

“十二五”普通高等教育本科国家级规划教材
卫生部“十二五”规划教材
全国高等医药教材建设研究会“十二五”规划教材

全国高等学校教材
供基础、临床、预防、口腔医学类专业用

生物化学与分子生物学

第十五章

细胞信号转导的分子机制

The Molecular Mechanism of
Cellular Signal Transduction

-
- 生物体内各种细胞在功能上的协调统一是通过细胞间相互识别和相互作用来实现的。一些细胞发出信号，而另一些细胞则接收信号并将其转变为自身功能变化，这一过程称为**细胞通讯 (cell communication)**。
 - 细胞针对外源信息所发生的细胞内生物化学变化及效应的全过程称为**信号转导 (signal transduction)**。

年度	重要发现	诺贝尔奖获得者
1923年	胰岛素	Frederick Grant Banting John James Richard Macleod
1936年	神经冲动的化学传递	Henry Hallett Dale Otto Loewi
1950年	肾上腺皮质激素	Edward Calvin Kendall Philip Showalter Hench Tadeus Reichstein
1970年	神经末梢的神经递质的合成、释放及灭活	Sir Bernard Katz Ulf von Euler Julius Axelrod
1971年	激素作用的第二信使机制	Earl Wilber Sutherland
1982年	前列腺素及相关的生物活性物质	Sune K. Bergström Bengt I. Samuelsson John R. Vane
1986年	生长因子	Stanley Cohen Rita Levi-Montalcini

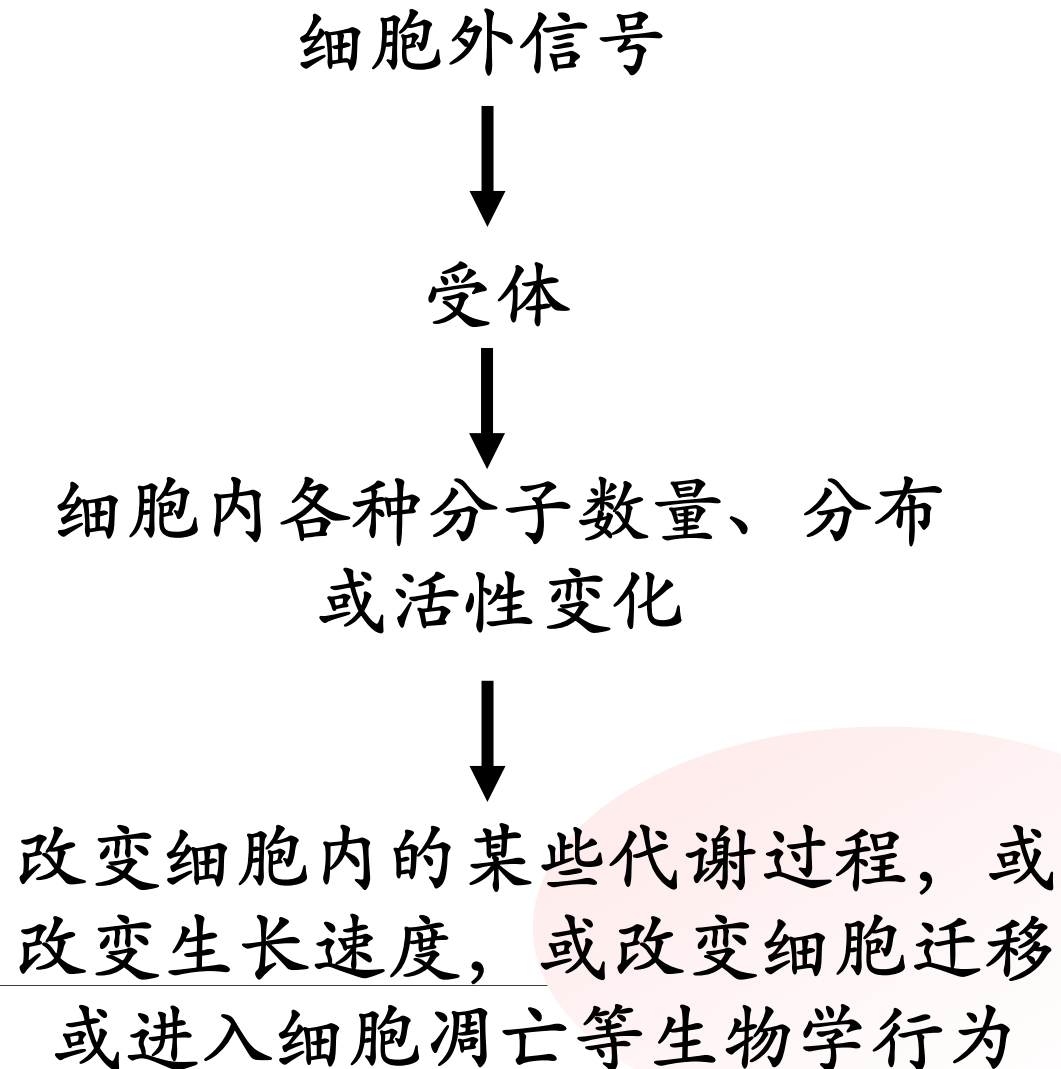
年度	重要发现	诺贝尔奖获得者
1992年	蛋白质可逆磷酸化调节机制	Edmond H. Fischer Edwin G. Krebs
1994年	G蛋白及其在信号转导中的作用	Alfred Gilman, Martin Rodbell
1998年	一氧化氮是心血管系统的信号分子	Robert F. Furchgott, Louis J. Ignarro, Ferid Murad
2000年	神经系统有关信号转导	Arvid Carlsson, Paul Greengard, Eric R. Kandel
2001年	细胞周期的关键调节分子	Leland H. Hartwell R. Timothy Hunt Paul M. Nurse
2003	细胞膜离子通道作用机制	Peter Agre Roderick MacKinnon
2004	嗅受体及其作用机制	Richard Axel, Linda B. Buck
2004	泛素介导的蛋白质降解	Aaron Ciechanover, Avram Hershko, Irwin Rose

第一节

细胞信号转导概述

The General Information of Signal Transduction

■ 细胞信号转导的基本路线



一、细胞外化学信号有可溶型和膜结合型两种形式

- 生物体可感受任何物理、化学和生物学刺激信号，但最终通过换能途径将各类信号转换为细胞可直接感受的**化学信号**（**chemical signaling**）。
- 化学信号可以是**可溶性的**，也可以是**膜结合形式**的。

□ 化学信号通讯是生物适应环境不断变异、进化的结果。

- 单细胞生物与外环境直接交换信息。
- 多细胞生物中的单个细胞不仅需要适应环境变化，而且还需要细胞与细胞之间在功能上的协调统一。

■ 多细胞生物细胞间的联系

- **细胞与细胞的直接联系**：物质直接交换，或者通过细胞表面分子相互作用实现信息交流。
- **激素调节**：适应远距离细胞之间的功能协调的信号系统。

(一) 可溶型信号分子作为游离分子在细胞间传递

- 多细胞生物中，细胞可通过分泌化学物质（如蛋白质或小分子有机化合物）而发出信号，这些分子作用于靶细胞表面或细胞内的受体，调节靶细胞的功能，从而实现细胞之间的信息交流。
- 可溶型信号分子可根据其溶解特性分为**脂溶性化学信号**和**水溶性化学信号**两大类

■ 根据体内化学信号分子作用距离，可以将其分为三类：

- ①作用距离最远的**内分泌（endocrine）**系统化学信号，称为**激素**；
- ②属于**旁分泌（paracrine）**系统的**细胞因子**，主要作用于周围细胞；有些作用于自身，称为**自分泌（autocrine）**。
- ③作用距离最短的是神经元突触内的**神经递质（neurotransmitter）**。

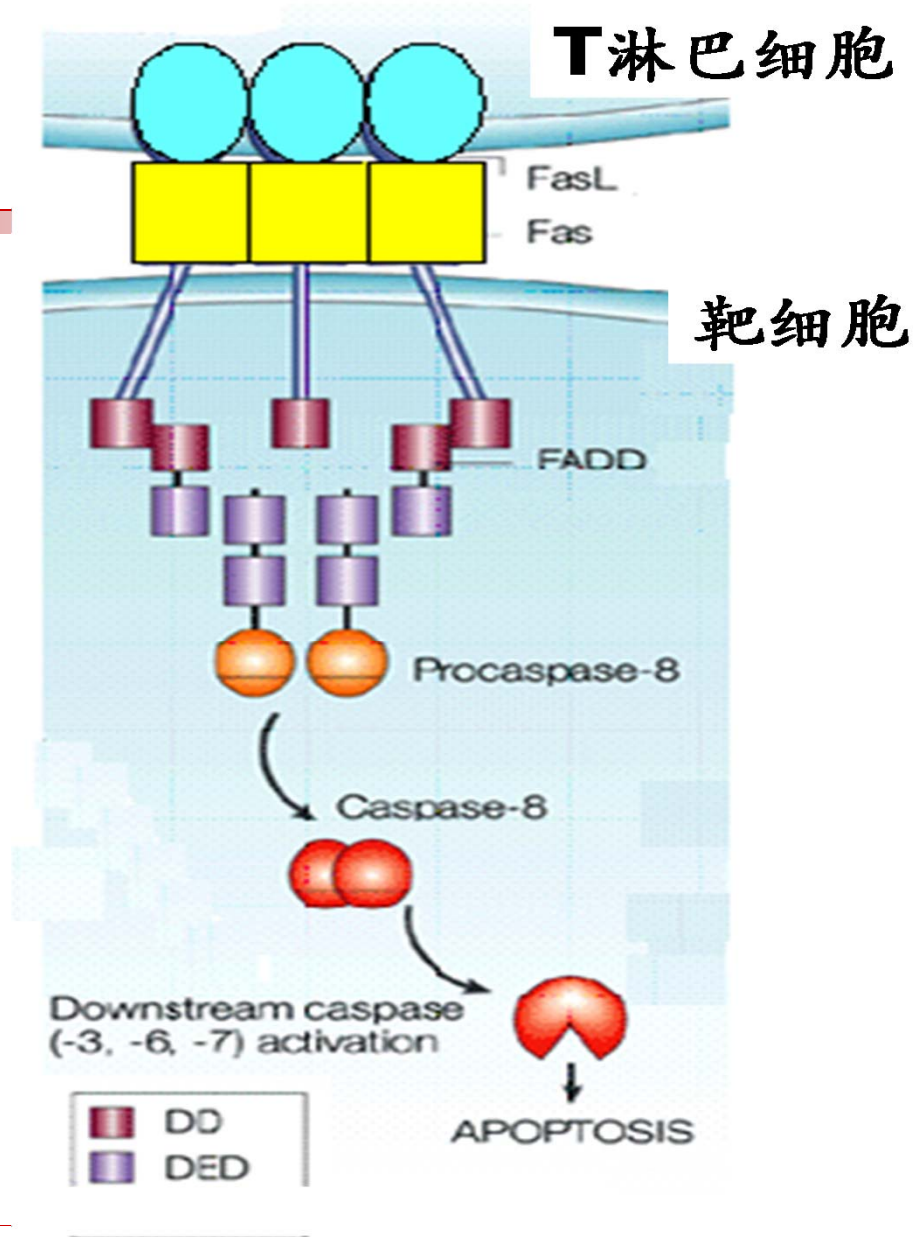
可溶型信号分子的分类

	神经分泌	内分泌	自分泌及旁分泌
化学信号的名称	神经递质	激素	细胞因子
作用距离	nm	m	m
受体位置	膜受体	膜或胞内受体	膜受体
举例	乙酰胆碱 谷氨酸	胰岛素 生长激素	表皮生长因子 神经生长因子

(二) 膜结合型信号分子需要细胞间接触才能传递信号

- 每个细胞的质膜外表面都有众多的蛋白质、糖蛋白、蛋白聚糖分子。相邻细胞可通过膜表面分子的特异性识别和相互作用而传递信号。
- 当细胞通过膜表面分子发出信号时，相应的分子即为膜结合型信号分子，亦称为**配体**，而在靶细胞表面与之特异性结合分子（**受体**），则通过这种分子间的相互作用而接收信号，并将信号传入靶细胞内。
- 这种细胞通讯方式称为**膜表面分子接触通讯**。

- 属于这一类通讯的有：
相邻细胞间黏附因子的
相互作用、T淋巴细
胞与B淋巴细胞表面分
子的相互作用等。



二、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蛋白质分子，个别糖脂也具有受体作用。
- 能够与受体特异性结合的分子称为 **配体 (ligand)**。可溶性和膜结合型信号分子都是常见的配体。

(一) 受体有细胞内受体和细胞膜受体

□ 受体按照其在细胞内的位置分为：

- 细胞内受体

包括位于细胞质或胞核内的受体，其相应配体是脂溶性信号分子，如类固醇激素、甲状腺素、维甲酸等。

- 细胞表面受体

水溶性信号分子和膜结合型信号分子（如生长因子、细胞因子、水溶性激素分子、粘附分子等）不能进入靶细胞，其受体位于靶细胞的细胞质膜表面。

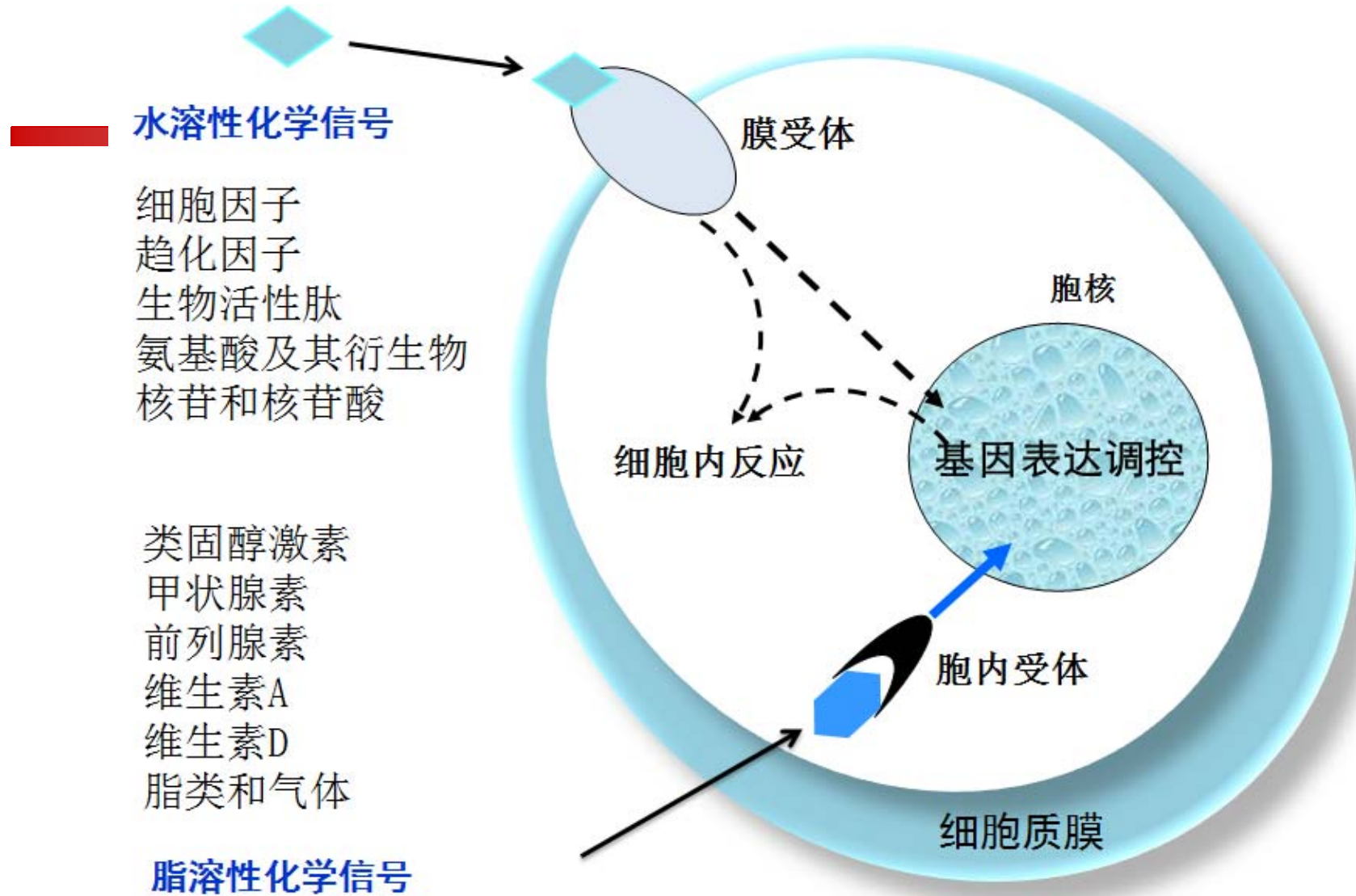


图19-1 水溶性和脂溶性化学信号的转导

(二) 受体结合配体并转换信号

- 受体识别并与配体结合，是细胞接收外源信号的第一步反应。
- 受体有两个方面的作用：**一是识别外源信号分子并与之结合**；**二是转换配体信号**，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。

■ 细胞内受体能够直接传递信号或通过特定的通路传递信号

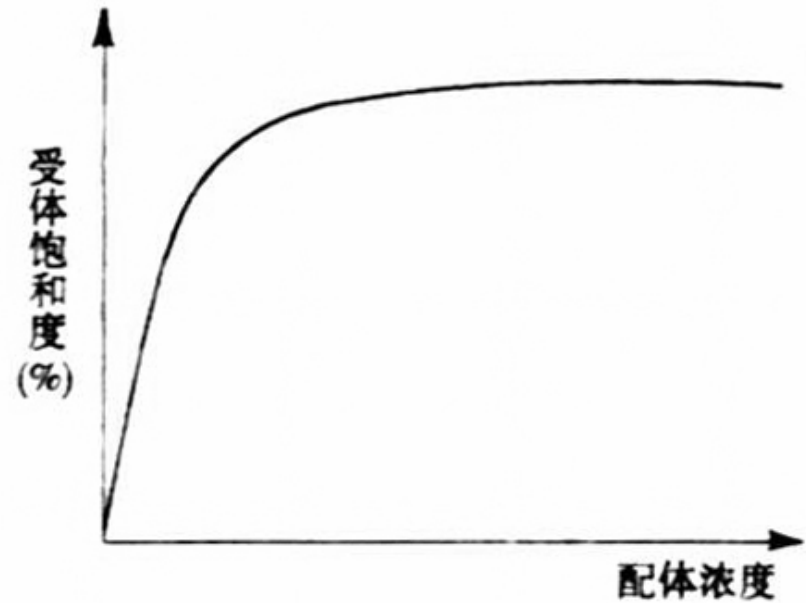
- 有许多细胞内受体是基因表达的调控蛋白，与进入细胞的信号分子结合后，可以直接传递信号，即直接调控基因表达。
- 另有一些细胞内受体可以结合细胞内产生的信号分子（如细胞应激反应中产生的细胞内信号分子），直接激活效应分子或通过一定的信号转导通路激活效应分子。

■ 膜受体识别细胞外信号分子并转换信号

- 膜受体识别并结合细胞外信号分子，将细胞外信号转换为能够被细胞内分子识别的信号，通过信号转导通路将信号传递至效应分子，引起细胞的应答。

(三) 受体与配体的相互作用具有共同的特点

- 高度专一性
- 高度亲和力
- 可饱和性
- 可逆性
- 特定的作用模式



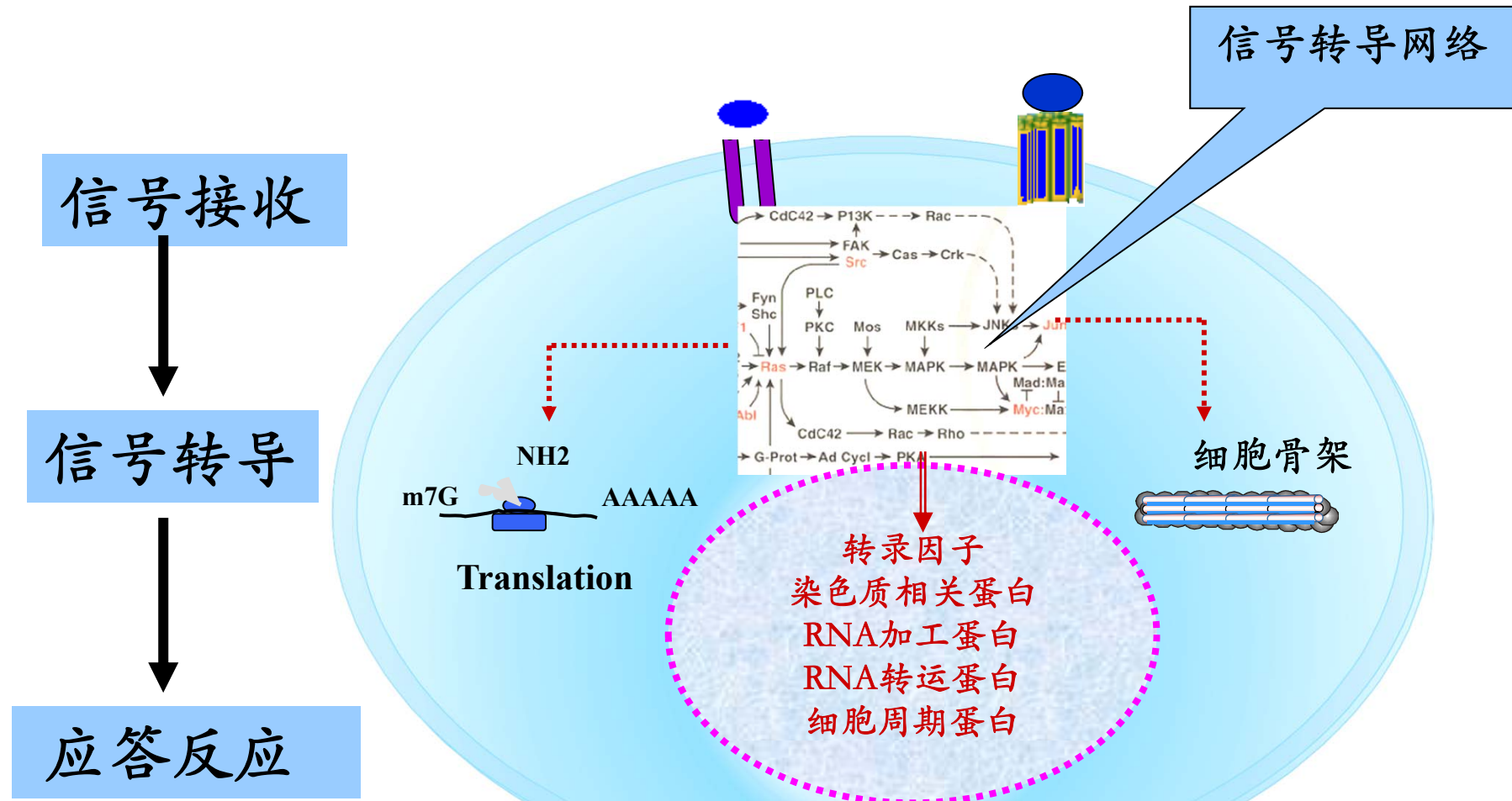
配体-受体结合曲线

三、细胞内信号转导具有多条信号通路 并形成网络调控

- 细胞内存在多种信号转导分子，这些分子依次相互识别、相互作用，有序地转换和传递信号。由一组分子形成的有序分子变化被称为**信号转导通路或信号转导途径**（**signal transduction pathway**）。
- 每一条信号转导通路都是由多种信号转导分子组成，不同分子间有序地依次进行相互作用，上游分子引起下游分子的数量、分布或活性状态变化，从而使信号向下游传递。**信号转导分子相互作用的机制构成了信号转导的基本机制。**

