

细胞信号转导的分子机制

-3

张百芳

膜受体介导的信号转导通路

- 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	单跨膜受体
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	激活蛋白酪氨酸激酶
细胞应答	去极化与超极化	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途径

cAMP- 蛋白激酶途径

❖ 基本组成

受体

G 蛋白

腺苷酸环化酶 (adenylyl cyclase, AC)

cAMP

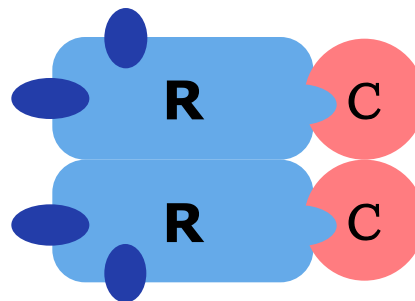
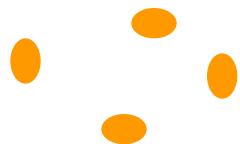
蛋白激酶A (cAMP-dependent protein kinase, PKA)

下游分子

PKA的激活

R 调节亚基
C 催化亚基

cAMP



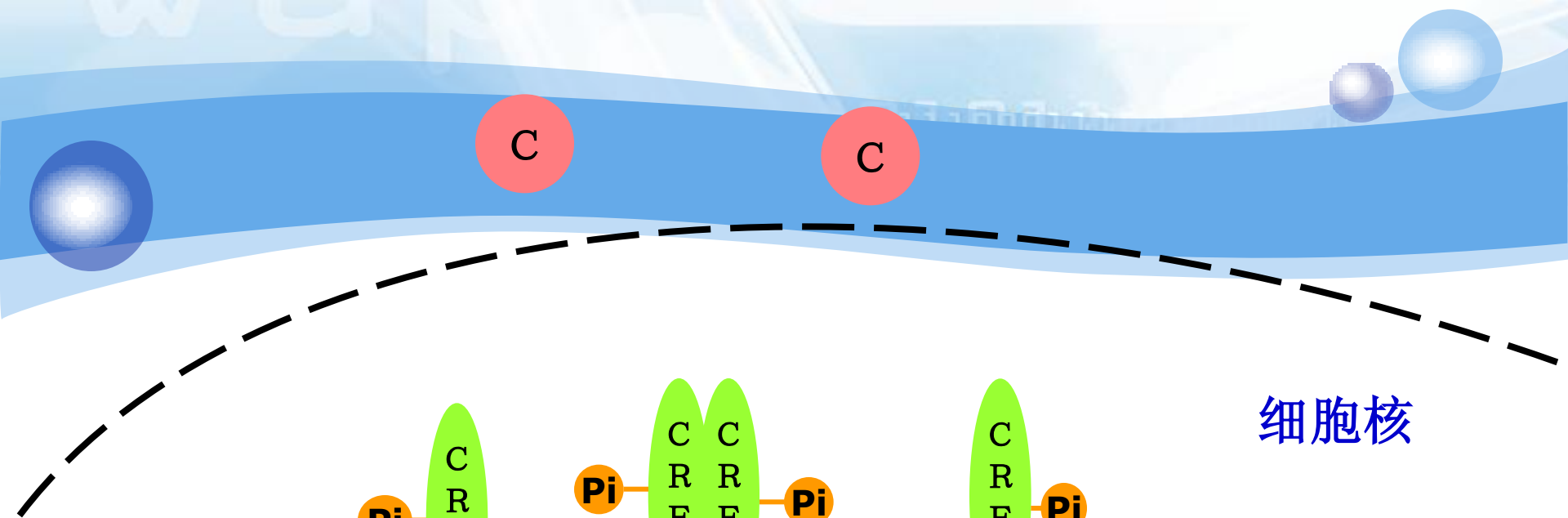
PKA的作用

(1) 代谢调节

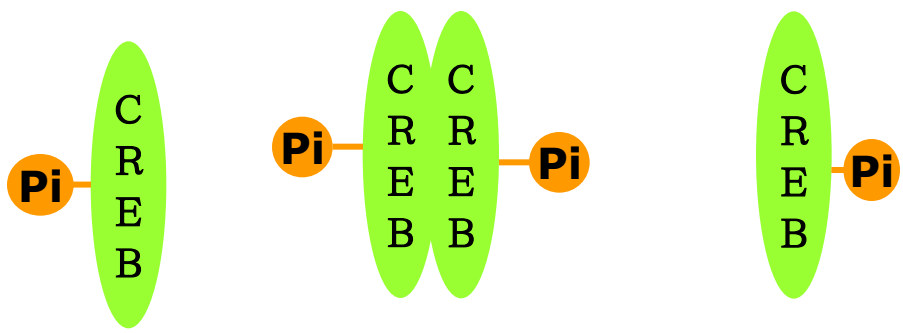
靶蛋白丝/苏氨酸磷酸化

(2) 基因转录调控

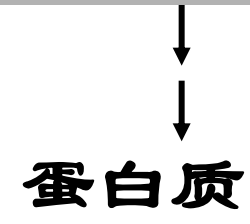
活化的PKA磷酸化cAMP应答元件结合蛋白 (cyclic AMP response element binding protein, CREB), 随后 CREB 在共激活因子CBP (CREB-binding protein)/p300的帮助下与顺式作用元件 CRE (cAMP responsive element, DNA sequence: TGACGTCA) 结合, 从而激活转录。

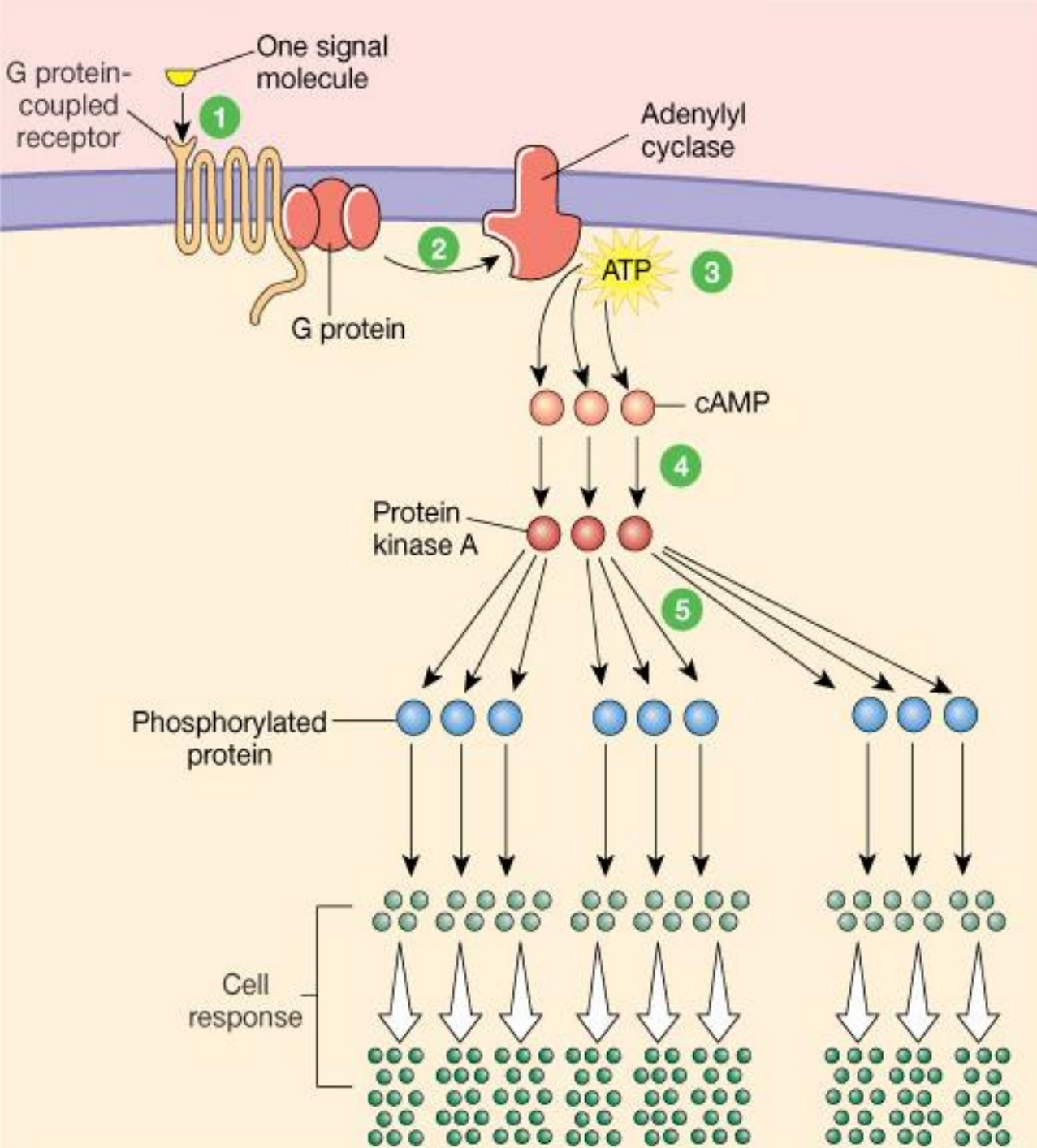


细胞核



DNA






- 1 Signal molecule binds to G protein-linked receptor, which activates the G protein.
- 2 G protein turns on adenylyl cyclase, an amplifier enzyme.
- 3 Adenylyl cyclase converts ATP to cyclic AMP.
- 4 cAMP activates protein kinase A.
- 5 Protein kinase A phosphorylates other proteins, leading ultimately to a cellular response.

