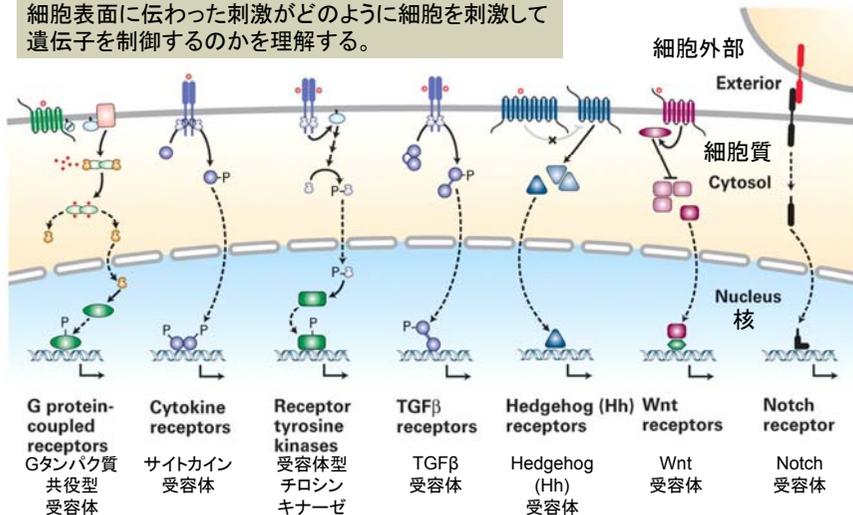


# 第4回 細胞が反応するしくみ

教科書  
14章 & 15章

## 細胞内のシグナル伝達 (=情報のやり取り)

細胞表面に伝わった刺激がどのように細胞を刺激して遺伝子を制御するのかを理解する。



# 細胞の反応

教科書P173

生物の生存・・・環境変化への対応  
多細胞生物・・・細胞個々の反応+細胞間の情報伝達  
⇒内部恒常性維持

情報のやり取り = シグナル伝達  
シグナル分子を介した細胞間の情報伝達  
細胞の細胞内での情報伝達と反応

細胞内での情報伝達  
タンパク質のリン酸化  
Gタンパク質  
二次メッセンジャー  
タンパク質の分解 (・・・ アポトーシス)

増殖因子  
ホルモン

## シグナル伝達の基本タイプ

教科書P173

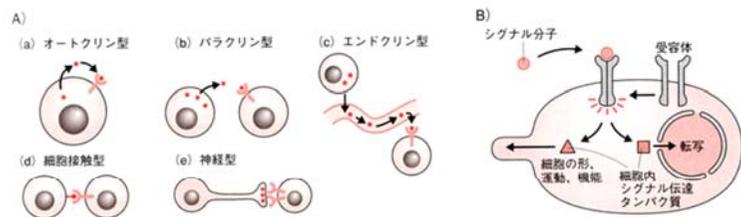


図14-1 シグナル伝達の基本

A) 細胞間のシグナル伝達の形。(a) オートクリン型: 自分で分泌したシグナル分子で自分を活性化する。(b) パラクリン型: まわりの細胞を活性化する。(c) エンドクリン型: シグナル分子が血管などを流れ遠くの細胞を活性化する。(d) 細胞接触型: 細胞同士の膜タンパク質が接触して活性化する。(e) 神経型: 細胞の一部が長く伸びてシナプスを形成する。  
B) 細胞内のシグナル伝達の基本的なしくみ。図中の「P」は受容体などのタンパク質が活性化している状態を示す

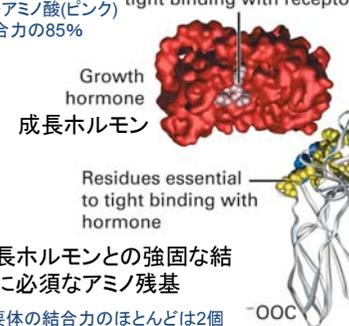
### 細胞内シグナル伝達

- 外部シグナル⇒細胞⇒応答
  - 既存の特異的タンパク質の活性や機能が変化
  - 細胞が作る特異的タンパク質量が変化
- ある受容体は複数のシグナル伝達経路を活性化⇒異なる細胞応答誘起
- 膨大種のリガンドとそれに特異的な受容体が存在するが、細胞内シグナル伝達経路には比較的少数の伝達メカニズムしか存在しない

## 受容体とリガンド(成長ホルモンとその受容体)

教科書P173-174

受容体との強固な結合に必須なアミノ残基  
Residues essential to tight binding with receptor  
8個のアミノ酸(ピンク)が結合力の85%



受容体(receptor=シグナルを受け取る装置)に特異的に結合する物質をリガンド(ligand:シグナル分子)

各受容体はふつう一つのシグナル伝達物質(あるいは一群の類似構造物質)とだけ結合するが、一つのシグナル伝達物質は、複数の受容体と結合し、異なるシグナル伝達経路を活性化する

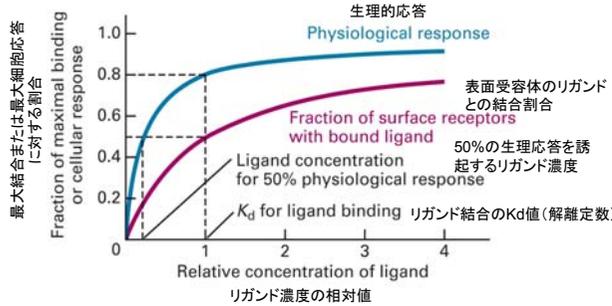
成長ホルモンとの強固な結合に必須なアミノ残基  
需要体の結合力のほとんどは2個のトリプトファン(青)による

疎水性膜貫通型αヘリックスによって膜に係留されている

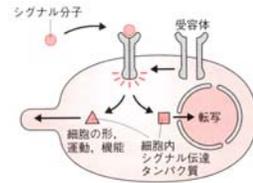
受容体とそのリガンドとの結合は特異性が高い。それはリガンドと受容体タンパク質中の特定アミノ酸間の非共有相互作用によって決まる

# 受容体と細胞の活性化

- 全受容体が活性化されなくても細胞応答は最大になる
- 外部シグナルに対する感受性は細胞表面の受容体数によって決まる(発現している受容体数: 2,000~20,000分子/細胞)



受容体の18%に結合したときに生理的応答は最大値の50%に

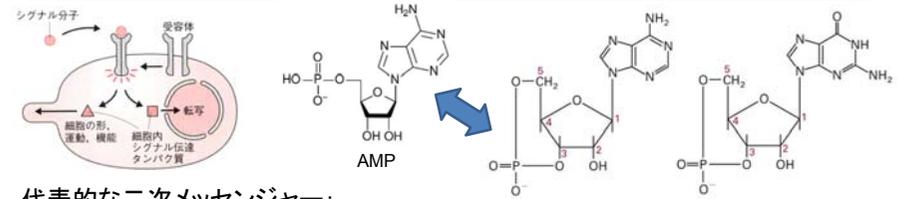


教科書p54-55

酵素反応は $V_{max}$ と $K_m$ で特徴付けられる  
 特定の基質 (Substrate) S (濃度[S]) に対する酵素の触媒作用の反応初速度Vは、  
 $V = V_{max} / (1 + K_m / [S])$  ... Michaelis-Mentenの式  
 $V_{max}$ は最大反応初速度、 $K_m$ は酵素と基質の親和性を示すMichaelis定数で、反応速度が最大速度の半分 ( $V_{max}/2$ ) に到達する基質濃度

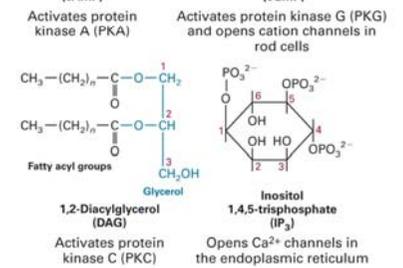
# 二次メッセンジャー (Second messenger)

- 一次メッセンジャー : 細胞間シグナル伝達を媒介するリガンド
- 二次メッセンジャー : 細胞内のシグナル伝達物質



代表的な二次メッセンジャー:

