


第六章 细胞粘附分子


第一节 细胞外基质粘附分子

第二节 细胞表面粘附分子

 细胞与细胞密切接触并相互作用,是多细胞生物重要生命现象。

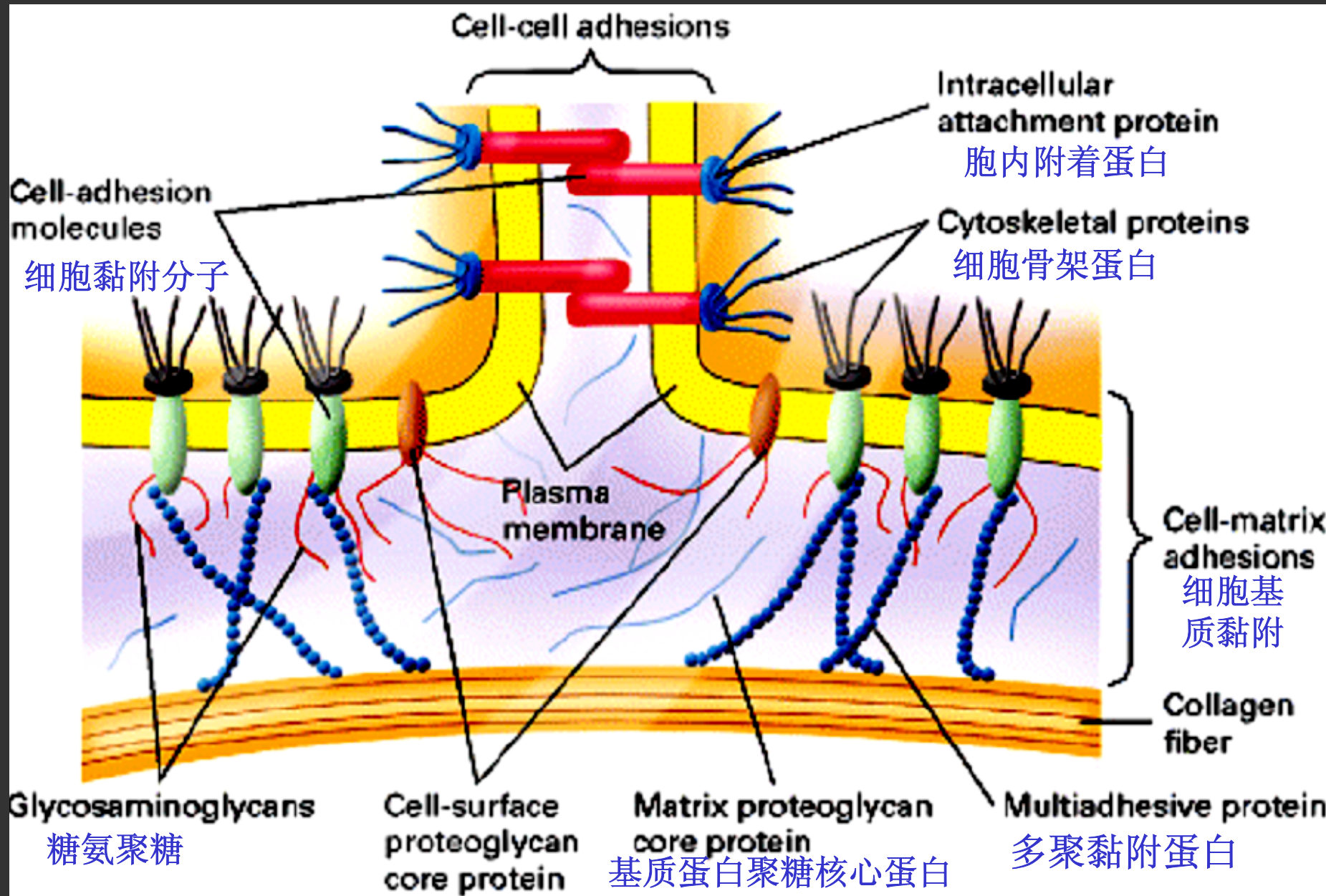
 这种细胞的接触和相互作用依赖于细胞外基质 (ECM) 和细胞表面粘附分子。

 ECM 填充于细胞间隙, 连接细胞并交织成网络结构, 处于其间的细胞可沿网络移动

 细胞表面粘附分子一般是 **ECM** 中与粘附相关的蛋白质或多糖分子的受体。这些受体介导了细胞的粘附和移动

 几乎所有的 **ECM** 和细胞表面粘附分子都是糖蛋白，其糖链直接或间接地与细胞粘附有关

ECM与细胞和细胞的粘附



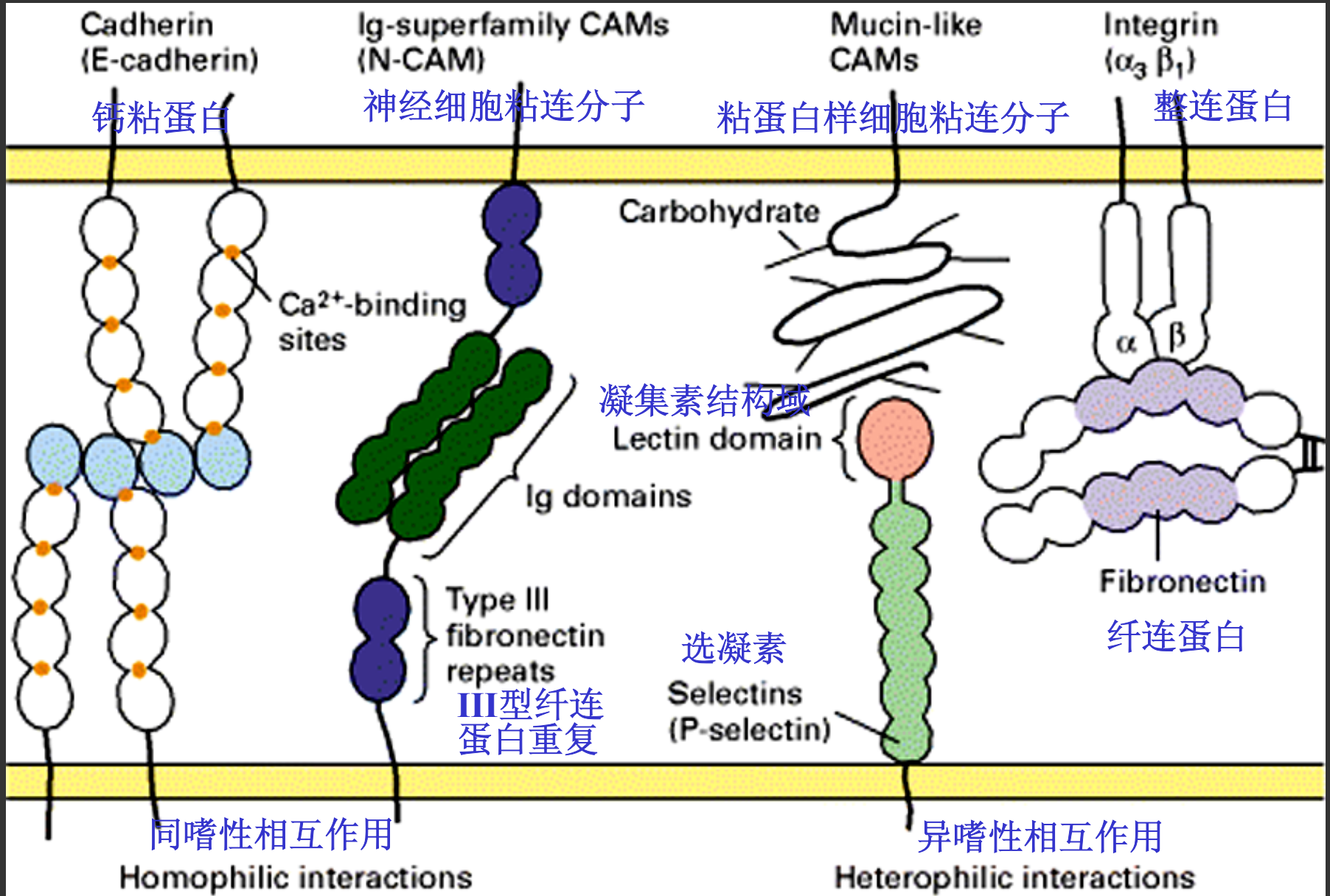
已知的 **ECM** 有：

胶原、纤连蛋白、层连蛋白、玻连蛋
(**vitronectin, Vn**)、骨桥蛋白 (**osteopontin, Op**) 等

细胞表面粘附分子有：

整联蛋白、钙粘蛋白、细胞间粘附分子
(**ICAM**)、血管细胞粘附分子 (**VCAM**)、
选凝素、**CD44** 等

几种细胞粘附分子





第一节 细胞外基质粘附分子

一、纤连蛋白

二、层连蛋白

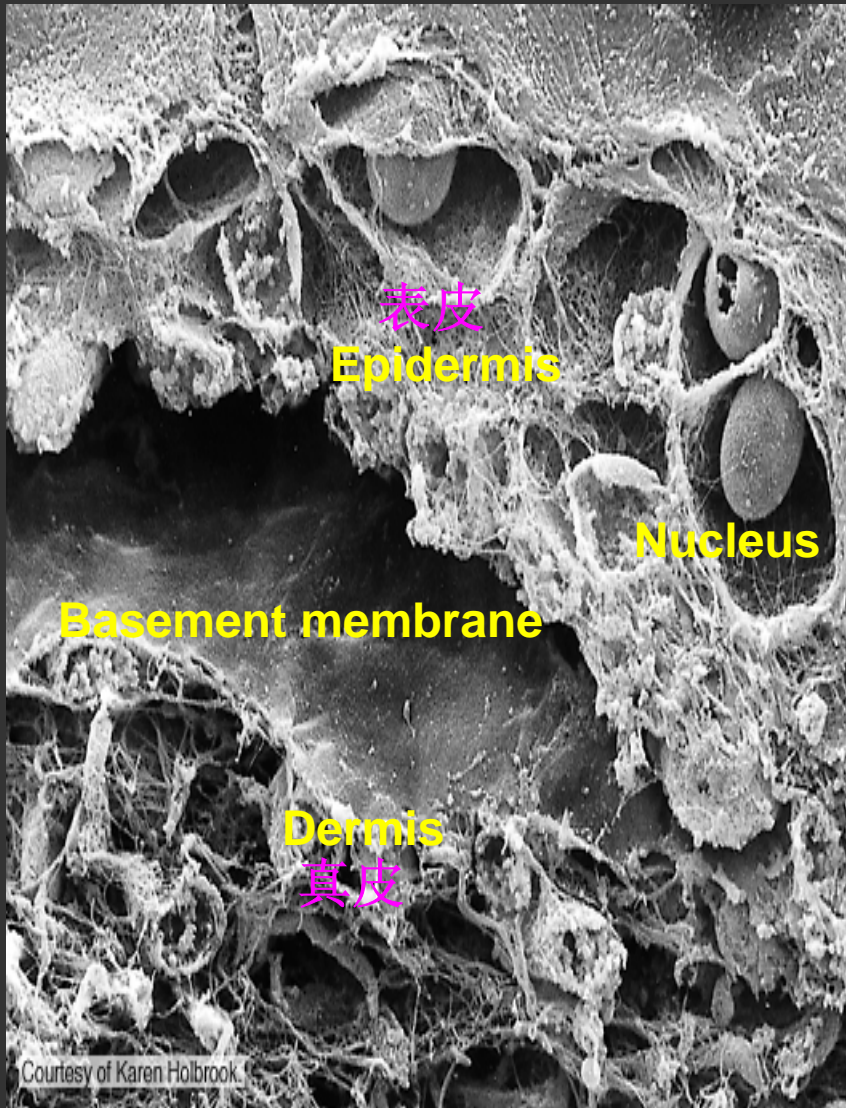
 **ECM** 主要由纤维状的**胶原、透明质酸、蛋白聚糖和糖蛋白**构成。各组分按不同比例形成不同类型的**ECM**，分别型执行其特定的功能。

 **ECM** 是细胞完成若干生理功能所必须依赖的物质，与细胞的**形态、运动及分化**密切相关。

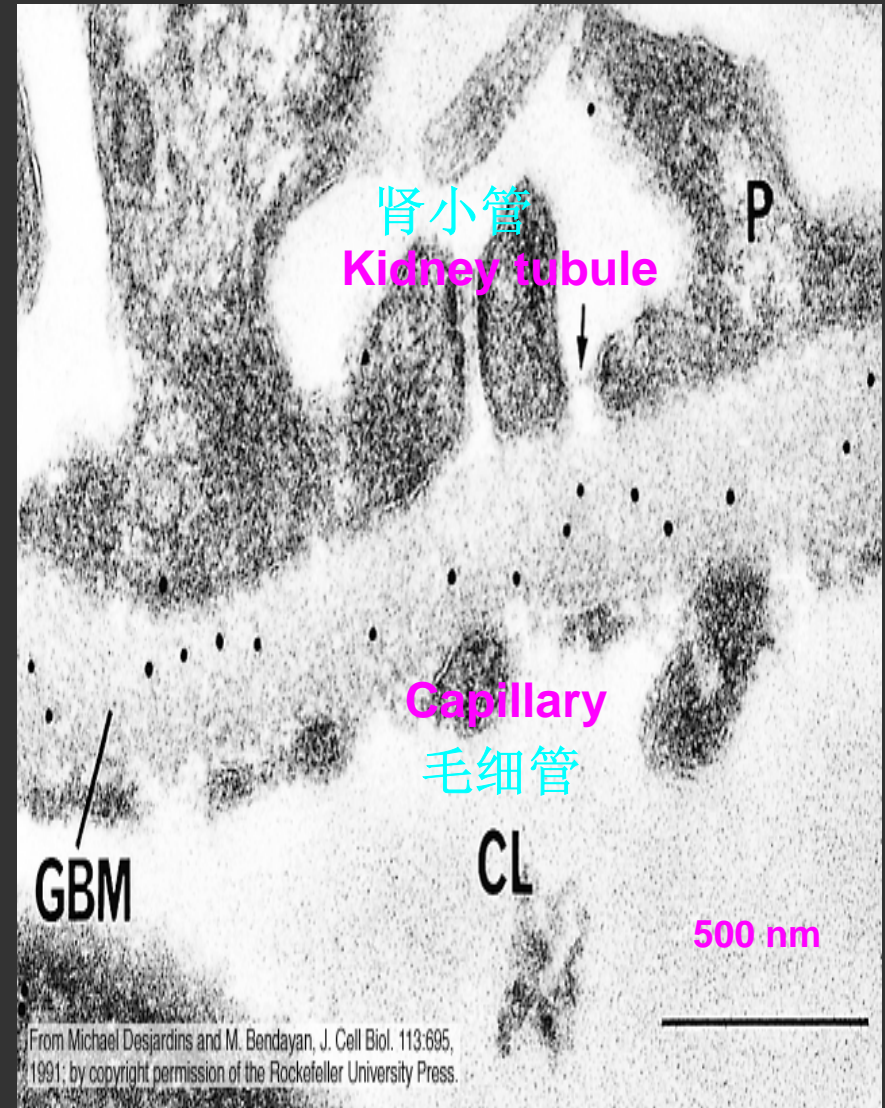
有些组织细胞的间隙极有限，如皮肤表皮细胞粘着于一层很薄的称为**基膜基板（basal lamina）**的ECM上，基膜含有的胶原可形成二维的网状结构。

如**肾小球基膜宛如一张多孔的滤膜**，只能使血液中的水分子及小分子化合物进入肾小管。

