

# 第七章

## 细胞信号转导异常与疾病

**(Disorders of cell signaling  
transduction and disease)**

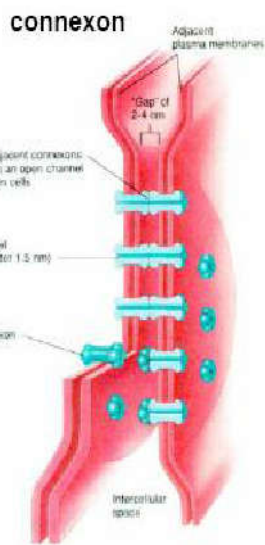
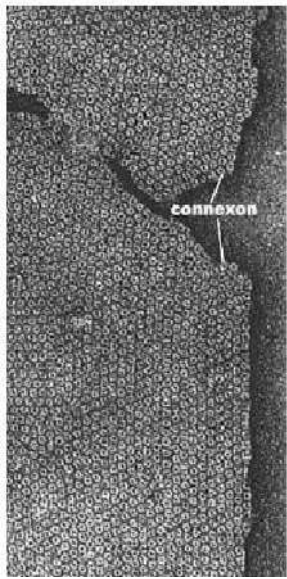
贵阳医学院病理生理学教研室

# 教学要求

- **掌握内容：** 细胞信号转导的概念  
细胞信号转导的主要途径  
受体病的概念及遗传性受体病
- **理解内容：** 自身免疫性受体病  
多环节细胞信号转导障碍与肿瘤

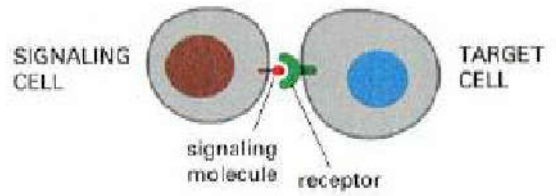
# 第一节 细胞信号转导系统概述

- 机体的生命过程十分复杂，通过细胞间通讯和细胞内信息传递来调控。受体、能接受信号的其他成分和细胞内的信号转导通路构成了细胞信号转导系统。
- **细胞通讯**（cell communication）：指一个细胞发出的信息通过介质传递到另一个细胞产生相应反应的过程。
- **细胞通讯主要有三种方式：**
  - No1 细胞间隙连接
  - No2 膜表面分子接触通讯
  - No3 化学通讯



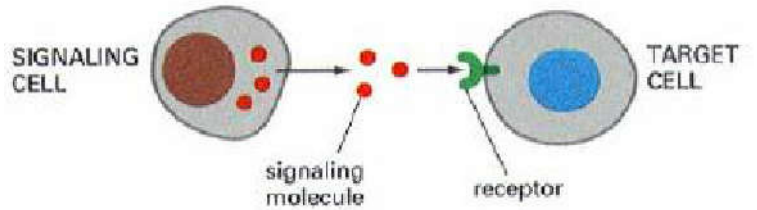
细胞间隙连接:电兴奋传递

SIGNALING BY PLASMA-MEMBRANE-BOUND MOLECULES



膜表面分子接触通讯  
(膜结合信号分子: 粘附分子)

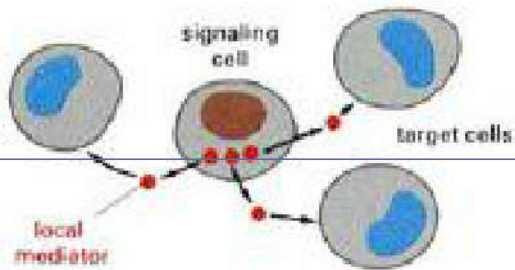
SIGNALING BY SECRETED MOLECULES



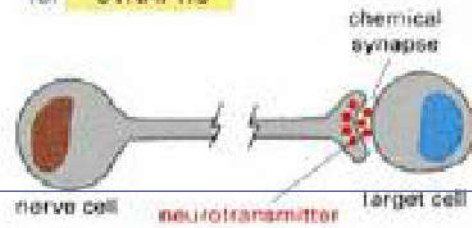
化学通讯

化学通讯可分为4类：旁分泌、突触信号传递(50nm)、内分泌、自分泌

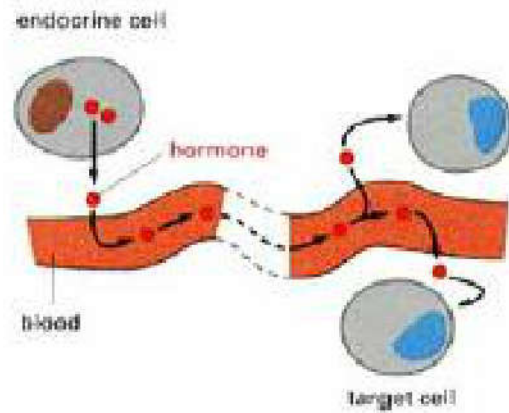
(A) PARACRINE



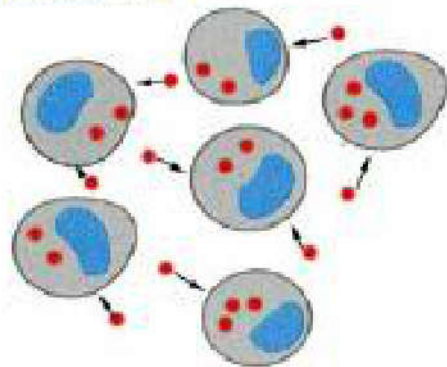
(B) SYNAPTIC



(C) ENDOCRINE



(D) AUTOCRINE

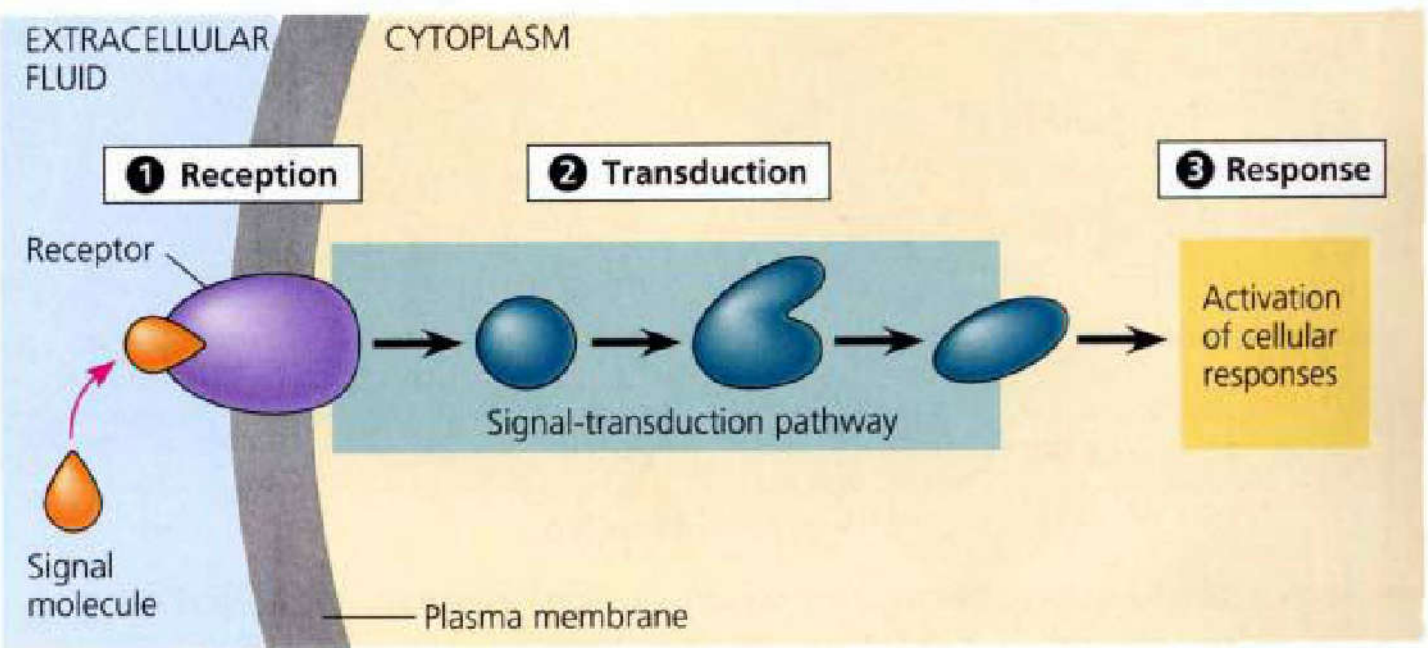


细胞通过受体或接受信号的分子感受胞外信息，经复杂的细胞内信号转导系统的信息转换而影响细胞的生物学功能，这一过程称为细胞信号转导 (cellular signal transduction)。这是细胞对外界刺激做出应答的基本生物学方式。

肽类激素、生长因子、前列腺素不能穿过细胞膜，通过与膜表面的特殊受体结合，激活细胞内信息分子，经信号转导的联级反应将细胞外信息传递至胞浆或核内，调节靶细胞功能的过程称为跨膜信号转导(transmembrane signal transduction)。

