



細胞間のシグナル伝達（１）

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>

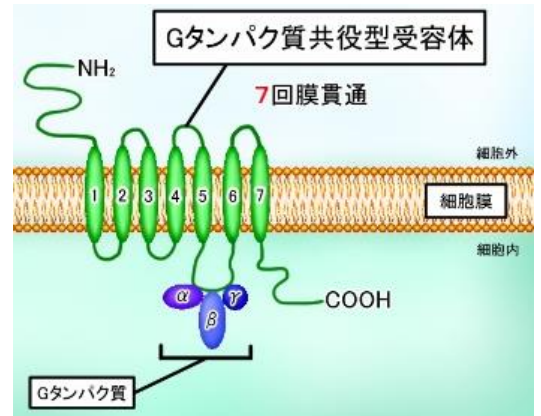
2020.2

感染対策の基礎知識

#225

【シグナルと受容体】多細胞生物の細胞は単独活動せず、信号に応答する。細胞の信号応答は内科治療学、薬理学の根幹をなす極めて広範な知識でここではごく一部を紹介。細胞間シグナル伝達システムのリガンド (ligand) はほとんどが化学分子で、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て細胞応答を誘起する。水溶性の分子（蛋白、ペプチド、アミン類のホルモン）は細胞膜受容体に作用し、疎水性のシグナル分子（副腎皮質ホルモン、甲状腺ホルモン、脂溶性ビタミン）は細胞膜を通過し核内受容体と結合して転写因子として DNA の転写を制御する。これは蛋白の発現を制御するので効果発現に時間がかかる。信号の細胞内での伝達はセカンドメッセンジャーのアデニル酸シクラーゼ合成のサイクリック AMP と NO が活性化するグアニル酸シクラーゼが合成するサイクリック GMP、ジアシルグリセロール (DG)、イノシトール 3 リン酸 (IP₃)、Ca²⁺などが行う。【G 蛋白質共役型受容体: G

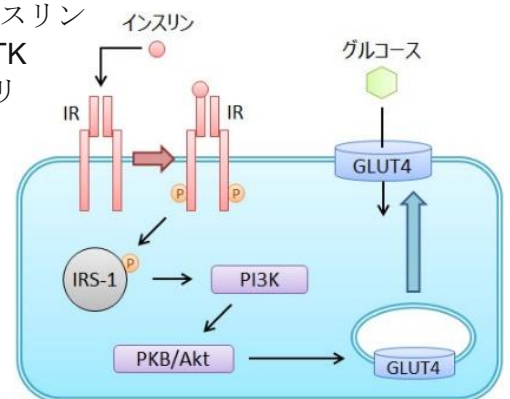
protein-coupled receptor: GPCR】は最多の膜受容体で A グッドマン・ギルマン¹が GTP 結合蛋白（グアニン 3 リン酸結合蛋白）の構造と機能を解明した。G 蛋白関連受容体には①細胞内の 3 量体 G 蛋白を活性化する 7 回膜貫通型と②低分子 GTPase を活性化する受容体型チロシンキナーゼ (RTK) がある。細胞膜 7 回貫通型 (G 蛋白共役) 受容体の構造は右図のよう G 蛋白の 3 量体とリンク。1986 年、網膜のロドプシンと心筋の β アドレナリン受容体が同一構造を持つことがきっかけで GPCR が発見された。臭覚受容体、ムスカリン性アセチルコリン受容体、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 α 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 α (GTP/GDP が結合する) と β、γ の G 蛋白の 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。【酵素関連受容体】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/トレオニン/チロシン残基だが、チロシンをリン酸化する酵素 (チロシンカイネース) を活性化する受容体は 2 種あり①は細胞膜 1 回貫通型の受容体型 (RTK: Receptor Tyrosin Kinase) と、サイトカイン受容体

で JAK (Janus/Just another kinase) kinase が結合していて、②JAK-STAT 経路 (signal transducer and activator of transcription) と呼ばれるサイトカインの伝達経路。①の RTK で有名なのは【インスリン受容体】でリガンドのインスリン

が非結合でもジスルフィド結合で 2 量体を形成している RTK (class II)。リガンドのインスリン/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お互いに細胞内部位をリン酸化、細胞内カスケードを以下のように活性化する。RTK の活性化はインスリン受容体基質 (IRS1) をリン酸化して活性化、IRS1 は PI3 カイネース (Phosphoinositide 3-kinase) と結合し PKB (Protein Kinase B、Akt²ともいう) をリン酸化して活性化、脂肪組織と横紋筋細胞の GLUT4 (グルコース輸送体 4) を細胞膜上に移動してグルコースの細胞内取り込みを開始する。



¹ 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 ロッドベルと 1994 年ノーベル賞。

² 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/トレオニンカイネースの遺伝子で研究の起源は 1928 年ごろ。