

细胞信号转导的分子机制 -2

张百芳

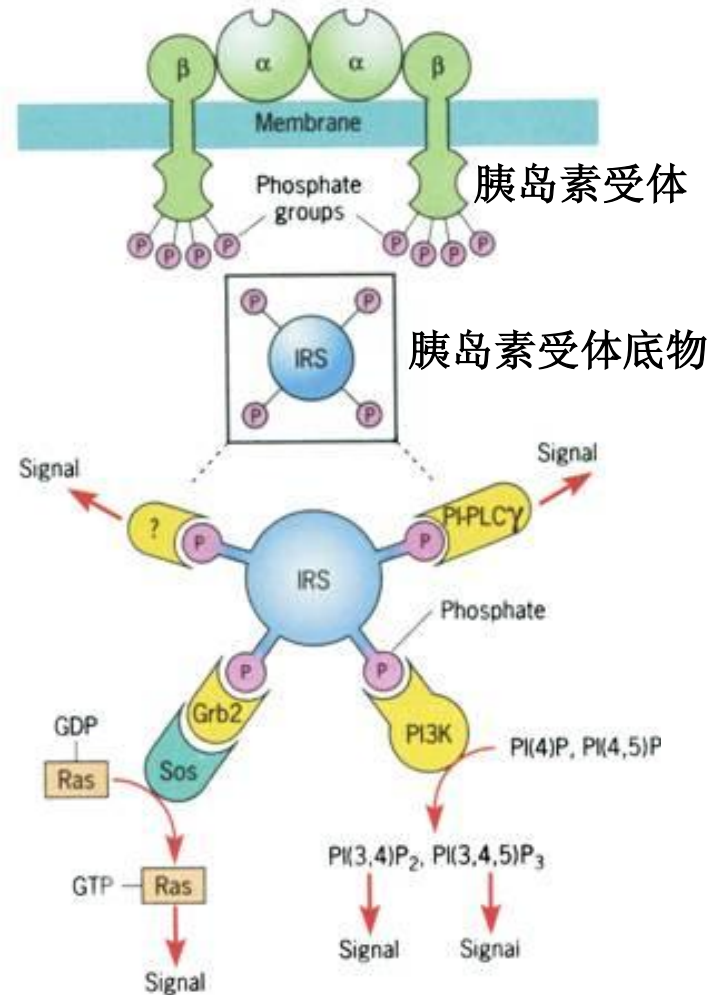
四、细胞信号转导通路的结构基础是蛋白质复合物

- ❖ 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

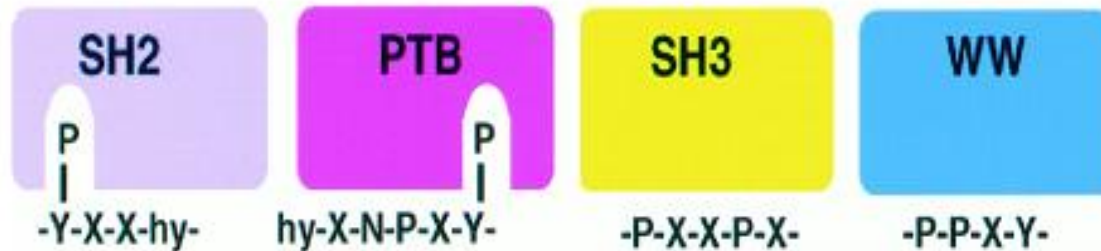
- 信号转导通路的形成要求信号转导分子之间可特异性地相互识别和结合，即蛋白质-蛋白质相互作用，这是由信号转导分子中存在的一些特殊结构域介导的。这些结构域被称为蛋白相互作用结构域（protein interaction domain）。

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

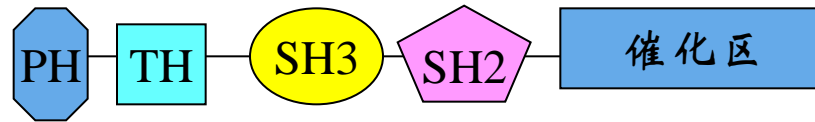
蛋白相互作用结构域	缩写	识别模体
Src homology 2	SH2	含磷酸化酪氨酸模体
Src homology 3	SH3	富含脯氨酸模体
pleckstrin homology	PH	磷脂衍生物
Protein tyrosine binding	PTB	含磷酸化酪氨酸模体
WW	WW	富含脯氨酸模体



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



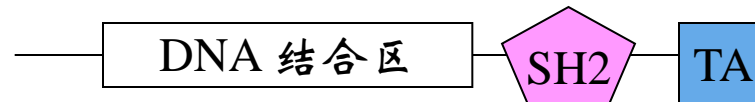
衔接蛋白

Grb2



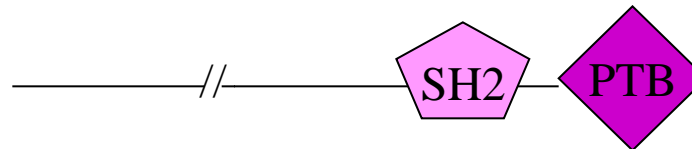
转录因子

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

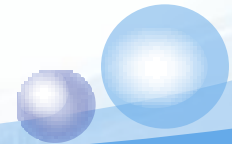
SH3

Abl, c-Cbl, NAP1, Sam68

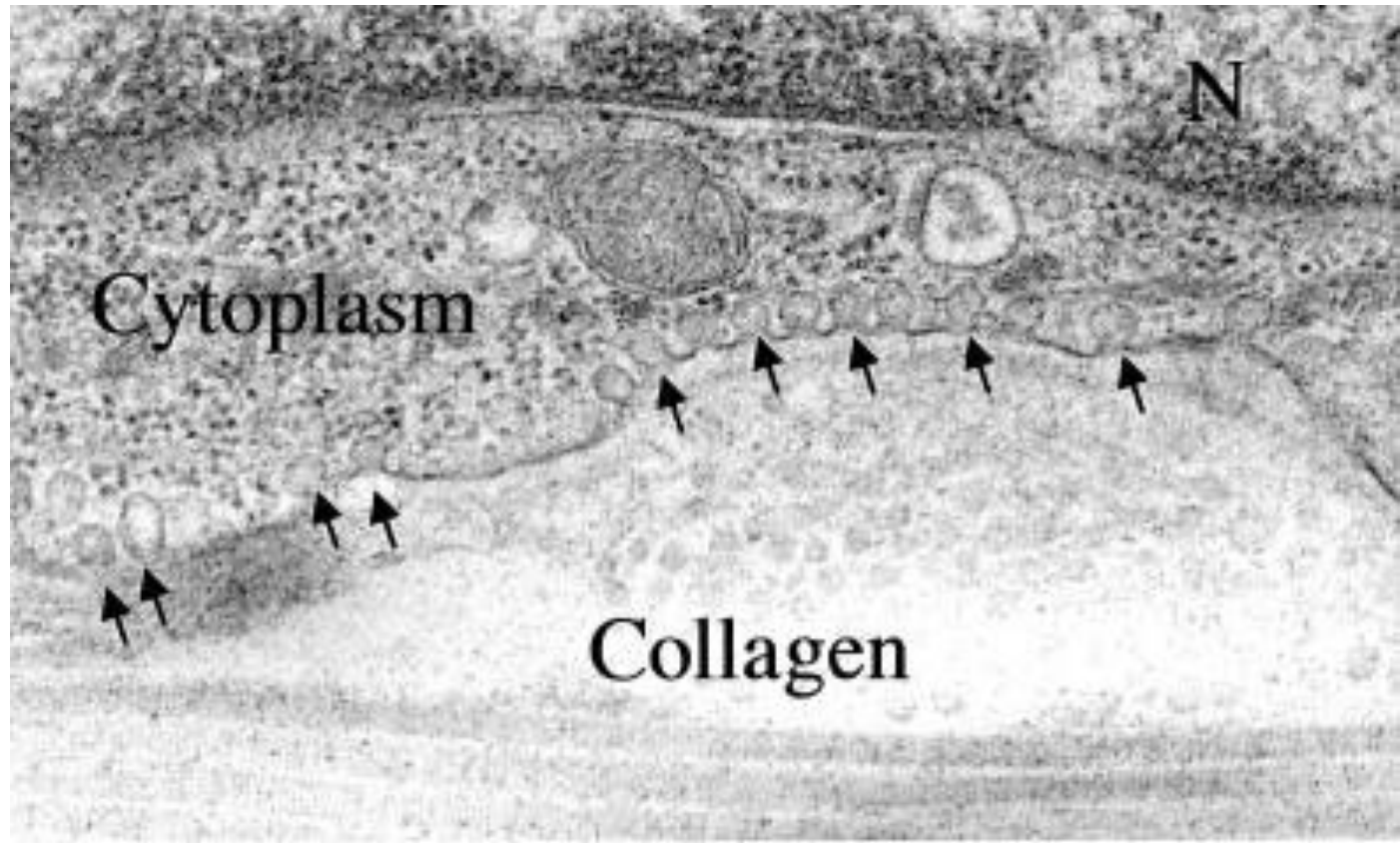
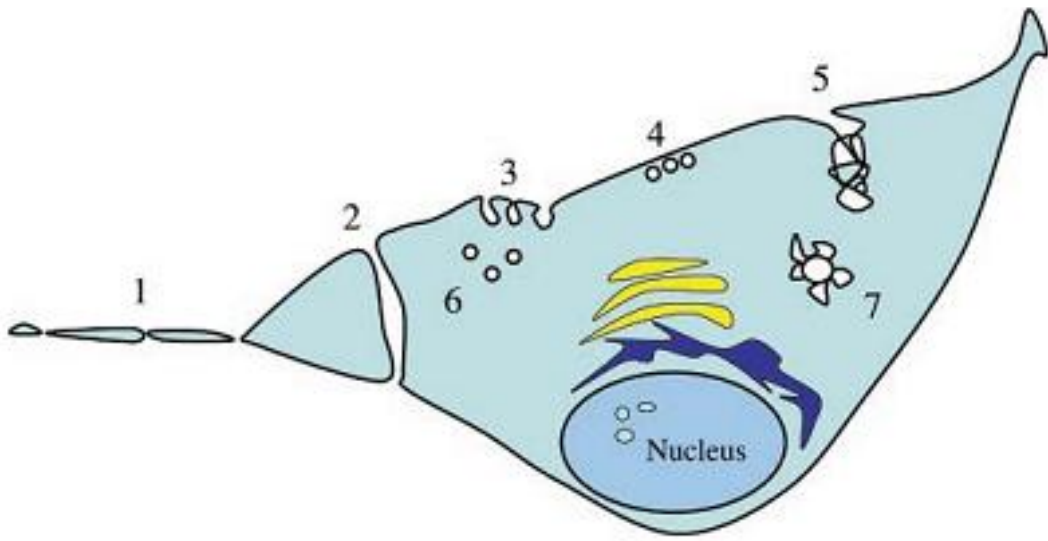
N

