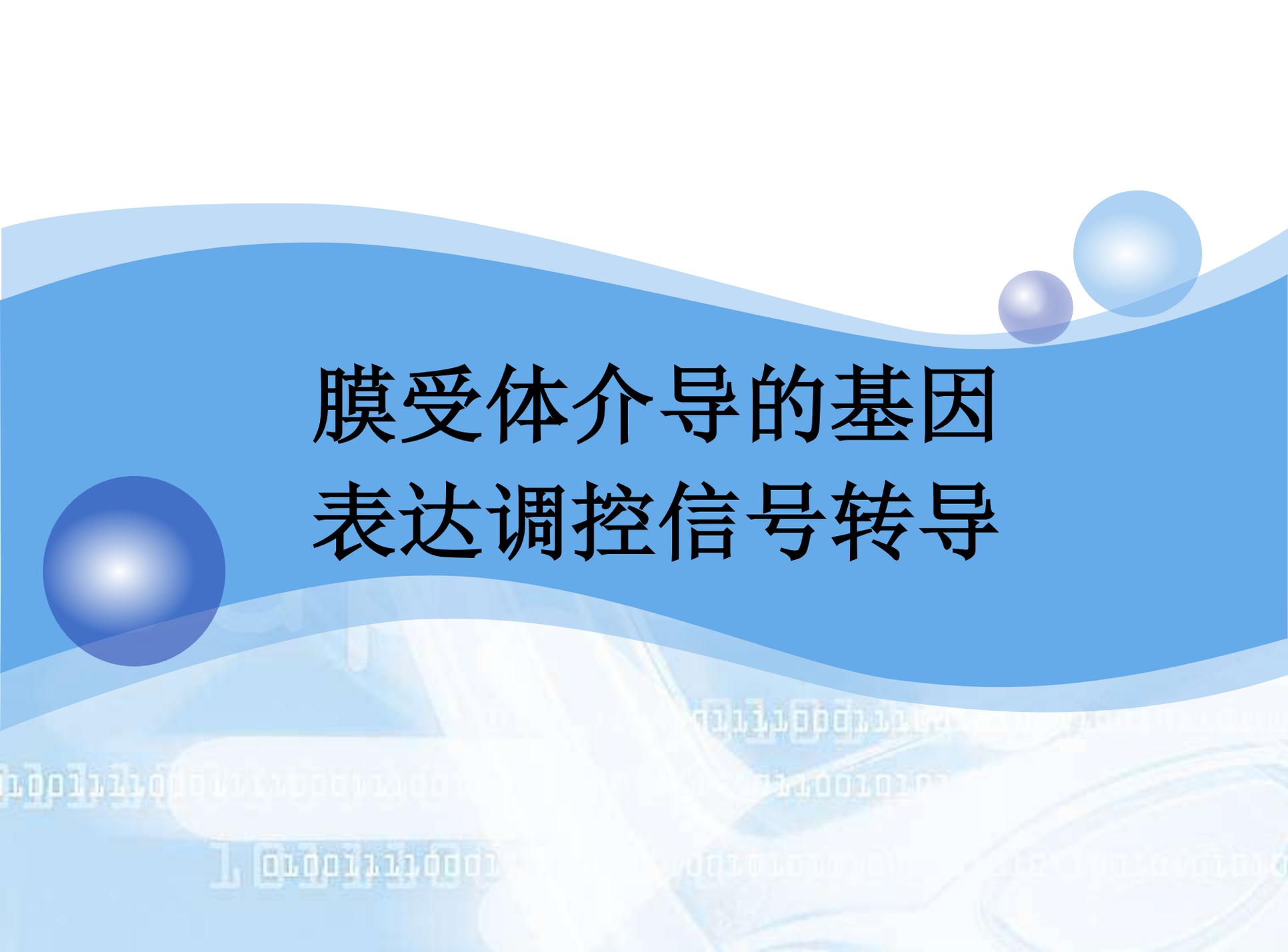
接受细胞信号诱导的转录因子分类



细胞内众多的组织特异性或可调控的转录因子接受受体传递的信号，依据细胞分工和功能的需求实现基因表达的时空特异性

影响转录共调节因子p300的信号通路





膜受体介导的基因 表达调控信号转导

□ 细胞膜受体依据结构和信号转导机制的差异可以分为3种类型：

- 离子通道受体

- G-蛋白偶联受体

- 酶偶联受体/单跨膜受体

三种膜受体的特点

特性	离子通道受体	G-蛋白偶联受体	酶偶联受体
内源性配体	神经递质	神经递质、激素、趋化因子、外源刺激（味，光）	生长因子 细胞因子
结构	寡聚体形成的孔道	单体	具有或不具有催化活性的单体
跨膜区段数目	4个	7个	1个
功能	离子通道	激活G蛋白	激活酪氨酸激酶等
细胞应答	去极化与超极化	调节蛋白质功能和表达水平	调节蛋白质的功能和表达水平，调节细胞分化和增殖

一、G-蛋白偶联受体介导的信号转导与基因表达调控

cAMP- 蛋白激酶途径

❖ 基本组成

G-蛋白偶联受体

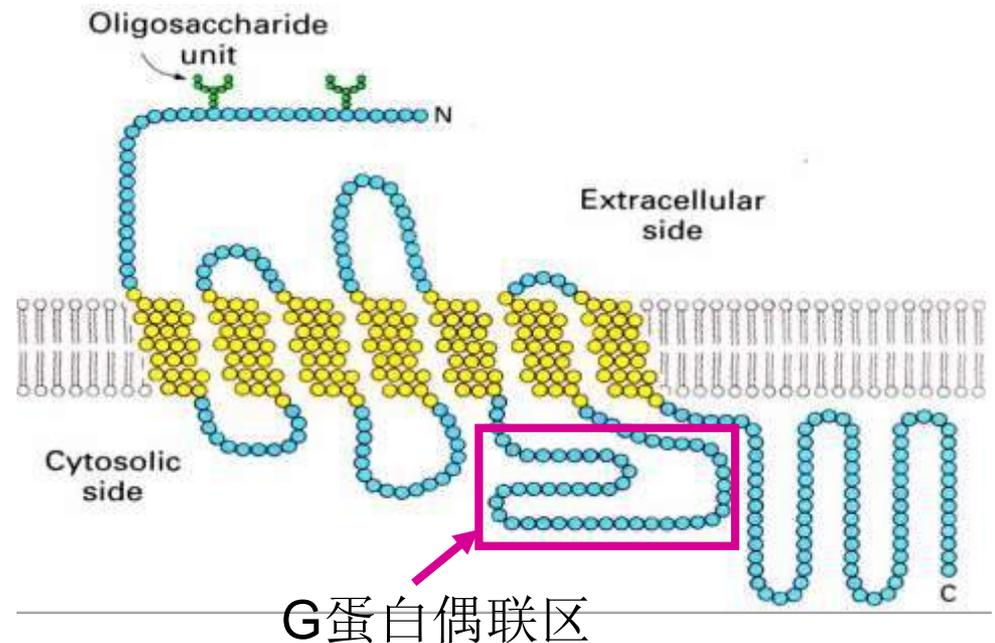
G 蛋白

腺苷酸环化酶

cAMP

蛋白激酶A (cAMP-dependent protein kinase, PKA)

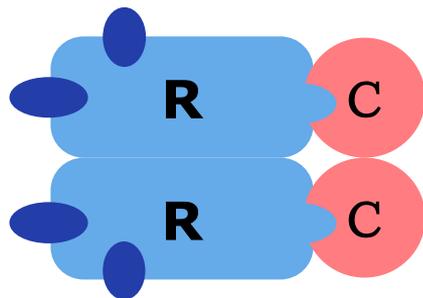
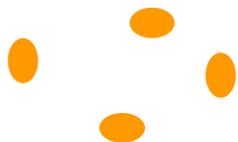
下游分子



