

ホルモンと受容体 - 細胞間の信号伝達

多細胞生物になると、単なる細胞のかあまりではなく、組織ができ、組織の組み合わせで器官ができる。そうすると、個体として調和の取れた活動を営むために、細胞と細胞のコミュニケーションが重要になってくる。

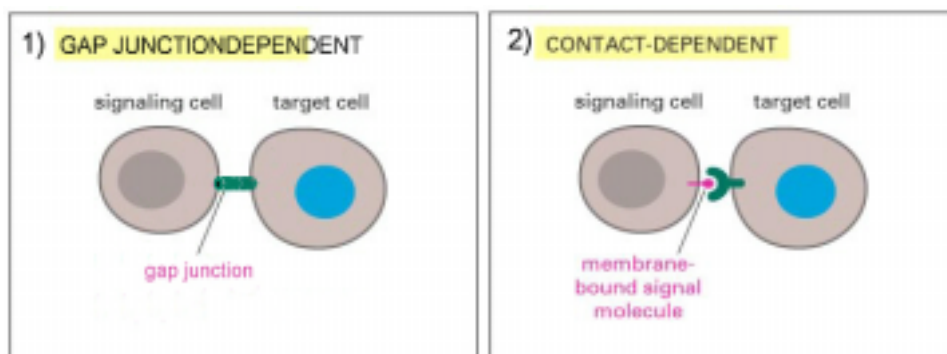
ここでは、細胞間のコミュニケーションのやり方を、なるべく分子のレベルから見ていくことにしよう。今学期の講義全体を通じて流れている主題は、分子による細胞間のコミュニケーションである。それがホルモンだったり、神経だったり、免疫だったり、発生だったりして変奏曲になるが、主題は同じである。

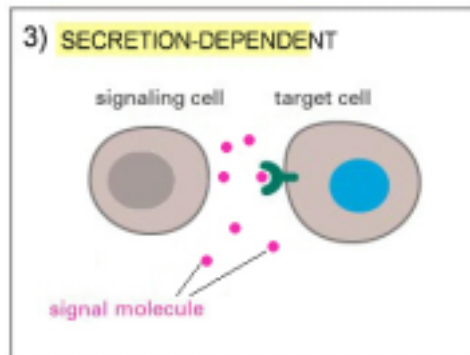
まずは、復習をかねてホルモンと受容体からはじめよう。

1. はじめに

細胞同士が情報交換する方法はいくつかあるが、主なものは次の通りである。

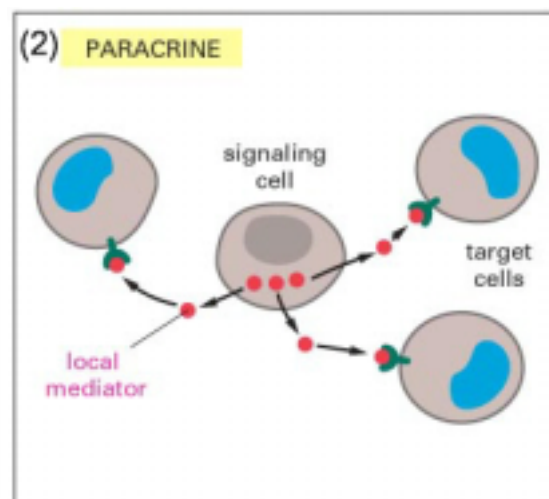
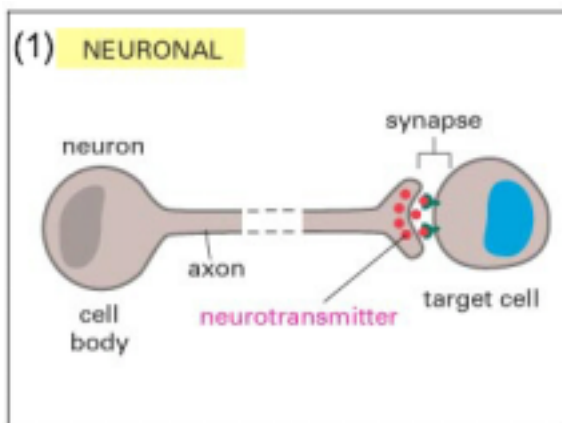
- 1) 細胞同士がギャップジャンクションで接続し、小さな分子が直接、ジャンクションを通過する。
- 2) 細胞膜の膜タンパク質を接触させて、情報交換する。
- 3) 細胞が信号となる分子を放出する。

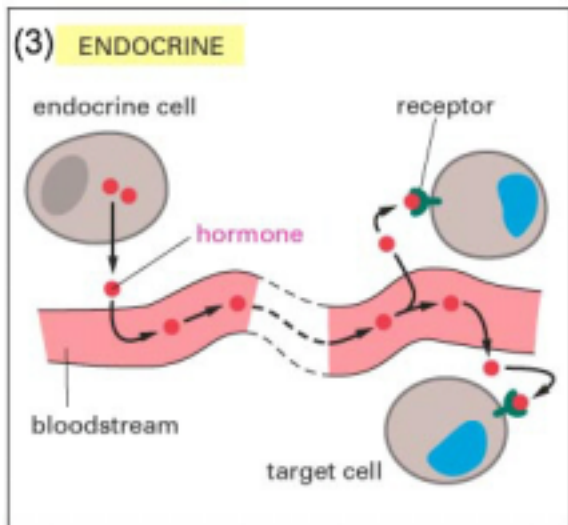




3) はさらに信号分子が効果を及ぼす範囲によって次の3つに分類することができる。

- (1) 細胞の一部が特殊化した軸索の末端から放出され、ごく狭い範囲に効果を及ぼす (neural)
- (2) 細胞の周囲の体液中に分泌され、比較的狭い範囲に効果を及ぼす (paracrine)
- (3) 細胞から血管系に放出され、体中に効果を及ぼす (endocrine)





(3)のような方式を**内分泌**といい、ここで使われる信号分子を**ホルモン**と総称する。これまで述べてきたように、ホルモンは器官や組織の機能をコントロールしている。それでは、分子としてのホルモンは、どのようにして、信号としての意味を相手に伝えるのだろうか。

2. ホルモンと受容体

ホルモン情報を受け取ることができるのは、細胞がそのホルモンに対する**受容体 (receptor)**を備えているからである(上の図(3)を参照)。

このように、あるホルモンに対する受容体を備えた器官(細胞)を、そのホルモンの**標的器官(細胞) (target organ, target cell)**と呼ぶ。ホルモンを分泌する内分泌細胞は、普通は集合して血液の供給に富んだ**腺 (gland)**を形成する。ホルモン分子は細胞周囲の細胞外液中へ分泌され、毛細血管を通過して血流に入る。

標的器官では、ホルモン分子は毛細血管から出て細胞外液中へ入り、標的細胞の受容体に結合する。このようにホルモンの効き方は拡散と血流に依存するので、ふつう分泌されてから標的細胞に達するのに数分かかる。

ホルモンは血中で薄まるので、低い濃度でも効果を現す必要がある(通常 $< 10^{-8}M$)。したがってホルモン受容体は一般に**親和性 (affinity)**が高い。