-
- 由一种受体分子转换的信号，可通过一条或多条信号转导通路进行传递。而不同类型受体分子转换的信号，也可通过相同的信号通路进行传递。
 - 不同的信号转导通路之间亦可发生交叉调控（**cross-talking**），形成复杂的信号转导网络（**signal transduction network**）。
 - 信号转导通路和网络的形成是动态过程，随着信号的种类和强度而不断变化。

细胞信号转导的基本方式示意图



第二节

细胞内信号转导分子

Intracellular Signal Molecules

-
- 细胞外的信号经过受体转换进入细胞内，通过细胞内一些蛋白质分子和小分子活性物质进行传递，这些能够传递信号的分子称为**信号转导分子**（signal transducer）。
 - 依据作用特点，信号转导分子主要有三大类：**小分子第二信使、酶、调节蛋白**。
 - 信号转导分子依次相互作用，从而形成上游分子和下游分子的关系。

□ 受体及信号转导分子传递信号的基本方式包括：

① 改变下游信号转导分子的构象

② 改变下游信号转导分子的细胞内定位

③ 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

一、第二信使结合并激活下游信号转导分子

环腺苷酸 (**cAMP**)、环鸟苷酸 (**cGMP**)、甘油二酯 (**DAG**)、三磷酸肌醇 (**IP₃**)、磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸 (**PIP₃**)、**Ca²⁺**等可以作为外源信息在细胞内的信号转导分子，称为细胞内小分子信使，或称为**第二信使 (second messenger)**。

（一）小分子信使传递信号具有相似的特点

- ① 在完整细胞中，其浓度或分布可在细胞外信号的作用下发生迅速改变
- ② 该分子类似物可模拟细胞外信号的作用
- ③ 阻断该分子的变化可阻断细胞对外源信号的反应
- ④ 作为别构效应剂在细胞内有特定的靶蛋白分子

■ 上游信号转导分子使第二信使的浓度升高或分布变化

- 多数小分子信使的上游信号转导分子是酶类。这些酶被其自身的上游信号转导分子激活，从而催化小分子信使的生成，使其浓度在细胞内迅速升高。

■ 小分子信使浓度可迅速降低

- 第二信使的浓度变化是传递信号的重要机制，其浓度在细胞接收信号后变化非常迅速，可以在数分钟内被检测出来。而细胞内存在相应的水解酶，可迅速将它们清除，使信号迅速终止，细胞回到初始状态，再接受新的信号。
- 只有当其上游分子（酶）持续被激活，才能使小分子信使持续维持在一一定的浓度。

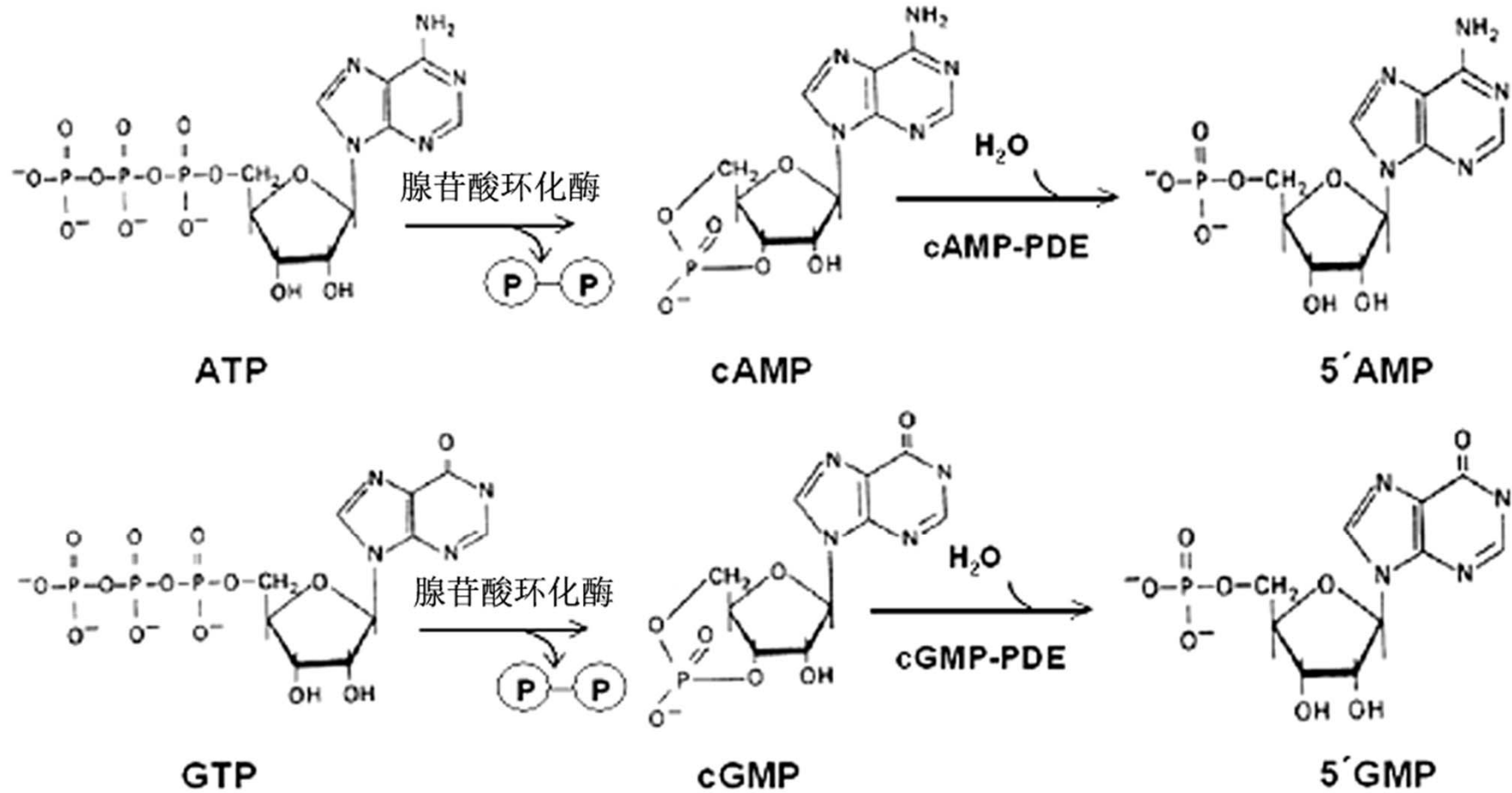
■ 小分子信使激活下游信号转导分子

- 小分子信使都是蛋白质的别构激活剂，当其结合于下游蛋白分子后，通过改变蛋白质的构象而将其激活，从而使信号进一步传递。

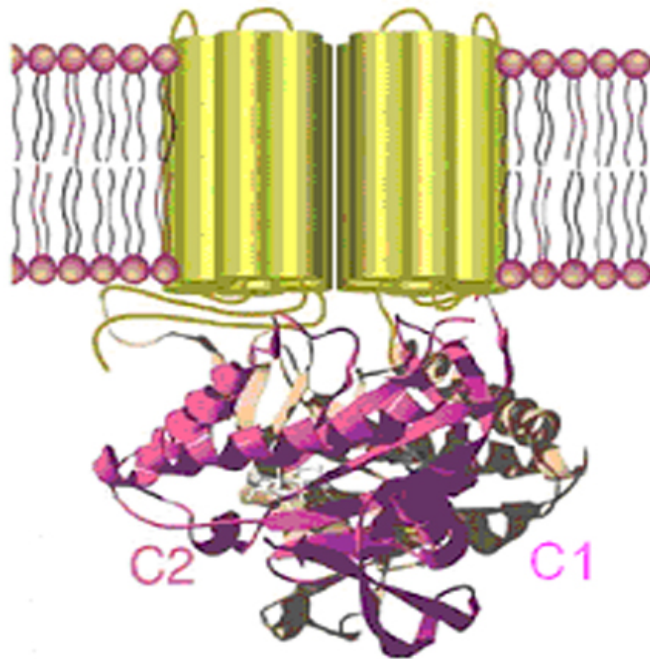
（二）环核苷酸是重要的细胞内第二信使

- 目前已知的细胞内环核苷酸类第二信使有 **cAMP**和**cGMP**两种。

□ cAMP和cGMP的结构及其代谢

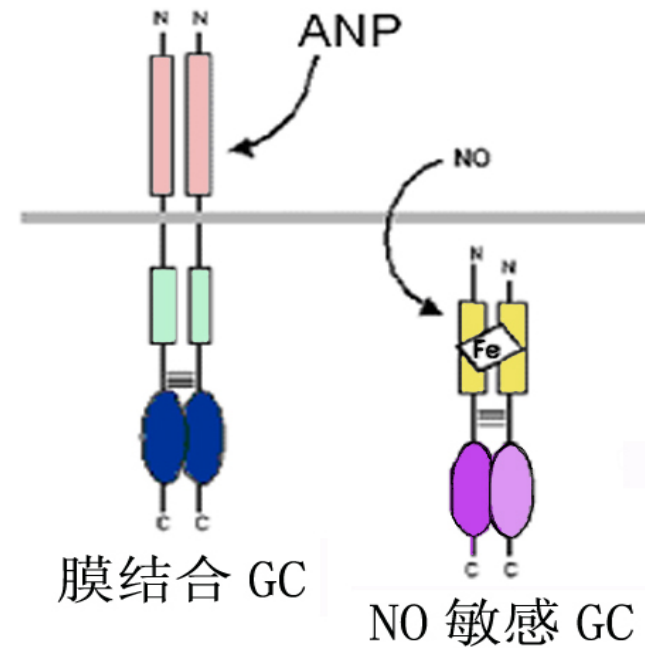


1. cAMP和cGMP的上游信号转导分子是相应的核苷酸环化酶



腺苷酸环化酶

(adenylate cyclase, AC)



鸟苷酸环化酶

(guanylate cyclase, GC)

2. 磷酸二酯酶催化环核苷酸水解

- 细胞中存在多种催化环核苷酸水解的磷酸二酯酶（**phosphodiesterase, PDE**）。
- 在脂肪细胞中，胰高血糖素在升高**cAMP**水平的同时会增加**PDE**活性，促进**cAMP**的水解，这是调节**cAMP**浓度的重要机制。
- **PDE**对**cAMP**和**cGMP**的水解具有相对特异性。

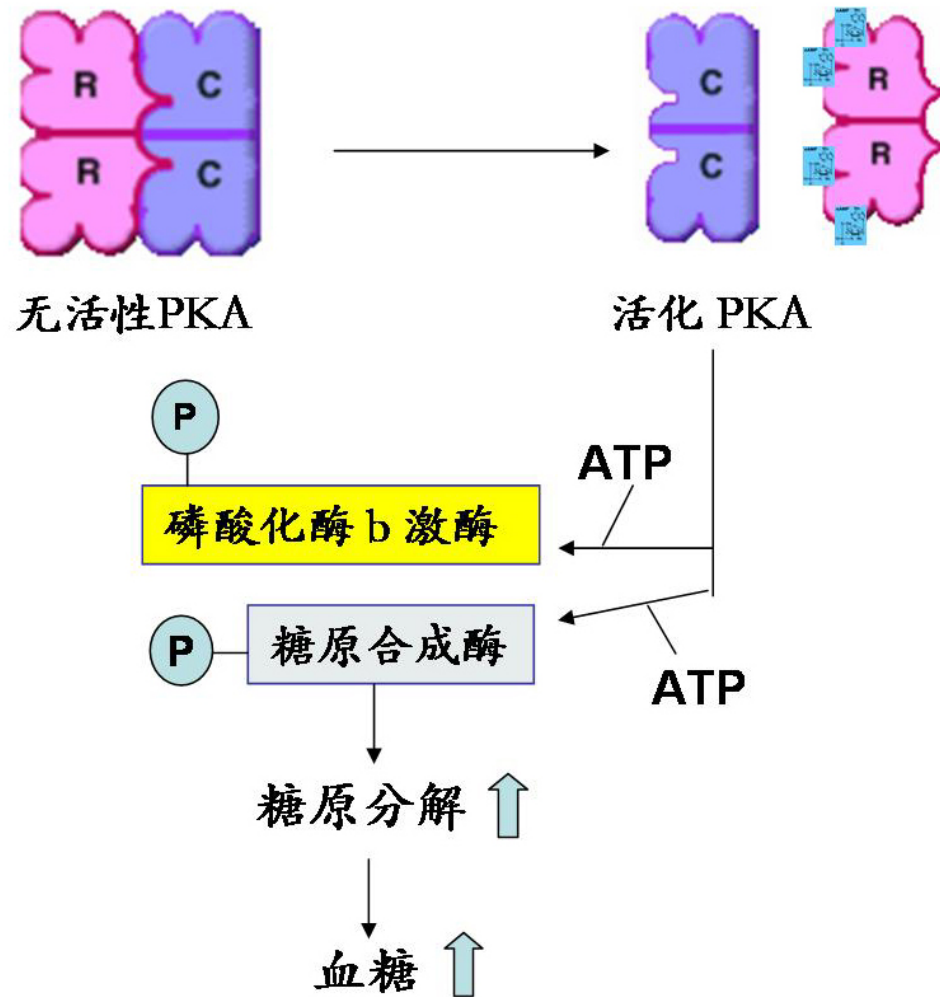
3. 环核苷酸在细胞内调节蛋白激酶活性

- 环核苷酸作为第二信使的作用机制：**cAMP**和**cGMP**在细胞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。

蛋白激酶A是cAMP的靶分子

- 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。

cAMP激活 PKA影响糖代谢示意图

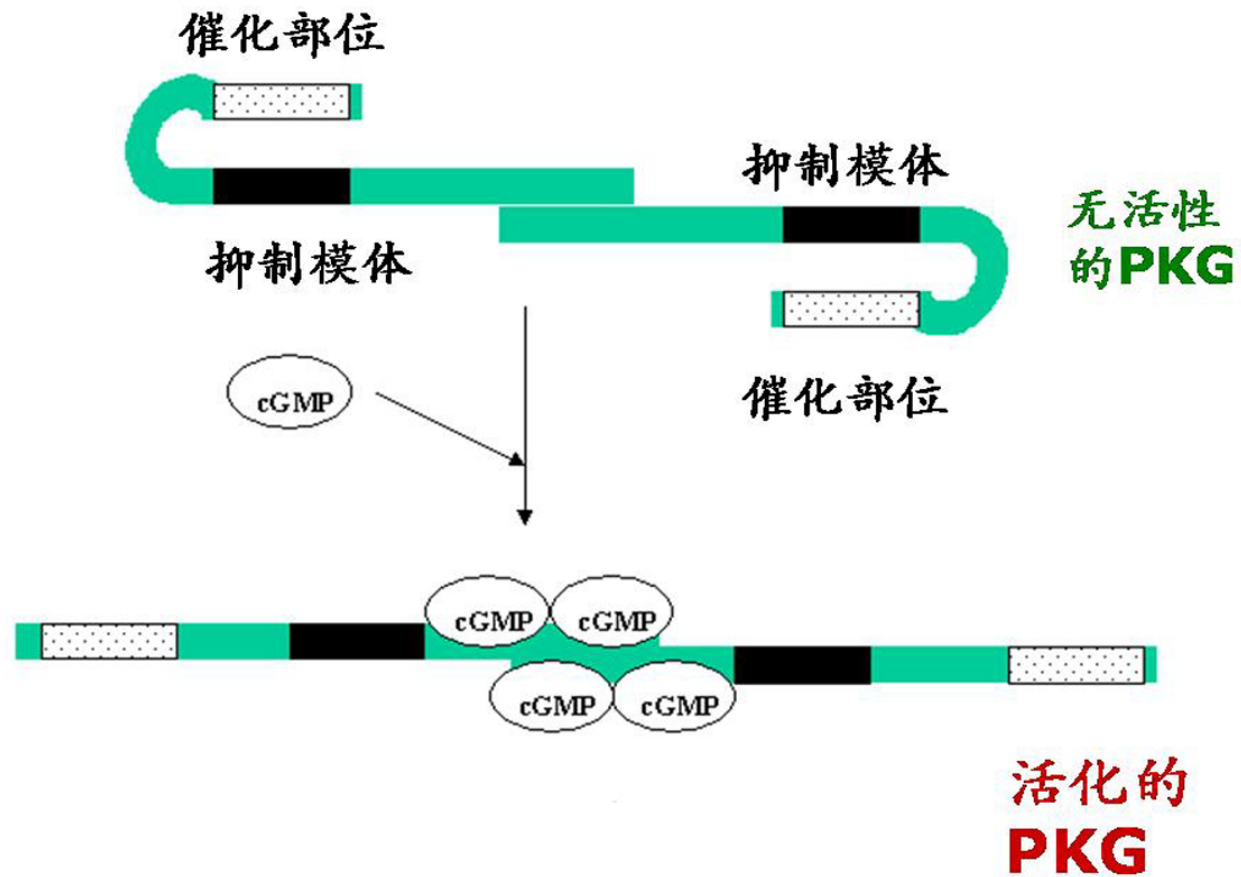


cAMP激活 PKA影响糖代谢示意图

蛋白激酶G是cGMP的靶分子

- cGMP作用于cGMP依赖性蛋白激酶（cGMP-dependent protein kinase, cGPK），即蛋白激酶G（protein kinase G, PKG）。
- PKG是由相同亚基构成的二聚体。与PKA不同，PKG的调节结构域和催化结构域存在于同一个亚基内。PKG在心肌及平滑肌收缩调节方面具有重要作用。

cGMP激活PKG示意图



4. 蛋白激酶不是cAMP和cGMP的唯一靶分子

- 环核苷酸作为别构效应剂还可以作用于细胞内其他非蛋白激酶类分子。
- 一些离子通道也可以直接受cAMP或cGMP的别构调节。
 - 视杆细胞膜上富含cGMP-门控阳离子通道
 - 嗅觉细胞核苷酸-门控钙通道

(三) 脂类也可衍生出胞内第二信使

□ 具有第二信使特征的脂类衍生物:

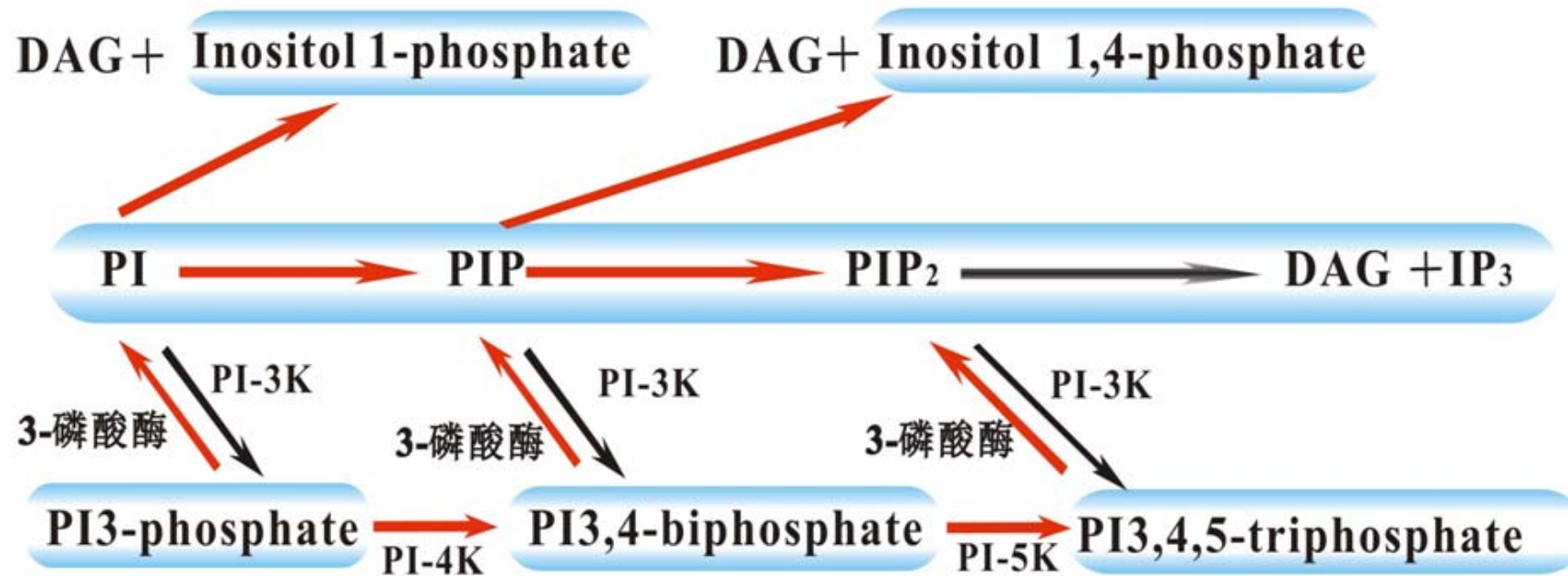
- 二脂酰甘油 (diacylglycerol, DAG)
- 花生四烯酸 (arachidonic acid, AA)
- 磷脂酸 (phosphatidic acid, PA)
- 溶血磷脂酸 (lysophosphatidic acid, LPA)
- 4-磷酸磷脂酰肌醇 (PI-4-phosphate, PIP)
- 磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 (phosphatidylinositol -4,5-diphosphate, PIP₂)
- 肌醇-1,4,5-三磷酸 (Inositol-1,4,5-triphosphate, IP₃)

□ 这些脂类衍生物都是由体内磷脂代谢产生的。

1. 磷脂酰肌醇激酶和磷脂酶催化生成第二信使

- 磷脂酰肌醇激酶类，催化磷脂酰肌醇磷酸化。根据肌醇环的磷酸化羟基位置不同，这类激酶有PI-3K、PI-4K和PI-5K等。
- 磷脂酰肌醇特异性磷脂酶C（PLC）可将磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸（PIP₂）分解成为DAG和IP₃。

