

[特集] 国立遺伝学研究所60年の歩みを映して

Part 2 【遺伝研の先端研究——現在と未来】

# 集団遺伝学を中心とする 遺伝子進化の研究

齋藤 成也 *Naruya Saitou*

国立遺伝学研究所 集団遺伝研究部門 教授

国立遺伝学研究所の集団遺伝研究系における3研究室（齋藤研究室、高野研究室、明石研究室）の最近の研究を紹介した。木村資生博士が切り拓いた集団遺伝学の研究は、その後分子進化学、さらにはゲノム進化学として花開いていった。現在では、理論的研究のほかに実験的研究も進められている。

## 1 はじめに

生物進化の研究は19世紀に始まったので、まだ200年ほどしかたっていない。遺伝学よりは歴史が古い、生物が分子レベルから理解する必要があることがわかってから誕生した分子進化学の歴史は1960年代に始まるので、まだ50年ほどの歴史しかない。この分子進化学を世界的に牽引してきた拠点のひとつが、ここ遺伝研なのである。

本稿では、最初に過去60年間の本研究所の歴史の中で、生物進化がどのように研究されてきたのかを、集団遺伝研究系に在職した研究者を中心に簡単に振り返ってみることにする。次に、現在集団遺伝研究系に所属する3研究室それぞれの今世紀における研究活動を紹介する。

## 2 遺伝研における60年の進化研究を振り返る

遺伝研では、創立のころから進化研究が盛んに行われていた。第2代所長となった木原均はゲノム解析により栽培小麦の起原を探求し、駒井卓はヒトからテントウムシまでさまざまな動物の進化を研究した。中でも、創立当初から研究員として着任した木村資生は、理論集団遺伝学の研究を一人で展開し、世界的な業績をあげた。集団遺伝学の重要性が認識されたこともあり、1964年に集団遺伝研究部が設置され、木村が部長となった。集団遺伝研究部には、丸山毅夫、太田朋子、安田徳一らが集まり、その後、山崎常行、高畑尚之、青木健一、田嶋文生らが着任して研究を行った。1987年に木村が定年退官したあとは太田が集団遺伝研究部門を担当し、舘田秀典と高野敏行が

参加した。2002年に進化遺伝研究部門から齋藤成也が教授として移り、同時に高野が助教授（現在の呼称は「准教授」）に昇任した。それぞれ、隅山健太助教と高橋文助教が研究に参加している。

一方、1984年に遺伝研が大学共同利用機関に配置換えした際に、それまでの生理遺伝研究部を改組して進化遺伝研究部門が誕生し、集団遺伝研究部門とともに集団遺伝研究系を構成した。進化遺伝研究部門の初代教授は、集団遺伝研究部にいた丸山毅夫であり、渡辺隆夫と土川清の2助教授および五條堀孝が助手として参加した。1987年に丸山が急逝したあと、五條堀が助教授に昇任し、森山悦子が助手に加わった。五條堀がDDBJの責任者として遺伝情報研究センターに移ったあと、齋藤が1991年に助教授に着任した。同年、池村淑道が遺伝情報研究センター

から進化遺伝研究部門の教授に移り、松本健一、天前豊明、深川竜郎が助手として研究に参加した。池村が2004年に定年退官したあとしばらく教授職が空席だったが、2009年になって米国ペンシルベニア州立大学から明石裕が教授に着任した。

現在、集団遺伝研究系には3研究室があるが、遺伝研にはそのほかにも、五條堀の研究室で以前から広範囲な進化研究を推し進めているし、進化現象が今や中心的テーマとなっている比較ゲノムの分野で日本の第一人者である藤山秋佐夫が比較ゲノム解析研究室の教授である。これらの研究室に加えて、研究のさまざまな側面で進化をテーマとしている研究室は多い。かつて、ドブジャンスキーが「進化の光を当ててはじめて生物学が意味をもつ」と語った。この言葉はやや複雑なので、筆者は「すべての芸術は音楽を志向する」というある哲学者の警句になぞらえて、「すべての生物学は進化を志向する」と説いている。

## 3 集団遺伝研究部門 齋藤研究室

本研究室では、生物の進化を遺伝子とゲノムレベルで、コンピュータ解析と実験の両面から研究している。興味の中心は人類に至る進化である。これまでに、ABO式血液型遺伝子やRh式血液型遺伝子の進化を研究してきた。最近の成果として、テナガザルのABO式血液型遺伝子において、数百万年以上前に生じたと推定された組換えを発見したことがある<sup>1)</sup>。図1に、組換えがかつて生じた場合に期待される系統ネットワークがどのように生成される

かを示した。まず、祖先遺伝子から2つの対立遺伝子（あ・い）の系統が種内に出現し、塩基置換を蓄積していく（図1A）。図中の1～9は、塩基配列に生じた塩基置換を上流から下流に順に番号付けしたものである。あるとき、5番目と6番目の塩基置換が生じたサイトの途中で組換えが生じて、組換え体（う・え）が生じた（図1B）。組換え体は2系統の親遺伝子（あ・い）のモザイクなので、これら4配列の関係は長方形で示す必要がある。その中に祖先遺伝子（白丸で表示）が位置する。組換えは突然変異であり、組換え体は

