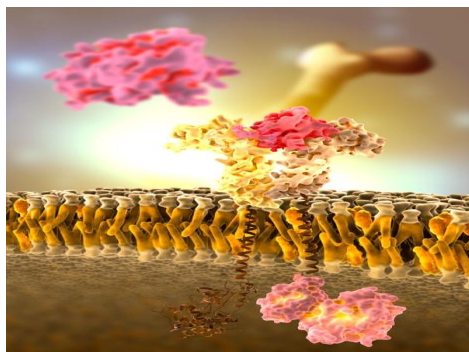
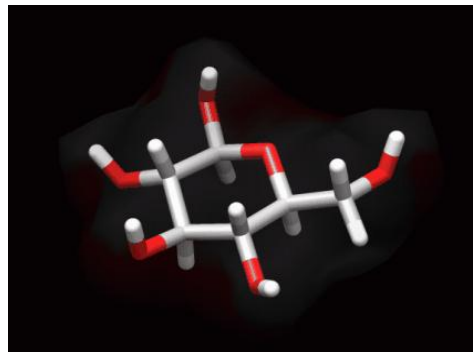
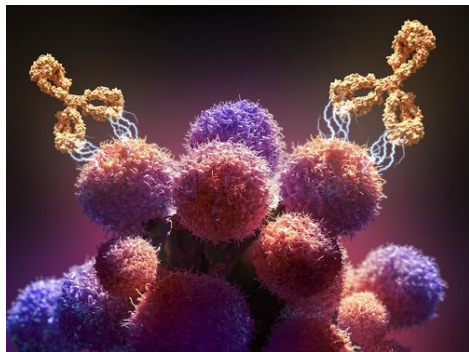
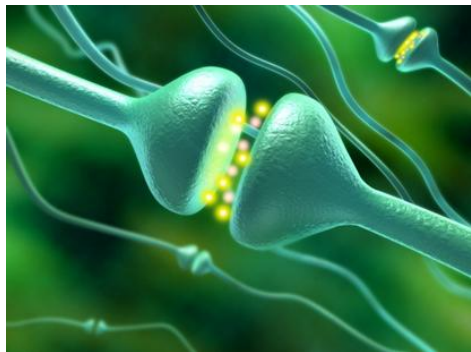
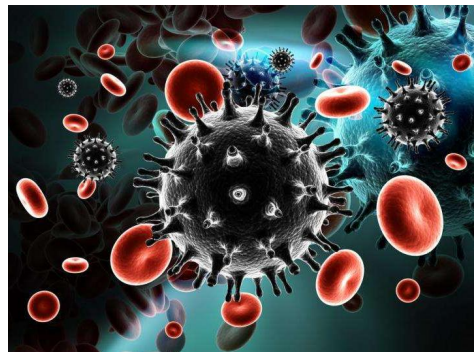




西安交通大学  
XI'AN JIAOTONG UNIVERSITY

# 生命科学基础 I



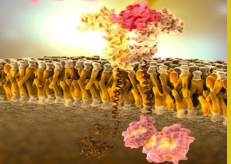
## Chapter 6

# 细胞的通讯和 信号转导

丁岩



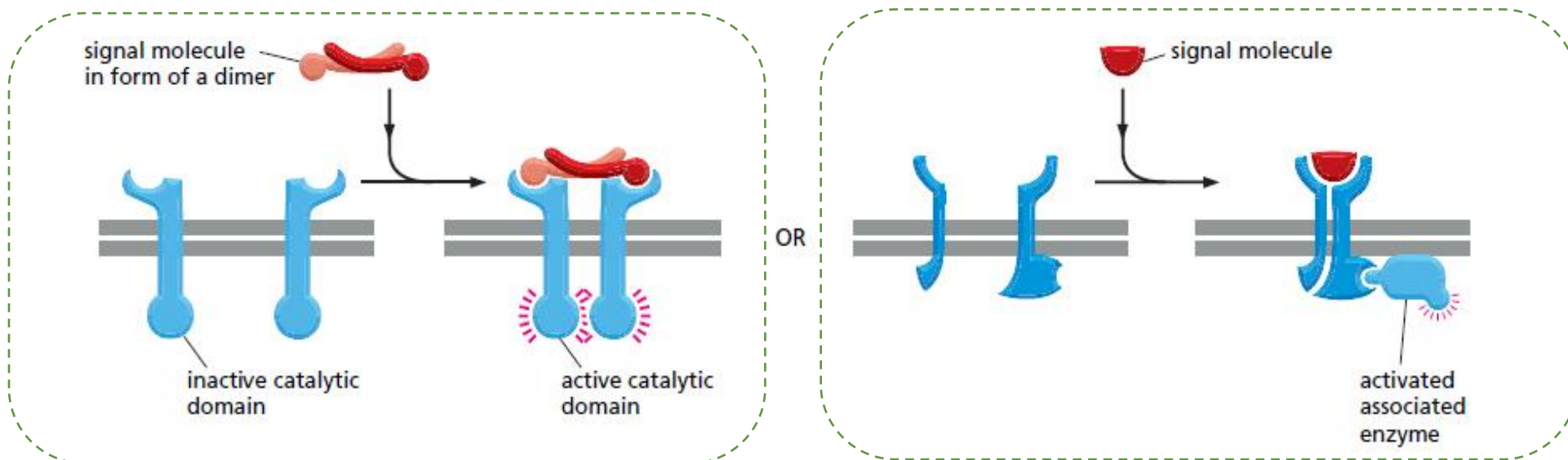
生命科学与技术学院  
School of Life Science and Technology

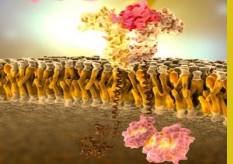


## 4. 酶联受体介导的信号通路

❖ 酶联受体（Enzyme-coupled receptors）通过激活**受体内在的**或者与**受体偶联**的酶活性来传递信号。

- 受体酪氨酸激酶（receptor tyrosine kinase, RTK）✓
- 受体丝氨酸/苏氨酸激酶
- 受体酪氨酸磷酸酯酶
- 受体鸟苷酸环化酶
- 酪氨酸蛋白激酶偶联受体

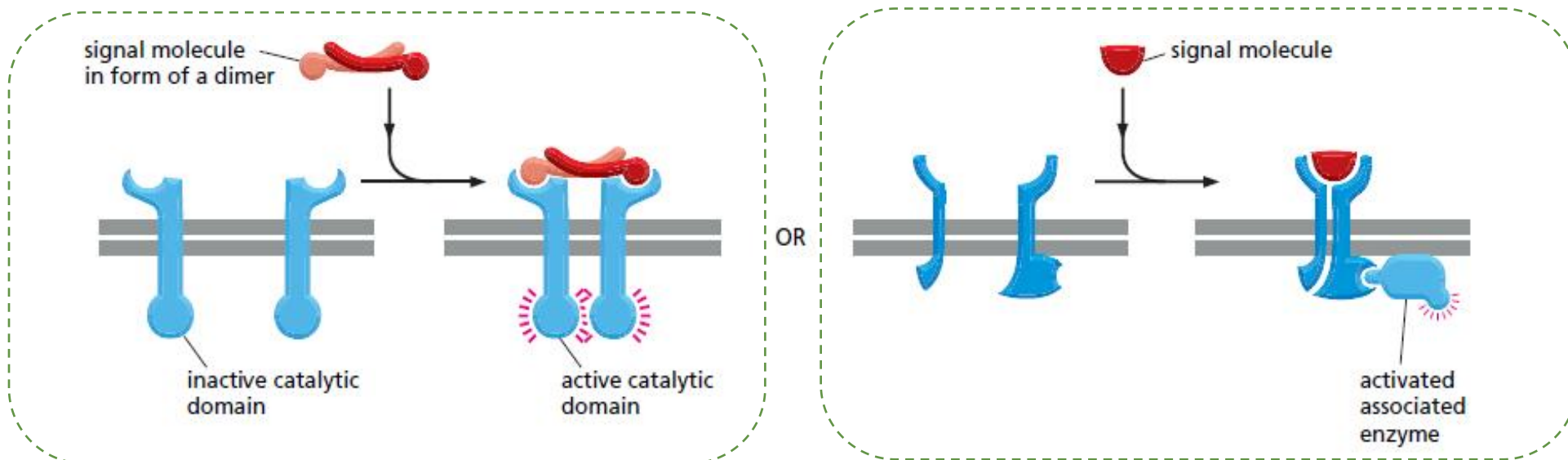


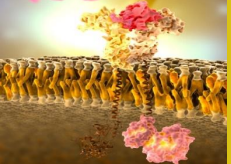


## 4. 酶联受体介导的信号通路

### ➤ 特点:

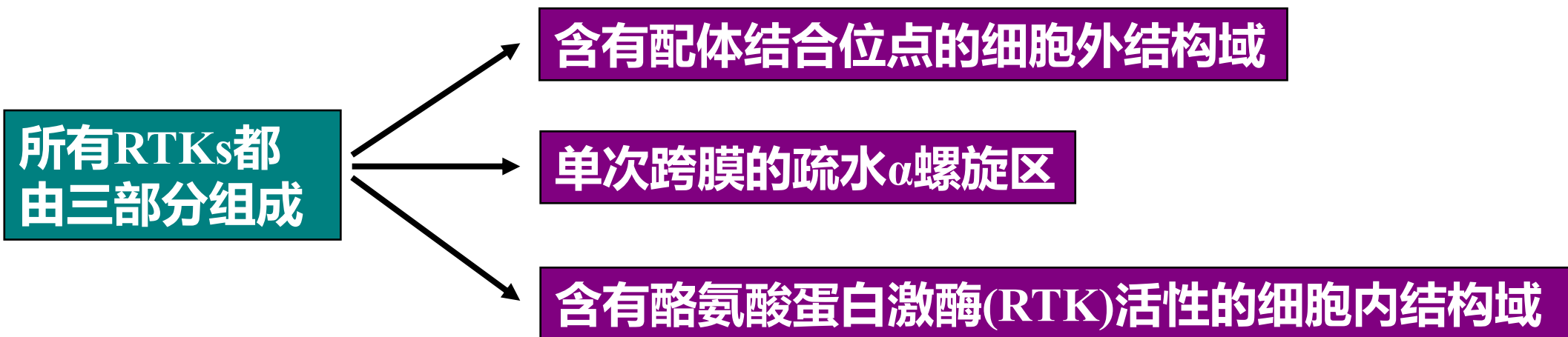
- 单次跨膜蛋白
- 接受配体后发生二聚化而激活
- 大部分是生长因子和细胞因子的受体





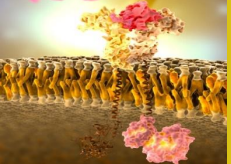
## 4.1 受体酪氨酸激酶

- 受体酪氨酸激酶 (receptor tyrosine kinase, RTK) 是最大的一类酶联受体, 已有50余种被发现
- 结构特点:

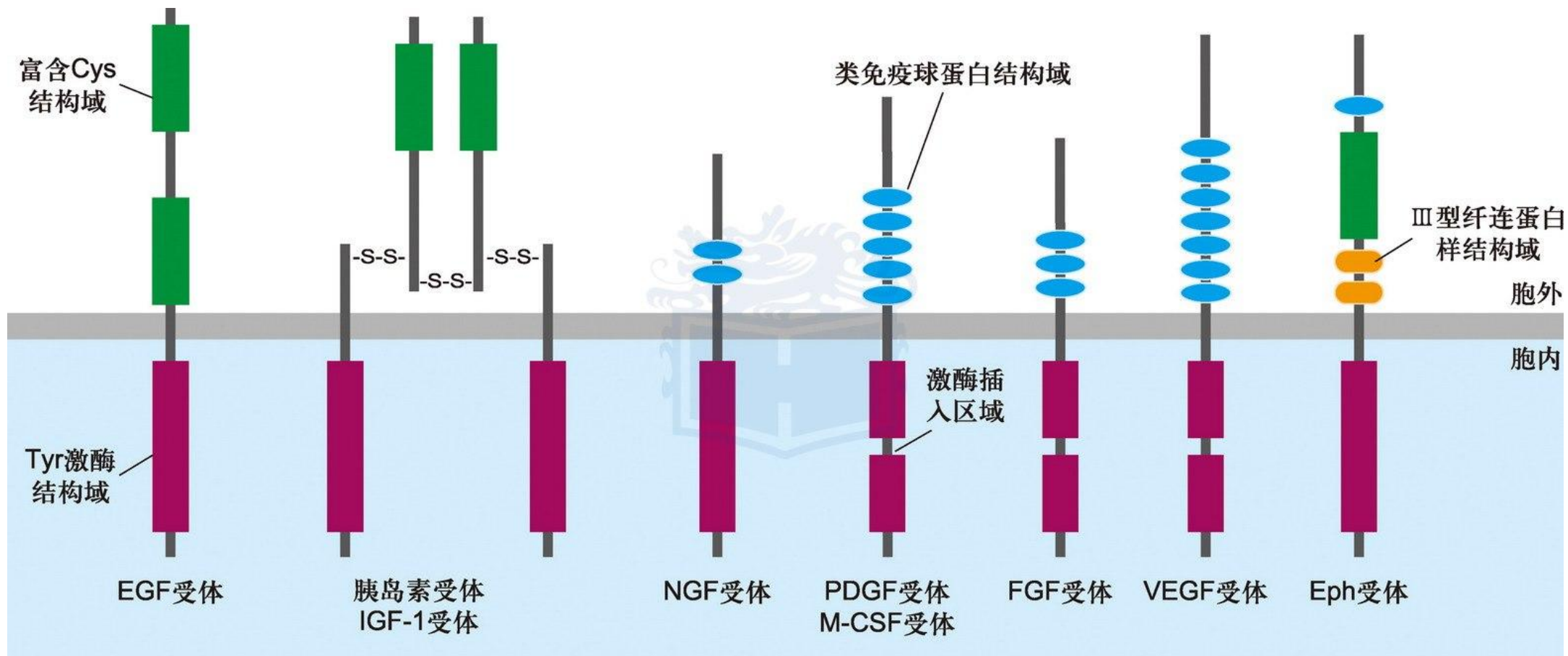


- 包括七个亚类:





# 受体酪氨酸激酶的七个亚类



表皮生长  
因子受体

胰岛素受体、  
胰岛素样生长  
因子受体

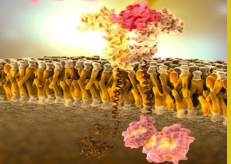
神经生长  
因子受体

血小板衍生  
生长因子受  
体、巨噬细  
胞集落刺激  
因子受体

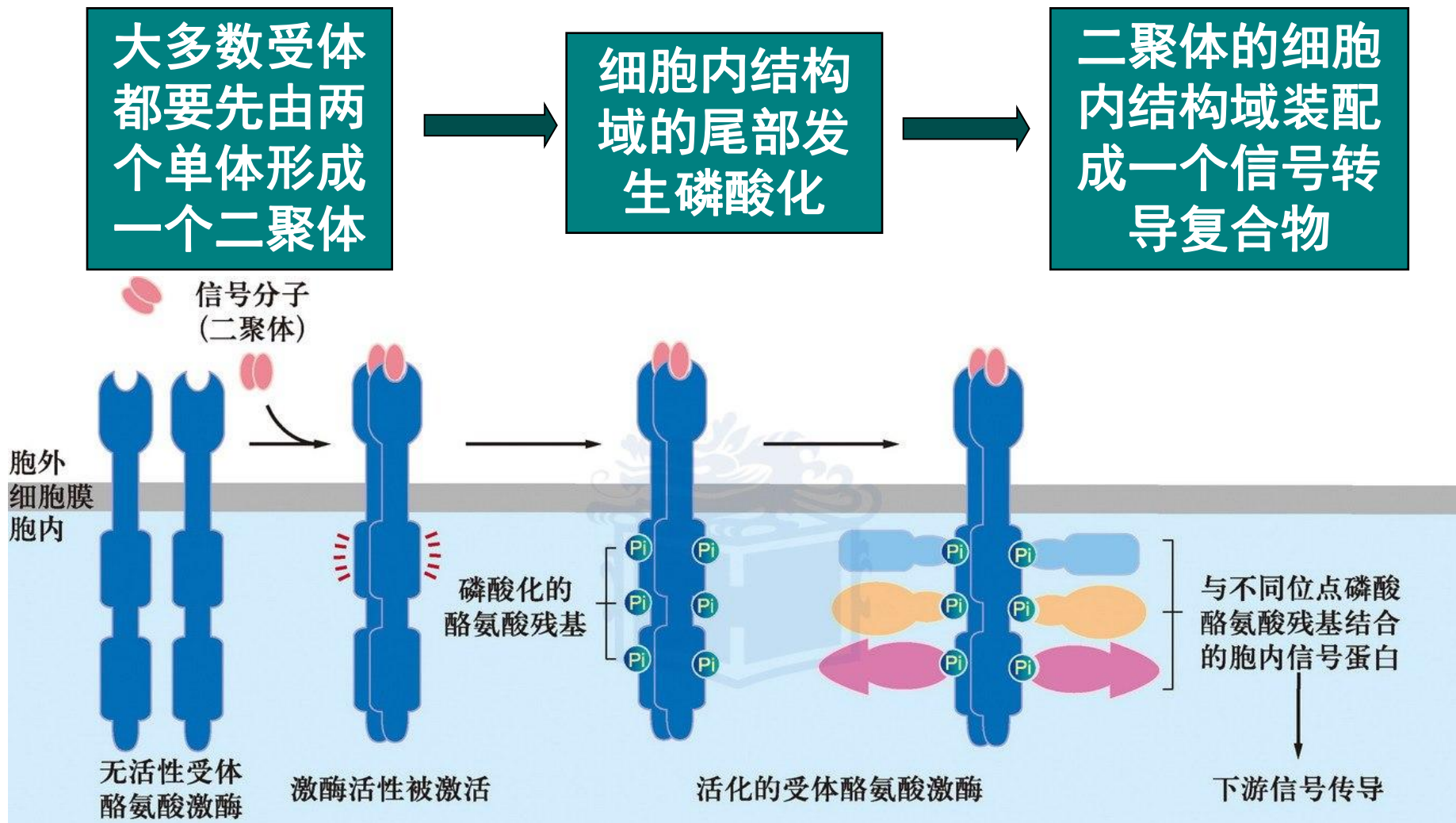
成纤维细  
胞生长因  
子受体

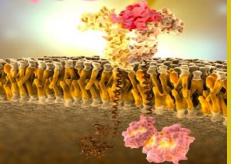
血管内皮  
生长因子  
受体

促红细胞  
生成素肝  
细胞受体

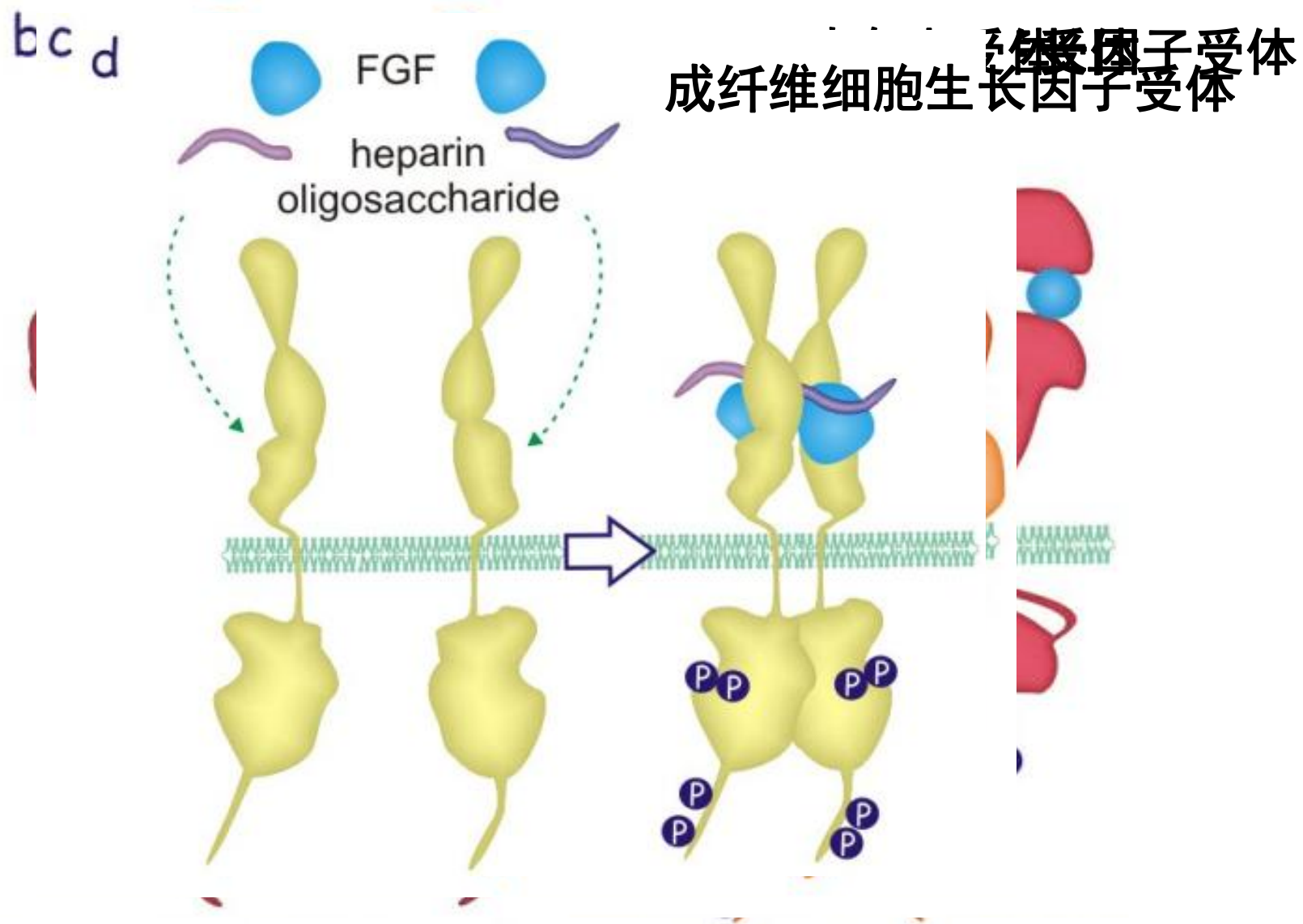


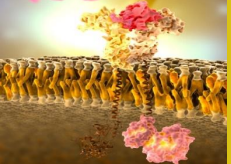
## 4.1.1 受体酪氨酸激酶的激活





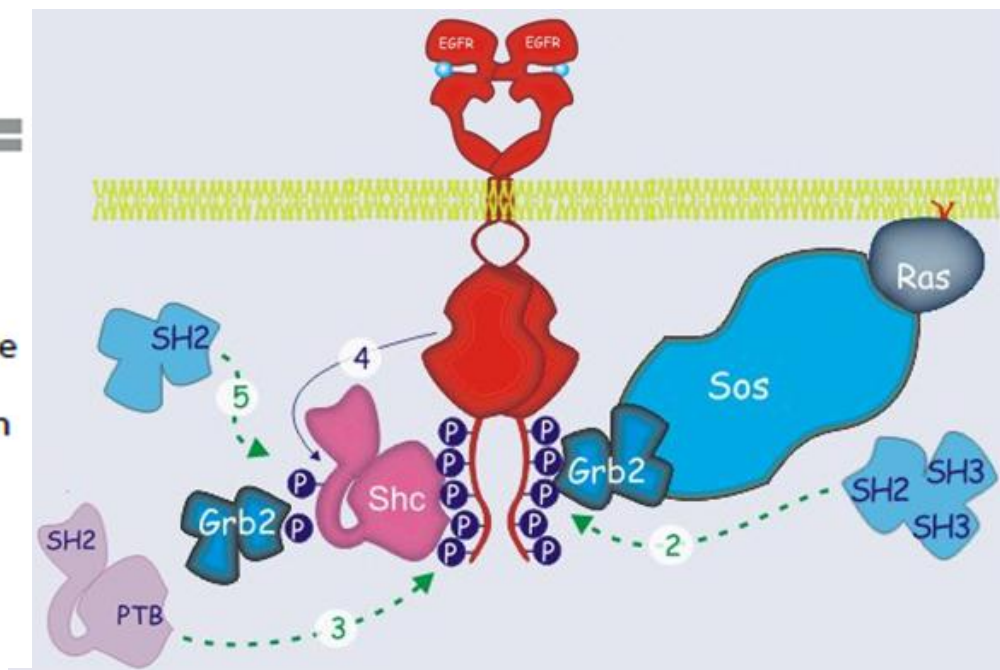
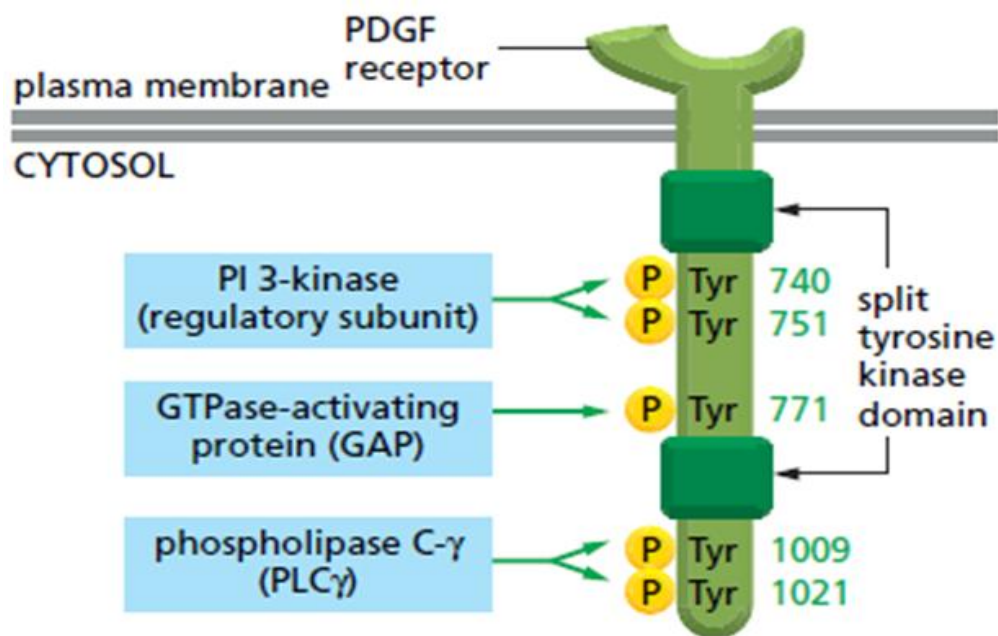
## 4.1.1 受体酪氨酸激酶的激活



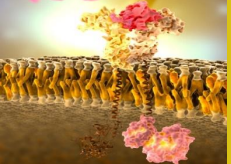


## 4.1.2 磷酸化酪氨酸的功能

❖ 磷酸化酪氨酸招募结合蛋白一般作为**衔接蛋白** (adaptor) 或者 **停泊蛋白** (docking protein)





