

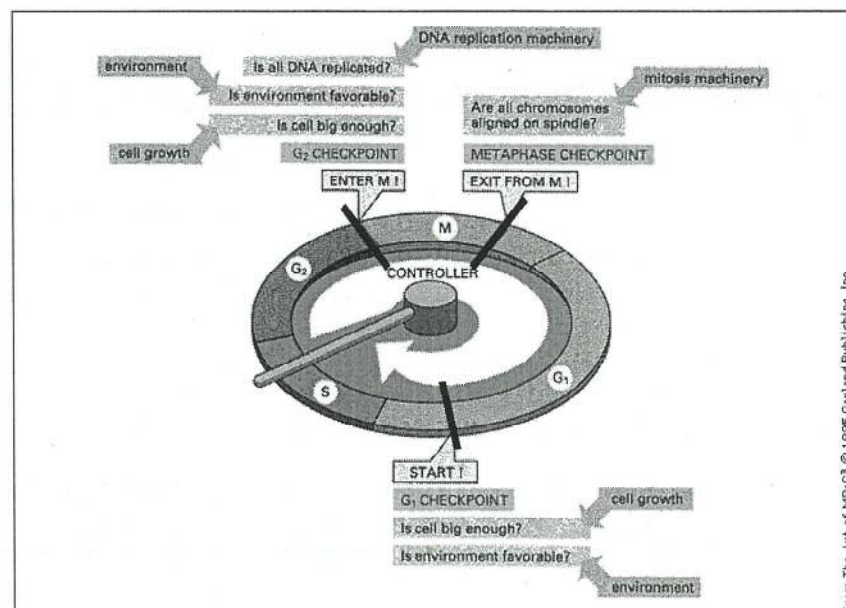
細胞周期の概要

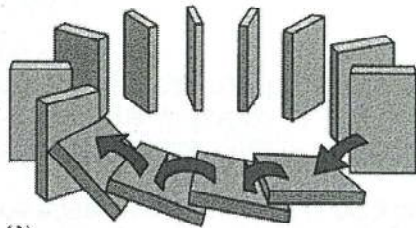
- 細胞周期は4段階(G1,S,G2,M)に分けられる
- G1:DNA複製前の静止期
- S:DNA合成
- G2:細胞分裂前の静止期
- M:細胞分裂
- 細胞分裂に要する時間は細胞により異なるが、それはG1期の長さに依存している(S,M2,M期の長さは細胞によりほとんど差はない)
- 細胞分裂に適さないと判断された場合はG0期へ移行する

- 細胞分裂をしない細胞(例;神経細胞)はG0期(休止期)の状態にある
- G2期の細胞は4倍体の状態にある
- 受精卵はG1,G2期がないため短期間で増殖する

細胞分裂は逆戻りができない

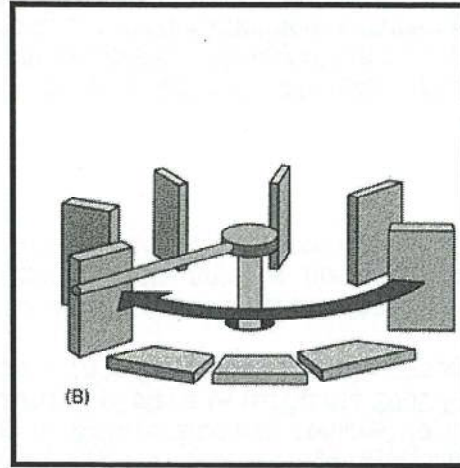
- 細胞周期には3箇所のチェックポイントがあり、次のステップへ進むか否かを判断している
- G1チェックポイント(この段階が最も重要)
細胞がDNA複製が可能な状態にあるかを判断する
- G2チェックポイント
細胞が有糸分裂が可能な状態にあるかを判断する
- 中期チェックポイント
有糸分裂後の細胞質分裂が可能な状態にあるかを判断する





(A)

コントローラーに相当
するのがサイクリン依存
性キナーゼである



(B)