PKA的激活

R 调节亚基
C 催化亚基

cAMP



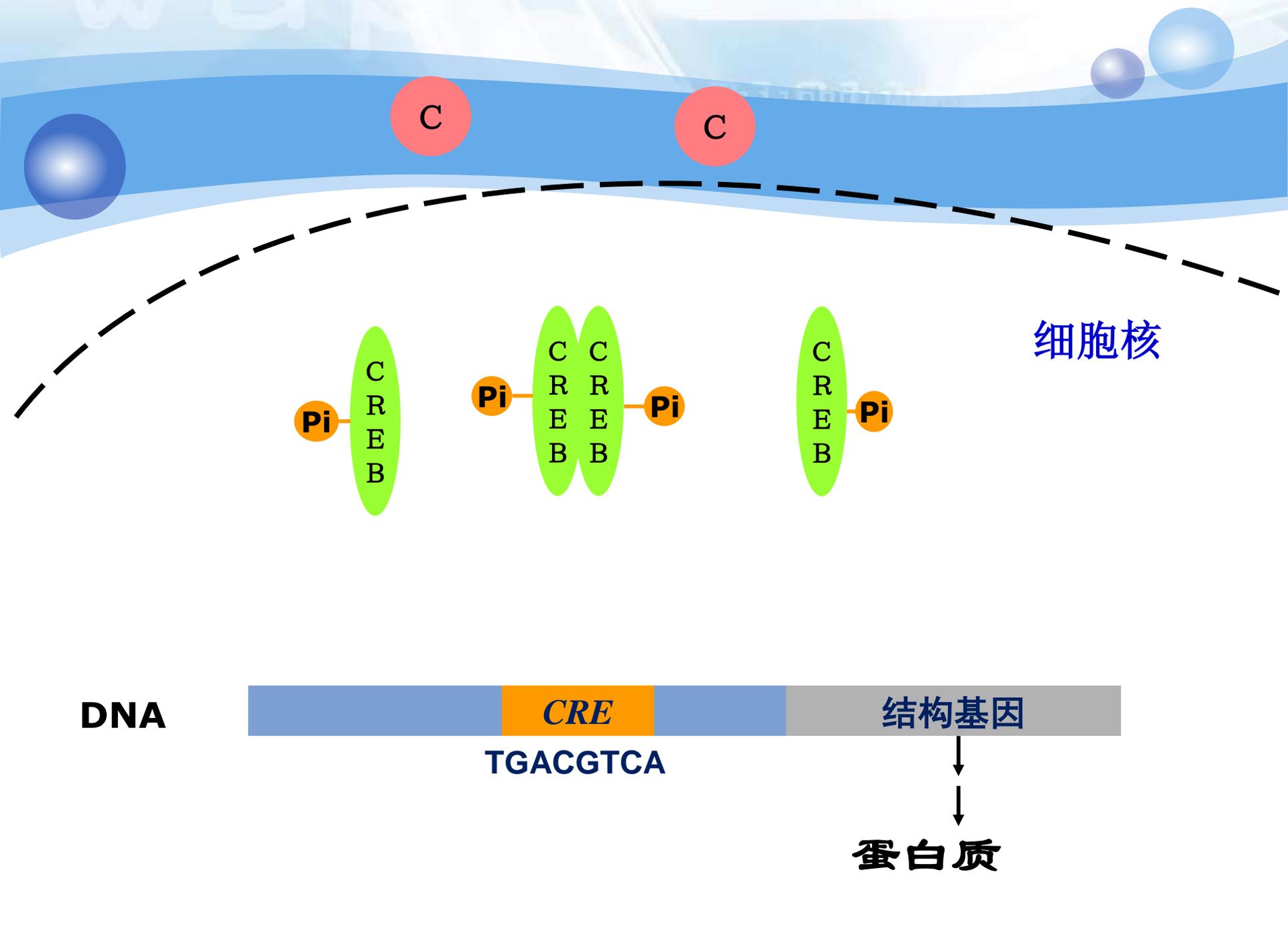
PKA的作用

(1) 代谢调节

靶蛋白丝/苏氨酸磷酸化

(2) 基因转录调控

活化的PKA磷酸化cAMP应答元件结合蛋白 (cyclic AMP response element binding protein, CREB), 随后 CREB 在共激活因子CBP (CREB-binding protein)/p300的帮助下与顺式作用元件 CRE (cAMP responsive element , DNA sequence: TGACGTCA) 结合, 从而激活转录。



二、 酶偶联受体介导的信号转导与基因表达调控

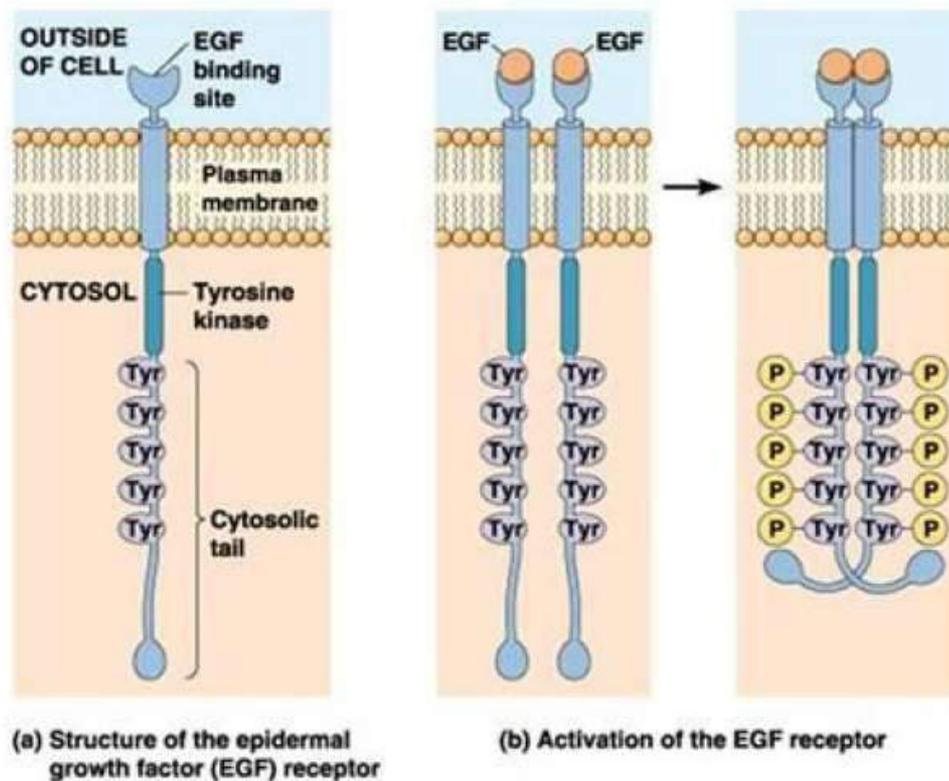
酶偶联受体介导的信号转导途径的基本模式

- ① 结合配体后受体形成二聚体或寡聚体；
- ② 第一个蛋白激酶被激活。对于具有蛋白激酶活性的受体来说，此步骤是激活受体胞内结构域的蛋白激酶活性；对于没有蛋白激酶活性的受体来说，此步骤是受体通过蛋白质-蛋白质相互作用激活与它紧密偶联的蛋白激酶；

- 
- ③ 通过蛋白质-蛋白质相互作用或蛋白激酶的磷酸化修饰激活下游信号转导分子，通常是继续活化下游的一些蛋白激酶；
 - ④ 蛋白激酶通过磷酸化修饰激活代谢途径中的关键酶、转录调控蛋白等，影响代谢途径、基因表达、细胞运动、细胞增殖等。

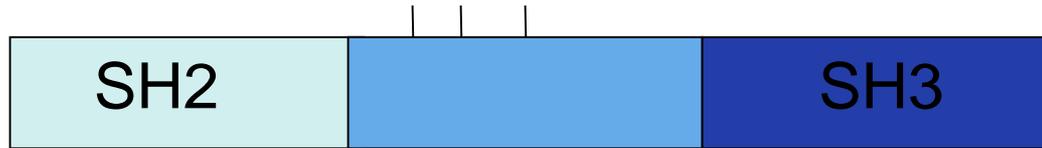
(一) EGFR介导的Ras-MAPK信号途径

- 表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 是一个典型的受体型蛋白酪氨酸激酶



信号通路组成

1. 受体型蛋白酪氨酸激酶
2. GRB_2 (growth factor receptor binding protein 2)



SH₂ 结构域 (src homology 2 domain)

细胞内某些衔接蛋白共有的氨基酸序列，与原癌基因src编码的酪氨酸蛋白激酶区同源，该区域能识别磷酸化的酪氨酸残基并与之结合。

信号通路组成

- 3. SOS (son of sevenless)** 一种鸟苷酸释放因子
富含脯氨酸，可与SH3结合，促使Ras的GDP换成GTP。
- 4. p21RAS -小G蛋白**
原癌基因产物，类似于G蛋白的G α 亚基
- 5. Raf** - 具有丝/苏氨酸蛋白激酶活性
- 6. MAPK (mitogen-activated protein kinase)** -是一组酶兼底物的蛋白分子。

下游分子

胰岛素, EGF, PDGF, etc.