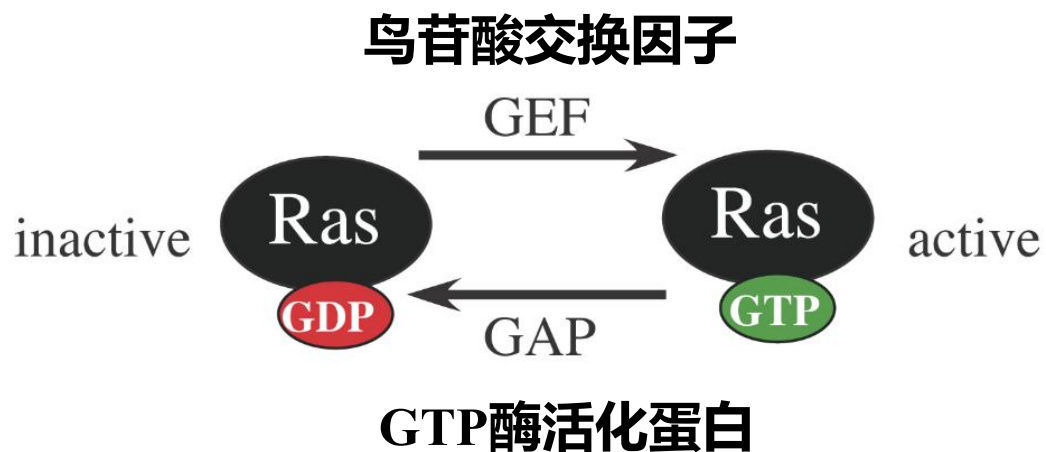
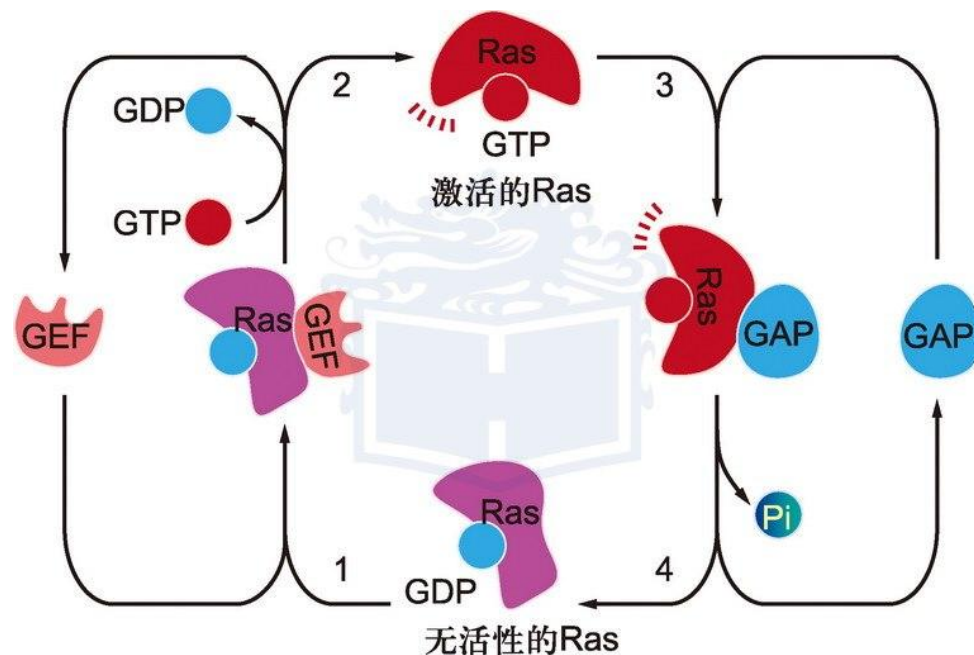


