

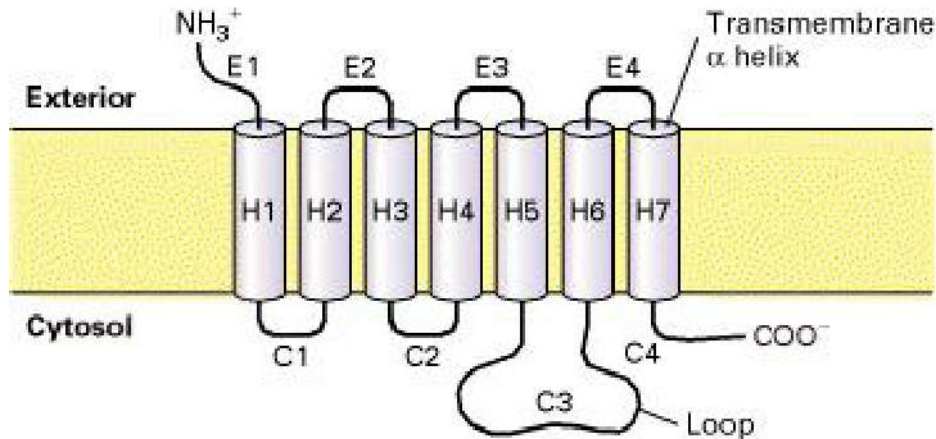
## 2.4 G蛋白偶联受体



### GPCR

#### G蛋白介导的跨膜信号转导

##### GPCR的分子结构



➤只存在于真核细胞中。通常由单一的多肽链或均一的亚基组成：跨膜区由**7**个 $\alpha$ 螺旋结构组成；每个疏水跨膜区段由**20-25**个氨基酸组成，多肽链的**N**-端位于细胞外区，而**C**-端位于细胞内区；在第五及第六跨膜 $\alpha$ 螺旋结构之间的细胞内环部分（第三内环区），是与**G**蛋白偶联的区域。

登高必自卑，行远必自迩



优酷

**A transmembrane  
receptor binds a  
ligand and activates  
a G protein**

# GPCR的分类



2003 年的一篇文章鉴定出800个人类GPCR 序列，其中342 个为有独立功能的非嗅觉受体，共分为五大类：谷氨酸受体家族（C 家族，Glutamate, 15 个），视紫红质家族（A 家族，Rhodopsin, 241 个非嗅觉受体，总计701 个），粘附受体家族（B 家族，Adhesion, 24个），分泌受体家族（B 家族，Secretin, 15 个），卷曲受体/味觉受体2 家族（F, Frizzled/Taste2, 24 个）

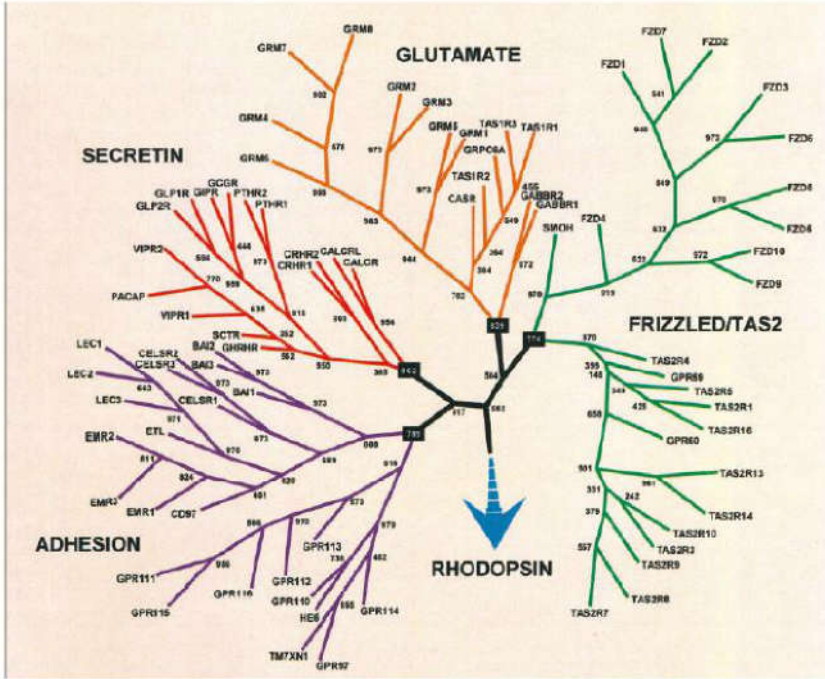


图 1.1 人类的 GPCR<sup>[1]</sup>

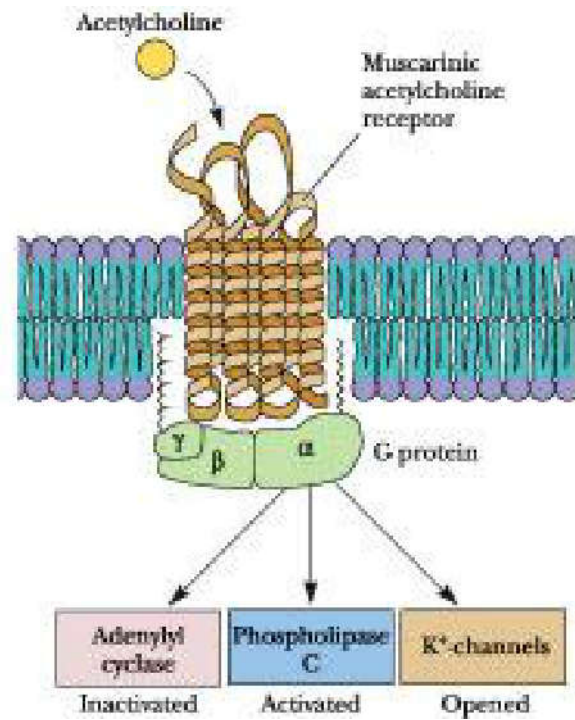
还有真菌信息素受体（D类，[Fungal mating pheromone receptors](#)）和 cAMP受体（E类，Cyclic AMP receptors），但是不存在于人的基因组中。

登高必自卑，行远必自迩

Belongs to subfamily A18

- M1 (*CHRM1*, ACM1)
- M2 (*CHRM2*, ACM2)
- M3 (*CHRM3*, ACM3)
- M4 (*CHRM4*, ACM4)
- M5 (*CHRM5*, ACM5)

代谢型离子通道



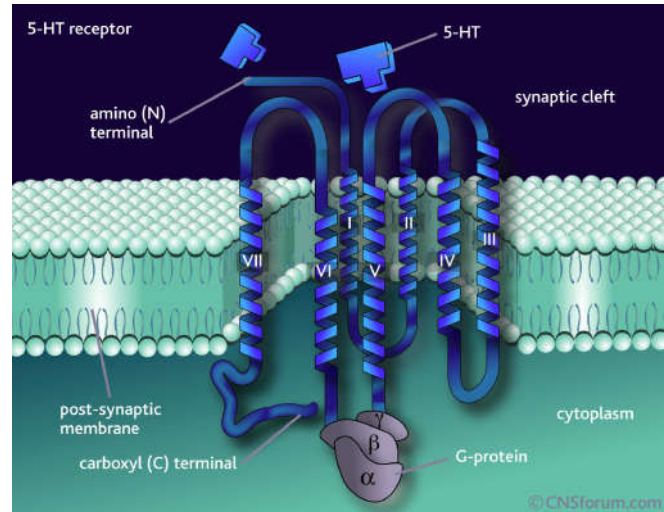
## Subfamily A17

- 5-HT<sub>2A</sub> (*HTR2A*, 5H2A)
- 5-HT<sub>2B</sub> (*HTR2B*, 5H2B)
- 5-HT<sub>2C</sub> (*HTR2C*, 5H2C)
- 5-HT<sub>6</sub> (*HTR6*, 5H6)