细胞膜

受体型蛋白酪氨酸激酶

GRB₂

P

SOS

P

Ras-GTP

MAPKKK

P

MAPKK

P

MAPK

P

细胞核

转录因子

P

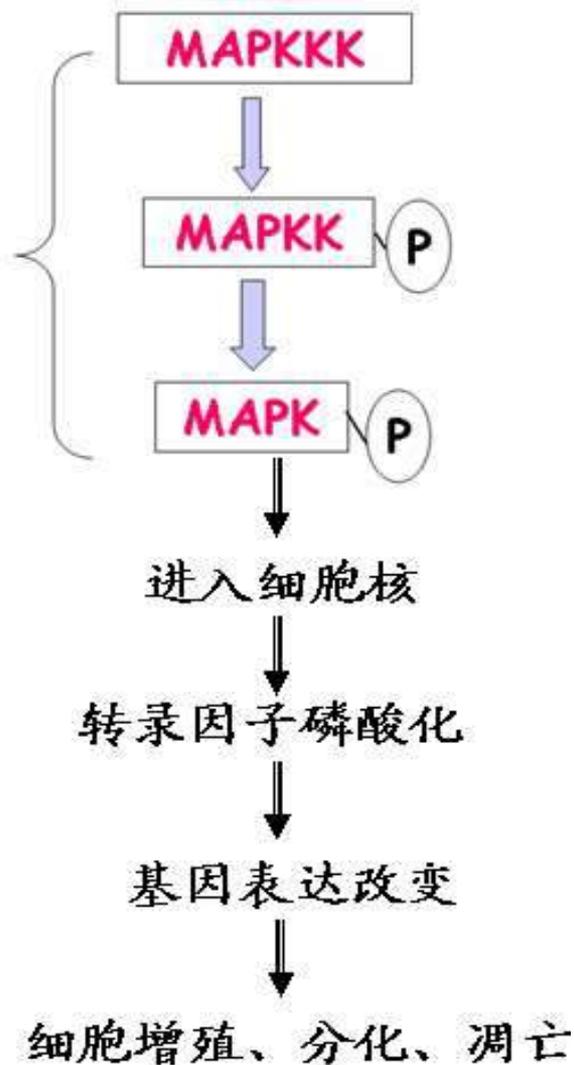
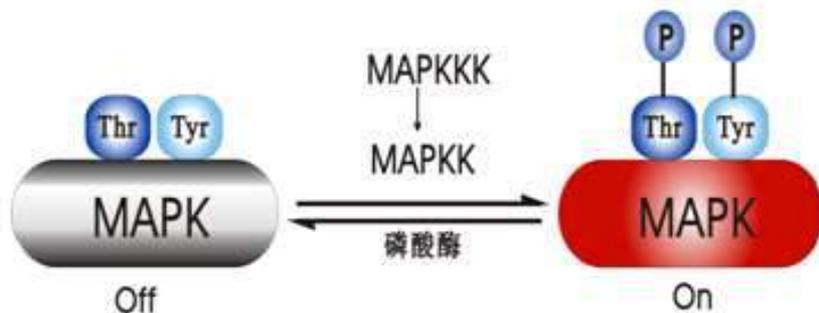
调节基因转录

调节相关酶活性

蛋白激酶的逐级磷酸化是细胞信号通路的重要特征

MAPK的逐级磷酸化是将膜受体接受的信号转导至核内基因表达控制的重要环节，是细胞生长、分化和应激反应的共同信号通路

MAPK级联激活系统

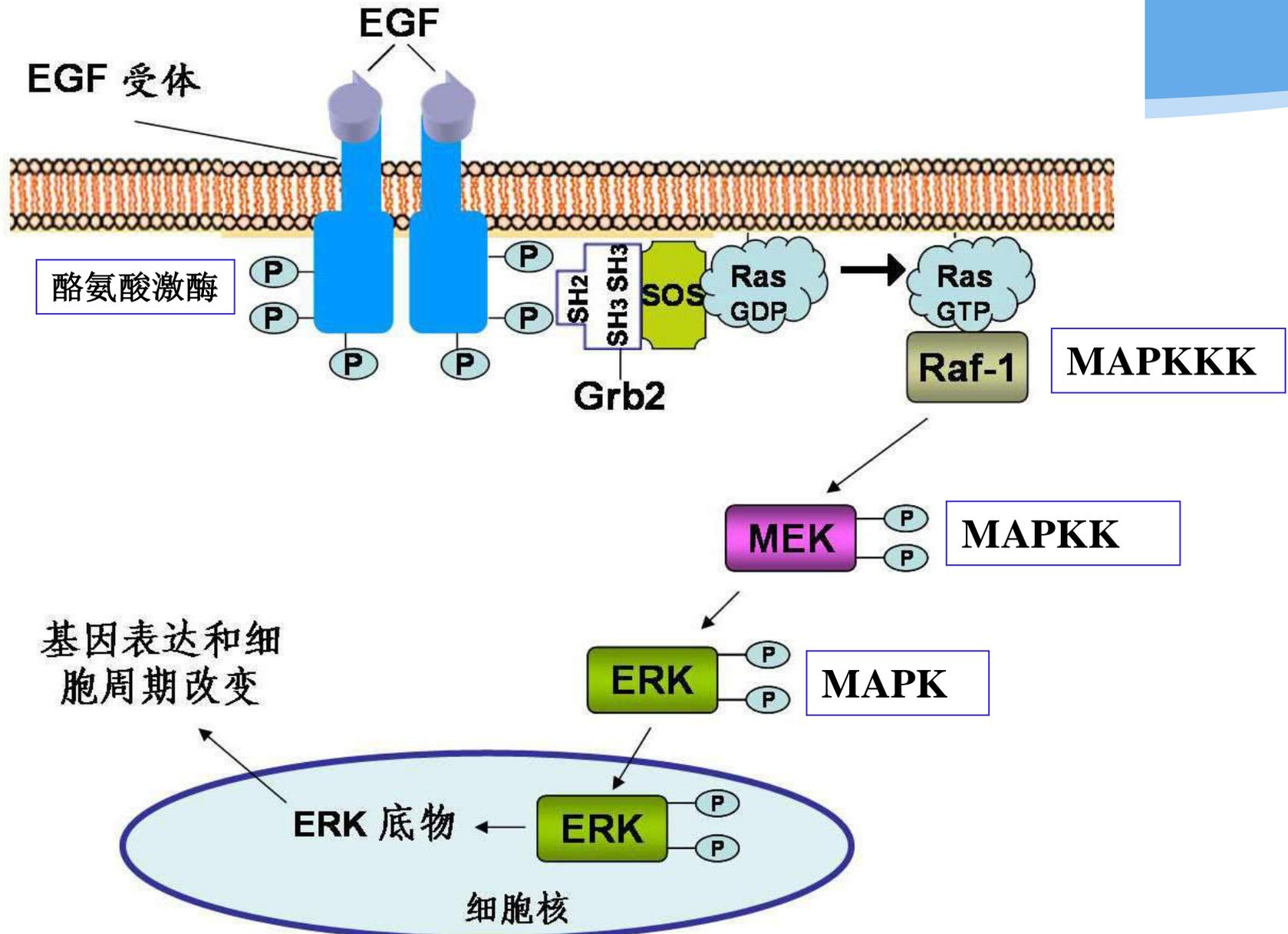


- ❖ **MAPK作用机制：**被激活后转移至细胞核内，使一些转录因子发生磷酸化，改变细胞内基因表达的状态。另外，它也可以使一些其他的酶发生磷酸化使之活性发生改变。
- ❖ **MAPK家族成员的底物**大部分是转录因子、蛋白激酶等。
- ❖ **MAPK调控的生物学效应：**参与多种细胞功能的调控，尤其是在细胞增殖、分化及凋亡过程中，是多种信号转导途径的共同作用部位。