二、 酶偶联受体介导的信号转导途径

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；

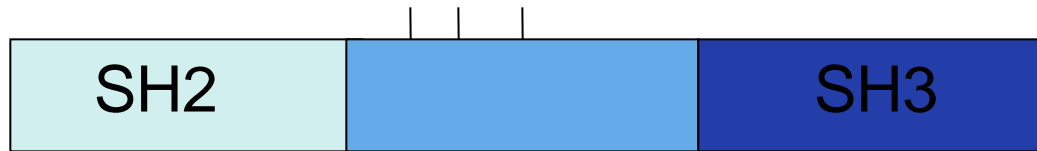
- 
- ③ 通过蛋白质-蛋白质相互作用或蛋白激酶的磷酸化修饰激活下游信号转导分子，通常是继续活化下游的一些蛋白激酶；
 - ④ 蛋白激酶通过磷酸化修饰激活代谢途径中的关键酶、反式作用因子等，影响代谢途径、基因表达、细胞运动、细胞增殖等。

(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
- Ras→MAPK途径是EGFR的主要信号通路之一

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)** - 包括MAPK, MAPKK, MAPKKK，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

SOS

P

P

Ras-GTP

Raf P

MAPKKK P

MAPKK P

MAPK P

细胞核

转录因子

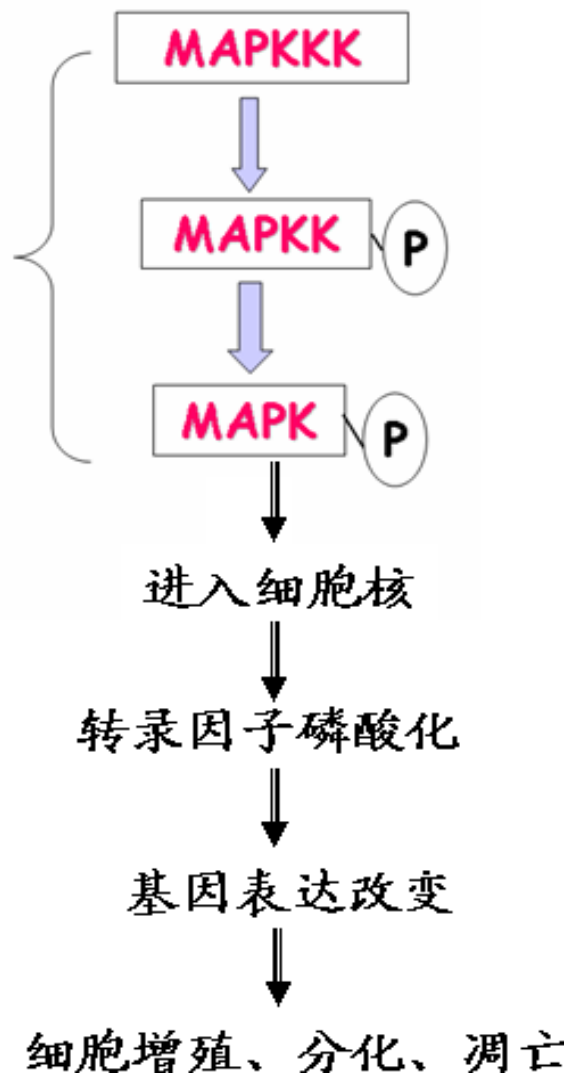
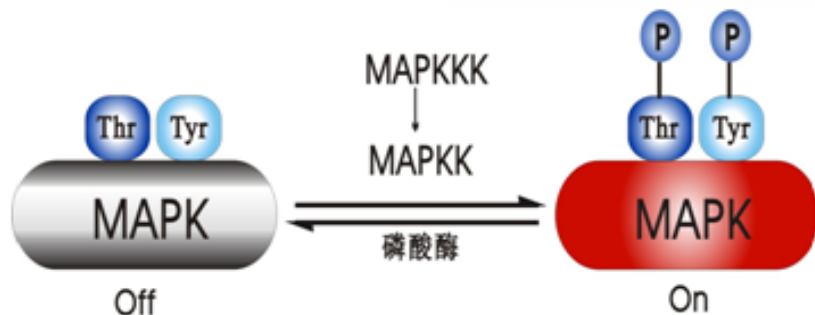
调节基因转录

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

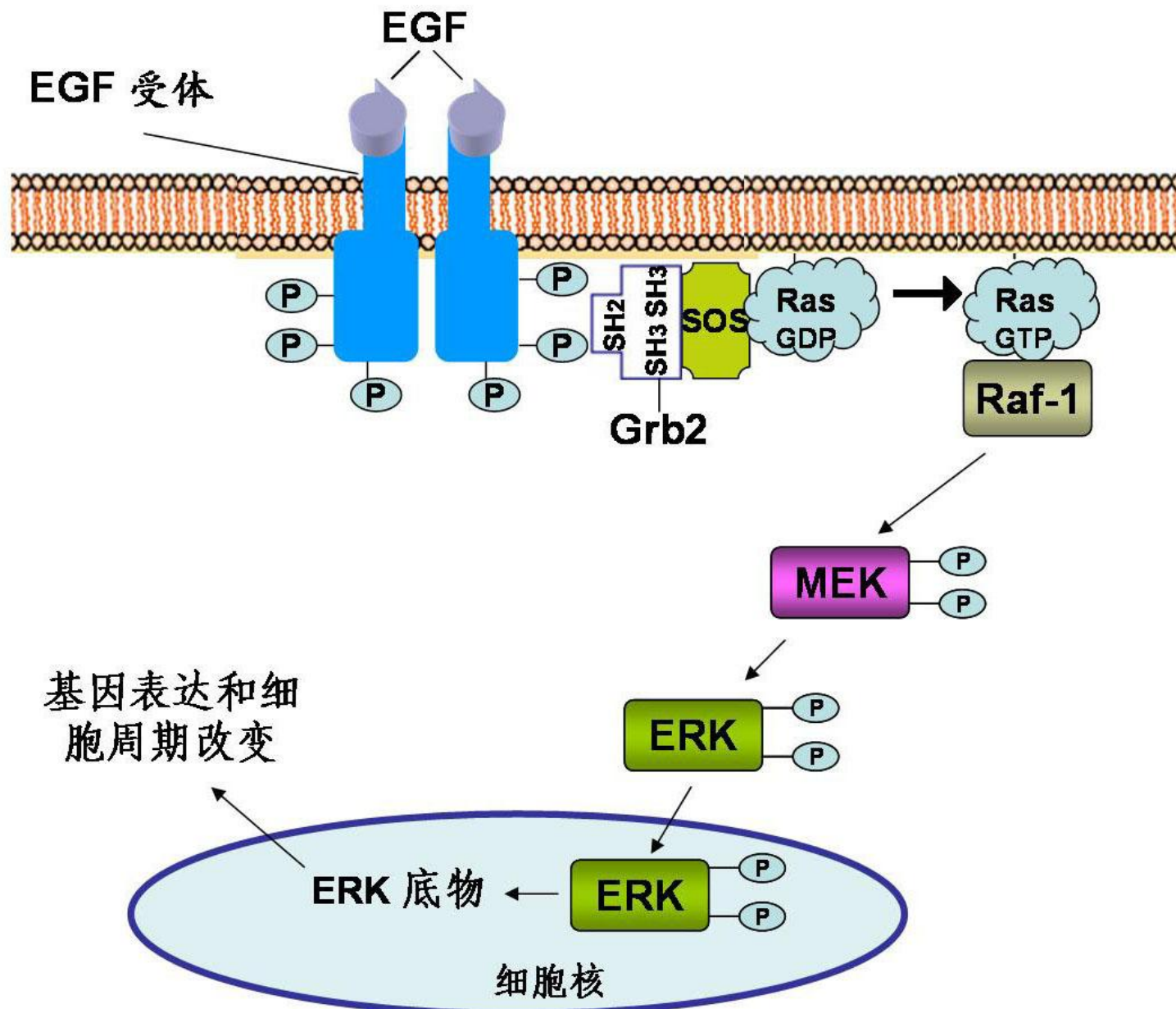


- ❖ **MAPK作用机制：**被激活后转移至细胞核内，使一些转录因子发生磷酸化，改变细胞内基因表达的状态。另外，它也可以使一些其他的酶发生磷酸化使之活性发生改变。
- ❖ **MAPK家族成员的底物**大部分是转录因子、蛋白激酶等。
- ❖ **MAPK调控的生物学效应：**参与多种细胞功能的调控，尤其是在细胞增殖、分化及凋亡过程中，是多种信号转导途径的共同作用部位。