Basement membrane Major components: Collagen IV and laminin



human skin





Basement membrane
in kidney glomerolus

一、纤连蛋白（**fibronectin, Ln**）

1. **Fn** 的一般特征
2. **Fn** 的结构和基因
3. **Fn** 的聚糖结构
4. **Fn** 的功能

 一种多功能糖蛋白，广泛存在于基质、基底膜及各种体液中。

 体内诸多细胞可合成分泌 **Fn**，**成纤维细胞的分泌量尤多**，而血浆 **Fn** 主要来自肝细胞。


 **Fn** 分子由多个结构域组成，可分别与胶原、纤维蛋白、肝素、DNA 乃至细胞发生专一性结合。

这些特异性的结合性质与 **Fn** 的影响细胞形态，维持组织器官整体性，以及粘附、移动、增殖、分化、吞噬等功能密切相关。

1. Fn 的一般特征

 根据分布的不同将 **Fn** 分成两种形式

- ① 血浆 **Fn**: 存在于血浆, 可溶。
- ② 细胞 **Fn**: 由细胞分泌并定位于细胞表面或进入胞外基质, 仅在 **pH** 小于 3 或大于 10.5 时才溶解。

 现在在羊水、脑积液、精液等体液及细胞外的基质中发现有 Fn。唯独红细胞和胚胎神经脊细胞不含 Fn。

 Fn 单体分子量为 250,000 左右，一般以二聚体形式存在。也有 Fn 形成多聚体，如成纤维细胞 Fn。全分子含糖量为 5~12%。

2. Fn 的结构和基因

① 结构

由 3 种不同类型的**内在同源序列**结构（**internal sequence homology**）重复出现而构成。内在同源序列分**三种类型**：

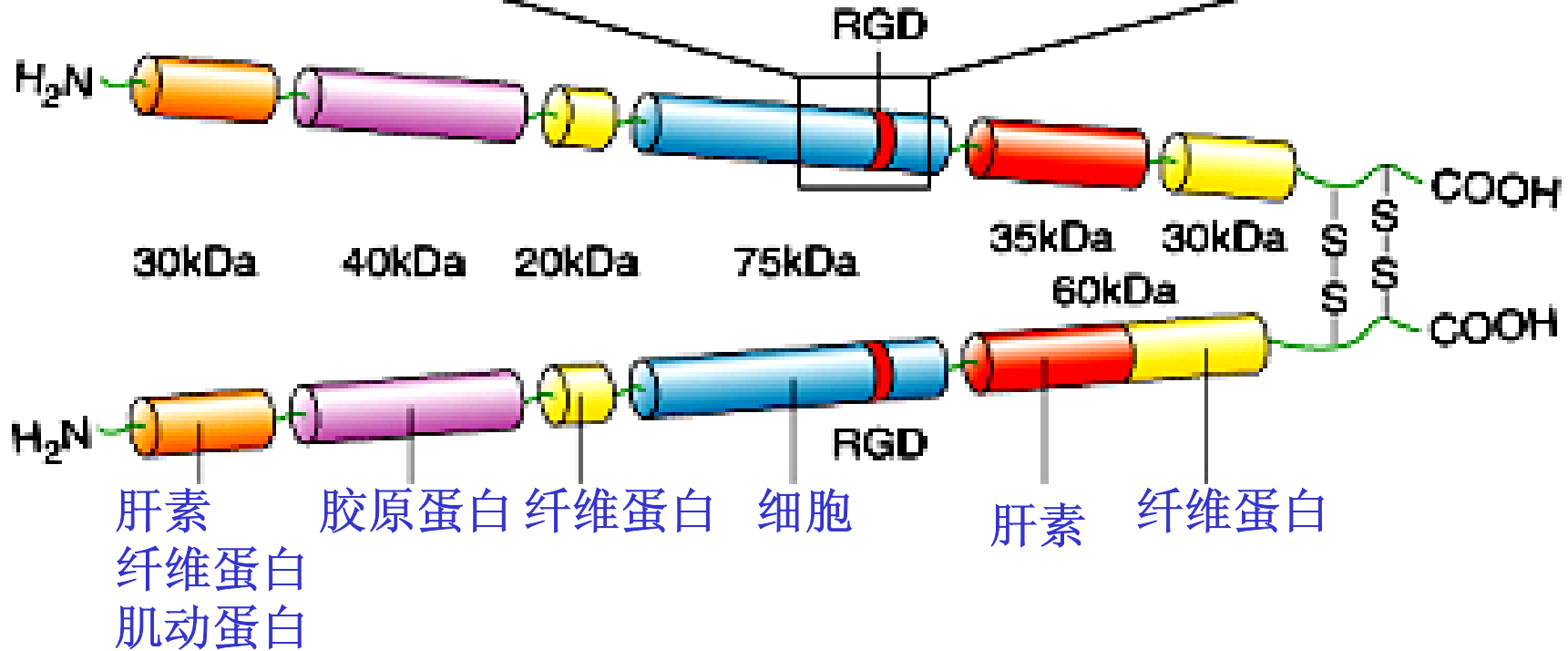
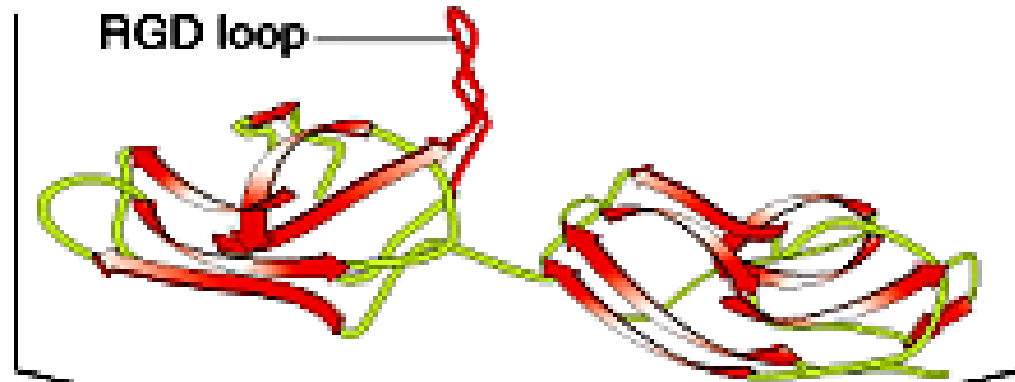
I 型：形成两个相连的指圈，由链内的两个二硫键形成，含 **41~52** 个氨基酸。在一个 **Fn** 分子中重复出现 **12** 次，同源性的为 **18~60%**

