

细胞信号转导的分子机制 -1

张百芳

- 
- ❖ 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

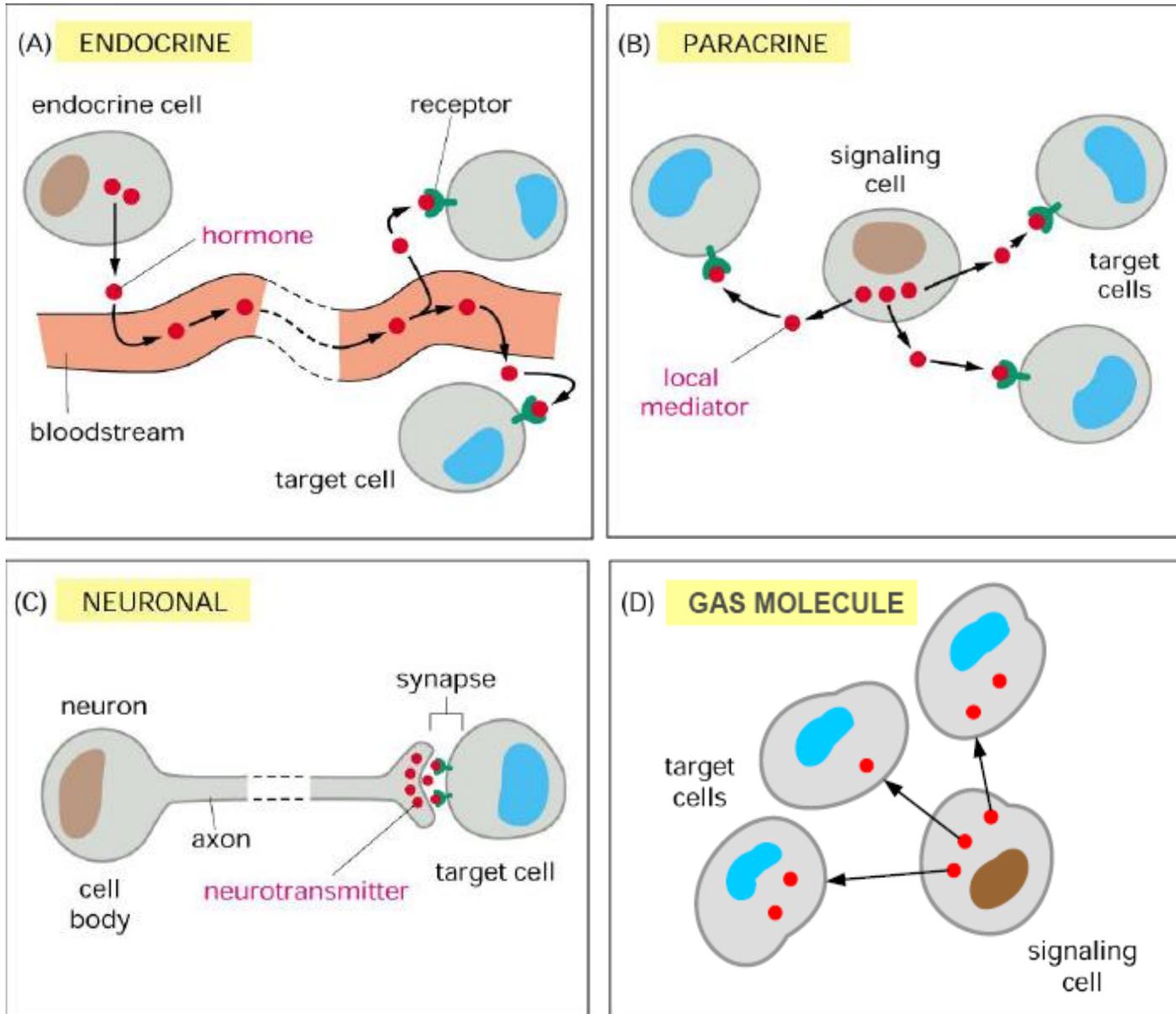
细胞间隙连接通讯

膜表面分子接触通讯

❖ 胞外可溶性分子介导的通讯

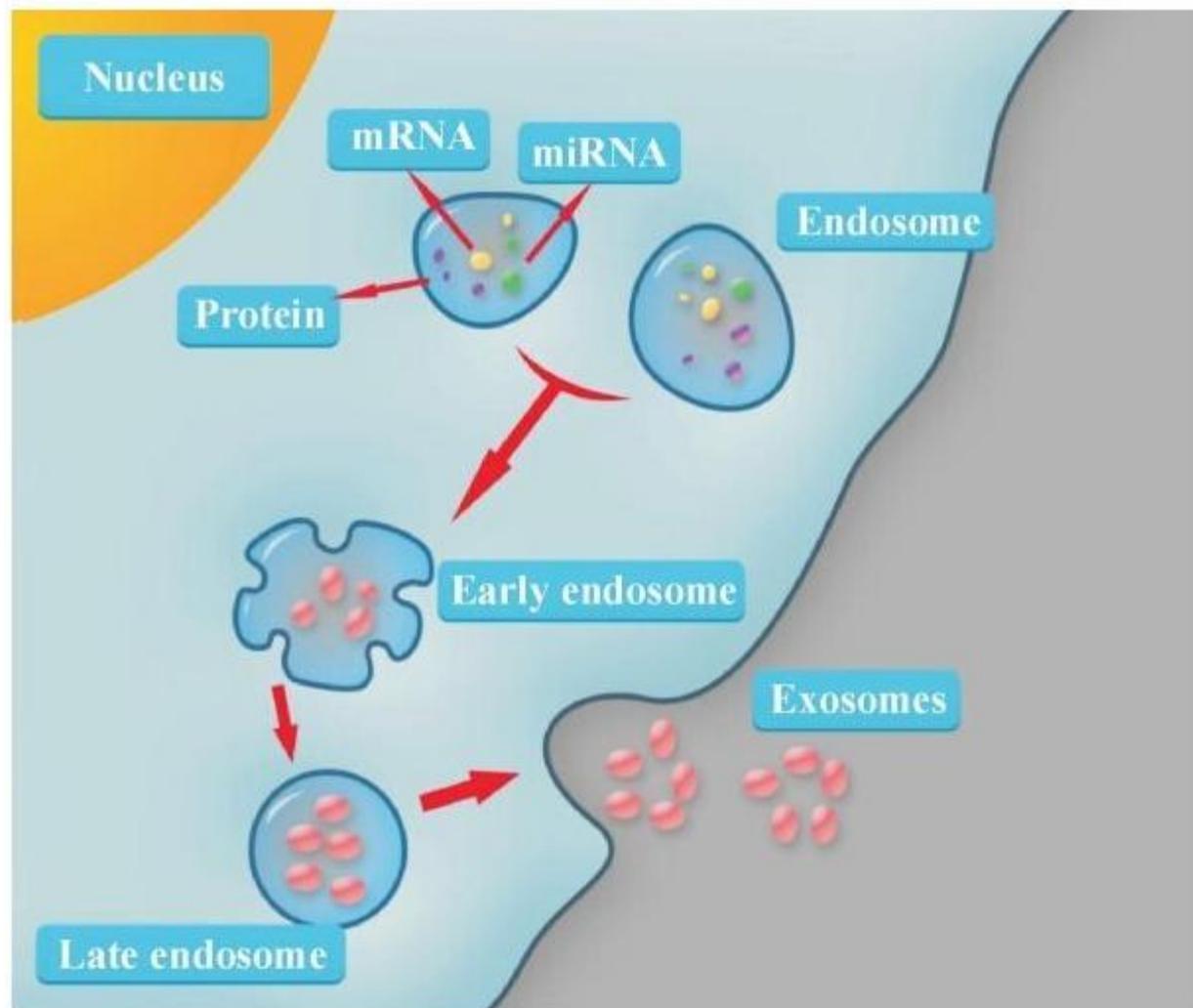
❖ 外泌体介导的通讯

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。



主要内容

1

细胞信号转导通路的功能与结构

2

核受体与膜受体介导的信号转导

3

疾病与细胞信号转导通路的联系

4

机体代谢途径与信号转导途径的区别与联系

第一节

细胞信号转导的 功能与结构

信号转导通路的一般功能

- ❖ 加工处理并发送各种信息
- ❖ 影响细胞的各种生理和生化反应
- ❖ 协调各种组织的细胞之间代谢产物的流动
- ❖ 协调和调节细胞分裂，参与机体的发育和分化