• 部分MAPK底物举例

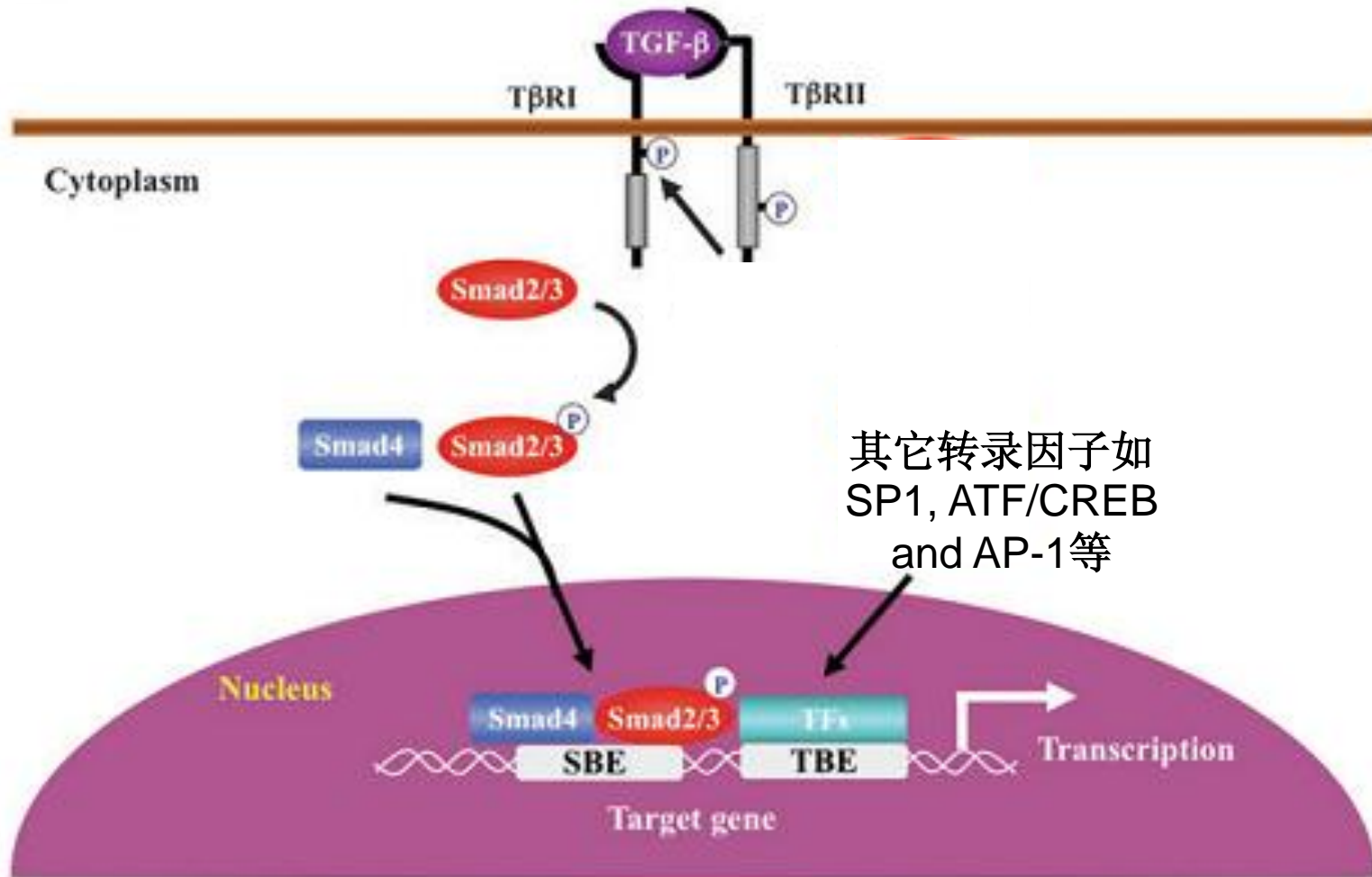
MAPK种类	转录因子	蛋白激酶
ERK	Elk-1、 c-Fos、 c-Jun	Rsk2、 P70S6K
JNK	c-Jun 、 SP-1、 ATF-2	
P38	c-Myc、 CREB、 SP-1、 ATF-2	PRAK、 MSK

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

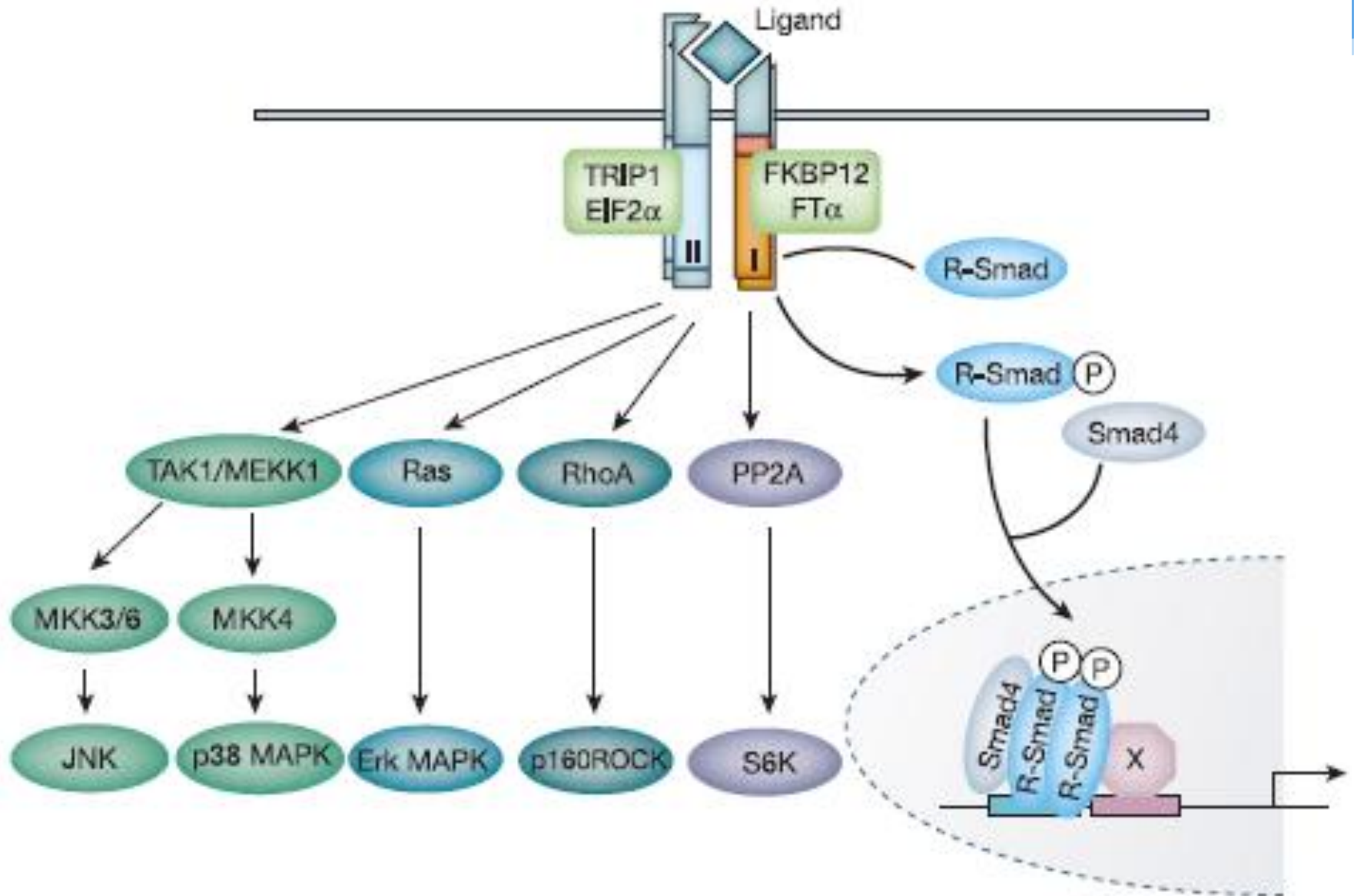
- ❖ 转化生长因子 β (transform growth factor β , TGF β) 受体属于单跨膜受体, 自身具有蛋白丝氨酸激酶催化结构域。
- ❖ TGF β 可诱导TGF β I型受体和II型受体结合, 随后TGF β II型受体使TGF β I型受体磷酸化, 从而激活I型受体, 后者再磷酸化Smad2/3蛋白, 通过信号分子Smad介导的途径调节靶基因转录, 影响细胞的分化。
- ❖ 细胞内有数种Smad存在, 参与TGF β 家族不同成员的信号转导。



