

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

第十五章 细胞信号转导

制作：周致远 审校：李洪

(2009年4月)

一、内容提示：

(一) 细胞外化学信号分子：

凡是由细胞合成并分泌的、能够调节特定的靶细胞生理活动的化学物质都属于细胞外化学信号分子，或称为第一信使，包括可溶型和膜结合型两种形式。可溶型细胞外化学信号分子分为以下三类：

1. 激素：激素（hormone）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。激素可按照其化学本质的不同分为：

① 类固醇衍生物：如肾上腺皮质激素、性激素等；② 氨基酸衍生物：如甲状腺激素，儿茶酚胺类激素；③ 多肽及蛋白质：如胰岛素、下丘脑激素、垂体激素、胃肠激素等；④ 脂肪酸衍生物：如前列腺素。

2. 细胞因子：细胞因子（cytokine）是指由细胞分泌的一类化学信号分子，可作用于特定的靶细胞，调节细胞的生长，分化等生理功能。能够分泌细胞因子的细胞通常为一般的普通细胞，如平滑肌细胞，血小板，巨噬细胞，淋巴细胞等。常见的细胞因子有：表皮生长因子（epidermal growth factor, EGF）、血小板衍生生长因子（platelet-derived growth factor, PDGF）、神经生长因子（nerve growth factor, NGF）等。

3. 神经递质（transmitter）：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。

激素和细胞因子可通过自分泌（autocrine）、旁分泌（paracrine）和内分泌（endocrine）三种不同的方式作用于靶细胞。神经递质则通过神经分泌活动传递信号。

(二) 受体：

存在于细胞膜上或细胞内，能识别相应配体并与之发生特异性结合，引发特定生物效应的蛋白质分子称为受体（receptor）。 www.med126.com

1. 受体的作用特点：

受体与配体的结合反应具有以下特点：① 高亲和力；② 高度特异性；③ 可逆结合；④ 可饱和性；⑤ 结合量与效应成正比。配体与受体结合的意义在于引起受体构象改变，引发一系列的信号转导过程。所以，受体蛋白质均具有两个结构域：结合域和功能域。

2. 受体活性的调节：

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：① 受体的修饰；② 受体的内在化；③ 受体的二聚化；④ G蛋白的调节。

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

(三) 细胞内信号转导分子:

存在于细胞内, 能够传递特定调控信号的化学分子属于细胞内信号转导分子。主要有以下几种类型:

1. 第二信使: 在细胞内传递信号的小分子化学物质通常称为第二信使 (secondary messenger)。主要包括: ① 环核苷酸类: 如 cAMP 和 cGMP; ② 脂类衍生物: 如甘油二脂 (DAG), 1,4,5-三磷酸肌醇 (IP₃); 神经酰胺 (Cer), 花生四烯酸 (AA)。③ 无机物: 如 Ca²⁺、NO。

2. 信号转导蛋白和酶: 细胞膜上或细胞内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息。主要包括: ① 蛋白激酶和磷酸蛋白磷酸酶, 包括丝/苏蛋白激酶和酪氨酸蛋白激酶及相应的磷酸蛋白磷酸酶, 如 Raf-1 激酶、ERK 激酶以及蛋白激酶 A、C、G 等; ② G 蛋白, 包括异三聚型和单体型, 如 G_s、G_i、Ras 等; ③ 衔接蛋白和支架蛋白: 如 GRB2、SHC 等。

(四) 基本的细胞信号转导通路:

1. 细胞内受体介导的信号转导:

细胞内受体又称为转录调控型受体。此型受体分布于细胞浆或细胞核内, 兼有转录因子的作用。与此型受体结合的配体需穿过细胞膜才能发生结合, 故这些配体通常具有亲脂性。结合配体的受体被活化后, 进入细胞核作用于染色体, 调控基因的开放或关闭, 影响特异性蛋白质的合成而产生生理效应。此型受体的分子结构有共同特征性结构域, 即从受体 N-端到 C-端分别为高度可变区-DNA 结合区及绞链区-激素结合区。

类固醇激素和甲状腺激素的受体存在于细胞浆内或细胞核内, 当激素进入细胞后与其受体结合, 此时受体与热休克蛋白解离而活化, 活化受体进入细胞核与 DNA 结合并调控基因的转录表达, 通过影响特定蛋白质的生物合成而产生生理效应。与此类受体结合的 DNA 序列称为激素反应元件 (hormone response element, HRE), 其特点一般为类似回文结构的序列, 如 GGTCANNNTGTTCT。

