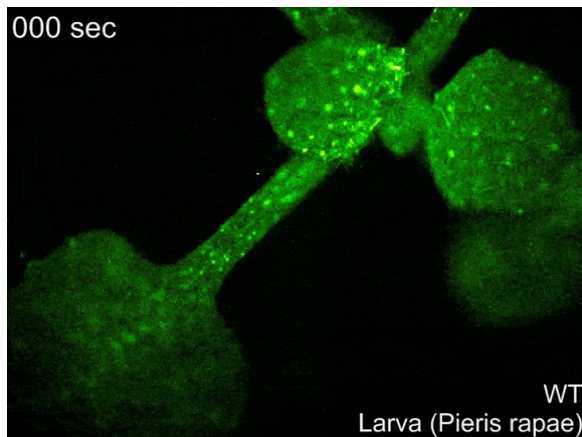
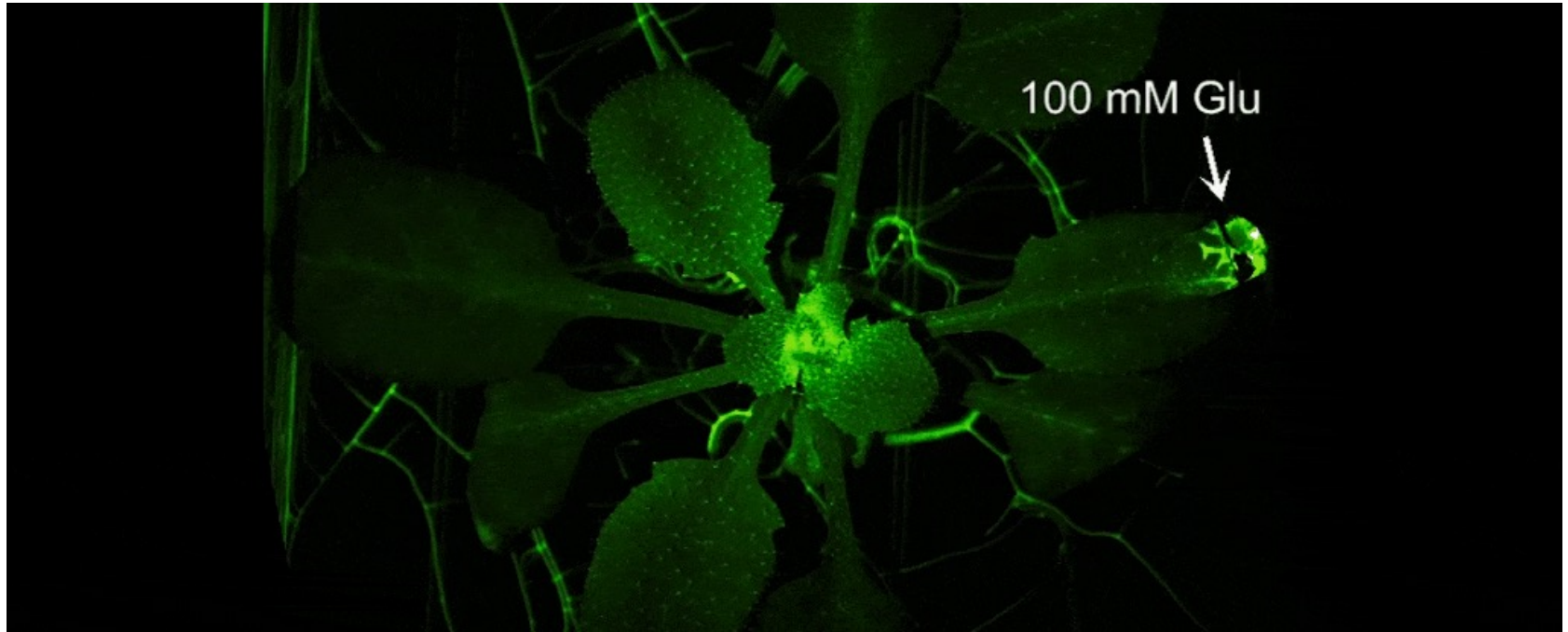


# 第六章 细胞信号转导



# 第一节 细胞信号转导 ※

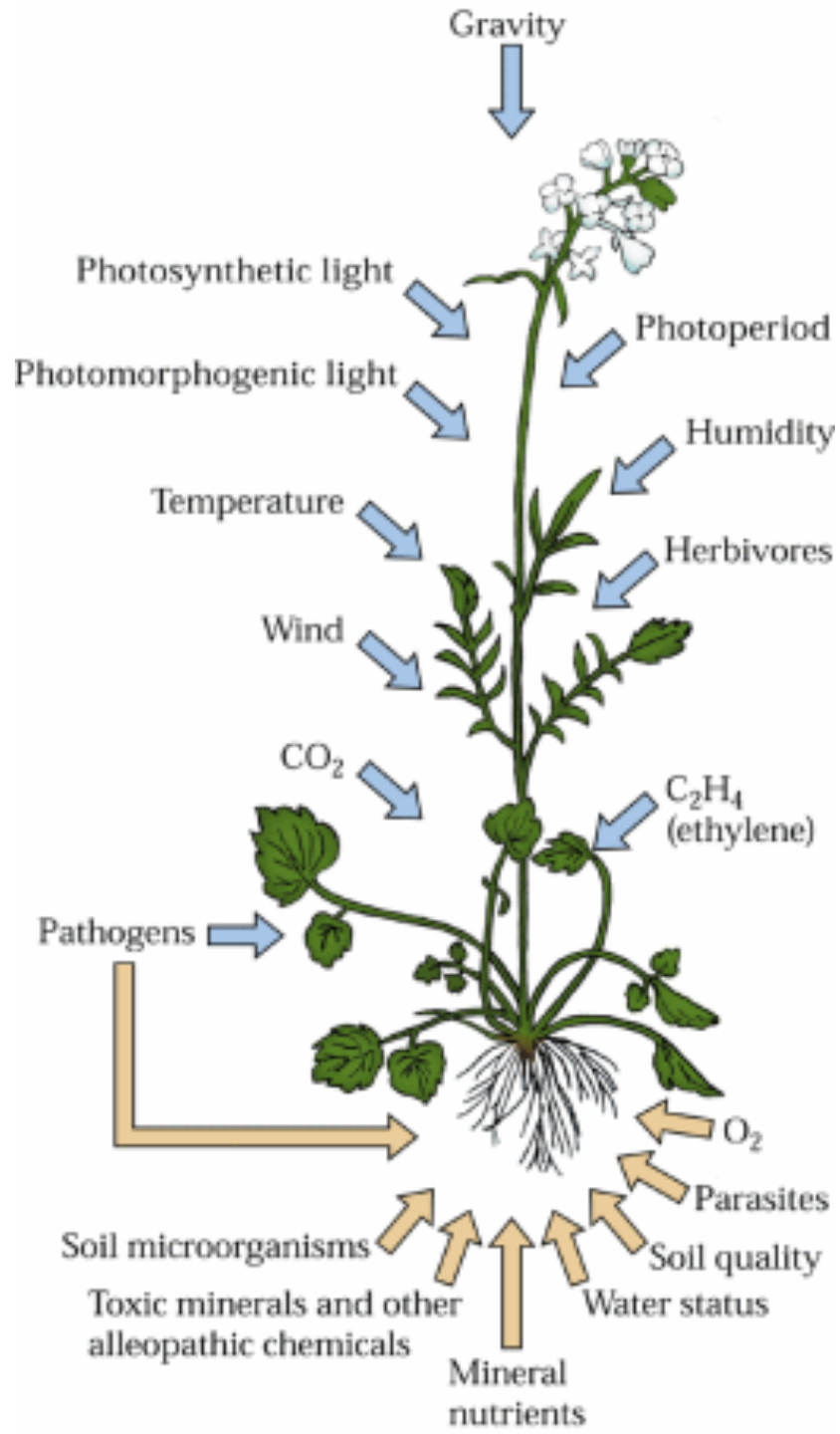
细胞信号转导 (cell signal transduction):

