

## 第十五章 细胞信号转导

### Chapter 15 Cellular Signal Transduction

- 对于多细胞生物来说，为了**协调和配合**各组织细胞之间得功能活动，需要对各组织细胞的物质代谢或生理活动进行调节。
- 此外，当**外界环境变化**时也需通过细胞间复杂的信号传递系统来传递信息，从而调控机体活动。

What's cellular signal transduction?

- 细胞针对内、外环境信号进行应答，使细胞内的代谢活动及生理效应随之发生改变，称为**细胞信号转导**。

#### 细胞信息传递方式

- 通过相邻细胞的直接接触；
  - 通过细胞分泌各种化学物质来调节其他细胞的代谢和功能。
- 具有调节细胞生命活动的化学物质称为**信息物质**。

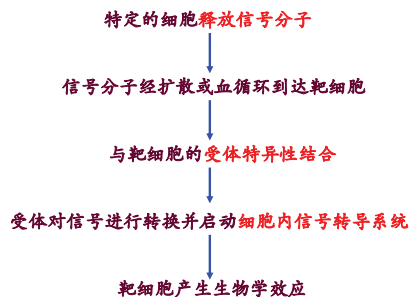
## 第一节 概述

### Section 1 Introduction

需要解决的问题：

- 什么是**细胞外信号分子**？
- 按**化学本质**的不同，将细胞外信号分子分为哪几类？
- 按信息传递方式的不同，将细胞外信号分子分为哪几类？
- 什么是**受体**？受体的**作用特点**有哪些？
- 影响受体活性的因素有哪些？
- 什么是细胞内信号转导网络？

#### 跨膜信号转导的一般步骤



#### 一、细胞外信号分子存在多种形式

What's extracellular signal molecule?

- 凡是由细胞合成并分泌的、能够调节特定靶细胞生理活动的化学物质都称为**细胞外信号分子(extracellular signal molecule)**，或称为**第一信使(first messenger)**。

- 细胞外信号分子可按照其化学本质的不同分为五大类：

- 类固醇衍生物**：如肾上腺皮质激素、性激素等；
- 氨基酸衍生物**：如甲状腺激素，儿茶酚胺类激素；
- 多肽及蛋白质**：如生长因子、细胞因子、胰岛素、下丘脑激素、垂体激素、甲状旁腺素、胃肠激素等；
- 脂类衍生物**：如前列腺素。
- 气体分子**：如NO，CO等。

- 按细胞外信号分子作用距离的远近，可分为：

- 内分泌(endocrine)**：信号分子分泌后作用于较远的靶细胞，其传递介质为血液。
- 旁分泌(paracrine)**：信号分子分泌后作用于邻近的靶细胞，其传递介质为细胞间液。
- 自分泌(autocrine)**：信号分子分泌后仍作用于自身细胞，其传递介质为胞液。

- 按细胞分泌和传递信号分子方式的不同，又可将细胞外信号分子分为：
  - ① 神经递质；
  - ② 内分泌激素；
  - ③ 局部化学介质；
  - ④ 气体信号。

### 1. 神经递质：

- 由神经元突触前膜释放的信号分子，可作用于突触后膜上的受体，传递神经冲动信号。
- 如**乙酰胆碱**、**去甲肾上腺素**等。

### 2. 内分泌激素：

*What's hormone?*

- 激素**是由特殊分化细胞合成并分泌的一类生理活性物质，这些物质通过体液进行转运，作用于特定的靶细胞，调节细胞的物质代谢或生理活动。
- 在体内，有些能够分泌激素的特殊分化细胞集中在一起构成内分泌腺；有些细胞则分散存在；有些细胞兼具其他功能。

### 3. 局部化学介质：

- 局部化学介质又称为旁分泌信号，指由细胞分泌的信息分子通过扩散而作用于邻近的靶细胞，调节细胞的生理功能。
- 体内的局部化学介质包括**组胺**、**花生四烯酸(AA)**、**生长因子**、**细胞因子**等。

### 4. 气体信号：

- NO合酶(NOS)**通过氧化L-精氨酸的胍基而产生**NO**；
- 血红素单加氧酶**氧化血红素产生**CO**。

## 二、细胞经由特异性受体接收细胞外信号

### (一) 受体将细胞外信号转导至细胞内

*What's receptor?*

- 受体(receptor)**是指存在于靶细胞膜上或细胞内，能特异识别与结合生物活性分子，并引起靶细胞产生生物学效应的生物大分子。
- 绝大多数受体的化学本质是蛋白质，少数为磷脂。
- 能与受体特异性结合的生物活性分子则称**配体(ligand)**。

- 受体的生物学功能有三个方面的：

- ① 识别与结合；
- ② 信号转导；
- ③ 产生相应的生物学效应。

#### 受体的作用特点

#### 1. 高度的亲和力 (high affinity) :

- 激素及细胞因子等配体与其受体的结合具有高度亲和力。通常用其解离常数(Kd)来表示其亲和力的大小，多数配体与受体的解离常数为 $10^{-11} \sim 10^{-9} \text{ mol/L}$ 。