磷脂酶和磷脂酰肌醇激酶催化第二信使的生成



2. 脂类第二信使作用于相应的靶蛋白分子

- **DAG**是脂溶性分子，生成后仍留在质膜上。
- **IP₃**是水溶性分子，可在细胞内扩散至内质网或肌质网膜上，并与其受体结合。

IP₃的靶分子是钙离子通道

- IP₃为水溶性，生成后从细胞质膜扩散至细胞质中，与内质网或肌质网膜上的IP₃受体结合。

IP₃ + IP₃受体



钙离子通道开放，细胞内钙释放

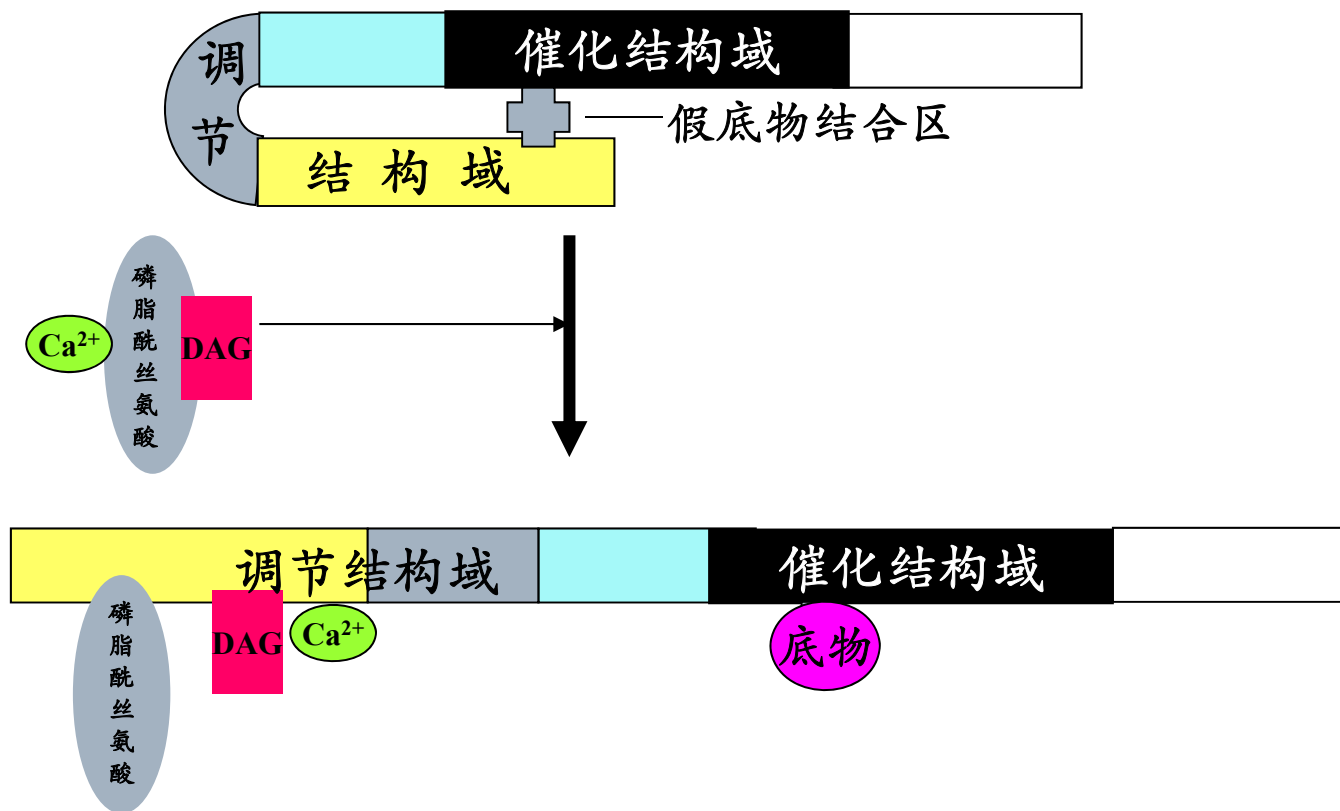


细胞内钙离子浓度迅速增加

DAG和钙离子的靶分子是蛋白激酶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。

DAC活化PKC的作用机制示意图



（四）钙离子可以激活信号转导相关的酶类

1. 钙离子在细胞中的分布具有明显的区域特征

- 细胞外液游离钙浓度高（ $1.12\sim 1.23\text{mmol/L}$ ）；
- 细胞内液的钙离子含量很低，且90%以上储存于细胞内钙库（内质网和线粒体内）；胞液中游离 Ca^{2+} 的含量极少（基础浓度只有 $0.01\sim 0.1\text{mol/L}$ ）。

-
- 导致胞液游离 Ca^{2+} 浓度升高的反应有两种：
 - 一是细胞质膜钙通道开放，引起钙内流；
 - 二是细胞内钙库膜上的钙通道开放，引起钙释放。

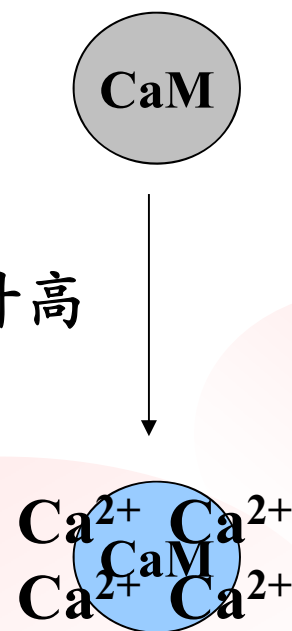
 - 胞液 Ca^{2+} 可以再经由细胞质膜及钙库膜上的钙泵（ Ca^{2+} -ATP酶）返回细胞外或胞内钙库，以消耗能量的方式维持细胞质内的低钙状态。

2. 钙离子的下游信号转导分子是钙调蛋白

□ 钙调蛋白 (calmodulin, **CaM**) 可看作是细胞内 Ca^{2+} 的受体。

乙酰胆碱、儿茶酚胺、
加压素、血管紧张素
和胰高血糖素等

→ 胞液 Ca^{2+} 浓度升高



□ CaM发生构象变化后，作用于Ca²⁺/CaM-依赖性激酶（**CaM-K**）。

专一功能CaM-K { 肌球蛋白轻链激酶:调节肌肉收缩
磷酸化酶激酶:调节糖原分解
延长因子2激酶:调节蛋白质合成

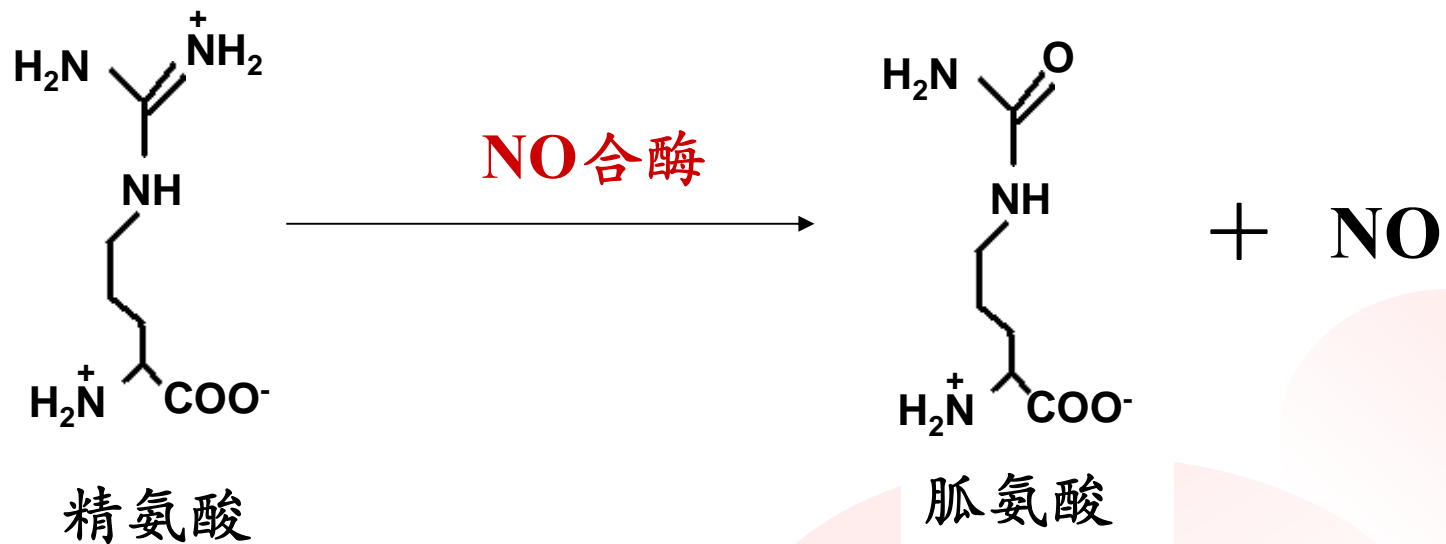
多功能CaM-K { Ca²⁺/CaM-依赖性激酶 I
Ca²⁺/CaM-依赖性激酶 II

3. 钙调蛋白不是钙离子的唯一靶分子

- Ca^{2+} 还结合PKC、AC和cAMP-PDE等多种信号转导分子，通过别构效应激活这些分子。

(五) NO等小分子也具有信使功能

□ NO合酶介导NO生成



-
- NO的生理调节作用主要通过激活鸟苷酸环化酶、ADP-核糖转移酶和环氧化酶完成。

NO与可溶性鸟苷酸环化酶分子中的血红素铁结合



引起鸟苷酸环化酶构象改变,酶活性增高



GTP

生成的cGMP



cGMP作为第二信使,产生生理效应

-
- 除了NO以外，一氧化碳（carbon monoxide, CO）、硫化氢（sulfureted hydrogen, H₂S）的第二信使作用近年来也得到证实。

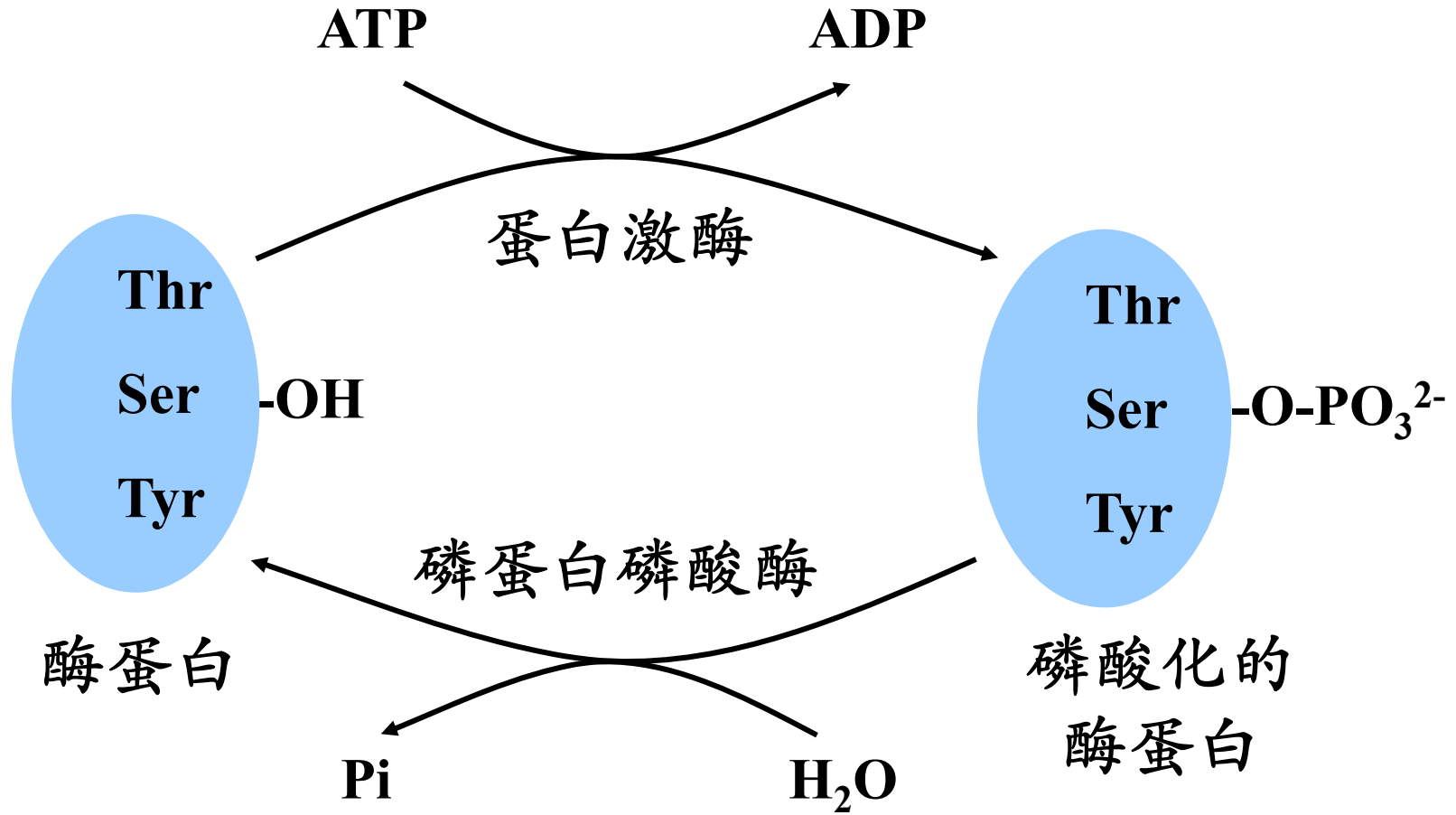
二、许多酶可通过其催化的反应而传递信号

- 细胞内的许多信号转导分子都是酶。
- 作为信号转导分子的酶主要有两大类。
 - 一是催化小分子信使生成和转化的酶，如腺苷酸环化酶、鸟苷酸环化酶、磷脂酶C、磷脂酶D (PLD) 等；
 - 二是蛋白激酶，作为信号转导分子的蛋白激酶主要是蛋白酪氨酸激酶和蛋白丝/苏氨酸激酶。

（一）蛋白激酶/蛋白磷酸酶是信号通路开关分子

- 蛋白质的可逆磷酸化修饰是最重要的信号通路开关
 - 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，对下游分子的活性进行调节。
 - 蛋白质的磷酸化修饰可能提高其活性，也可能降低其活性，取决于构象变化是否有利于反应的进行。
 - 各种蛋白激酶和蛋白磷酸酶在细胞内仅仅选择性作用于有限的底物，它们的催化作用特异性及其在细胞内的分布特异性决定了信号转导通路的精确性。

酶的磷酸化与脱磷酸化



1. 蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶和蛋白酪氨酸激酶是主要的蛋白激酶

- 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。已超800种。

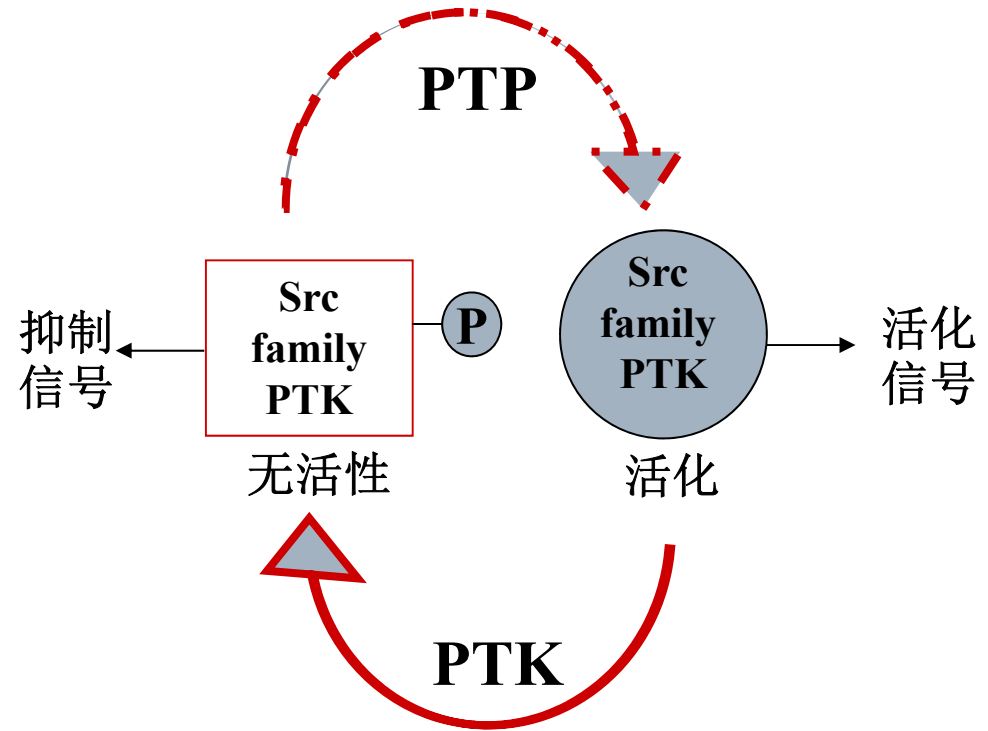
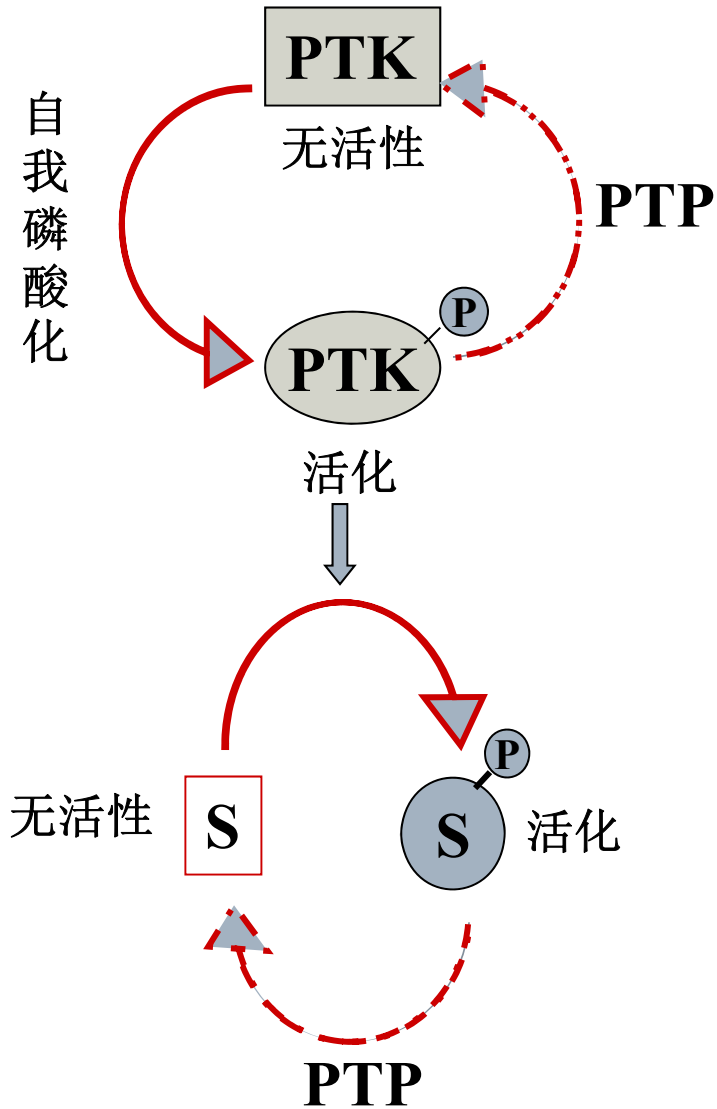
蛋白激酶的分类

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

2. 蛋白磷酸酶衰减或终止蛋白激酶诱导的效应

- 蛋白质磷酸酶(phosphatidase)使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调控系统。
- 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或终止效应。

蛋白磷酸酶衰减或终止蛋白激酶诱导的效应



□ 根据蛋白磷酸酶所作用的氨基酸残基而分类：

- 蛋白丝氨酸/苏氨酸磷酸酶
- 蛋白酪氨酸磷酸酶
- 个别的蛋白磷酸酶具有双重作用，即可同时作用于酪氨酸和丝/苏氨酸残基。

(二) 许多信号通路涉及蛋白丝/苏氨酸激酶的作用

- 细胞内重要的蛋白丝/苏氨酸激酶包括
 - 受环核苷酸调控的PKA和PKG
 - 受DAG/Ca²⁺调控的PKC
 - 受Ca²⁺/CaM调控的Ca²⁺/CaM-PK
 - 受PIP₃调控的PKB
 - 受丝裂原激活的蛋白激酶（mitogen activated protein kinase, MAPK）。

1. MAPK调控细胞的多种重要的生理功能

□ 哺乳动物细胞重要的MAPK亚家族:

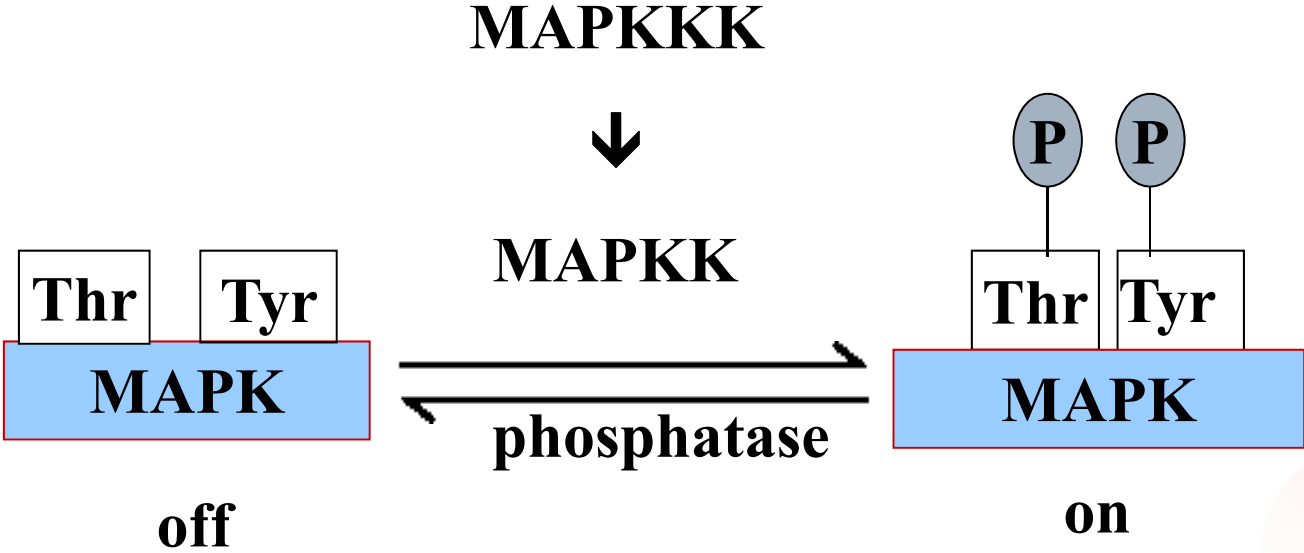
- 细胞外调节激酶 (**extracellular regulated kinase, ERK**)
- **c-Jun N -末端激酶/应激激活的蛋白激酶 (c-Jun N-terminal kinase/stress-activated protein kinase, JNK/SAPK)**
- **p-38-MAPK**

-
- **ERK**参与细胞增殖与分化的调控，多种生长因子受体、营养相关因子受体等都需要**ERK**的活化来完成信号转导过程。
 - **JNK**家族是细胞对各种应激原诱导的信号进行转导的关键分子，参与细胞对辐射、渗透压、温度变化等的应激反应。
 - **p38-MAPK**亚家族介导炎症、凋亡等应激反应。

