

G 蛋白結合型受容体を經由する信号伝達

Signal transduction via G-protein-linked receptor

岡田祐美, 會川義寛

Yumi OKADA, Yoshihiro AIKAWA

(お茶の水女子大学ライフサイエンス)

1. はじめに

生体は細胞間の信号伝達機構により身体全体としての統合を行なつてゐる。各細胞は信号を受け取ることにより、細胞電位の変化や、代謝の変更、細胞の分化・分裂などの様々な応答を起こす。細胞間信号を傳へる信号分子は、標的細胞表面にある特異的受容体に結合し識別されて、細胞内の応答を生ずる。

細胞表面受容体には、細胞膜（速い）に働くイオンチャネル型と、細胞質（普通）に働く代謝型（G 蛋白結合型 G-protein-linked receptor）、細胞核（遅い）に働く分化増殖型の3種類ある。

このほかに細胞内に直接入つて行く信号分子もある。ステロイド steroid やレチノイド retinoid, チロイド thyroid などである。これらは細胞内受容体である遺伝子調節蛋白に直接結合する。

G 蛋白結合型受容体にはイノシトール性のものと環状ヌクレオチド性のものがあるが、本稿では環状ヌクレオチド性の中の cAMP を介する信号伝達について解説する。

2. G 蛋白結合型受容体

G 蛋白結合型受容体は細胞表面受容体の最大のファミリーで、哺乳類ではすでに100 種以上も同定されてゐる。結合する信号分子は化学的にも機能的にも多様だが G 蛋白結合型受容体はすべて細胞膜7回貫通型のポリペプチドである。これはチャネル型が4回膜貫通型、分化増殖型が1回膜貫通型であるのと異なる特色となつてゐる。

3. G 蛋白

細胞表面受容体（G 蛋白結合型受容体）は細胞膜を貫通してゐるが、その細胞膜内側部に G 蛋白が結合してゐる。

一般に蛋白質を活性化するにはこれを ATP または GTP で磷酸化する。ATP で活性化する場合は ATP の磷酸基のみが蛋白質の Ser・Thr か Tyr に結合して（磷酸化）これを活性化する。GTP で活性化する場合は GTP そのものが蛋白に結合してこれを活性化する。この後者の活性化を行なふ蛋白質を G 蛋白といふ。

G 蛋白は α , β , γ の3つのサブユニットよりなる3量体であるが、GTP はこのうちの α サブユニットに結合する。不活性化状態では α サブユニットに GDP が結合してゐるが（これを α で表はす）、これを活性化するとき、この GDP が GTP と置換する。この活性化状態の α を α^* で表はす。したがつて GDP を GTP で磷酸化して GTP にする譯ではない (Fig. 1)。

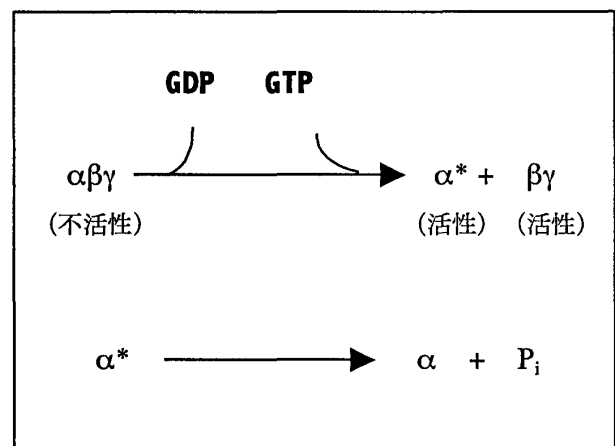


Fig. 1 Activation of G-protein

不活性化状態の G 蛋白は $\alpha\beta\gamma$ の状態で細胞膜裏面（細胞質側面）上に遊離してゐる。ところが細胞表面受容体 R に信号分子が結合して R*になると、R*の裏面部は G 蛋白 $\alpha\beta\gamma$ と結合できる形態となる。そして G 蛋白 $\alpha\beta\gamma$ が R*に結合すると、 α から GDP がはずれ、GTP が替りに結合して α^* になる。すると α^* は R*から離脱し、かつ $\beta\gamma$ を分離して細胞膜裏面上を走る。 α^* は（ α と異なり）cyclase 結合部位を有するので、細胞膜裏面上にある cyclase と結合してこれを活性化する。活性化 cyclase は細胞内信号分子である cAMP を ATP から合成する。