当初は集団内に1コピーしか存在しない。このため、普通はどちらの組換え体もすぐに消えてしまう。まれに片方が集団中で頻度を増加させることがあるが、2系統とも集団中に存続することはまずありえない。この仮定のもとで、親対立遺伝子の2系統（あ・い）と組換え体の1系統（え）が現在の種に共存している場合の関係を示したのが、図1Cである。祖先遺伝子は現在の集団には存在しないので、その位置を推定するために、外群（近縁種）の遺伝子を加えてある。親対立遺伝子系統の枝は長く、組換え体系統の枝は短

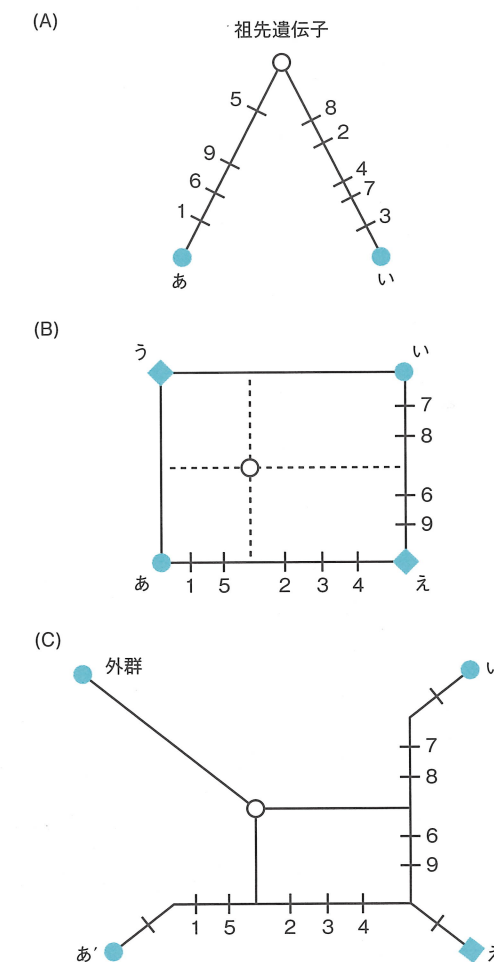


図1 組換えで生じる系統ネットワーク

いのが特徴である。また、過去の組換えで生じた長方形が縮小しており、小さい長方形の頂点に位置する祖先遺伝子が組換え体系統の対偶にある。さらに、長方形の縦と横の辺、およびそれらが親対立遺伝子系統に続く部分を見ると、遺伝子塩基配列の上流と下流にきちんと対応していることがわかる。したがって、図1Cの系統ネットワークから過去の組換えの生じた場所と時期を推定することができるのである。われわれはこの手法を用いて、テナガザル3種、合計23個体についてABO式血液型遺伝子のハプロタイプをすべて決定し、系統ネットワークを構築した。そこから図1に示すようなパターンを5種類発見し、200万~700万年

前に5回の遺伝子内組換えが生じていたことを発見した<sup>1)</sup>。2001年にヒトゲノムの塩基配列が決定する前後から、ヒトに最も系統的に近い類人猿のゲノムを部分的に決定し、それとヒトゲノムを比較する研究も進めてきた<sup>2)~6)</sup>。また、ヒトを含む霊長類を中心に、種内および近縁種間の系統関係を複合した形で解析してきた<sup>7)~11)</sup>。種分化のあとに遺伝子の交流があると、通常の進化パターンから逸脱が生じる。ゲノムの多数の領域を調べることができるようになったので、それらの逸脱を発見できるようになった。図2は、マウス (*Mus musculus*) の3亜種 (D, M, C) と外群種 (*M. speciligus*) の遺伝子配列を比較した結果<sup>9)</sup>の例を示し

