



第七章 细胞信号转导与疾病

Cellular Signal Transduction and Disease

病理生理学教研室
周艳芳

诺贝尔生理医学奖得主



阿尔维德-卡尔森
2000年

人脑细胞间的信号传递



布洛伯尔
1999年

蛋白质运输的信号理论与分子机理

诺贝尔生理医学奖得主



罗伯·佛契哥特
1998年

一氧化氮信号分子

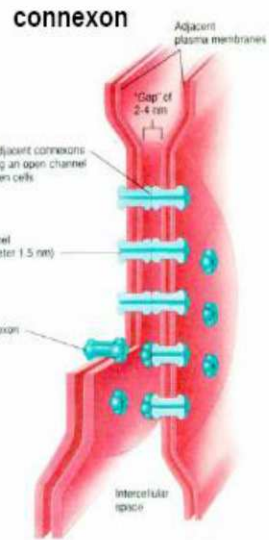
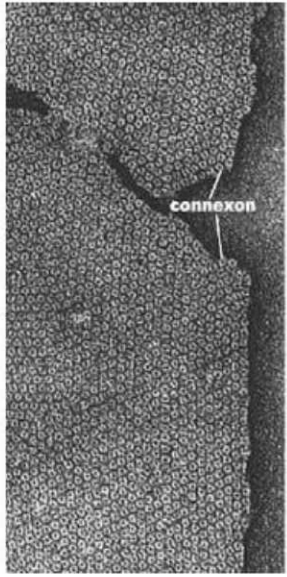


吉尔曼
1994年

G蛋白质

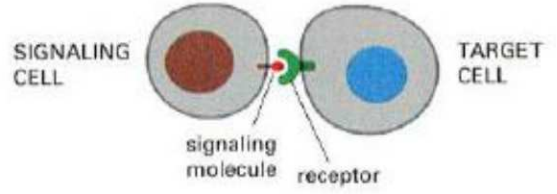
细胞信号转导异常与疾病 (cellular signal transduction, CST)

- CST系统概述
- 膜受体介导的CST通路
- CST系统的调节
- CST异常与疾病



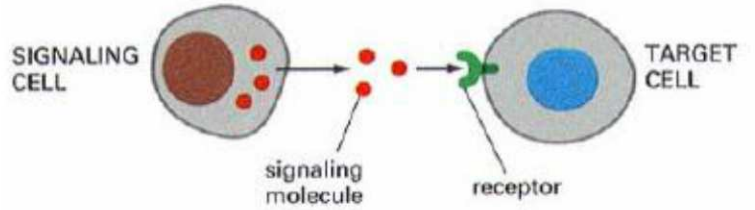
间隙连接

SIGNALING BY PLASMA-MEMBRANE-BOUND MOLECULES



直接接触

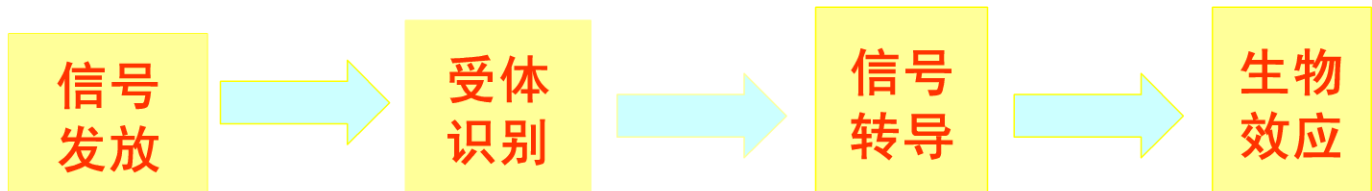
SIGNALING BY SECRETED MOLECULES



间接接触

➤ 细胞信号转导 (cellular signal transduction)

细胞通过位于胞膜或胞内的受体感受胞外信息分子的刺激，经复杂的细胞内信号转导系统的转换来影响细胞的生物学功能，这一过程称为细胞信号转导。



信号
发放

受体
识别

信号
转导

生物
效应

➤ 细胞外信号分子（第一信使）：

化学信号：激素 神经递质 细胞因子 药物 水溶性信号分子 活性氧

物理信号：脂溶性信号分子 冷 电 紫外线 容量 渗透压

EXTRACELLULAR FLUID

CYTOPLASM

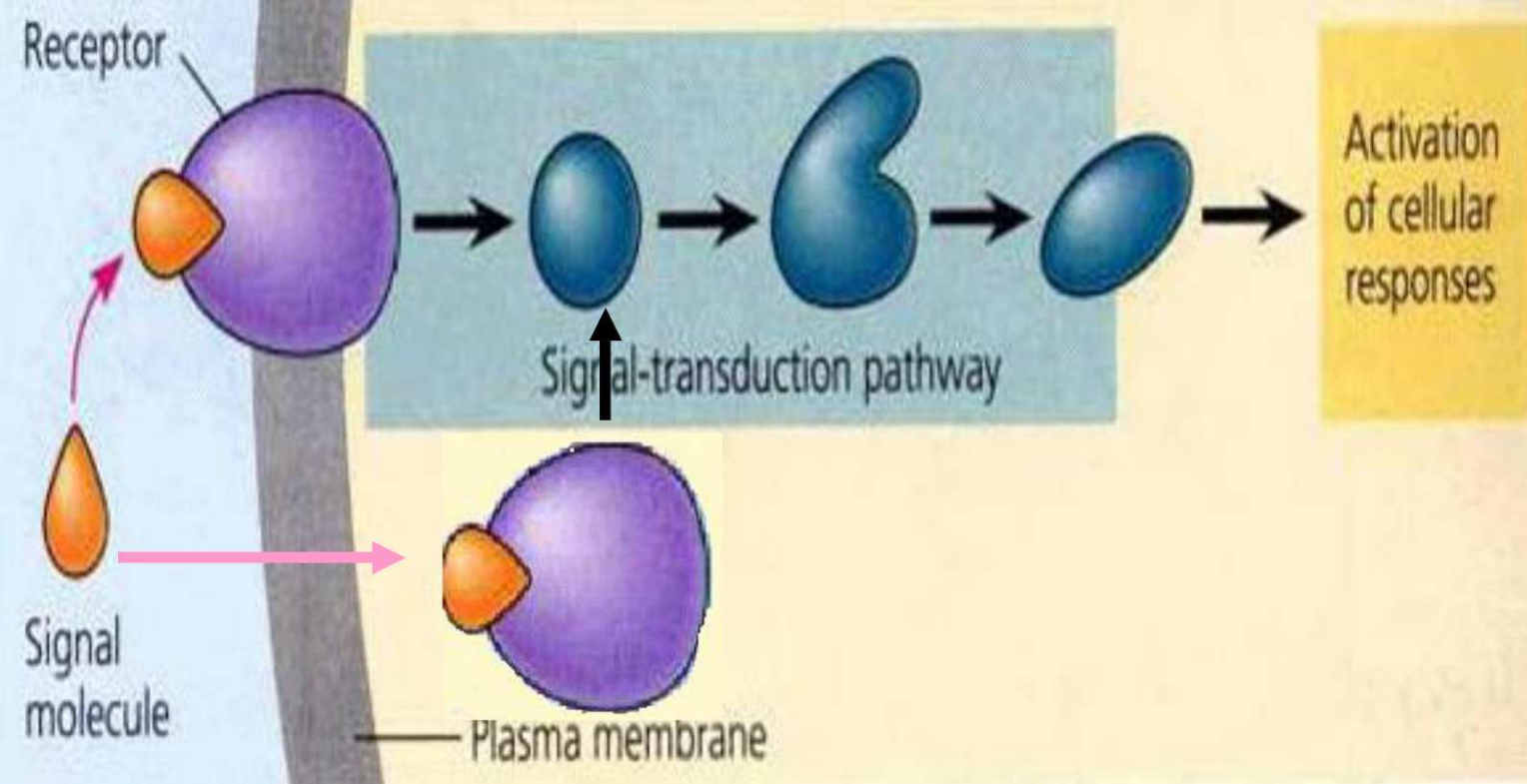
受体识别



信号转导

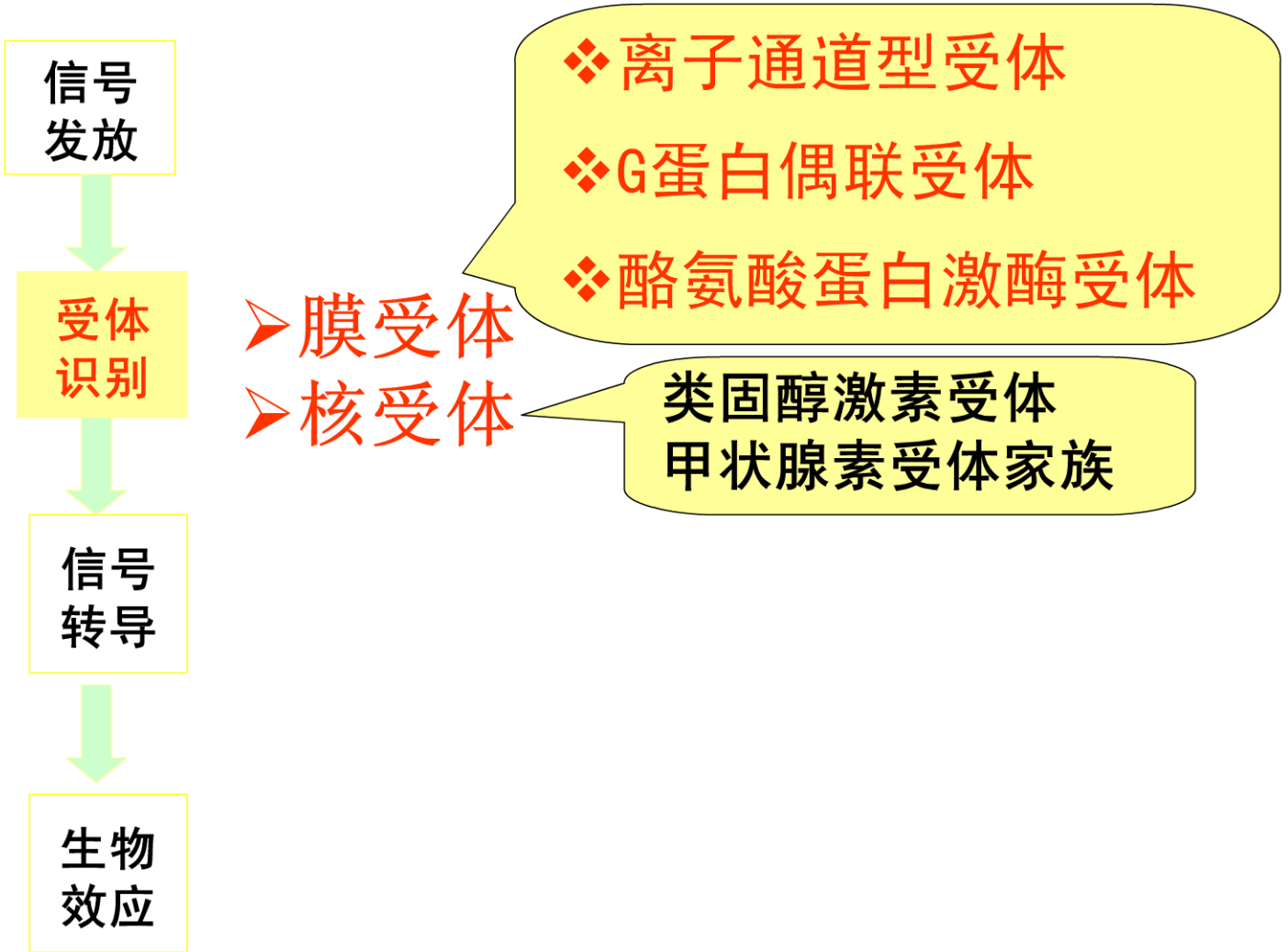


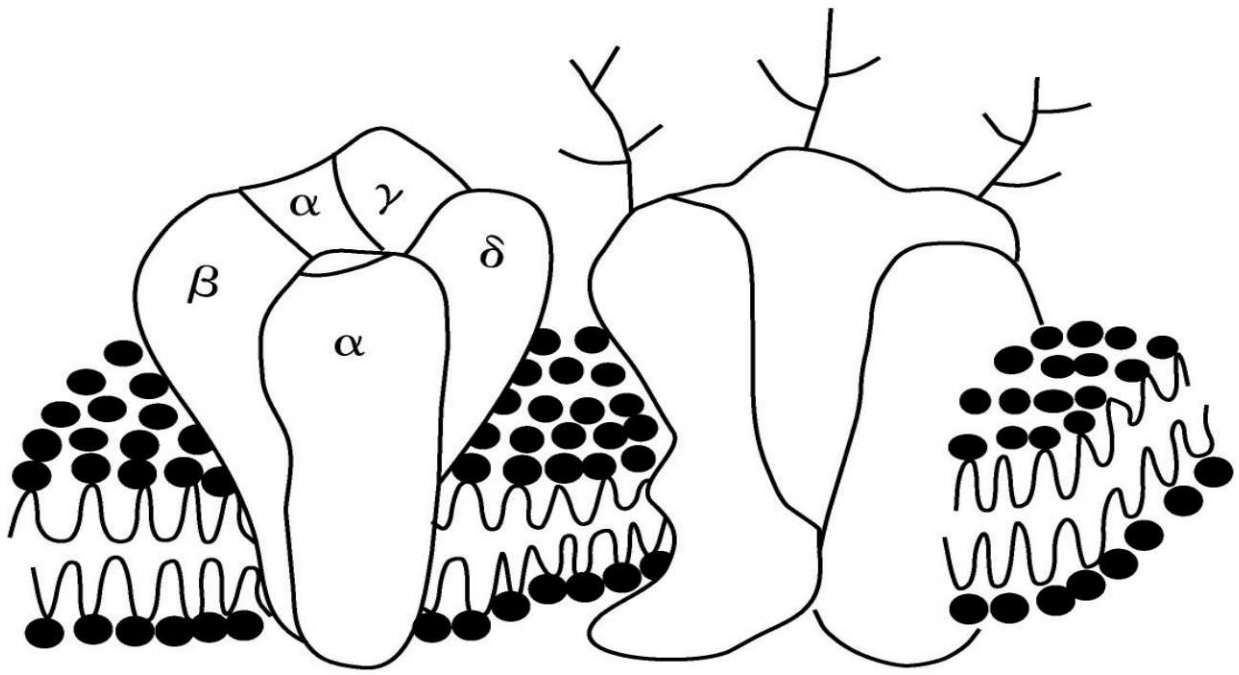
生物效应



➤ **跨膜信号转导 (transmembrane signal transduction)**

不能穿过细胞膜的信息分子必须与膜受体结合才能进一步激活细胞内的信息分子，经过信号转导的级联反应将细胞外的信息传递至胞浆或核内，进而调节靶细胞的功能，这一过程称为跨膜信号转导。