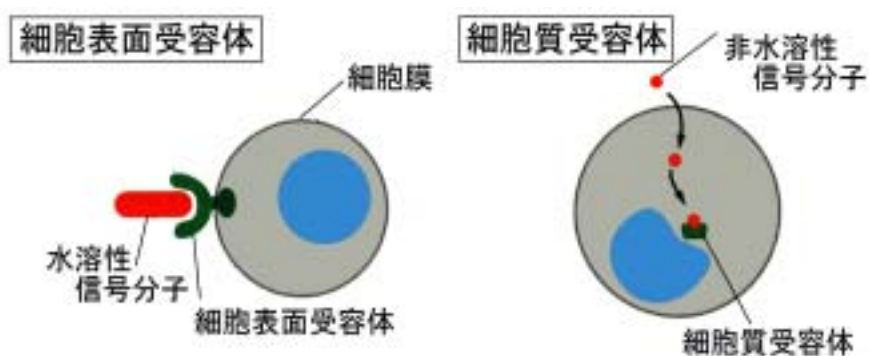
これに対して、神経伝達物質の受容体は親和性が低い。神経筋接合部ではアセチルコリンの濃度は $5 \times 10^{-4}M$ で、親和性が低いほうが、狭い範囲にだけ効果を局限する(電話の

ように1:1の対応をつけるため)にはつごうがよい。拡散によって薄まり放出部位から離れると効果がなくなるからである。

ホルモン分子は、水溶性と非水溶性に分けられる。多くのホルモン (local chemical mediator、神経伝達物質も) は水溶性である。例外はステロイドホルモンと甲状腺ホルモンで、これらは脂溶性の性質を持っている。そのため血中では特別な運搬タンパク質(carrier protein)に結合して運ばれる。

水溶性ホルモンと非水溶性ホルモンの性質とふるまいには、次のような違いがある。

水溶性信号分子 →細胞膜を通らない →受容体は細胞膜表面
非水溶性信号分子 →細胞膜を通る →受容体は細胞質あるいは核内



もう一つの違いは、血中に留まっている時間である。

水溶性信号分子 →すぐに壊される
ホルモンはおよそ分のオーダー、それ以外は秒あるいはミリ秒で壊される
非水溶性信号分子 →比較的長い間血流に留まる
ステロイドは時間、甲状腺ホルモンは日のオーダー

あるホルモンが特定の作用をあらわすのは、ホルモン分子と受容体の化学的性質と立体構造に依存している。すなわち、ホルモンと標的細胞の受容体の間には、**鍵と鍵穴**のような関係がなりたつ。

3. 水溶性ホルモンの作用機構

1) 水溶性ホルモン受容体の種類

水溶性の信号分子(ホルモン、神経伝達物質、成長因子)は標的細胞の**表面にある特異的な受容体**と結合して、細胞内の信号に変換される。

受容体の数は、細胞 1 個あたり 500 - 10 万 (細胞膜のタンパクの 0.1%以下) である。

信号分子は、細胞の中に入って信号を伝えるのではない。エンドサイトーシス (endocytosis) によって信号分子 - 受容体複合体が細胞内に取り込まれることがあるが、これは分解のためである。信号分子が受容体と結合し、膜タンパク質である受容体の三次構造を変える (conformational changes) ことにより、次のステップへと信号が伝えられる。

細胞膜に埋め込まれた受容体には少なくとも 3 つのタイプがある。

イオンチャンネル連結型受容体 (channel-linked receptors)

multi-pass transmembrane proteins、神経伝達物質の受容体

酵素連結型受容体 (catalytic receptors)

tyrosine-specific protein kinase

Gタンパク質連結型受容体 (G protein-coupled receptors、GPCR)

Gタンパク質の活性化を介して別の細胞膜タンパク質酵素あるいはイオンチャンネルを活性化する

ホルモンの受容体としては と が使われる。 については、神経伝達のところで述べる。ここでは について述べてゆこう。

2) Gタンパク質連結型受容体

これまで学習したホルモンを例にとって受容体の構造を調べてみよう。次の図は、ヒト LHRH 受容体とヒト LH 受容体のアミノ酸配列を一文字表記で表したものである。青い部分は 7 個の膜貫通ドメインをあらわす。

	1	11	21	31	41	51	
1	MANSASPEQN	QNHCSA	I NNS	IPLMQGNLPT	LTLSGKIRVT	VTFFLFLLSA	TFNASFLLKL 60
61	QKWTQKKEKG	KKLSRMKLLL	KHLTLANLLE	TLIVMPLDGM	WNITVQWYAG	ELLCKVLSYL	120
121	KLFSMYAPAF	MMVVISLDRS	LAITRPLALK	SNSKVGQSMV	GLAWILSSVF	AGPQLYIFRM	180
181	IHLADSSGQT	KVFSQCVTHC	SFSQWWHQAF	YNFFTFSCLF	I IPLFIMLIC	NAKIIFTLTR	240
241	VLHQDPHELQ	LNQSKNNIPR	ARLKTLMKMTV	AFATSFTVCW	TPYYVLGIWY	WFDPEMLNRL	300
301	SDPVNHFFFL	FAFLNPCFDP	LIYGYSFL				

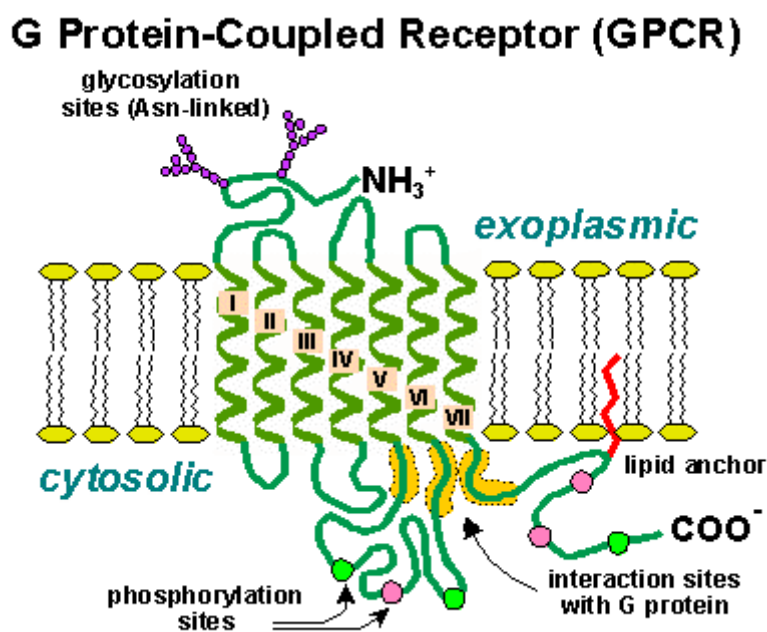
ヒト GnRH 受容体 (青い部分は膜貫通ドメイン)

	1	11	21	31	41	51	
1	MKQRFSAALQL	LKLLLLLQPP	LPRALREALC	PEPCNCVPDG	ALRCPGPTAG	LTRLSLAYLP	60
61	VKVIPSQAFR	GLNEVIKIEI	SQIDSLERIE	ANAFDNLNL	SEILIQNTKN	LRVIEPGAFI	120
121	NLPGLKYLSI	CNTGIRKFPD	VTKVFSSESN	FILEICDNLH	ITTIPGNAFQ	GMNNEVTLK	180