• 部分MAPK底物举例

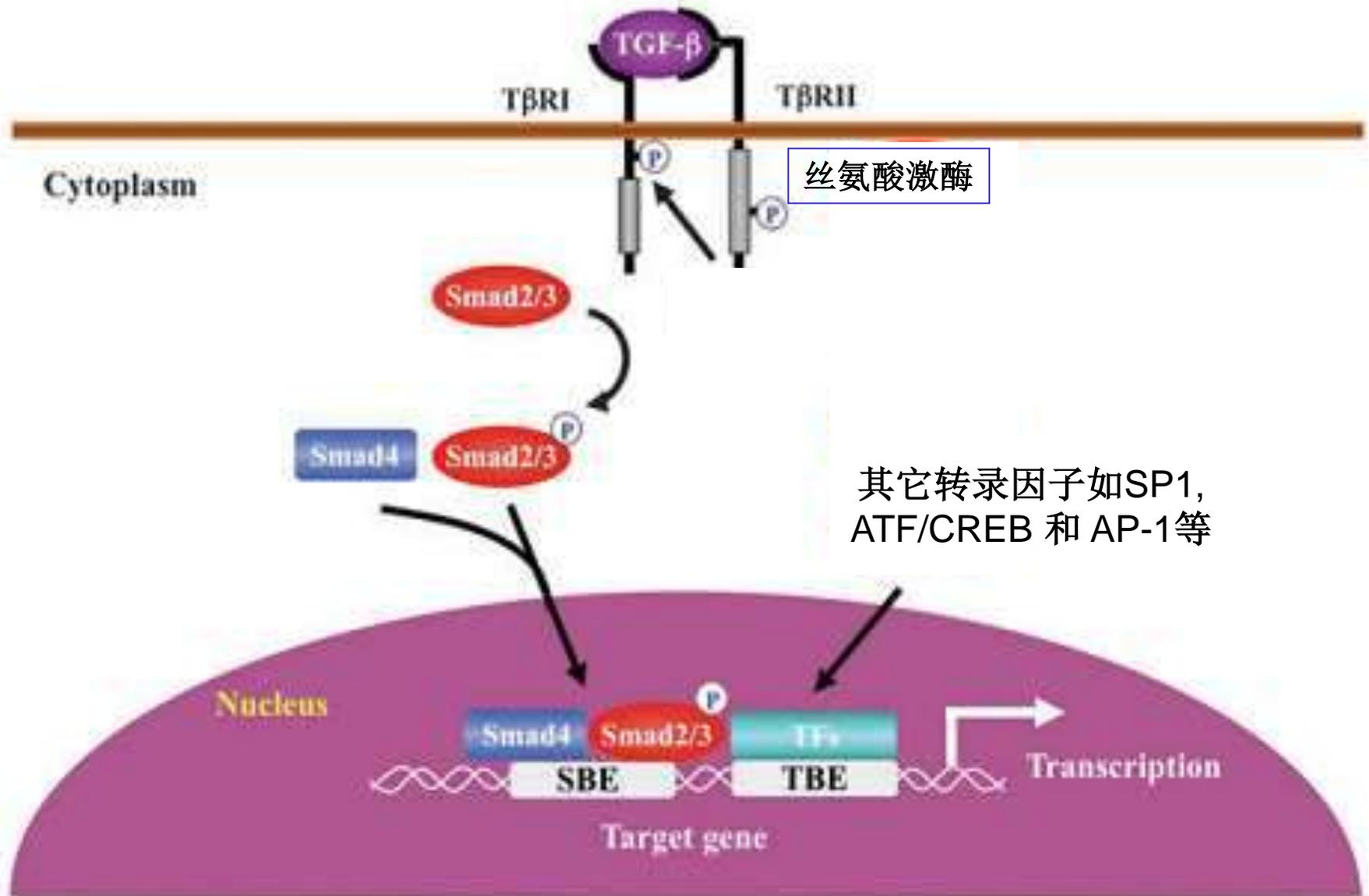
MAPK种类	转录因子	蛋白激酶
ERK	Elk-1、 c-Fos、 c-Jun	Rsk2、 P70S6K
JNK	c-Jun 、 SP-1、 ATF-2	
P38	c-Myc、 CREB、 SP-1、 ATF-2	PRAK、 MSK

EGFR介导的Ras-MAPK信号途径与基因表达调控



(二) 转化生长因子受体介导的Smad信号途径

- ❖ 转化生长因子 β (transform growth factor β , TGF β) 受体属于单跨膜受体, 自身具有蛋白丝氨酸激酶催化结构域。
- ❖ TGF β 可诱导TGF β I型受体和II型受体结合, 随后TGF β II型受体使TGF β I型受体磷酸化, 从而激活I型受体, 后者再磷酸化Smad2/3蛋白, 通过信号分子Smad介导的途径调节靶基因转录, 影响细胞的分化。
- ❖ 细胞内有数种Smad存在, 参与TGF β 家族不同成员的信号转导。



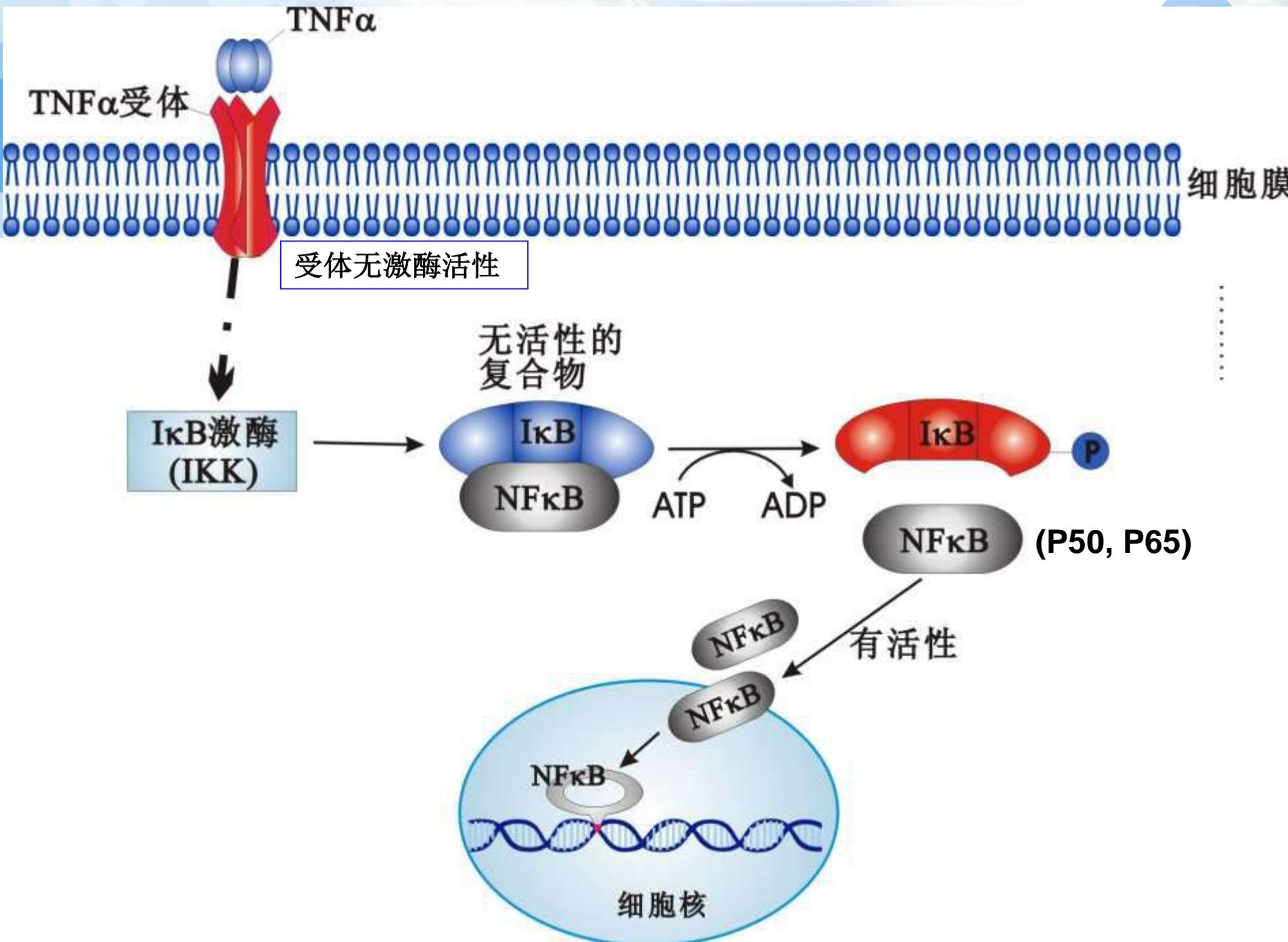
- ❖ SBE: Smad-binding element
- ❖ TBE: transcription factor-binding element