- 3',5'-cyclic AMP (cAMP)
- 3',5'-cyclic GMP (cGMP)
- 1,2-diacylglycerol (DAG)
- Inositol 1,4,5-trisphosphate (IP<sub>3</sub>)
- Ca<sup>2+</sup>
- Phosphoinositide (細胞膜に埋め込まれている)

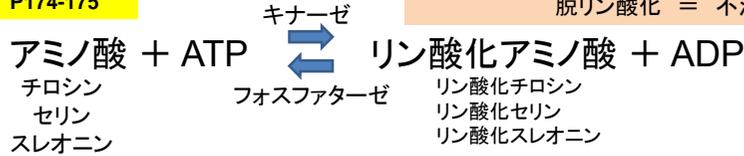


細胞内で一つまたは複数の二次メッセンジャーの濃度が上昇すると、酵素または非酵素タンパク質の活性が急激に大きく変わる

# タンパク質のリン酸化・脱リン酸化

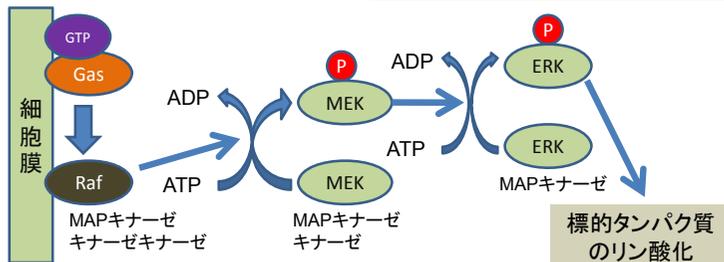
教科書 P174-175

基本的に: リン酸化 = 活性化  
 脱リン酸化 = 不活性化



Protein kinase  
 チロシン残基、セリン残基またはトレオニン残基にリン酸付加  
 Protein phosphatase  
 ヒトには500のキナーゼと100のフォスファターゼ遺伝子存在

## MAPキナーゼカスケード



# MAPKカスケード

教科書 P174-175

哺乳類のMAPKカスケードは少なくとも4つある

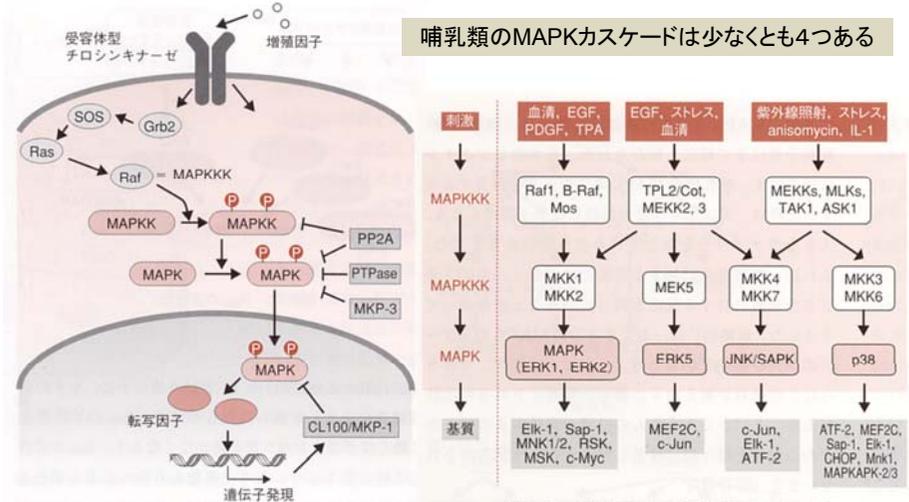
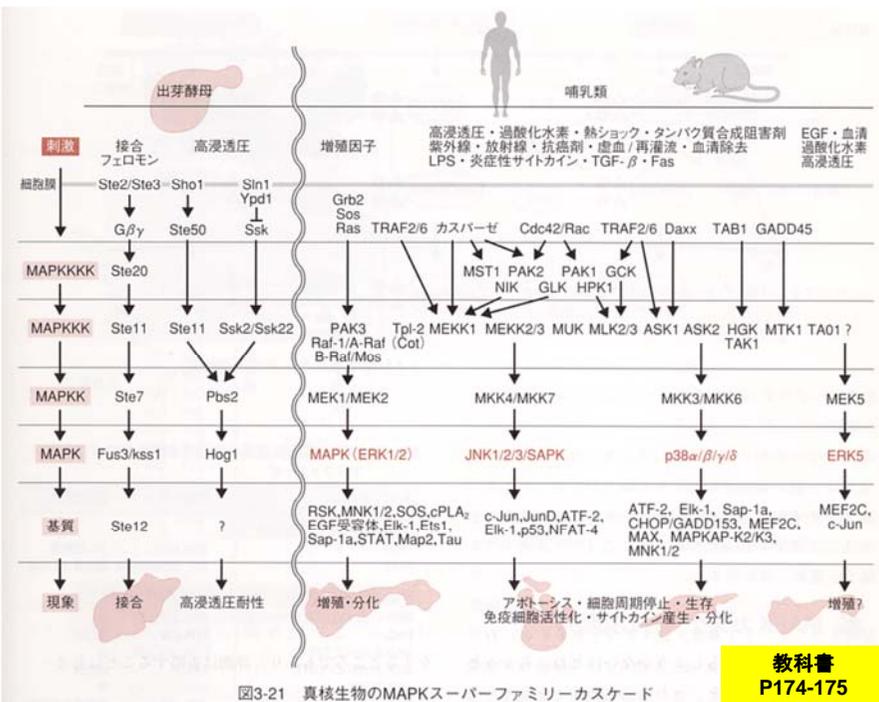


図3-19 古典的MAPキナーゼの活性化経路

図3-20 哺乳類の4つのMAPKカスケード

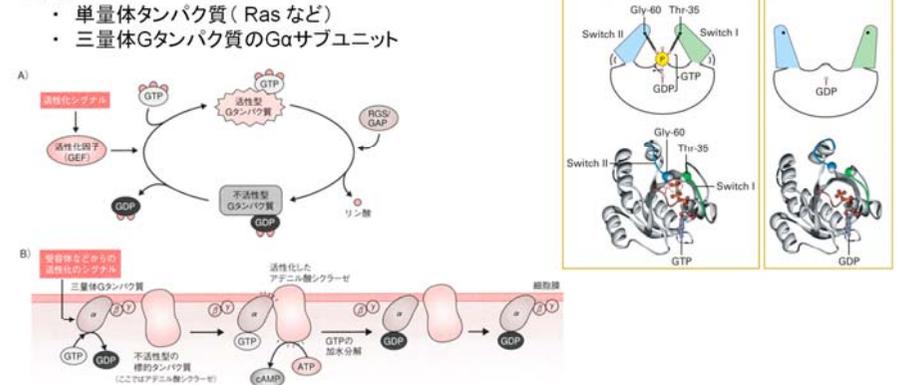


## 共通して存在する細胞内シグナル伝達タンパク質

GDPやGTPが結合し、ある条件下ではGTPがGDPに加水分解する作用のある細胞内タンパク質をまとめて…Gタンパク質 (G Protein)

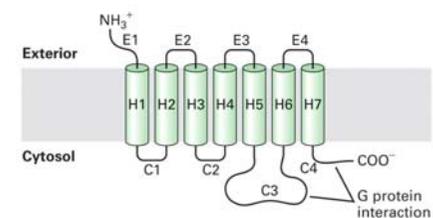
教科書 p175~176

GTPase活性を持つスイッチタンパク質 (2種類: GTPase スーパーファミリー)      GTPと結合したON状態      GDPと結合したOFF状態