2. 支架蛋白保证特异和高效的信号转导

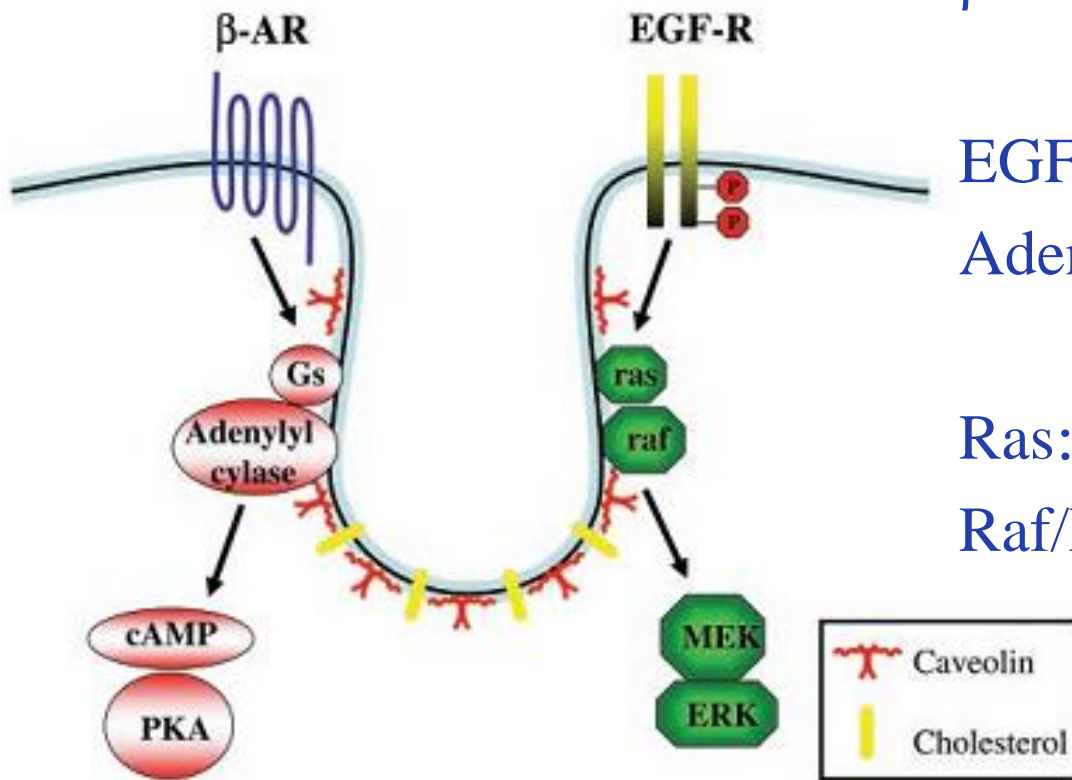
- ❖ 支架蛋白 (scaffolding proteins) 可同时结合很多位于同一信号转导通路中的转导分子。
- ❖ 信号转导分子组织在支架蛋白上的意义：
 - ① 保证相关信号转导分子容于一个隔离而稳定的信号转导通路内，避免与其他不需要的信号转导通路发生交叉反应，以维持信号转导通路的特异性；
 - ② 支架蛋白可以增强或抑制结合的信号转导分子的活性；
 - ③ 增加调控复杂性和多样性。



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

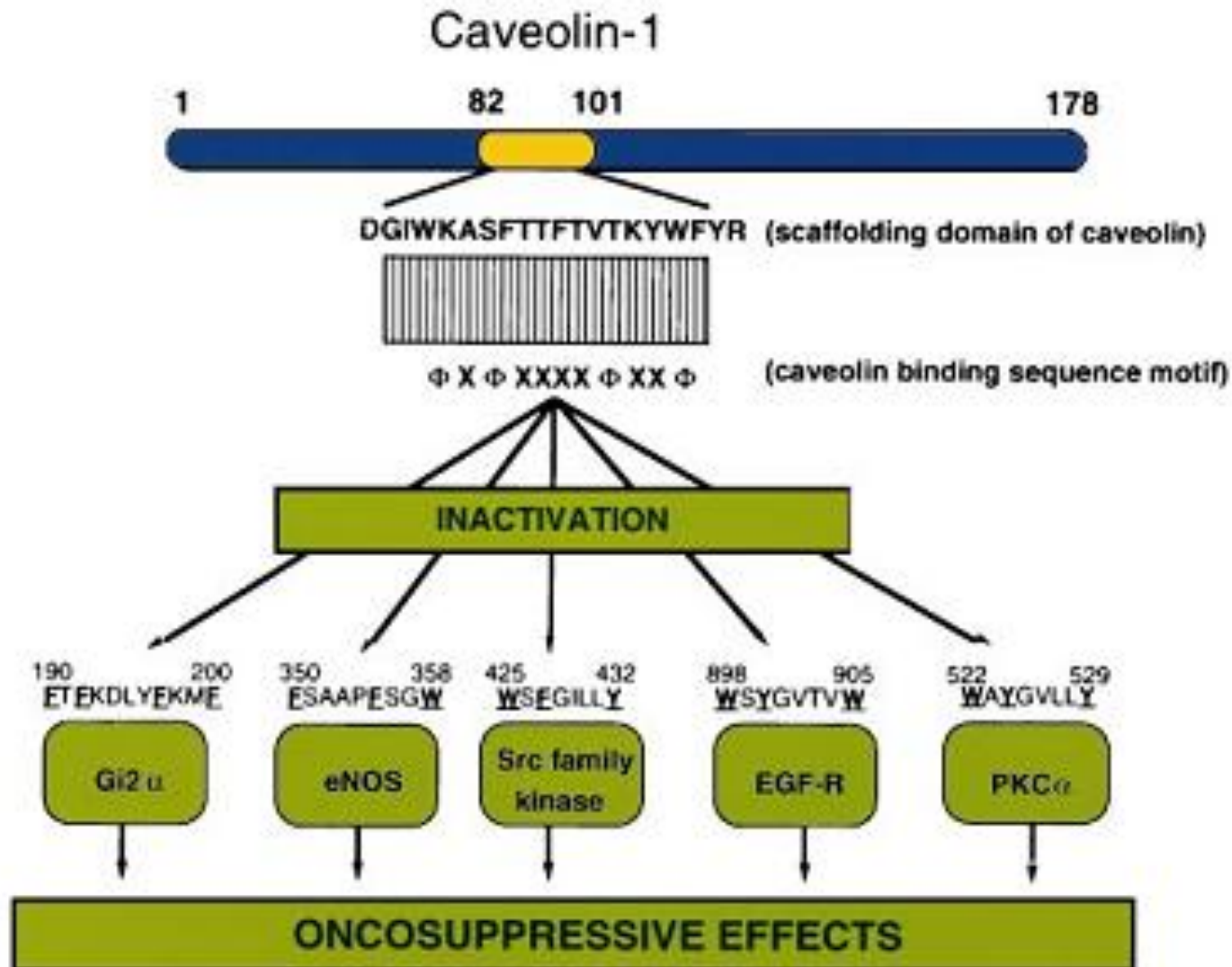
Adenylyl cyclase:

