

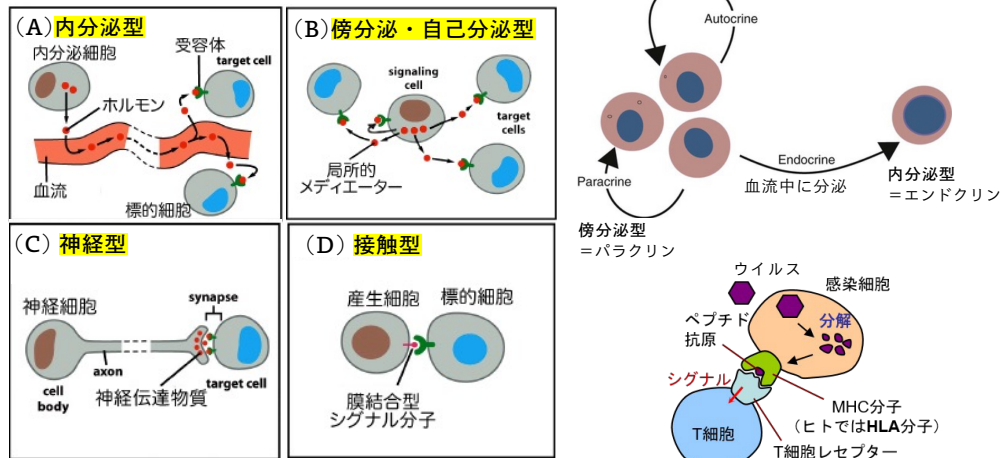
【学習目標】

- ・細胞間シグナル伝達の4つの基本様式を理解する。
- ・3種類の細胞表面受容体の基本的な構造と機能の特徴を理解する。
- ・細胞内シグナル伝達の基本的なしくみを理解する。
- ・シグナル伝達による細胞機能の調節の基本的なしくみを理解する。

【学習項目】

1. 内分泌、傍分泌(パラクリン)、シナプス伝達、接触による細胞間シグナル伝達
2. 細胞膜受容体と細胞内受容体 (受容体=receptor)
 - 細胞膜受容体の三つのタイプ
 - ・イオンチャネル型受容体 Ion channel-coupled receptor
 - ・Gタンパク質共役型受容体 G-protein-coupled receptor(GPCR)
 - ・酵素連結型受容体 Enzyme-linked receptor
3. Gタンパク質 (G protein) の種類と機能
 - ・三量体Gタンパク質 Heterotrimeric G-protein
 - ・低分子量Gタンパク質 Small G-protein
4. 二次メッセンジャー(Second messenger)
5. サイクリックAMP (cAMP) 経路
6. イノシトールリン脂質経路

① 細胞間コミュニケーションの4様式

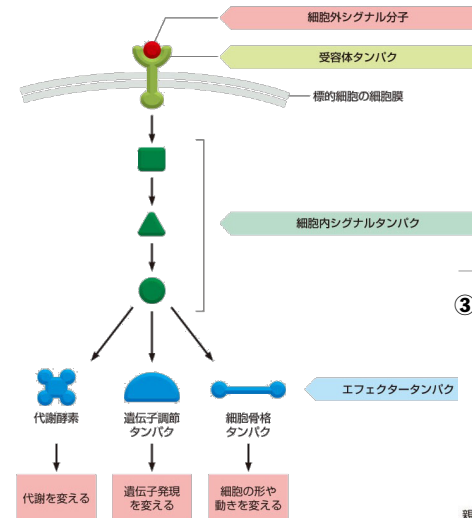


動物細胞は様々な方法でシグナルをやり取りする

- (A) 内分泌腺で産生されたホルモンが血液中に分泌され、多くの場合全身 (Systemic) に広がる。(=エンドクリン型)
- (B) 細胞からパラクリン型シグナルが周辺の細胞外液に放出されて、局所的 (Localized) に働く。
- (C) 神経型シグナルは、軸索を介して遠く離れた標的細胞に伝達される。
- (D) 細胞の膜同士が直接に接している細胞は、接触型シグナル伝達ができる。

内分泌型、パラクリン型、神経型のシグナル伝達で使われるシグナル分子には共通のものが多い。この3種の伝達方法で違っている点は、シグナルが標的に達する速度と標的の選択の仕方である。