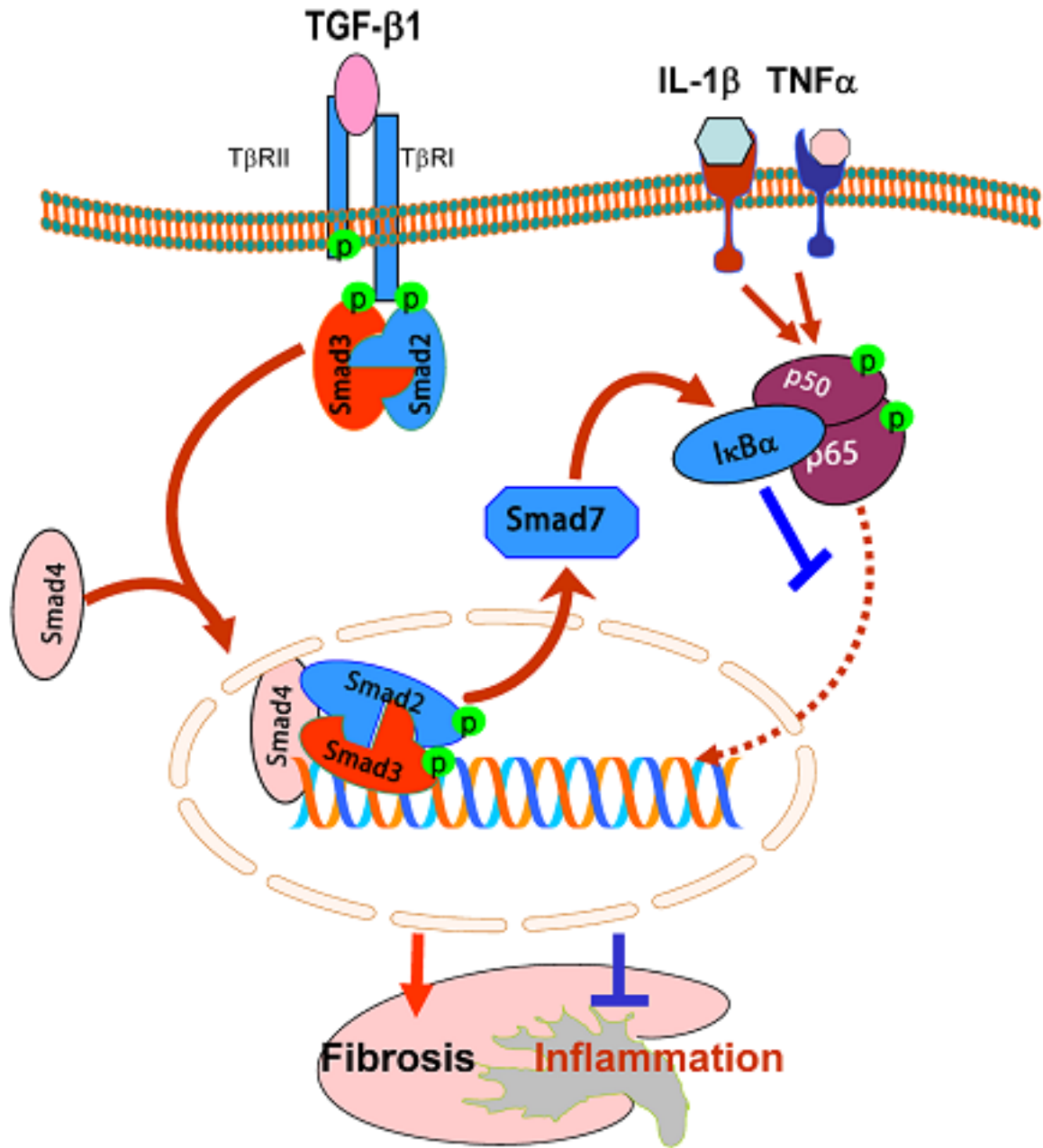
其它转录因子如
SP1, ATF/CREB
and AP-1等

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

TGF β 激活Smad和非Smad信号通路



TGFβ信号通路和 其它信号通路的 相互作用

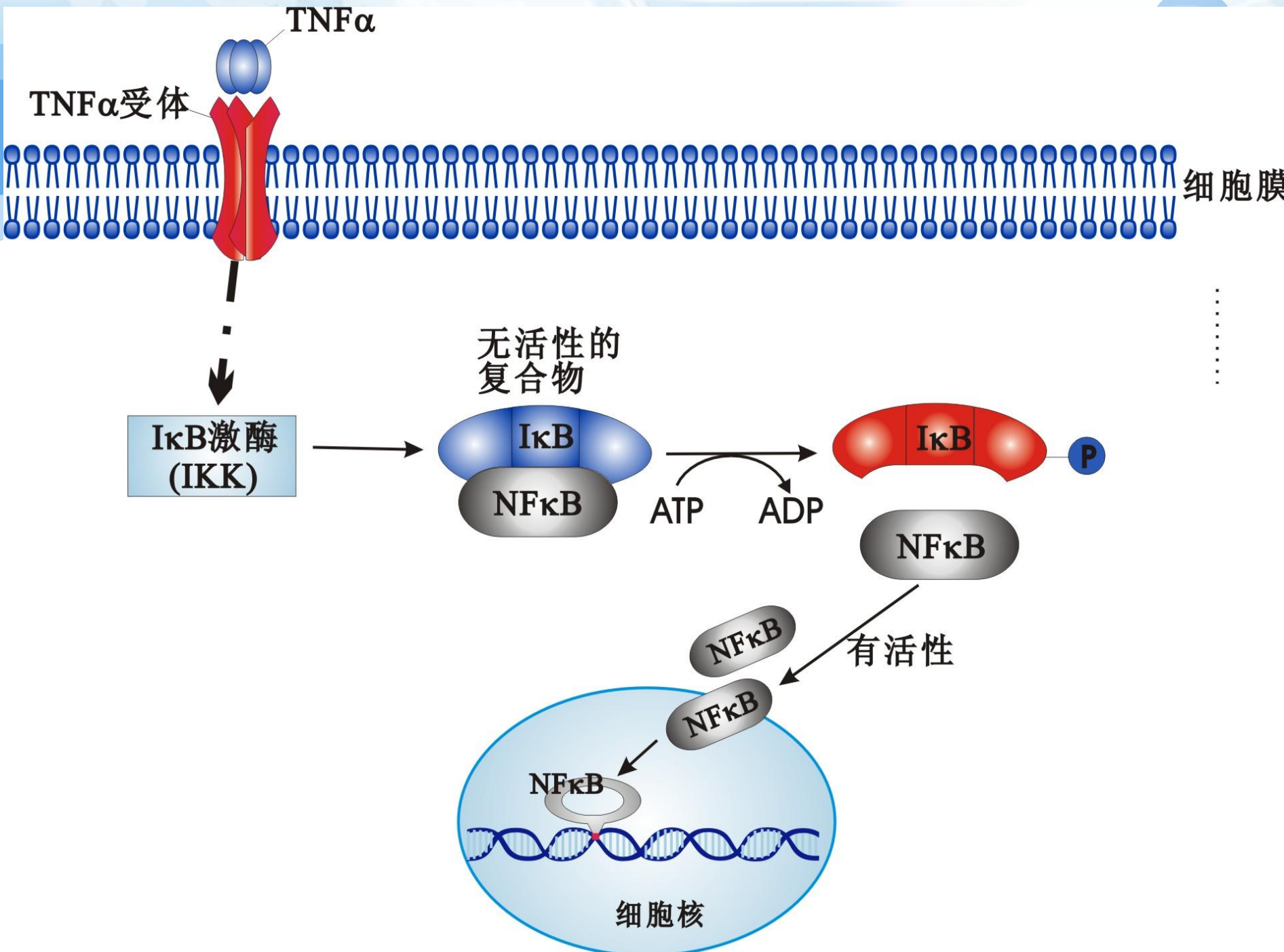


(三) 转录因子NF-κB途径

NF-κB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-κB (nuclear factor-κB, NF-κB) 通路。

NF-κB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1 β 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。