指的是偶联各种胞外刺激信号与其相应的生理反应之间的一系列分子反应机制。

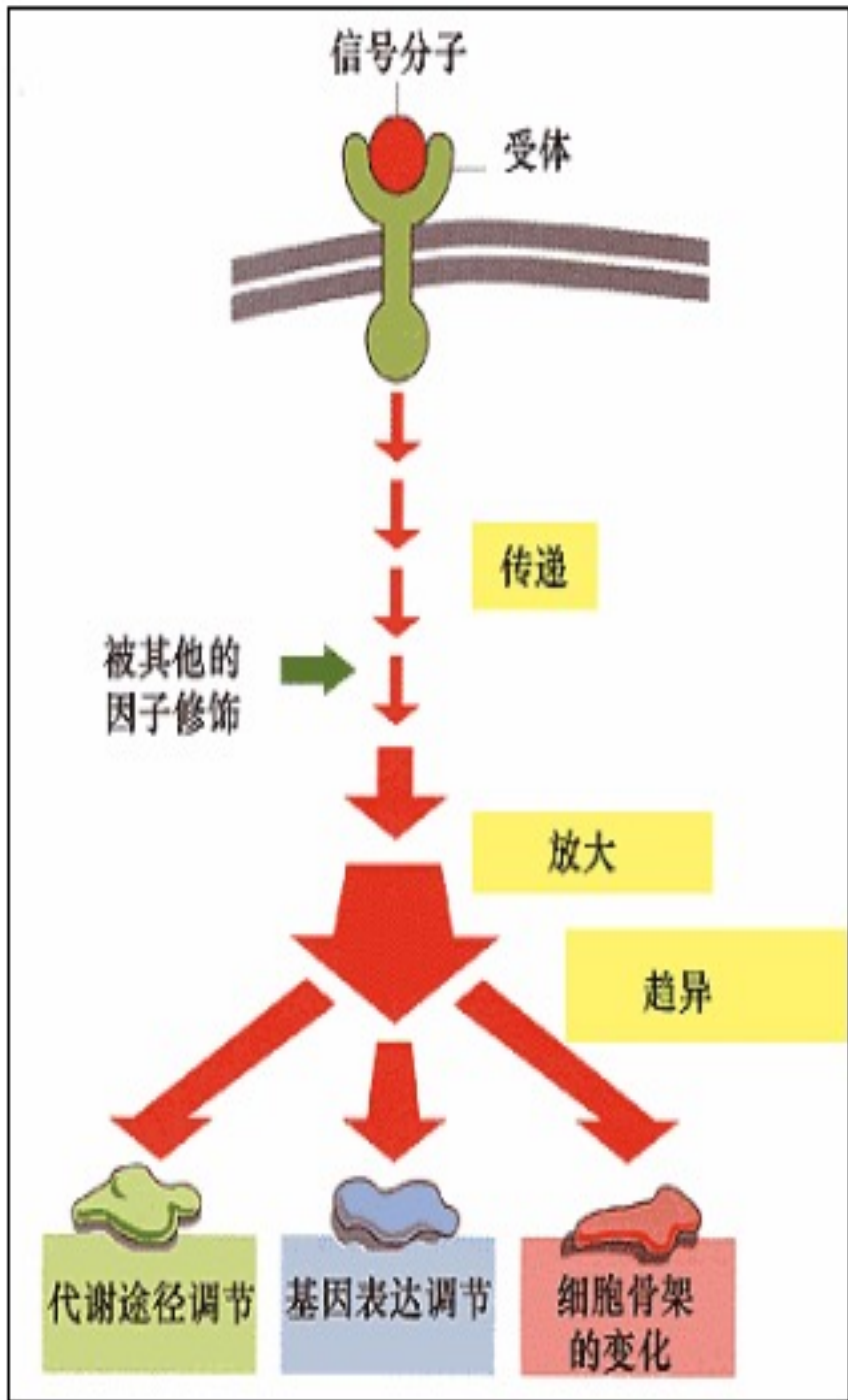
单细胞水平上，偶联各种信号刺激，引起特定生理效应的一系列反应机制。

# 细胞信号转导与诺贝尔奖

Year	Recipient	Prize	Area of Research
1971	E.W.Sutherland	M&P	激素作用机理，第二信使 <b>cAMP</b>
1992	E.Fischer,E.Krebs	M&P	蛋白质的可逆磷酸化调节酶活性
1994	A.Gilman,M.Rodbell	M&P	<b>G</b> 蛋白及其在信号转导中的作用
1998	R.Furchgott,L.Ignarro, F.Murad	M&P	<b>NO</b> 在心血管系统中作为信号分子
1999	G.Blobel	M&P	控制细胞运输和定位的内在信号蛋白
2000	A.Carlsson,P.Greengard, E.Kandel	M&P	神经系统的信号转导
2004	R.Axel, L.Buck	M&P	嗅觉受体
2012	R.J. Lefkowitz, B. K. Kobilka	C	<b>G</b> 蛋白偶联受体

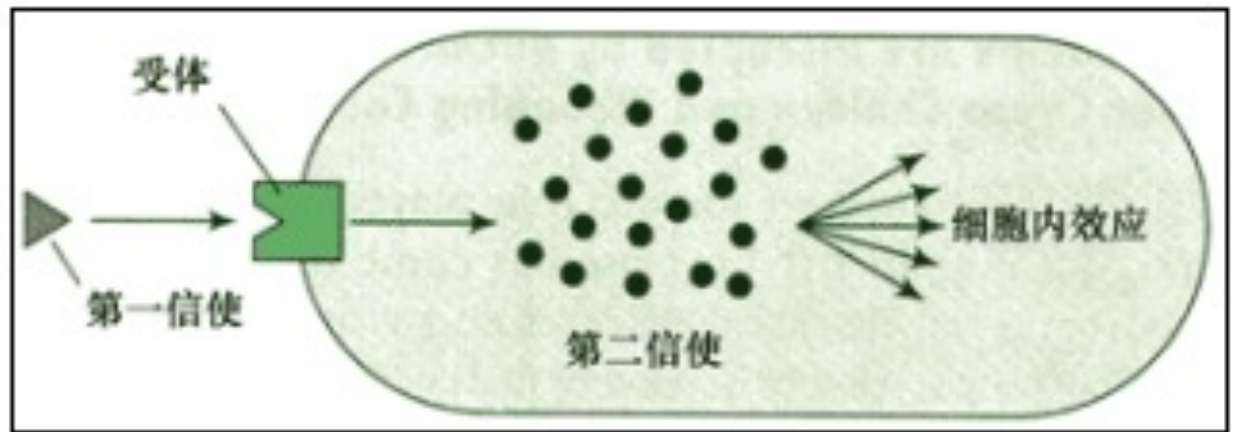


## 信号传递



## 信号传导

### 信号级联放大



其分子途径分为四个阶段：

- 胞外刺激信号传递
- 膜上信号转换
- 胞内信号转导：

胞内信号传递及蛋白质可逆磷酸化

- 特异信号相关基因表达产生细胞反应

# 1、胞外刺激信号传递

## (1) 环境刺激：

光、温、水、气、矿物质、重力、伤害植物激素等

最重要的环境刺激是光，光是光合作用的能源，光长、光质可作为信号激发受体，引起光形态建成。其次是植物激素。

## (2) 胞间信号传递：

第一信使（first messenger）：包括胞间信号（化学信号和物理信号）及某些环境刺激信号。

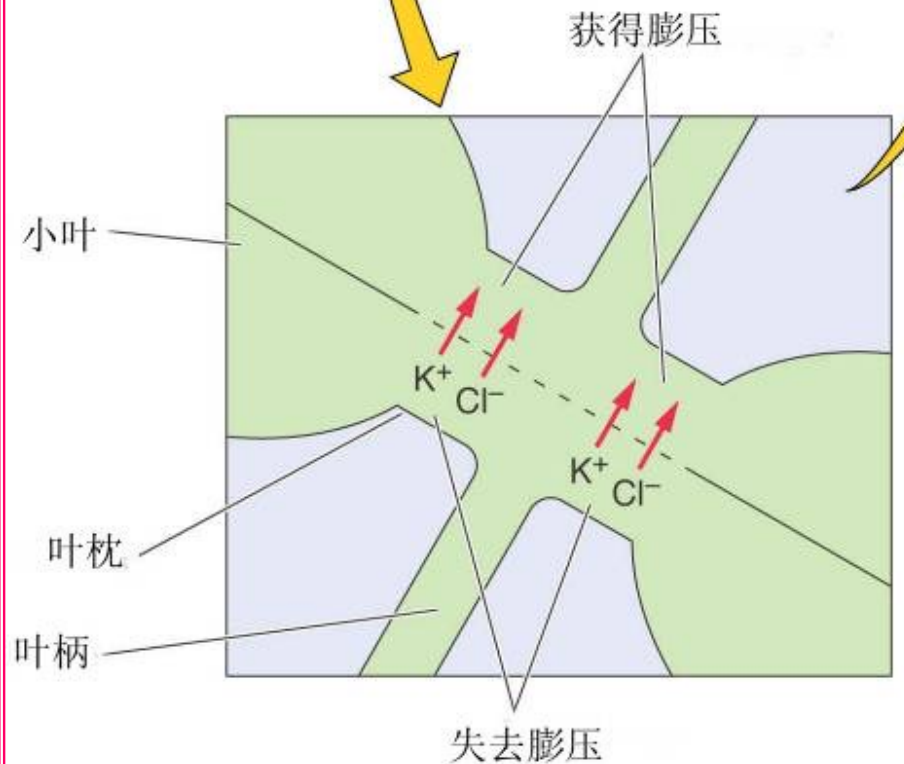
A、化学信号（chemical signals）：指细胞感受环境刺激后形成，并能传递信息引起细胞反应的化学物质，如：植物激素（ABA、GA、IAA等）、植物生长活性物质、NO。

胞间化学信号长距离传递的主要途径是韧皮部（IAA、茉莉酸甲酯、寡聚半乳糖、水杨酸），并且可以同时向顶和向基传递，传递速度为 $0.1-1 \text{ mm}\cdot\text{s}^{-1}$ ；其次是木质部集流传递（ABA）。



**B、物理信号（physical signals）：**  
指细胞感受环境刺激后产生的具有传递信息功能的物理因子，如：电波、水力学信号等。

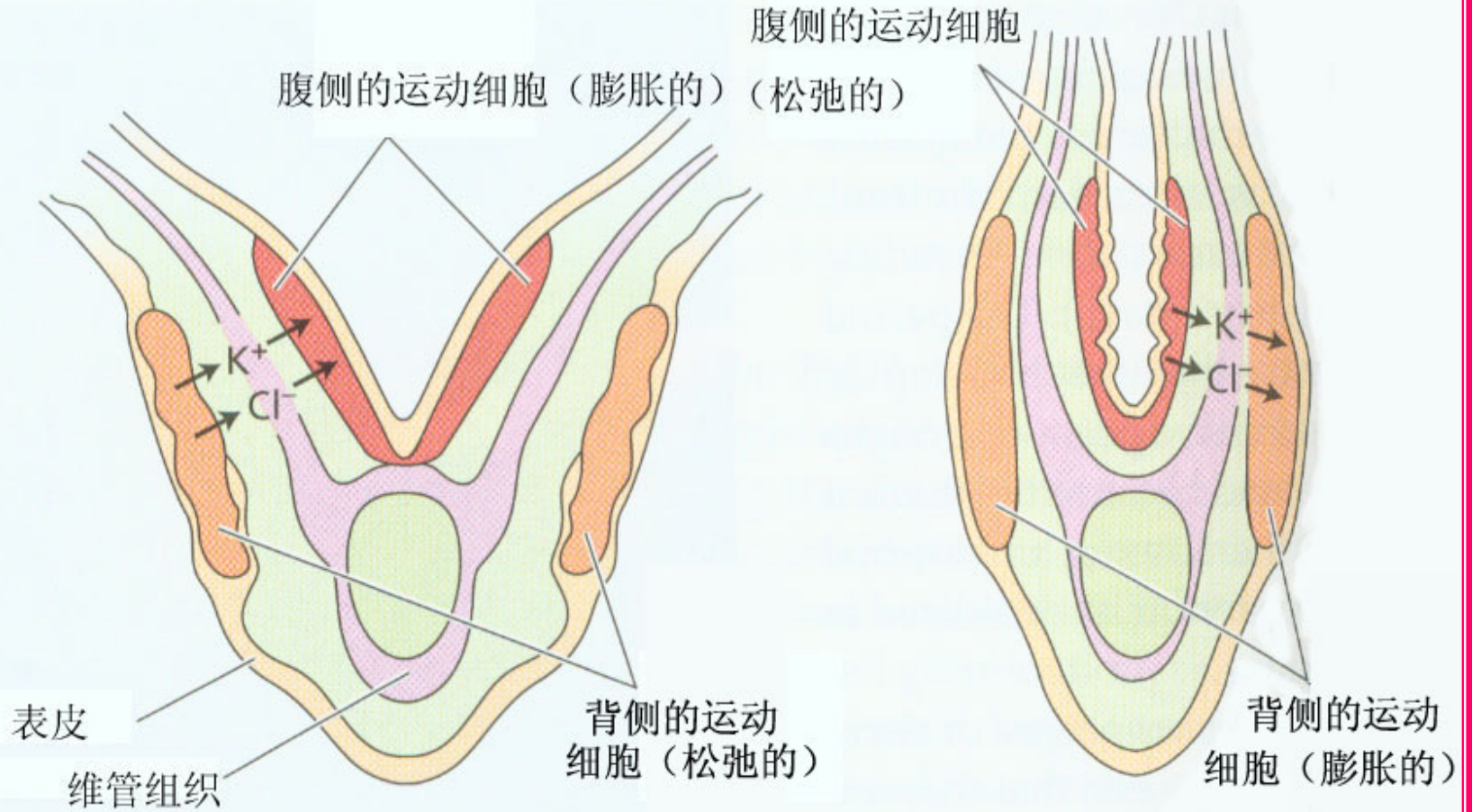
胞间物理信号电波长距离传递途径是**维管束**，短距离传递则通过**共质体及质外体**。敏感植物动作电波的传播速度可达 $200 \text{ mm} \cdot \text{s}^{-1}$ 。