## アデニル酸シクラーゼ活性を変化させる Gタンパク質共役型受容体

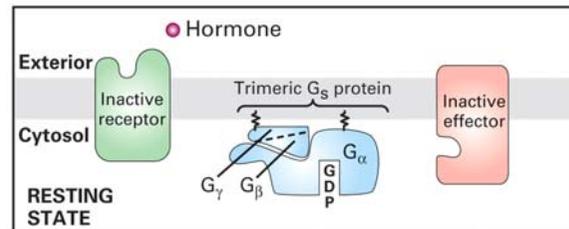
教科書P176



三量体Gタンパク質G<sub>α</sub>とG<sub>βγ</sub>サブユニットは共有結合している脂質により膜に係留  
リガンド結合後、GDPがGTPに置換するとGタンパク質は解離  
解離したG<sub>α</sub>-GTPはエフェクタータンパク質と結合し、活性化  
GTPの加水分解によりシグナル伝達は停止し、Gタンパク質は三量体に戻り、休止状態に

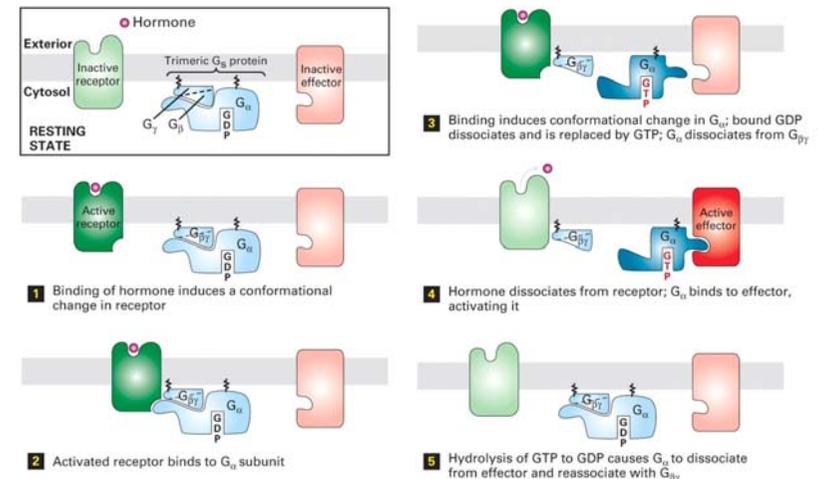
### Gタンパク質共役型受容体の一次構造

すべて膜の中で同じ配置をとっており、7個の膜貫通αヘリックスと4個の細胞外領域および4個の細胞質領域を有する。主に共役タンパク質と相互作用するのはカルボキシル末端のC4とC3ループ(ある受容体ではC2ループも関与)



## アデニル酸シクラーゼ活性を変化させる Gタンパク質共役型受容体

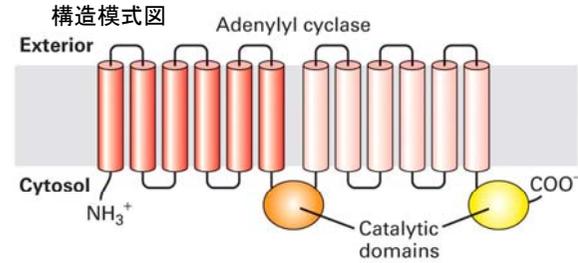
教科書P172



エフェクタータンパク質が…アデニル酸シクラーゼ (cAMPの合成を触媒)  
cAMPの濃度が上昇 ⇒ プロテインキナーゼA (cAMP依存性プロテインキナーゼ) 活性化

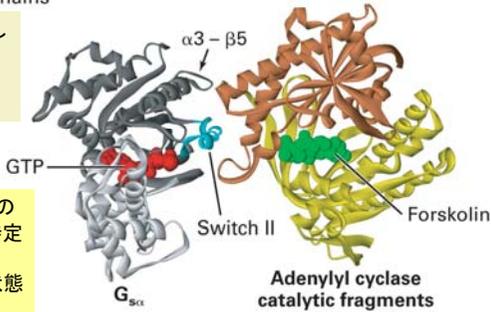
# アデニル酸シクラーゼ

教科書P177



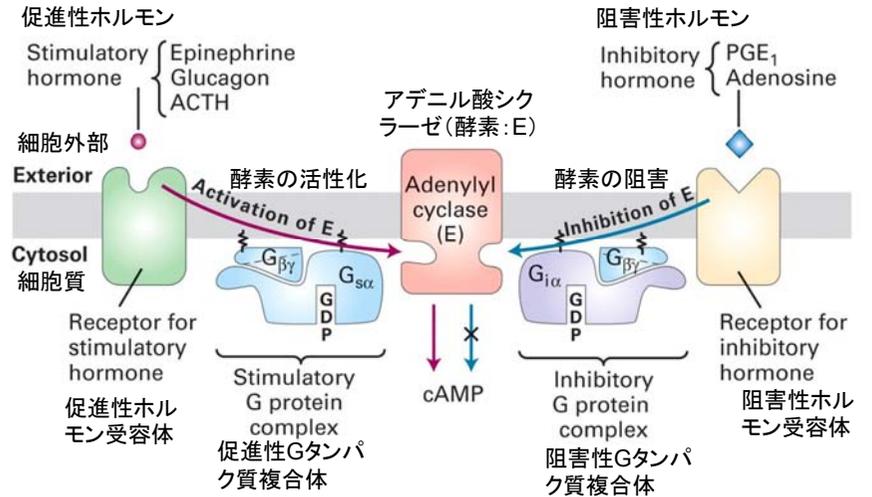
下図: アデニル酸シクラーゼの触媒部位を含む2つのフラグメントとG<sub>sα</sub>-GTP複合体の立体構造

膜結合酵素で、細胞膜の内側に2つの類似した触媒ドメインと膜に埋め込まれた2つのドメインを有している。膜に埋め込まれたドメインには6個のαヘリックスを含む



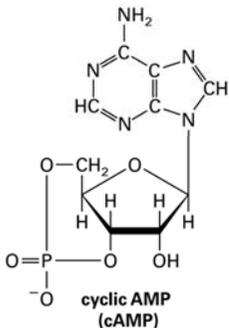
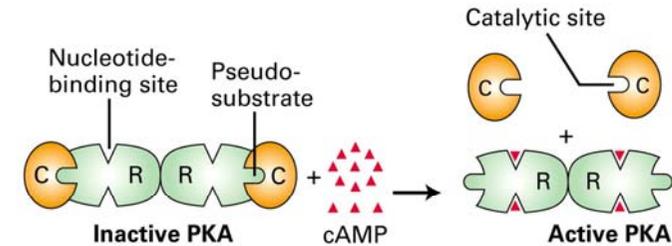
Gsα-GTPのα3-β5ループとスイッチⅡ領域のヘリックスが同時にアデニル酸シクラーゼ特定領域と相互作用。フォルスコリンが2つの触媒断片を活性化状態の構造になるよう繋いでいる。

# アデニル酸シクラーゼは受容体ーリガンド複合体によって活性化されたり阻害されたりする



# プロテインキナーゼA (Protein kinase A: PKA)

教科書P177



cAMP濃度が低いとプロテインキナーゼAは不活性な四量体として存在。cAMPが調節サブユニット(R)に結合すると構造変化し、活性型単量体触媒サブユニット(C)が解離

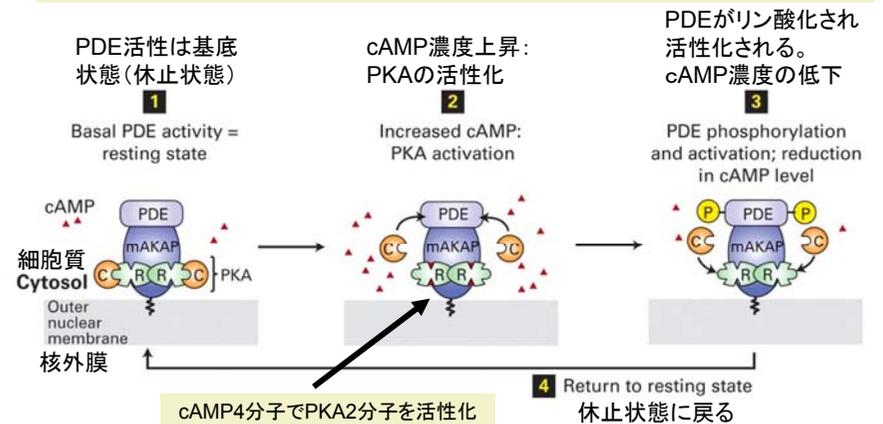
cAMPはアデノシンーリン酸からできたもの。この細胞内シグナル分子は様々な細胞外シグナルに反応して濃度が上昇し、多くのタンパク質の活性を調節