#### 2. 高度的特异性 (high specificity) :

- 指一种激素或细胞因子只能选择性与相应的受体结合的性质。其原因即在于配体通过具有特定结构的部位与受体上的特定结合部位相结合。

#### 3. 可逆性 (reversibility) :

- 配体与受体通常通过非共价键而结合，因此可以采用简单的方法将二者分离开。

#### 4. 可饱和性 (saturation) :

- 由于存在于细胞膜上或细胞内的受体数目是一定的，因此配体与受体的结合也是可以饱和的。当全部受体被配体占据后，可使其效应达到最大。

#### 5. 特定的作用模式：

- 在不同细胞中，受体的种类和含量分布不同，表现为特定的作用模式。

### (二) 受体的活性是可被调节的

- 位于细胞膜上或细胞内的受体的数目或与配体的结合能力是可以改变的。
- 如果受体的数目增加或与配体的结合能力提高，则称为**向上调节(up regulation)**；反之，则称为**向下调节(down regulation)**。

- 影响受体活性的因素主要有：
  - 受体的修饰**：如磷酸化或脱磷酸化修饰。
  - 膜磷脂代谢的影响**：质膜磷脂被甲基化为卵磷脂后，可明显增强某些受体的活性。
  - 受体的内在化**：受体与配体结合后，可被内吞入细胞，然后被溶酶体所降解。
  - 受体的二聚化**：受体与配体结合后，形成聚集体，降低与配体的结合能力。
  - G蛋白的调节**：活化后的G蛋白影响受体与配体的结合能力。

What's intracellular signal molecule?



- 在细胞内传递特定调控信号的化学分子称为**细胞内信号分子 (intracellular signal molecule)**。
- 细胞内信号分子主要包括：第二信使、第三信使、信号转导蛋白或酶等。
- 在细胞内传递信号的小分子化学物质常称为**第二信使 (secondary messenger)**。

### (三) 受体可分布于细胞的不同部位

- 根据受体存在的部位，将受体分为**细胞表面受体**和**细胞内受体**。
- 细胞表面受体（膜受体）是细胞膜上的结构成分，一般是糖蛋白、脂蛋白或糖脂蛋白。

- 负责细胞核内、外信号传递的物质称为**第三信使 (third messenger)**，又称为**DNA结合蛋白**。
- 第三信使是一类可与靶基因特异序列结合的核蛋白，能调节基因的转录。

- 多肽及蛋白质类激素、儿茶酚胺类激素、前列腺素以及细胞因子通过这类受体进行跨膜信号转导。
- 当配体与受体结合后，往往引起细胞膜结构和功能的改变，导致细胞内某种化学物质的浓度改变，由此触发一系列的化学和生理变化。

## 第二节 细胞内信号转导分子

### Section 2 Intracellular Signal Transduction Molecule

- 细胞内受体位于细胞液或细胞核内，通常为单纯蛋白质。
- 某些激素进入细胞后，能与特异性的胞内受体结合形成活性复合物，作用于染色体DNA，调节基因表达，从而影响细胞的物质代谢和生理活动。

[www.med126.com](http://www.med126.com)

需要解决的问题：

- 细胞内第二信使的**种类及作用方式**有哪些？
- 参与信号转导的**蛋白激酶**与**蛋白磷酸酶**有哪些？它们是怎样发挥信号转导作用？
- 什么是G蛋白？**G蛋白**的种类有哪些？G蛋白是怎样传递信息的？
- 衔接蛋白和支架蛋白在信号转导中有何作用？

### 三、细胞内信号转导网络

- 细胞外信号分子的跨膜信号转导，通常经细胞内信号转导网络进行信号的转换和传递。
- 细胞内信号转导网络由细胞内各种信号转导分子按一定顺序排列组成的信号转导**通路**以及各通路间信号转导分子的**串话 (crosstalk)**所构成。

### 一、第二信使通过浓度和分布改变传递信号

- 细胞内传递信号的第二信使主要包括：
  - 环核苷酸类**：如**cAMP**和**cGMP**；
  - 脂类衍生物**：如甘油二酯 (**DAG**)；**1,4,5-三磷酸肌醇 (IP<sub>3</sub>)**；**磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸 (PIP<sub>3</sub>)**；**神经酰胺 (Cer)**，花生四烯酸 (**AA**) 等；
  - 无机离子**：如**Ca<sup>2+</sup>**。

