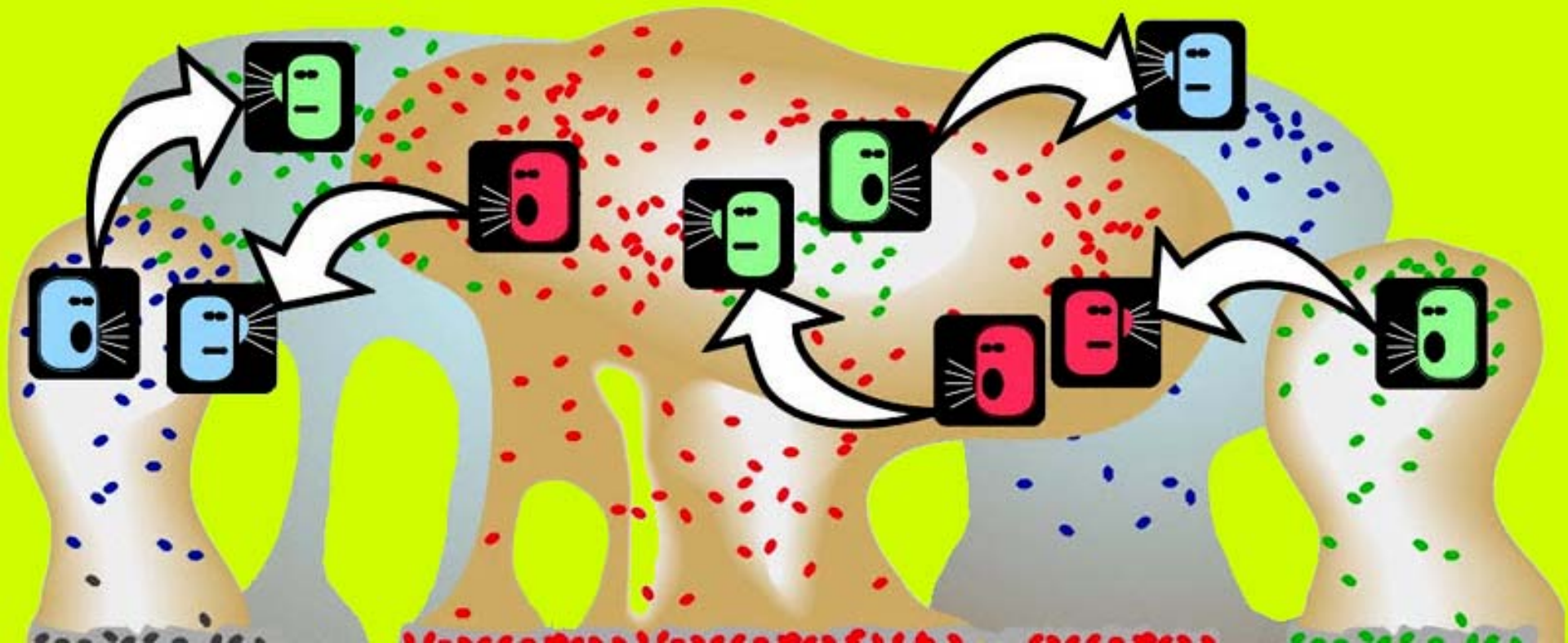


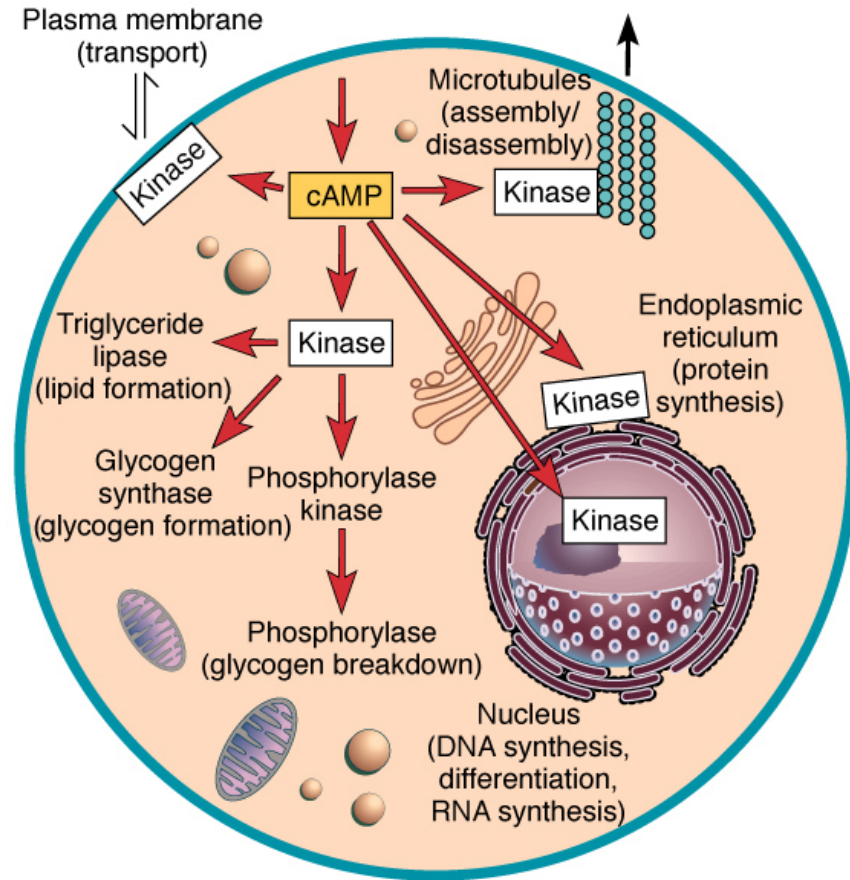
第八章 细胞通信

CELL COMMUNICATION



FUNCTIONS OF CELL COMMUNICATION

- Gene transcription
- Cell proliferation
- Cell survival
- Cell death
- Cell differentiation
- Cell function
- Cell motility
- Immune responses





<http://www.cella.cn>

第一节 基本概念



Dr Tian 2008

一、几个容易混淆的概念

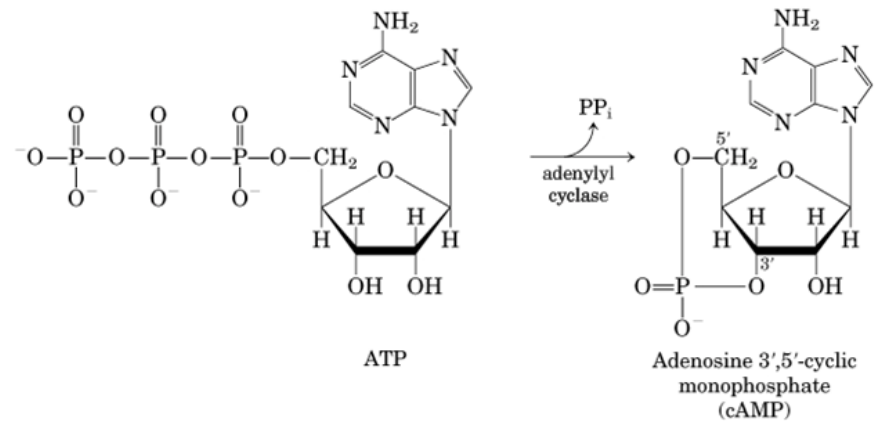
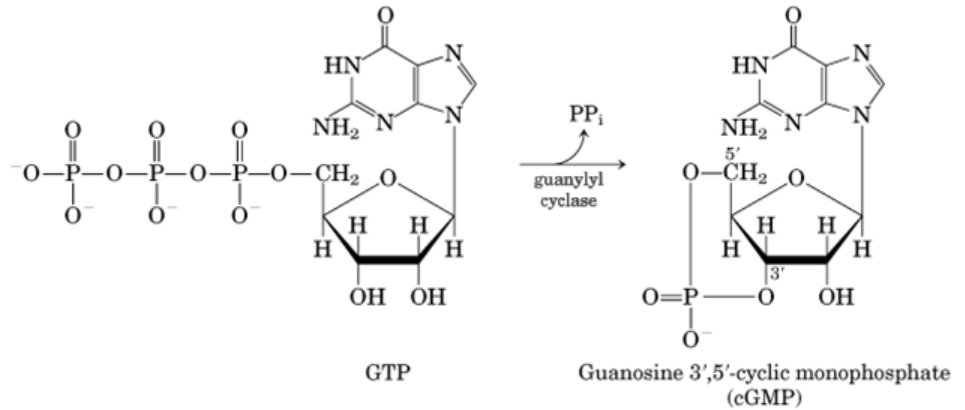
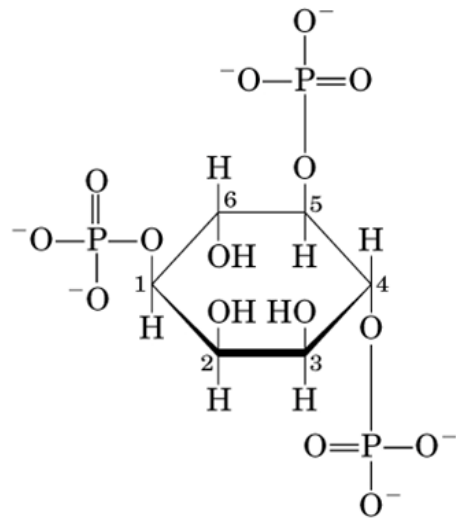
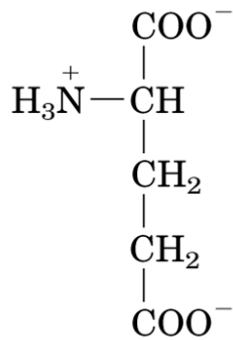
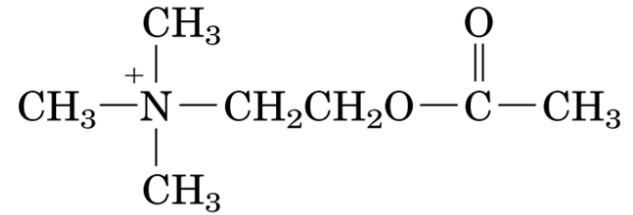
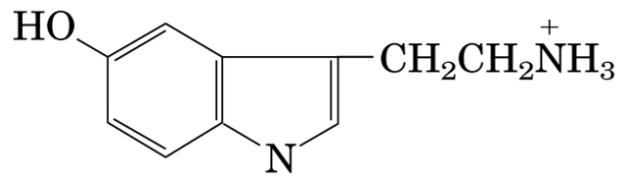
- 细胞信号发放 (cell signaling)
- 细胞通讯 (cell communication)
- 细胞识别 (cell recognition)
- 信号转导 (signal transduction)



二、细胞信号分子

- 成分：短肽、蛋白质、气体分子（NO、CO）、氨基酸、核苷酸、脂类、胆固醇衍生物。
- 特点：①特异；②高效；③可被灭活。
- 类别：脂溶性、水溶性信号分子。





Some signal molecules

- **第一信使**：水溶性信号分子（如神经递质）不能穿过靶细胞膜，只能经膜上的信号转换机制实现信号传递，称**第一信使**。
- **第二信使**：起信号转换和放大的作用，如cAMP、cGMP、IP₃、DAG、Ca²⁺。

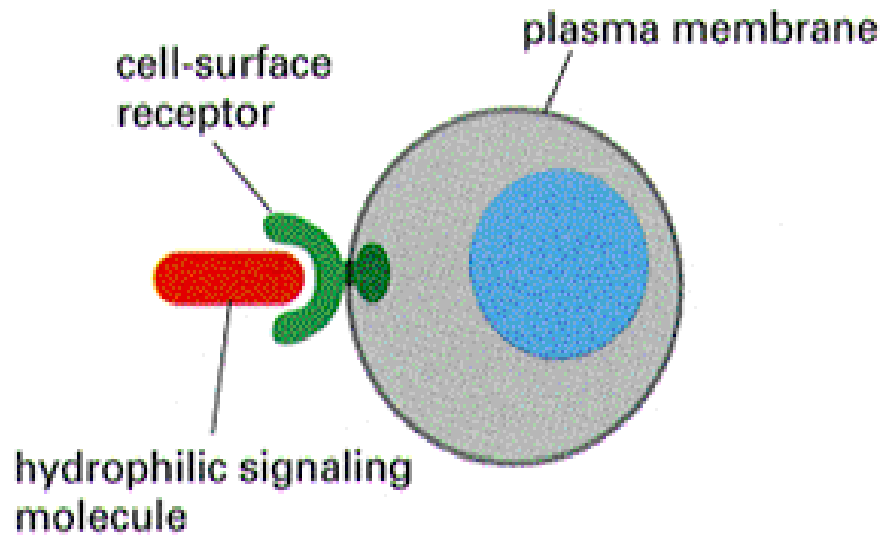


三、受体（receptor）

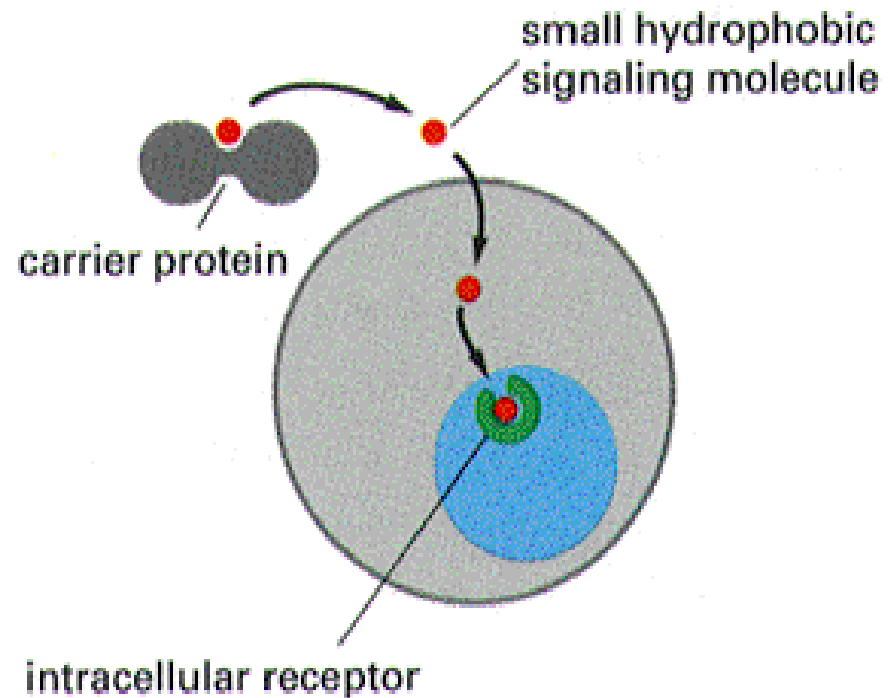
- 能够识别和选择性结合某种配体（信号分子），多为糖蛋白，分子上具有配体结合区域和产生效应的区域。
- 特点：①特异性；②饱和性；③高度的亲和力。
- 类别：**细胞内受体**和**细胞表面受体**。



CELL-SURFACE RECEPTORS



INTRACELLULAR RECEPTORS



- 细胞对信号的反应不仅取决于其受体的特异性，而且与细胞的固有特征有关。
 - 相同信号可产生不同效应：如ACh可引起骨骼肌收缩、心肌收缩频率降低，唾腺细胞分泌。
 - 不同信号可产生相同效应：如肾上腺素、胰高血糖素，促进肝糖原降解而升高血糖。

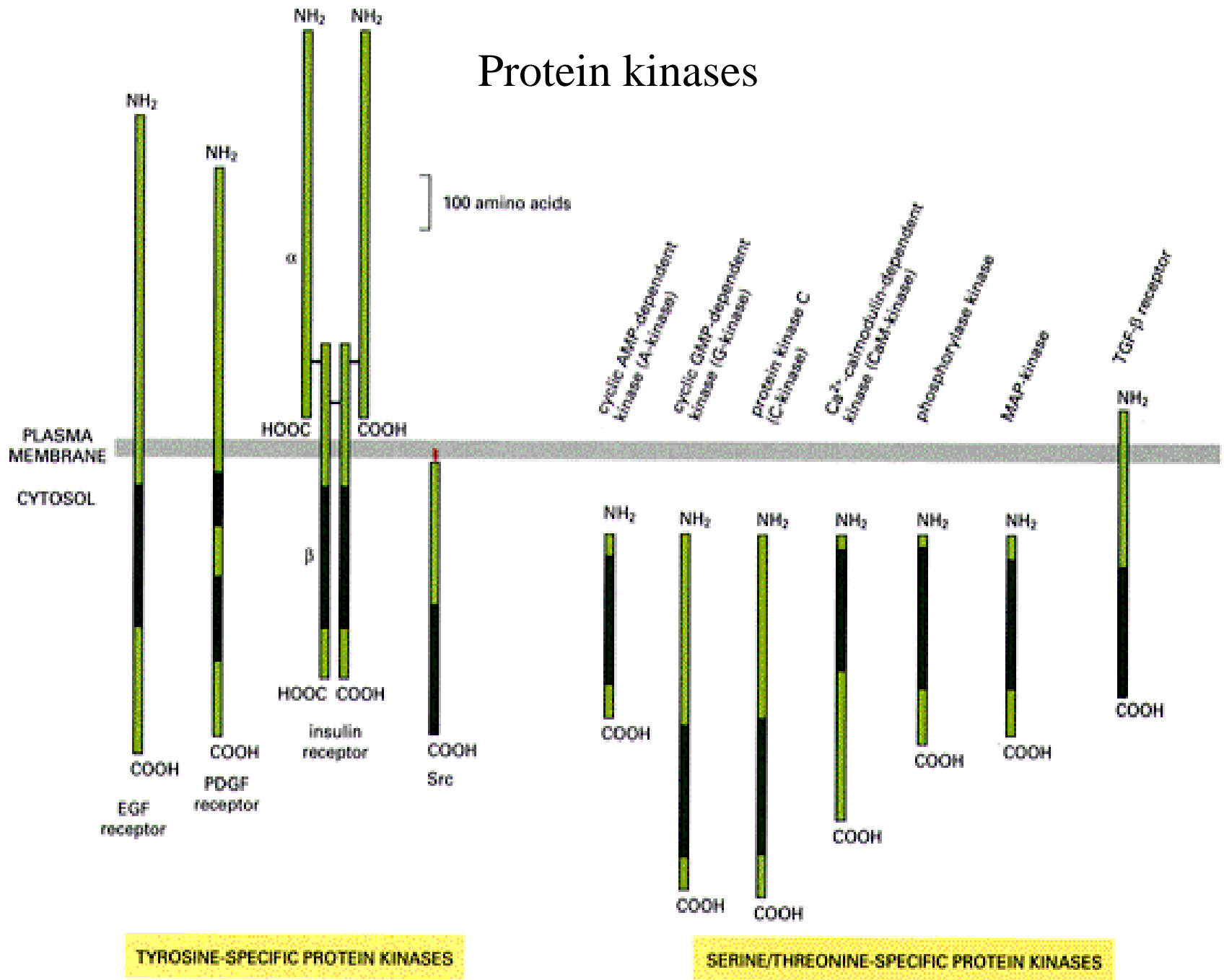


四、蛋白激酶

- 是一类磷酸转移酶，将 ATP 的 γ 磷酸基转移到底物特定氨基酸残基上，使蛋白磷酸化。分为5类，其中了解较多的是蛋白酪氨酸激酶、蛋白丝氨酸/苏氨酸激酶。
- 作用：通过磷酸化调节蛋白质的活性。



