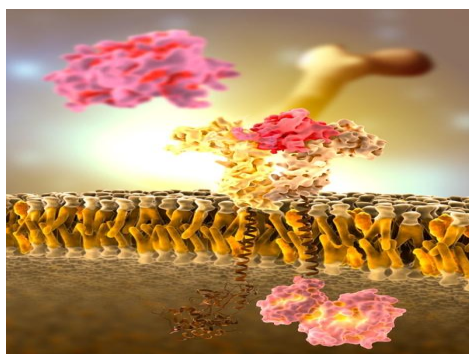
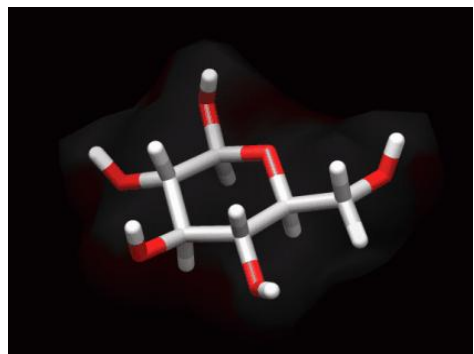
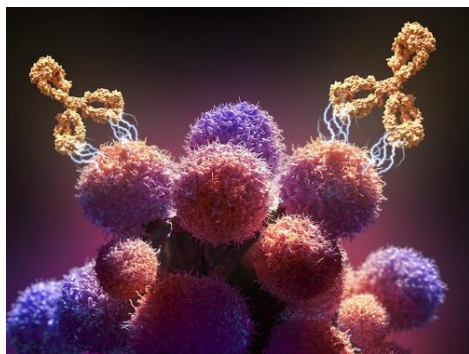
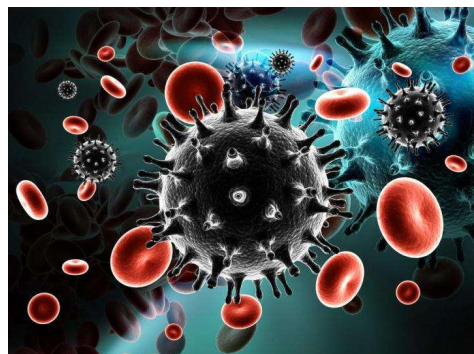




