

## 細胞内情報伝達に関わるタンパク質とセカンドメッセンジャー

(SB042、SB045、SB086)

細胞に与えられた刺激が細胞内でどのような変化をもたらすのか？

ホルモン、オータコイド、サイトカインなどの細胞活性化分子は、それぞれ特異的な受容体に結合する。一部のホルモンに対する受容体は細胞内にある（核内受容体）が、多くの刺激分子に対する受容体は細胞膜上にある。

細胞活性化分子が細胞膜上の受容体に結合すると、受容体に結合したリガンド（受容体に結合できる分子のこと）自体は細胞内に入らないのに、その細胞では代謝的な変化、形態上的変化、電気的な変化などが引き起こされる。

リガンドが結合することで、受容体を起点として細胞内に刺激を伝える一連の連鎖的反応（細胞内情報伝達）が引き起こされ、最終的に細胞全体の何らかの変化に繋がる。

細胞膜上の受容体とリガンドの結合時に引き起こされる細胞内の変化を媒介する分子をセカンドメッセンジャーと呼ぶ。

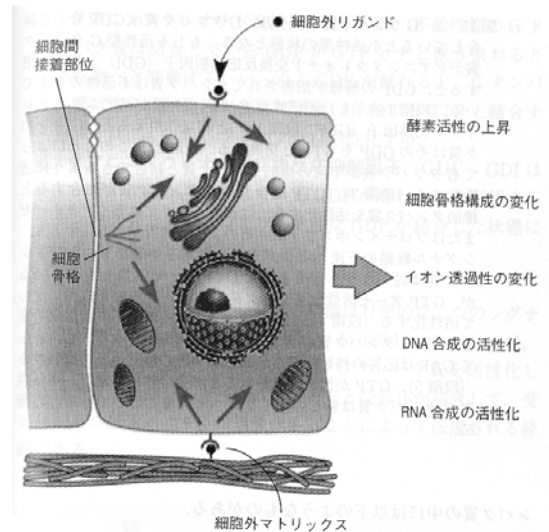


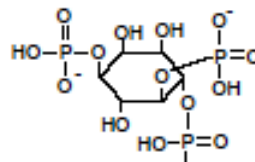
図 1 細胞内シグナル伝達の開始のいくつかの様式と、それによって起こる反応の種類概要 細胞膜は、可溶性のリガンド、細胞外マトリックス、他の細胞の表面の構成物質と特異的に相互作用できる受容体をもっている。これらの接触から生じた刺激は細胞膜によって細胞内のシグナルに変換（伝達）され、多岐にわたる経路によって伝達される。最終的には、これらのシグナルは、特定の酵素の活性化、細胞骨格構成の変化、イオン透過性の変化、DNA 合成の開始、遺伝子発現の活性化または調節へとつながる。

おもなセカンドメッセンジャー (p. 317)

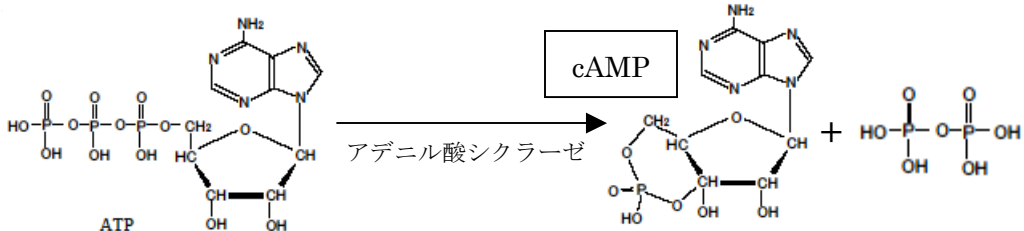
cAMP (サイクリック AMP) (p. 164)

Ca<sup>2+</sup> (p. 165)

IP<sub>3</sub> (イノシトール三リン酸) (p. 165)