2. 离子通道型受体介导的信号转导:

配体门控离子通道型受体又称为环状受体。此型受体本身就是位于细胞膜上的离子通道, 当其相应配体结合后, 使其通道开放或关闭, 导致跨膜电位改变。包括烟碱样乙酰胆碱受体 (N-AchR)、A 型 γ-氨基丁酸受体 (GABA_AR)、谷氨酸受体、甘氨酸受体及 5-羟色胺受体 (5-HTR) 等。其中, GABA_AR 及甘氨酸受体对 Cl⁻、HCO₃⁻ 离子的通透性具有选择性, 5-HTR 对 Na⁺、K⁺ 离子的通透性具有选择性, N-AchR 和谷氨酸受体对 Na⁺、K⁺ 及 Ca²⁺ 离子的通透性具有选择性。

3. 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: 又称为蛇形受体 (serpentine receptor) 或 G 蛋白偶联型受体。此型受体位于细胞膜上, 可分为细胞外区、跨膜区、细胞内区三个区。跨膜区由 7 个 α 螺旋结构组成, 其氨基酸顺序具有高度保守性。其第三内环区是与 G 蛋白偶联的区域。大多数常见的神经递质受体和激素受体是属于此型受体。

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

G 蛋白是由 α 、 β 、 γ 亚基组成的三聚体，存在于细胞膜上。其 α 亚基具有 GTPase 活性，当它与 GDP 结合则呈无活性状态；当配体与受体结合后，GDP 脱落下来，而与 GTP 结合，G 蛋白被激活。此时， α 亚基与 $\beta\gamma$ 亚基分离，可分别与效应蛋白（酶）发生作用。G 蛋白的效应蛋白（酶）主要有腺苷酸环化酶（AC）和磷脂酶 C（PLC）。

由此型受体介导的信号转导通路有：

(1) cAMP-蛋白激酶 A 信号转导通路：

此途径的第一信使与膜上的受体结合后，活化 G 蛋白（Gs），后者再激活腺苷酸环化酶，使胞内第二信使[cAMP]上升，cAMP 别构激活蛋白激酶 A（protein kinase A, PKA）。PKA 为一四聚体，由两个催化亚基（C）和两个调节亚基（R）构成，R 亚基上有两个结合 cAMP 的位点，当其与 cAMP 结合后则与 C 亚基解离，PKA 得以活化。活化的 PKA 可催化某些效应蛋白质/酶的丝氨酸或苏氨酸残基上的羟基磷酸化，故 PKA 属于丝（苏）氨酸蛋白激酶。其信号转导过程可简述为：第一信使→膜受体→G 蛋白（Gs 或 Gi）→cAMP→PKA。

活化的 PKA 可引起：① 酶蛋白磷酸化→物质代谢改变；② 核糖体蛋白质磷酸化→翻译速度改变；③ 膜通道蛋白磷酸化→膜通透性改变；④ cAMP 反应元件结合蛋白（cAMP response element binding protein, CREB）磷酸化→基因转录活性改变。

(2) IP₃, DG-蛋白激酶 C 信号转导通路：

第一信使与细胞膜上的受体结合后，可活化另一种 G 蛋白（Gp），后者可激活磷脂酶 C，继而催化细胞膜上 PIP₂ 水解生成 IP₃ 和 DG。其中 IP₃ 可进入胞液，在内质网与 IP₃ 受体结合后，将贮存于内质网的 Ca²⁺ 释放进入胞液，高浓度的 Ca²⁺ 与钙调蛋白（calmodulin, CaM）结合而使之活化，活化的 CaM 可激活 CaM 依赖的蛋白激酶，此酶也属于丝（苏）氨酸蛋白激酶。Ca²⁺ 最终被钙泵排出细胞，IP₃ 则被磷酸酶水解为肌醇，再与 CDP-二脂酰甘油重新合成磷脂酰肌醇，可再磷酸化为 PIP₂ 备用。

生成的 DG 仍停留于细胞膜上，当 IP₃ 激发的 Ca²⁺ 浓度升高时，Ca²⁺ 与蛋白激酶 C（PKC）结合并促使其移至细胞膜，在磷酸酰丝氨酸存在下，由 DG 活化。活化的 PKC 可磷酸化多种蛋白质/酶，如代谢途径中的关键酶及与信息转导相关的蛋白质、调控基因表达的转录因子或与翻译有关的因子。需要注意的是由上述途径活化的 PKC 存在时间很短，目前认为其能引发的生物学效应主要为调节内外分泌腺的分泌、血管平滑肌的张力改变和物质代谢。而由 G 蛋白介导激活的磷脂酶 D 作用于磷脂酰胆碱产生的 DG 可引起 PKC 持久的活化，才可引发细胞的增殖或分化。