类固醇激素和甲状腺素能穿过细胞膜，与位于胞浆或核内受体结合，激活的受体作为转录因子，改变靶基因的转录活性，从而诱发细胞特定的应答反应。

# General process for transmembrane signal transduction





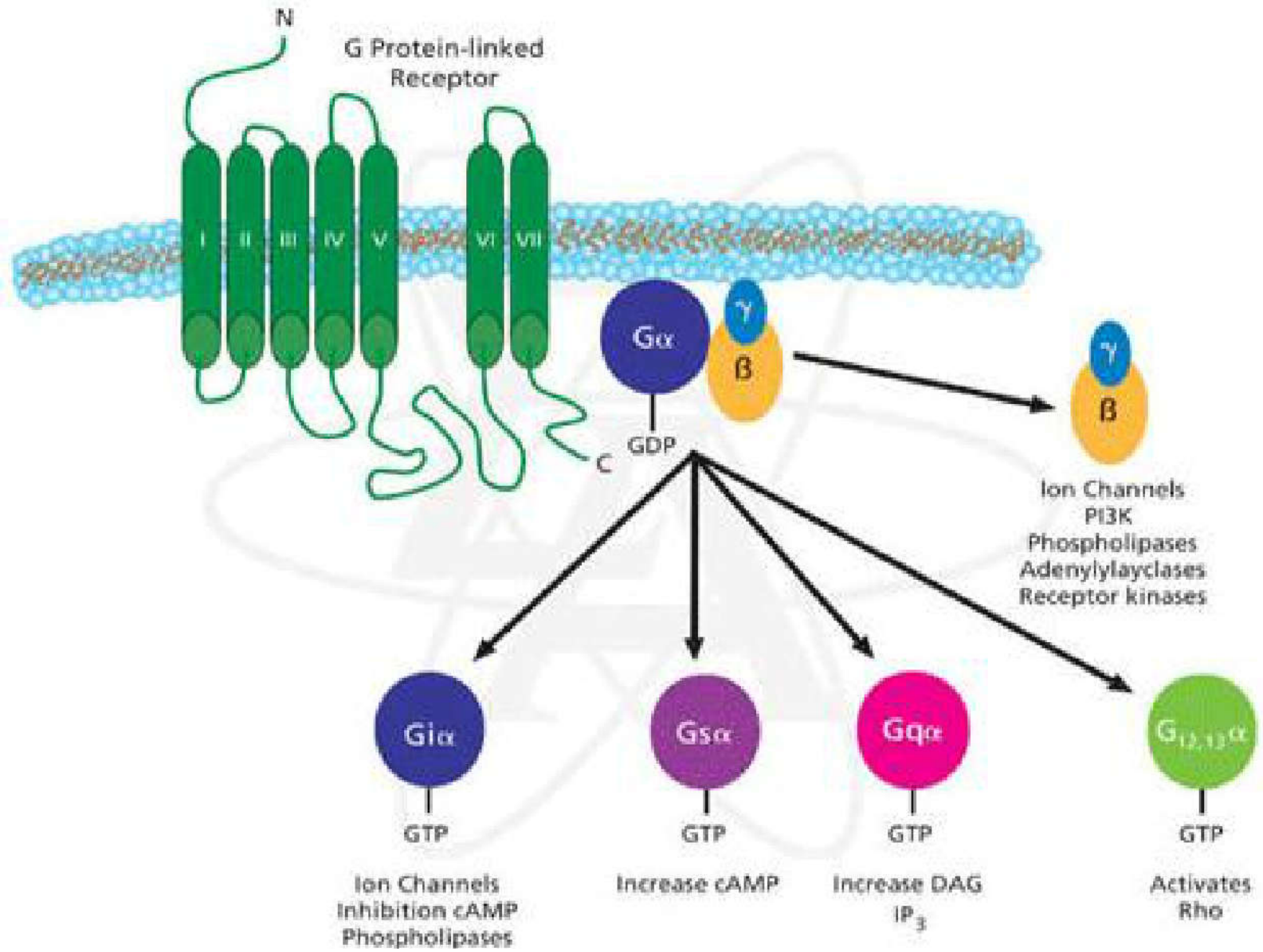
## 本章主要讲述：

- \*几条重要的细胞信号途径（通路）
- \*受体异常引起的一些疾病

## 第二节 细胞信号转导的重要途径

### 一、G蛋白偶联受体介导的细胞信号途径

**G蛋白**是指与鸟嘌呤核苷酸可逆性结合的蛋白质家族，由  $\alpha$ 、 $\beta$  和  $\gamma$  亚基组成， $\alpha$  亚基又可分为 **Gs**、**Gi**、**Gq** 和 **G12** 四个亚家族。与**G蛋白**结合的受体称为**G蛋白偶联受体(GPCR)**，介导了多种细胞信号途径。



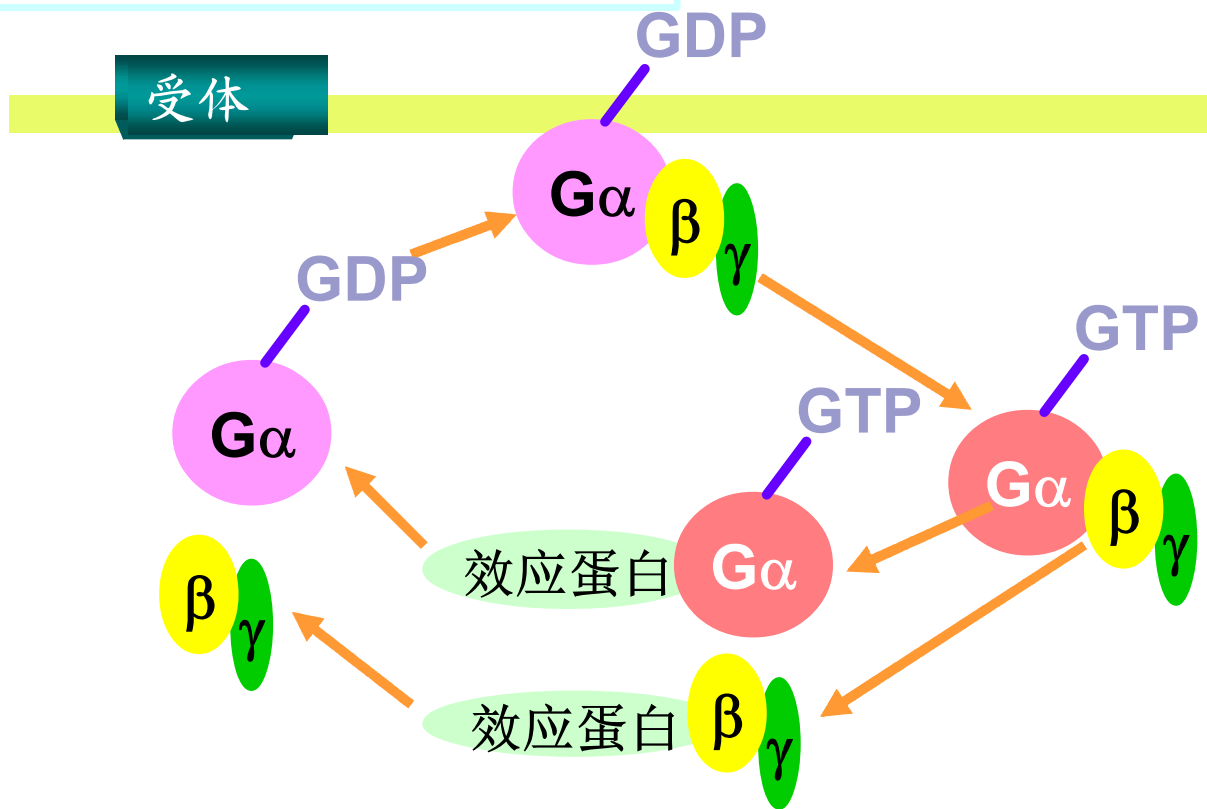
## (一) 腺苷酸环化酶途径

在腺苷酸环化酶(adenylyl cyclase, AC)信号转导途径与两种作用相反的G蛋白Gs与Gi (Gs $\alpha$ 和Gi $\alpha$ ) 耦联。G蛋白通过加强或抑制AC活性来调节细胞内cAMP浓度, 进而影响细胞的功能。



1、AC抑制:  $\alpha_2$ 肾上腺素能受体、M<sub>2</sub>胆碱能受体、血管紧张素II受体与Gi耦联, 受体激活可通过Gi抑制AC活性, cAMP的生成↓。