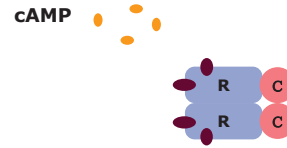


### (一) 环核苷酸类第二信使

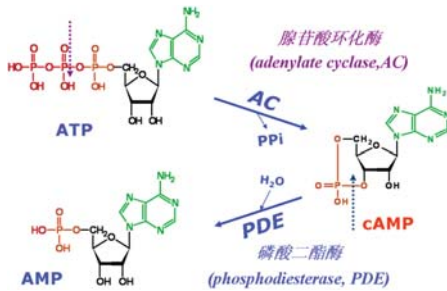
- 第二信使cAMP由位于膜内侧的腺苷酸环化酶(AC)催化生成, 可被磷酸二酯酶(PDE)降解为AMP而失活。



### 蛋白激酶A的激活机制(演示)



### cAMP的产生与分解



### (二) 脂类衍生物第二信使

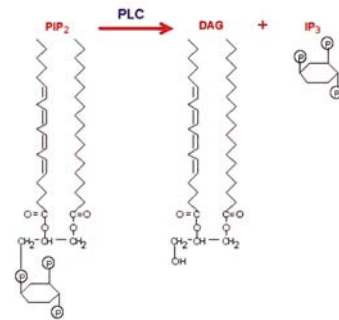
- 磷脂酶C(PLC)可催化质膜上的磷脂酰肌醇-4,5-双磷酸(PIP<sub>2</sub>)水解产生两种第二信使, 即甘油二酯(DAG)和1,4,5-三磷酸肌醇(IP<sub>3</sub>)。



- 鸟苷酸环化酶(GC)催化生成第二信使cGMP, 再通过激活蛋白激酶G(PKG)而传递信息。
- NO可激活GC, 从而激活该途径。



### PLC催化DAG和IP<sub>3</sub>的生成



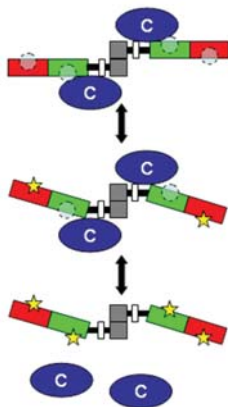
- 蛋白激酶A(PKA)是一种由四个亚基构成的寡聚体。其中两个亚基为催化亚基, 另两个亚基为调节亚基。
- 当PKA的调节亚基与cAMP结合后发生变构(每一调节亚基可结合两分子cAMP), 与催化亚基解聚, 从而使之激活。
- PKA可促使多种酶或蛋白质丝氨酸或苏氨酸残基的磷酸化, 从而酶的催化活性或蛋白质的生理功能。

www.med126.com

### DAG:

- 生成的DAG位于质膜, 可在磷脂酰丝氨酸(PS)和Ca<sup>2+</sup>协同下激活蛋白激酶C(PKC)。
- 蛋白激酶C存在于胞液中, 可催化底物蛋白质丝氨酸或苏氨酸残基的磷酸化, 有12种同工酶。

### cAMP的作用与PKA的激活



### IP<sub>3</sub>:

- 生成的IP<sub>3</sub>释放入胞浆, 与内质网和肌浆网上的IP<sub>3</sub>受体结合, 促使细胞内Ca<sup>2+</sup>释放。
- IP<sub>3</sub>受体存在于内质网和肌浆网膜表面, 为四聚体, 其亚基的羧基端部分构成钙通道。
- 当IP<sub>3</sub>受体与IP<sub>3</sub>结合后, 受体变构, 钙通道开放, 贮存于内质网中的Ca<sup>2+</sup>释放进入胞液, 引起胞液中Ca<sup>2+</sup>浓度升高。

- ◆ 质膜上的磷脂酰肌醇-4,5-双磷酸 (PIP<sub>2</sub>) 也可在磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI-3K) 的催化下生成第二信使磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸 (PIP<sub>3</sub>)，后者可激活依赖磷脂酰肌醇的蛋白激酶 (PKD) 以及蛋白激酶B (PKB)。

### (三) 钙离子第二信使

- ◆ 细胞外钙离子或贮存于内质网 (肌浆网) 中的钙离子释放进入胞浆，引起胞浆钙离子浓度升高，从而导致依赖钙离子的酶或蛋白质的激活。

- ◆ 钙调蛋白 (calmodulin, CaM) 是一种分子量为17kD，耐热、耐酸的蛋白质，由148个氨基酸残基构成。
- ◆ 一分子的CaM可结合四分子的Ca<sup>2+</sup>。当其Ca<sup>2+</sup>结合后，可发生变构，从而激活依赖CaM的蛋白激酶。

钙调蛋白的分子结构



www.med126.com

## 二、蛋白质或酶通过活性改变传递信号

- ◆ 细胞膜上或细胞内存在许多能够传递特定信号的蛋白质或酶分子，常与其他蛋白质或酶构成复合体以传递信号。
- ◆ 这些能够传递信号的蛋白质或酶主要包括丝/苏蛋白激酶、酪氨酸蛋白激酶、磷蛋白磷酸酶、G蛋白、衔接蛋白、支架蛋白、调节蛋白、转录因子等。