ている。図2Aでは、外群種がマウスから離れた期待される系統関係が得られているが、図2Bの遺伝子の場合には、マウス種内の変異が著しく大きく、外群種よりもっと系統的に遠い他の近縁種から遺伝子流入が過去にあった可能性がある。現在は、霊長類、哺乳類、あるいは脊椎動物という各生物群が起源したときに獲得した、その系統独自の形質を定義するゲノム上の変化を、タンパク質のコード領域と非コード領域双方においてゲノムデータの大規模比較により解析している。そのひとつとして、直列重複遺伝子間の遺伝子変換がどの程度生じているのかを、マウスとラットのゲノムデータの解析から推定した研究がある<sup>12)</sup>。図3に示したが、齧歯類のこれら2種が分岐する前に生じた直列重複の結果、現在ではそれぞれの種に2個ずつ重複遺伝子が存在するので、計4個の遺伝子の系統関係としては3種類が可能である(タイプ1~タイプ3)。図3Aでは、祖先塩基(あ)が重複遺伝子の片方で(い)に変化してタイプ1の系統樹を支持している。図3Bでは、種分化のあとに遺伝子変換が生じてタイプ2の系統樹が支持される。図3Cの場合には、マウスとラットそれぞれで平行置換が生じてはじめてタイプ3の系統樹となる。したがって、タイプ2がタイプ3よりもずっと多く出現していれば、遺伝子変換などの遺伝子均質化メカニズムが働いていることになる。実際に、20%近い遺伝子で遺伝子変換が明らかに認められた<sup>12)</sup>。なお、本研究室では、もっぱら人間に至る進化の過程<sup>7)~12)</sup>に興味があるが、原核生物のデータを解析する場合もある<sup>13)14)</sup>。最近の成果としては、ゲノム配列中の短い塩基配列出現頻度データに基づく距離が、ゲノ

ム間の系統関係がある程度示すことを報告した<sup>14)</sup>。また、新しいアルゴリズムを用いて、長く、しかも多数の塩基配列を高速で多重整列可能な塩基配列多重整列システムMISHIMA (<http://sayer.lab.nig.ac.jp/~saitou/MISHIMA.html>)の開発を進めている。

助教の隅山は、米国エール大学のラドル研究室でトランスジェニックマウスの実験研究を行った<sup>15)~18)</sup>。斎藤研究室でも、哺乳類ボディプランの進化と発現制御の進化の関係をj知るため、転写調節領域の機能と進化を大規模ゲノムクローンの配列解析および遺伝子導入実験により解析している<sup>19)</sup>。図4は、系統足跡法 (phylogenetic footprinting) を用いて多数の生物系統で進化的に高度に保存されている領域を推定した例である。横軸は塩基サイト番号を、縦軸はそれぞれのサイトでの全系統での塩基置換数を示す。図の青、黒、灰色は、それぞれ有胎盤哺乳類、羊膜類、脊椎動物の比較結果を示す。脊椎動物のHoxクラスターのHoxA6遺伝子とHoxA7遺伝子の間の領域およそ550塩基の中に、ほとんど塩基置換の生じていない部分(塩基サイトで100~150のあたり)が浮かび上がっている。これらの進化的に高度に保存された非コード領域は、タンパクコード遺伝子の発現制御に関わっている可能性がある。