II型: 有两个链内二硫键，含 **60** 个氨基酸，每分子 **F_n** 中仅有两个，前后毗邻，同源性约 **50%**

III型: 分子量较 I、II型大，由 **90** 个氨基酸组成，不含组氨酸残基，多次重复，同源性仅为 **30%**


Fn 分子结构域


RGD: Arg-Gly-Asp,
与整连蛋白结合




② 基因

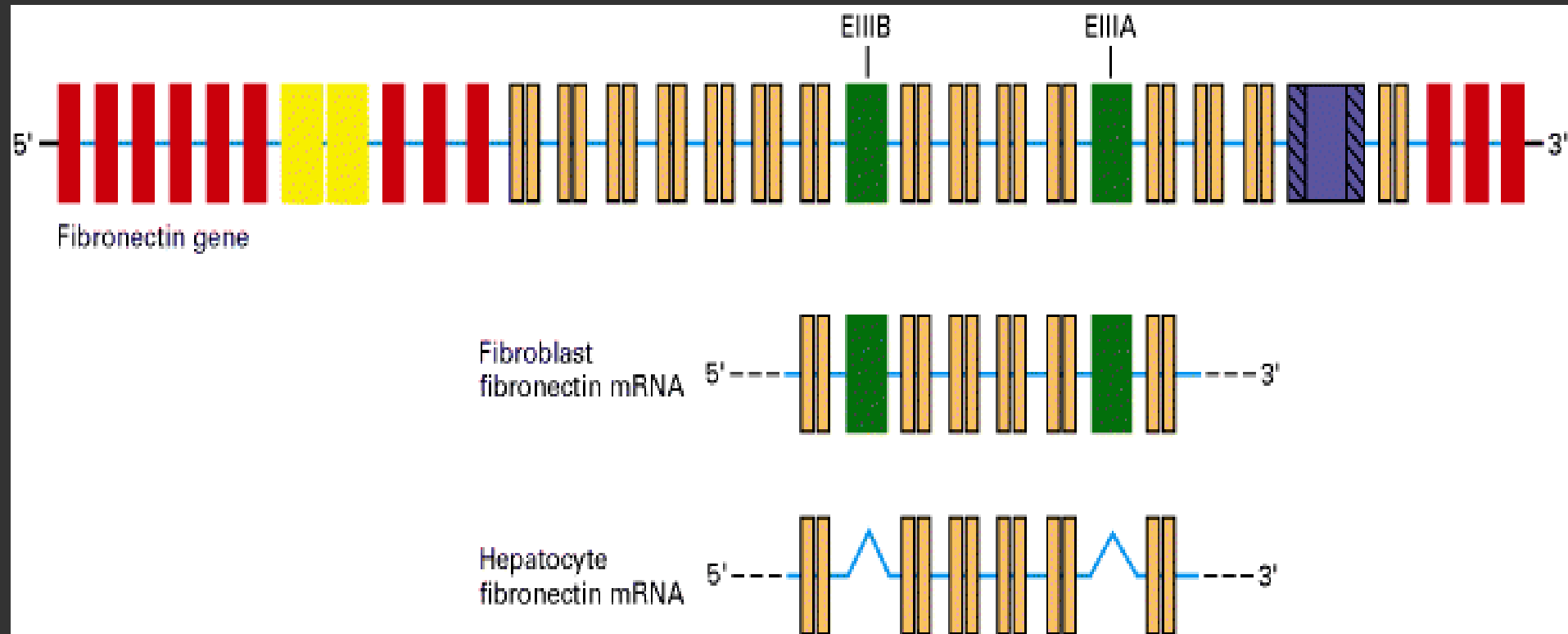
 **Fn** 是单一基因产物，但由于 **mRNA** 的剪接不同，可产生多种 **mRNA**。

 通常血浆 **Fn** 分子中两条链的长短相差 **95** 个氨基酸，原因即在于同一个外显子中的 **5'** 侧有两个剪接位点。

 在细胞结合结构域和肝素结合结构域之间有含 **270** 个核苷酸的完整外显子，称作**额外结构域（extra domain）**，编码完整的 III 型同源结构，为**细胞 Fn** 所特有。

 **Fn** 基因高度保守，其中 **C 端 27 个氨基酸** 是绝对保守。

Fn 基因的细胞特异性剪接



成纤维细胞表达 Fn 的两个额外结构域（EIIIB、EIIIA），所形成的 Fn 含有与受体结合的结构域，使这些 Fn 粘附于细胞表面。肝细胞不表达 Fn 的额外结构域，所以合成的 Fn 不能粘附在细胞表面而在血液中循环

3. Fn 的聚糖结构


 Fn 是大分子糖蛋白，每分子可有 **8~10 条 N-聚糖**，但也可不带聚糖。

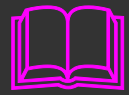
 Fn 分子还含有一条 **O-GalNAc 聚糖**。

 不同形式 Fn 有不同的功能，部分可归结于其 **糖链结构的差异**

 Fn 的 **糖基化与其溶解度和抵抗蛋白酶的作用有关**

4. Fn 的功能

 从 **Fn** 分子结构域来看，**Fn** 对于**肝素、胶原、纤维蛋白、蛋白聚糖、肌动蛋白、DNA 乃至细胞**等都具有很高的亲和力和，**Fn** 与之结合则可引发一系列体液内或细胞内的变化



Fn 对细胞的作用是通过**细胞膜表面的受体 — 整连蛋白**来完成的。

Fn 与其受体结合，而**受体将细胞外 Fn 与细胞内侧的细胞骨架蛋白连成一体**，形成胞外信息传入胞内的完整体系，从而影响着细胞的生命过程

① Fn 与细胞粘附和移动

与 **Fn** 结合的细胞含有丰富的肌动蛋白，通过粘着斑蛋白（**vinculin**）和踝蛋白（**talin**）与 **Fn** 受体的胞内结构域连接，从而形成网络结构，维持细胞的形态。

Fn 和其他 **ECM** 成分交织成一个疏松的网状结构，使细胞能沿着网状纤维而移动。

② Fn 与细胞分化

骨髓是体内造血细胞增殖、分化的场所，含有大量 **Fn**，尤其是在造血集落区，提示 **Fn** 可能帮助造血细胞粘附至基质上，影响细胞的成熟过程。

红系母细胞及分化不完全的网织红细胞能特异地粘附于铺有 **Fn** 的平皿上，随着**红细胞的分化成熟**逐渐失去了对 **Fn** 的亲合力，这是因为细胞成熟过程中 **Fn** 受体的丢失或修饰。