西安交通大学
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY

生命科学基础 I



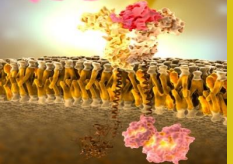
Chapter 6

细胞的通讯和 信号转导

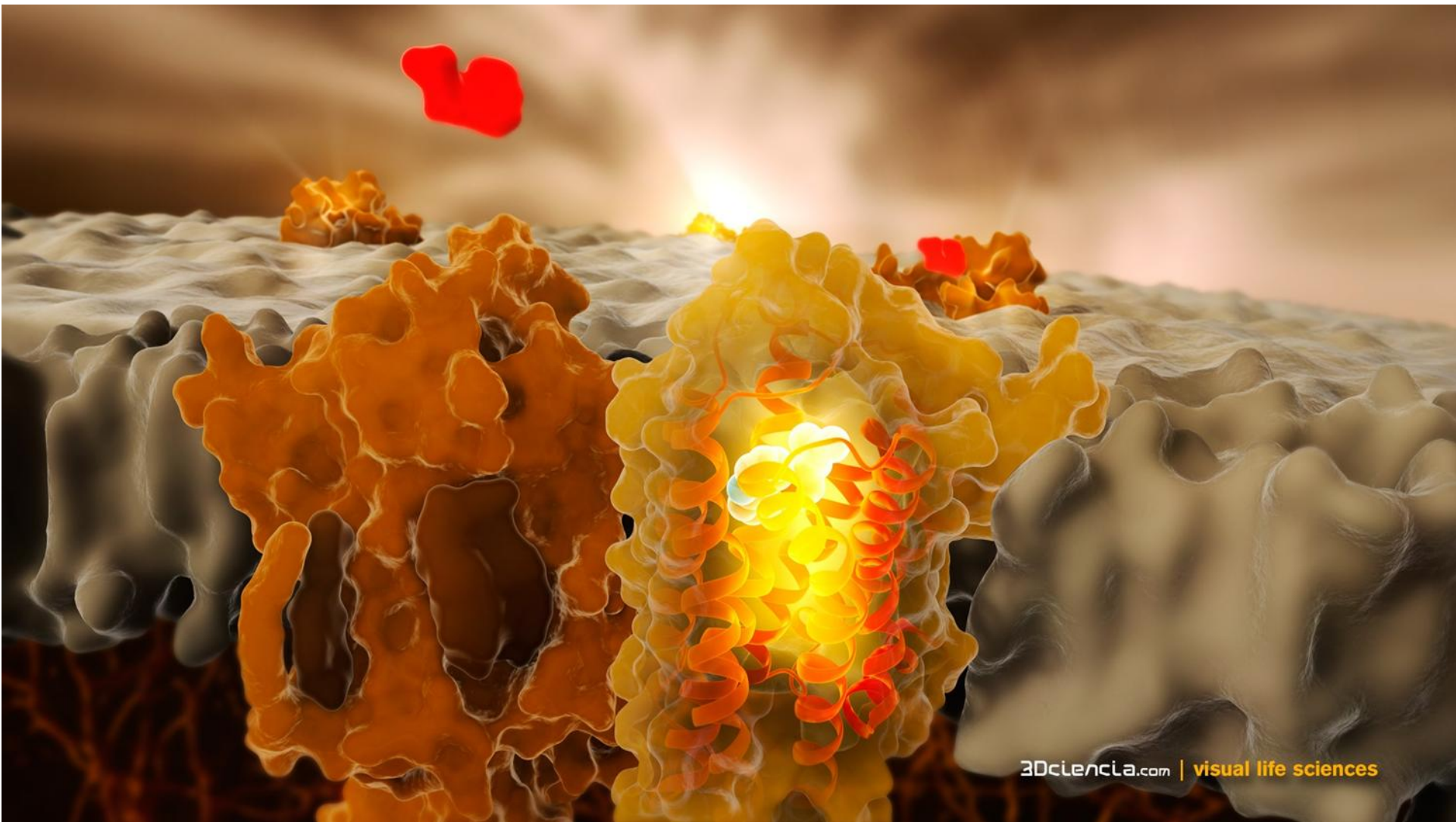
丁岩

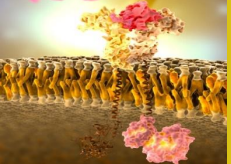


生命科学与技术学院
School of Life Science and Technology



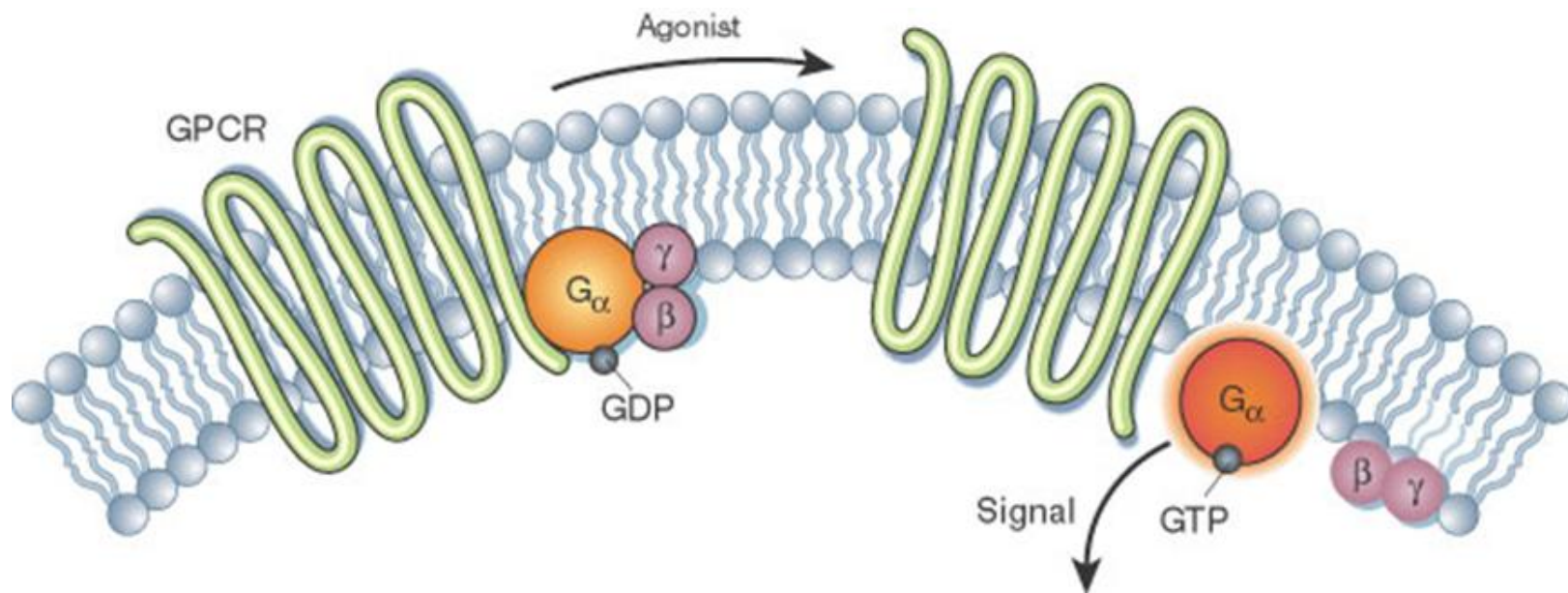
3. G蛋白偶联受体介导的信号通路





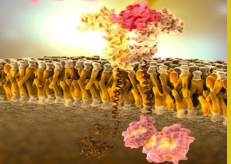
3.1 G蛋白偶联受体

G蛋白偶联受体 (G Protein-Coupled Receptors, GPCRs) 是所有信号受体分子中最为常见的一种。

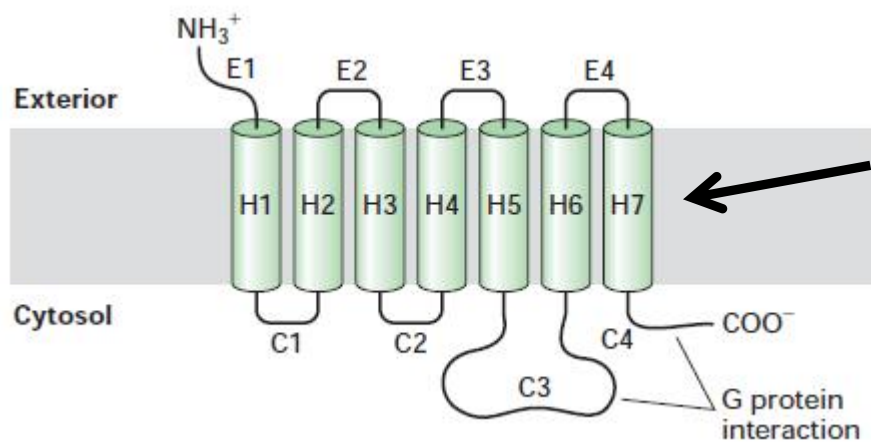


✓ 七次跨膜

✓ 偶联G蛋白—— G_{α} , G_{β} , G_{γ} 三个亚基

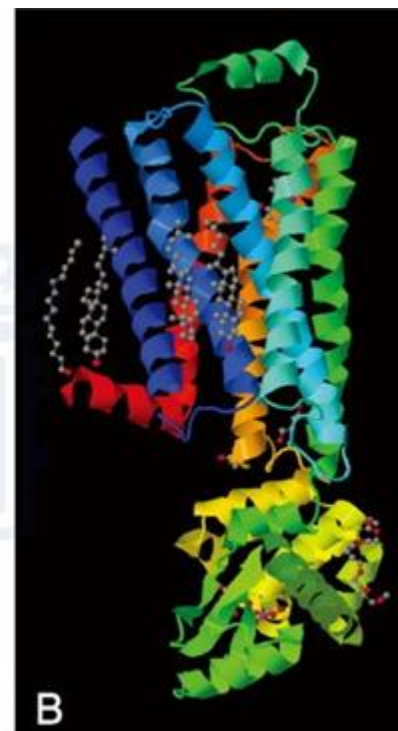
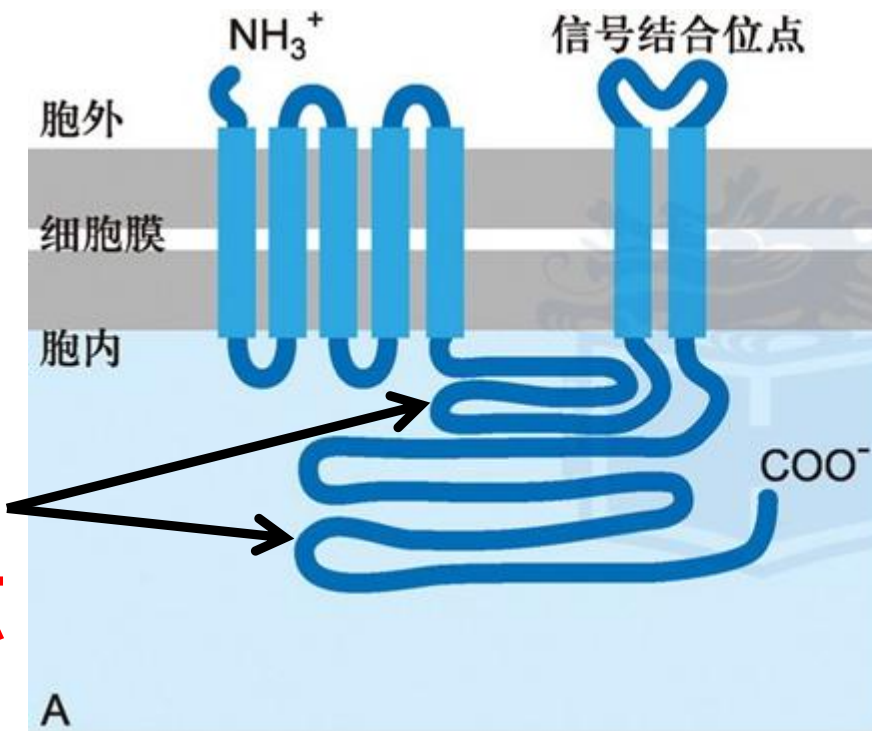


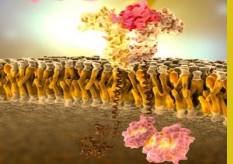
3.1 G蛋白偶联受体



立体结构中都有七个跨膜 α 螺旋

肽链的C端和连接第5和第6个跨膜螺旋的胞内环上都有G蛋白的结合位点

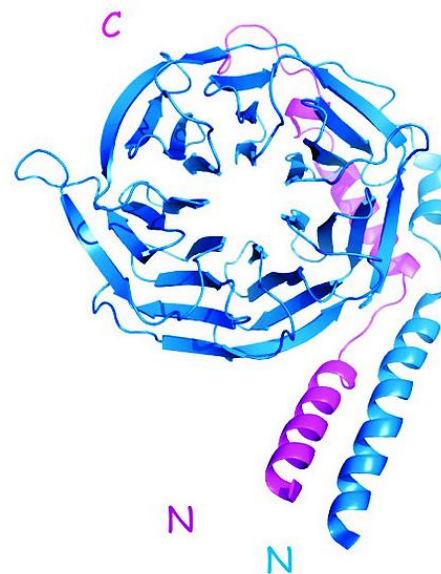
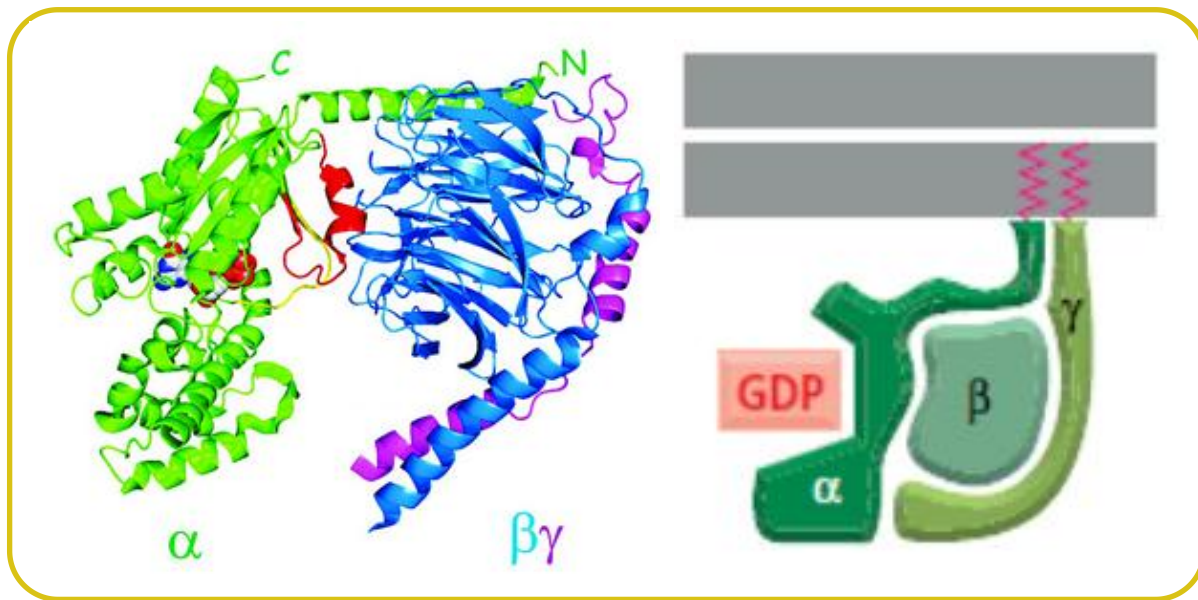


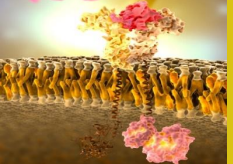


3.2 G蛋白及其活化

1. G蛋白的结构

- 异三聚体： α -亚基 和 $\beta\gamma$ -亚基
- α -亚基的N端 γ -亚基的C端锚定于膜上





3.2 G蛋白及其活化

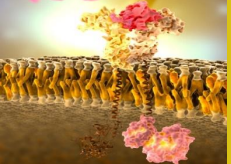
1. G蛋白的结构

- G蛋白的三个亚基：

- G_{α} ：39-46kD，20多种，有GTP或GDP结合位点、GTP酶活性、ADP核糖基化位点、毒素修饰位点及受体和效应器结合位点等
- G_{β} ：36kD，6种
- G_{γ} ：7-8kD，10多种

- G蛋白有两种构象形式：

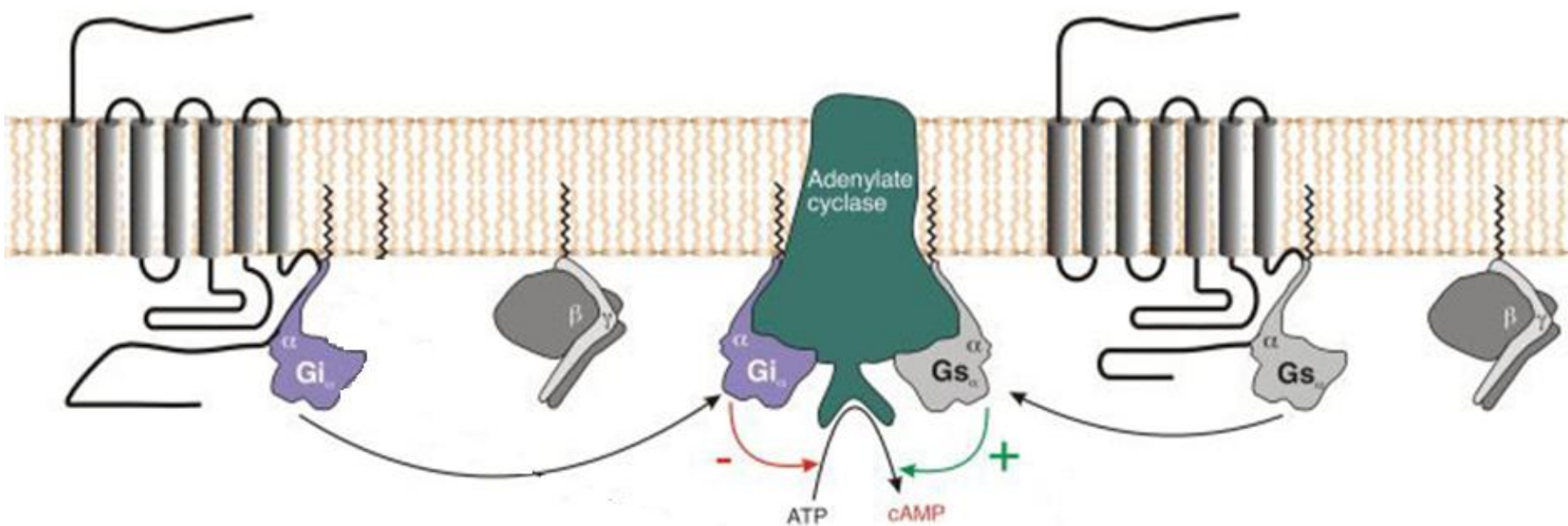
- 活化型： G_{α} 与GTP结合，与 $G_{\beta\gamma}$ 分离
- 非活化型： G_{α} 与GDP结合，与 $G_{\beta\gamma}$ 结合成三聚体

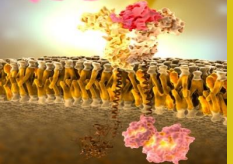


3.2 G蛋白及其活化

2. G蛋白的种类（根据 α 亚基分型）

- **G_s型G蛋白**：刺激型G蛋白，激活腺苷酸环化酶，激活钙通道，抑制钠通道
- **G_i型G蛋白**：抑制型G蛋白，抑制腺苷酸环化酶，抑制钙通道，活化钾通道、磷脂酶C（PLC）和磷脂酶A₂（PLA₂）