以上は促進性 G 蛋白 G_s を述べたが、G 蛋白にはこのほかに抑制性 G 蛋白 G_i や、イノシトール性 G 蛋白 G_q などがある。これらは互ひに G 蛋白 $\alpha\beta\gamma$ の中の α サブユニットの構造が異なる。 G_s の α サブユニット α_s^* は cyclase を活性化したが、 G_i の α サブユニット α_i^* は cyclase を阻害する。

同じ信号分子に対しても異なる型の受容体が存在する。例へばアドレナリンに対しては α_1 , α_2 , β の 3 種類の受容体があるが、それぞれ G_q , G_i , G_s 蛋白に対応する。アセチルコリンにはニコチン受容体とムスカリン受容体とがあるが、それぞれチャンネル型と G_q 型に対応する。

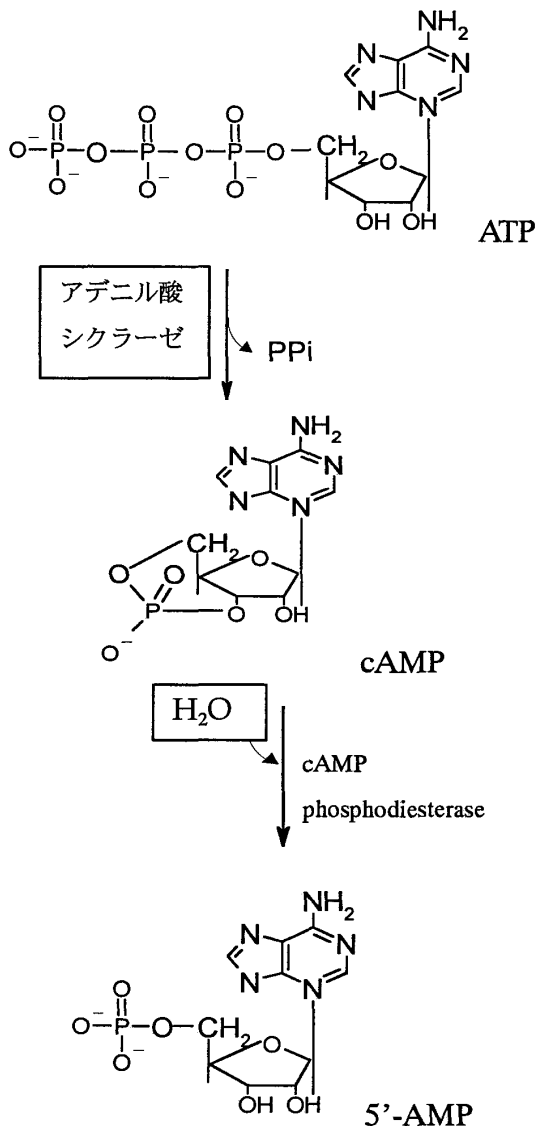


Fig. 2 Synthesis and analysis of cAMP

4. cAMP の合成と分解

cAMP は adenylyl cyclase により合成され、phosphodiesterase により迅速に絶え間なく分解される (Fig. 2). 同じく cGMP は guanylyl cyclase により合成され、phosphodiesterase により分解される。ただし、adenylyl cyclase は上で述べた様に膜蛋白であり G 蛋白の α_s^* によつて活性化されるが、guanylyl cyclase は adenylyl cyclase と全く異なる構造をしてをり、細胞質に溶解してゐて NO により活性化される。

5. cAMP の作用

cAMP は PKA (cAMP-dependent protein kinase, A-kinase) を活性化する。同様に cGMP は PKG (cGMP-dependent protein kinase, G-kinase) を活性化する。活性化した PKA (A-kinase) は、標的蛋白質の特定の Ser 残基または Thr 残基を磷酸化して活性化する。この様にしてある特定の代謝反応が進む。

5. おはりに

本稿では、イノシトール性 G 蛋白 G_q を扱ふことができなかった。