### (一) 蛋白激酶和磷蛋白磷酸酶通过可逆磷酸化修饰传递信号

- ◆ 蛋白激酶可通过催化底物蛋白的磷酸化修饰而改变其活性以转导信号，磷蛋白磷酸酶则可通过催化磷蛋白的脱磷酸化而终止信号转导。
- ◆ 参与信号转导的蛋白激酶主要有丝/苏蛋白激酶和酪氨酸蛋白激酶两大类。

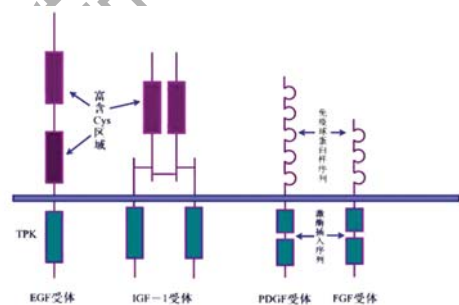
- ◆ 参与信号转导的丝/苏蛋白激酶主要有：

- > PKA —— 由cAMP激活；
- > PKG —— 由cGMP激活；
- > PKC —— 由DAG/Ca<sup>2+</sup>激活；
- > PKB —— 由PIP<sub>3</sub>激活；
- > CaMPK —— 由CaM激活；
- > CDK —— 由周期素激活；
- > ERK (MAPK) —— 由Raf-1-MEK-ERK级联反应系统激活。

- ◆ 参与信号转导的酪氨酸蛋白激酶 (TPK) 分为两类：

- 受体型 —— 即生长因子受体、细胞因子受体的胞内结构域，常常具有TPK活性；
- 非受体型 —— 位于胞浆或胞核内的游离TPK，分为10大家族，如Src家族、Jak家族等。

含TPK结构域的受体



### (二) G蛋白通过结合/水解GTP传递信号



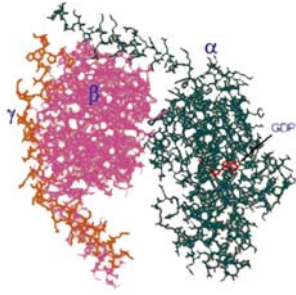
- ◆ G蛋白 (guanylate binding protein) 即鸟苷酸调节蛋白，是一类位于质膜胞液面或胞浆中的蛋白质，分为异三聚体型和单体型两大类。



## 1. 异三聚体型G蛋白

- ◆ 异三聚体型G蛋白通常是由 $\alpha$ 、 $\beta$ 和 $\gamma$ 三种亚基构成的异三聚体。其中， $\alpha$ 亚基可与GTP或GDP结合，并具有GTPase活性。

异三聚型G蛋白的分子结构



- ◆ 现已发现，在哺乳动物中，异三聚体型G蛋白的 $\alpha$ 亚基有20余种， $\beta$ 亚基有5种， $\gamma$ 亚基有12种。
- ◆ 不同的异三聚体型G蛋白偶联的效应酶/蛋白不同，因而能传递不同的信号。

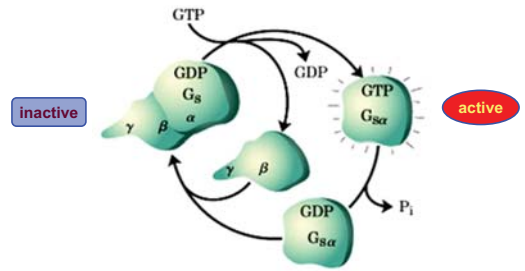
信息传递过程中的G蛋白

| G蛋白的类型     | $\alpha$ 亚基 | 功能                |
|------------|-------------|-------------------|
| $G_s$      | $\alpha_s$  | 激活腺苷酸环化酶          |
| $G_i$      | $\alpha_i$  | 抑制腺苷酸环化酶          |
| $G_p$      | $\alpha_p$  | 激活磷脂酰肌醇的特异磷脂酶C    |
| $G_o^*$    | $\alpha_o$  | 大脑中主要的G蛋白,可调节离子通道 |
| $G_T^{**}$ | $\alpha_T$  | 激活视觉              |

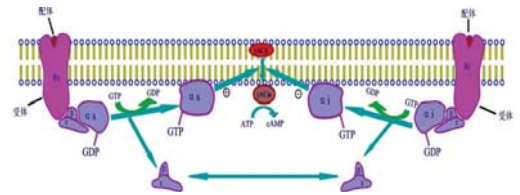
\*o表示另一种(other) \*\*T: 传导素 (transductin)

- ◆ G蛋白存在有活性和无活性两种状态。
- ◆ 当 $\alpha$ 亚基与GDP结合，并构成 $\alpha\beta\gamma$ 异三聚体时呈无活性状态；当 $\alpha$ 亚基与GTP结合，并与 $\beta\gamma$ 亚基分离时呈活性状态；当 $\alpha$ 亚基将GTP水解为GDP后，即可再与 $\beta\gamma$ 亚基结合而失活。