## 4.1.3 RTK-RAS-MAPK 通路

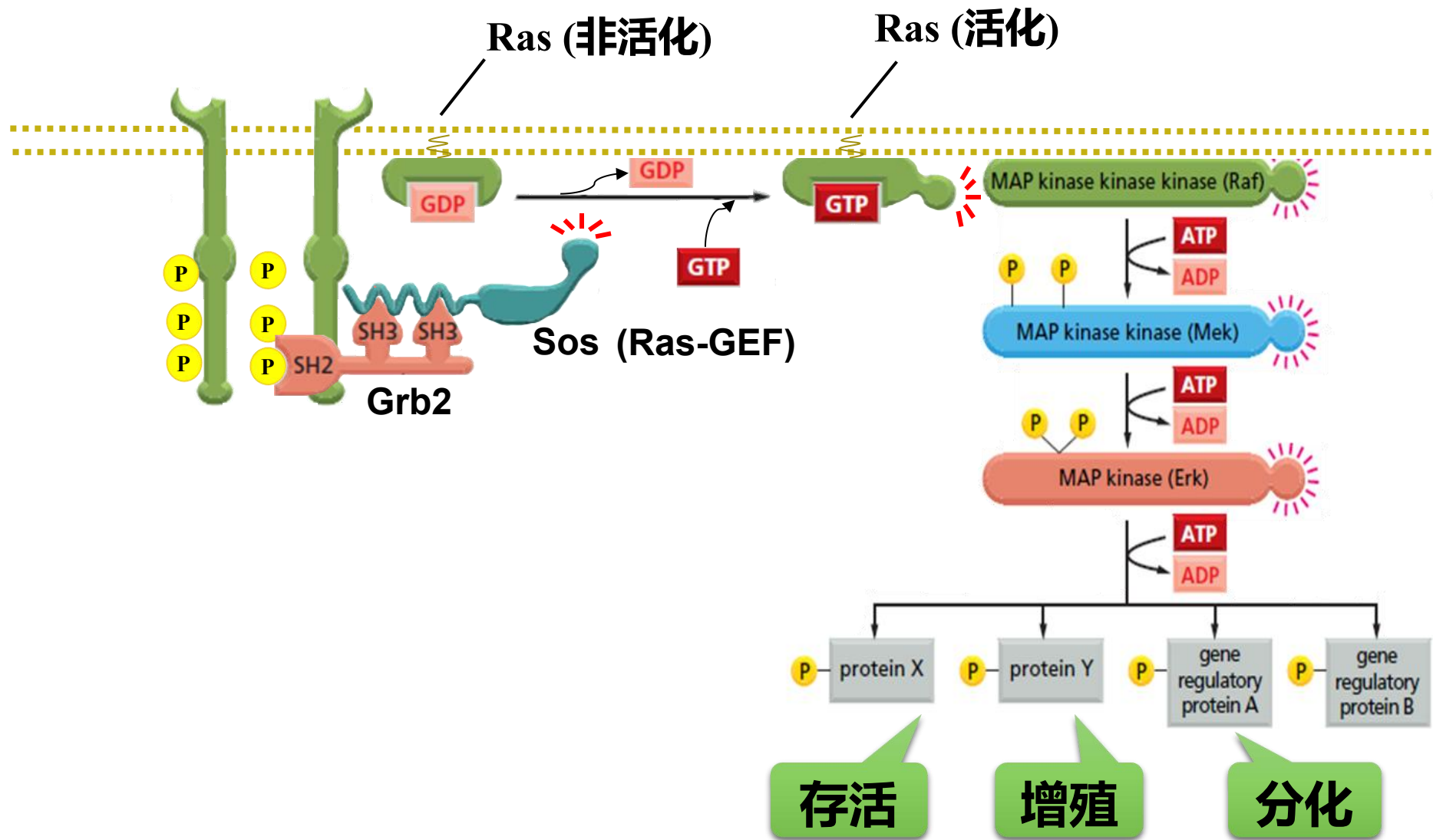
### ➤ Ras蛋白是最重要的分子开关

- 能够结合GTP/GDP
- 具有GTPase活性

### ➤ 连接于质膜胞质一侧

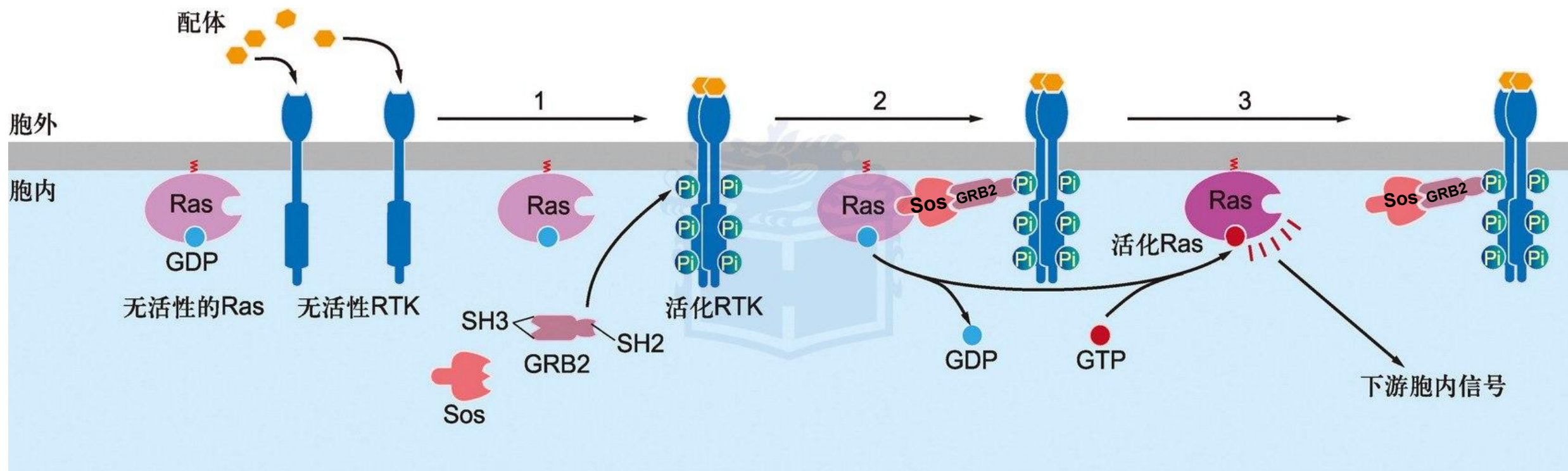


# MAPK: mitogen activated protein kinase 丝裂原活化蛋白激酶

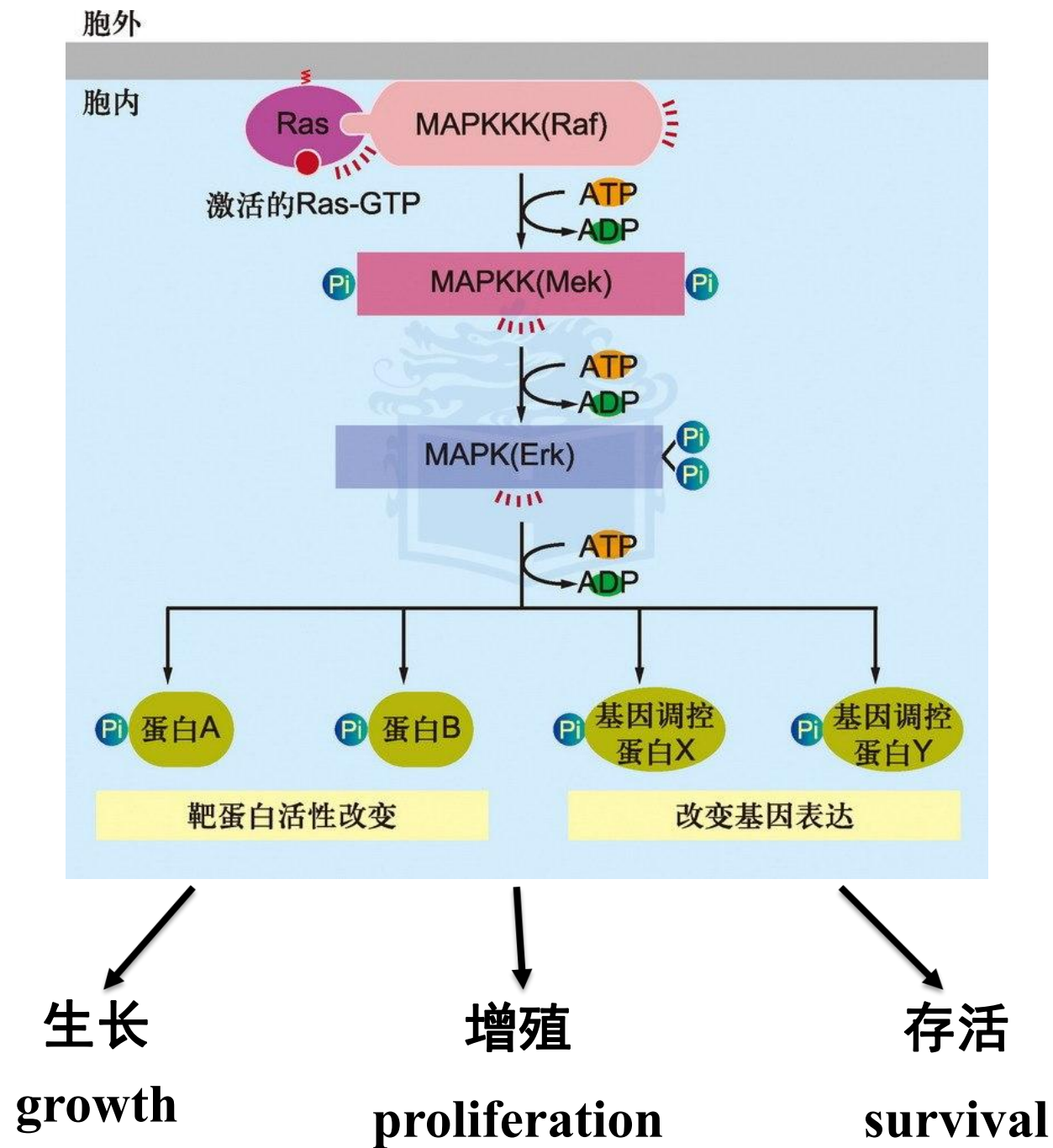


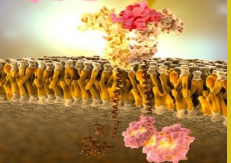
## Ras-MAP激酶信号途径

# RAS的激活



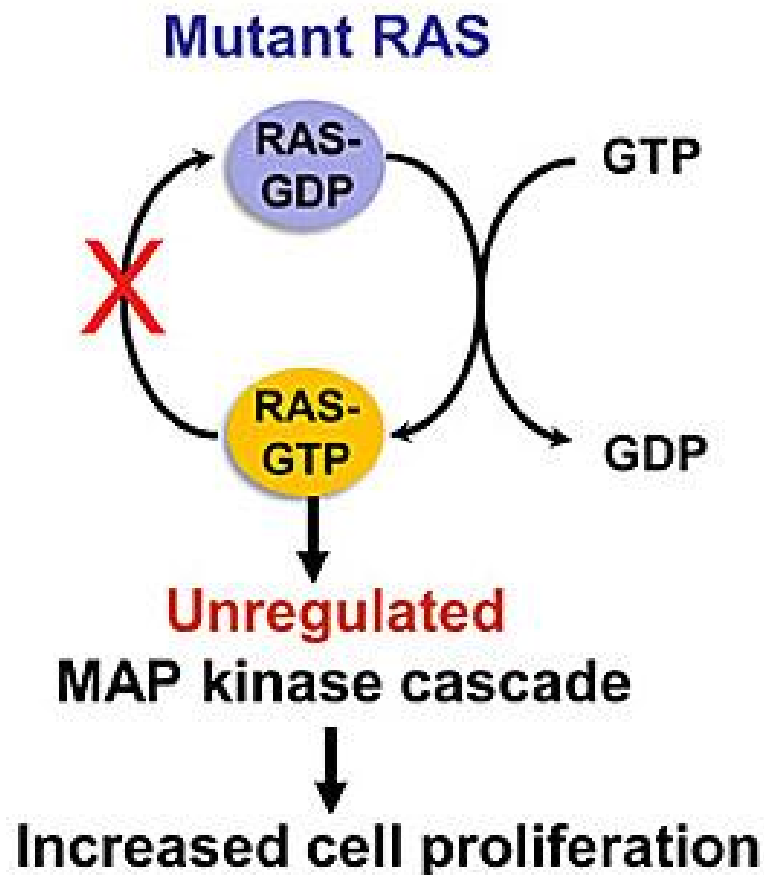
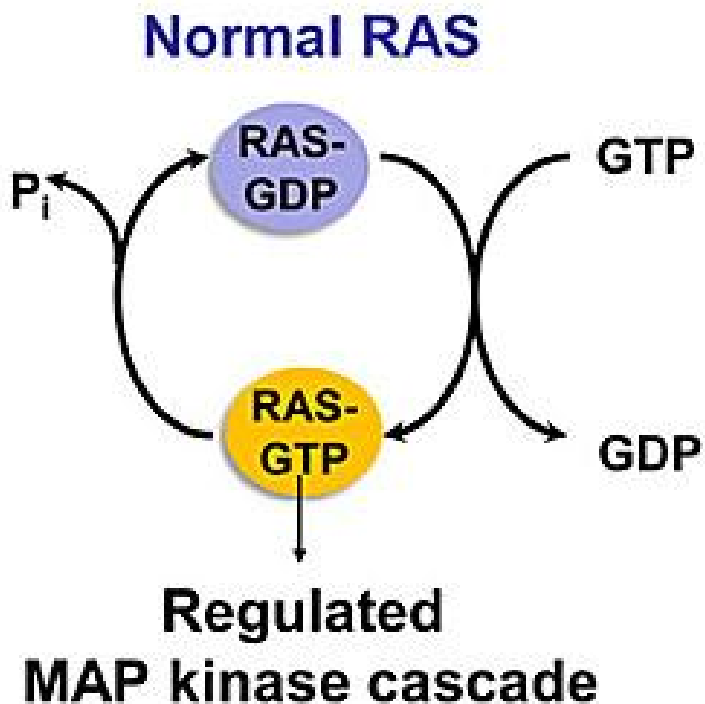






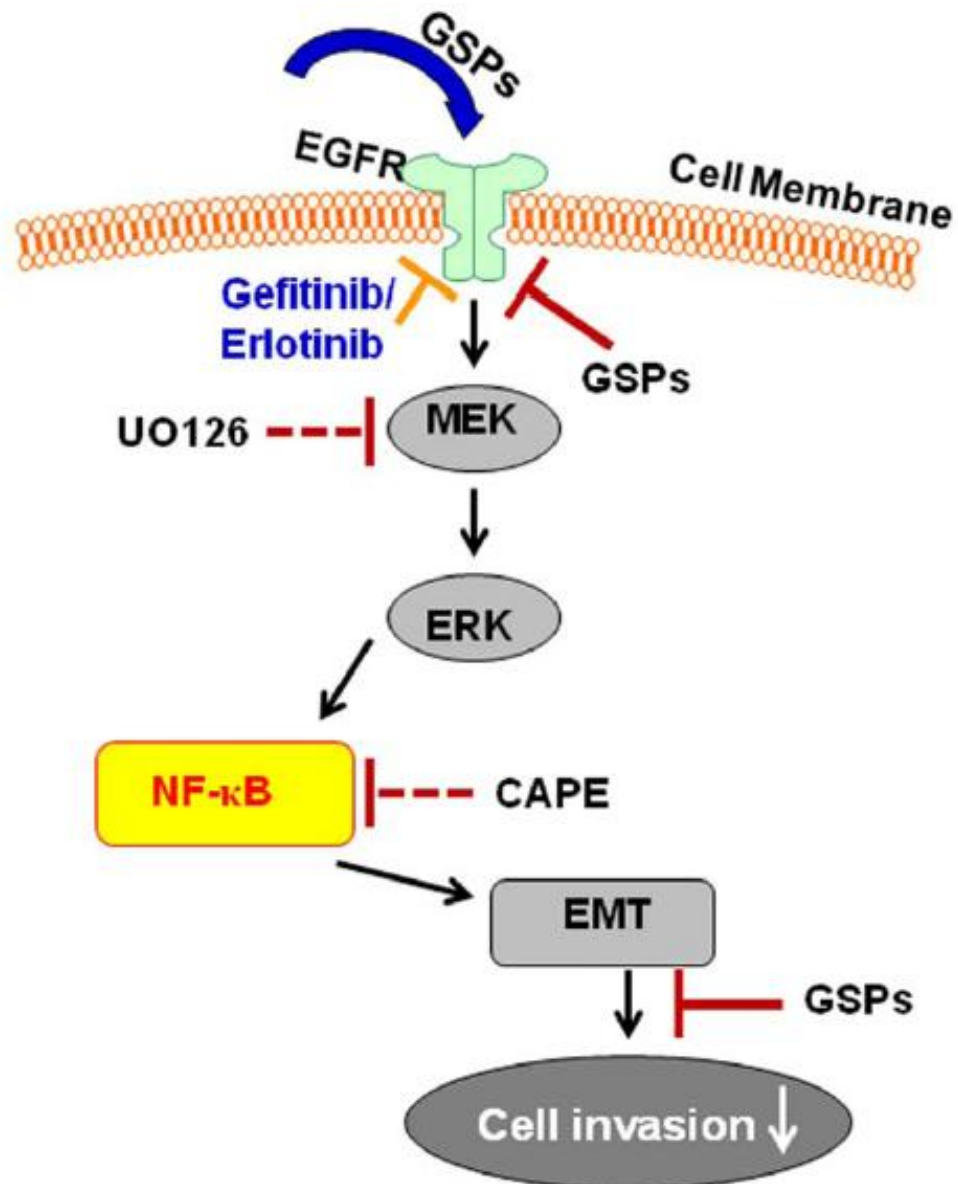
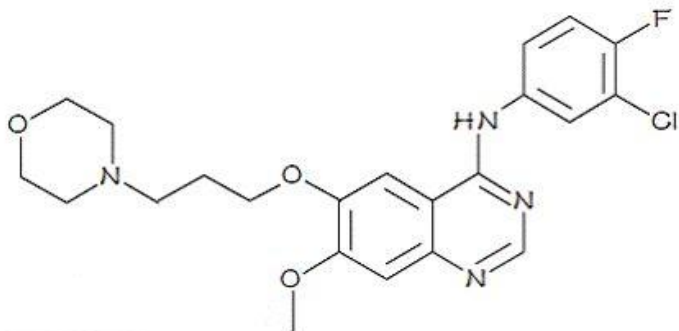
# RAS与肿瘤发生

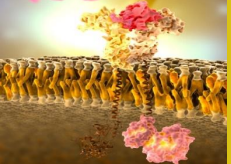
missense mutations in codons 12, 13 and 61 alter gene product activity





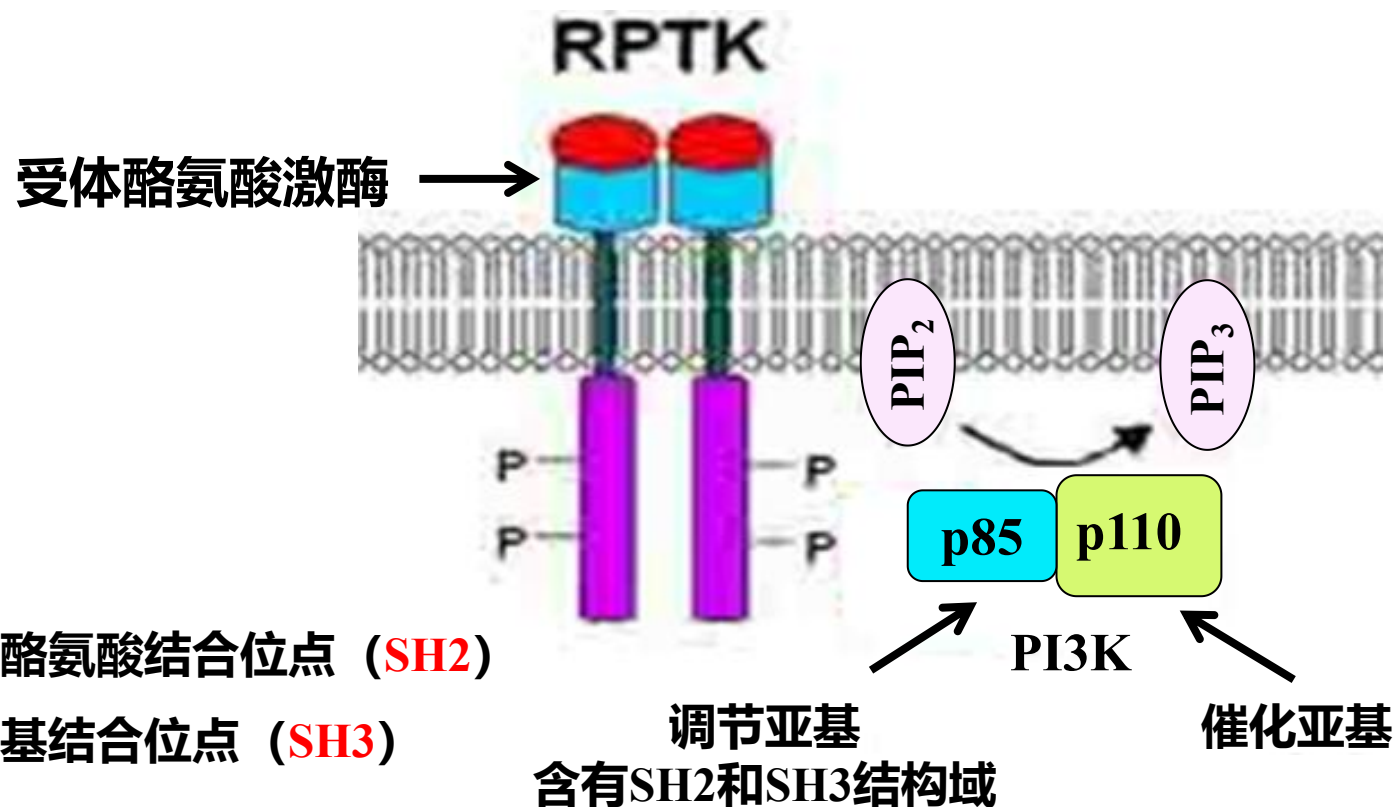
## 易瑞沙 (EGFR酪氨酸激酶抑制剂)



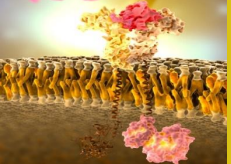


## 4.1.4 PI3K–Akt (PKB) 通路

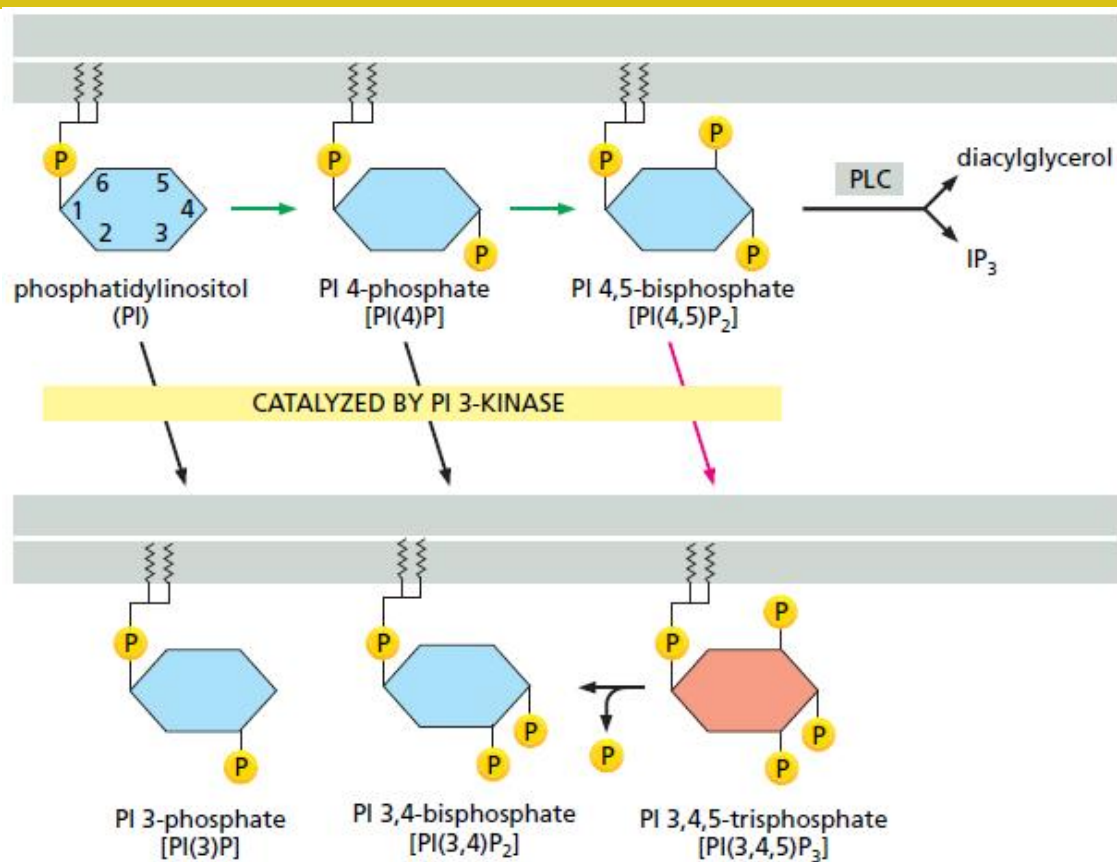
- 磷脂酰肌醇3-激酶 (Phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)  
主要由催化亚基p110和调节亚基p85组成