腺苷酸环化酶

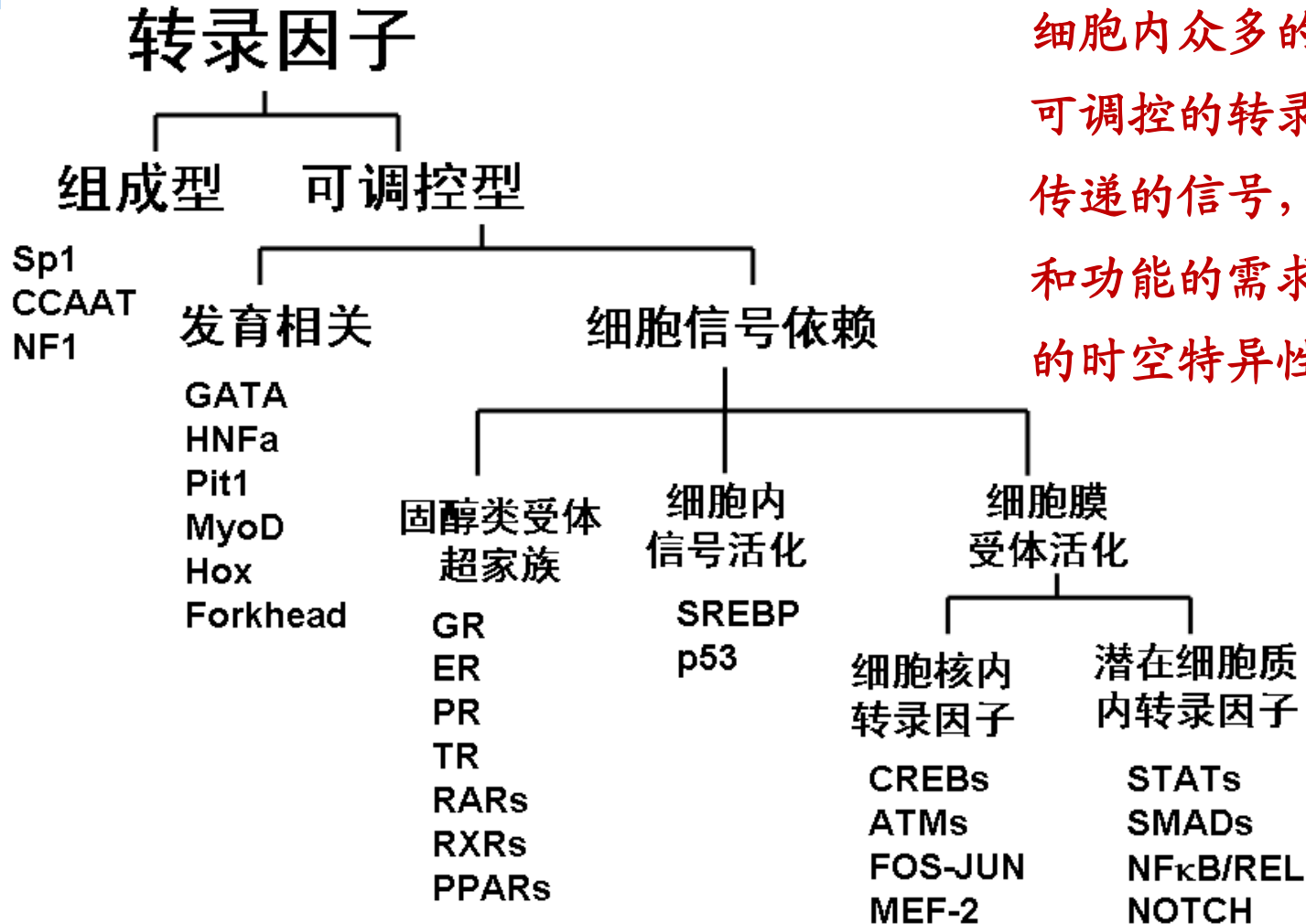
Ras: 小G蛋白

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



接受细胞信号诱导的转录因子



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

信号转导与基因表达调控

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。

细胞内存在复杂的控制基因表达的信号转导网络

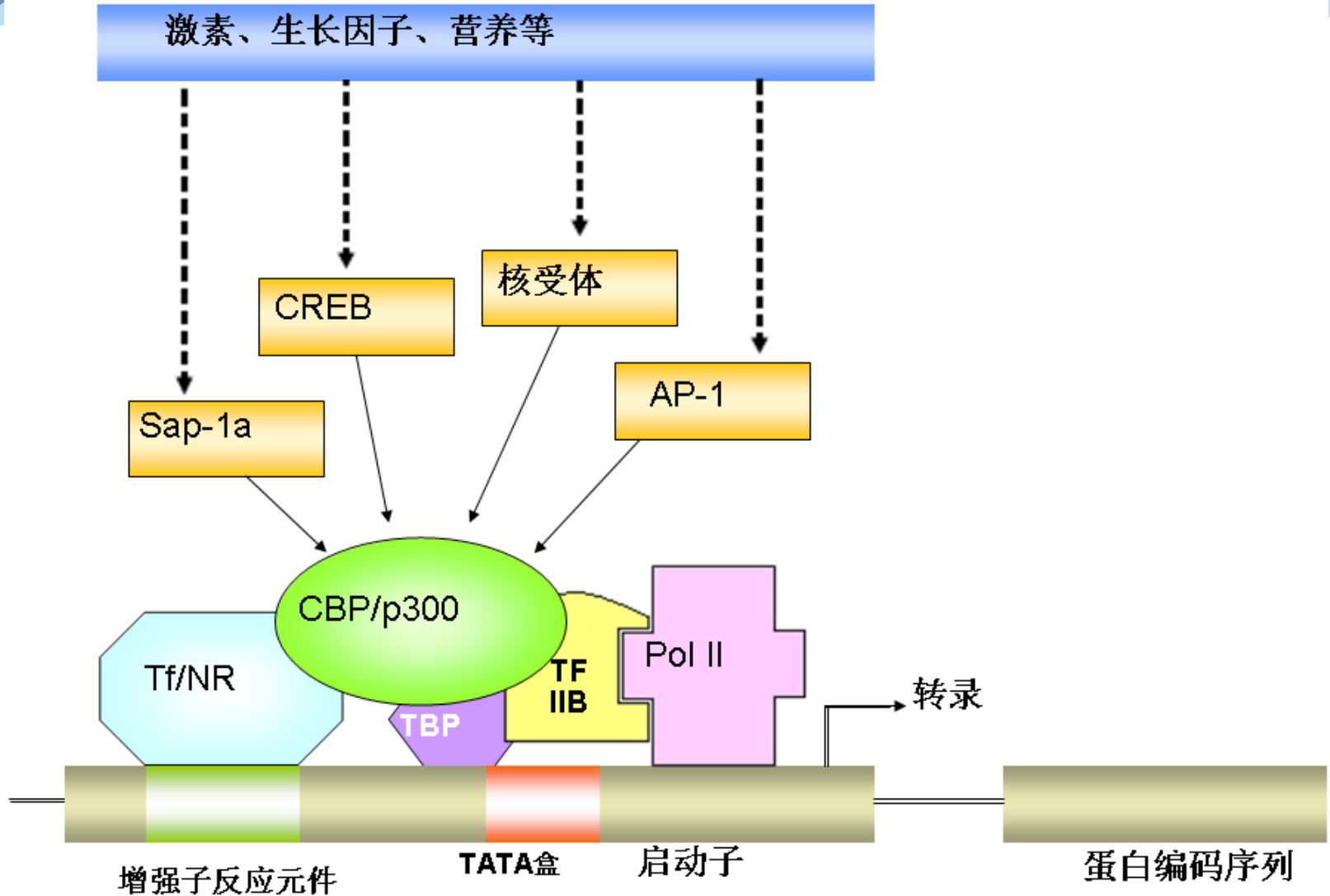
(一) 信号转导通路在转录水平调控基因表达

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

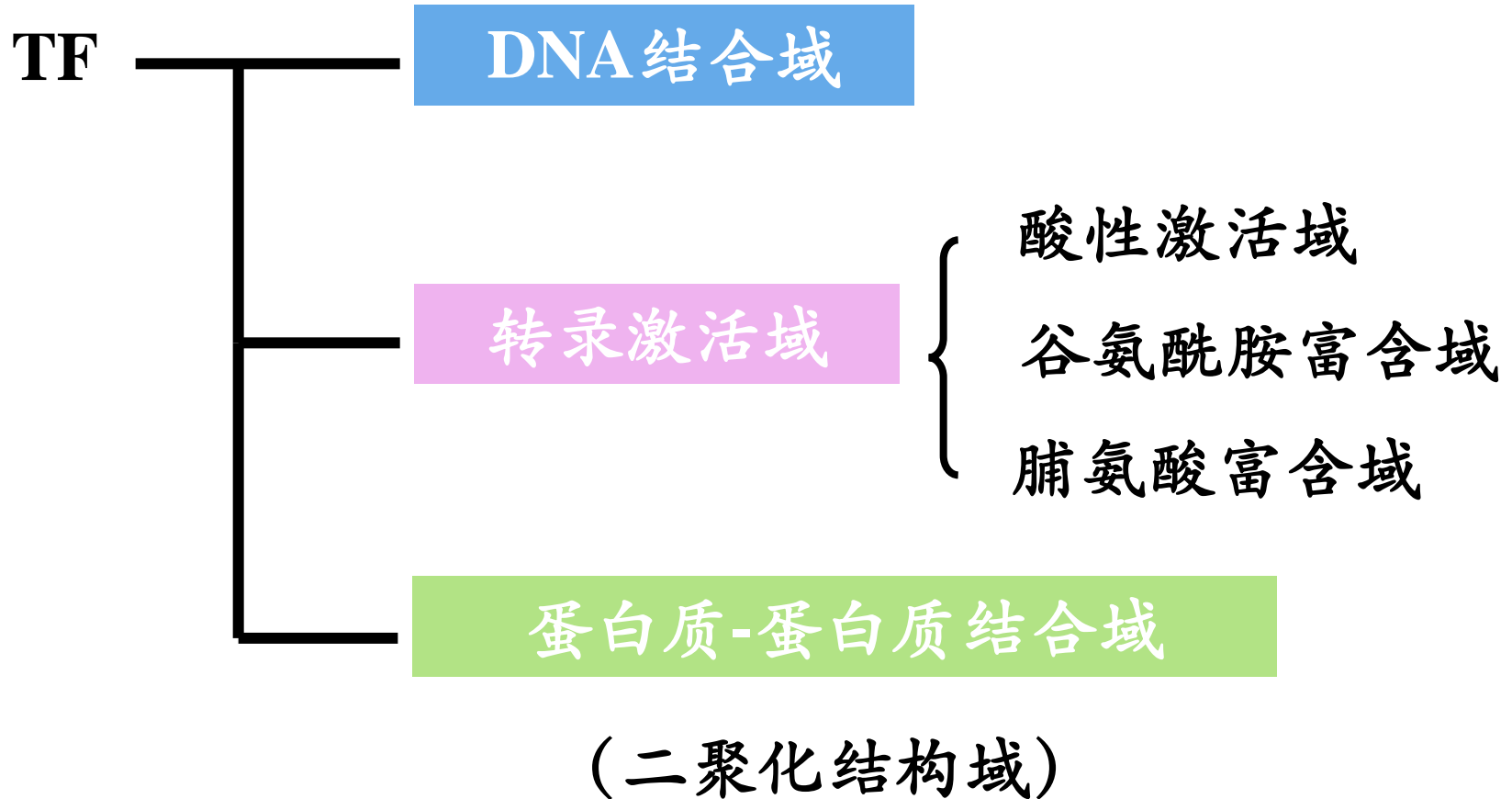
影响mRNA稳定性和翻译速度的各种RNA结合蛋白、miRNA、参加蛋白质生物合成全过程的多种蛋白分子及其复合体

影响转录共调节因子p300的信号通路



- * 不同的DNA元件组合可产生多种类型的转录调节方式；
- * 多种转录因子又可结合相同或不同的DNA元件；
- * 转录因子与DNA元件结合后，对转录激活过程所产生的效果各异，有正性调节或负性调节之分。