## Subfamily A19

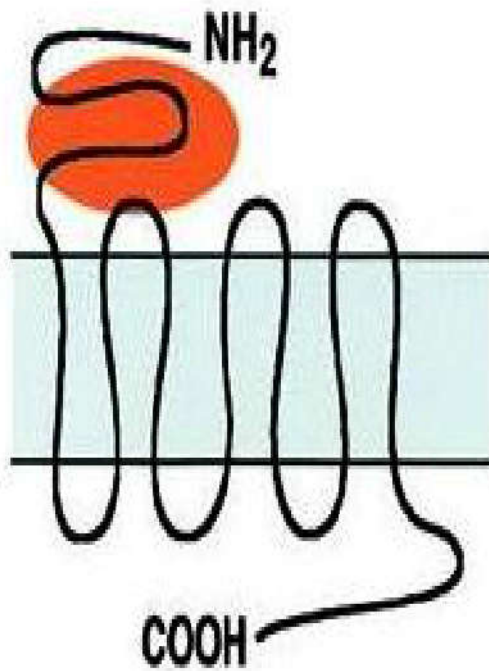
- 5-HT<sub>1A</sub> (*HTR1A*, 5H1A)
- 5-HT<sub>1B</sub> (*HTR1B*, 5H1B)
- 5-HT<sub>1D</sub> (*HTR1D*, 5H1D)
- 5-HT<sub>1E</sub> (*HTR1E*, 5H1E)
- 5-HT<sub>1F</sub> (*HTR1F*, 5H1F)
- 5-HT<sub>4</sub> (*HTR4*)
- 5-HT<sub>5A</sub> (*HTR5A*, 5H5A)
- 5-HT<sub>7</sub> (*HTR7*, 5H7)