信号转导通路的结构和组分

❖ 可扩散的胞内小分子信使

❖ 信号蛋白

▶ 受体

▶ 调节性的GTP水解酶

▶ 蛋白激酶和蛋白磷酸酶

▶ 衔接蛋白和支架蛋白

▶ 转录因子

可扩散的胞内信使

- **第二信使**是在细胞内传递信息的小分子化合物，在上游信号转导分子的作用下可以发生浓度的迅速上升或下降，进而使相应的靶分子活性增高或降低，从而使信息向下游传递。如 Ca^{2+} 、DAG、 IP_3 、cAMP、cGMP、花生四烯酸及其代谢产物等。
- 细胞内的第二信使在信号转导过程中的主要变化是浓度的变化，催化它们生成的酶和催化它们水解的酶都会受到信号转导通路中的信号转导分子的调节。

小分子细胞内信使的特点

- ①在完整细胞中，该分子的浓度或分布在外源信号的作用下发生迅速改变；
- ②该分子类似物可模拟外源信号的作用；
- ③阻断该分子的变化可阻断细胞对外源信号的反应；
- ④在细胞内有确定的靶分子；
- ⑤可作为别构效应剂作用于靶分子；
- ⑥不应位于能量代谢途径的中心。

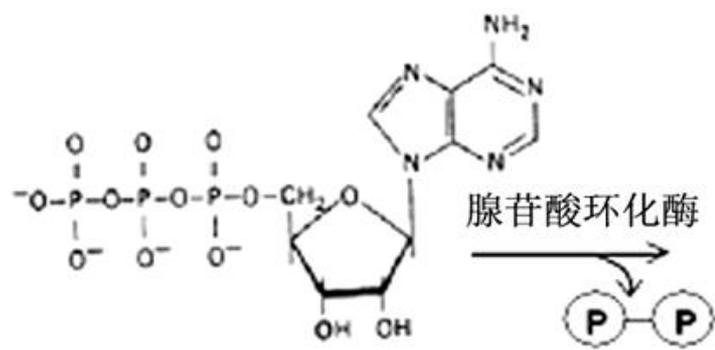
小分子信使及其代谢酶



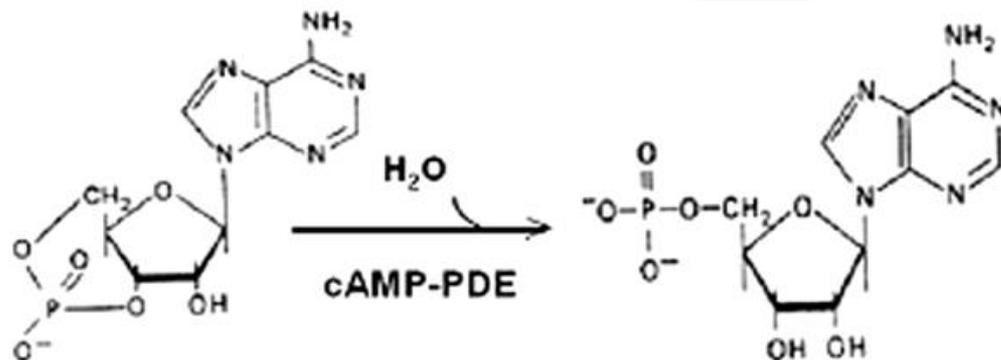
(4) 钙离子分布变化（钙通道和钙泵）



cAMP和cGMP的结构及其代谢

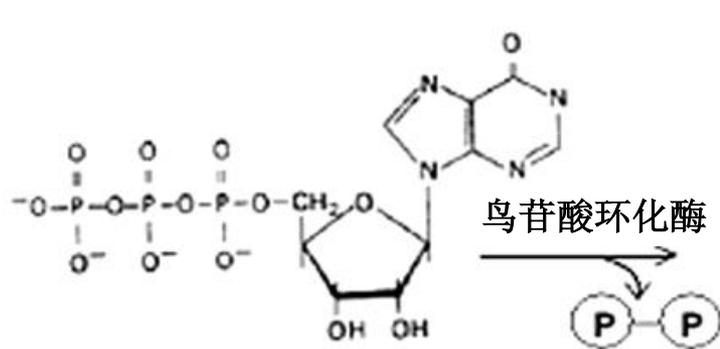


ATP

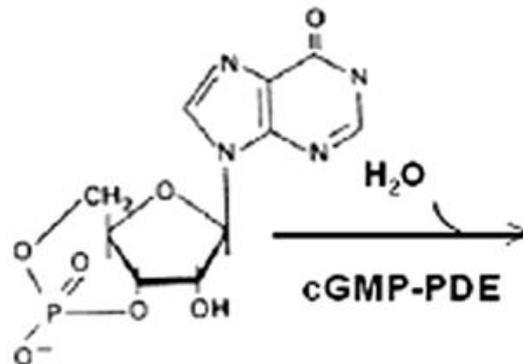


cAMP

5' AMP



GTP



cGMP

5' GMP

环核苷酸可别构调节细胞内一些蛋白质分子的活性

- ❖ 环核苷酸作为第二信使的作用机制：cAMP和cGMP可以作用于蛋白质分子，使后者发生构象变化，从而改变活性。
- ❖ 蛋白激酶是一类重要的信号转导分子，也是许多小分子第二信使直接作用的靶分子。

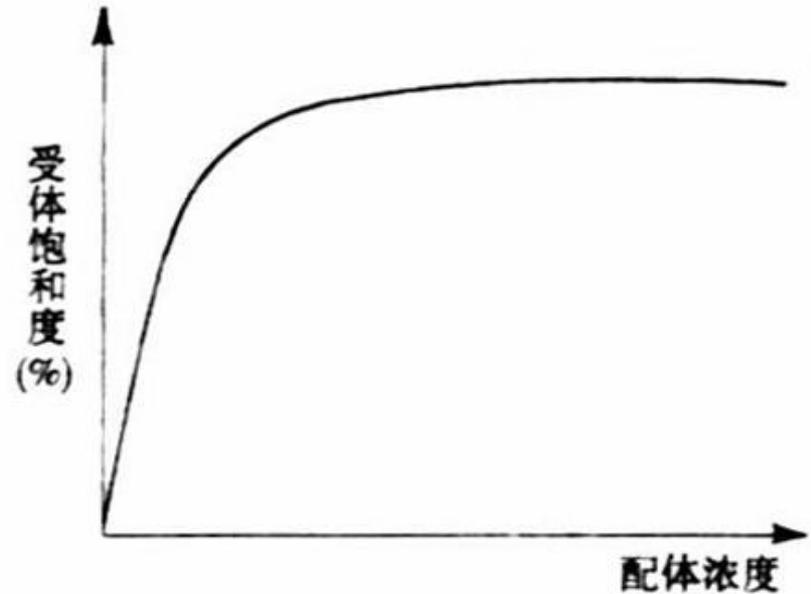
信号蛋白

一、细胞经由特异性受体接收细胞外信号

- ❖ **受体(receptor)** 是细胞膜上或细胞内能识别外源化学信号并与之结合的成分，其化学本质是蛋白质，个别为糖脂。
- ❖ 受体的作用：
 - 识别外源信号分子，即**配体 (ligand)**；
 - 转换配体信号，使之成为细胞内分子可识别的信号，并传递至其他分子引起细胞应答。

