

# 表皮生长因子

2010年6月 作者: David Goodsell 分子月报

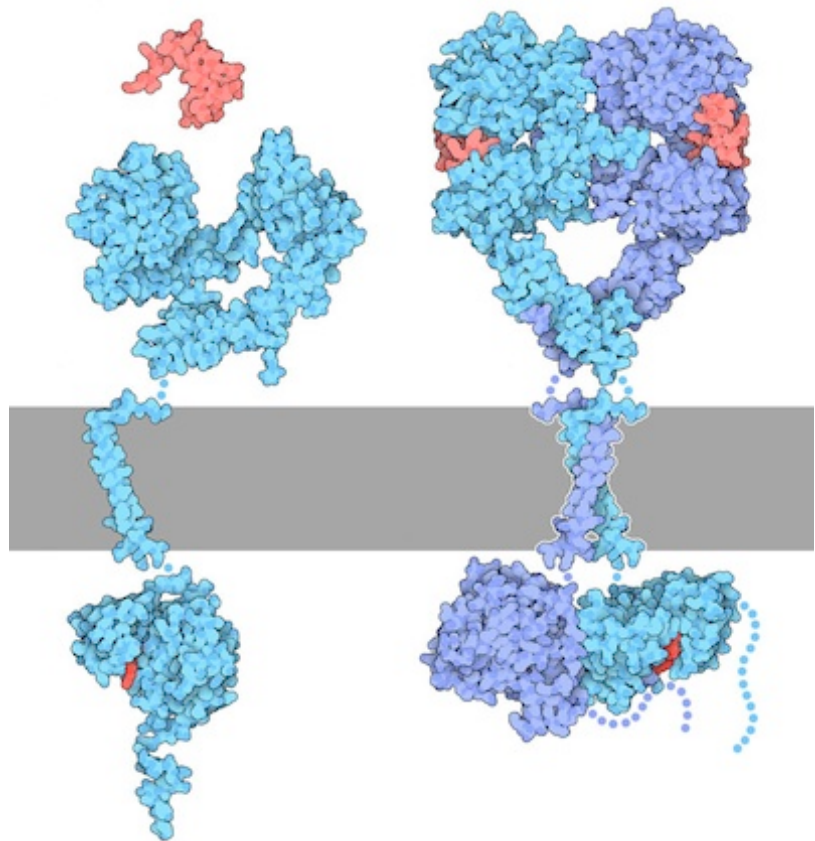
DOI: 10.2210/rcsb\_pdb/mom\_2010\_6

译者: 陆腾飞 (农科院北京畜牧兽医研究所, CAAS15W2)

关键词: 细胞信号转导; 癌症; ErbB; HER

## 引言

在人体内的细胞通过不断地相互沟通来调配物质的运输和利用, 并决定什么时候生长, 什么时候休眠和什么时候死亡。通常情况下, 由小分子蛋白携带这些调控信息, 如表皮生长因子 (EGF), 如图中红色部分所示, 在 PDB (蛋白质数据库) 中得到。EGF 能够传达给细胞一种信息——他们有权生长。EGF 是由生长在活跃区的细胞释放的, 然后被细胞本身或邻近的细胞获取, 从而刺激他们的分裂能力。细胞表面的受体能够接受这种信息, 受体与 EGF 结合将信息转导给细胞内部的信号蛋白最终激活调动生长所需的过程。



## 结构域和二聚体

如图中蓝色部分, 表皮生长因子受体是一个有许多可动元件的柔性蛋白, 它的结构包括: 一个大的胞外部分、一个跨细胞膜区域、一个激酶结构域和一个长柔性尾巴, 如图所示顶端部分。面向细胞外的部分是由四个能识别 EGF 的铰接结构域组成。当 EGF 不在周围时, 受体本身会进行折叠, 如左图所示结构。随后, EGF 与受体结合, 受体打开并与另一个受体拷贝结合形成二聚体复合物, 如右图所示。这样的结构形同了两个同样的激酶结构域, 如图中底部区域所示。因为这两个激酶结构域彼此相互靠近, 使得 EGF 受体的长柔性尾巴 (长柔性尾巴在这种结构中无法显示, 只能用点来表示) 上的酪氨酸加上磷酸酯基团。然后, 磷酸化的尾巴就可以激活细胞内的信号转导蛋白。

## 结构上的惊讶

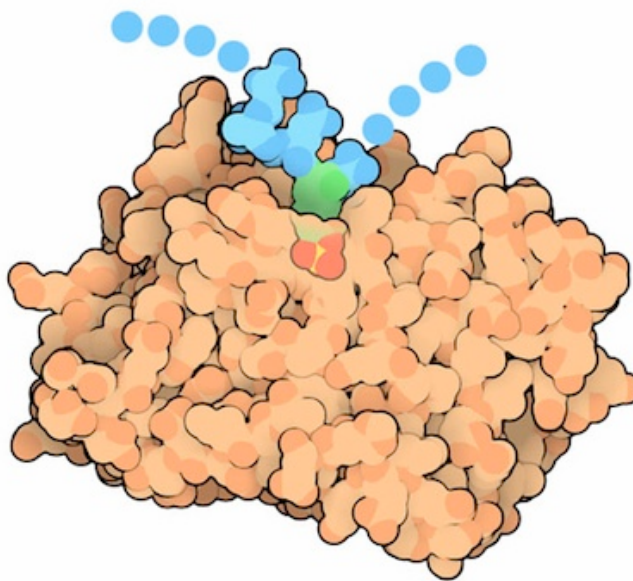
由于 EGF 受体是非常灵活的，它可以被分成好几部分，并且每一部分都可以独立的进行研究，这些内容已经被研究过了。因此，有几个 PDB 文件已经生成来作为例证。包括 1nql, 1ivo, 2jwa 1m17, 2gs6。EGF 受体不同部位的结构揭示了一些惊讶。首先，研究人员发现，EGF 结合在受体复合物的两边，而不是像其他类似受体一样结合在中间。EGF 似乎把受体塑造成适合二聚化的结构，而不是作为两条链的固著物。同时，激酶结构域的分析表明，它的活化结构是一个不对称的头对尾方式的连接，尽管细胞外部分是对称的连接结构。