(三) 转录因子NF- κ B途径

NF- κ B是重要的炎症和应激反应信号相关的转录因子。肿瘤坏死因子受体（**TNF-R**）、白介素1受体等重要的促炎细胞因子受体家族所介导的主要信号转导通路之一是**NF- κ B**（**nuclear factor- κ B**，**NF- κ B**）通路。

NF- κ B通路主要涉及机体防御反应、组织损伤和应激、细胞分化和凋亡，以及肿瘤生长抑制过程的信息传递。

- ❖ 在正常情况下，NF- κ B位于胞浆内，由两个功能亚单位P65和P50所组成，同时和其天然性的抑制因子I κ B结合在一起，后者阻止NF- κ B进入细胞核调控相关的靶基因。
- ❖ 一旦细胞受到刺激(感染、氧化和抗原等)，I κ B磷酸化，则复合体发生降解，NF- κ B激活，进入细胞核，与靶基因结合，后者可产生大量的炎症介质(如白介素1b和肿瘤坏死因子 α)，引起炎症反应的发生，同时基因的产物会进一步激活NF κ B，从而扩大局部的异常炎症反应。



受体无激酶活性

I κ B激酶 (IKK)

无活性的复合物

I κ B
NF κ B

ATP → ADP

I κ B-P

NF κ B (P50, P65)

有活性

NF κ B

细胞核

细胞膜



核受体介导的基因 表达调控信号转导

**Nuclear Receptor Mediated-Gene
Expression Control Signaling**

一、核受体超家族大多具有转录因子结构

细胞内的受体蛋白有的位于细胞核内，有的位于细胞质中，但是大多为DNA结合蛋白，具有转录因子活性，直接调节细胞的基因表达，因此被称为核受体（nuclear receptors, NR）。

核受体的基本结构

螺旋-转角-螺旋
锌指结构
亮氨酸拉链等

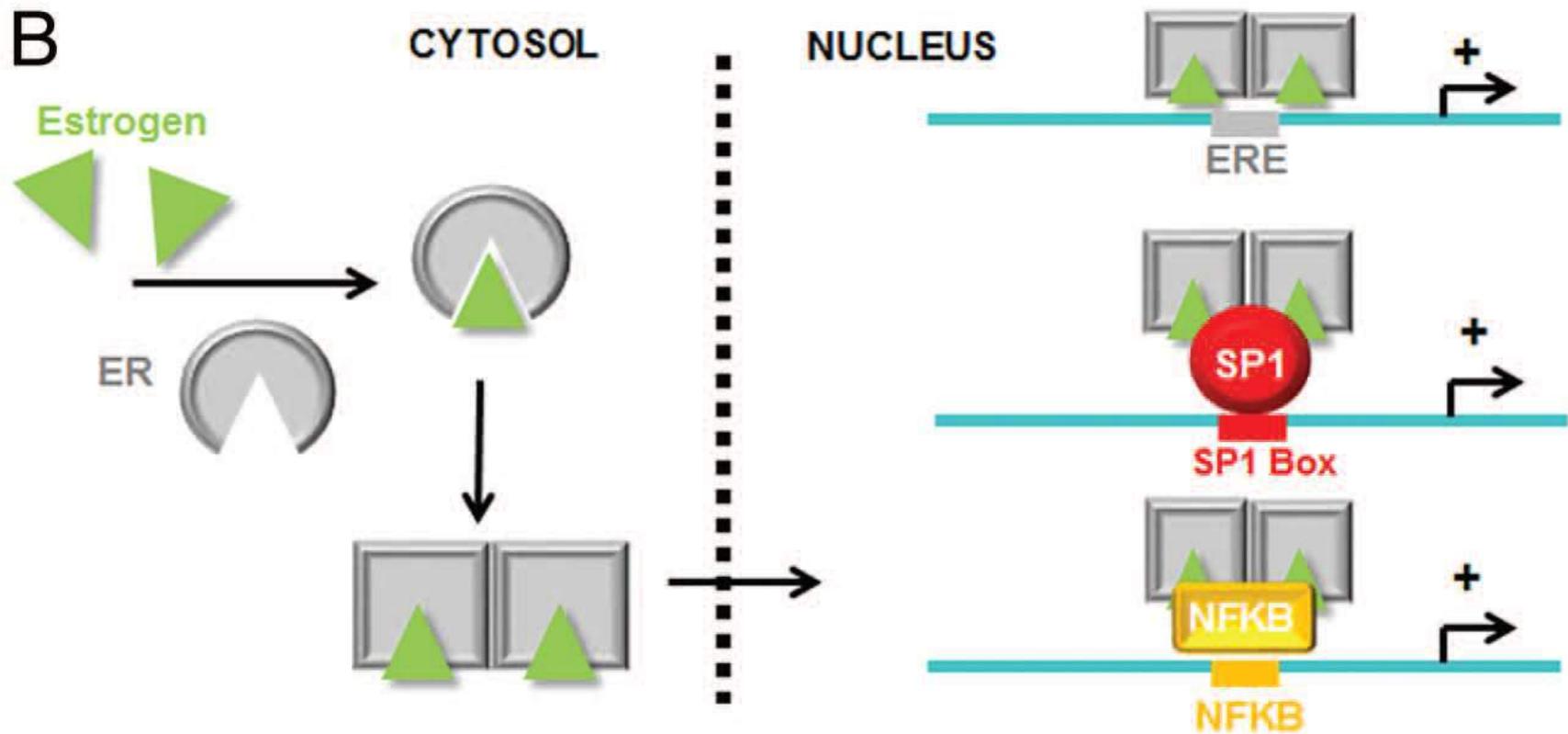
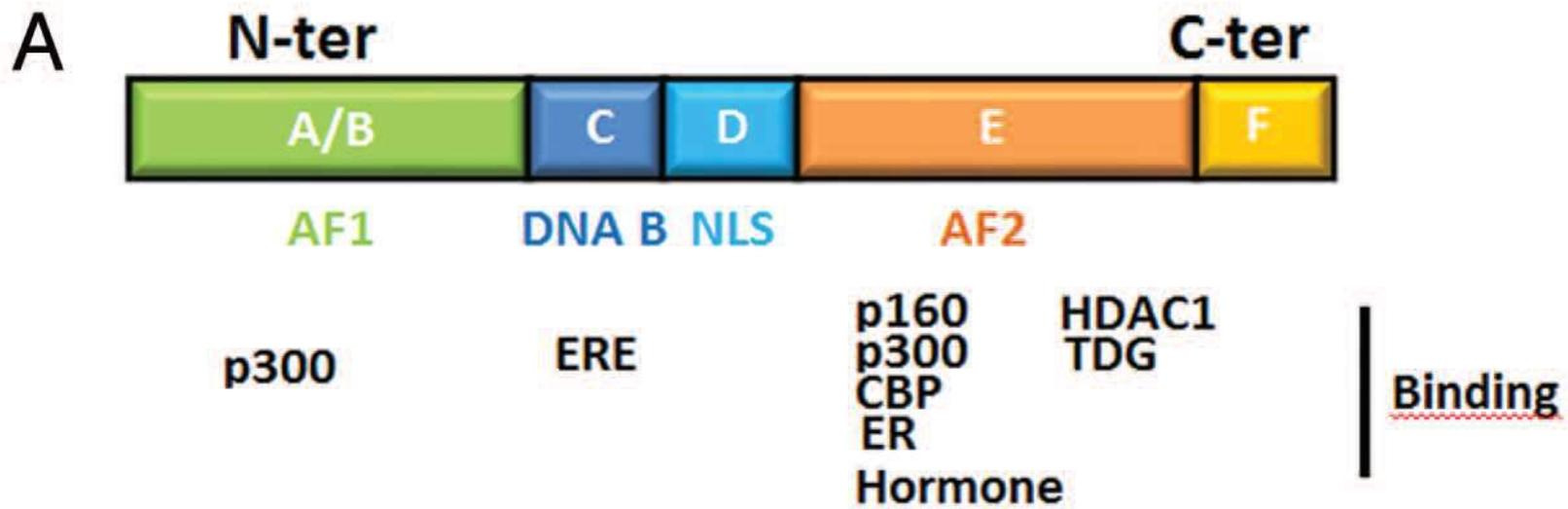
转录激活域

DNA结合域

配体结合域



铰链区
(核定位序列)