2. MAPK级联激活是多种信号通路的中心环节

- MAPK上游的两级信号转导分子也是蛋白激酶，称为MAPKK（MAP kinase kinase）和MAPKKK（MAP kinase kinase kinase）。
- MAPKK和MAPK本身也是通过磷酸化修饰而被激活。
- 细胞受到生长因子或其他因素刺激时，其上游信号转导分子被依次活化，进而将MAPKKK激活，MAPKKK通过磷酸化修饰而激活MAPKK，后者再修饰激活MAPK，从而形成逐级磷酸化的**级联激活反应**。

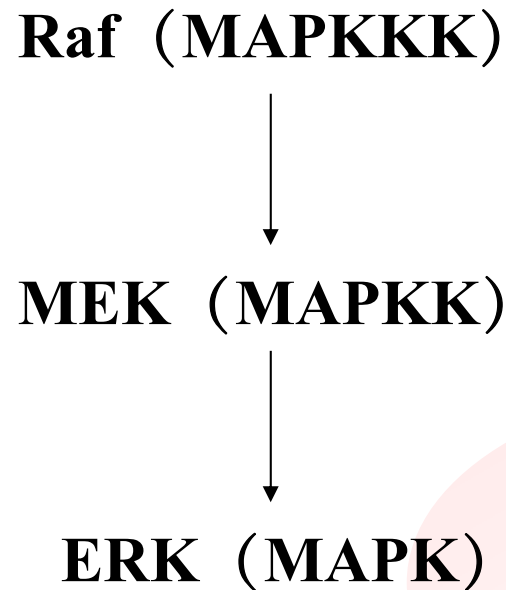
MAPK的级联激活



-
- **MAPK**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，它也可以使一些其它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。

ERK途径包括Raf-MEK-MAPK级联反应

- ERK亚家族包括ERK1、ERK2和ERK3等。
- ERK的级联激活过程：



JNK/SAPK途径参与应激(反应)

□ JNK/SAPK的级联激活过程:

MEKK (MAPKKK)



JNKK (MAPKK)



JNK/SAPK (MAPK)

P38-MAPK亚家族介导炎症、凋亡等应激（反应）

□ P38-MAPK的级联激活过程：

凋亡信号调节激酶

(apoptosis signal regulating kinase 1, ASK1)

(MAPKKK)



MKK3/MKK6 (MAPKK)



P38-MAPK

(三) 蛋白酪氨酸激酶转导细胞增殖与分化信号

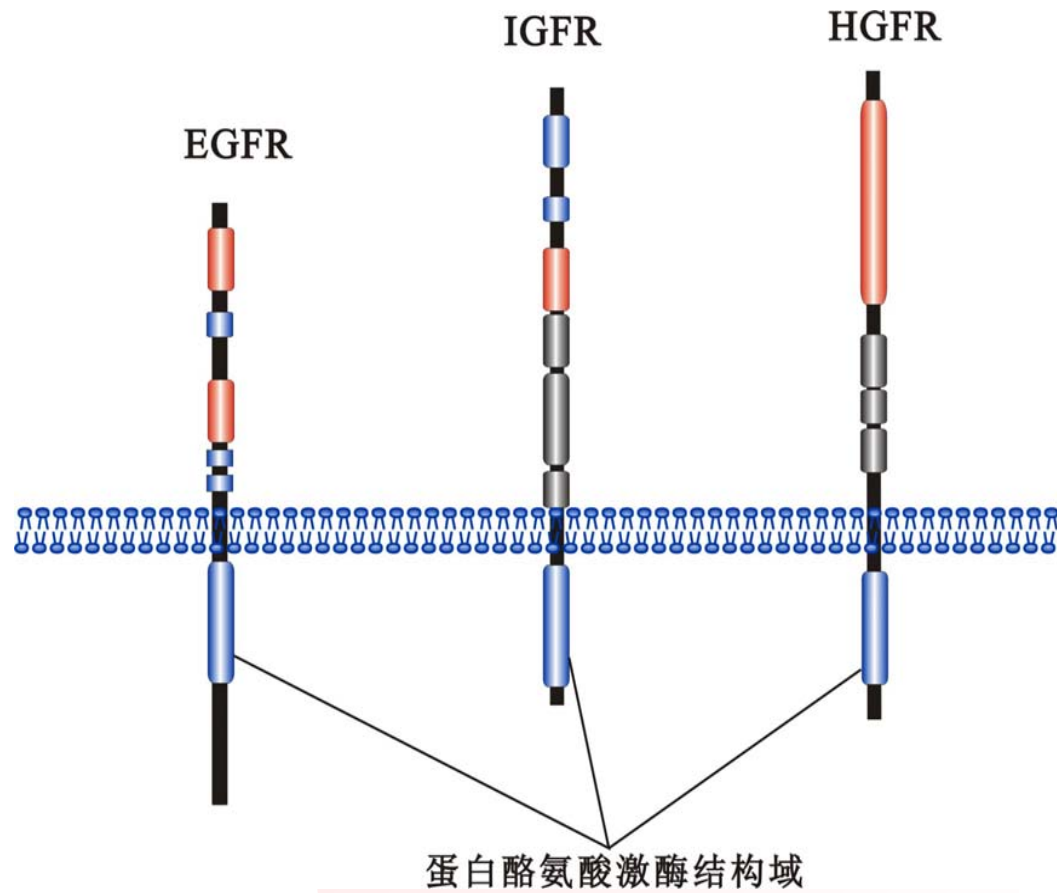
- 蛋白质酪氨酸激酶 (**Protein Tyrosine kinase, PTK**)
催化蛋白质分子中的酪氨酸残基磷酸化。
- 酪氨酸磷酸化修饰的蛋白质大部分对细胞增殖具有正向调节作用，无论是生长因子作用后正常细胞的增殖、恶性肿瘤细胞的增殖，还是T细胞、B细胞或肥大细胞的活化都伴随着瞬间发生的多种蛋白质分子的酪氨酸磷酸化。

1. 部分膜受体具有PTK功能

- 这些受体被称为受体型PTK。
- 它们在结构上均为单次跨膜蛋白质，其胞外部分为配体结合区，中间有跨膜区，细胞内部分含有PTK的催化结构域。
- 受体型PTK与配体结合后形成二聚体，同时激活其酶活性，使受体胞内部分的酪氨酸残基磷酸化（自身磷酸化）。磷酸化的受体募集含有SH2结构域的信号分子，从而将信号传递至下游分子。

生长因子类受体属于PTK

部分受体型PTK 结构示意图



2. 细胞内有多种非受体型的PTK

- 这些PTK本身并不是受体。
- 有些PTK是直接和受体结合，由受体激活而向下游传递信号。
- 有些则是存在于胞质或胞核中，由其上游信号转导分子激活，再向下游传递信号。

非受体型PTK的主要作用

基因家族名称	举例	细胞内定位	主要功能
SRC家族	Src、Fyn、Lck、Lyn等	常与受体结合存在于质膜内侧	接受受体传递的信号发生磷酸化而激活，通过催化底物的酪氨酸磷酸化向下游传递信号
ZAP70家族	ZAP70、Syk	与受体结合存在于质膜内侧	接受T淋巴细胞的抗原受体或B淋巴细胞的抗原受体的信号
TEC家族	Btk、Itk、Tec等	存在于细胞质	位于ZAP70和Src家族下游接受T淋巴细胞的抗原受体或B淋巴细胞的抗原受体的信号
JAK家族	JAK1、JAK2、JAK3等	与一些白细胞介素受体结合存在于质膜内侧	介导白细胞介素受体活化信号
核内PTK	Abl、Wee	细胞核	参与转录过程和细胞周期的调节

三、信号转导蛋白可通过蛋白质相互作用传递信号

- 信号转导通路中有许多信号转导分子是没有酶活性的蛋白质，它们通过分子间的相互作用被激活、或激活下游分子。
- 这些信号转导分子主要包括**G蛋白**、**衔接蛋白**和**支架蛋白**。

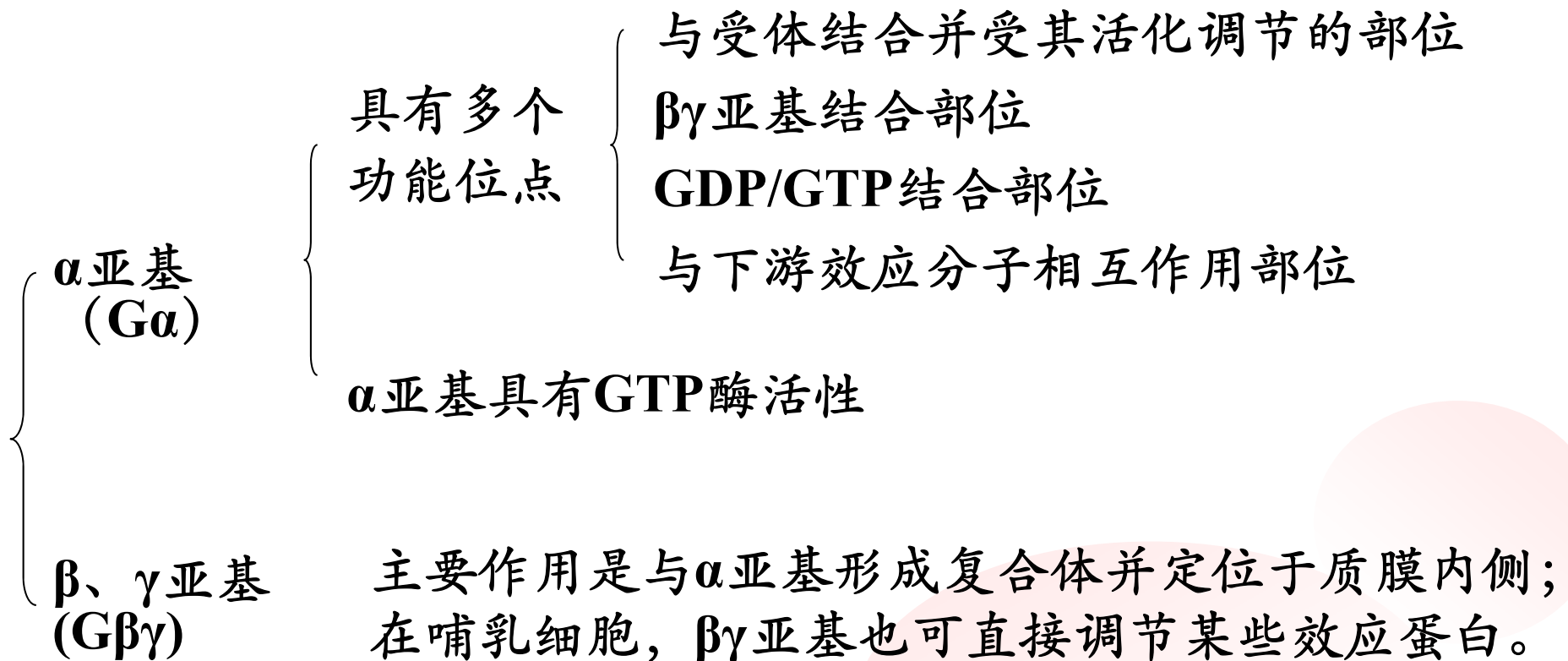
(一) G蛋白的GTP/GDP结合状态决定信号的传递

- 鸟苷酸结合蛋白 (guanine nucleotide binding protein, **G protein**) 简称**G蛋白**，亦称GTP结合蛋白。
- 分别结合GTP和GDP时，G蛋白处于不同的构象。
- 结合GTP时处于活化形式，能够与下游分子结合，并通过别构效应而激活下游分子。
- G蛋白自身均具有GTP酶活性，可将结合的GTP水解为GDP，回到非活化状态，停止激活下游分子。

□ G蛋白主要有两大类：

- **三聚体G蛋白**：与7次跨膜受体结合，以 α 亚基 ($G\alpha$) 和 β 、 γ 亚基($G\beta\gamma$)三聚体的形式存在于细胞质膜内侧。
- **低分子量G蛋白 (21kD)**

1. 三聚体G蛋白介导G蛋白偶联受体传递的信号



-
- G蛋白通过G蛋白偶联受体（G protein-coupled receptors, GPCRs）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。

2. 低分子量G蛋白是信号转导通路中的转导分子

- 低分子量G蛋白（21kD），它们在多种细胞信号转导通路中的转导分子。
- Ras是第一个被发现的小G蛋白，因此这类蛋白质被称为Ras超家族。
- 目前已知的Ras家族成员已超过50种，在细胞内分别参与不同的信号转导通路。

□ 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**：如鸟嘌呤核苷酸交换因子（guanine nucleotide exchange factor, GEF）和鸟嘌呤核苷酸释放蛋白（guanine nucleotide release protein, GNRP）；
- **降低其活性的因子**：如鸟嘌呤核苷酸解离抑制因子（guanine nucleotide dissociation inhibitor, GDI）和GTP酶活化蛋白（GAP）等。

(二) 衔接蛋白和支架蛋白连接信号通路和网络

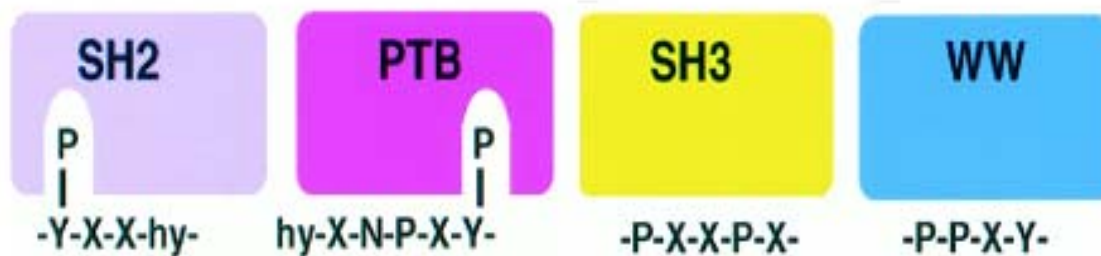
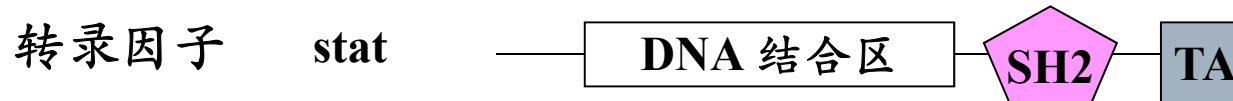
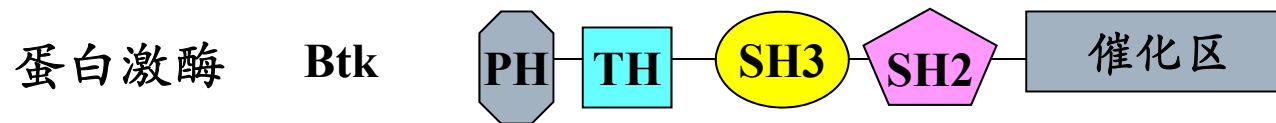
1. 蛋白质相互作用结构域介导信号通路中蛋白质的相互作用

- 信号转导通路中的一些环节是由多种分子聚集形成的**信号转导复合物 (signaling complex)** 来完成信号传递的。
- 信号转导复合物的形成是一个**动态过程**，针对不同外源信号，可聚集形成不同成分的复合物。
- 信号转导复合物形成的基础是**蛋白质相互作用**。
- 蛋白质相互作用的结构基础则是各种蛋白质分子中的**蛋白质相互作用结构域 (protein interaction domain)**。

□ 蛋白相互作用结构域有如下特点：

- ① 一个信号分子中可含有两种以上的蛋白质相互作用结构域，因此可同时结合两种以上的其他信号分子；
- ② 同一类蛋白质相互作用结构域可存在于不同的分子中。这些结构域的一级结构不同，因此选择性结合下游信号分子；
- ③ 这些结构域没有催化活性。

信号转导分子中蛋白相互作用结构域的分布和作用

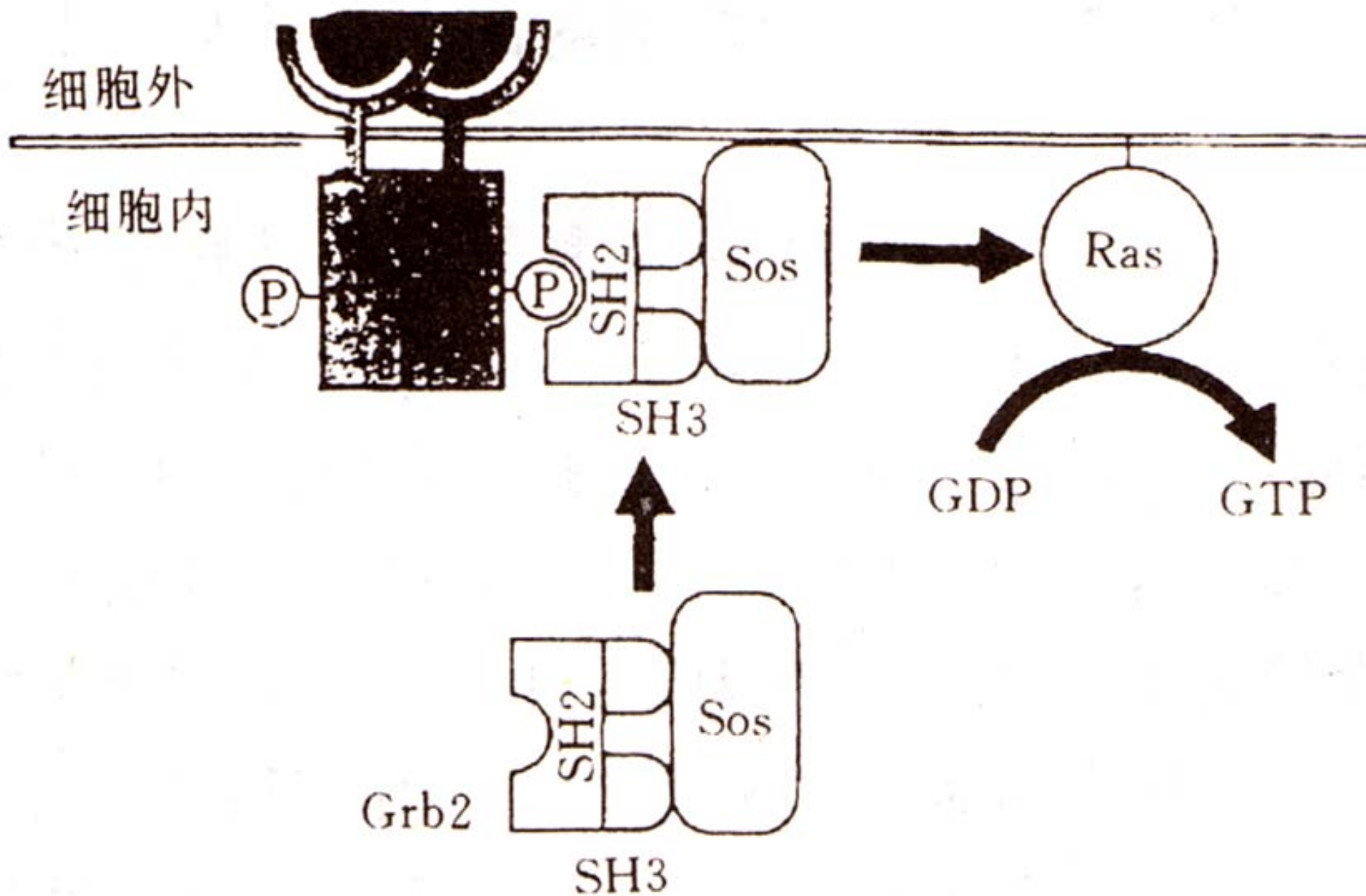


蛋白相互作用结构域及其识别模体

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

2. 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，通过连接上游信号转导分子与下游信号转导分子而形成转导复合物。
- 大部分衔接蛋白含有2个或2个以上的蛋白相互作用结构域。



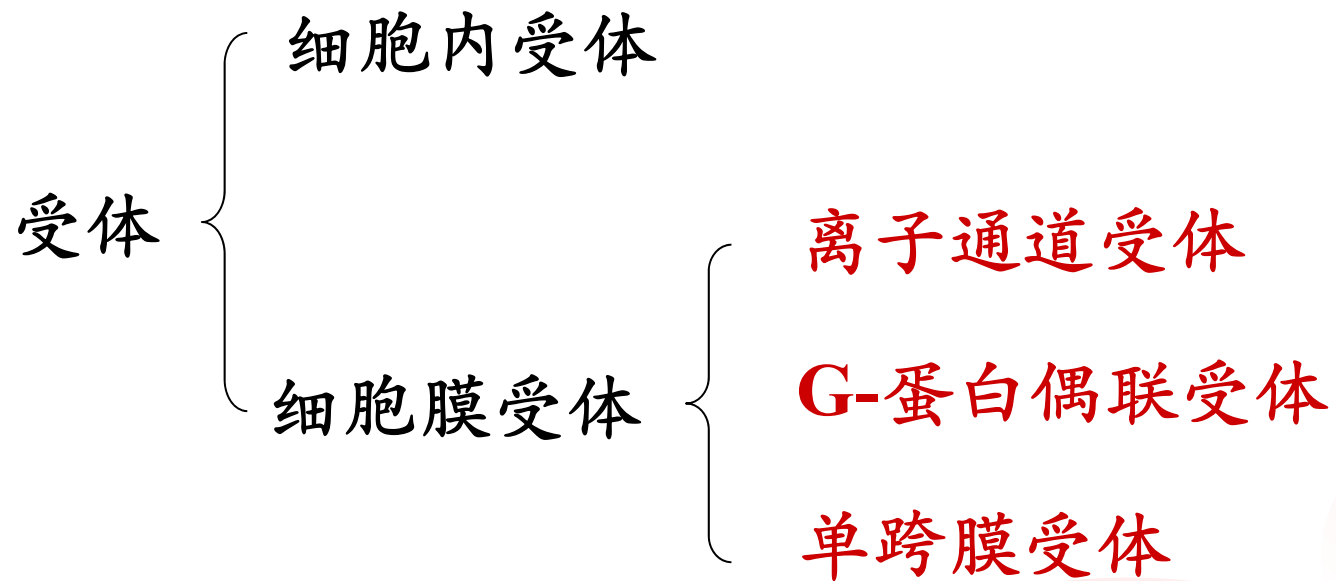
3. 支架蛋白保证特异和高效的信号转导

- 支架蛋白（scaffolding proteins）一般是分子量较大的蛋白质，可同时结合同一信号转导通路中的多个转导分子。
- 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 增加调控复杂性和多样性。