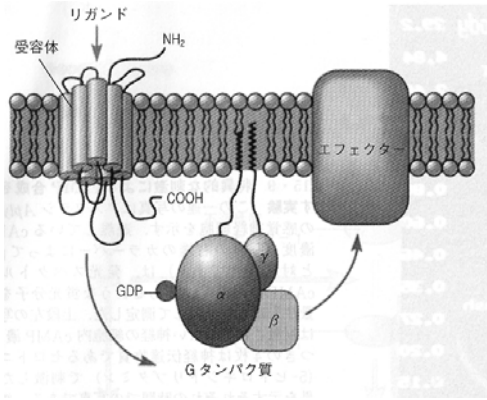


イノシトール-1, 4, 5-三リン酸



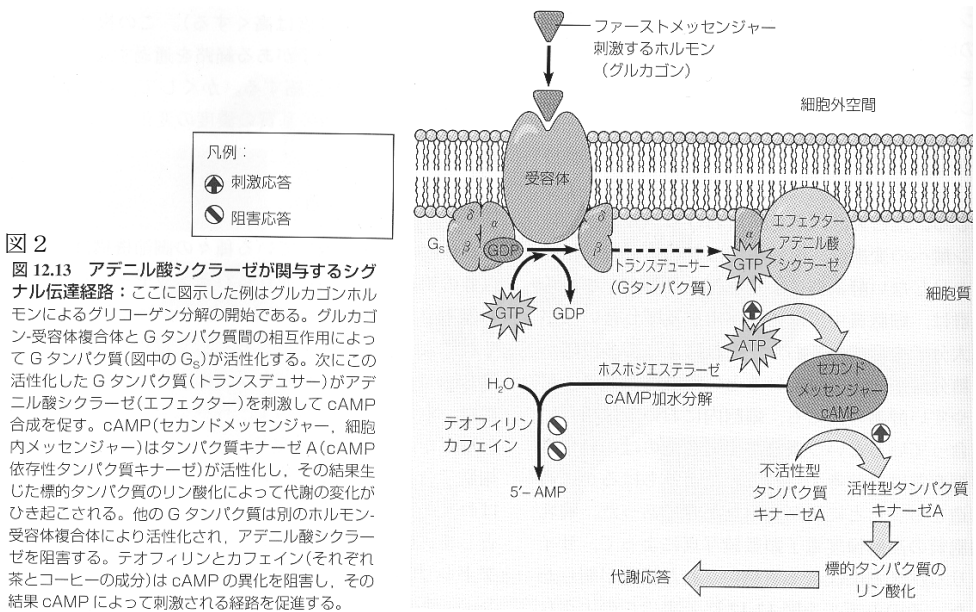
受容体が受けた刺激を伝達するしくみ

(1) G タンパク質 (三量体 G タンパク質) を介する機構 (P. 163, p. 175)



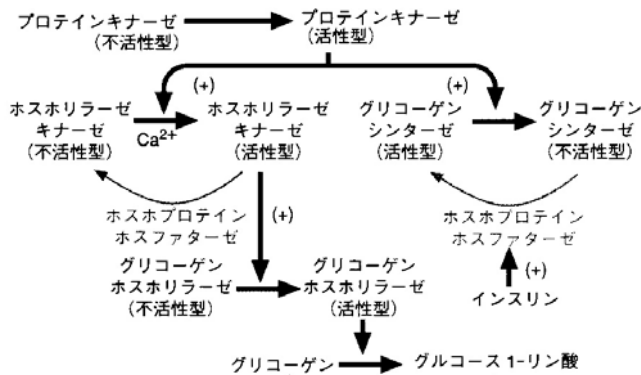
アドレナリンやグルカゴンに対する受容体は、7つの膜貫通αヘリックスを持つ。三量体Gタンパク質のα、γサブユニットは脂質が修飾され膜の内側に結合している。受容体にリガンドが結合すると、受容体とGタンパク質の相互作用でGタンパク質が活性化する。活性化したGタンパク質は、近傍のエフェクタータンパク質に移動し、それを活性化する。