細胞分裂の進行様式

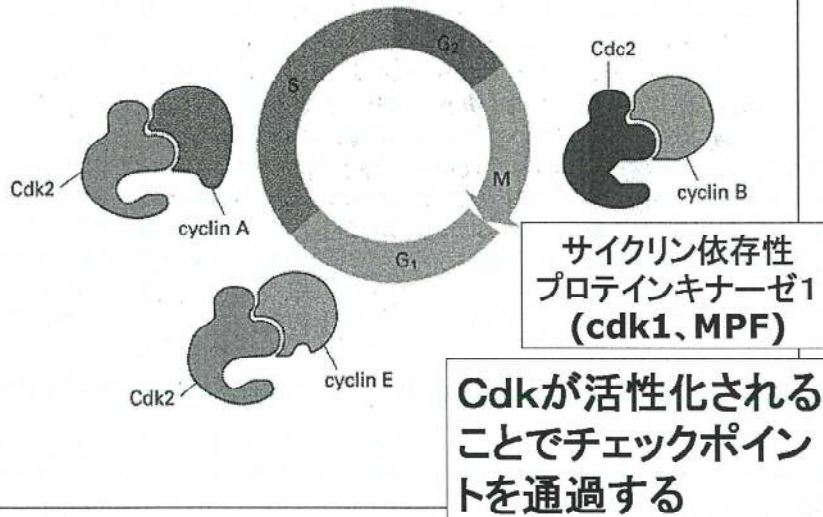
From The Art of MBoC³ © 1995 Garland Publishing, Inc.

サイクリン依存性キナーゼ Cyclin-dependent kinase: cdk

- cdkが活性化されるとチェックポイントを超えることができる
- 活性化cdkはチェックポイント後に起こる現象に関わるたんぱく質の産生を開始したり、活性化する
- Cdkの活性化にはサイクリンの結合が不可欠