5-HT<sub>3</sub>为离子通道型受体





## Family 2



- Calcitonin
- $\alpha$ -latrotoxin
- Secretine
- PTH
- VIP
- PACAP
- GnRH
- CRF

**Calcium-sensing receptor-related (CaS)**

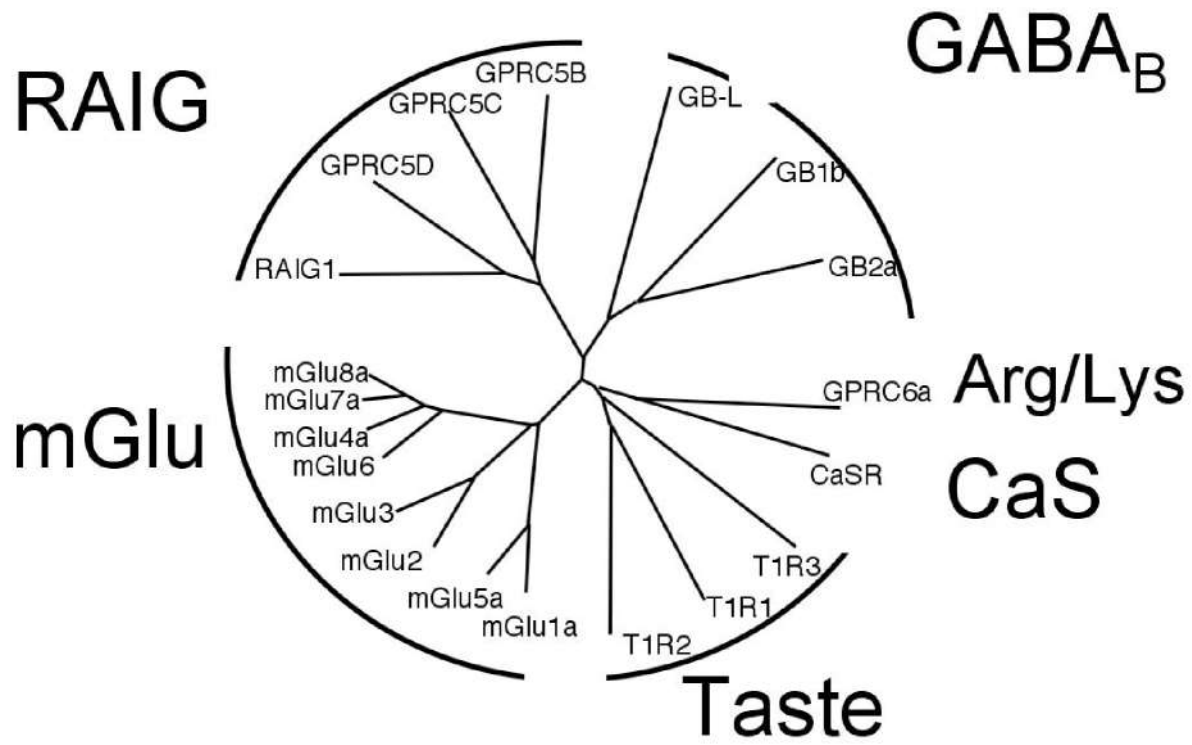
**GABA<sub>B</sub> receptors**

**Metabotropic glutamate receptors (mGluR), 代谢型谷氨酸受体**

**RAIG (Retinoic acid-inducible orphan G protein-coupled receptors)**

**Taste receptors**

**Orphan receptors: 孤儿受体, 配体未知**



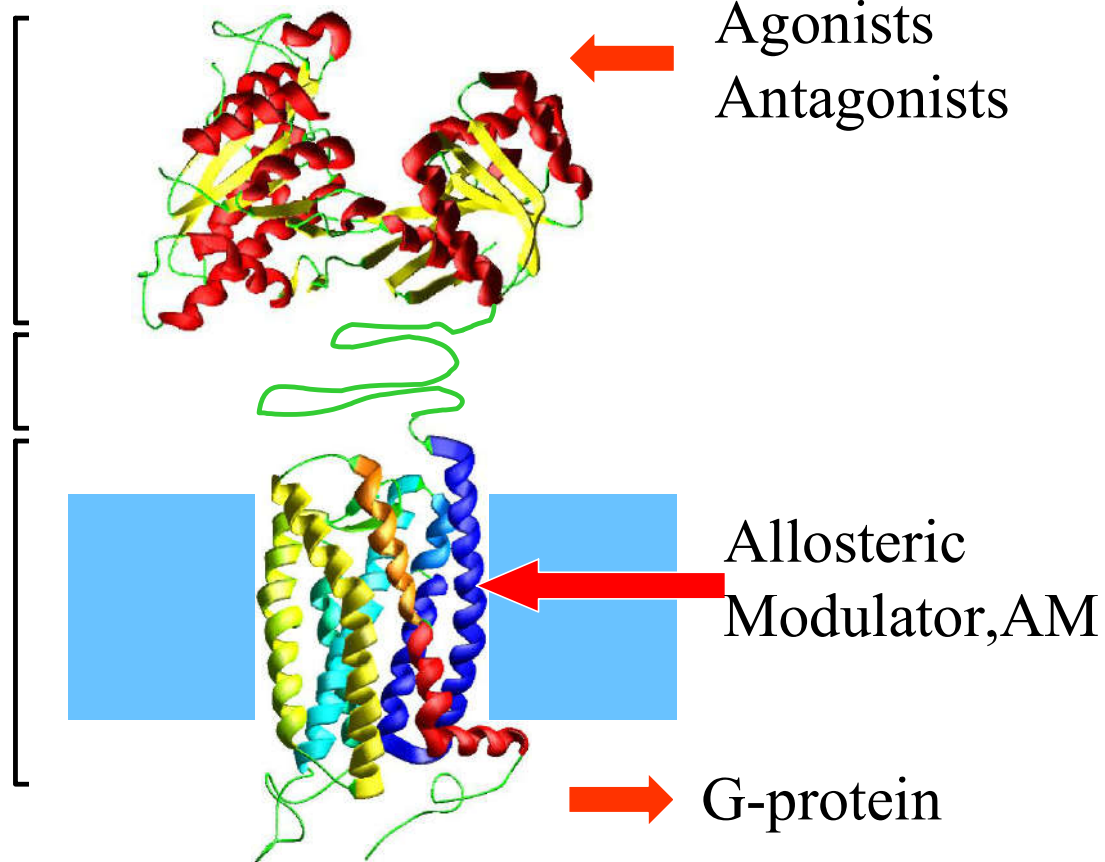




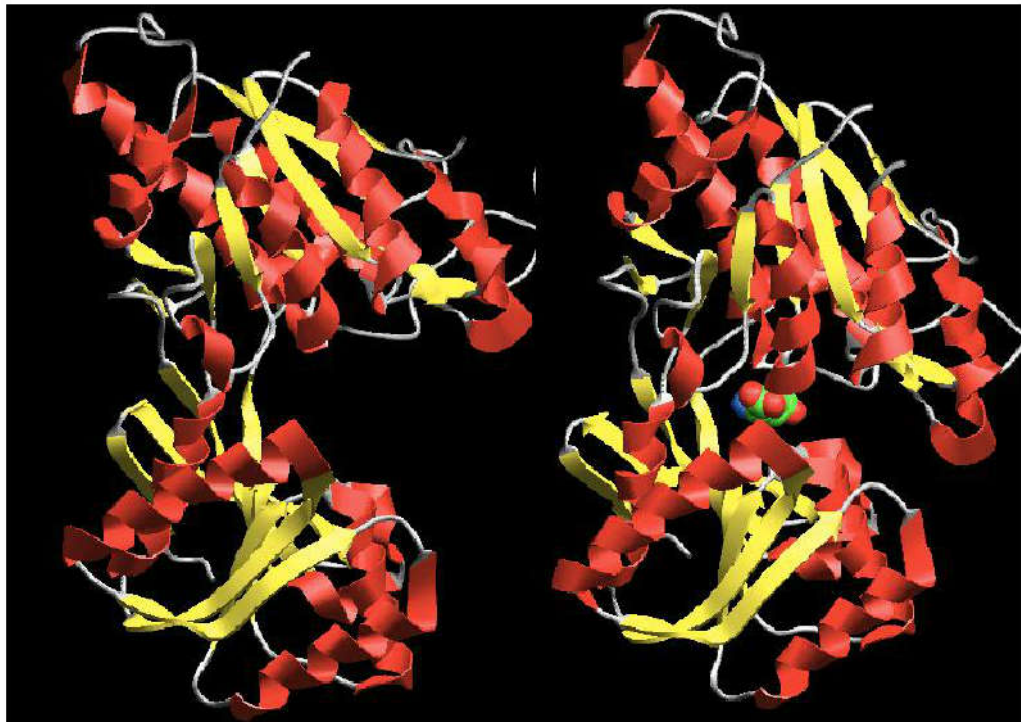
Venus Flytrap  
Domain  
**VFT**

Cys-rich  
Domain  
**CRD**

Heptahelical  