③ Fn 与血凝及损伤修复

血凝反应产生的纤维蛋白网状结构与血液中 Fn 纤维蛋白结合，形成更坚的血凝块。

组织发生损伤时，成纤维细胞和包括巨噬细胞在内的免疫系统细胞随即移动至损伤部位。此过程需要 Fn 分子参与，使细胞粘附于 Fn 才能进一步移动，填塞修复创面。

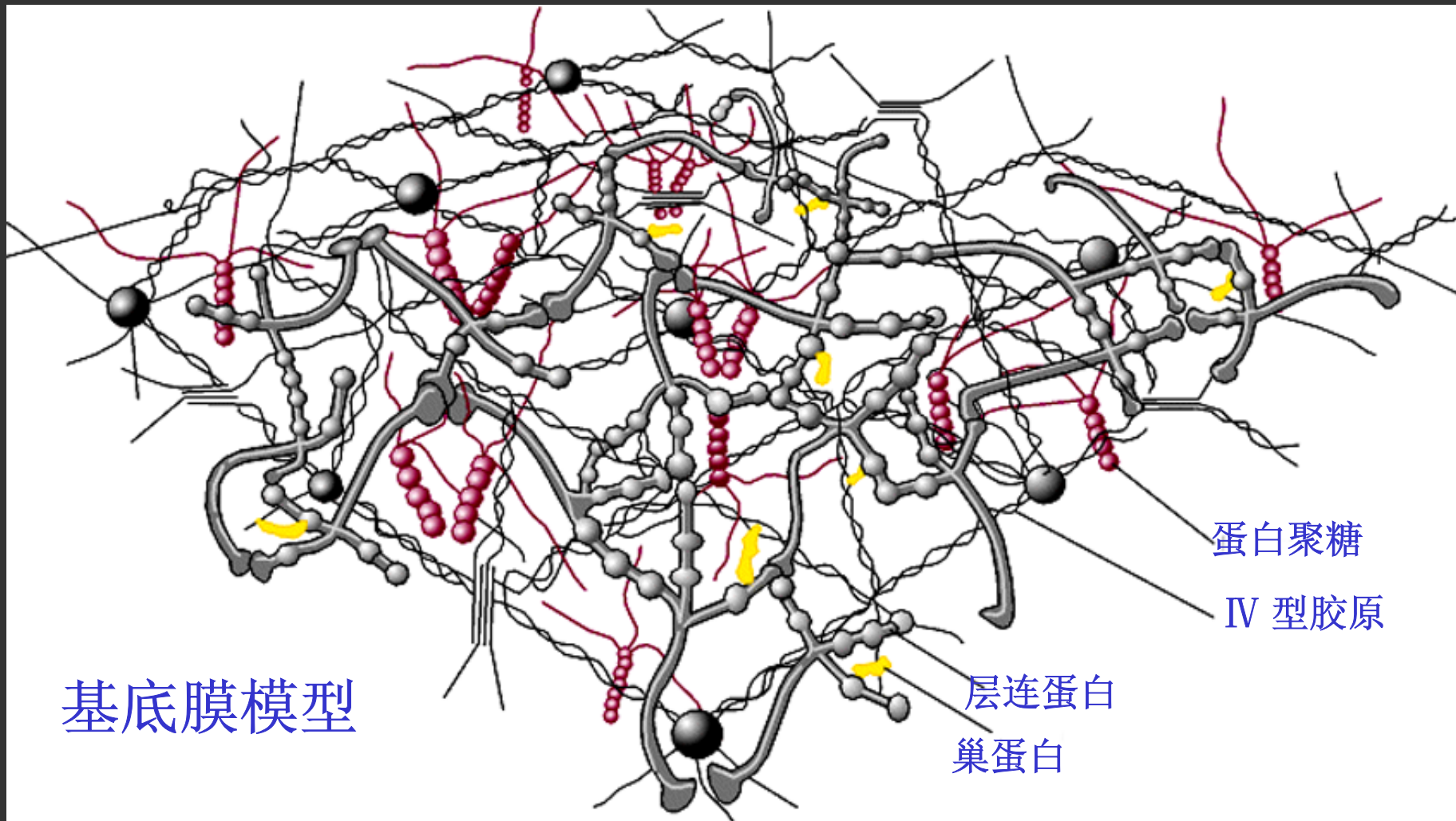
④ Fn 聚糖的作用

Fn 的聚糖结构可保护 Fn 免遭蛋白酶水解。

Fn 的聚糖结构可能与某些细胞在胚胎期的移动及到达靶部位有一定的关系

二、层连蛋白 (laminin, Ln)

