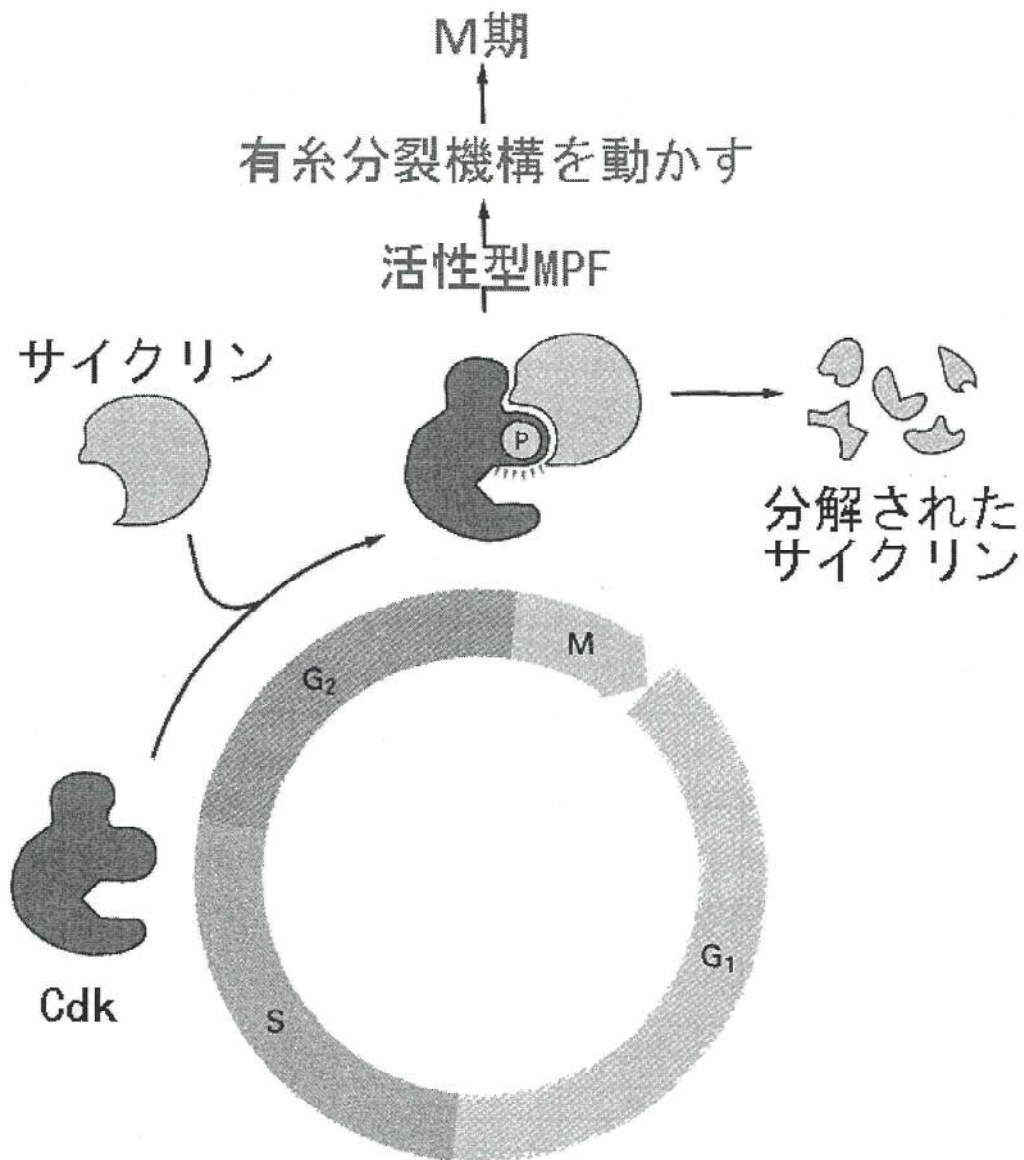


図 2 細胞増殖制御分子機構の一部



このほか、サイクリン-Cdk複合体、あるいはCdk単体に結合して、タンパク質リン酸化活性を阻害するCdk阻害因子が見つかった。

細胞周期がスムーズに回転するためには、上に述べたもの以外にいくつかのチェックポイントがあって、常に進行状態を監視している。いずれの場合も、Cdkがエンジン、サイクリンがアクセル、Cdk阻害因子がブレーキの働きをしているとたとえることができる。

さらに学びたい人へ(このページへ戻るときはブラウザの戻るを選んでください)