Protein kinases

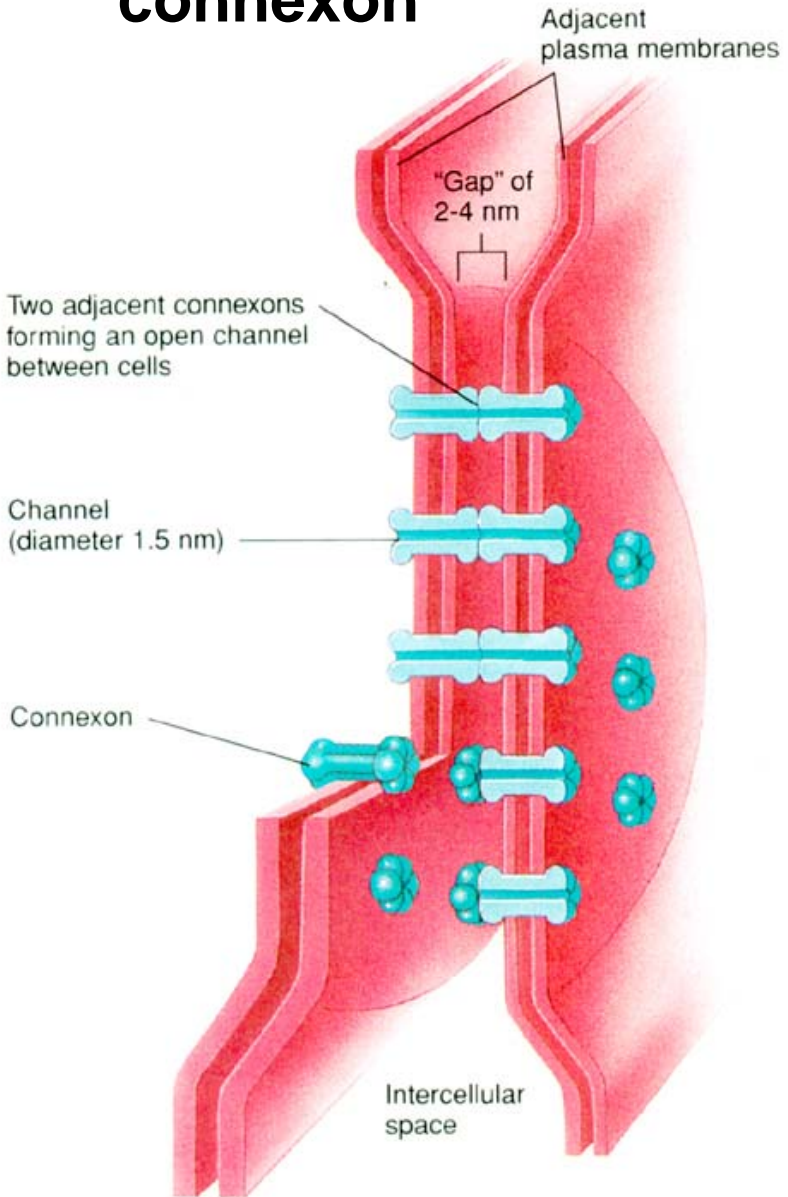
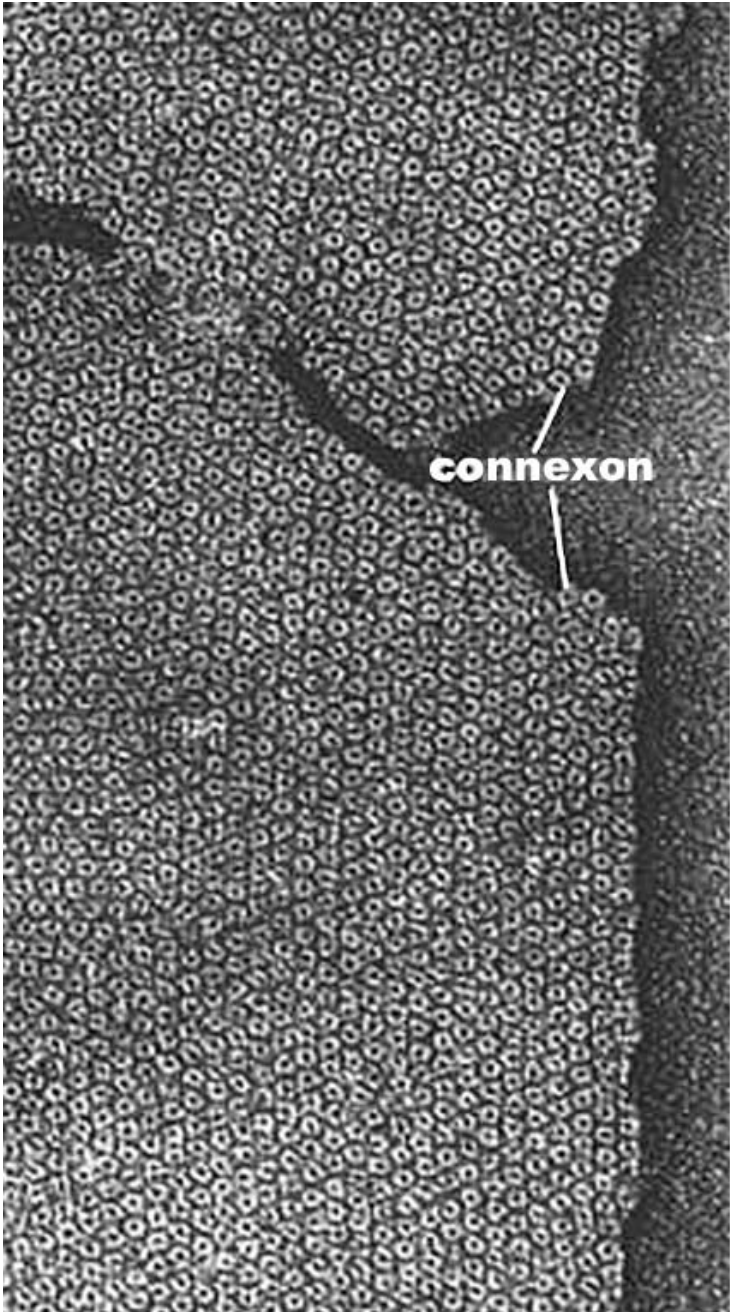


五、胞间通信的主要类型

- (一) 细胞间隙连接
- 连接子中央为直径1.5nm的亲水性孔道，允许小分子如Ca²⁺、cAMP通过。
- 作用：协同相邻细胞对外界信号的反应，如可兴奋细胞的电耦联现象(电紧张突触)。



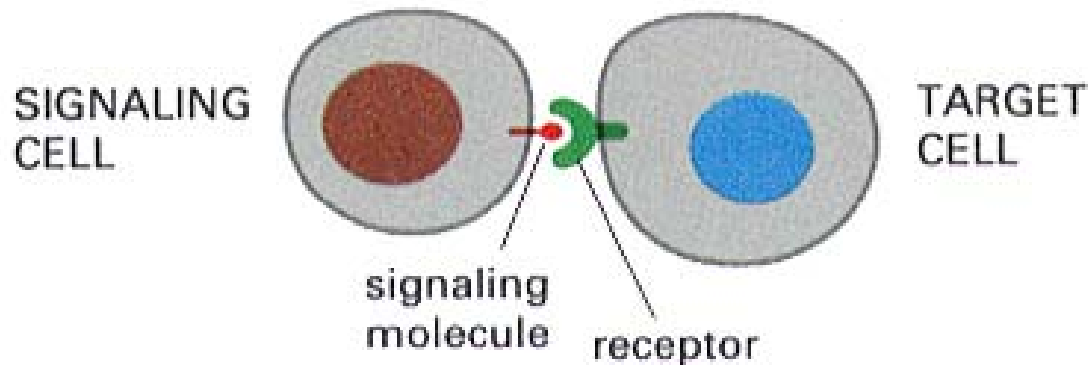
connexon



(二) 膜表面分子接触通讯

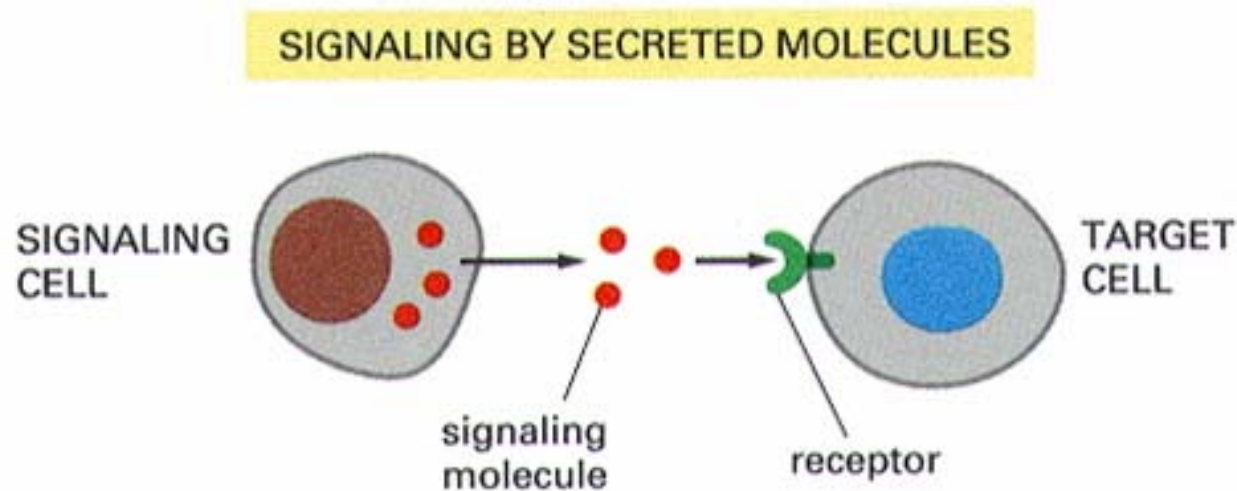
- 即细胞识别，如：精子和卵子之间的识别，T与B淋巴细胞间的识别。

SIGNALING BY PLASMA-MEMBRANE-BOUND MOLECULES



(三) 化学通讯

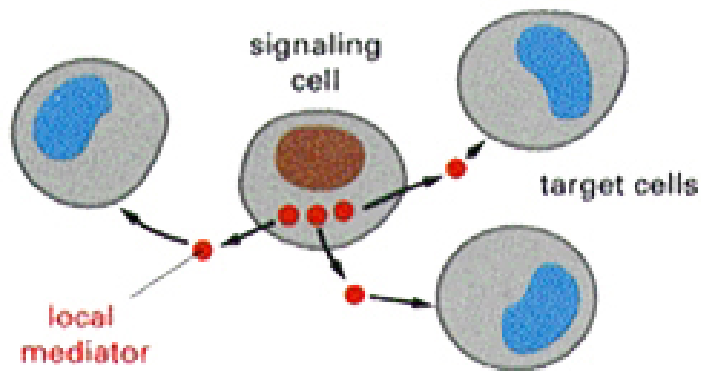
- 细胞分泌一些化学物质（如激素）至细胞外，作为信号分子作用于靶细胞，调节其功能，可分为4类。



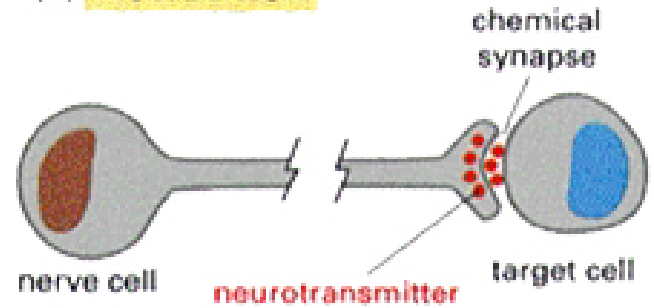
- **内分泌**：内分泌激素随血液循环输至全身，作用于靶细胞。特点：①**低浓度**（ 10^{-8} - 10^{-12} M），②**全身性**，③**长时效**。
- **旁分泌**：信号分子通过扩散作用于邻近的细胞。包括：①**各类细胞因子**；②**气体信号分子**。
- **突触信号发放**：神经递质经突触作用于靶细胞。
- **自分泌**：信号发放细胞和靶细胞为同类或同一细胞，常见于癌变细胞。



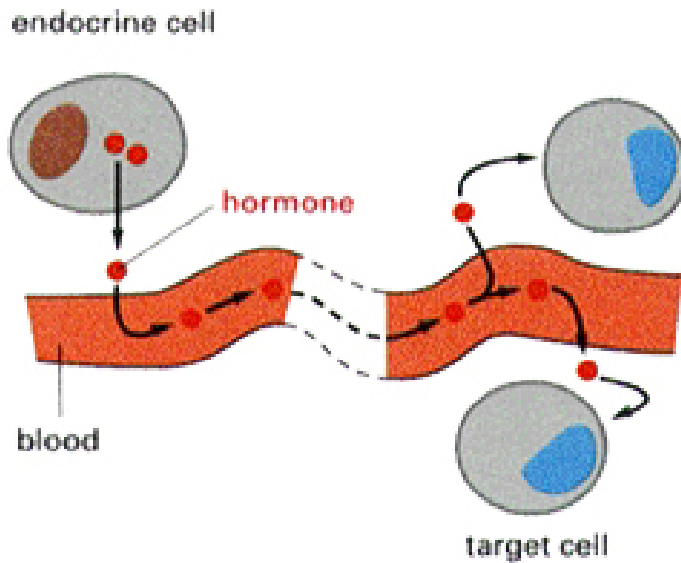
(A) PARACRINE



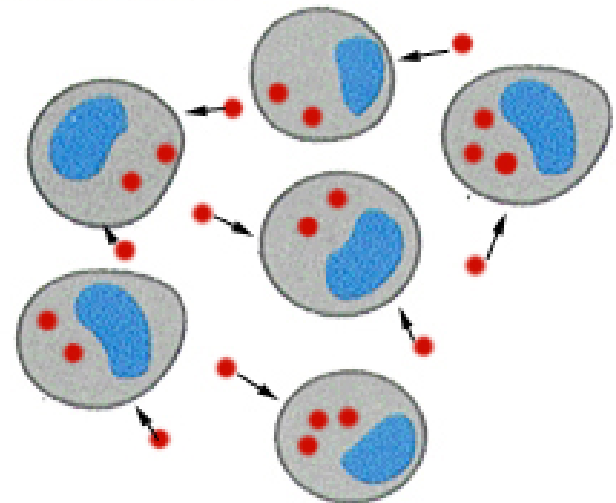
(B) SYNAPTIC



(C) ENDOCRINE



(D) AUTOCRINE



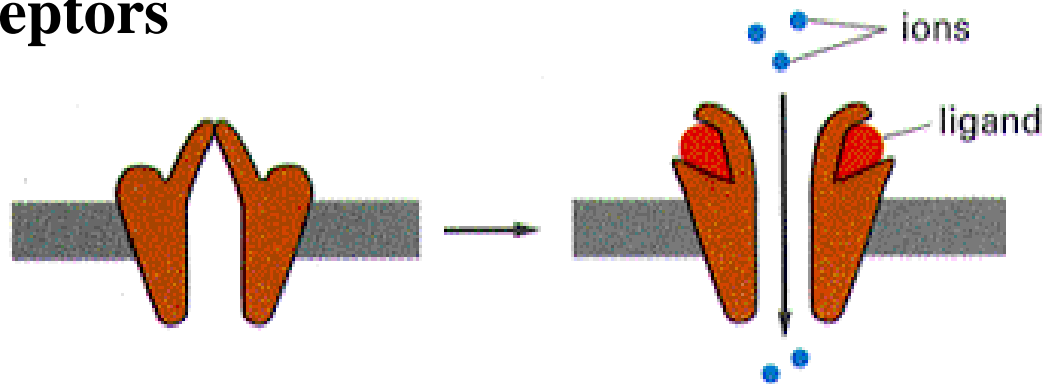
第二节 膜表面受体介导的信号转导

- ①离子通道型受体；
- ②G蛋白耦联型受体；
- ③酶耦联的受体。
- 第一类存在于可兴奋细胞，后两类存在于大多数细胞。

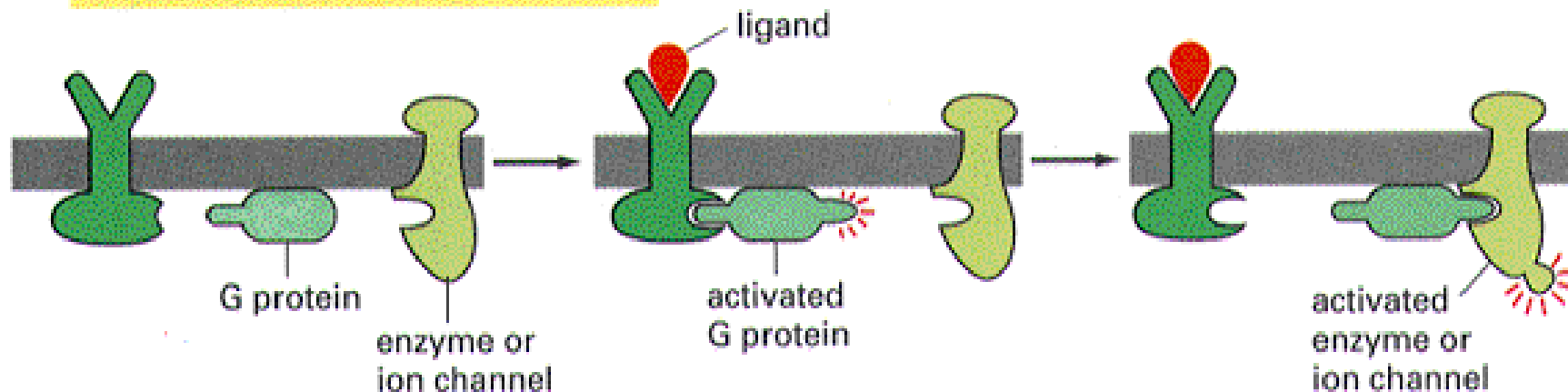


Cell surface receptors

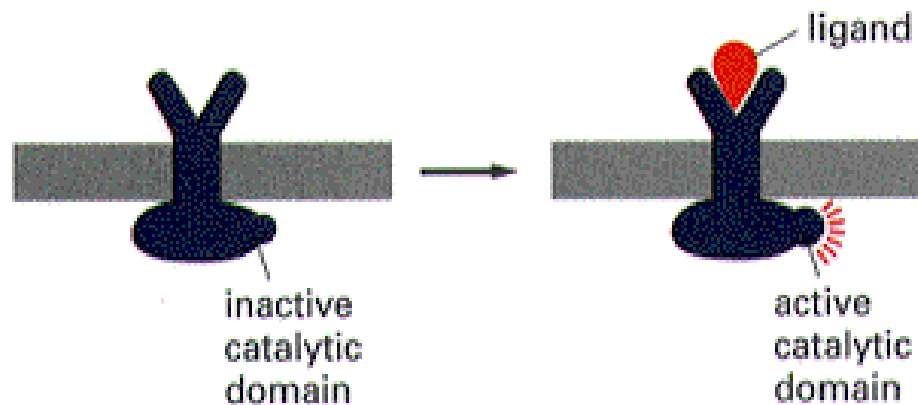
(A) ION-CHANNEL-LINKED RECEPTOR



(B) G-PROTEIN-LINKED RECEPTOR



(C) ENZYME-LINKED RECEPTOR

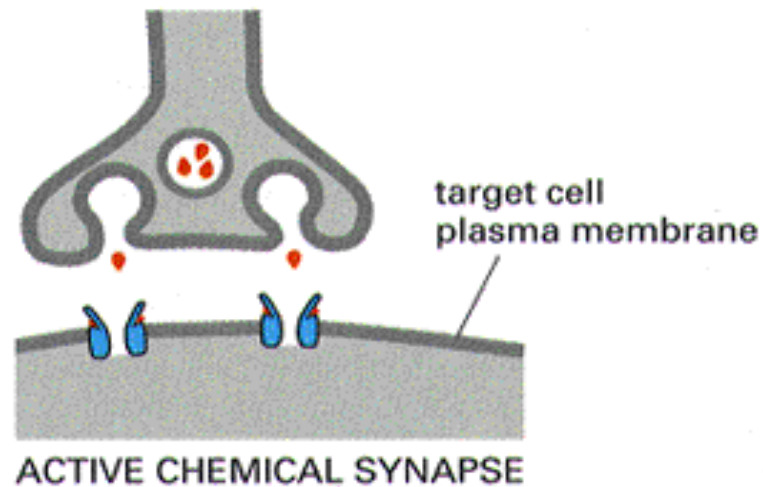
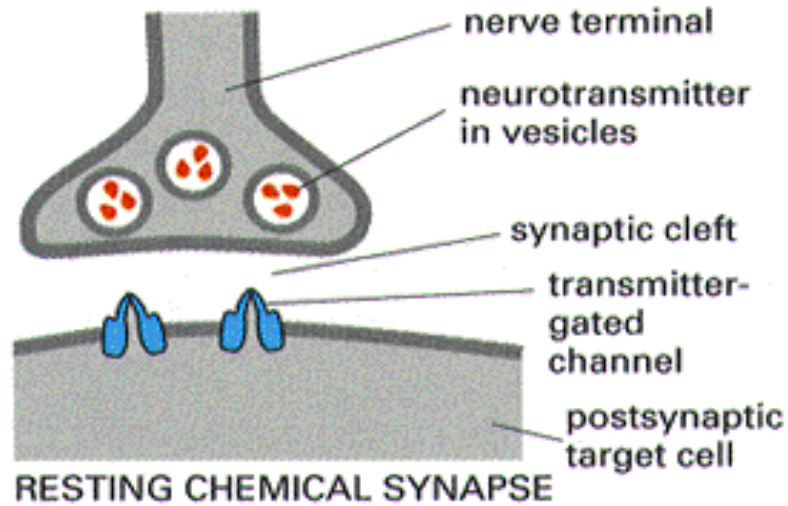