在体内，所有基膜均含有 IV 型胶原、硫酸肝素蛋白聚糖、巢蛋白 (entactin) 和层连蛋白。Ln 也称为 **IV 型胶原基质**



1. Ln 的结构

① 分子结构及功能域

 Ln 是多结构域糖蛋白，Mr 900,000

 由 3 条多肽链（A、B1 和 B2）通过二硫键连接而成，电镜下呈十字型

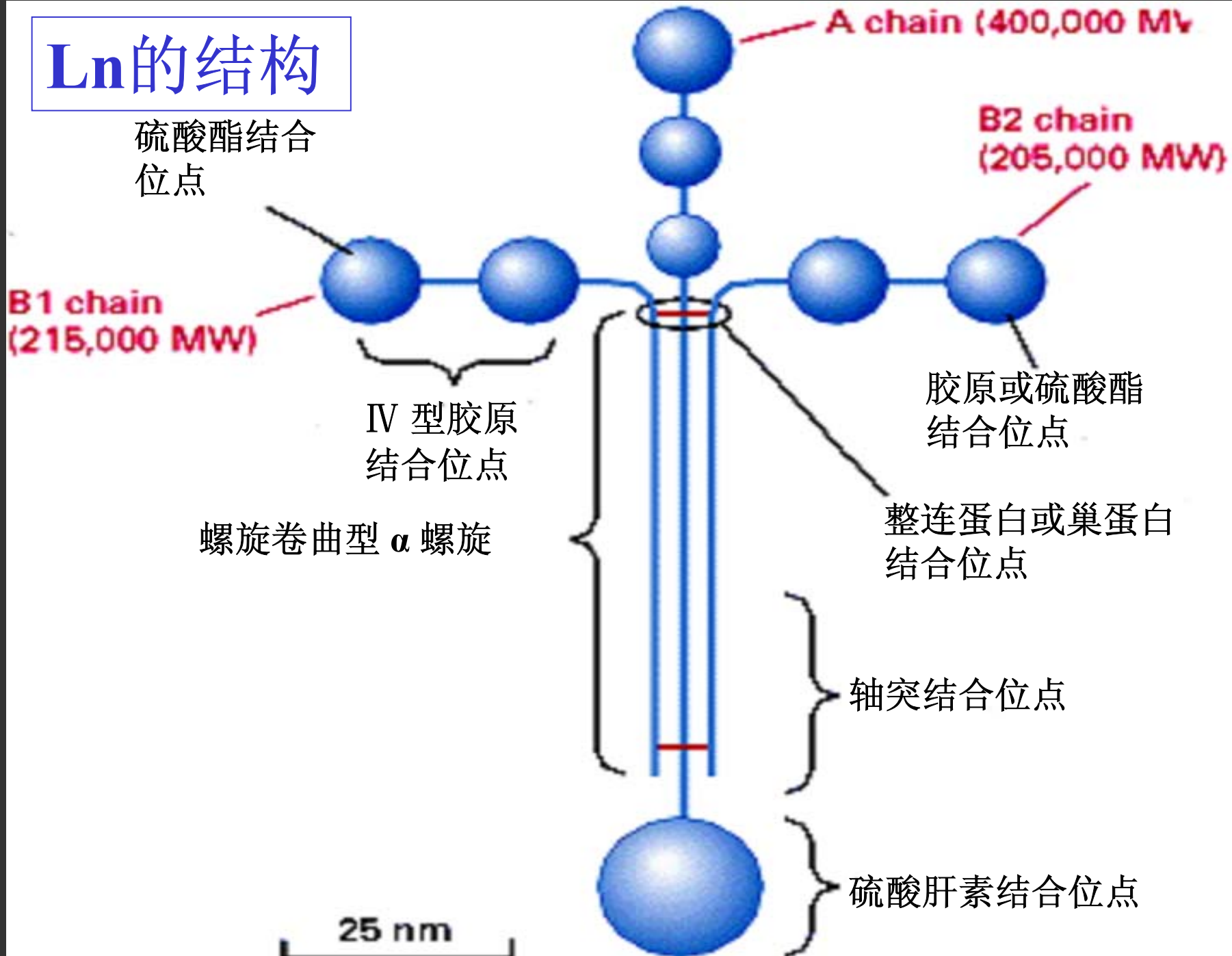
 A 链 C 端为一庞大的球形结构，为**硫酸肝**
素结合位点；

B1 链 N 端的两个小球构成IV型胶原结合
的区域；

B2 链 N 端一个小球结合胶原或硫酸酯；

三股链共同形成的中间区域可与许多细胞
表面的整连蛋白结。

Ln的结构



② Ln 的蛋白糖链


 Ln 含糖达 12~15%，绝大部分的聚糖是复杂型 N-聚糖，结构形式多样。


 基本特征：末端存在半乳糖，也有唾液酸和多聚乙酰氨基乳糖结构。

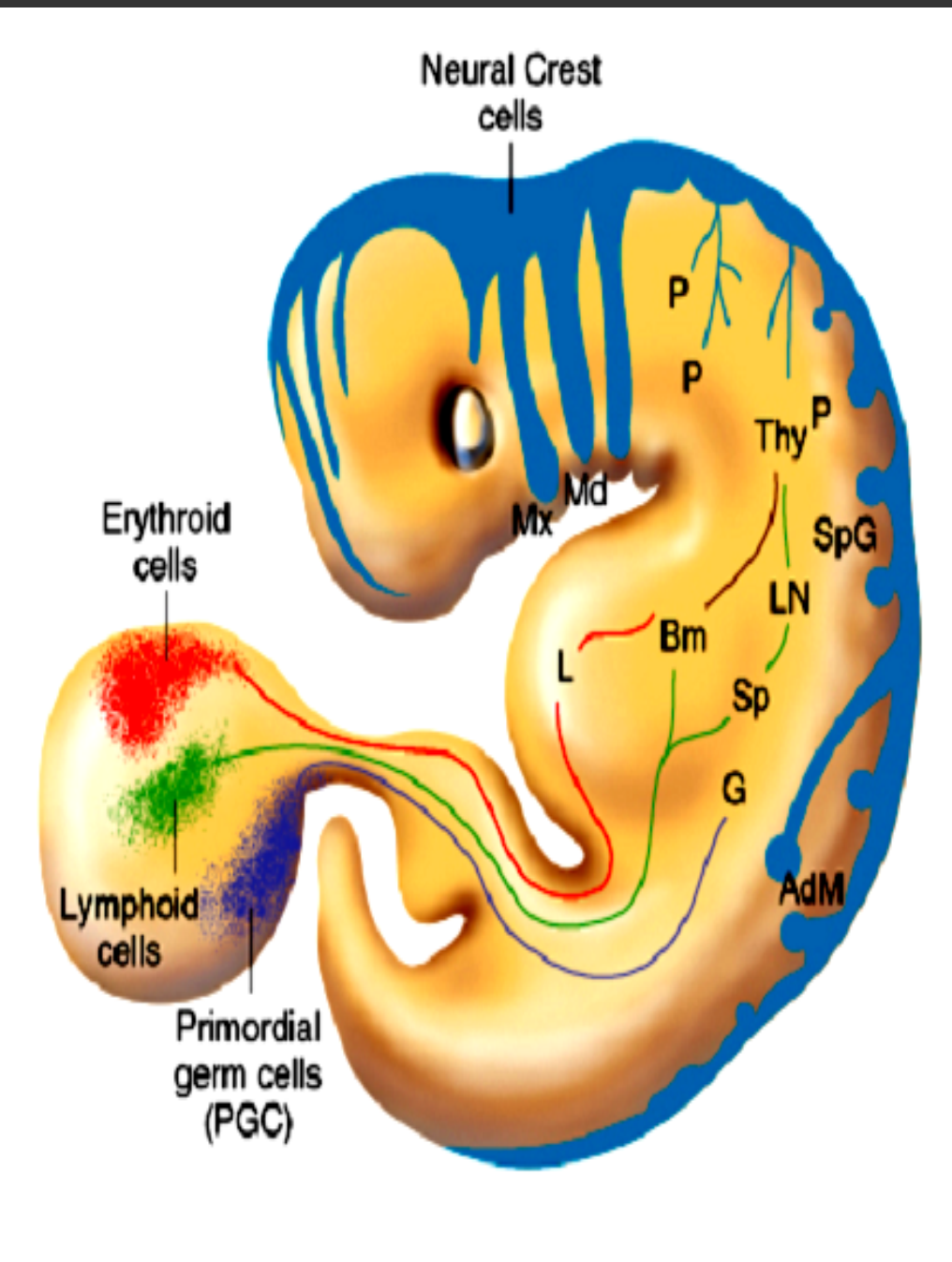
 具有组织和种族特异性

2. Ln 的功能

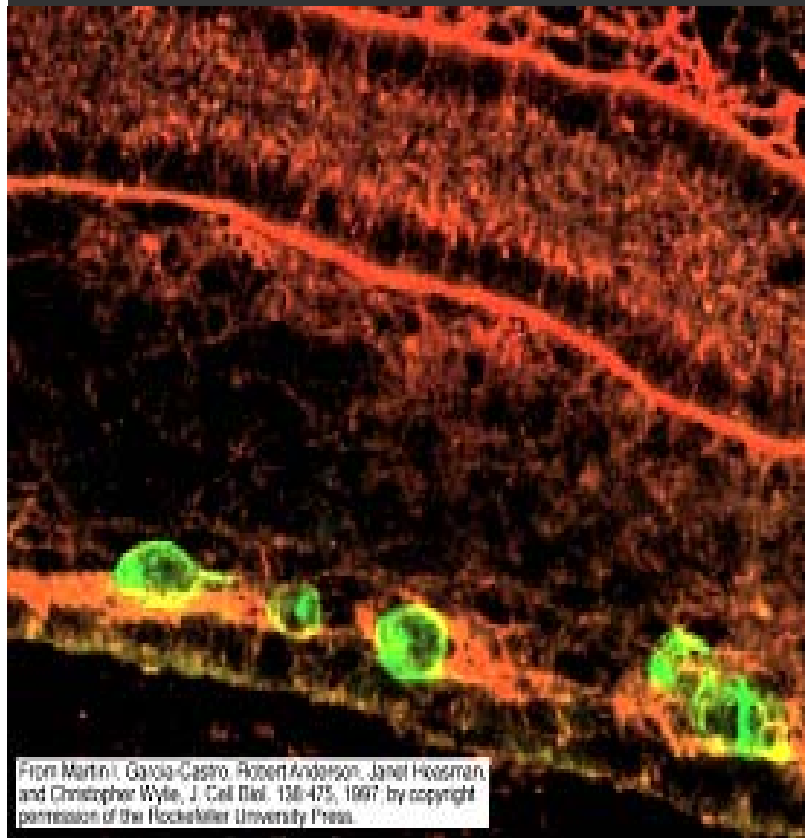
 Ln 介导上皮细胞及内皮细胞粘着于基膜，从而影响细胞的生长、分化和运动

 Ln 可能与某些疾病，如糖尿病、肾病、类风湿性关节炎、感染等有关，也和抗感染有关，尤其对于肿瘤细胞的浸润、转移可能有重要作用

 Ln 的聚糖参与细胞的粘附和铺展，与凝集素样受体结合，鸡神经干细胞的移动等细胞事件



原生殖细胞（绿色）
 沿着肠系膜背侧移动
 然后发育成性腺。红色是 Ln



From Martin, Garcia-Castro, Robert Anderson, Janet Hoosman, and Christopher Wylie, *J. Cell Biol.* 130-475, 1997, by copyright permission of the Rockefeller University Press.

第二节 细胞表面粘附分子

一、整连蛋白

二、层连蛋白受体

三、钙粘蛋白

四、免疫球蛋白家族

五、**CD44**

六、血管地址素

七、选凝素

与细胞粘附有关的细胞膜受体种类颇多，其中包括整连蛋白家族、层连蛋白受体、钙粘蛋白、选凝素家族、免疫球蛋白家族、CD44 和血管地址素等。

一、整连蛋白

1. 结构和组织细胞分布
2. 整连蛋白与细胞骨架蛋白
3. 整联蛋白介导信号转导

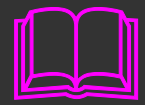
1. 结构和组织细胞分布

 整连蛋白为 α 和 β 亚基形成的异源二聚体。

已发现的 α 亚基至少有 14 种亚型，Mr 在 120,000~180,000 之间；

β 亚基至少有 8 种亚型，Mr 在 90,000~100,000 之间。

真正存在的二聚体相当有限（20 种左右），因为有些 α 亚基仅与特定的 β 亚基组合



α 和 β 亚基都是 I 型跨膜糖蛋


白。绝大多数情况下，C 端胞内

肽段很短，小于 50 个氨基酸

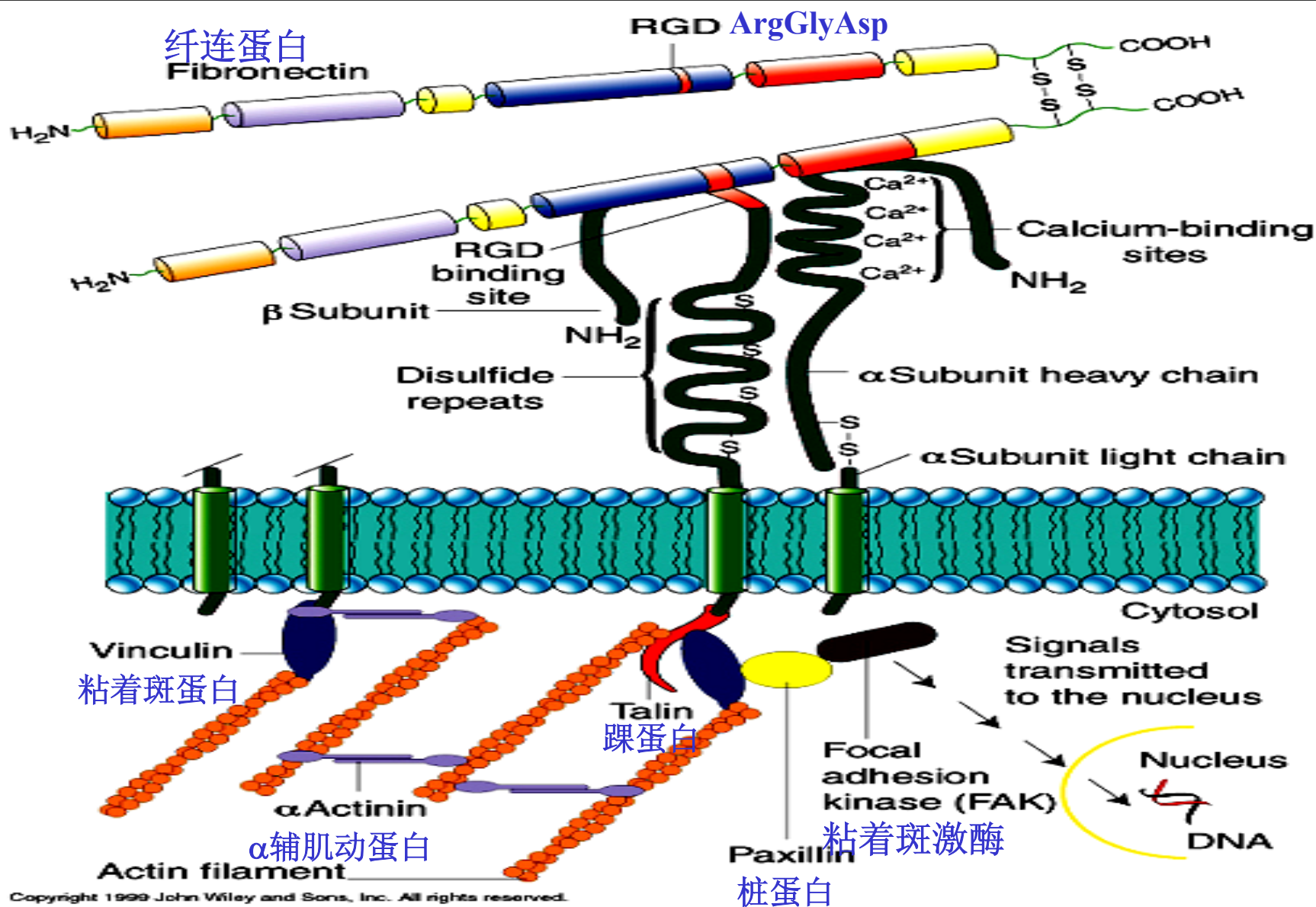
（ β_4 亚基除外，> 1000 个）。



α 和 β 亚基的 N 侧胞外肽段以非共价键结合形成二聚体。 α 和 β 亚基均含有丰富的二硫键，产生较为紧密的折叠结构，有利于抵抗细胞蛋白酶的水解。

 β 亚基近 N 端含有一段由 7 个重复折叠同源序列组成的肽段，外侧的 3 或 4 同源序列含 **AspXAspXAspGlyXXAsp**，为结合二价阳离子所必需。阳离子结合可影响配体的亲和力及专一性。

整连蛋白的结构



📖 体内大部分组织能表达 $\alpha 1\beta 1$ 、 $\alpha 2\beta 1$ 、 $\alpha 3\beta 1$ 和 $\alpha 6\beta 1$ 整连蛋白，与胶原和 Ln 结合