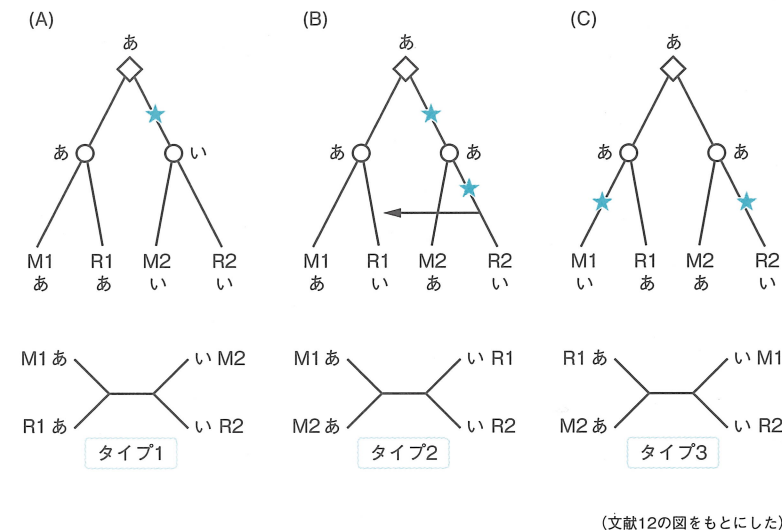


図3 重複遺伝子間の遺伝子変換

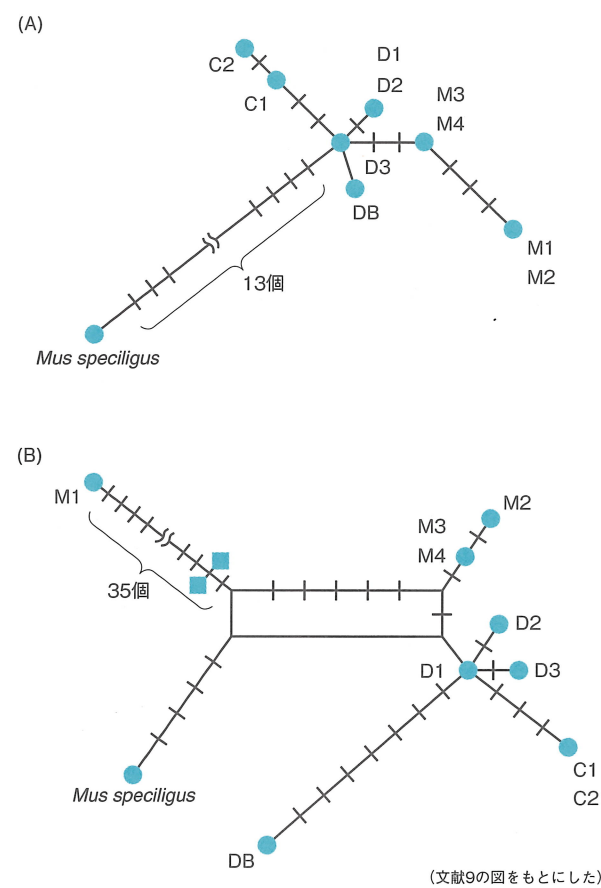
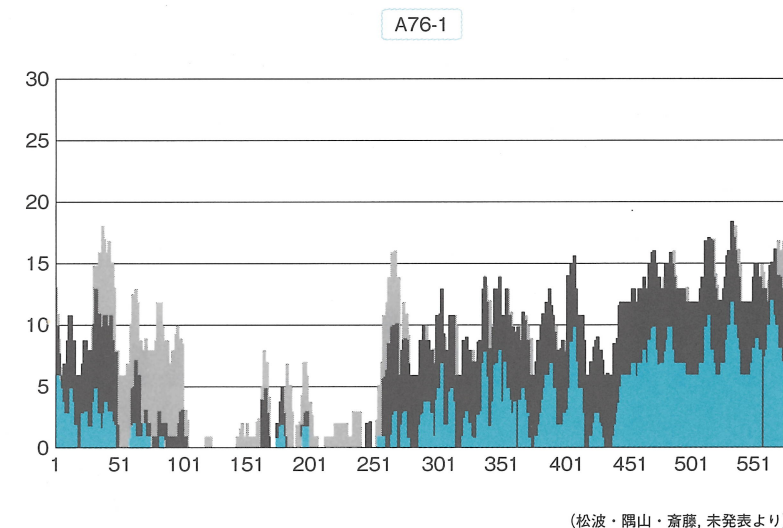


図2 マウスの遺伝子系図



(松波・隅山・斎藤、未発表より)

図4 系統足跡法の応用例

#### 4 集団遺伝研究部門 高野研究室

高野研究室では、進化メカニズムの解析<sup>20)~22)</sup>、DNA多型と形質進化や淘汰との関係の解析<sup>23)~25)</sup>、ショウジョウバエのさまざまな形質を決定する遺伝子の探索<sup>26)~28)</sup>を進めてきている。

最近のテーマは、現在進行中の淘汰、特に遺伝子間相互作用を検出するための手法の開発である。これにより将来の進化を展望することをめざしている。図5は、遺伝子重複後に偽遺伝子が広がる過程を示している。図5Aは完全に劣性の場合 ( $h = 0$ ) で、図5Bはヘテロ接合が若干生存に不利な場合 ( $h$

$= 0.02$ ) を示している。黒色は両方の遺伝子とも機能を保つ場合、白色は元の遺伝子が機能を失う場合、灰色は新しい遺伝子が機能を失う場合を示す。淘汰上の優劣の程度 ( $h$ ) が少しだけ正になっただけで、元の遺伝子も新しい遺伝子も機能を保ち続ける場合があるに多くなること示されている。