② 受容体に細胞外シグナル分子が結合することによって細胞内シグナル伝達系が活性化される

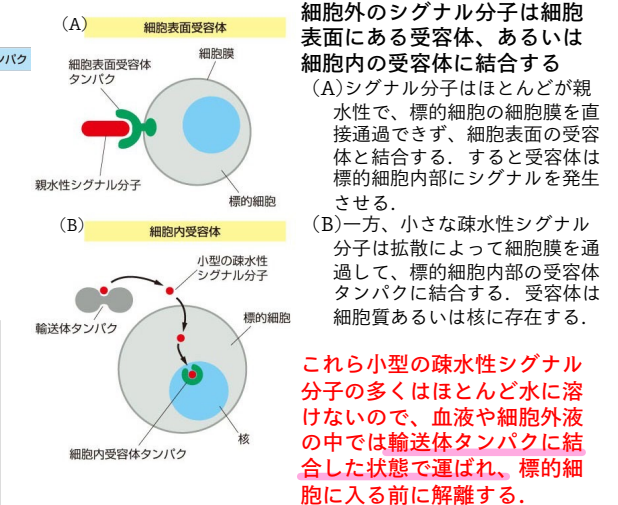


細胞外シグナルによって活性化される細胞内シグナル伝達経路

シグナル分子は通常、標的細胞の細胞膜に埋め込まれている受容体タンパクに結合し、一連のシグナルタンパクからなる1つあるいは複数の細胞内シグナル伝達経路を活性化する。

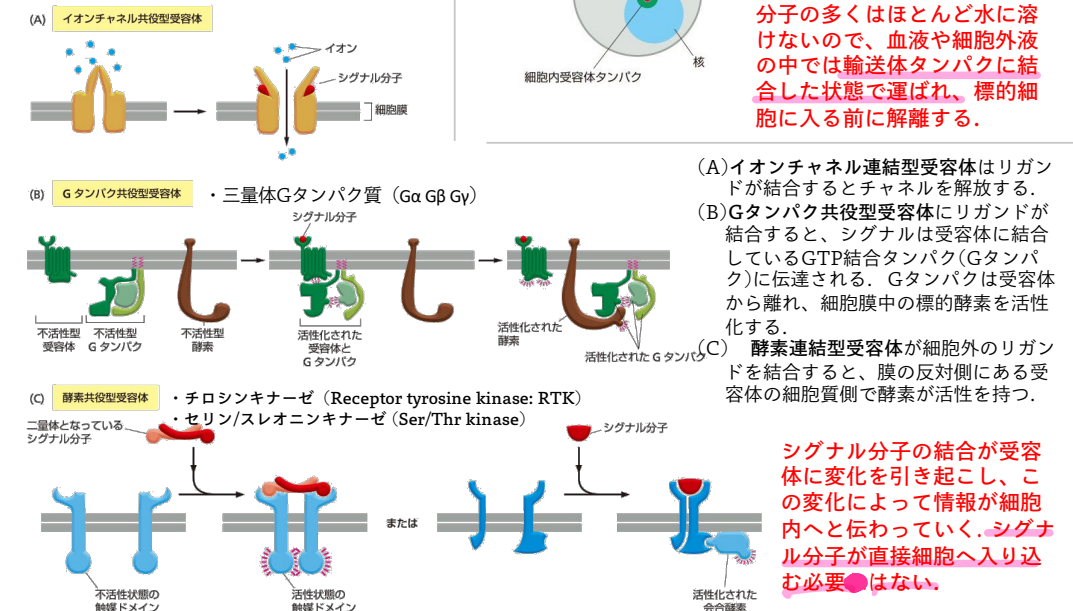
最終的に、これらシグナルタンパクの1つ以上がエフェクタータンパクの活性を変化させ、細胞のふるまいを変える。