一、离子通道型受体

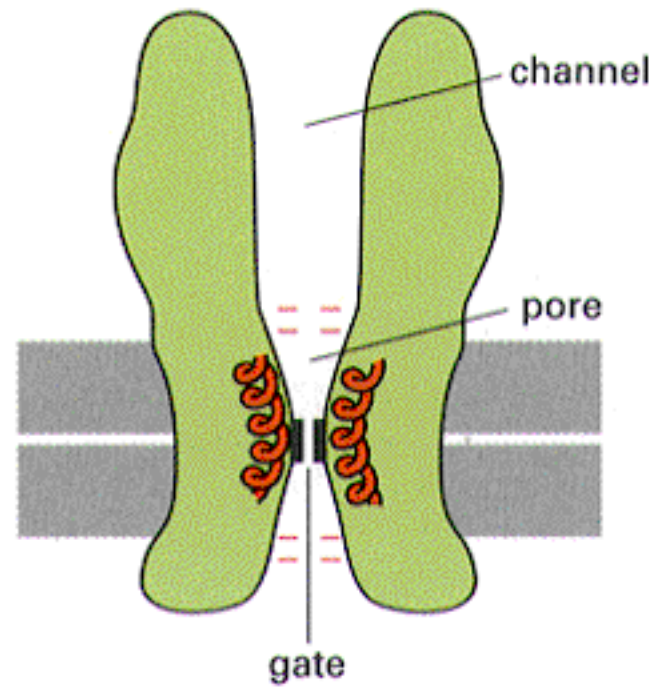
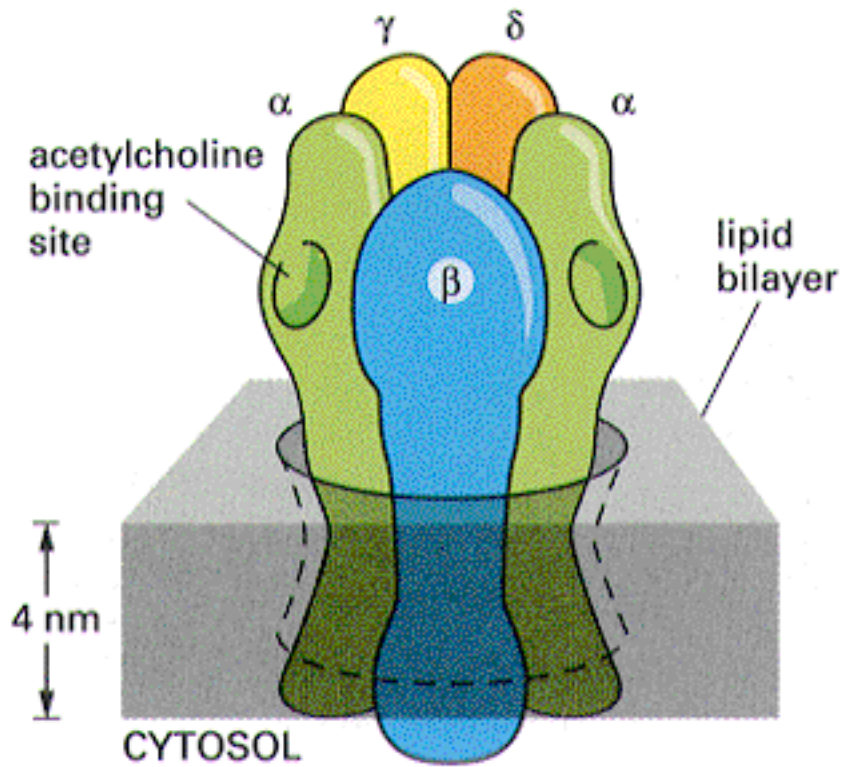
- 受体本身为离子通道，即**配体门通道**。主要存在于**神经**、**肌肉**等可兴奋细胞，信号分子为**神经递质**。分为：
 - 阳离子通道，如乙酰胆碱受体；
 - 阴离子通道，如 γ -氨基丁酸受体。



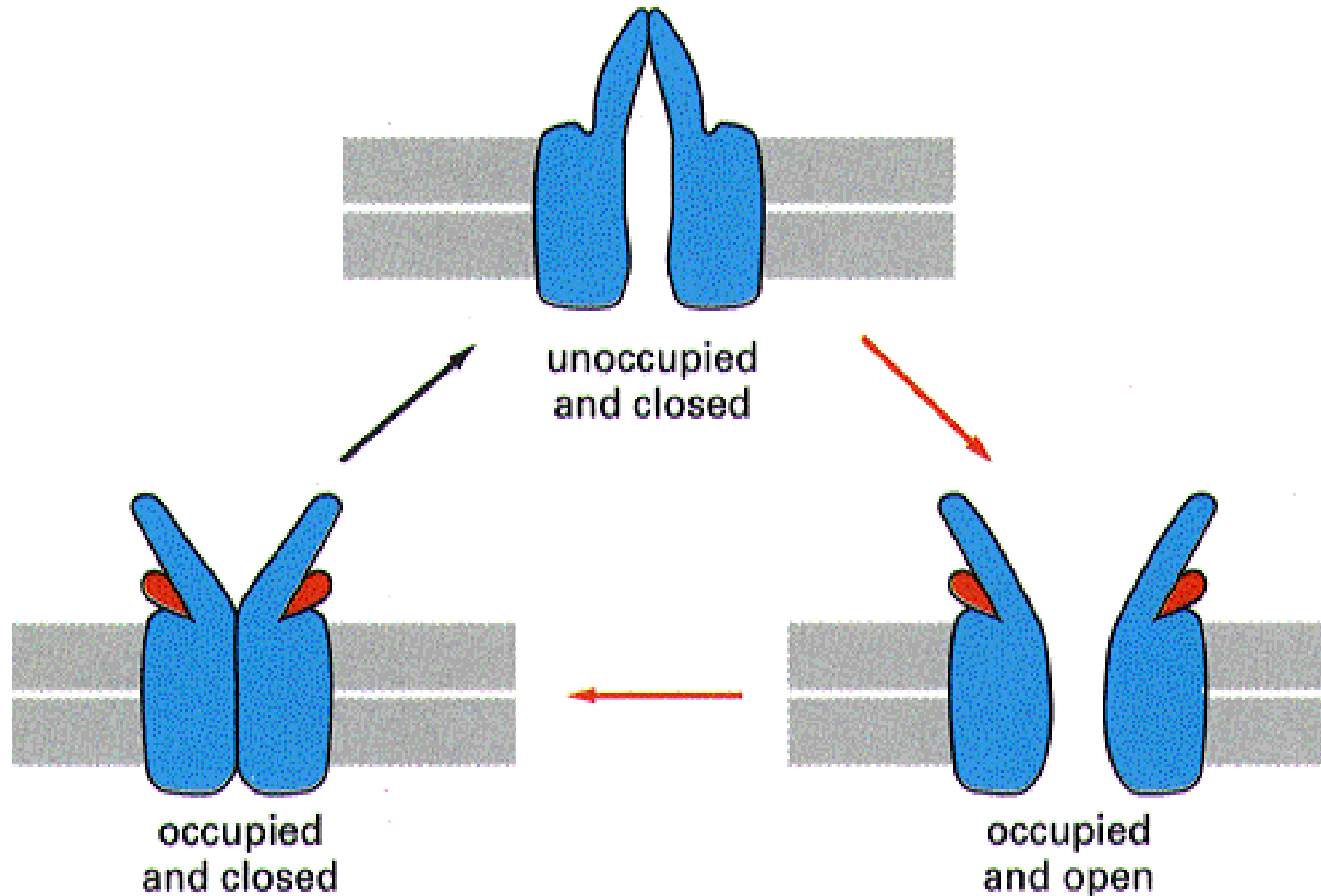
Chemical synapse



Acetylcholine receptor

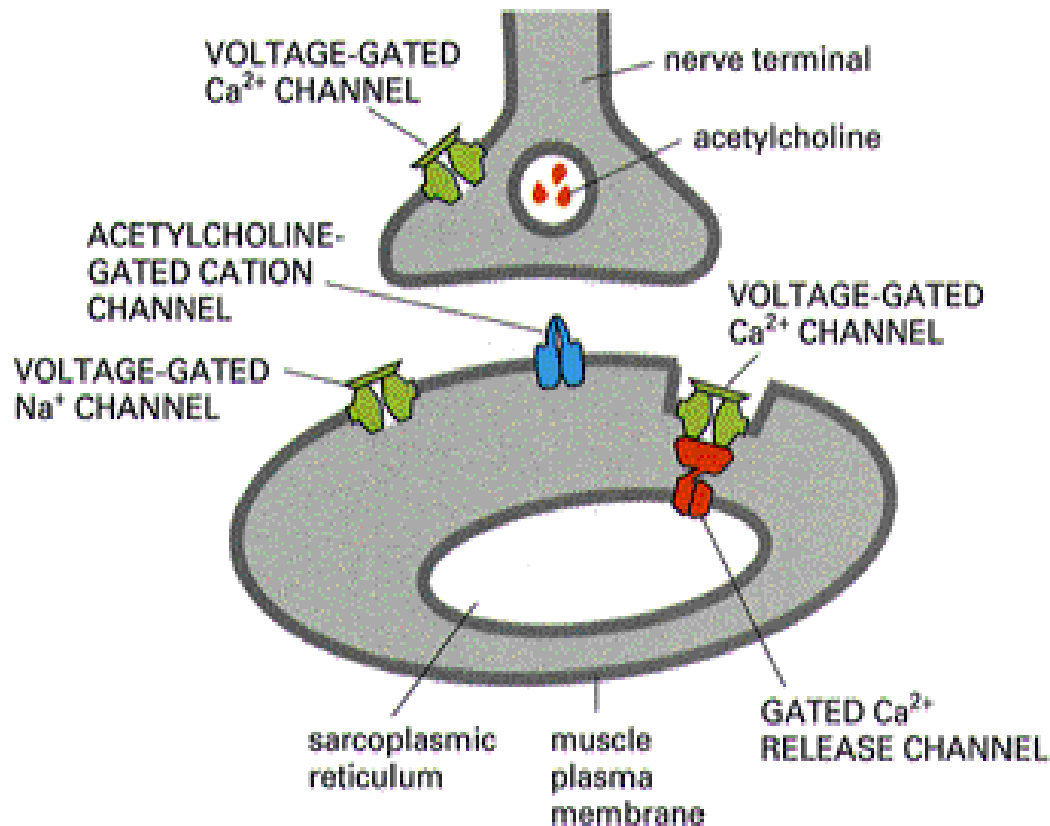


Three conformation of the acetylcholine receptor

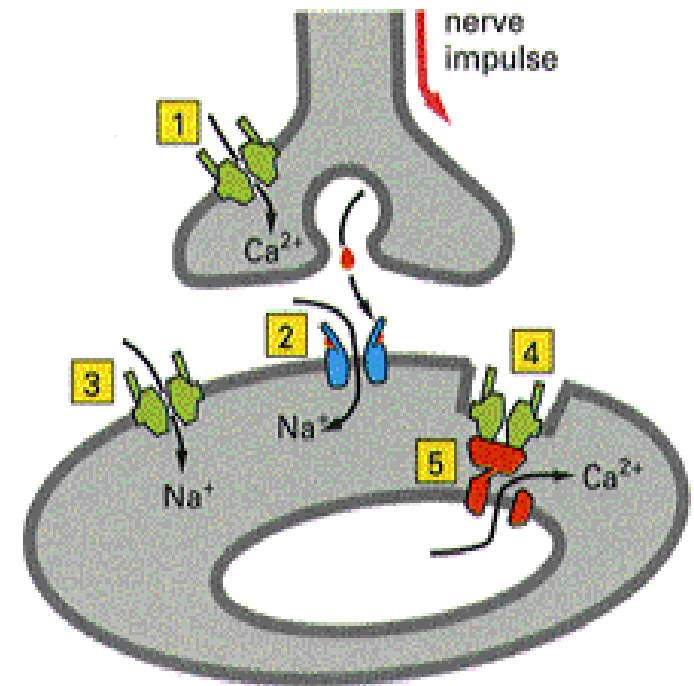


Ion-channel linked receptors in neurotransmission

RESTING NEUROMUSCULAR JUNCTION



ACTIVATED NEUROMUSCULAR JUNCTION

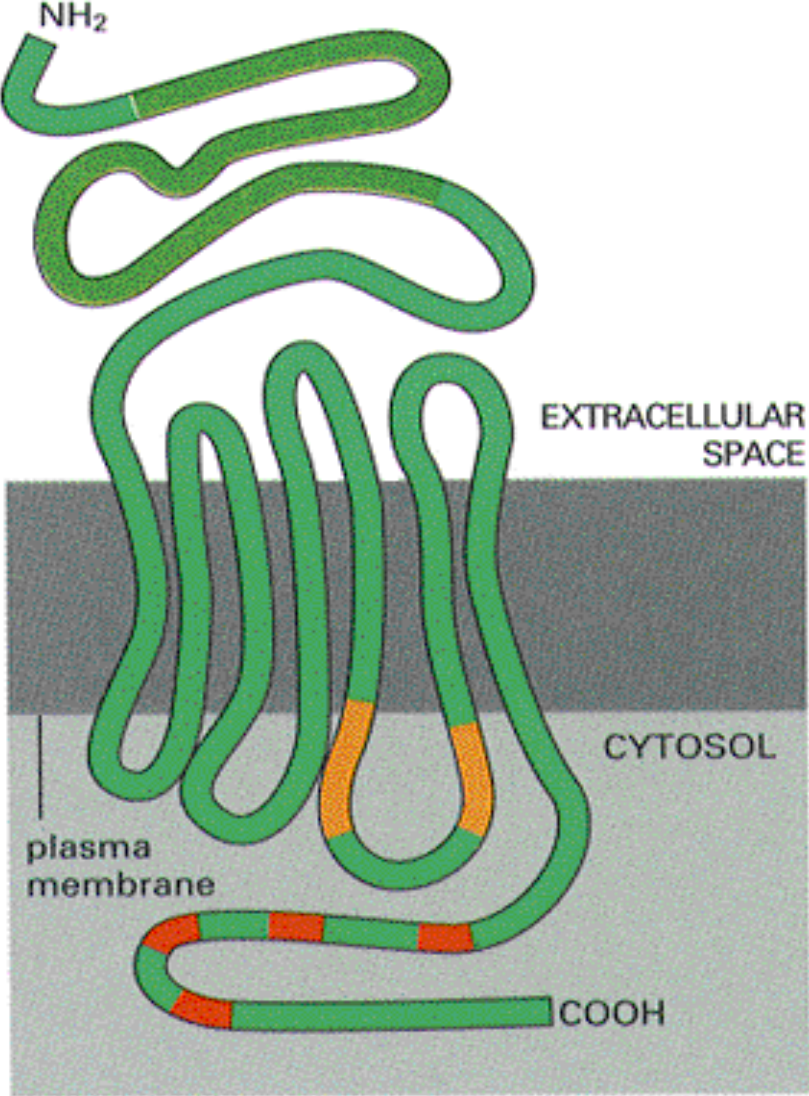


二、G蛋白耦联型受体

- **7次跨膜蛋白**，胞外结构域识别信号分子，胞内结构域与G蛋白耦联，调节相关酶活性，在胞内产生第二信使。
- **类型**：①多种**神经递质**、**肽类激素**和**趋化因子**受体，②**味觉**、**视觉**和**嗅觉**感受器。
- **相关信号途径**：**cAMP**途径、**磷脂酰肌醇**途径。



G-protein linked receptor



- 三聚体GTP结合蛋白，即，G蛋白：
- 组成： α β γ ， α 和 γ 属脂锚定蛋白。
- 作用：分子开关。 α 亚基结合GDP失活，结合GTP活化。 α 也是GTP酶，催化结合的ATP水解，恢复无活性状态，其GTP酶活性可被GAP增强。