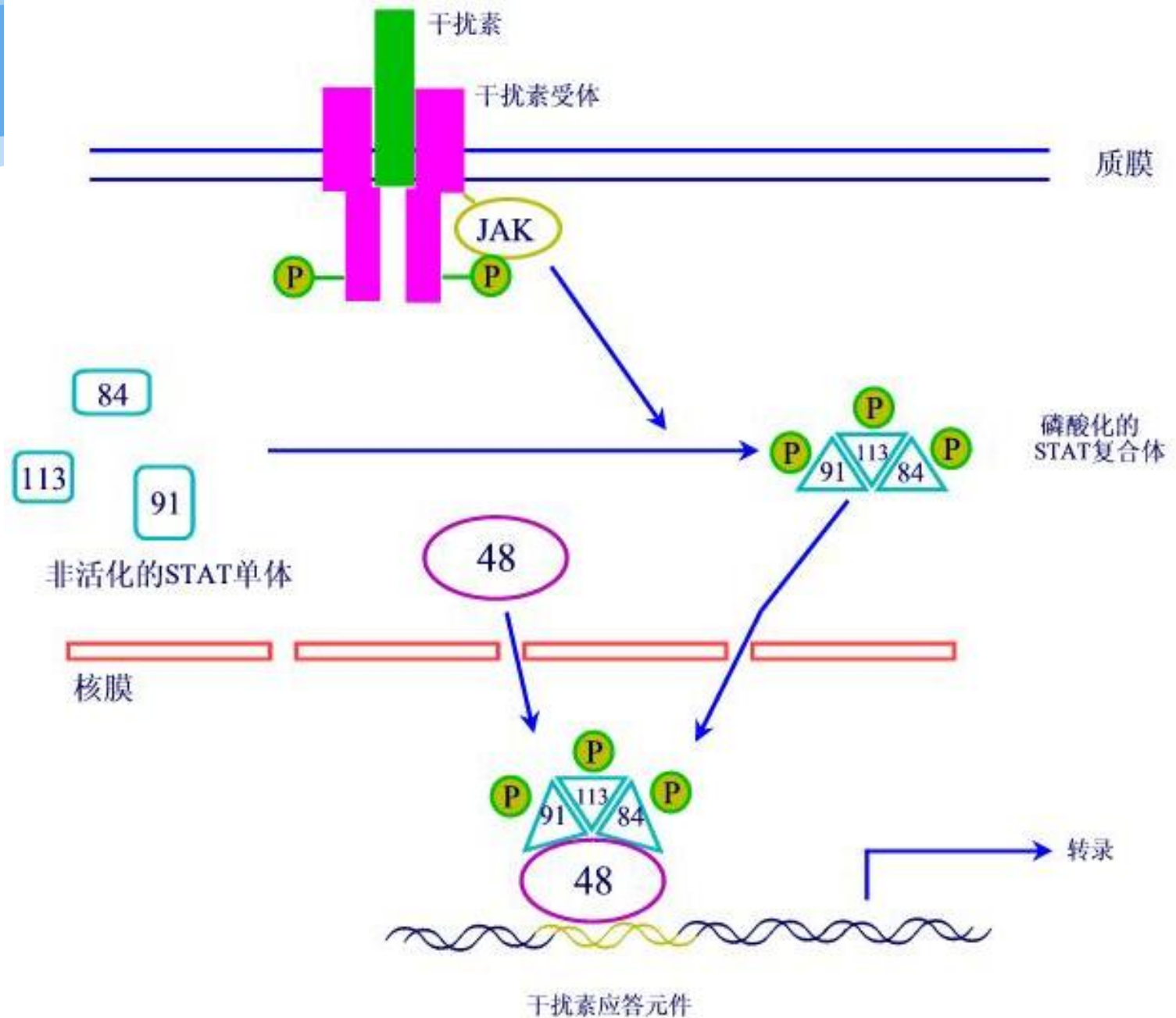
(四) JAK-STAT信号通路

- ❖ JAK-STAT信号通路参与细胞的增殖、分化、凋亡以及免疫调节等许多重要的生物学过程。与其它信号通路相比，这条信号通路的传递过程相对简单，它主要由三个成分组成，即酪氨酸激酶相关受体、酪氨酸激酶JAK和转录因子STAT。
- ❖ 干扰素受体、大部分白细胞介素 (interlukin, IL) 受体属于酶偶联受体，通过JAK (Janus Kinase) -STAT (signal transducer and activator of transcription, 信号转导子和转录激动子) 通路转导信号。
- ❖ 细胞内有数种JAK和数种STAT的亚型存在，分别转导不同的信号。

JAK-STAT通路

- ❖ 细胞因子与相应的受体结合后引起受体分子的二聚化，这使得与受体偶联的JAK激酶相互接近并通过交互的酪氨酸磷酸化作用而活化。
- ❖ JAK激活后催化受体上的酪氨酸残基发生磷酸化修饰，继而这些磷酸化的酪氨酸位点与周围的氨基酸序列形成“停泊位点”（docking site），同时含有SH2结构域的STAT蛋白被招募到这个“停泊位点”。
- ❖ 最后，激酶JAK催化结合在受体上的STAT蛋白发生磷酸化修饰，活化的STAT蛋白以二聚体的形式进入细胞核内与靶基因结合，调控基因的转录。

IFN诱导JAK-STAT复合体核内转移及调节基因转录机制



三、其它膜受体介导的信号转导途径

Wnt信号通路

- ❖ Wnt信号通路广泛存在于无脊椎动物和脊椎动物中，是一类在物种进化过程中高度保守的信号通路。Wnt信号在动物胚胎的早期发育、器官形成、组织再生和其它生理过程中，具有至关重要的作用。
- ❖ Wnt是一类分泌型糖蛋白，通过自分泌或旁分泌发挥作用。

- ❖ Wnt信号通路是一个复杂的调控网络，目前认为包括三个分支：
 1. 经典Wnt信号通路，通过 β -连环素 (β -Catenin) 激活基因转录；
 2. Wnt/PCP通路(planner cell polarity pathway), 通过小G蛋白激活JNK (c-Jun N-terminal kinase) 来调控细胞骨架重排；
 3. Wnt/ Ca^{2+} 通路，通过释放胞内 Ca^{2+} 来影响细胞粘附和 Related 基因表达。

经典Wnt信号通路的组成成分

- ❖ **Frizzled (Fzd或Frz)** 细胞膜受体，为7次跨膜蛋白，结构类似于G蛋白偶联型受体。
- ❖ **Dishevelled (Dsh或Dvl)** 蛋白在细胞质中接受上游信号，通过抑制APC、Axin及GSK3 β 等蛋白形成的复合物的功能，稳定细胞质中游离状态的 β -Catenin蛋白。
- ❖ **GSK3 β (糖原合酶激酶3 β)** 是一种丝/苏氨酸蛋白激酶。在没有Wnt信号时，GSK3 β 能将磷酸基团加到 β -Catenin N端的丝/苏氨酸残基上，磷酸化的 β -Catenin经 β -TRCP泛素化共价修饰后，被蛋白酶体 (proteasome) 降解。

经典Wnt信号通路的组成成分

- ❖ **Axin**是一种支架蛋白，具有多个与其它蛋白作用的位点，能与APC、GSK3 β 等形成 β -Catenin降解复合物。此外它还与Dishevelled、PP2A (protein phosphatase 2A) 等wnt信号的其它组分相互作用。
- ❖ **TCF/ LEF**是一类具有双向调节功能的转录因子，它与Groucho结合可以抑制基因转录，而与 β -Catenin结合则促进下游靶基因的转录。

