

第41回 プロテオーム医療創薬研究会

【実施日】 2012年10月4日(木) 17:00~18:00

【会場】 横浜市立大学 福浦キャンパス D1 講義室

【来場者】 約30名

【内容】

演題：細胞内分子モーター「キネシン」と「微小管」X線と電子顕微鏡で
その動作機構に迫る

講師：東京大学 医学部 細胞生物学・解剖学講座
特任助教 仁田 亮先生

発表要旨：細胞内を所狭しと動き回り、必要な蛋白質、核酸、時には細胞内小器官をも運ぶ分子モーター「キネシン」、大きさは5ナノメートルほどで、その動作機構を捉える為にはナノメートルもしくはそれ以上の分解能での観察が必要であり、X線結晶解析、電子顕微鏡解析が威力を発揮する。今回は、我々がこれらの手法を駆使して明らかにしてきたキネシンの動作機構を中心に概説する。

キネシンは、ATPの加水分解エネルギーを利用して能動的に微小管上を移動する分子モーターで、細胞内物質輸送や細胞分裂に重要な役割を果たしている。一方、キネシンのレールとして機能する微小管は、その構成蛋白質であるチューブリンによるGTPの加水分解エネルギーを利用して能動的に重合(伸長)・脱重合(退縮)サイクルを繰り返す管状のダイナミックポリマーである。微小管は、キネシンをはじめとする分子モーターのレールとして機能するのみならず、細胞骨格として細胞形態の維持・変形、細胞分裂では染色体の移動に主要な役割を果たす。

我々はまずキネシンの動作機構を解明する為、X線結晶解析及びクライオ電子顕微鏡解析を組み合わせたハイブリッド法を用いて、モノマー型キネシンKIF1Aの原子レベルの立体構造解析を行い、その動作機構を原子レベルで明らかにすることに成功した(文献1,3,4,6)。また、KIF1Aとは非常に類似した骨格を持ちながら微小管の脱重合活性を持つ解体屋キネシンKIF2Cについても、X線結晶解析法にて立体構造解析を行い、微小管脱重合の分子機構を明らかにした(文献2)。さらに最近、GTP型微小管の構造をクライオ電子顕微鏡を用い

て明らかにし、GTP の加水分解による構造変化を捉える事に成功した(文献 5)。これまでの我々の構造解析にて、キネシンも チューブリンも ATP や GTP を結合する活性ドメインは β シートが α ヘリックスの二層でサンドイッチされた基本骨格 (Rossmann fold) を持ち、どちらも非常に似たストラテジーを用いて加水分解による構造変化を誘導してそれぞれの持つ役割を果てしている事がわかってきた。キネシンやチューブリンがこの類似した骨格、構造変化のストラテジーを利用して、どのようにそれぞれ全く異なった機能に適応したのか、構造から見た生命現象の神妙の一端を感じて頂ければ幸いである。