## ❖ G蛋白活性的调节



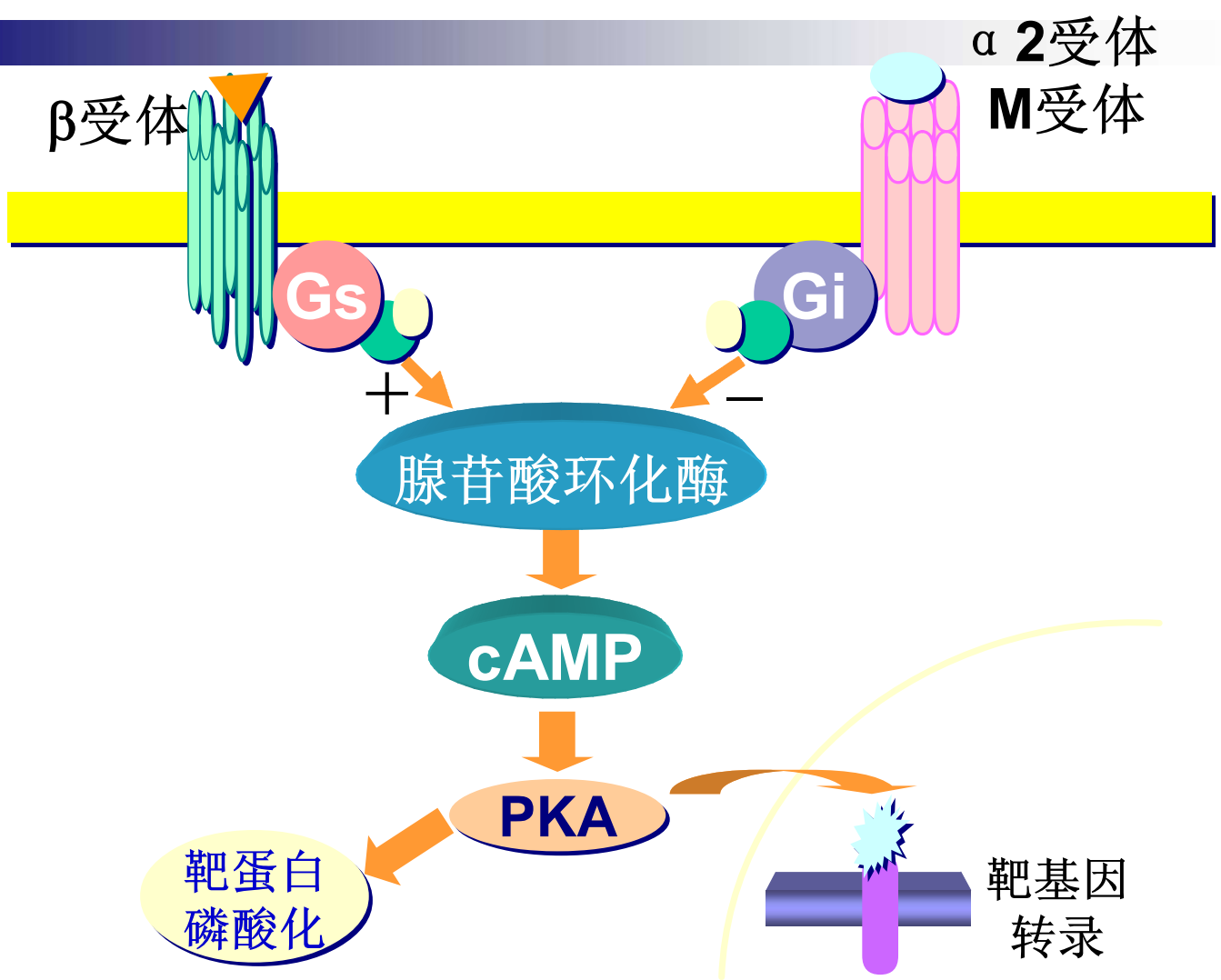
- ◆ **G蛋白激活: GTP与 $G\alpha$ 相结合**
- ◆ **G蛋白失活: GTP酶水解GTP**

2、AC激活： $\beta$ 受体、胰高血糖素受体激活后经Gs增加AC活性，cAMP生成 $\uparrow$ ，激活PKA，引起靶蛋白磷酸化，调节其功能。例如：

① 肾上腺素 $\rightarrow$ 肝细胞膜 $\beta$  R $\rightarrow$ AC激活 $\rightarrow$ cAMP $\uparrow$  $\rightarrow$ 激活PKA $\rightarrow$ 磷酸化酶激酶活化 $\rightarrow$ 糖原分解。

② 心肌 $\beta$  R兴奋 $\rightarrow$ cAMP $\uparrow$  $\rightarrow$ 激活PKA $\rightarrow$ 促进心肌钙转运 $\rightarrow$ 心肌收缩力 $\uparrow$ 。

③ PKA $\rightarrow$ 进入核内 $\rightarrow$ 转录因子磷酸化 $\rightarrow$ 与DNA调控区的cAMP反应元件相结合 $\rightarrow$ 激活靶基因转录。



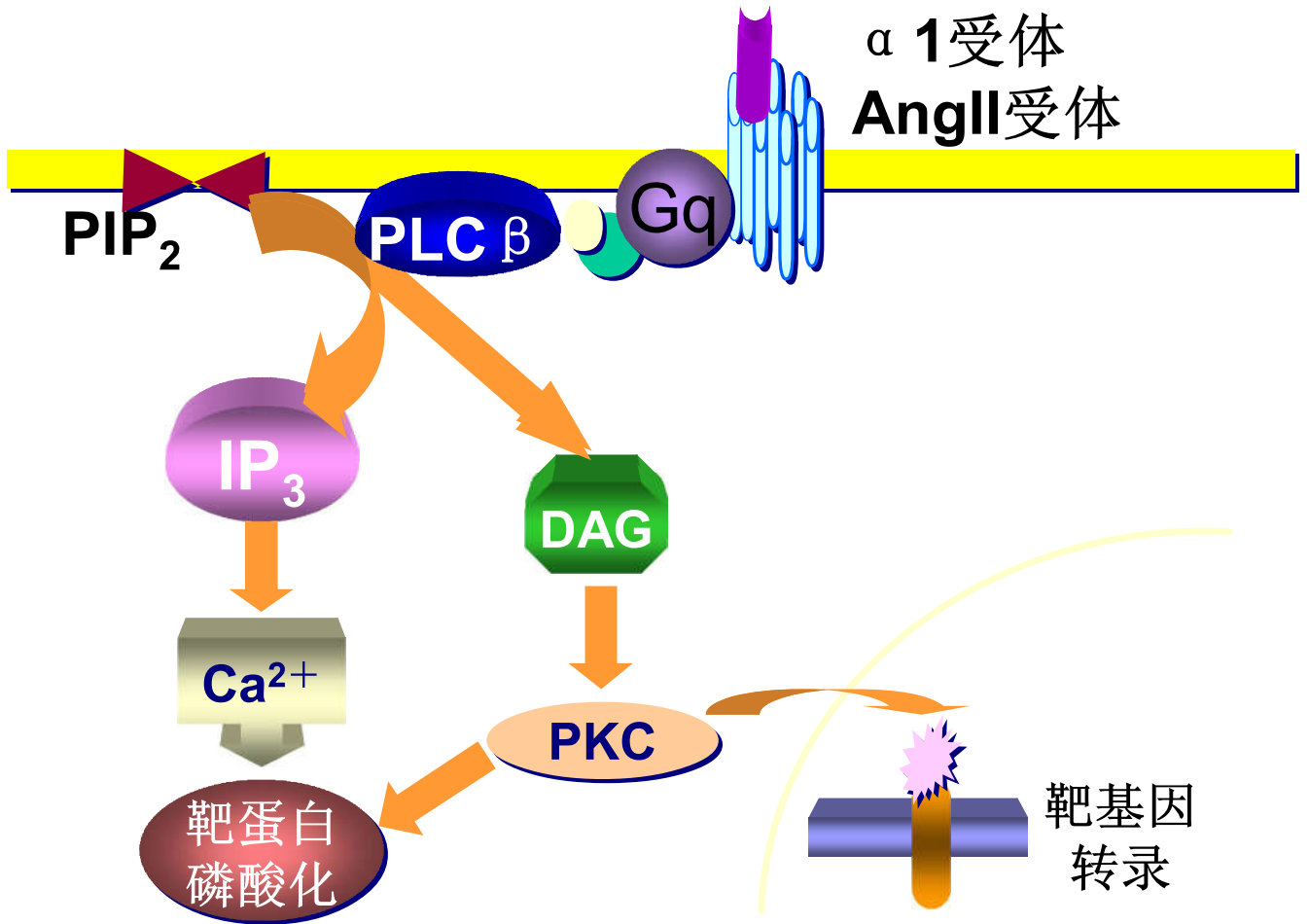
Adenylyl cyclase signal transduction pathway

## (二) 磷脂酶C信号转导途径

$\alpha_1$  受体、内皮素受体、Ang II 受体等激活可通过Gq激活细胞膜上的磷脂酶C $_{\beta}$  (PLC $_{\beta}$ ), 催化细胞膜磷脂酰肌醇二磷酸(PIP $_2$ )水解, 生成三磷酸肌醇(IP $_3$ )和甘油二酯(DG或DAG)。



$\alpha 1$ 受体  
AngII受体



Phospholipase C signal transduction pathway

## 1、 $IP_3$ 、 $Ca^{2+}$ -钙调蛋白激酶途径

$IP_3$  → 促进肌浆网 $Ca^{2+}$ 释放 → 启动多种细胞反应（促进胰岛 $\beta$ 细胞释放胰岛素；与心肌和骨骼肌的肌钙蛋白结合，触发肌肉收缩。