细胞表面受体1：离子通道型受体

信号
发放



受体
识别



信号
转导



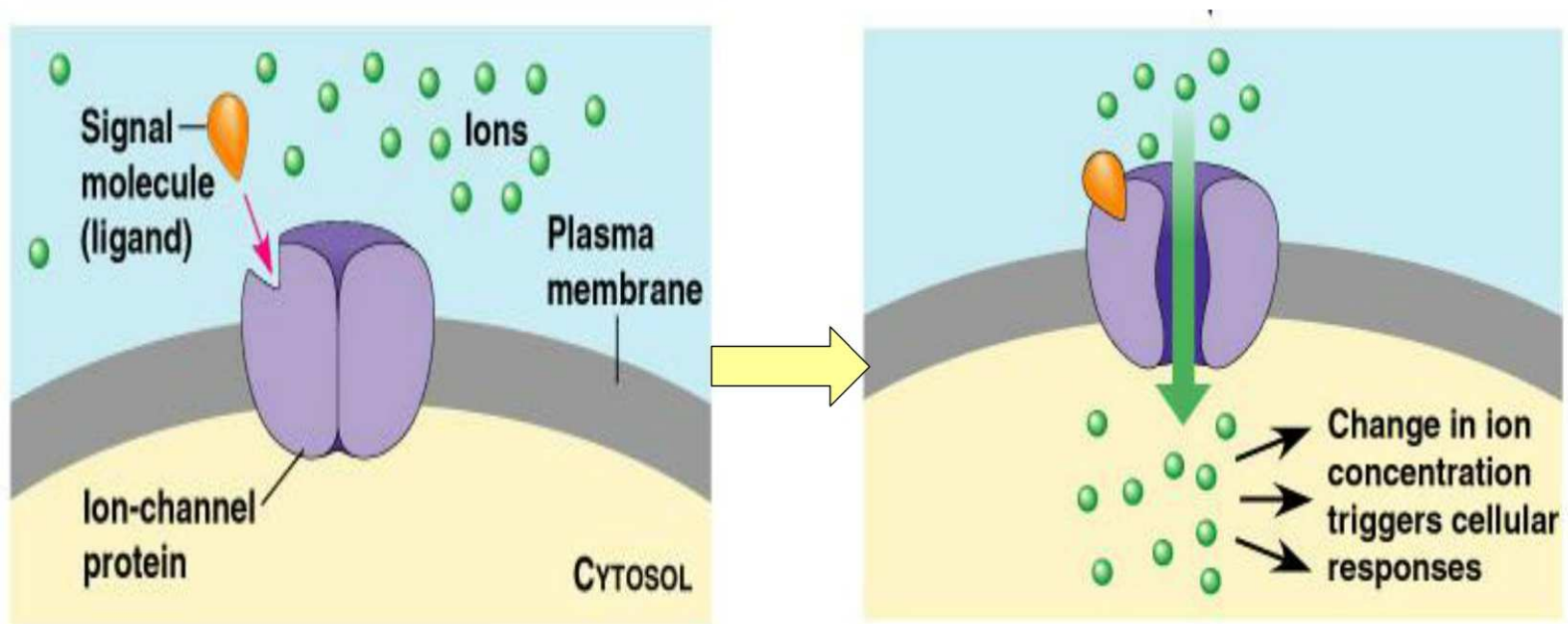
生物
效应

转导蛋白活性调节

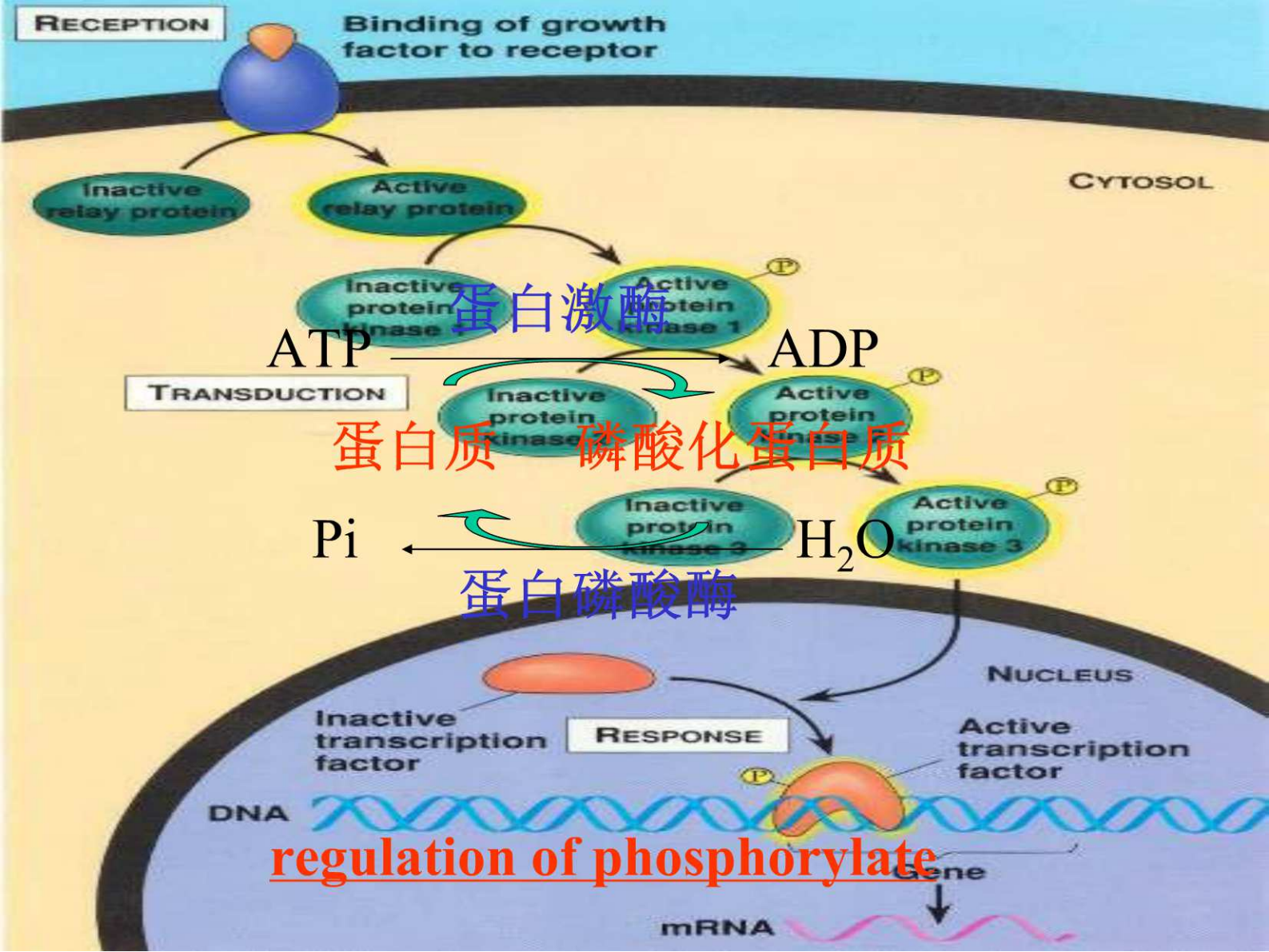
○配体调节

○G蛋白调节

○可逆磷酸化调节

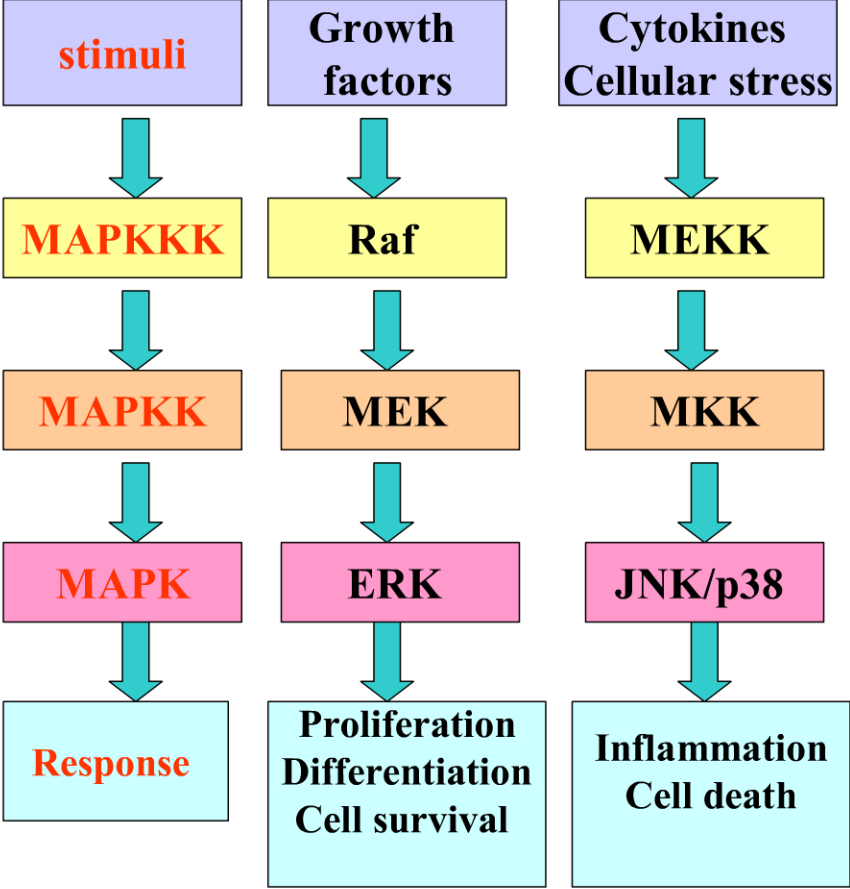


转导蛋白活性调节1 配体调节



eg) MAPK family

Mitogen activated protein kinase



信号
发放



受体
识别



信号
转导



生物
效应

➤ 效应蛋白

酶

离子通道

转录因子

运输蛋白

骨架蛋白

细胞信号转导异常与疾病 (cellular signal transduction, CST)

□ CST系统概述

□ 膜受体介导的CST通路

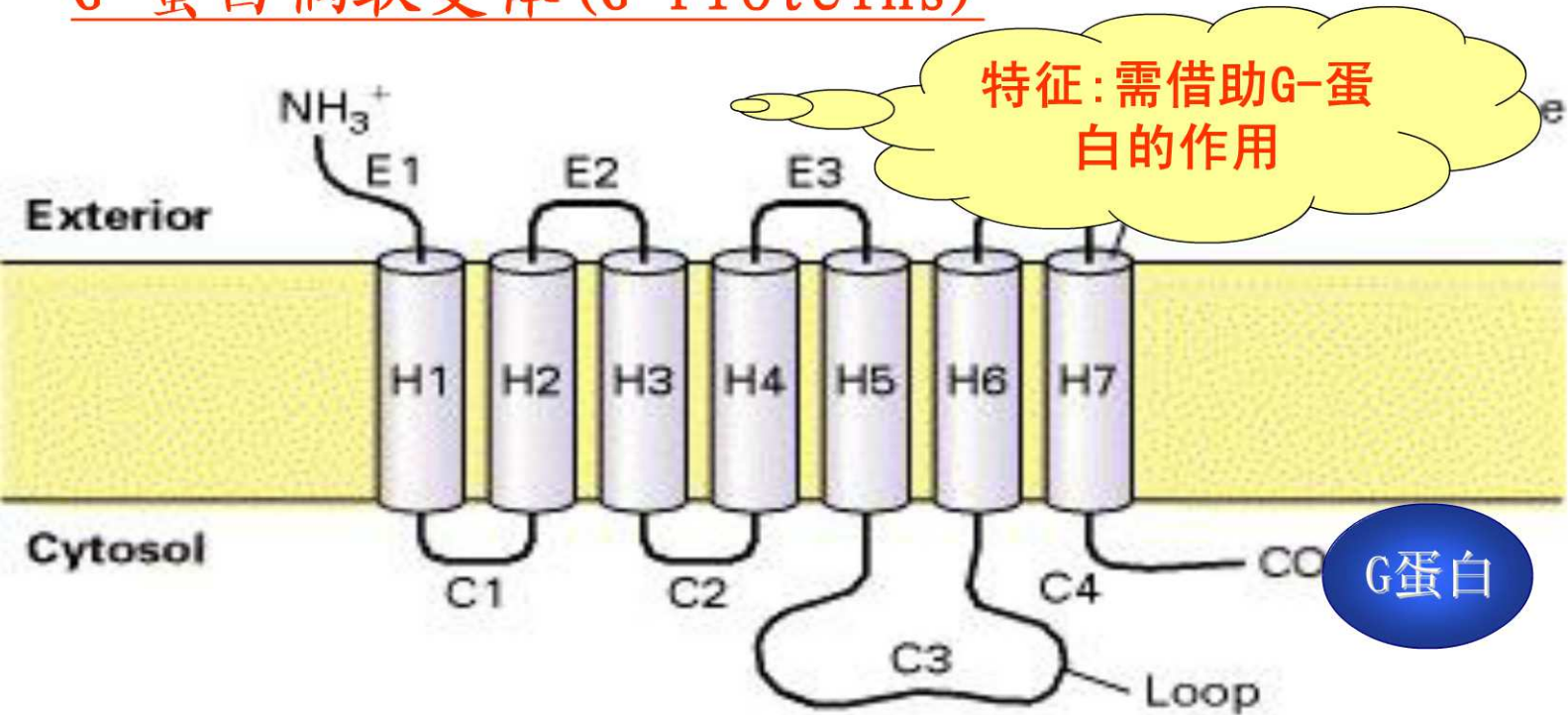
□ CST系统的调节

□ CST异常与疾病

□膜受体介导的信号转导通路

- ❖ *G蛋白偶联受体介导的信号途径*
- ❖ *酪氨酸蛋白激酶介导的信号途径*
- ❖ *PSTK/TGF β 受体超家族介导的信号途径*
- ❖ *TNF受体家族介导的信号途径*
- ❖ *离子通道受体介导的信号途径*
- ❖ *细胞黏附分子受体介导的信号途径*
- ❖ *模式识别受体介导的信号途径*

G-蛋白偶联受体 (G-Proteins)