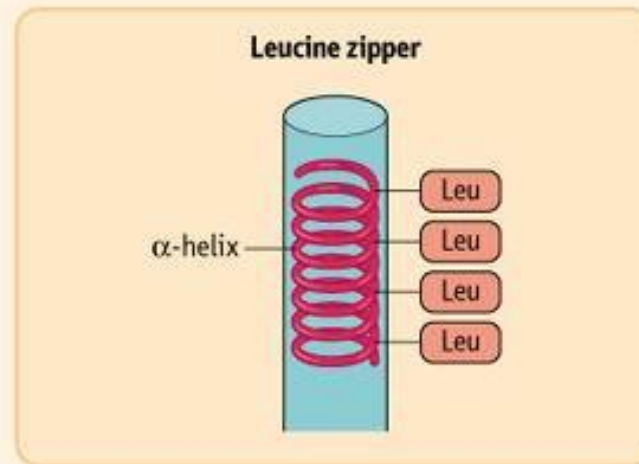
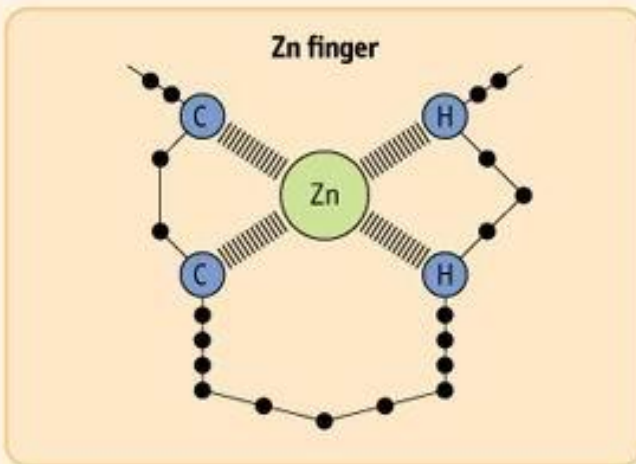
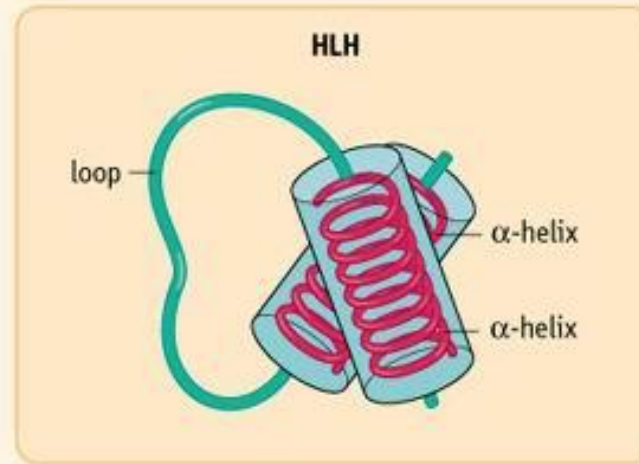
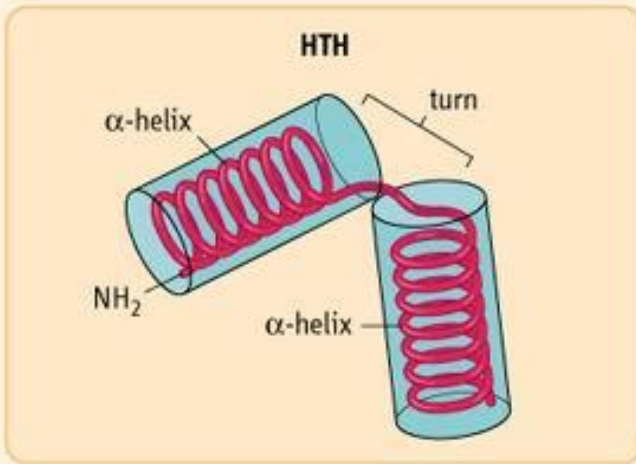
转录因子的基本结构



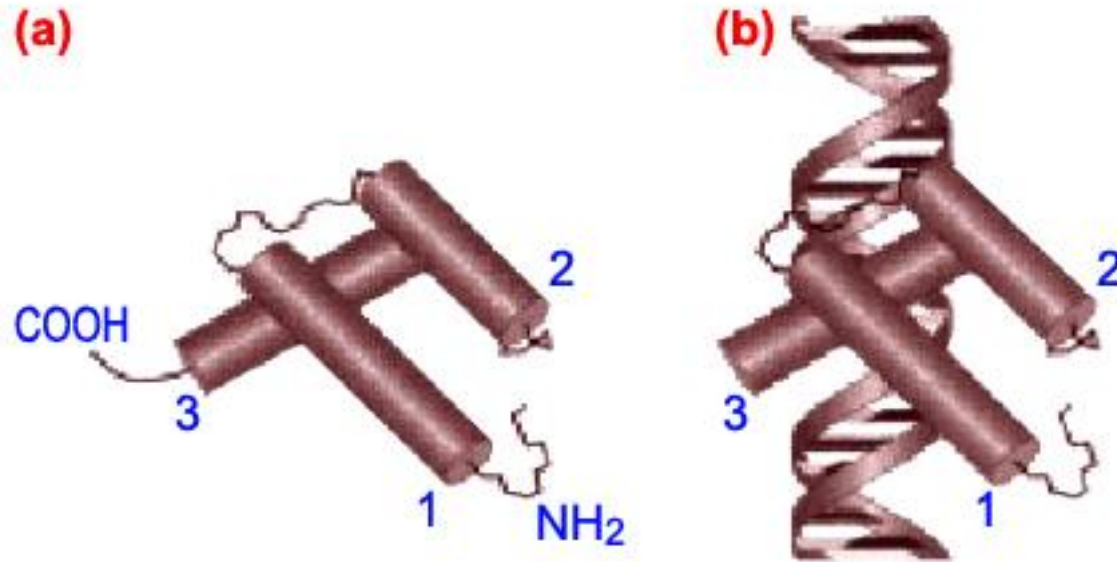
转录因子含有不同的DNA结合域

- ❖ 螺旋-转角-螺旋是转录因子中常见的DNA结合域
- ❖ 同源异型域结构与HTH结构域类似
- ❖ 锌指结构是一类含锌离子转录因子的DNA结合域
- ❖ 亮氨酸拉链结构域既可介导结合DNA又可介导蛋白质二聚体化
- ❖ 碱性螺旋-环-螺旋结构域也可同时介导结合DNA和蛋白质二聚体化

DNA binding motifs commonly found in transcription factors

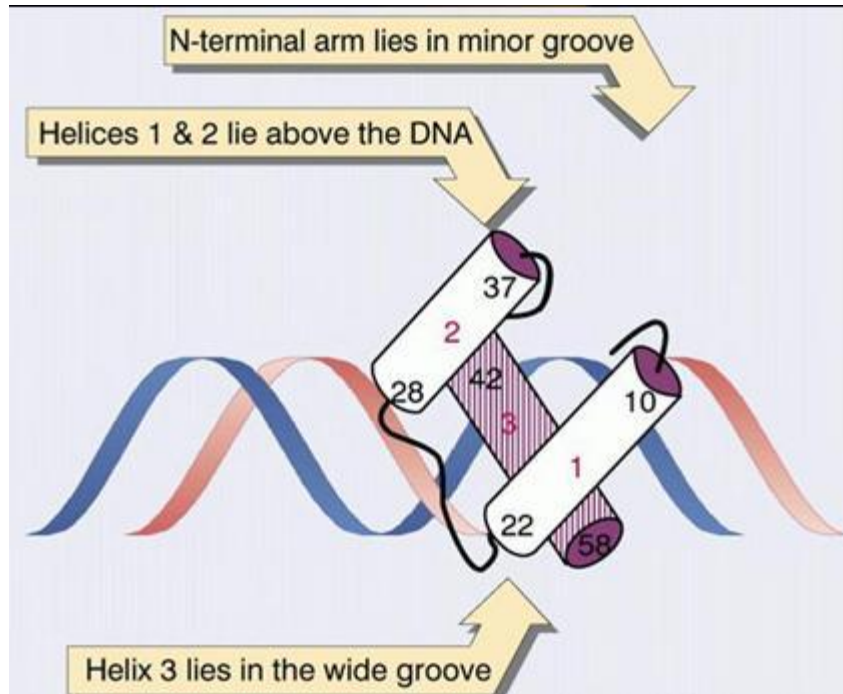


1.螺旋-转角-螺旋 (helix-turn-helix, HTH)



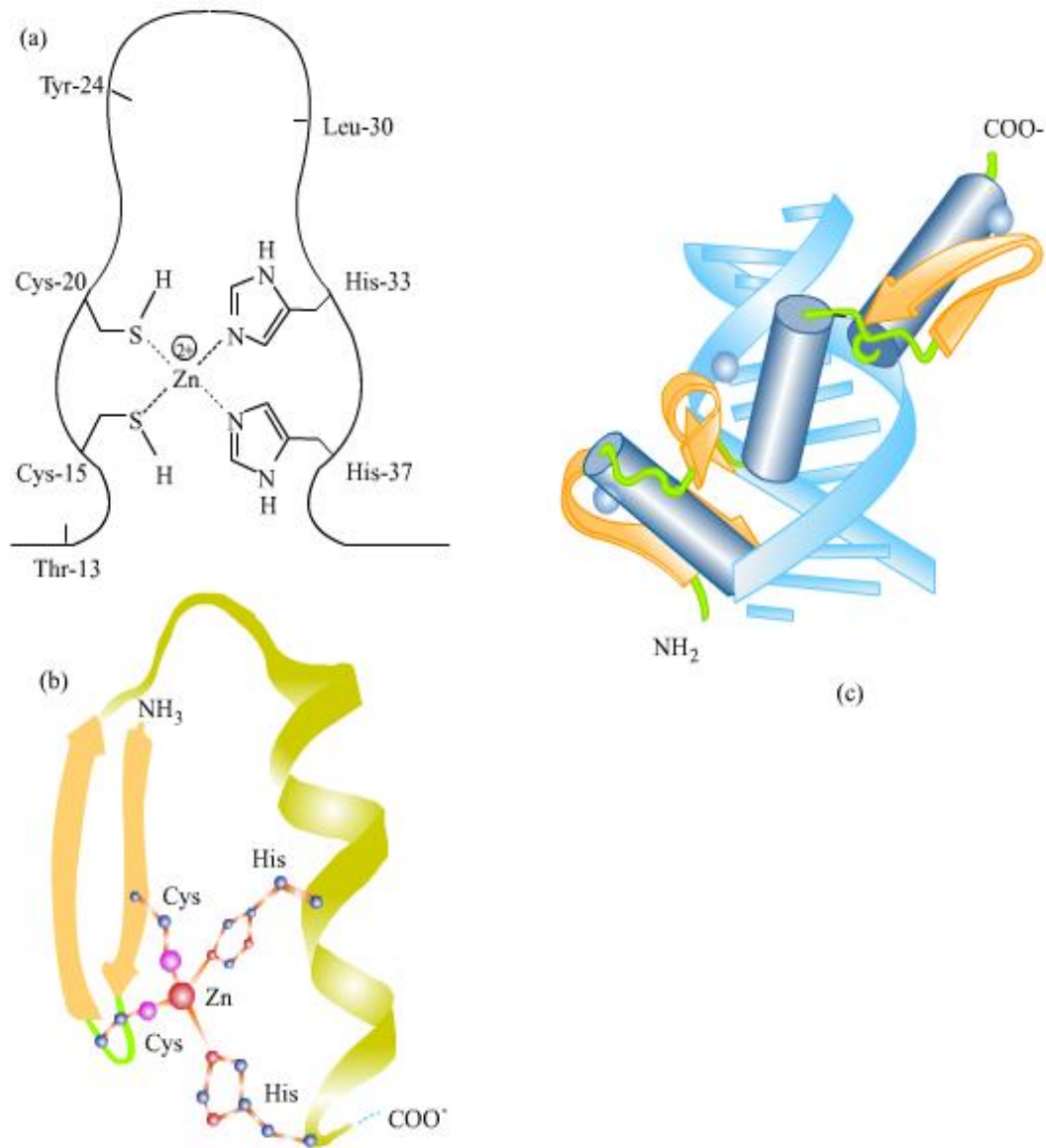
- ❖ HTH是由3个 α -螺旋（7~9氨基酸残基）经 β -转角连接而成。3个 α -螺旋通过侧链间的相互作用维持固定的角度。
- ❖ C末端的 α -螺旋（螺旋3）是识别螺旋，嵌入DNA大沟。