# PKAの活性化と休止

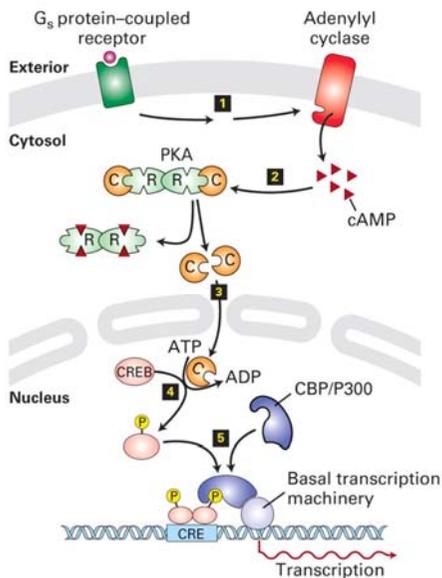
教科書P177

Aキナーゼ結合タンパク質mAKAPはPKAとcAMPホスホジエステラーゼ(PDE)の両方を核膜に係留し、両者間にネガティブフィードバックループをつくり、局所的cAMP濃度を細かく調整している。

係留タンパク質によりPKAが細胞の特定部位に局在し、cAMPの効果を経細胞内の特定部位にだけ誘起させることが可能



# PKAを介した遺伝子発現の促進



哺乳動物細胞では細胞質cAMP濃度の上昇が多くの遺伝子の発現を刺激する。そのような遺伝子はすべてcAMP応答要素(cAMP-response element, CRE)とよばれるDNA塩基配列を上流に持つ。

受容体が刺激されるとアデニル酸シクラーゼが活性化され(1)、PKAが活性化される(2)。

PKA触媒サブユニットが核に移行し(3)、転写因子CREBタンパク質(cAMP応答要素結合タンパク質)をリン酸化して活性化(4)。

リン酸化されたCREBはコアクチベーターCBP/P300と結合し(5)、調節要素CRE(cAMP応答要素)によって支配されている標的遺伝子の発現を促す。

# 二次メッセンジャーとしてのCa<sup>2+</sup>イオン

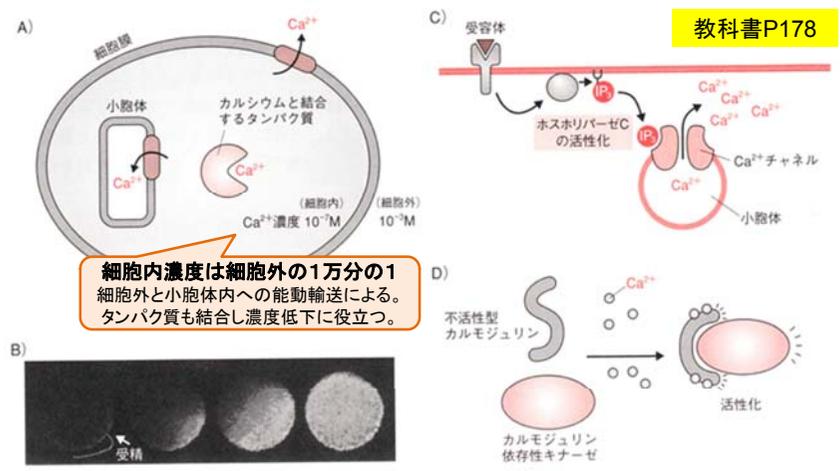


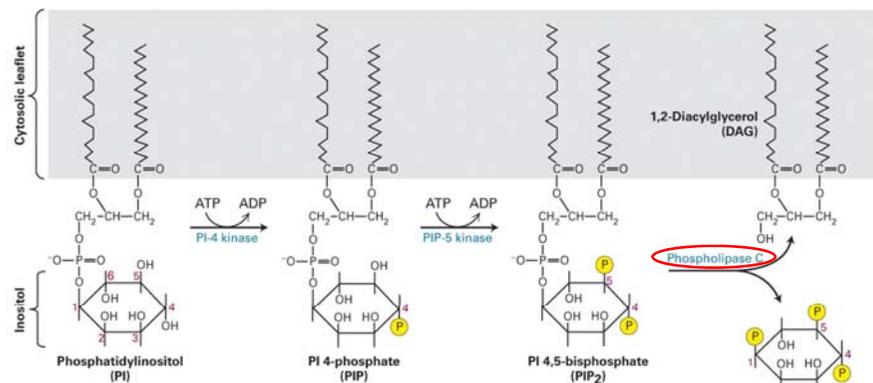
図14-6 Ca<sup>2+</sup>によるシグナル伝達  
 A) Ca<sup>2+</sup>の細胞質内濃度を低く抑える主要なメカニズム。B) Ca<sup>2+</sup>の細胞内での上昇。Ca<sup>2+</sup>感受性の蛍光色素を細胞に加えておくことにより、受精の瞬間に起こるCa<sup>2+</sup>の波を示す。C) 細胞内のCa<sup>2+</sup>濃度は低いが小胞体はやや高いため、刺激が加わると小胞体のCa<sup>2+</sup>チャネルが開き、細胞質へ多量のCa<sup>2+</sup>が放出される。D) Ca<sup>2+</sup>によるカルモジュリンの活性化

教科書P178

細胞内濃度は細胞外の1万分の1  
細胞外と小胞体内への能動輸送による。  
タンパク質も結合し濃度低下に役立つ。

# ホスホリパーゼCを活性化する Gタンパク質共役型受容体

教科書P178  
コラム

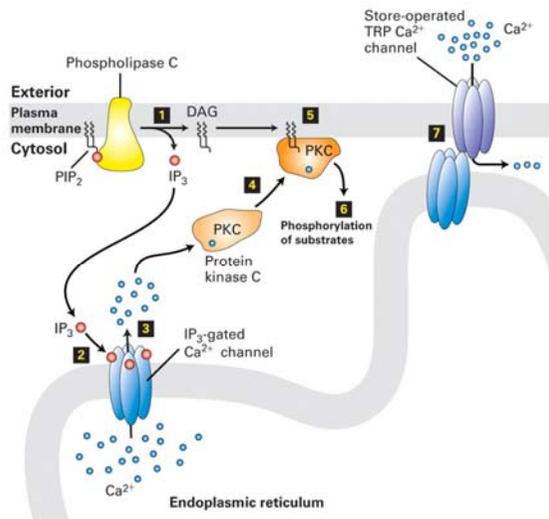


DAGとIP<sub>3</sub>は膜の結合しているホスファチジルイノシトール(PI)から合成される

膜に結合したPKキナーゼがイノシトール環の特定ヒドロキシ基にリン酸を結合させ、ホスホイノシチドのPIPとPIP<sub>2</sub>とする。ホスホリパーゼC(PLC)により、PIP<sub>2</sub>が切断されるとDAG(1,2-ジアシルグリセロール)とIP<sub>3</sub>(イノシトール1,4,5-三リン酸)ができる。

# イノシトール1,4,5-三リン酸は 小胞体からのCa<sup>2+</sup>の放出を誘起する

教科書P178



Gタンパク質共役型受容体へのリガンド結合が引き金となりホスホリパーゼCが活性化され、フォスファチジルイノシトール4,5ニリン酸(PIP<sub>2</sub>)を切断してイノシトール三リン酸(IP<sub>3</sub>)とジアシルグリセロール(DAG)にする(1)。

IP<sub>3</sub>は小胞体膜上のCa<sup>2+</sup>チャネルと相互作用して開口させ、Ca<sup>2+</sup>を細胞質に放出させる(2、3)。