③ 受容体は細胞膜受容体と細胞内受容体に大別される



これら小型の疎水性シグナル分子の多くはほとんど水に溶けないので、血液や細胞外液の中では輸送体タンパクに結合した状態で運ばれ、標的細胞に入る前に解離する。

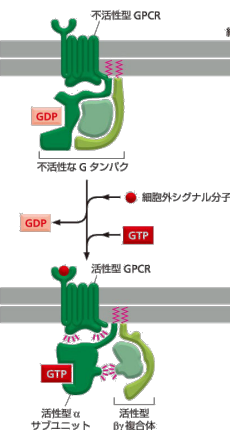
④ 3種類の細胞表面受容体



- (A) イオンチャネル連結型受容体はリガンドが結合するとチャネルを解放する。
- (B) Gタンパク共役型受容体にリガンドが結合すると、シグナルは受容体に結合しているGTP結合タンパク(Gタンパク)に伝達される。Gタンパクは受容体から離れ、細胞膜中の標的酵素を活性化させる。
- (C) 酵素連結型受容体が細胞外のリガンドを結合すると、膜の反対側にある受容体の細胞質側で酵素が活性を持つ。

シグナル分子の結合が受容体に変化を引き起こし、この変化によって情報が細胞内へと伝わっていく。シグナル分子が直接細胞へ入り込む必要はない。

⑥ GPCR の作用により三量体 G タンパクに GTP が結合して活性化される



アドレナリンのような小分子リガンドの受容体では細胞外領域は小型で、通常リガンドの結合部位は細胞膜面より深いところにあって、膜貫通部分のアミノ酸数個で作られる。

GPCRに細胞外シグナルが結合すると受容体の構造が変わり、そのためGタンパクの構造も変わる。Gタンパクの α サブユニットの変化により、GDPがGTPに交換され、 α サブユニットと $\beta\gamma$ 複合体が活性化される。これらは共に細胞膜内の標的タンパクの活性を調節できる。

受容体は細胞外シグナル分子が結合している間は活性状態を保ち、Gタンパクは活性化されると受容体から解離するので、多数のGタンパク分子が活性化される。

生理活性物質
リガンド → Ligand

水溶性ホルモン
ペプチドホルモン
カテコールアミン
インスリン
IGF-1 など

脂溶性ホルモン
ステロイドホルモン
甲状腺ホルモン

細胞膜受容体 (G蛋白質共役型)
(チロシンキナーゼ型)
チロシンキナーゼ

細胞膜
セカンドメッセンジャー
キナーゼ
リン酸化
標的蛋白質
酵素
転写調節因子
核
DNA
mRNA
転写

細胞内受容体 (核または細胞質)

主な三量体Gタンパクの種類
 $G\alpha_s$: アデニル酸シクラーゼの活性化 (cAMP↑)
 $G\alpha_i$: アデニル酸シクラーゼの抑制 (cAMP↓)
 $G\alpha_{q/11}$: ホスホリパーゼC (PLC) の活性化 (Ca^{2+} ↑)
 $G\alpha_{12/13}$: 低分子量Gタンパク Rho の活性化

G: 三量体Gタンパク → ⑥ 参照
AC: アデニル酸シクラーゼ → ⑪ 参照
PLC: ホスホリパーゼC
DG: ジアシルグリセロール } → ⑮ 参照
Ras: 低分子量Gタンパクの1種 (細胞増殖や癌化に関与)
PI3K: ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ
PKA: プロテインキナーゼA → ⑨ 参照
CaMK: カルモジュリン依存性キナーゼ
MAPK: 増殖因子活性化プロテインキナーゼ (MAPキナーゼ)
PKC: プロテインキナーゼC → ⑫ 参照
PKB: プロテインキナーゼB (Akt) → ⑬ 参照

酵素の活性化/不活性化による細胞機能 (代謝) の調節

特定のmRNA転写を促進し、蛋白質合成を促す

PKB: プロテインキナーゼB (Akt) → ⑩

PKB: プロテインキナーゼB (Akt) → ⑩

(A) リン酸化によるシグナル伝達

(B) GTP 結合によるシグナル伝達

(B) GTP結合タンパクは結合しているGDPをGTPに置き換えることによって活性化される。

このタンパク質は結合したGTPを自らGDPへ加水分解して不活性化する（= GTPase活性）

水溶性ホルモン

細胞膜

受容体

G_s

GDP

AC

AC活性化

GTP

ATP

cAMP

細胞質

PKA

活性化

cAMP

調節サブユニット

触媒サブユニット

活性部位

核

転写調節因子

CREB

活性化

CREB^P

DNA

CRE

mRNA

転写の調節

標的蛋白質(酵素)のリン酸化

酵素活性の調節

蛋白質合成

リボソーム

生理作用

多くのホルモンがcAMPを介してシグナルを伝える。PKAのターゲットとなる蛋白質は細胞により異なるため、さまざまな生理作用を示す。

G_s : ACを活性化するG蛋白質
 AC: アデニル酸シラーゼ
 PKA: プロテインキナーゼA
 CRE: cAMP応答性エレメント
 CREB: CRE結合蛋白質