📖 与 Fn 结合的是 $\alpha 5\beta 1$ 整连蛋白，在大部分组织中（大血管内皮细胞除外）表达很少

📖 αV 亚基在表皮细胞高度表达，主要与 $\beta 5$ 和 $\beta 6$ 组合成二聚体

📖 白细胞主要含 $\beta 2$ 亚基，也有 $\alpha 4\beta 1$ 、 $\alpha 4\beta 7$ 、 $\alpha 5\beta 1$ 和 $\alpha 6\beta 1$

📖 血小板的整连蛋白仅为 $\alpha IIb \beta 3$

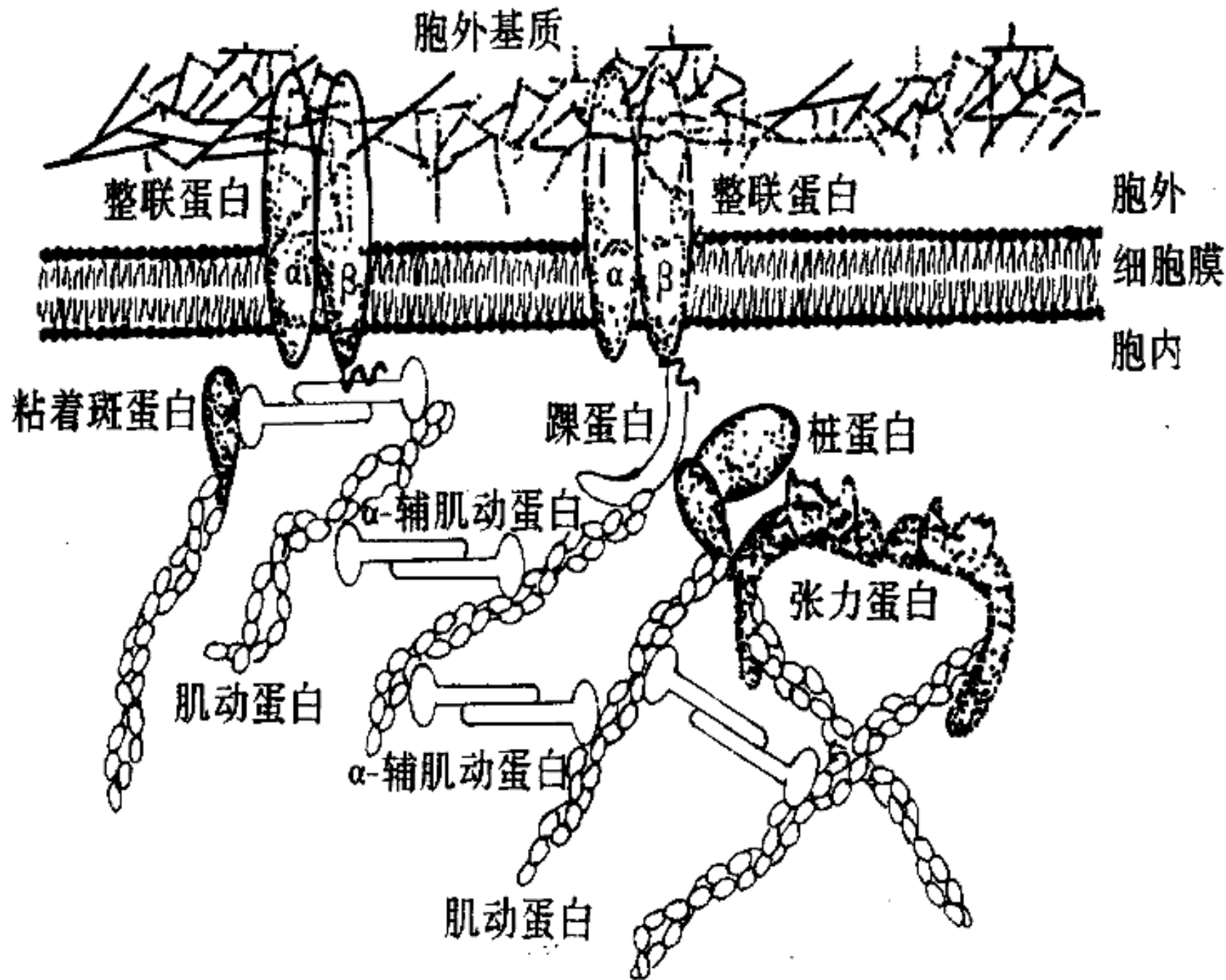
2. 整连蛋白与细胞骨架蛋白

📖 粘着斑: (**focal adhesion**: 细胞骨架和质膜的特化结构) 和半桥粒体: (**hemidesmosome**: 一种细胞衔接点将上皮细胞基底与下层基膜相连) 的生成都涉及整联蛋白和细胞骨架蛋白的相互作用。

📖 粘着斑由整联蛋白与胞内的骨架蛋白 (踝蛋白、粘着斑蛋白、 α 辅肌动蛋白和张力蛋白等) 共同形成。

📖 粘附启动时, 骨架蛋白在粘着斑的质膜内侧有机聚集, 如粘着斑蛋白二聚化, 再与桩蛋白 (**paxillin**)、张力蛋白和 α 辅肌动蛋白相连。

整联蛋白与细胞骨架蛋白的结合



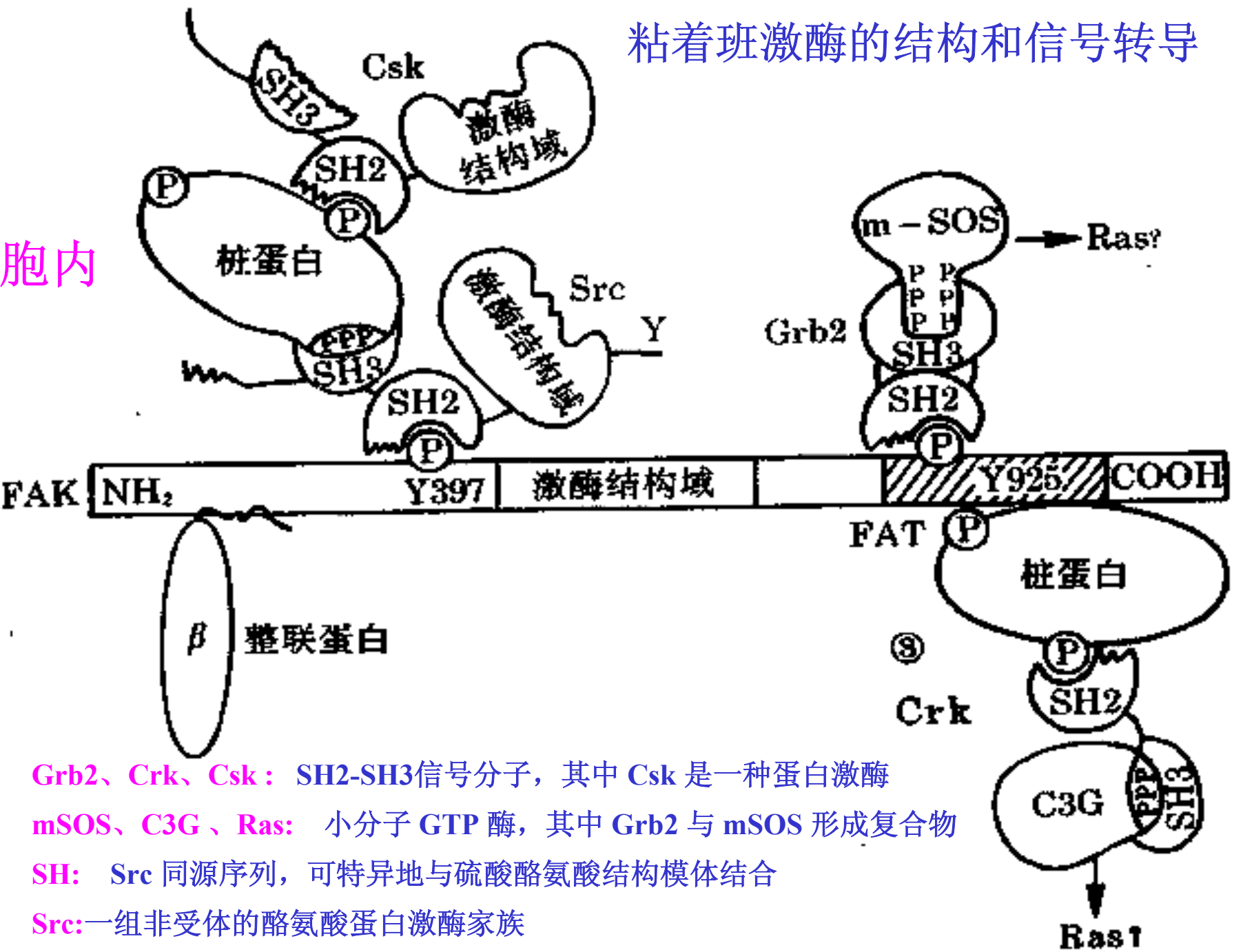
3. 整联蛋白介导的信号转导

整联蛋白转导信号由粘着斑复合物形成而开始，介导整联蛋白信号的许多蛋白质也参与一些生长因子受体介导的信号转导

整联蛋白可引起蛋白酪氨酸磷酸化，该酶称为酪氨酸蛋白激酶（TPK），也称粘着斑激酶 (**focal adhesion kinase, FAK**)

粘着斑激酶的结构和信号转导

胞内



- Grb2、Crk、Csk:** SH2-SH3信号分子，其中 Csk 是一种蛋白激酶
- mSOS、C3G、Ras:** 小分子 GTP 酶，其中 Grb2 与 mSOS 形成复合物
- SH:** Src 同源序列，可特异地与硫酸酪氨酸结构模体结合
- Src:** 一组非受体的酪氨酸蛋白激酶家族

二、层连蛋白受体

层连蛋白受体（**Ln-R**）较广泛地分布于各种细胞表面。已知的**Ln-R**有**17种**，据其结构和与**Ln**作用方式可分为**整连蛋白**和**非整连蛋白**两大类：