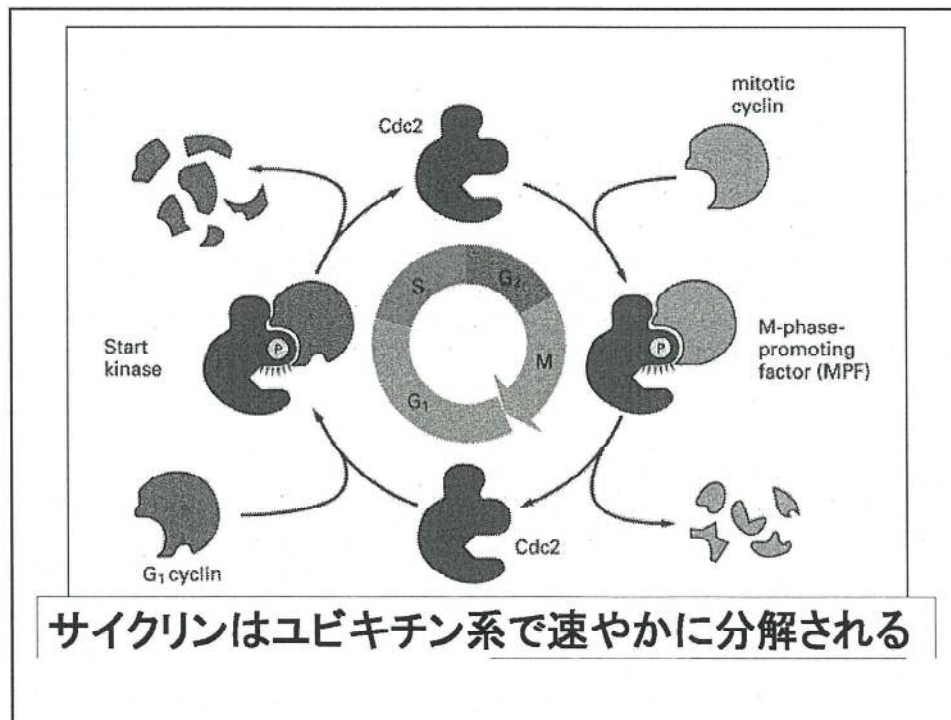
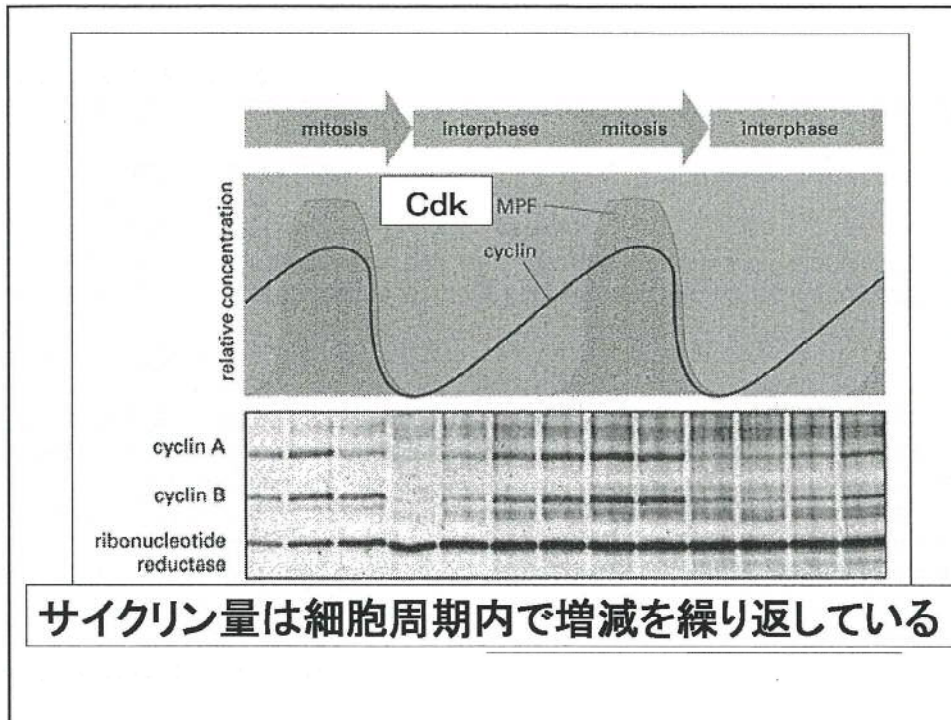
通子 アグレット

動物細胞におけるcdk/サイクリン

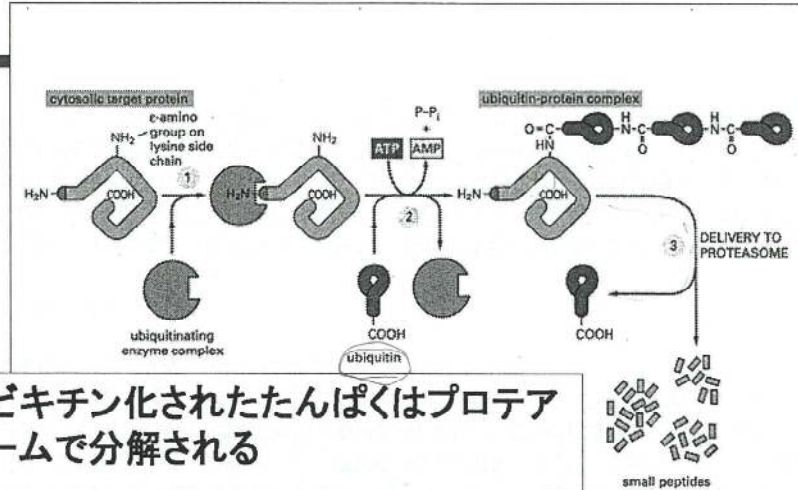


サイクリン(Cyclin)

- 動物細胞では細胞周期の各段階でcdkに結合するサイクリンは異なる
- Cyclin E: cdkと結合しG₁チェックポイントを通過
- Cyclin B: cdkと結合しG₂チェックポイントを通過
- Cyclin A: cdkと結合しDNA複製酵素の活性化