受触及的含羞草小叶在1至2秒钟向下弯，这是由于电波引发叶枕运动细胞中大量的 $K^+$ 和 $Ca^{+2}$ 转运，引起膨压改变的结果

(A) 开

(B) 关



*Albizia pulvini* 背侧和腹侧的运动细胞之间的离子流调节了小叶的开放与闭合。

## 2、跨膜信号转换（质膜受体、G蛋白）

### ❖ 受体（receptor）：

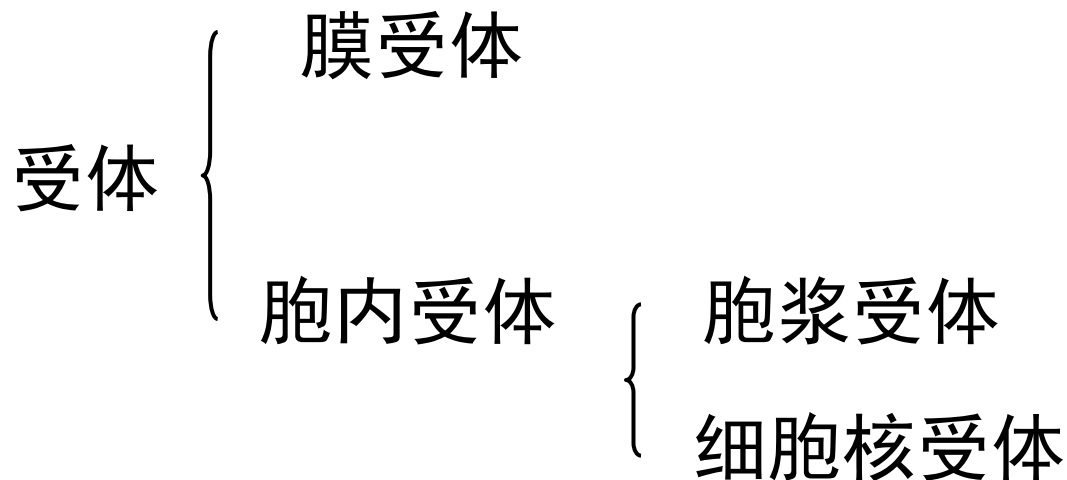
**受体**：指能与化学信号物质（ligand, **配体**）特异地结合，进而引起生物学效应的物质。

胞外信号转换为胞内信号，除了受体还需要G蛋白等介导（偶联），才能完成感受和传递。

受体与化学信号物质的识别反应是细胞信号转导过程中的第一步。

## 受体的特性：

特异性、亲和性、饱和性、有效性、可逆性



多数情况下信号分子与细胞表面的受体分子结合，也有首先作用于细胞壁。两性的和疏水的分子，如生长调节剂，甾类化合物能通过质膜，因而也能与细胞内部(如细胞核上)的受体结合，调节基因转录。

# 细胞质膜表面主要有3种类型受体：

离子通道偶联受体

(ion-channel-linked receptor)

G蛋白偶联受体

(G-protein-linked receptor)

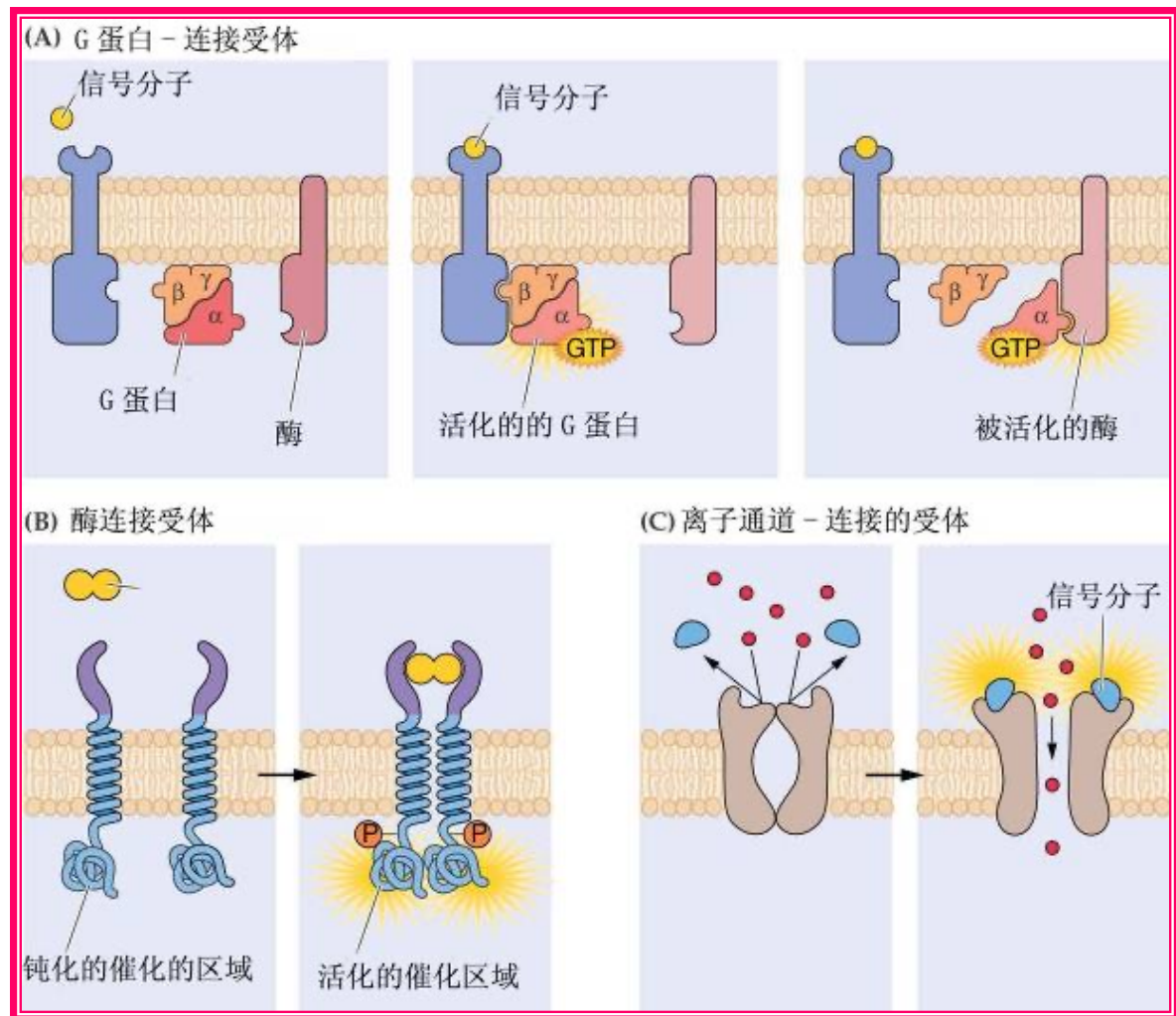
酶偶联受体

(receptor like protein kinase)

胞内膜受体如：光受体、激素受体等

目前对受体研究比较活跃的是光受体和激素受体

## 动物细胞中质膜上的三种类型的受体



- (A) G蛋白偶连受体 活化时 G蛋白连接受体传递信息到G蛋白质，其上有GTP。GTP复合体中的 $\alpha$ -亚基能与 $\beta$ 、 $\gamma$ 亚基分开，进入细胞质激活其他酶。
- (B) 酶偶连受体 受体通常是蛋白激酶，与信号结合后，随受体活化，内部分子磷酸化，传递信息。
- (C) 离子通道偶连受体 受体可能本身细胞表面重要的通道。接受信号时，通道开放。也有些离子通道连接受体是在内部膜上。