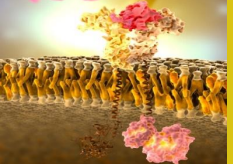




3.2 G蛋白及其活化

2. G蛋白的种类（根据 α 亚基分型）

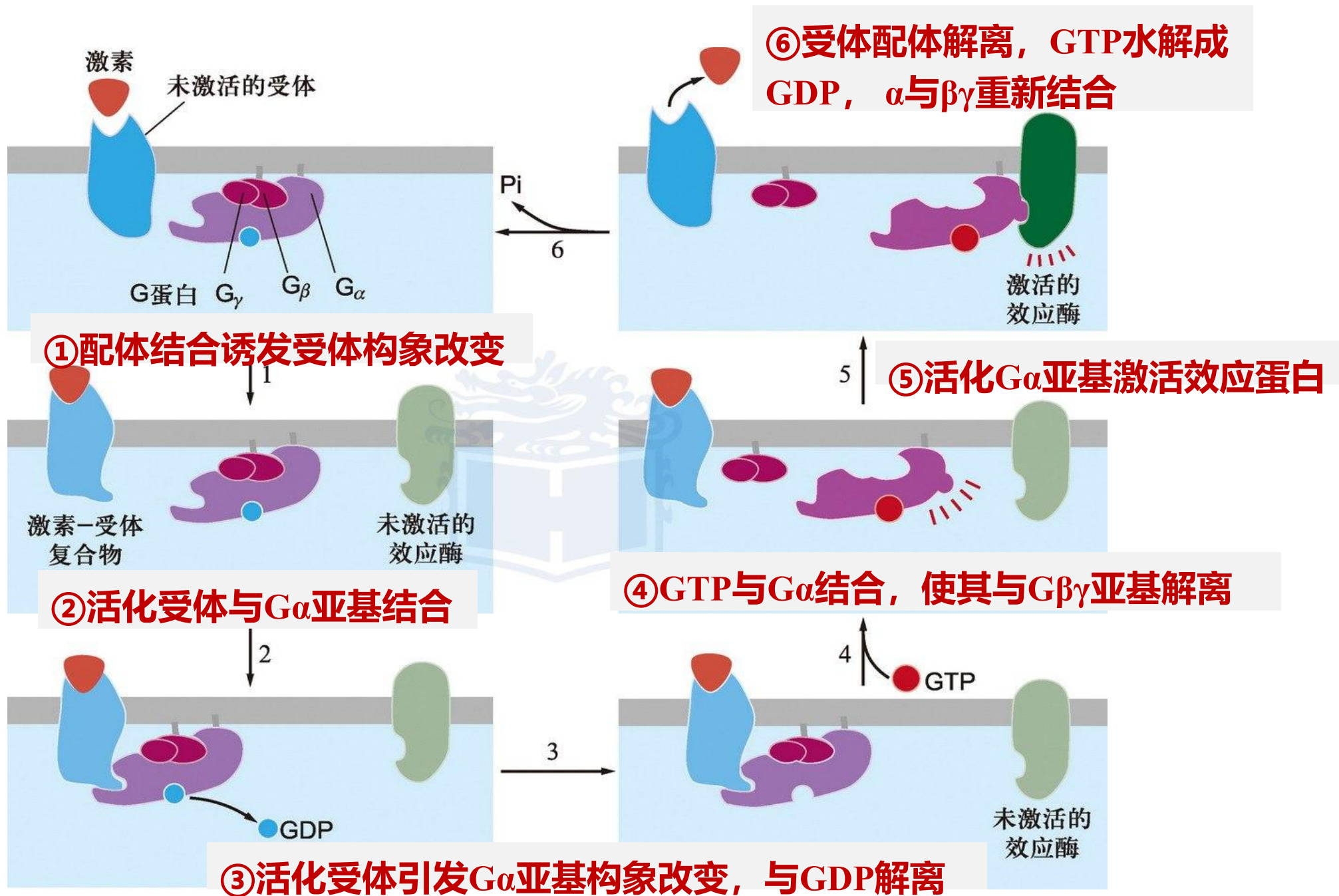
- **Gq型G蛋白**：与磷脂代谢有关，其活性不受细胞毒素的修饰
- **Gt型G蛋白**：分布在视网膜的感光细胞，与视紫红质结合，激活cGMP-磷酸二酯酶
- **Gg型G蛋白**：是味蕾组织中的一种G蛋白，与味觉的信号转导有关
- **Golf型G蛋白**：分布于嗅神经元，激活腺苷酸环化酶，与嗅觉产生有关
- **Go型G蛋白**：存在于脑组织中，能调节磷脂代谢，与肌醇磷酸信号转导有关



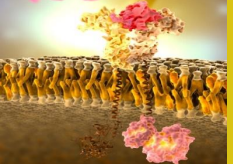
G蛋白 α 亚基的分型

G α 类型	结合的效应器	第二信使	受体举例
Gs α	腺苷酸环化酶	cAMP (升高)	β 肾上腺素受体, 胰高血糖素受体, 血中复合胺受体, 后叶加压素受体
Gi α	腺苷酸环化酶 K ⁺ 通道 (G $\beta\gamma$ 激活效应器)	cAMP (降低) 膜电位改变	α_1 肾上腺素受体 M 乙酰胆碱受体
Golf α	腺苷酸环化酶	cAMP (升高)	嗅觉受体 (鼻腔)
Gq α	磷脂酶C	IP ₃ , DAG (升高)	α_2 肾上腺素受体
Go α	磷脂酶C	IP ₃ , DAG (升高)	乙酰胆碱受体 (内皮细胞)
Gt α	cGMP 磷酸二酯酶	cGMP (降低)	视杆细胞中视紫红质 (光受体)

- ✓ Gs/Gi-**腺苷酸环化酶**-cAMP-PKA (蛋白激酶A)
- ✓ Gq-**磷脂酶C**-IP₃/DAG信号通路



开关机制



3.3 GPCR介导的下游信号通路

✓ 腺苷酸环化酶-cAMP-PKA

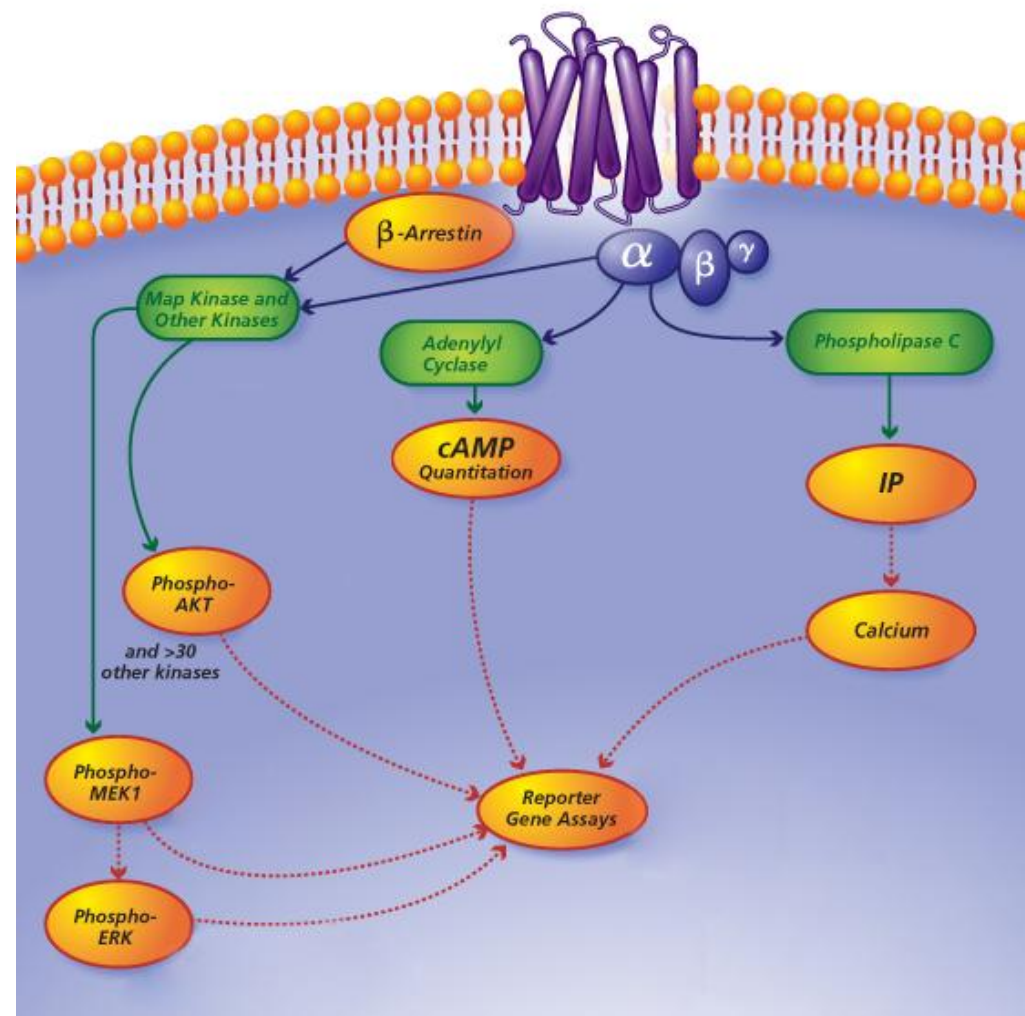
- 激活AC
- 抑制AC

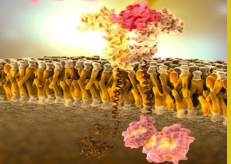
✓ 磷脂酶C

- IP_3 - Ca^{2+}
- DAG-PKC

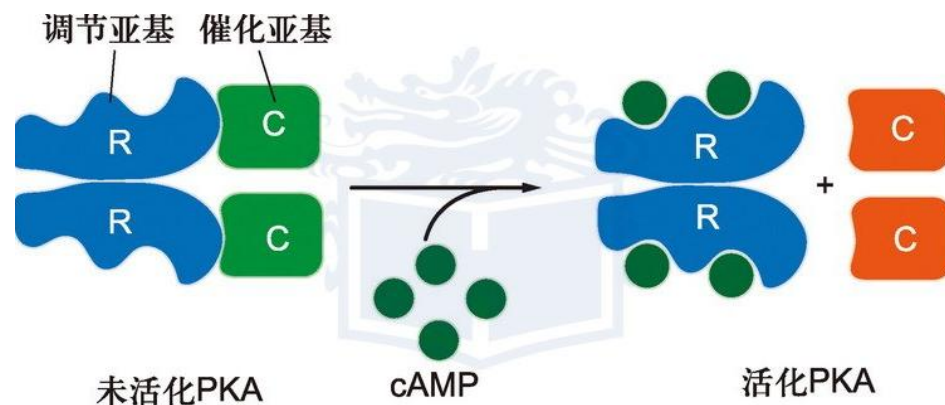
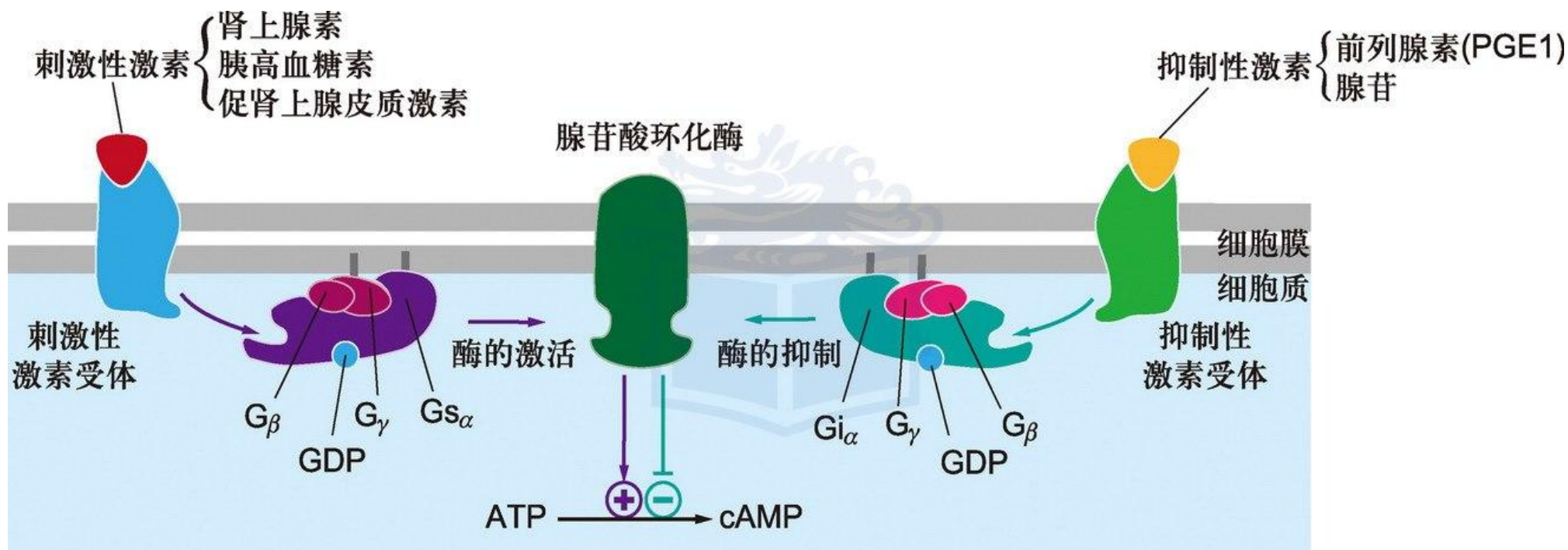
✓ 离子通道