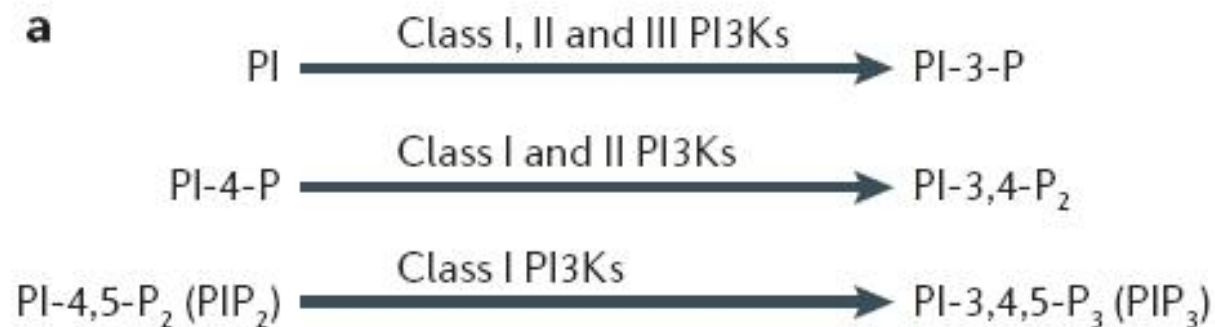


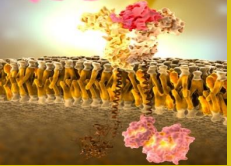


# PI3K的功能

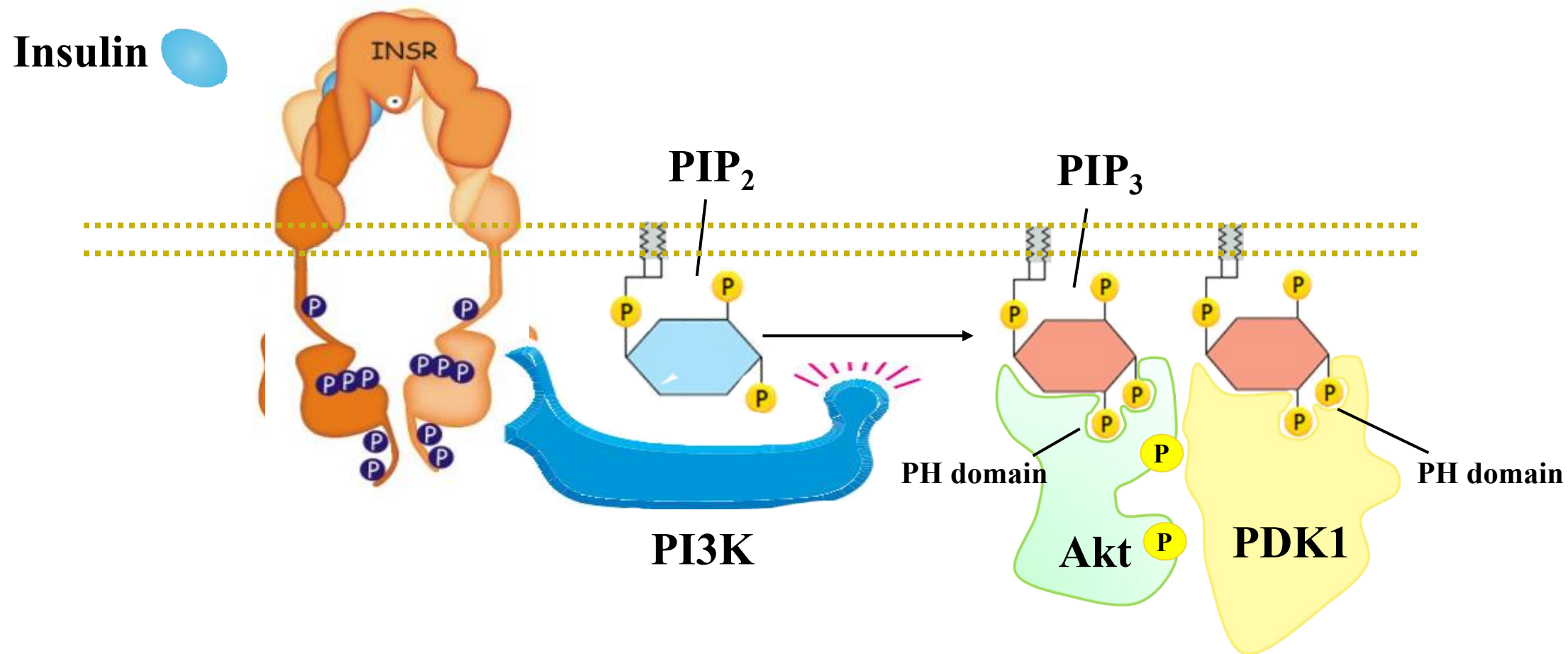


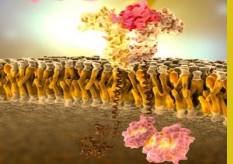
**a**



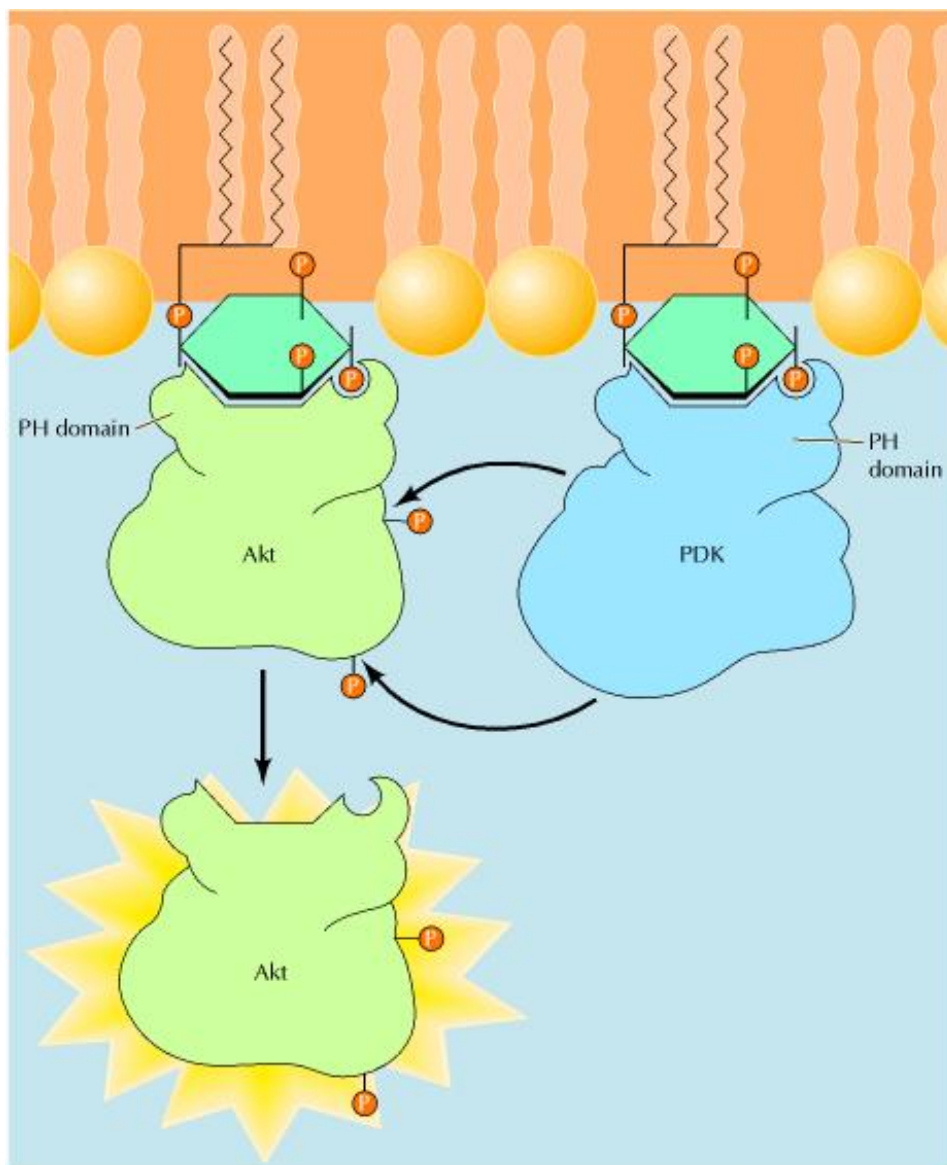


# PI3K–Akt (PKB) 通路





# PIP<sub>3</sub> 对 PKB (Akt) 的激活



**PIP<sub>3</sub> 通过最后加上去的磷酸位点与PH 结构域的相互作用招募Akt 和 PDK 两个激酶, 使得Akt在膜上被磷酸化活化, 并释放在胞质内。**

胞外

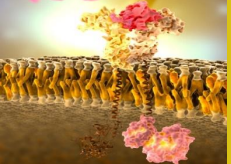
胞内



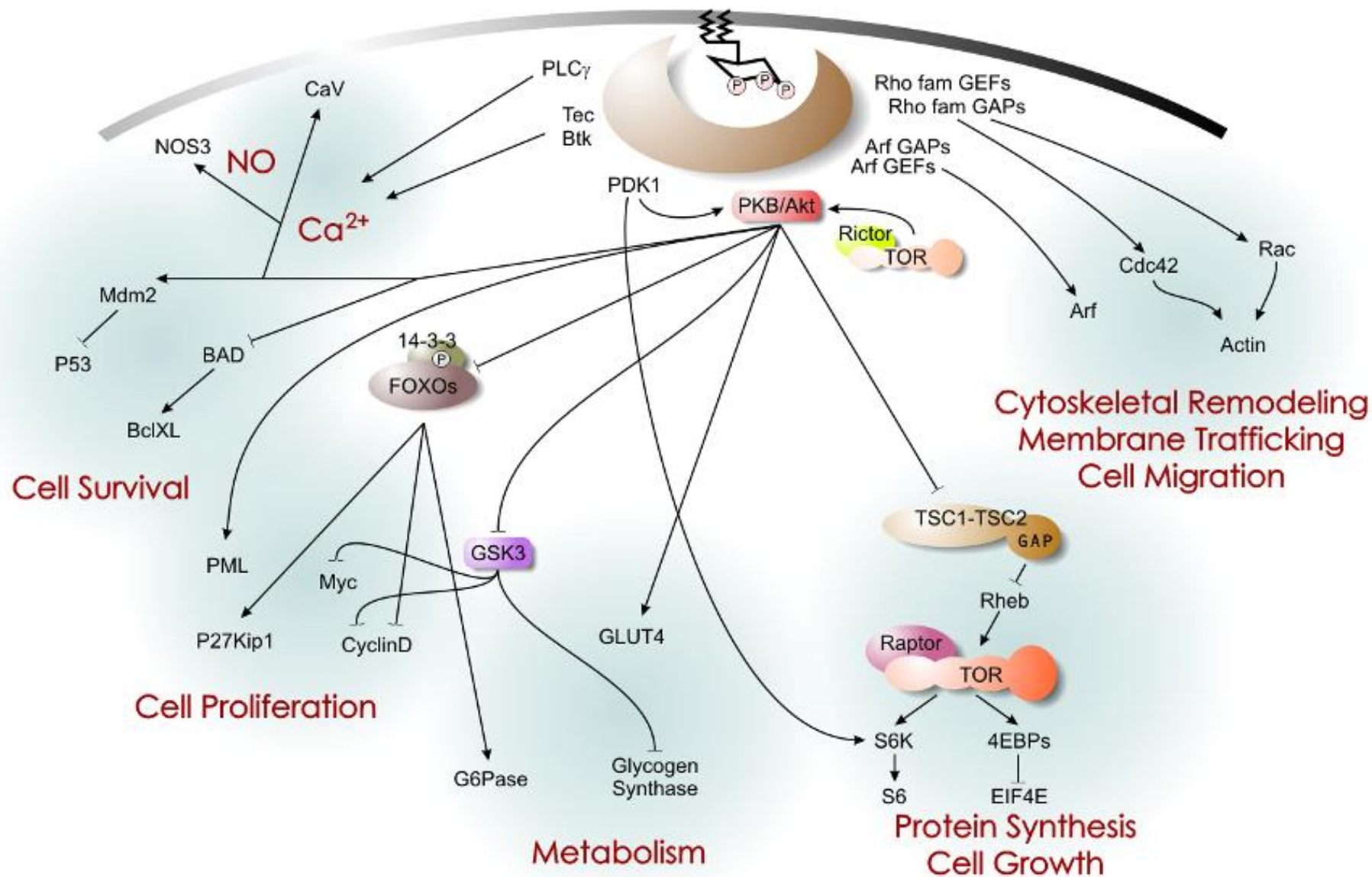
非活性RTK

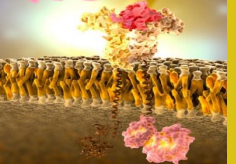
PI3K-PKB信号通路



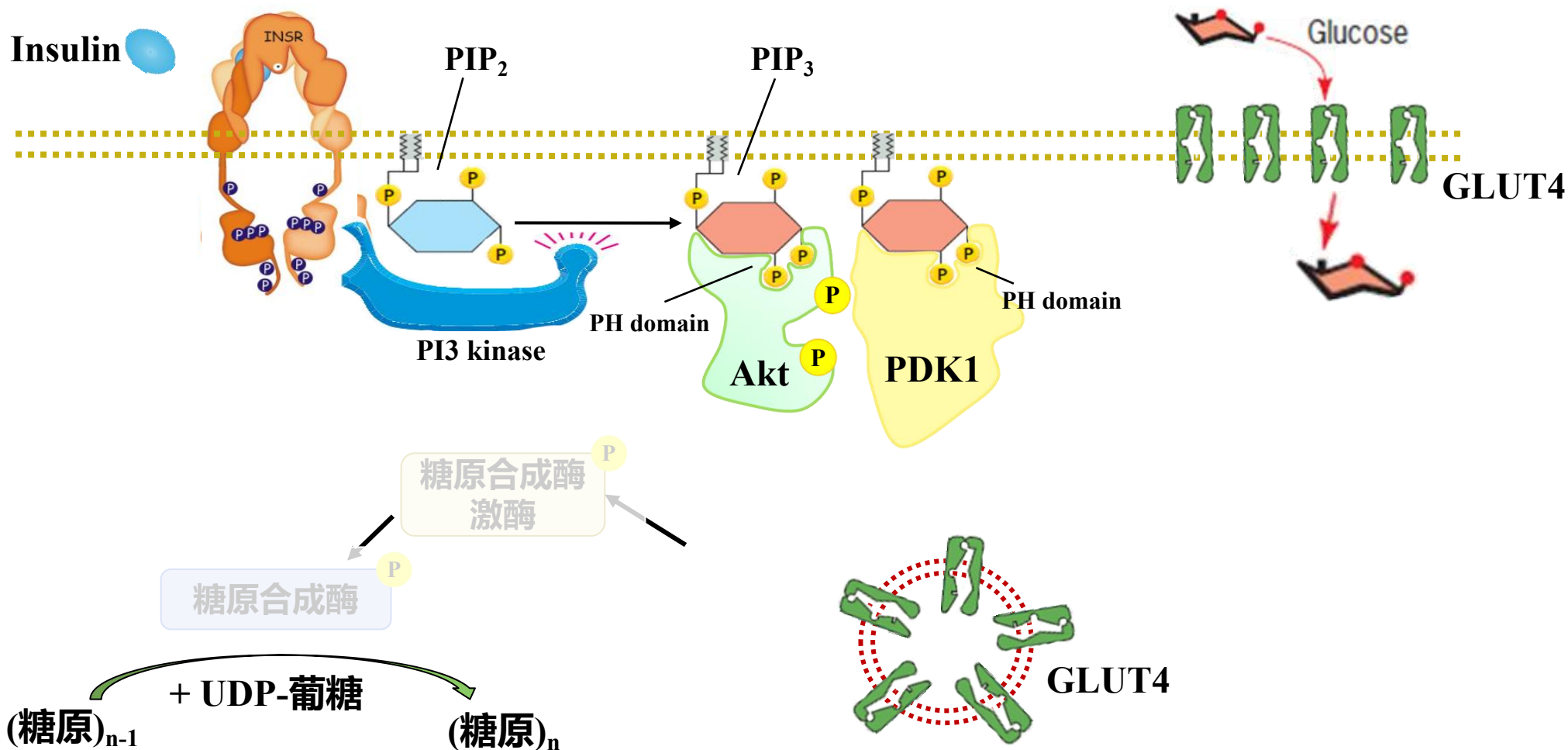


# Multiple function of Akt

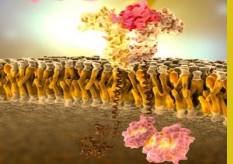




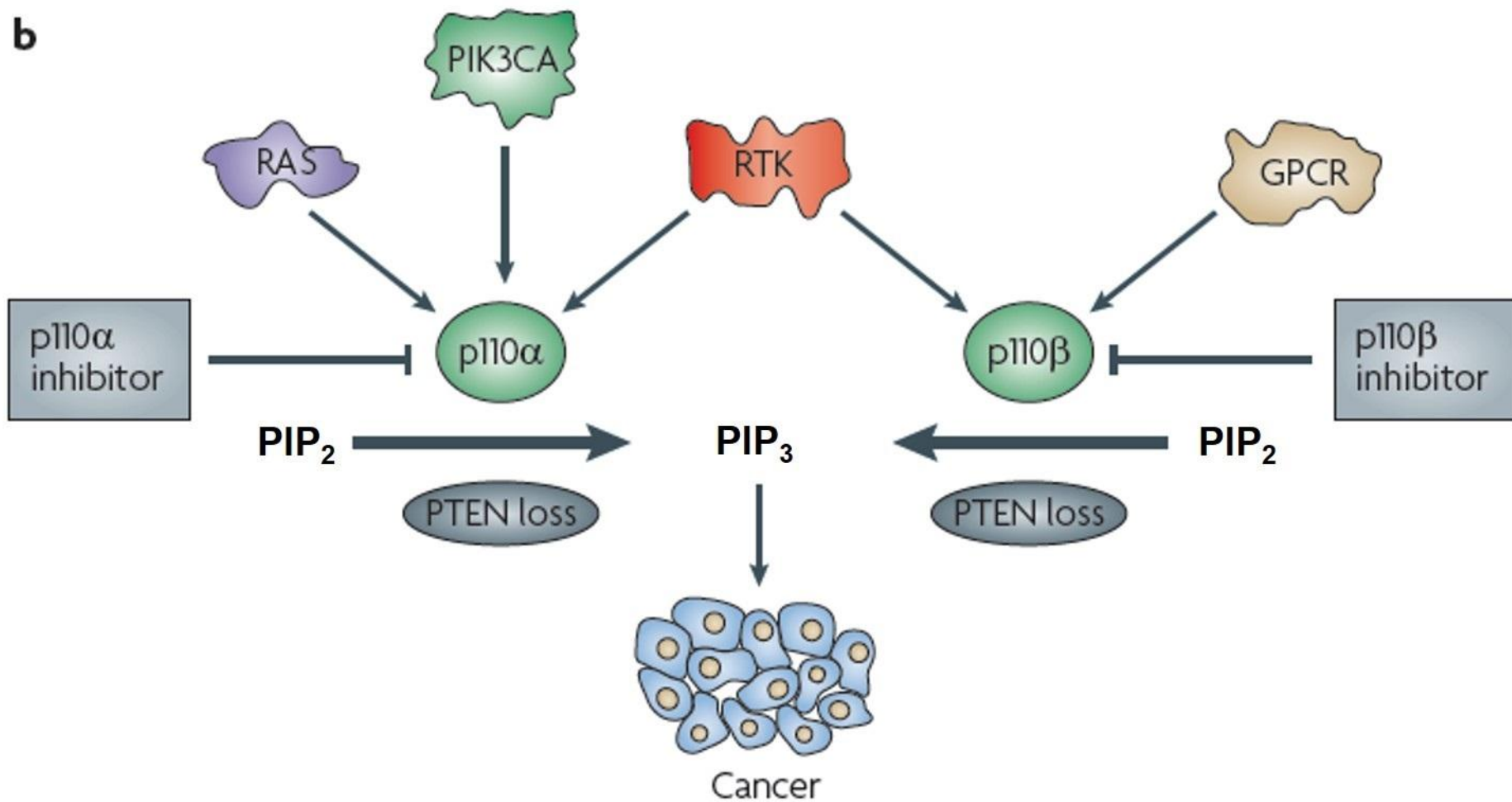
# PI3K-Akt 通路在葡萄糖代谢中的作用

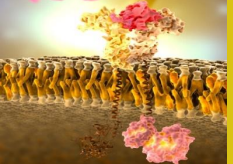


- **增强葡萄糖的吸收** 增加葡萄糖转运子GLUT4在膜表面的数量
- **增强糖原合成** 通过磷酸化抑制糖原合成酶 (GS) 的负调控蛋白GSK-3β



# PI3K 和肿瘤

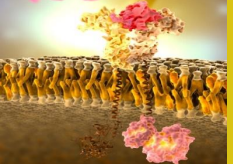