Activation Cycle of Heterotrimeric G Protein



两种G蛋白的活性型和非活性型的互变

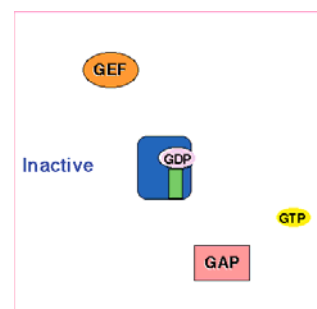


## 2. 单体型G蛋白

- ◆ 单体型G蛋白（又称小分子G蛋白），在分子结构上相当于异三聚体型G蛋白的 $\alpha$ 亚基。
- ◆ 目前已发现的单体型G蛋白分为六大家族，成员总数已超过50种。
- ◆ 不同的单体型G蛋白参与不同的信号转导过程。

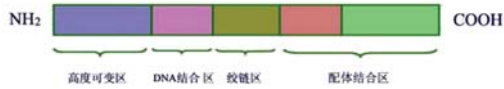
- ◆ 当单体型G蛋白与GDP结合时呈无活性状态。而当信号转导引起鸟苷酸交换因子（GEF）激活后，可促进小分子G蛋白上的GDP交换为GTP而被激活。与下游信号转导分子（或蛋白激酶）形成复合体并导致后者活化，从而完成信号的传递。
- ◆ 鸟苷酸激活蛋白（GAP）与G蛋白-GTP作用，激活其GTPase活性，GTP被水解为GDP，G蛋白失活。

Signal Transduction Mechanism of Monomeric G Protein



### (三) 受体型转录因子通过构象改变传递信号

- 胞内受体通常为单体蛋白，兼有转录因子活性，分为四个功能结构域：



**1. 高度可变区：**位于受体N-端，不同受体间无同源性，具有转录激活作用，也是抗体结合区。

**2. DNA结合区：**含66~68个氨基酸，富含Cys，不同受体此域有较高同源性，含有两个锌指结构，为DNA结合所必需。

**3. 绞链区：**为DNA结合区与配体结合区之间的段序列，可能含有与转录因子相互作用和受体向核内移动的信号。

**4. 配体结合区：**位于C-端，不同受体有30~60%的同源性，其结构与功能最复杂，包括：与配体结合；与HSP90结合；使受体二聚化和激活转录。

- 某些激素进入细胞后，能与特异性的胞内受体结合，使之变构并活化，转位到细胞核内，以转录因子形式作用于染色体DNA，调节基因表达，从而影响细胞的物质代谢和生理活动。

### (四) 衔接蛋白和支架蛋白通过募集和组织复合体传递信号

- 衔接蛋白是信号转导通路中信号转导分子的接头蛋白，通过募集和组织信号转导分子，形成特定的信号转导复合体来传递信号。
- 支架蛋白是一些分子量较大的蛋白质，可同时将不同信号转导通路中的信号转导分子组织在一起，形成特异的信号转导过程，并可避免信号转导通路间的相互干扰。

## 第三节 受体介导的信号转导通路

### Section 3 Signal Transduction Pathways Mediated by Receptors

需要解决的问题：

- 胞内受体通路是怎样传递信号的？
- 离子通道型受体是怎样传递信号的？
- cAMP-蛋白激酶A通路是怎样传递信号的？
- DAG/Ca<sup>2+</sup>-PKC通路是怎样传递信号的？
- 受体TPK-Ras-MAPK通路是怎样传递信号的？
- JAK-STAT通路是怎样传递信号的？
- NFκB通路是怎样传递信号的？

#### 一、胞内受体介导的信号转导

##### 1. 信息转导通路的组成：

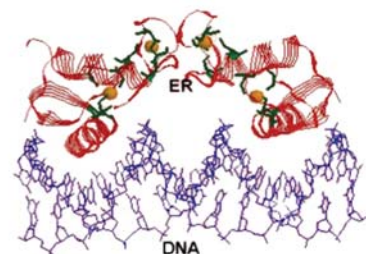
###### (1) 第一信使：

- 通过细胞内受体传递信息的第一信使有：
  - 类固醇激素：包括糖皮质激素、雌激素、孕激素、雄激素、盐皮质激素等。
  - 维生素：1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>、视黄酸。
  - 甲状腺激素：三碘甲腺原氨酸 (T<sub>3</sub>) 和四碘甲腺原氨酸 (T<sub>4</sub>)。

###### (2) 胞内受体：

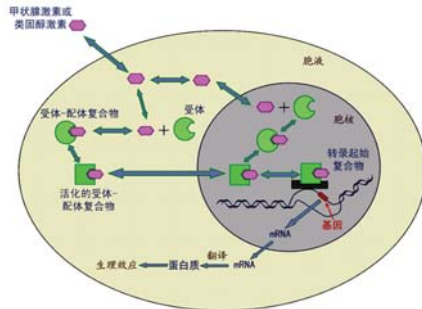
- 胞内受体位于细胞液或细胞核内，通常为单纯蛋白质，兼转录因子活性。主要包括：
  - 类固醇激素受体：如糖皮质激素受体 (GR)、雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR)、雄激素受体 (AR)、盐皮质激素受体 (MR)；
  - 维生素D<sub>3</sub>受体 (VDR)；
  - 甲状腺激素受体 (TR)。