- 肽链，七个螺旋反复穿过细胞膜
- 氨基酸组成不同导致配体特异性
- 细胞内部有G-蛋白结合点

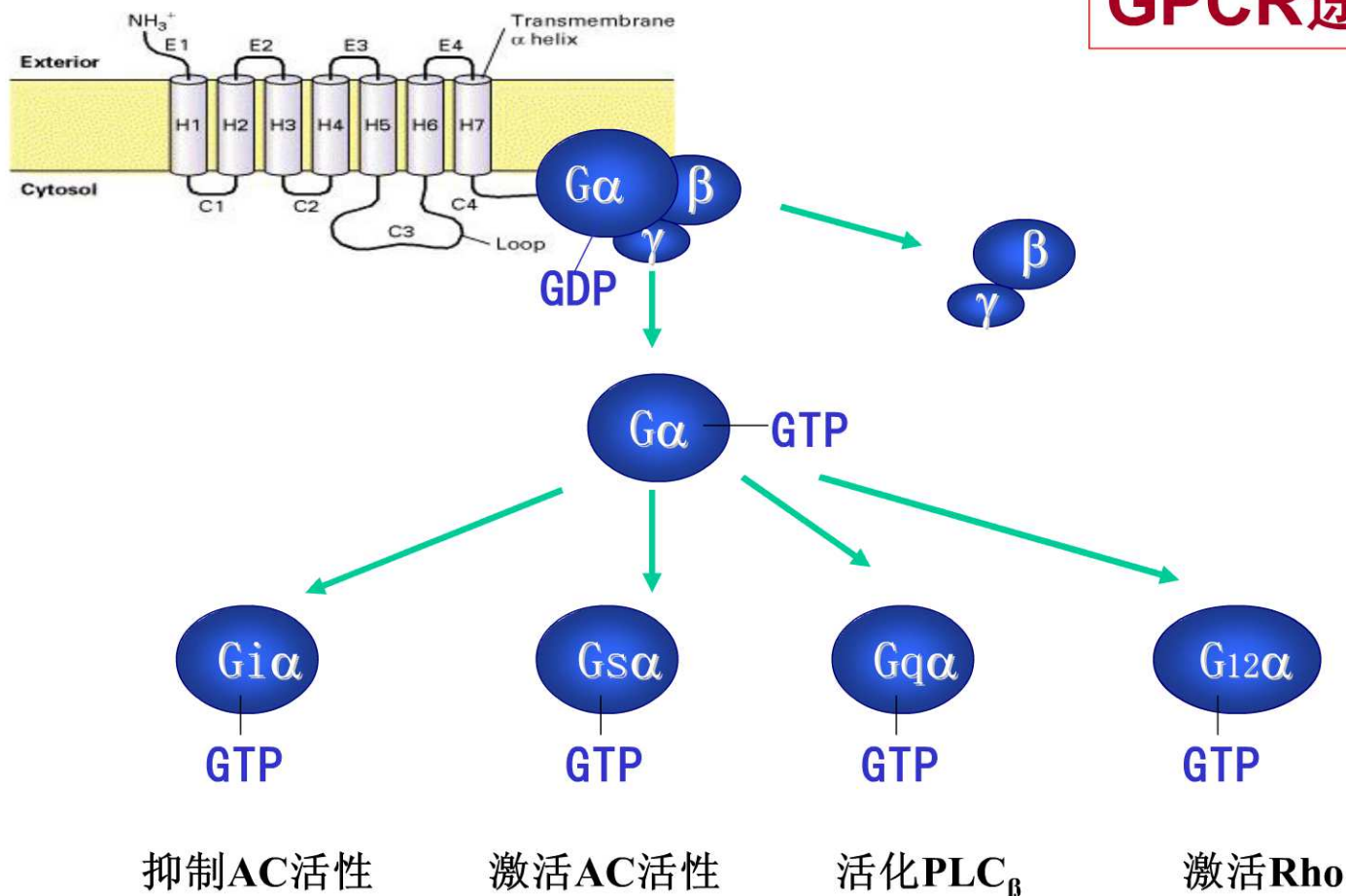
G-蛋白 (G-Proteins)

定义 能与鸟嘌呤核苷酸可逆性结合的蛋白质家族

组成 由 α 、 β 、 γ 亚单位组成的异三聚体



GPCR途径



G蛋白

G-蛋白 (G-Proteins)

