

第17回 細胞制御セミナー

演題：リン酸化／脱リン酸化酵素が創る細胞分裂スイッチ

講師：持田 悟 先生

熊本大学大学院先導機構 准教授

日時：平成28年11月11日（金）16:10～17:40

場所：長崎大学薬学部第二講義室（2階）

要旨：細胞は内外の環境を感知して、「応答する／しない」という二者択一的な意思決定を行うことができるが、連続（アナログ）的な環境変化に対して「する／しない」というデジタルな応答（スイッチ応答）を可能にする仕組みとは一体どのようなものだろうか？ 我々は細胞分裂周期で見られるスイッチ応答に興味を持ち、それを試験管内で精製した因子だけを用いて再構成する試みを進めている。母細胞から娘細胞への遺伝情報の正確な伝達のため、細胞分裂周期において間期（DNA複製）と分裂期（染色体分配）は時間的に明確に隔てる必要があり、間期と分裂期の差は主にCDKキナーゼの基質のリン酸化レベルの違いが規定している。リン酸化が低レベルなら間期、高レベルなら分裂期であり、中間レベルにあることはない。[間期→分裂期]の移行には、CDK活性化サブユニットであるサイクリンタンパク質の合成（転写／翻訳）が原動力であるが、連続的なサイクリンの増加が基質リン酸化レベルの急上昇に変換されている。本研究では、CDKとそれに拮抗する脱リン酸化酵素PP2Aが分子ネットワークを形成することによりリン酸化レベルの急上昇が創出されるという仮説をたて、タンパク質生化学と計算機シミュレーションでこの現象を再現することに成功した。ネットワーク内の各素反応は常に質量作用の法則（反応速度＝酵素濃度×基質濃度）に則りつつも、全体としてはスイッチ応答を生み出せるというこの結果は、「生きものらしさ」の象徴でもある細胞の高次機能が従来の分子生物学の延長線上にあるという心強い証左である。それと同時に、因子の個別解析では高次機能の理解には届かず、今回のような再構成的アプローチの重要性を示しているとも考えている。

参考文献：

Mochida S. Regulation of α -Endosulfine, an inhibitor of protein phosphatase 2A (PP2A), by multisite phosphorylation. *FEBS J* 281, 1159-1169 (2014)

Mochida S, Maslen S, Skehel M, Hunt T. Greatwall phosphorylates an inhibitor of PP2A that is essential for mitosis. *Science* 330, 1670-1673 (2010)

共催：下村脩博士ノーベル化学賞顕彰記念創薬研究教育センター
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 アカデミア創薬ユニット

連絡先：長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科
生命薬科学専攻 細胞制御学分野
武田 弘資

TEL: 095-819-2417

E-mail: takeda-k@nagasaki-u.ac.jp