❖ 受体与信号分子结合的特性

- 很强的特异性
- 亲和力极大
- 可饱和性
- 可逆性



配体-受体结合曲线

受体既可以位于细胞膜也可以位于细胞内

❖ 受体按照其在细胞内的位置分为：

细胞表面受体

接收的是不能进入细胞的水溶性化学信号分子和其他细胞表面的信号分子，如生长因子、细胞因子、水溶性激素分子、黏附分子等。

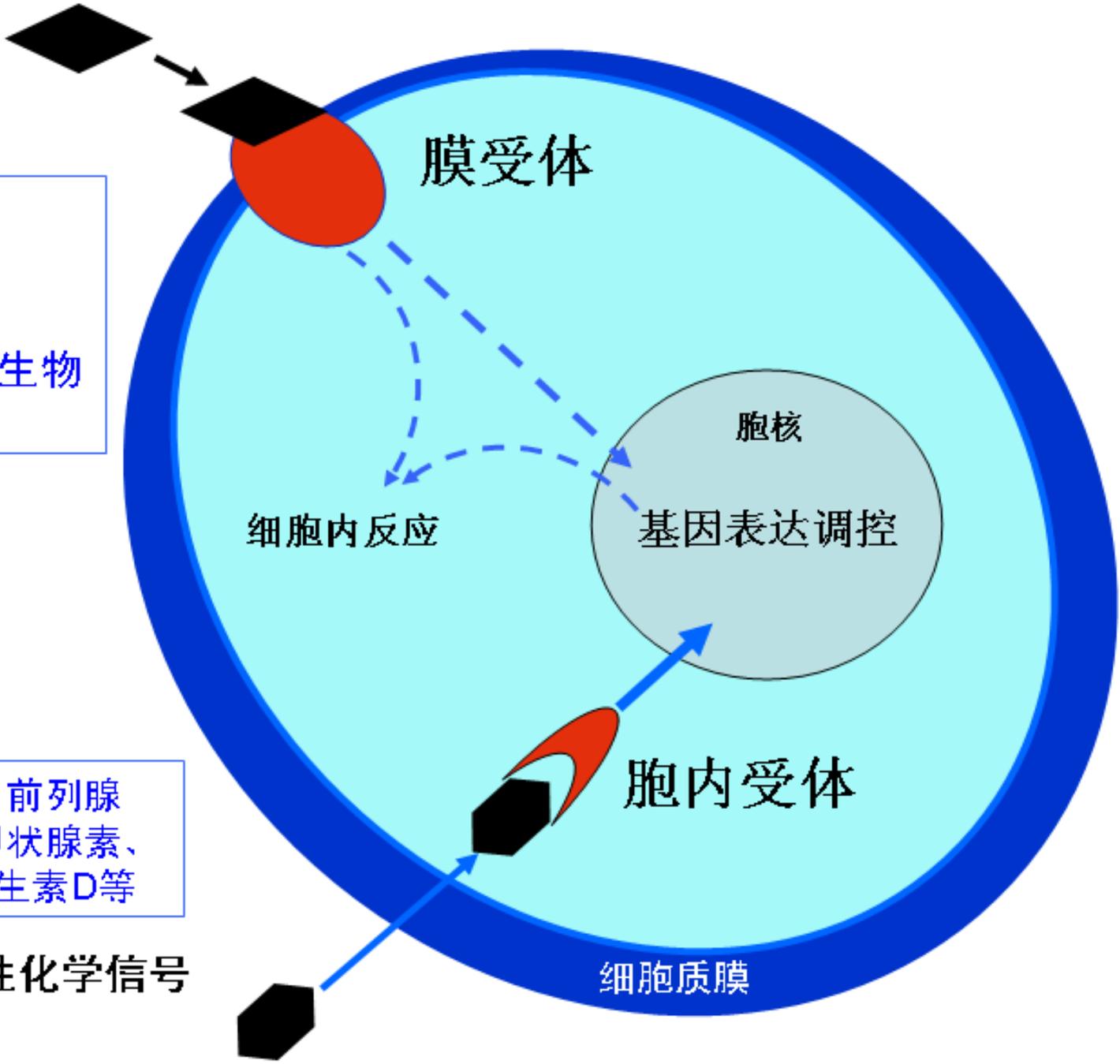
受体在膜表面的分布可以是区域性的，也可以是散在的。

细胞内受体

接收的信号是可以直接通过脂双层胞膜进入细胞的脂溶性化学信号分子，如类固醇激素、甲状腺素、维甲酸等。

水溶性化学信号

- 细胞因子
- 趋化因子
- 生物活性肽
- 氨基酸及其衍生物
- 核苷和核苷酸



膜受体

胞核

细胞内反应

基因表达调控

胞内受体

细胞质膜

- 类固醇激素、前列腺素、脂类、甲状腺素、维生素A、维生素D等

脂溶性化学信号

细胞膜表面受体主要有三大类

离子通道型膜受体

(ligand-gated receptor)

G-蛋白偶联的七跨膜受体

(G protein-coupled receptor, GPCR)

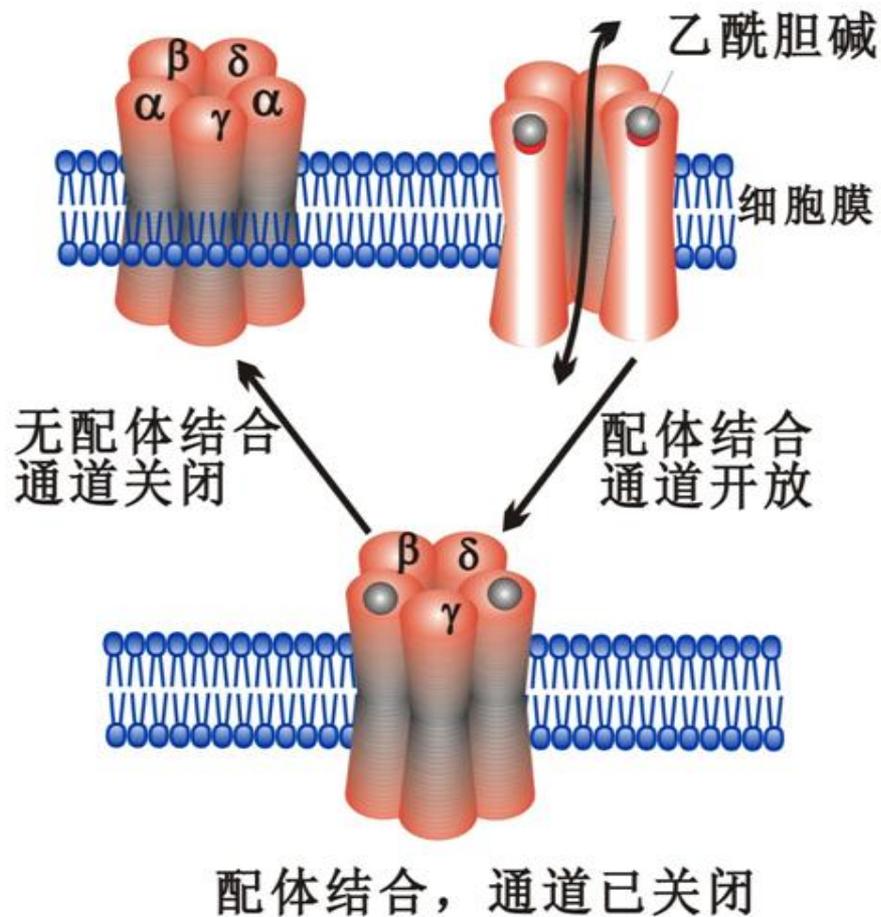
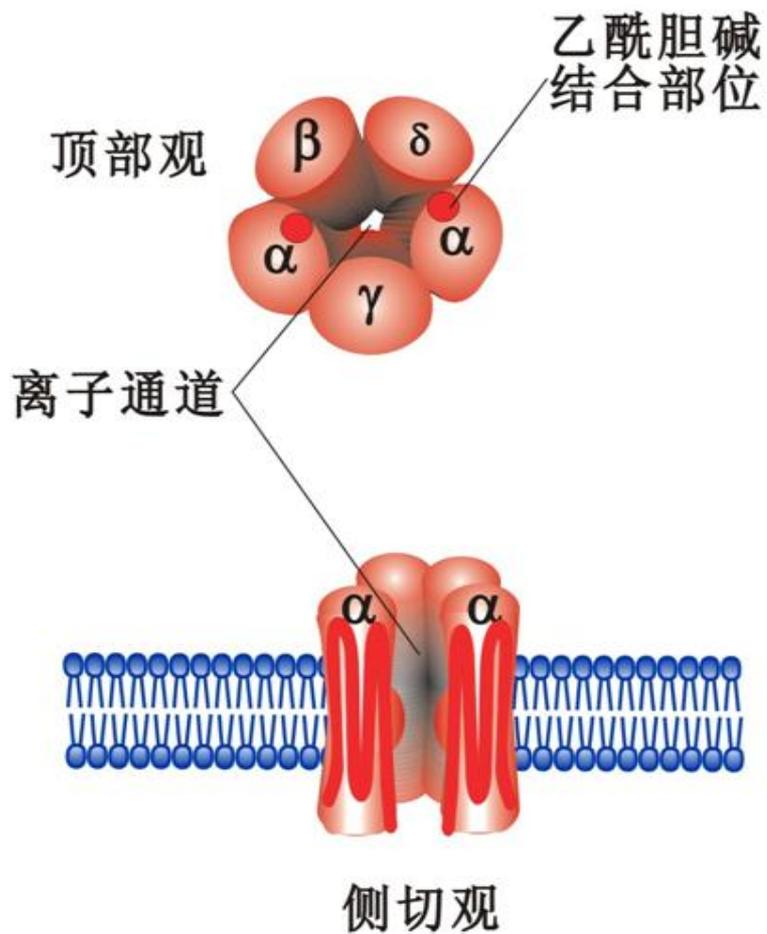
酶偶联/单跨膜受体

(enzyme-linked receptor)

一) 离子通道型膜受体是化学信号与电信号转换器

- ❖ 离子通道型受体是一类自身为离子通道的受体，它们的开放或关闭直接受化学配体的控制，被称为配体-门控受体通道 (ligand-gated receptor channel)。
- ❖ 配体主要为**神经递质**。