a. cAMP 濃度の上昇を引き起こす-----グルカゴン、エピネフリンなど



凡例：  
 ⊕ 刺激応答  
 ⊖ 阻害応答

図 2  
 図 12.13 アデニル酸シクラーゼが関与するシグナル伝達経路：ここに図示した例はグルカゴンホルモンによるグリコーゲン分解の開始である。グルカゴン-受容体複合体と G タンパク質間の相互作用によって G タンパク質(図中の G<sub>s</sub>)が活性化する。次にこの活性化した G タンパク質(トランスデューサー)がアデニル酸シクラーゼ(エフェクター)を刺激して cAMP 合成を促す。cAMP(セカンドメッセンジャー、細胞内メッセンジャー)はタンパク質キナーゼ A(cAMP 依存性タンパク質キナーゼ)が活性化し、その結果生じた標的タンパク質のリン酸化によって代謝の変化が引き起こされる。他の G タンパク質は別のホルモン受容体複合体により活性化され、アデニル酸シクラーゼを阻害する。テオフィリンとカフェイン(それぞれ茶とコーヒーの成分)は cAMP の異化を阻害し、その結果 cAMP によって刺激される経路を促進する。

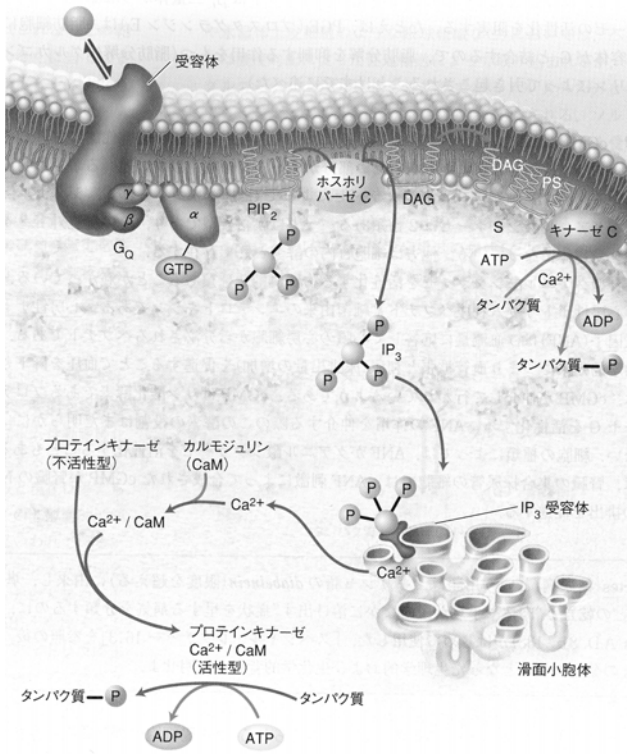


b.  $IP_3$  と  $Ca^{2+}$  の濃度の上昇を引き起こす-----アンジオテンシン II、

トロンボキサン A2 など

(P. 165、p. 175)

アドレナリンやグルカゴンに対する受容体は、Gs タイプの三量体 G を活性化する。一方、アンジオテンシン II やトロンボキサン A2 などの受容体は、Gq タイプの三量体 G を活性化する。活性化された Gq は、近傍の膜上にあるリン脂質分解酵素であるホスホリパーゼ C を活性化する。ホスホリパーゼ C は、ホスファチジルイノシトール 4,5-二リン酸 ( $PIP_2$ ) を加水分解し、セカンドメッセンジャーである  $IP_3$  が産生する。 $IP_3$  は、小胞体に結合し、小胞体からの  $Ca^{2+}$  イオンの遊離を促し、 $Ca^{2+}$  イオン依存性の反応を引き起こす。