## 4.1.4 PI3K–Akt (PKB) 通路

- 许多蛋白含有一个Pleckstrin Homology(PH)结构域，可与 $\text{PIP}_3$ 相结合。这种相互作用可以控制蛋白与膜结合的时间与定位，通过这种方式来调节蛋白的活性
- PI3K激活的结果是在质膜上产生第二信使 $\text{PIP}_3$ ， $\text{PIP}_3$ 作为锚定物 (anchor) 与细胞内含有PH结构域的信号蛋白AKT和PDK结合
- Akt是一种Ser/Thr蛋白激酶，亦称为蛋白激酶B(PKB)，是PI3K下游主要的效应物
- 在磷脂酰肌醇依赖的蛋白激酶(phosphoinositide-dependent protein kinase, PDK)的协同作用下， $\text{PIP}_3$ 可与Akt结合，导致Akt从胞浆转位到质膜，并促进Akt的Ser473和Thr308位点磷酸化

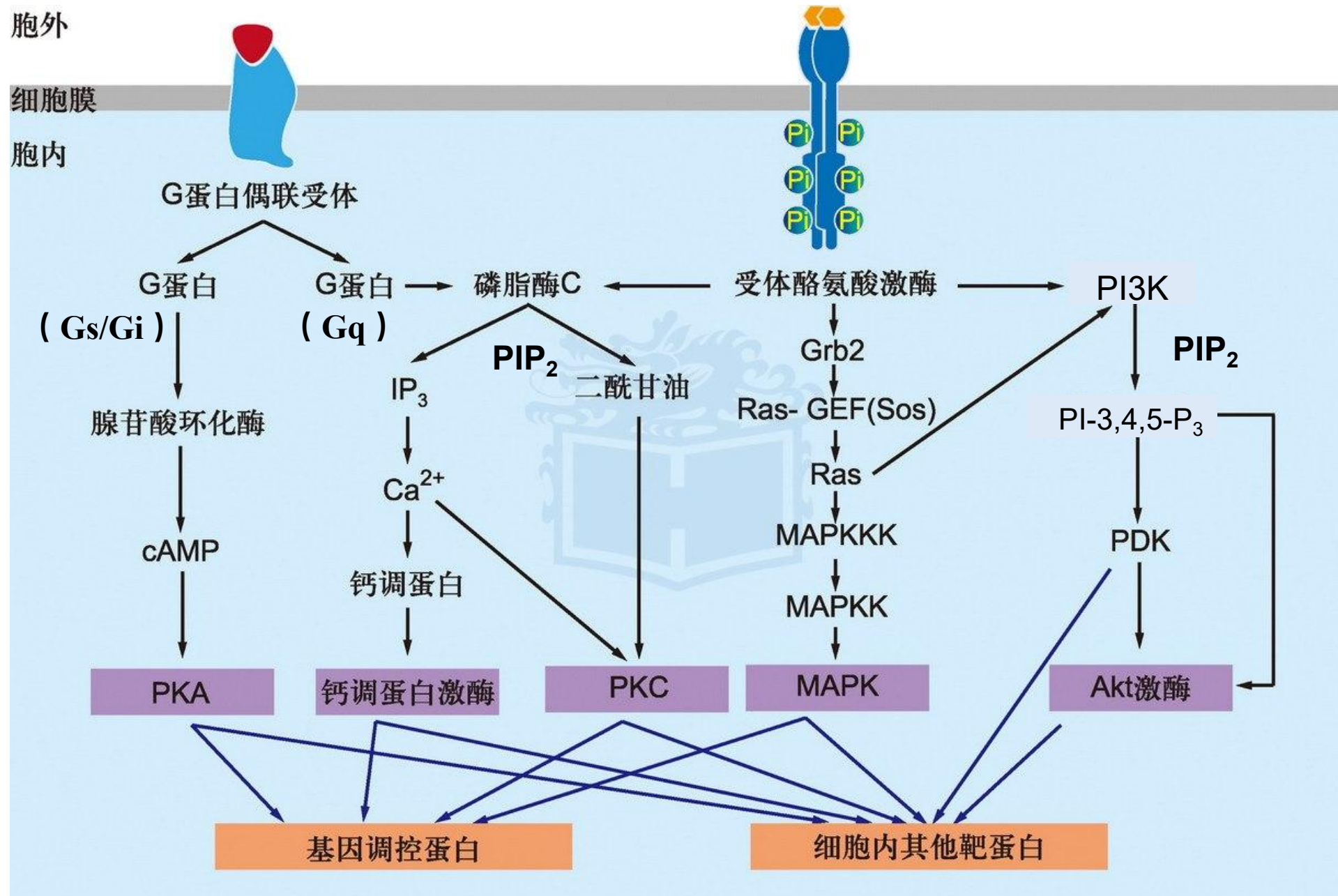


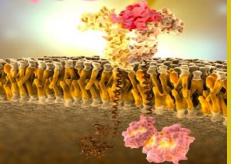


## 4.1.4 PI3K–Akt (PKB) 通路

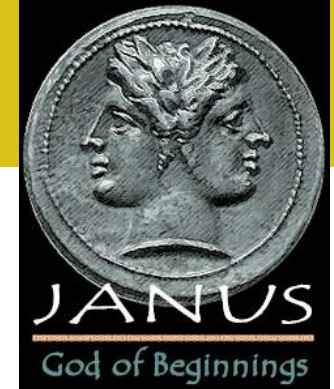
- **Ser473或/和Thr308 位点的磷酸化是Akt激活的必要条件，而Akt激活是其发挥促细胞生存功能的重要前提。**
- **激活的 Akt 主要通过促进 Bad(Bcl-2 家族促凋亡成员之一)、 mTOR、Caspase 3、糖原合酶激酶-3(glycogen synthase kinase-3, GSK-3)等下游底物磷酸化而发挥广泛的生物学效应，包括抗凋亡、促细胞生存等功能**
- **肿瘤抑制基因pten(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10)表达产物可诱导PIP<sub>3</sub>去磷酸化生产PIP<sub>2</sub>，从而对PI3K途径进行负调节**