181 LYGNQFEVQ SHAFNGTTLT SLELKENVHL EKMHNQAFRG ATGPKTLDIS STKLQALPSY 240
 241 GLESIQRLIA TSSYSLLKLP SRETFVNLE ATLTPSHCC AFRNLPTKEQ NFSHSISENF 300
 301 SKQCESTVRK VSNKTLYSSM LAEELSGWD YEYGFCLPKT PRCPEPDAF NPCEDIMGYD 360
 361 FLRVLWLIN ILAIMGNTV LFVLLTSRYK LTVPRFLMCN LSFADFCMGL YLLLIASVDS 420
 421 QTKGQYYNHA IDWQTGSGCS TAGFFTVFAS ELSVYTLTVI TLERWHTITY AIHLDQKLRL 480
 481 RHAILIMLGG WLFSSLIAML PLVGVSNYMK VSICFPMDVE TTLSQVYILT ILILNVVAFF 540
 541 IICACYIKIY FAVRNPELMA TNKDTKIAKK MAILIFTDFT CMAPISFFAI SAAFKVPLIT 600
 601 VTNSKVLLVL FYPINSCANP FLYAIFTKTF QRDFLLLSK FGCKRRAEL YRRKDFSAYT 660
 661 SNCKNGFTGS NKPSQSTLKL STLHCQGTAL LDKTRYTEC

ヒト LH 受容体 (赤い部分はシグナルペプチド、青い部分は膜貫通ドメイン)

このような膜 7 回貫通型の G タンパク質連結型受容体の構造を、模式的に表すと次のようになる。

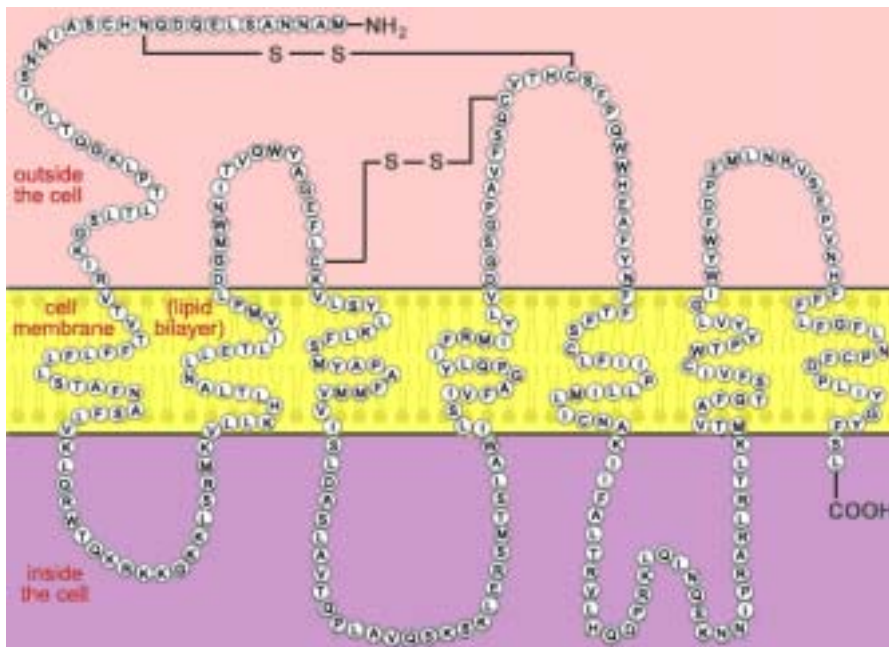


<http://www.kumc.edu/research/medicine/biochemistry/bioc800/start.html> より

細胞外へ伸びた N 末端側の鎖とループがホルモンの受容部を構成し、細胞内の鎖とループが次に述べる G タンパク質を活性化する部位となっている。

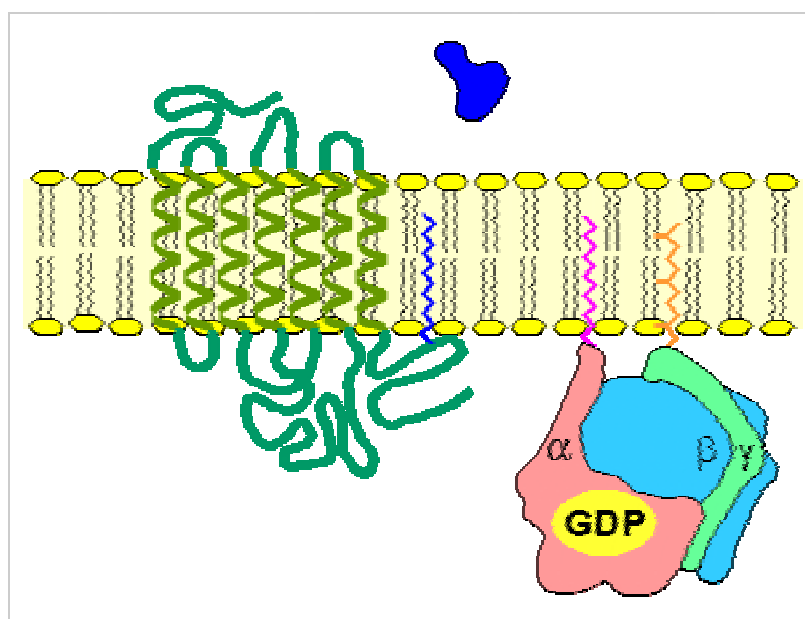
LHRH 受容体分子を模式的に描いたのが次の図である。膜貫通部は脂質二重膜に埋まり、細胞外へ出た N 末端側と 3 つのループ、細胞内に伸びた 3 つのループと 2 個のアミノ酸からなる C 末端側の鎖の区別ができる。

細胞外へ出た部分がLHRHを受容する部位を構成する。LHRH 受容体ではC末端側の鎖は短い。



3) 受容体にホルモンが結合するとGタンパク質を活性化

ホルモンが受容体と結合すると、受容体はもう一つの膜タンパク質であるGタンパク質（GTP-binding regulatory protein）を刺激する。受容体はGタンパク質と結合しているのではなく、別のユニットである。そのためホルモンが結合した受容体は、複数のGタンパク質を活性化することができる。



