

H16 (H15 と類似)

細胞周期におけるM期促進因子(MPF)の活性調節機構について説明せよ。

MPFはM期進行の調節に重要な役割を担う。MPFはまず染色体凝集、核膜解体、紡錘体集合を活性化し、M期を開始させる。それに遅れてMPFはAPCを活性化し、APC経路による後期阻害因子Cohesin regulatorの分解を促進する。これにより細胞周期は中期から後期に移行する。M期はAPCがMPFのサイクリンサブユニットを分解することで終わりを迎える。

こうしたMPFの機能発現のためにMPFは活性化されなければならない。MPFの活性化には有糸分裂サイクリンの結合が必要である。しかし、そのみで活性化される訳ではなく、活性化の直接の引き金となるのはキナーゼとホスファターゼによる調節機構である。活性化キナーゼMO15、抑制化キナーゼWee1は共にCDKをリン酸化する。その活性化と抑制化が拮抗する状態でCdc25によって抑制化リン酸基が脱リン酸化されてMPFは活性化される。

H15

サイクリンおよびサイクリン依存性キナーゼの細胞周期調節における役割について説明せよ。

細胞周期の活性調節は大きく3つの段階に分類することができる。すなわち、SPFによるS期調節、MPFの活性化、MPF-APCによるM期調節の3段階である。細胞周期はまずプレ複製集合体が複製開始点に集合することで始まる。

SPFによるS期の調節はAnaphase Promoting Complex(APC)の不活性化に始まる。S期CDK複合体構成成分の翻訳を行い、S期CDK複合体阻害タンパク質がリン酸化されてS期CDK複合体は活性化される。これによりDNAプレ複製集合体は活性化され、DNA合成が開始される。

細胞周期が次の段階に入るまでにMPFは活性化される必要がある。MPFの活性化には有糸分裂サイクリンの結合が必要である。しかし、そのみで活性化される訳ではなく、活性化の直接の引き金となるのはキナーゼとホスファターゼによる調節機構である。活性化キナーゼMO15、抑制化キナーゼWee1は共にCDKをリン酸化する。その活性化と抑制化が拮抗する状態でCdc25によって抑制化リン酸基が脱リン酸化されてMPFは活性化される。MPFは染色体凝集、核膜解体、紡錘体集合を活性化する。

活性化されたMPFはM期を進行する。MPFはAPCを活性化し、APC経路による後期阻害因子Cohesin regulatorの分解を促進する。これにより細胞周期は中期から後期に移行する。M期はAPCがMPFのサイクリンサブユニットを分解することで終

わりを迎える。

H16

タンパク質はリボソームでmRNAにより翻訳された後、細胞内で様々な化学修飾を受け、最終的な機能分子となる。これらの翻訳後修飾について2例を挙げて細胞内のどこで、どのような修飾を受けるのか説明せよ。

翻訳後修飾は小胞体とゴルジ体で行われている。小胞体ではGlc3つから成る糖鎖の付加が行われる。糖鎖はトリミングを受けて一つずつ切断される。Glcが1つになった段階でカルネキシン、カルネティキュリンが結合し、最後のGlcを切断すると同時にフォールディングが補助される。Glc切断後、カルネキシン、カルネティキュリンは分離する。フォールディングが完了したタンパク質はゴルジ体へ輸送される。一方、フォールディングが完全でないものには一つのGlcが再び付加されてカルネキシンとカルネティキュリンが結合し、再びフォールディングされる。どうしてもフォールディングできないものやフォールディングにミスがあったものはMannoseが8個になったときにMan8-binding lectinと結合し、小胞体内側から細胞質内へ引き出され手Ubiquitin proteasome系で分解を受ける。

小胞体において糖鎖はフォールディングが完了したか否かの目印となり、タンパク質の品質管理を行う役割を果たしている。

小胞体から輸送されたタンパク質はゴルジ体でさらに修飾を受ける。小胞体で付加されたMan8はゴルジ体でトリミングを受け、GlcやGalなど他の糖が付加して多くの場合、最終的にはシアル酸で覆われる。

H15

タンパク質の細胞内輸送に関わるシグナル仮説とは何か説明せよ。

リボソーム上で合成されたタンパク質は機能する部位まで正確に輸送される必要がある。目的部位までの正確な輸送はシグナル配列という短いアミノ酸配列によって規定される。シグナル配列は核移行シグナルと膜貫通シグナル以外では輸送後切断される。シグナル配列は小胞体ではSRPに、核ではインポータインに、ミトコンドリアではシャペロンによって認識されて目的部位に誘導される。

小胞体への輸送では一定の長さまでペプチド鎖が伸長するとシグナル配列にSRPが結合する。SRPに結合したリボソームは小胞体膜にあるSRP受容体に結合する。ペプチドは小胞体内にペプチド輸送複合体を経て小胞体内腔へ入る。小胞体内腔でシグナル配列は切断される。