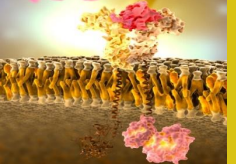
✓ MAPK信号通路





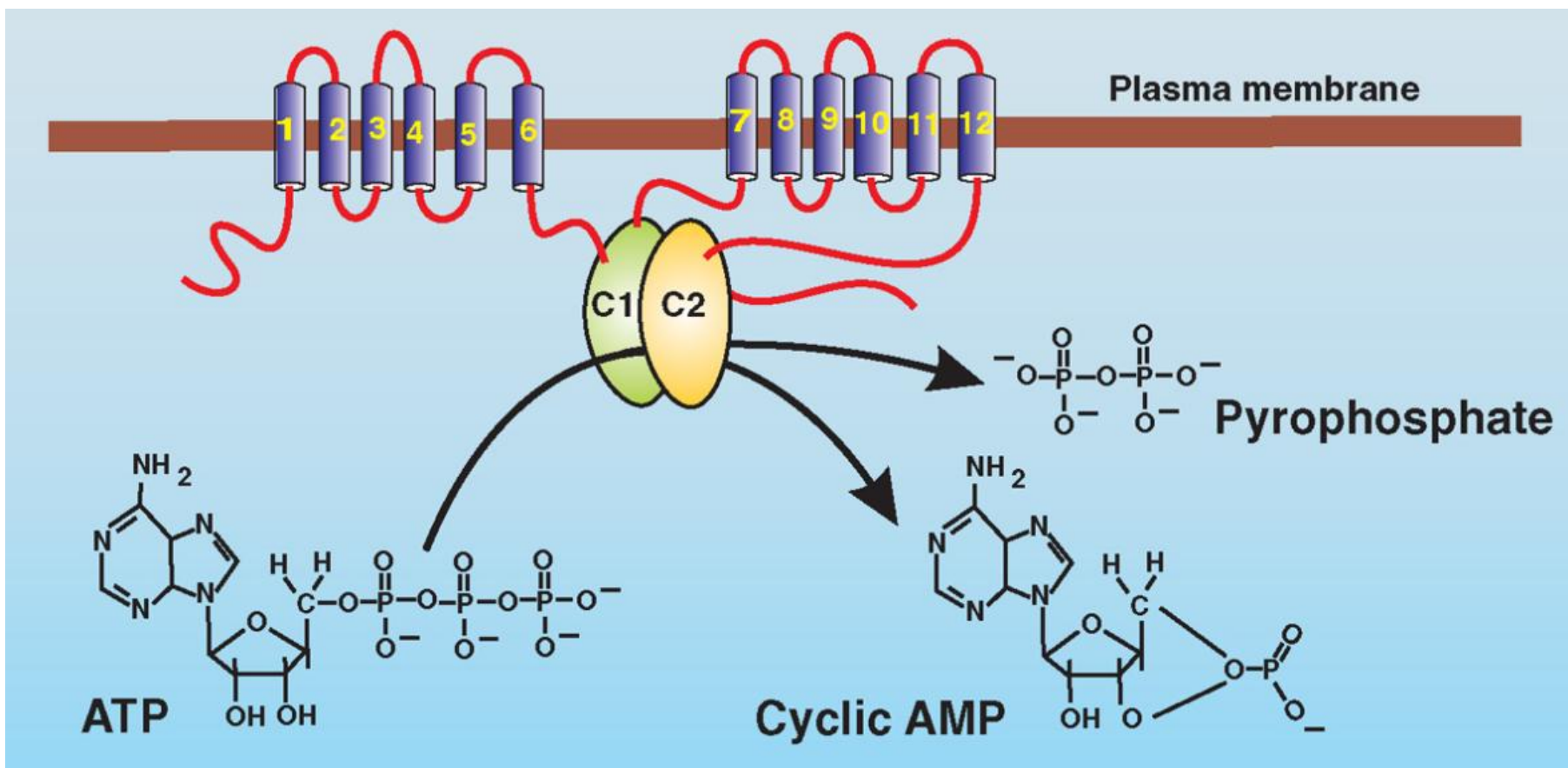
3.4 Gs/Gi-腺苷酸环化酶-cAMP-PKA

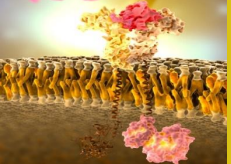




腺苷酸环化酶

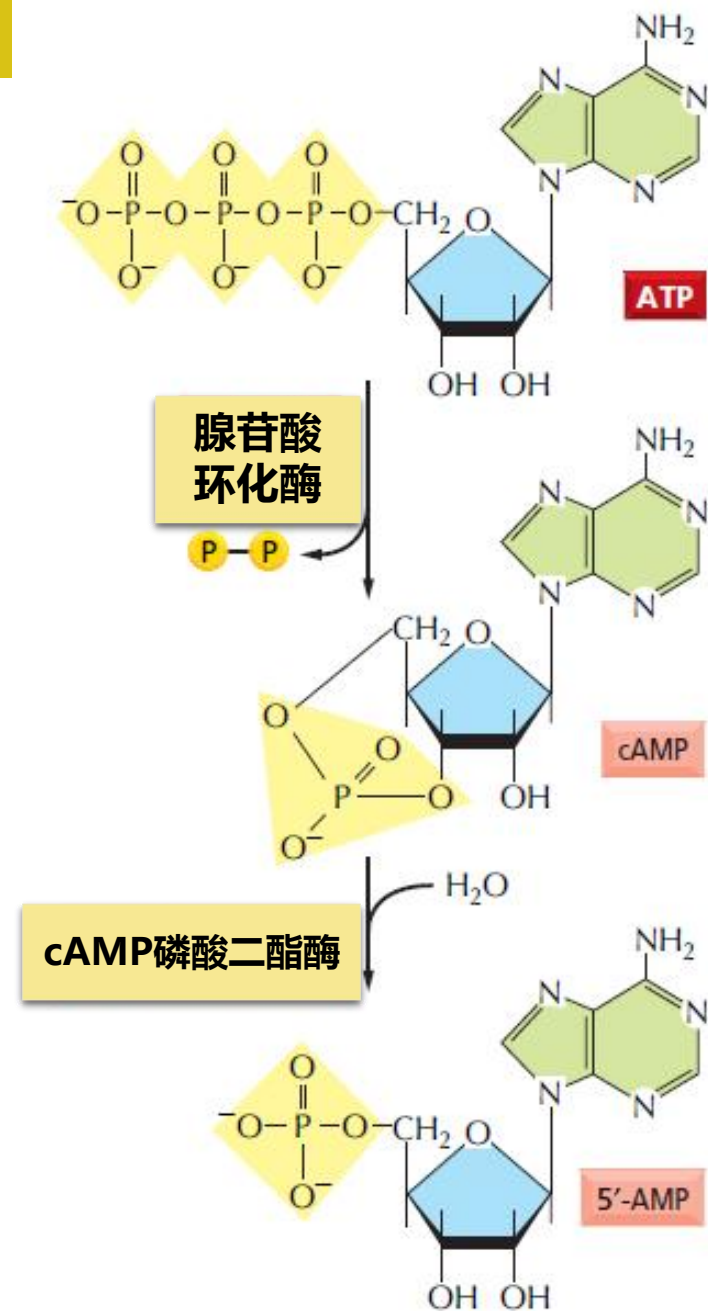
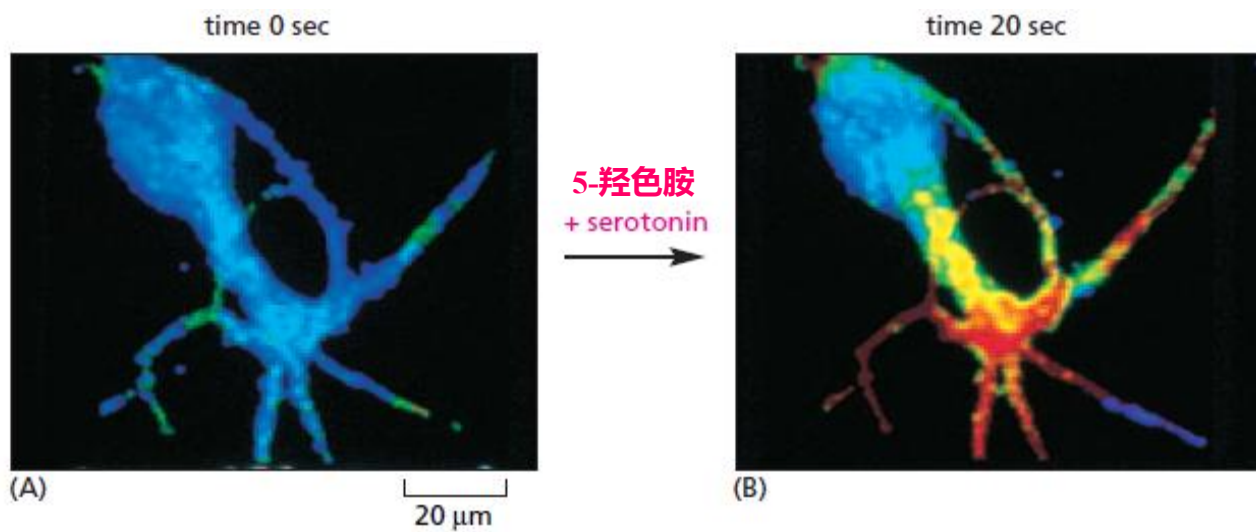
- 相对分子量为150KD的糖蛋白，跨膜12次。在 Mg^{2+} 或 Mn^{2+} 的存在下，腺苷酸环化酶催化ATP生成cAMP。

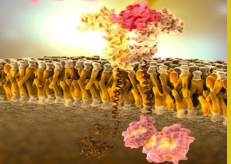




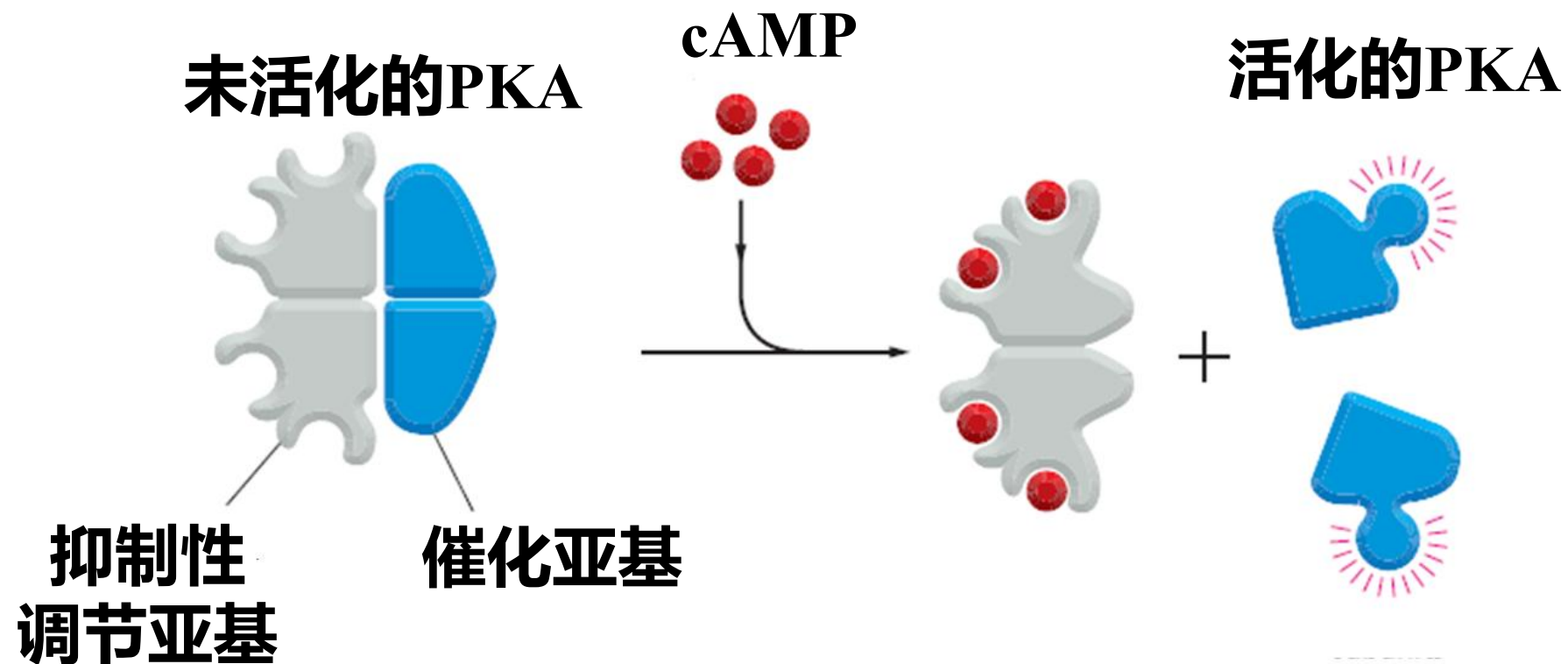
cAMP

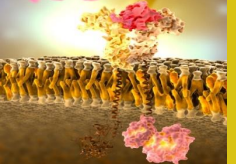
- ❖ cAMP在胞质溶胶中的正常浓度约为 10^{-7}M ，但细胞外信号可以在数秒内将该浓度增加20倍以上
- ❖ cAMP由ATP通过腺苷酸环化酶合成
- ❖ cAMP被cAMP磷酸二酯酶快速并持续地破坏，水解为5'-AMP