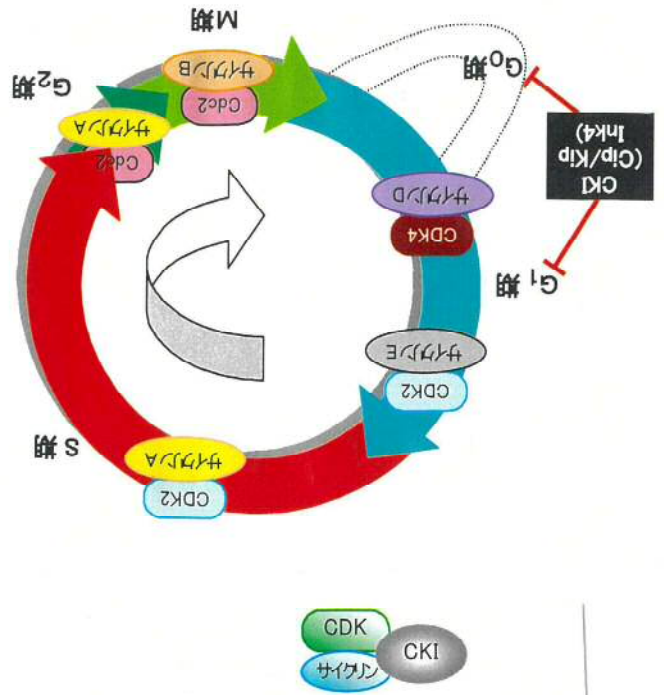
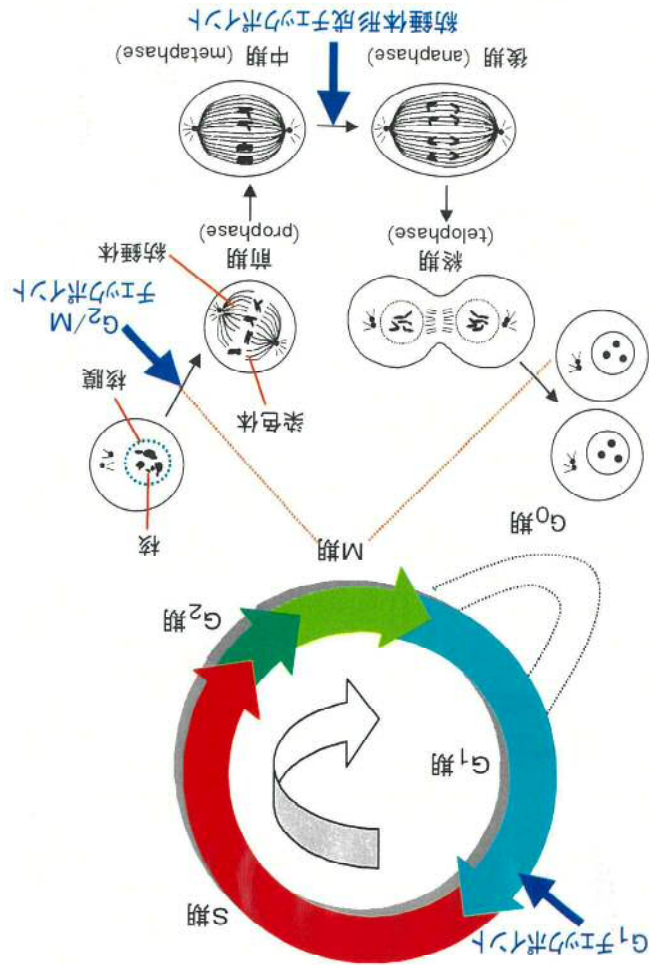
http://www.biology.arizona.edu/cell_bio/tutorials/cell_cycle/main.html

Adobe

この章のpdfファイルをダウンロードするには、左のアイコンを右クリックしてください。

[ページの先頭へ戻る](#)

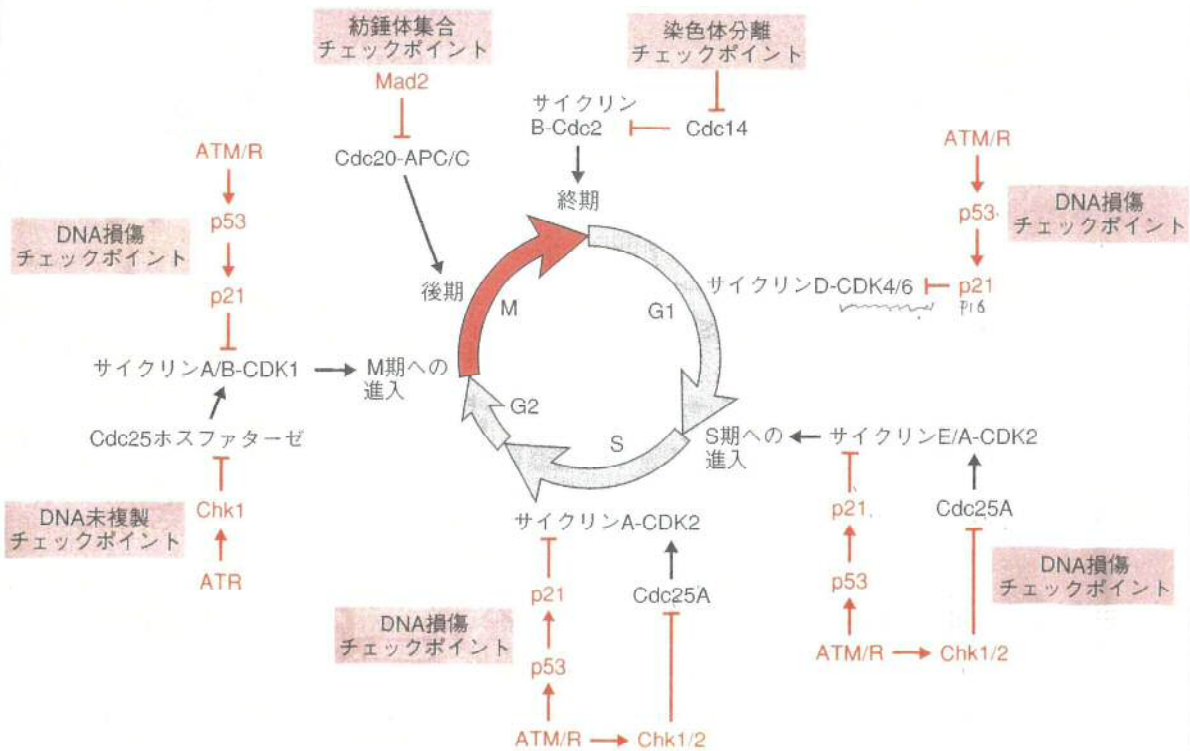
[細胞生物学トップページへ戻る](#)