(A) アセチルコリン

$$\text{H}_3\text{C}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}^+(\text{CH}_3)_3$$

(B) 心筋細胞 ムスカリン性受容体 (GPCR) $\text{M}_2 \rightarrow \text{Gi}$ 共役

受容体タンパク

アセチルコリン

収縮力と速さの低下

(C) 骨格筋細胞 ニコチン性受容体 (イオンチャネル型)

N_M
 N_N
CNS

陽イオン選択的チャネル

ニコチン性アセチルコリン受容体

Na⁺

Na⁺

収 縮

(D) 増殖細胞 ムスカリン性受容体 (GPCR) $\text{M}_3 \rightarrow \text{G}_{q/11}$ 共役

分泌

Context-dependent：状況に応じて（文脈依存）

アデニル酸還元酵素 (Adenylate cyclase: AC)は、ATPから2つのリン酸基をピロリン酸 (P-P)として除去する開環反応によって環状AMP (cAMP)を合成する。cAMPは、特異的に働くホスホジエステラーゼにより加水分解されて5'-AMPとなるので、細胞内では短寿命 (不安定)である。

水溶性ホルモン

細胞膜

細胞質

小胞体

貯蔵 Ca^{2+}

Ca^{2+} チャネル開口

Ca^{2+}

カルモジュリン

活性化

CaMK

活性化

標的蛋白質のリン酸化

生理作用

開口分泌

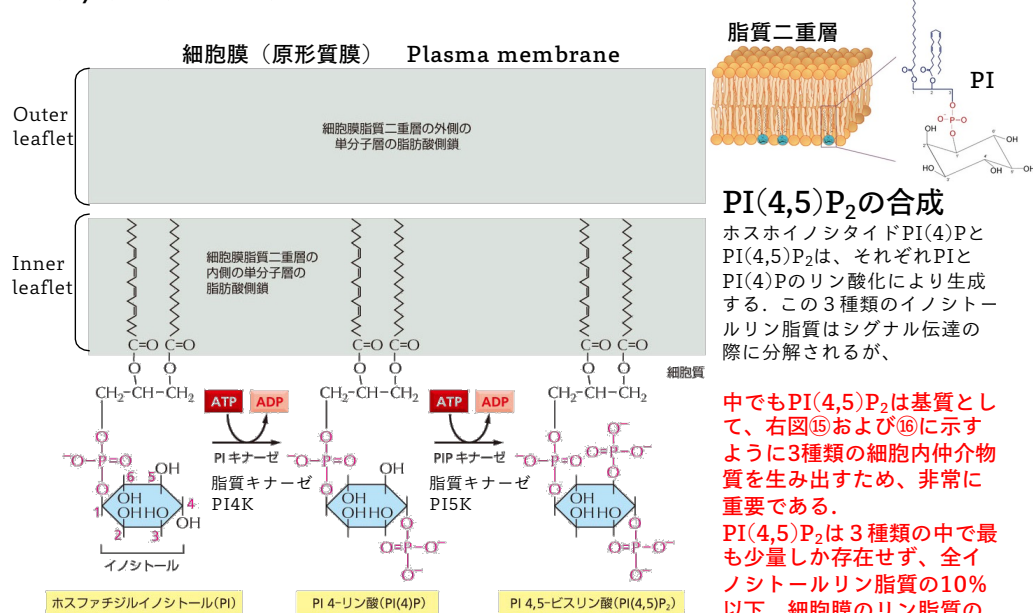
分泌顆粒

PKCの活性化には DG, Ca^{2+} の両方が必要である。

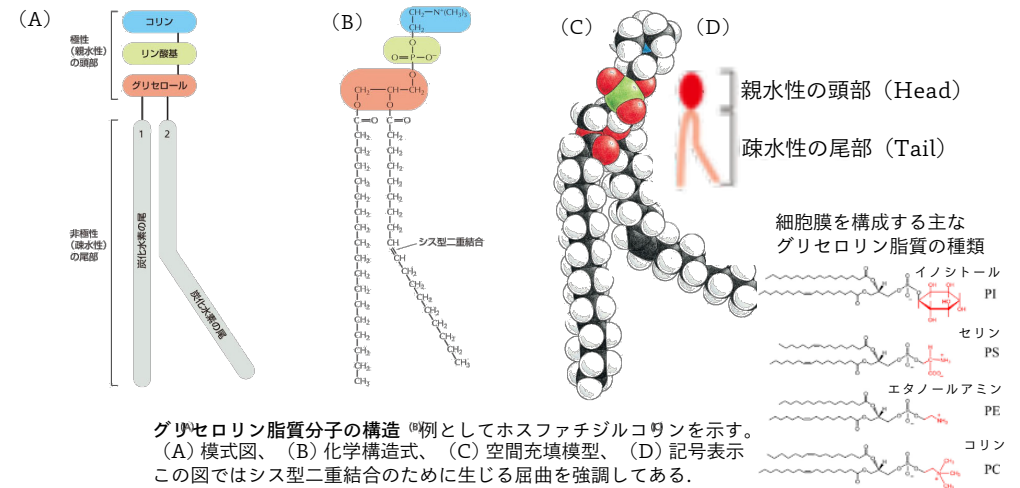
Gq: PLCを活性化するG蛋白質
 PLC: ホスホリパーゼC
 PKC: プロテインキナーゼC
 CaMK: カルモジュリンキナーゼ

PI: ホスファチジルイノシトール
 PIP_2 : ホスファチジルイノシトール2-リン酸
 IP_3 : イノシトール3-リン酸
 DG: ジアシルグリセロール

⑬ $\text{PI}(4,5)\text{P}_2 (= \text{PIP}_2)$ はPIの2段階のリン酸化によって合成される