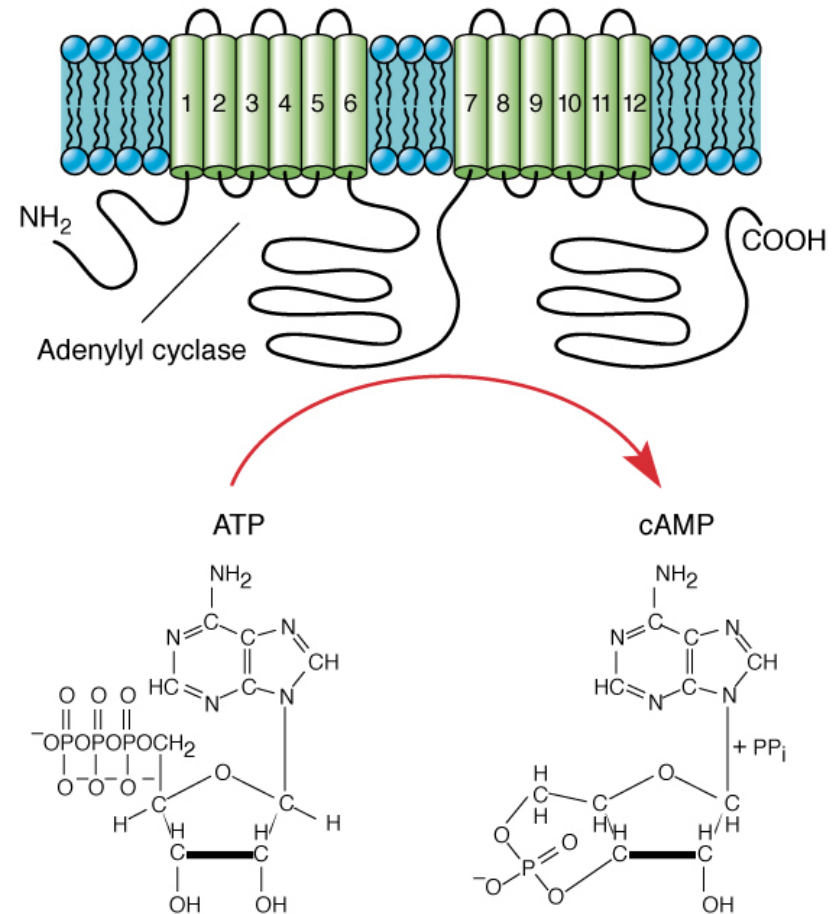


(一) cAMP信号途径

- 通过调节胞内cAMP的浓度，将细胞外信号转变为细胞内信号。
- 主要组分：
 - ①受体：Rs、Ri
 - ②G蛋白：Gs、Gi



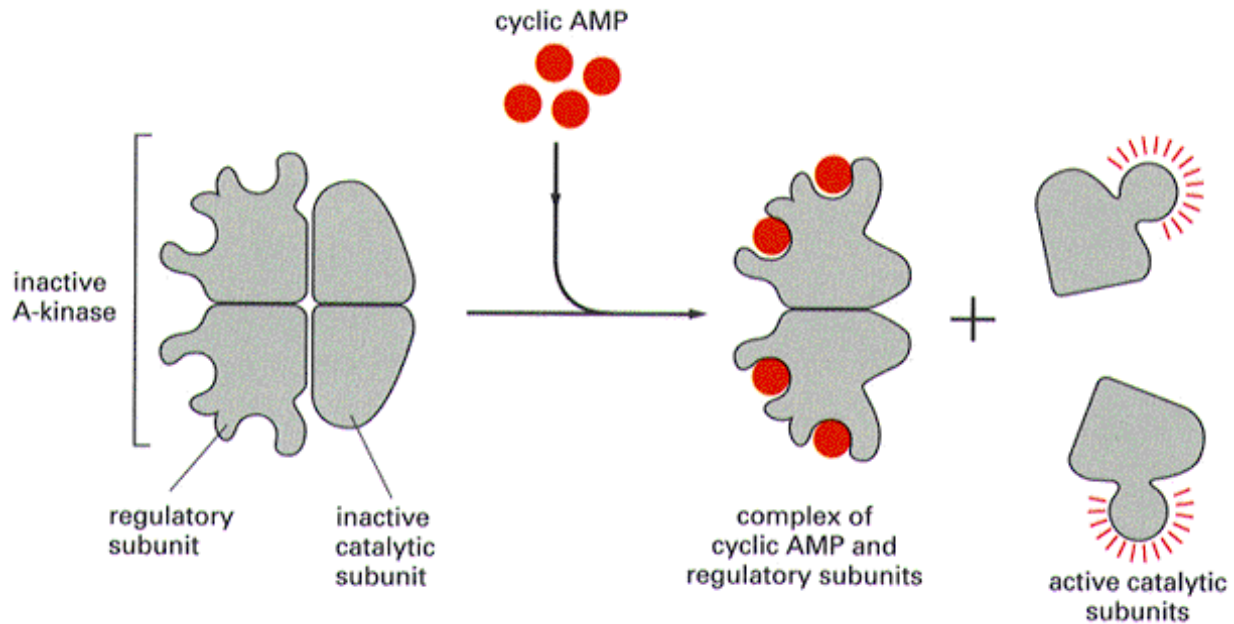
- ③ 腺苷酸环化酶：
跨膜12次。在 Mg^{2+}
或 Mn^{2+} 的存在下，
催化 ATP 生成 cAMP。



Copyright 1999 John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

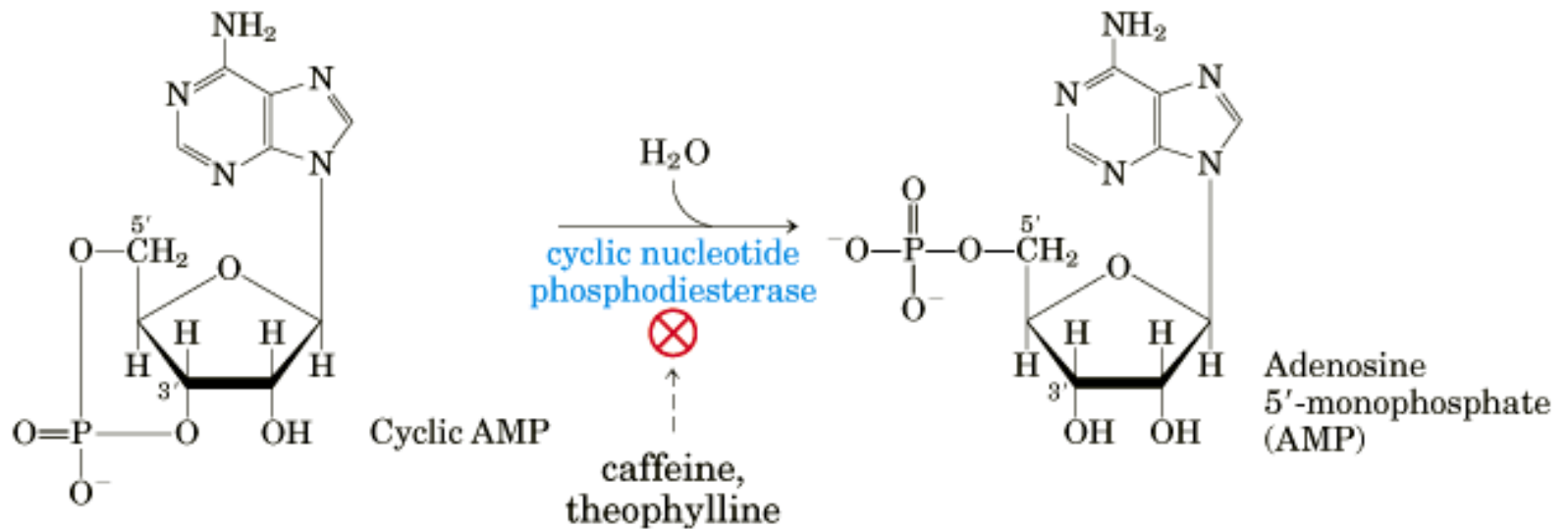
Adenylate cyclase

- ④**蛋白激酶A**（Protein Kinase A, PKA）：
由两个催化亚基和两个调节亚基组成。



•cAMP与调节亚基结合，使调节亚基和催化亚基解离，释放出催化亚基，激活蛋白激酶A的活性。

- ⑤ 环腺苷酸磷酸二酯酶(PDE): 降解cAMP
生成5'-AMP, 终止信号。

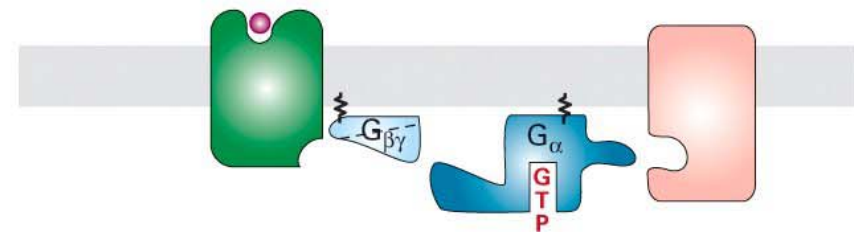
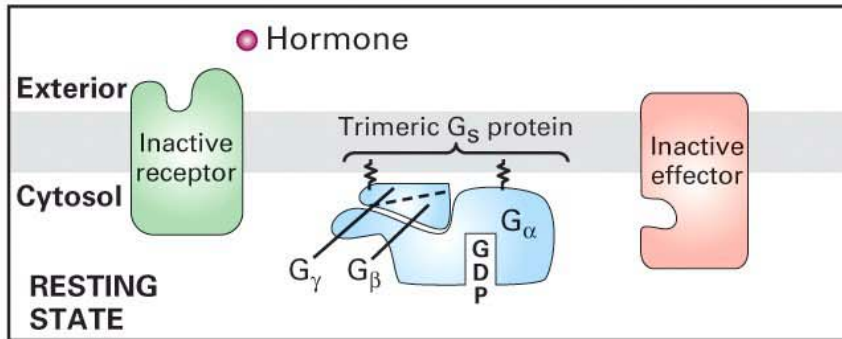


Degredation of cAMP

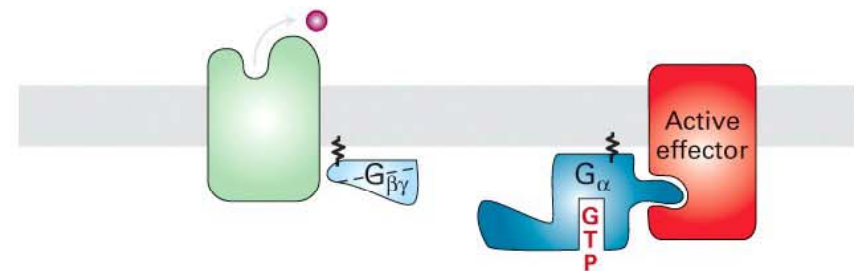
- **Gs调节模型:**
- 激素与Rs结合，Rs构象改变，与Gs结合，Gs的 α 亚基排斥GDP，结合GTP而活化，Gs解离出 α 和 $\beta\gamma$ 。
 - α 亚基活化腺苷酸环化酶，将ATP转化为cAMP。
 - $\beta\gamma$ 亚基复合物可直接激活某些胞内靶分子。



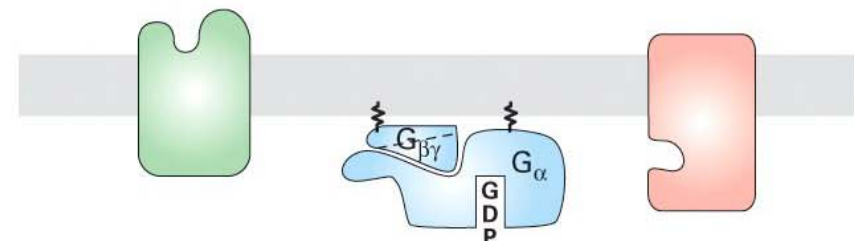
GTP-binding regulatory protein



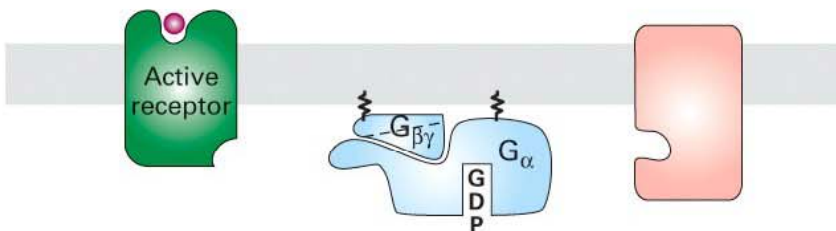
3 Binding induces conformational change in G_α ; bound GDP dissociates and is replaced by GTP; G_α dissociates from $G_{\beta\gamma}$



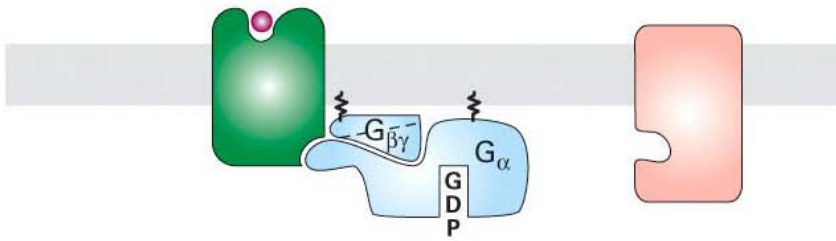
4 Hormone dissociates from receptor; G_α binds to effector, activating it



5 Hydrolysis of GTP to GDP causes G_α to dissociate from effector and reassociate with $G_{\beta\gamma}$



1 Binding of hormone induces a conformational change in receptor



2 Activated receptor binds to G_α subunit

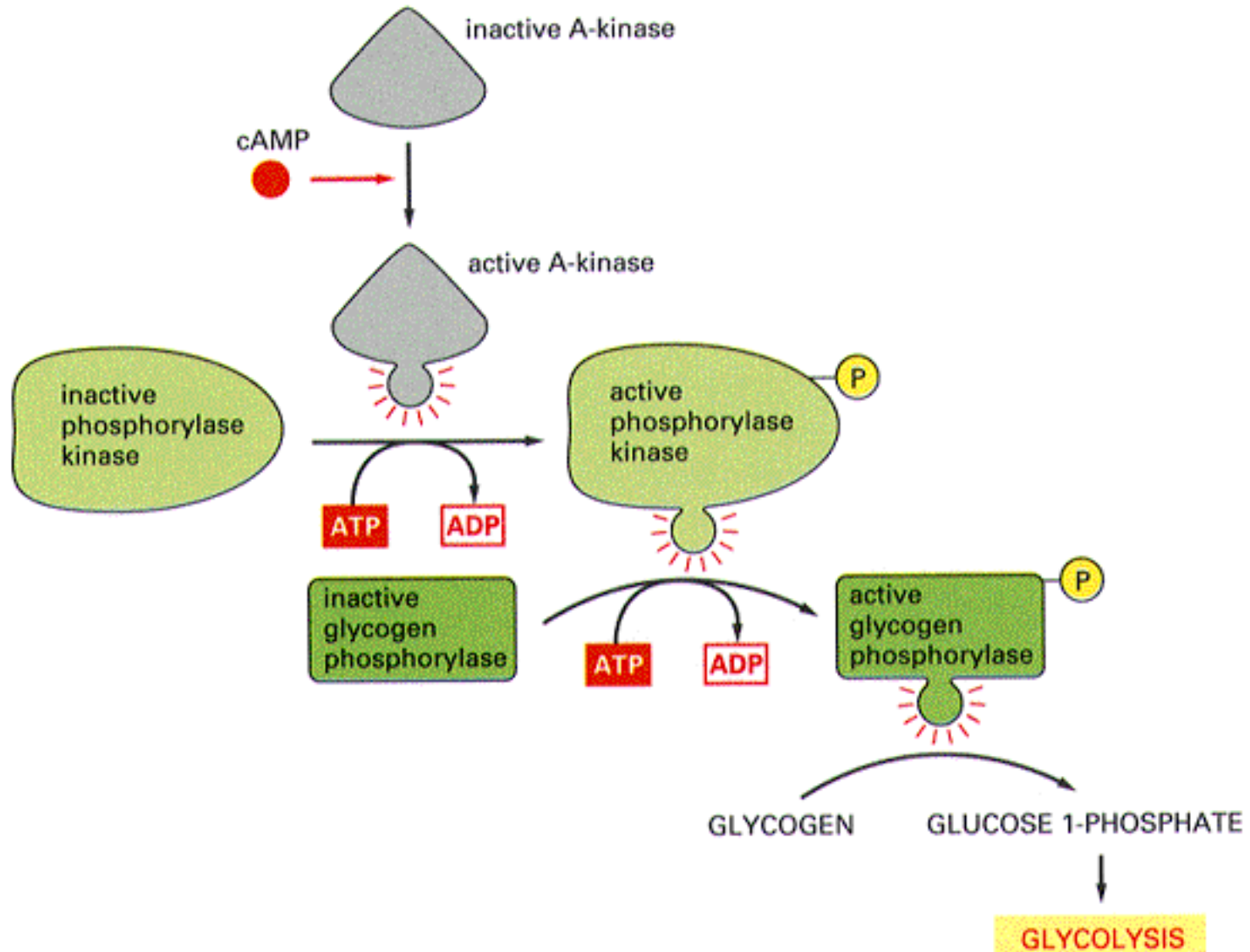
- cAMP信号途径可表示为：
 - 激素→受体→G蛋白→腺苷酸环化酶→cAMP→蛋白激酶A→基因调控蛋白→基因转录。
- 霍乱毒素能催化ADP核糖基共价结合到Gs的 α 亚基上，使 α 亚基持续活化，导致患者细胞内 Na^+ 和水持续外流，产生严重腹泻而脱水。



- 不同细胞对cAMP信号途径的反应：
 - 在肌肉细胞，1秒钟内可启动糖原降解为葡萄糖1-磷酸，而抑制糖原合成。
 - 在某些分泌细胞，需要几个小时，激活的PKA进入细胞核，将CRE（cAMP response element）结合蛋白磷酸化，调节相关基因的表达。CRE是DNA上的调节区域。