第三节

细胞受体介导的细胞内信号转导

**Signal Pathways Mediated by
Different Receptors**



三类膜受体的结构和功能特点

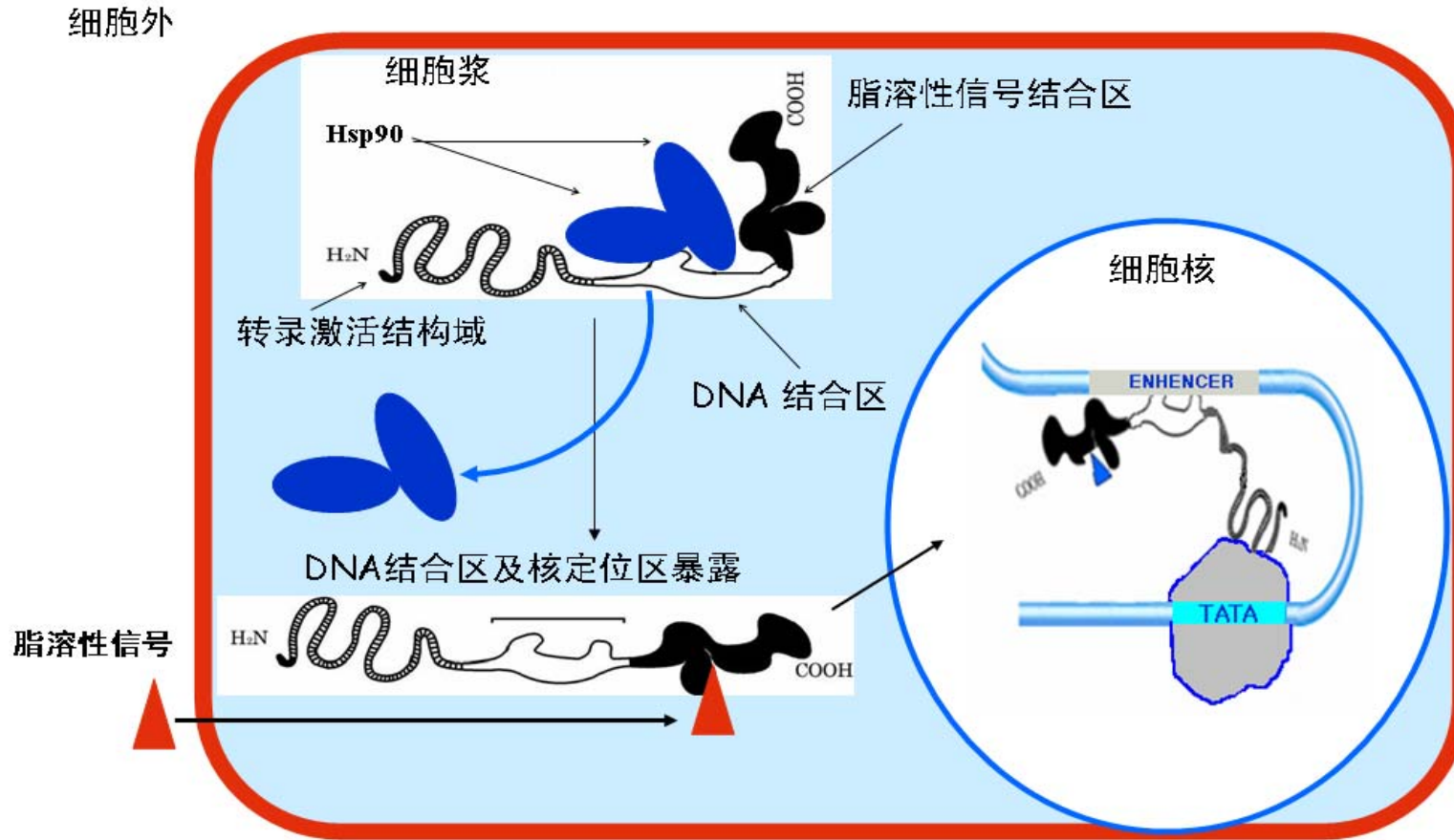
特性	离子通道受体	G-蛋白偶联受体	单次跨膜受体
配体	神经递质	神经递质、激素、趋化因子、外源刺激（味，光）	生长因子 细胞因子
结构	寡聚体形成的孔道	单体	具有或不具有催化活性的单体
跨膜区段数目	4个	7个	1个
功能	离子通道	激活G蛋白	激活蛋白酪氨酸激酶
细胞应答	去极化与超极化	去极化与超极化调节蛋白质功能和表达水平	调节蛋白质的功能和表达水平，调节细胞分化和增殖

一、细胞内受体多通过分子迁移传递信号

- 位于细胞内的受体多为转录因子，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。
- 能与该型受体结合的信号分子有类固醇激素、甲状腺素、维甲酸和维生素D等。

- 当激素进入细胞后，如果其受体是位于**细胞核内**，激素被运输到核内，与受体形成激素-受体复合物。
- 如果受体是位于**胞质中**，激素则在胞质中结合受体，导致受体的构象变化，与热激蛋白分离，并暴露出受体的核内转移部位及DNA结合部位，激素-受体复合物向核内转移，穿过核孔，迁移进入细胞核内，并结合于其靶基因邻近的激素反应元件上。
- 结合于激素反应元件的激素-受体复合物再与位于启动子区域的基本转录因子及其他的特异转录调节分子作用，从而**开放或关闭**其靶基因，进而改变细胞的基因表达谱。
- 不同的激素-受体复合物结合于不同的激素反应元件。

核受体结构及作用机制示意图



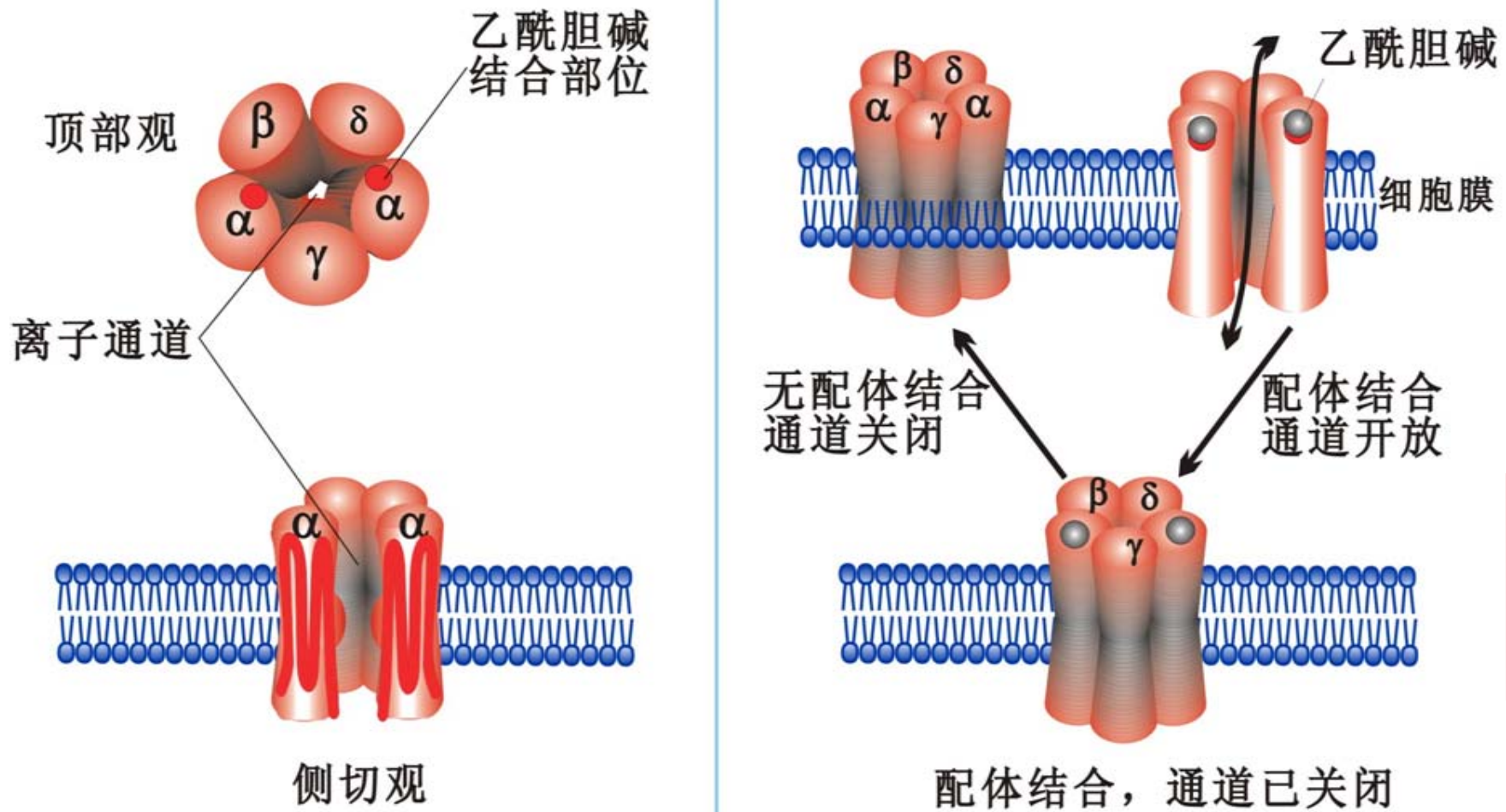
激素反应元件举例

激素举例	受体所识别的DNA特征序列
肾上腺皮质激素	5' AGAACAXXTGTTCT 3' 3' TCTTGTXXXACAAGA 5'
雌激素	5' AGGTCAXXTGACCT 3' 3' TCCAGTXXXACTGGA 5'
甲状腺素	5' AGGTCATGACCT 3' 3' TCCAGTACTGGA 5'

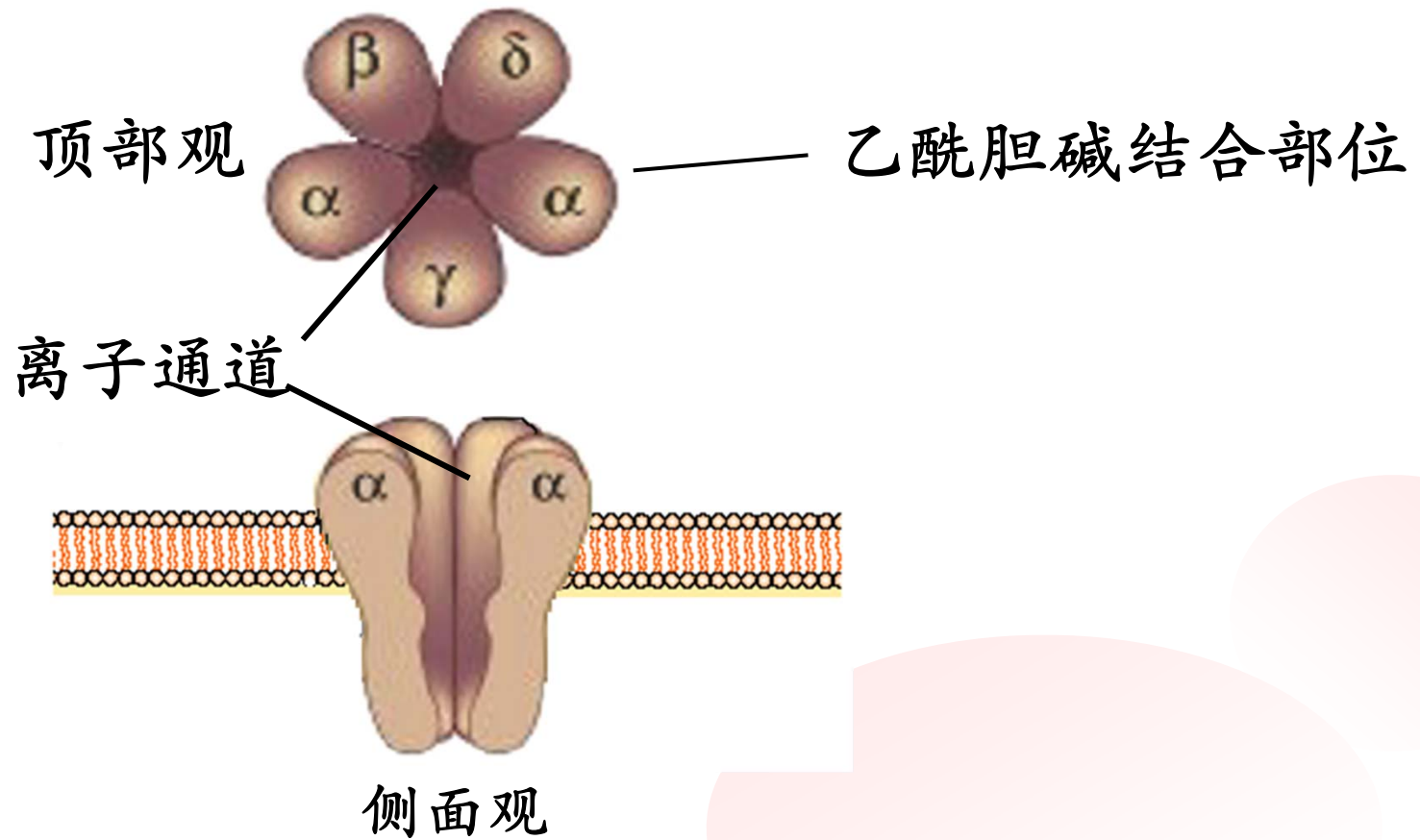
二、离子通道受体将化学信号转变为电信号

- 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**。

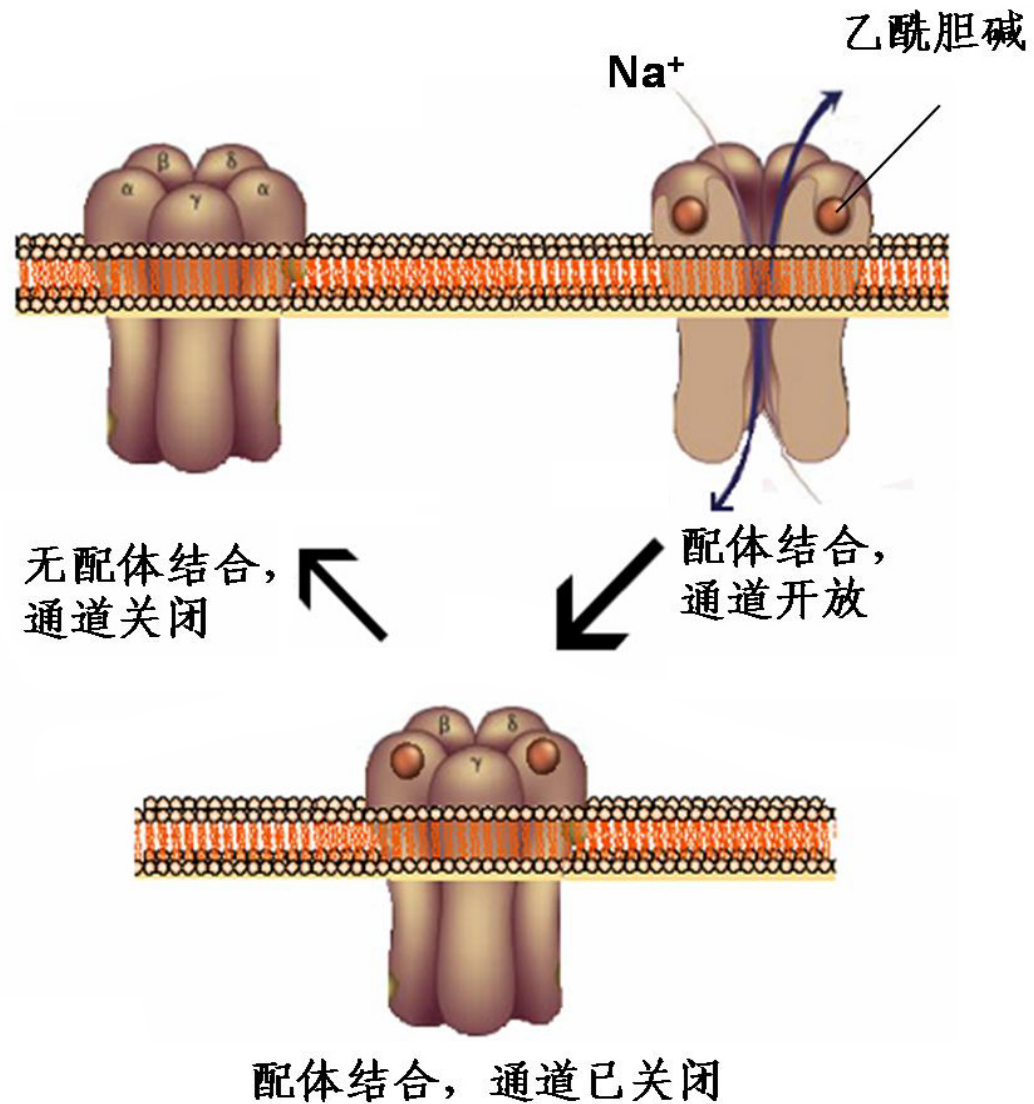
乙酰胆碱受体的结构与其功能



乙酰胆碱受体结构



乙酰胆碱受体 功能模式图

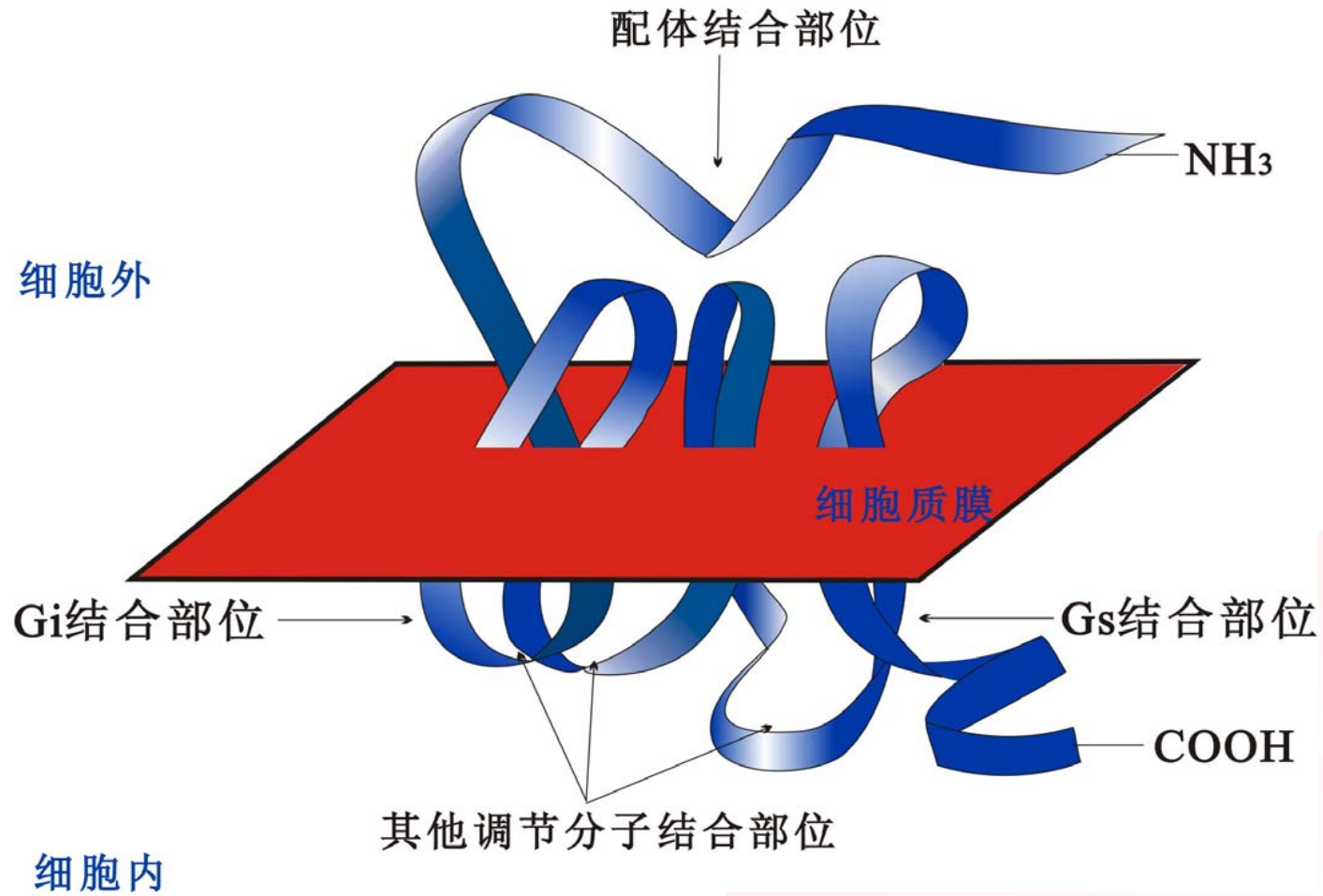


-
- 离子通道受体信号转导的最终作用是导致了细胞膜电位改变，即通过将化学信号转变成为电信号而影响细胞功能的。
 - 离子通道型受体可以是阳离子通道，如乙酰胆碱、谷氨酸和五羟色胺的受体；也可以是阴离子通道，如甘氨酸和 γ -氨基丁酸的受体。

三、G蛋白偶联受体通过G蛋白和小分子信使介导信号转导

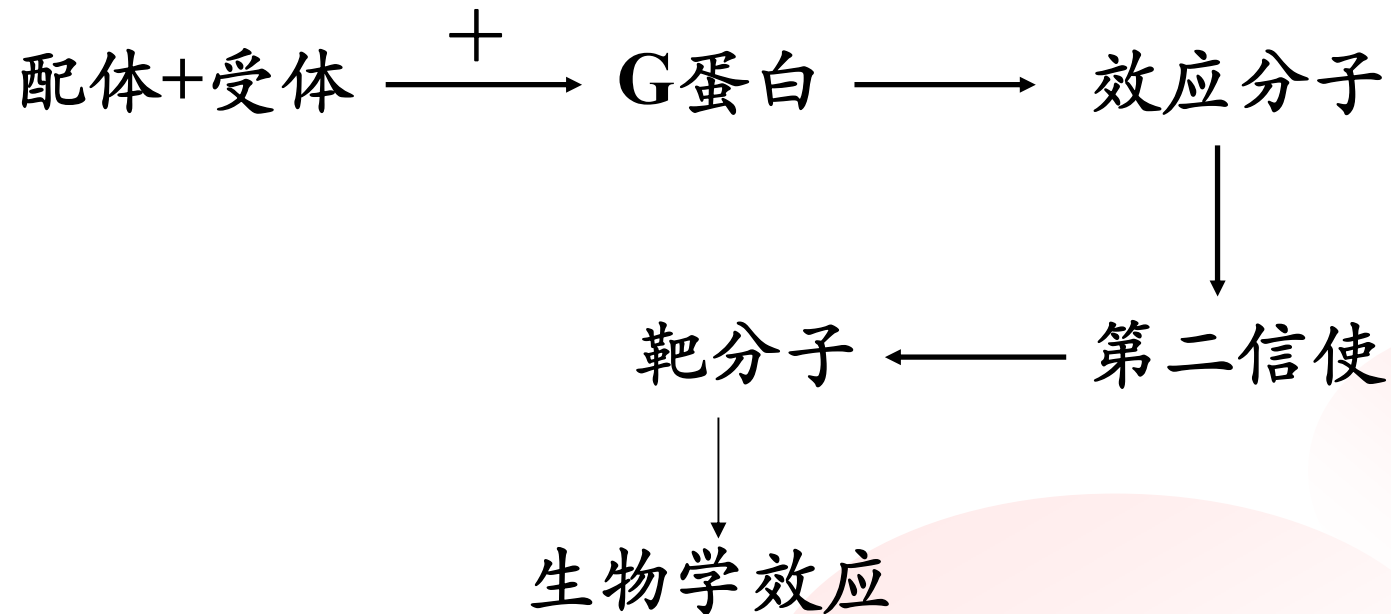
- G蛋白偶联受体（GPCR）得名于这类受体的细胞内部分总是与**三聚体G蛋白**结合，受体信号转导的第一步反应都是活化G蛋白。
- G蛋白偶联受体（GPCR）在结构上为单体蛋白，氨基端位于细胞膜外表面，羧基端在胞膜内侧，其肽链反复跨膜七次，因此又称为**七次跨膜受体**。