Domain  
**HD**



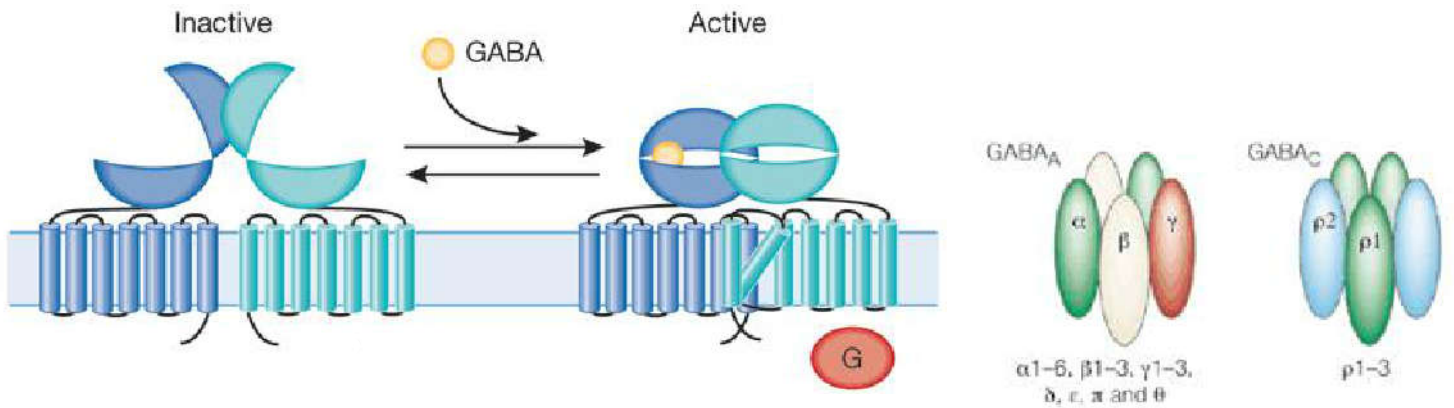
登高必自卑，行远必自迩



Kunishima et al., *Nature*, 2001

登高必自卑，行远必自迩

# GABA<sub>B</sub> 受体—异二聚体

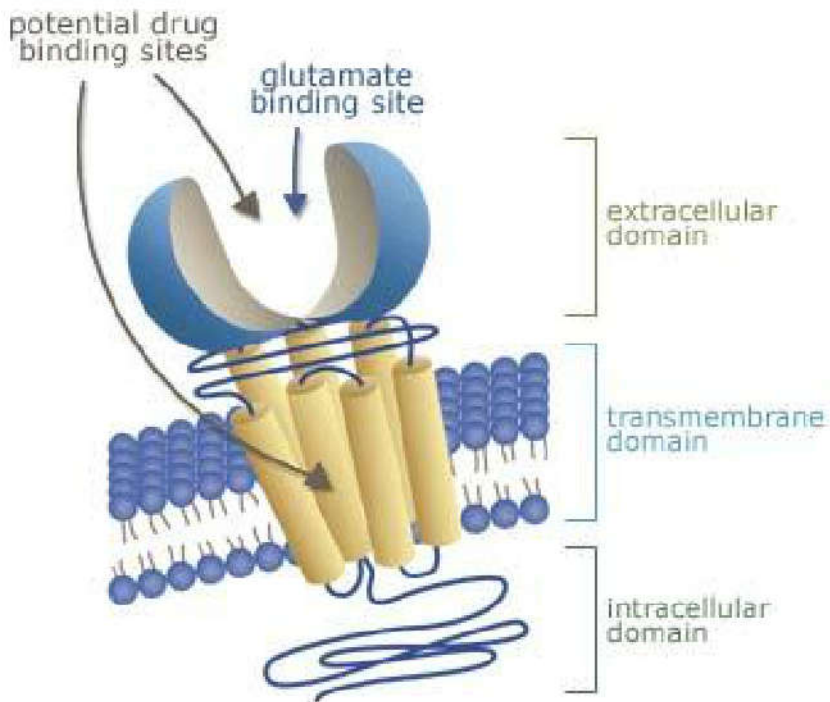


代谢型GABA受体，由B1, B2两个亚单位组成。

B1与配体GABA结合，B2介导G蛋白的激活。

B2可单独转运至细胞膜，B1需与B2形成异二聚体才能转运至细胞膜。

B1亚单位的VFT与GABA结合后，VFT关闭，引起跨膜部分的构象改变，激活G蛋白  
功能：神经递质释放的突触前抑制。

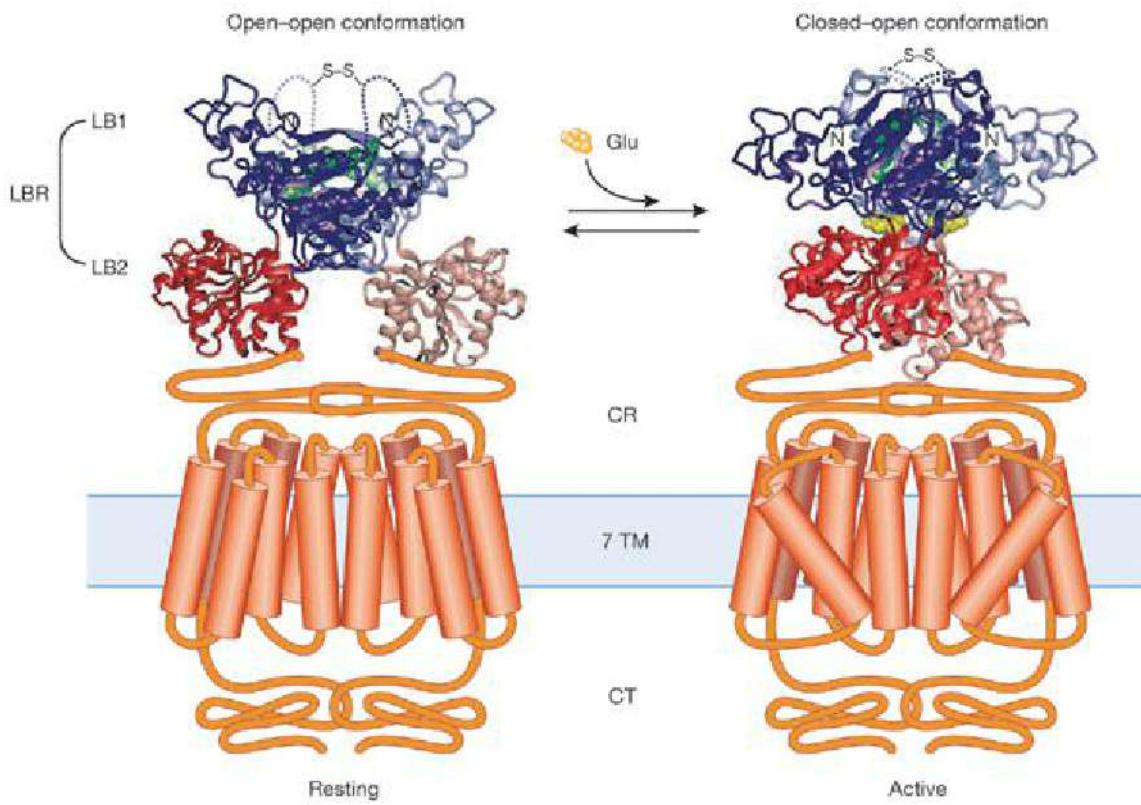


与离子通道型GluR(iGluR)不同，mGluR不是离子通道。

位于突触前膜及突触后膜，与学习、记忆、焦虑及痛觉有关。

功能：

- 修饰离子通道的活性
- 改变突触的兴奋性，如神经递质传递的突触前抑制或诱导突触后应答





# G蛋白介导的信号转导

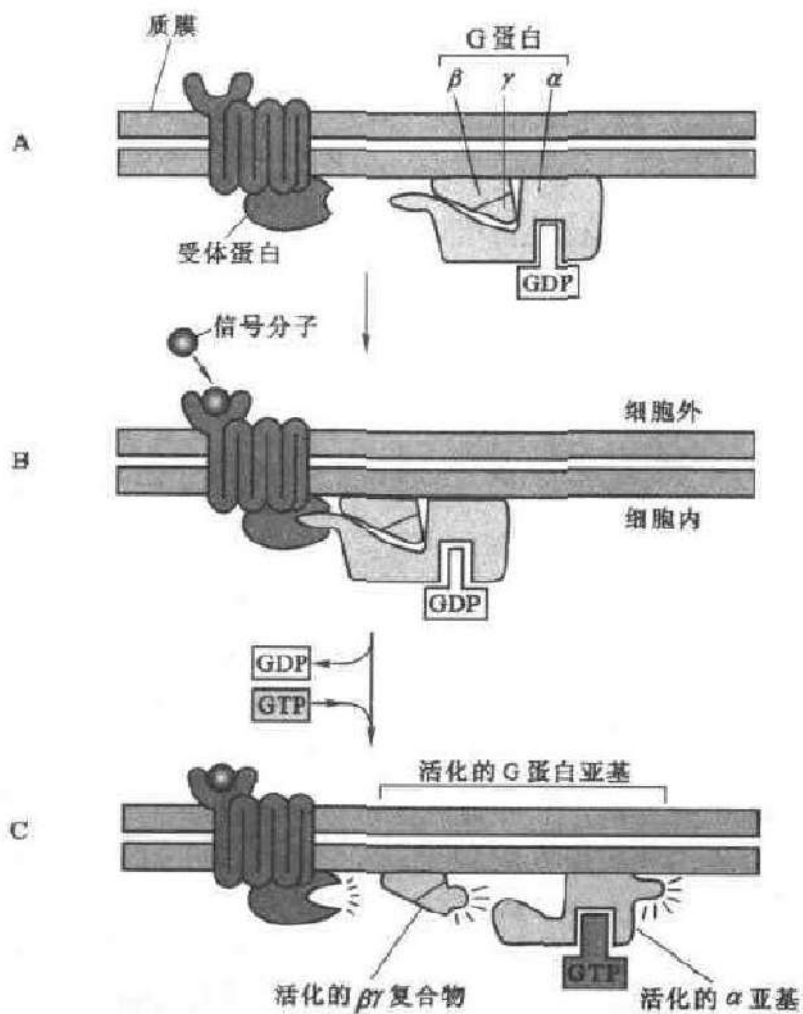
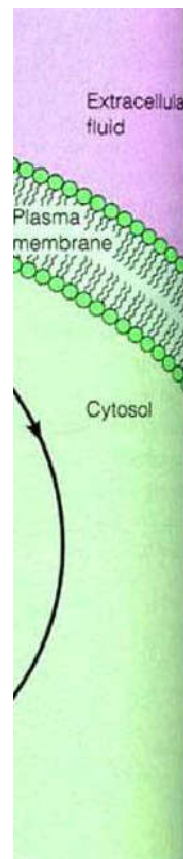