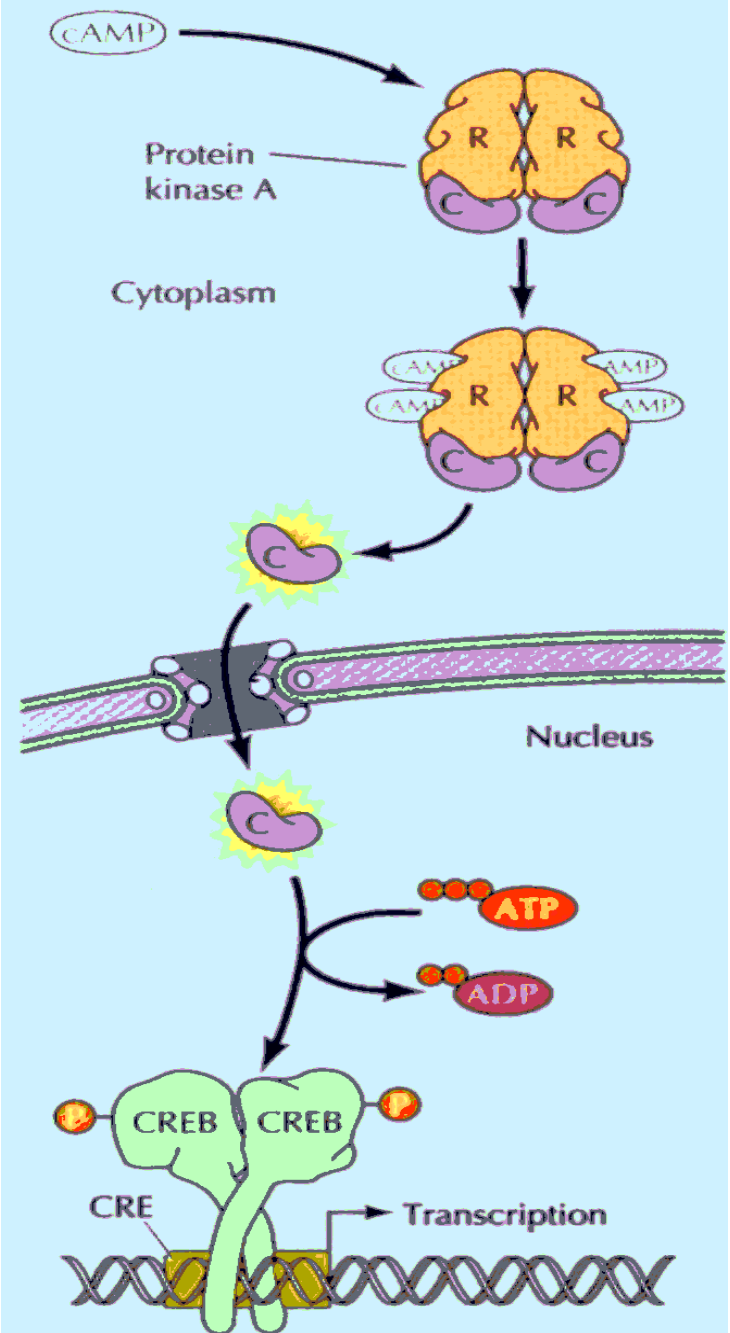
Glycogen breakdown in skeletal muscle



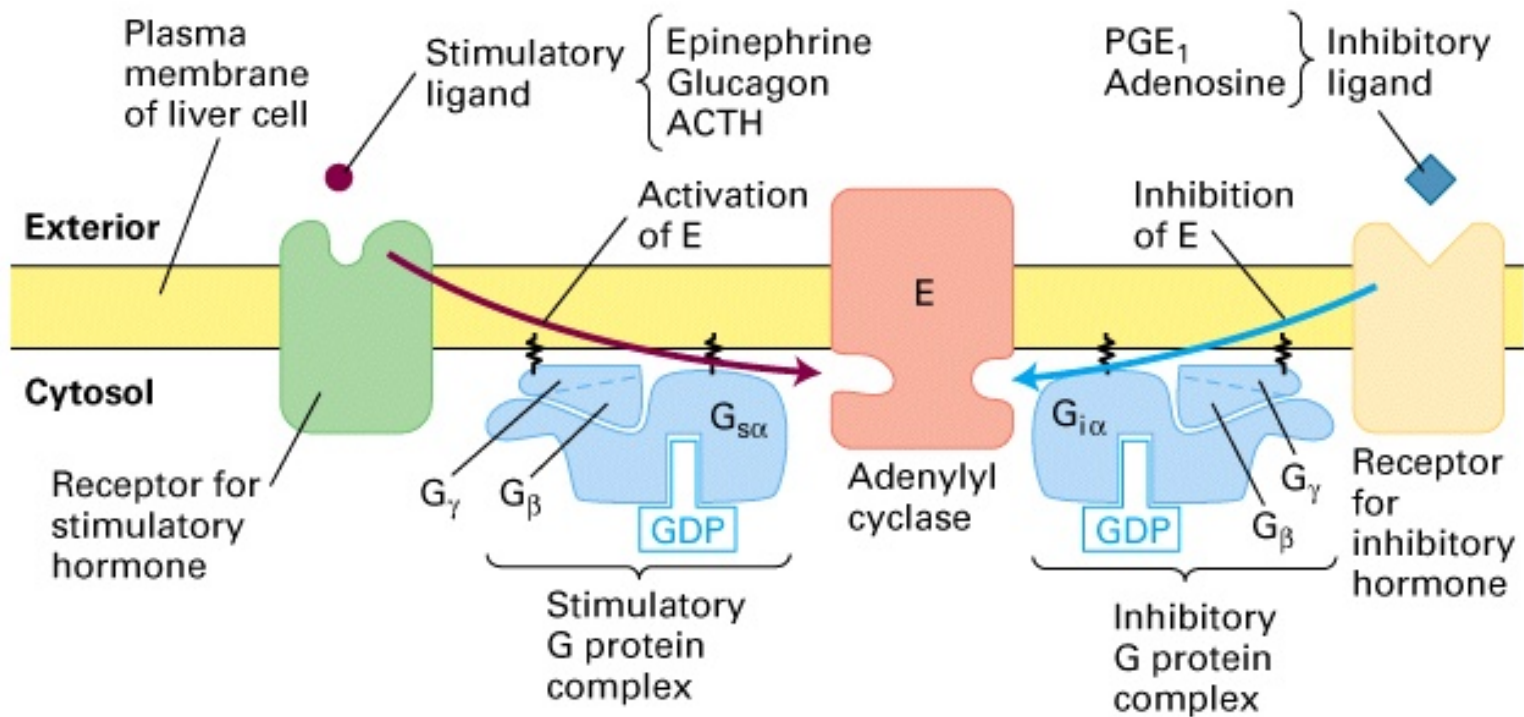
cAMP activate protein kinase A,
which phosphorylate CREB

(CRE binding protein) protein
and initiate gene transcription.

CRE is cAMP response element
in DNA with a motif
5'TGACGTCA3'



- **Gi调节模型**
- ①通过 α 亚基与腺苷酸环化酶结合，直接抑制酶的活性；
- ②通过 $\beta\gamma$ 亚基复合物与游离Gs的 α 亚基结合，阻断Gs的 α 亚基对腺苷酸环化酶的活化。
- 百日咳毒素抑制Gi的活性。

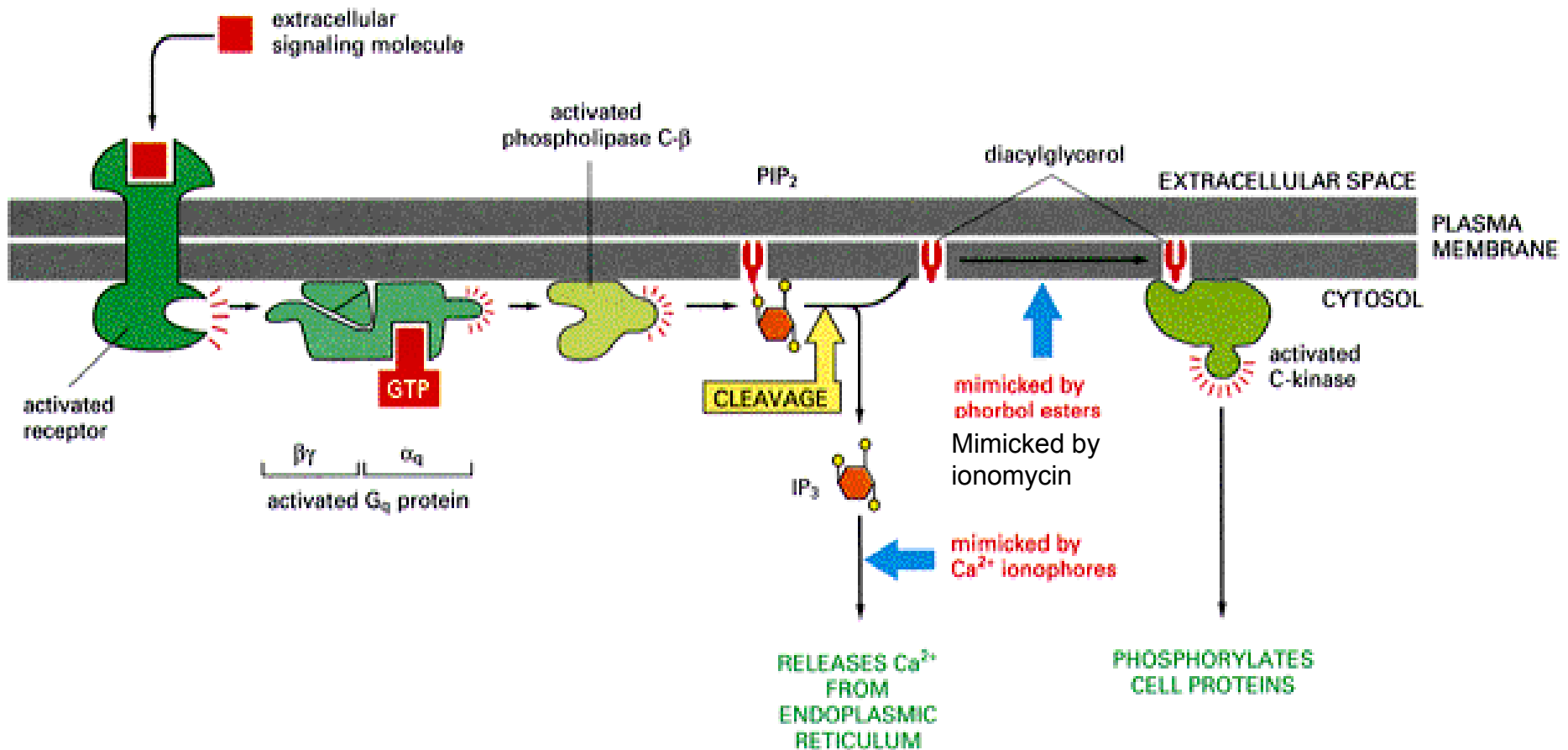


（二）磷脂酰肌醇途径

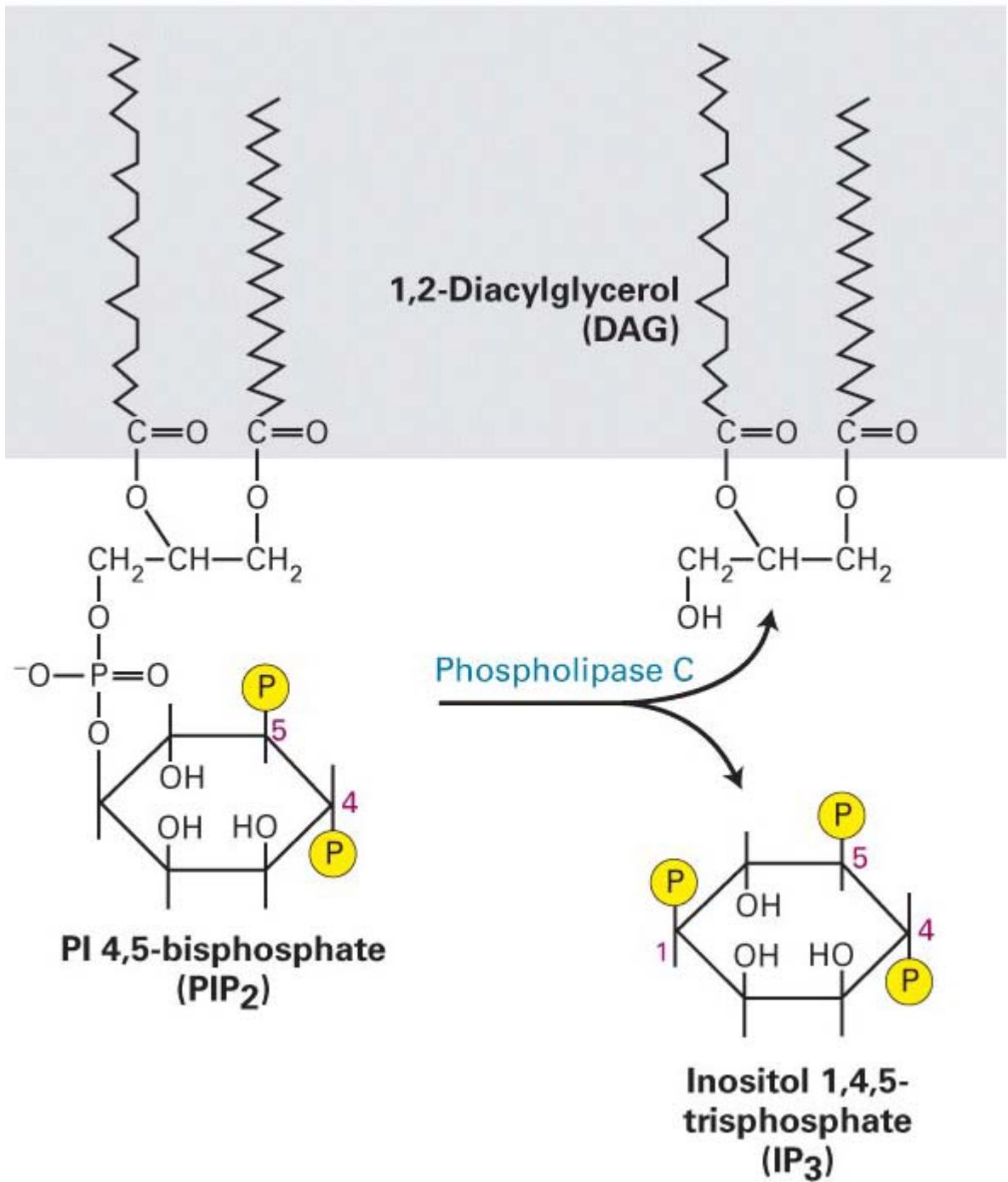
- 又称双信使途径。
- 信号分子与G蛋白耦联受体结合，激活质膜上的磷脂酶C（PLC- β ），使4，5-二磷酸磷脂酰肌醇（PIP₂）水解成IP₃和DAG。

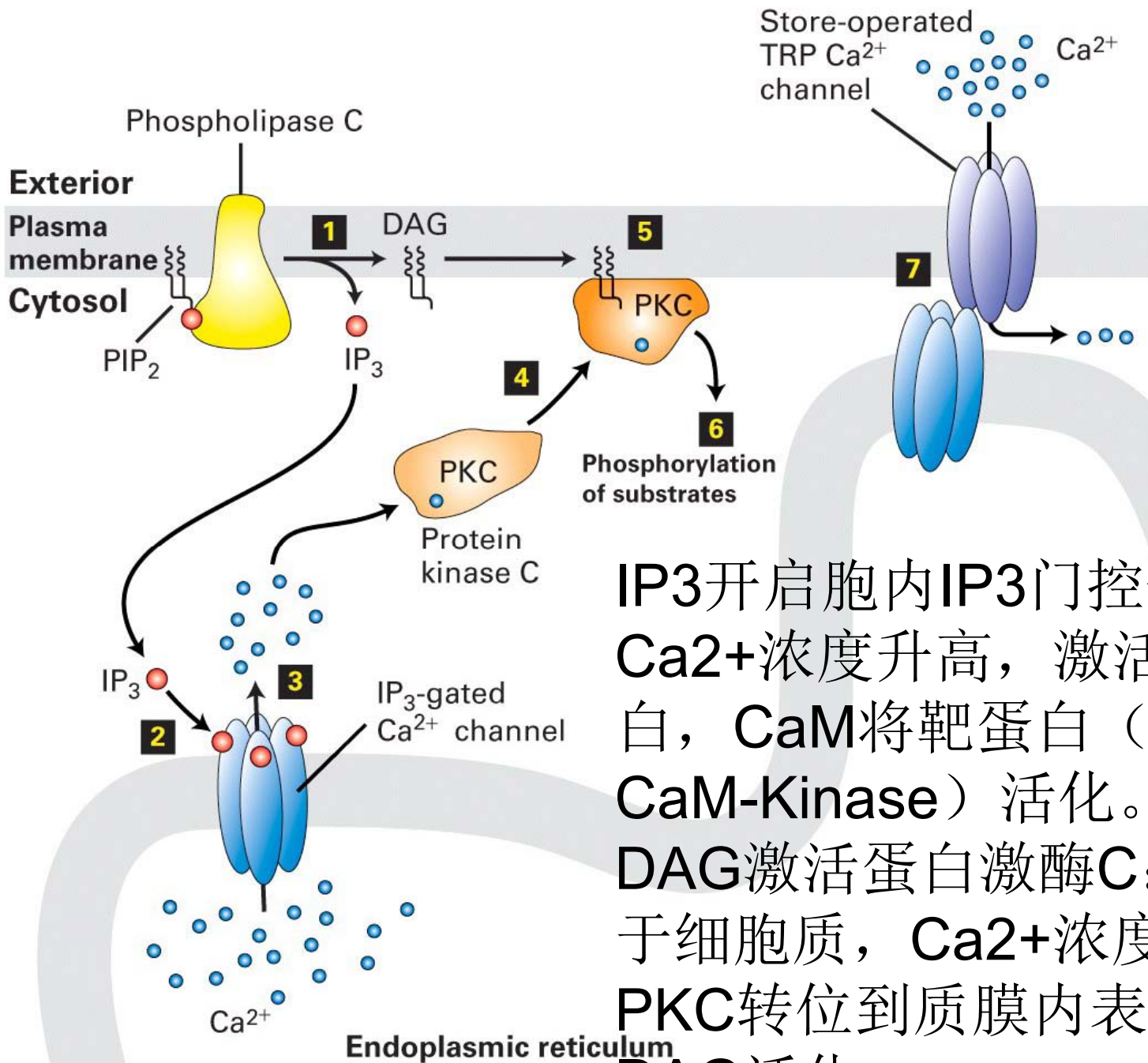


Inositol phospholipid signaling



PIP₂ Hydrolysis



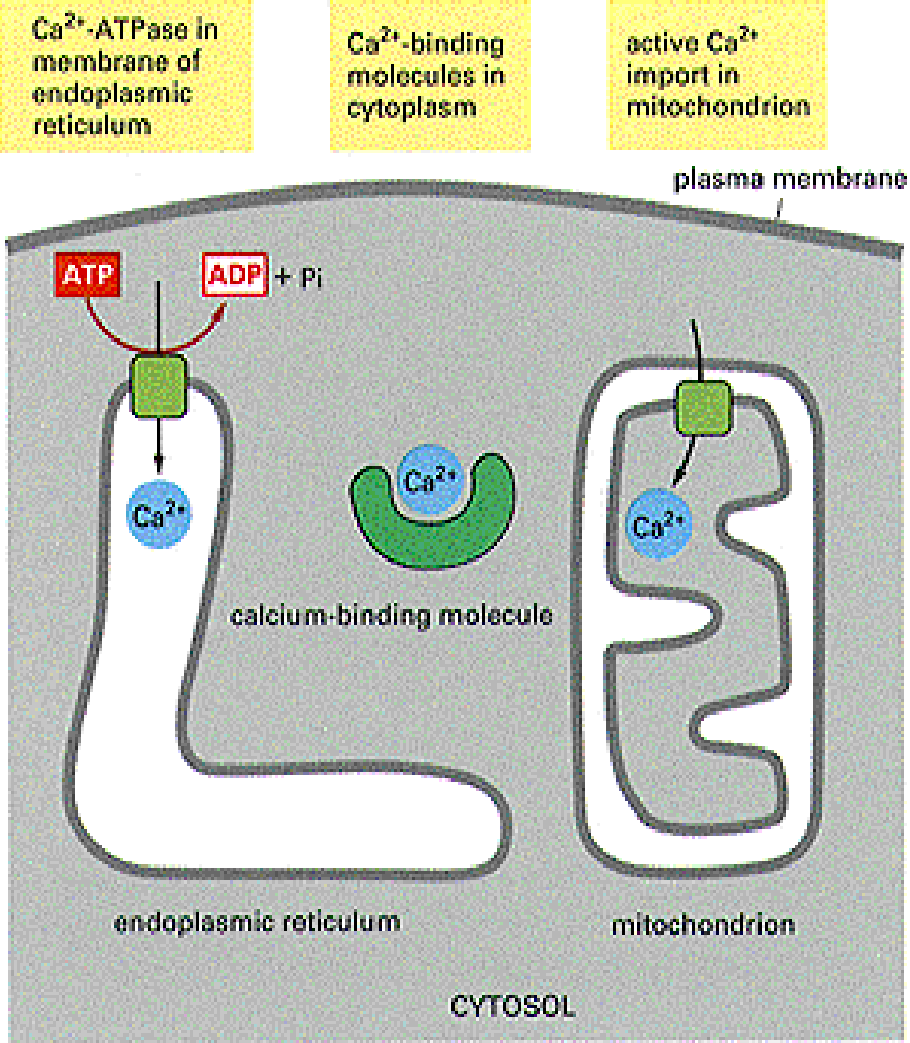
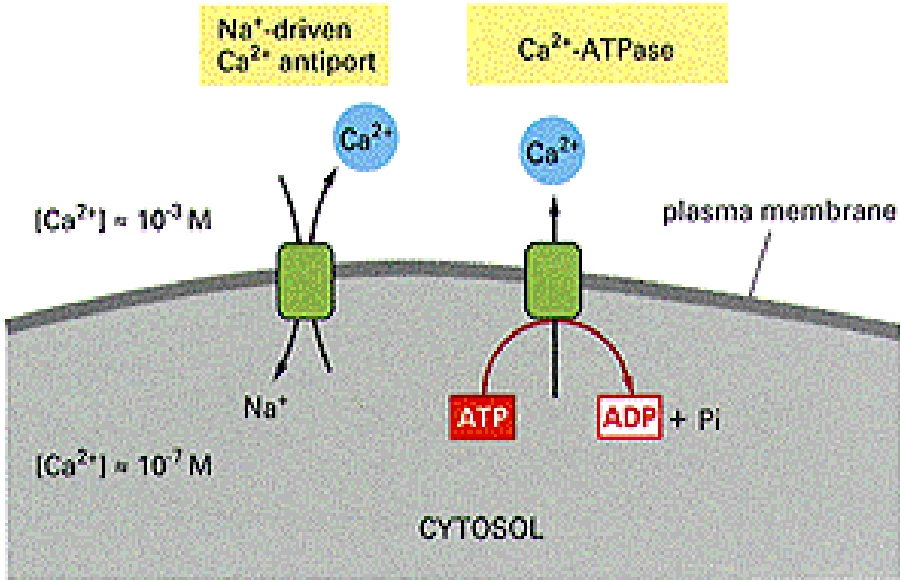