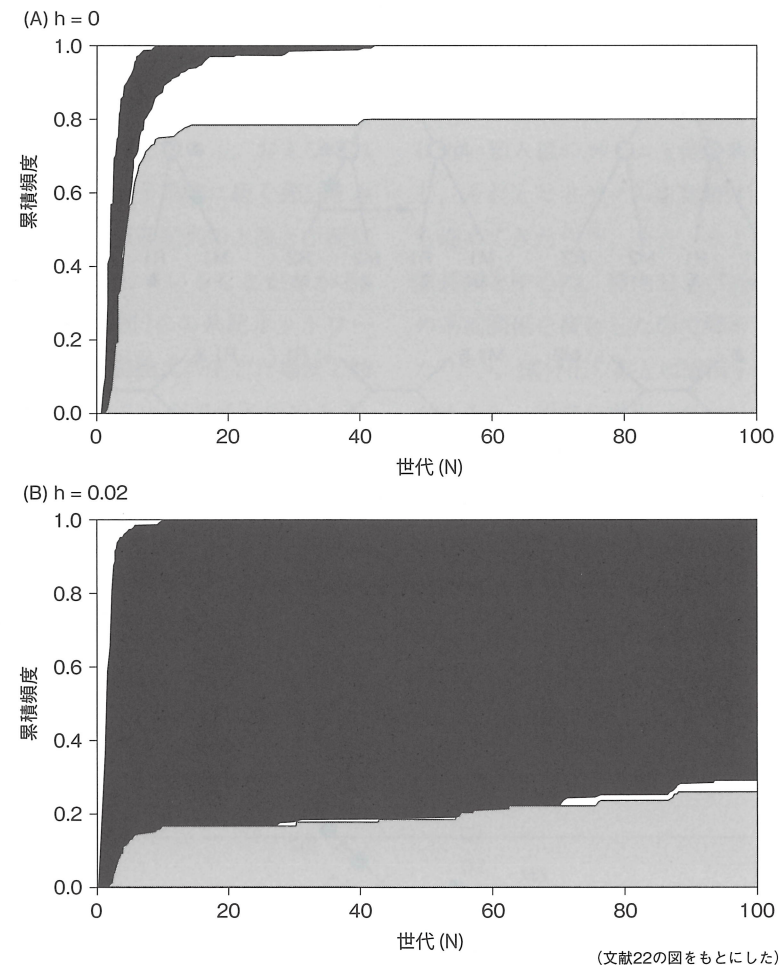


図5 重複遺伝子における淘汰

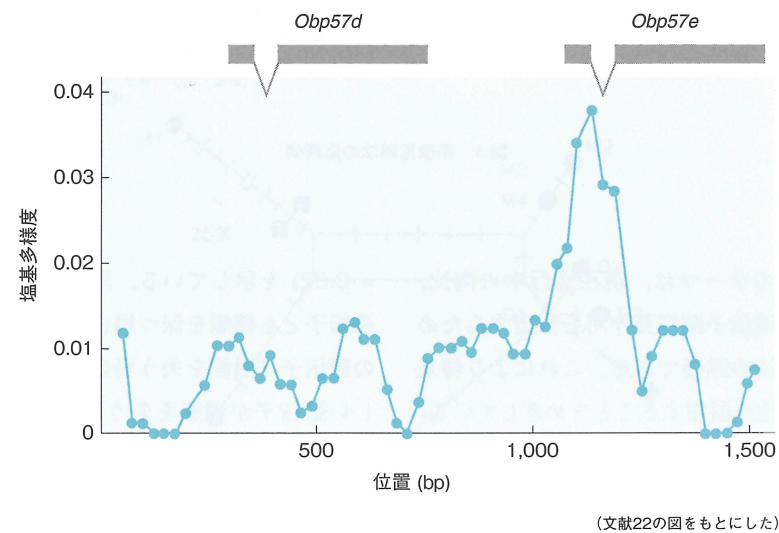


図6 ハエ2系統間の遺伝的差異

表現型に影響を及ぼす突然変異の出現率は、進化を研究するうえで重要な量であるが、ハエの眼色と体色に関与する突然変異を860万遺伝子について検査し、10個の突然変異を発見した<sup>21)</sup>。それらの内訳は、塩基置換が2個、数kbpの欠失が1個、トランスポゾンの挿入が1個、数十~数百kbpの大きな欠失が5個だった。

助教の高橋文は、特定の表現型を支配している遺伝子について、表現型が明確に異なるハエの系統を交配することによってゲノム内での位置を解明しようとしている。図6は、臭い物質結合タンパク質遺伝子 *Obp57e* で発見したフレームシフト突然変異の近傍の塩基多様度を調べた結果である<sup>26)</sup>。横軸は塩基サイトの位置を示している。1,200番目のあたりで塩基多様度がきわめて高くなっているのは、この突然変異と野生型が平衡淘汰で維持されている可能性を示唆している。また、ハエ胸部の色素沈着の差に関与する遺伝子を探索した結果、*ebony* というメラニン色素形成に重要な遺伝子の発現量の差が原因であることがわかった<sup>28)</sup>。

### 5 進化遺伝研究部門 明石研究室

明石教授は着任してまもないので、ここでは米国で行った研究について紹介する。大きく分けて、翻訳時の淘汰<sup>29)~31)</sup>、ショウジョウバエの系統進化<sup>32)~34)</sup>、コドンの偏り<sup>35)36)</sup>の3分野に関する研究をこれまでにやってきている。理論的研究と実験を組み合わせた研究を進めており、生物の全体的な生理活性の最適化に関連した弱い形での自然淘汰がゲノム進化を引き起こす要因のひとつ