- ① **整连蛋白类**：有 $\alpha 1 \beta 1$ 、 $\alpha 2 \beta 1$ 、 $\alpha 3 \beta 1$ 、 $\alpha 6 \beta 1$ 、 $\alpha 7 \beta 1$ 、 $\alpha 6 \beta 4$ 、 $\alpha V \beta 3$ 、 $\alpha III \beta 2$ 、八种。
- ② **非整连蛋白类**：有 9 种，大多为**糖结合蛋白**，与**Ln**的亲合性普遍高于整联蛋白。

三、钙粘蛋白


📖 钙粘蛋白（**cadherin**）是一类依赖钙的跨膜细胞粘附分子，在细胞间的连接、维持组织形态及导致胚胎组织分化等方面起重要作用


📖 钙粘蛋白是一种唾液酸化的糖蛋白，有多种形式，含 **723~748** 个氨基酸残基，同源性达 **50~60%**，I 型膜蛋白。

📖 其一级结构分为 **4** 个部分：**信号肽**、折叠成 **5** 个功能区的**细胞外片段**、高度疏水区形成的**跨膜片段**和相当长度的**细胞内片段**

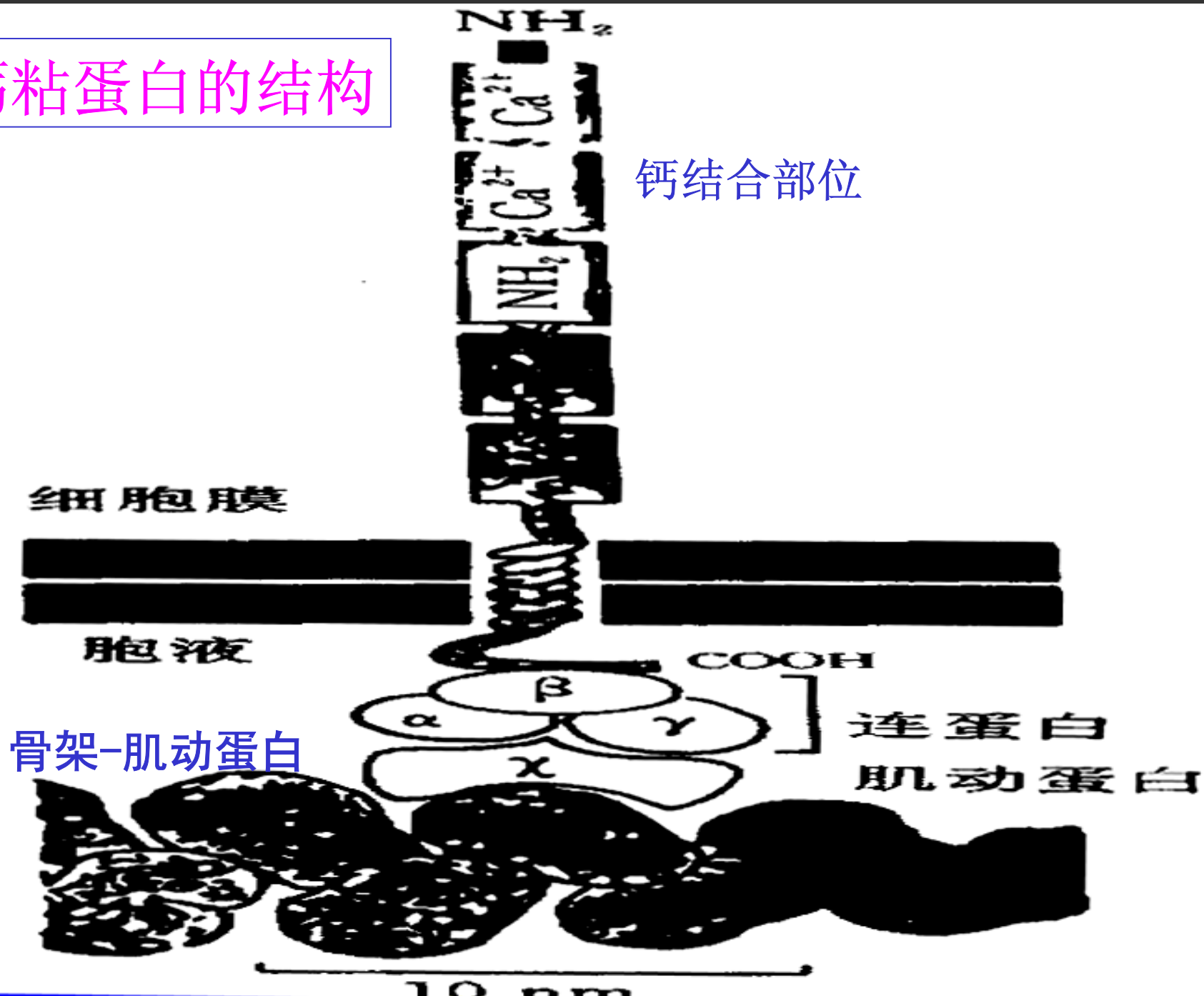
📖胞外片段中近 N 端的 3 个功能区含有钙结合部位，最外侧功能区中的 **His-Ala-Val** 三肽与该功能区的细胞间粘附功能关系密切。

📖胞内 C 端通过与胞内 α 、 β 、 γ 连环蛋白（**catenin**）等分子结合，将钙粘蛋白结合到骨架蛋白-肌动蛋白丝上

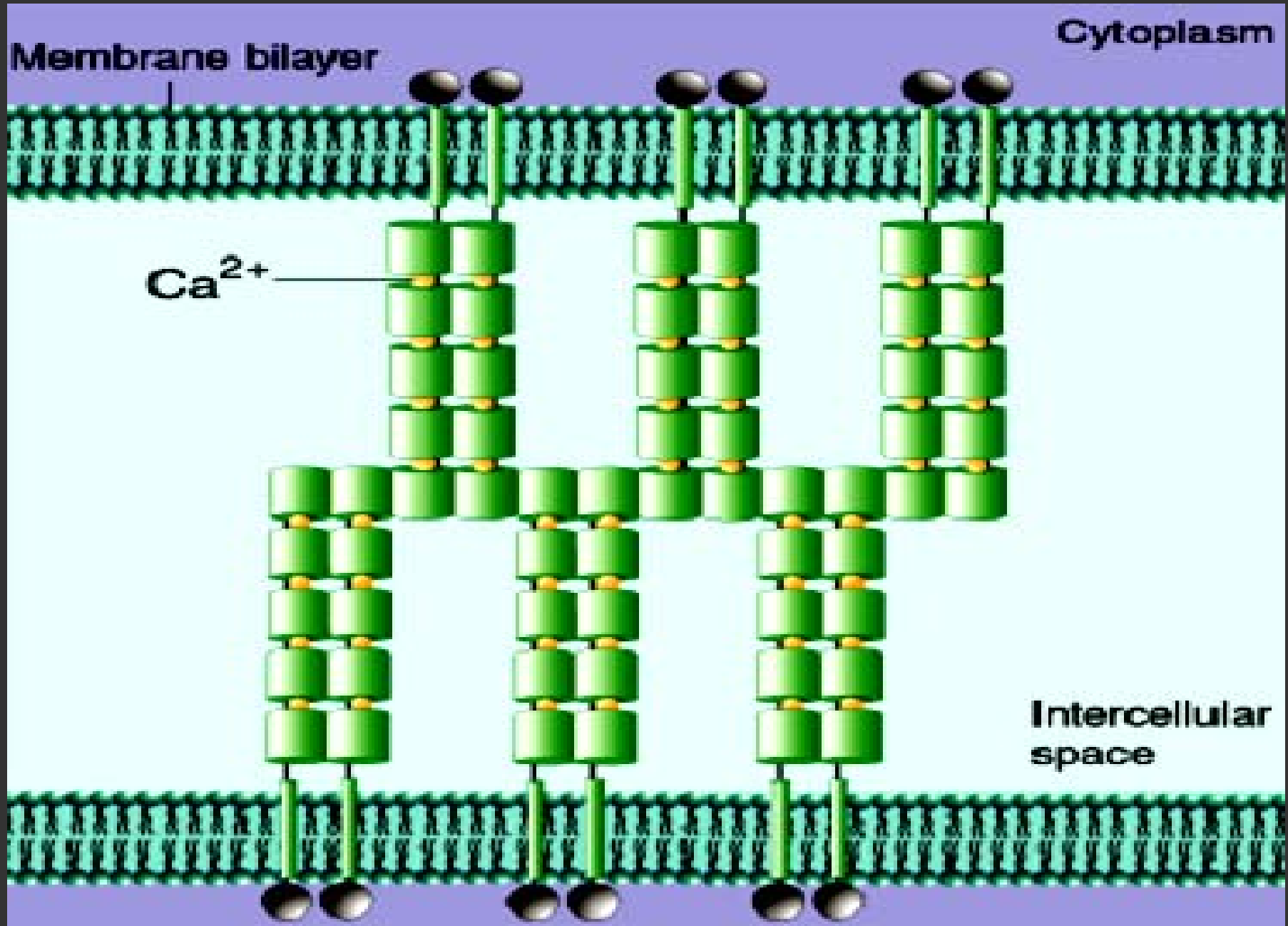
 钙粘蛋白通过嗜同结合方式（即某种细胞表面钙粘蛋白与相邻细胞上的钙粘蛋白结合）连接细胞。