IP₃开启胞内IP₃门控钙通道：
 Ca²⁺浓度升高，激活钙调蛋白，CaM将靶蛋白（如：CaM-Kinase）活化。
 DAG激活蛋白激酶C：PKC位于细胞质，Ca²⁺浓度升高时PKC转位到质膜内表面，被DAG活化。

- 信号的终止:
- **IP₃信号**: 去磷酸化为**IP₂**; 磷酸化为**IP₄**。
- **Ca²⁺信号**: 被钙泵和Na⁺-Ca²⁺交换器抽出细胞, 或被泵回内质网。
- **DAG信号**: 被DAG激酶磷酸化为磷脂酸; 或被DAG酯酶水解成单酯酰甘油。



Controls on Cytosolic Calcium



（三）其它G蛋白偶联型受体

- 1. 化学感受器中的G蛋白
- 气味分子与受体结合，激活腺苷酸环化酶，产生cAMP，开启cAMP门控阳离子通道，引起钠离子内流，膜去极化，产生神经冲动，形成嗅觉或味觉。



2004年Axel和Buck因发现气味受体和化学感受器系统的组成而获诺贝尔生理与医学奖。



Richard Axel



Linda B. Buck

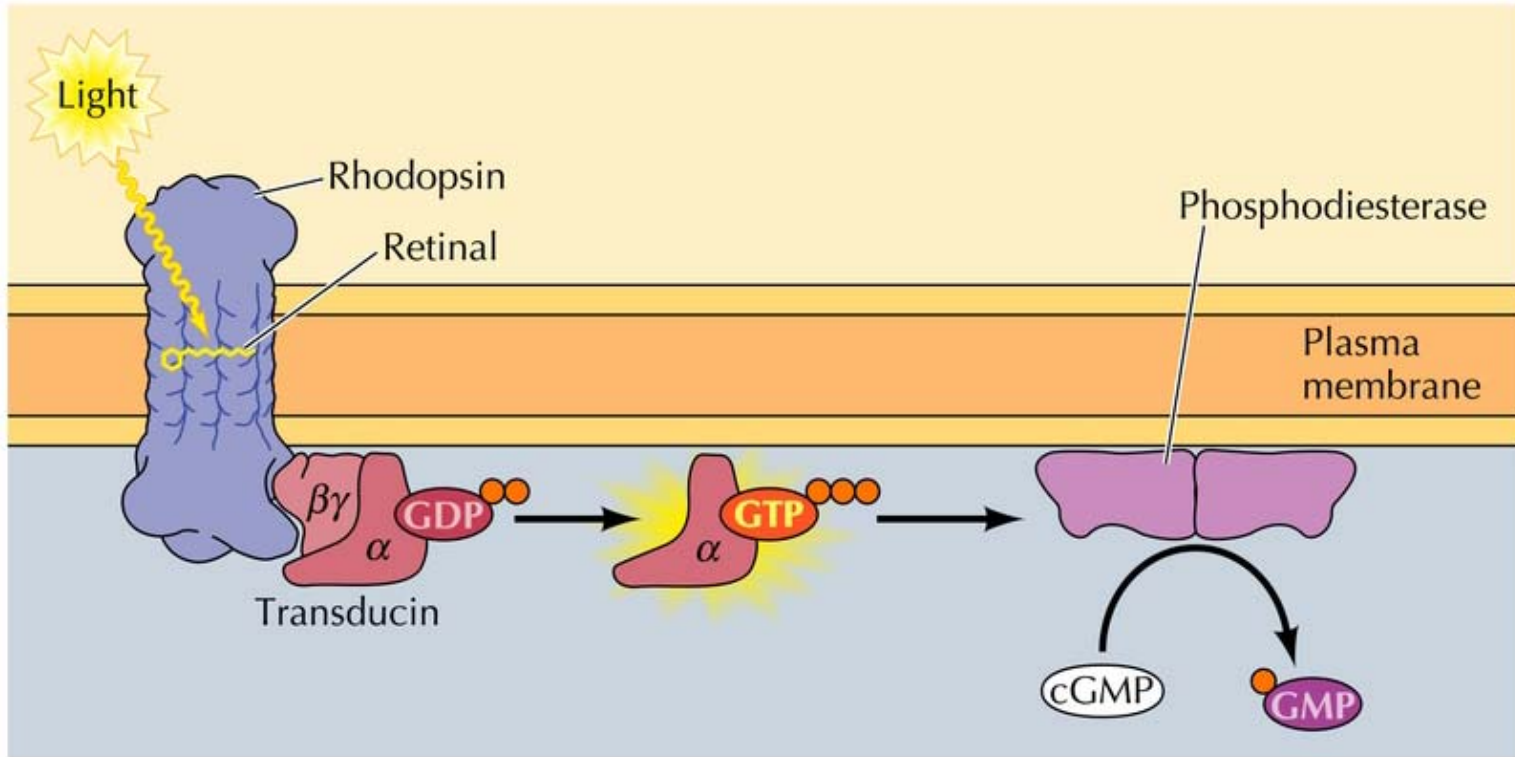


2. 视觉感受器中的G蛋白

- 黑暗时视杆细胞中cGMP浓度较高，cGMP门控钠通道开放，钠内流，膜去极化，突触持续向次级神经元释放递质。
- 有光时视紫红质作用于G蛋白，激活磷酸二酯酶，cGMP浓度下降，形成光感受。



cGMP in Photoreception



视紫红质为7次跨膜蛋白，由视蛋白和视黄醛组成。其信号途径为：
光信号→Rh激活→Gt活化→cGMP磷酸二酯酶激活→胞内cGMP减少→Na⁺离子通道关闭→离子浓度下降→膜超极化→神经递质释放减少→视觉反应。

G蛋白偶联型受体的钝化

- 细胞通过受体钝化适应持续刺激：
 - ①受体失活（receptor inactivation）；
 - ②受体隐蔽（receptor sequestration）；
 - ③受体下行调节（receptor down-regulation）。



（四）小G蛋白（Small G Protein）

- 特点：分子量小，为单体。
- 功能：与G α 类似，起分子开关的作用。
- 类型：Ras、Rho、微管蛋白 β 亚基。
- 调节因子：GEF、GDI、GAP等。

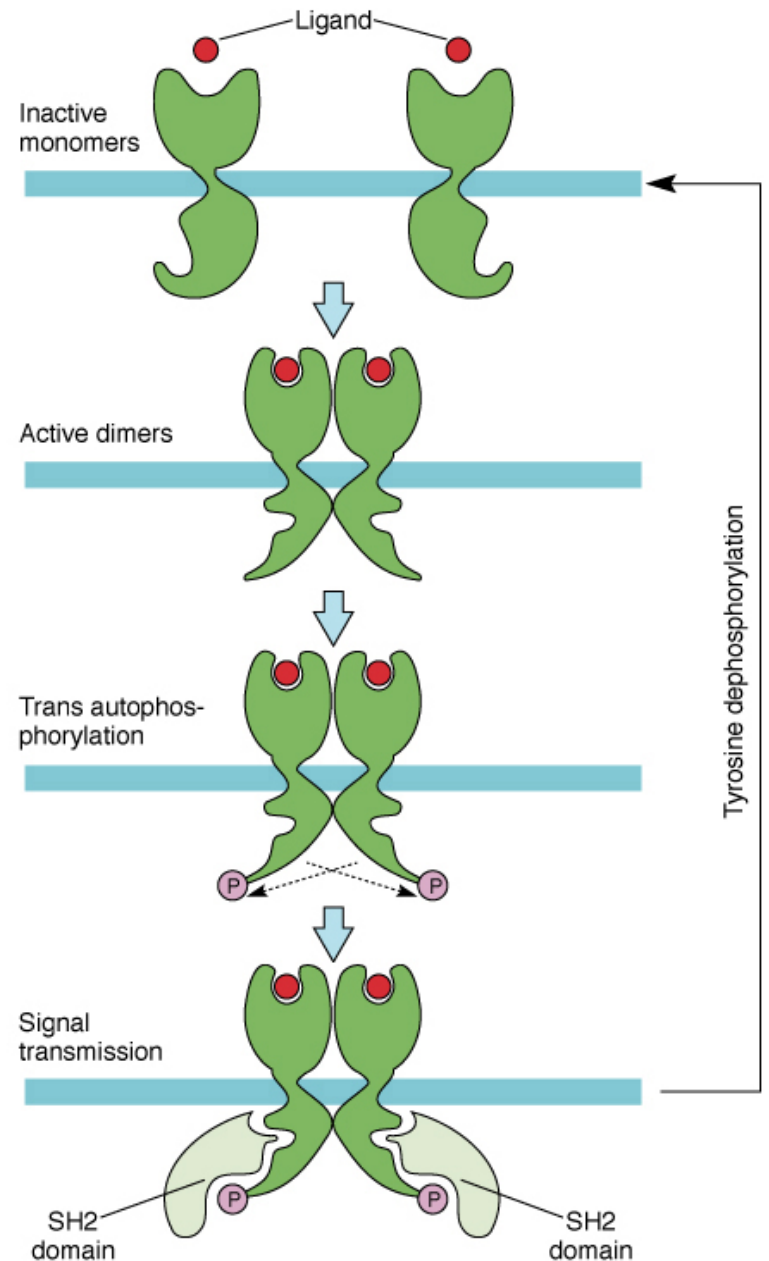


三、酶耦联型受体 enzyme linked receptor

- 定义：本身具有激酶活性；或者可以连接非受体酪氨酸激酶。
- 类别：①受体酪氨酸激酶、②受体丝氨酸/苏氨酸激酶、③受体酪氨酸磷脂酶、④酪氨酸激酶连接的受体、⑤受体鸟苷酸环化酶、⑥组氨酸激酶连接的受体（与细菌的趋化性有关）。



- 特点：
- ① 单次跨膜蛋白；
- ② 接受配体后发生二聚化和自磷酸化，启动下游信号转导。

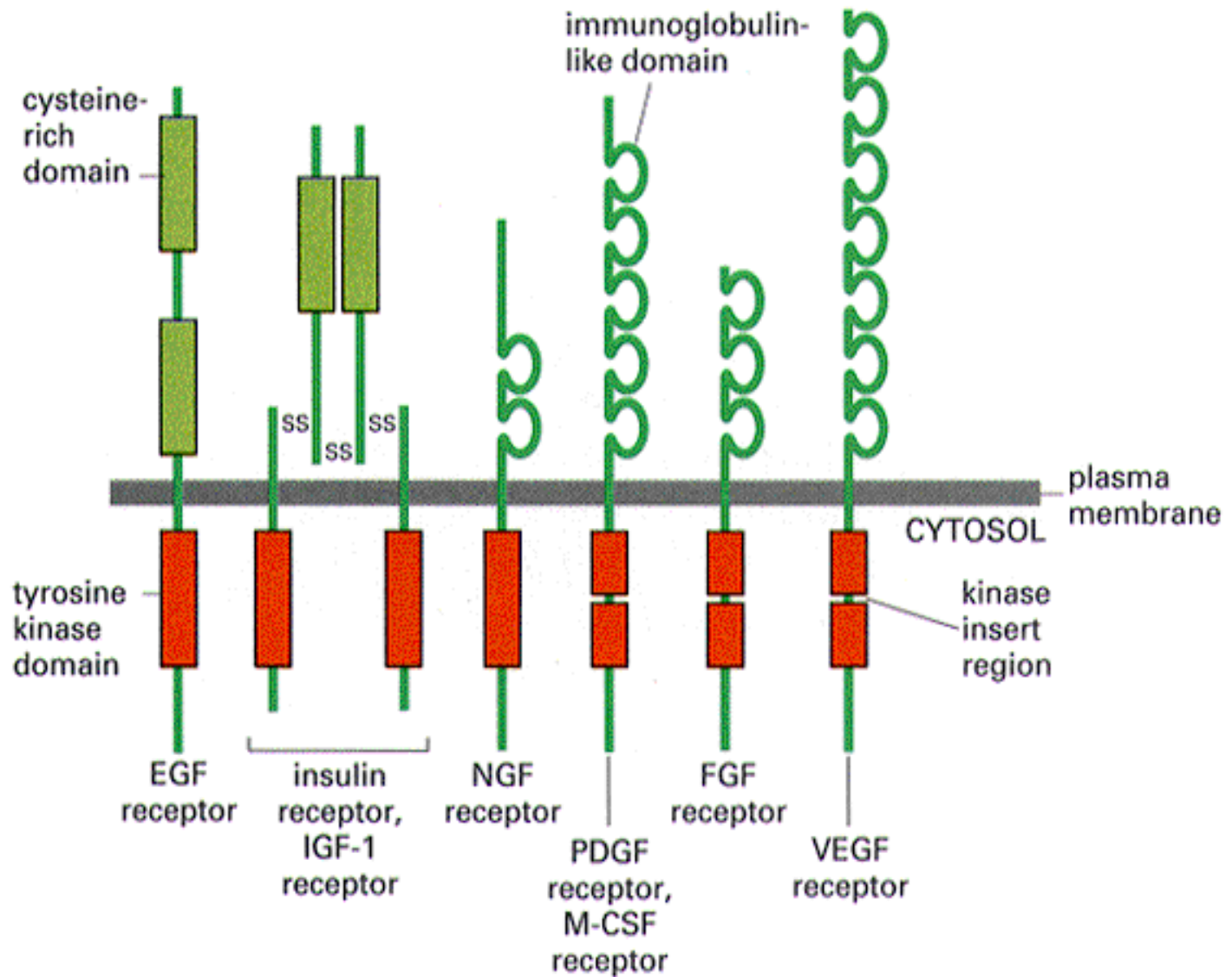


(一) 受体酪氨酸激酶

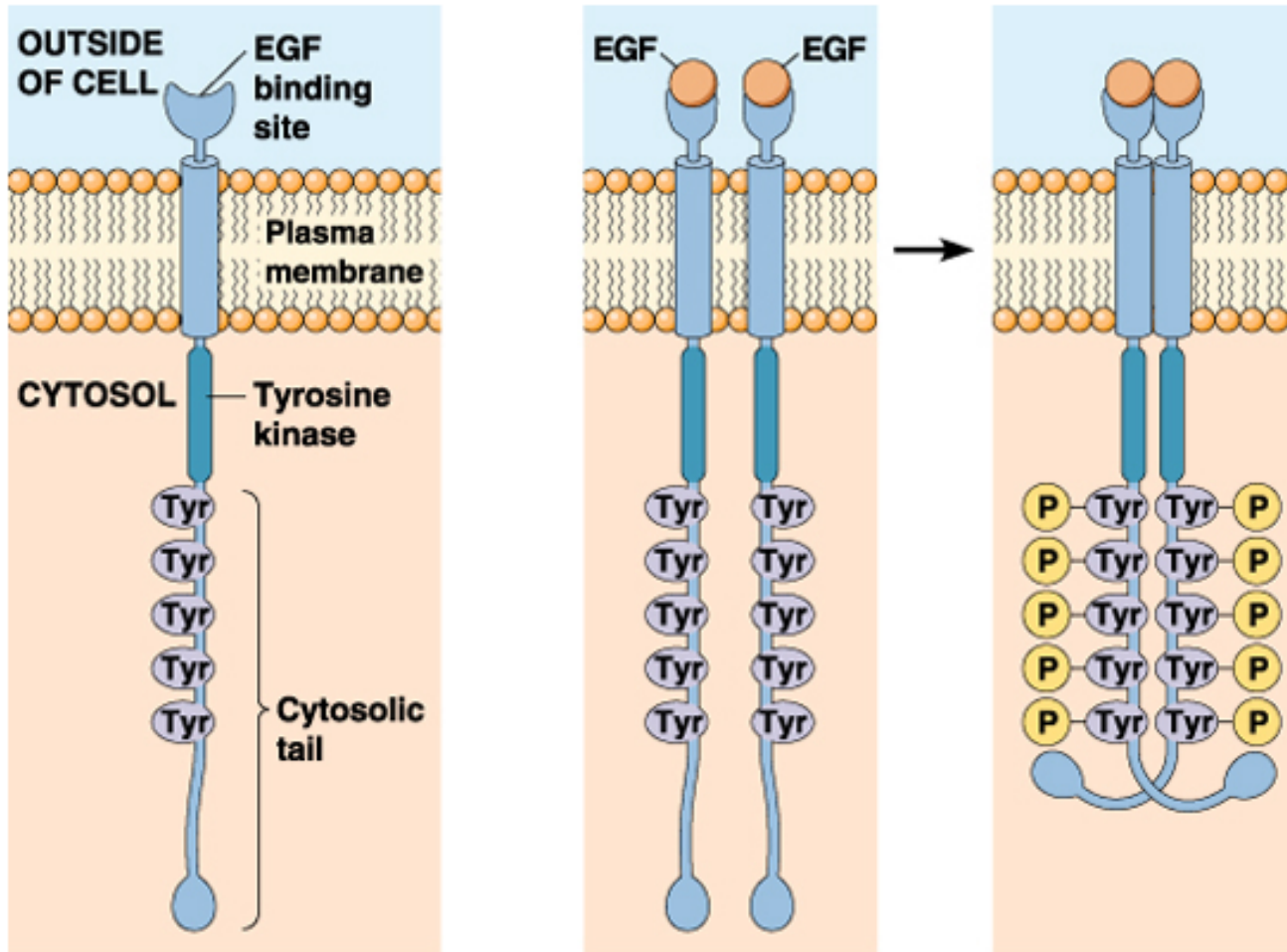
- 1、酪氨酸激酶
- ①胞质酪氨酸激酶：如Src、JAK；
- ②核内酪氨酸激酶：如：Abl、Wee；
- ③受体酪氨酸激酶：如EGF受体。相关信号途径：RAS途径、PI3K途径、磷脂酰肌醇途径。



Receptor tyrosine kinases



Receptor tyrosine kinases



(a) Structure of the epidermal growth factor (EGF) receptor

(b) Activation of the EGF receptor

• 2、信号分子间的识别结构域

①SH2结构域：介导信号分子与含磷酸酪氨酸的蛋白结合。

②SH3结构域：介导信号分子与富含脯氨酸的蛋白结合。

③PH结构域：与 PIP_2 、 PIP_3 、 IP_3 等结合。



3、RAS信号途径

- RPTK结合信号分子活化，激活RAS；
- RAS的调节因子具有GEF、GAP；
- GEF需要通过接头蛋白与RPTK连接。
- 活化的RAS启动蛋白激酶的磷酸化级联反应，
激活转录因子，调节基因表达；