经典Wnt信号途径

分泌型的配体蛋白Wnt与膜表面受体蛋白Frizzled结合

↓
激活胞内蛋白Dvl

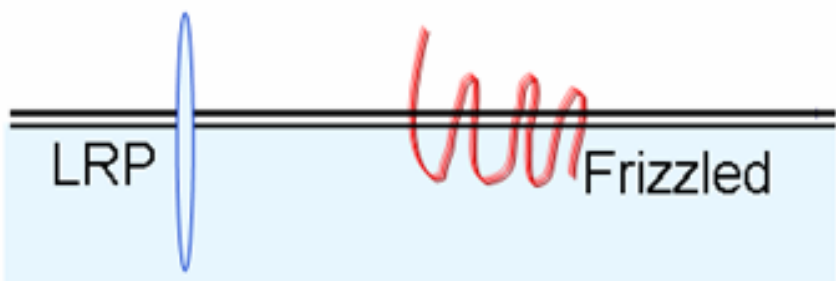
↓
GSK3 β 等蛋白形成的 β -连环素的降解复合体解散

↓
 β -连环素积累，进入细胞核

↓
 β -连环素结合LEF/TCF转录因子家族

↓
启动下游靶基因（如*c-myc*、*Cyclin D1*等）的转录

低密度脂蛋白相关受体

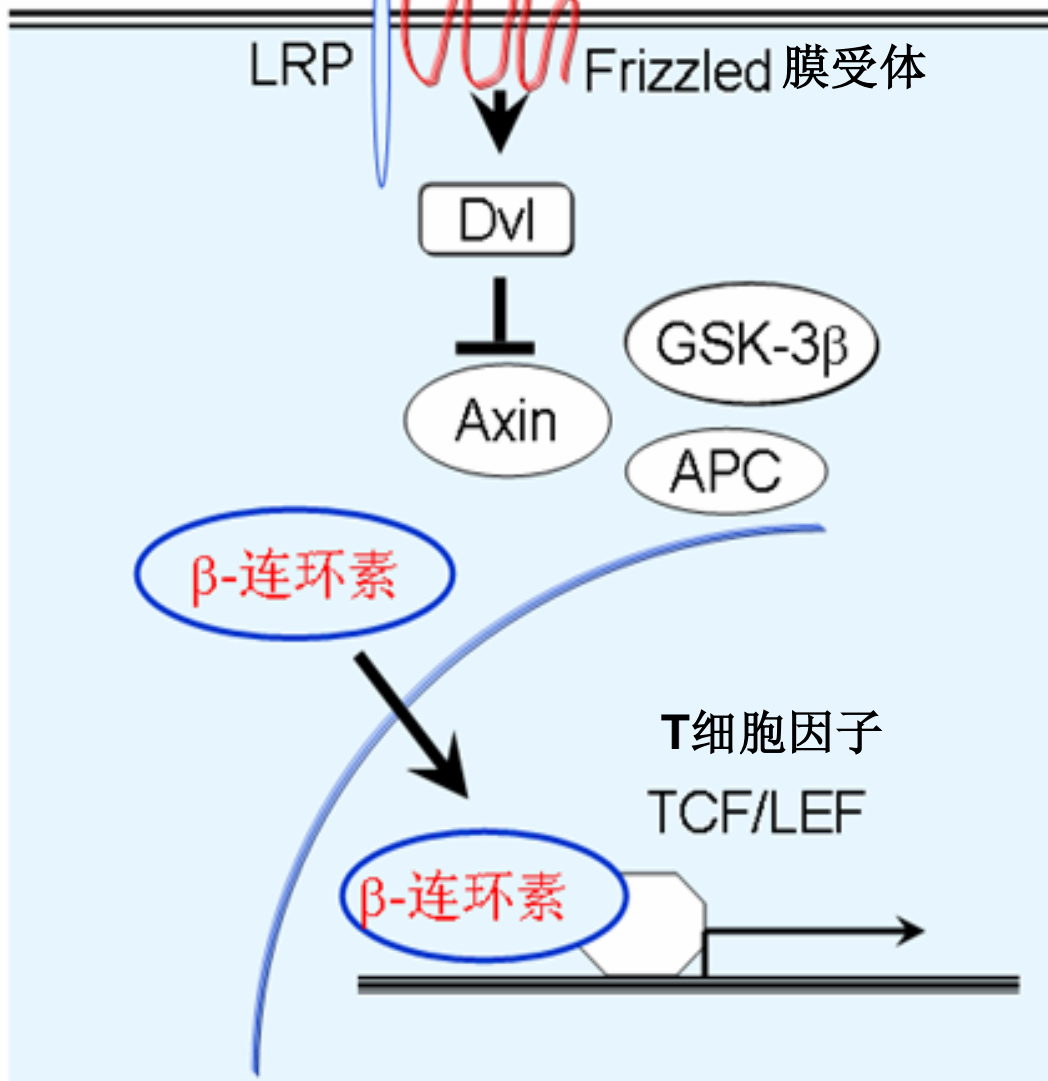


糖原合酶激酶3β



β-连环素降解

Wnt Wnt为分泌型糖蛋白



Notch信号通路

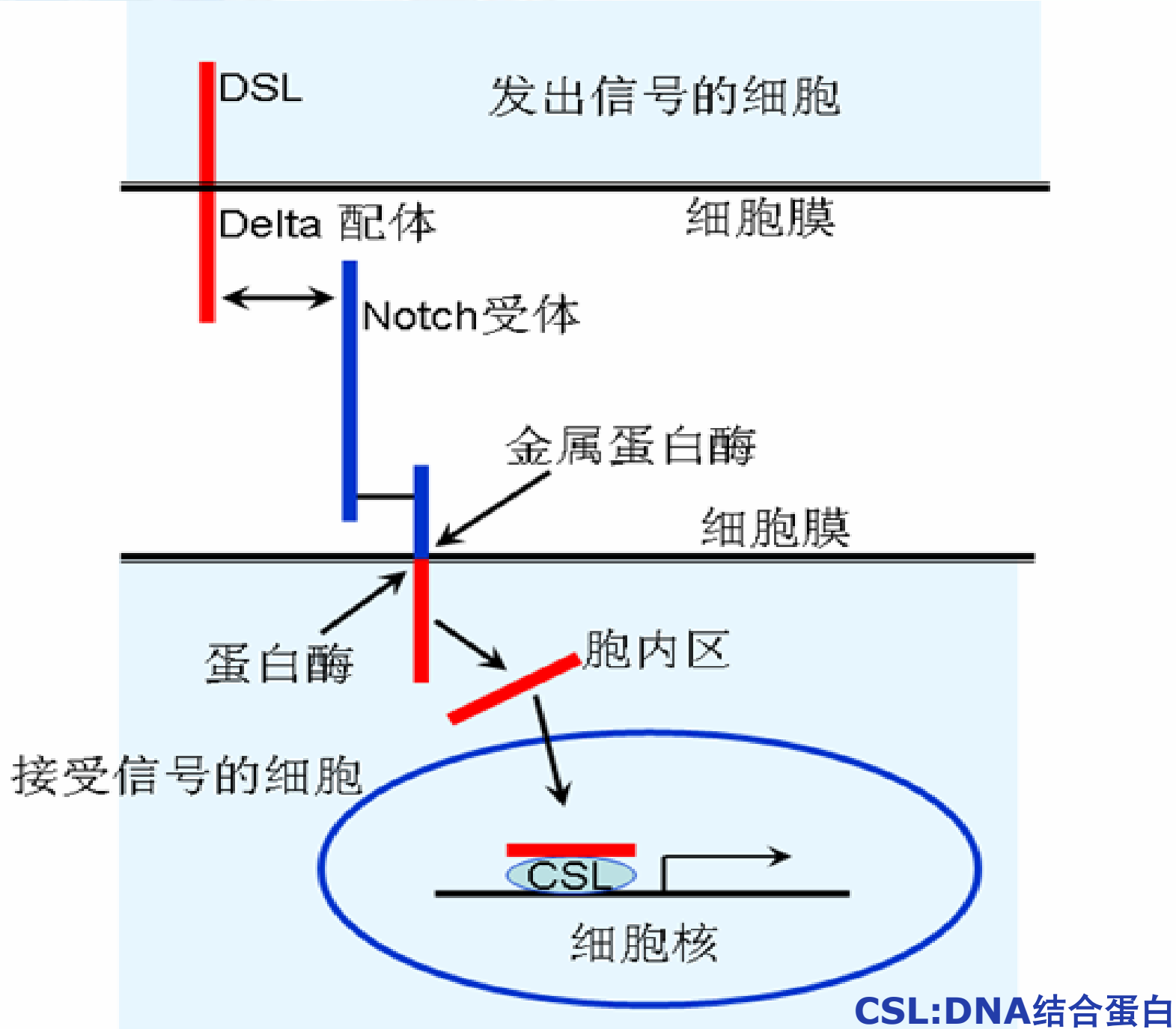
- ❖ **Notch信号途径由Notch配体（DSL蛋白）、Notch和CSL（一类DNA结合蛋白）等组成。**
- ❖ **Notch配体：**在果蝇中Notch配体为Delta和Serrate，线虫为Lag-2，取首写字母，Notch的配体又被称为DSL蛋白（在哺乳动物中叫做Jagged），都是单次跨膜糖蛋白，其胞外区含有数量不等的EGF样重复区，N端有一个结合Notch必需的DSL基序。

Notch信号通路

- ❖ 当Notch配体（如Delta）和相邻细胞的Notch结合后，Notch被蛋白酶切割，释放出具有核定位信号的胞内区ICN（intracellular domain of Notch），进入细胞核与CSL结合，调节基因表达。
- ❖ CSL为转录因子，在哺乳动物中叫做CBF1，在果蝇中叫做Suppressor of Hairless，在线虫中叫做Lag-1，故名。

Notch信号通路

- ❖ **CSL**能识别并结合特定的**DNA**序列（**GTGGGAA**），这个序列位于**Notch**诱导基因的启动子上。**ICN**不存在时，**CSL**为转录抑制因子。当结合**ICN**时，**CSL**能诱导相关基因的表达。
- ❖ 通路可概括为：**Delta**→**Notch**→酶切→**ICN**→进入细胞核→**CLS-ICN**复合体→基因转录。



Hedgehog信号通路

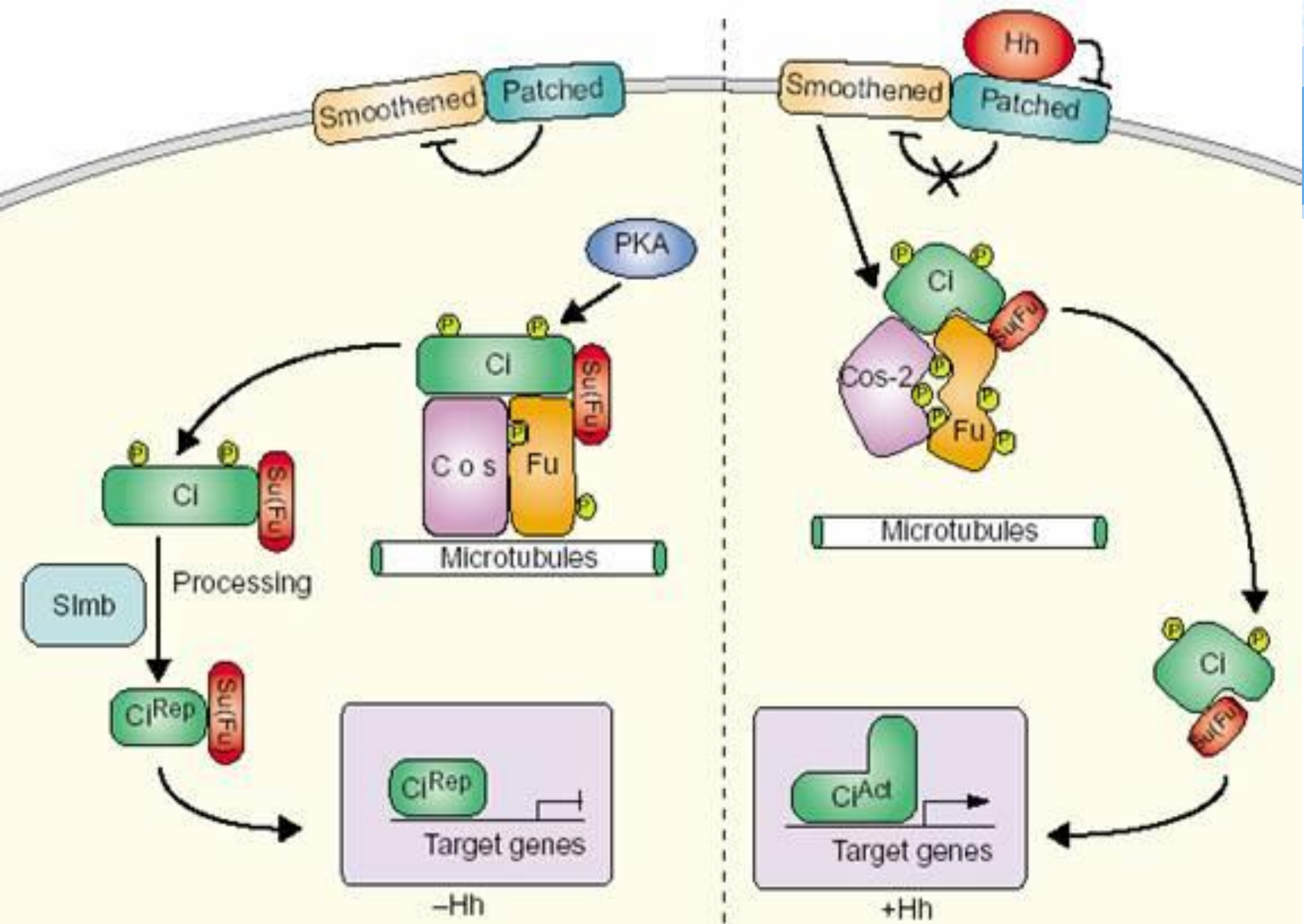
- ❖ Hedgehog是一种共价结合胆固醇的分泌性蛋白，在动物发育中起重要作用。
- ❖ 哺乳动物Hedgehog基因主要有3个成员：Shh (Sonic hedgehog)、Ihh (Indian hedgehog) 和Dhh (desert hedgehog)。