$Ca^{2+}$ 与钙调蛋白结合 → 激活 $Ca^{2+}$ /钙调蛋白依赖性蛋白激酶活性 → 磷酸化多种靶蛋白 → 产生生物学作用。

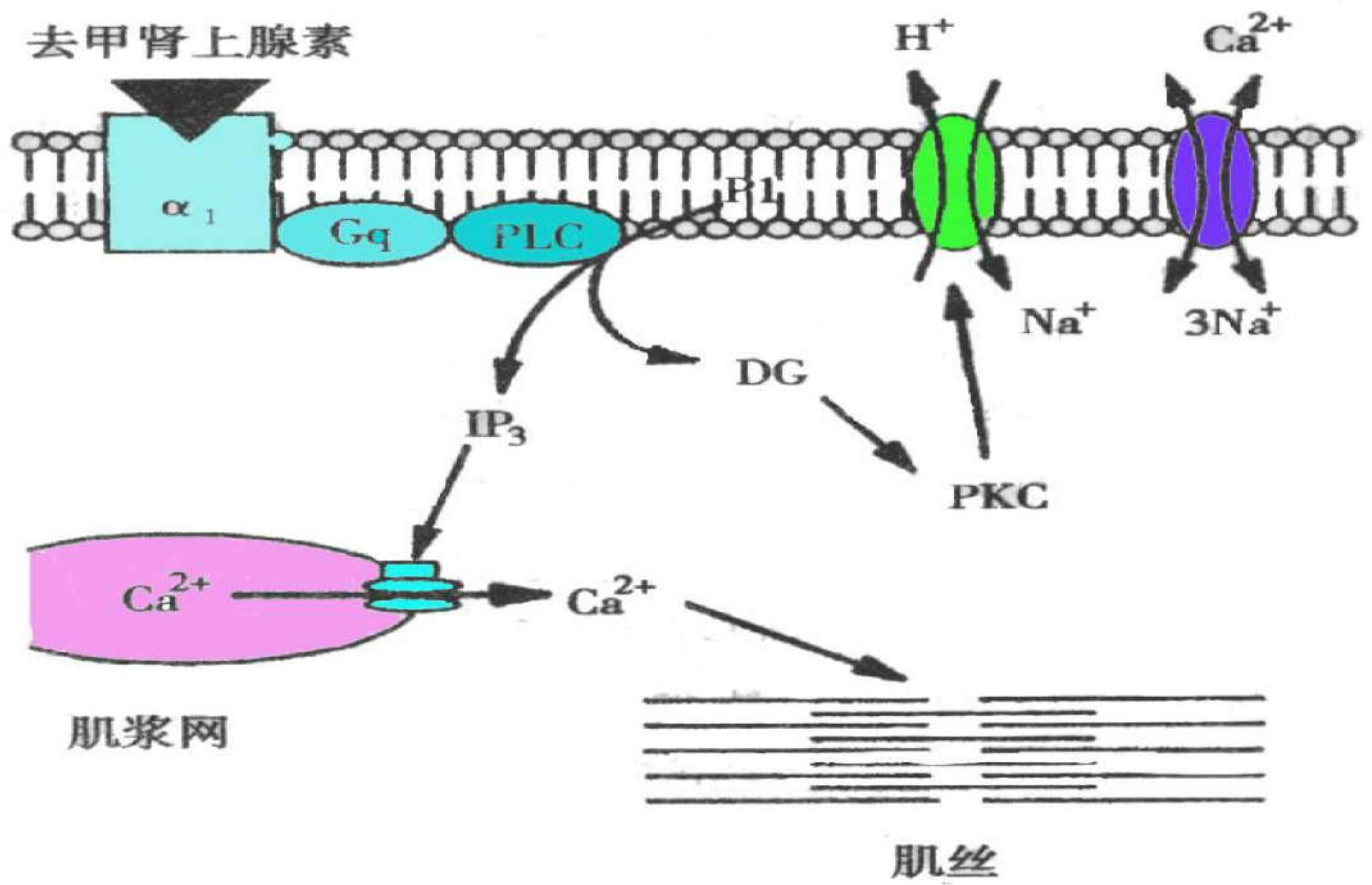
## 2、DG-PKC途径

**DG** 与 **Ca<sup>2+</sup>** 能协同促进蛋白激酶 C (**protein kinase, PKC**)活化。

激活的**PKC** → 促进细胞膜**Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>**交换蛋白磷酸化 → 增加 **H<sup>+</sup>**外流。