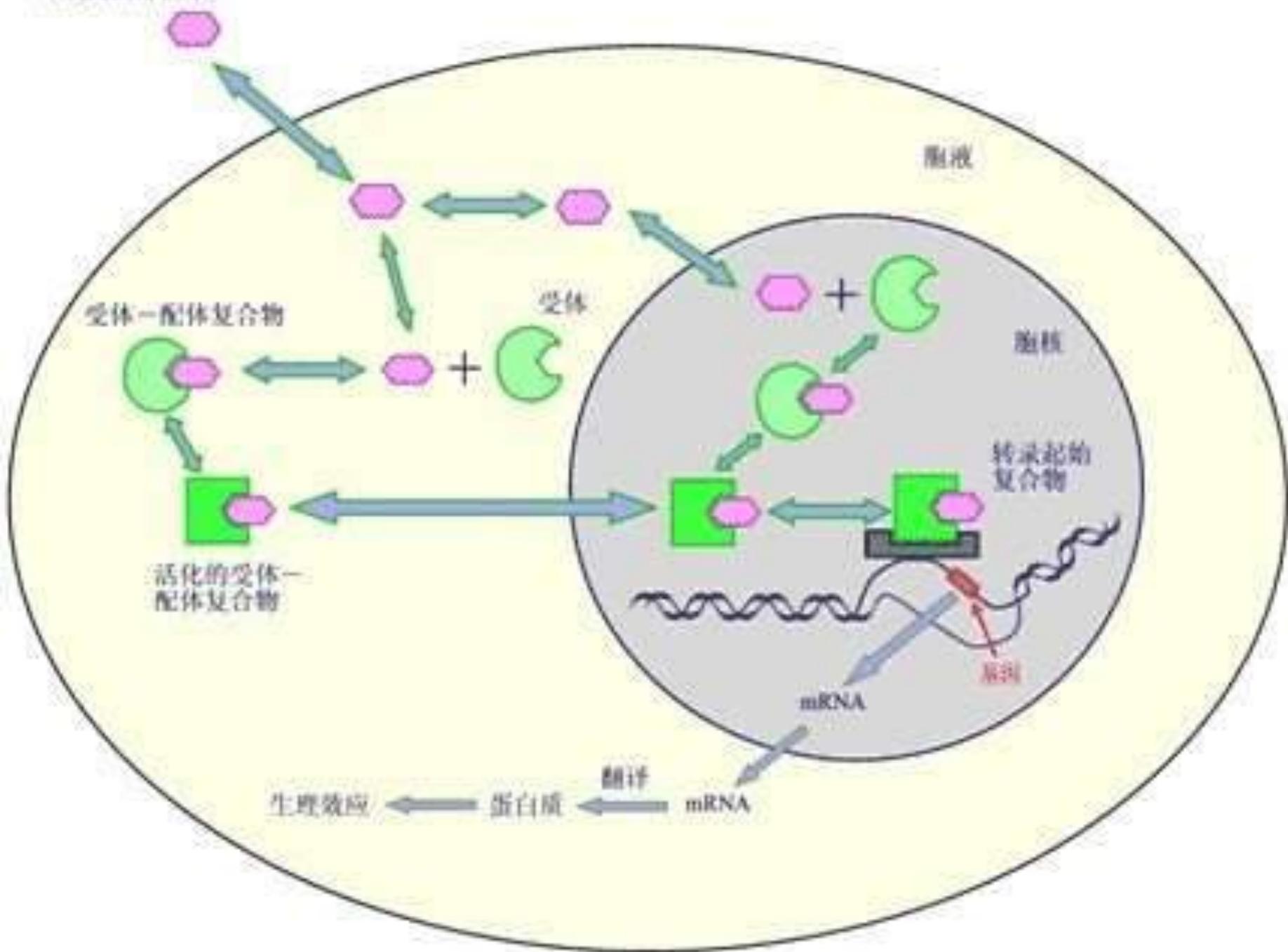
二、配体类型或结构域是核受体超家族分类的依据

受体类别	代表性成员
类固醇 激素受体 (I型受体)	糖皮质激素受体 (glucocorticoid receptor, GR) 盐皮质激素受体 (mineralcorticoid receptor, MR) 雌激素受体 (estrone receptor, ER) 孕激素受体 (progestogen receptor, PR) 雄激素受体 (androgen receptor, AR)
非类固醇 激素受体 (II型受体)	甲状腺激素受体 (thyroid hormone receptor, TR) 视黄酸受体 (retinoid X receptor, RAR) 视黄醇X受体 (retinoid X receptor, RXR) 维生素D3受体 (vitamin D3 receptor, VDR) 过氧化物酶体增殖活化受体 (peroxisome proliferator-activator receptor PPAR)
孤儿核受体 (III型受体)	神经生长因子诱导受体 (nerve growth factor-induced receptor, NGFI-B) 睾丸受体2 (testis receptors 2, TR2) X染色体连锁孤儿受体 (X-linked orphan receptor-1)

三、核受体作为转录因子直接调节靶基因的表达

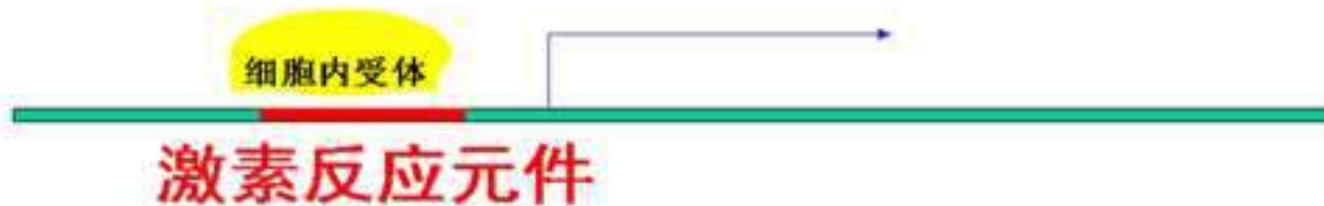
- 核受体与相应配体结合后，能与DNA的顺式作用元件结合，在转录水平调节基因表达。
- 配体进入细胞后，有些可与其位于细胞核内的受体相结合形成激素-受体复合物，有些则先与其在细胞质内的受体相结合，然后以激素-受体复合物的形式穿过核孔进入核内。

