



# 細胞間のシグナル伝達

## G 蛋白質共役型受容体と受容体型チロシンカイネース

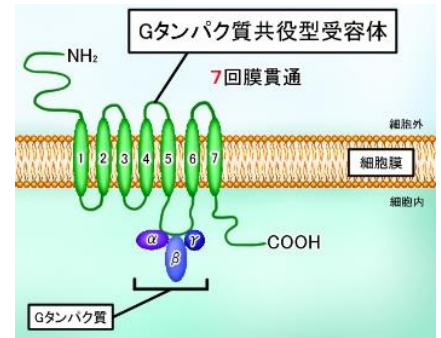
<https://l-hospitalier.github.io>

2020.2

### 感染対策の基礎知識

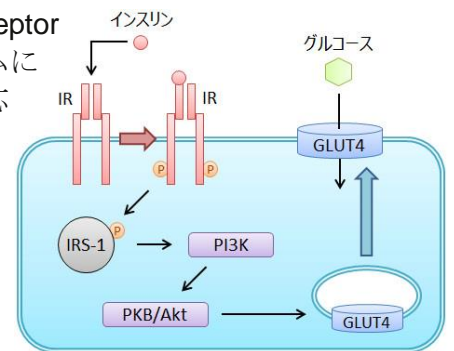
#225

【細胞の情報伝達と GPCR】多細胞生物の細胞は単独で活動するわけではなく、刺激に対して応答をする。これを実現するため細胞間のシグナル伝達するシステムがある。ほとんどの信号は化学分子で、一つの細胞から各種化学物質が分泌され異なった細胞表面の受容体に結合し細胞の応答を誘起する。最多の受容体は【G 蛋白質共役型受容体 (G protein-coupled receptor: GPCR)】で A グッドマン・ギルマン<sup>1</sup>が GTP 結合蛋白 (グアノシン 3 リン酸結合蛋白) の構造と機能を解明した。G 蛋白には①細胞内の 3 量体 G 蛋白を活性化する 7 回膜貫通型と②低分子 GTPase を活性化する受容体型チロシンキナーゼ (RTK) がある。細胞膜 7 回貫通型 (G 蛋白共役) 受容体の構造は右図で G 蛋白の 3 量体とリンク。1986 年、網膜のロドプシンと心筋の  $\beta$  アドレナリン受容体が同一構造を持つことがきっかけで GPCR が発見された。臭覚受容体、ムスカリン性アセチルコリン受容体、ドパミン受容体、GABA 受容体やオピオイド、アデノシン、ヒスタミン受容体も GPCR。ヒトゲノムには約 800 の GPCR がコーディングされている。



GPCR の構造は、細胞外に N 末端と 3 か所のループ、細胞膜に 7 本の  $\alpha$  ヘリックス貫通部、細胞内に 3 か所のループと C 末端を持ち、5、6 番の貫通部の細胞内ループには  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  の G 蛋白 3 量体が結合、GTP と結合しているときは活性化、GDP で不活性化に切り替わる。G 蛋白共役受容体とは別で単量体の【低分子 GTP 結合蛋白】(20~30 kDa) が真核生物に存在し、GTP/GDP と結合して細胞内シグナル伝達をするスイッチとして機能。Ras、Rho、Rab、Ran、Sar/Arf の 5 ファミリーがある。Rat の肉腫 (sarcoma) から発見された Ras、Rho (Ras homologous) ファミリーは細胞骨格制御、増殖、分化、細胞間接着、分裂、神経細胞やグリア突起の制御を行い、その異常は発癌に関係。ペロ毒素は Rho 蛋白を修飾して細胞骨格を破壊する。【蛋白の翻訳後修飾】としては①限定分解②糖鎖付加③リン酸化④アセチル化⑤メチル化⑥ユビキチン化などがある。蛋白質のアミノ酸残基でリン酸化されるのはセリン/スレオニン/チロシン残基だが、チロシンをリン酸化する酵素は

【チロシンカイネース】で細胞膜 1 回貫通の受容体型 (RTK: Receptor Tyrosin Kinase) と細胞内の非受容体型 TK がある。ヒトゲノムには 90 の TK のコードがあるがうち 58 は RTK で RTK は生体反応の制御のみならず RTK の異常活性化は癌や変性疾患の発生と増悪に関与。FDA はイマチブ (グリベック PDGF 阻害) やゲフィニチブ (イレッサ EGF 阻害) など約 20 種の低分子/モノクローナル抗体の RTK 阻害薬を抗癌剤として認可。ほとんどの RTK は単一サブユニットでリガンドが結合すると 2 量体になるが【インスリン受容体】はインスリン非結合でもジスルフィド結合で 2 量体の RTK (class II)。インスリンあるいは IGF- I、II (インスリン様成長因子) が結合すると 2 つの RTK はリン酸化されて接近し細胞内のカスケードを活性化。RTK 活性化はインスリン受容体基質 (IRS1) を活性化、IRS1 は PI3 キナーゼ (Phosphoinositide 3-kinase) に結合し PKB/Akt<sup>2</sup> (Protein Kinase B) をリン酸化して活性化、脂肪組織と横紋筋の細胞膜上に GLUT4 (グルコース輸送体 4) を移動してグルコースを細胞内に取り込む。【他の受容体チロシンカイネース】繊維芽細胞成長因子 (FGF)、上皮成長因子 (Epidermal Growth Factor, EGF)、血小板由来成長因子 (PDGF)、マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF)、幹細胞因子 (SCF)、神経成長因子 (NGF)、エリスロポエチン、トロンプオエチン、顆粒球増殖因子 (G-CSF)、インターロイキンやケモカイン、TNF などのサイトカイン受容体。



<sup>1</sup> 薬理書「グッドマン&ギルマン」の著者 A ギルマンは共著者 L グッドマンに敬意を表し、子息をグッドマンと命名。この A グッドマン・ギルマンが GTP 結合蛋白 (G 蛋白) の構造と機能の研究で M ロッドベリと 1994 年のノーベル賞。

<sup>2</sup> PKB の別名 Akt の語源は <https://en.wikipedia.org/wiki/AKT1> 参照。Akt は元々は形質転換能を持つレトロウイルス ATK8 の癌遺伝子として同定されたセリン/スレオニンカイネースの遺伝子で研究の起源は 1928 年ごろ。