乙酰胆碱受体的结构与其功能

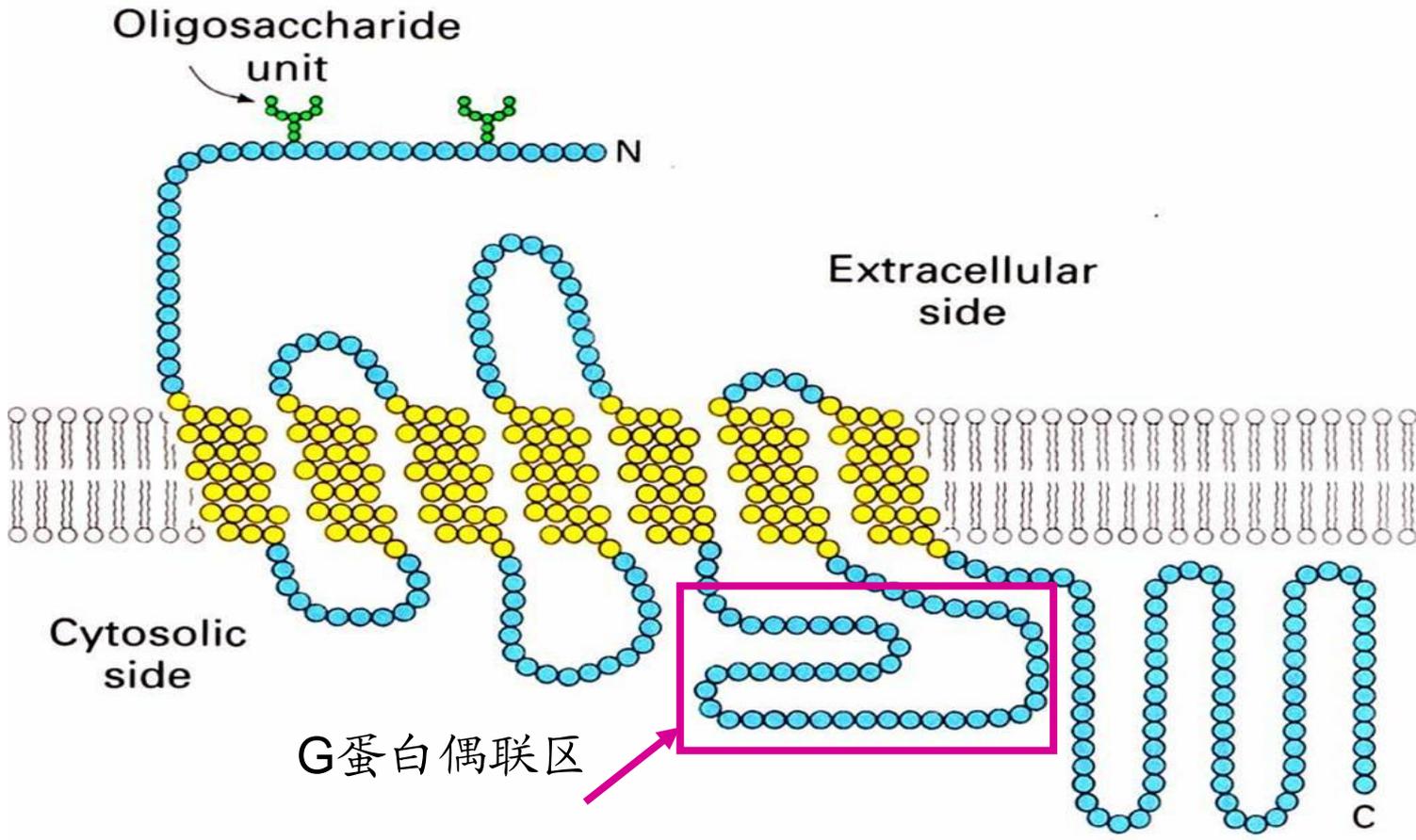


- ❖ 离子通道受体信号转导的最终作用是导致了细胞膜电位改变，即通过将化学信号转变成为电信号而影响细胞功能的。
- ❖ 离子通道型受体可以是阳离子通道，如乙酰胆碱、谷氨酸和五羟色胺的受体；也可以是阴离子通道，如甘氨酸和 γ -氨基丁酸的受体。

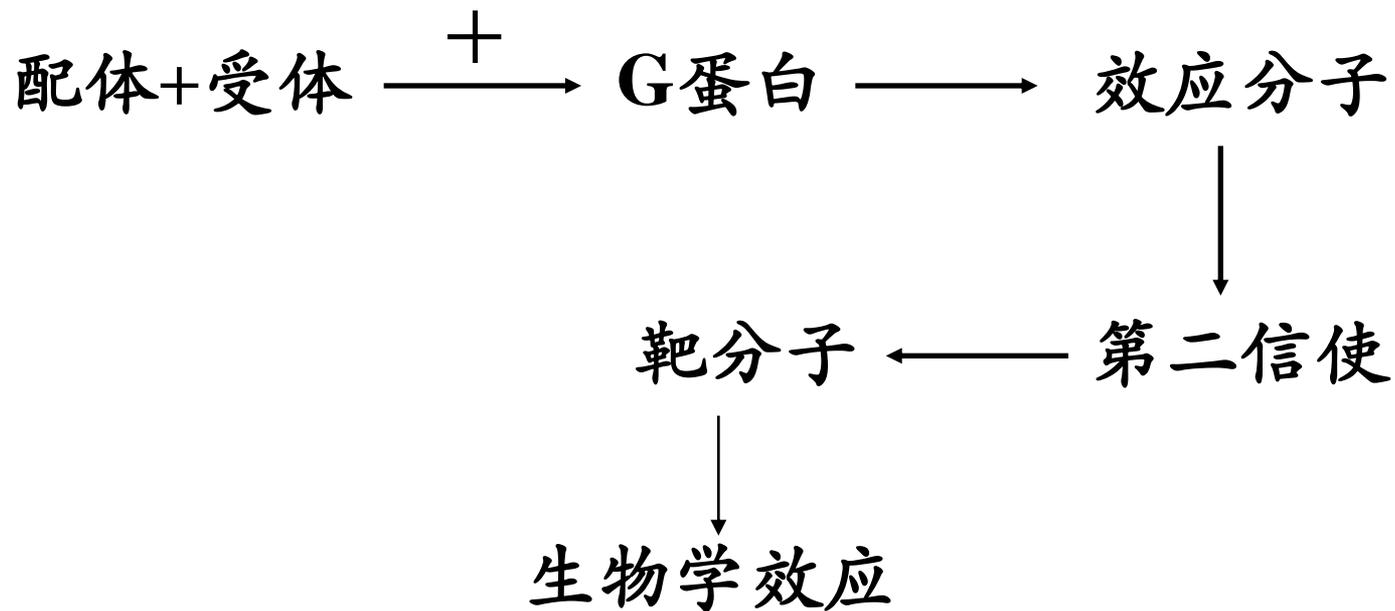
二) G蛋白偶联受体

- **G蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCRs)** 得名于这类受体的细胞内部分总是与异源三聚体**G蛋白**结合, 受体信号转导的第一步反应都是活化**G蛋白**。
- **鸟苷酸结合蛋白 (guanine nucleotide binding protein, G protein)** 简称**G蛋白**, 是一类能和**GTP**或**GDP**相结合、位于细胞膜胞浆面的蛋白, 在各种细胞信号转导途径中可转导信号给不同的效应蛋白。
- **G蛋白偶联受体通过G蛋白与各种下游效应分子, 如离子通道、腺苷酸环化酶、PLC联系, 调节各种细胞功能。**

GPCR是七跨膜受体 (serpantine receptor)



❖ 信号转导途径的基本模式：



三) 酶偶联 (单跨膜) 受体

- ❖ 酶偶联受体指那些自身具有酶活性, 或者自身没有酶活性, 但与酶分子结合存在的一类受体。
- ❖ 这些受体大多为只有1个跨膜区段的糖蛋白, 亦称为单跨膜受体。
- ❖ 酶偶联受体大部分是生长因子和细胞因子的受体, 它们所介导的信号转导通路主要是调节蛋白质的功能和表达水平、调节细胞增殖和分化。