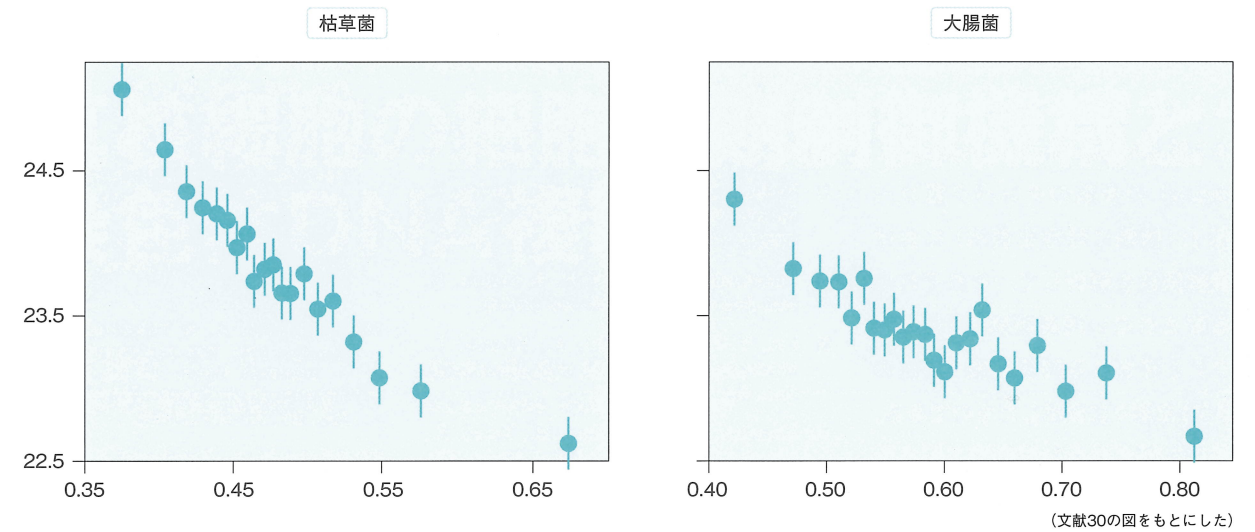
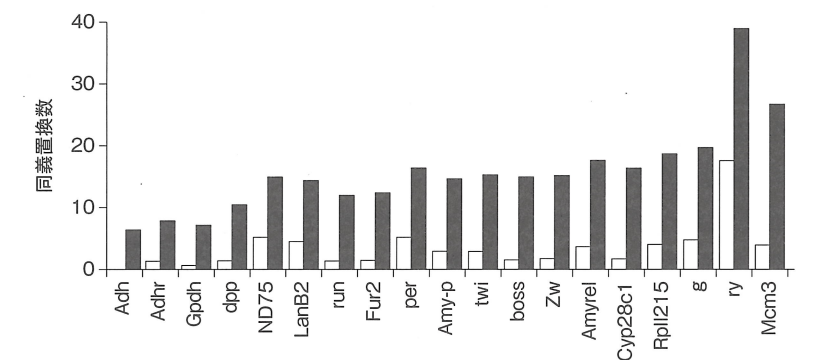


図7 バクテリアゲノムのコドン使用

つとなっているのかどうかを調べている。図7は、バクテリアゲノムのコドン使用パターンについて、枯草菌と大腸菌のゲノムを比較したものである<sup>30)</sup>。横軸は、明石の前に進化遺伝研究部門の教授だった池村のグループが定義した主要コドンの頻度であり、遺伝子ごとに主要コドンの数を全コドンの数で割った量である。縦軸は、ある遺伝子がコードしているタンパク質を構成するアミノ酸を合成するのに必要なATPやGTP分子内の高エネルギーリン酸結合の遺伝子あたりの総数であり、そのタンパク質を合成する際のエネルギーコストを表している。枯草菌と大腸菌のどちらにおいても、主要コドンの頻度が高いほどエネルギーコストが低い傾向があることがわかる。池村らの研究から、コドン使用に偏りがある(主要コドン頻度が高い)遺伝子は、大量に生産されるタンパク質をコードしている傾向があることが知られており、バクテリアゲノムにおいてはこのような遺伝子に対してタンパク合成に

(A) キロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*)



(B) 上記の同属別種 (*D. teissieri*)

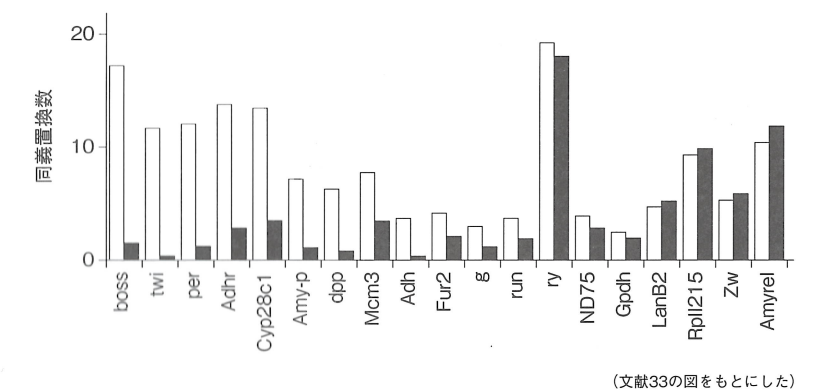


図8 ショウジョウバエ2種におけるコドン使用頻度の違い

必要とされるエネルギーコストを下げ  
る自然淘汰が働いていると考えられる。

コドン使用の偏りは、真核多細胞生  
物でも見られる。図8は、ショウジョ  
ウバエ2種 (*Drosophila melanogaster* と  
*D. teissieri*) の多数のタンパク質コー  
ド遺伝子 (横軸に略称を表示) におけ  
る同義置換数を解析して、それぞれに  
おける好まれない同義置換 (白色の棒  
グラフ) と好まれる同義置換 (黒色の  
棒グラフ) を別々に表示したものである。  
遺伝子は、好まれない置換数と好まれ  
る置換数の差の順に並べてある。同属  
別種の間でコドン使用頻度のパターン  
に大きな差のあることがわかる。これ  
は、コドン使用頻度がまだ平衡状態に  
達していないことを示唆している<sup>33)</sup>。