RPTK-Ras Pathway

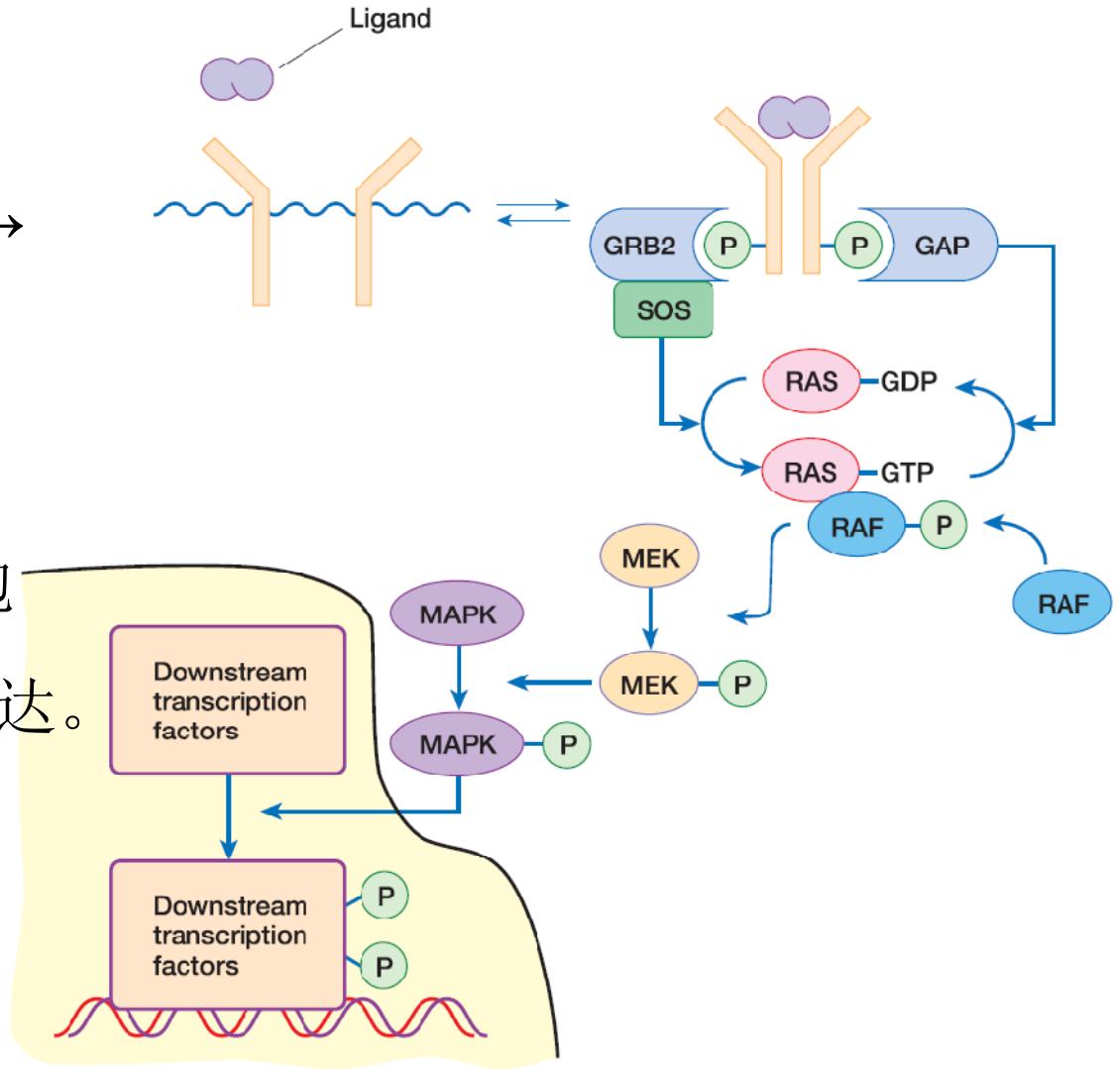
配体 → RPTK → adaptor →

GEF → Ras → Raf

(MAPKKK) →

MAPKK → MAPK → 细胞

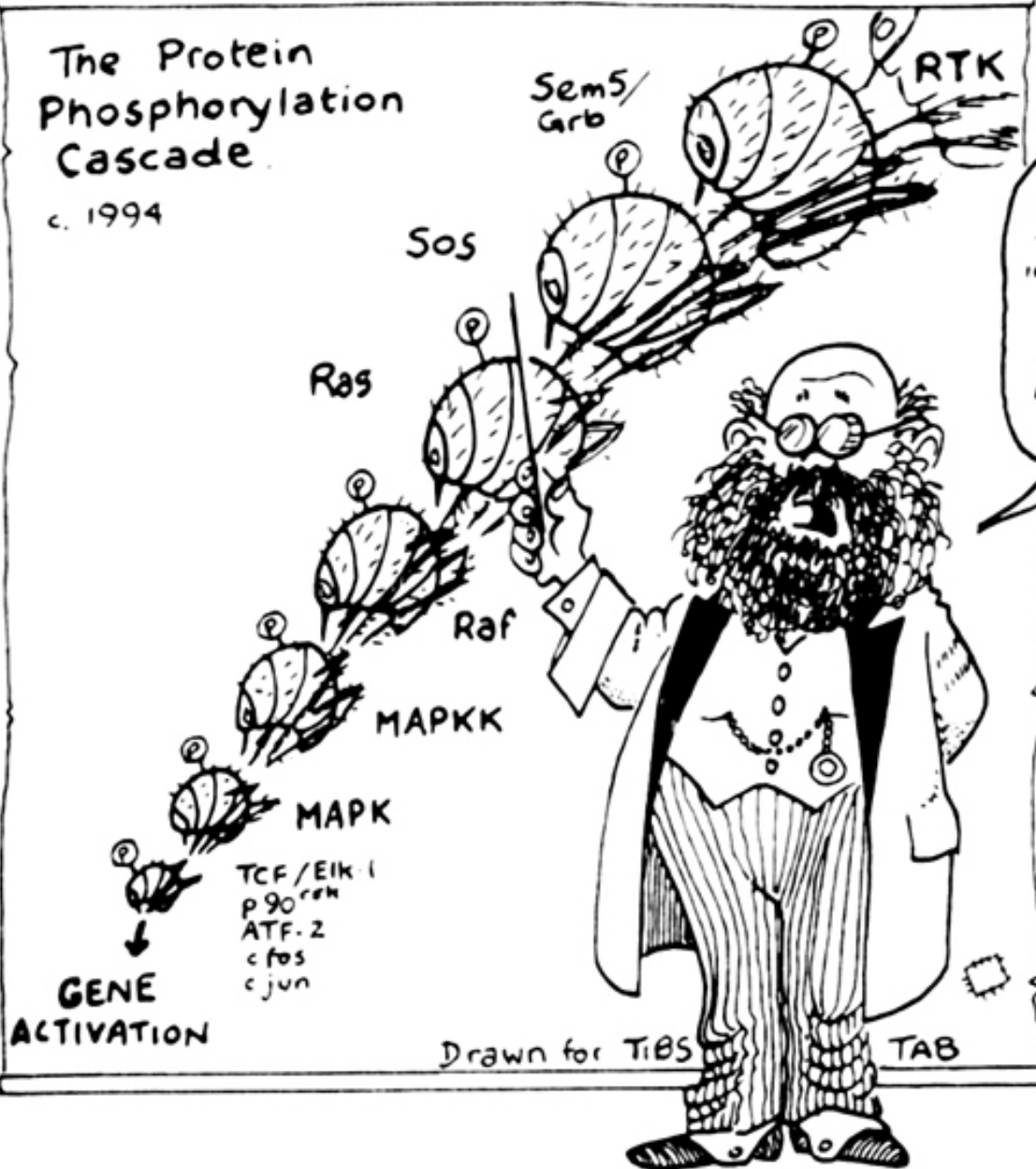
核 → 转录因子 → 基因表达。



•MEK *Homo sapiens* MAP kinase kinase

The Protein Phosphorylation Cascade

c. 1994

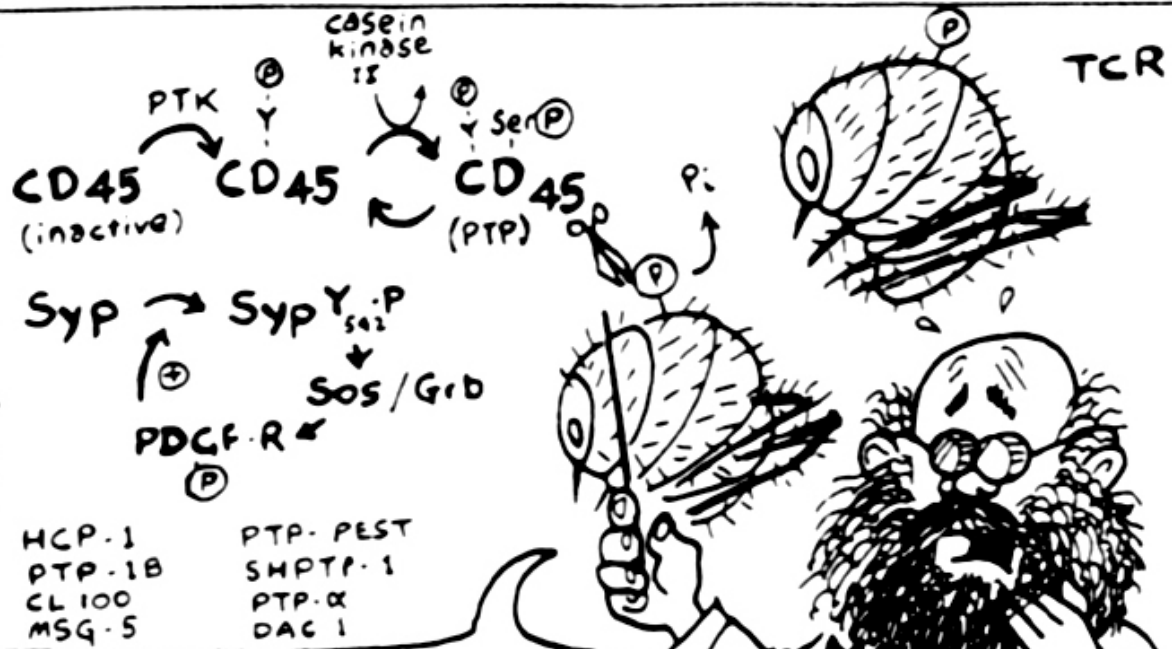


OK, CLASS!
Pay attention!
It's quite simple!

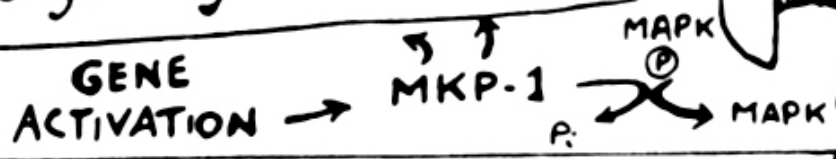
"Kinases have kinases
upon their backs to bite 'em!
Kinase Kinases have kinases--
and so-- ad infinitum?!"

Drawn for TIBS

TAB



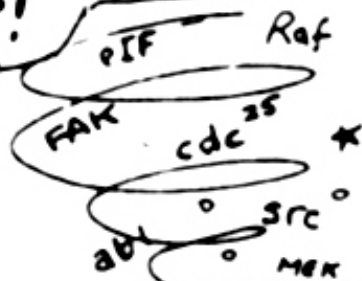
Er - ACTUALLY, it's not QUITE that simple, because "Some kinases have phosphatases.. (so they're regulated). And PTPs have kinases! (It's getting **COMPLICATED!**)"



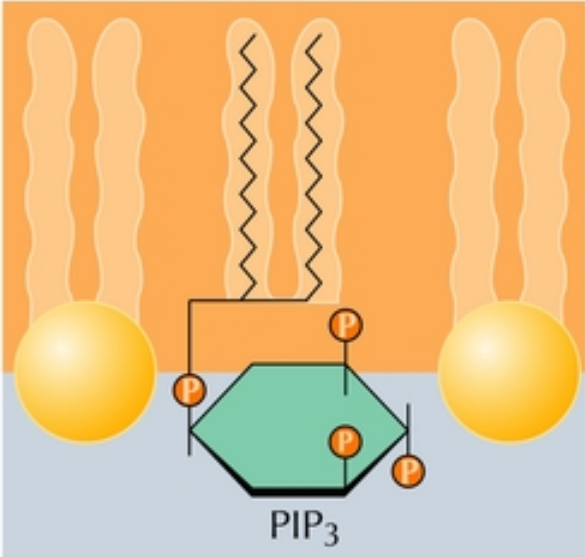
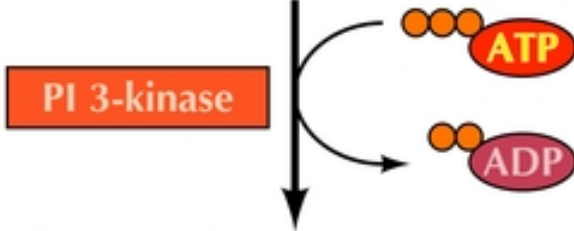
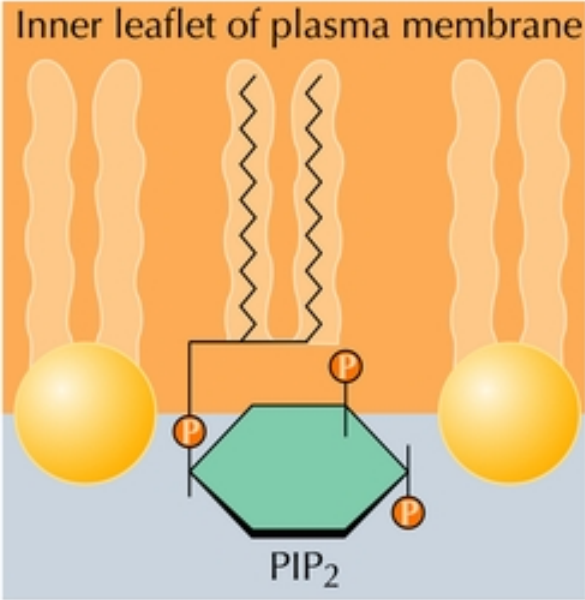


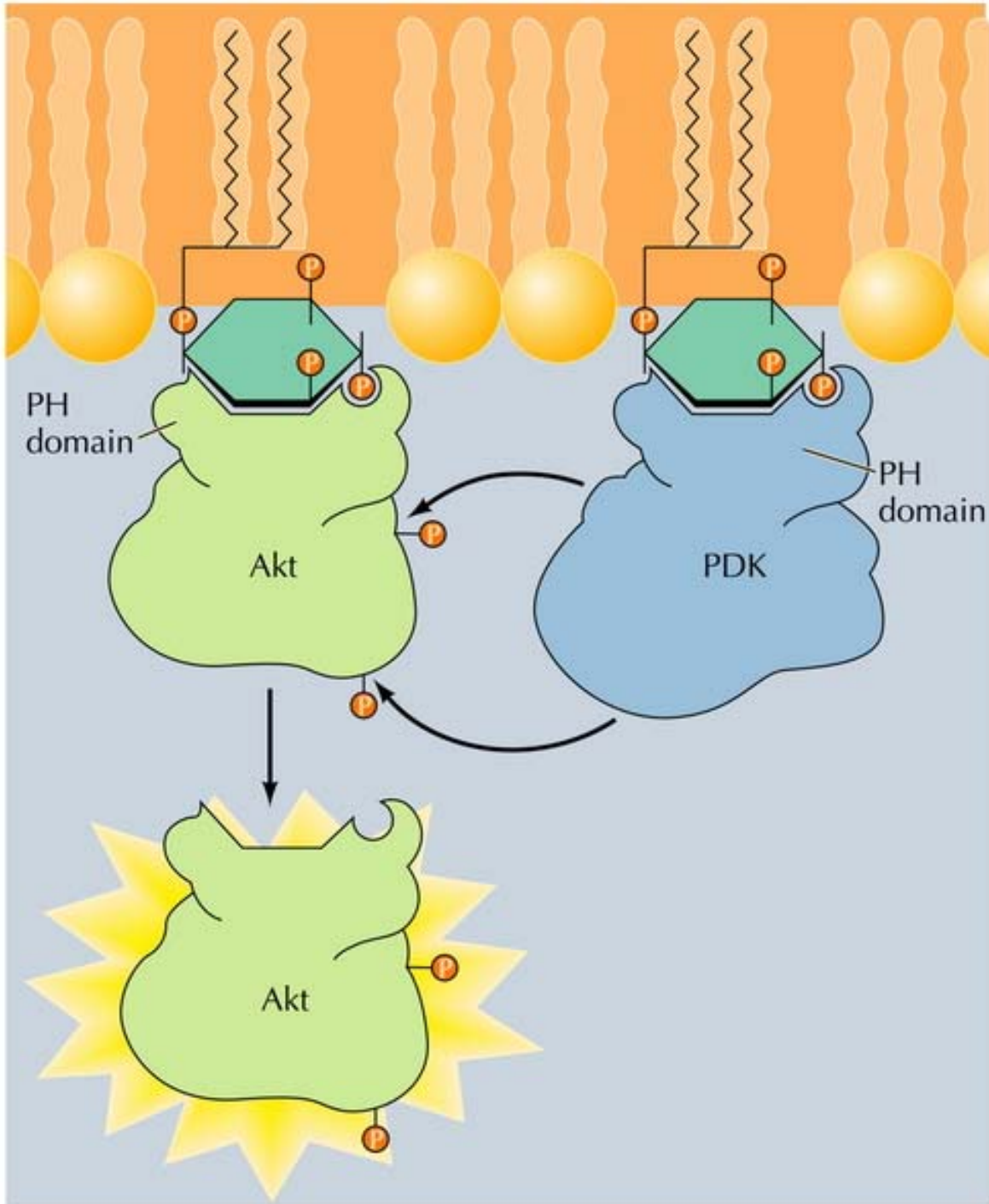
“And phosphotyrosines will bind
to SH-2 domains!
Whilst proline strings bind SH-3!
... and round we go again.
Some activated proteins shift
from cytosol to membrane,
Whilst some enter the nucleus--
(I've got a pain in my brain!)”

This is the fourth one we've brought in like this since the **TIBS Special Issue on Protein Phosphorylation**, George! Do you think there might be a link?!