⑭ グリセロリン脂質の構造（例：ホスファチジルコリン）



Inner leaflet

細胞膜脂質二重層の内側の
単分子層の脂肪酸側鎖

細胞質

PI 4,5-ビスリン酸 (PI(4,5)P₂)

ホスホリパーゼ C-β

PLCβ

ジアシルグリセロール

DAG

タンパクキナーゼの活性化

小胞体からの
Ca²⁺の放出

IP₃

PI(4,5)P₂の加水分解によって直接、2種類の小分子細胞内仲介物質ができる。イノシトール1,4,5-トリスリン酸 (IP₃) は、細胞質に拡散し、小胞体からCa²⁺を放出させる。ジアシルグリセロール (DAG) は、細胞膜に残ってプロテインキナーゼC (PKC) の活性化を助ける。

ホスホリパーゼC (PLC) には数種類のクラスがあり、そのうちクラス β はGPCRによって活性化される。クラス γ は受容体チロシンキナーゼ (RTK) と呼ばれる酵素共役型受容体によって活性化される。

The diagram illustrates the regulation of PI(4,5)P₂ hydrolysis by PI3K and PTEN. It shows the plasma membrane and the inner leaflet. PI(4,5)P₂ is converted to PI(3,4,5)P₃ by PI3K, and the reverse reaction is catalyzed by PTEN.

ホスファチジルイノシトール 3-キナーゼ (PI3K) は、 $PI(4,5)P_2$ のリン酸化によって $PI(3,4,5)P_3$ を産生する。

がん抑制遺伝子として有名な **PTEN** は、その相方 (= カウンターパートナー) として、 $PI(3,4,5)P_3$ を $PI(4,5)P_2$ に脱リン酸化する。

$PI(3,4,5)P_3$ は、癌(がん)細胞の増殖、生存、浸潤、転移に重要なシグナル伝達分子である **プロテインキナーゼ B (Akt)** を活性化するセカンドメッセンジャーである。

ここで注目すべき事は、 $PI(4,5)P_2$ を基質とする重要なシグナル伝達酵素が2つ存在するということである。