細胞周期の制御とサイクリン-CDK
 G₁期の通過: サイクリン D-CDK4
 S期の開始: サイクリン E-CDK2
 S期の通過: サイクリン A-CDK2
 G₂期の通過: サイクリン A-CDK1(Cdc2)
 M期の開始: サイクリン B-CDK1(Cdc2)

また、種々のサイクリン-CDKの活性化に
 サイクリン H-CDK7 複合体(CAK など)が必要。

**CDK がエンジン, サイクリンはアクセル,
 CKI はブレーキ。**



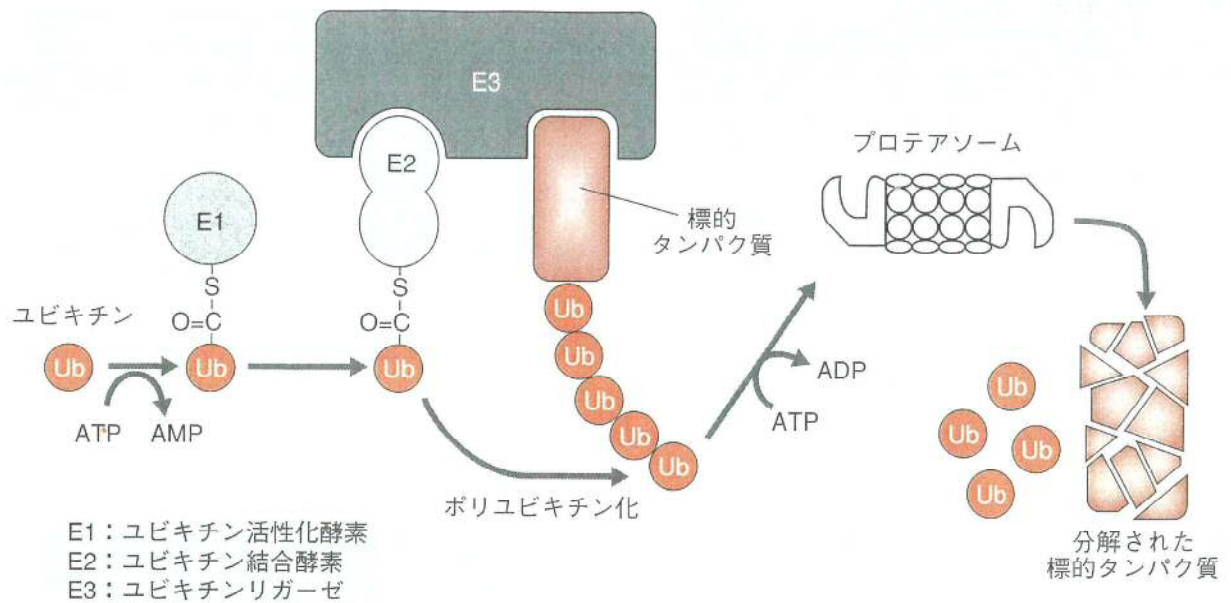
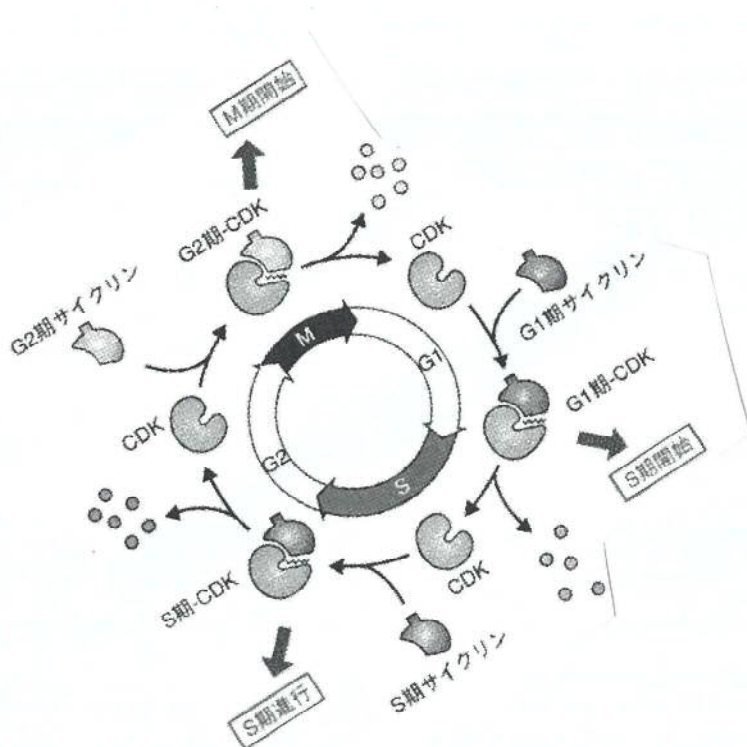
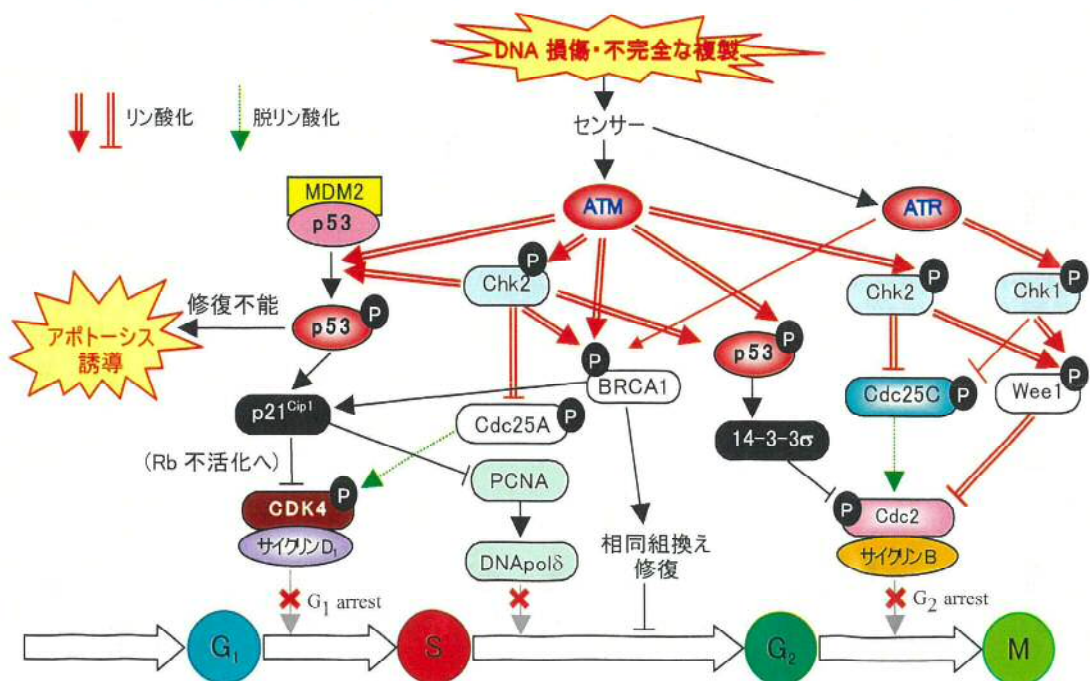
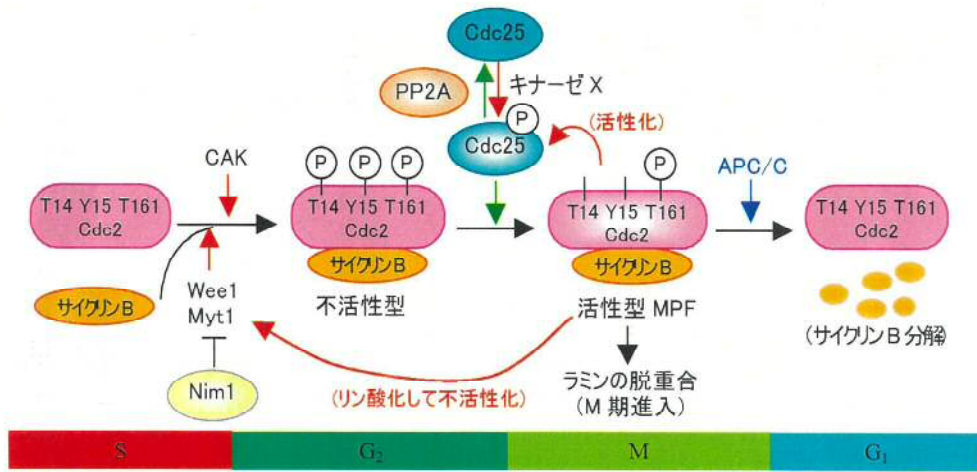
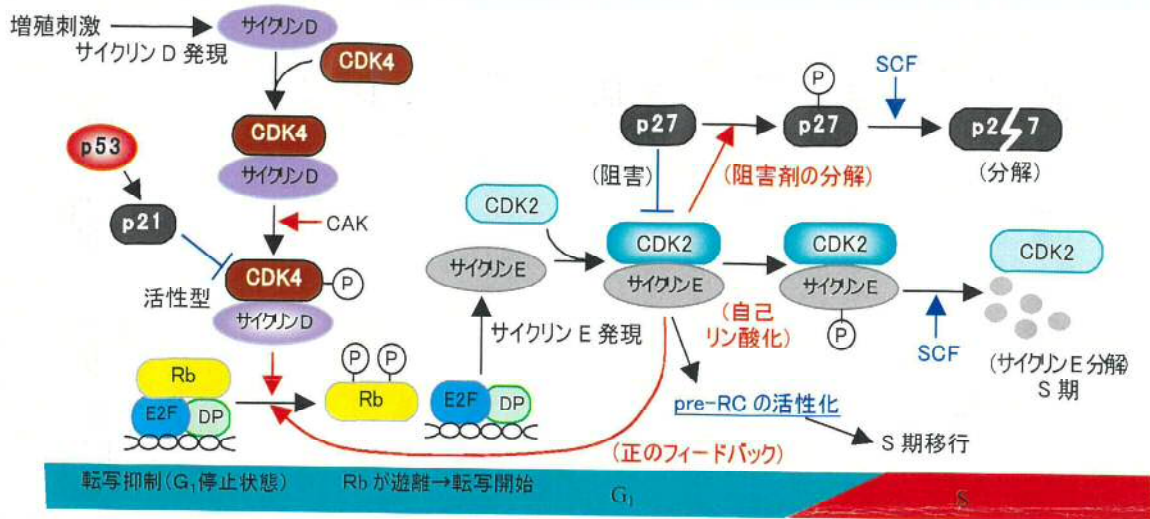