定义 能与鸟嘌呤核苷酸可逆性结合的蛋白质家族

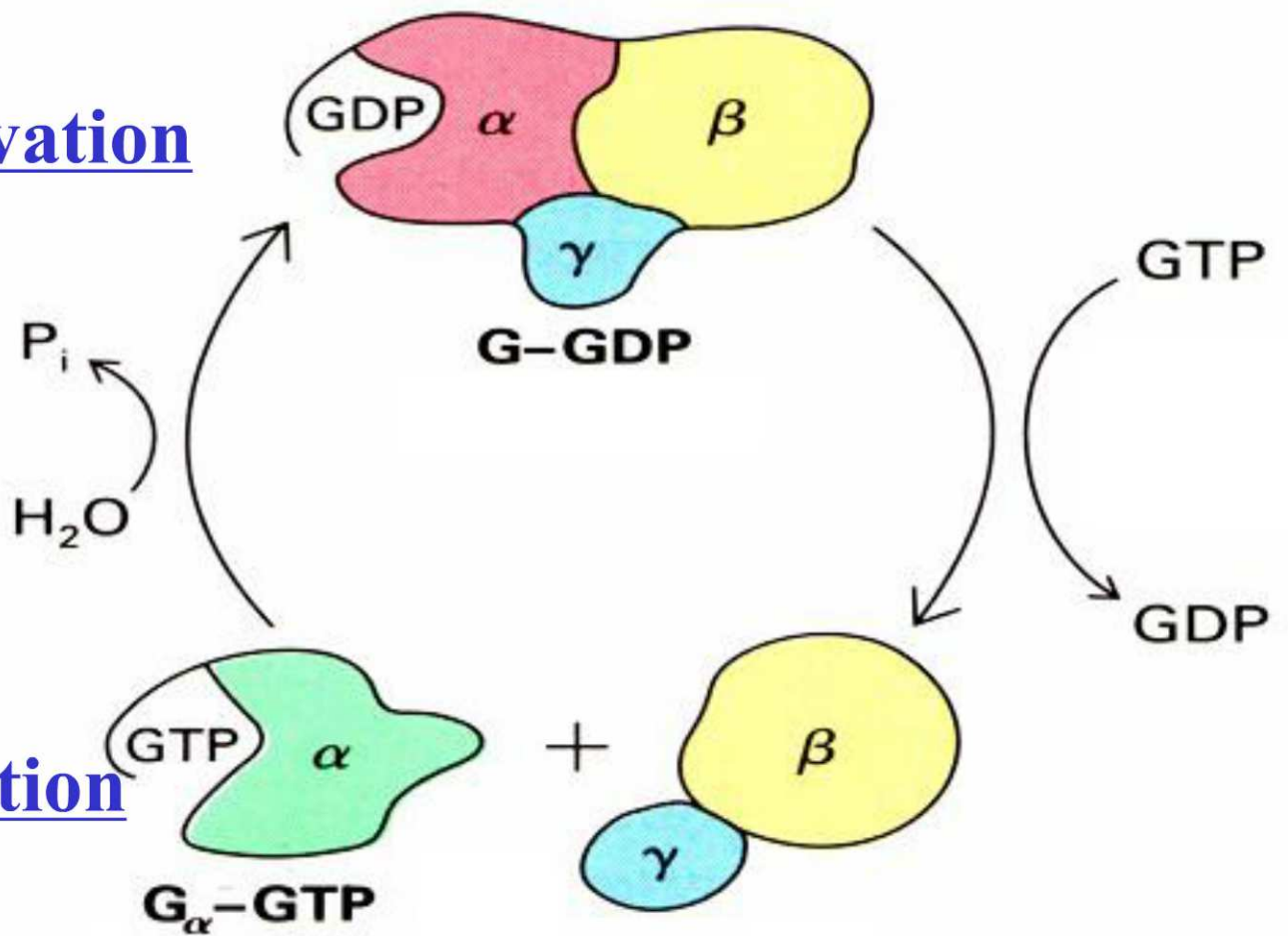
组成 由 α 、 β 、 γ 亚单位组成的异三聚体

构型 非活化型: α β γ 三聚体并与GDP结合

活化型: α 亚基与GTP结合

功能 在膜受体与效应器之间的信号传导中起中介作用

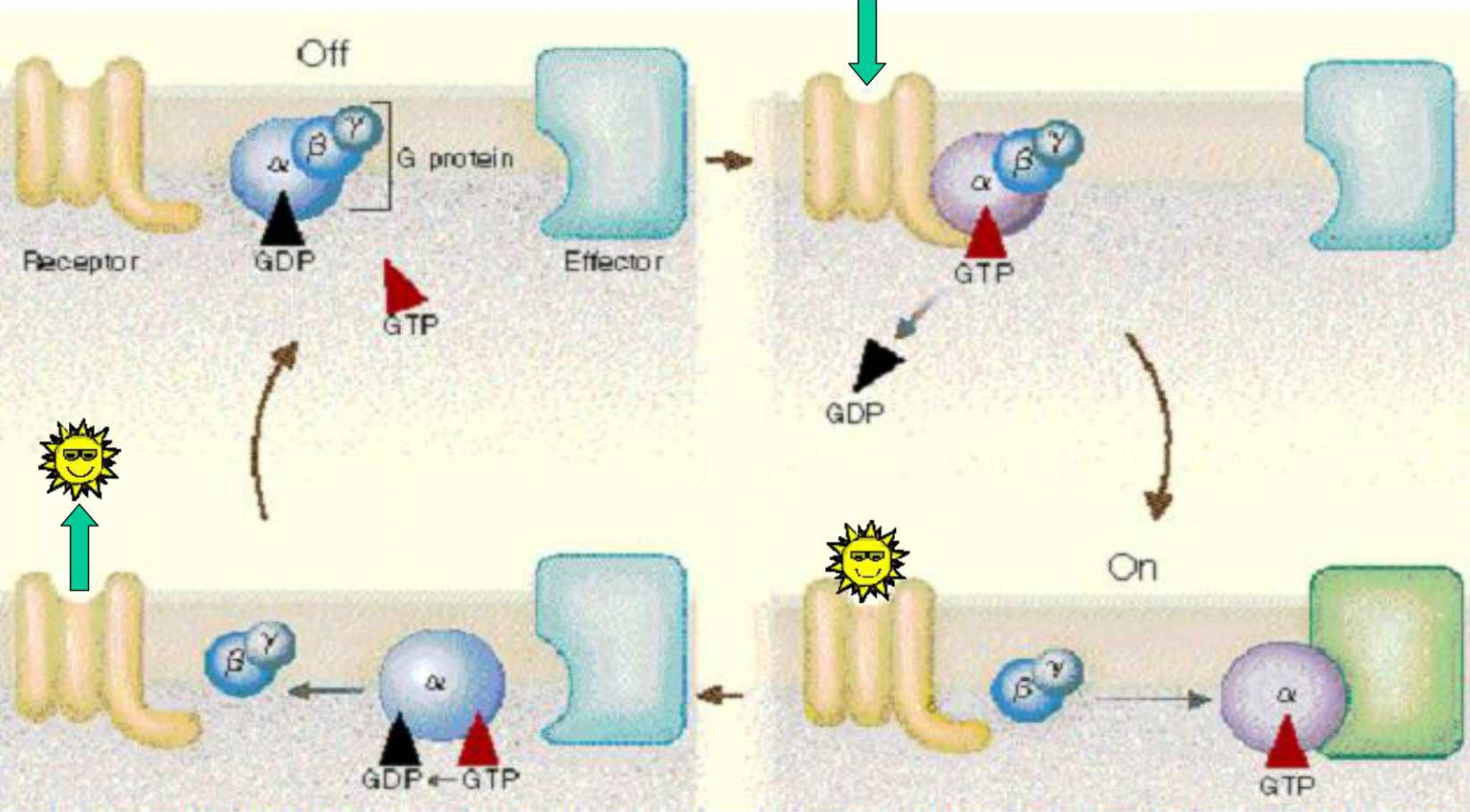
inactivation



activation

Regulation of G-Protein

•G蛋白循环



□ G蛋白偶联受体介导的信号途径

❖ G_{α_s} -AC-CAMP-PKA通路

❖ G_{α_i} 介导的信号通路

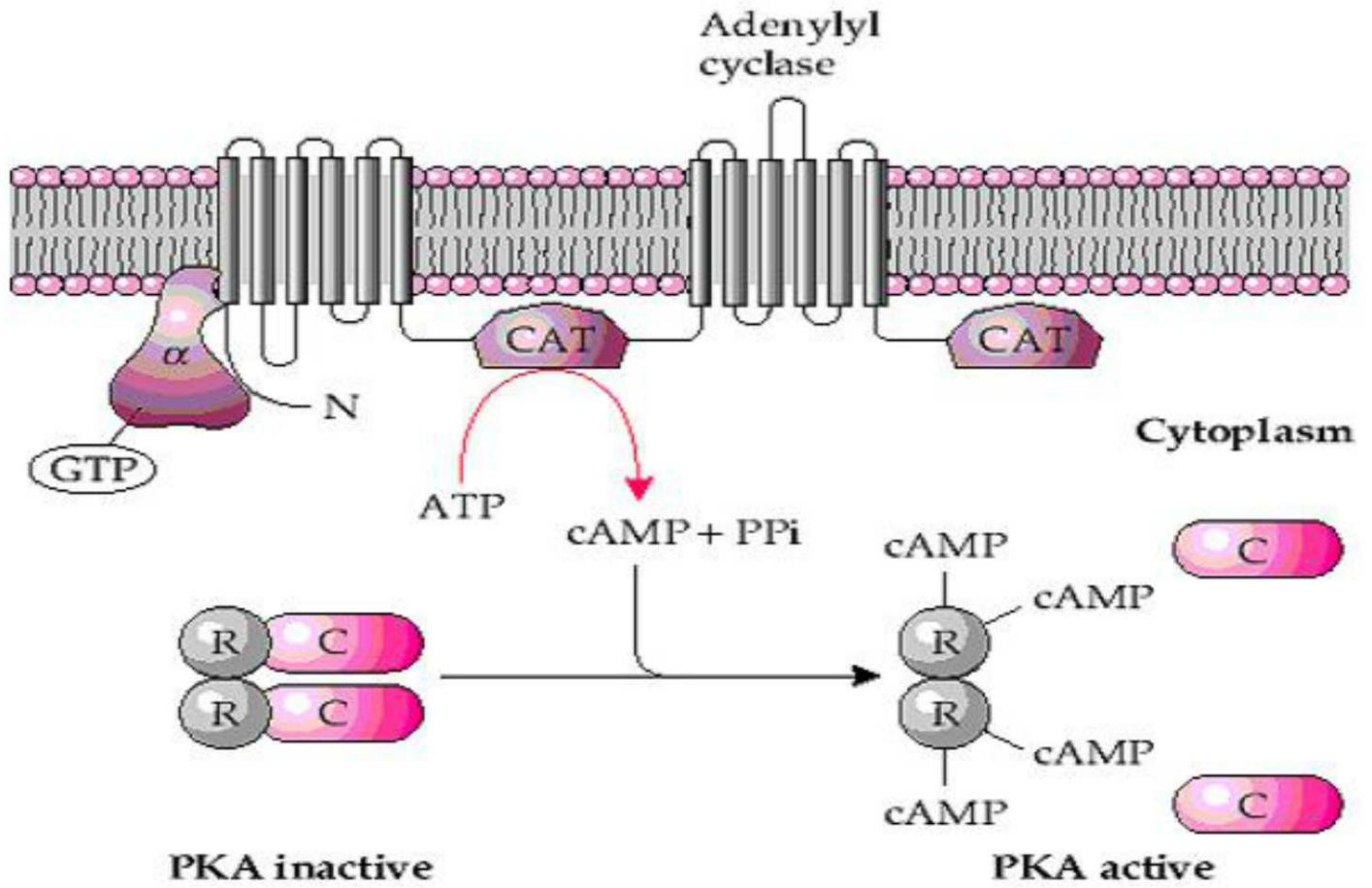
❖ G_{α_q} 介导的信号通路

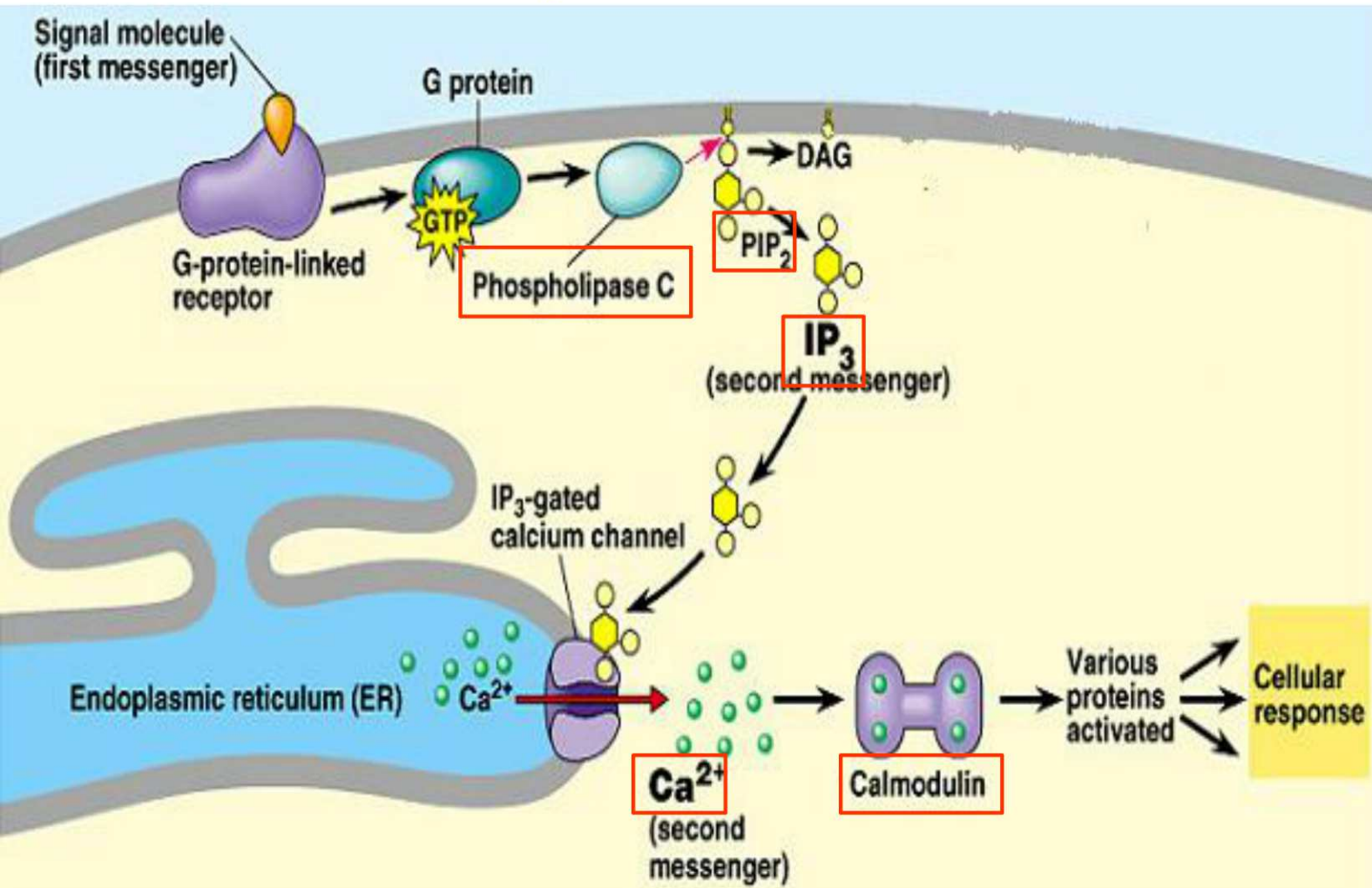
❖ $G_{\alpha_{12/13}}$ 介导的信号通路

❖ $G_{\beta\gamma}$ 激活的PI3K-PKB/AKT通路

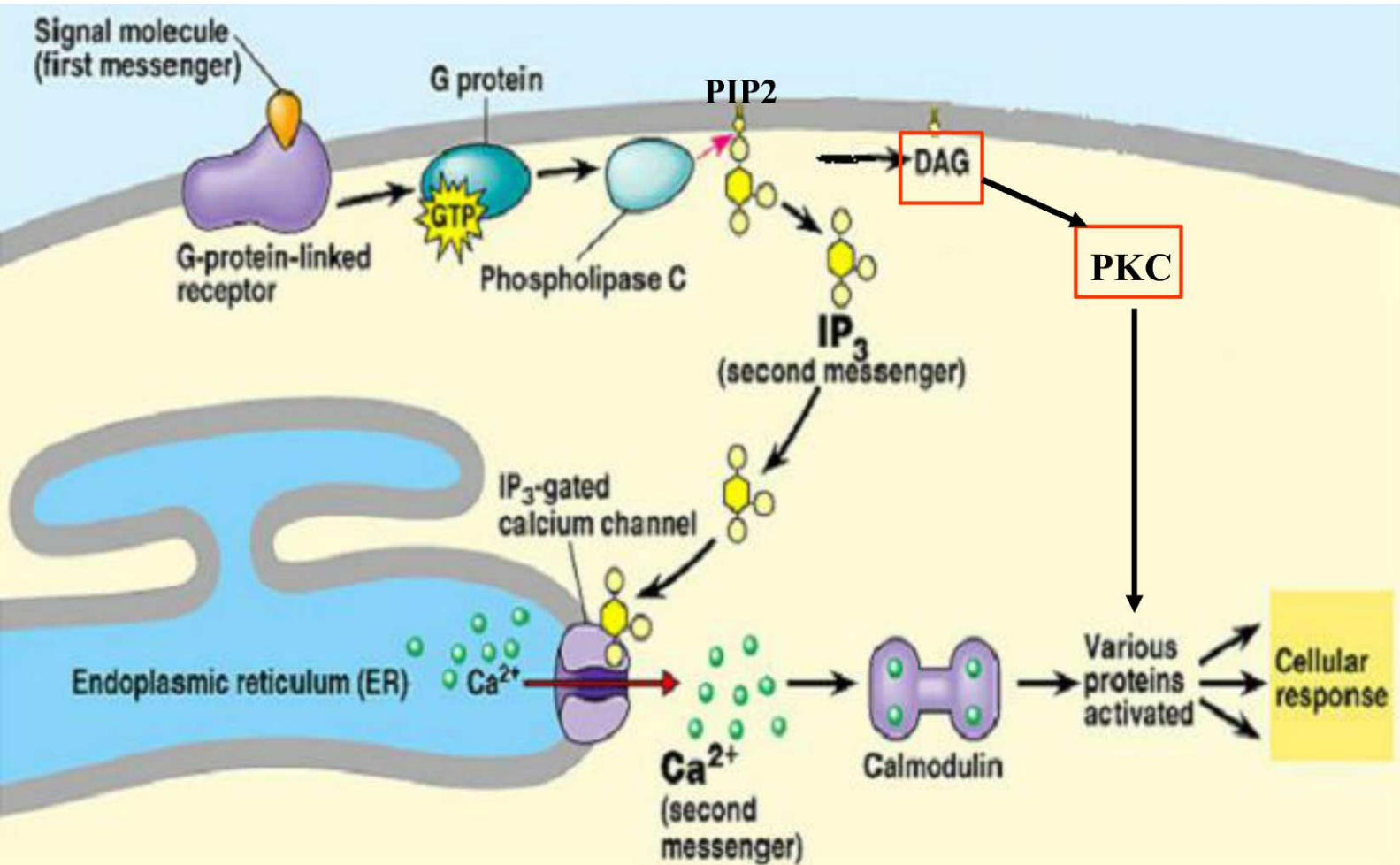
❖ MAPK信号转导通路

(一) $G_{\alpha S}$ -AC-CAMP-PKA通路



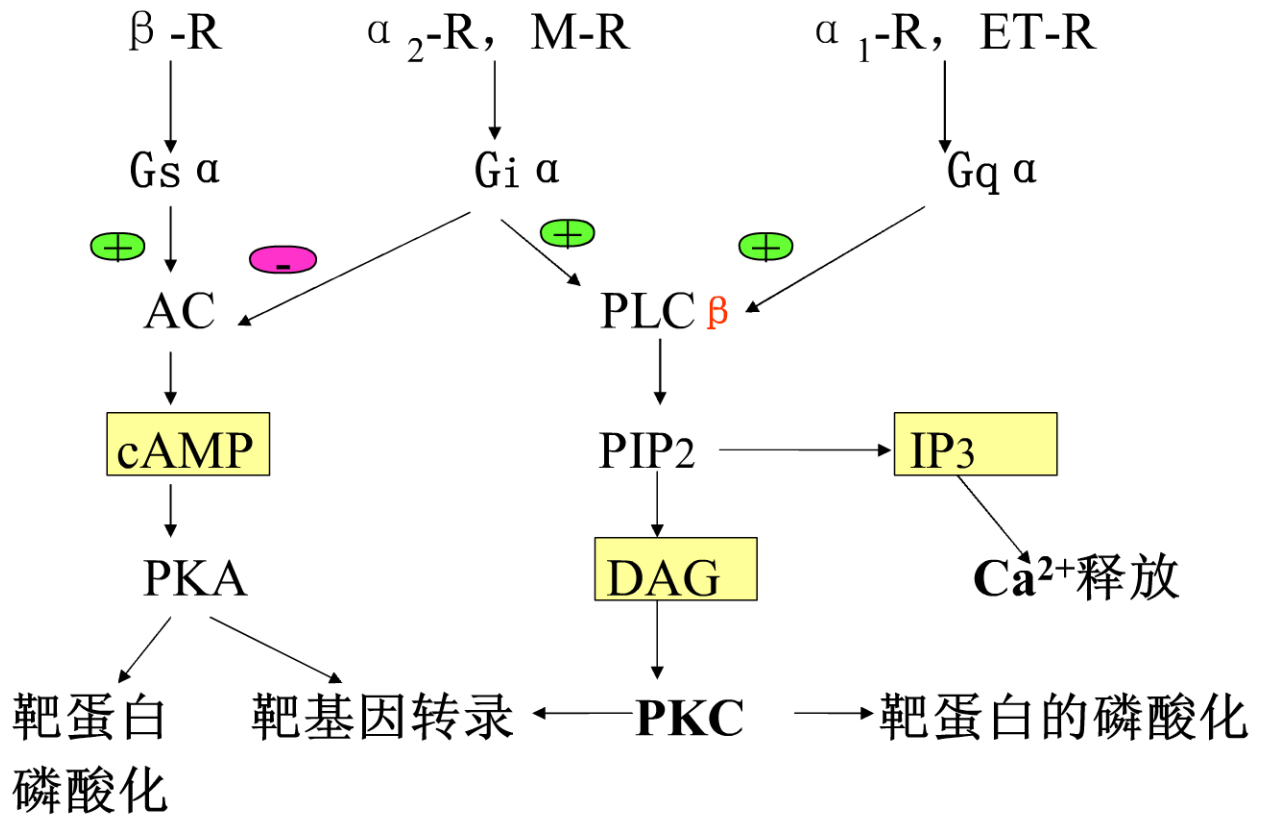
(二) $G_{\alpha q}$ 介导的信号通路

(二) G_{α_q} 介导的信号通路



总结

GPCR介导的细胞信号转导途径



□膜受体介导的信号转导通路

❖ *GPCR*介导的信号途径

❖ 酪氨酸蛋白激酶介导的信号途径

(一) 酪氨酸蛋白激酶受体途径

(tyrosine protein kinase receptor passway, TPKR)