# GPCR与RTK的作用网络

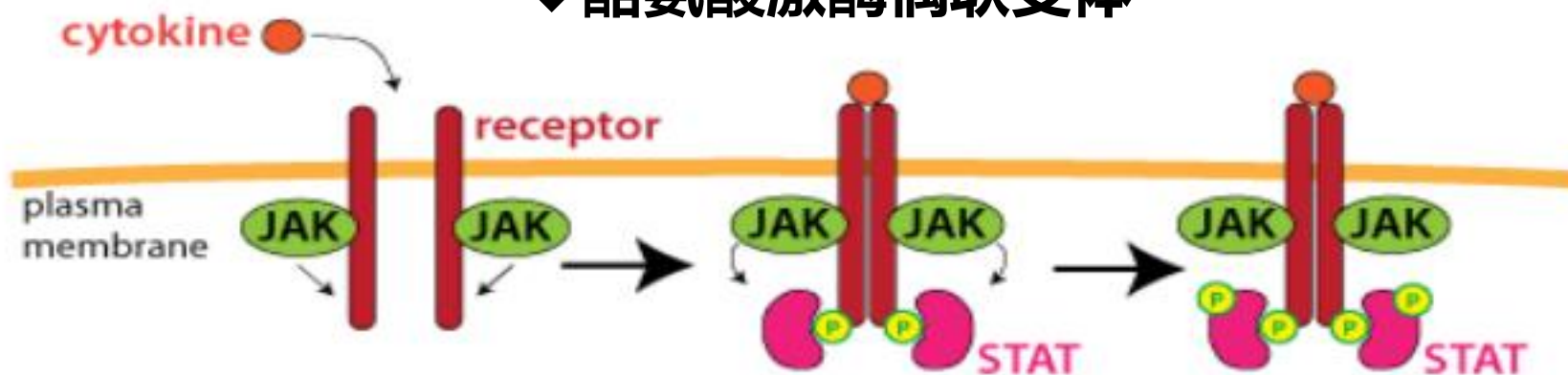




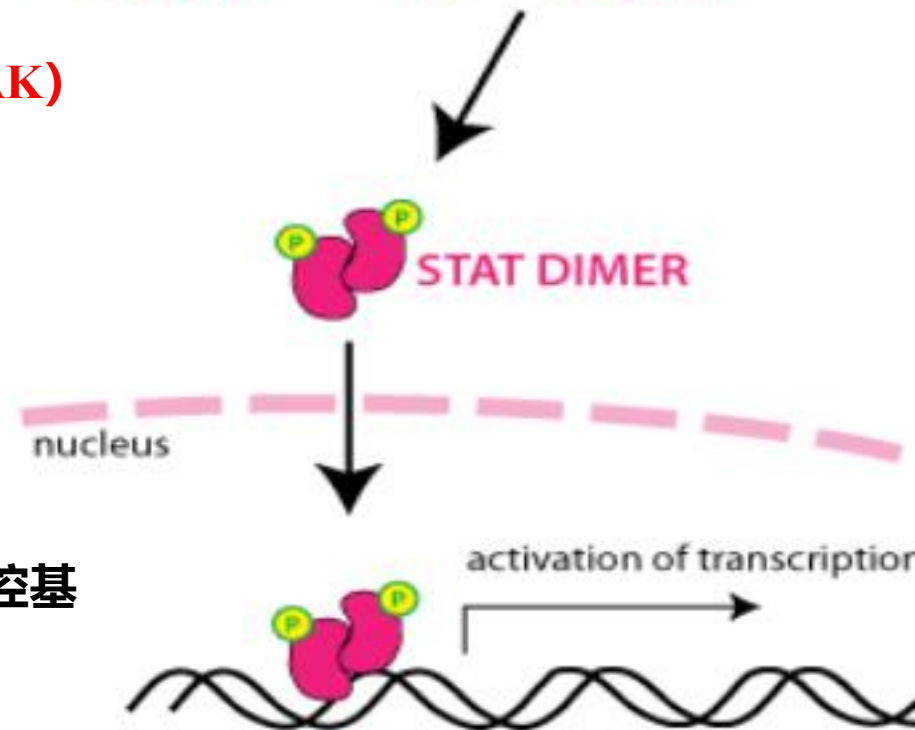
## 4.2 细胞因子受体-JAK-STAT信号通路

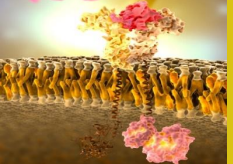


### ◆ 酪氨酸激酶偶联受体



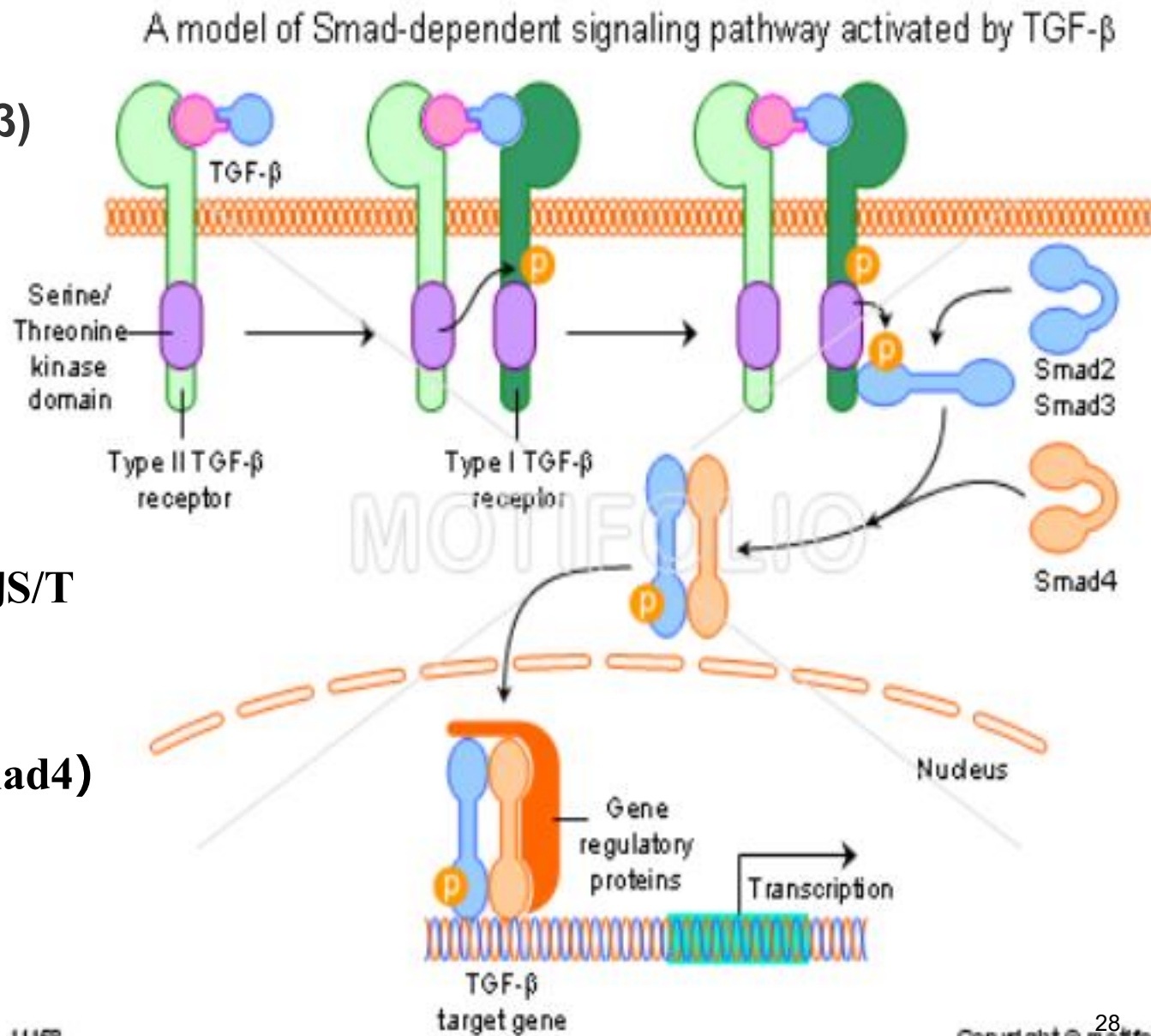
- ❖ 受体本身没有酶活性，可以偶联酪氨酸激酶Janus激酶 (JAK)
- ❖ 细胞因子与受体结合后发生同源二聚化
- ❖ 二聚化相互激活各自偶联的JAK
- ❖ 激活的JAK磷酸化受体分子胞内段的酪氨酸残基
- ❖ 磷酸酪氨酸残基招募STAT，使得其被JAK磷酸化激活
- ❖ 磷酸化STAT离开受体在胞质内发生二聚化，转移入核，调控基因表达



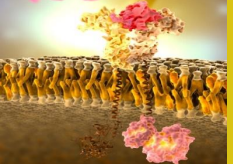


## 4.3 TGF- $\beta$ -Smad信号通路

- 转化生长因子- $\beta$   
(transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )
  - ◆ 受体丝氨酸/苏氨酸激酶
- II型受体能够直接与配体结合, I型不能
- II型被激活, 募集并磷酸化I型受体胞内的S/T
- I型活化后磷酸化R-Smad (Smad2/3)
- 磷酸化的R-Smad进而与辅助性Smad (Smad4) 结合, 进入核内, 调控转录

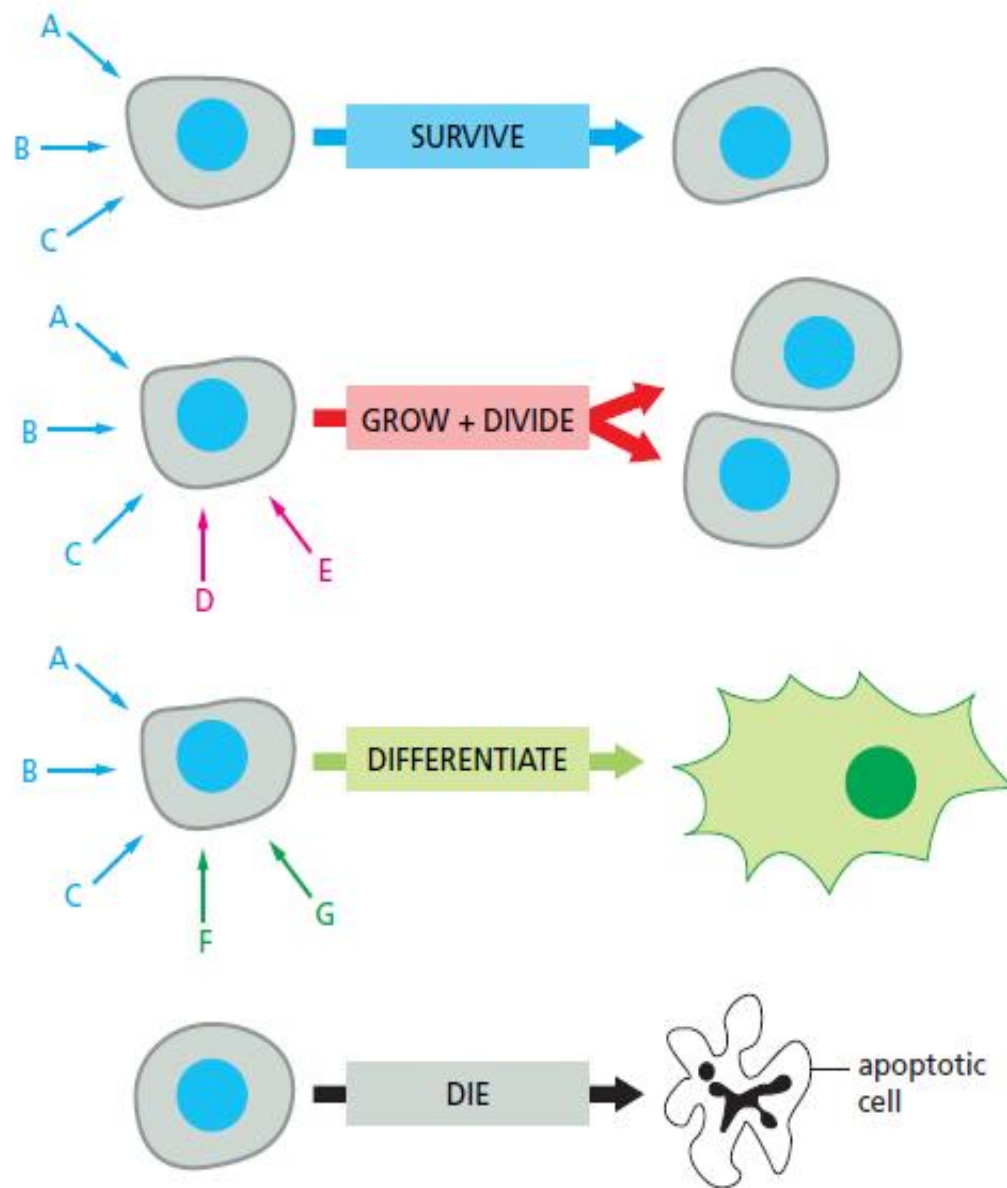




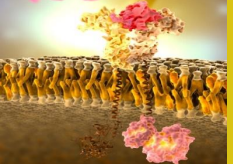


# 5. 细胞信号转导的响应

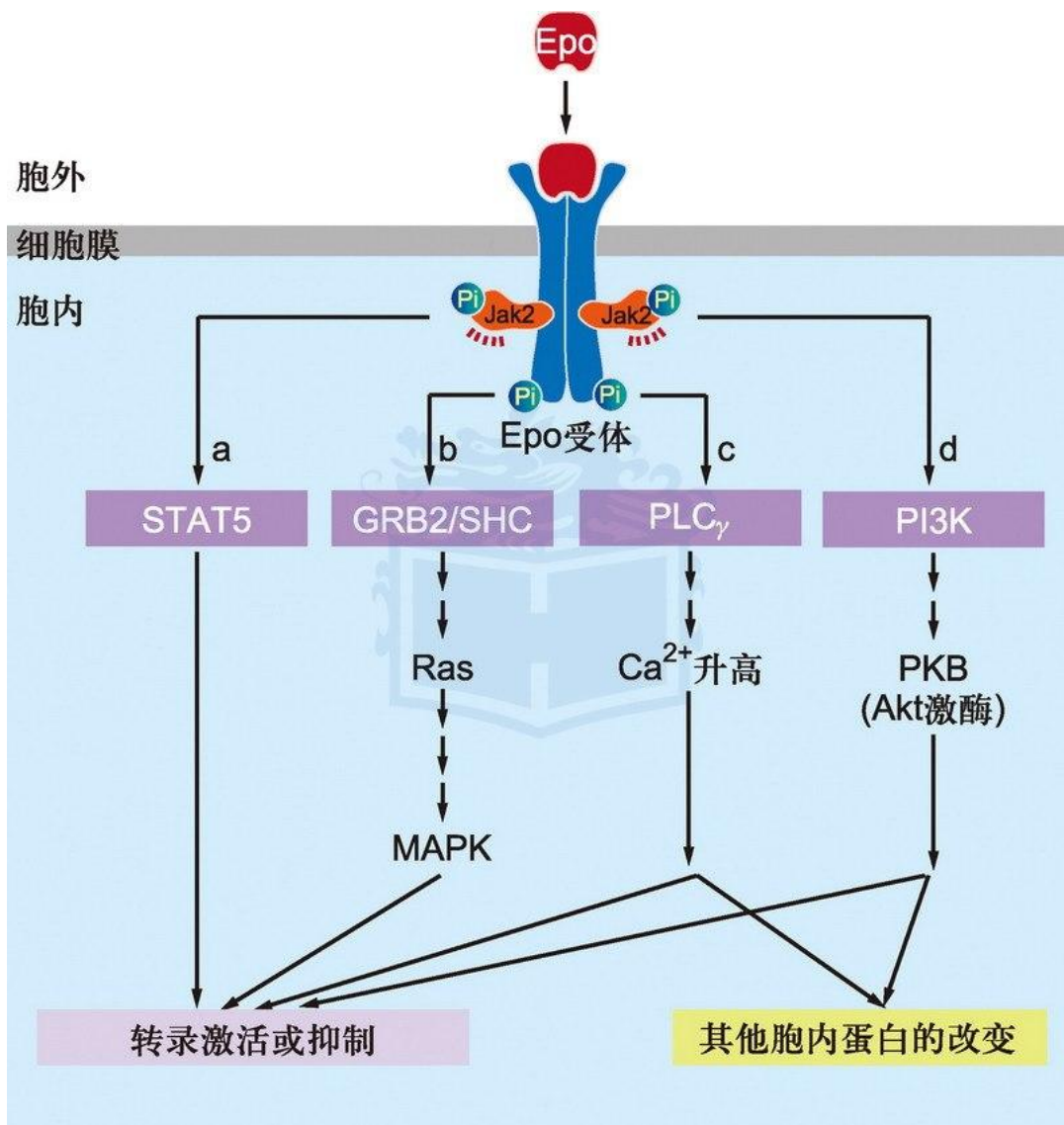
- Cell survival 存活
- Cell proliferation 增殖
- Cell differentiation 分化
- Cell apoptosis 凋亡