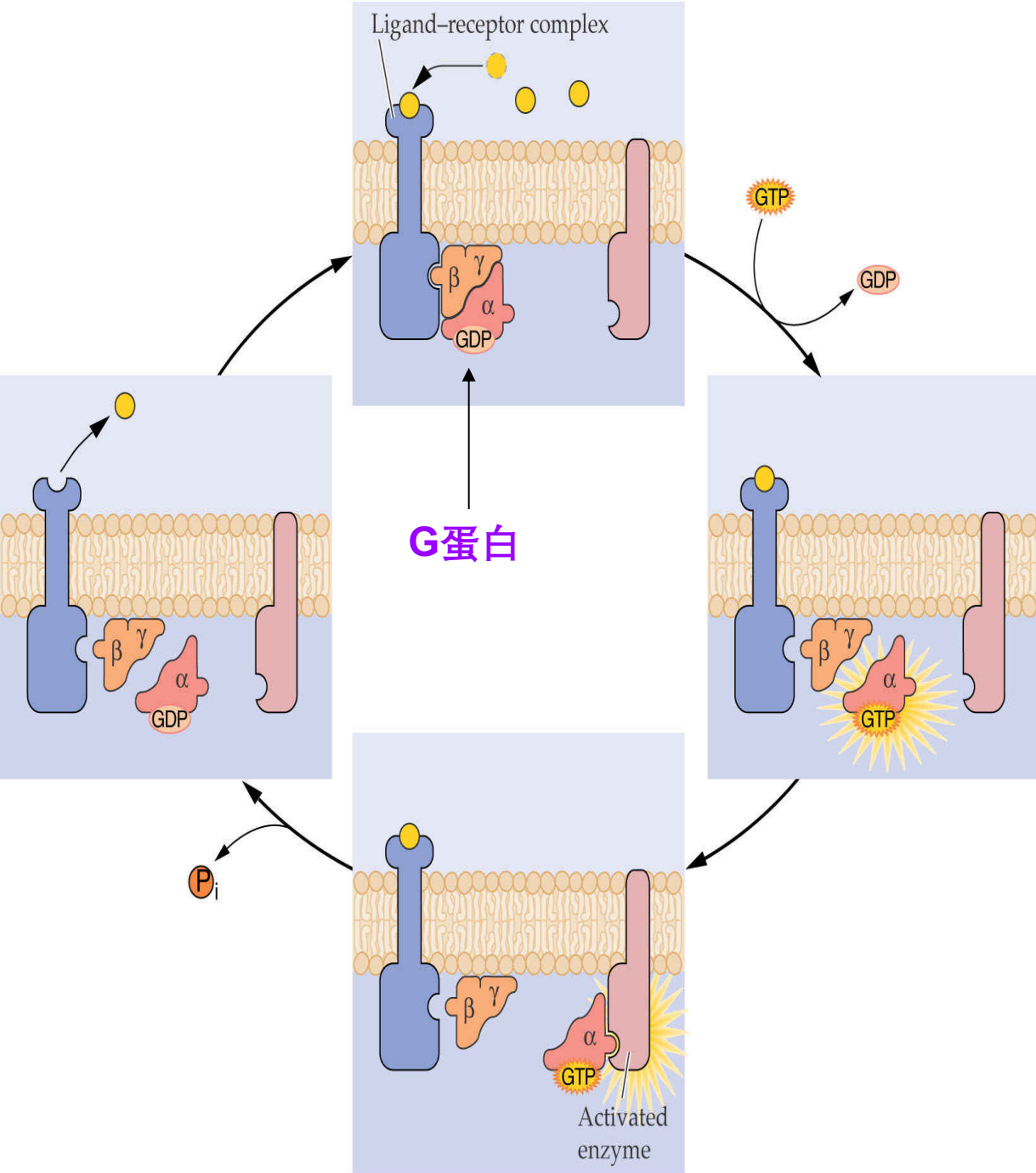
## ❖ G蛋白

**G蛋白：GTP结合调节蛋白**（GTP binding regulatory protein），膜上信号转换是通过G蛋白偶联的。

在活细胞内由三种不同亚基（ $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ ）构成的异源三聚体G蛋白位于**质膜内侧**，依赖自身的活化和非活化状态循环实现跨膜信号转换。



刺激信号与膜受体结合 → 受体激活  
→ 信号传递给G蛋白 →  $\alpha$ -亚基  
与GTP结合而活化 → 活化的 $\alpha$ -亚  
基呈游离状态 → 触发效应器，把  
胞外信号转换成胞内信号



G蛋白的活化循环

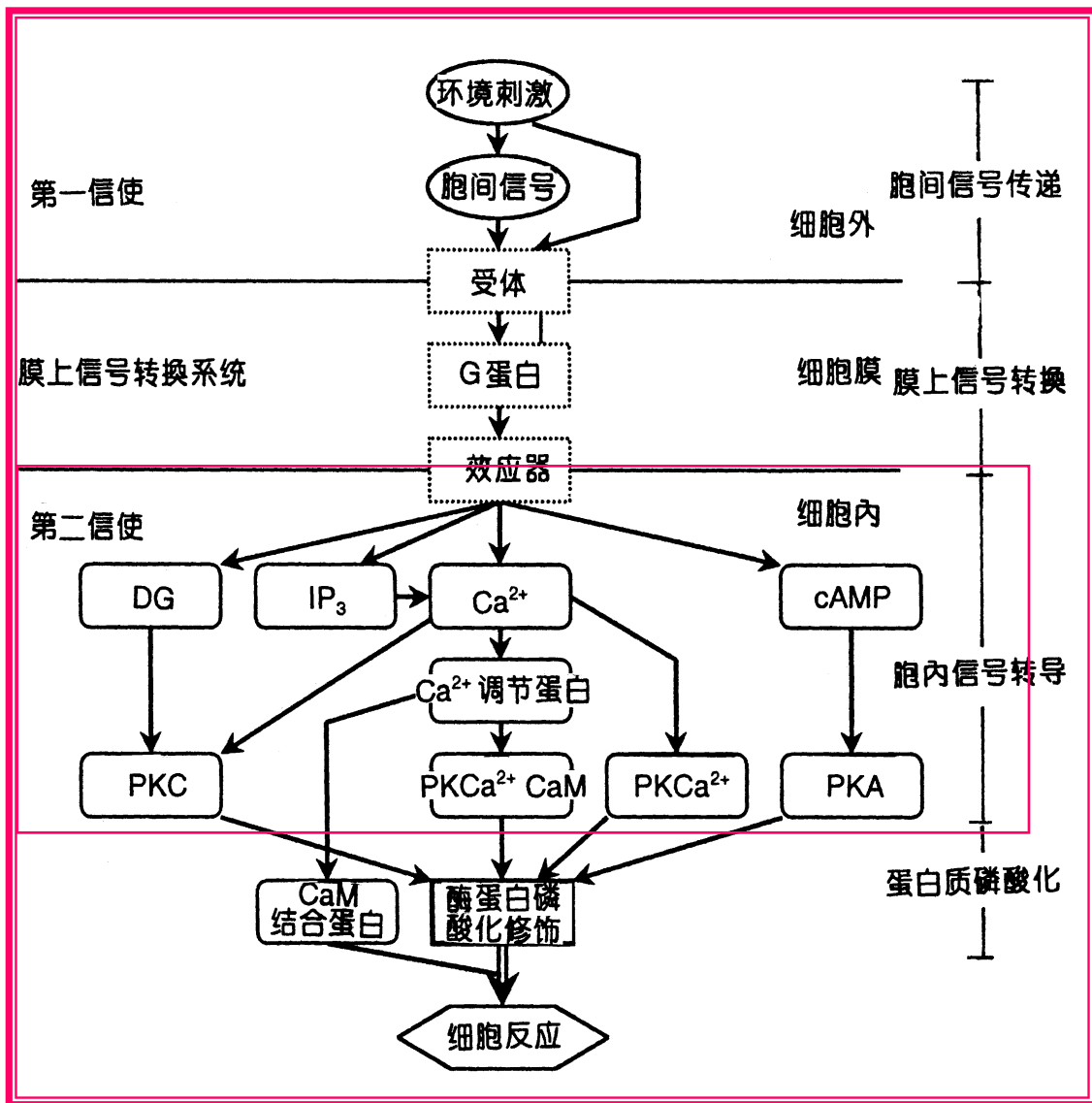
**G  $\alpha$  + GTP 激活态 (开)**

**G  $\alpha$  + GDP 失活态 (关)**

# 三、胞内信号的转导

如果将胞外各种刺激信号作为细胞信号传导过程中的**初级信号或第一信使**，那么则可以把由胞外刺激信号激活或抑制的、具有生理调节活性的细胞内因子称细胞信号传导过程中的**次级信号或第二信使** (second messenger)。

胞外信号经跨膜转换之后，通过**第二信使**进一步传递和放大，最终引起细胞内的生化反应。



### 3、胞内信号转导

#### (1) 细胞内信号传递系统

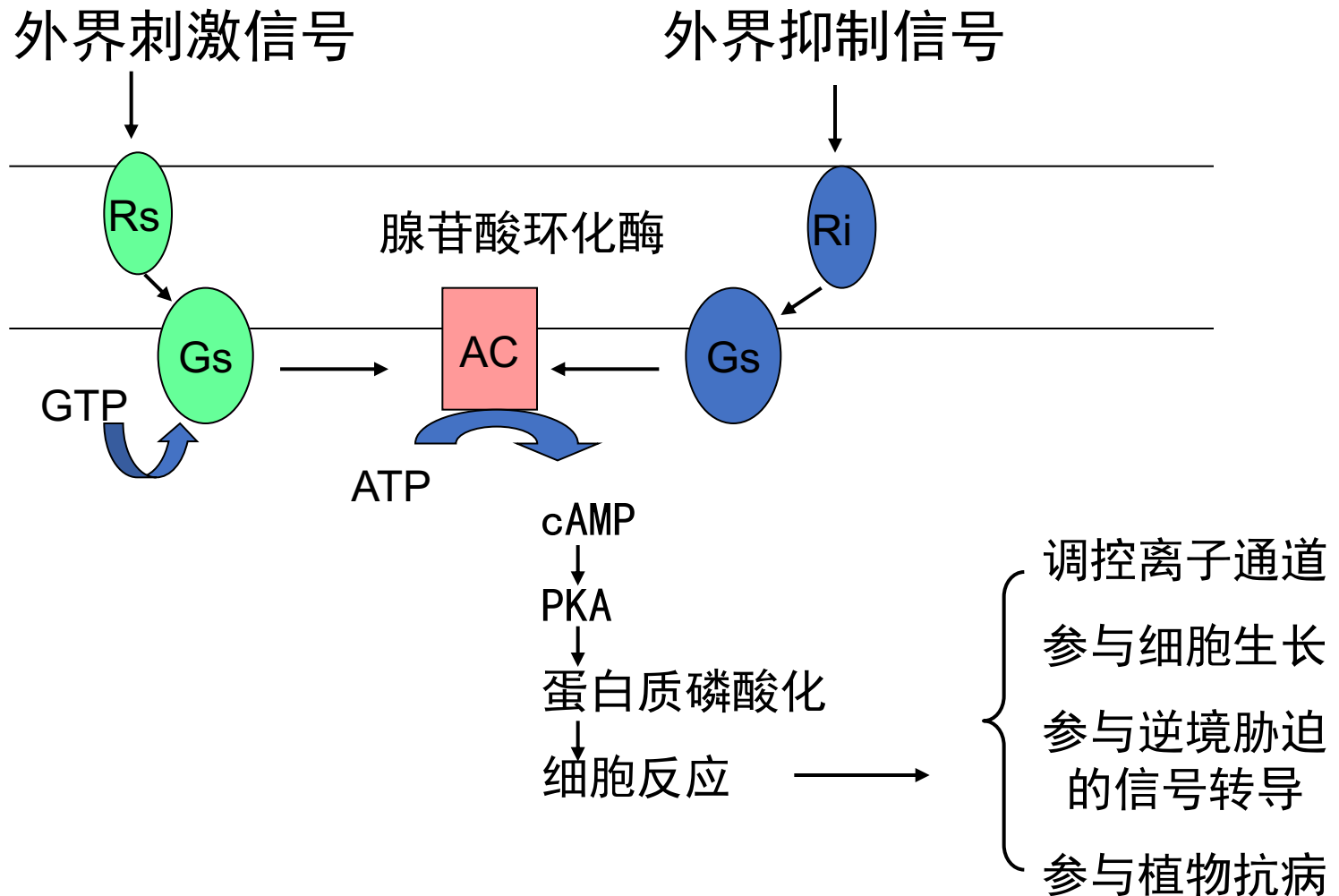
**第二信使 (second messenger) :**  
指由胞外刺激信号激活或抑制的、具有生理调节活性的细胞内因子。