1. Ras-MAPK途径

2. 经磷脂酶C γ 激活蛋白激酶C途径

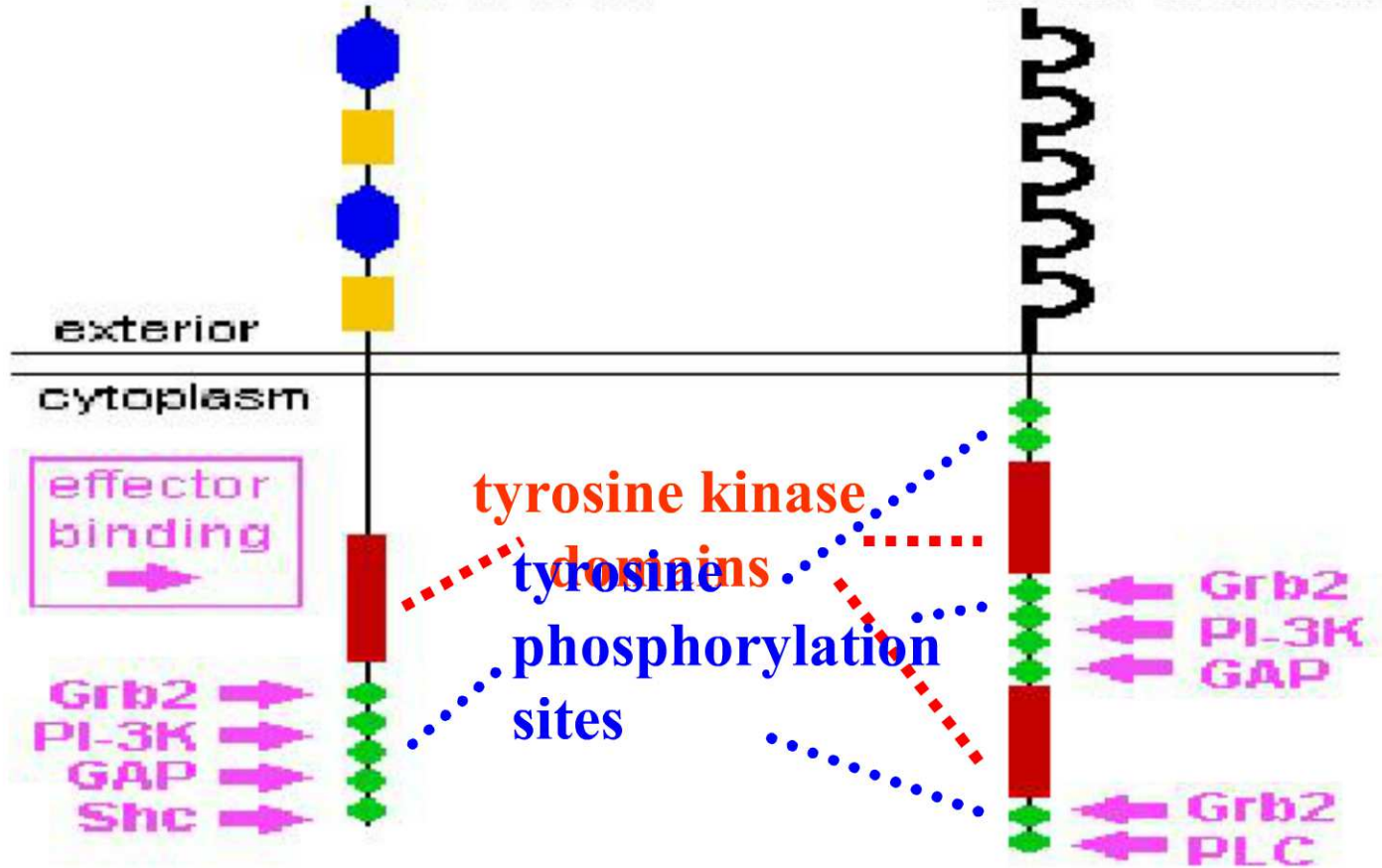
3. 磷脂酰肌醇-3激酶途径

(二) 非酪氨酸蛋白激酶受体途径

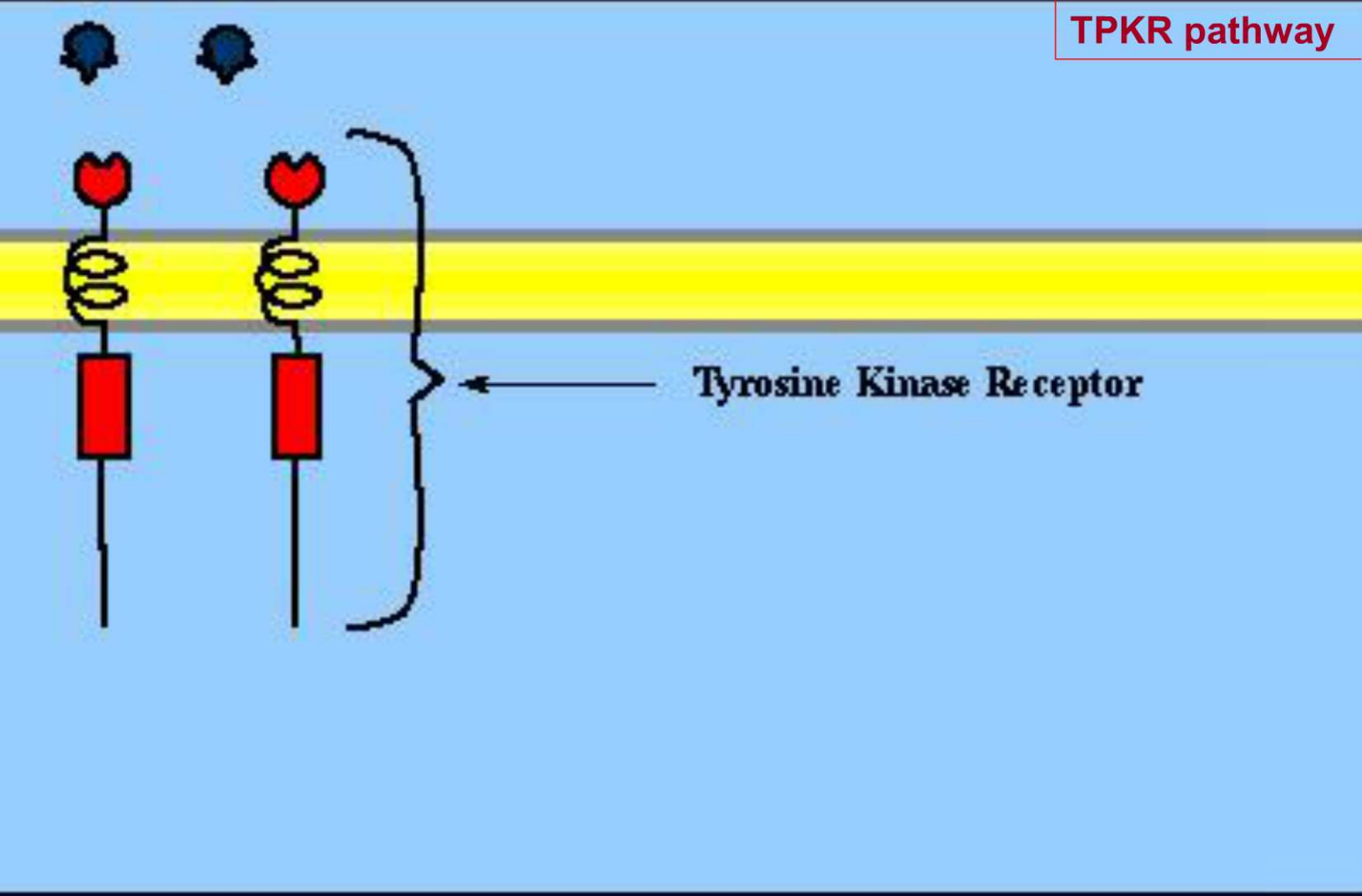
(non tyrosine protein kinase receptor passway)

EGFR

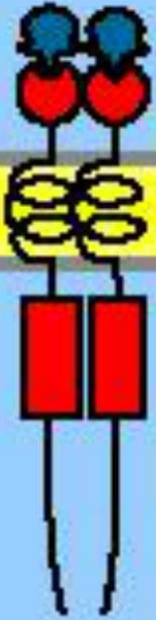
PDGFR



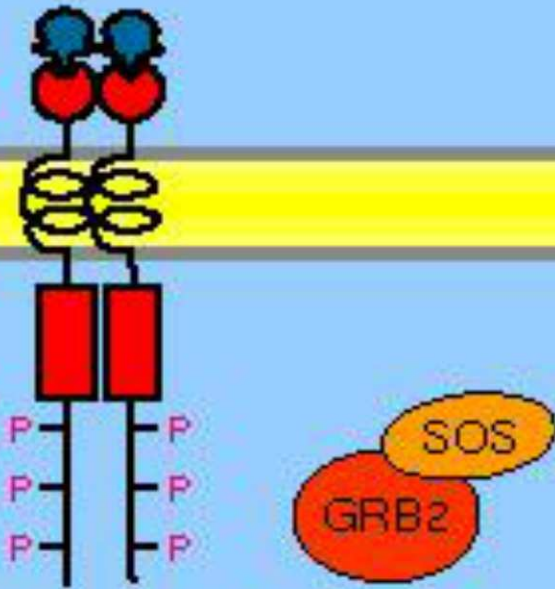
酪氨酸蛋白激酶受体



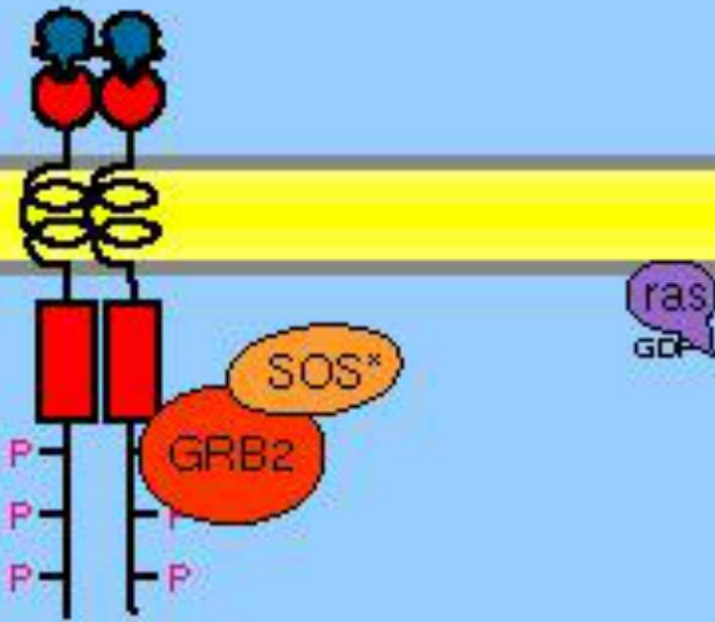
1. Tyrosine kinase receptors are a family of receptors with a similar structure



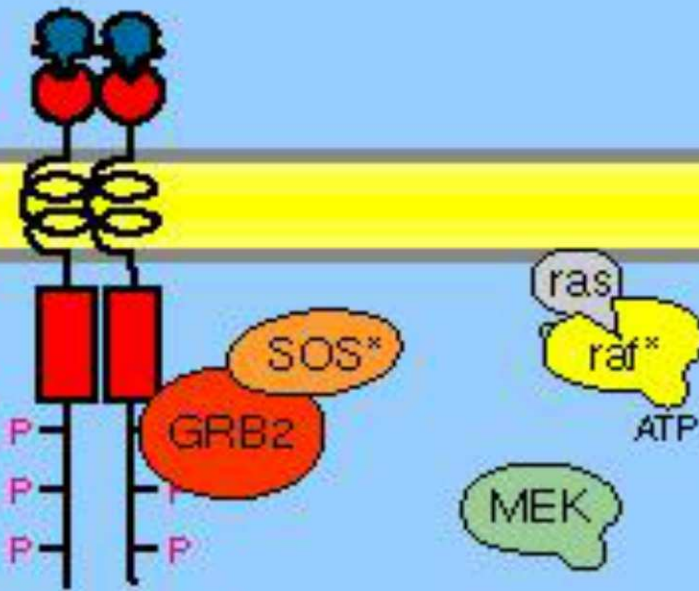
2. When the receptors aggregate, the C terminal tyrosine residues is phosphorylated.



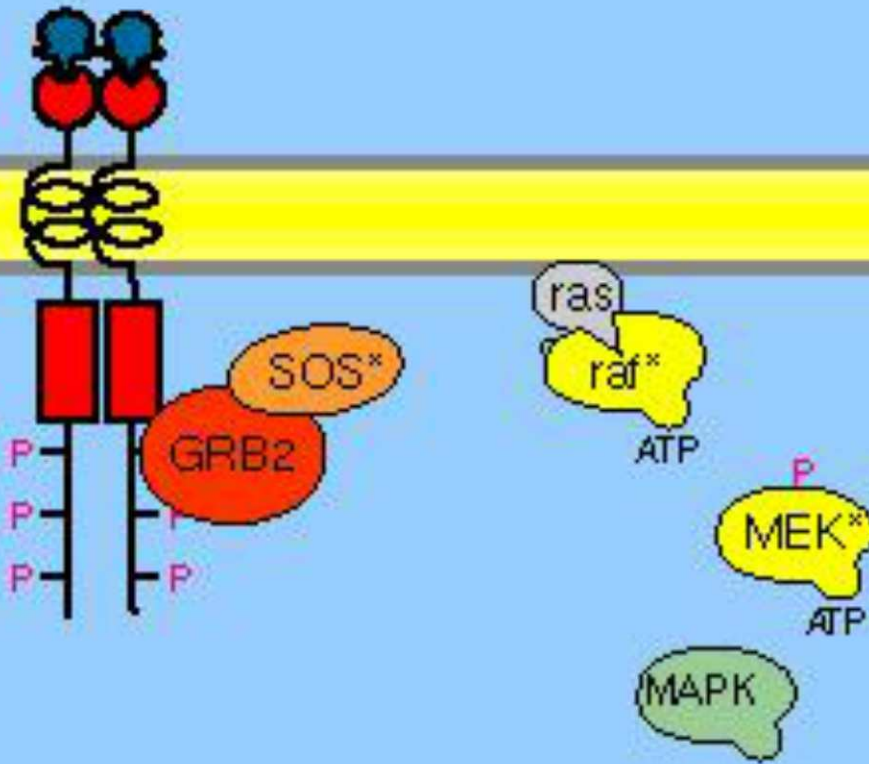
3. This phosphorylation produces binding sites for proteins with SH2 domains. GRB2 is one of these proteins. This causes the activation of SOS.



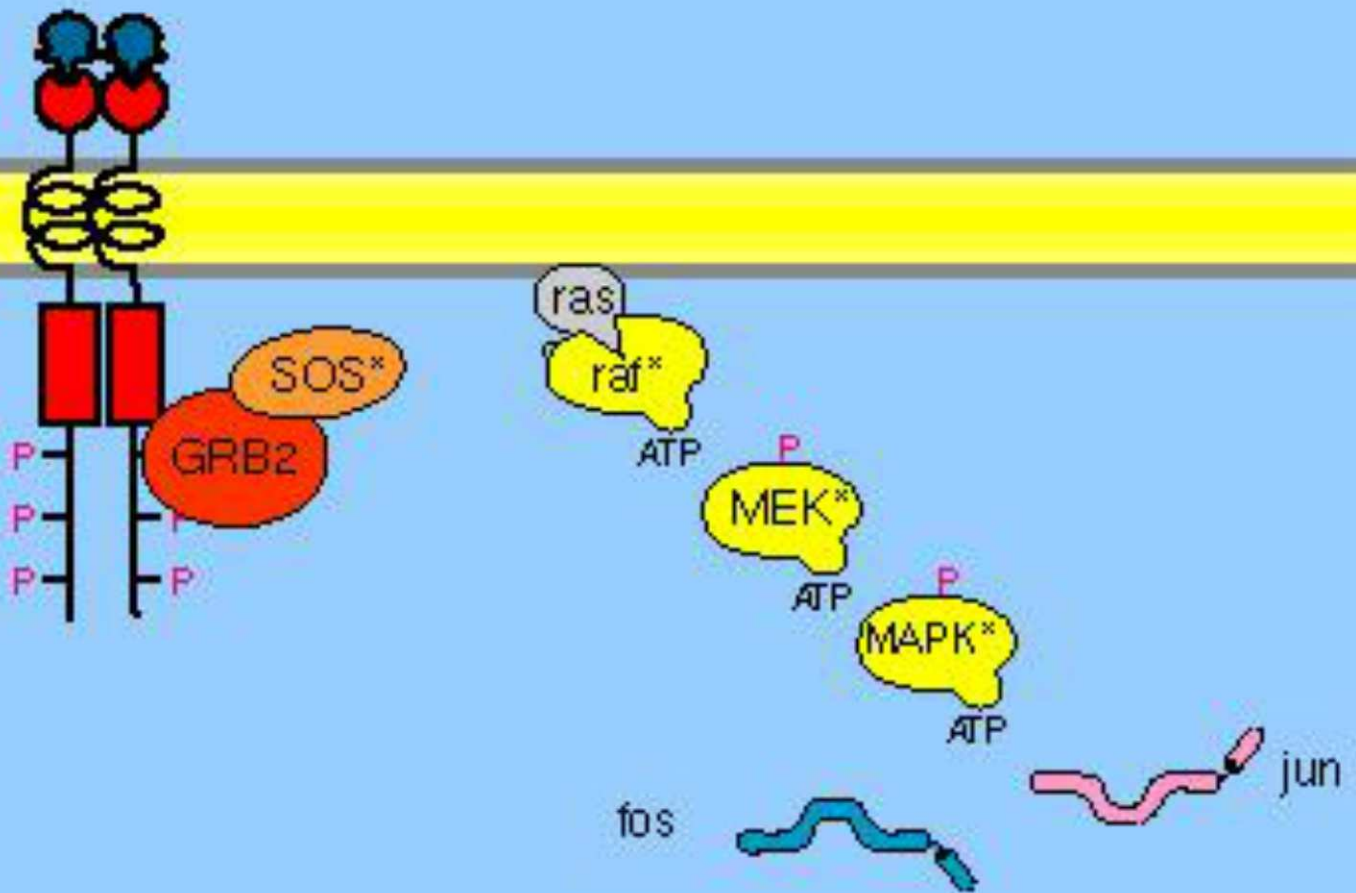
4. SOS is a guanyl nucleotide-release protein (GNRP). When ras has GTP bound to it, it becomes active.



5. Activated ras causes the activation of a cellular kinase called raf-1. Raf-1 kinase then phosphorylates another cellular kinase called MEK. This cause the activation of MEK.