激活的**PKC** → 磷酸化**AP-1**和**NF-κ B** → 促进靶基因转录 → 细胞增殖与肥大。

# PKC激活Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交换蛋白



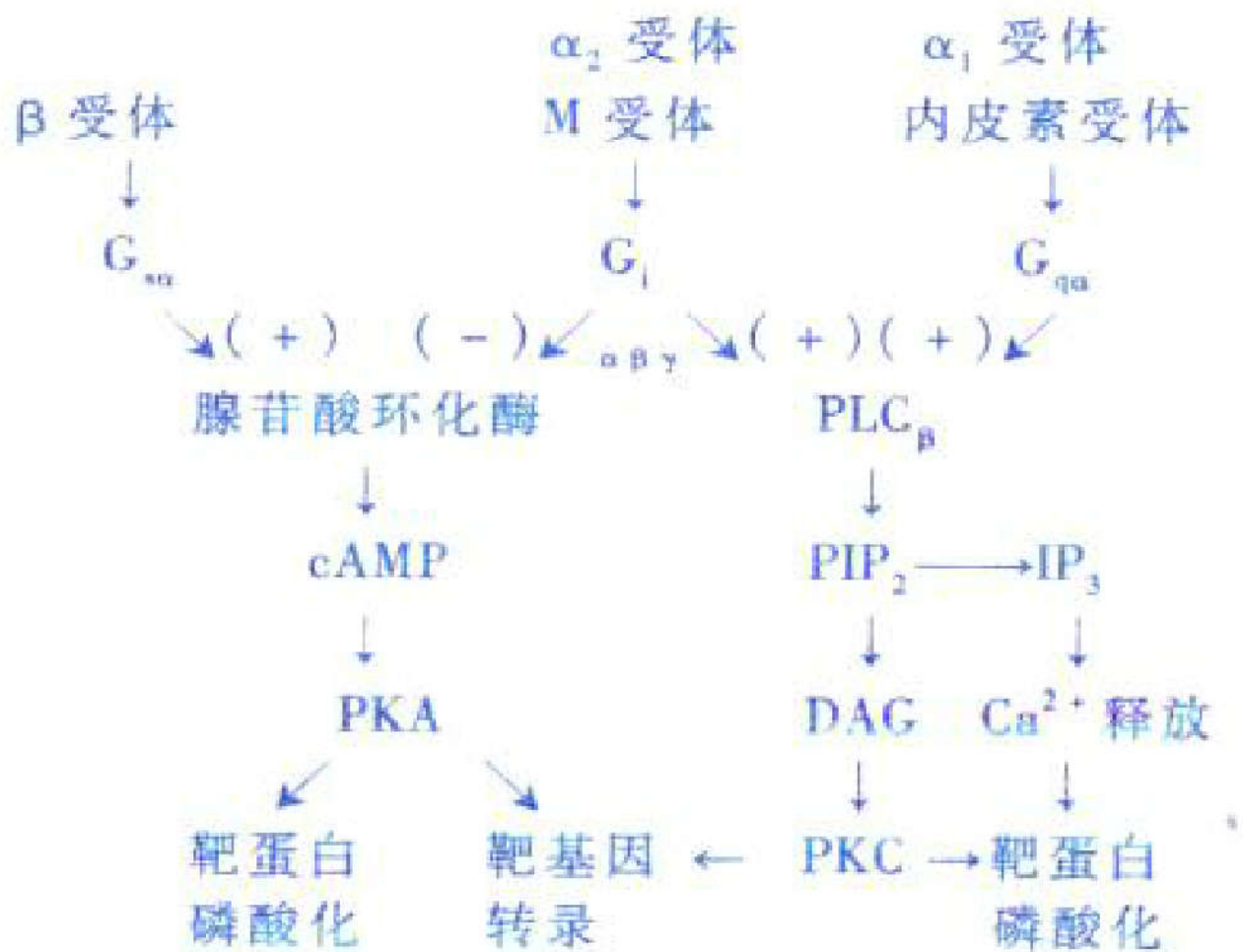


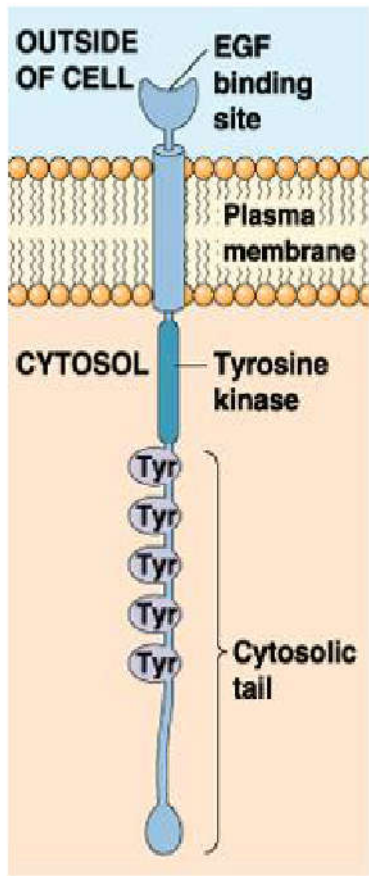
图 11-1 G 蛋白介导的细胞信号转导途径

## 二、酪氨酸蛋白激酶介导的信号转导途径

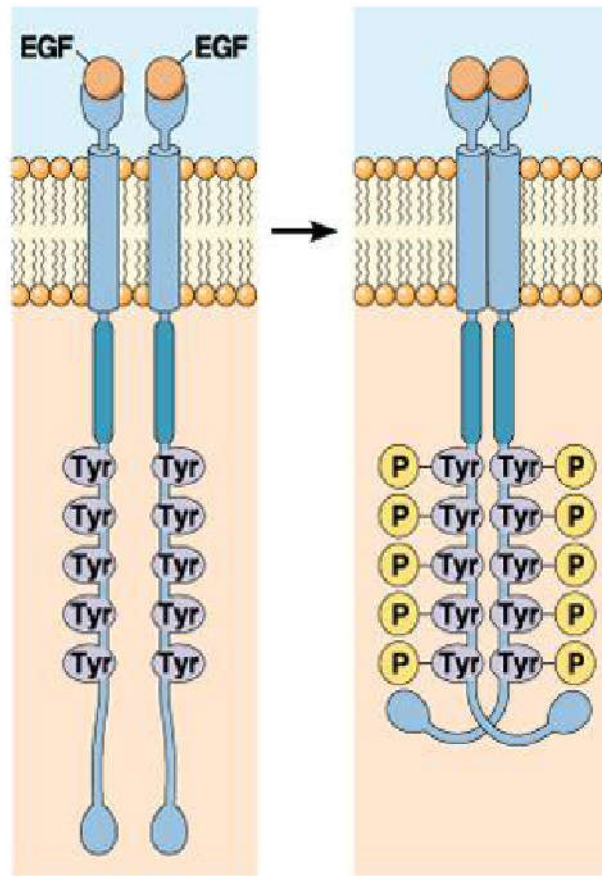
### (一) 受体酪氨酸蛋白激酶途径

受体酪氨酸蛋白激酶( tyrosine protein kinase, **TPK/PTK**)是跨膜受体组成的超家族，共同特征是受体胞内区含有TPK，配体主要为生长因子。EGF 、 PDGF等与受体胞外区结合后，受体发生二聚化并催化胞内区酪氨酸残基自身磷酸化，使TPK活化。

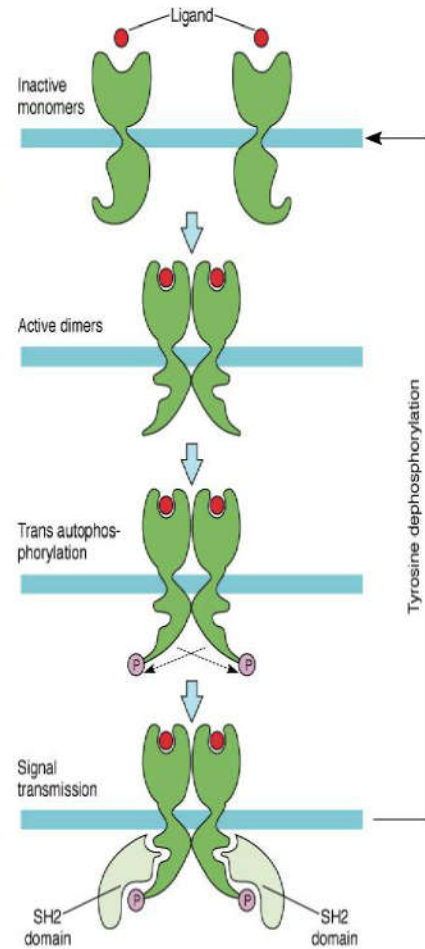
# Receptor Tyrosine Kinases



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



(b) Activation of the EGF receptor



After J. Schlessinger and A. Ulrich. *Neuron* 9:394, 1992, by permission of Cell Press. Copyright 1996 John Wiley and Sons, Inc. All rights reserved.

## 经Ras蛋白激活丝裂原活化蛋白激酶

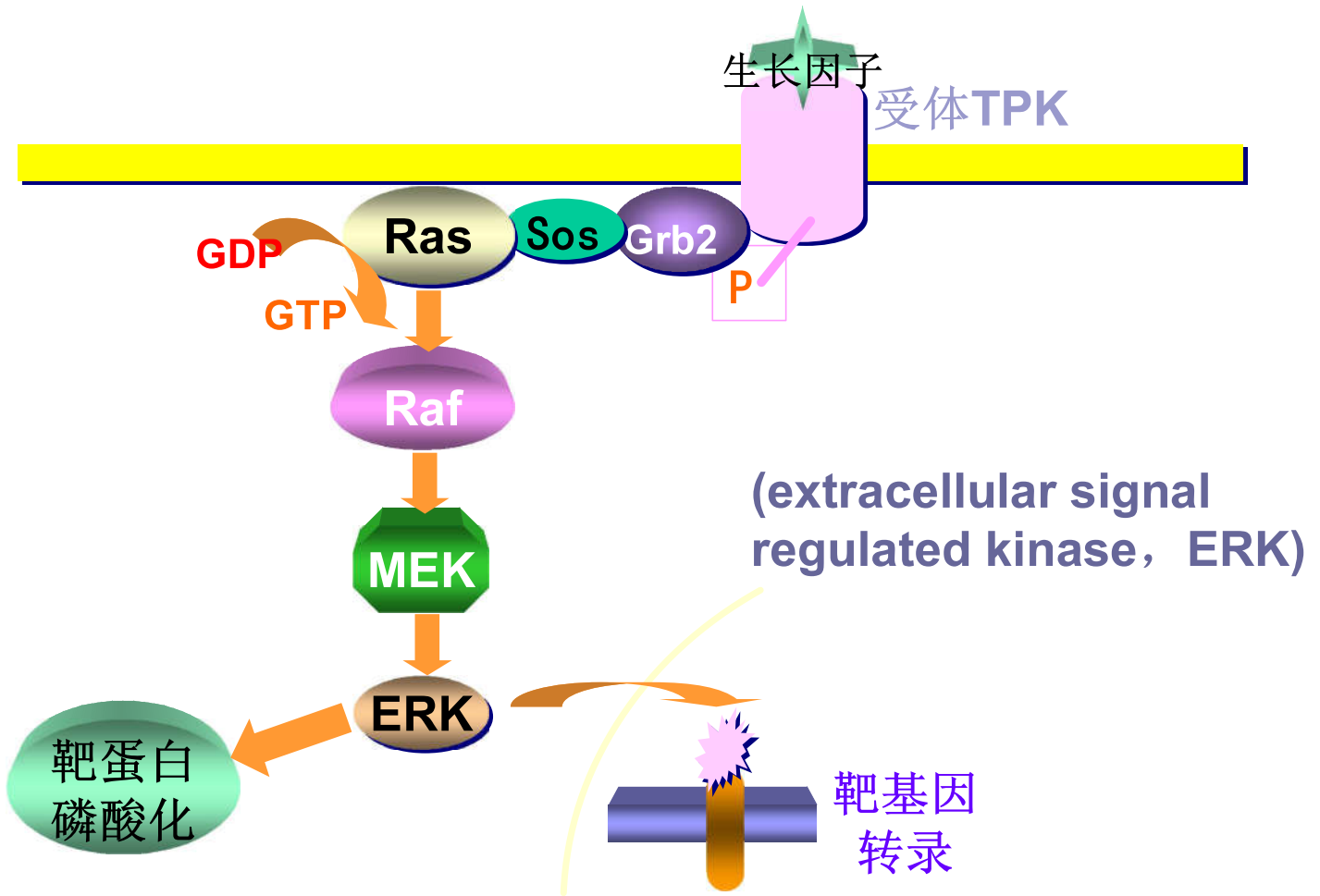
丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, **MAPK**) 家族是与细胞生长、分化、凋亡等密切相关的信号转导途径。EGF、PDGF 等与其受体结合并引起TPK激活后，促进无活性Ras所结合的GDP为GTP所置换，导致**Ras**活化。激活的**Ras** → **Raf**(MAPKKK) → **MEK**(MAPKK) → **ERK** (excellent signal regulated kinase) 。



1、 激活的**ERK**可促进胞浆靶蛋白磷酸化或调节其他蛋白激酶的活性，如激活磷脂酶A<sub>2</sub>等。

2、 激活的**ERK**还可进入细胞核，促进多种转录因子磷酸化。如：**ERK**→促进血清反应因子（**SRF**）磷酸化→与靶基因启动子的血清反应元件（**SRE**）结合→促进基因转录。