#### 雌激素受体的分子结构



- ◆ 胞内受体与相应的配体结合以后，受体变构及二聚化，转变为活化型受体(转录因子)，然后核转位，调控特异基因的表达。

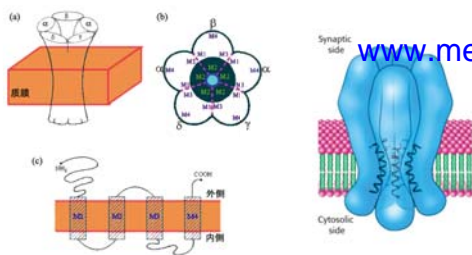
## 2. 胞内受体介导的信号转导过程:



## 二、离子通道型受体介导的信号转导

- ◆ 配体门控离子通道受体，又称环状受体，主要是通过影响特定离子在细胞内、外的分布及膜电位，在神经冲动信号的快速传递中起作用。
- ◆ 此型受体的共同结构特点是由均一性的或非均一性的亚基构成一寡聚体，而每个亚基则含有4~6个跨膜区。

## 烟碱样乙酰胆碱受体的分子结构



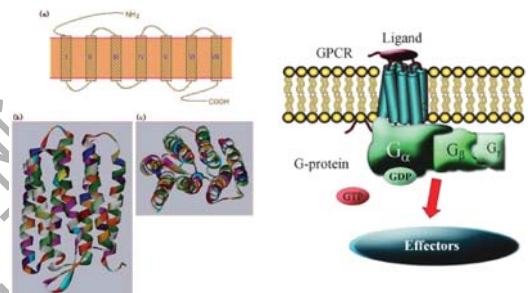
- ◆ 此型受体包括烟碱样乙酰胆碱受体(N-AchR)、A型γ-氨基丁酸受体(GABA<sub>A</sub>R)、谷氨酸受体、甘氨酸受体及5-羟色胺受体(5-HT<sub>2</sub>)等。
- ◆ 其中，GABA<sub>A</sub>R及甘氨酸受体对Cl<sup>-</sup>、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>离子的通透性具有选择性，5-HT<sub>2</sub>对Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>离子的通透性具有选择性，N-AchR和谷氨酸受体对Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>及Ca<sup>2+</sup>离子的通透性具有选择性。

## 三、七跨膜α螺旋型受体介导的信号转导

- ◆ 七跨膜α螺旋型受体，又称G蛋白偶联受体或蛇型受体。
- ◆ 此型受体通常由单一的多肽链或均一的亚基组成，其肽链可分为细胞外区、跨膜区、细胞内区三个区。

- ◆ 受体的跨膜区由7个α螺旋结构组成；多肽链的N-端位于细胞外区，而C-端位于细胞内区；在第五及第六跨膜α螺旋结构之间的细胞内环部分(第三内环区)，是与G蛋白偶联的区域。
- ◆ 大多数常见的激素受体和慢反应神经递质受体是属于G蛋白偶联型受体。

## G蛋白偶联受体的分子结构



## (一) cAMP-蛋白激酶A信息转导通路

### 1. 信号转导通路的组成:

- ▶ 胞外信号分子(第一信使);
- ▶ 膜受体;
- ▶ G蛋白;
- ▶ 腺苷酸环化酶(AC);
- ▶ 第二信使——cAMP;
- ▶ 蛋白激酶A(PKA)。

### (1) 胞外信号分子及其受体:

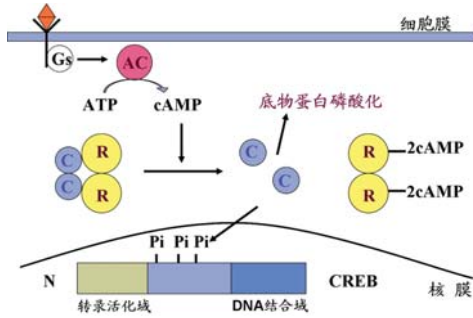
- ◆ 通过这一途径传递信号的第一信使主要有儿茶酚胺类激素、胰高血糖素、腺垂体的激素、下丘脑激素、甲状旁腺素、降钙素、前列腺素等。
- ◆ 参与这一信息转导途径的受体大部分为G蛋白偶联型膜受体。



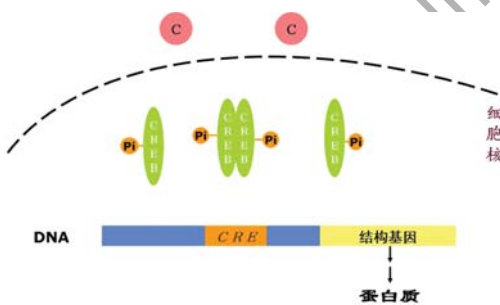
## (2) G蛋白及其效应酶:

- 参与这一途径的G蛋白主要是两类,即激活型G蛋白( $G_s$ )和抑制型G蛋白( $G_i$ )。
- G蛋白( $G_s$ 或 $G_i$ )的效应酶主要是腺苷酸环化酶(AC),可催化第二信使cAMP的产生,从而将胞外的信号传递到细胞内。

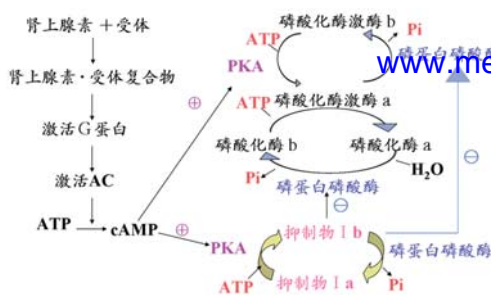
## 2. cAMP-蛋白激酶A的信号转导过程:



## PKA对基因表达的调节作用 (演示)



## PKA对代谢的调节作用



## cAMP-蛋白激酶A信号转导通路及其调节作用



## (二) DAG/Ca<sup>2+</sup>-PKC信号转导通路

### 1. 信号转导通路的组成:

- 胞外信号分子及其受体;
- G蛋白;
- 磷脂酶(PLC);
- 甘油二酯(DAG)和三磷酸肌醇(IP<sub>3</sub>);
- IP<sub>3</sub>受体;
- Ca<sup>2+</sup>;
- 钙调蛋白(calmodulin, CaM);
- 依赖CaM的蛋白激酶(CaMPK);
- 蛋白激酶C(PKC)。

### (1) 胞外信号分子及其受体:

- 通过此途径传递信号的第一信使主要有:
  - ①激素: 儿茶酚胺、血管紧张素II、抗利尿激素、生长激素等。
  - ②生长因子: 血小板衍生生长因子(PDGF)、表皮生长因子(EGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、集落刺激因子(CSF)、胰岛素样生长因子(IGF)等。
  - ③神经递质: 乙酰胆碱、5-羟色胺等。
- 这些胞外信号分子的受体可为G蛋白偶联型,也可单跨膜催化型。

### (2) G蛋白:

- 是由α、β、γ三种亚基构成的异三聚体型,为Gp。

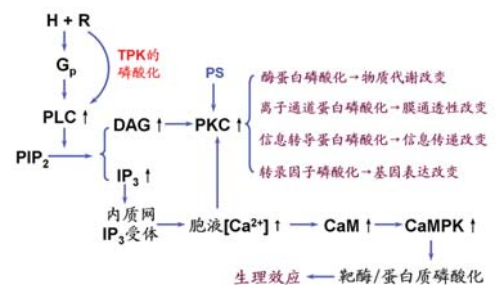
### (3) 磷脂酶C(PLC):

- 通过Gp蛋白介导,存在于细胞膜上的PLCβ可被激活;而PLCγ则是在受体的酪氨酸蛋白激酶催化下,其酪氨酸残基被磷酸化修饰而激活。

### (4) 依赖CaM的蛋白激酶(CaMPK):

- CaMPK是一种作用底物非常广泛的蛋白激酶,目前已能该酶催化磷酸化的酶或蛋白质达数十种。通过对这些酶或蛋白质的磷酸化修饰,产生相应的调节作用。

## 2. DAG/Ca<sup>2+</sup>-PKC信号转导过程:



#### 四、单跨膜 $\alpha$ 螺旋型受体介导的信号转导

- ◆ 单跨膜 $\alpha$ 螺旋型受体一般是由均一性的多肽链构成的单体或寡聚体。每个单体或亚基的跨膜 $\alpha$ -螺旋区只有一个，通常由22~26个氨基酸残基构成，具高度疏水性。
- ◆ 受体的细胞膜外区较大，配体即结合于此区域。

- ◆ 受体的细胞膜内区可分为近膜区和酪氨酸蛋白激酶区，位于C末端，包括ATP结合和底物结合两个功能区。
- ◆ 此型受体的主要功能与细胞生长及有丝分裂的调控有关。

#### 单跨膜 $\alpha$ 螺旋受体的类型

##### (1) 酪氨酸蛋白激酶受体型 (催化型受体)

► 受体本身具有酪氨酸蛋白激酶(TPK)活性，如胰岛素样生长因子受体(IGF-R)，表皮生长因子受体(EGF-R)。

##### (2) 非酪氨酸蛋白激酶受体型

► 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。

#### (一) 受体TPK-Ras-MAPK信号转导通路

- ◆ 已知胰岛素和大部分的生长因子经此途径传递信号。

[www.med126.com](http://www.med126.com)