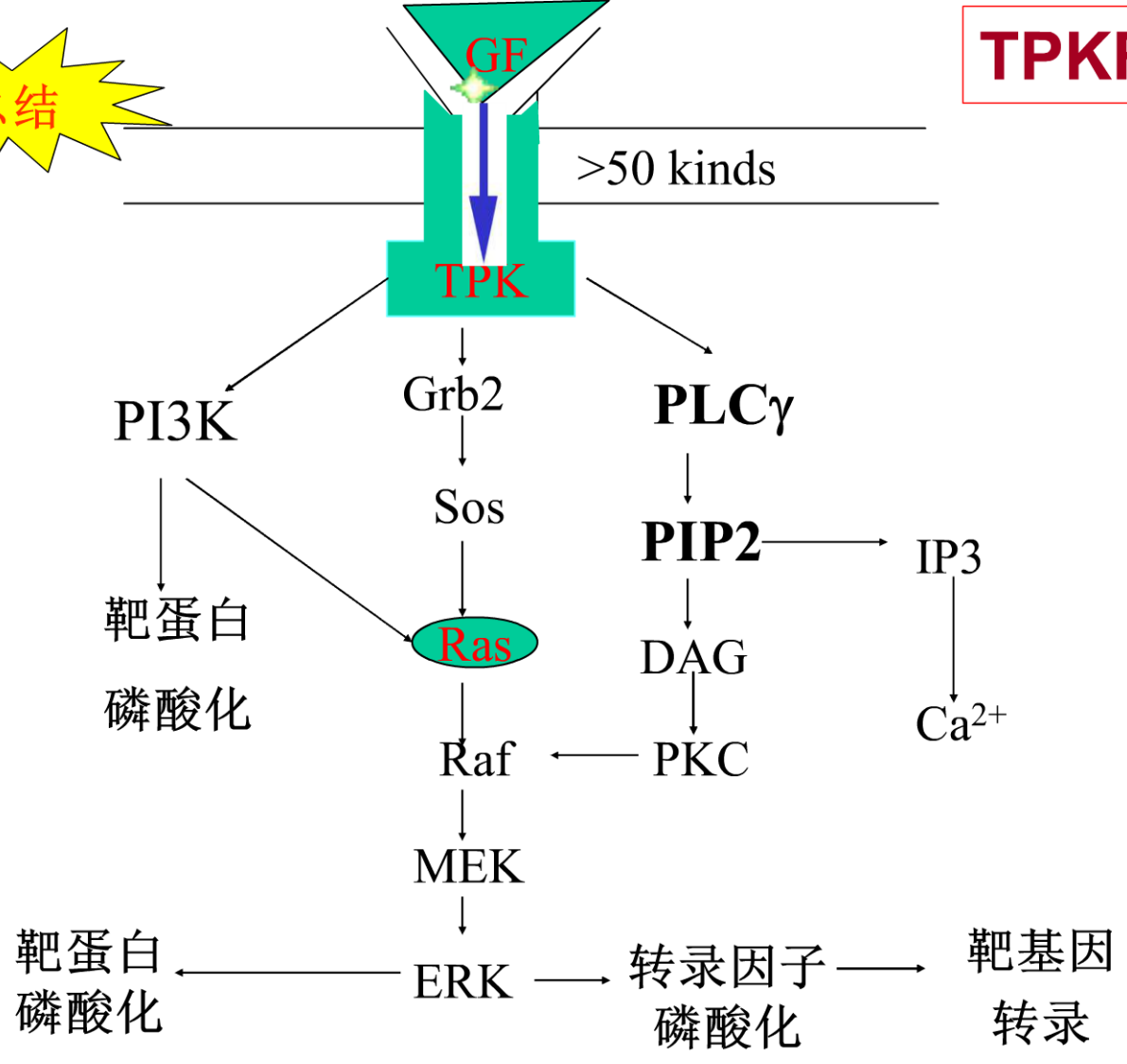
6. Activated MEK phosphorylates MAPK. This series of phosphorylating activations is called a kinase cascade.

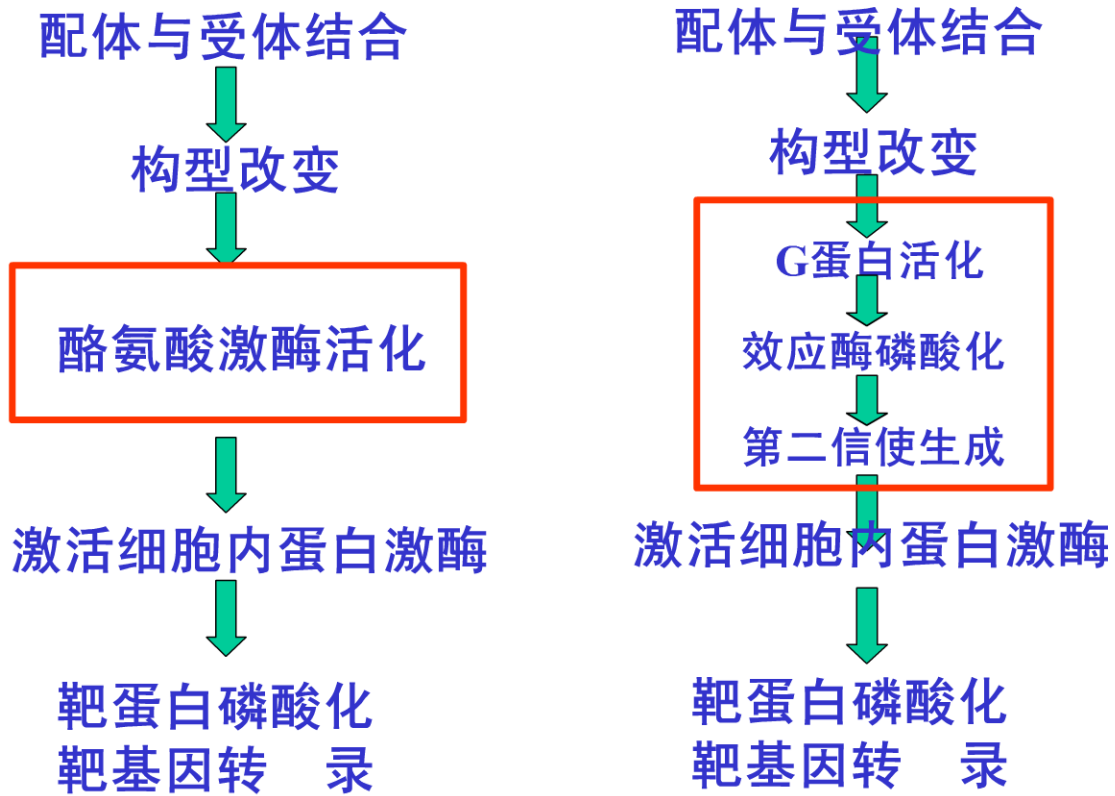


7. Phosphorylation of transcriptions factors causes them to become active and bind to the DNA, causing changes in gene transcription

TPKR途径

总结

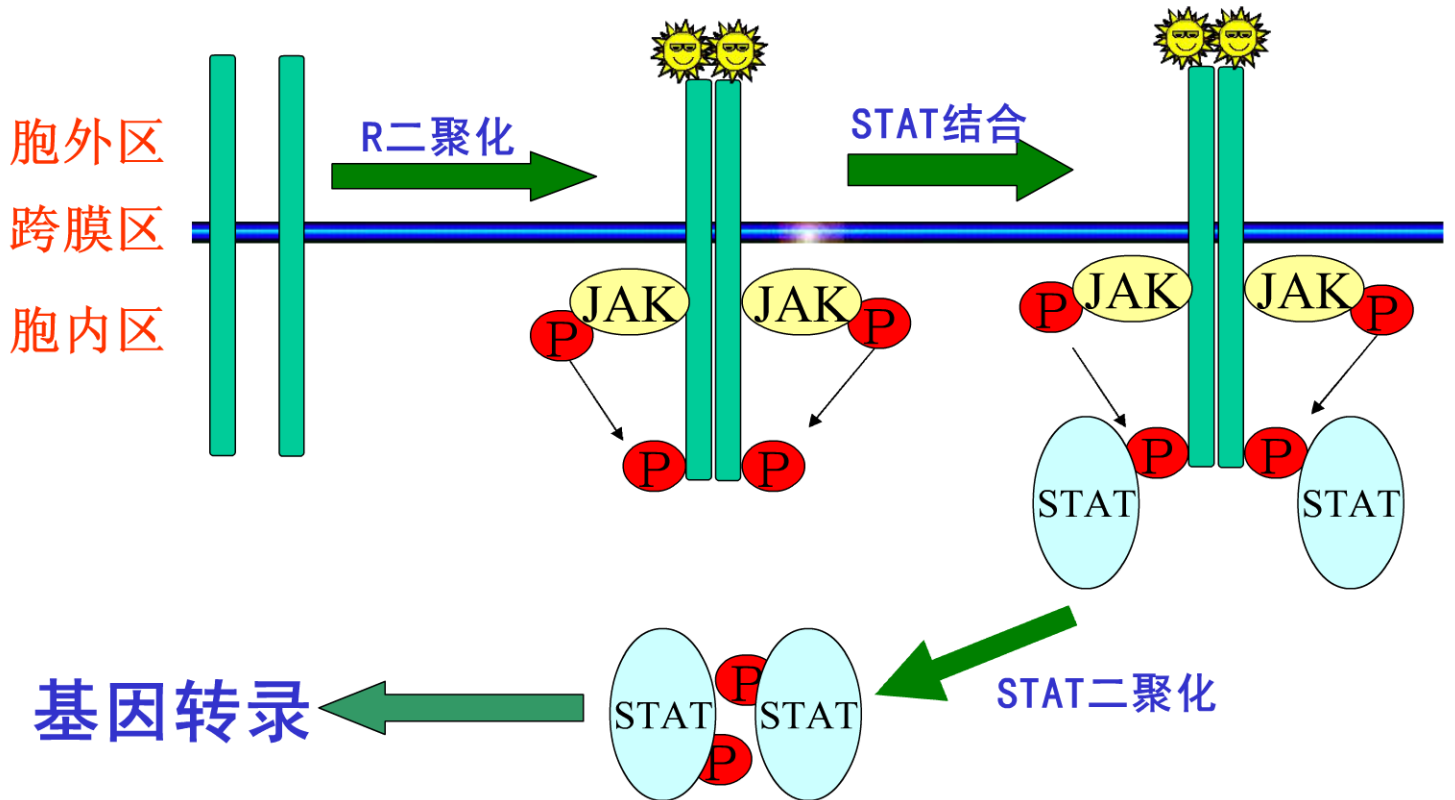




TPKR 途径与GPCR途径区别

(二)非酪氨酸蛋白激酶受体途径

(non tyrosine protein kinases receptor passway)



□膜受体介导的信号转导通路

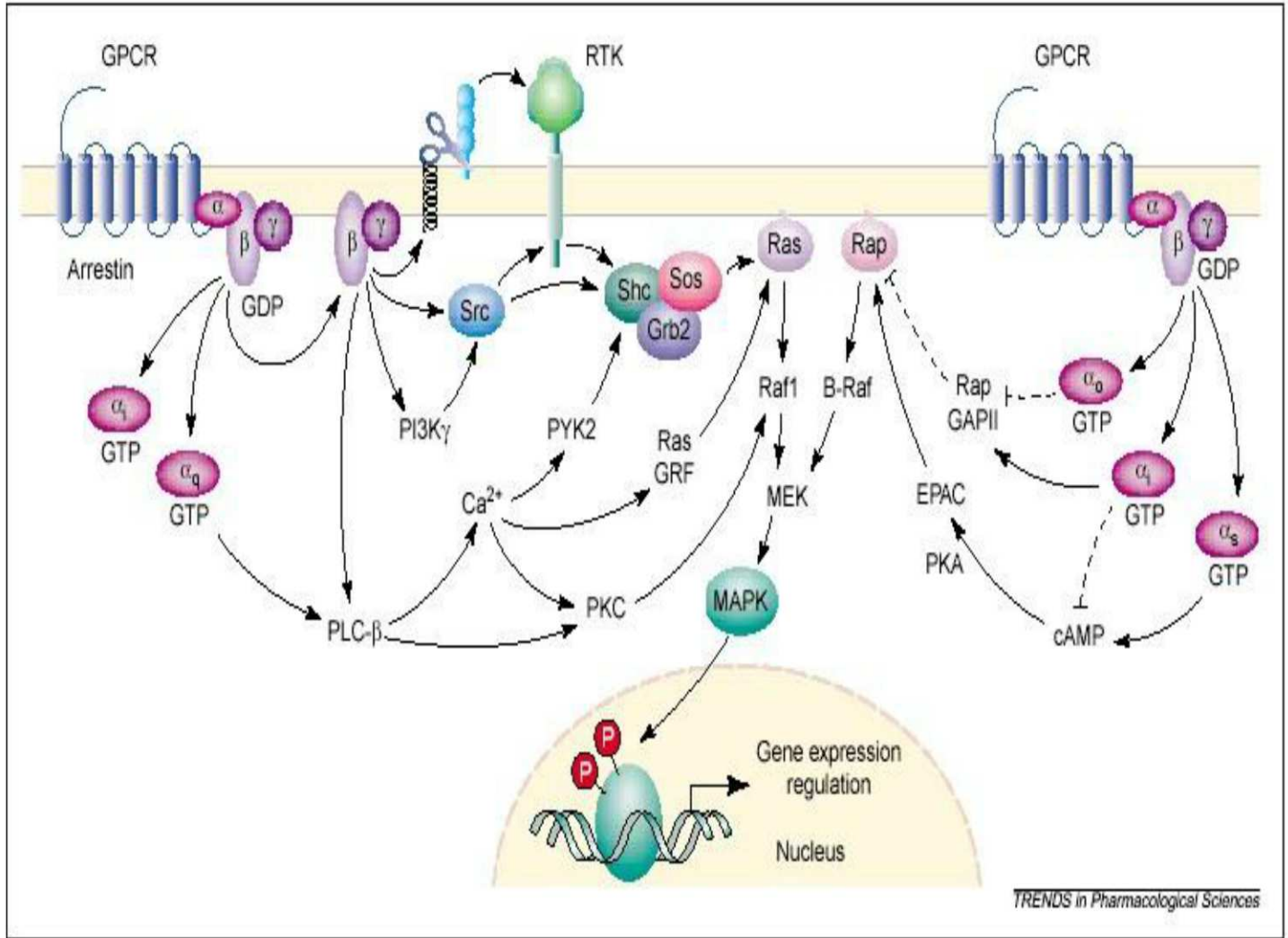
- ❖ *G蛋白偶联受体介导的信号途径*
- ❖ *酪氨酸蛋白激酶介导的信号途径*
- ❖ *PSTK/TGF β 受体超家族介导的信号途径*
- ❖ *TNF受体家族介导的信号途径*
- ❖ *离子通道受体介导的信号途径*
- ❖ *细胞黏附分子受体介导的信号途径*
- ❖ *模式识别受体介导的信号途径*

核受体介导的信号转导途径

- 本质：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。
- 糖皮质激素受体、甲状腺素受体

配体入核 + R-DNA \rightarrow \oplus R-配体 + DNA

与HRE结合 \rightarrow \pm 靶基因转录



不同受体介导的信号转导通路存在**cross-talk**



细胞信号转导异常与疾病 (cellular signal transduction, CST)