<http://www.kumc.edu/research/medicine/biochemistry/bioc800/start.html> より

Gタンパク質にはいくつか種類がある。LHが結合して活性化するのはGs (stimulatory G protein) というGタンパク質である。

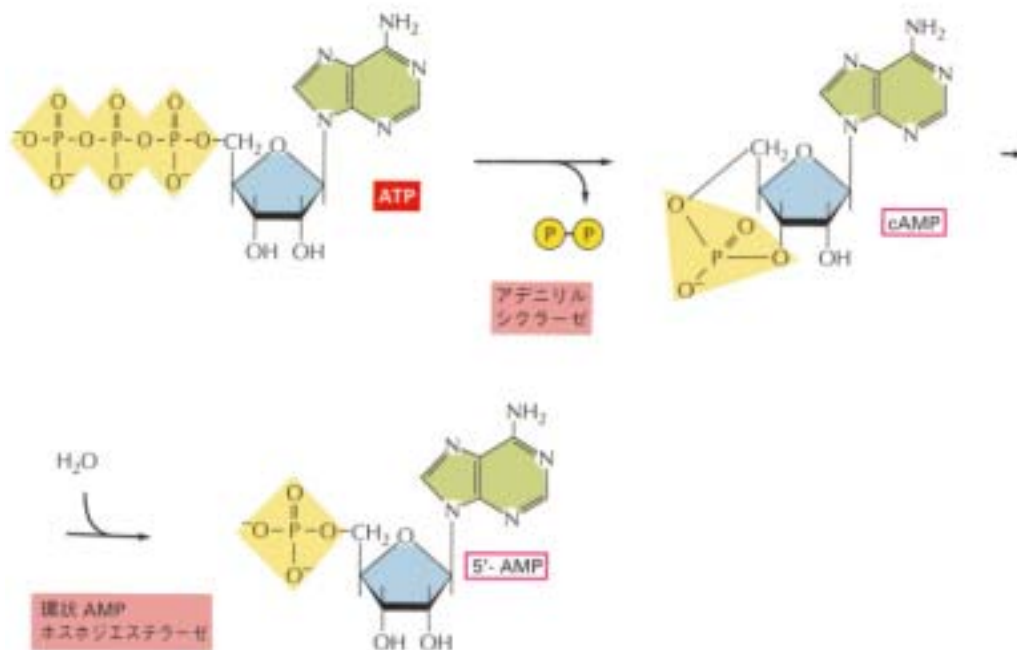
活性化したGタンパク質は、標的酵素である**アデニル酸シクラーゼ**(adenylate cyclase)を活性化する。アデニル酸シクラーゼも別のユニットなので、Gタンパク質は複数のアデニル酸シクラーゼを活性化することができる。

Gタンパク質を介するようになったのは反応の増幅とコントロールレベルを増やすためだと考えられている。一つのホルモン分子が受容体に結合すると、上に述べたように二段階の増幅によって多数のアデニル酸シクラーゼが活性化されることになる。このように、だんだんと下流に行くにしたがい増幅されるような反応を**カスケード反応**と呼んでいる。

抑制性Gタンパク質 (inhibitory G protein、Gi) もあって、受容体によっては、ホルモンが結合すると抑制性Gタンパク質を活性化し、このGタンパク質はアデニル酸シクラーゼを不活性化する。

4) アデニル酸シクラーゼはcAMPを産生

活性化したアデニル酸シクラーゼは、次図の上段の反応を触媒する。細胞質中には基質となる多数のATPがあるので、この反応は右へ進み、**環状アデノシンモノリン酸** (cyclic adenosine monophosphate、以下cAMPと省略) が生成する。



こうして細胞質中には cAMP の濃度が高まる。

cAMP は cAMP ホスホジエステラーゼによって分解されアデノシンモノリン酸になり、そのはたらきを失う(上の図の下の段)。細胞質中にいつまでも cAMP があつたら、スイッチが入ったままになってしまうので、スイッチを切るはたらきが必要である。この酵素がスイッチを切るはたらきをしているのである。

ホルモンを第一のメッセンジャーと考えて、細胞の中に産生された cAMP をセカンドメッセンジャーと呼んでいる。

5) cAMP は cAMP 依存性タンパク質キナーゼを活性化

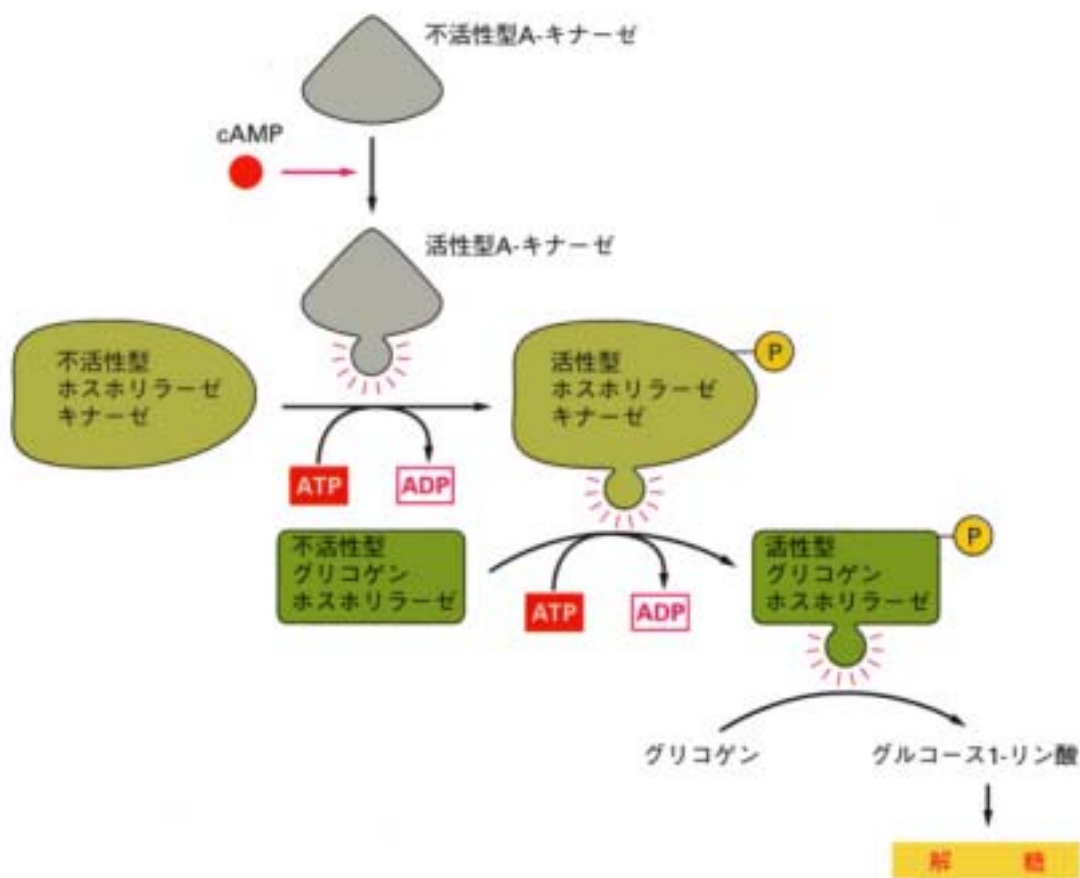
cAMP は細胞質中にある cAMP 依存性タンパク質キナーゼ (cyclic AMP-dependent protein kinase、以下 A キナーゼと省略) と結合して、この酵素を活性化する。A キナーゼは次の標的タンパク質をリン酸化して活性化する。不活性だった酵素のスイッチを入れるようなはたらきをするのである。