环腺苷酸 (cAMP) 信号系统 (与之类似的cGMP信号系统)

肌醇磷脂信号系统 (DAG二酰甘油, IP3肌醇-1, 4, 5-三磷酸)

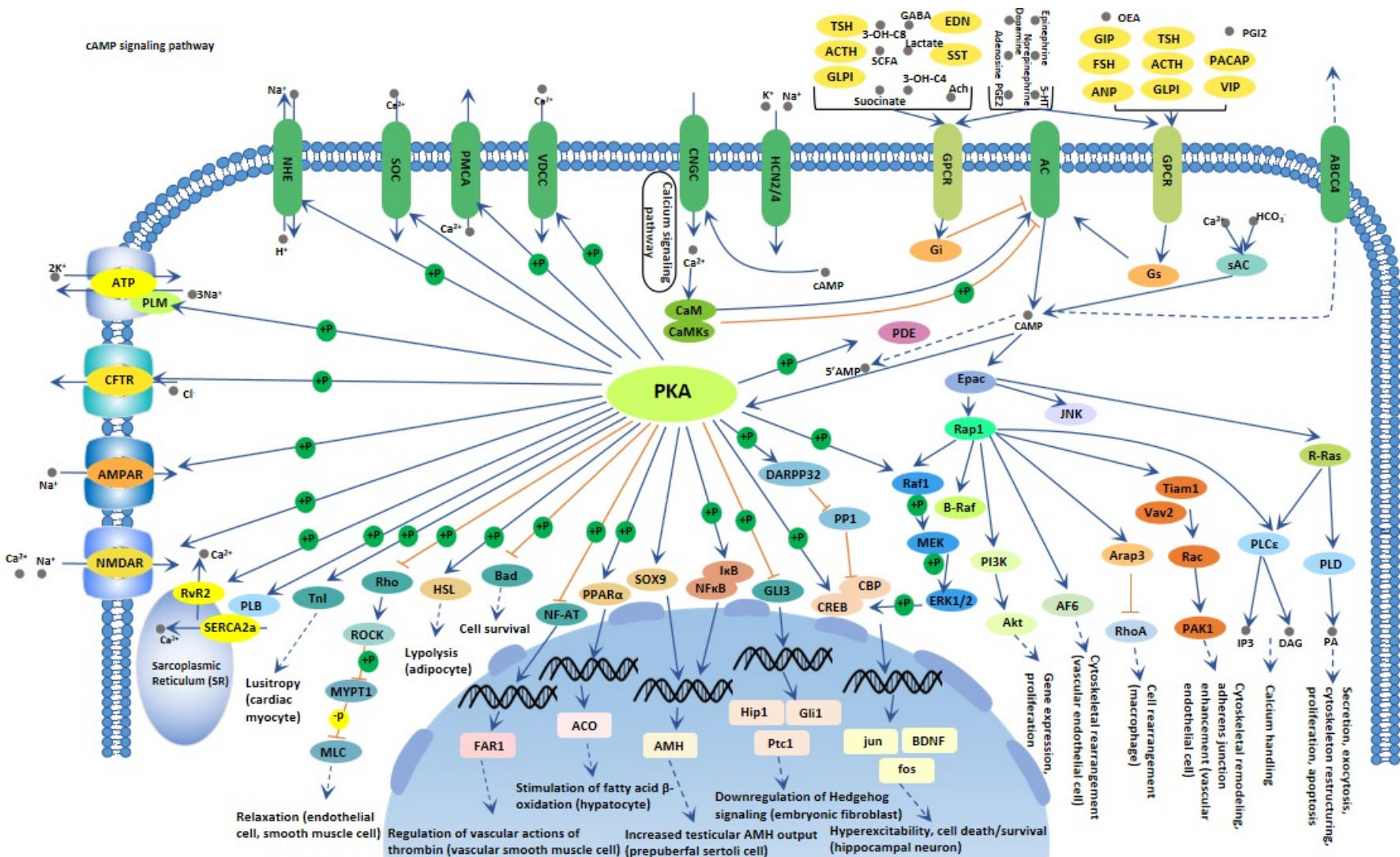
钙信号系统 ( $\text{Ca}^{2+}$ )

# A、环腺苷酸 (cAMP) 信号系统



# A、环腺苷酸 (cAMP) 信号系统

cAMP signaling pathway



## B、肌醇磷脂信号系统

质膜中有三种肌醇磷脂：磷脂酰肌醇（PI）、磷脂酰肌醇-4-磷酸（PIP）、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸（PIP<sub>2</sub>）。

刺激信号与膜受体结合 → 受体激活

→ 信号传递给G蛋白 → 磷脂酶

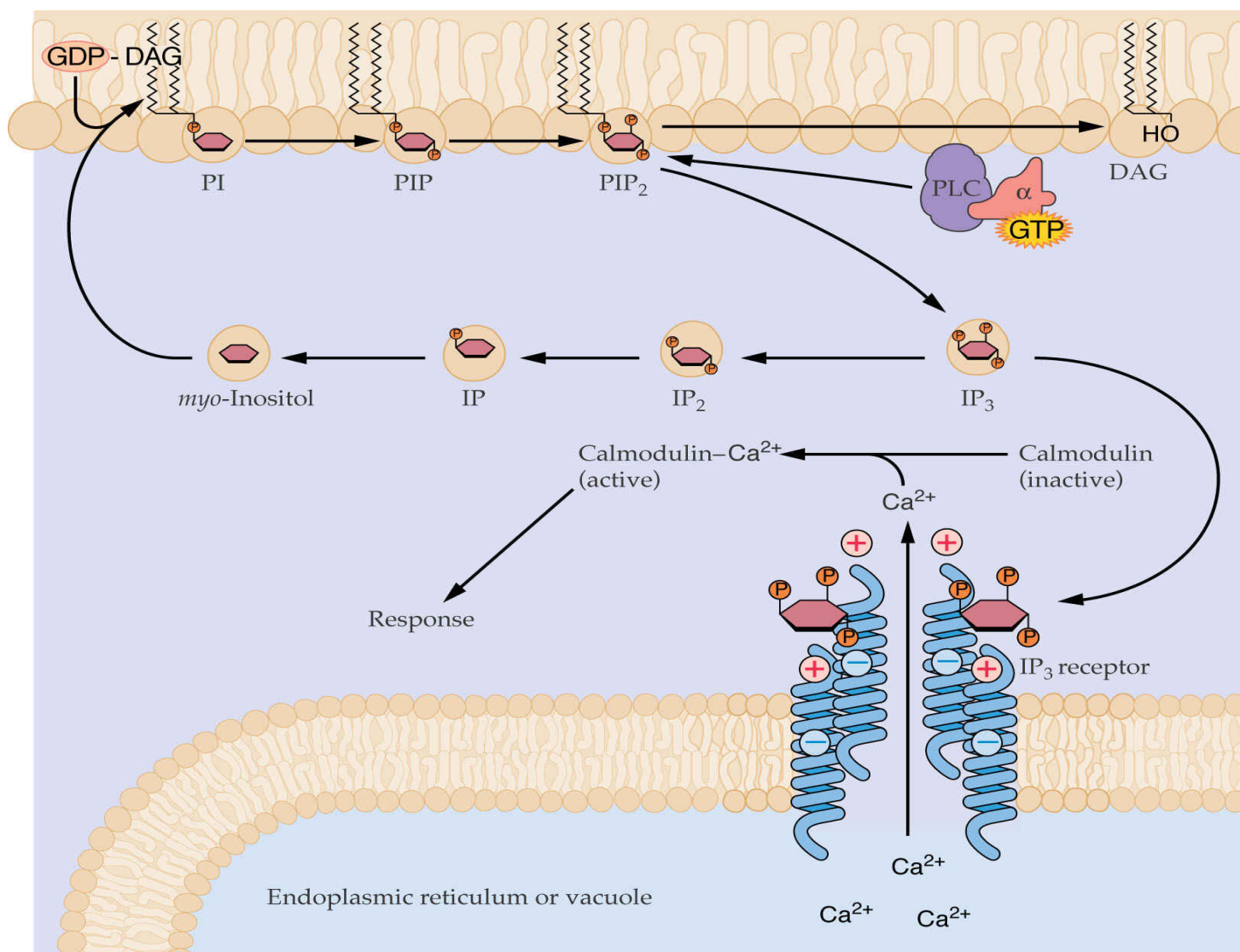
C (PLC) 水解PIP<sub>2</sub>产生肌醇三磷酸

(IP<sub>3</sub>) 和二酰甘油 (DAG)

