■ 17 章 ■

1. 甲状腺ホルモンの受容体は，リガンド非存在下ではリプレッサーとして，リガンド存在下ではアクチベーターとして機能する．したがって，欠失は，ホルモン非存在下での遺伝子発現の増加およびホルモン存在下での遺伝子発現の減少をもたらすであろう．
2. ポリペプチドは細胞膜を通過できないため．
3. 組換え分子は，G_i に結合したアドレナリン受容体として機能する．したがって，アドレナリンはアデニル酸シクラーゼを阻害し，細胞内 cAMP レベルを低下させる．アセチルコリンは組換え受容体に結合しないため，効果はない．
4. GAP は結合した GTP の加水分解を促進することにより，G タンパク質のシグナル伝達を停止させる．RGS タンパク質に対する siRNA は，恒常的な G タンパク質活性をもたらす．
5. cAMP ホスホジエステラーゼを阻害すると，cAMP のレベルが上昇して細胞増殖が促進される．
6. プロテインホスファターゼ 1 は，プロテインキナーゼ A によってリン酸化されたセリン残基のリン酸基を脱リン酸する．cAMP 誘導性遺伝子は，プロテインキナーゼ A によってリン酸化される CREB によって活性化されるので，プロテインホスファターゼ 1 の過剰発現はそれらの誘導を阻害する．しかし，プロテインホスファターゼ 1 は，cAMP 開口性のリガンド依存性チャネルの活性に影響を与えない．これらのチャネルは，タンパク質のリン酸化ではなく，cAMP の結合によって直接開口されるためである．
7. 短縮改変された受容体は，正常な受容体と結合するので，ドミナントネガティブ変異体として機能する．二量体は交差リン酸化できないので，不活性となる．
8. Ras の活性化にはグアニンヌクレオチド交換因子が必要であるので，それに対する siRNA は最初期遺伝子の発現を阻害する．
9. 変異は，β カテニンのユビキチン化部位を変化させ，その安定化と核内蓄積をひき起こす可能性が非常に高い．核内では，β カテニンは Tcf 転写因子と複合体を形成して遺伝子発現を誘導する．
10. 影響を与えない．Notch の切断と活性化は，プロテアソームではなく，γ–セクレターゼによって媒介される．
11. Akt は Raf をリン酸化して阻害するので，PI 3–キナーゼを阻害すると ERK 活性が増加する．

Key Experoiment　G タンパク質共役型受容体と嗅覚

線維芽細胞は嗅覚受容体の大きなファミリーを発現していないので，線維芽細胞の mRNA から得られるフラグメントははるかに少なくなる．

Molecular Medicine　がん：シグナル伝達と *ras* がん遺伝子

がん遺伝子を標的とした薬剤は，がん細胞に対して特異的に作用する．これとは対照的に，従来

の化学療法薬は，通常すべての分裂細胞を標的としているので，脱毛，吐き気，嘔吐などの一般的な副作用をひき起こす．

データ解析問題 17　転写因子 CREB に対するコレラ毒素の効果

1．コレラ毒素は CREB の発現に影響を与えない．これは，実験の過程全体での CREB の量が，抗 CREB 抗体を使用しても影響を受けないためである．Ser133 残基がリン酸化される CREB の量は，コレラ毒素処理で増加する．

2．コレラ毒素は，G_s タンパク質の α サブユニットの GTPase 活性を阻害し，GTP を結合した活性型に固定する．恒常的に活性な G_s タンパク質は，アデニル酸シクラーゼを継続的に刺激して cAMP を生成する．cAMP レベルが上昇すると，プロテインキナーゼ A（PKA）が活性化される．PKA の触媒サブユニットは核に移行し，CREB をリン酸化する．

3. 影響を与えない．リン酸化されていない状態とリン酸化された状態の CREB はどちらも核にある．