ユビキチンによるたんぱく分解



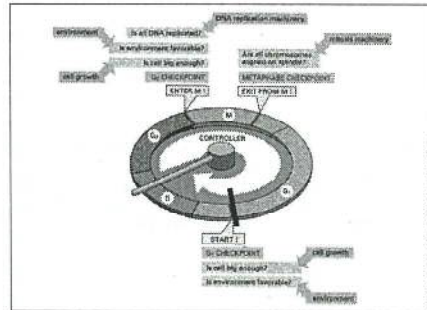
ユビキチン化されたたんぱくはプロテアソームで分解される

サイクリンにはユビキチン連結酵素が認識するアミノ酸配列がある

© 1995 Garland Publishing, Inc.

G1チェックポイント

- 動物細胞では制限ポイントと呼ばれる
- 動物細胞は増殖因子がないと細胞分裂を停止するが、そのときはG1ポイントで停止する



G1チェックポイントの通過機構

Cdkの活性化



Rbたんぱくのリン酸化



Rbたんぱくが不活性化される



DNA複製に関与するたんぱくの転写開始

Rbたんぱくの機能

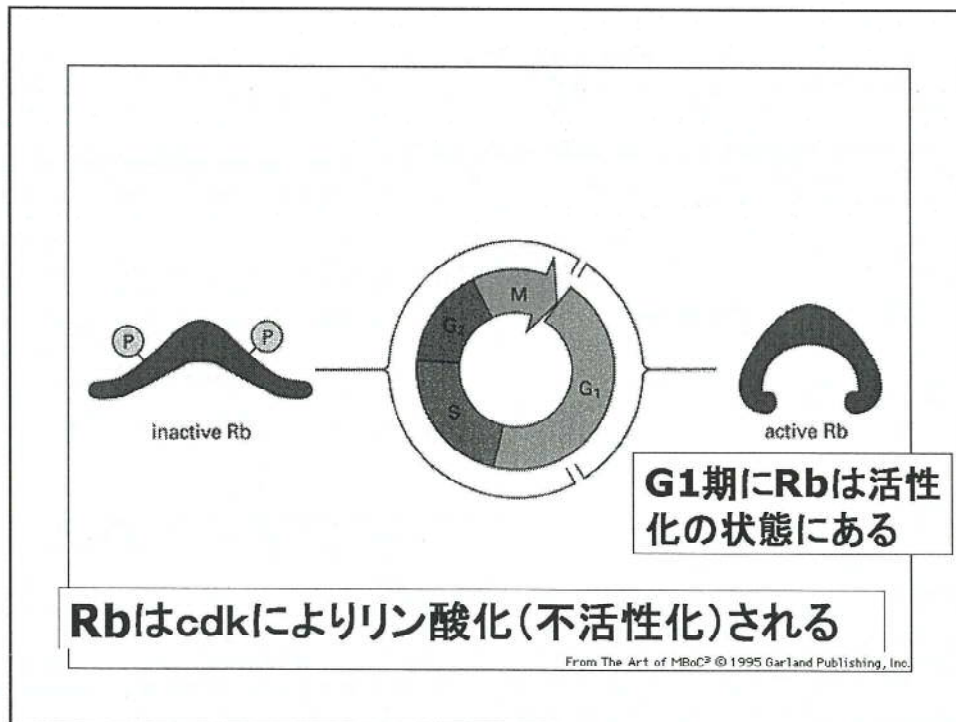
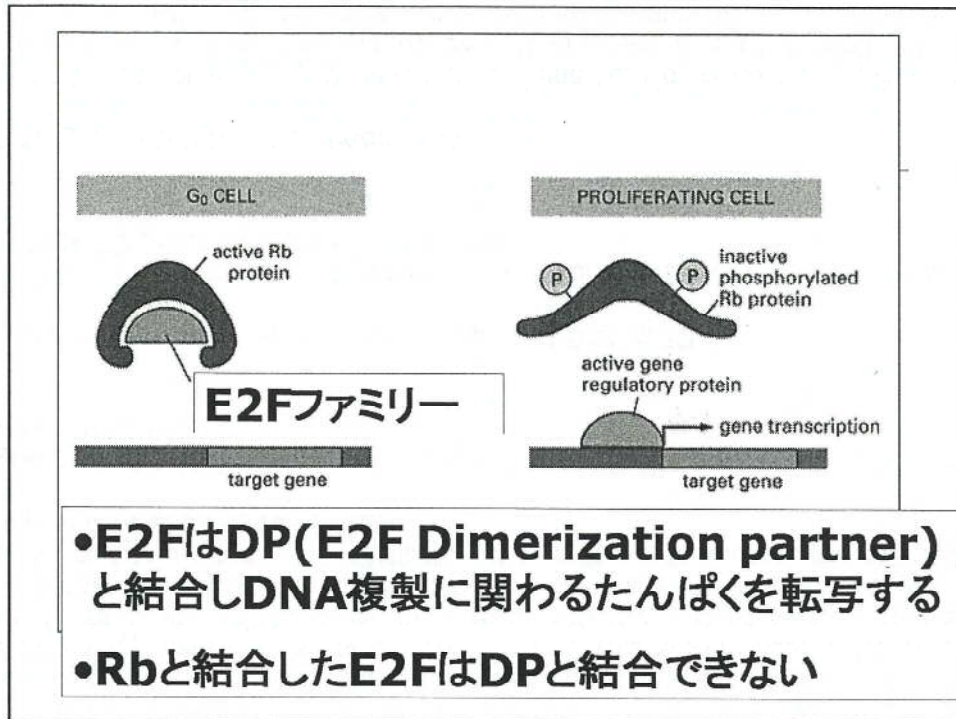
Rbは転写因子で細胞増殖に関わる転写因子と結合してDNAの複製を抑制している