IP<sub>3</sub>通过调节  
Ca<sup>2+</sup>传递信息

DAG 通过激活蛋白激  
酶C (PKC) 传递信息





# IP<sub>3</sub>/Ca<sup>2+</sup>的信号传导途径

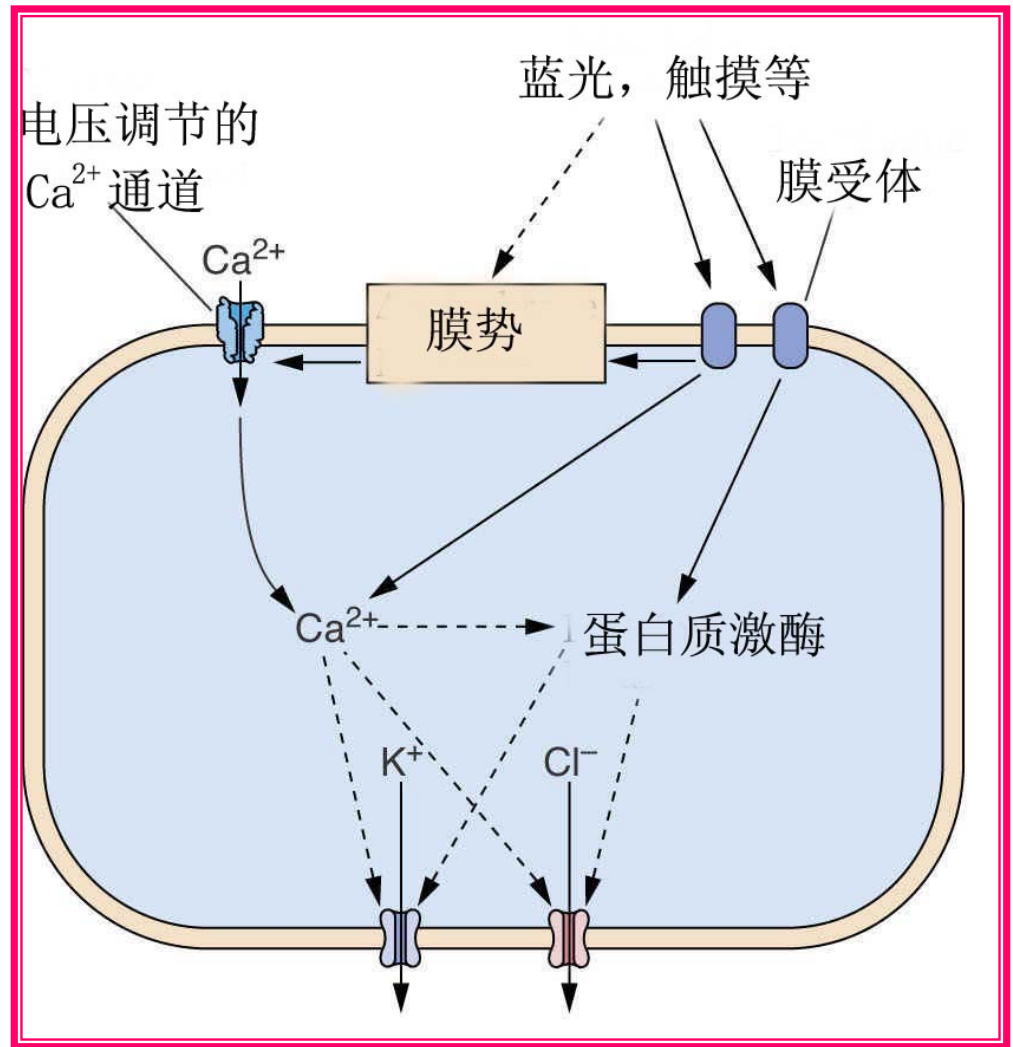
从磷酸脂酶C（PLC）的激活到胞质钙增加的转导顺序。与质膜结合的PLC由G蛋白激活，磷脂酰肌醇4，5-二磷酸（PIP<sub>2</sub>）被PLC水解产生第二信使IP<sub>3</sub>和DAG；IP<sub>3</sub>激活与液泡和内质网结合的IP<sub>3</sub>受体，诱导Ca<sup>2+</sup>的释放。



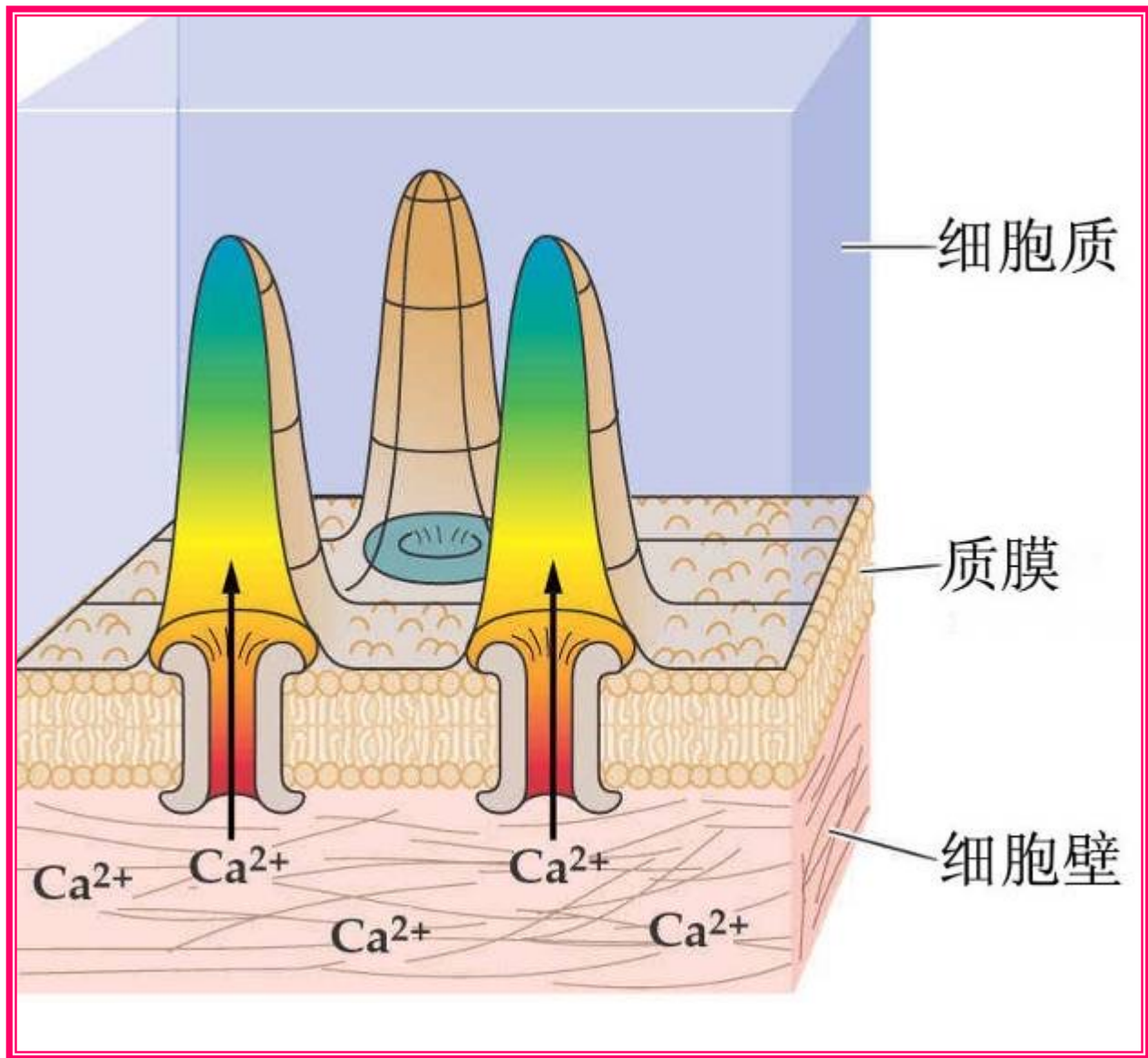
## C、钙信号系统

各种胞外刺激信号可能直接或间接地调节钙运输系统而引起胞内游离 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度的变化，并导致不同的细胞反应。

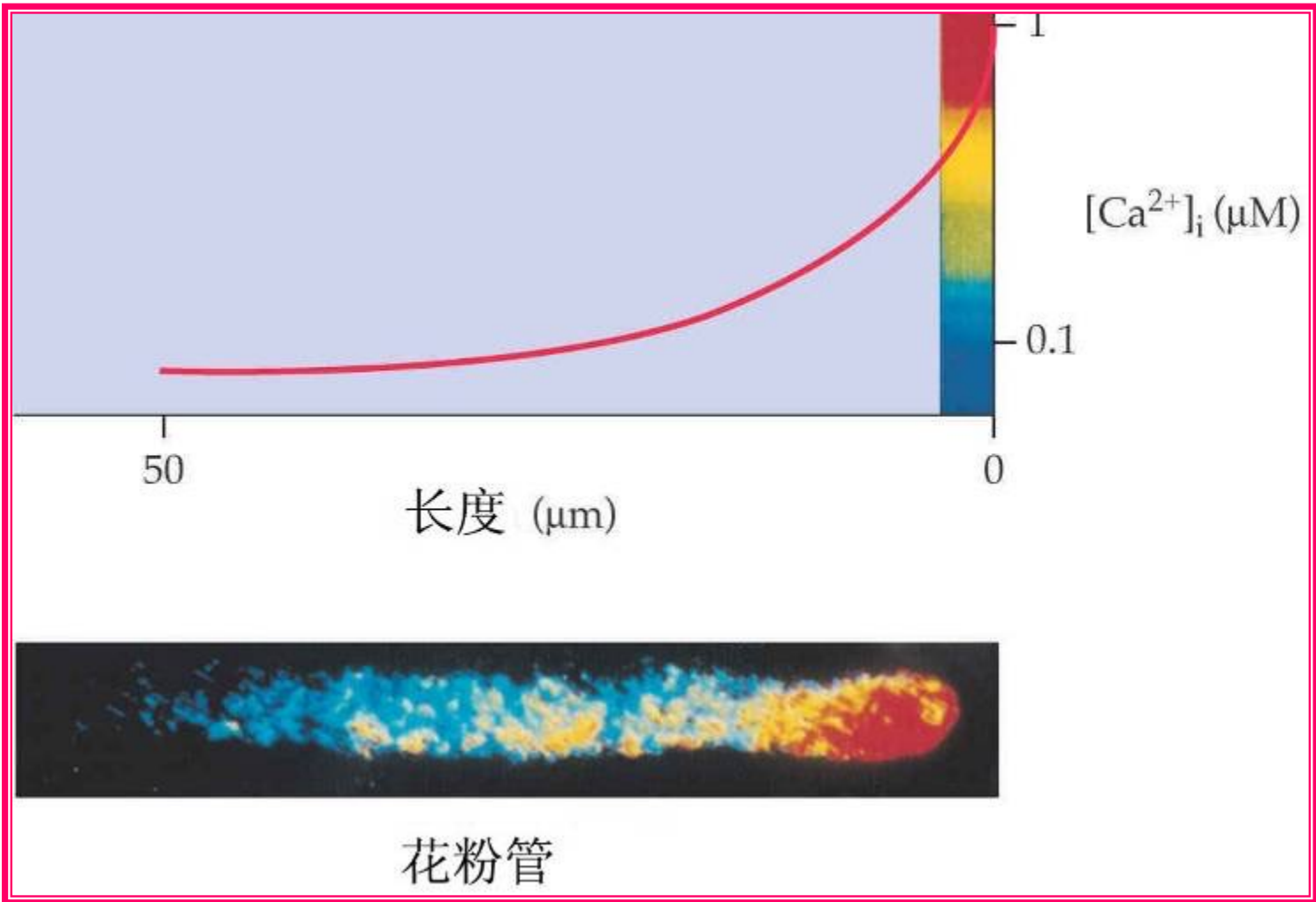
几乎所有的胞外刺激信号(如光照、温度、重力、触摸等物理刺激和各种植物激素、病原菌诱导因子等化学物质)都可能引起胞内游离钙离子浓度的变化,而这种变化的时间、幅度、频率、区域化分布等不尽相同,所以有可能不同刺激信号的特异性可靠钙离子浓度变化的不同形式来体现。