4. 单跨膜 α 螺旋型受体介导的信号转导：

单跨膜 α 螺旋型受体位于细胞膜上，可分为酪氨酸蛋白激酶型和非酪氨酸蛋白激酶型。受体本身具有酪氨酸蛋白激酶（tyrosine protein kinase, TPK）活性；或当受体与配体结合后，再与具有酪氨酸蛋白激酶活性的酶分子相结合，进一步催化效应酶或蛋白质的酪氨酸残基磷酸化，也可以发生自身蛋白酪氨酸残基的磷酸化，由此产生生理效应。此型受体的主要功能与细胞生长及有丝分裂的调控有关。

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

由此型受体介导的信号转导通路有：

(1) **Ras-MAPK 途径**：已知胰岛素和大部分的生长因子经此途径传递信号。如 EGF 与其膜受体结合后，受体的酪氨酸蛋白激酶被激活，催化衔接蛋白 GRB2 磷酸化并形成 GRB2-SOS-Ras 复合体，使 Ras 激活，然后激活 MAPK (mitogen-activated protein kinase) 级联反应 (Raf-1→MEK→ERK)，调节细胞的生长与凋亡。

(2) **JAK-STAT 途径**：大部分细胞因子经此途径传递信号。如白介素 (IL2/6) 与其受体结合后，可与连接蛋白 gp130 结合并激活其酪氨酸蛋白激酶活性，然后通过 JAK 激酶活化转录因子 STAT，改变细胞的转录活性改变。

(3) **核因子 κ B 途径**：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。NF κ B 通常与胞液中的抑制性蛋白 (如 I κ B) 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 NF κ B 分离，从而使 NF κ B 活化，活化的 NF κ B 进入细胞核，调节特定基因的转录表达。

二、重点解析：

(一) 细胞信号转导受体的结构与功能的比较：

常见受体分为四大类型：离子通道型、七跨膜 α 螺旋型、单跨膜 α 螺旋型和转录因子型，它们在结构与功能上的相同点和不同点比较如下表。

	离子通道型	七跨膜 α 螺旋	单跨膜 α 螺旋型	转录因子型
亚细胞定位	质膜	质膜	质膜	胞液或/和核基质
受体结构	寡聚体	单体或寡聚体	单体或寡聚体	单体或寡聚体
跨膜区段	4~6 个/链	7 个/链	1 个/链	无
第二信使	无	有	有	无
相关功能	作为离子通道	激活 G 蛋白	激活酪氨酸蛋白激酶活性	作为转录因子
信号传递方式	跨膜电位的变化引起特异的反应	蛋白质或酶的磷酸化修饰引起其活性改变	蛋白质或酶的磷酸化修饰引起其活性改变	特异基因的开放或关闭引起蛋白质含量改变
调控速度	最快	快	快	缓慢

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

(二) 跨膜细胞信号转导:

受体按其其在细胞中的定位,可分为两类:胞内受体(如甲状腺激素受体)和质膜受体(如儿茶酚胺受体)。膜受体一般为跨膜糖蛋白,具有细胞外区、跨膜区及细胞内区三个结构区域。

大多数化学信号分子不能被代谢为有用的产物,本身不介导任何细胞活性,也不具备催化活性。它们唯一的功能是与细胞受体结合,改变受体的活性,通知细胞在环境中存在一种特殊的产物而已。通过跨膜机制进行信号传递的化学信号分子,大多数是一些水溶性强或分子较大,难于通过细胞膜进入细胞内的有机化合物。

当这些信号分子作用于细胞时,细胞通过何种机制“知道”环境中信息分子的存在?细胞如何将外界信号转换为细胞能“感知”的信号(胞内第二信使等),从而使细胞对外界信号作出相应的反应?