## 6 おわりに

駆け足で3研究室の研究成果の一部  
をご紹介した。しかし、研究だけをして  
いればよいというわけではない。研究  
の成果をわかりやすく他の研究者や一  
般の方にご紹介することも必要である。  
この視点から、斎藤は単行本<sup>37)~40)</sup>  
をはじめとして、日本語による研究紹  
介を多数出版している。このような活  
動も、大学共同利用機関は視野に入れ  
ていることをご理解いただきたい。

### [文 献]

- 1) Kitano, T., Noda, R., Takenaka, S. & Saitou, N. *Mol. Phylog. Evol.*, **51**, 465-471 (2009).
- 2) Kim, C.-G., Fujiyama, A. & Saitou, N. *Genomics*, **82**, 571-574 (2003).
- 3) Kitano, T., Liu, Y.-H., Ueda, S. & Saitou, N. *Mol. Biol. Evol.*, **21**, 936-944 (2004).

- 4) The International Chimpanzee Chromosome 22 Consortium. *Nature*, **429**, 382-388 (2004).
- 5) Kitano, T. & Saitou, N. *Genes Genet. Syst.*, **80**, 225-232 (2005).
- 6) Saitou, N. *Cytogenet. Genome Res.*, **108**, 16-21 (2005).
- 7) Noda, R., Kim, C.-G., Ueda, S., Ishida, T., Saitou, N. *et al. J. Hered.*, **92**, 490-496 (2001).
- 8) Takahashi, A., Liu, Y.-H. & Saitou, N. *Mol. Biol. Evol.*, **21**, 404-409 (2004).
- 9) Liu, Y.-H., Takahashi, A., Kitano, T., Moriawaki, K., Saitou, N. *et al. Genes Genet. Syst.*, **83**, 77-88 (2008).
- 10) Blancher, A., Bonhomme, M., Terao, K., Kitano, T., Saitou, N. *et al. J. Hered.*, **99**, 254-264 (2008).
- 11) Li, S.-L., Yamamoto, T., Tokunaga, K., Katsumata, Y., Saitou, N. *et al. Hum. Genet.*, **118**, 695-707 (2008).
- 12) Ezawa, K., Oota, S. & Saitou, N. *Mol. Biol. Evol.*, **23**, 927-940 (2006).
- 13) Tomiki, T. & Saitou, N. *J. Mol. Evol.*, **59**, 158-176 (2004).
- 14) Takahashi, M., Krukov, K. & Saitou, N. *Genomics*, **93**, 525-533 (2009).
- 15) Sumiyama, K., Kim, C.-B. & Ruddle, F. H. *Genomics*, **71**, 260-262 (2001).
- 16) Sumiyama, K., Kawasaki, K., Shimizu, N., Miller, W., Ruddle, F. H. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **99**, 780-785 (2002).
- 17) Sumiyama, K. & Ruddle, F. H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **100**, 4030-4034 (2003).
- 18) Sumiyama, K., Irvine, S. Q. & Ruddle, F. H. *J. Struct. Func. Genomics*, **3**, 151-159 (2003).
- 19) Sasaki, T., Sumiyama, K., Saitou, N., Shimogori, T., Okada, N. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **105**, 4220-4225 (2008).
- 20) Takano-Shimizu, T. *Mol. Biol. Evol.*, **18**, 606-619 (2001).
- 21) Watanabe, Y., Takahashi, A., Itoh, M. & Takano-Shimizu, T. *Genetics*, **100**, 97-105 (2009).
- 22) Tanaka, K., Takahashi, R. & Takano-Shimizu, T. *Genet. Res. (In press.)*
- 23) Takano-Shimizu, T., Kawabe, A., Inomata, N., Kondo, R., Itoh, M. *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **101**, 14156-14161 (2004).
- 24) Inomata, N., Itoh, M., Kondo, R., Ohshima, M., Takano-Shimizu, T. *et al. Genetica*, **133**, 321-334 (2008).
- 25) Takahashi, K. H., Tanaka, K., Itoh, M. & Takano-Shimizu, T. *J. Hered.*, **100**, 97-105 (2009).
- 26) Takahashi, A. & Takano-Shimizu, T. *Genetics*, **170**, 709-718 (2005).
- 27) Tatsuta, H. & Takano-Shimizu, T. *Genet. Res.*, **87**, 93-107 (2006).
- 28) Takahashi, A., Takahashi, K., Ueda, R. & Takano-Shimizu, T. *Genetics*, **177**, 1233-1237 (2007).
- 29) Akashi, H. *Curr. Opin. Genet. Dev.*, **11**, 660-666 (2001).
- 30) Akashi, H. & Gojobori, T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **99**, 3695-3700 (2002).
- 31) Akashi, H. *Genetics*, **164**, 1291-1303 (2003).
- 32) Ko, W. Y., David, R. M. & Akashi, H. *J. Mol. Evol.*, **57**, 562-573 (2003).
- 33) Akashi, H., Ko, W.-Y., Piao, S., John, A., Goel, P. *et al. Genetics*, **172**, 1711-1726 (2006).
- 34) Drosophila 12 Genomes Consortium. *Nature*, **450**, 203-218 (2007).
- 35) Ko, W.-Y., Piao, S. & Akashi, H. *Genetics*, **174**, 349-362 (2006).
- 36) Akashi, H., Goel, P. & John, A. *PLoS ONE*, **2**, e1065 (2007).
- 37) 斎藤成也. *ゲノムと進化: ゲノムから立ち昇る生命*, 新曜社, 2004.
- 38) 斎藤成也. *DNAから見た日本人*, ちくま新書, 筑摩書房, 2005.
- 39) 斎藤成也. *ゲノム進化を考える: 系統樹の数値から脳神経系の進化まで*, サイエンス社, 2007.
- 40) 斎藤成也. *ゲノム進化学入門*, 共立出版, 2007.