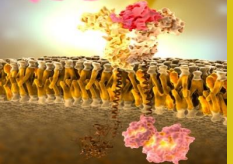




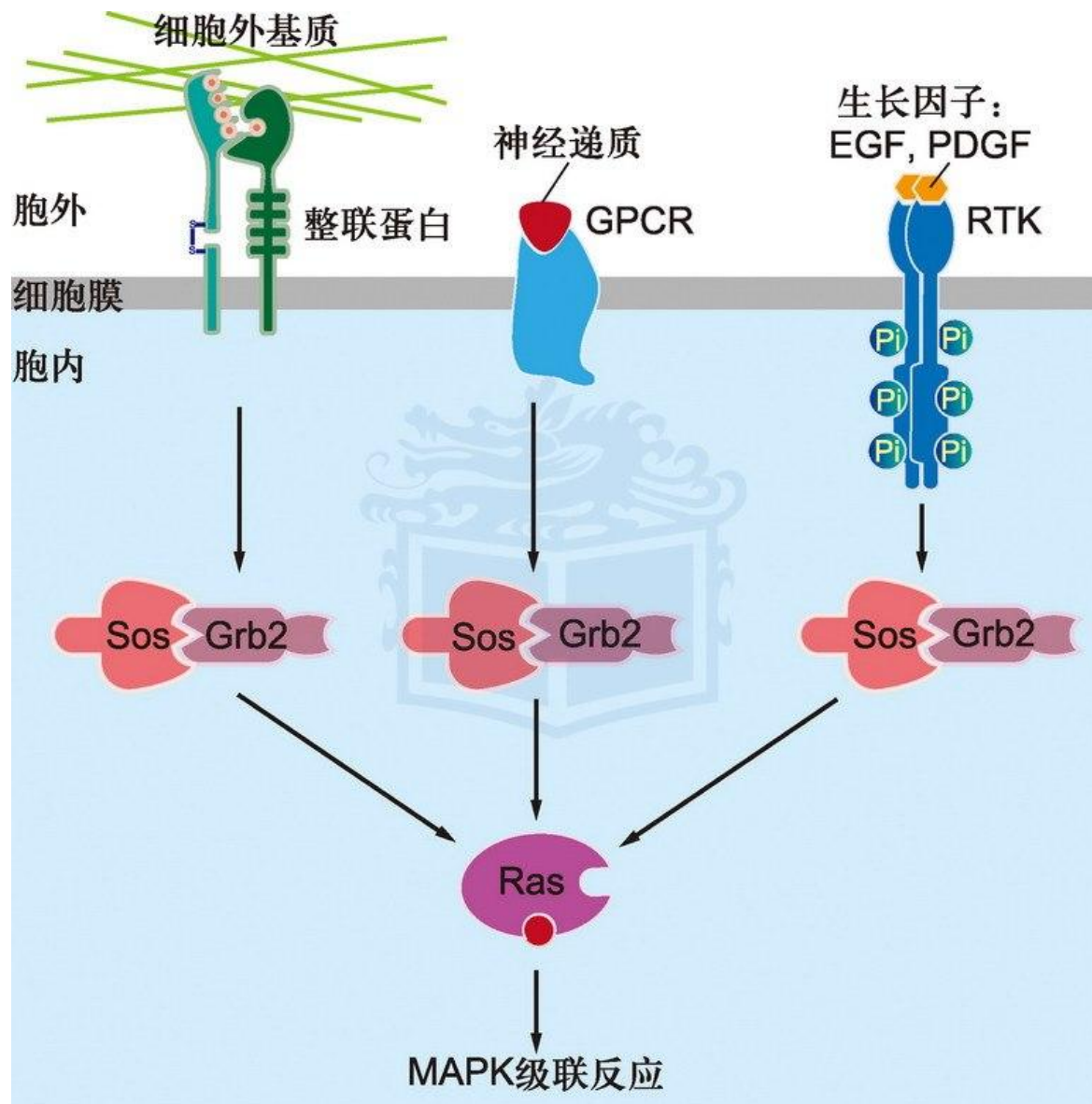


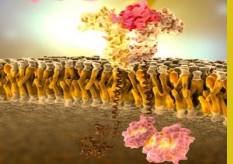
# 细胞信号转导的发散、收敛和整合





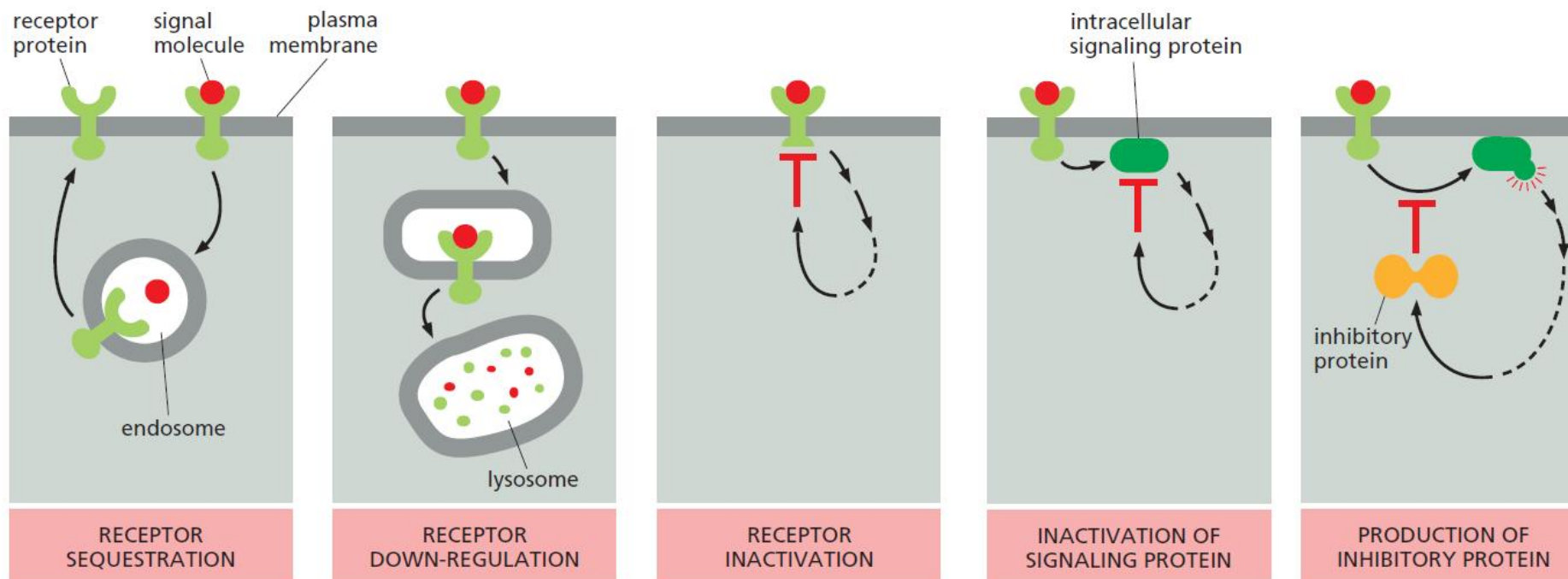
# 细胞信号转导的发散、收敛和整合





## 6. 细胞信号转导的终结

- 受体分子的脱敏: 受体没收, 受体下调, 受体失活
- 胞内信号蛋白失活
- 抑制性蛋白的产生



**受体没收:** 通过内吞或者暂扣的方式减少可用受体数量

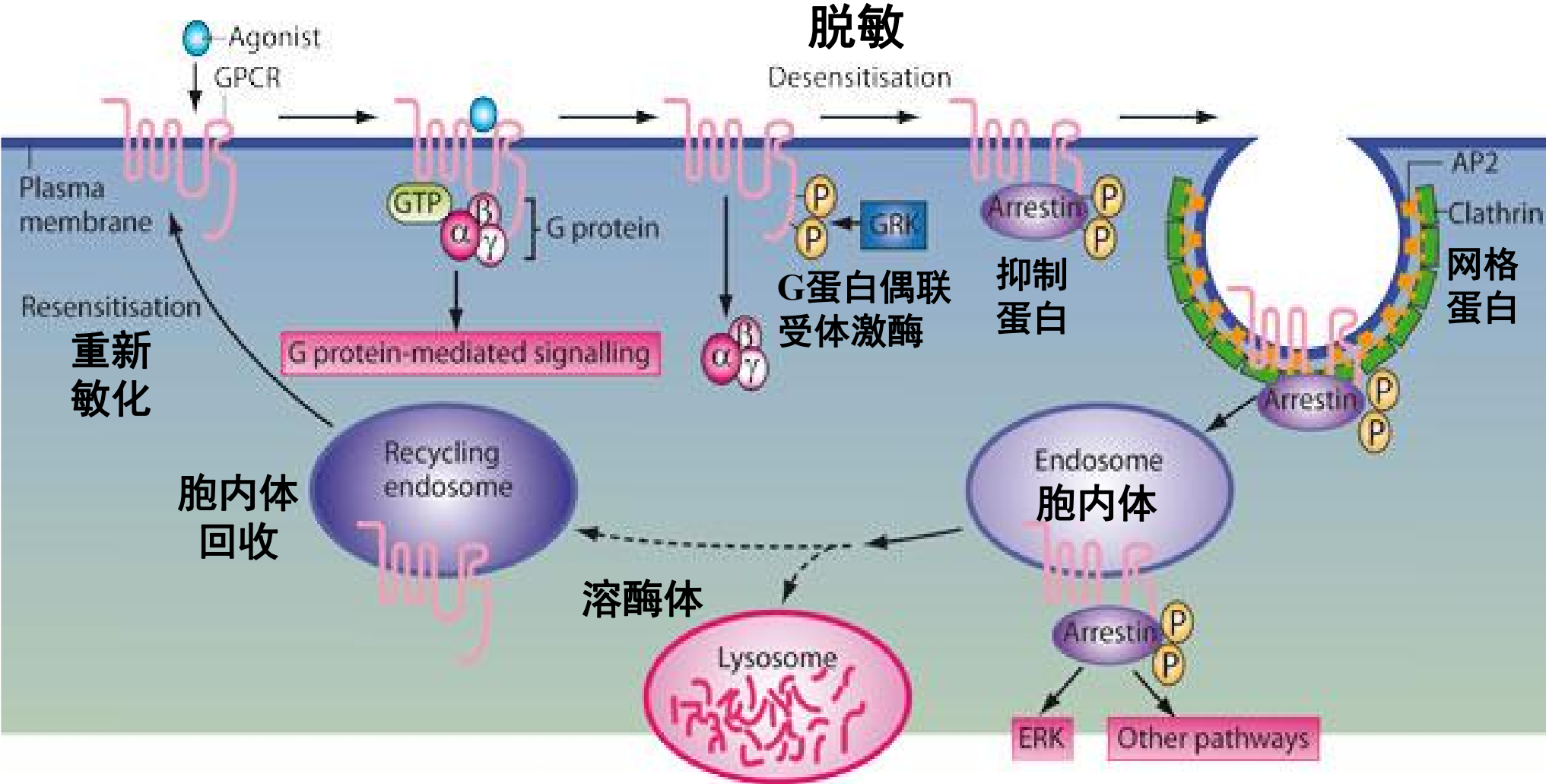
**受体下调:** 通过溶酶体降解来降低表达

**受体失活:** 通过抑制蛋白负反馈调节

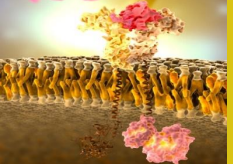
**信号蛋白失活:** 如G蛋白结合的GTP水解成GDP

**产生抑制性蛋白:** 负反馈调节机制

# GPCR受体脱敏示意图







# 小结

- **掌握酶联受体激活的原理和方式（二聚化）**
- **掌握Ras-MAPK通路的一般过程，理解其在细胞增殖和肿瘤发生中的核心作用**
- **掌握PI3K-Akt通路的激活原理，以胰岛素调控糖原合成深入理解Akt对细胞行为的调控**
- **了解信号转导的终结**

## 第三部分 第1次作业

➤结合细胞信号转导的相关学习内容，图解肾上腺素和胰岛素调控血糖稳定的信号转导机制。

• 要求：

- 手写或电子版均可
- 电子版格式上交（图片格式或word、pdf 格式）

## 第三部分 第2次作业

### ➤15道单选及判断题

- **注意：思源学堂平台有两次提交机会，取最高分作为最终成绩。**
- **截止日期：2022年 月 日 11:59 p.m.**