# Tyrosine protein kinase-mediated signal transduction pathway



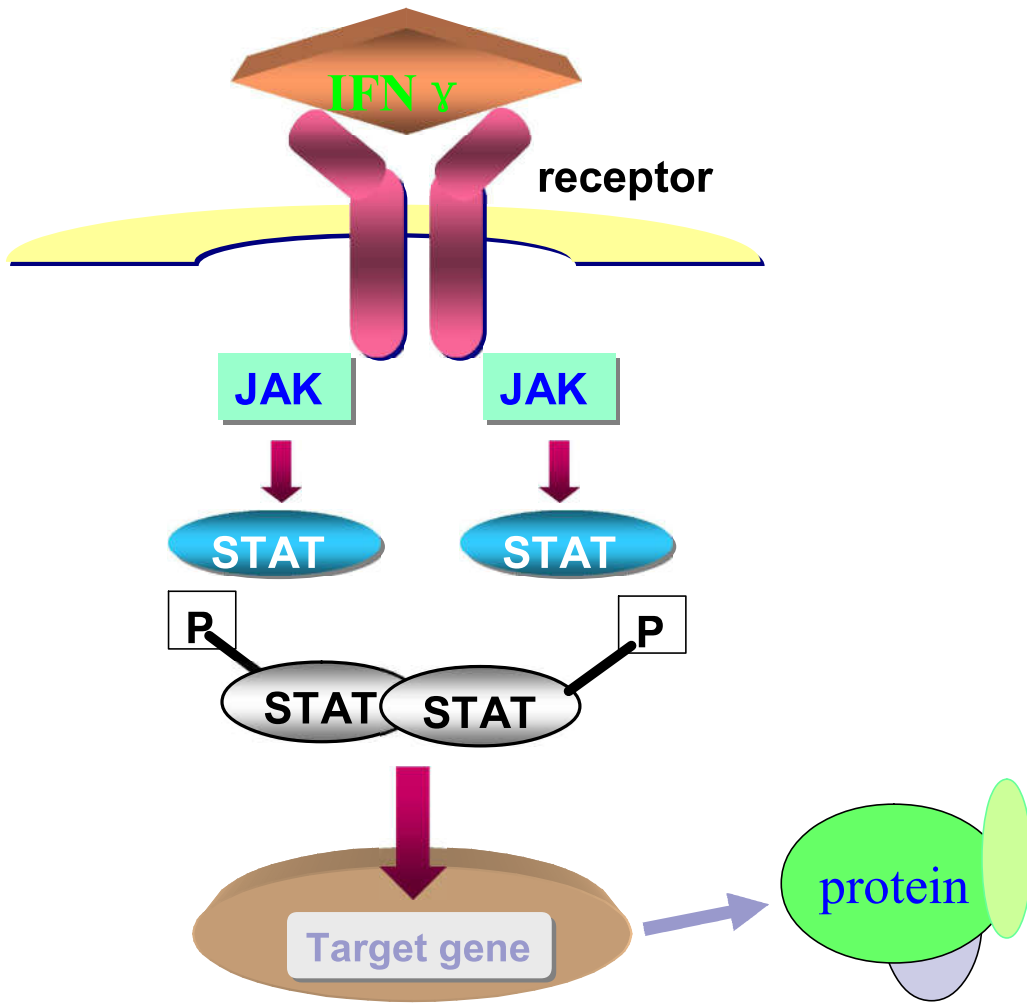
## (二) 非受体酪氨酸蛋白激酶信号转导途径

细胞因子IL、IFN及EPO等的膜受体本身无蛋白激酶活性，其信号转导由非受体TPK介导。

以IFN<sub>γ</sub>为例说明其信号转导途径。

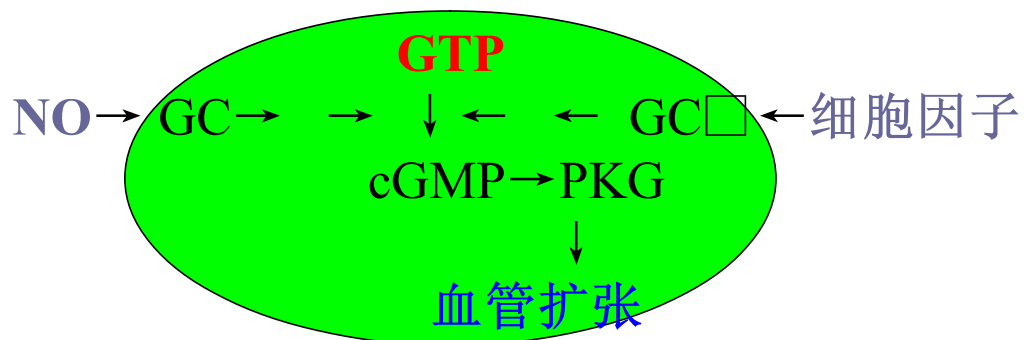
IFN<sub>γ</sub>与受体结合→受体二聚化→受体胞内区与胞浆中JAK激酶(非受体TPK)结合并使其磷酸化→与信号转导和转录激活因子(STAT)结合→STAT磷酸化并形成二聚体→入细胞核→与DNA启动子结合→诱导靶基因的转录→促进多种蛋白质的合成→增强细胞抗病毒感染的能力。

# IFN $\gamma$ receptor signaling through JAK/STAT pathway



### 三、鸟苷酸环化酶信号转导途径

鸟苷酸环化酶 (guanylyl cyclase, GC) 信号转导途径存在于心血管系统和脑内，一氧化氮 (nitric oxide, NO) 激活胞浆可溶性GC，心钠素及脑钠素激活膜颗粒性GC，使GTP转化为cGMP，使cGMP生成增加，从而激活蛋白激酶G (PKG)，PKG磷酸化靶蛋白发挥生物学作用 (使血管扩张等)。



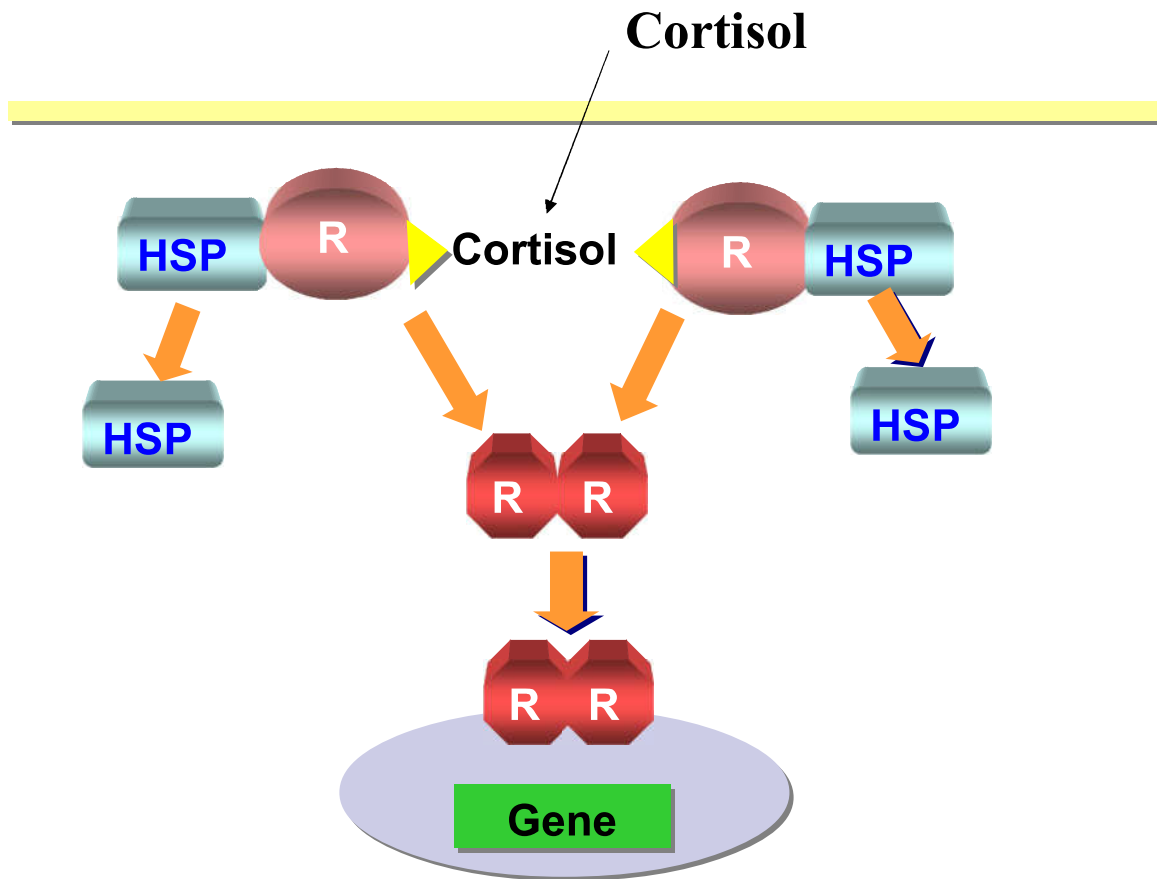
## 四、核受体及其信号转导途径

受体分布于胞浆或核内，本质上是配体调控的转录因子，在核内启动信号转导并影响基因转录，故统称为**核受体** (nuclear receptor)。

按核受体的结构与功能分为：

(一) 类固醇激素受体家族：包括糖皮质激素、盐皮质激素、性激素受体等。类固醇激素受体位于胞浆(除雌激素受体位于核内)，与热休克蛋白(HSP)结合存在，无活性。配体与受体的结合使受体与HSP解离而活化，形成二聚体后转入细胞核，与DNA上的激素反应元件(HRE)结合，增强或抑制靶基因转录。

