

DNA 損傷からの回復制御における Plk1 の役割

新井 晴美

細胞周期開始にはサイクリン B-Cdk1 複合体の活性化が重要である。この活性は Wee1/Myt1 キナーゼによる Cdk1 のリン酸化によって制御されている。分裂移行期は Cdc25 ホスファターゼにより、Cdk1 が脱リン酸化されて活性化し、M 期へと促進する。G2 期から M 期への移行はこれらリン酸化のバランスによって制御されている。

一方、DNA 損傷が生じるとチェックポイントが活性化する。このとき Chk1/2 によるリン酸化により Cdc25 は活性を阻害され、Cdk1 の脱リン酸化を起こせなくなる。また、Cdc25C は Chk1 によりリン酸化され 14-3-3 と結合を引き起こし核外へと移動する。

このように G2/M 期移行やチェックポイント経路を制御するタンパク質群とそのリン酸化経路の概要が判明している。しかし、DNA ダメージのチェックポイントからの回復機構についてはよく明らかにされていない。今回の報告で、Plk1 は正常細胞での分裂開始には必ずしも必要ではないが、DNA ダメージをうけた細胞の回復における分裂開始は Plk1 に依存して起きていることが明らかになった。

紹介論文

Polo-like Kinase-1 Controls Recovery from a G2 DNA Damage-Induced Arrest in Mammalian Cells.

Van Vugt MA, Bras A, Medema RH.

Mol Cell. 2004 Sep 10;15(5):799-811.

要旨

DNA 損傷は多くのチェックポイント経路で細胞周期進行の阻害を引き起こす。チェックポイントシグナルが静まったとき、細胞周期の再開を行うメカニズムに関しては不明であった。我々は、損傷を受けていない細胞では、いろいろな経路で分裂の開始を促進することができる一方、DNA 損傷を引き起こされた阻害から回復する細胞ではこの選択肢が失われていることを明らかにした。Plk1 は DNA 損傷からの回復に伴う分裂開始に重要であることを立証した。しかしながら、Plk1 は Wee1 を欠失させた細胞ではもはや不要であった。また、我々は、Plk1 が分裂開始において Wee1 の分解に関係することを示す。このように、我々のデータは、細胞周期機構が DNA 損傷に応じてリセットされ、細胞が回復のために Wee1 の Plk1 を介した分解に依存するようになる事を示す。