 钙粘蛋白是哺乳动物胚胎发育期细胞—细胞联合的重要粘附因素，不仅参与产生胚胎早期的致密效应，而且还涉及胚胎晚期的组织分化功能

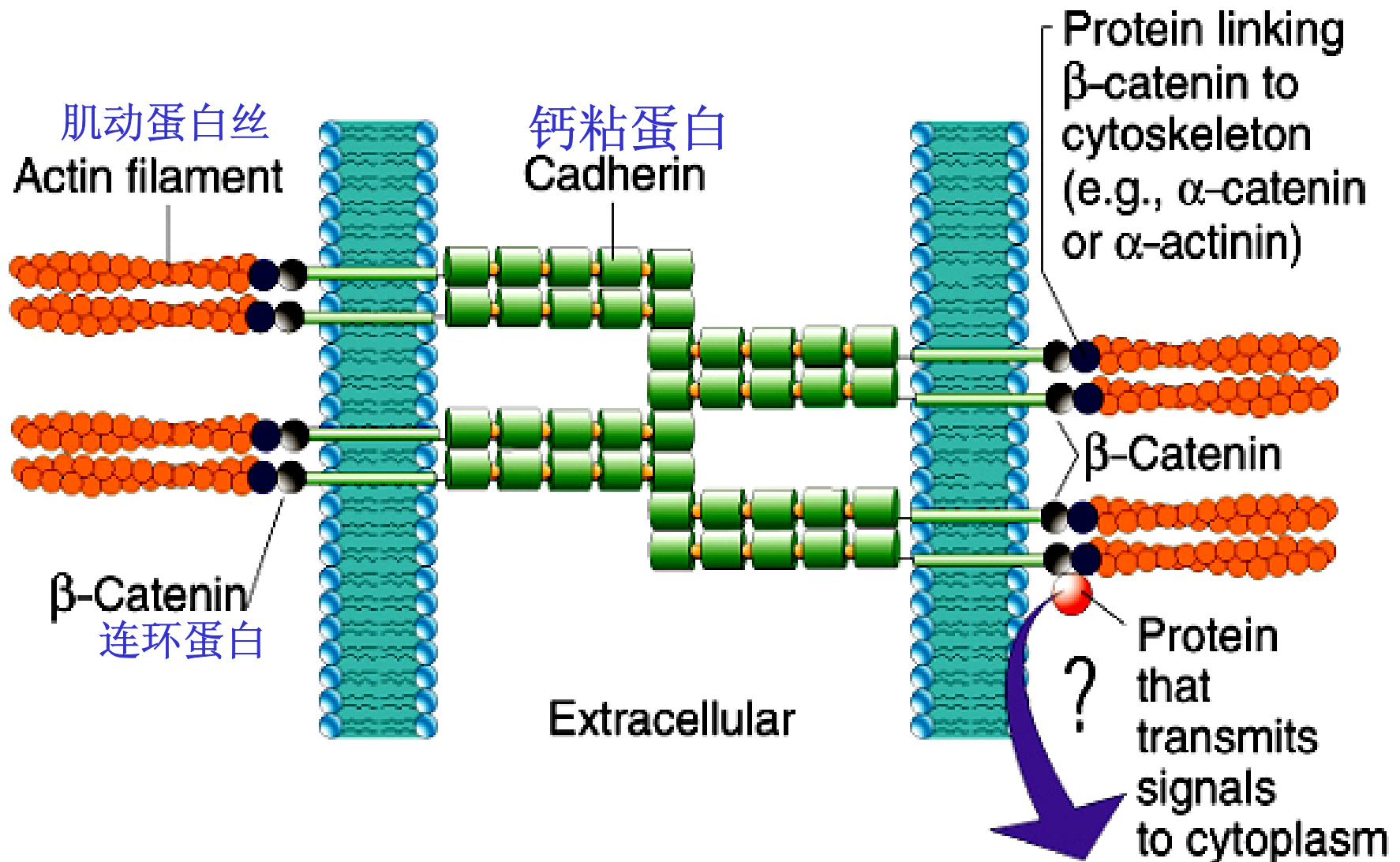
钙粘蛋白的结构



钙粘蛋白介导的钙离子依赖性细胞粘附



钙粘蛋白介导 ECM 与细胞质之间的信号转导




钙粘蛋白的组织分布

 根据钙粘蛋白的组织分布，可分成
3类：**E、N和P**。

 钙粘蛋白的表达是随组织分化、胚胎发育而变化的。在成人几乎所有表皮细胞都可合成**E和P**钙粘蛋白。

 **P** 钙粘蛋白也可在滋养层细胞、心、肺和小肠表达；

 **N** 钙粘蛋白除在神经系统出现外，也可见于肺、心、骨骼肌、晶体、胚胎中胚层和神经外胚层。


四、免疫球蛋白家族


免疫球蛋白超家族（**Ig-SF**）细胞粘

附分子包括：

与细胞抗原性有关的分子：组织相容性抗原、**CD4**、**CD8** 和其他 T 细胞受体。

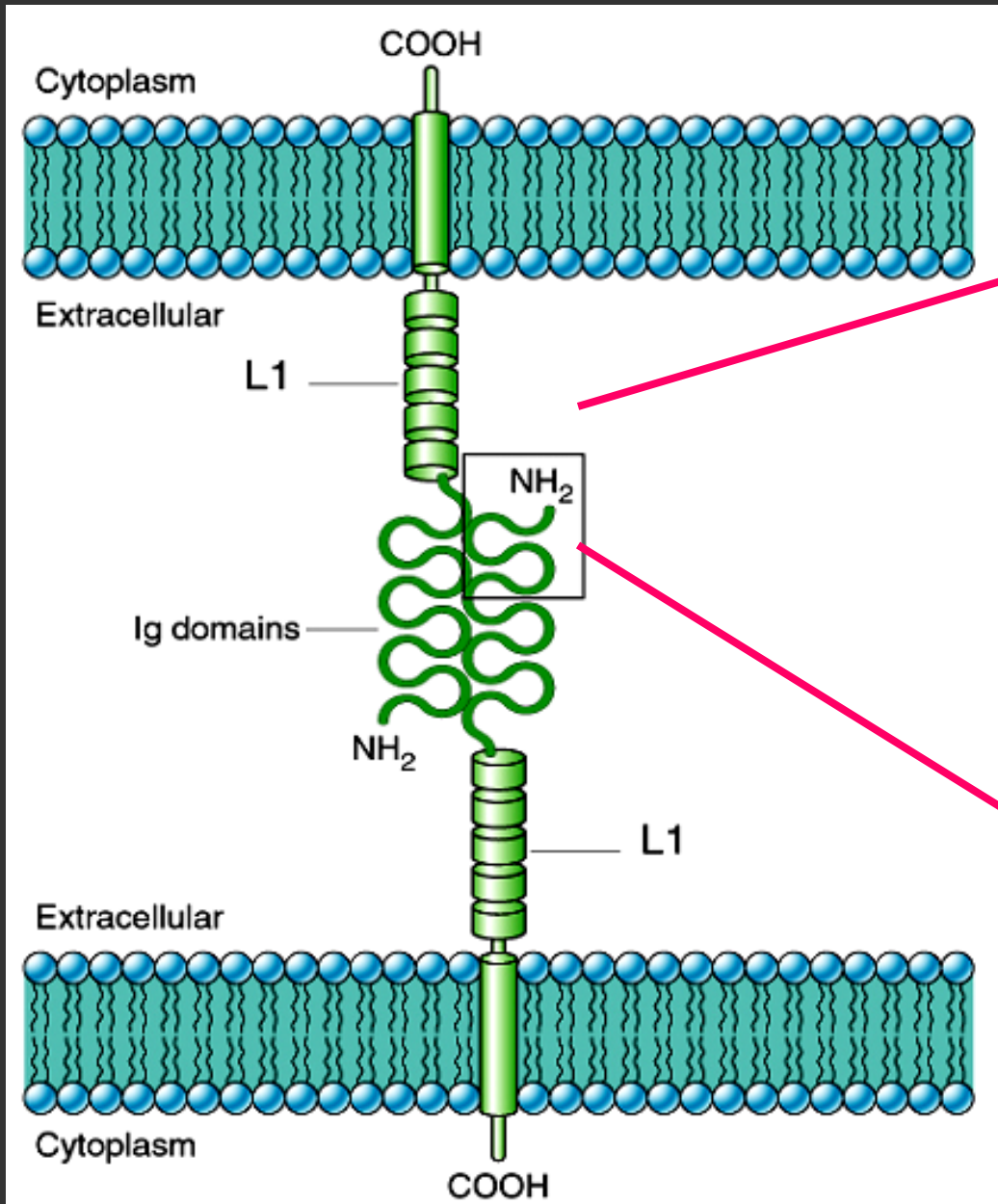
与神经生长发育有关的分子：神经细胞粘附分子（**N-CAM**），有**20**多种。

与白细胞投送有关的分子：胞间粘着分子（**ICAM-1**）、血管细胞粘着分子（**VCAM-1**）、血小板内皮细胞粘着分子（**PECAM-1**）。

与信号转导有关的分子：集落刺激因子-1受体、血小板源生长因子(**PDGF**)受体等。

Ig-SF 分子： 通常由 70-110 个氨基酸组成，内含 7-9 个 β 折叠结构，两个相邻的 β 折叠结构借各种二硫键相连，此类各种细胞粘附分子均具有共同的免疫球蛋白样结构。


免疫球蛋白超家族分子结构




五、CD44



CD44 (Cluster of differentiation 44) 是一组分布广泛、**Mr .85 ~160kDa** 的多分子形式的**膜蛋白**，含糖量很高。**Mr 较大** (**150,000** 以上) 的 **CD44** 主要出现于**表皮细胞和间皮细胞**，充当透明质酸的受体。

 **CD44** 含有相同的胞外 N 末端序列、跨膜结构域和胞内肽段。所不同的仅在于与跨膜结构域紧连的胞外序列。

 **CD44** 的功能主要是作为淋巴细胞归至淋巴结的受体。此过程涉及淋巴细胞活性、淋巴细胞生成和同种或异种细胞的粘附机制。


六、血管地址素

血管地址素（**vascular addressin**）：有粘膜型和外周淋巴结型。


肿瘤细胞通过血管地址素选择性地与靶器官微血管内皮的某些分子结合，从而在靶器官的特定部位形成转移灶。

七、选凝素

 **选凝素 (selectin)** :是一类动物凝集素，有白细胞 (L-selectin)、内皮细胞 (E-selectin) 和血小板 (P-selectin) 三种，I 型膜蛋白。

 **N 端**有一个约**120~130 氨基酸**残基的糖识别结构域 (CRD)，紧接一个**表皮生长因子 (EGF) 结构域**和高度保守而数目不等的**重复顺序**，称为**补体结合蛋白域 (CBP)**，**C 侧**是**跨膜结构域**以及**很短的胞内结构域**。

 L-、P-、E-选凝素分别含有 2、4~6
和 9 个重复的 CBP.

 三类选凝素都能识别和结合细胞膜上
的聚糖配体，从而介导白细胞和内皮
细胞或血小板之间的粘附.

选凝素