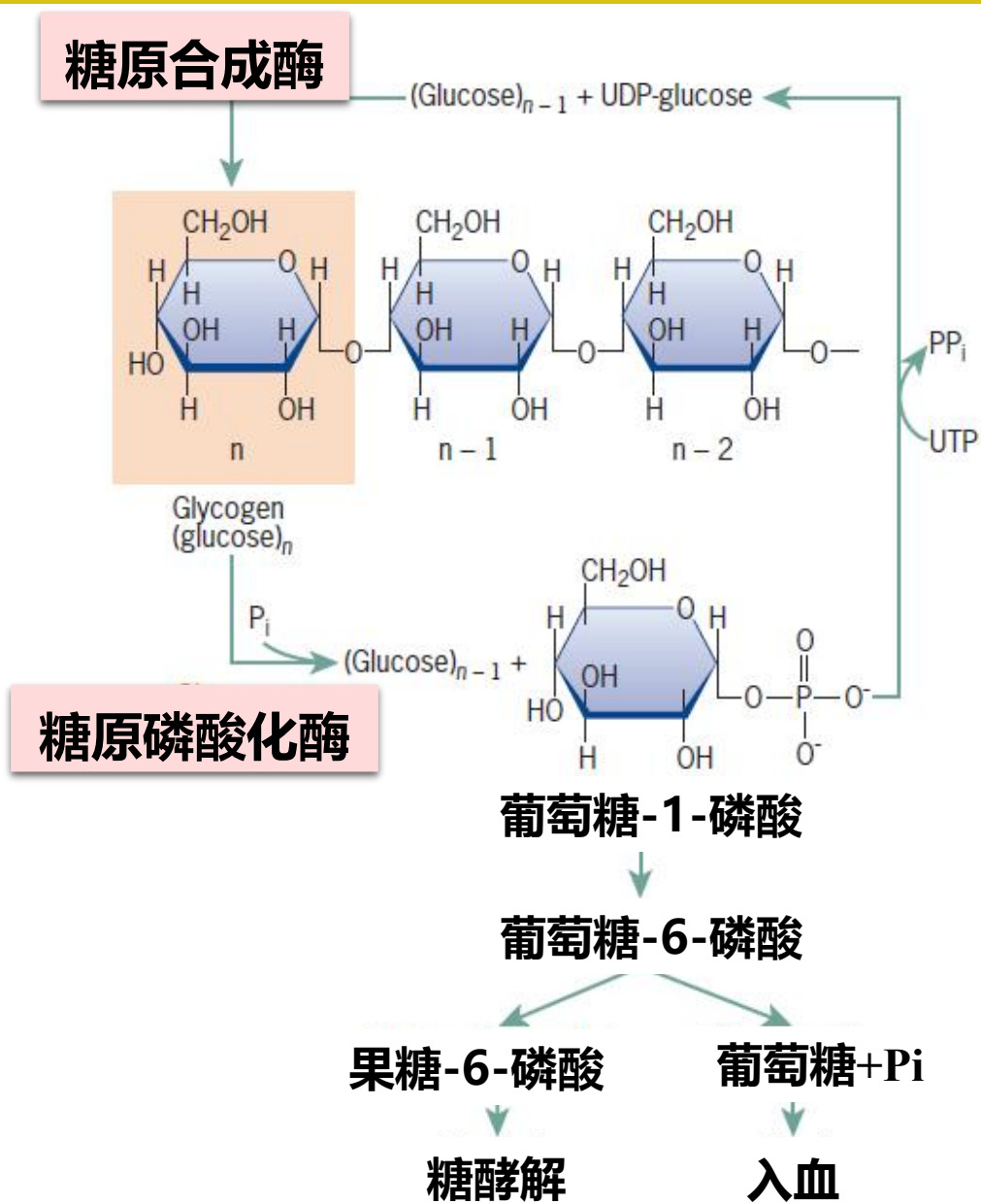


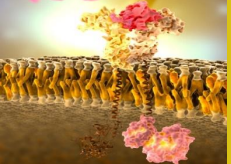
PKA调控的糖原代谢



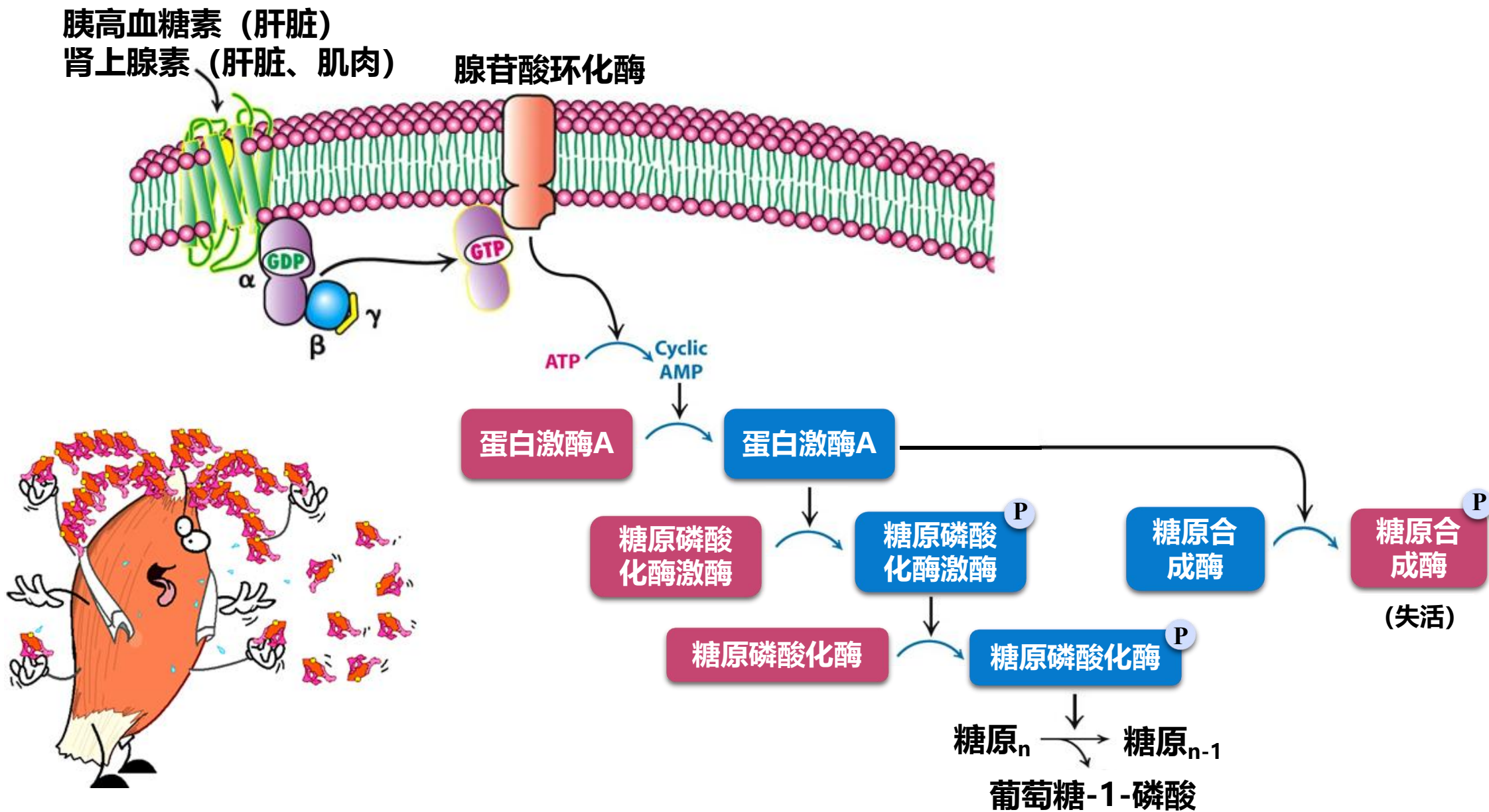


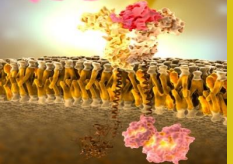
PKA调控的糖原代谢





Gs-腺苷酸环化酶-cAMP-PKA通路在葡萄糖代谢中的作用





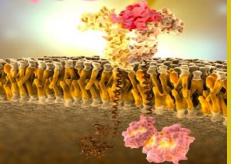
➤在骨骼肌中，糖原的分解在肾上腺素结合到受体后几秒钟内就发生。



为什么糖原的分解发生的速度如此快？

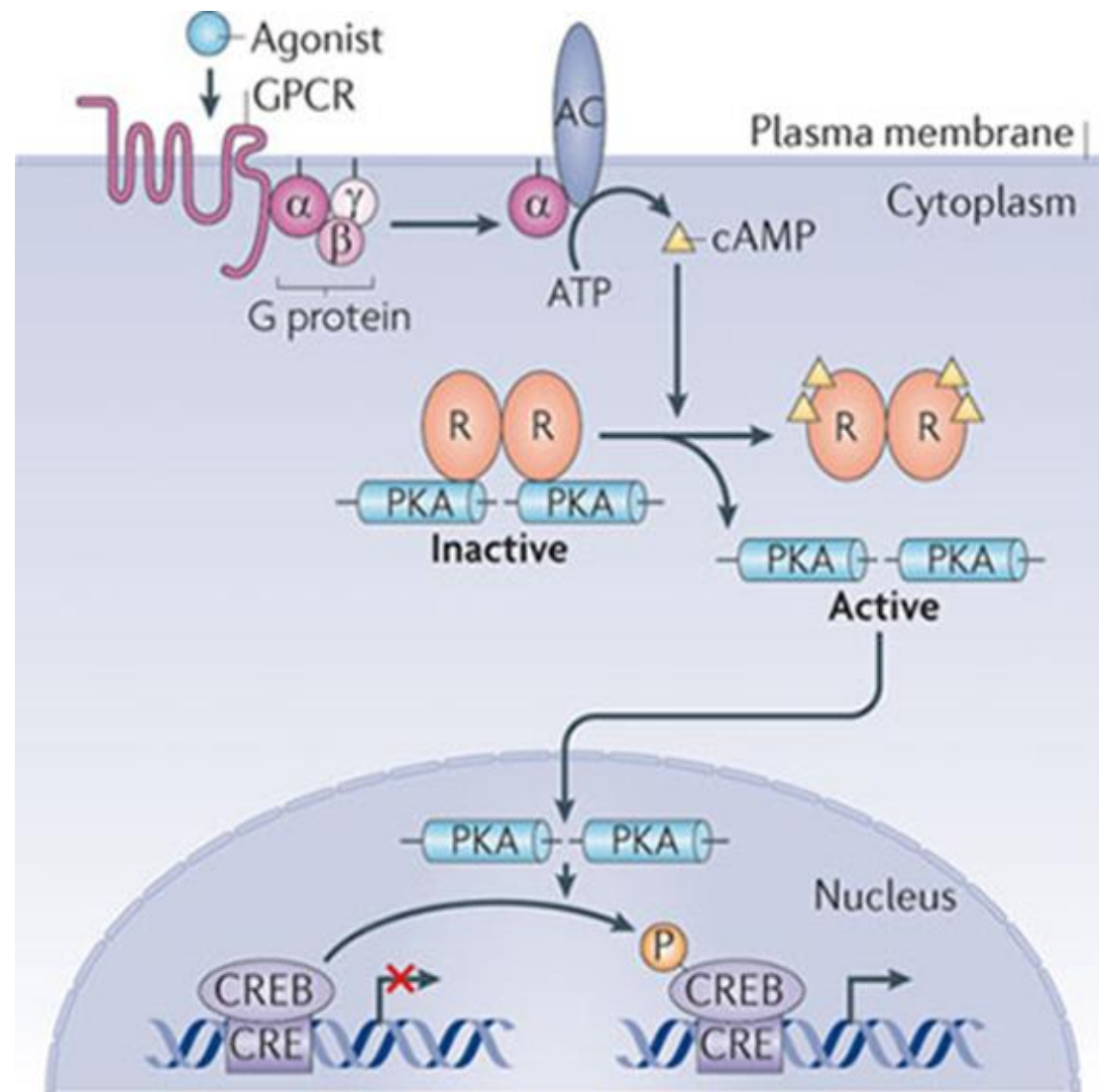


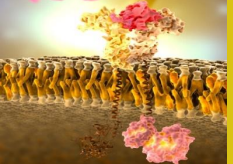