細胞質Ca<sup>2+</sup>濃度上昇によりプロテインキナーゼCが細胞膜に結合し、DAGにより活性化される(4、5)。

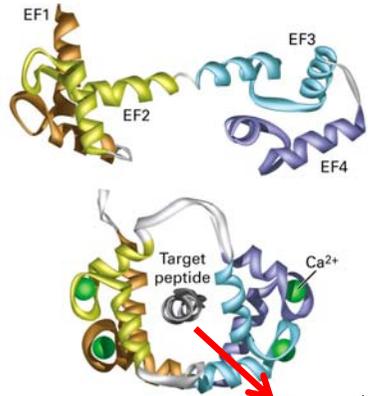
活性化されたキナーゼは様々な細胞内酵素や受容体をリン酸化して活性を変える(6)。

小胞体内に貯蔵されているCa<sup>2+</sup>がなくなるとIP<sub>3</sub>依存性Ca<sup>2+</sup>チャネルが細胞膜上の貯蔵依存性TRPCa<sup>2+</sup>チャネルに結合し、開口させ、細胞外のCa<sup>2+</sup>を流入させる(7)。

# カルモジュリン (Calmodulin)

教科書P178

細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の上昇は、カルシウム結合タンパク質、特にヘリックス - ループ - ヘリックスモチーフをもつEFハンドファミリータンパク質が感知する



カルモジュリン依存性キナーゼの活性化

カルモジュリンは典型的なEFハンドタンパク質であり、すべての真核細胞の細胞質に単量体または多量体として広く存在するタンパク質。

ダンベル形をしており、約10<sup>-7</sup>Mの解離定数を有する4つのCa<sup>2+</sup>結合部位がEFハンドの中に存在。

細胞質基質のCa<sup>2+</sup>濃度が5x10<sup>-7</sup>M以上になると、カルモジュリンにCa<sup>2+</sup>が結合して構造変化する。

その結果、Ca<sup>2+</sup>-カルモジュリンは、様々な標的タンパク質表面のαヘリックスを覆い、結合することでその活性を変化(活性化または不活性化)させる。

カルモジュリンやそれに類したEFハンドタンパク質はスイッチタンパク質(Switch protein)として、Ca<sup>2+</sup>と一緒に他のタンパク質の活性調節に関わる。

# タンパク質の分解によるシグナル伝達

教科書P179

cAMPやCa<sup>2+</sup>による細胞内シグナル伝達  
...可逆的



タンパク質自体の切断や分解によるシグナル伝達  
...不可逆

分化やアポトーシスなどでのカスパーゼ等によるシグナル伝達

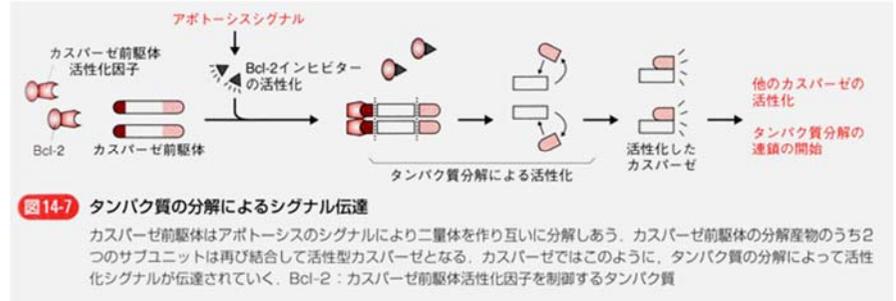


図14-7 タンパク質の分解によるシグナル伝達

カスパーゼ前駆体はアポトーシスのシグナルにより二量体を作り互いに分解しあう。カスパーゼ前駆体の分解産物のうち2つのサブユニットは再び結合して活性型カスパーゼとなる。カスパーゼではこのように、タンパク質の分解によって活性化シグナルが伝達されていく。Bcl-2: カスパーゼ前駆体活性化因子を制御するタンパク質

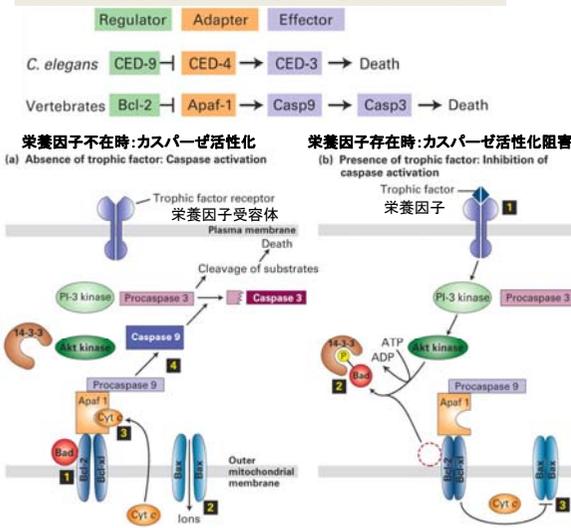
アポトーシス(Apoptosis)...

発生途上で死ぬよう運命づけられている細胞死、プログラム死

# アポトーシス(プログラム死)

教科書P180

線虫と脊椎動物で進化的に保存されているアポトーシス経路



(左) 栄養因子不在化で親アポトーシスタンパク質のBadがミトコンドリア膜に挿入されている抗アポトーシスタンパク質のBcl-2/Bcl-x1に結合(1)。

Badの結合により、抗アポトーシスタンパク質の膜結合性親アポトーシスタンパク質Baxへの結合を阻害し、Baxはイオンの流入を誘起するホモオリゴマーのチャネル形成(2)。

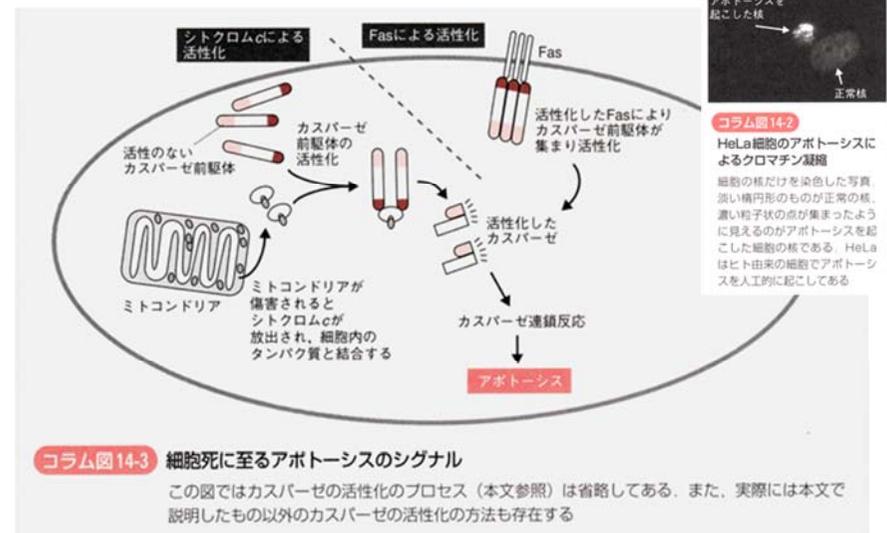
不明の機構を介してシトクロムcの細胞質への放出を誘起し、シトクロムcは細胞質でアダプタータンパク質Apaf-1に結合し(3)、細胞死をもたらすカスパーゼカスケードを促進(4)。

(右) いくつかの細胞では、NGFなどの栄養因子の結合がPI3キナーゼ活性を高め、下流にあるプロテインキナーゼB(Akt)を活性化し、それがBadをリン酸化し(1)、14-3-3タンパク質と複合体形成(2)。

Badを細胞質に解離し、抗アポトーシスタンパク質のBcl-2/Bcl-x1はBaxの活性を抑制でき、シトクロムcの放出とカスパーゼカスケードの活性化が妨げられる。

# アポトーシスのシグナル伝達

教科書P180



コラム図14-3 細胞死に至るアポトーシスのシグナル

この図ではカスパーゼの活性化のプロセス(本文参照)は省略してある。また、実際には本文中で説明したものの以外のカスパーゼの活性化の方法も存在する



コラム図14-2

HeLa細胞のアポトーシスによるクロマチン凝縮  
細胞の核だけを染色した写真。強い球形のもののが正常の核、濃い粒子状のものがアポトーシスを起こした細胞の核である。HeLaはヒト由来の細胞でアポトーシスを人工的に起こしてある