LH の受容体は雄の場合、精巣の間細胞にあってテストステロンの産生を促す。LH が受容体に結合すると、これまで述べたような方式で細胞内に cAMP の濃度が高まり、A キナーゼが活性化される。A キナーゼは男性ホルモン合成の各段階を触媒している酵素を活性化して、原料であるコレステロールからテストステロンの合成を進めているのである。

解糖の出発物質は血中から取り込んだグルコースだったが、血中へのグルコースは主として肝臓に蓄えられたグリコーゲンを分解して得られる。血糖量を増加させるためには、

したがって肝臓でグリコーゲンをグルコースへ分解して血中へ放出すればいい。

グリコーゲンからグルコースへの分解は、アドレナリンとグルカゴンによって促進される。アドレナリンは肝臓細胞の膜にある細胞表面受容体に結合すると、上に述べたようにGタンパク質（Gs）が活性化され、Aキナーゼが活性化される。Aキナーゼはホスホリラーゼキナーゼを活性化し、ホスホリラーゼキナーゼはホスホリラーゼを活性化する。最後にホスホリラーゼがグリコーゲンからグルコースへの分解を触媒する。このように酵素反応の連鎖にも上に述べたカスケード反応が見られる。



6) イノシトールトリスリン酸 (フォスフォイノシチド) 系

(1) 細胞内 Ca イオンの重要性

Ca イオンの濃度は細胞内では $10^{-7}M$ 、細胞外では $10^{-3}M$ 以上である。このように細胞内 Ca イオンの濃度が低いのは、常に細胞膜の Na^{+} -driven Ca^{2+} antiport と Ca^{2+} -ATPase によって、Ca イオンが細胞外へ排出されたり、 Ca^{2+} -ATPase によってカルシウム貯蔵部へ取り込まれるからである。この貯蔵部は滑面小胞体で、筋肉のところでは話をした筋小胞体 (sarcoplasmic reticulum) と同じものである。

このように細胞内では Ca イオンの濃度を低く抑えているので、Ca イオンの濃度が細胞質内で高まると信号のはたらきをする。ホルモンの受容体のなかにも、このような方式で信号を細胞内へ伝える方式がある。LHRH がこの方式を使っている。

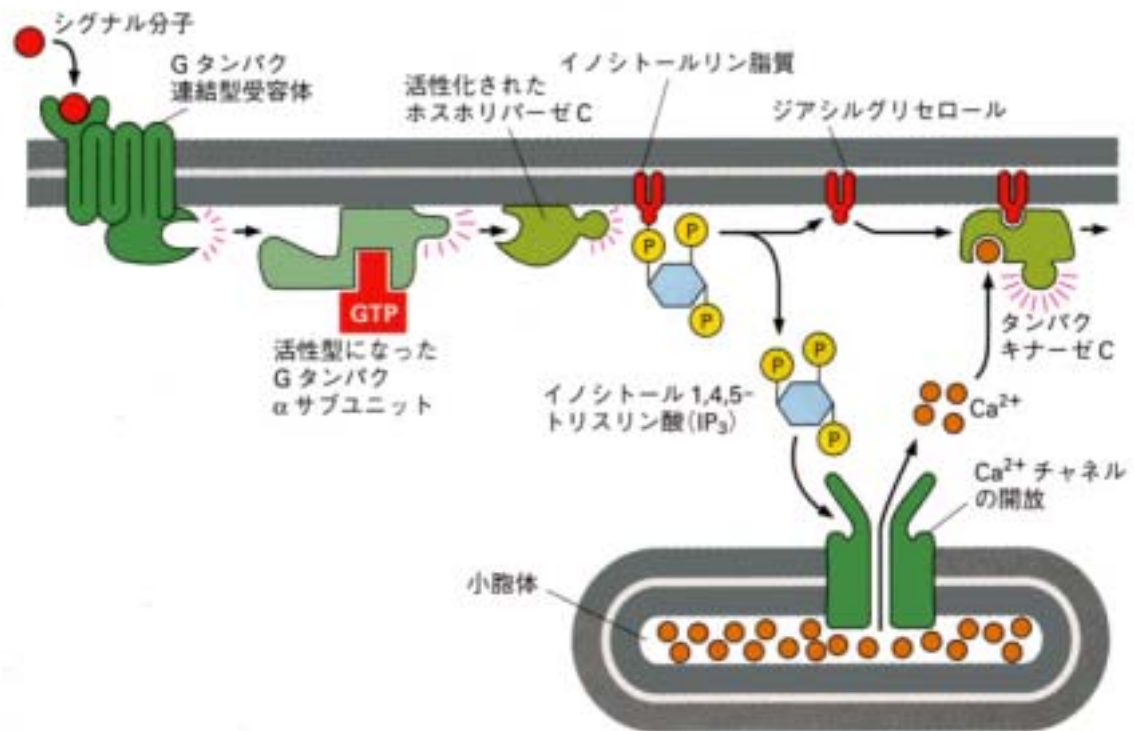
(2) イノシトールトリリン酸の産生

LHRH が受容体に結合すると、Gs や Gi とは異なる G タンパク質(Gq)が活性化される。この G タンパク質は細胞膜に埋め込まれたホスホリパーゼ (phosphoinositide-specific phospholipase C) を活性化する。

この酵素は、細胞膜の成分であるホスフォチジルイノシトールビスリン酸に作用して、頭部のイノシトールトリリン酸 (inositol 1,4,5-trisphosphate、以下 IP3 と省略) を切り離し、細胞膜内にジアシルグリセロール (diacylglycerol) を残す。

(3) IP3 は貯蔵部から Ca イオンを放出

IP3 は、下の図のように Ca イオンの貯蔵部である小胞体の Ca イオンチャンネルに結合し、Ca イオンを細胞質内に放出させる。放出された Ca イオンの一部は、カルモジュリン (Calmodulin) という Ca イオン結合タンパク質と結合して情報を伝える。



カルモジュリンは1分子当たり Ca イオンを4個結合し、他の酵素タンパク質と結合してその酵素を活性化する。有名なものは、Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase (Ca-kinases)で、この酵素はタンパク質中のセリンとスレオニンをリン酸化する。

(4) ジアシルグリセロールはタンパク質キナーゼを活性化

ジアシルグリセロールは、Ca 依存性のタンパク質キナーゼ (Protein Kinase C、**C キナーゼ**) を活性化する。この反応に必要な Ca イオンは IP₃ によってすでに放出されている。C キナーゼは標的となるタンパク質をリン酸化して、活性化のスイッチを入れる。

こうして Ca 濃度の上昇によって、貯蔵されていたゴナドトロピンの分泌を促すとともに、キナーゼは細胞内の種々のリン酸化反応を触媒し、ゴナドトロピンの合成を誘導する。