在受体-G 蛋白-效应蛋白质传递通路中,受体通过 G 蛋白与效应蛋白相耦联,在胞内触发第二信使,构成了主要的跨膜信息传递通路。不同的 G 蛋白(主要是 α -亚基不同)激活不同的效应蛋白产生不同的第二信使:Gs/Gi 激活或抑制腺苷酸环化酶(AC),从而升高或降低第二信使 cAMP 在胞液中的浓度;Gp 蛋白激活磷脂酶 C (PLC),产生三种相互关联的第二信使 IP_3 、 Ca^{2+} 和 DG。第二信使的功能通常是某种蛋白激酶的别构激活剂,通过后者对特异的蛋白激酶以及某些代谢关键酶的共价修饰,调节其活性以干预代谢的方向和速度。因此,可逆蛋白质磷酸化修饰作用就是细胞跨膜信号转导的主要方式,是启动和控制物质代谢和生理功能的中心环节。共价修饰调节的主要特点是具有级联放大效应,这就是为什么极少量的激素可以引发极大的生物学效应的原因。

在受体-酪氨酸蛋白激酶信号转导通路中,酪氨酸蛋白激酶本身就是一个跨膜蛋白质,属于质膜受体。当它与配体结合后,其蛋白激酶的活性首先使自身酪氨酸残基磷酸化。磷酸化的酪氨酸残基是许多效应蛋白质的结合位点,酪氨酸蛋白激酶才能发挥其相应的蛋白激酶活性,使第一信使的信号可沿特定通路下传,受体自身磷酸化也是一种信号转导。

跨膜信号转导的要点在于,第一信使引发的生物学效应取决于受体系统,这就意味着同样的信号分子对不同的组织细胞可以有不同的作用。例如,肾上腺素刺激心跳加深加快,而引起胰脏释放胰高血糖素以及骨骼肌糖原的分解。

三、知识扩展:

(一) 多细胞生物信息传递的整体性:

多细胞生物随着器官组织和功能的分化,需要通过神经和体液调节把各个组织器官统一成一个整体。而调节实际上从受精卵的发育开始直至个体死亡,生命世界中的能量、物质和信息这三者贯穿始终。

我们通常将多细胞生物细胞间信息传递方式分为三个层次,即神经水平、激素水平和细胞水平。神经水平是最高层次的信息传递方式,它通过神经冲动,既可以直接对靶组织细胞进行调控;也可以通过影响激素的分泌,间接对靶组织细胞进行调控,并达到协调各器官组织生理活动的目的。因此,神经

泸州医学院

生物化学与分子生物学精品课程

水平的信息传递是最具有整体性的信息传递方式。激素水平属于第二层次的信息传递方式，通过分泌特定的激素或细胞因子而调控特定靶细胞的物质代谢和生理活动。细胞水平则是最基础的信息传递方式，所有调控信息最后都必须通过对细胞内物质代谢及生理活动的调控来实现。

通过对“饱食”信息传递的考察，可以帮助我们更好地理解细胞间信息传递的整体性。首先，“饱食”或血糖浓度升高，可刺激迷走神经促进胰岛素的分泌。其次，胰岛素经胰静脉及淋巴管输出，并经血循环至全身。最后，胰岛素作用于下列靶组织细胞而发挥调控作用：① 肝细胞——促进肝糖原合成，促进脂肪合成，促进葡萄糖的氧化利用，抑制糖异生，抑制蛋白质分解。② 脂肪细胞——促进葡萄糖转运，促进脂肪合成，抑制脂肪动员。③ 骨骼肌细胞——促进葡萄糖转运，促进糖酵解，促进肌糖原合成，促进氨基酸摄入及蛋白质合成。

(二) 细胞信号转导系统的复杂性：

在大多数情况下，对细胞信号转导通路都是以“线性”的方式进行研究和描述的。但实际上，各细胞信号转导通路之间并不是孤立的，而是相互联系、相互作用和相互影响的；信号转导的最终生理效应，也是各信号转导通路的综合结果。这种信号转导的“网络”化，就构成了细胞信号转导系统的复杂性。

对存在于“磷脂酶 C (PLC) 通路”、“Ras-MAPK 通路”和“腺苷酸环化酶 (AC) 通路”之间的网络联系，可以简单描述如下。PLC 途径中的蛋白激酶 C (PKC) 被激活后，可激活 Ras 途径中的 Ras 和 Raf-1 激酶，后者激活促有丝分裂相关蛋白激酶 (MAPK)，再激活磷脂酶 A₂ (PLA₂)，催化产生第二信使花生四烯酸 (AA)，AA 又可激活 PKC，从而形成一正反馈循环。但激活的 PKC 也可对 AC 途径中的腺苷酸环化酶产生激活作用，促进第二信使 cAMP 的产生，后者可通过另一种小分子 G 蛋白 Rap1 而对 Ras 途径中的 Raf-1 激酶产生抑制，从而对上述正反馈循环形成一负控制信号。

www.med126.com