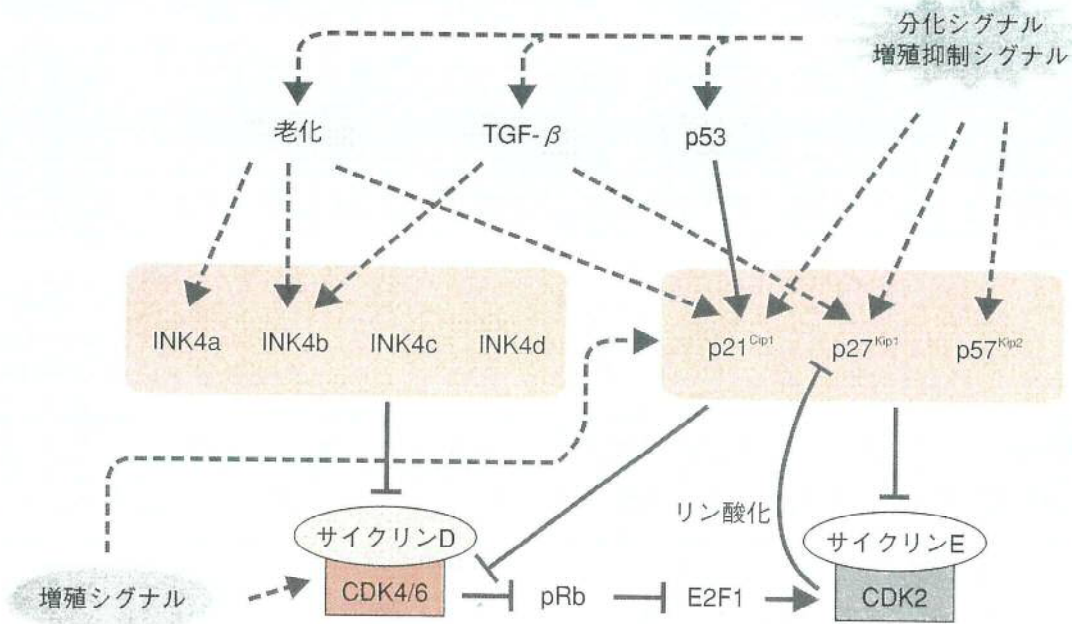
図2 ◆ ユビキチン-プロテアソーム系による標的タンパク質の分解メカニズム (模式図)

ユビキチン-プロテアソーム系による標的タンパク質の分解メカニズムを模式化した。このシステムは、ユビキチン (Ub) という小さなタンパク質を標的タンパク質に鎖状に結合させる前半のステップ (ポリユビキチン化) と、ポリユビキチン化された標的タンパク質をプロテアソームによって分解する後半のステップからなる。前半のステップには3種類の酵素 (E1・E2・E3) が必要であり、この中で特にE3が標的タンパク質を認識するために重要な役割を果たす。