7) cAMP と Ca は相互に関係しあう

cAMP と Ca のセカンドメッセンジャー系は独立しているのではなく、相互に関係しあう。どのように関係しあうかをまとめると、次のようになる。

細胞内の Ca²⁺ と cAMP のレベルは相互に影響されあう

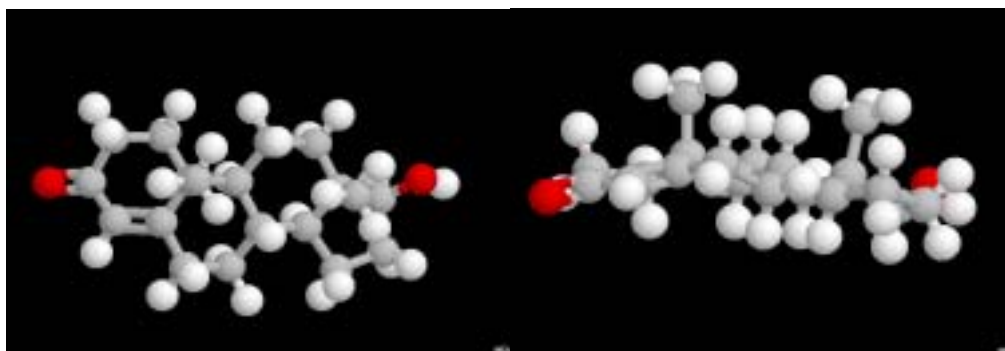
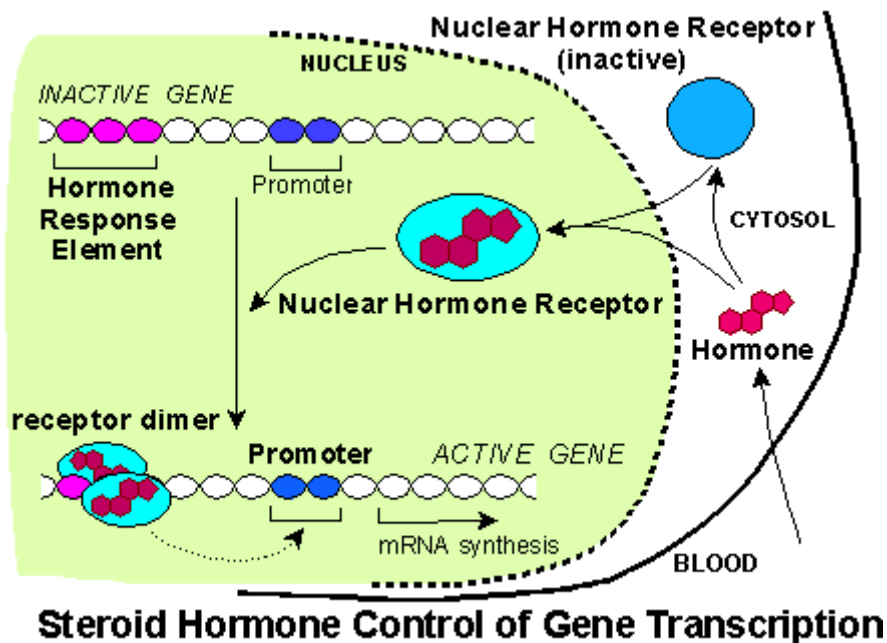
Ca²⁺-カルモジュリン複合体は、cAMP ホスホジエステラーゼ (phosphodiesterase) やアデニル酸シクラーゼと結合してその活性を調節し、A-Kinase は逆に Ca²⁺ チャンネルやポンプをリン酸化し、活性を変化させる。Ca-Kinase の中には A-Kinase によってリン酸化されるものがある。A-Kinase と Ca-Kinase は同じタンパク質の異なる部位をリン酸化して調節しあうことがある。

4. 脂溶性ホルモンの作用機構

1) ステロイドホルモンと受容体

ステロイドホルモンは菌類からヒトまでにひろく見られる信号分子で、いずれもコレステロールから合成され、分子量はおおよそ 300 以内である。細胞膜を拡散によって通過し、細胞内受容体としっかりと結合する。

ステロイドホルモンは、下右図のようにほぼ平面のステロイド骨格構造を有し、官能基の位置と向きによってはたらきが異なる。



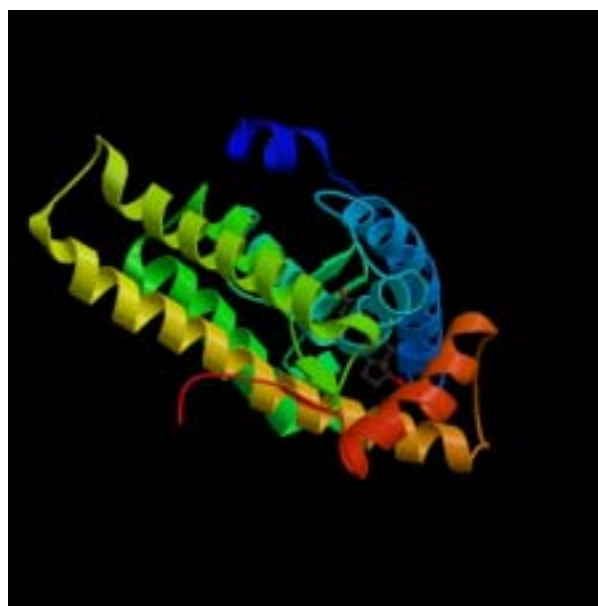
テストステロン (Ball & Stick model) 赤：酸素、灰色：炭素、白：水素
右はテストステロン分子を横から見たもの

ステロイドホルモンの標的細胞はおよそ 10000 個の受容体を持っており、親和性 (affinity) は高い。ステロイドホルモン受容体は、細胞のタンパク質の 0.01% にしかならないので単離が困難であった。最近の遺伝子操作法により、受容体の構造が明らかにされ、互いによく似ていることが判明した。

およそ 800 個のアミノ酸からなるポリペプチド鎖は、少なくとも 3 つのドメインから構成されている。N 端は転写調節ドメイン、中間部は DNA 結合ドメイン、C 端はホルモン結合ドメインである。

次の図は、ラットアンドロジェン受容体のアミノ酸配列を一文字表記で表したものである。青い部分は DNA 結合ドメイン、赤い部分はホルモン結合ドメインをあらわす。

1	11	21	31	41	51		
1	MEVQLGLGRV	YRPPPSKTYR	GAFQNLFQSV	REAIQNPGRP	HPEAASIAPP	GACLQQRQET	60
61	SPRRRRRQQH	PEDGSPQAH	RGTTGYLALE	EEQQPSQQQS	ASEGHPESGC	LPEPGAATAP	120
121	GKGLPQQPPA	PPDQDDSAAP	STLSLLGPTF	PGLSSCSADI	KDILSEAGTM	QLLQQQQQQQ	180
181	QQQQQQQQQQ	QQQQQEVISE	GSSSVRAREA	TGAPSSSKDS	YLGGNSTISD	SAKELCKAVS	240
241	VSMGLGVEAL	EHLSPGEQLR	GDCMYASLLG	GPPAVRPTPC	APLAECKGLS	LDEGPGKGT	300
301	ETAEYSSFKG	GYAKGLEGES	LGCSSSEAG	SSGTLEIPSS	LSLYKSGAVD	EAAAYQNRDY	360
361	YNFPLALSGP	PHPPPPTHPH	ARIKLENPSD	YGSAAAAA	QCRYGDLASL	HGGSVAGPST	420
421	GSPPATASSS	WHTLFTAEEG	QLYGPGGGGG	SSSPDAGPV	APYGYTRPPQ	GLASQEGDFS	480
481	ASEVWYPGGV	VNRVPYSPS	CVKSEMGPWM	ENYSGPYGDM	RLDSTRDHVL	PIDYFPPQK	540
541	TCLICGDEAS	GCHYGALTCG	SCKVFFKRAA	EGKQKYL CAS	RNDCTIDKFR	RKNCPSCRLR	600
601	KCYEAGMTLG	ARKLKKLGNL	KLQEEGENSS	AGSPTEDPSQ	KMTVSHIEGY	ECQPIFLNVL	660
661	EAIIEPGVCA	GH DNNQPDSF	AALLSSLNEL	GERQLVHVVK	WAKALPGFRN	LHVDDQMAVI	720
721	QYSWMLMVF	AMGWSFTNV	NSRMLYFAPD	LVFNEYRMHK	SRMYSQCVRM	RHLSQEFGWL	780
781	QITPQEFLCM	KALLFSIIP	VDGLKNQKFF	DELRMNYIKE	LDRIIACKRK	NPTSCSRRFY	840
841	QLTKLLDSVQ	PIARELHQFT	FDLLIKSHMV	SVDFPEMMAE	IISVQVPKIL	SGKVKPIYFH	900
901	TQ						