因为参与的所有反应都不涉及基因转录的改变或是新蛋白的合成。



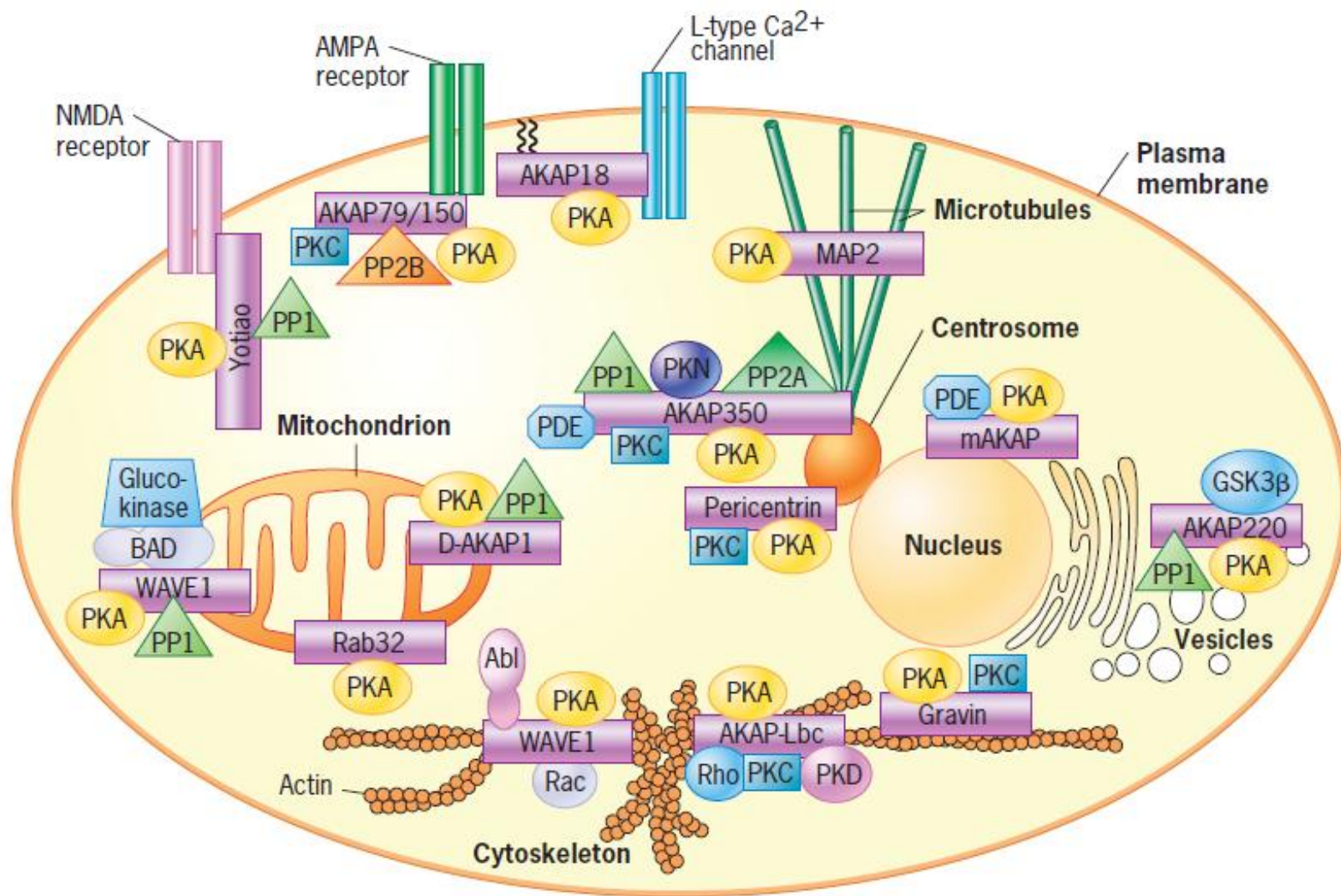
Gs/Gi-腺苷酸环化酶-cAMP-PKA通路调控基因表达

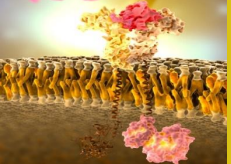
- **cAMP反应元件** (cAMP response element, **CRE**)广泛存在于基因调控区
- CRE结合蛋白 (CREB)可以识别CRE
- 当PKA被cAMP激活后，会磷酸化CREB，磷酸化的CREB招募转录激活因子或者转录抑制因子，从而调控基因的表达



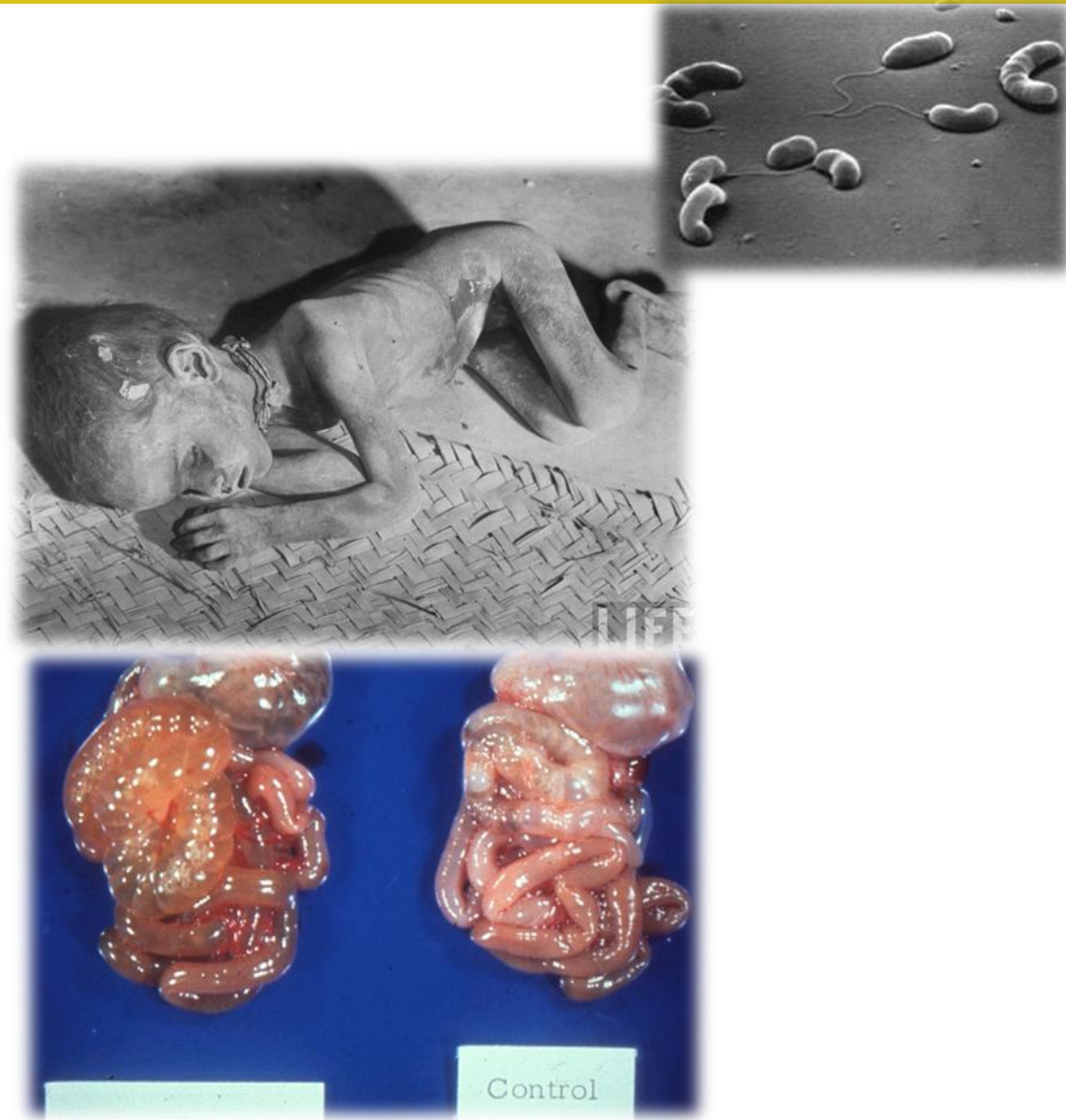
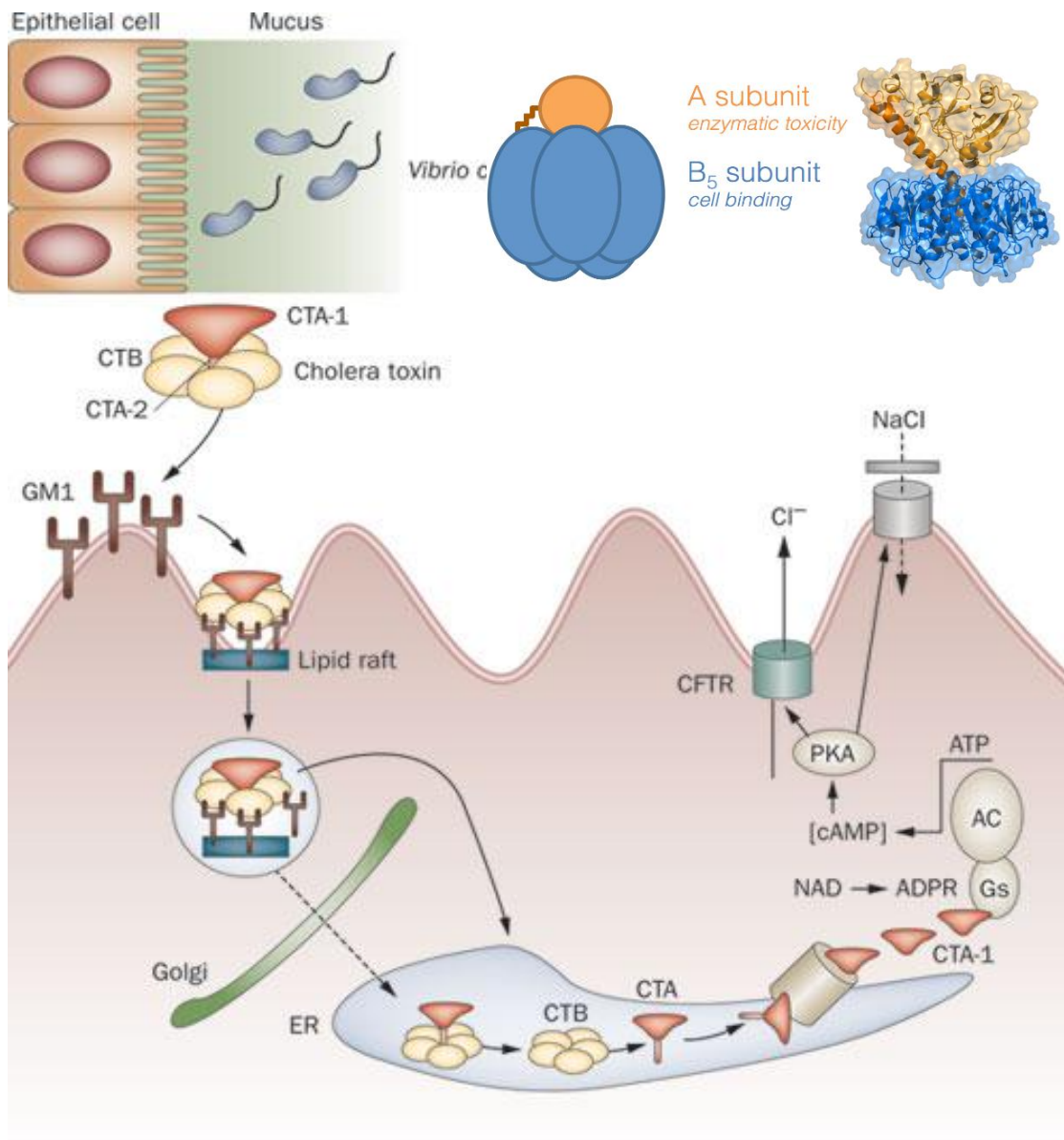