## 大家族

EGF 和 EGF 受体是一个庞大的蛋白质家族成员，这个蛋白质家族共同控制细胞的生长和发育方向。它们包括至少七个类似的蛋白质信息，如转化生长因子  $\alpha$ 、双调蛋白，和四个受体，统称为 ErbB 或 HER 受体。这些信号和受体可以混合匹配，能产生不同的信息——使两个相同或不同的受体结合。在这种方式下，各种各样的信息可以由此系统进行运转，以针对每种类型的细胞需要。

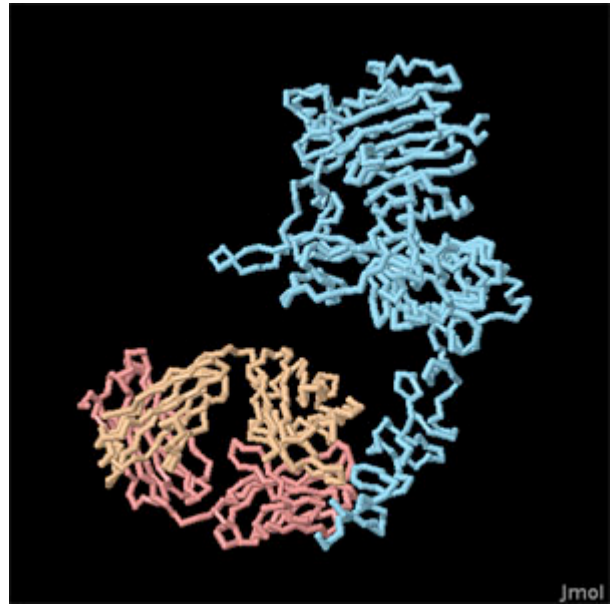
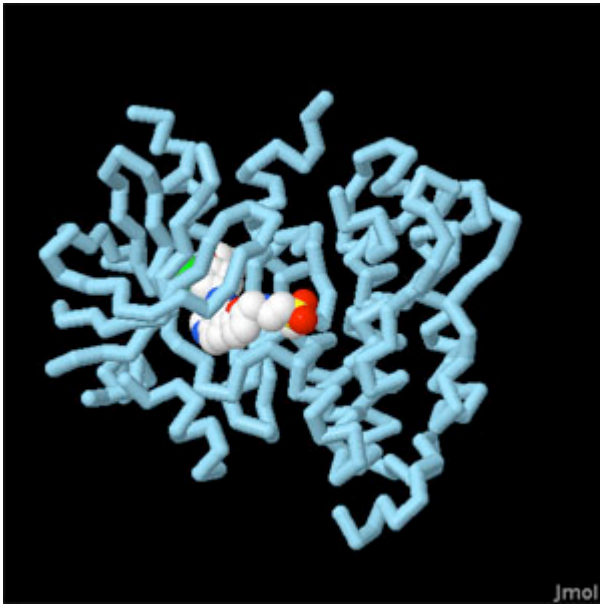
## 关闭受体

当然，一旦信号由 EGF 受体发出，它最终必须被关闭。磷酸基团是在激活受体时被加到柔性尾巴上的，一个单独的酶来执行剪切磷酸基团的任务。如图所示橙色部分为蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PDB 中进入 1ptu)，通过磷酸化蛋白链的一小部分结合在活性部位。磷酸化蛋白酪氨酸埋藏在活性部位的深处。



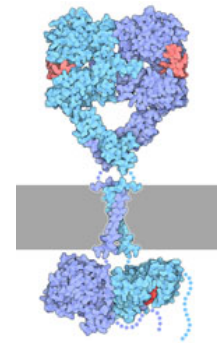
## 探究结构

如果使用不当，由 EGF 携带的信号可能造成危险。许多癌症的形式绕过正常的 EGF 信号转导过程，使自己的生长不受控制。因此，阻断 EGF 信号通路的药物对于治疗癌症是有效的。在这里给出两个例子。在左图中，药物拉帕替尼结合在受体的激酶结构域，阻断了细胞内的信号 (PDB 中进入 1xkk)。它和被受体利用的 ATP 相似，并紧密地结合在活性位点。治疗性抗体也可用于癌症治疗。如右图所示，赫赛汀结合在 HER2 / ErbB2 (PDB 中进入 1n8z) 的胞外结构域，抗体西妥昔单抗结合的 EGF 受体可以从 PDB 中 1yy9 得到。为了更详细地探讨这些结构，[点击这里](#)以获得交互式 Jmol 图像。



## 研究展望

1. 比较表皮生长因子受体和人生长激素受体的二聚化模型。
2. EGF 受体和类似的受体是目前用于癌症治疗的药物开发的目标。你能在 PDB 中发现带有药物的其他例子吗？



## EGF 的扩展阅读

- M. Lemmon (2009) Ligand-induced ErbB receptor dimerization. *Experimental Cell Research* 315, 638-648.
- R. Bose and X. Zhang (2009) The ErbB kinase domain: structural perspectives into kinase activation and inhibition. *Experimental Cell Research* 315, 649-658.
- K. M. Ferguson (2008) Structure-based view of epidermal growth factor receptor regulation. *Annual Review of Biophysics* 37, 353-373.