- CST系统概述
- 膜受体介导的CST通路
- CST系统的调节
- CST异常与疾病

□ CST系统的调节

✓ 信号转导蛋白的活性调节

❖ 结合后直接改变信号蛋白活性

❖ 通过激活受体型蛋白激酶控制信号转导

□ CST系统的调节

✓ 受体数量的调节

❖ 上调

受体数目增加

❖ 下调

□ CST系统的调节

✓ 受体亲和力的调节（受体磷酸化-脱磷酸化）

特异：

G蛋白偶联受体激酶（GRKs）→ GPCR磷酸化→ 亲和力 ↓

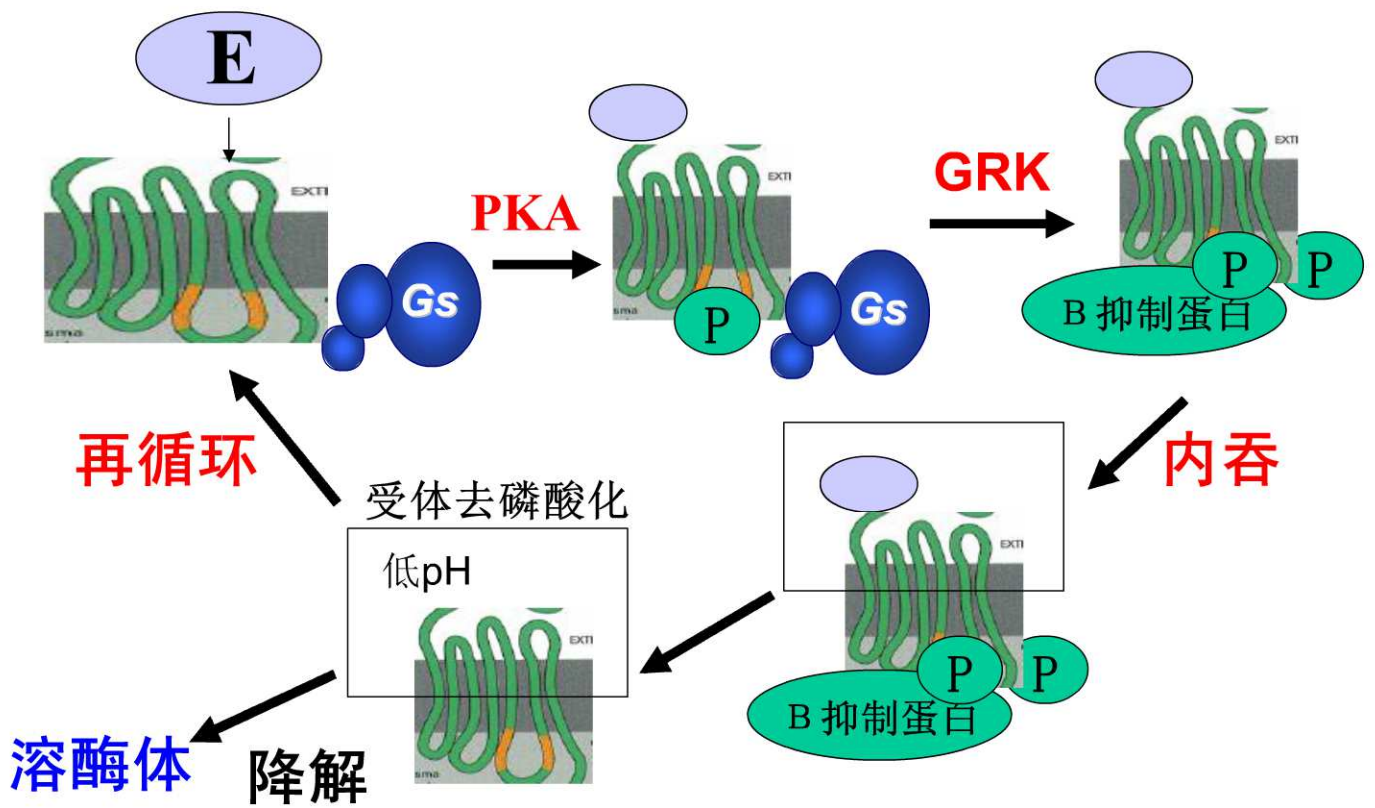
非特异：

PKA→ GPCR磷酸化→ GPCR与G蛋白解偶联→

GPCR-β 抑制蛋白→ 受体内吞→ 亲和力 ↓

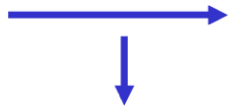
□ 细胞信号转导系统的调节

❖ 受体的调节



神经内分泌激活在心衰发生中的作用

心肌损伤



心肌收缩力降低

肾上腺素、血管紧张素, 内皮素等

过渡激活

长时程

短时程

对心肌的毒性

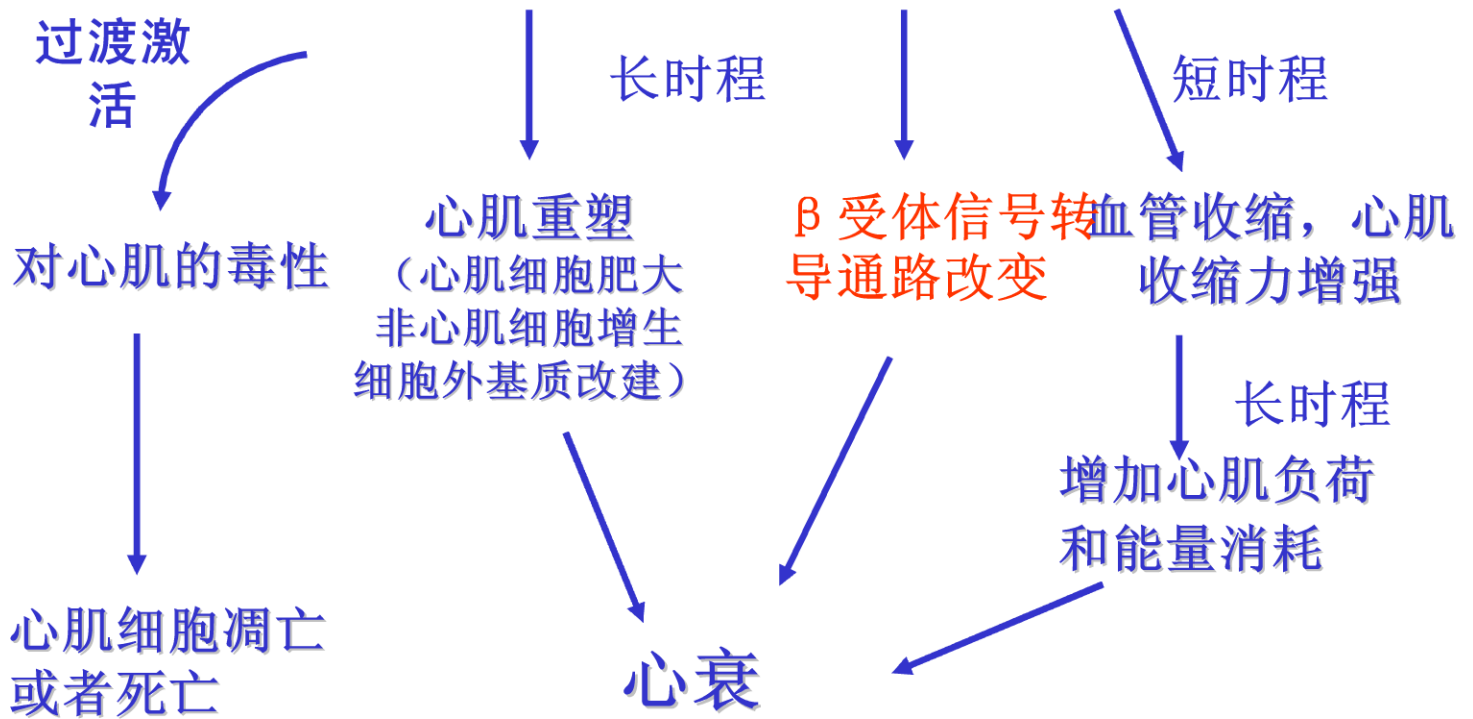
心肌重塑
(心肌细胞肥大
非心肌细胞增生
细胞外基质改建)

β 受体信号转导通路改变
血管收缩, 心肌收缩力增强

心肌细胞凋亡
或者死亡

长时程
增加心肌负荷
和能量消耗

心衰



□ CST系统的调节

✓ 受体后调节

❖ 可逆磷酸化快速调节靶蛋白活性

MAPK家族

❖ 调控基因表达产生缓慢生物效应

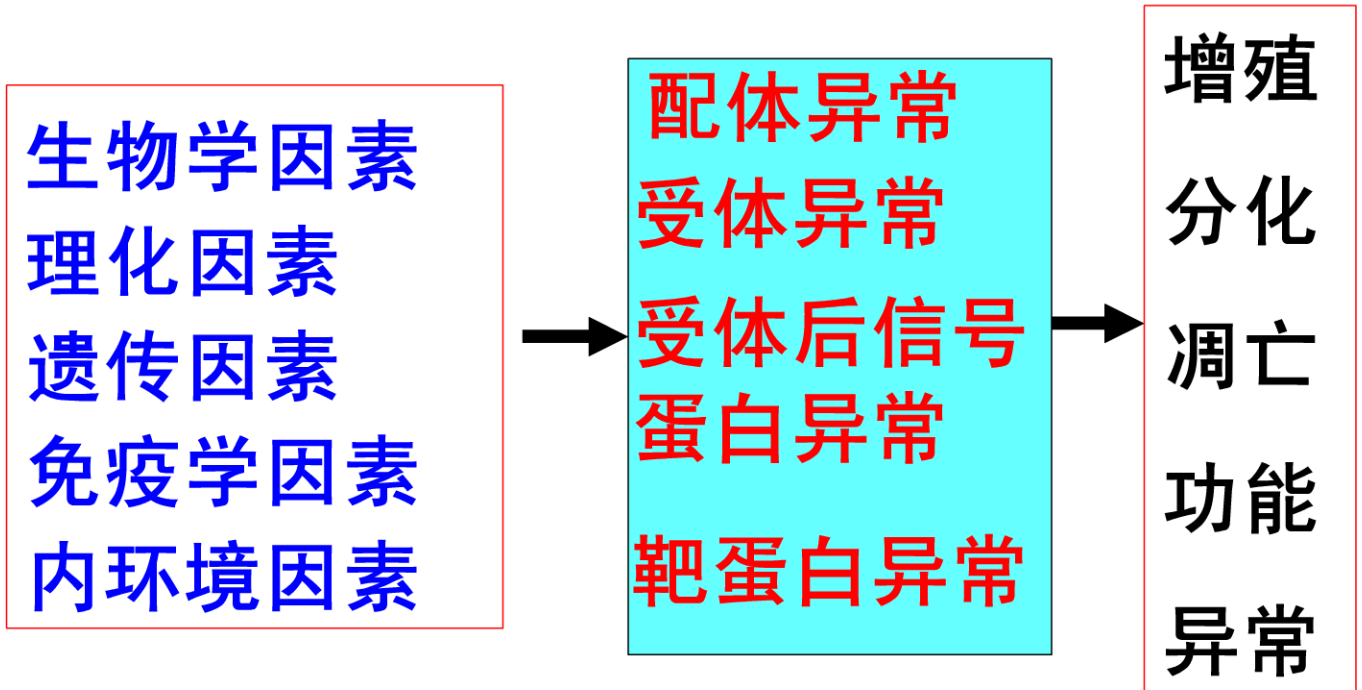
细胞信号转导异常与疾病 (cellular signal transduction, CST)

- CST系统概述
- 膜受体介导的CST通路
- CST系统的调节
- CST异常与疾病

□ CST异常与疾病

- ❖ CST异常的原因和发病环节
- ❖ 受体异常与疾病
- ❖ 受体后的信号转导成分异常

□CST异常的原因和发病环节



□ CST异常与疾病

❖ CST异常的原因和发病环节

❖ 受体异常与疾病

❖ 受体后的信号转导成分异常

❖ 受体异常与疾病

- 肾性尿崩症
- 受体数量改变（缺失、减少）
- 遗传与自身免疫性甲状腺病
- 受体功能改变（失活性突变）
- 胰岛素抵抗性糖尿病
- Laron型侏儒症
- 雄激素抵抗
- 受体继发性异常