ラットアンドロジェン受容体のホルモン結合部分の構造模型
右下に薄くステロイド骨格が見える

ステロイドが結合すると、受容体の立体構造 (conformation) が変わって、DNA と結合できるようになり、転写調節因子として特定の遺伝子の転写を活性化する。

エストロゲンやプロジェストロン、甲状腺ホルモンも非常によく似た受容体に同じ様に結合する。レチノイン酸やビタミン D3 の受容体もよく似ている。

以下のアミノ酸配列は[核受容体データベース](#)で検索して転載した。

1	11	21	31	41	51		
1	MTMTLHTKAS	GMALLHQIQG	NELEPLNRPQ	LKMPMERALG	EVYVDNSKPA	VFNYPEGAAY	60
61	EFNAAAAAAA	AGASAPVYQG	SSITYGPGSE	AAAFGANS LG	AFPQLNSVSP	SPLMLLHPPP	120
121	HVSPFLPHPG	HQVPYYLENE	PSAYAVRDTG	PPAFYRSNSD	NRRQNGRERL	SSSSEKGNMI	180
181	MESAKETRYC	AVCNDYASGY	HYGVWSCEGC	KAFFKRSIQG	HNDYMCPATN	QCTIDKNRRK	240
241	SCQACRLRKC	YEVGMMKGGI	RKDRRGGRML	KHKRQRDDLE	GRNEMGTSGD	MRAANLWPSF	300
301	LVIKHTKKNS	PALSLTADQM	VSALLDAEPP	LIYSEYDPSR	PFSEASMMGL	LTNLADRELV	360
361	HMINWAKRVP	GFGDLNLHDQ	VHLLLECAWLE	ILMIGLVWRS	MEHPGKLLFA	PNLLLDNRNQ	420
421	KCVEGMVEIF	DMLLATSSRF	RMMNLQGEF	VCLKSIILLN	SGVYTFLSST	LKSLEEKDHI	480
481	HRVLDKINDT	LIHLMKAGL	TLQQQHRRLA	QLLLILSHIR	HMSNKGMEHL	YNMKCKNVVP	540
541	LYDLLLEMLD	AHRLHAPASR	MGVPPEEPSQ	SQLTTTSSTS	AHSLQTYIIP	PEAEGFPNTI	

ラットエストロゲン受容体 (青い部分は DNA 結合ドメイン、赤い部分はホルモン結合ドメイン)

1	11	21	31	41	51		
1	MTELQAKDPR	TLHTSGAAPS	PTHVGSPLLA	RLDPDPFQGS	QHS DASSVVS	PIPI SLDRLL	60
61	FSRSCQAQEL	PDEKTQNQQS	LSDVEGAFSG	VEASRRRSRN	PRAPEKDSRL	LDSVLDTLA	120
121	PSGPEQSQTS	PPACEAITSW	CLFGPELPED	PRSVPATKGL	LSPLMSRPES	KAGDSSGTGA	180
181	GQKVLPKAVS	PPRQLLLPTS	GSAHWPGAGV	KPSQQPATVE	VEEDGGLETE	GSAGPLLKSK	240
241	PRALEGMCSSG	GGVTANAPGA	APGGVTLVPK	EDSRFSAPRV	SLEQDAPVAP	GRSPLATTVV	300
301	DFIHVPILPL	NHALLAARTR	QLLEGDSYDG	GAAAQVPFAP	PRGSPSAPSP	PVPCGDFPDC	360
361	TYPPEGDPKE	DGFPVYGEFQ	PPGLKIKEEE	EGTEAASRSP	RPYLLAGASA	ATFPDFPLPP	420
421	RPPRAPPSPR	GEAAVAAPSA	AVSPVSSSGS	ALECI LYKAE	GAPPTQGSFA	PLPCKPPAAS	480
481	SCLLRPRSLP	AAPTSSAAPA	IYPPLGLNGL	PQLGYQAAVL	KDSL PQVYPP	YLN YLRP DSE	540
541	ASQSPQYGF	SLPQKICLIC	GDEASGCHYG	VLTCGSCVKF	FKRAMEGQHN	YLCAGRNDCI	600
601	VDKIRRNCP	ACRLRKCQA	GMVLGGRKFK	KFNKVRVMRA	LDGVALPQSV	AFPNESQTLG	660
661	QRITFSPNQE	IQLVPPLINL	LMSIEPDVVY	AGHDNTKPD	SSSLLTSLNQ	LGERQLLSVV	720
721	KWSKSLPGFR	NLHIDDQITL	IQYSWMSLMV	FGLGWRSYKH	VSGQMLYFAP	DLILNEQRMK	780
781	ELSFYSLCLT	MMQIPQEFVK	LQVTHEEFLC	MKVL LLLNTI	PLEGLRSQSQ	FEEMRSSYIR	840
841	ELIKAIGLRQ	KGVPSSQRF	YQLTKLLDSL	HDLVKQLHLY	CLNTFIQSRA	LAVEFPMMMS	900
901	EVIAAQLPKI	LAGMVKPLLF	HKK				

ラットプロジェステロン受容体 (青い部分は DNA 結合ドメイン、赤い部分はホルモン結合ドメイン)

1	11	21	31	41	51		
1	MNYCMQEIYE	VHPAAGSNCY	MQSTDYYAYF	EDSPGYSGCD	AQAVPSNNIY	MEQAWAVNQP	60
61	YTCSYPGNMF	KSKDSDLDMA	LNQYSQPEYF	TEEKPTFSQV	QSPSYSQKKG	YIPSYLDKDE	120
121	LCVVCGDKAT	GYHYRCITCE	GCKGFFRRTI	QKNLHPSYSC	KYEGKCVIDK	VTRNQCQEGR	180
181	FKKCIYVGMA	TDLVLDDSKR	LAKRKLIEEN	REKRRREELQ	KSIGHKPEPT	DEEWELIKTV	240
241	TEAHVATNAQ	GSHWKQKPKF	LPEDIGQAPI	VNAPEGGKVD	LEAFSHFTKI	ITPAITRVVD	300
301	FAKKLPMFCE	LPCEDQIILL	KGCCMEIMSL	RAAVRYDPES	ETLTLNGEMA	VTRGQLKNGG	360
361	LGVVSDAIFD	LGMSLSSFNL	DDTEVALLQA	VLLMSSDRPG	LACVERIEKY	QDSFLLAFEH	420
421	YINRKHHTV	HFWPKLLMKV	TDLRMIGACH	ASRFLHMKVE	CPTPELLPLF	LEVFED	