图 5-22 胞外信号结合所诱导的 G 蛋白的活化

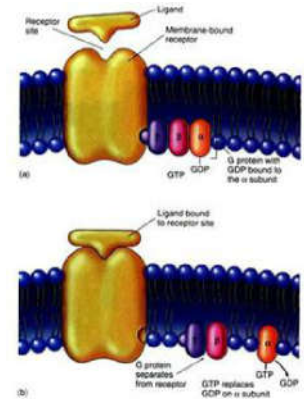
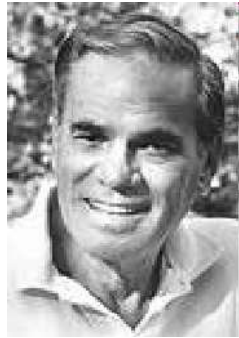


登高必自卑，行远必自迩



- 鸟苷酸结合蛋白（guanylate binding protein）的简称
- 包括异源三聚体G蛋白和单体G蛋白/小G蛋白

1994年10月9日，在诺贝尔颁奖大会上，诺贝尔生理学奖授予给了 **Alfred G.Gilman** 和 **Martin Rodbell**，以表彰他们的重大发现：G-蛋白及其在细胞内信号传导中所起的作用。

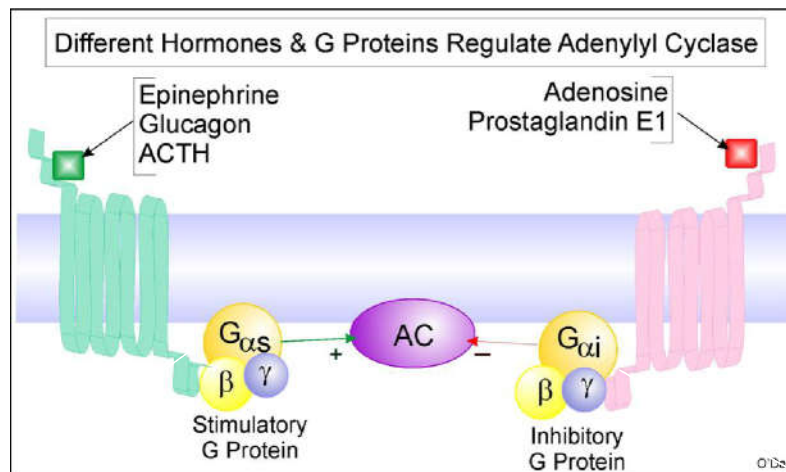


现已发现，在哺乳动物中，G蛋白的 $\alpha$ 亚基有21种， $\beta$ 亚基有5种， $\gamma$ 亚基有12种。

不同的G蛋白能特异地将受体与相应的效应酶偶联起来，将特异的信息传递到细胞内。

## G蛋白 $\alpha$ 亚基

G protein	$\alpha$ -subunit subfamily	Effect of activation
$G_s$	$G_{s\alpha}$ , $G_{olf\alpha}$	Stimulation of adenylyl cyclase
$G_i$	$G_{i\alpha 1-3}$ , $G_{o\alpha}$ , $G_{2\alpha}$	Inhibition of adenylyl cyclase
	$G_{\alpha t}$	Activation of cGMP phosphodiesterase (specific for retinal phototransduction)
$G_q$	$G_{q\alpha}$ , $G_{11\alpha}$ , $G_{14\alpha}$ , $G_{16\alpha}$	Activation of phospholipase C $\beta$ (PLC $\beta$ )
$G_{12}$	$G_{12\alpha}$ , $G_{13\alpha}$	Activation of RhoA signalling; activation of PLC $\epsilon$



霍乱毒素(cholera toxin)能催化ADP核糖基共价结合到Gs的 $\alpha$ 亚基上,抑制 $\alpha$ 亚基的GTPase活性,从而抑制了GTP的水解,使 $\alpha$ 亚基持续活化,导致患者细胞内 $\text{Na}^+$ 和水持续外流,产生严重腹泻而脱水。

日咳毒素(pertussis toxin)使Gi蛋白 $\alpha$ 亚基ADP核糖化,阻止 $\alpha$ 亚基上的GDP被GTP取代,使其失去对AC的抑制作用,使cAMP的浓度增加,促使大量的体液分泌进入肺,引起严重的咳嗽。

