

生体分子モーターキネシンはマックスウェルの悪魔なのか？

— 1分子計測が明らかにしたキネシンの分子内協調作用 —

東京大学 大学院工学系研究科 有賀 隆行¹

生体分子モーターキネシンの力発生機構を明らかにするため、加水分解過程に変異を導入したキネシンの1分子計測を行った。その結果は、前か後ろかという情報を見分けることによって、荷物を運ぶ力を生成するというマックスウェルの悪魔のようなシステムを彷彿とさせる。

1 序

キネシンは、細胞内で小胞体などの荷物を輸送する蛋白質分子モーターである。全長 50 nm ほどのキネシンは、頭部と呼ばれる直径 5 nm 程度の二つの球状ドメインがネックリンカーとよばれる短い紐で結ばれた双頭構造を持ち、そこで ATP を加水分解しながら、微小管というレールの上を歩行するように運動している [1]。近年、蛍光共鳴エネルギー移動 (FRET) を用いた 1 分子計測により、二つの頭部が協調して歩行する間の構造と各ヌクレオチド状態の関係が明らかになった [2]。しかし、これらの二つの頭部での ATP の加水分解反応が、どのようにして前方向へと荷物を運ぶ「力」へと変換されているのか、その機構については議論が続いている。

その一つの仮説として、ネックリンカードッキングと呼ばれるモデルが提唱されていた [3]。ここでは、微小管に結合した前頭部でのネックリンカーが頭部に強く結合することで、浮いている後頭部を前方に投げ捨てる力を生成すると考えられていた。しかし、たかが 13 アミノ酸からなるやわらかい紐状のネックリンカーにそれほど強い力を生み出すことができるのか？ またその場合、ATP の加水分解のエネルギーはどの段階で使われているのか？ といった疑問に答えることはできていなかった。そこで我々は ATP の加水分解反応に着目し、その反応を部分的に阻害する変異体キネシンを用いた 1 分子計測により、力生成機構の理解を試みた。

2 加水分解変異体キネシンの分子内協調

加水分解に直接作用するキネシン変異体として、ATP 結合部位のアルギニン残基をリジンに置換した R203K 変異体を用いた。この変異体は、野生型 (約 20 s^{-1}) に比べて加水分解速度が約 1/200 倍に減少すること [4] と、両頭部に R203K 変異を導入した変異体ではまったく歩行することがで

¹E-mail: ariga@ap.t.u-tokyo.ac.jp

きなくなっていたのに対し、片頭のみに変異を導入したヘテロダイマーでは野生型の約 1/10 の歩行速度で運動することが知られていた [5]。そこで我々は、1 分子 FRET 法を用いて変異体の構造状態を調べたところ、単頭の R203K 変異体は ATP が結合してもネックリンカードッキングができないこと、また同様に、ヘテロダイマーの歩行中の両頭部の前後関係を調べたところ、前側に野生型頭部、後ろ側に R203K 頭部の状態が律速過程であることを明らかにした [6]。

R203K 頭部は単独でネックリンカードッキングが出来ないにも関わらず、前頭部にあるときには律速段階にならず速やかに後頭部を前に運ぶことができるという結果は、従来の仮説では説明できない。逆に前頭部に野生型があるときには、後頭部の遅い加水分解とその微小管からの解離を待っており、また、ヘテロダイマーの運動速度が変異体の加水分解速度から予想される値よりも早いことから、後頭部での微小管からの解離は前頭部の作用によって促進されていることなどが示唆された。キネシンの二つの頭部は、自身が前に居るか後ろに居るかを判別するだけでその結合状態を変化させ、運動自体は浮いた頭部のブラウン運動を利用して前方向へと進むことができるという「マックスウェルの悪魔」型の運動様式を持っているといえるのではないだろうか？

3 まとめと展望

加水分解変異体キネシンを用いたさまざまな 1 分子計測の結果から、キネシンの歩行には従来予想されていた能動的な力発生のメカニズムを必要とせず、前頭部と後頭部での加水分解速度とそれに伴う微小管からの解離を選択的に制御することで前に進むことができるという新たな運動モデルを提唱した。また、予備的な結果ながら、光ピンセット法を用いた 1 分子力学計測により、R203K を導入したヘテロダイマーでは最大力が野生型 (約 6 pN) の約 1/2 へと低下していることが明らかになった。この結果は、近年定式化された情報熱力学 [7] を生体分子へと適用できる最初の例となる可能性を秘めているだろう。

謝辞

本研究は東京大学工学系研究科の藤安雄治氏、森徹平氏、富重道雄氏との共同研究として、科研費 (新学術領域研究「水和と ATP」:21118504) の助成を受けて行った。また、YITP-W-10-16「非平衡系の物理 - 非平衡ゆらぎと集団挙動」の行われた京都大学基礎物理学研究所に感謝します。

参考文献

- [1] A. Yildiz, M. Tomishige, R. D. Vale and P.R. Selvin, *Science* **303** (2004), 676.
- [2] T. Mori, R. D. Vale and M. Tomishige, *Nature* **450** (2007), 750.
- [3] S. Rice et. al., *Nature* **402** (1999), 778.
- [4] L. M. Klumpp et. al., *J. Biol. Chem.* **278** (2003), 39059.
- [5] T. Thorensen and J. Gelles, *Biochemistry* **47** (2008), 9514.
- [6] T. Mori, Doctor thesis (2009)
- [7] T. Sagawa and M. Ueda, *Phys. Rev. Lett.* **102** (2009), 250602.