□ GPCR是七跨膜受体 (serpentine receptor)

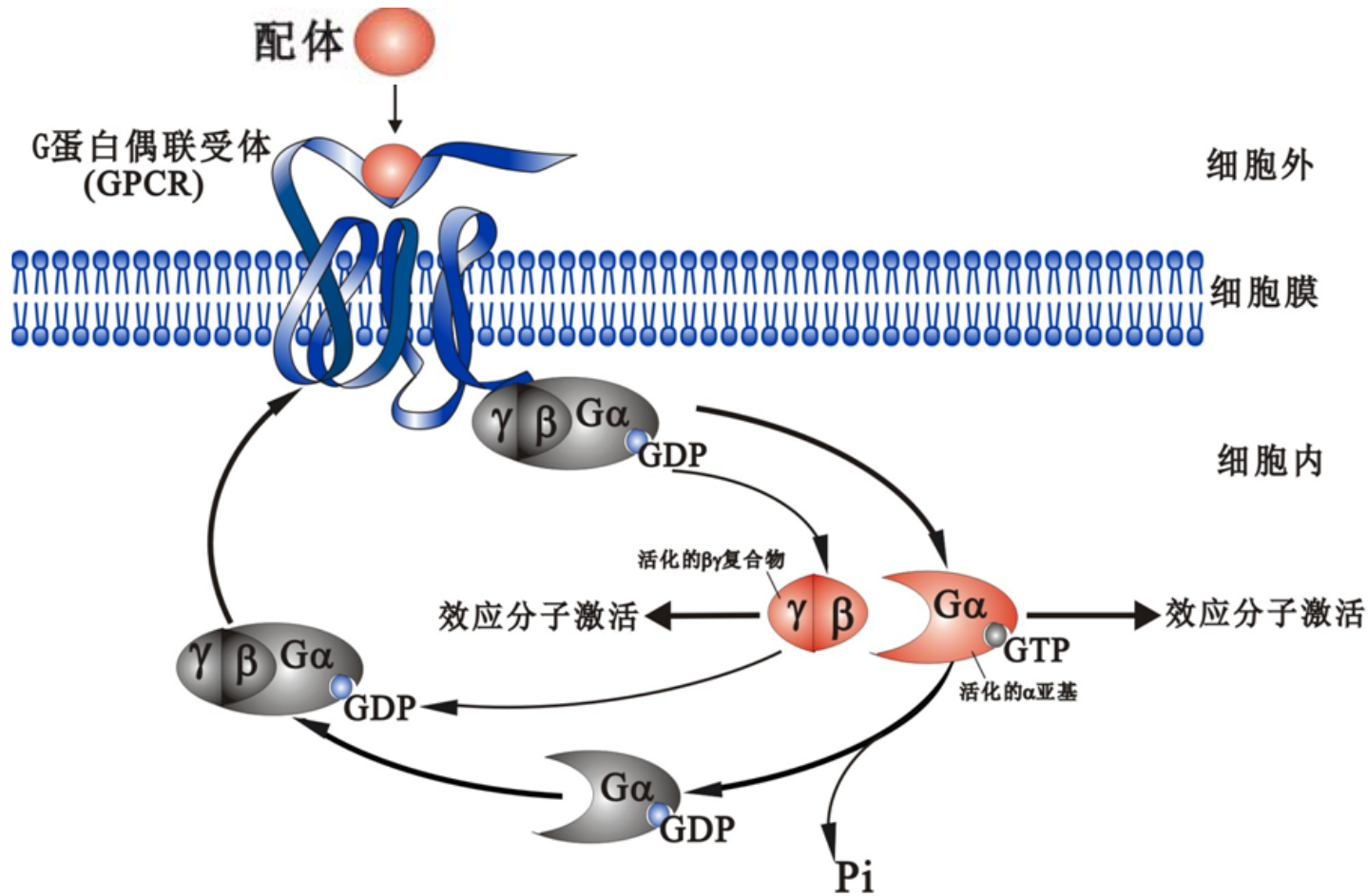


(一) G蛋白偶联受体介导的信号转导通路具有相同的基本模式

□ 信号转导途径的基本模式：



G蛋白循环

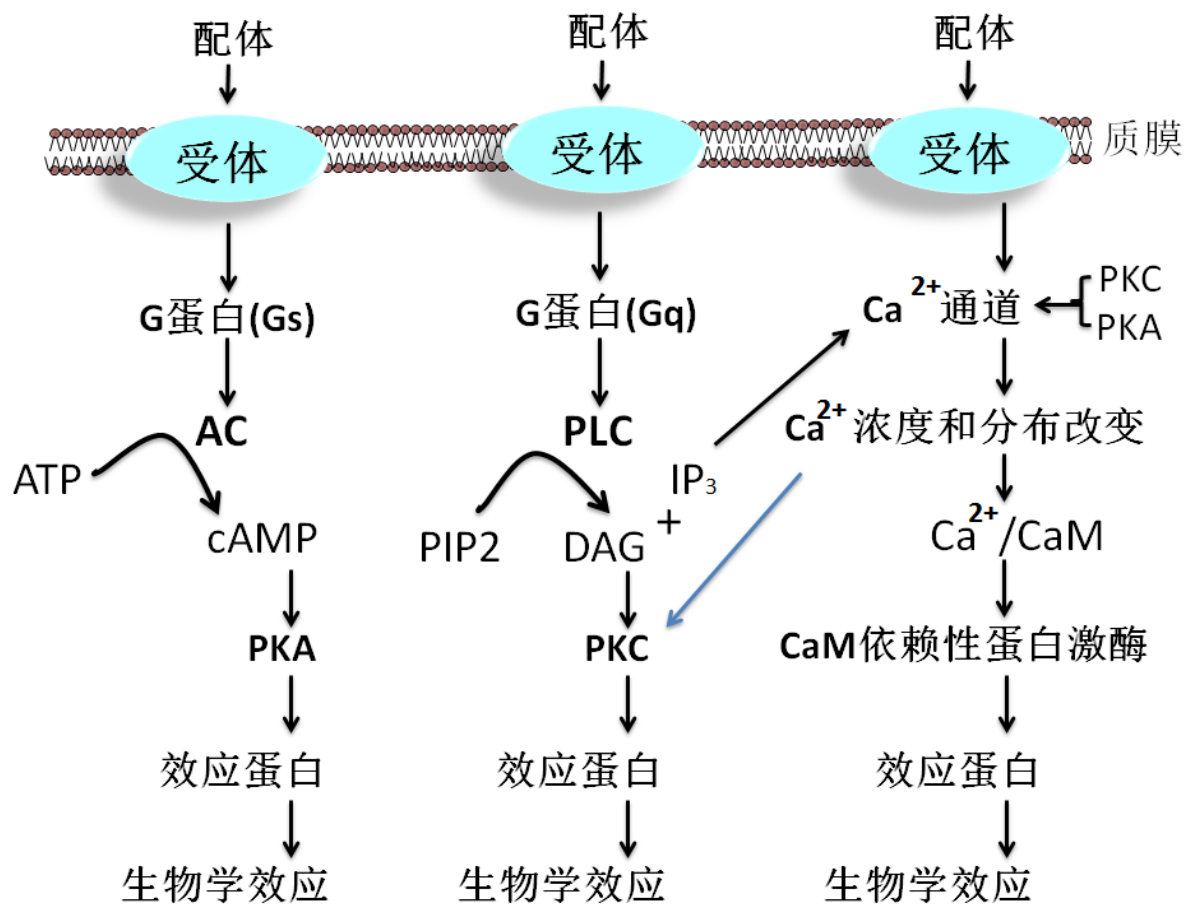


-
- 活化的G蛋白的 α 亚基主要作用于生成或水解细胞内第二信使的酶，如AC、PLC等效应分子（effector），改变它们的活性，从而改变细胞内第二信使的浓度。
 - 可以激活AC的G蛋白的 α 亚基称为 α_s （s代表stimulate）；反之，称为 α_i （i代表inhibit）。

哺乳动物细胞中的G α 亚基种类及效应

G α 种类	效应分子	细胞内信使	靶分子
a _s	AC活化 \uparrow	cAMP \uparrow	PKA活性 \uparrow
a _i	AC活化 \downarrow	cAMP \downarrow	PKA活性 \downarrow
a _q	PLC活化 \uparrow	Ca ²⁺ 、IP ₃ 、DAG \uparrow	PKC活化 \uparrow
a _t	cGMP-PDE活性 \uparrow	cGMP \downarrow	Na ⁺ 通道关闭

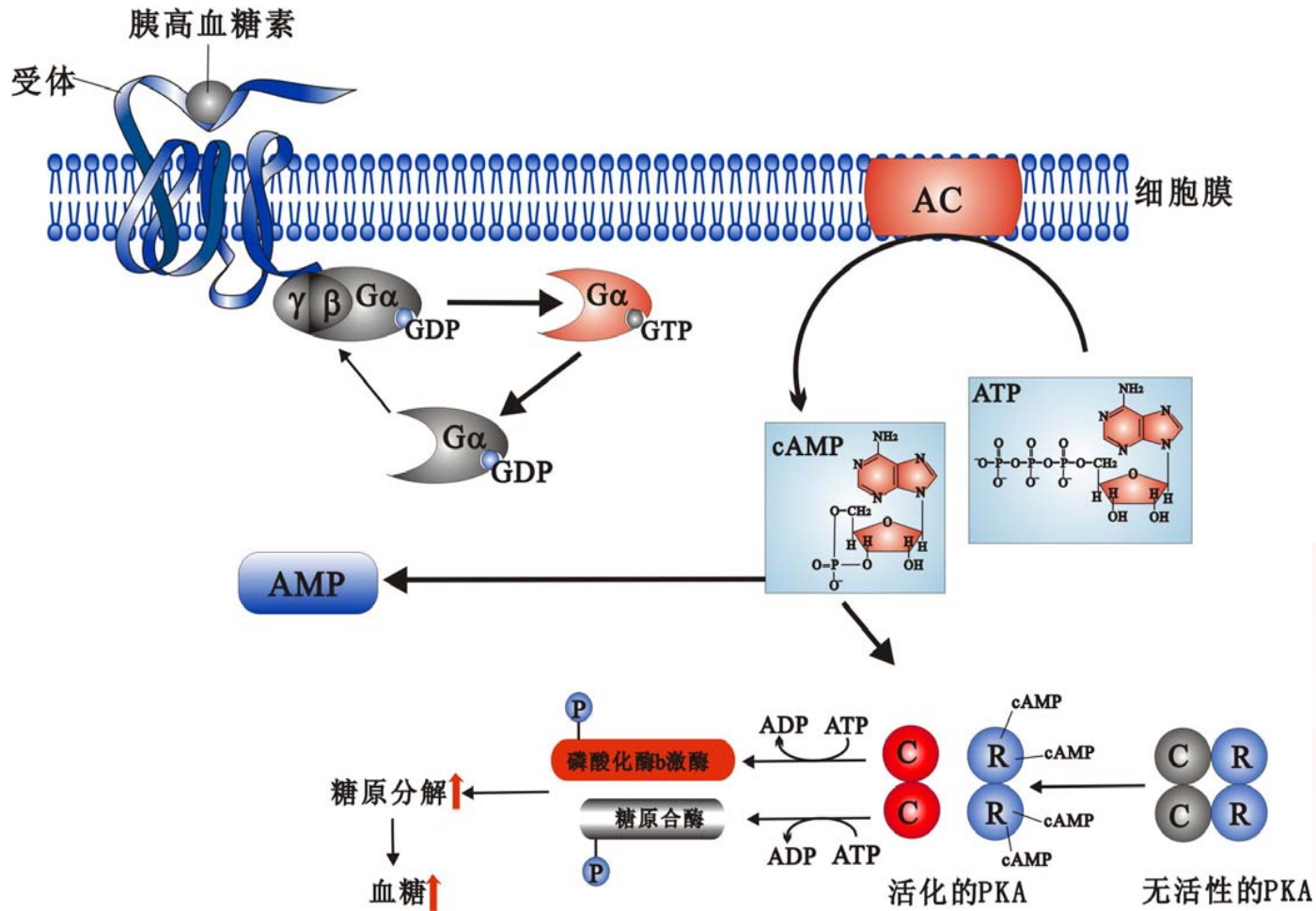
(二) 不同G蛋白偶联受体可通过不同通路传递信号



1. cAMP-PKA通路

- 该通路以靶细胞内cAMP浓度改变和PKA激活为主要特征。
- 胰高血糖素、肾上腺素、促肾上腺皮质激素等可激活此通路。
- PKA活化后，可使多种蛋白质底物的丝/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代谢和脂代谢相关的酶类、离子通道和某些转录因子。

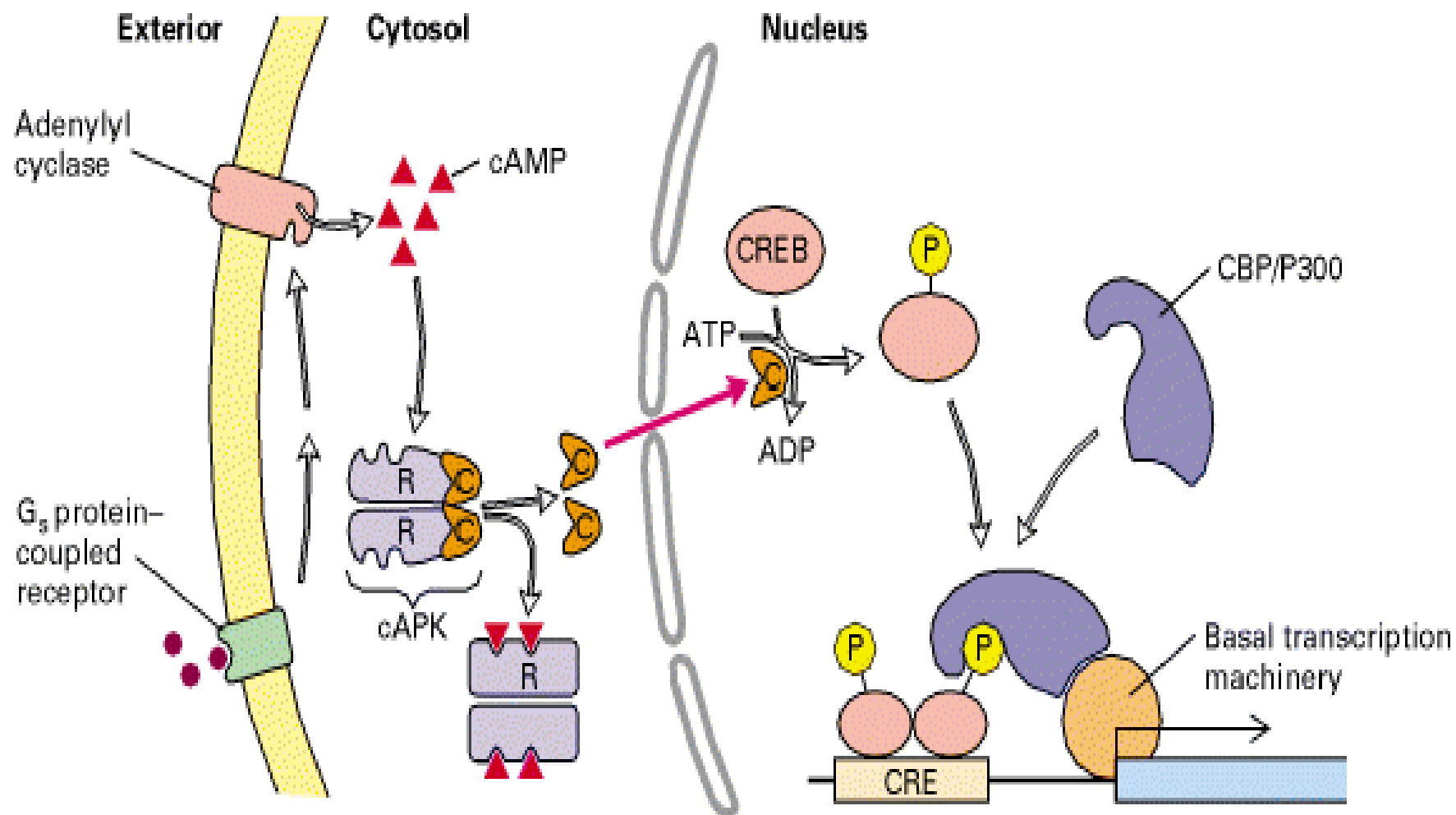
1. cAMP-PKA通路



(1) 调节代谢

底物(酶或蛋白质)名称	受调节的通路
糖原合酶	糖原合成
磷酸化酶 <i>b</i> 激酶	糖原分解
丙酮酸脱氢酶	丙酮酸→乙酰辅酶A
激素敏感脂酶	甘油三脂分解和脂肪酸氧化
酪氨酸羟化酶	多巴胺、肾上腺素和去甲肾上腺素合成
组蛋白H ₁ 、组蛋白H ₂ B	DNA聚集
蛋白磷酸酶1抑制因子1	蛋白去磷酸化
转录因子CREB	转录调控

(2) 调节基因表达

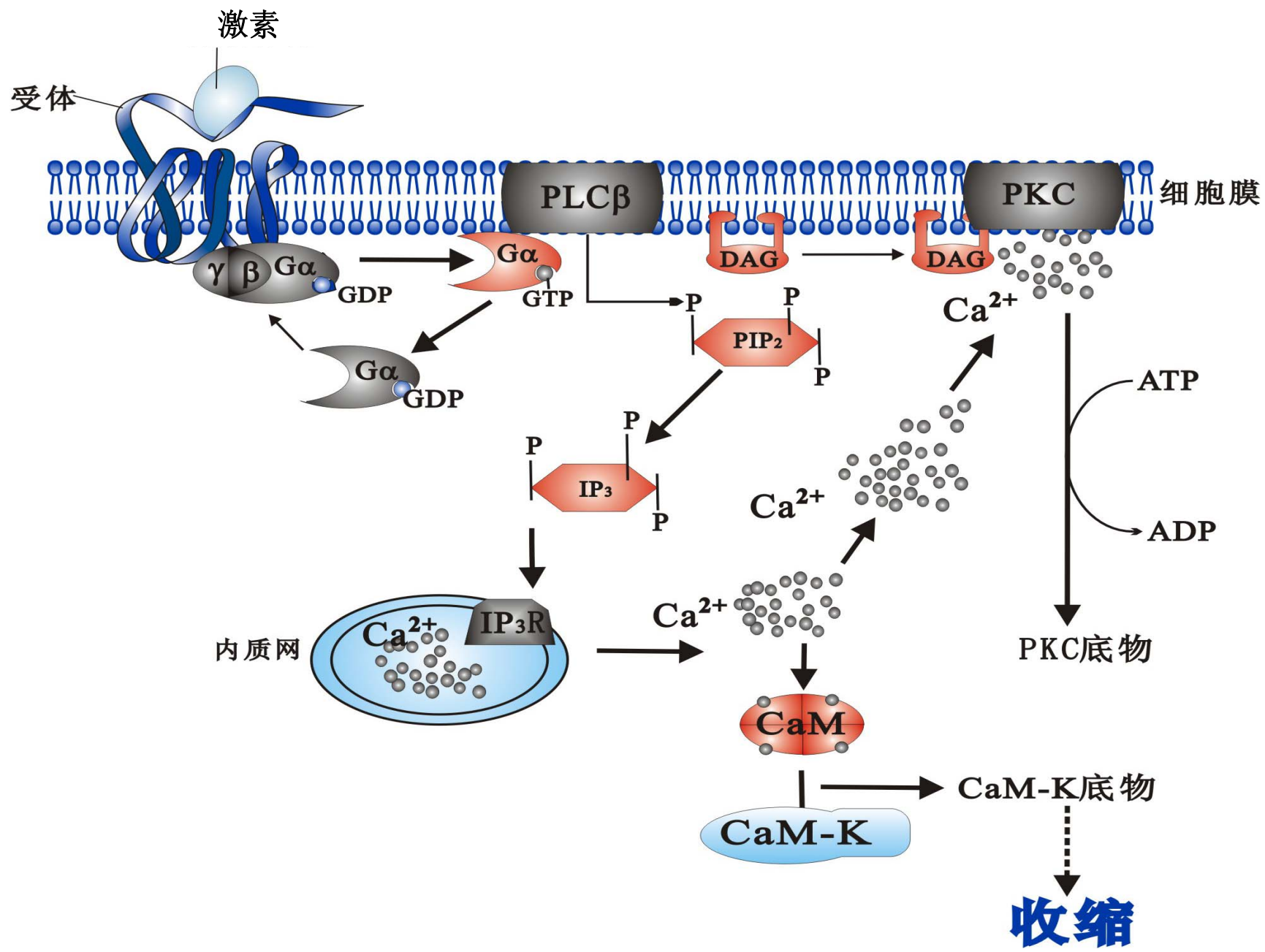


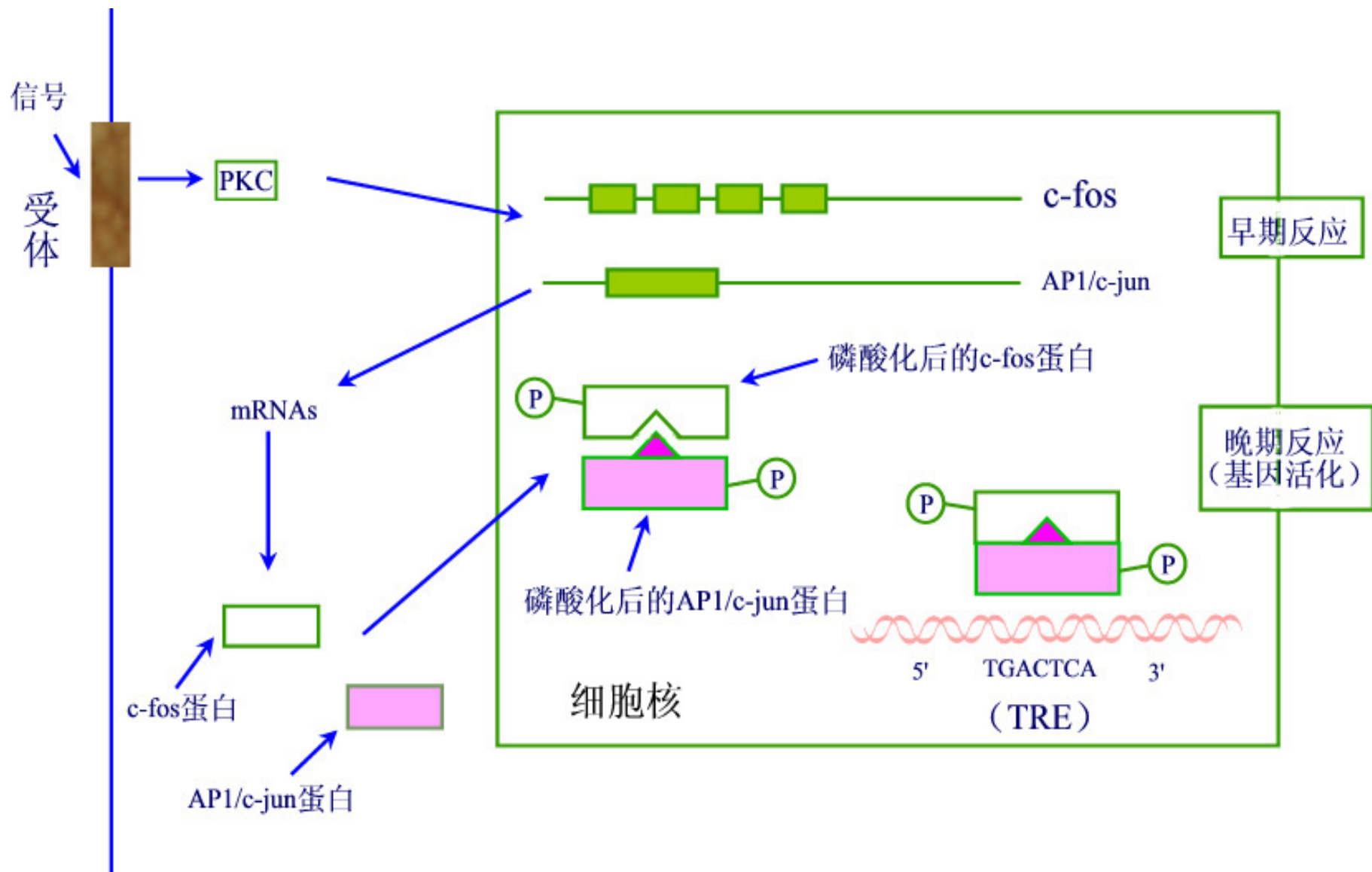
(3) 调节细胞极性

- PKA亦可通过磷酸化作用激活离子通道，调节细胞膜电位。

2. IP₃/DAG-PKC通路

- 促甲状腺素释放激素、去甲肾上腺素、抗利尿素与受体结合后所激活的G蛋白可激活PLC。
- PLC水解膜组分PIP₂，生成DAG和IP₃。
- IP₃促进细胞钙库内的Ca²⁺迅速释放，使细胞质内的Ca²⁺浓度升高。
- Ca²⁺与细胞质内的PKC结合并聚集至质膜。质膜上的DAG、磷脂酰丝氨酸与Ca²⁺共同作用于PKC的调节结构域，使PKC变构而暴露出活性中心。