PI3K PATHWAY





PDK is phosphoinositol dependent kinase

Akt is PKB, influence cell survival

(二) 受体丝氨酸/苏氨酸激酶

- 配体是转化生长因子- β s 家族成员，包括 TGF- β 1-5。
- 依细胞类型不同，可抑制细胞增殖、刺激胞外基质合成、刺激骨骼的形成、通过趋化性吸引细胞、作为胚胎发育过程中的诱导信号等。



(三) 受体酪氨酸磷酸酯酶

- 使特异的胞内信号蛋白去磷酸化。
- 控制磷酸酪氨酸残基的寿命，使静止细胞具有较低的磷酸酪氨酸残基水平。
- 与酪氨酸激酶协同工作，如参与细胞周期调控。



（四）受体鸟苷酸环化酶

- 位于肾和血管平滑肌细胞，配体为ANP或BNP。
- 血压升高时，心房肌细胞分泌ANP，促进肾细胞排水、排钠，血管平滑肌松弛，血压下降。
- 信号途径为：
 - 配体→受体鸟苷酸环化酶→cGMP→依赖cGMP的蛋白激酶G（PKG）→靶蛋白的丝氨酸/苏氨酸残基磷酸化而活化。



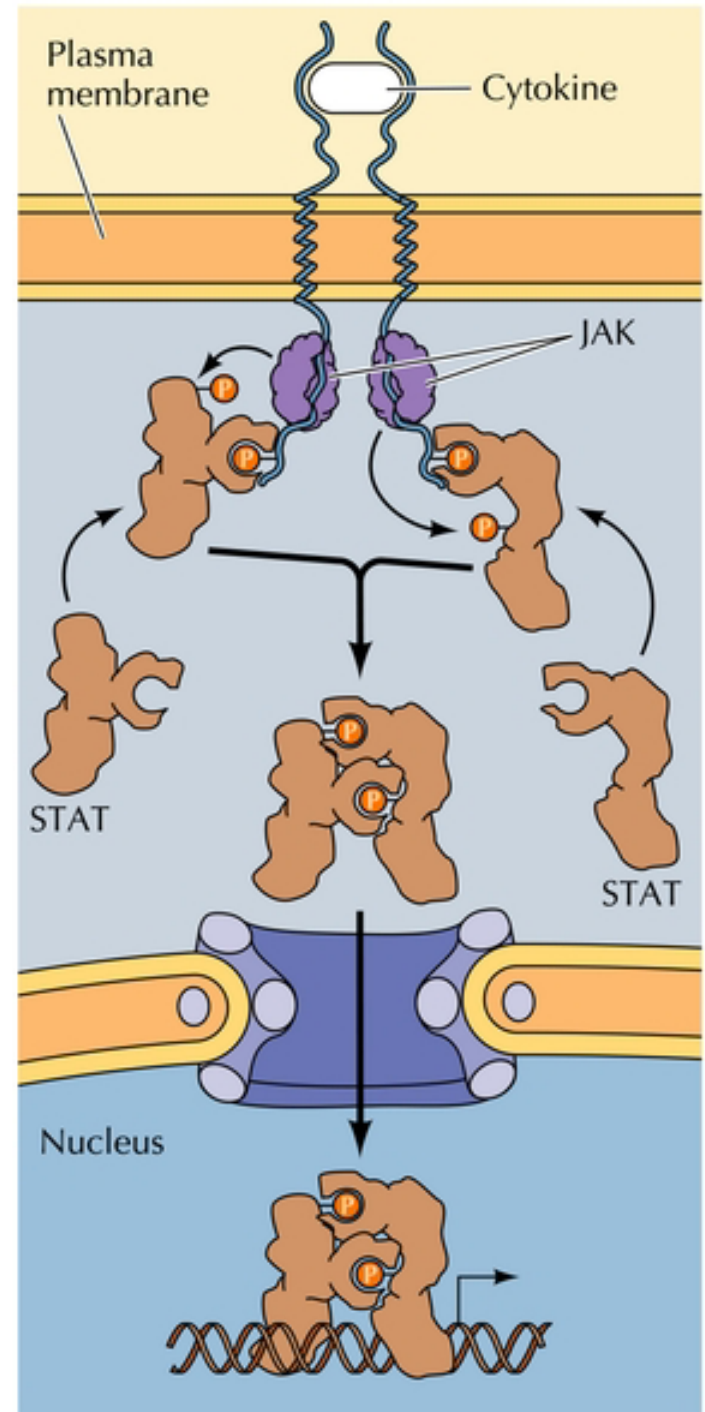
（五）细胞因子受体超家族

- 包括各类细胞因子（如干扰素）的受体，在造血细胞和免疫细胞通讯上起作用。受体本身不具有酶活性，但可连接胞内酪氨酸蛋白激酶（如JAK），信号途径为**JAK — STAT**或**RAS**途径。



JAK属非受体酪氨酸激酶，
底物为STAT，即信号转
导子和转录激活子。
配体→受体二聚化→
JAK → STAT →基因表达。

JAK/STAT Pathway





<http://www.cella.cn>

第三节 胞内受体介导的信号传导



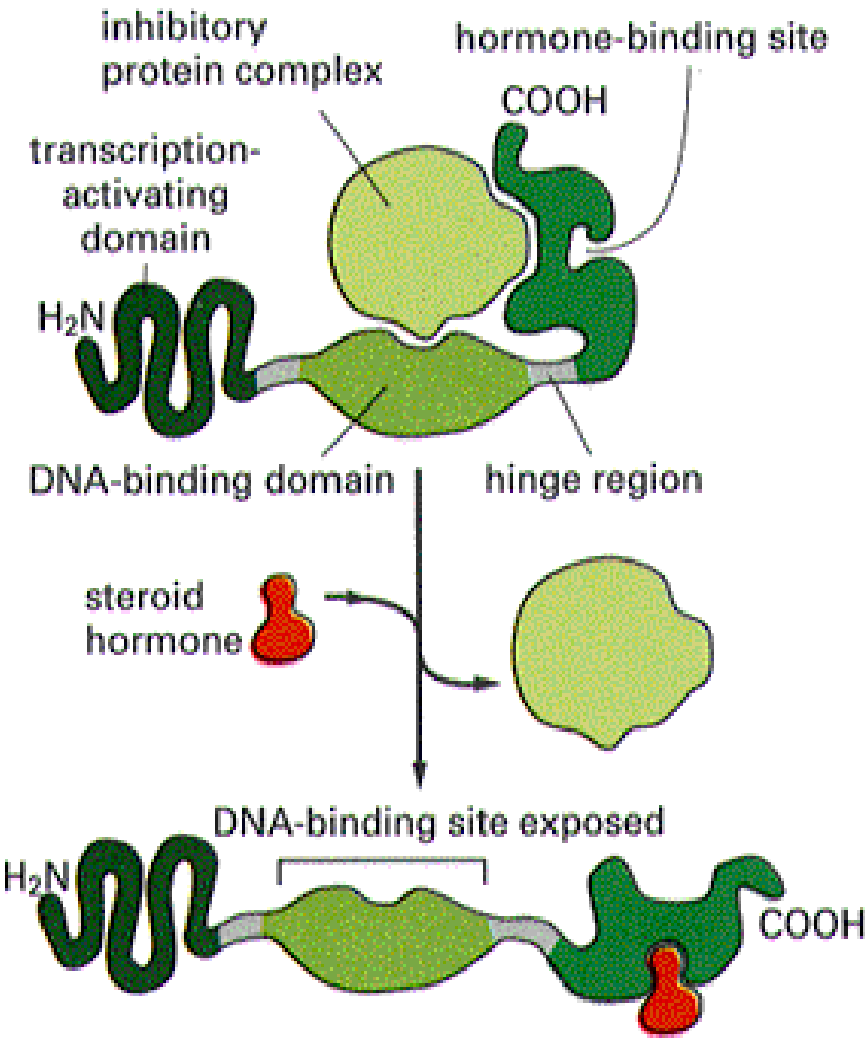
Dr Tian 2008

一、甾类激素

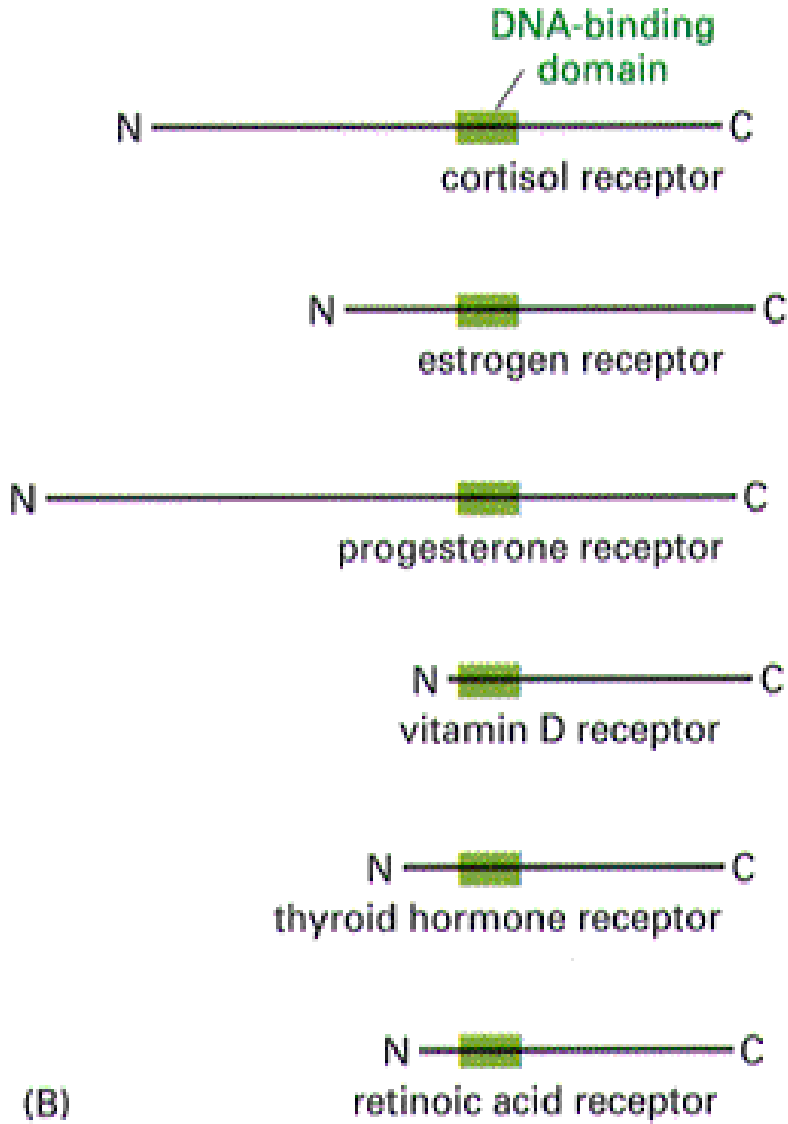
- 受体是胞内激素激活的基因调控蛋白。
- 受体与配体（如皮质醇）结合，使抑制性蛋白与受体分离，暴露与DNA的结合位点。
- 受体结合的序列是受体依赖的转录增强子。



Steroid hormone receptors



(A)



(B)

- 受体具有3个结构域：
 - C端的激素结合位点；
 - 中部富含Cys、具有锌指结构的DNA或Hsp90结合位点；
 - N端的转录激活结构域。
- 激素直接激活的基因产物属于转录因子，而后引起更多的基因表达。



二、NO

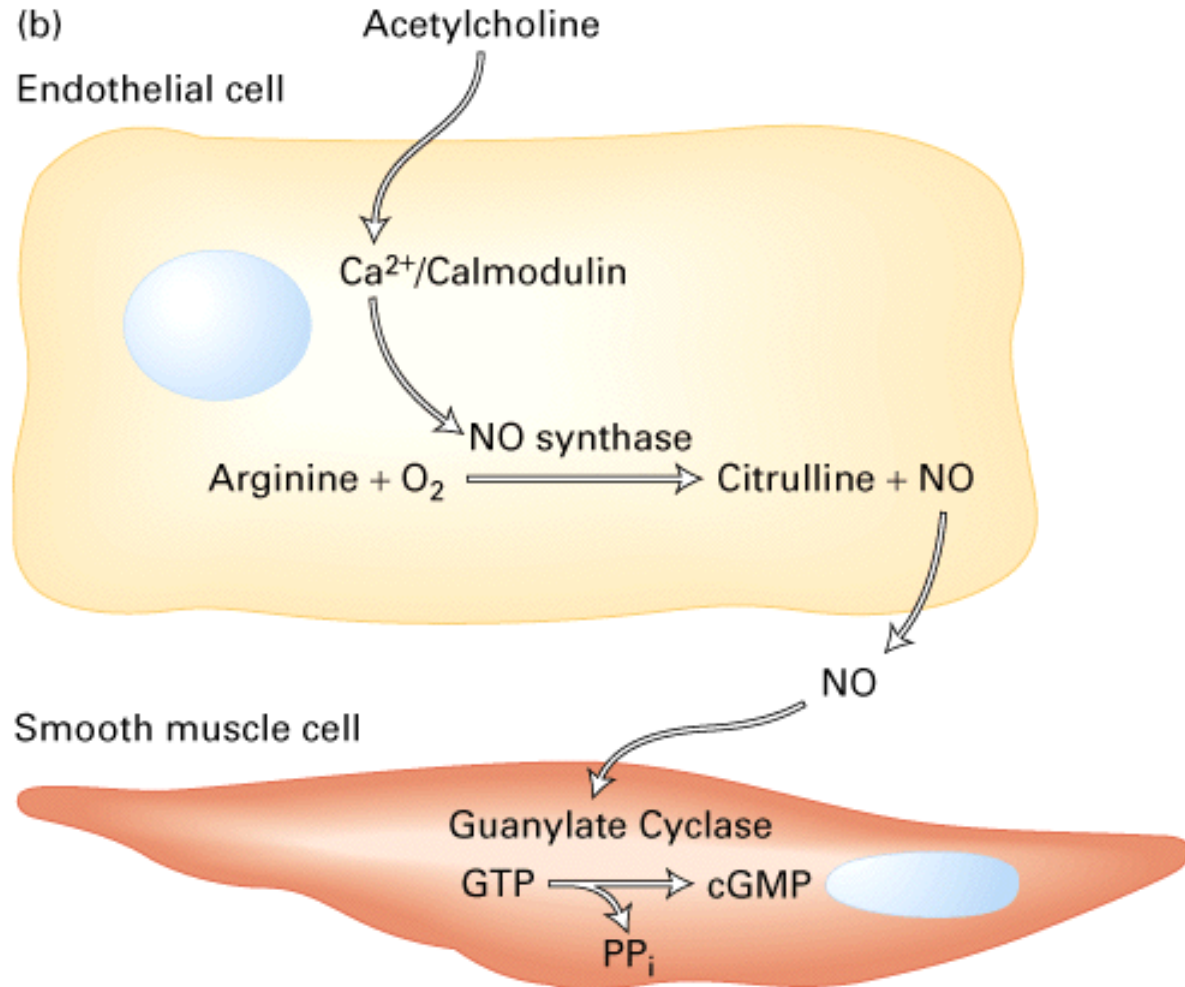
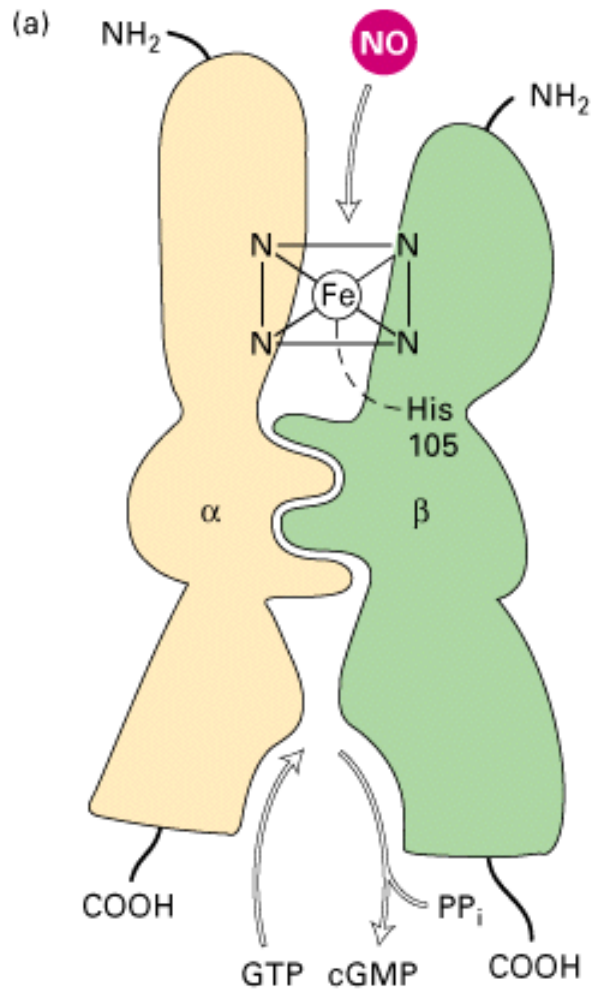
- NO作用于邻近细胞。
- NO在血管内皮细胞和神经细胞中生成，由一氧化氮合酶（NOS）催化，以L精氨酸为底物，NADPH为电子供体，生成NO和L瓜氨酸。



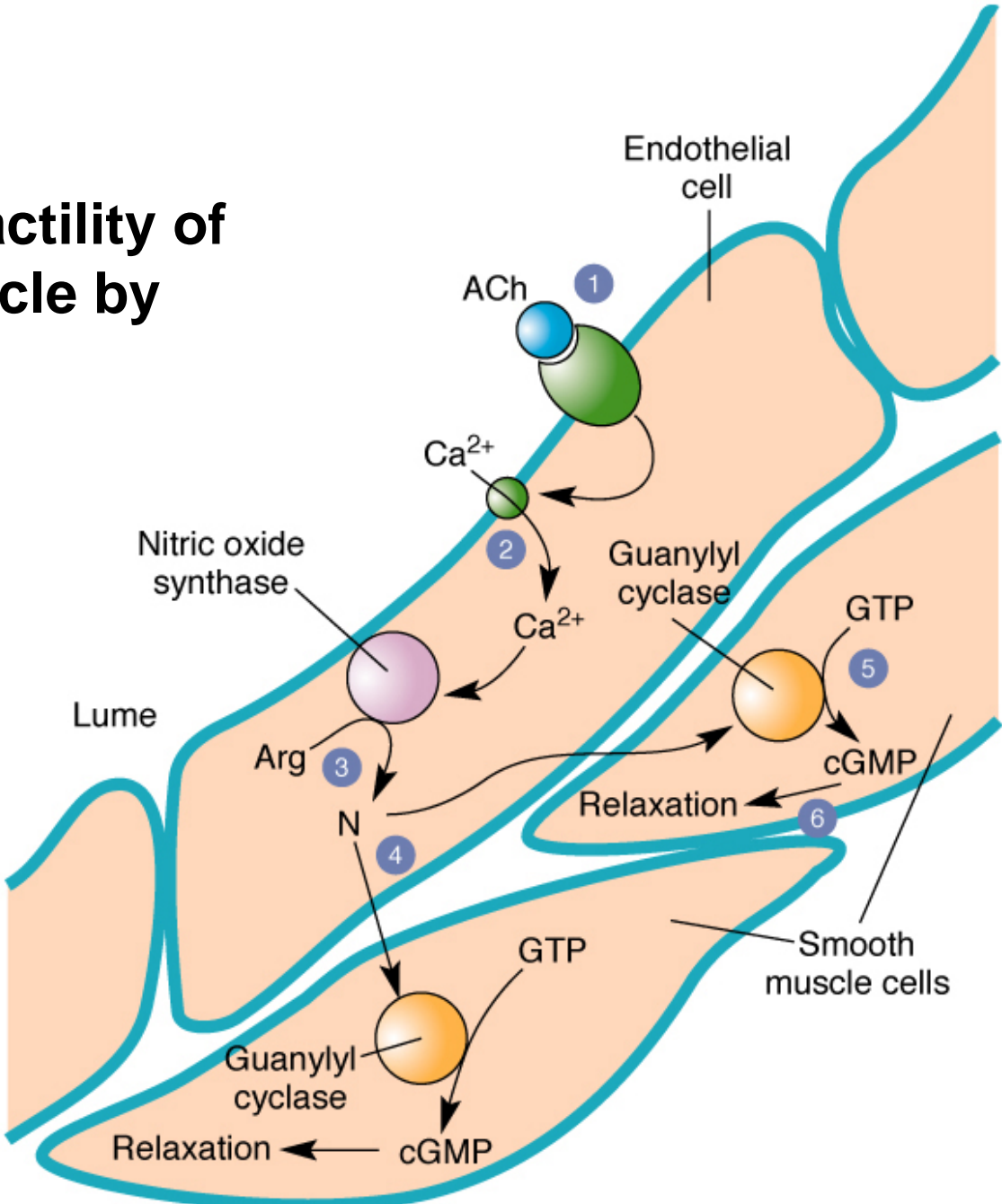
- NO的作用机理：
 - 乙酰胆碱→血管内皮→ Ca^{2+} 浓度升高→一氧化氮合酶→NO→平滑肌细胞→鸟苷酸环化酶→cGMP→血管平滑肌细胞的 Ca^{2+} 离子浓度下降→平滑肌舒张→血管扩张、血流通畅。
- 硝酸甘油治疗心绞痛具有百年的历史，其作用机理是在体内转化为NO。



Guanylate cyclase



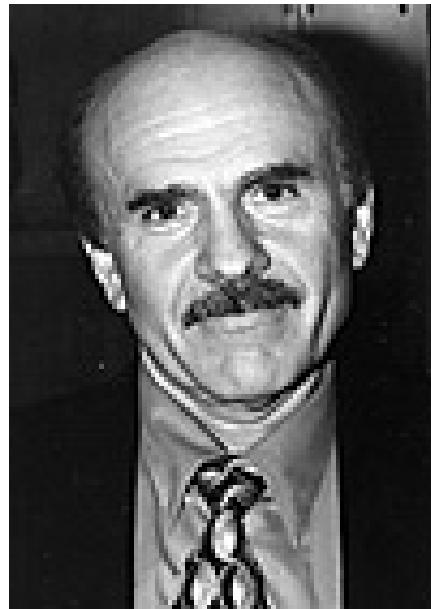
Regulation of contractility of arterial smooth muscle by NO and cGMP



- 1998年三位美国科学家因对NO信号转导机制的研究而获得诺贝尔生理和医学奖。



Robert F. Furchgott



Louis J. Ignarro



Ferid Murad