# G蛋白的效应分子

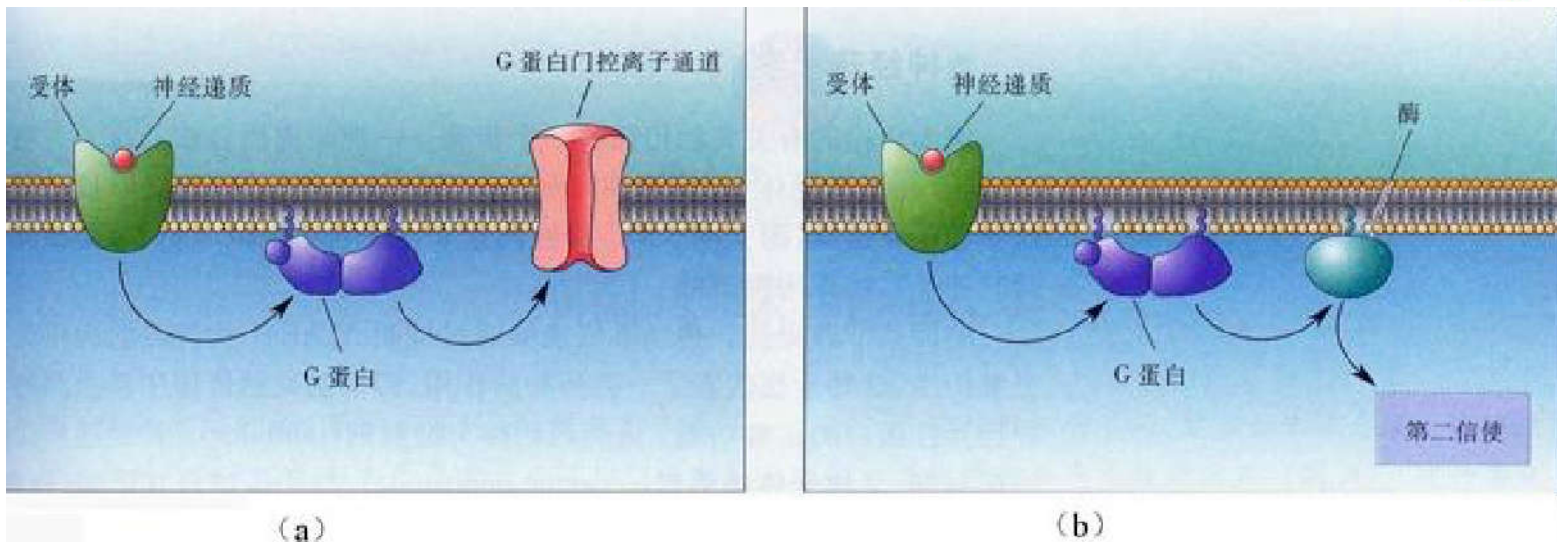
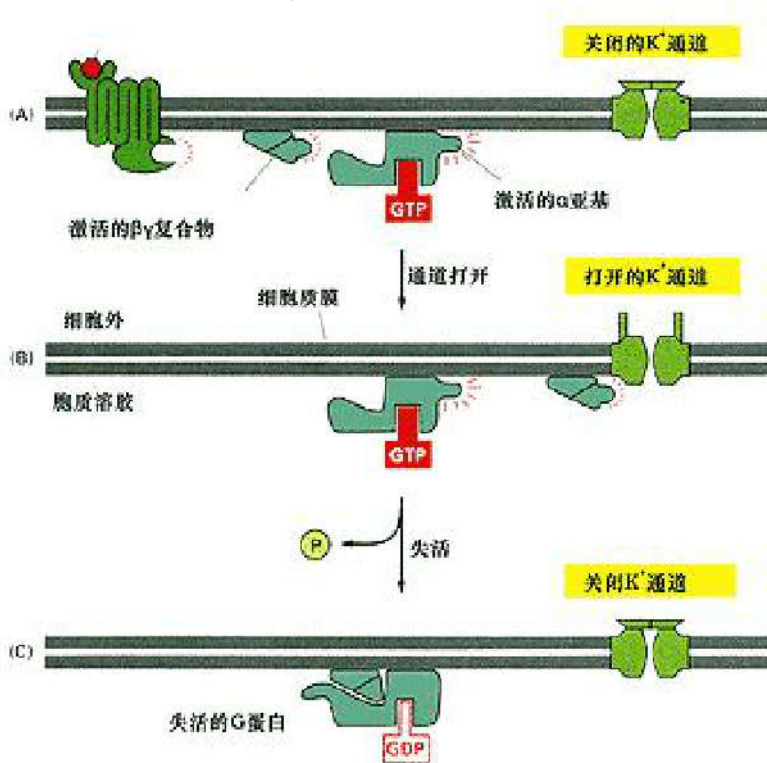


图 递质对 G 蛋白耦联受体的作用。神经递质与受体结合后导致 G 蛋白的激活，活化的 G 蛋白激活效应器蛋白，包括 (a) 离子通道和 (b) 产生胞内第二信使的酶。

➤某些离子通道，接受G蛋白的直接或间接调控。

➤酶类：主要有腺苷酸环化酶(AC)、磷脂酶C(PLC)、磷脂酶A2(PLA2)、鸟苷酸环化酶(GC)和依赖于cGMP的磷酸二酯酶(PDE)。它们都能通过生成(或分解)第二信使，实现细胞外信号向细胞内的转导。

GPCR能够激活心肌质膜的K<sup>+</sup>离子通道打开，通过神经递质乙酰胆碱调节心肌收缩



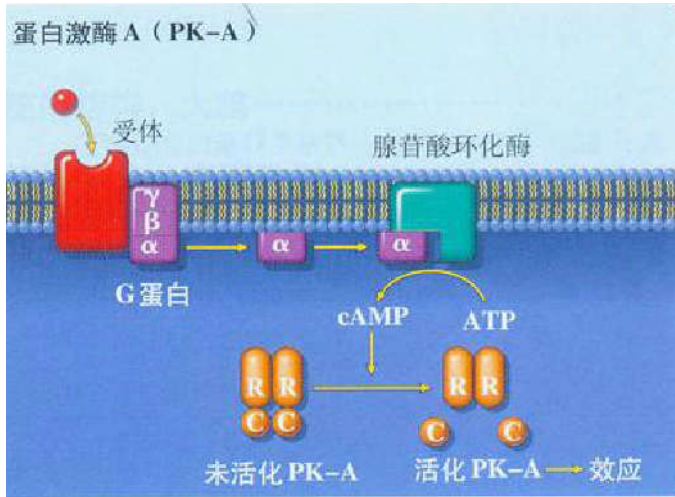
(a) 神经递质乙酰胆碱与心肌细胞的膜受体结合，使得G蛋白的α亚基与β、γ亚基分开；

(b) 激活的β、γ亚基复合物同K<sup>+</sup>离子通道结合并将K<sup>+</sup>离子通道打开；

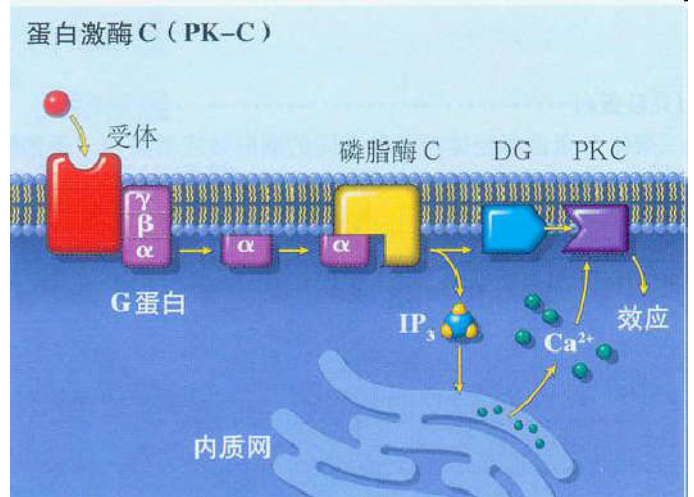
(c) α亚基中的GTP水解，导致α亚基与β、γ亚基重新结合，使G蛋白处于非活性状态，使K<sup>+</sup>离子通道关闭。