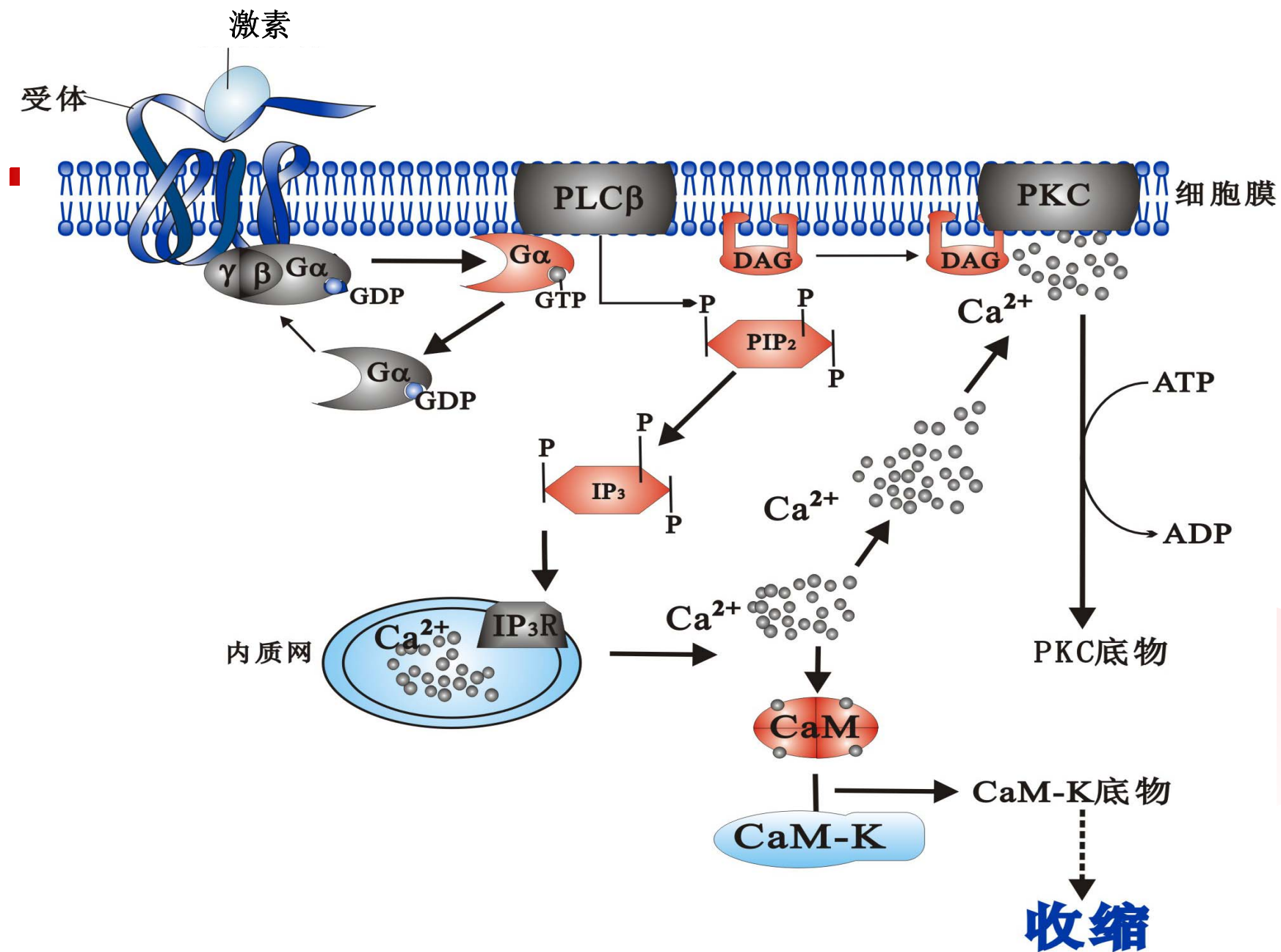


PKC 对基因的早期活化和晚期活化

3. Ca^{2+} /钙调蛋白依赖的蛋白激酶通路

- G蛋白偶联受体至少可通过三种方式引起细胞内 Ca^{2+} 浓度升高：
 - 某些G蛋白可以直接激活细胞质膜上的钙通道，
 - 通过PKA激活细胞质膜的钙通道，促进 Ca^{2+} 流入细胞质；
 - 通过IP3促使细胞质钙库释放 Ca^{2+} 。

- 胞质中的 Ca^{2+} 浓度升高后，通过**结合钙调蛋白传递信号**。
- $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$ 复合物的下游信号转导分子是一些蛋白激酶，它们的共同特点是可被 $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$ 复合物激活，因而统称为钙调蛋白依赖性蛋白激酶。
- 钙调蛋白依赖性激酶属于**蛋白丝/苏氨酸激酶**，如肌球蛋白轻链激酶（MLCK）、磷酸化酶激酶（PhK）、钙调蛋白依赖性激酶（Cal-PK）I、II、III等。
- 这些激酶可激活各种效应蛋白，可在收缩和运动、物质代谢、神经递质的合成、细胞分泌和分裂等多种生理过程中起作用。



四、酶偶联受体主要通过蛋白质修饰或相互作用传递信号

- 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。
- 酶偶联受体主要是生长因子和细胞因子的受体。此类受体介导的信号转导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。

具有各种催化活性的受体

英文名	中文名	举例
receptors tyrosine kinase (RTKs)	受体型蛋白酪氨酸激酶	表皮生长因子受体、胰岛素受体等
tyrosine kinase-coupled receptors (TKCRs)	蛋白酪氨酸激酶偶联受体	干扰素受体、白细胞介素受体、T细胞抗原受体等
receptors tyrosine phosphatase (RTPs)	受体型蛋白酪氨酸磷酸酶	CD45
receptors serine/threonine kinase (RSTK)	受体型蛋白丝/苏氨酸激酶	转化生长因子 β 受体、骨形成蛋白受体等
receptors guanylate cyclase (RGCs)	受体型鸟苷酸环化酶	心钠素受体等

（一）蛋白激酶偶联受体介导的信号转导通路也具有相同的基本模式

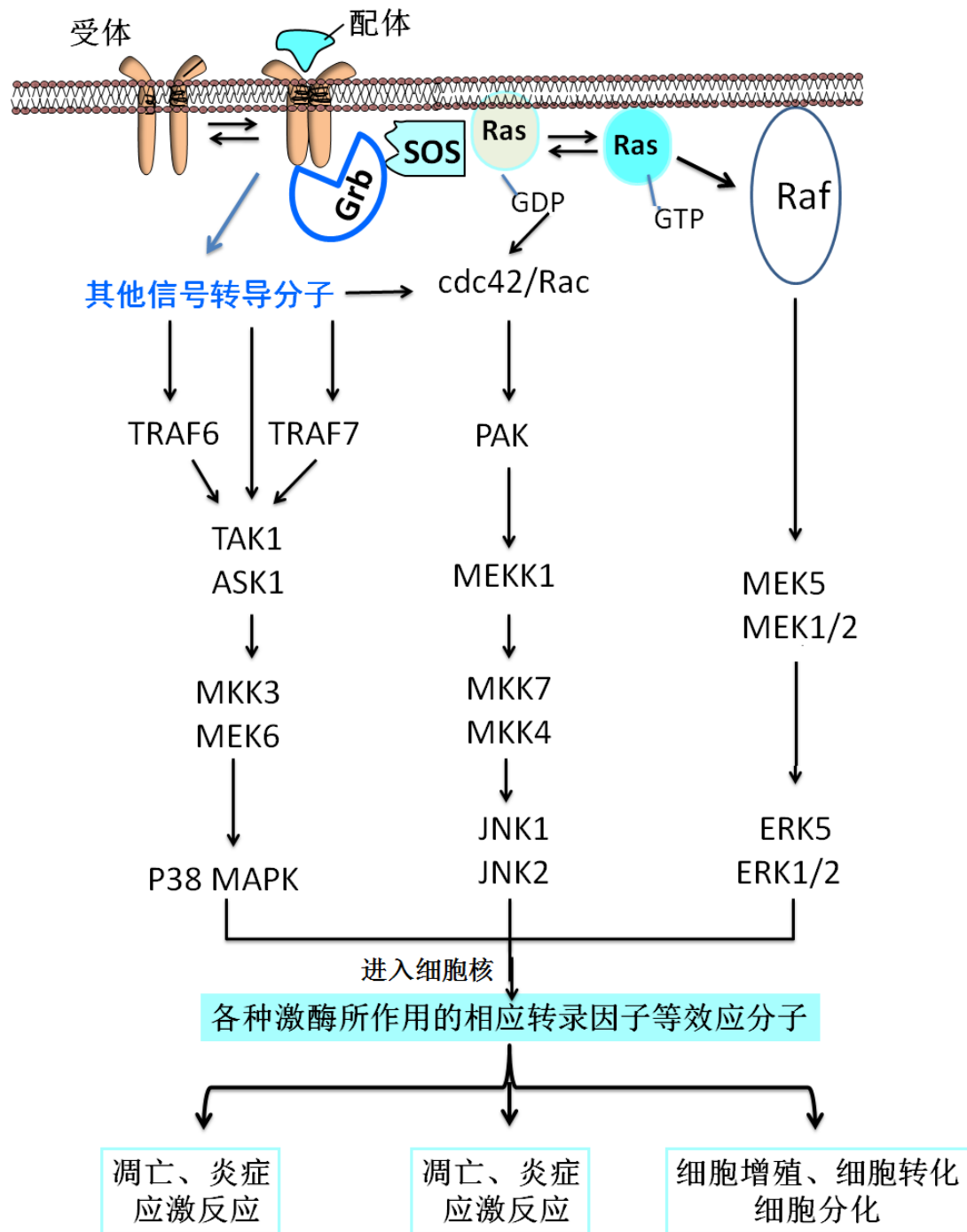
- ① 胞外信号分子与受体结合，导致第一个蛋白激酶被激活。这一步反应是“蛋白激酶偶联受体”名称的由来。
“偶联”有两种形式。有的受体自身具有蛋白激酶活性，此步骤是激活受体胞内结构域的蛋白激酶活性。有些受体自身没有蛋白激酶活性，此步骤是受体通过蛋白质-蛋白质相互作用激活某种蛋白激酶；
- ② 通过蛋白质-蛋白质相互作用或蛋白激酶的磷酸化修饰作用激活下游信号转导分子，从而传递信号，最终仍是激活一些特定的蛋白激酶；
- ③ 蛋白激酶通过磷酸化修饰激活代谢途径中的关键酶、转录调控因子等，影响代谢通路、基因表达、细胞运动、细胞增殖等。

(二) 几种常见的蛋白激酶偶联受体介导的信号转导通路

- MAPK通路
- JAK-STAT通路
- Smad通路
- PI3K通路
- NF- κ B通路

1. MAPK通路

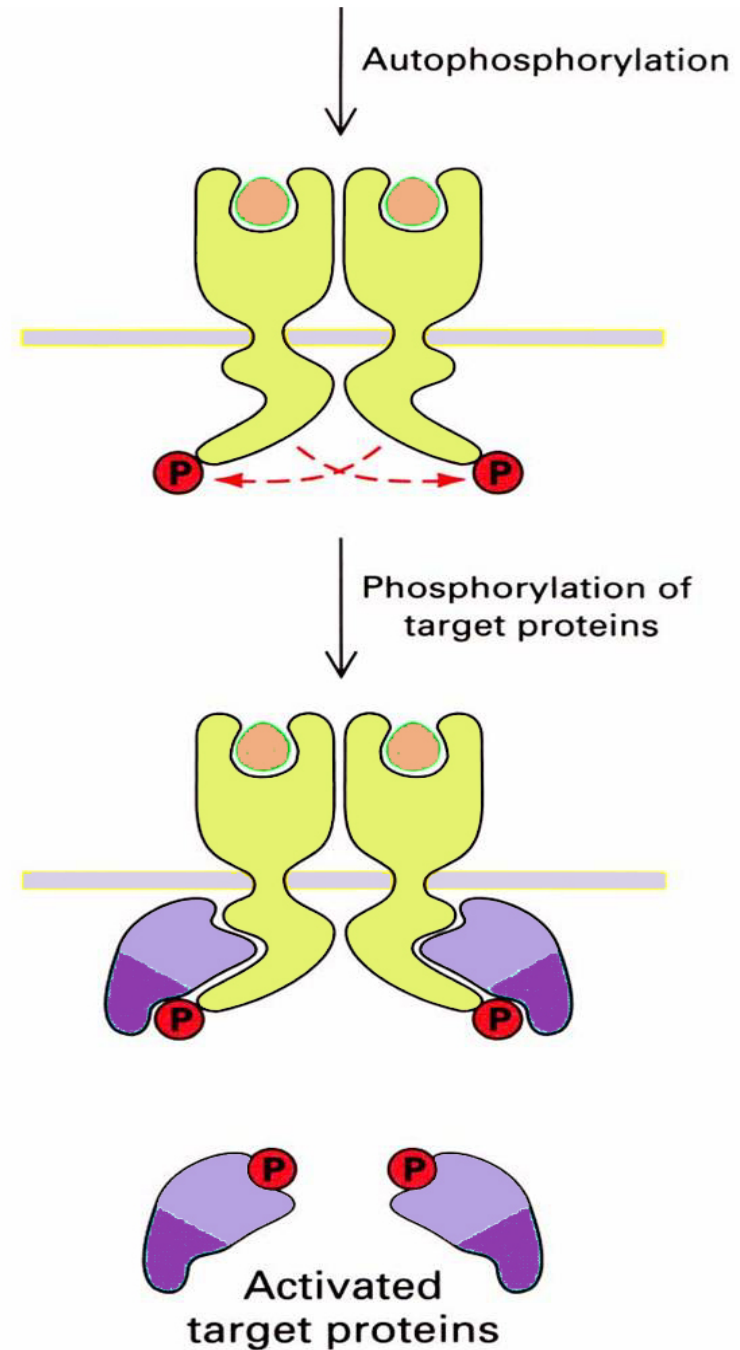
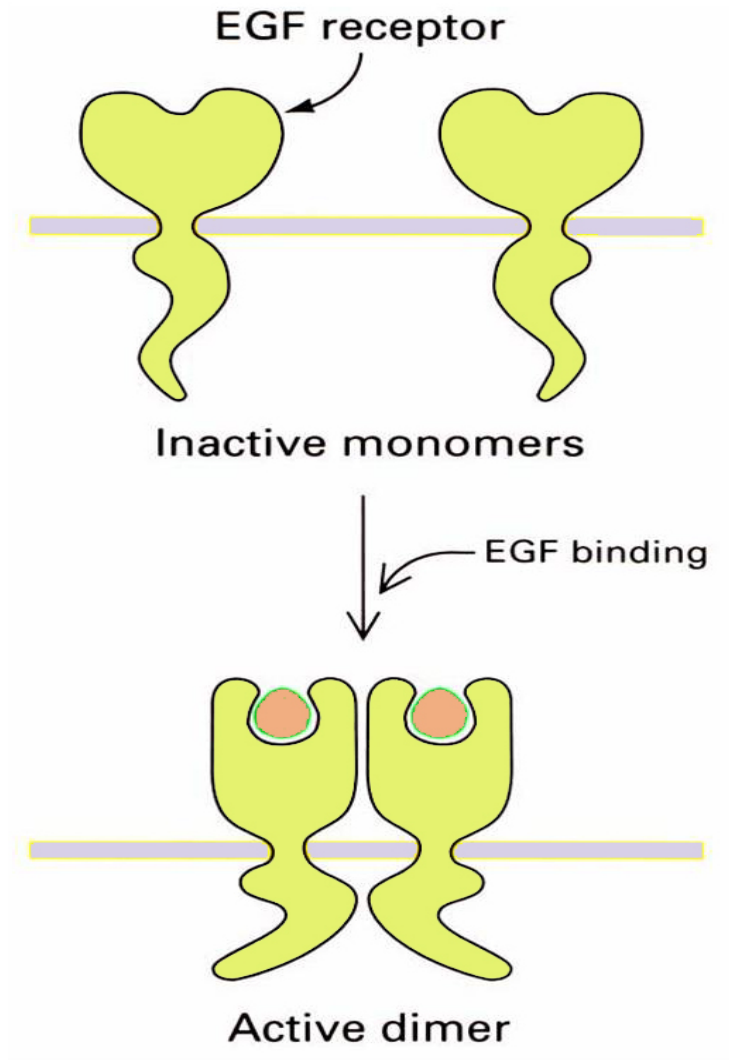
- 以丝裂原激活的蛋白激酶（MAPK）为代表的信号转导通路称为MAPK通路，其主要特点是具有MAPK级联反应。
- MAPK至少有12种，分属于ERK家族、p38 MAPK家族、JNK家族。