Hedgehog信号通路

- ❖ 两个跨膜蛋白Patched (Ptc) 和Smoothened (Smo) 介导Hedgehog信号向胞内传递。
- ❖ Ptc是12次跨膜蛋白，能与Hedgehog结合。
- ❖ Smo为7次跨膜蛋白，与G蛋白偶联型受体同源。
- ❖ 在无Hedgehog的情况下，Ptc抑制Smo。
- ❖ 当Hedgehog与Ptc结合时，则解除了Ptc对Smo的抑制作用，引发下游事件。

Hedgehog信号通路

- ❖ Hedgehog信号途径的转录因子是Ci (Cubitus interruptus, 在脊椎动物中为Gli), 具有锌指结构, 分子量155KD。在胞质中Ci与其它蛋白形成复合体, 这些蛋白包括: Fu (Fused, 一种丝氨酸/苏氨酸激酶)、Cos (Costal, 一种能将复合体锚定在微管上的蛋白) 和 Su (suppressor of Fused, 适配蛋白)。
- ❖ 在没有Hedgehog信号时, Ci被水解为75KD的片段, 进入细胞核, 抑制Hedgehog信号响应基因。当Hedgehog与Ptc结合时, Ci的降解被抑制, 从复合体中释放出来, 全长的Ci进入细胞核中, 启动相关基因表达, 这些基因包括Wnt和Ptc。Ptc的表达, 又会抑制Smo, 从而抑制Hedgehog信号, 是一种反馈调节。。



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

第三节

疾病与细胞信号 转导通路的联系

一、信号通路障碍与肿瘤形成

肿瘤细胞特性

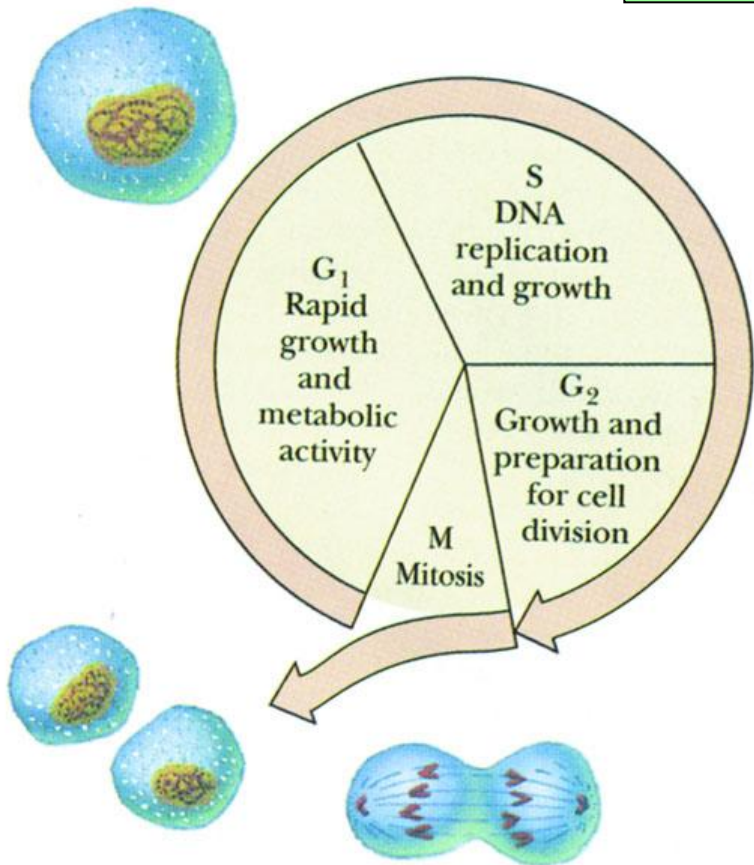
- ❖ 细胞分裂速率增加，正常生长控制缺失
- ❖ 分化能力缺失
- ❖ 相关抑制缺失
- ❖ 对邻近组织侵蚀能力增强，转移

细胞周期的调控

有丝分裂信号
如生长因子

抗有丝分裂信号
如TGF β , 细胞损伤

细胞膜



细胞内信号转导链

+

-

细胞周期组分
CDK, cyclin, CDK抑制因子等

通过控制点

停止在G₂, G₁/S
转入G₀期

信号通路障碍与肿瘤形成

- ❖ 促有丝分裂信号和抗有丝分裂信号控制细胞周期的进出
- ❖ 当这些信号转导通路蛋白突变或无正常功能时可导致生长控制失败及肿瘤形成
- ❖ 肿瘤细胞的增殖优势可归因于促有丝分裂信号的增强和/或从静止期转变成分裂期的阈值降低