ATP: adenosine triphosphate, AMP: adenosine monophosphate, ADP: adenosine diphosphate



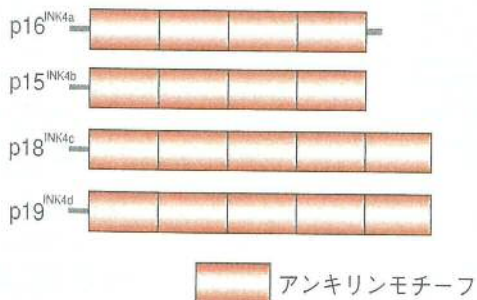




■概略図 ■ CDKインヒビターとその調節

実線は直接作用、破線は間接作用を示す。INK4ファミリーはCDK4/6のみを、Cip/KipファミリーはCDK2、CDK1/6などすべてのサイクリン-CDK複合体の活性を抑制する(本文参照)。G1期からS期への移行期には、サイクリンD-CDK4複合体はpRB(RBタンパク質)をリン酸化して転写因子E2F1を活性化し、サイクリンEの転写を促進するが、このステージに登場した2種のサイクリン-CDK複合体をCDKインヒビターは阻害することによって、細胞周期をG1期に停止させる。CDKインヒビター誘導因子は多く知られているが、各インヒビターに重複するものも多く、生理的な意義については今後の解析が待たれる

INK4ファミリー



Cip/Kipファミリー

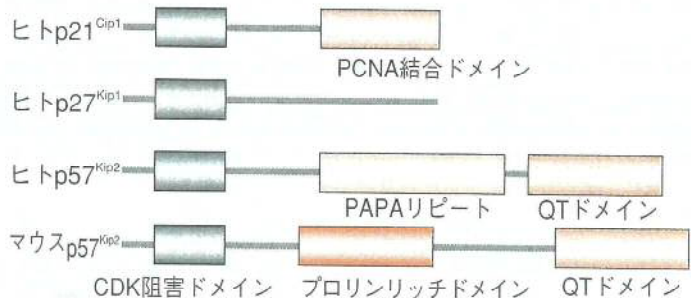


図1 ◆ CDKインヒビターの構造

INK4ファミリーは、いずれも32アミノ酸からなるアンキリンモチーフと呼ばれる構造単位を4または5回繰り返した構造をもつ。Cip/KipファミリーはいずれもそのN末端側にCDK阻害ドメインと呼ばれる共通した構造をもつが、C末端側は共通性はなく、p21^{Cip1}にはPCNAと結合する部位が、p57^{Kip2}にはQTドメインが存在する。またp57^{Kip2}はヒトとマウスでは分子中央部の構造が異なっている

* サイクリン依存性キナーゼ (CDK)

サイクリンとの結合に依存して活性が制御されているタンパク質リン酸化酵素群で、共通の構造モチーフをもつ。多細胞生物では数種類のサイクリン-CDK複合体が細胞周期の進行を制御している。