常见的酶偶联受体

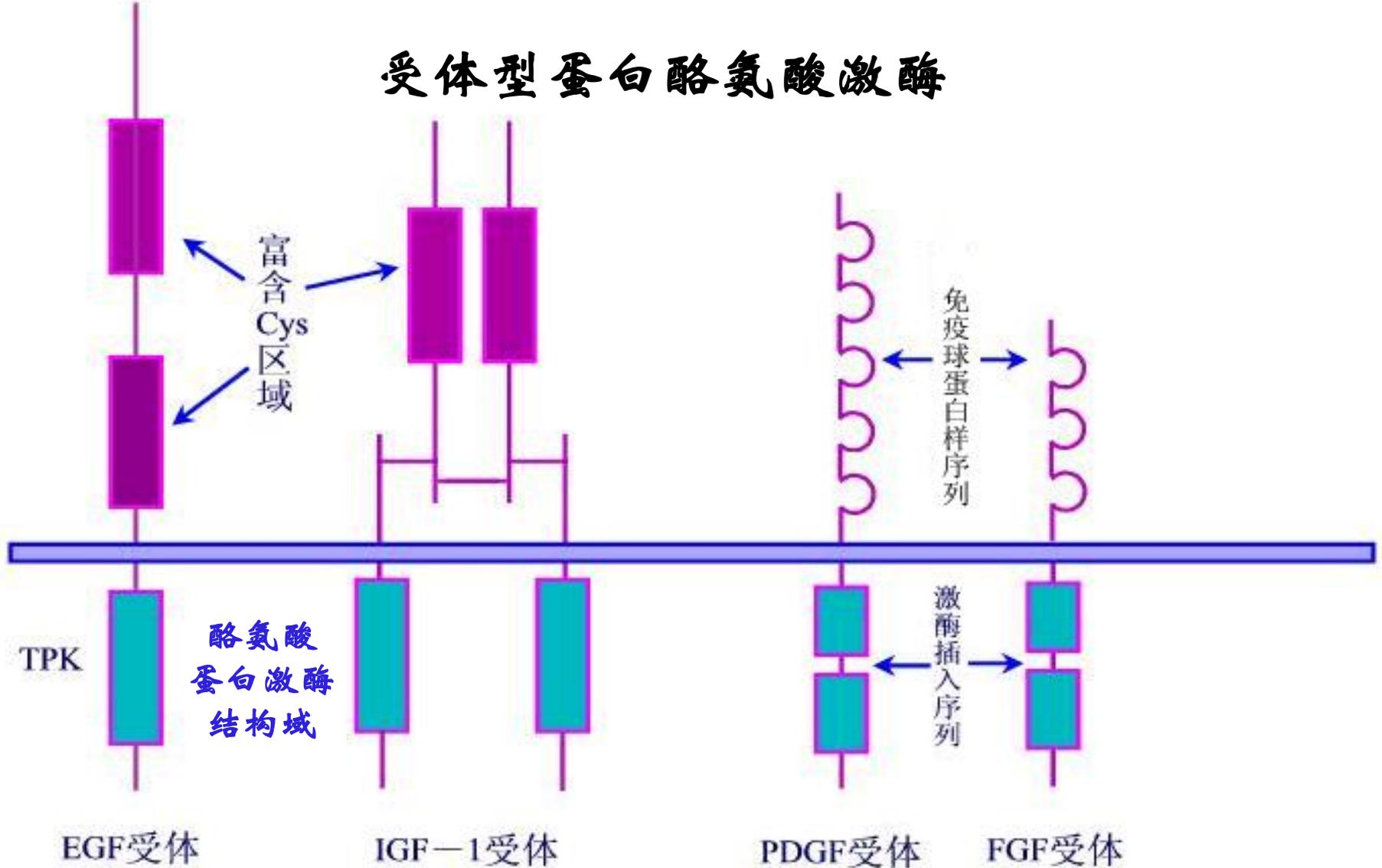
- ◆ 受体型蛋白酪氨酸激酶
(receptors tyrosine kinases, RTKs)
- ◆ 蛋白酪氨酸激酶偶联受体
(tyrosine kinase-coupled receptors, TKCRs)
- ◆ 受体型蛋白酪氨酸磷酸酶
(receptors tyrosine phosphatases, RTPs)
- ◆ 受体型蛋白丝/苏氨酸激酶
(receptors serine/threonine kinase, RSTK)
- ◆ 受体型鸟苷酸环化酶
(receptors guanylate cyclases, RGCs)

❖ 酶偶联受体种类繁多，但是以具有蛋白酪氨酸激酶(PTK)活性和与PTK偶联的受体居多。

受体型蛋白酪氨酸激酶

与配体结合后具有酪氨酸蛋白激酶活性，如胰岛素受体(insulin growth factor receptor, IGF-R), 表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGF-R)。

受体型蛋白酪氨酸激酶



EGF:表皮生长因子

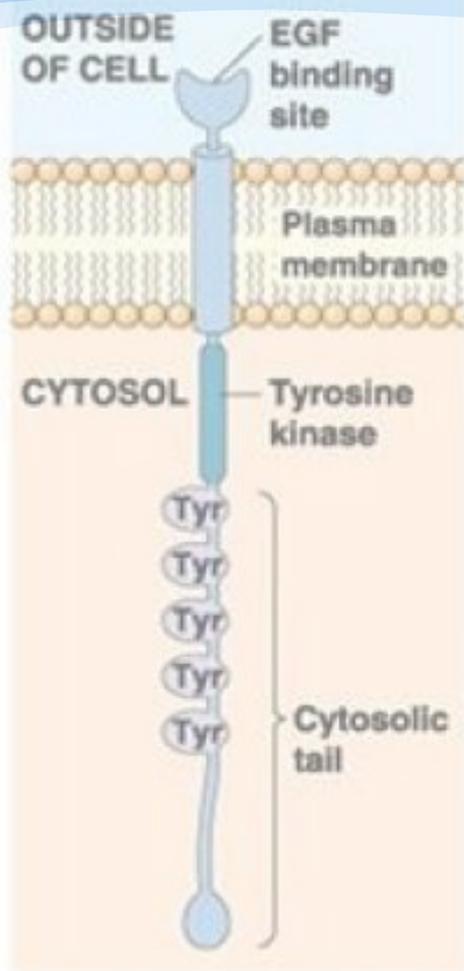
IGF-1:胰岛素样生长因子

PDGF:血小板衍生生长因子

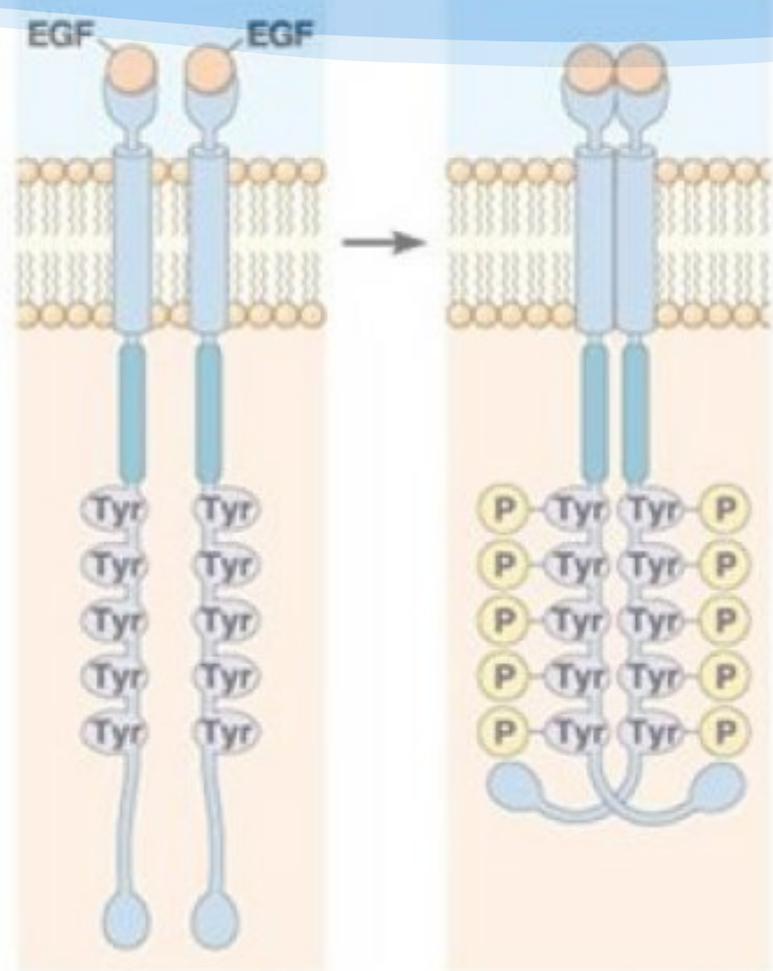
FGF:成纤维细胞生长因子

自身磷酸化(autophosphorylation)