斎藤 成也 *Naruya Saitou*

国立遺伝学研究所 集団遺伝学部門 教授

略 歴: 1979年, 東京大学理学部生物学科卒業。1986年, テキサス大学ヒューストン校医学生物学大学院修了 (Ph.D.)。東京大学理学部助手, 国立遺伝学研究所進化遺伝学部門助教授を経て, 2002年より現職。

専 門: ゲノム進化学

受賞歴: 日本遺伝学会奨励賞 (1995年), 木原記念財団学術賞 (2004年)

著 書: 『ゲノム進化学入門』(共立出版, 2007), 『DNAから見た日本人』(「ちくま新書」, 筑摩書房, 2005) など

# 真核細胞の細胞周期制御機構と染色体DNA複製

田中 誠司 *Seiji Tanaka*

国立遺伝学研究所 微生物遺伝学部門 助教

荒木 弘之 *Hiroyuki Araki*

国立遺伝学研究所 微生物遺伝学部門 教授

細胞増殖の過程において、細胞は規則正しくその細胞周期を繰り返し、分裂していく。その過程において、その生物の設計図である染色体DNAは一度の細胞周期につき一度だけ過不足なく正確に倍加され、2個の娘細胞に分配されなくてはならない。この課題を成し遂げるために、細胞は巧妙なDNA複製制御機構を備えていることがわかってきた。

## 1 はじめに

細胞増殖の制御はすべての生物における最も基本的な制御機構である。真核細胞はG1期 → S期 → G2期 → M期 (細胞周期) を規則正しく繰り返し、増殖していく。この過程では、細胞の構成成分が倍加し、細胞分裂により2個の娘細胞に分配されるが、特にその生物の設計図である染色体DNAはS期 (DNA synthesis = 合成) において過不足なく正確に複製され、M期で各1セットの染色体が2個の娘細胞に正確に分配されなくてはならない。これらの過程において問題が生じると、細胞は不完全あるいは過剰な遺伝情報をもつこととなり、細胞の致死、あるいは癌などの個体の致死につながるような重篤な疾患を引き起こすこととなる。

本稿では、真核細胞の染色体DNA複製が細胞周期においてどのように制

御されているのかに焦点を当て、現在までの知見を紹介するとともに、今後の研究を展望する。

## 2 CDKは真核細胞の細胞周期進行を制御する

基本的な真核細胞の細胞周期の制御機構は、単細胞の真核生物で真核細胞の良いモデルである酵母などからヒトのような多細胞の高等動物に至るまで、進化を通して驚くほどよく保存されている。その制御機構の中心には、「サイクリン依存性キナーゼ (cyclin-dependent kinase, CDK)」と呼ばれるタンパク質リン酸化酵素がある。CDKは触媒サブユニットと調節サブユニットであるサイクリンのヘテロ二量体からなる。酵母細胞では1種類の触媒サブユニットと複数のサイクリンが、哺乳動物細

胞では複数の触媒サブユニットと複数のサイクリンが組み合わさって、各細胞周期特異的なCDKを形成し、細胞周期の進行を制御する (図1)。触媒サブユニットのタンパク量は細胞周期を通してほぼ一定であるが、

- (1) ほとんどのサイクリンが細胞周期中で時期特異的に発現・蓄積すること
- (2) CDKと結合し、その活性を特異的に阻害するタンパクの時期特異的な蓄積
- (3) 触媒サブユニットをリン酸化し、その活性を制御するフィードバックループの存在

の組み合わせにより、各CDKが細胞周期の決まった時期で特異的に活性化される。さらに、特定のCDKが次のCDKの活性化に関わる結果、細胞周期を秩序正しく進行させる仕組みが細胞には備わっていることがわかっている。CDK