肾性尿崩症

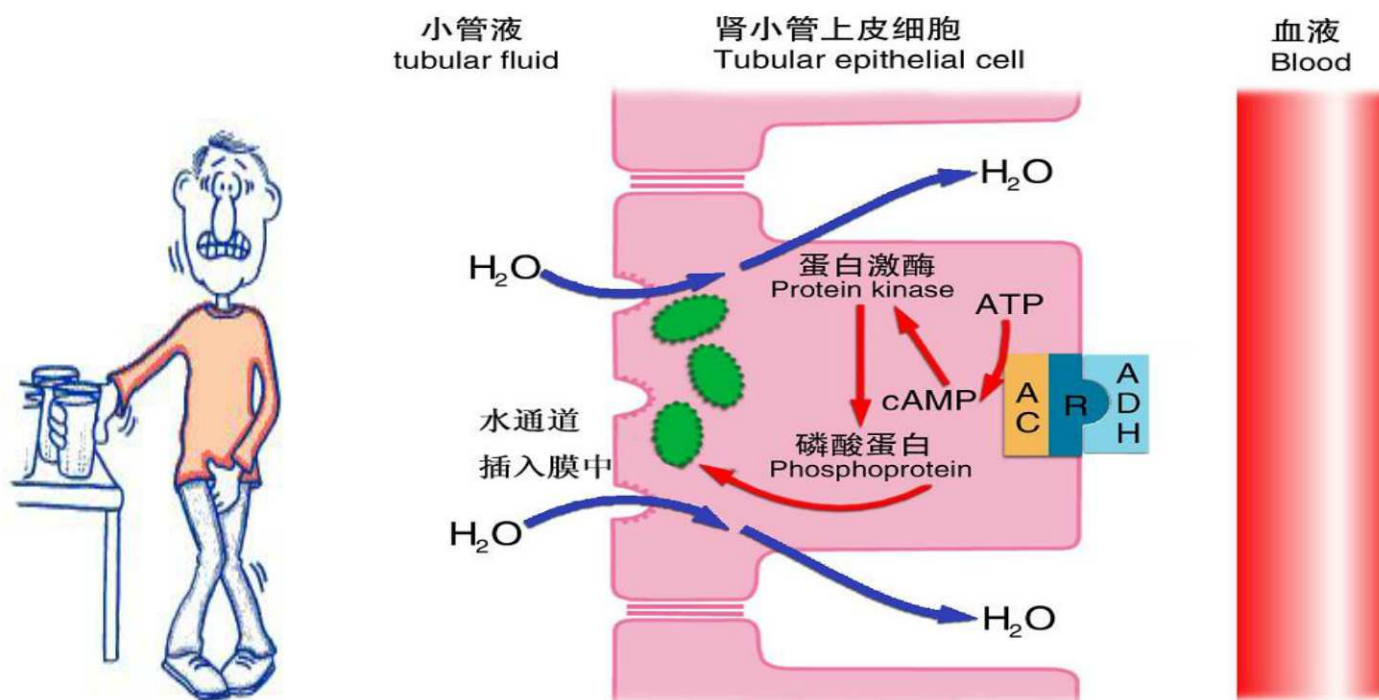
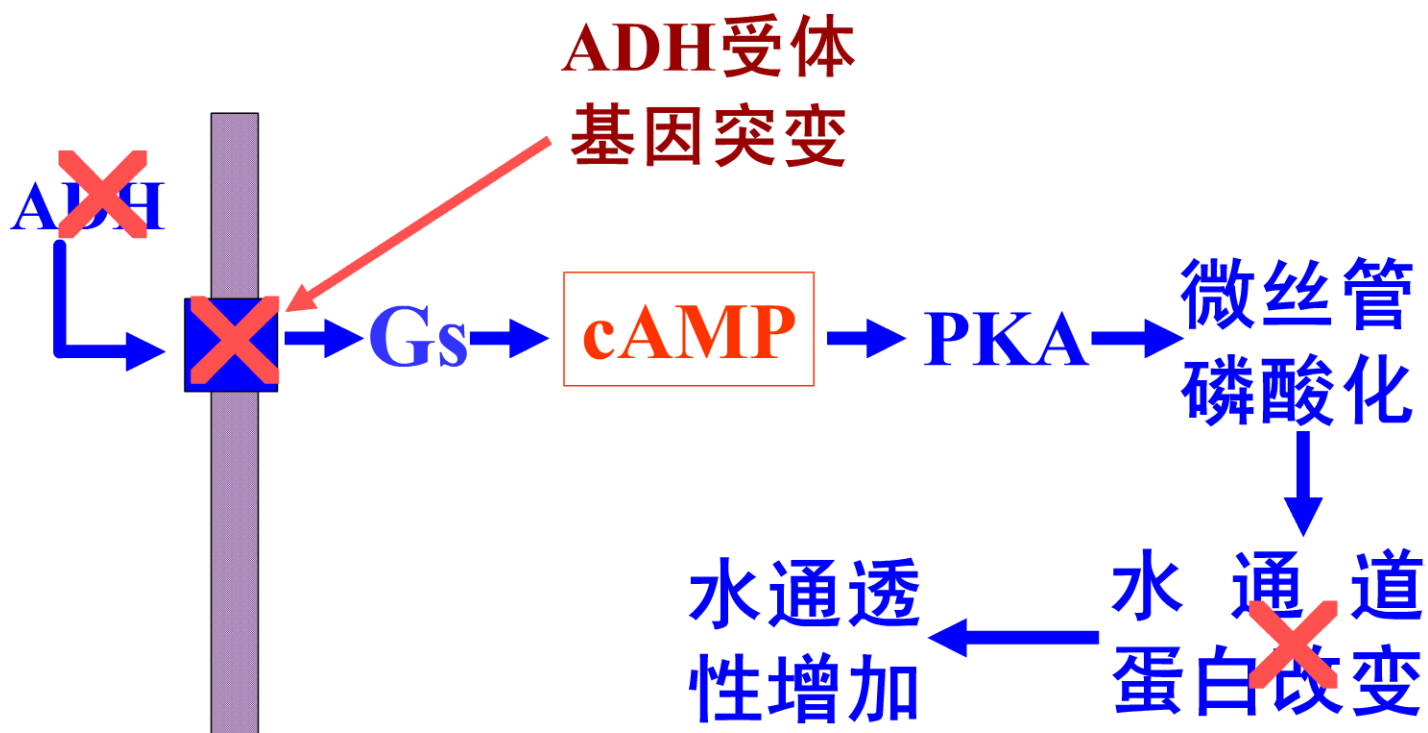
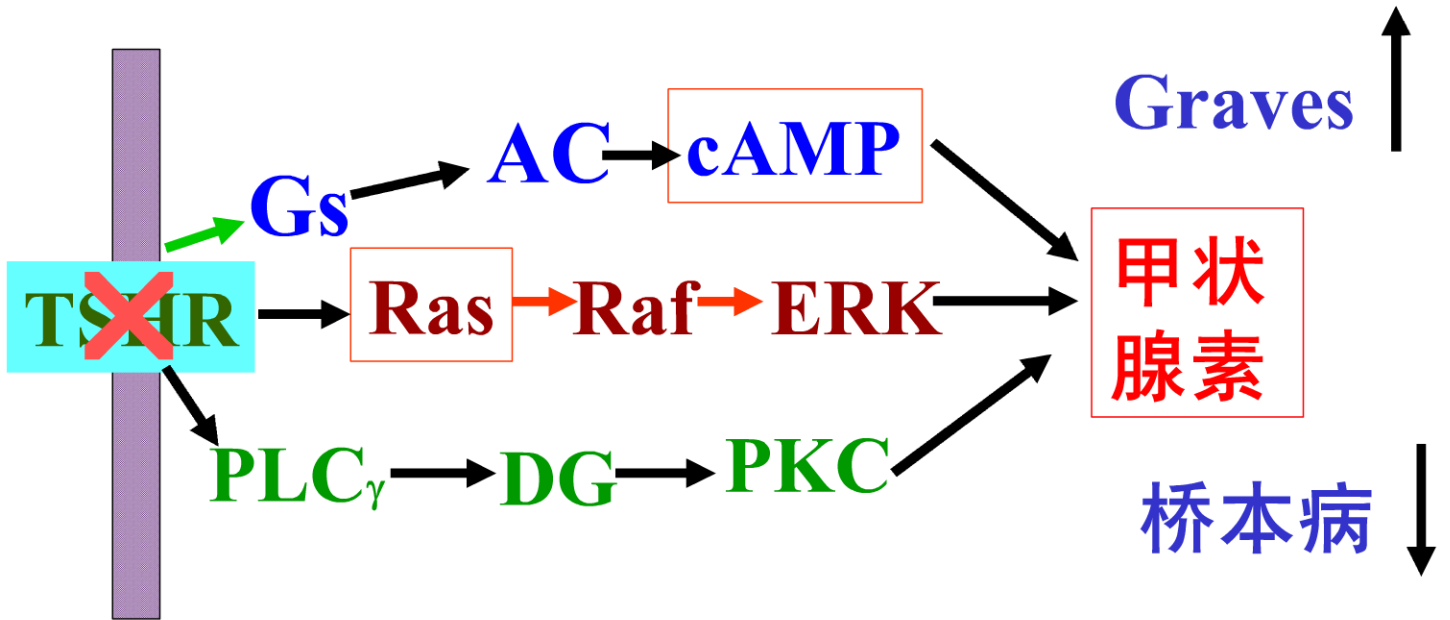


图 - 抗利尿激素的作用原理示意图

肾性尿崩症



○ 自身免疫性甲状腺病



○继发性受体异常

因配体的含量、PH、磷脂膜环境及细胞合成与分解蛋白质的能力等变化引起受体数量及亲和力的继发性改变。

有的是损伤性变化，有的是代偿性调节

□ CST异常与疾病

❖ CST异常的原因和发病环节

❖ 受体异常与疾病

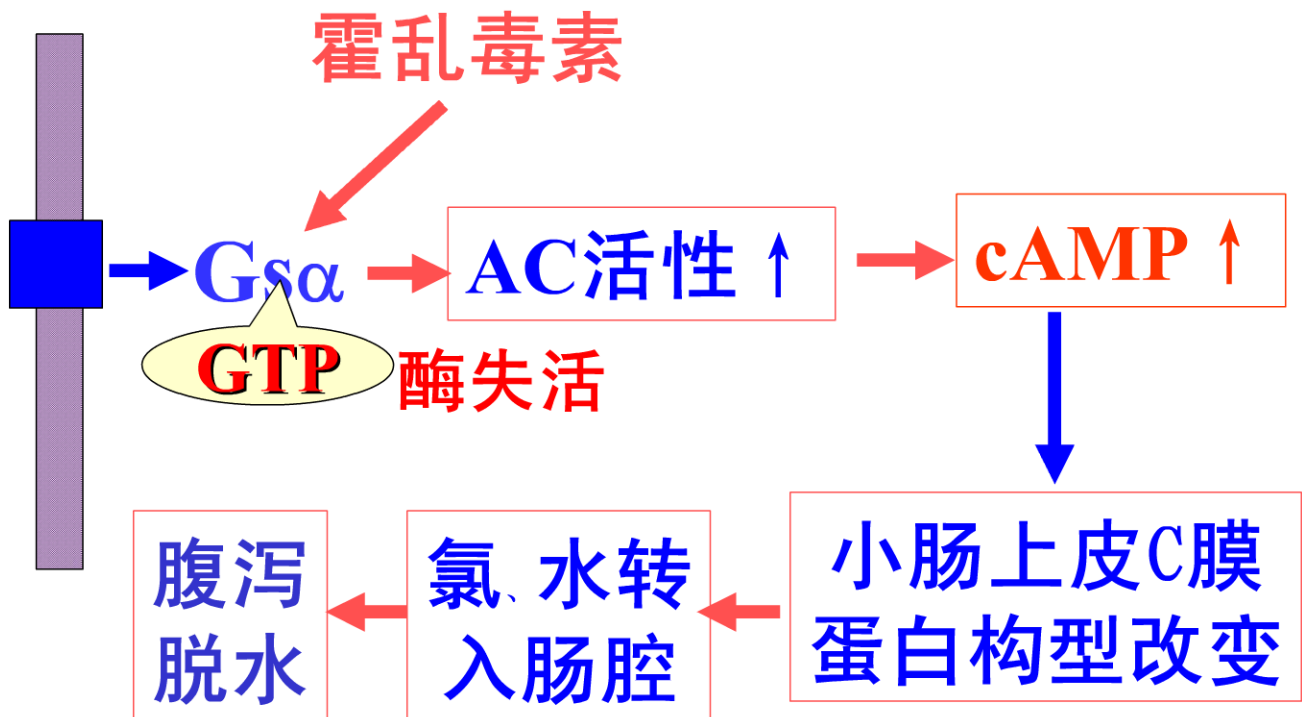
❖ **受体后的信号转导成分异常**

❖ 受体后的信号转导成分异常

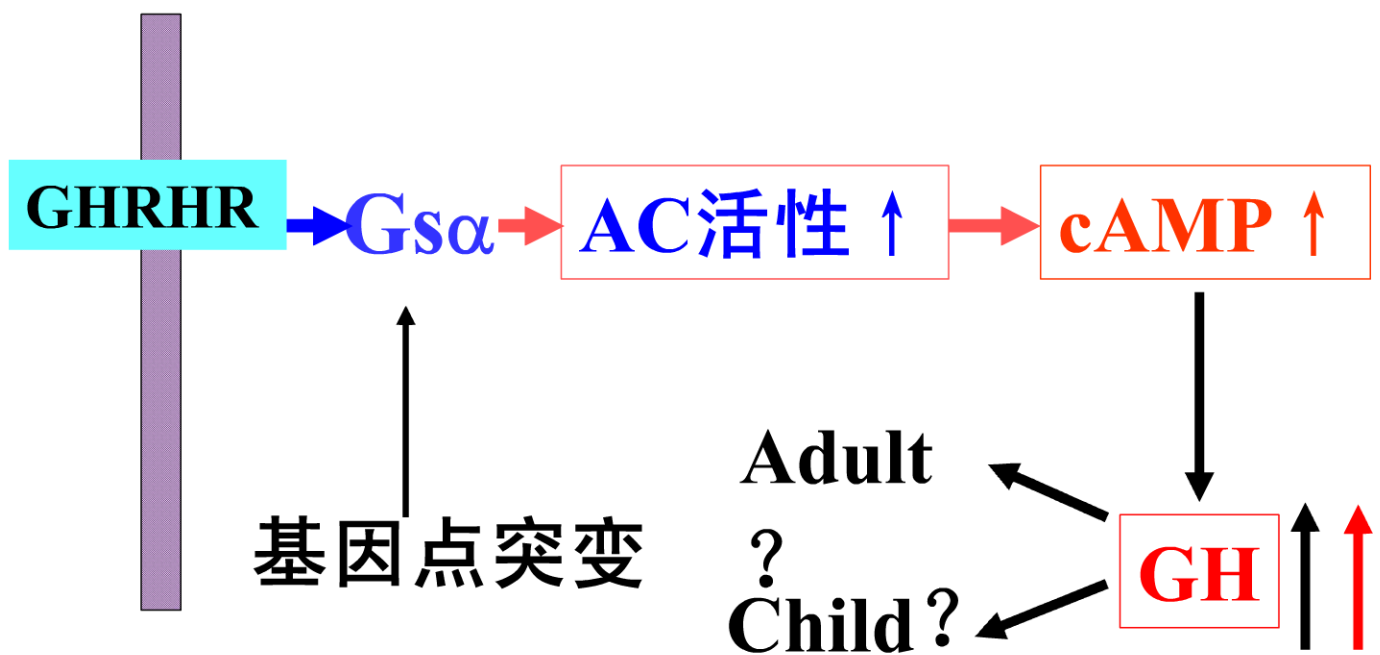
➤ 霍乱

➤ 巨人症与肢端肥大症

➤ 霍乱



➤ 巨人症与肢端肥大症(GH↑) P47





巨人症



肢端肥大症

➤ 肿瘤

绝大多数的 *癌基因表达产物* 都是细胞信号转导系统的组成成分。

多个环节干扰细胞信号转导过程，导致肿瘤细胞增殖与分化异常。

1. 促细胞增殖的信号转导过强

(1) 生长因子样物质产生增多

(2) 受体的改变：

生长因子受体类蛋白表达异常增多；

突变使受体组成型激活

(3) 细胞内信号转导蛋白的改变

小G蛋白Ras突变

(4) 表达核内蛋白类物质

2. 抑制细胞增殖的信号转导过弱

- 生长抑制因子受体的减少
- 生长抑制因子受体的丧失
- 受体后的信号转导通路异常

[文章编号] 1000-4718(2011)08-1557-06

热休克蛋白参与 PI3K/Akt 介导 H₂O₂ 预处理的抗凋亡作用*

张梅¹, 李卫², 郭瑞鲜³, 罗健东¹, 冯鉴强^{3Δ}

(¹ 广州医学院药理教研室, 广东 广州 510082; ² 暨南大学附属第一医院神经外科, 广东 广州 510632;

³ 中山大学中山医学院生理教研室, 广东 广州 510080)

[摘要] 目的: 探讨热休克蛋白(HSP)是否参与 PI3K/Akt 信号通路介导的 H₂O₂ 预处理的抗细胞凋亡作用。方法: 利用 PC12 细胞建立 H₂O₂ 预处理对抗高浓度 H₂O₂ 诱导细胞凋亡的实验模型, 分组如下: (1) 空白对照组; (2) 损伤组; (3) 预处理 + 损伤组; (4) LY294002 + 预处理 + 损伤组; (5) LY294002 组; (6) quercetin + 预处理 + 损伤组; (7) 17-AAG + 预处理 + 损伤组; (8) 溶剂对照组。应用 Hoechst 33258 染色观察细胞凋亡形态, 碘化丙啶(PI)染色流式细胞术检测细胞凋亡率, 比色法测定 caspase-3 的活性, 免疫印迹法(Western blotting)测定 HSP 的表达水平。结果: 100 μmol/L H₂O₂ 预处理 PC12 细胞 90 min 可显著地抑制 300 μmol/L H₂O₂ 引起的细胞凋亡, 使 caspase-3 的活性降低, 同时上调 HSP70 和 HSP90 的表达。HSP70 和 HSP90 的抑制剂 quercetin 和 17-AAG 拮抗 H₂O₂ 预处理的抗细胞凋亡作用。PI3K 抑制剂 LY294002 不仅拮抗了 H₂O₂ 预处理抗细胞凋亡的作用, 并且抑制 H₂O₂ 预处理对 HSP70 和 HSP90 的表达上调。结论: PI3K/Akt 通路、HSP70 和 HSP90 均参与 H₂O₂ 预处理诱导的细胞保护作用。并且 HSP70 和 HSP90 参与 PI3K/Akt 信号通路介导 H₂O₂ 预处理的抗细胞凋亡作用。

[关键词] 热休克蛋白质类; 过氧化氢; 预处理; PI3K/Akt 通路; 细胞凋亡

[中图分类号] R338.2

[文献标识码] A

doi:10.3969/j.issn.1000-4718.2011.08.019

小结

1. β 肾上腺素受体与下列哪种蛋白耦联
A. G_i B. G_s C. G_o D. G_q E. 小G蛋白
2. 下列哪些物质未参与G蛋白介导的细胞信号转导
A. IP_3 B. Ca^{2+} C. DG D. cGMP E. cAMP
3. 受体异常参与了以下哪些疾病的发病
A. 巨人症 B. 糖尿病 C. 霍乱
D. 假性甲状旁腺减退症 E. 肢端肥大症

本章重点

1. 名词解释：细胞信号转导；跨膜信号转导；GPCR；TPK
2. G蛋白家族分几类？它们如何被激活？
3. G蛋白介导的主要信号转导途径。
4. 试述G蛋白介导的细胞信号转导异常在肢端肥大症和巨人症发病中的作用。



谢谢!

○ 胰岛素抵抗性糖尿病