T3或类固醇激素



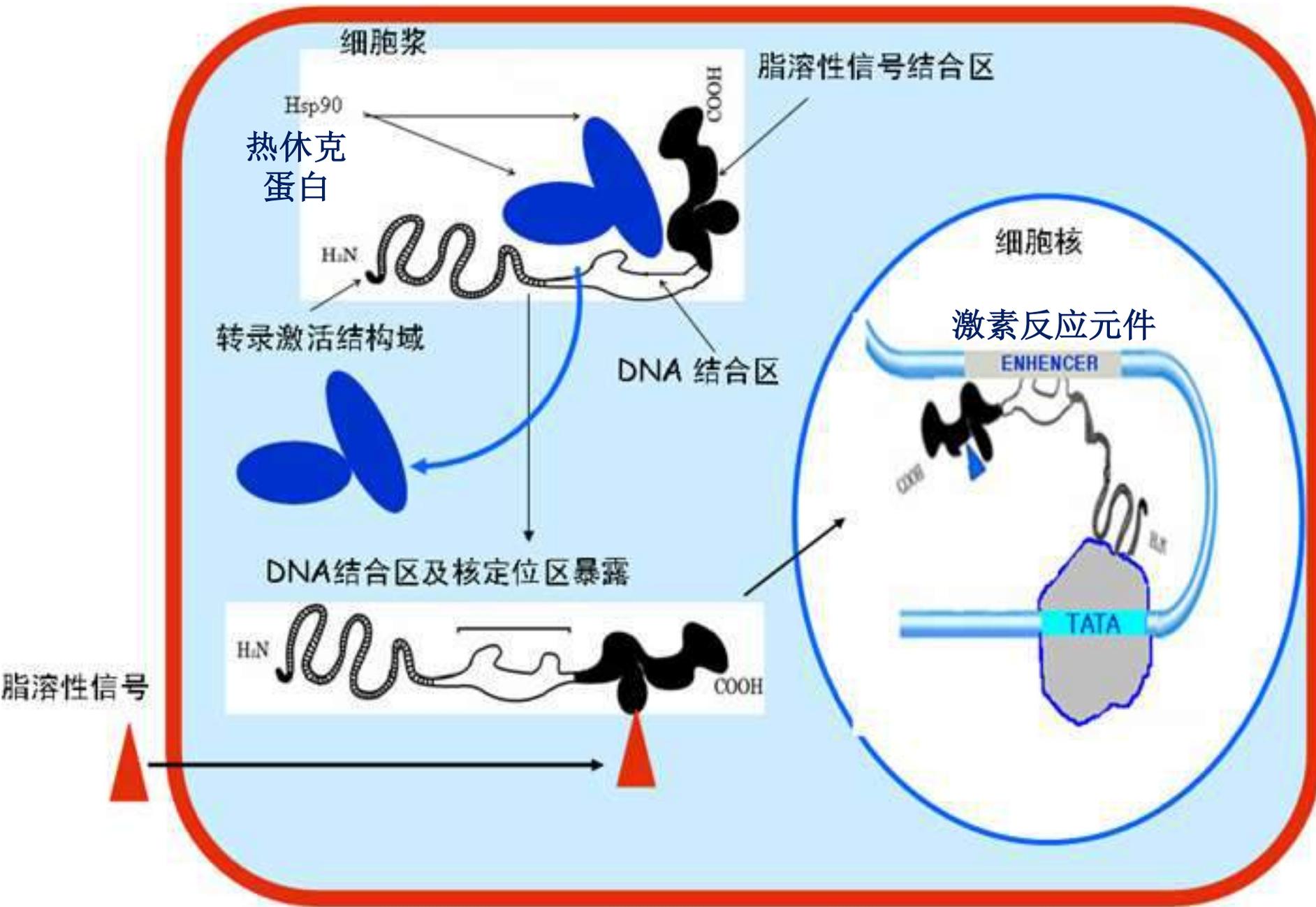
激素反应元件

激素反应元件： DNA分子上能与激素受体(转录因子)结合的特征性的核苷酸序列



糖皮质激素： 5'AGAACAXXTGTTCT3'
3'TCTTGTXXXACAAGA5'

甲状腺素： 5'AGGTCATGACCT3'
3'TCCAGTACTGGA5'



四、共调节因子参与核受体介导的基因表达调控

共调节因子没有特异性DNA结合能力，也不参加RNA聚合酶II起始复合物的构成，但是通过结合于核受体而影响染色质的局部结构，在转录调控过程中发挥重要的作用，是核受体发挥作用所必需的一类分子。

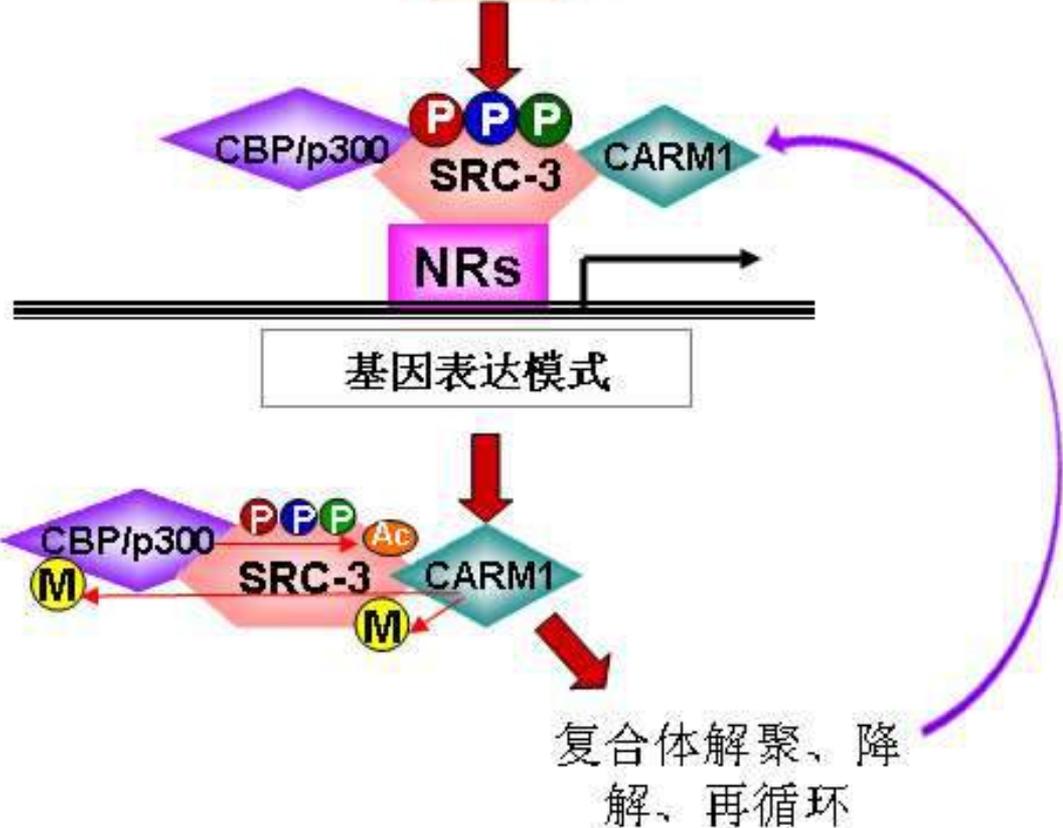
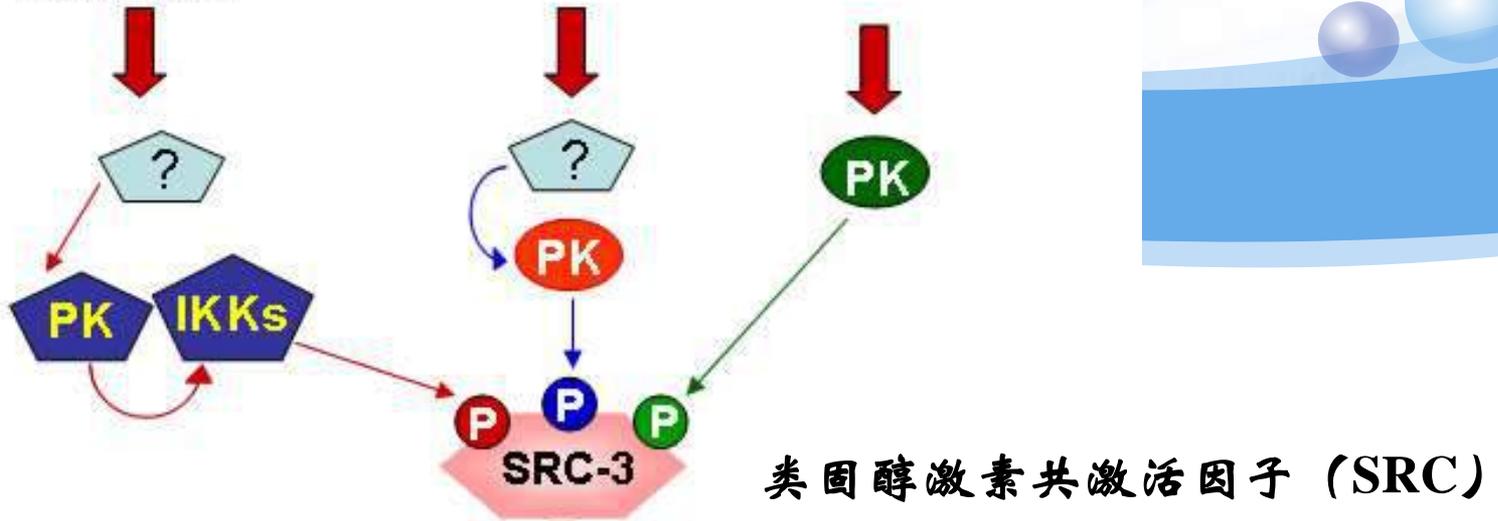
共调节因子复合体

- 类固醇激素共激活因子(SRC)家族的共调节分子通常至少以6到10个稳定结合的蛋白分子和许多松散结合的蛋白分子的动态复合体形式存在。
- 共调节因子复合体在应对各种环境变化的细胞信号转导通路影响下，发生乙酰化、甲基化及泛素化等修饰，改变复合体本身的组成及其与各种核受体的结合能力，从而选择性地调节相关基因的表达。