## ➤ cAMP 信号通路



## ➤ 磷脂酰肌醇信号通路





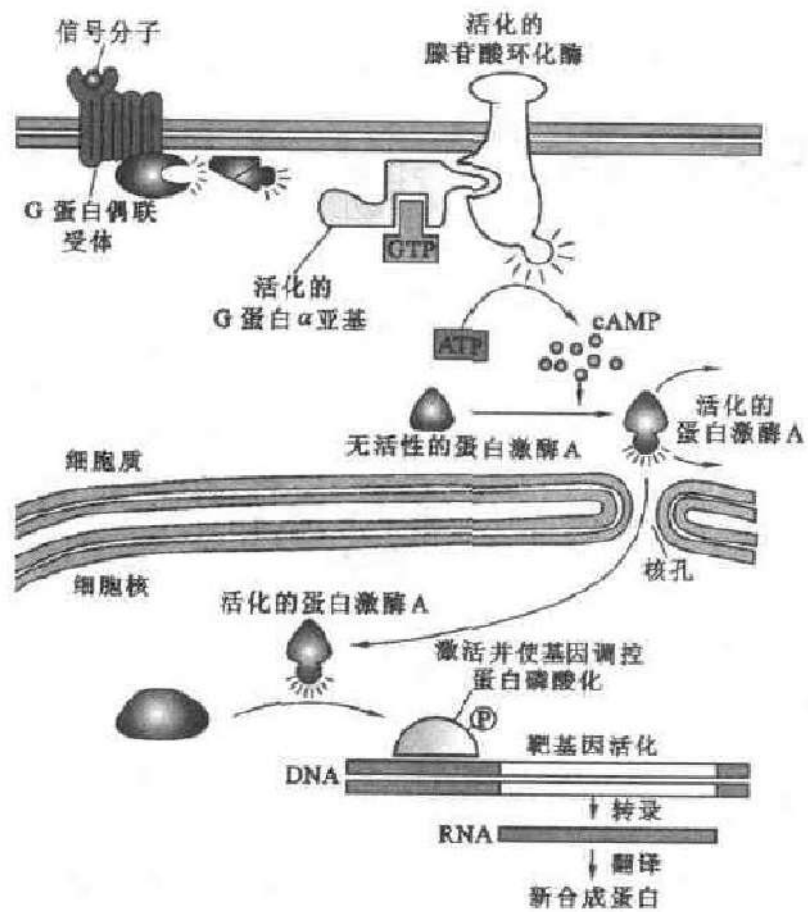


图 5-28 cAMP 信号通路对基因转录的激活

信号分子与受体结合通过 G 蛋白活化腺苷酸环化酶,导致细胞内 cAMP 浓度增高激活蛋白激酶 A,被活化的蛋白激酶 A(催化亚基)转位进入细胞核,使基因调控蛋白(cAMP 应答元件结合蛋白,CREB)磷酸化,磷酸化的基因调控蛋白与靶基因调控序列结合,增强靶基因的表达