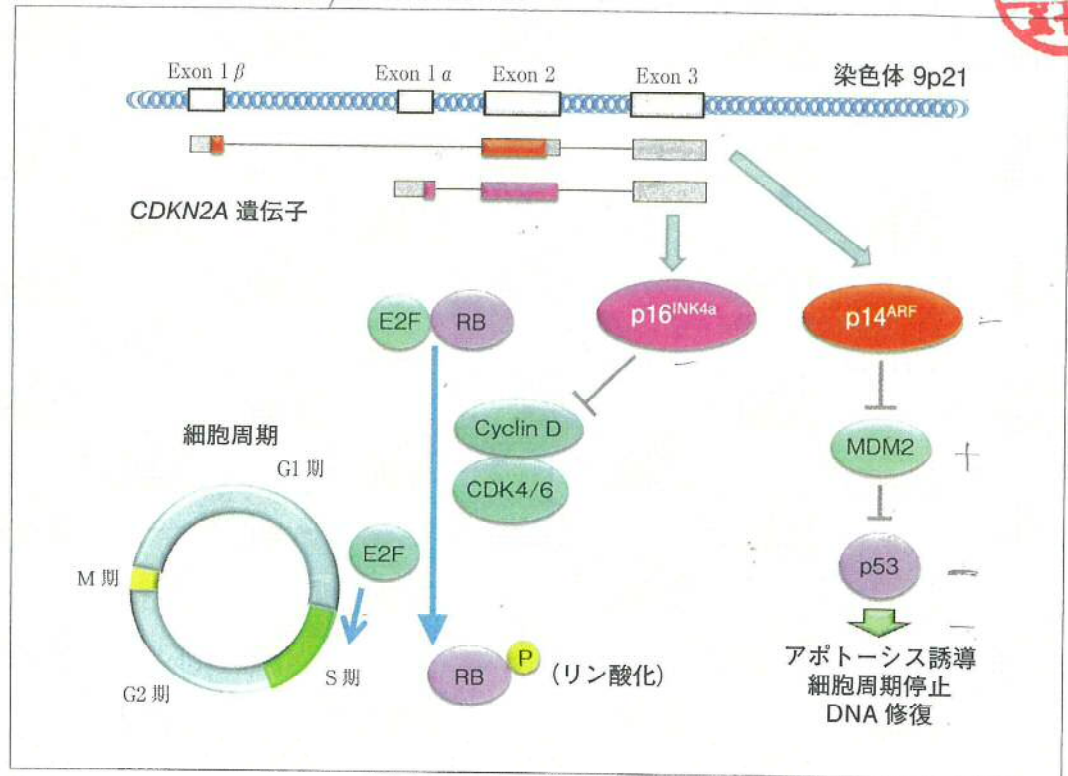
* CDKインヒビター

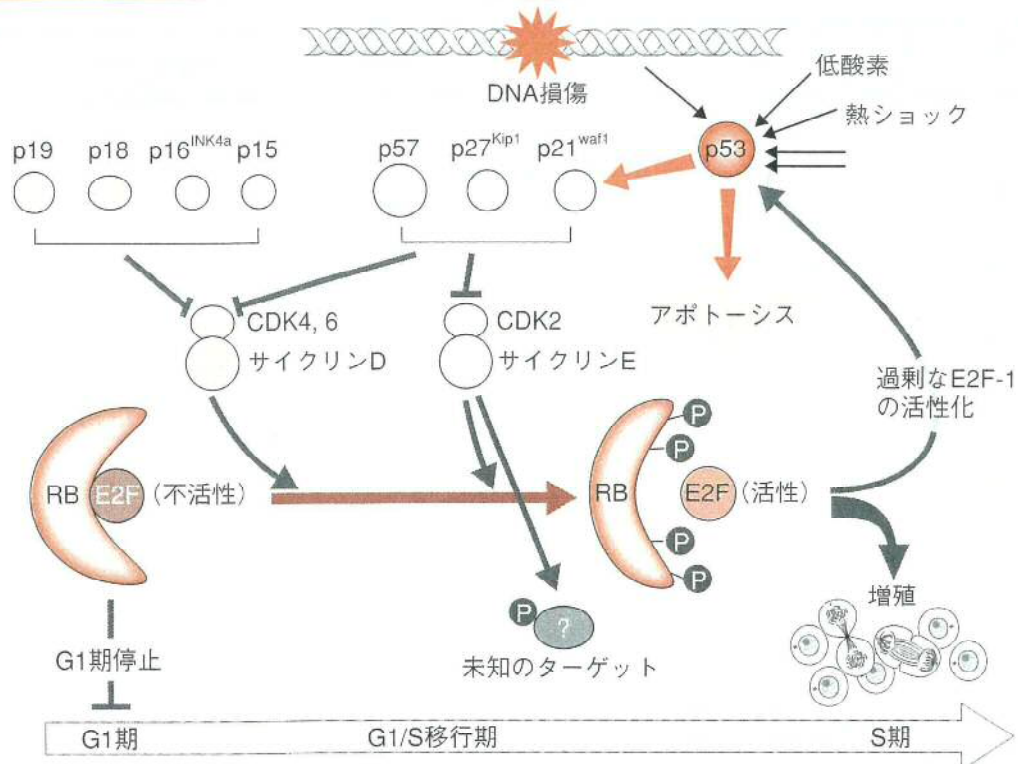
CDKまたはサイクリン-CDK複合体に結合し、その活性を阻害する分子群。サイクリンが細胞周期のアクセルとして働くと考えられるならば、CDKインヒビターはブレーキである。

cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A) /
 alternative reading frame (ARF) 遺伝子

16.6.08

染色体 9p21 の CDKN2A/ARF 遺伝子座がコードする p16^{INK4a} と p14^{ARF} エクソン 1 の違いにより読み取り枠が異なり、2つの異なる蛋白が翻訳される。p16^{INK4a} は Cyclin D-CDK4/6 を抑制し細胞周期を停止させる。p16^{INK4a} の不活性化により、RB は恒常的にリン酸化(がん抑制機能としては不活性化)し、転写因子 E2F がリリースされて細胞周期を促進させる。一方、p14^{ARF} の不活性化は MDM2 ががん遺伝子産物の恒常的な活性化により p53 を抑制する。



