

第4章 細胞が反応するしくみ

1. ホスファチジルイノシトール 4,5-ビスリン酸 PIP_2 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_3) 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^{2+} 放出における IP_3 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^{2+} 貯蔵量を維持するのか。DAG の主要な役割は何か。

IP_3 は小胞体膜上の Ca^{2+} チャンネルと相互作用して開口させ、 Ca^{2+} を細胞質に放出させる。小胞体内に貯蔵されている Ca^{2+} がなくなると IP_3 依存性 Ca^{2+} チャンネルが細胞膜上の貯蔵依存性 TRPCa^{2+} チャンネルに結合し、開口させ、細胞外の Ca^{2+} を流入させる。DAG は、細胞質 Ca^{2+} 濃度上昇により細胞膜に結合したプロテインキナーゼ C を活性化する。

2. 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。

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、cAMP の産生が活発になり、PKA が活性化される。すると、PKA 触媒サブユニットが核に移行し、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する。リン酸化された CREB はコアクチベーター CBP/P300 と結合し、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。

3. 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。

このシグナル伝達の特徴は、タンパク質自体の分解によるところ、および不可逆的な反応であるところに特徴がある。栄養因子不在化では、親アポトーシスタンパク質 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 に結合することで、Bcl-2/Bcl-x1 の膜結合性親アポトーシスタンパク質 Bax への結合を阻害する。Bax はイオンの流入を誘起するチャンネルを形成し、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する。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、細胞死をもたらすカスパーゼカスケードを促進させ、カスパーゼ3前駆体の分解による活性型カスパーゼ3の形成がアポトーシスを誘起する。NGF などの栄養因子が結合していると、Bad をリン酸化するので、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。その他、Fas の活性化によるカスパーゼ前駆体の分解によるシグナル伝達も知られている。

4. 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。

核内受容体がホモ二量体であるステロイドホルモンの場合、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、細胞膜を通過して拡散し、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。

HP上で公開していた復習問題に関する回答は、以下の通り(配布したプリントではなく、HPを参照して復習問題を回答した人は参考にして下さい)。

5. ホスファチジルイノシトール 4,5-ビスリン酸 PIP_2 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_3) 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^{2+} 放出における IP_3 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^{2+} 貯蔵量を維持するのか。DAG の主要な役割は何か。

IP_3 は小胞体膜上の Ca^{2+} チャンネルと相互作用して開口させ、 Ca^{2+} を細胞質に放出させる。小胞体内に貯蔵されている Ca^{2+} がなくなると IP_3 依存性 Ca^{2+} チャンネルが細胞膜上の貯蔵依存性 TRPCa²⁺ チャンネルに結合し、開口させ、細胞外の Ca^{2+} を流入させる。DAG は、細胞質 Ca^{2+} 濃度上昇により細胞膜に結合したプロテインキナーゼ C を活性化する。

6. 一酸化窒素 NO はどのような機構を通して平滑筋細胞を弛緩させるのか。

アセチルコリンが内皮細胞上のアセチルコリン受容体に結合することでホスホリパーゼ C が活性化され、 Ca^{2+} /カルモジュリンを介して NO シンターゼを刺激することでアルギニンから NO が産生される。それらは平滑筋細胞にある NO 受容体に結合し、GTP から cGMP の産生を促進することでプロテインキナーゼ G が活性化され、平滑筋細胞の弛緩が引き起こされる。

7. 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。

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、cAMP の産生が活発になり、PKA が活性化される。すると、PKA 触媒サブユニットが核に移行し、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する。リン酸化された CREB はコアクチベーター-CBP/P300 と結合し、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。

8. TGF β の細胞表面受容体への結合で生じたシグナルは、標的遺伝子の発現の起こる核にどのように伝えられるか。

TGF β は III 型受容体に結合し、それが TGF β を II 型受容体に渡すか、直接 TGF β が II 型受容体に結合する。リガンド結合した II 型受容体は TGF β を結合しない I 型受容体を膜近傍に集めリン酸化しキナーゼ活性を阻害から開放 (活性化)。Smad3 (R-Smad) をリン酸化し立体構造を変化させ核局在化シグナル (NLS) を露出させる。リン酸化された 2 分子の Smad3 がリン酸化されていない Smad4 (co-Smad) とインポーチン β (Imp- β) と相互作用し複合体を形成。核内に転移後 Ran-GTP が Imp- β の解離を誘起。核内転写因子 (例: TFE3) が Smad3/Smad4 複合体に結合し標的遺伝子の調節配列に協同的に結合する活性化複合体を形成。