# 酵素型受容体を介した細胞内シグナル伝達

教科書P184

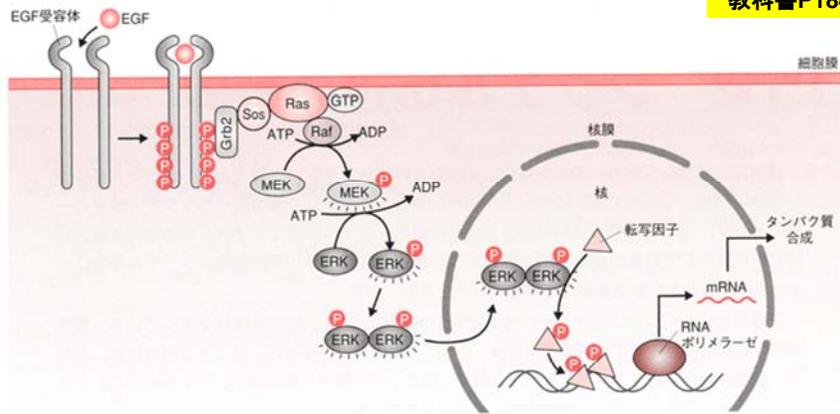
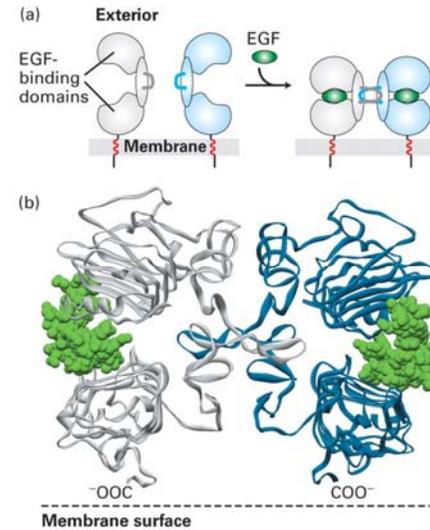


図15-1 酵素型受容体：EGF受容体によるシグナル伝達経路

シグナル分子が結合したEGF受容体は二量体となり活性化する。それぞれがチロシンキナーゼとして互いにリン酸化しあう。受容体の細胞質側がリン酸化されるとアダプタータンパク質であるGrb2が結合してSos (GEF (14章参照) の一種) を介してRasを活性化させる。活性化したRasはセリン/スレオニンキナーゼRafを活性化し、MAPキナーゼカスケードの活性化を行う。活性化したMAPキナーゼ (ERK) は転写因子を活性化し、タンパク質合成を促す

# 受容体型チロシンキナーゼ受容体 上皮増殖因子(EGF)受容体の二量体化

教科書P183-



単量体の受容体にEGF分子1個の結合が二つのEGF結合ドメインの間に位置するループの構造変化を誘起

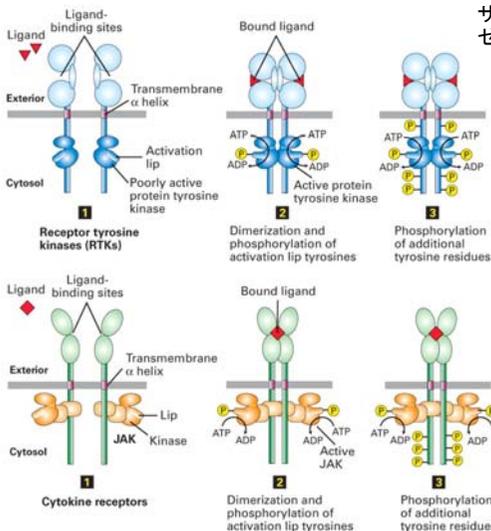
主に二つの“活性化”ループ部分の相互作用を通じて膜面でリガンドを結合した二つの同等の単量体受容体の二量体化が起こる

左図：EGFのホモログTGFαを結合した二量体EGF受容体の細胞外ドメインの構造  
EGF受容体細胞外ドメイン(灰色・青色)、TGFα(緑色)

二つの受容体の“活性化”ループが相互作用

# 受容体型チロシンキナーゼ(RTK)とサイトカイン受容体の一般構造とリガンド誘導性活性化

教科書P184



サイトカイン受容体と受容体型チロシンキナーゼのシグナル伝達には多くの共通の特長

RTKの細胞質ドメインにはタンパク質チロシンキナーゼの触媒部位が含まれ、サイトカイン受容体の細胞質ドメインは別のJAKキナーゼに結合(1)

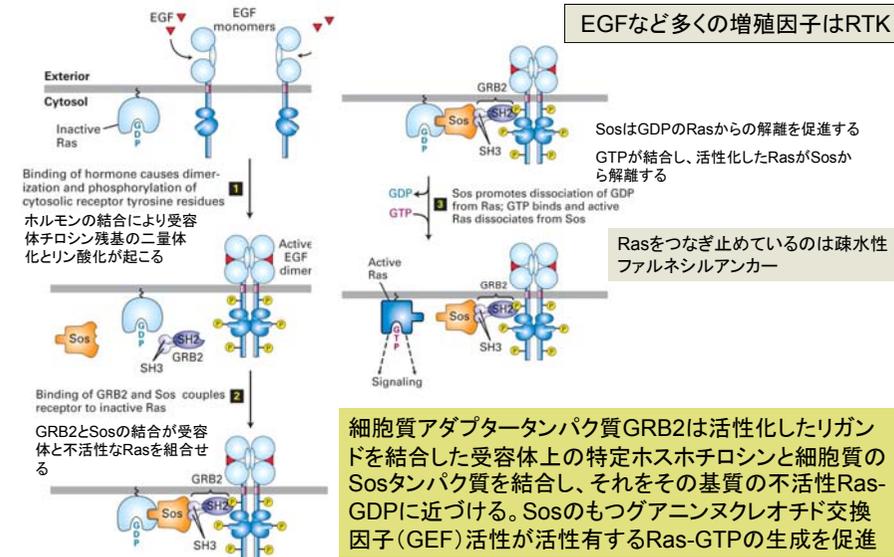
リガンド結合が引き金になり、立体構造の変化が機能的な二量体受容体形成を促進し膜内在性または結合性キナーゼ束ねると活性化リップ中のチロシン残基をリン酸化(2)

リップがキナーゼの触媒部位から離脱し、ATPまたはタンパク質基質が結合できるようになる。活性化されたキナーゼは受容体の細胞質ドメイン中の他のチロシン残基をリン酸化(3)

結果できたホスホチロシンは様々なシグナル伝達タンパク質をつなぎとめる場所として機能

# 受容体型チロシンキナーゼ(RTK)へのリガンド結合に続くRasの活性化

教科書P184



EGFなど多くの増殖因子はRTK

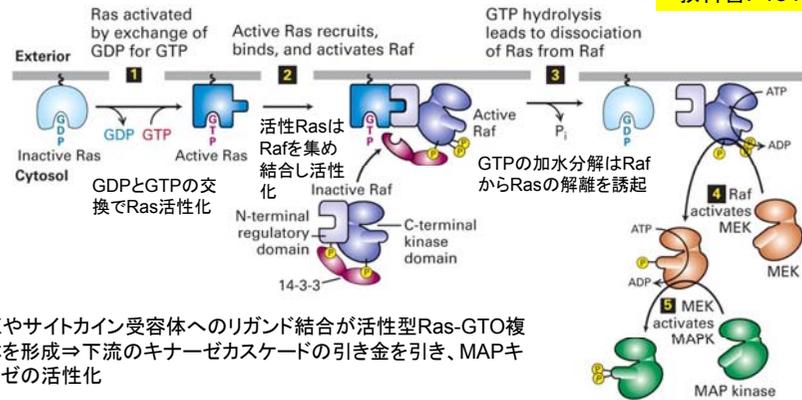
SosはGDPのRasからの解離を促進する  
GTPが結合し、活性化したRasがSosから解離する