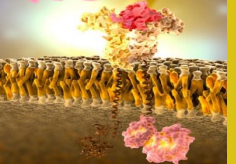
cAMP-PKA通路的调控对象





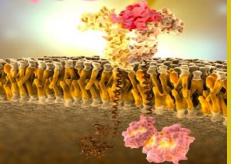
Cholera toxin 霍乱毒素——关闭信号机制同样重要



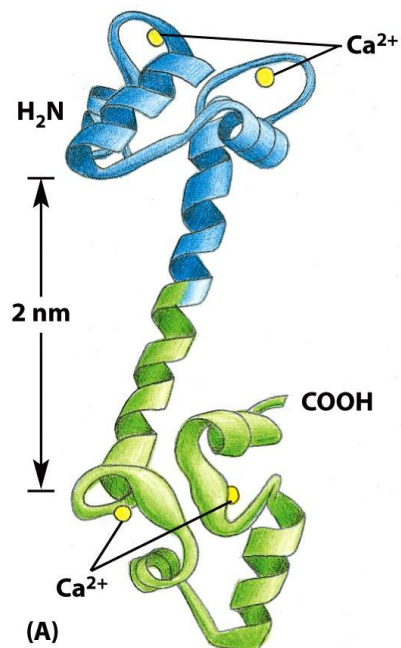


3.4 Gq-磷脂酶C (PLC) -IP₃/DAG通路

兵分两路
殊途同归



3.4.1 IP₃ -Ca²⁺信号通路



钙调蛋白 (Calmoduline, CaM)

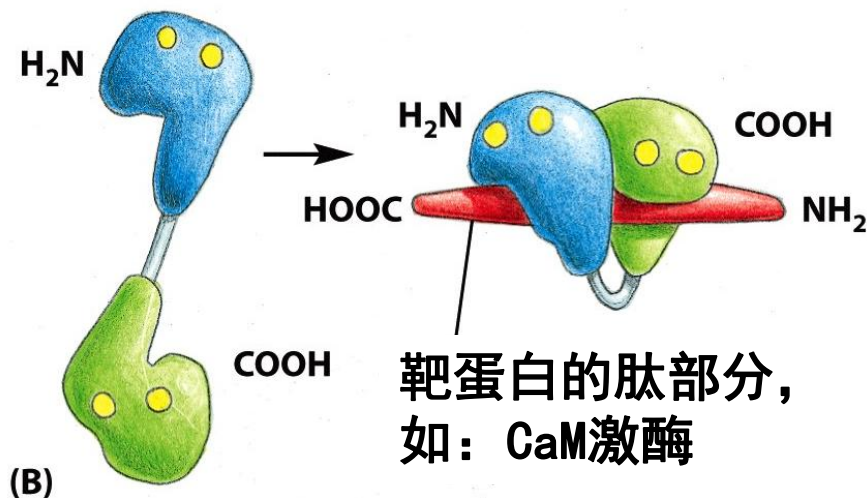
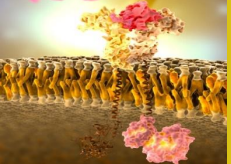
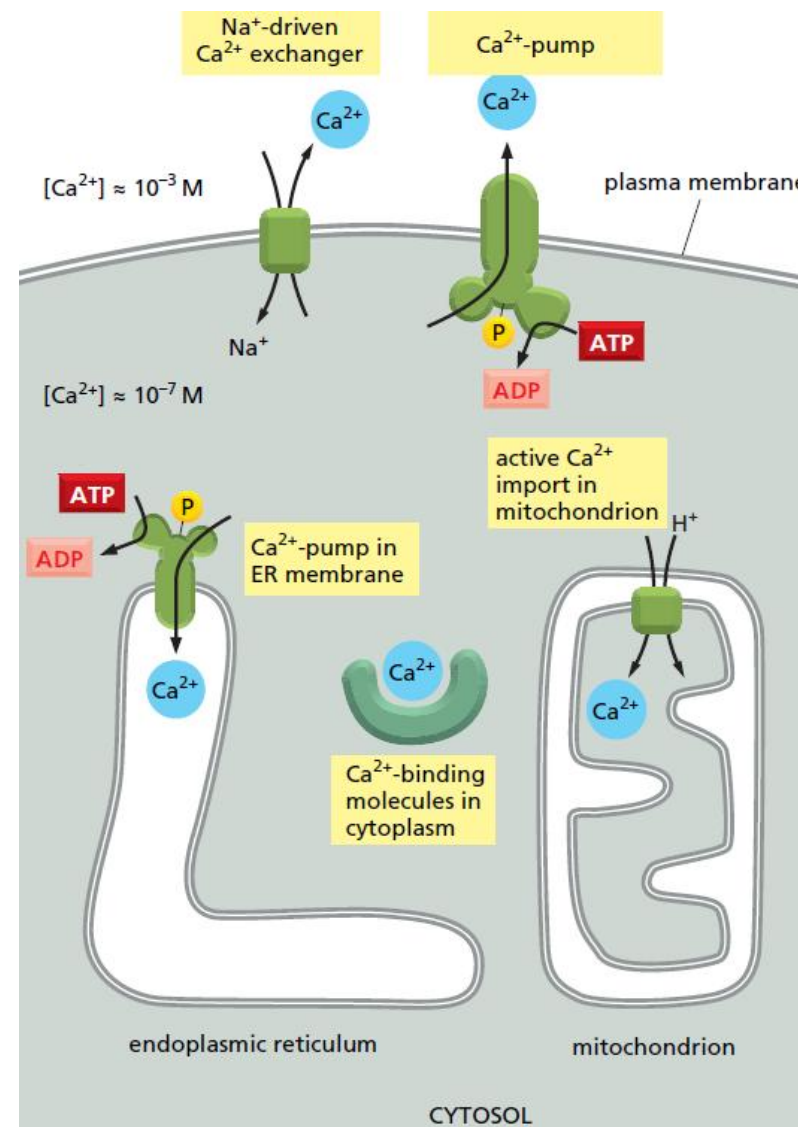
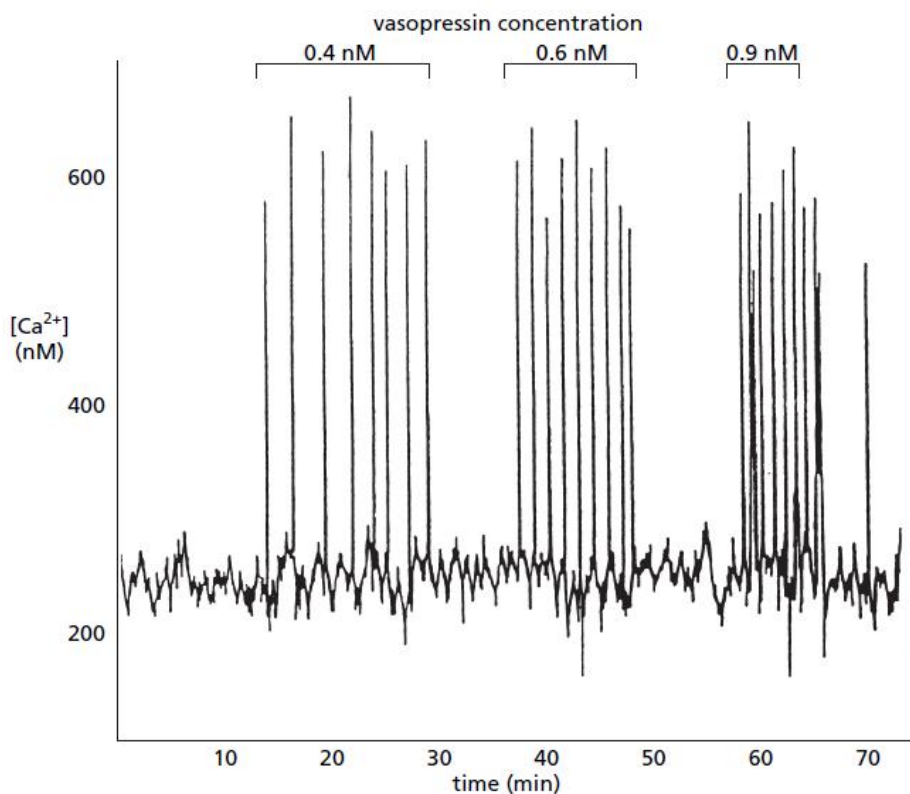
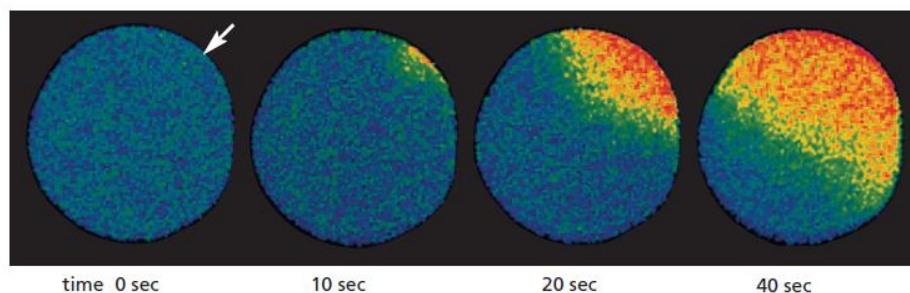


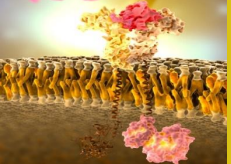
表 9-4 受钙调蛋白调节的酶

酶	细胞功能	酶	细胞功能
腺苷酸环化酶	合成 cAMP	磷酸化酶	糖原降解
鸟苷酸环化酶	合成 cGMP	肌球蛋白轻链激酶	平滑肌收缩运动
钙依赖性磷酸二酯酶	水解 cAMP 和 cGMP	钙调蛋白激酶	神经递质分泌和再合成, 分子记忆
Ca ²⁺ -ATP 酶	Ca ²⁺ 泵	钙依赖性蛋白磷酸酶	各种蛋白质的去磷酸化
NAD 激酶	合成 NADP	转谷氨酰胺酶	蛋白质交联