当配体与单跨膜受体结合后，受体大多数发生二聚化，二聚体的酪氨酸蛋白激酶被激活，彼此使对方的某些酪氨酸残基磷酸化，这一过程称为自身磷酸化。



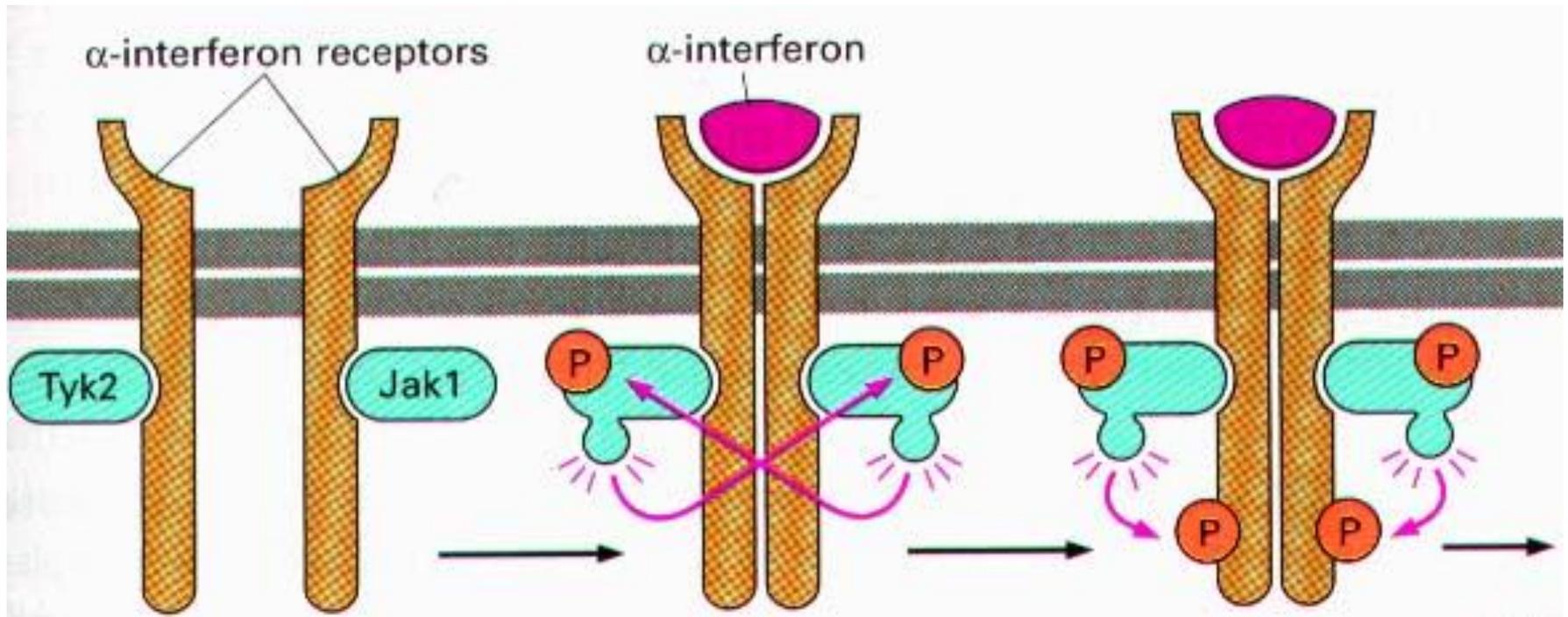
(a) Structure of the epidermal growth factor (EGF) receptor



(b) Activation of the EGF receptor

蛋白酪氨酸激酶偶联受体

受体与配体结合后，可与酪氨酸蛋白激酶偶联而表现出酶活性，如生长激素受体、干扰素受体。



二、调节性的GTP水解酶

调节性**GTP**
水解酶超家族

异源三聚体G蛋白

G α G β,γ

G i, α

G s, α

G q, α

小G蛋白Ras超家族

Ras/Rap

Rho/Rac

Rab, Ran

Arf

蛋白质合成中的

起始因子

延伸因子

终止因子

- ❖ 鸟苷酸结合蛋白 (guanine nucleotide binding protein, G protein) 简称G蛋白, G蛋白结合的核苷酸为GTP时为活化形式, 作用于下游分子使相应信号途径开放; 当结合的GTP水解为GDP时则回到非活化状态, 使信号途径关闭。

1. 异源三聚体G蛋白直接介导受体信号转换

具有多个
功能位点

与受体结合并受其活化调节的部位
 $\beta\gamma$ 亚基结合部位
GDP/GTP结合部位
与下游效应分子相互作用部位

α 亚基
(G_α)

α 亚基具有GTP酶活性

$\beta\gamma$ 亚基
($G_{\beta\gamma}$)

主要作用是与 α 亚基形成复合体并定位于质膜内侧；
在哺乳细胞， $\beta\gamma$ 亚基也可直接调节某些效应蛋白。

信息传递过程中的G蛋白

G蛋白的类型	α 亚基	功能
G_s	α_s	激活腺苷酸环化酶
G_i	α_i	抑制腺苷酸环化酶
G_p	α_p	激活磷脂酰肌醇的特异磷脂酶C
G_o^*	α_o	大脑中主要的G蛋白,可调节离子通道
G_T^{**}	α_T	激活视觉

*o表示另一种(other) **T: 传导素 (transductin)

G蛋白的活化启动信号转导

❖ 信号转导途径的基本模式：

- ① 配体与受体结合；
- ② 受体激活G蛋白；
- ③ G蛋白激活或抑制效应分子；
- ④ 效应分子改变第二信使的含量与分布；
- ⑤ 第二信使作用于相应的靶分子，使之构象改变，从而改变细胞的代谢过程及基因表达等。

□ GPCR受体信号转导的第一步反应都是活化G蛋白。

2. Ras超家族成员是重要的信号转导分子

- ❖ 低分子量G蛋白 (21kD)，它们在多种细胞信号转导途径中亦具有开关作用。
- ❖ Ras是第一个被发现的小G蛋白，因此这类蛋白质被称为Ras家族，因为它们均由一个GTP酶结构域构成，故又称Ras样GTP酶。

❖ 在细胞中还存在着一些调节因子，专门控制小G蛋白活性：

• **增强其活性的因子：**

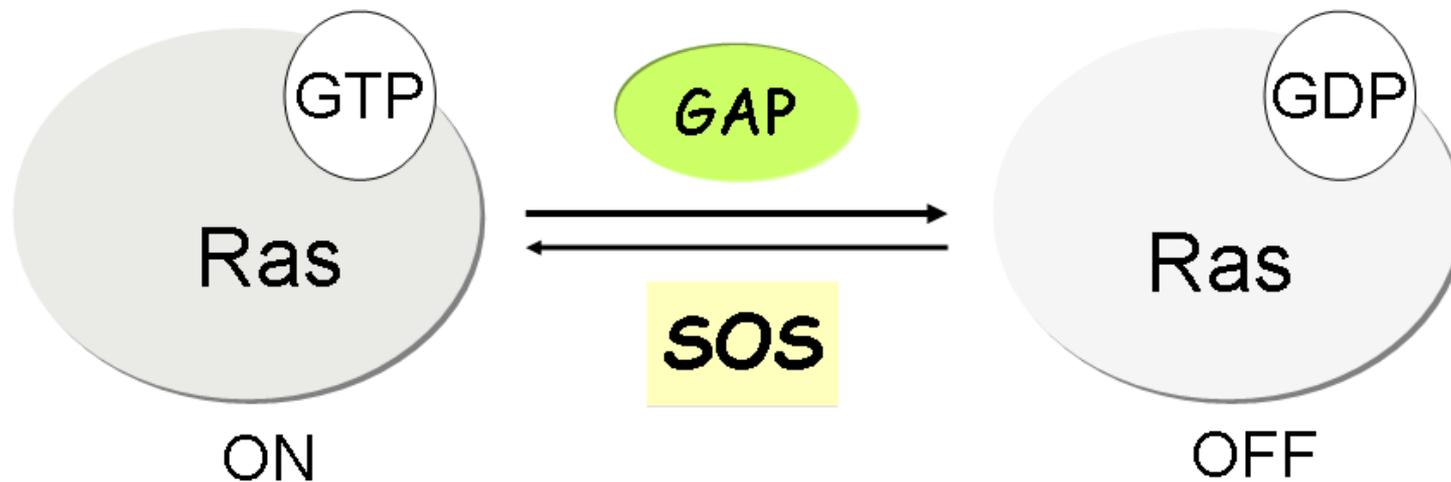
鸟苷酸交换因子 (guanine nucleotide exchange factor, GEF)

鸟苷酸释放蛋白 (guanine nucleotide release protein, GNRP)

• **降低其活性的因子：**

鸟苷酸解离抑制因子 (guanine nucleotide dissociation inhibitor, GDI)

GTP酶激活蛋白 (GAP)



GAP

GTPase activating protein,
GTPase 激活蛋白

SOS

Guanidine exchange factor
鸟苷酸交换因子 (GEF) 的一种

三、蛋白激酶与蛋白磷酸酶

- ❖ 蛋白激酶 (protein kinase) 与蛋白磷酸酶 (protein phosphatase) 催化蛋白质的可逆性磷酸化修饰。
- ❖ 磷酸化修饰可能提高酶分子的活性，也可能降低其活性，取决于酶的构象变化是否有利于酶的作用。