2.同源异型域 (homeodomain, HD)



螺旋1的N末端与DNA小沟的特异碱基相互作用，螺旋3与DNA大沟紧密接触。

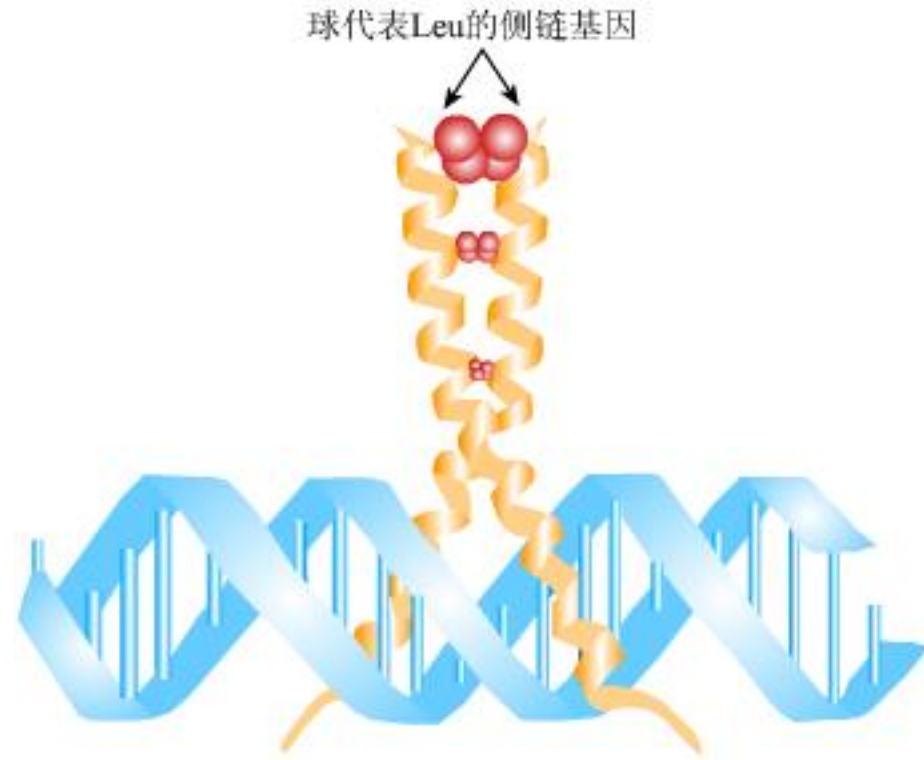
3. 锌指结构 (Zinc finger)



- 锌指结构是一类含锌的DNA结合蛋白质模体，由一个含有大约30个氨基酸的环和一个与环上的4个Cys或2个Cys和2个His配位的Zn²⁺构成 (a)
- 单个锌指的三维结构是由一个 α 螺旋和两个反向平行的 β 折叠组成 (b)
- 含锌指结构的转录因子通过 α 螺旋与DNA大沟接触来影响转录 (c)

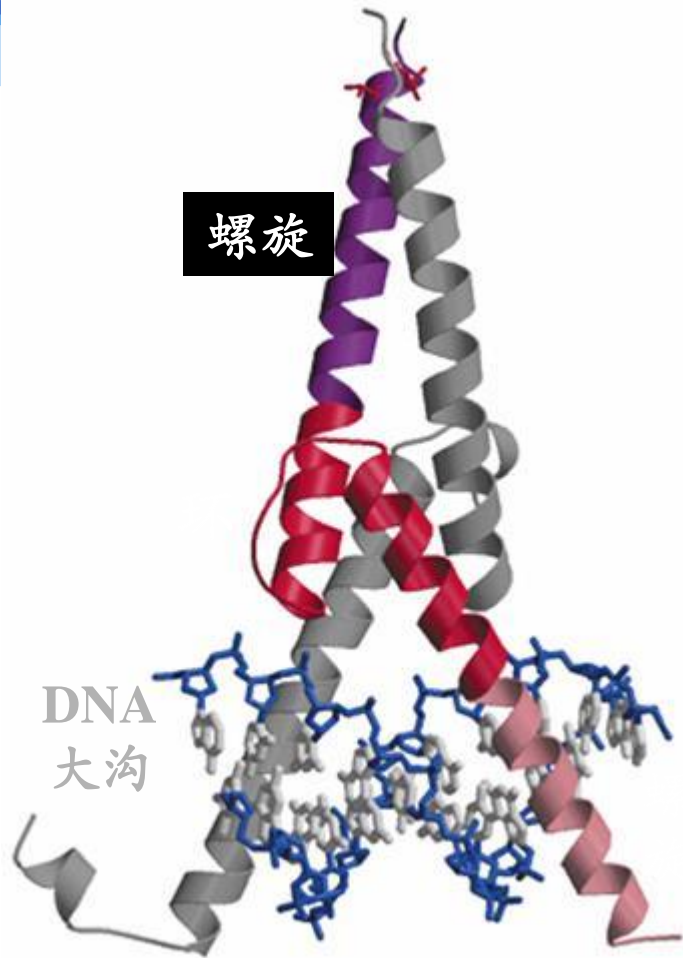
4.亮氨酸拉链 (leucine zipper)

- 含亮氨酸拉链的转录因子以二聚体的形式识别和结合DNA，象一个倒置的Y，包括疏水区和亲水区。
- 疏水区是两个相同 α -螺旋靠疏水相互作用彼此缠绕形成的二聚体区。螺旋中每隔6个氨基酸残基就出现一个亮氨酸残基，相邻 α -螺旋中的亮氨酸残基侧链都伸向对方，亮氨酸侧链象两手手指那样交叉锁住，提供了可将两个 α -螺旋结合在一起的疏水堆积相互作用。
- 亲水区为DNA结合域，是分开的两个 α -螺旋，螺旋中含有很多碱性氨基酸残基。



亮氨酸拉链二聚体结合DNA大沟

5.碱性螺旋-环-螺旋 (basic helix-loop-helix, bHLH)



bHLH 双体



- bHLH结构也可调节DNA结合及蛋白质二聚体化。
- 一个bHLH结构是由一个短的 α -螺旋通过一个环与另一个长的 α -螺旋组成。

转录因子含有不同的转录激活域

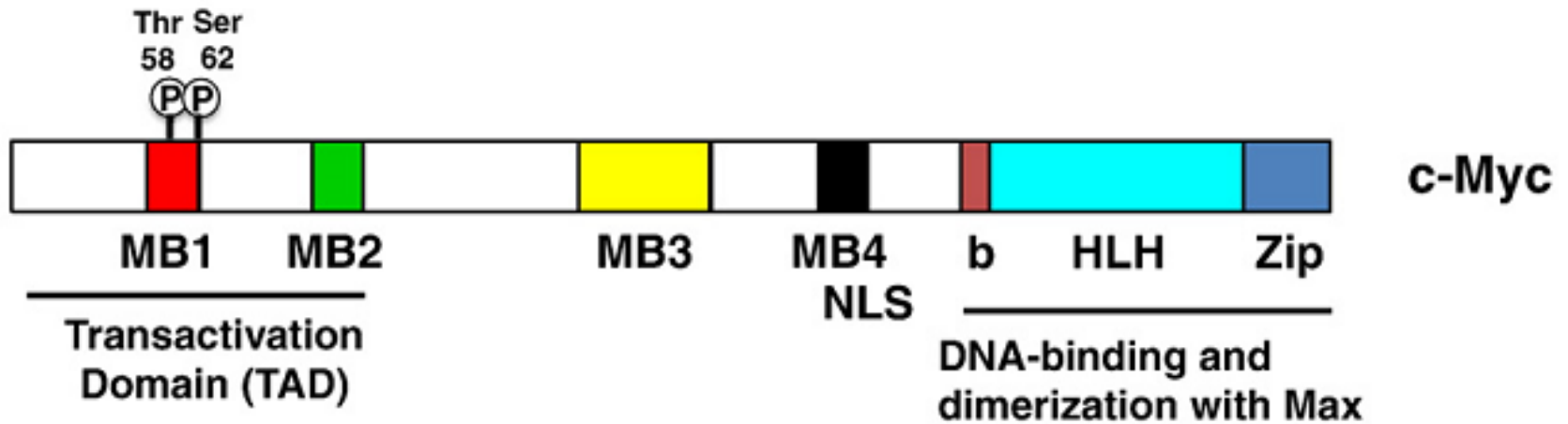
- ❖ 富含谷氨酰胺的转录激活域
- ❖ 富含脯氨酸的转录激活域
- ❖ 酸性氨基酸转录激活域