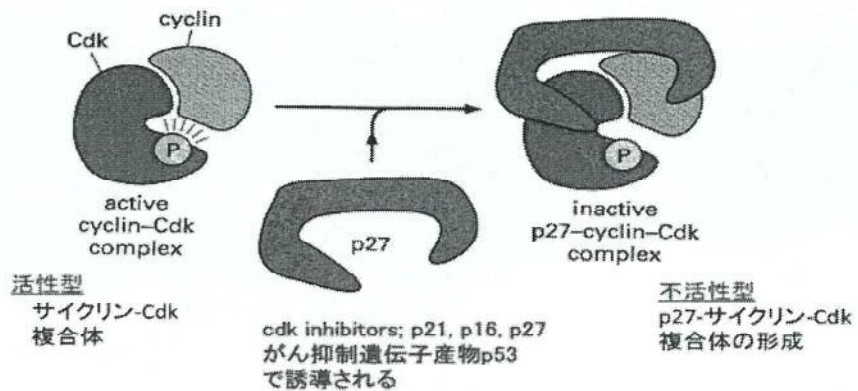


■概略図■ G1/S移行期におけるRBタンパク質リン酸化とCDK阻害タンパク質、p53との関係

RBタンパク質は、G1期においては主に転写因子E2Fと結合してその活性を抑制することによって、細胞がDNA複製を開始することを抑えている。そして、G1/Sの移行期にRBタンパク質のリン酸化が起こり、E2Fが解離されて活性な状態となり、DNA複製を開始させ、細胞を増殖サイクルに入れる。このRBタンパク質のリン酸化は、まずサイクリンD1-CDK4, 6によってなされ、続いてサイクリンE-CDK2によってなされる。CDK4とCDK6とは非常によく似ていて、何が違うのか今でもよくわかっていない。これらのサイクリン-CDKの活性はCDK阻害タンパク質類によって調節を受けている。これには2つの異なったファミリーがあり、1つはp16^{INK4a}のグループであり、もう1つはp21^{waf1}のグループである。個々のファミリー内ではお互いにアミノ酸配列が似ているが、両ファミリーではそれが全く異なる。この両ファミリーでは阻害のメカニズムも異なる。p21^{waf1}のファミリーによる阻害では、サイクリン-CDKの両サブユニットに結合するが、p16^{INK4a}のファミリーはCDK4かCDK6にのみ結合してサイクリンDを追い出す。p53は細胞のDNAが損傷を受けた際に誘導されて活性な転写因子となり、ある場合にはp21^{waf1}を誘導してRBタンパク質のリン酸化を阻害し細胞をG1期に停止させる。しかし、別の場合にはアポトーシスを誘導して細胞を自殺させる

cdk阻害タンパク質: p21, p16, p27

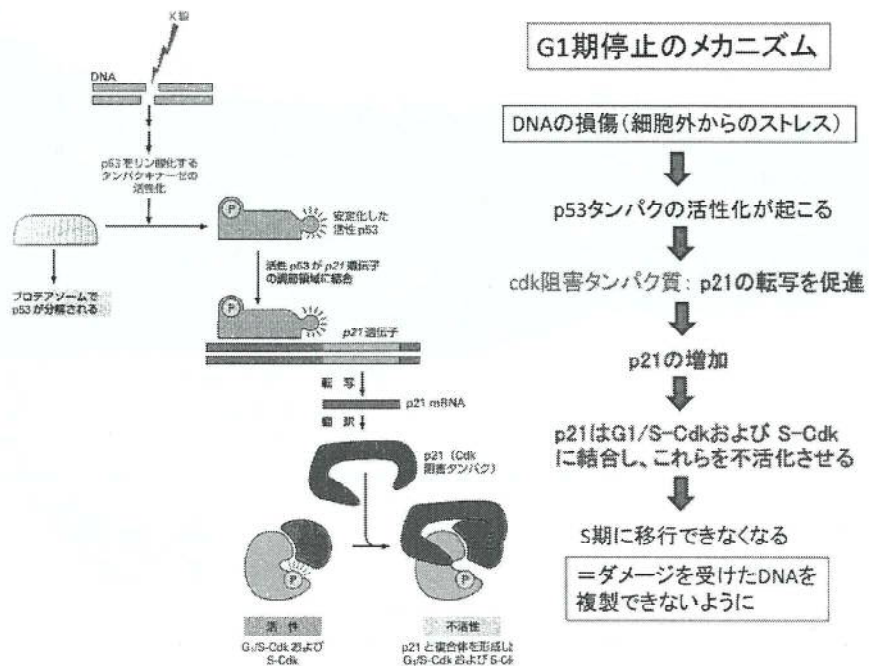
G1期で細胞周期を停止させる



癌抑制遺伝子やCdk阻害タンパク質(CKI)の異常が細胞周期のブレーキシステの破たんを招き無限の細胞増殖を引き起こします。(細胞のがん化)

Cdk阻害タンパク質 (CKI) は二つの癌抑制遺伝子グループに分けられる。

一つはp15、p16、p18、p19、もう一つはp21、p27、p57、です。



<< 前ページ

リン酸化による細胞周期の制御

次ページ >>

発がん(癌)と細胞周期チェックポイント

がん(癌)の知識と情報TOP

Copyright © 2008 - 2019 漢方医学療法研究会 All Rights Reserved.

サイトマップ | 個人情報保護方針