原癌基因激活

原癌基因产物

信号蛋白

浓度增加

- ① 表达增加↑
- ② 稳定性增加↑
- ③ 基因扩增

结构改变

- ① 活性增加↑
- ② 下调作用↓
- ③ 已改变活性的杂合蛋白

信号蛋白

信号蛋白

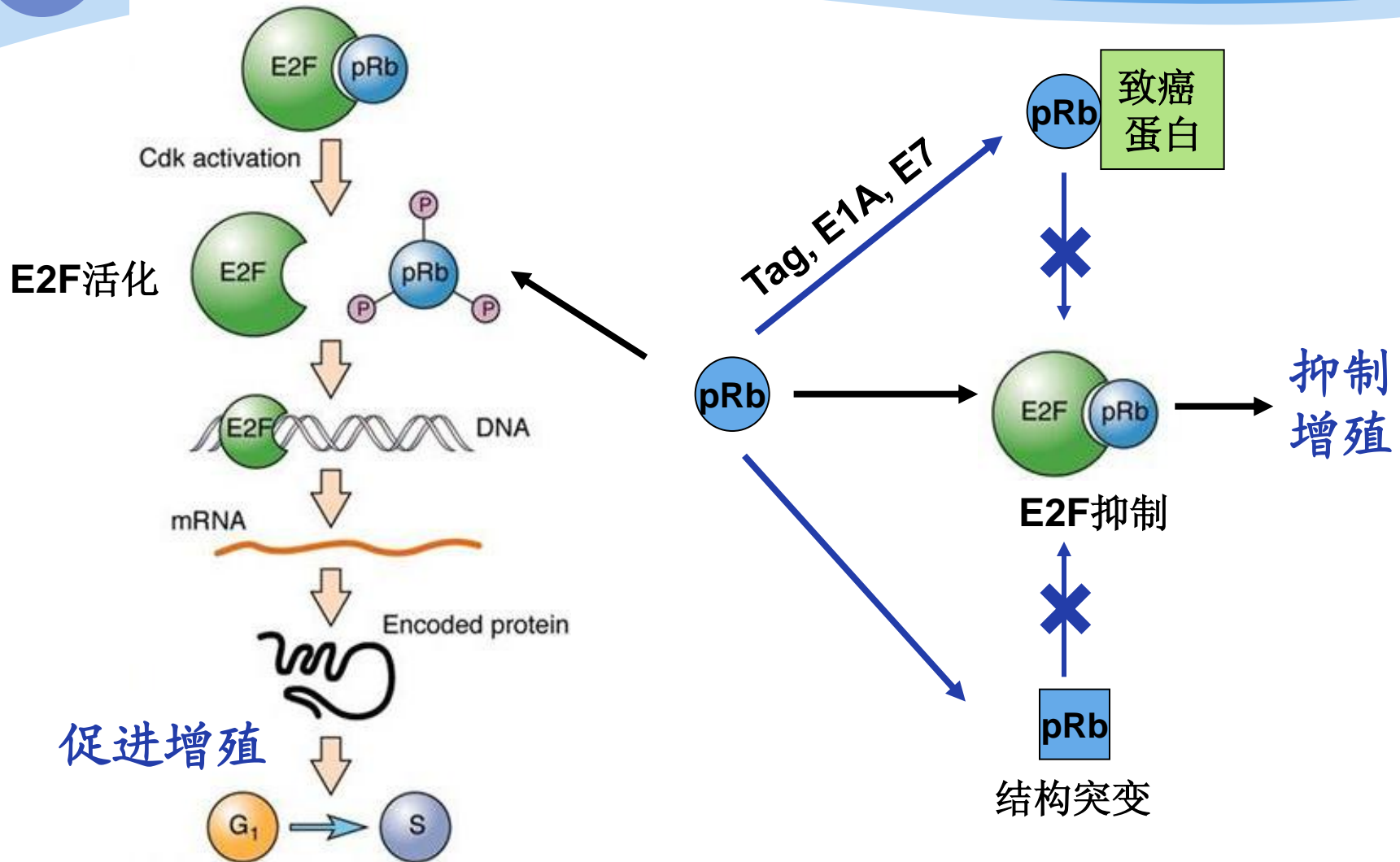
信号蛋白

信号蛋白

致癌蛋白

促进增殖

肿瘤抑制蛋白pRb的调节失误



二、凋亡与细胞信号转导通路的联系

- ❖ 细胞凋亡是细胞在一定条件下接受刺激信号并受基因调控的一种自主性、程序性死亡过程，可以发生在生理和病理条件下。
- ❖ 在不同环境、不同细胞或不同刺激的情况下，细胞凋亡的途径是不同的，而且细胞凋亡的信号途径具有多样性，这使得凋亡的发生及调控机制非常复杂。
- ❖ 关于细胞凋亡的机制，在哺乳动物细胞中主要有以下几条通路：①死亡受体介导的细胞凋亡途径，②线粒体介导的凋亡途径，③内质网介导的细胞凋亡途径，④粒酶介导的细胞凋亡途径，⑤Anoiki介导的细胞凋亡途径。

❖ 细胞凋亡的死亡受体途径（细胞凋亡的外部途径）

- ① 受体Fas为代表介导的信号转导途径
- ② 肿瘤坏死因子受体 I (tumor necrosis factor receptor I, TNFR I) 为代表介导的信号转导途径
- ③ TNF相关凋亡诱导配体(TNF related apoptosis induced ligand, TRAIL) 信号转导途径

❖ 线粒体介导的细胞凋亡途径

关键性分子是cytc，cytc释放的具体机制有两种途径：

① 线粒体外膜蛋白聚合成膜通透转运孔

(Permeability transition pore, PTP) 复合物，是一种高电导非选择性通道。

② Bcl-2基因蛋白家族形成的通道。

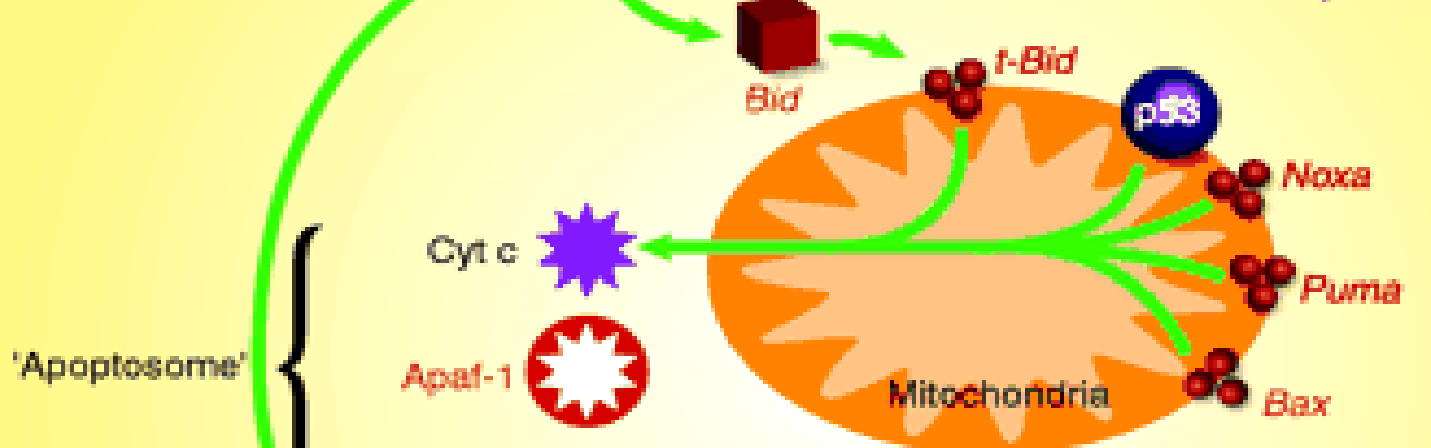
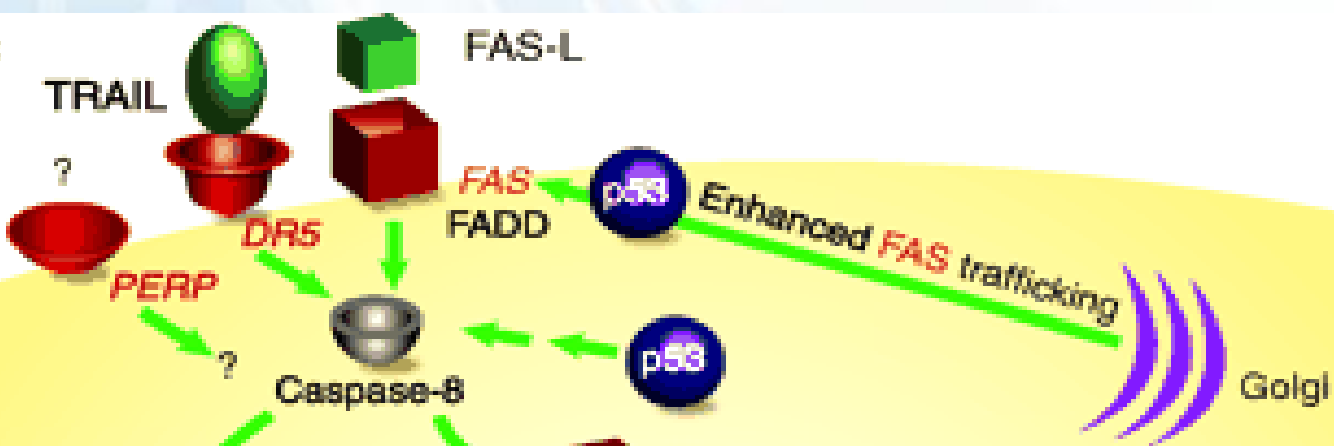
❖ 内质网介导的细胞凋亡途径

内质网对细胞凋亡的作用的作用表现在两个方面：一是内质网对 Ca^{2+} 的调控，二是凋亡酶在内质网上的激活， Ca^{2+} 是真核细胞内重要的信号转导因子，它的动态平衡在细胞正常生理活动中起着很重要的作用。因此，作为细胞内重要的钙库，内质网对胞质中 Ca^{2+} 浓度的精确调控可影响细胞凋亡的发生。

❖ 经典凋亡通路后期的共同途径是天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶家族激活。Caspase家族主要行使两种功能：诱导凋亡和参加炎症反应。现已明确caspase2、3、6、7、8、9、10参与细胞凋亡信号转导。其中caspase8、9等是细胞凋亡的启动者，而caspase8是FAS和TNF受体家族凋亡信号转导的启动酶，caspase9是线粒体凋亡途径的启动酶。caspase3、6、7则是细胞凋亡的效应胱天蛋白酶，是细胞凋亡的执行者。

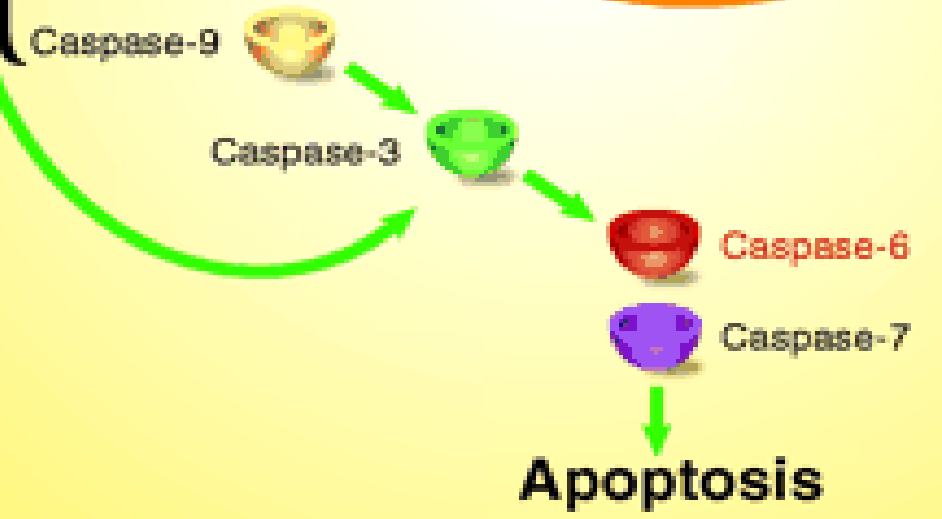
Extrinsic pathway

外部途径
FasL, TNF
死亡配基



Intrinsic pathway

内部途径
应激, DNA损伤
错误的信号转导



第四节

机体代谢途径与 信号转导途径的 区别与联系