##### (1) 信号转导通路的组成:

- 催化性受体，GRB<sub>2</sub>，SOS，Ras，MAPK激酶系统。

#### 催化性受体的自身磷酸化

- ◆ 当配体与单跨膜螺旋受体结合后，催化型受体(catalytic receptor)大多数发生二聚化，二聚体的酪氨酸蛋白激酶(tyrosine protein kinase, TPK)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(autophosphorylation)。

#### GRB2 (growth factor receptor bound protein 2)



##### SH2 域 (src homology 2 domain):

细胞内某些连接物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。

##### SH<sub>3</sub>结构域:

能与富含脯氨酸的肽段结合。

##### PH结构域(pleckstrin homology domain):

识别具有磷酸化的丝氨酸和苏氨酸的短肽，并能与G蛋白的 $\beta\gamma$ 复合物结合，还能与带电的磷脂结合。

##### SOS (son of sevenless):

富含脯氨酸，可与SH3结合，是Ras的鸟苷酸交换蛋白，可促使Ras的GDP交换成GTP。

##### Ras蛋白:

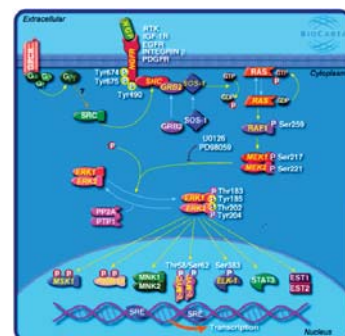
原癌基因产物，单体型G蛋白。

##### MAPK系统 (mitogen-activated protein kinase system):

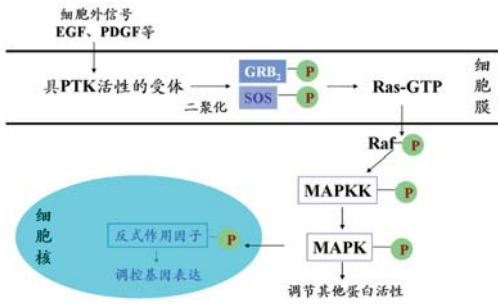
- 是一组酶兼底物的蛋白分子，通常由三种蛋白激酶的级联反应构成，种类较多，包括:

- MAP激酶激酶激酶(MAPKKK)，如Raf-1激酶。
- MAP激酶激酶(MAPKK)，如MEK1/2。
- MAPK，如ERK1/2。

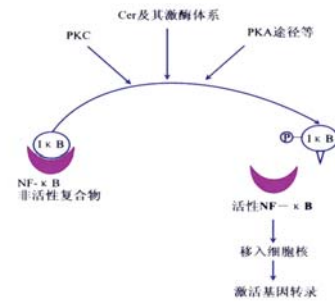
##### (2) 信号转导过程:



### 受体型TPK-Ras-MAPK信号转导通路(演示)



### NF-κB的激活过程示意图



### (二) JAK-STAT信号转导通路

#### (1) 信息转导通路的组成:

- 胞外信息分子, 包括一部分生长因子和大部分细胞因子;
- 非催化性受体;
- **JAKs (Janus kinases)**;
- 信号转导子和转录激动子 (**signal transducers and activators of transcription, STAT**)。

#### (2) 信号转导过程:

细胞因子或生长因子 + R → 受体二聚化 → JAK  
 → STAT → 基因转录活性改变 → 细胞生理功能改变。

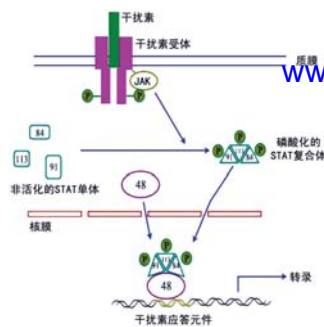
### 五、细胞信号转导过程的特点和规律

1. 一条信号转导通路的成员可参与激活或抑制另一条信号转导通路;
2. 两条不同的信号转导通路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;
3. 一种信号可分别作用于几条信号转导通路。

### 第四节 细胞信号转导与医学

#### Section 5 Signal Transduction and Medical Science

### 干扰素诱导JAK、STAT复合体核内转移及调节基因转录机制



www.med126.com

- ◆ **家族性高胆固醇血症:**  
LDL受体缺陷。
- ◆ **非胰岛素依赖型糖尿病:**  
胰岛素受体减少或功能障碍。
- ◆ **肿瘤:**  
生长因子信号转导网络系统紊乱。
- ◆ **其他:**  
如霍乱和白日咳的发病与G蛋白的异常有关。

### (三) NFκB信号转导通路

- ◆ 该途径主要与机体防御反应、组织损伤和应激、细胞分化和凋亡以及肿瘤生长抑制有关。
- ◆ **NFκB**通常与胞液中的抑制性蛋白(如**IκB**)结合而形成无活性的复合物; 当这些抑制性的蛋白被磷酸化修饰后, 其构象发生改变, 与**NFκB**分离, 从而使**NFκB**活化; 活化的**NFκB**进入细胞核, 调节特定基因的转录表达。