Rbがリン酸化(不活性化)されると細胞増殖因子が解離してDNAの複製が開始する

CdkがRbをリン酸化する

Rbは癌抑制遺伝子に属する

Rbたんぱく量は細胞周期を通じてほぼ変わらずリン酸化, 脱リン酸化により活性が調節される



G2チェックポイントの通過機構

□ Cdkの活性化(cdkプロテインキナーゼ1、MPF)



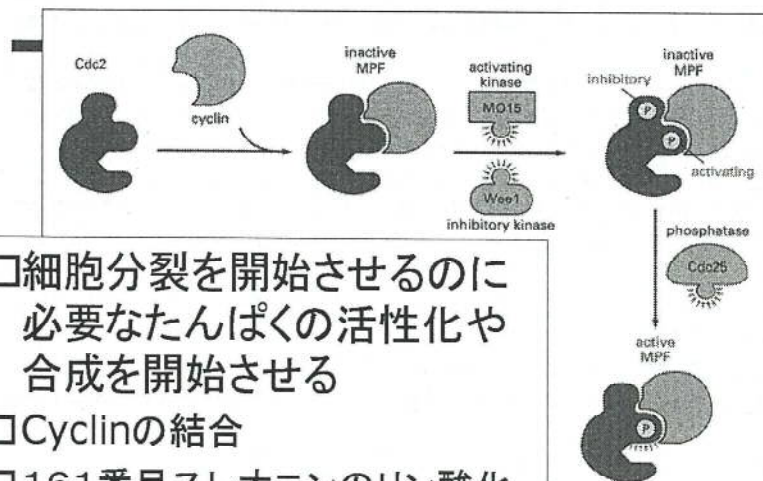
□ ラミン, ヒストンのリン酸化



□ 核ラミナの脱重合 核膜, オルガネラの断片化

□ 紡錘系の形成

Cdkプロテインキナーゼ1



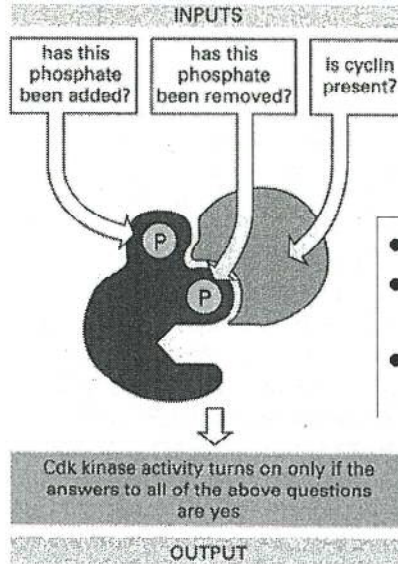
□細胞分裂を開始させるのに必要なたんぱくの活性化や合成を開始させる

□Cyclinの結合

□161番目スレオニンのリン酸化

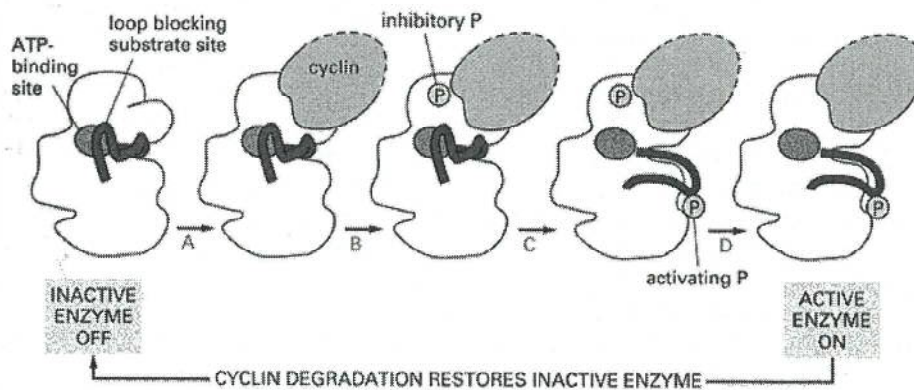
□15番目チロシンの脱リン酸化

Cdk1 活性化機構



- Cyclinの結合
- 161番目スレオニンのリン酸化
- 15番目チロシンの脱リン酸化

From The Art of MBoC³ ©



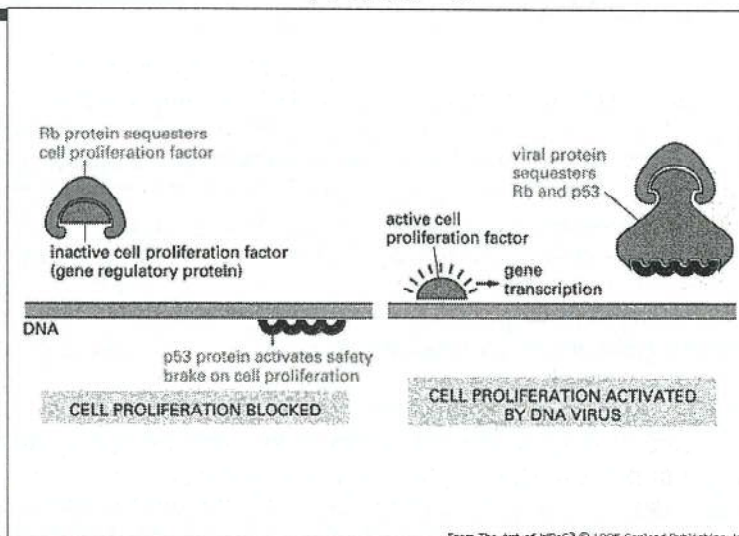
From The Art of MBoC³ © 1995 Garland Publishing, Inc.

P53の機能

- P53たんぱくは転写因子でcdkインヒビター遺伝子の転写を促進する
- Cdkインヒビターはcdkと結合して不活性化する
- G1, G2チェックポイントで細胞は停止するが停止期間が延びるだけで完全に停止することはない
- DNAが損傷を受けた場合p53が活性化されて細胞分裂前で細胞は停止する
- 多くのがん患者ではp53遺伝子に変異がみられる