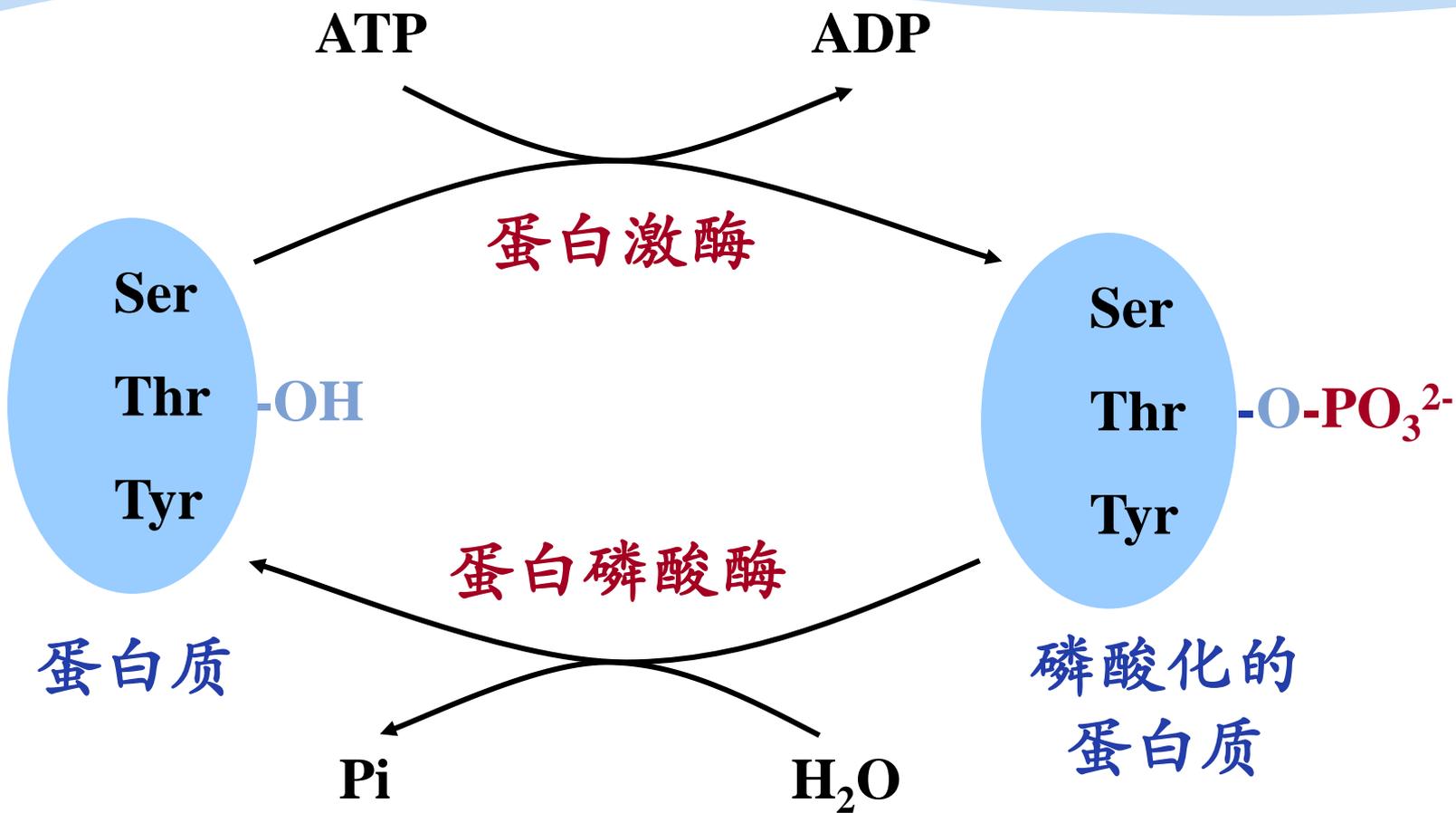
蛋白激酶是催化ATP γ -磷酸基转移至靶蛋白的特定氨基酸残基上的一大类酶。

蛋白激酶的分类

激酶	磷酸基团的受体
蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶	丝氨酸/苏氨酸羟基
蛋白酪氨酸激酶	酪氨酸的酚羟基
蛋白组/赖/精氨酸激酶	咪唑环、胍基、 ϵ -氨基
蛋白半胱氨酸激酶	巯基
蛋白天冬氨酸/谷氨酸激酶	酰基

蛋白磷酸酶衰减蛋白激酶信号

- ❖ 蛋白磷酸酶(protein phosphatase)催化磷酸化的蛋白分子发生去磷酸化，与蛋白激酶共同构成了蛋白质活性的开关系统。
- ❖ 无论蛋白激酶对于其下游分子的作用是正调节还是负调节，蛋白磷酸酶都将对蛋白激酶所引起的变化产生衰减信号。



1. 蛋白丝/苏氨酸激酶

细胞内许多重要的蛋白丝/苏氨酸激酶是细胞内小分子第二信使的靶蛋白分子。这些蛋白激酶被活化后可以直接或间接地作用于细胞内的转录调节因子，是连接细胞信号转导与基因表达调控的重要开关。

蛋白激酶A

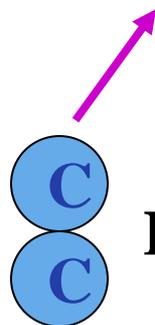
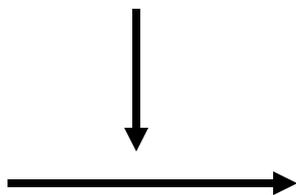
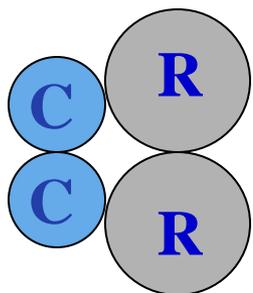
- ❖ cAMP作用于cAMP依赖性蛋白激酶（cAMP-dependent protein kinase, cAPK），即蛋白激酶A（protein kinase A, PKA）。
- ❖ PKA活化后，可使多种蛋白质底物的丝氨酸或苏氨酸残基发生磷酸化，改变其活性状态，底物分子包括一些糖、脂代谢相关的酶类、离子通道和某些转录因子。

细胞膜

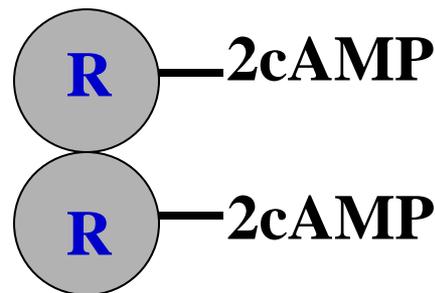


蛋白磷酸化 → 代谢调节

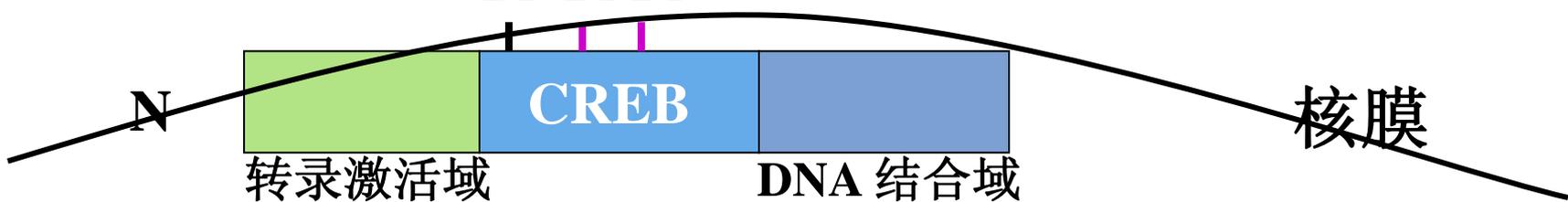
ATP → cAMP



PKA



Pi Pi Pi



CRE (cAMP response element)