# Nuclear receptor-mediated signal transduction pathway





(二) 甲状腺素受体家族：包括甲状腺素、维生素D和维甲酸受体等。此类受体位于核内，不与HSP结合，多以同源或异源二聚体的形式与DNA或其他蛋白质结合，配体入核与受体结合后，激活受体并经HRE调节基因转录。

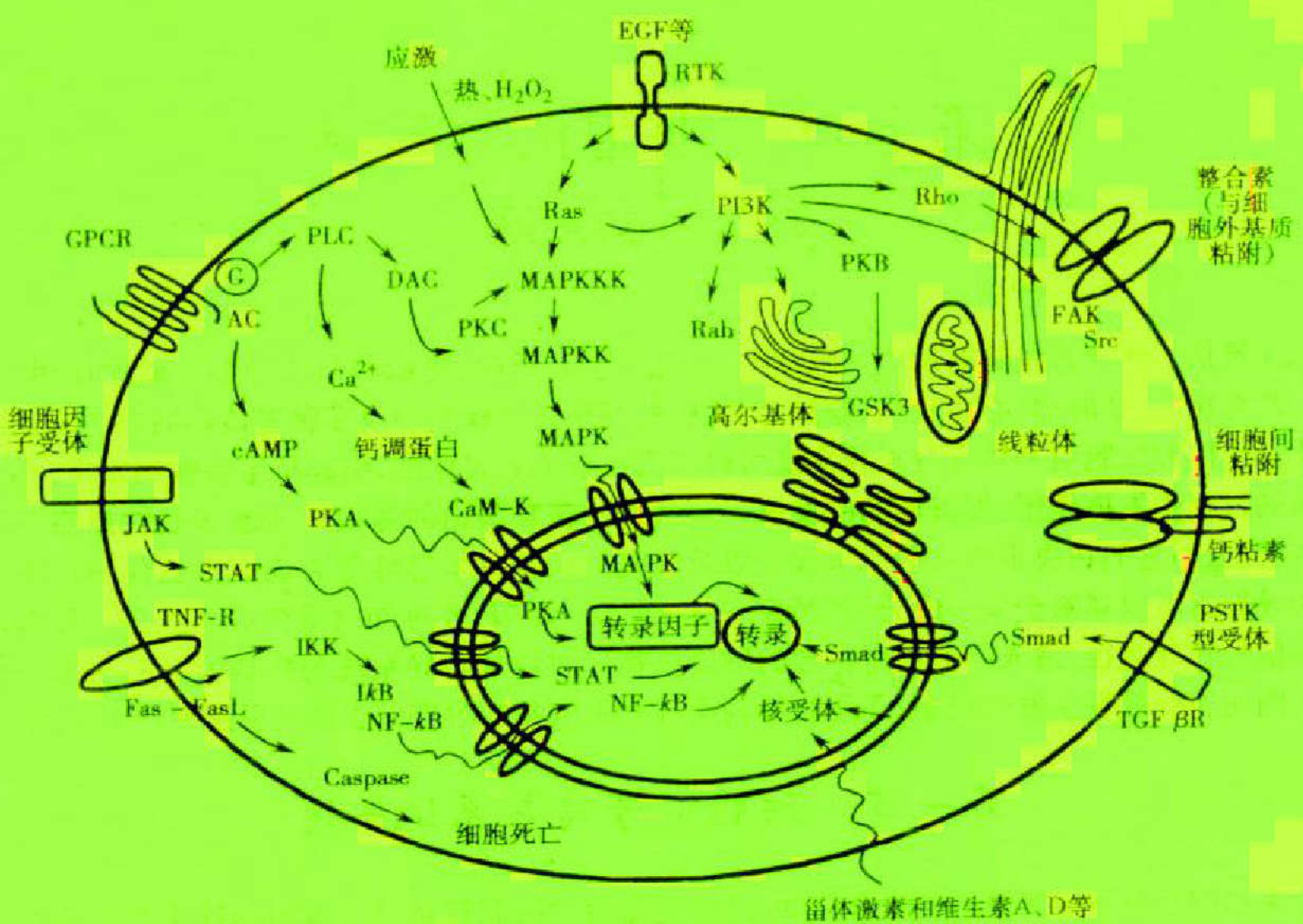


图 7-1 真核细胞信号转导的模式图

## 第二节 受体异常与疾病

细胞信号转导系统的某个环节障碍可引起疾病的发生；而某种疾病或病理过程可以继发细胞信号转导系统的改变，从而又促进疾病的进一步发展。

疾病时的细胞信号转导异常可涉及受体、胞内信号转导分子及转录因子等多个环节。

本节讨论受体异常与疾病。

因受体的数量、结构或功能改变，使之不能介导配体应有的效应所引起的疾病称为受体病或受体异常症。

受体异常可表现为受体下调或减敏，前者指受体数量减少，后者指受体对配体刺激的反应性减弱。受体异常亦可表现为受体上调或增敏，使靶细胞对配体的反应过度。受体异常可导致细胞信号转导障碍。

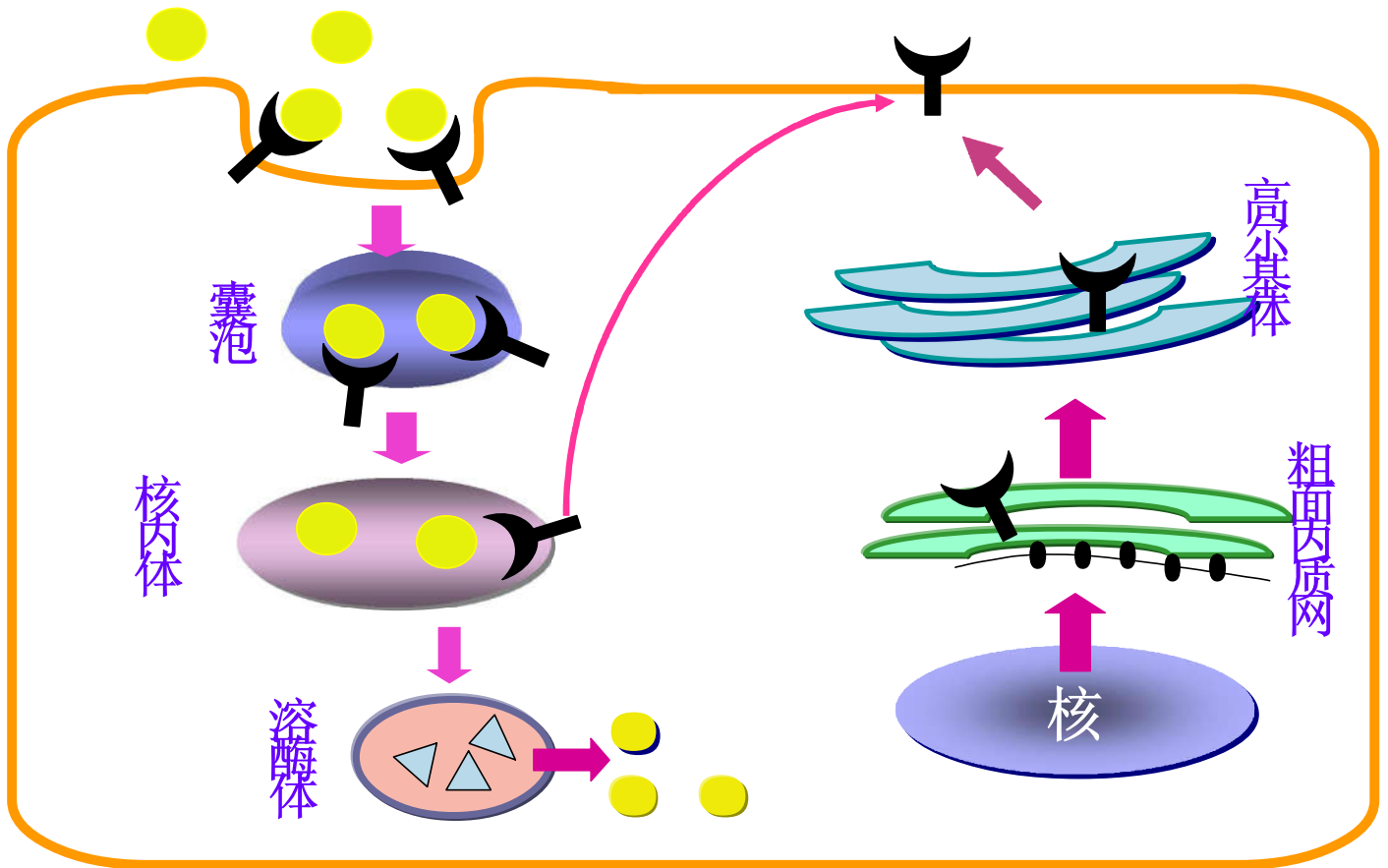
## 一、遗传性受体病

由于编码受体的基因突变使受体缺失、减少或结构异常所致的疾病称为遗传性受体病。

### (一) 家族性高胆固醇血症

**LDL**受体位于细胞膜表面，能和血浆中富含胆固醇的**LDL**颗粒特异地结合，并内吞入细胞，在溶酶体内降解并释出胆固醇，以满足细胞在生长、发育及合成某些生物活性物质时的需要，并可防止胆固醇堆积于血浆中。

# metabolism of LDL receptor



由于**LDL**受体基因突变使**LDL**受体  
质或量异常（受体合成障碍、受体转  
运障碍、受体与配体结合障碍、受体  
内吞缺陷）可导致**家族性高胆固醇血  
症(familial hypercholesterolaemia,  
FH)**，该病为常染色体显性遗传疾病，  
其特点是**LDL**受体活性低，血浆**LDL**水  
平高和早发的动脉粥样硬化。