ヒト甲状腺ホルモン受容体 $\beta 2$ (青い部分は DNA 結合ドメイン、赤い部分はホルモン結合ドメイン)

1	11	21	31	41	51		
1	MASNSSSCTP	PGGGHLNGYP	VPYAFFFP	MLGGLSPPGA	LTTLQHQLPV	SGYSTPSPAT	60
61	IETQSSSSEE	IVSPSPSPPP	LPRIYKPCFV	CQDKSSGYHY	GVSACEGCKG	FFRRSIQKNM	120
121	VYTCHRDKNC	IINKVTRNRC	QYCRLQKCFE	VGMSKESVRN	DRNKKKKEVP	KPECSSEYTL	180
181	TPEVGELIEK	VRKAHQETFP	ALCQLGKYTT	NNSSEQRVSL	DIDLWDFSE	LSTKCIKTV	240
241	EFAKQLPGFT	TLTIADQITL	LKAACLDILI	LRICRYTPE	QDTMTFSDGL	TLNRTQMUNA	300
301	GFGPLTDLVF	AFANQLLPLE	MDDAETGLLS	AICLICGDRQ	DLEQPDRVDM	LQEPLLEALK	360
361	VYVRKRRPSR	PHMFPKMLMK	ITDLRSISAK	GAERVITLKM	EIPGSMPLI	QEMLENSEGL	420
421	DTLSGQPGGG	GRDGGGLAPP	PGSCSPSLSP	SSNRSSPATH	SP		

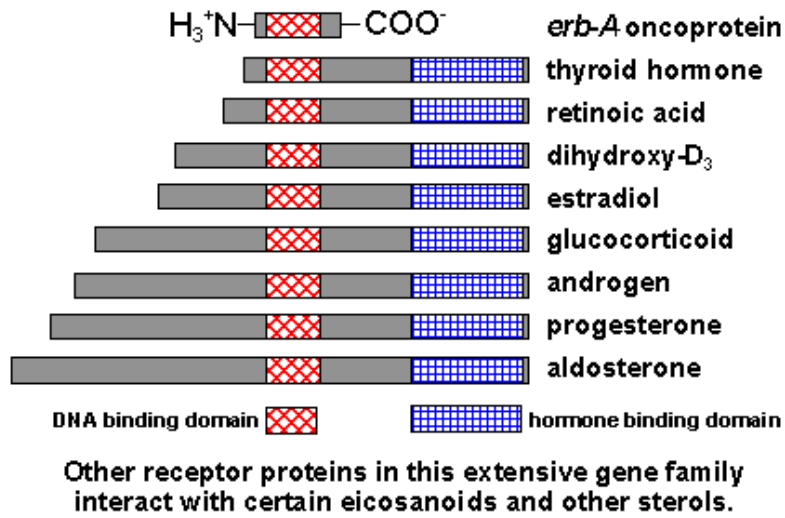
ヒトレチノイン酸受容体 α (青い部分は DNA 結合ドメイン、赤い部分はリガンド結合ドメイン)

1	11	21	31	41	51		
1	MEATAASTSL	PDPGDFDRNV	PRICGVCGR	ATGFHFNAMT	CEGCKGFFRR	SMKRKALFTC	60
61	PFNGDCRITK	DNRRHCQACR	LKRCVDIGMM	KEFILTDEEV	QRKREMIMKR	KEEEALKDSL	120
121	RPKLSEEQQH	IIAILLDAH	KTYDPTYADF	RDFRPPVRMD	GSTGSYSPRP	TLSFSGNSSS	180
181	SSSDLYTTSL	DMMEPSGFSN	LDLNGEDSDD	PSVTLDLSPL	SMLPHLADLV	SYSIQKVI GF	240
241	AKMIPGFRDL	TSDDQIVLLK	SSAIEVIMLR	SNQSFTMDDM	SWDCGSQDYK	YDVTDVSKAG	300
301	HTLELIEPLI	KFQVGLKKNL	LHEEEHVLLM	AICIVSPDRP	GVQDAKLVEA	IQDRLSNTLQ	360
361	TYIRCRHPPP	GSHQLYAKMI	QKLADLRSLN	EEHSKQYRSL	SFQPENSMKL	TPLVLEVFGN	420
421	EIS						

ラットビタミン D₃ 受容体 (青い部分は DNA 結合ドメイン、赤い部分はリガンド結合ドメイン)

これら一群の受容体を、細胞質受容体スーパーファミリーと呼んでいる。

Nuclear Hormone Receptor Superfamily



2) ステロイドホルモン受容体複合体は遺伝子の転写を制御

受容体は細胞質にあるが、ホルモンが結合すると核に入って、二量体となって特定のヌクレオチドと結合し、転写を開始させる。結合部分のモチーフはZnフィンガーである。



受容体が結合するのは、少数のヌクレオチド配列でホルモン応答エレメント (hormone response element、HRE) と言う。

エストロジェンの HRE の場合は、5'-AGGTCAnnnTGACCT-3' (上の図の色の付いた塩基の相当する。nは4種の塩基のどれでもいい)である。

この配列を除くと転写は起こらなくなるし、この配列を本来ホルモンとは関係ない遺伝子の上流に埋め込むと、ステロイドによって転写が起こるようになる。受容体が結合する場所は多くの場合、コード領域の上流で、何箇所か存在する。転写を開始させるとともに、転写の促進がおこる。

こうしてできた mRNA は核外に出て、**タンパク質に翻訳**される。

ステロイドホルモンの効果には、一次反応 (primary response) と二次反応 (secondary response) に分けられる。

一次反応は、ステロイド受容体複合体が遺伝子に働いて、新しいタンパク質の転写と翻訳を起こし、このタンパク質が特定の働きを示す場合である。ホルモン量が減少すれば、ホルモンの効果はなくなり、**可逆的**である。

一方、二次反応は、一次反応で最初に作られたタンパク質が転写調節タンパク質で、これが再び別の遺伝子に働いて、二次的にタンパク質の転写と翻訳を促す場合である。発生に伴ってステロイドホルモンや甲状腺ホルモンやレチノイン酸による不可逆的な形態の形成が行われるが、これは二次的なタンパクによるものだと考えられている。二次反応の場合は、**非可逆的**である。

これまで述べたように、ステロイドホルモンは遺伝子に働いてその作用を表す場合が多い。これを genomic な作用という。ステロイドホルモンにはこれ以外に non-genomic な素早い反応をひきおこすはたらきがある。詳しいことは不明だが、細胞膜に受容体があると言われている。