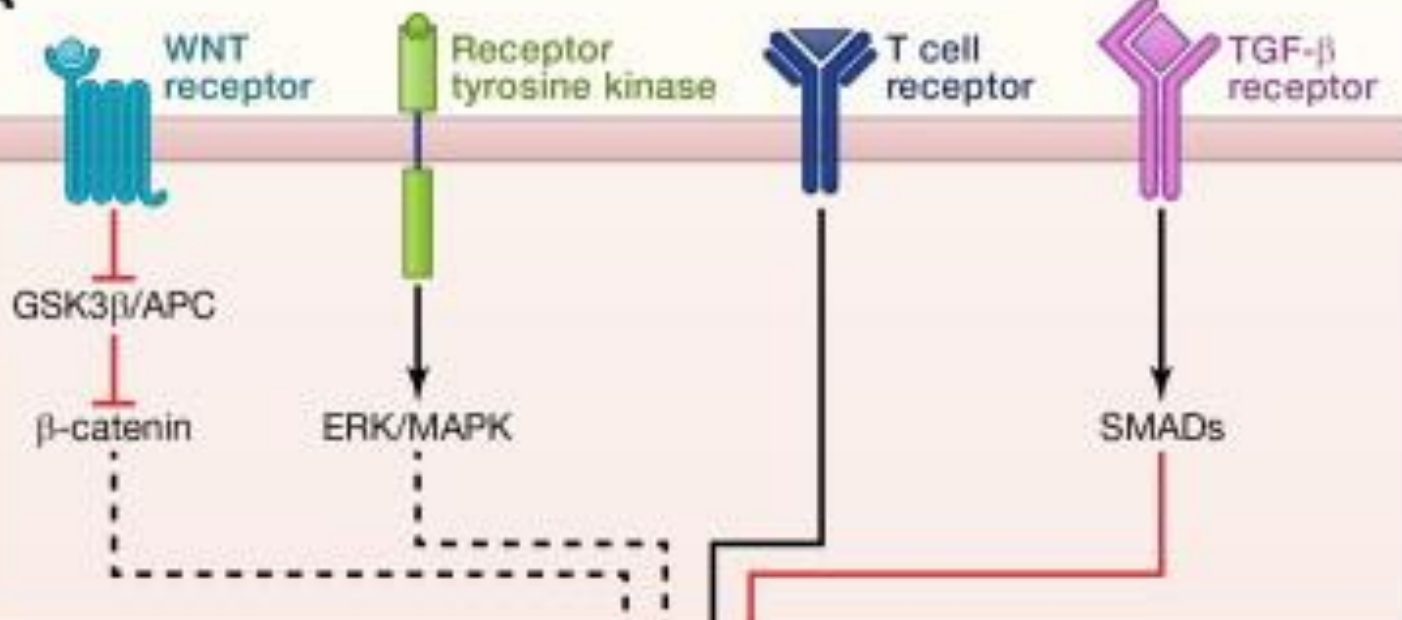
作用

- 1) 改变启动子周围的染色质结构;
- 2) 招募RNA聚合酶, 使其快速、准确定位于启动子
TATA盒;
- 3) 介导转录相关蛋白质的化学修饰与构象改变,
促进转录起始。

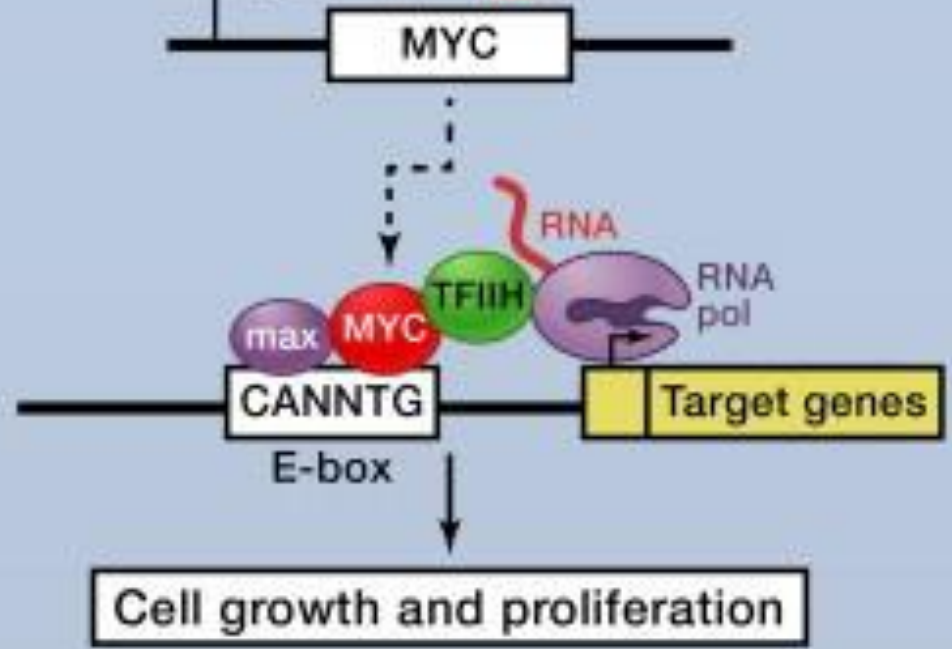
- ❖ **C-myc**主要通过**C端碱性区域/螺旋-环-螺旋/亮氨酸拉链区(b-HLH-Zip)**与同样含有**b-HLH-Zip**结构的**max**蛋白形成异二聚体，特异地识别其靶基因**DNA**序列中的**CACGTG**核心序列(**E盒**)并与之结合，使被调节的基因激活或转录增强。



A



NUCLEUS

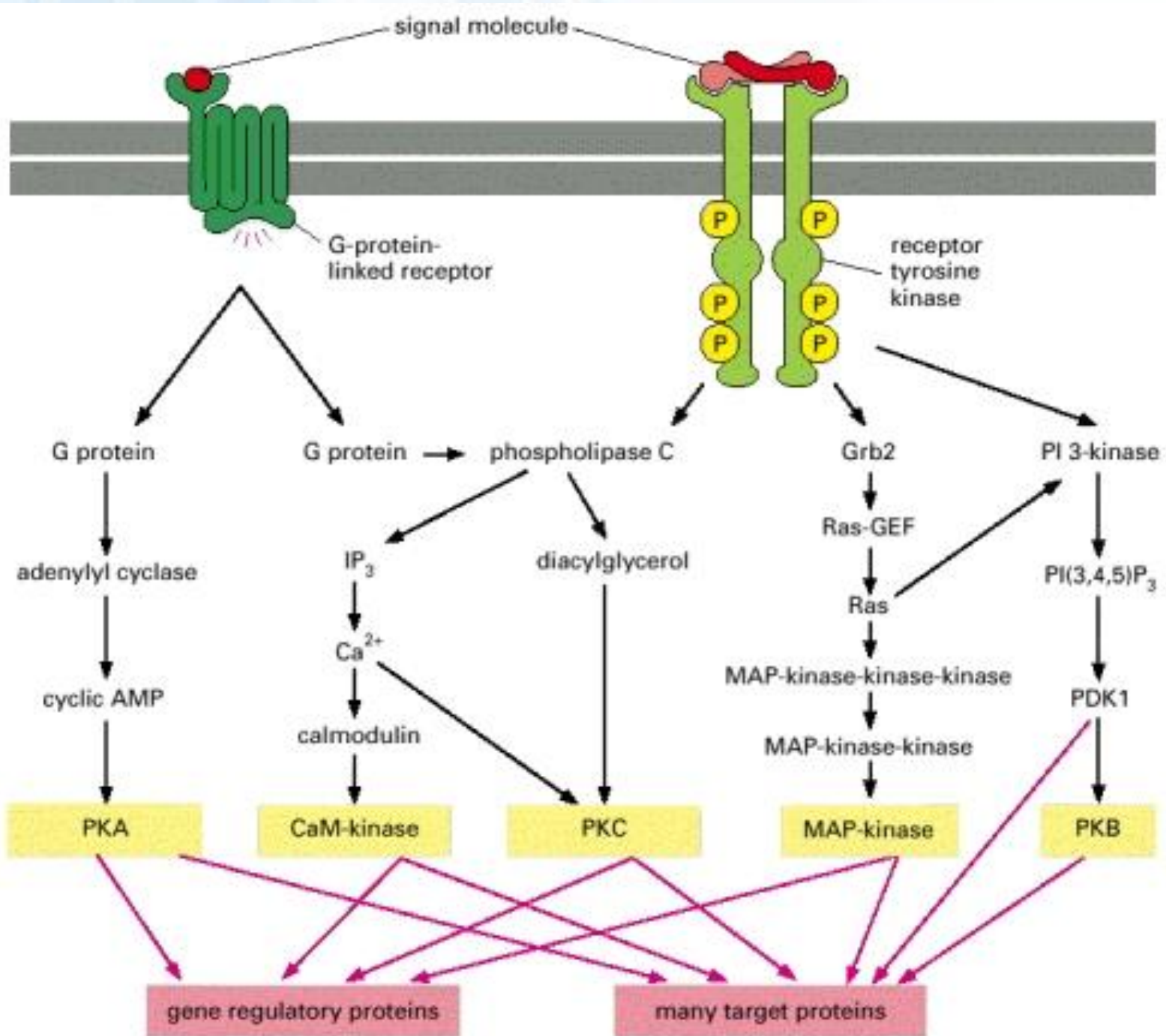


❖ 细胞在转导信号过程中所采用的基本方式

- ① 改变细胞内各种信号转导分子的构象
- ② 改变信号转导分子的细胞内定位
- ③ 促进各种信号转导分子复合物的形成或解聚
- ④ 改变小分子信使的细胞内浓度或分布等

- 信号转导分子浓度的改变将影响信号传递和细胞应答。
- 信号转导分子的细胞内定位改变也是信号转导调节的重要方式。定位变化既可以是位于细胞质的分子转位至细胞膜，也可以是向细胞核或其他细胞器的转位，从而将信号传递至相应的应答部位。

- ❖ 在细胞中，各种信号转导分子相互识别、相互作用将信号进行转换和传递，构成信号转导通路 (signal transduction pathway)。
- ❖ 不同的信号转导通路之间发生交叉调控 (crosstalking)，形成复杂的信号转导网络 (signal transduction network) 系统。



细胞信号转导的规律和特征

1. 在细胞信号转导过程中，对于外源信息的反应信号的发生和终止十分迅速；
2. 反应过程具有级联放大效应；
3. 细胞内的信号转导系统具有通用性；
细胞内一些信号转导分子和信号转导通路需要为不同的受体所共用，但是各种细胞又有其特殊的方式严格控制信号转导的特异性流向。
4. 不同信号转导通路之间存在广泛的信息交流。

- ❖ 影响细胞可以对外源信息做出特异性反应的因素包括：细胞间信息分子的浓度、相应受体的分布与含量、细胞内信号转导分子的种类和含量等。
- ❖ 不同组织可以以不同的方式使用同一信号转导分子，但是相互作用的分子可以不同，蛋白激酶的底物也可能不一样，从而导致输出信号的差别。