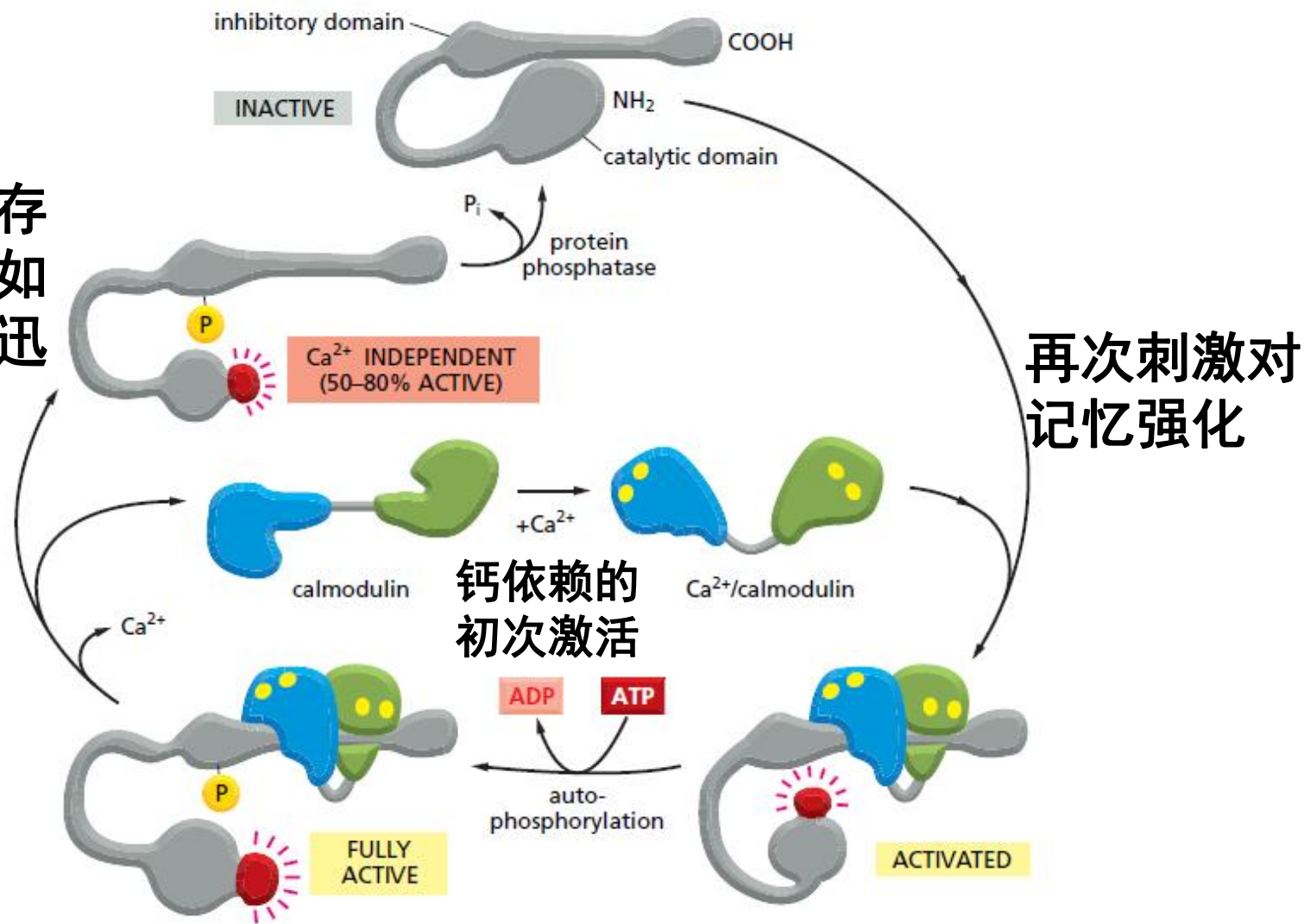
3.4.1 IP₃ -Ca²⁺信号通路



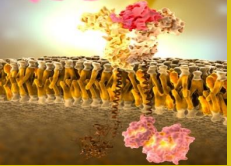


钙调蛋白与学习记忆

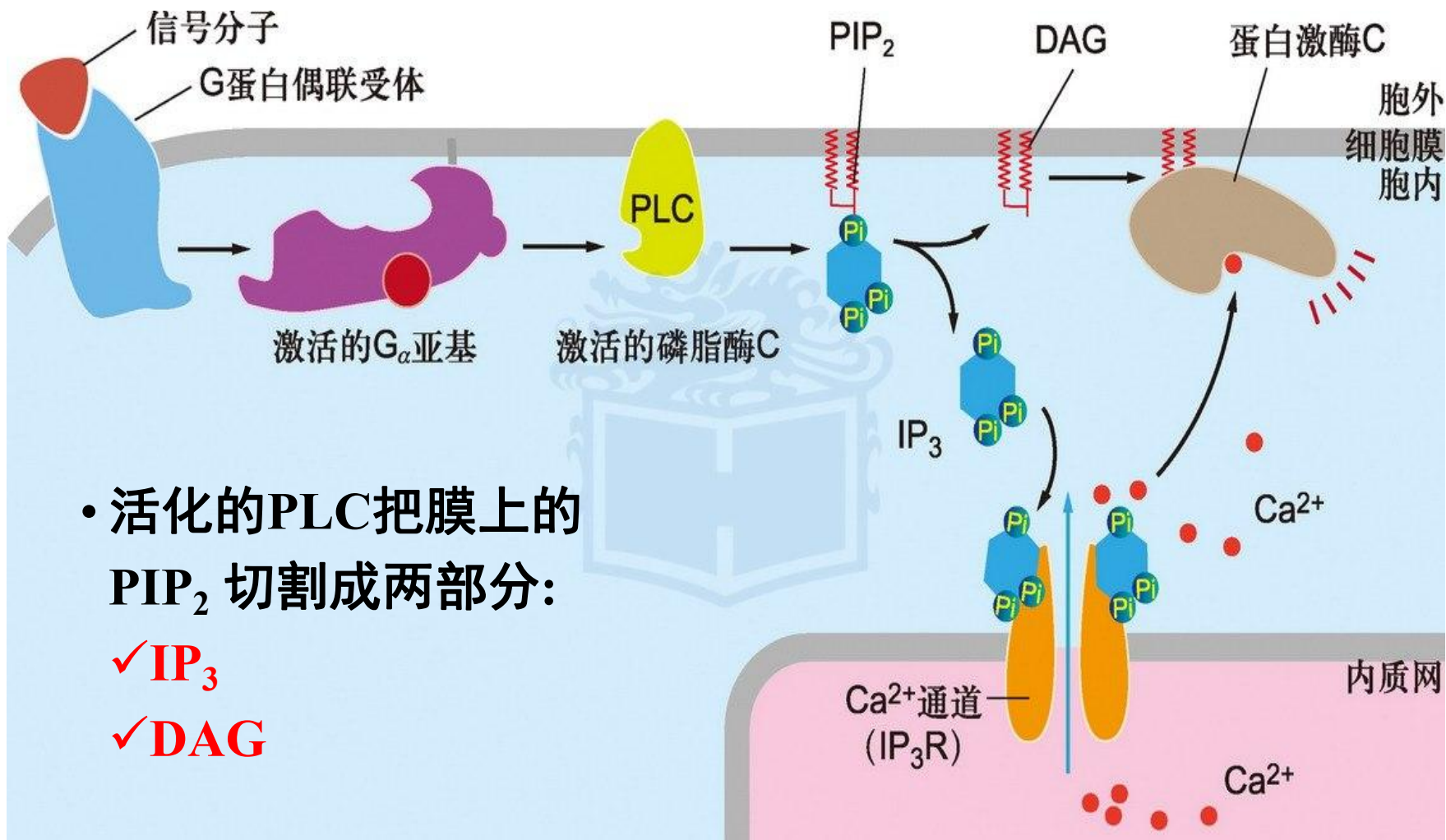
钙非依赖的记忆存留随时间降低，如不再刺激则记忆迅速消退

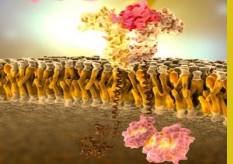


在初次激活的基础上自发磷酸化的再次激活

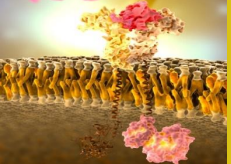


3.4.2 DAG-PKC信号通路





- **以磷脂酰肌醇代谢为基础的信号通路的最大特点：**
- 胞外信号被膜受体接受后，同时产生两个胞内信使，分别激动两个信号传递途径，即 **IP_3 - Ca^{2+}** 和**DAg-PKC**途径，实现细胞对外界信号的应答，因此把这一信号系统又称为“**双信使系统**”。

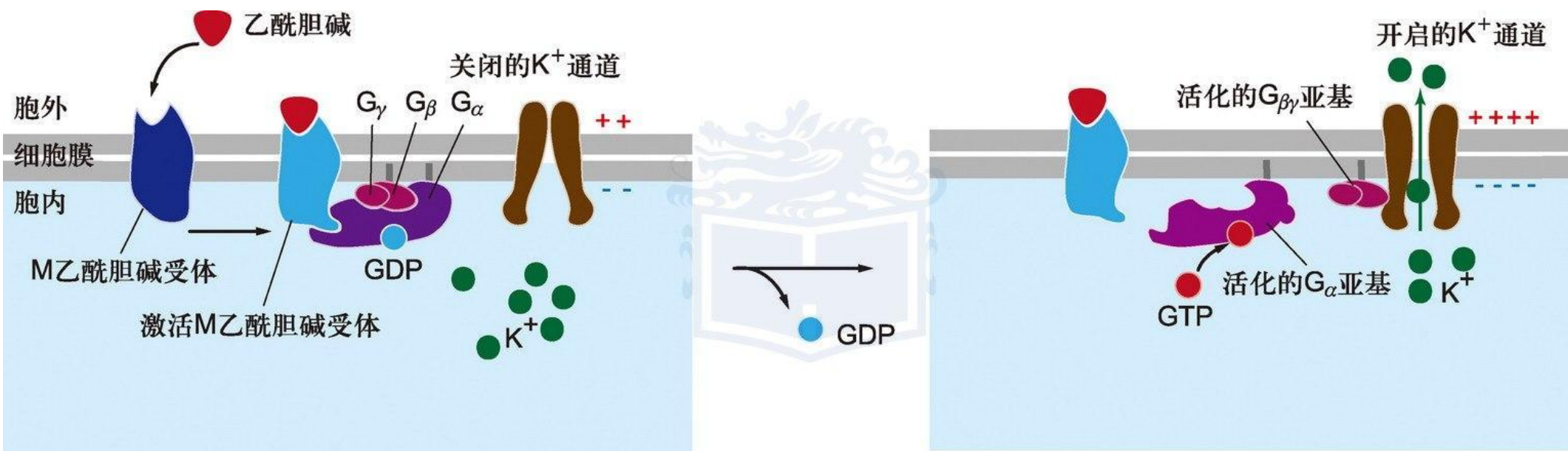


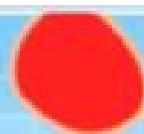
3.5 GPCR介导的离子通道信号通路

➤ G蛋白直接激活或失活靶细胞质膜中的离子通道，从而改变离子通透性并因此改变膜的电激发性。

- 心肌细胞中M型乙酰胆碱受体和K⁺通道

Gi的 α 亚基抑制腺苷酸环化酶，而 $\beta\gamma$ 亚基与心肌细胞质膜中的K⁺通道结合并打开它们。这些K⁺通道的开放使得细胞去极化变得更难，从而有助于乙酰胆碱对心脏的抑制作用。





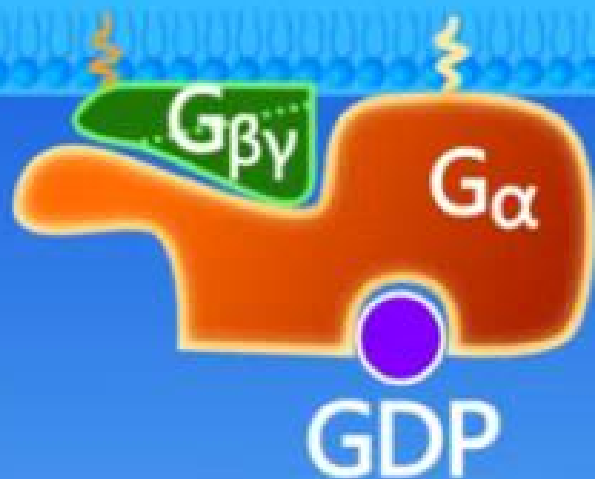
乙酰胆碱

关闭钾离子通道

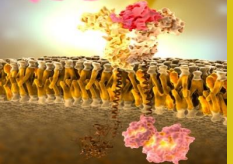
胞外

胞内

M型乙酰胆碱受体

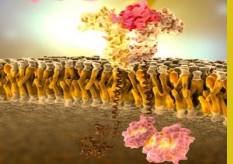


● 心肌细胞上 M型乙酰胆碱受体的活化与效应器 K^+ 通道的开启的工作模型



小结：GPCR介导的信号通路中的共同元件

- GPCR: 七次跨膜受体
- 偶联三聚体G蛋白—— $G_{\alpha}(\text{GTPase})$, G_{β} , G_{γ}
- 与质膜结合的效应器蛋白
 - ✓ 腺苷酸环化酶: G_s/G_i -腺苷酸环化酶-cAMP-PKA
 - ✓ 磷脂酶C: G_q -磷脂酶C-IP₃/DAG
 - ✓ 离子通道蛋白: 如心肌M型乙酰胆碱受体— $G_{\beta\gamma}$ —K⁺通道
- 具有反馈调节或导致受体脱敏的蛋白



小结

- 掌握**GPCR**、**G蛋白**的结构、功能以及GPCR的活化过程；
- 掌握几种重要的G蛋白 α 亚基的分型、效应蛋白和第二信使；
- 重点掌握：
 - **Gs/Gi-腺苷酸环化酶-cAMP-PKA通路**
 - **Gq-磷脂酶C β (PLC β) -IP₃/DAG通路**
- 了解GPCR调控的离子通道