许多信号如蓝光、触摸能改变膜势和活化通道,使钙能进入,增加胞质中 $\text{Ca}^{2+}$ ,这样引起 $\text{K}^+$ 和 $\text{Cl}^-$ 通道的打开,失去膨压,这种转导途径通过 $\text{Ca}^{2+}$ /钙调蛋白激酶和其他蛋白联系起来。蓝光和触摸也能通过其他路线改变细胞内的 $\text{Ca}^{2+}$ 、



细胞质中开放的 $\text{Ca}^{2+}$ 通道附近 $\text{Ca}^{2+}$ 的分配  
颜色区表示 $\text{Ca}^{2+}$ 浓度，红的最高，蓝的最低

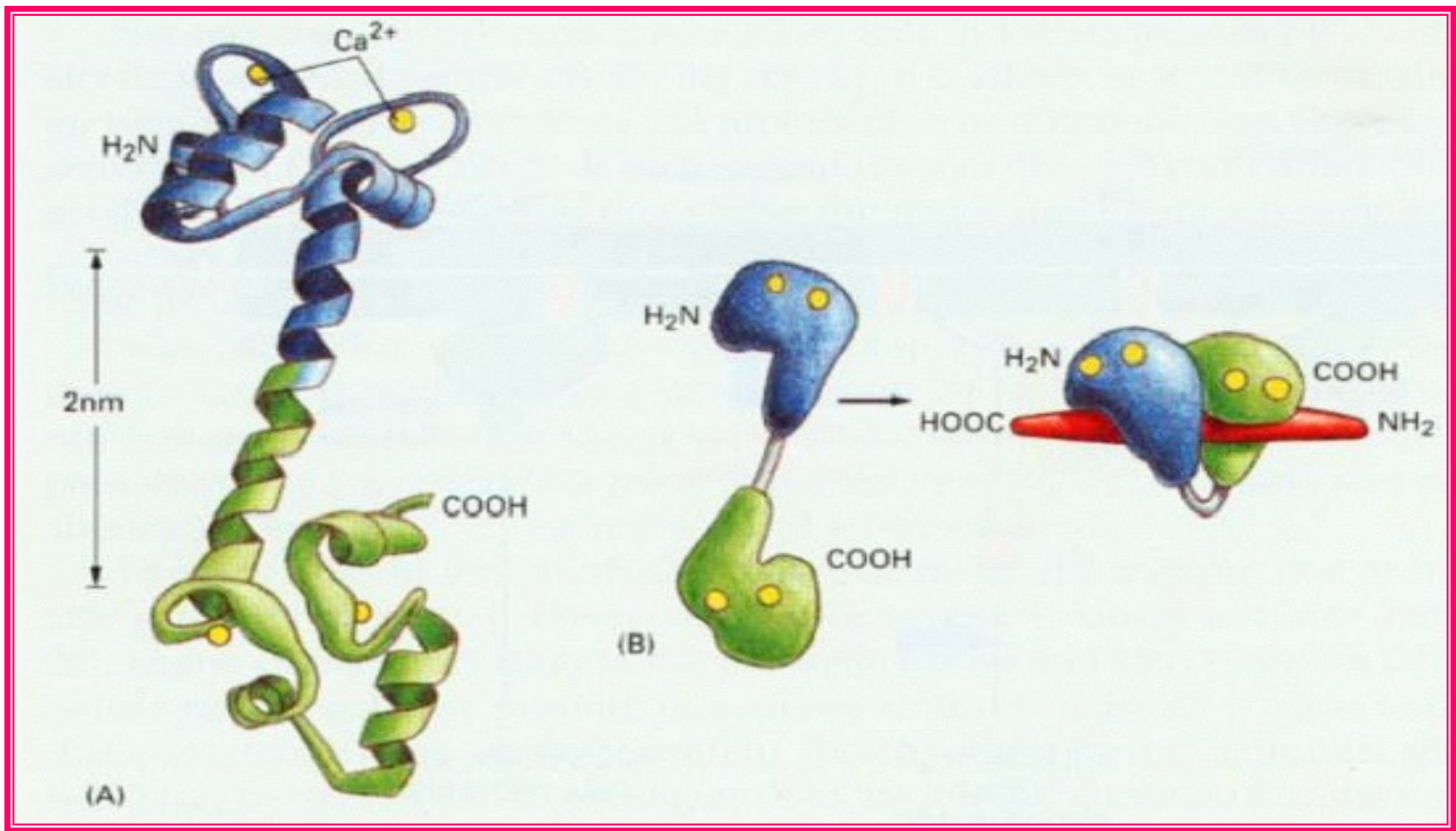


花粉管在其顶端区域维持了一个稳定的细胞质 $Ca^{2+}$ 梯度。 $[Ca^{2+}]_i$ 的稳定梯度对生长尤为重要，是来源于与顶端相关的 $Ca^{2+}$ 通道的聚焦。花粉管可以用例如indo-1或fura-2的 $Ca^{2+}$ 敏感性比例的成像染色剂,并通过荧光显微照相相对于 $Ca^{2+}$ 进行定量。

胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 信号可通过钙受体蛋白转导信号调节细胞生理反应。最重要的钙结合蛋白是钙调素（calmodulin, CaM）。

CaM的作用方式：

- (1) 直接与靶酶结合，诱导靶酶的活性构象而调节它们的活性，如NAD 激酶、 $\text{Ca}^{2+}$ -ATP激酶等；
- (2) 通过活化依赖  $\text{Ca}^{2+}$ ·CaM的蛋白激酶，将靶酶磷酸化，影响其活性，如磷酸化酶、 $\text{H}^{+}$ -ATP等。



A. 钙调素呈哑铃形，长为6.5nm，每个哑铃球是有2个 $\text{Ca}^{2+}$ 结合位点，长的中心螺旋形成哑铃柄，无 $\text{Ca}^{2+}$ 结合时，两个球部沿着中心螺旋折叠。

B. 形成 $\text{Ca}^{2+}$ -CaM复合体后，结合到靶酶上。 $\text{Ca}^{2+}$ -CaM复合体的形成使CaM与许多靶酶的亲和力大大提高。



- ❖ 光刺激后，上游的光敏色素与G蛋白激活对完整叶绿体发育及花色素苷合成是共同必须的；
- ❖  $\text{Ca}^{2+}$ -CaM系统参与PS II 捕光色素、ATP合成酶、Rubisco等光诱导产生，但不参与诱导花色素苷合成，因而只形成不成熟的叶绿体；
- ❖ 而在动物视觉系统细胞光感应中起重要作用的cGMP在植物花色素苷诱导中起决定作用，并与 $\text{Ca}^{2+}$ -CaM一起诱导PS I 和Cyt b<sub>6</sub>/f的合成(图6-27)。

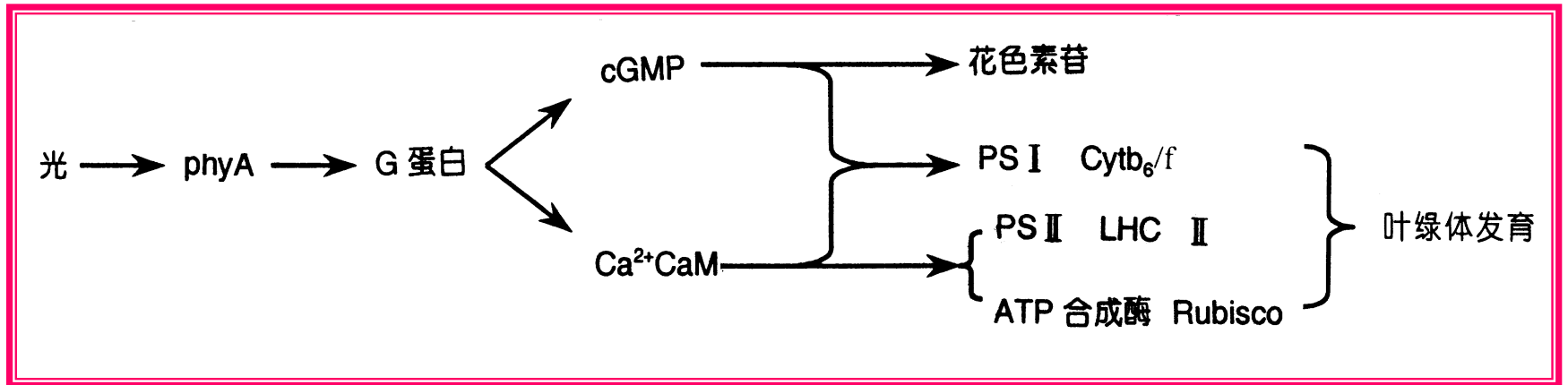
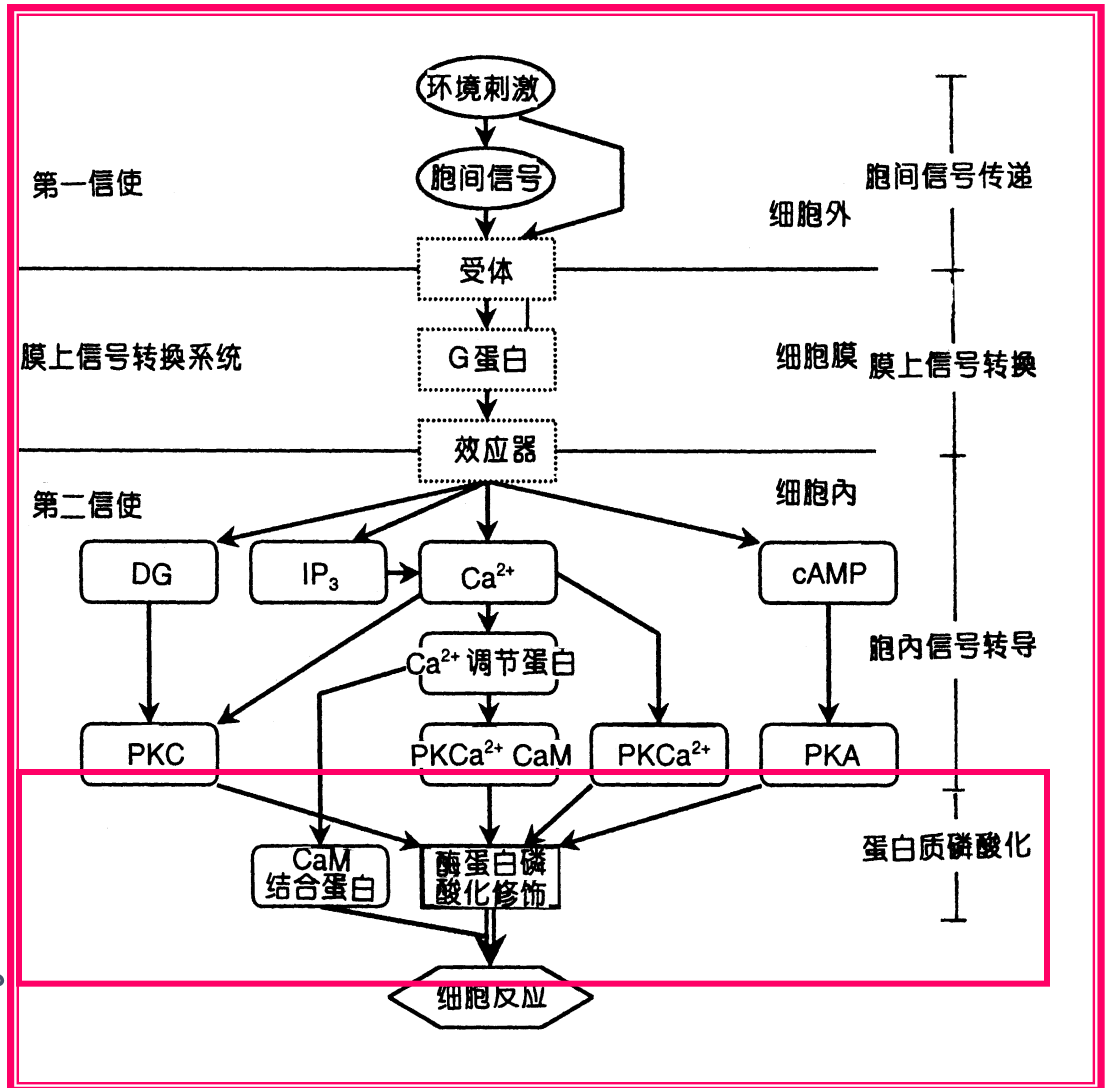