第二节

核受体和膜受体 介导的信号转导

核受体介导的信号转导通路

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

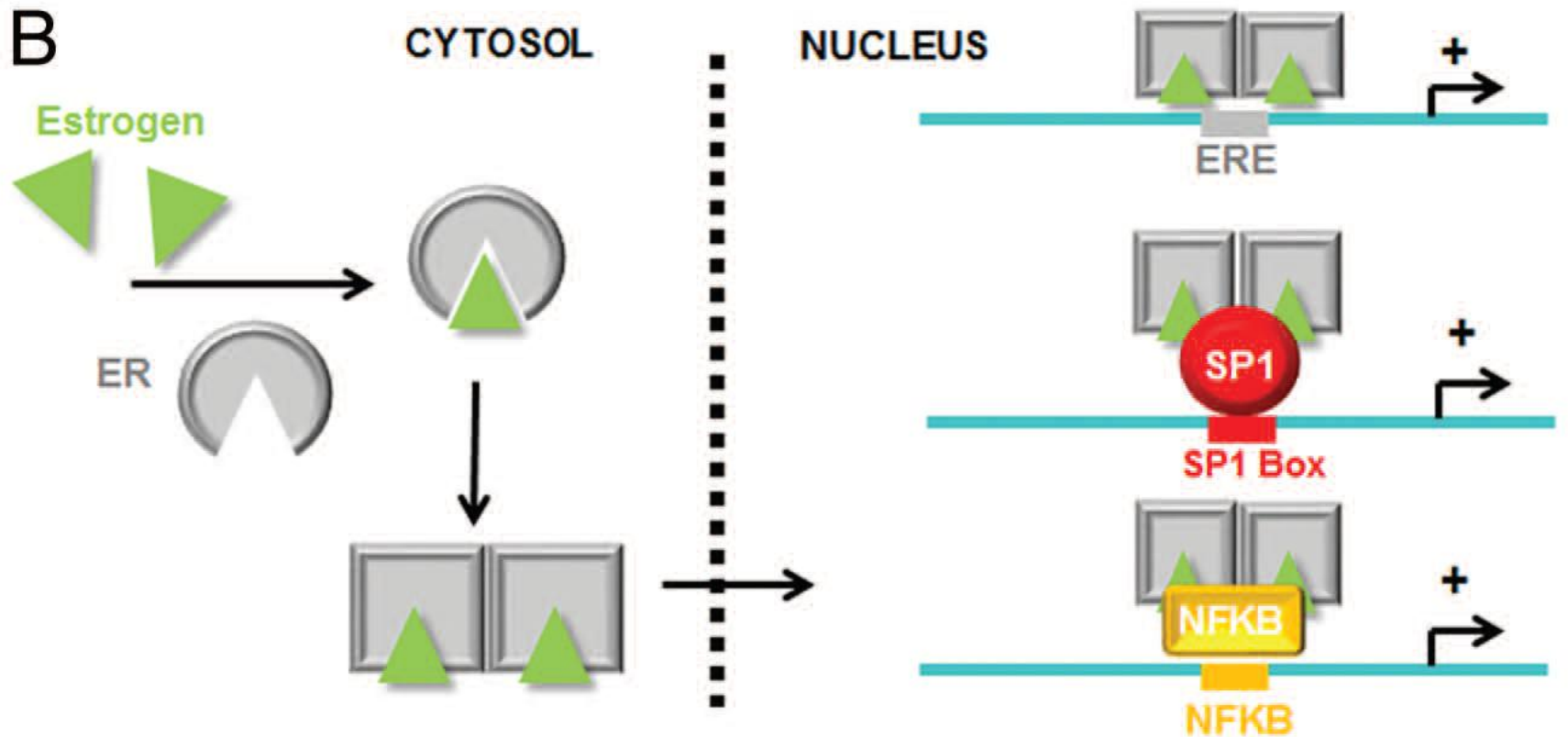
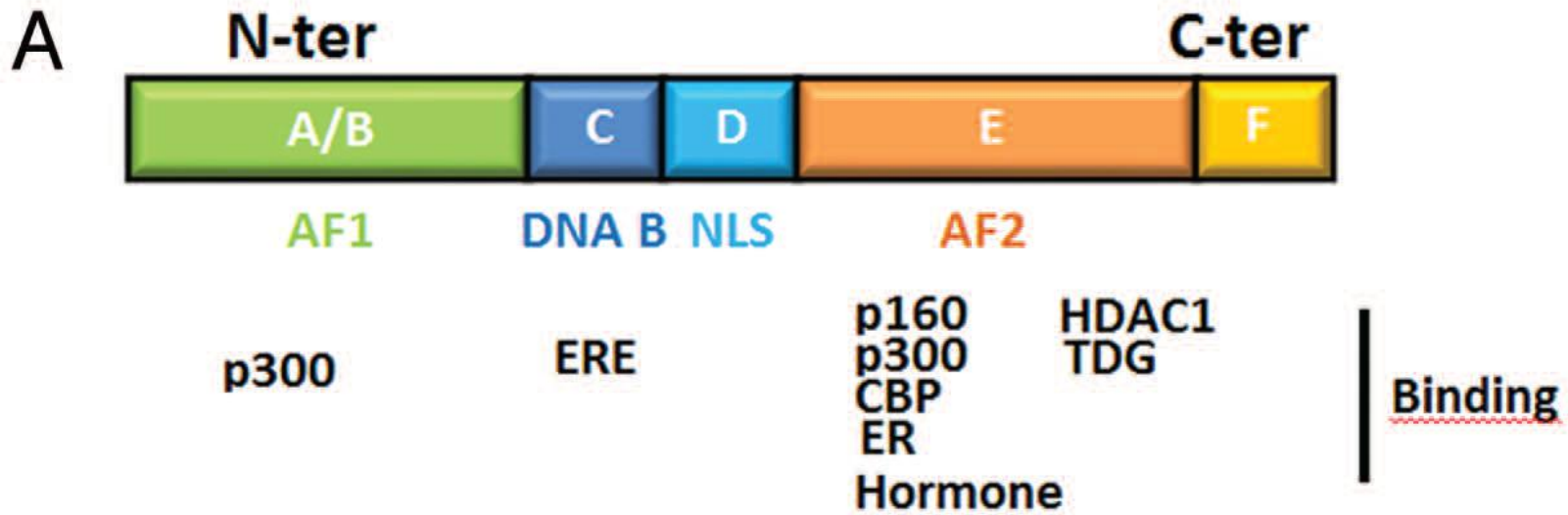
转录激活域