## (二) 胰岛素受体 (IR) 病

人IR 为  $\alpha_2\beta_2$  四聚体。  $\alpha$  亚基位于细胞外，是识别和结合胰岛素的部位；  $\beta$  亚基横穿质膜，具有 **TPK活性区** 及 **自身磷酸化位点**。受体与胰岛素结合后，催化受体TPK的Tyr磷酸化而激活，启动级联反应。IR基因位于第19号染色体短臂远端。

胰岛素受体病临床表现为高胰岛素血症及高血糖症。 **IR异常类型有**：受体合成减少、 IR向细胞膜的插入过程障碍、受体与胰岛素结合的亲和力降低、受体的TPK活性降低、受体再利用障碍。



## 二、自身免疫性受体病

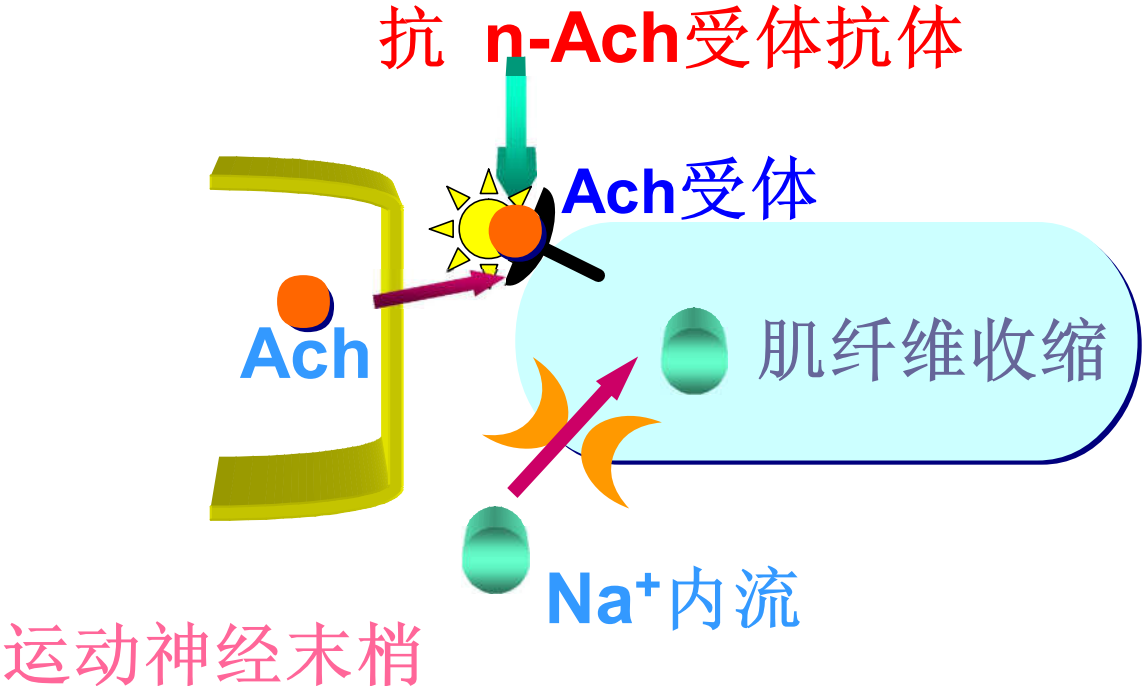
### (一) 重症肌无力

烟碱型乙酰胆碱受体 (**n-AchR**) 位于骨骼肌的运动终板，由**4**种亚基构成异五聚体 ( $\alpha_2\beta\gamma\delta$ )，亚基各自往返穿过细胞膜**5**次，共同构成离子通道，其配体结合点位于两个 $\alpha$ 亚基上。

当神经冲动到达神经-肌肉接头时神经末梢释放**Ach**，与肌细胞的**n-AchR**结合，使受体变构，离子通道开放，**Na<sup>+</sup>**内流，形成动作电位。然后**Ach**很快被胆碱酯酶分解，受体恢复原状，离子通道关闭。

重症肌无力的主要原因是 **n-AchR** 抗体的产生，其产生机制为：胸腺上皮和淋巴细胞内有 **n-AchR** 样物质，当这些细胞受损伤时，细胞产生 **抗 n-AchR** 的抗体，经血液循环，到达肌细胞的运动终板，与 **n-AchR** 结合，**干扰 Ach 与 n-AchR 结合**，使兴奋从神经到肌肉的传导障碍，影响了肌肉的正常收缩，患者出现肌无力和易疲劳的症状。

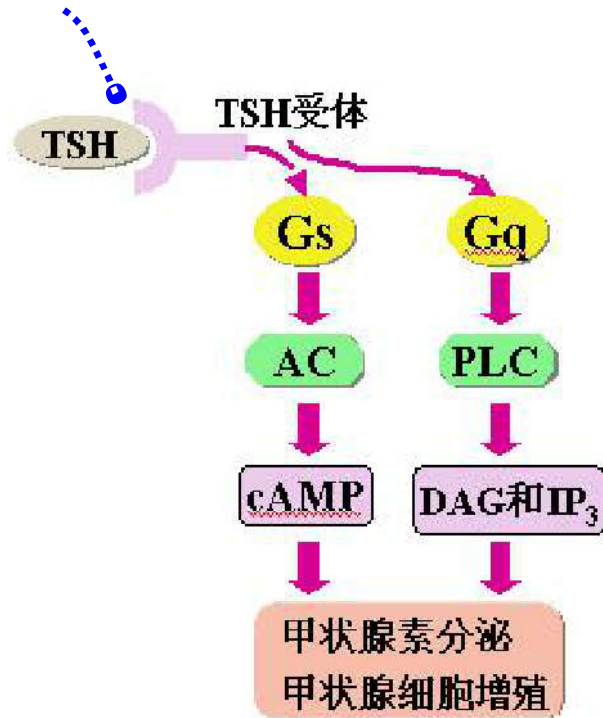
# myasthenia gravis mechanism



## (二) 自身免疫性甲状腺病

自身免疫性甲状腺病有**Graves病**(毒性甲状腺肿)及**桥本病**(慢性淋巴细胞性甲状腺炎)两种，前者表现为甲亢，后者表现为甲低，**90%**的**Graves病**和部分桥本病的发病与促甲状腺激素受体**(TSHR)**抗体的生成有关。这些抗体有：**甲状腺刺激抗体、甲状腺生长刺激免疫球蛋白和阻断型抗体**。一般而言，前两者引起**Graves病**，后者引起桥本病，但某些**Graves病**，有3种抗体并存现象。

# 刺激性抗体



- ❖ 刺激性抗体模拟**TSH** 的作用
- ❖ 促进甲状腺素分泌和甲状腺腺体生长
- ❖ 女性>男性
- ❖ 甲亢、甲状腺弥漫性肿大、突眼

# 桥本病 (Hashimoto's thyroiditis)

- ❖ 阻断性抗体与**TSH**受体结合
- ❖ 减弱或消除了**TSH**的作用
- ❖ 抑制甲状腺素分泌
- ❖ 甲状腺功能减退、黏液性水肿

## 三、继发性受体异常

### (一) 肥胖与糖尿病

已发现部分肥胖者出现高胰岛素血症及糖耐量异常，并伴有单核细胞及脂肪细胞表面的IR减少。其原因可能是患者摄入过多，使血糖浓度增高，进而引起血中胰岛素浓度升高，通过胰岛素对IR的反向调节使IR减少。受体减少导致靶细胞对胰岛素的敏感性降低，反过来使血糖及胰岛素水平进一步升高。节制饮食可阻断这一恶性循环，使胰岛素及受体水平趋向正常。

## (二) 心力衰竭

当各种原因引起心衰时，交感神经活动加强，血浆NE浓度↑，可使心肌细胞上的 $\beta_1$ 受体减少( $\beta$ -激动剂对受体的反向调节)。在二尖瓣病、法乐氏四联症及缺血性心肌病末期，心脏 $\beta_1$ 及 $\beta_2$ 受体均减少，加快心衰的发展。



- 给心衰患者长期用小剂量的选择性  $\beta_1$  受体阻滞剂可使心肌细胞上的  $\beta_1$  受体增加，从而改善心肌的收缩力。而非选择性  $\beta$  受体阻滞剂则可增加  $\beta_1$  及  $\beta_2$  受体的数目。

# 思考题

- 举例说明细胞信号转导异常与疾病发生、发展的关系。