固醇类激素

生长因子

其他环境信号

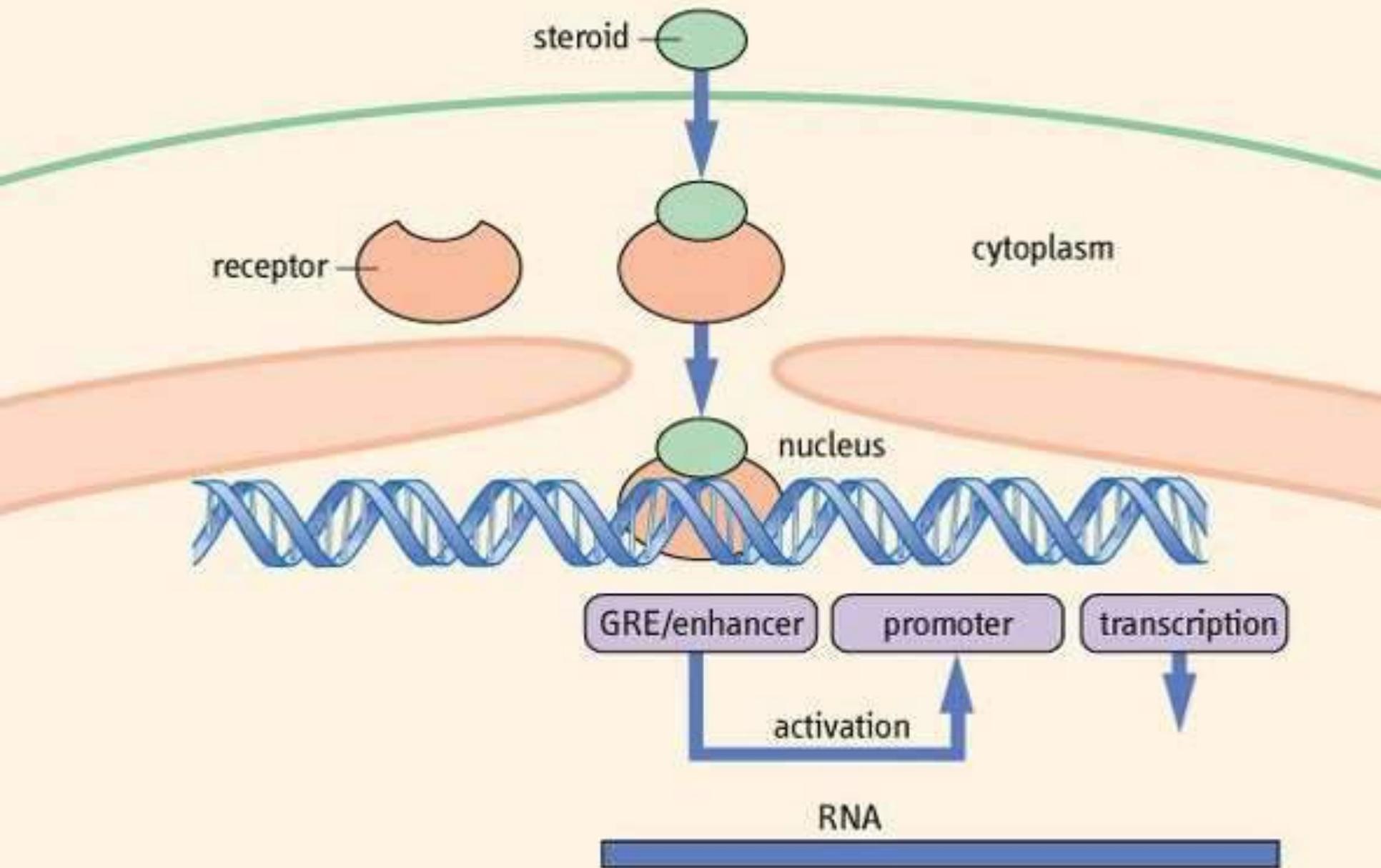


核受体对靶基因的表达调节具有多样性

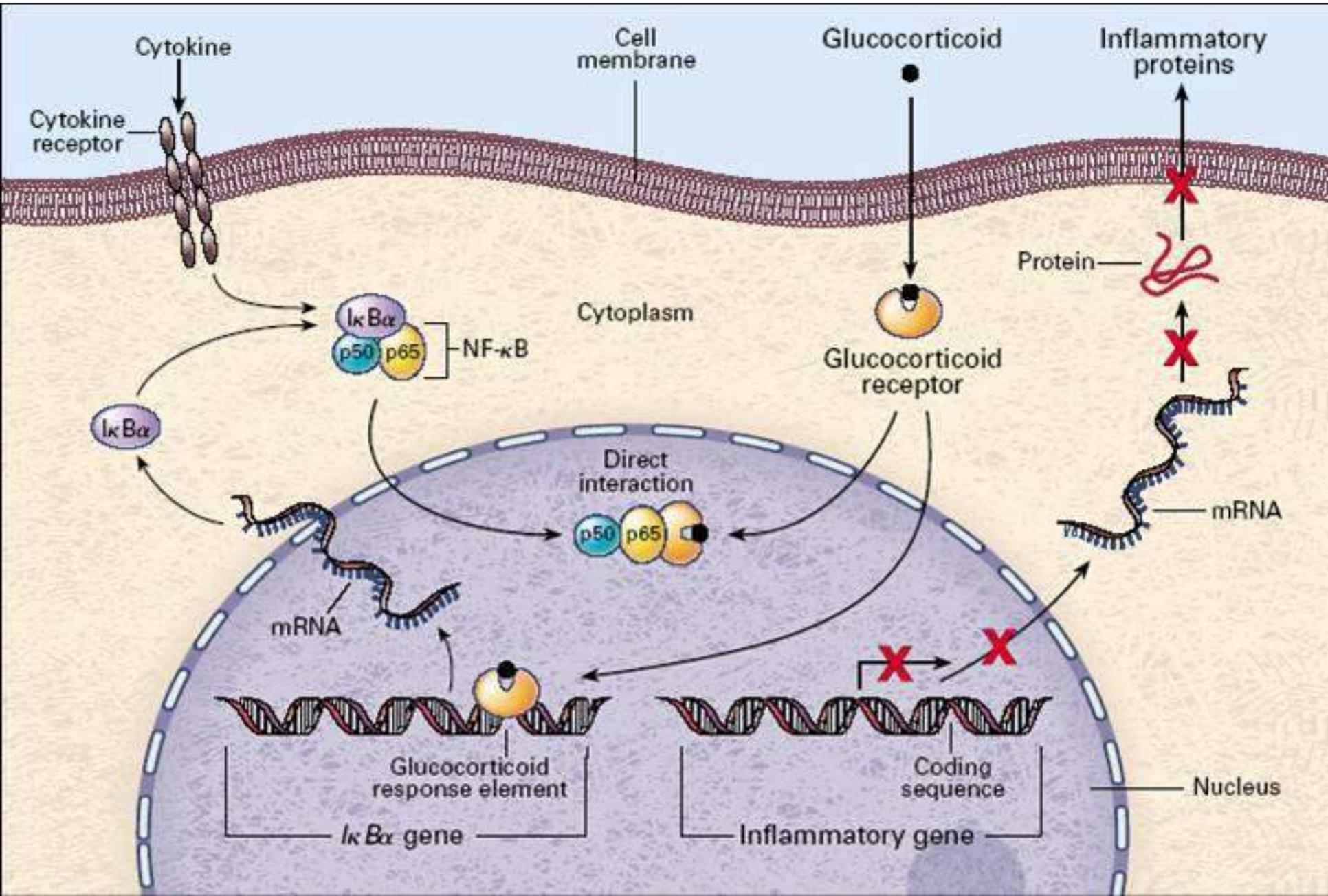
糖皮质激素（GR）——受体复合物

- ◆ 结合在糖皮质激素反应元件**GRE**，激活转录
- ◆ 通过蛋白相互作用影响其他转录因子活性而抑制转录
- ◆ 结合于**GRE**，募集**N-CoR**等共抑制因子而抑制转录
- ◆ 与其他核受体形成二聚体，结合于其他激素反应元件，影响转录

Regulation of gene transcription by glucocorticoids



糖皮质激素抑制转录因子NF- κ B的活性，抑制炎症相关基因的表达



信息传递的交叉联系

1. 一条信息途径成员可参与激活或抑制另一条信息途径

2. 两种不同的信息途径可共同作用于同一种效应蛋白或同一基因调控区而协同发挥作用

如：膜表面受体介导的信号转导通路与核受体介导的信号转导通路在转录水平具有互动调节

3. 一种信息分子可作用于几条信息传递途径

GPCR诱导的EGFR反式激活 (transactivation)