DNA结合域

配体结合域



铰链区



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

胞液

受体

受体-配体复合物

活化的受体-配体复合物

转录起始复合物

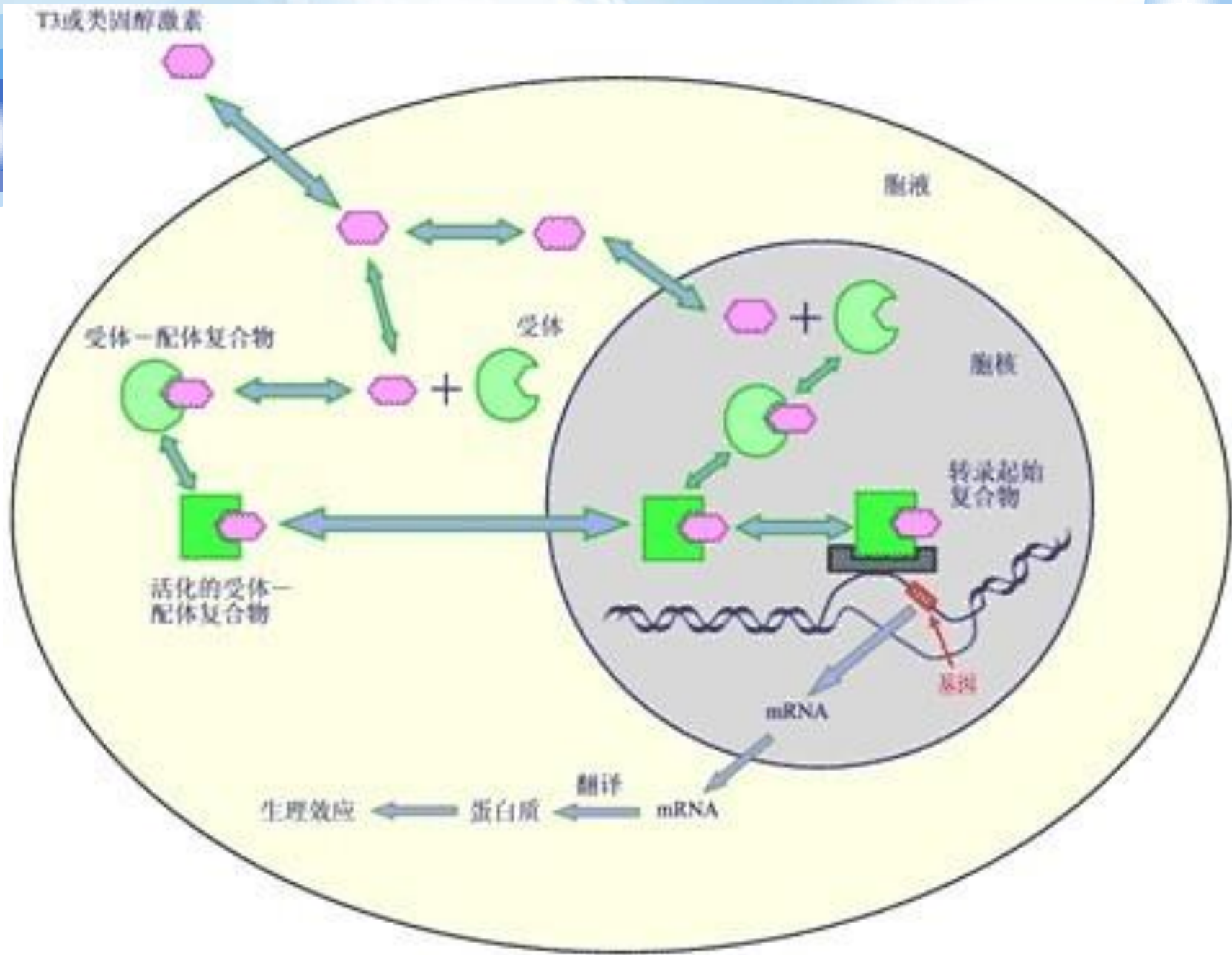
基因

mRNA

翻译

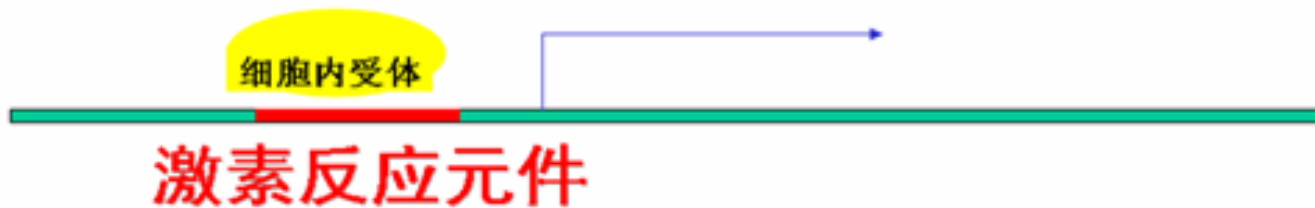
蛋白质

生理效应



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

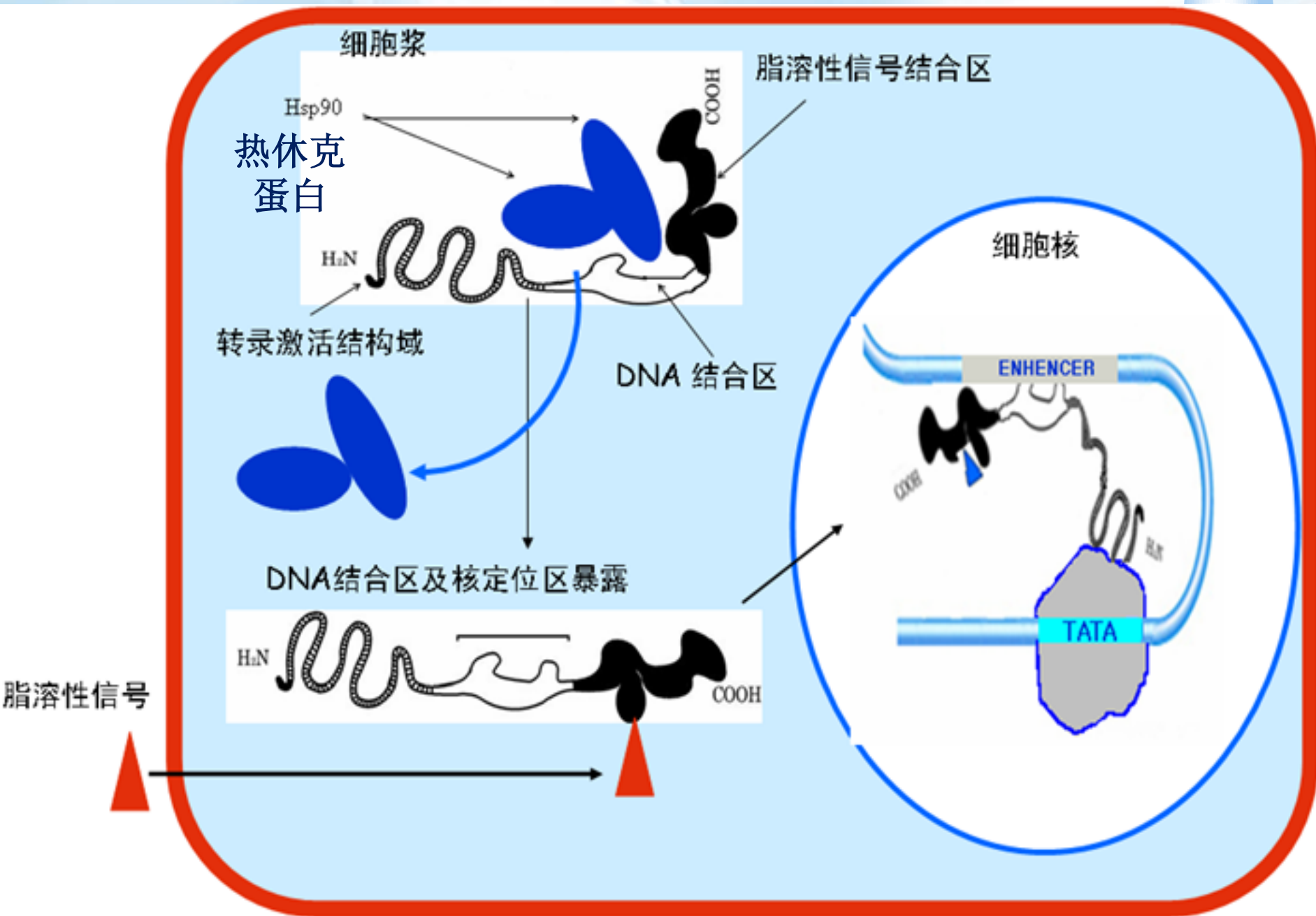


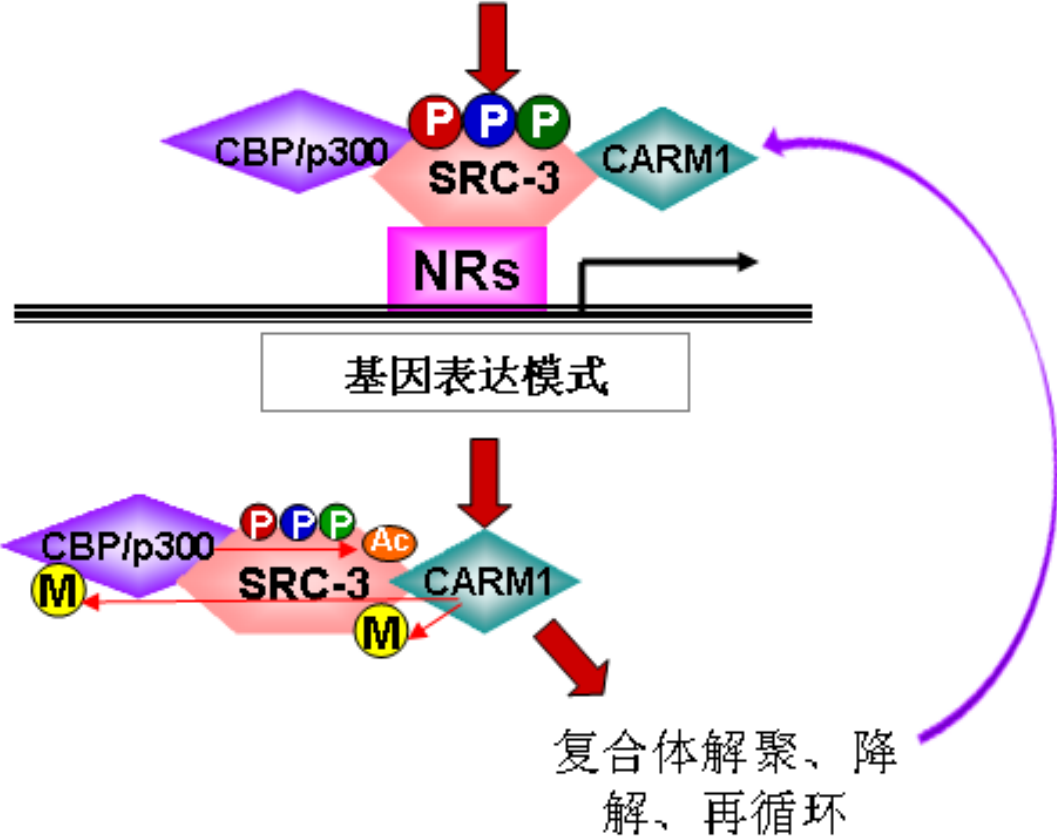
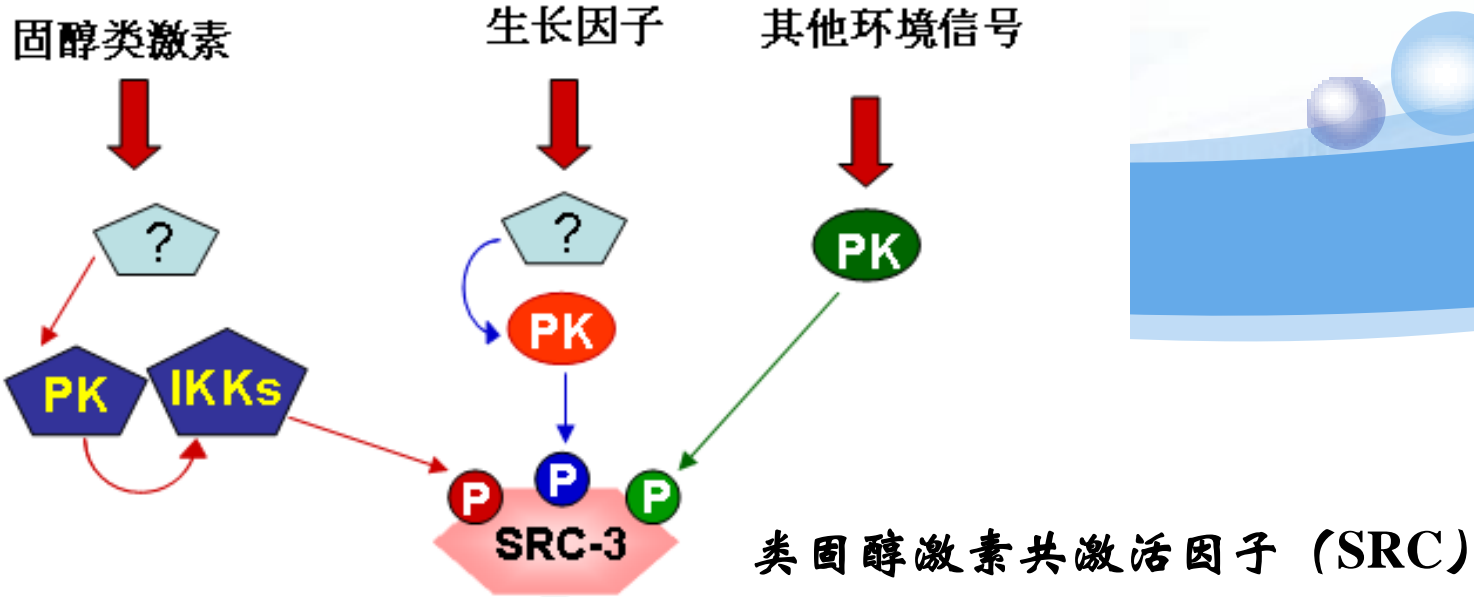
糖皮质激素： 5'AGAACAXXTGTTCT3'

3'TCTTGTXXXACAAGA5'

甲状腺素： 5'AGGTCATGACCT3'

3'TCCAGTACTGGA5'





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**而产生激活
- ◆ 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