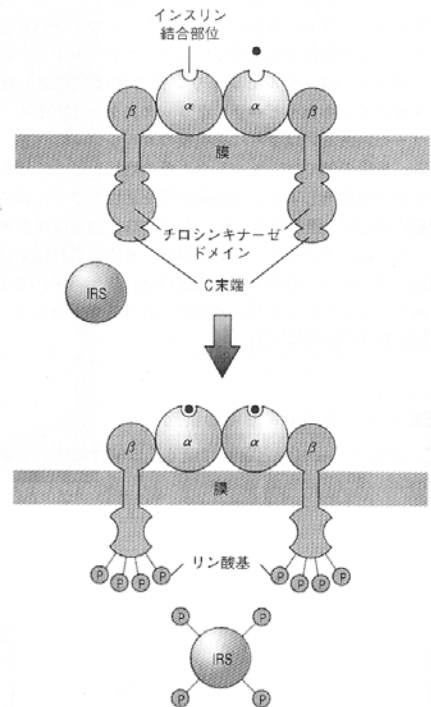


★G 蛋白には作用の異なる 3 種類のタイプがある

受容体のタイプ	情報伝達の様式	受容体の例
Gs 蛋白共役型	アデニル酸シクラーゼ活性化 (cAMP 濃度の上昇)	アドレナリン $\beta$ 受容体 ヒスタミン $H_2$ 受容体 グルカゴン受容体
Gi 蛋白共役型	アデニル酸シクラーゼ抑制 (cAMP 濃度の低下)	アドレナリン $\alpha_2$ 受容体 ムスカリン $M_2$ 受容体 ドパミン $D_2$ 受容体 セロトニン 5-HT $_1$ 受容体
Gq 蛋白共役型	ホスホリパーゼ C 活性化 ( $IP_3$ 濃度の上昇)	アドレナリン $\alpha_1$ 受容体 ムスカリン $M_1$ 受容体 ヒスタミン $H_1$ 受容体 アンジオテンシン II 受容体 ロンボキサン A $_2$ 受容体

## (2) チロシンリン酸化を介する機構 (P. 163、p. 175)

インスリン受容体は、 $\alpha$  サブユニット 2 個、 $\beta$  サブユニット 2 個からなる 4 量体タンパク質である。インスリンが  $\alpha$  サブユニットに結合すると、 $\beta$  サブユニットの立体構造変化を引き起こし、 $\beta$  サブユニット上のチロシンキナーゼ部分が活性化し、インスリン受容体基質-1 (IRS-1) というタンパク質のチロシン残基をリン酸化する。リン酸化された IRS-1 は、さらに他のタンパク質を活性化し、連鎖的な細胞内の情報伝達が行われる。その結果、GLUT4 (グルコース輸送体) が細胞質小胞から細胞膜へ移動し、グルコースの取込みが上昇することで血糖値が下がる。



復習問題 (次の文の正誤を判定し、誤りの部分を直しなさい)

1. ホルモンやオータコイドは、細胞内に入ることはできない。
2. ホルモンなどの細胞活性化分子は、それぞれ特異的な受容体と結合する。
3. セカンドメッセンジャーの cAMP は、アデニンのリン酸化によって生じる。
4. アデニル酸シクラーゼは Gq タイプの三量体 G 蛋白質のよって活性化される。
5. 三量体 G 蛋白質は、細胞膜一回貫通した形の受容体タンパク質と相互作用する。
6. 活性化した三量体 G 蛋白質は、細胞膜から核内に移行する。
7. 細胞内の cAMP 濃度が上昇すると、ホスホリパーゼ C が活性化する。
8. 細胞内の  $\text{Ca}^{2+}$  濃度が上昇すると、プロテインキナーゼ C (PKC) が活性化する。
9. グルカゴン刺激を受けた細胞では、プロテインキナーゼ A (PKA) が活性化する。
10. 活性化したホスホリパーゼ C は、イノシトール三リン酸 ( $\text{IP}_3$ ) を産生する。
11. イノシトール三リン酸 ( $\text{IP}_3$ ) は、プロテインキナーゼ C (PKC) を活性化する。
12. 小胞体内は、細胞質内よりも  $\text{Ca}^{2+}$  濃度が低い。
13. インスリン受容体は、トレオニンキナーゼ活性を持っている。
14. 活性化したインスリン受容体は、IRS-1 をリン酸化する。

正解: 1. × 2. ○ 3. × (ATP から産生) 4. × (Gs) 5. × (7 回膜貫通)  
 6. × (細胞膜近傍を移動) 7. × (PKA) 8. ○ 9. ○ 10. ○  
 11. × (小胞体から Ca 遊離) 12. × 13. × (チロシンキナーゼ) 14. ○