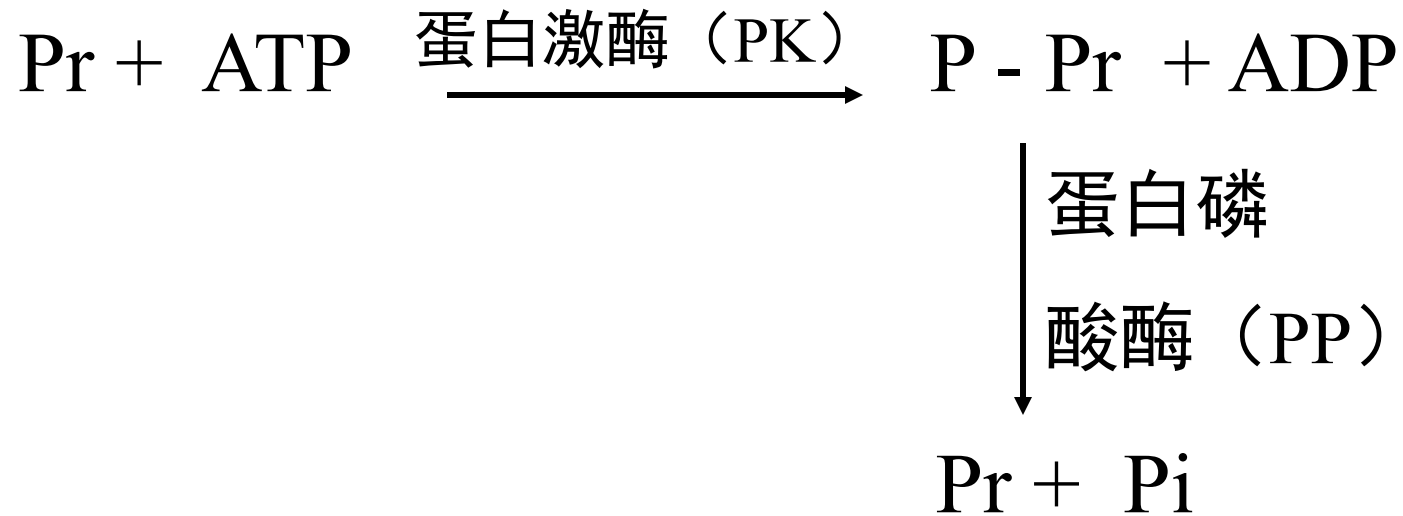
图 6-27 光诱导的花色素苷和叶绿体某组分的合成

# 胞内信号通过调节胞内蛋白质的磷酸化或去磷酸化过程而进一步转导信号

外来信号与相应的受体结合，会导致后者构象发生变化，随后就可通过引起第二信使的释放而作用于蛋白激酶（或磷酸酯酶），或者因有些受体本身就具有蛋白激酶的活性，所以与信号结合后可立即得到激活，引起细胞反应。



# 蛋白质的可逆磷酸化



胞内信号通过调节胞内蛋白质的磷酸化或脱磷酸化过程进一步实现信号转导，最后导致一定生理反应。

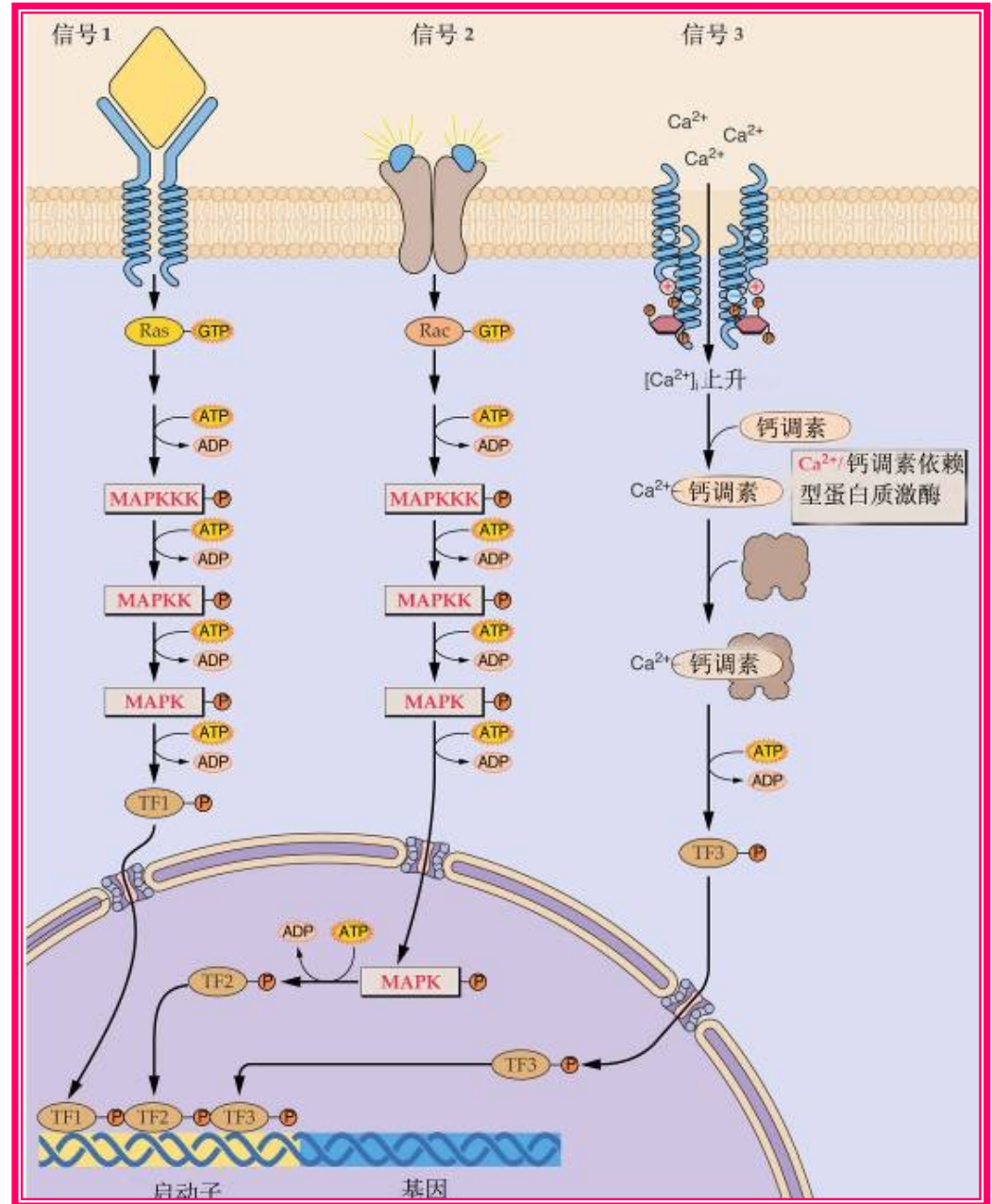
许多由蛋白磷酸化酶传导的信号，级联反应和基因表达。

MAPK—活化的促进细胞分裂的蛋白激酶

TF—转录因子

Ras—一种小的GTP酶

通过受体激活一系列的蛋白激酶，导致蛋白质磷酸化的**级联 (cascade) 反应**，在一系列反应中，前一反应的产物是后一反应中的催化剂，每次修饰就产生一次放大作用。



外界环境刺激

细胞膜

胞间信号  
(第一信使)

受体

G

蛋白

效应器

Tyr 蛋白  
激酶

cAMP

PKA

酪蛋

细

Ca<sup>2+</sup>

PKCa<sup>2+</sup>

白磷

胞

CaM  
PKC

酸化  
修饰

反应

IP<sub>3</sub>

DG

CaM

结合蛋白

膜上信号  
转换系统

胞内信号  
(第二信使)

胞内信号转导

## 小结及归纳：

### 细胞信号传导的分子途径：

- 胞外刺激信号传递
- 膜上信号转换：受体、G蛋白
- 胞内信号转导：
  - 胞内信号传递 { 环腺苷酸（cAMP）信号系统
  - 肌醇磷脂信号系统
  - 钙信号系统
- 蛋白质可逆磷酸化