Rasをつなぎ止めているのは疎水性ファルネシルアンカー

細胞質アダプタータンパク質GRB2は活性化したりガンドを結合した受容体上の特定ホスホチロシンと細胞質のSosタンパク質を結合し、それをその基質の不活性Ras-GDPに近づける。SosのもつGuanine nucleotide exchange factor (GEF) 活性が活性化有するRas-GTPの生成を促進

# 活性化Rasタンパク質からMAPキナーゼへのキナーゼカスケード

教科書P184



RTKやサイトカイン受容体へのリガンド結合が活性型Ras-GTP複合体を形成⇒下流のキナーゼカスケードの引き金を引き、MAPキナーゼの活性化

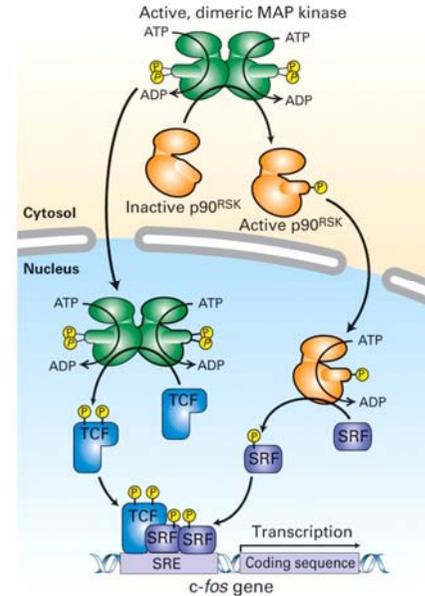
未刺激細胞での14-3-3タンパク質のRafへの結合が不活性な立体構造を安定化⇒RafのN末端調節ドメインがRas-GTPと相互作用すると14-3-3タンパク質をRafに結合させているセリンの一つが脱リン酸化され、Rafキナーゼの活性化誘起

他の多くのプロテインキナーゼとは対照的に、Rafの活性化は活性化リッブのリン酸化に依存していない

Dimeric form of active MAP kinase translocates to nucleus; activates many transcription factors

二量体の活性MAPキナーゼは核内に転位し多くの転写因子を活性化

# 活性化MAPキナーゼによる遺伝子の転写誘導



細胞質でMAPキナーゼが別のキナーゼ p90<sup>RSK</sup>をリン酸化し活性化すると、それが核内に移行しSRF(血清応答因子: serum response factor) 転写因子をリン酸化

MAPキナーゼは核内に移行後、転写因子TCF(三者複合体因子: ternary complex factor)を直接リン酸化

それらのリン酸化は相伴ってプロモーターにSRE(血清応答要素: serum response element) 配列をもつ遺伝子(例えばc-fos)の転写を促進

# Gタンパク質共役型受容体を介したシグナル伝達

教科書P185

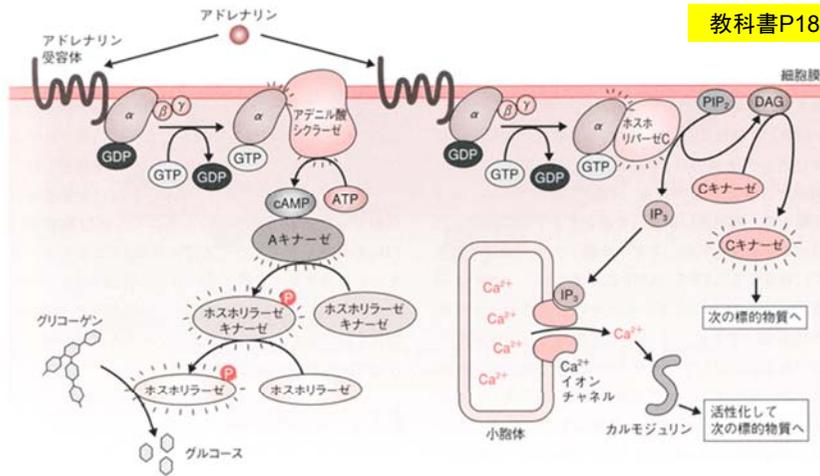


図15-2 Gタンパク質共役型受容体: アドレナリン受容体によるシグナル伝達経路

アドレナリン受容体とそれと共役するGタンパク質にはいくつかの種類があり、その違いが下流のシグナル伝達経路を分けている(図では違いは省略されている)。アドレナリン受容体から始まる主要なシグナル伝達経路の1つはcAMPの産生を伴うものである(図左側)、もう1つはイノシトール三リン酸とCa<sup>2+</sup>を利用する経路である(図右側)

# チャンネル型受容体を介したシグナル伝達

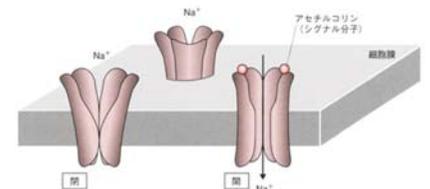
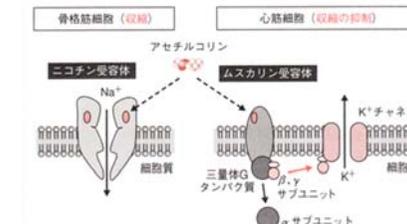


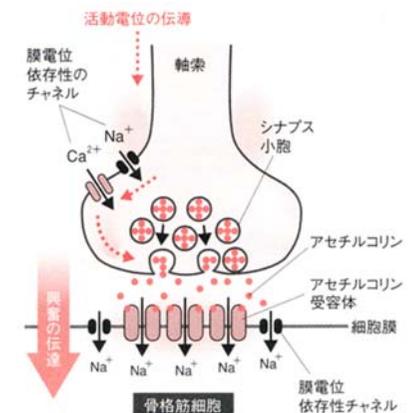
図15-3 アセチルコリン受容体(ニコチン受容体)

チャンネルは通常閉じているが(左)、アセチルコリンが2カ所の結合部位に結合するとチャンネルが開いてNa<sup>+</sup>が通過できるように立体構造が変化する(右)



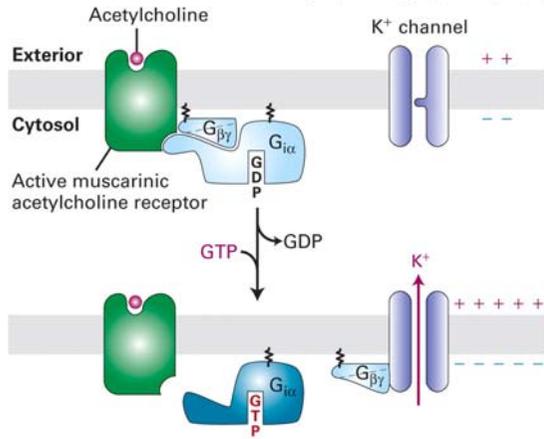
コラム図17-5 2種類のアセチルコリンの受容体

神経伝達物質のアセチルコリンの作用は、骨格筋細胞と心筋細胞では逆の作用がみられる。それは、アセチルコリンの受容体とアセチルコリンの作用を受けるイオンチャンネルの種類が異なるからである



教科書 P187、216-217

# イオンチャネルを調節する Gタンパク質共役型受容体



アセチルコリンが結合するとG<sub>α</sub>サブユニットが活性化されG<sub>βγ</sub>サブユニットと解離する。G<sub>βγ</sub>サブユニットがK<sup>+</sup>チャネルと結合し、開口させる。

K<sup>+</sup>の透過性が増すので細胞膜は過分極し、心筋の収縮頻度が低下する。

G<sub>α</sub>サブユニットに結合していたGTPが加水分解されてGDPとなり、G<sub>α</sub>・GDPがG<sub>βγ</sub>と再結合してチャネルの活性化は終了する。

