

细胞生物学：受体酪氨酸激酶_Ras途径 PDF转换可能丢失图片或格式，建议阅读原文

https://www.100test.com/kao_ti2020/247/2021_2022__E7_BB_86_E8_83_9E_E7_94_9F_E7_c22_247963.htm

受体酪氨酸激酶，简称RTKs（receptor tyrosine kinase）是最大的一类酶联受体；Ras是原癌基因c-ras表达的产物，RTKs/Ras是目前研究得比较清楚的一条主要的信号转导途径。

受体的结构特点及类型
结构特点 所有的RTKs都是由三个部分组成的：含有配体结合位点的细胞外结构域、单次跨膜的疏水螺旋区、含有酪氨酸蛋白激酶（RTK）活性的细胞内结构域。已发现50多种不同的RTKs，主要的几种类型包括：表皮生长因子受体、血小板生长因子受体、胰岛素和胰岛素样生长因子-1受体等。

受体酪氨酸激酶的激活
受体酪氨酸激酶的激活是一个相当复杂的过程，大多数受体都要先由两个单体形成一个二聚体，并在细胞内结构域的尾部磷酸化，然后在二聚体的细胞内结构域装配成一个信号转导复合物（图5-48）。

图5-48 受体酪氨酸激酶的激活及细胞内信号转导复合物的形成
受体酪氨酸激酶是如何被激活的？

胰岛素受体信号转导途径
受体结构 胰岛素受体（insulin receptor）是一个四聚体，由两个亚基和两个亚基通过二硫键连接。

激活 当胰岛素与受体的亚基结合并改变了亚基的构型后，酪氨酸蛋白激酶才被激活，激活后可催化两个反应

使四聚体复合物中亚基的特异位点酪氨酸残基磷酸化，这种过程称为自我磷酸化（autophosphorylation）；

使胰岛素受体底物（insulin receptor substrate，IRSs）上具有重要作用的十几个酪氨酸残基磷酸化，磷酸化的IRSs能够与那些具有SH2结构域的

蛋白结合，引起进一步的反应。胰岛素受体是由两个 α 亚基和两个 β 亚基组成的四聚体，胰岛素与 α 亚基结合引起 α 亚基构型改变，激活了 β 亚基的酪氨酸激酶。激活的 β 亚基将位于受体细胞质结构域的酪氨酸以及受体的各种IRSs磷酸化。

SH结构域（SH domain）SH结构域是"Src同源结构域"（Src homology domain）的缩写（Src是一种癌基因，最初在Rous sarcoma virus 中发现），SH2大约由100个氨基酸组成。SH3结构域最初也是在Src中鉴定到的由50个氨基酸组成的组件，后来在其他一些蛋白质中也发现了SH3结构域（图5-49）。图5-49磷酸酪氨酸蛋白、SH2、SH3蛋白和SH3结合蛋白示意图

信号转导机制 一旦胰岛素受体被激活、IRSs被磷酸化后，磷酸化的IRSs可以作为一个锚定位点，将许多不同但都具有SH2结构域的蛋白锚定在一起，这些被锚定的蛋白可激活不同的信号转导途径，由此将胰岛素受体接受的细胞外信号通过不同的途径传递到细胞内。激活的胰岛素受体将IRSs磷酸化，被磷酸化的IRSs可激活PI(3)K，PI-PLC和Ras途径。如何理解在受体酪氨酸激酶信号转导途径中IRSs、SH结构域的作用？

表皮生长因子受体信号转导途径 表皮生长因子（epidermal growth factor，EGF）受体是研究得比较清楚的酪氨酸激酶受体，存在于特殊的靶细胞的质膜上，调节不同的功能，包括细胞的生长、增殖和分化，并且与肿瘤的发生有关。

受体结构 EGF受体（EGF receptor）是一种糖蛋白，由三个部分组成：细胞外结构域有621个氨基酸残基，富含半胱氨酸，并形成多对二硫键。其上结合有糖基，是EGF结合的位点；跨膜区由23个氨基酸残基组成；细胞质结构域，由542个氨基酸残基组成，含有无活性的酪

氨酸激酶和几个酪氨酸磷酸化的位点。 受体激活 当EGF同受体细胞外结构域结合位点结合后，受体被激活，导致两个EGF受体单体形成二聚体，激活细胞质部分的酪氨酸激酶，使酪氨酸自我磷酸化。EGF受体上有五个主要的磷酸化的酪氨酸位点，可以同几种不同的蛋白质结合，分别引起细胞内不同的信号应答。 级联放大 在多数情况下，EGF受体被磷酸化的酪氨酸位点同靶蛋白（酶）的SH2结构域相互作用，将靶蛋白（酶）激活，引起细胞应答。如PIP2激酶通过SH2与EGF受体磷酸化的酪氨酸位点相互作用被激活，激活的PIP2激酶使一种膜脂-PIP2磷酸化。另外，磷酸化的酪氨酸位点也可以同具有SH2结构域的磷脂酶C 相互作用，并将磷脂酶C 激活，激活的磷脂酶C 可将质膜中PIP2水解成IP3和DAG，引起与磷脂肌醇-G蛋白偶联系统类似的信号转导。

100Test 下载频道开通，各类考试题目直接下载。详细请访问 www.100test.com