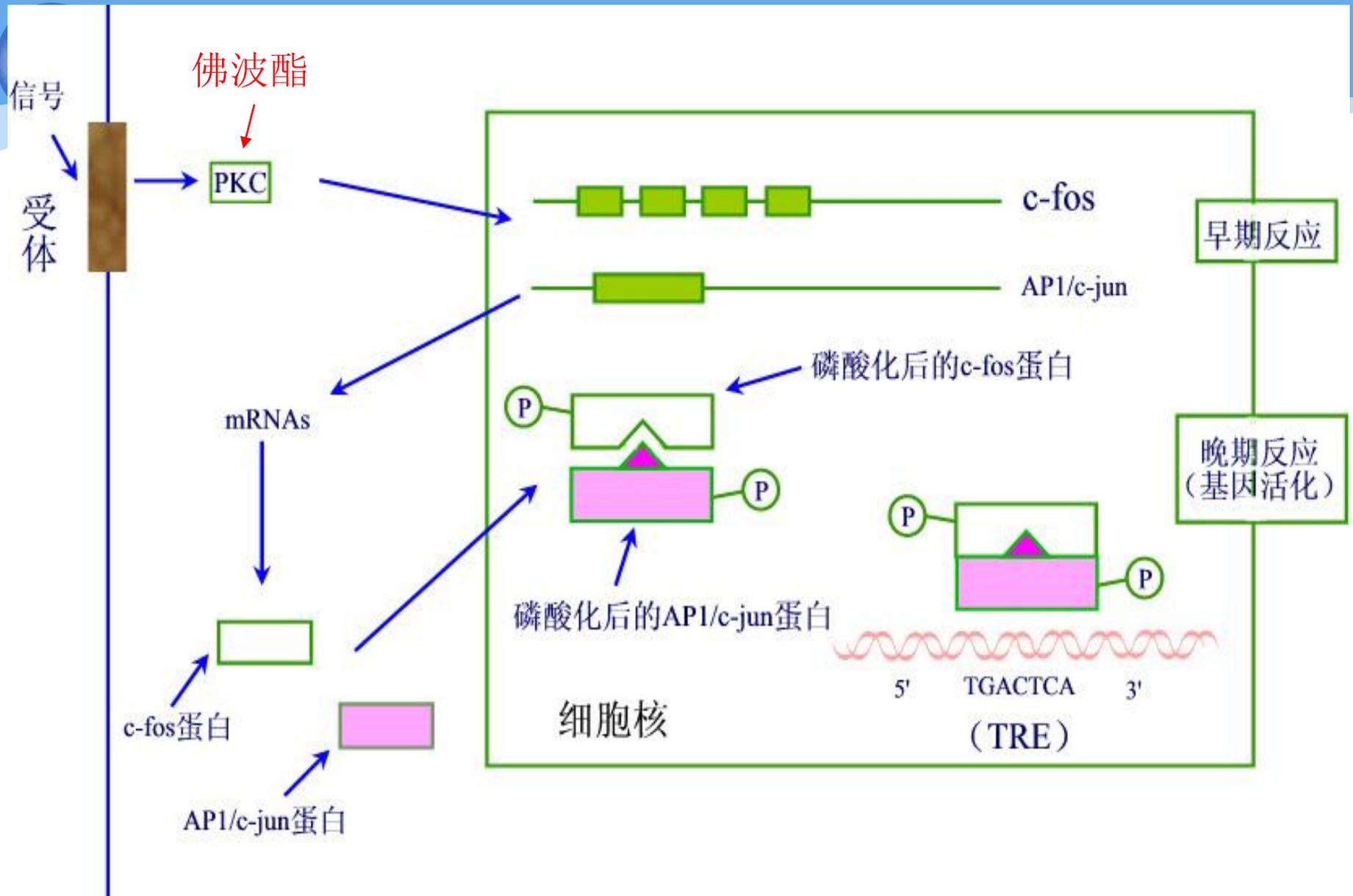
蛋白激酶B

- ❖ 蛋白激酶B（protein kinase B, PKB）也是一类丝/苏氨酸蛋白激酶，其激酶活性区序列与PKA（68%）和PKC（73%）高度同源。
- ❖ 由于PKB分子又与T细胞淋巴瘤中的逆转录病毒癌基因*v-akt*编码的蛋白Akt同源，又被称为Akt。

蛋白激酶C

- ❖ 蛋白激酶C (protein kinase C, PKC), 属于丝/苏氨酸蛋白激酶, 广泛参与细胞的各项生理活动。
- ❖ PKC作用的底物包括质膜受体、膜蛋白、多种酶和转录因子等, 参与多种生理功能的调节。
- ❖ 目前发现的PKC同工酶有12种以上, 不同的同工酶有不同的酶学特性、特异的组织分布和亚细胞定位, 对辅助激活剂的依赖性亦不同。

蛋白激酶C诱导基因活化



2. 蛋白酪氨酸激酶

❖ 蛋白酪氨酸激酶 (Protein Tyrosine kinase, PTK) 催化蛋白质分子中的酪氨酸残基磷酸化。

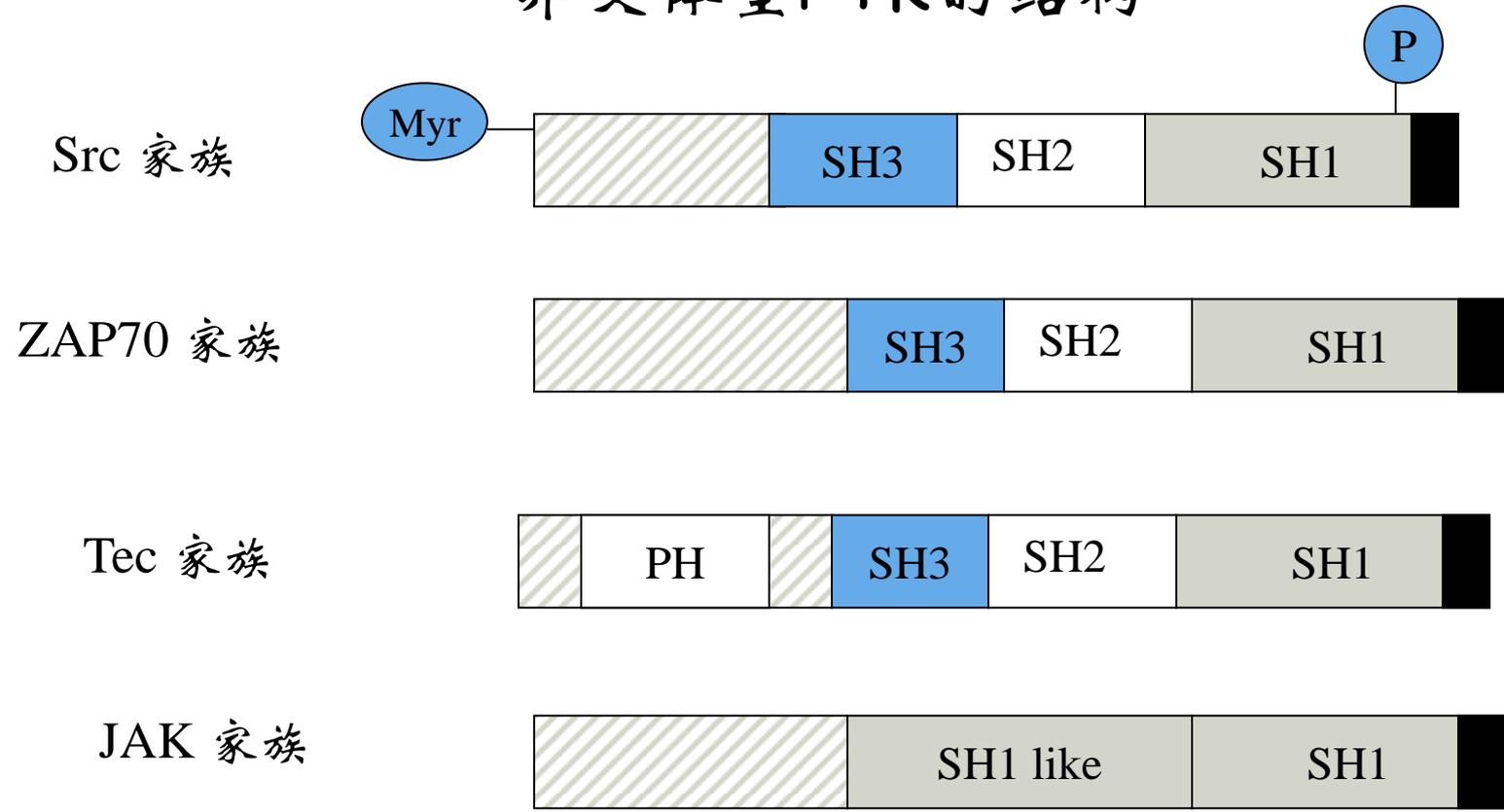
受体型PTK：胞内部分含有PTK的催化结构域，许多生长因子类受体属于PTK；

非受体型PTK：主要作用是作为受体和效应分子之间的信号转导分子；

核内PTK：细胞核内存在的PTK。

Src家族/ZAP70家族/Tec家族/JAK家族属于非受体型PTK

非受体型PTK的结构



- 酪氨酸蛋白激酶功能区（又称SH₁, Src homology 1 domain, 与Src的酪氨酸蛋白激酶区同源）位于C末端，包括ATP结合和底物结合两个功能区。