23/31

ある種の癌ウイルスはRb, p53の働きを抑制する



動物細胞と細菌の増殖の違い

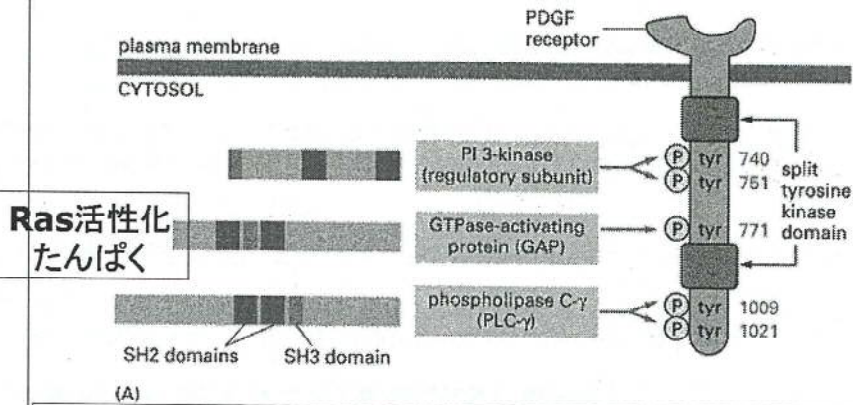
- 細菌: 栄養を補給すれば無限に増殖が可能

- 動物細胞
 - 栄養のほか増殖因子が必要
 - がん細胞など一部の細胞を除き増殖は有限(50~60回分裂したらそれ以上は分裂できない)

動物細胞の増殖を規定する因子

- Cdk/サイクリン
- 増殖促進遺伝子(プロトオンコジーン)
 - 細胞増殖因子
- 癌抑制遺伝子(Rb, p53)
- 細胞接触による細胞骨格(サイトスケルトン)の再構成(但しDNA複製が始まると細胞接着は必要としない)
- 生存因子: アポトーシスを抑制

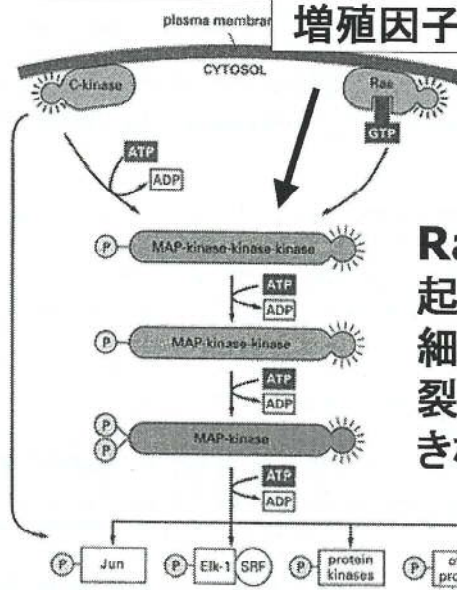
細胞増殖因子による増殖の活性化



Ras活性化たんぱく

SHたんぱくが活性化された後Rasたんぱくが活性化される

増殖因子が細胞に結合



Rasに変異が
起こると(がん
細胞)細胞分
裂の制御がで
きなくなる

細胞増殖因子

- 細胞膜上の特異的受容体に結合
- 受容体は膜貫通型チロシンキナーゼで受容体の細胞内ドメインにあるチロシンをリン酸化する
- 分子内にSH2,3(Src Homology)領域を有するたんぱく(Ras活性化たんぱく)がリン酸化チロシンに結合
- Ras活性化たんぱくがリン酸化(活性化)されRasが活性化される
- MAPキナーゼ系の活性化
- 細胞増殖, DNA複製に関わるたんぱくの転写開始

Rasたんぱく

- がん細胞ではRasたんぱくが変異をきたしている場合がある
- 正常細胞でRasを変異させても癌化せず, 細胞増殖の停止, アポトーシスを起こす

細胞の成長(増大)と増殖

- 細胞の成長と増殖は別個の現象
- 細胞成長はPI3キナーゼ系が関与
- 細胞分裂はMAPキナーゼ系が関与
- 成長因子が細胞の成長と増殖いずれにも関わっているのはMAPキナーゼ, PI3キナーゼ両者がRasにより活性化されるためである

