

Title	Conversion of graded phosphorylation into switch-like nuclear translocation via autoregulatory mechanisms in ERK signaling
Author(s)	新土, 優樹
Citation	大阪大学, 2016, 博士論文
Version Type	VoR
URL	<a href="https://doi.org/10.18910/56104">https://doi.org/10.18910/56104</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 論文内容の要旨

氏名 ( 新 土 優 樹 )

論文題名

Conversion of graded phosphorylation into switch-like nuclear translocation via autoregulatory mechanisms in ERK signaling

(増殖因子刺激に対するERKの核移行応答は自己制御を伴いスイッチ様に誘導される)

論文内容の要旨

The phosphorylation cascade in the extracellular signal-regulated kinase (ERK) pathway is a versatile reaction network motif that can potentially act as a switch, oscillator or memory. Nevertheless, there is accumulating evidence that the phosphorylation response is mostly linear to extracellular signals in mammalian cells. Here, I find that subsequent nuclear translocation gives rise to a switch-like increase in nuclear ERK concentration in response to signal input. The switch-like response disappears in the presence of ERK inhibitor, suggesting the existence of autoregulatory mechanisms for ERK nuclear translocation involved in conversion from a graded to a switch-like response. *In vitro* reconstruction of ERK nuclear translocation indicates that ERK-mediated phosphorylation of nucleoporins regulates ERK translocation. A mathematical model and knockdown experiments suggest a contribution of nucleoporins to regulation of the ERK nuclear translocation response. Taken together, this study provides evidence that nuclear translocation with autoregulatory mechanisms acts as a switch in ERK signaling.

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 新 土 優 樹 )		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査	特任教授 柳田 敏雄
	副 査	教授 八木 健
	副 査	教授 佐々木 洋
	副 査	教授 石島 秋彦
<p><b>論文審査の結果の要旨</b></p> <p>細胞内情報処理システムの非線形でswitch-likeな応答特性は、細胞運命決定のような「0か1」の細胞生理を生み出すための基盤となるものである。一方、哺乳類細胞における細胞運命決定のマスター制御因子の1つであるERKシグナルでは、そのリン酸化応答特性はgradedであることが知られている。そのため、何らかのメカニズムによってgradedなERKシグナルが0か1の情報に変換される必要があると考えられる。申請者は、ERKがリン酸化された後に核へと局在変化する過程に着目し、この核移行応答を詳細に解析した。その結果、増殖因子刺激によって誘導されるERKの核移行応答はswitch-likeに起こることを見出した。また、阻害剤を用いた実験から、switch-likeな核移行応答はERK自身のキナーゼ活性に依存したautoregulatoryなメカニズムによって実現されていることも明らかにした。次に、ERKの核移行をin vitroに再構成した実験から、核膜孔を構成するタンパク質であるヌクレオポリンを介してERKは自身の核移行をautoregulatoryに調節することを見出した。さらに、数理モデルとノックダウン実験により、ERKのswitch-likeな核移行応答にヌクレオポリンが重要であることを明らかにした。これらの結果は、ERKシグナルの応答特性とその分子メカニズムについての新規知見をもたらすものである。以上の理由により、学位授与に値するものと認める。</p>		