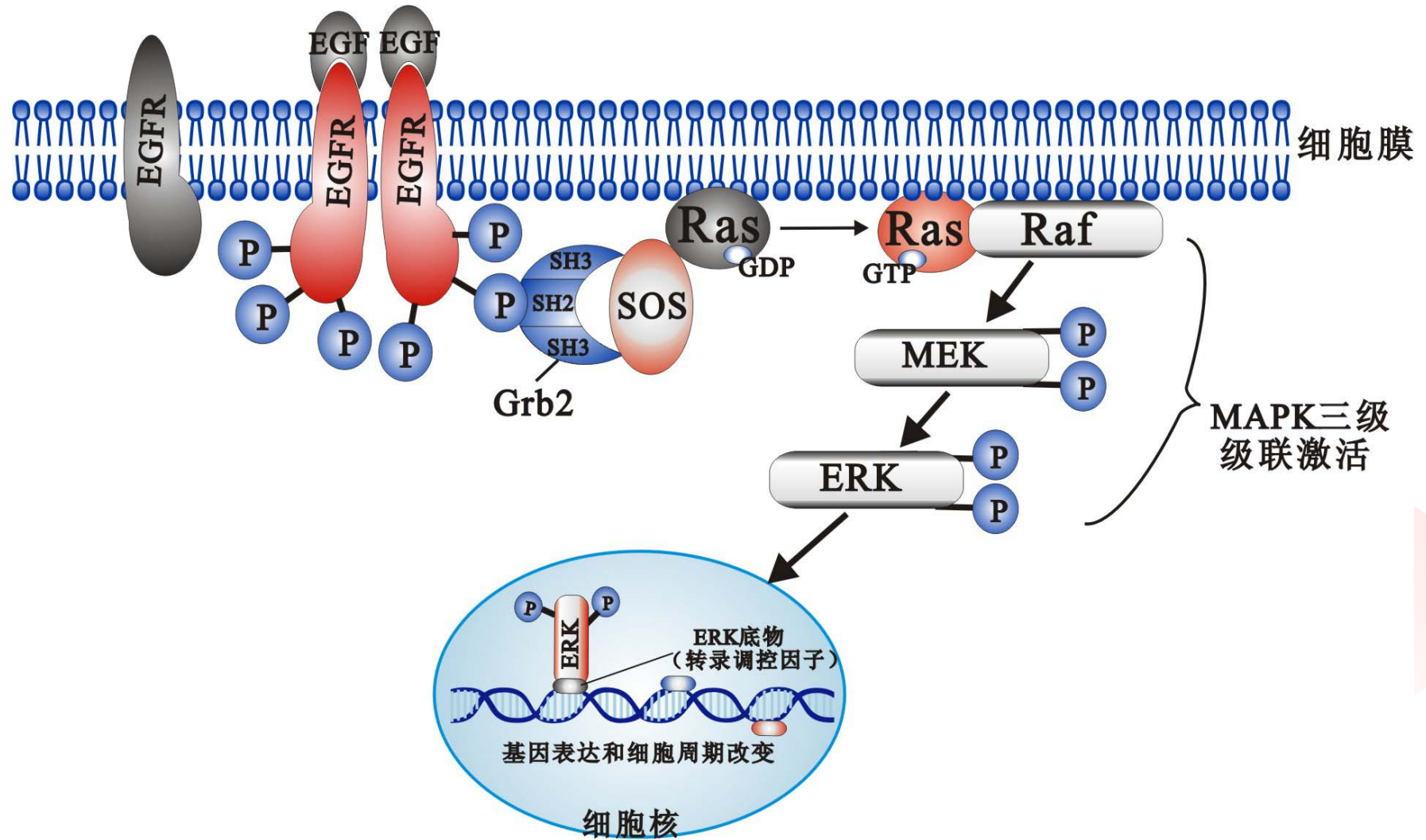
Ras/MAPK通路

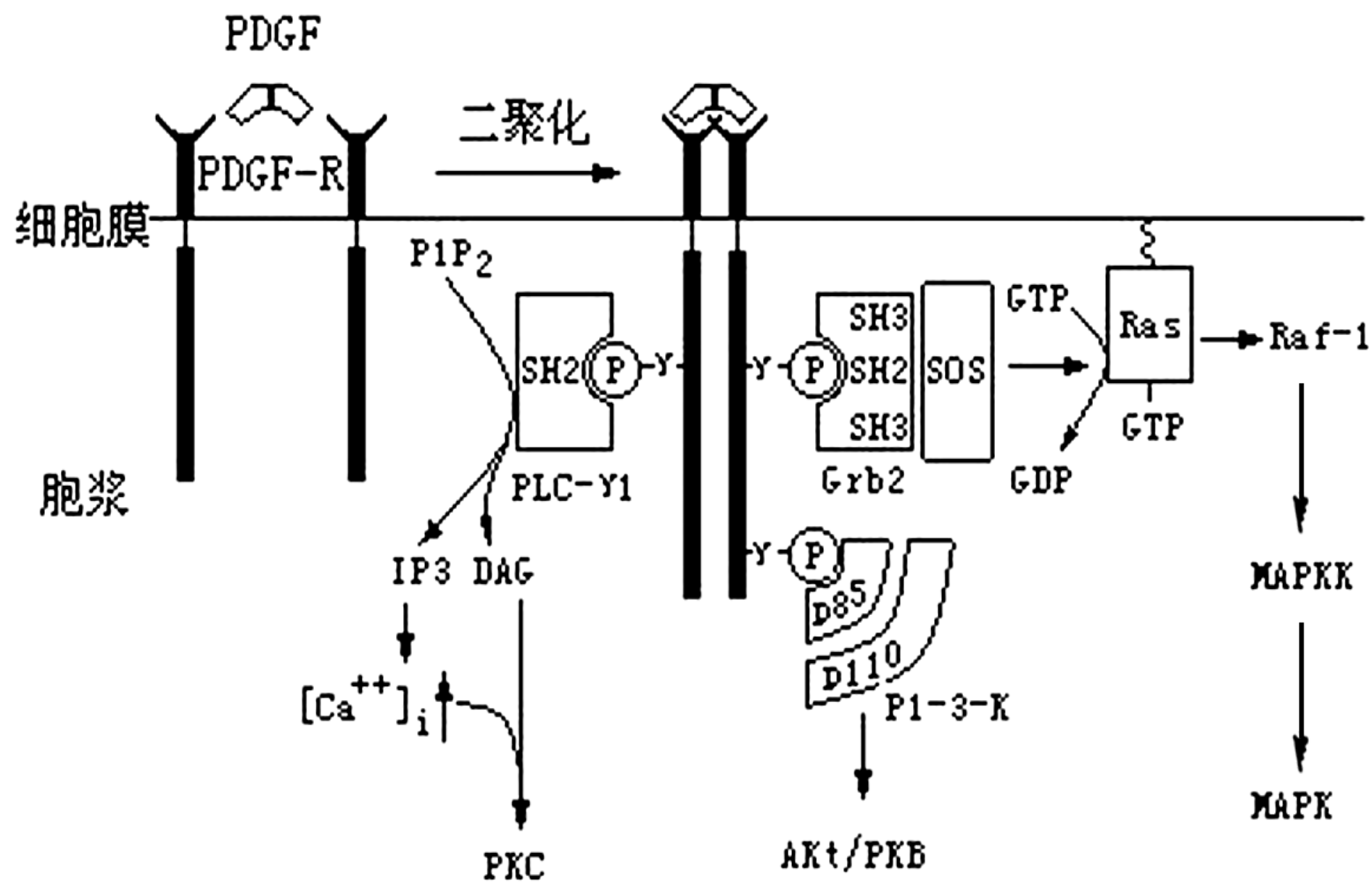
- 表皮生长因子受体（epidermal growth factor receptor, EGFR）是一个典型的受体型PTK。
- Ras/MAPK通路是EGFR的主要信号通路之一。

表皮生长因子受体作用机制：



EGFR介导的信号转导过程





PDGF受体的激活和信号转导

2. JAK-STAT通路

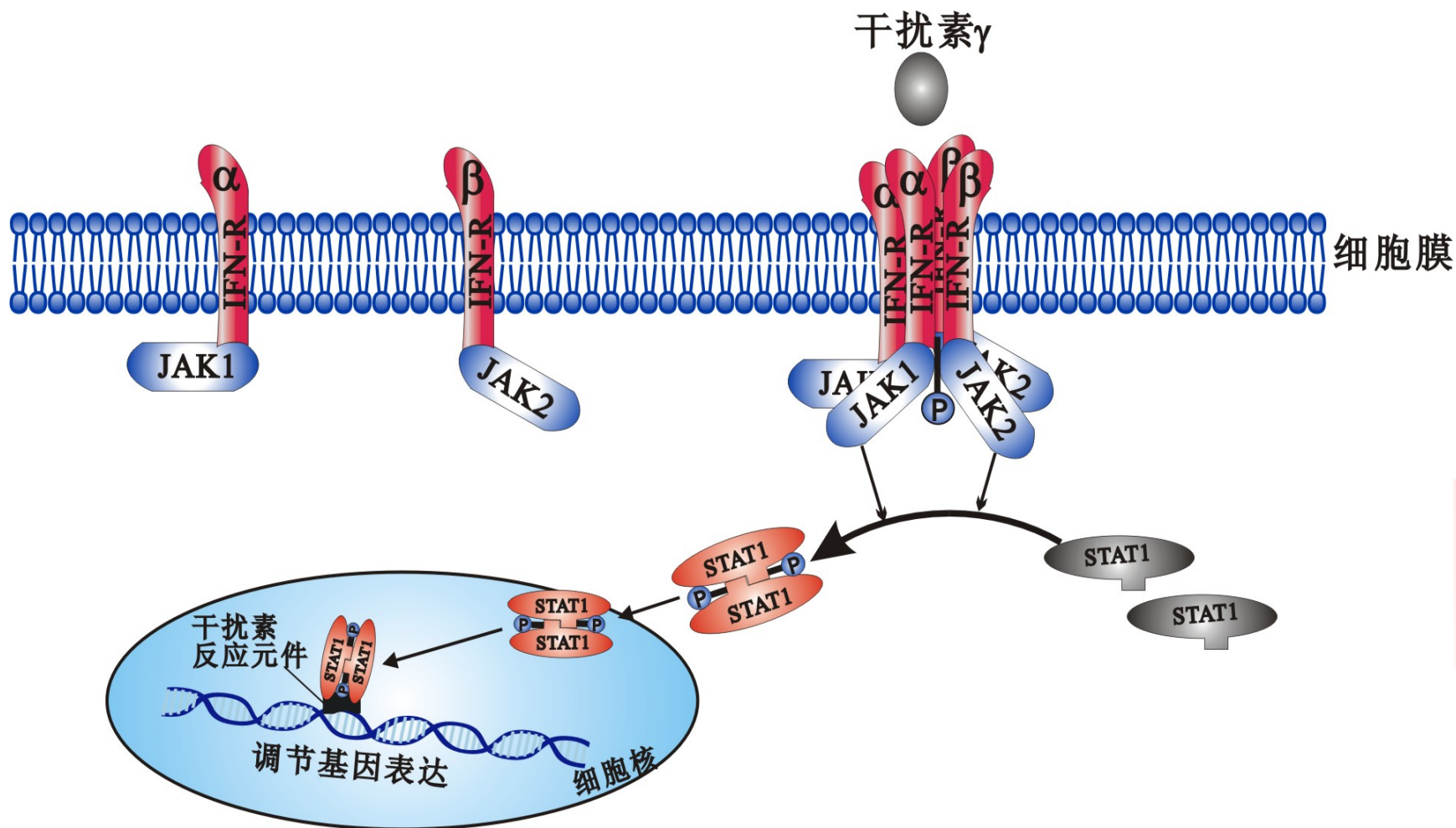
- 许多细胞因子受体自身没有激酶结构域，与细胞因子结合后，受体通过蛋白酪氨酸激酶JAK (Janus kinase) 的作用使受体自身和胞内底物磷酸化。
- JAK的底物是信号转导子和转录活化子 (signal transducer and activator of transcription, STAT)，二者所构成的JAK-STAT通路是细胞因子信息内传最重要的信号转导通路。

-
- JAK为非受体型蛋白酪氨酸激酶，与细胞因子受体结合存在。
 - 细胞因子通过受体将JAK激活，活化后的JAK使STAT磷酸化。
 - STAT既是信号转导分子，又是转录因子。磷酸化的STAT分子形成二聚体，迁移进入胞核，调控相关基因的表达，改变靶细胞的增殖与分化。
 - 细胞内有数种JAK和数种STAT的亚型存在，不同的受体可与不同的JAK和STAT组成信号通路，分别转导不同细胞因子的信号。

□ **γ 干扰素 (IFN- γ) 是通过JAK1/JAK2-STAT1通路传递信号:**

- ① IFN- γ 结合受体并诱导受体聚合和激活;
- ② 受体将JAK1/JAK2激活, JAK1和JAK2为相邻蛋白, 从而相互磷酸化, 并将受体磷酸化;
- ③ JAK将STAT1磷酸化, 使其产生SH2结合位点, 磷酸化的STAT分子彼此间通过SH2结合位点和SH2结构域结合而二聚化, 并从受体复合物中解离;
- ④ 磷酸化的STAT同源二聚体转移到核内, 调控基因的转录。

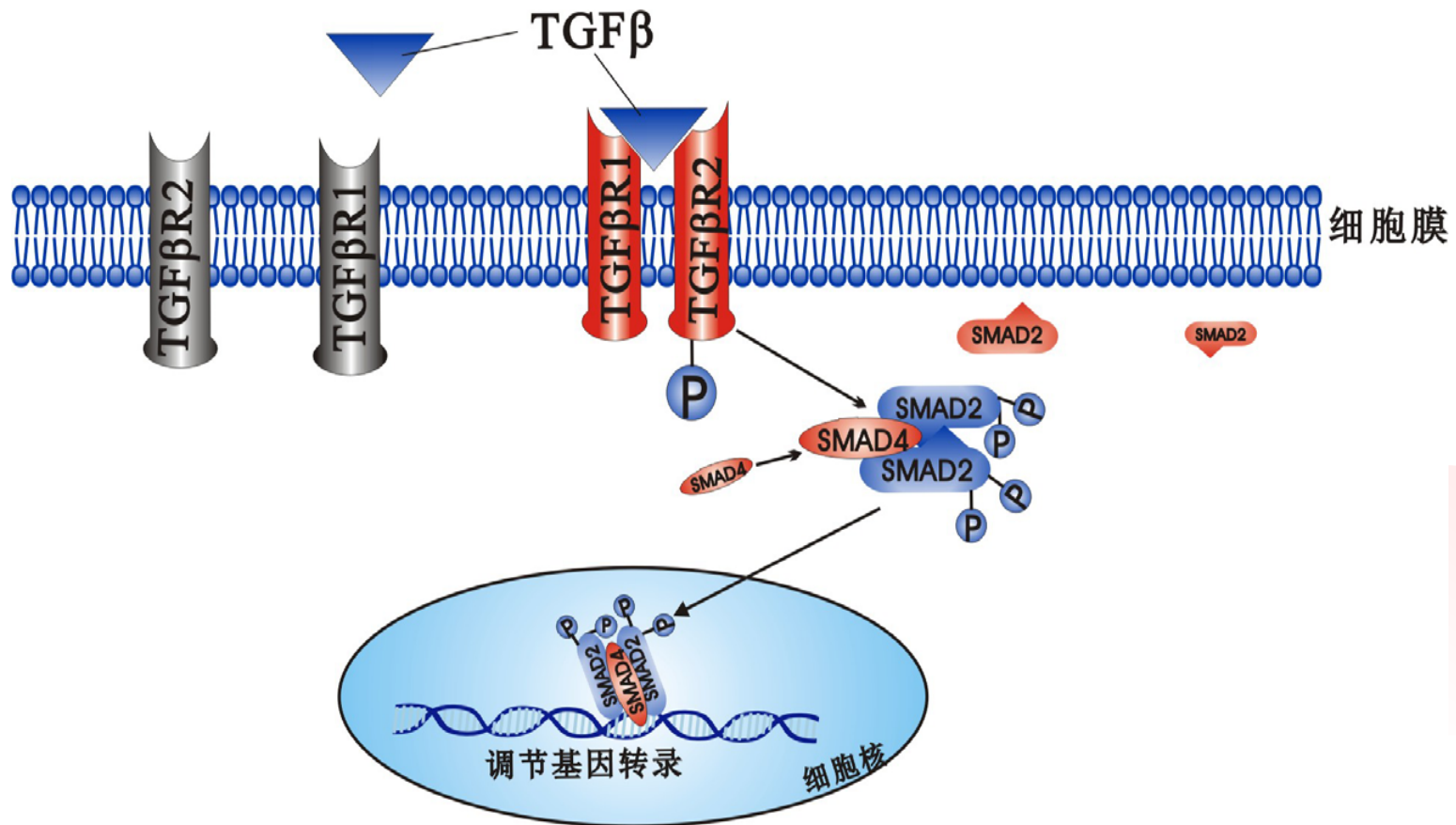
JAK-STAT信号转导通路



3. Smad通路

- 转化生长因子 β (TGF- β) 受体可激活多条信号通路，其中以Smad为信号转导分子的通路称为Smad通路。
- 与STAT分子一样，Smad分子既是信号转导分子，又是转录因子。
- TGF- β 受体主要有 I 型和 II 型，激活后都具有丝/苏氨酸蛋白激酶活性。
- TGF- β 同时结合2个 I 型受体和2个 II 型受体，形成异四聚体，II 型受体被激活，其激酶活性将 I 型受体磷酸化并活化；I 型受体将Smad2和Smad3磷酸化；磷酸化的Smad2和Smad3与Smad4形成三聚体转移至细胞核内，结合于Smad结合元件，调节基因表达。

TGFβ 受体介导的信号转导通路



4. PI3K通路

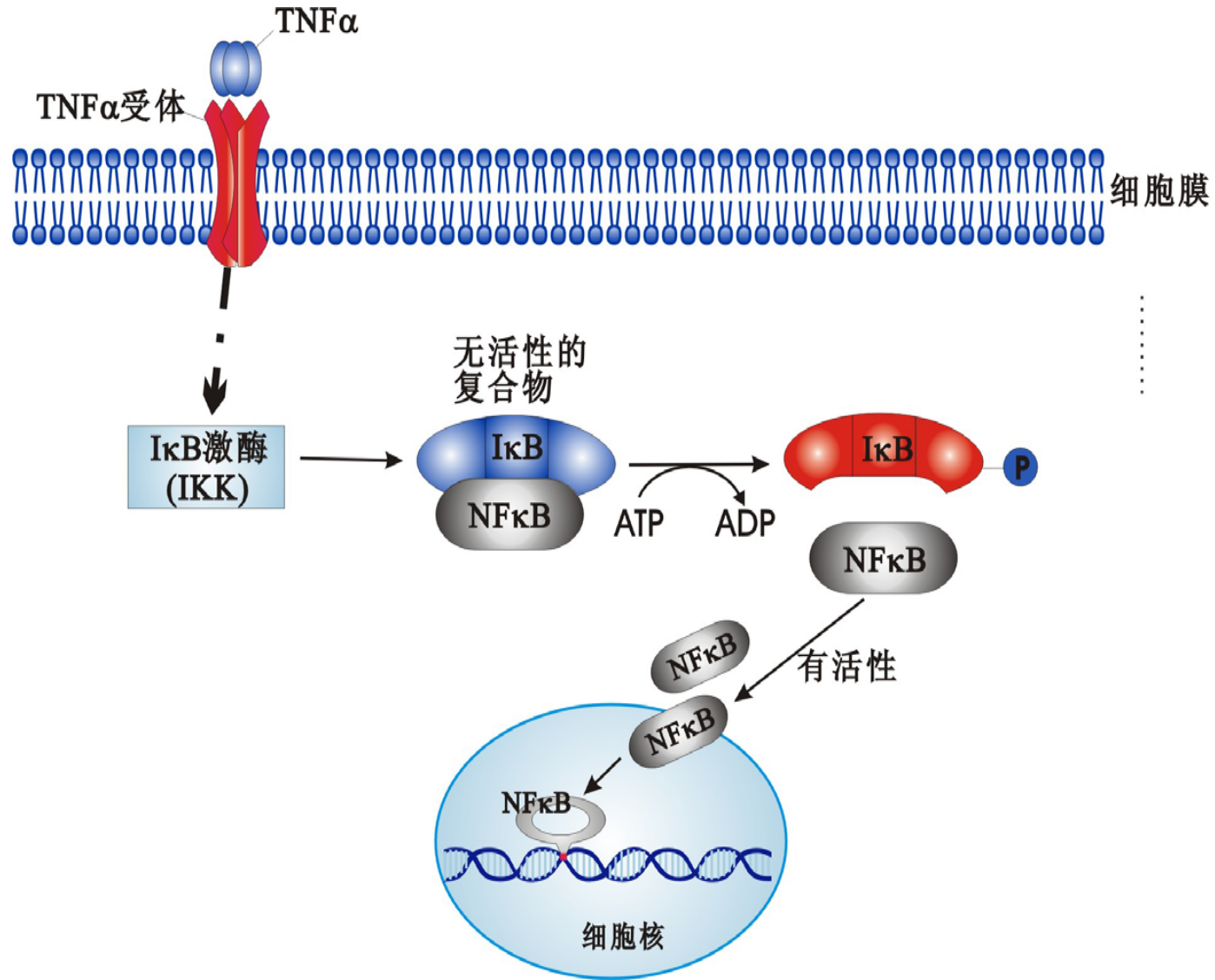
- 磷脂酰肌醇-3-激酶（PI3K或PI-3K）是一种重要的信号转导分子。
- 配体与受体结合后，PI3K通过其p85亚单位与活化的受体结合，使其p110亚单位被受体磷酸化而活化。PI3K可催化PIP₃的产生。
- PIP₃产生后，通过结合蛋白激酶B（PKB）的PH结构域，将其锚定于质膜而活化。
- PKB是原癌基因*c-akt*的产物，故又称为Akt。PKB可磷酸化多种蛋白，介导代谢调节、细胞存活等效应。
- PI3K介导的许多效应都与PKB/Akt有关，因此，这条信号转导通路又常称为PI3K-Akt通路或PI3K-PKB通路。

5. NF- κ B通路

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- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 通路。

NF- κ B是一种几乎存在于所有细胞的转录因子,广泛参与机体防御反应、组织损伤和应激、细胞分化和凋亡以及肿瘤生长抑制等过程。

NF- κ B 信号转导通路



第四节

信号转导的基本规律和复杂性

The basic rule and complexity of signal transduction and

一、各种信号转导机制具有共同的基本规律

- (一) 信号的传递和终止涉及许多双向反应
- (二) 细胞信号在转导过程中被逐级放大
- (三) 细胞信号转导通路既有通用性又有专一性

二、细胞信号转导复杂且具有多样性

- (一) 一种细胞外信号分子可通过不同信号转导通路影响不同的细胞
- (二) 受体与信号转导通路有多样性组合
- (三) 一种信号转导分子不一定只参与一条通路的信号转导
- (四) 一条信号转导通路中的功能分子可影响和调节其他通路
- (五) 不同信号转导通路可参与调控相同的生物学效应
- (六) 细胞内的特殊事件也可以启动信号转导或调节信号转导

第五节

细胞信号转导异常与疾病

The Abnormal of Cellular Signal Transduction and Disease

信号转导机制研究在医学发展中的意义

- 对发病机制的深入认识
- 为新的诊断和治疗技术提供靶位

一、信号转导异常及其与疾病的关系具有多样性

细胞信号转导异常主要表现在两个方面：

一是信号不能正常传递，

二是信号通路异常地处于持续激活或高度激活的状态，从而导致细胞功能的异常。

-
- 引起细胞信号转导异常的原因是多种多样的，**基因突变、细菌毒素、自身抗体和应激**等均可导致细胞信号转导的异常。
 - 细胞信号转导异常可以局限于单一通路，亦可同时或先后累及多条信号转导通路，造成信号转导网络失衡。
 - 细胞信号转导异常在疾病中的作用亦表现为多样性，既可以作为疾病的直接原因，引起特定疾病的发生；亦可参与疾病的某个环节，导致特异性症状或体征的产生。疾病时的细胞信号转导异常可涉及受体、胞内信号转导分子等多个环节。

二、信号转导异常可发生在两个层次

细胞信号转导异常的原因和机制虽然很复杂，但基本上可从两个层次来认识，
即受体功能异常和细胞内信号转导分子的功能异常。

(一) 受体异常激活和失能

□ 受体异常激活

- 基因突变可导致异常受体的产生，不依赖外源信号的存在而激活细胞内的信号通路。

□ 受体异常失能

- 受体分子数量、结构或调节功能发生异常变化时，可导致受体异常失能，不能正常传递信号。

(二) 信号转导分子的异常激活和失活

□ 细胞内信号转导分子异常激活

- 细胞内信号转导分子的结构发生改变，可导致其激活并维持在活性状态。

□ 细胞内信号转导分子异常失活

- 细胞内信号转导分子表达降低或结构改变，可导致其失活。

三、信号转导异常可导致疾病的发生

异常的信号转导可使细胞获得异常功能或者失去正常功能，从而导致疾病的发生，或影响疾病的过程。许多疾病的发生和发展都与信号转导异常有关。

(一) 信号转导异常导致细胞获得异常功能或表型

□ 细胞获得异常的增殖能力

■ 肿瘤

□ 细胞的分泌功能异常

■ 肢端肥大症，巨人症

□ 细胞膜通透性改变

■ 霍乱毒素

(二) 信号转导异常导致细胞正常功能缺失

- 失去正常的分泌功能
 - 甲状腺功能减退
- 失去正常的反应性
 - 心肌收缩功能不足
- 失去正常的生理调节能力
 - 胰岛素受体异常

四、细胞信号转导分子是重要的药物 作用靶位

- 在研究各种病理过程中发现的信号转导分子结构与功能的改变为新药的筛选和开发提供了靶位，由此产生了**信号转导药物**这一概念。
- 信号转导分子的激动剂和抑制剂是信号转导药物研究的出发点，尤其是各种蛋白激酶的抑制剂更是被广泛用作母体药物进行抗肿瘤新药的研发。

一种信号转导干扰药物是否可以用于疾病的治疗而又具有较少的副作用，主要取决于两点。一是它所干扰的信号转导途径在体内是否广泛存在，如果该途径广泛存在于各种细胞内，其副作用则很难得以控制。二是药物自身的选择性，对信号转导分子的选择性越高，副作用就越小。