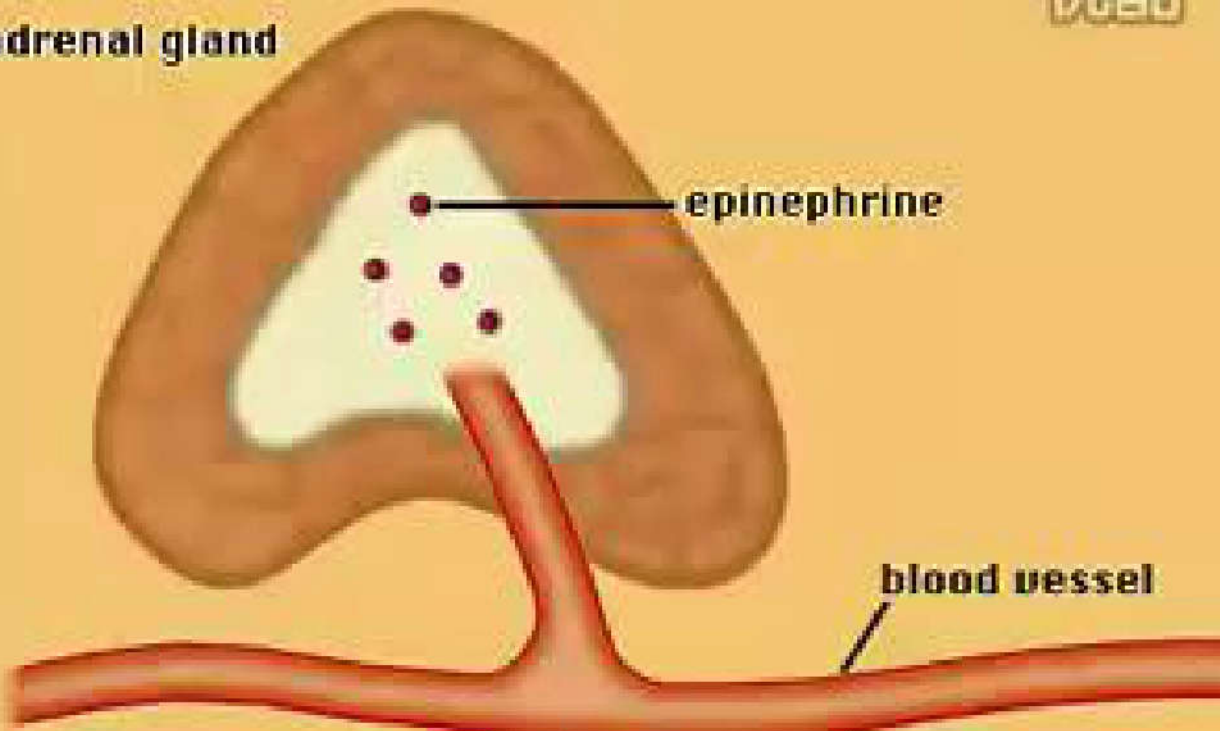


优酷

adrenal gland

epinephrine

blood vessel



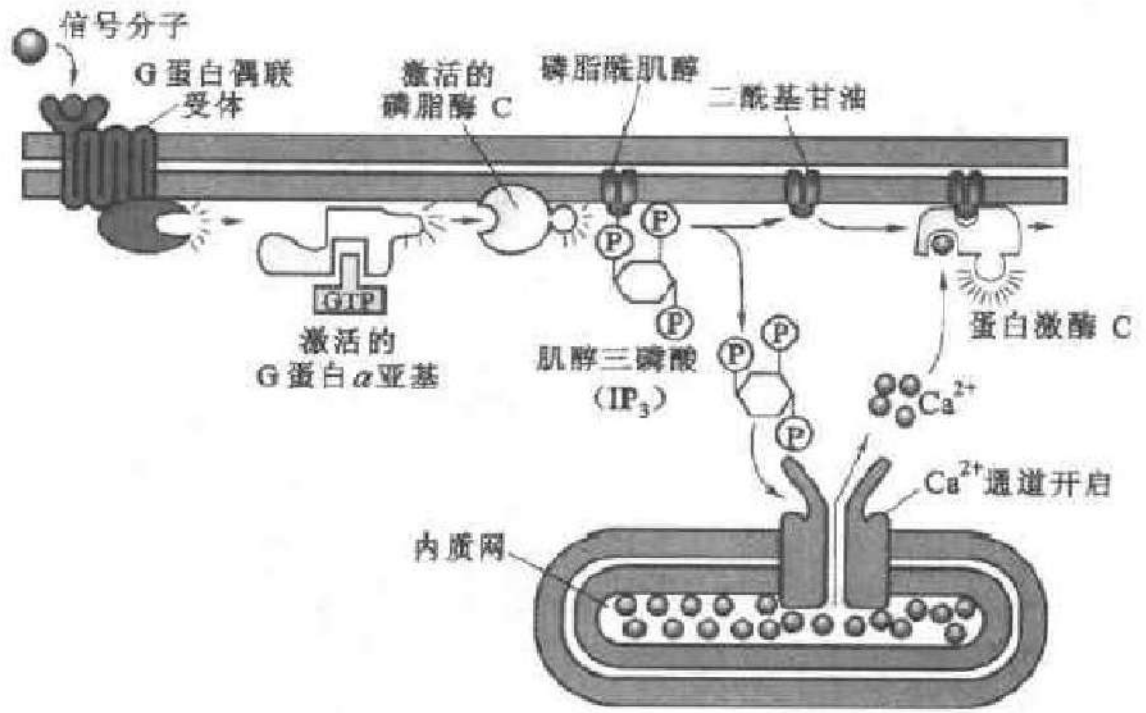
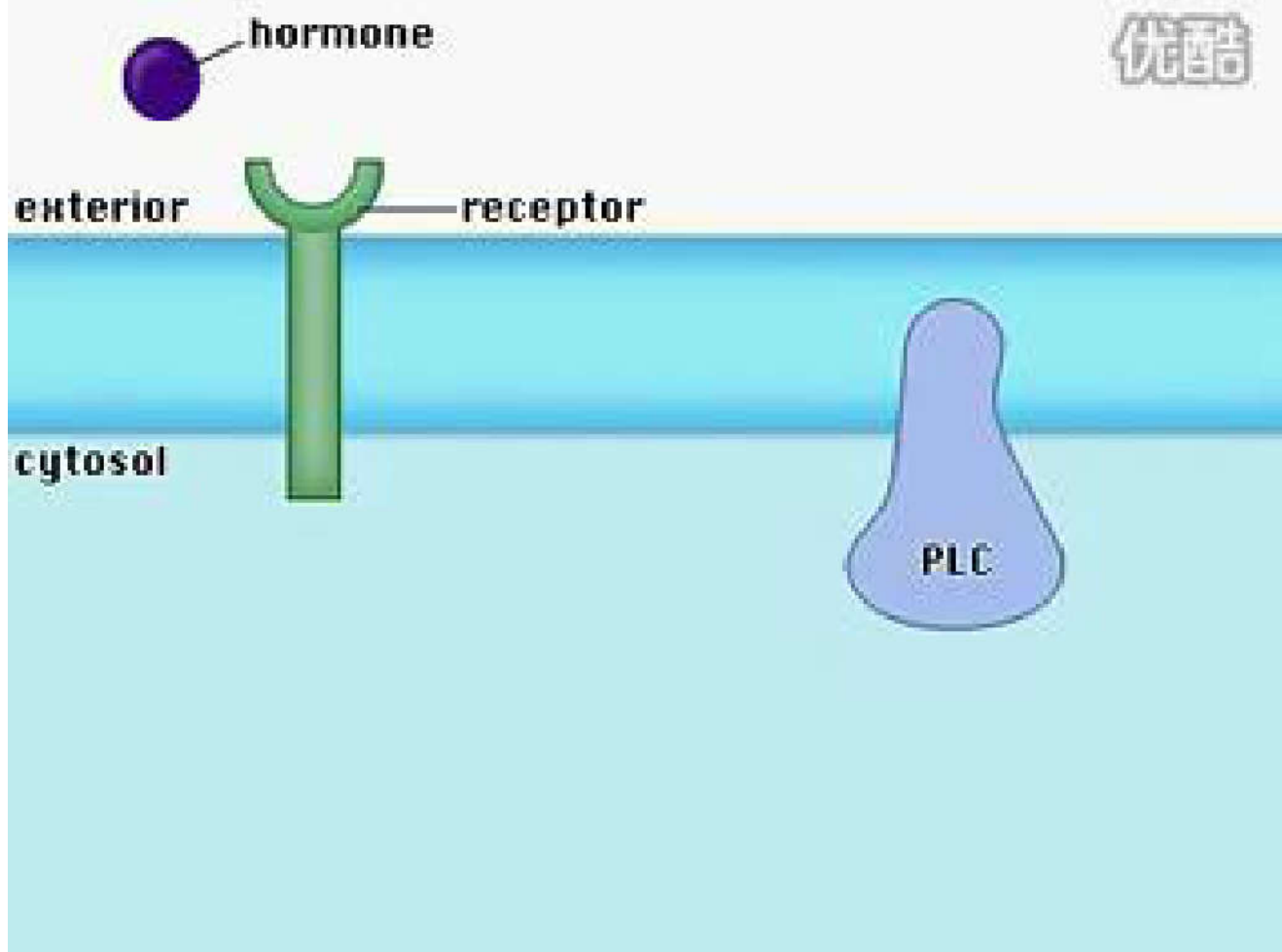


图 5-29 磷脂酰肌醇信号通路图解

胞外信号分子与7次跨膜受体结合活化G蛋白(G<sub>q</sub>),G<sub>q</sub>活化磷脂酶C(PLC),PLC使PIP<sub>2</sub>水解成IP<sub>3</sub>和DG两个第二信使;IP<sub>3</sub>通过细胞溶质扩散,结合并打开内质网膜上IP<sub>3</sub>敏感的Ca<sup>2+</sup>通道,引起Ca<sup>2+</sup>顺电化学梯度从钙库释放进入细胞溶质,通过钙调蛋白引起细胞反应;DG和Ca<sup>2+</sup>激活PKC





## 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cNMP，开启cNMP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。

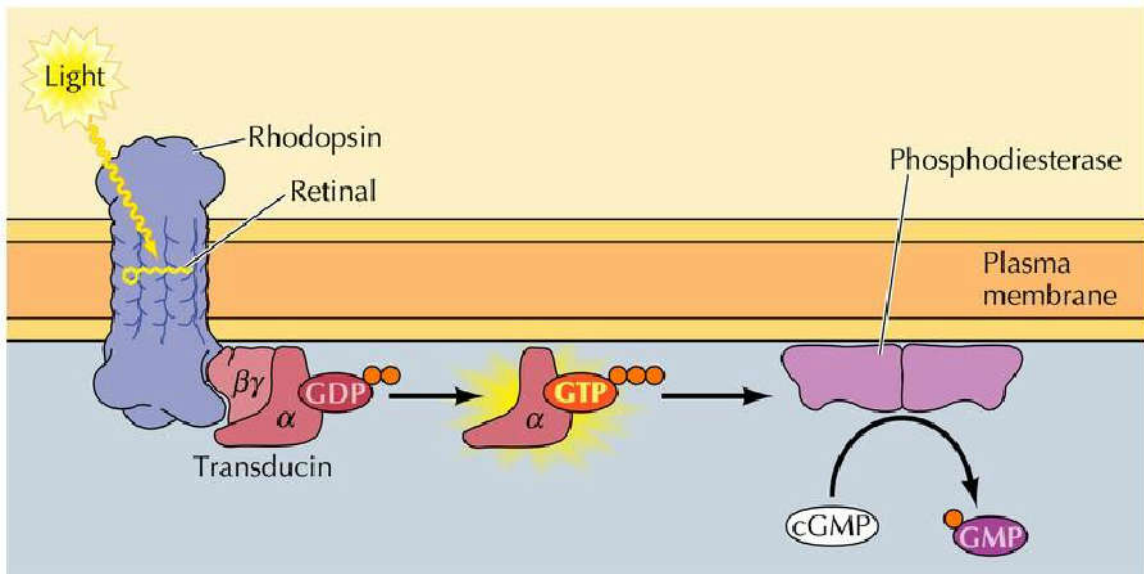


2004年Axel和Buck因发现气味受体和化学感受器系统的组成而获诺贝尔生理或医学奖。

## 2. 视觉感受器中的G蛋白

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<sup>+</sup>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。







谢谢!

登高必自卑，行远必自迩