心筋細胞に存在するムスカリン性アセチルコリン受容体の動作モデル

# 転写因子型受容体を介したシグナル伝達

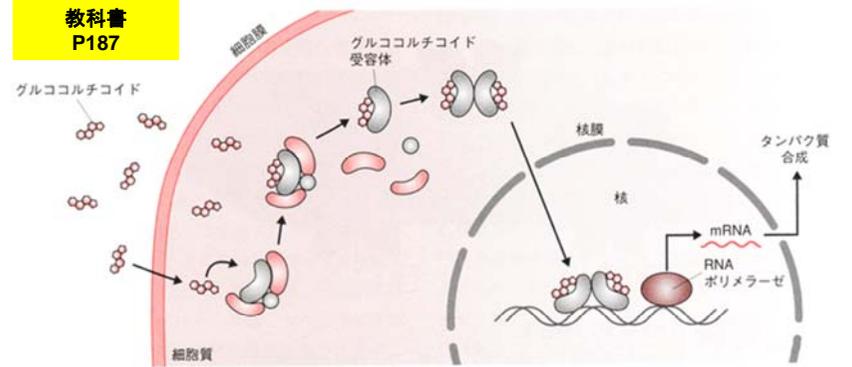
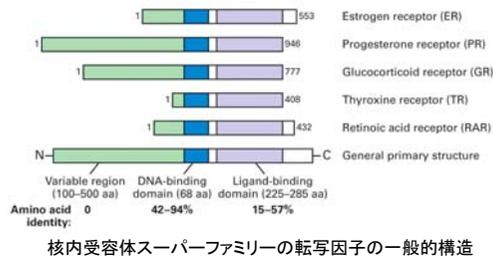
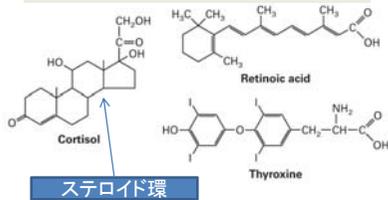


図15-4 転写因子型受容体：グルココルチコイド受容体によるシグナル伝達経路  
グルココルチコイド受容体は細胞質中では他のタンパク質と複合体を形成して不活性の状態になっている。グルココルチコイドが結合すると活性型の二量体となり、核内に移行し転写を促進する

# 核内受容体へのホルモンの結合

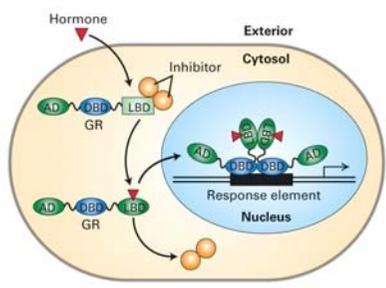
教科書P187-

核内受容体に結合するホルモンの例：  
脂溶性ホルモン



ホルモンの結合が核内受容体の活性を制御するメカニズムは、核内受容体がヘテロ二量体かホモ二量体かで異なる。ヘテロ二量体性核内受容体(共通核内受容体単量体(RXR)-ビタミンD3応答要素(VDR)、RXR-TR、RXR-RAR)はもっぱら核内に存在。

ホモ二量体(ステロイドホルモン)の場合(右図)、ホルモンがない状態では受容体はそのリガンド結合ドメイン(LBD)と阻害タンパク質間の相互作用により細胞質に保たれている。ホルモンが存在すると、細胞膜を通して拡散し、受容体のリガンド結合ドメインに結合してリガンド結合ドメインの立体構造を変え、受容体を阻害タンパク質から解離させる。リガンドを結合した受容体は核内に移行し、DNA結合ドメイン(DBD)が応答要素に結合して、リガンド結合ドメインとN末端の付加的な活性化ドメイン(AD)が標的遺伝子の転写を促進させる。



# 細胞表面受容体の下流でシグナル増幅 (Signal amplification)が行われる

Gsタンパク質共役型受容体と結合した1分子のアドレナリンが多くのcAMP合成を誘起する。4分子のcAMPが2分子のプロテインキナーゼA(PKA)を活性化する。活性化されたPKAはリン酸化によって複数の酵素を活性化する。このようなカスケードでは、段階の数が増えれば増えるほどシグナル増幅は大きくなる。

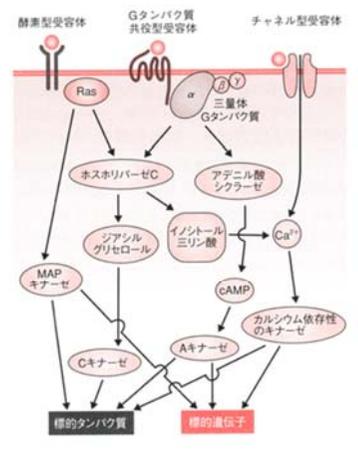
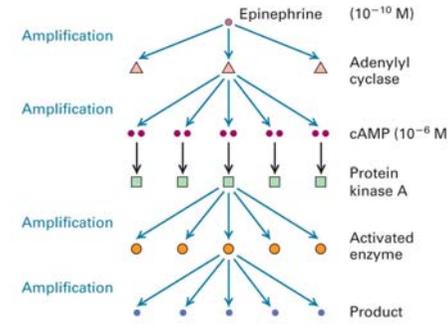


図15-5 細胞内シグナル伝達経路のクロストーク  
この図では、標的タンパク質や遺伝子が4つのキナーゼの調節を受けている。実際の細胞ではそれぞれのシグナル伝達経路が互いに影響しあっている

# シグナル伝達停止機構

- 外部シグナル伝達物質の濃度低下 ⇒ 細胞内二次メッセンジャーの分解 ⇒ シグナル伝達の停止
- シグナル伝達物質の不活性化 ⇒ シグナル伝達の停止
- 高濃度のシグナル伝達物質への暴露やシグナル伝達物質への長時間暴露 ⇒ 脱感作

## 脱感作(desensitization)

エンドサイトーシスによる表面受容体数の削減

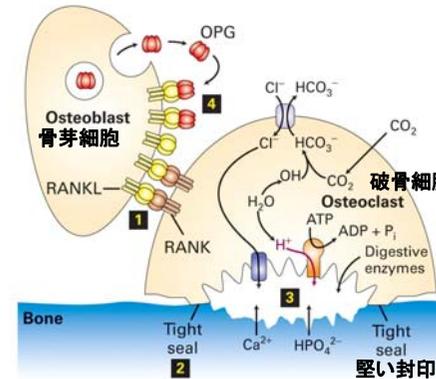
シグナル伝達物質への感受性の低下

受容体修飾によるリガンドとの結合能低下や結合複合体による細胞応答能の低下

# 受容体シグナル伝達に対する負の調節

受容体-ホルモン複合体のエンドサイトーシス、およびリソソームによるそれらの分解は、細胞表面の受容体型チロシキナーゼとサイトカイン受容体の数を減らす。

… 多くのペプチドホルモンに対する細胞の感受性低下させる主要方法



## 骨の再吸収とその調節

骨芽細胞上の三量体RANKLが破骨細胞上の受容体RANKに結合(1)。RANKL/RANKシグナル伝達は、破骨細胞の骨への強い接着と封印形成(2)、破骨細胞からのHClとプロテアーゼの骨溶解混合液の分泌を促進(3)。骨芽細胞がオステオプロテゲリン(OPG)を分泌し、RANKLに結合すると、RANKLの破骨細胞上のRANKへの結合を阻止し、骨の再吸収を抑制(4)。

エストロゲン…OPG分泌誘導⇒骨の再吸収阻害  
閉経 エストロゲン低下 ⇒ 閉経性骨粗鬆症

# 復習問題

- ホスファチジルイノシトール4,5-ビスリン酸PIP<sub>2</sub>は活性化されたホスホリパーゼCによって切断されると、イノシトール1,4,5-トリスリン酸(IP<sub>3</sub>)とジアシルグリセロール(DAG)という2つの二次メッセンジャーになる。小胞体からCa<sup>2+</sup>放出におけるIP<sub>3</sub>の役割について述べよ。細胞はどのようにして小胞体のCa<sup>2+</sup>貯蔵量を維持するのか。DAGの主要な役割は何か。
- Gタンパク質共役型受容体にリガンドが結合すると遺伝子の転写が活性化されることもある。二次メッセンジャーのcAMPが遺伝子の転写を活性化するしくみについて述べよ。
- 分化やアポトーシスなどでのカスパーゼ等によるシグナル伝達の特徴を述べよ。
- ステロイドホルモンが標的遺伝子の転写を促進する機構を説明せよ。