



PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ加盟各社
文部科学記者会
科学記者会

御中

平成29年10月17日
岡山大学

二足歩行する“細胞内の運び屋” モータータンパク質「ミオシン V」の動作機構を解明

岡山大学異分野基礎科学研究所の墨智成准教授は、“細胞内の運び屋”であるモータータンパク質「ミオシン V」(図 1)の動作機構を、一分子計測データの数理モデリング^{※1}(図 2)から明らかにしました。本研究成果は10月18日英国時間午前10時(日本時間午後6時)、英国の科学雑誌「*Scientific Reports*」に掲載されます。

ミオシンは一般に、生命のエネルギー通貨と呼ばれるアデノシン三リン酸(ATP)による化学反応エネルギーを使って、筋収縮/弛緩運動を担うモータータンパク質として知られており、一方ミオシン V は、アクチン細胞骨格上を「二足歩行」しながら、mRNA や小胞などを運搬する足長の分子モーターです(図 1)。これまで、ミオシン V の運動特性は、一分子計測により詳しく調べられてはいるものの、その動作機構は分かっておらず、さまざまなモデルが提案されてきました。墨准教授は、キネシン^{※2}の研究で明らかにした二足歩行型分子モーターの「設計原理」に基づき、エンジンとギアの関係に相当する「化学-力学共役機構」^{※3}と「クラッチ機能」を両立する仕組みを明らかにしました。

本研究成果は、細胞内におけるさまざま分子モーターの、動作機構およびエネルギー変換効率の統一的理解に向けた、重要な知見を提供しているといえます。

<背景>

ミオシン V は、アクチン細胞骨格上をあたかも人間のように「二足歩行」しながら、細胞内物質輸送を担う足長のモータータンパク質です(図 1)。この自発的な二足歩行運動は、ATP の加水分解反応を力学的仕事へ変換する「化学-力学共役機構」^{※3}によって実現されていますが、その詳細な仕組みは分かっておらず、長年の論争でした。これに加えミオシン V には、(キネシンには存在しない)高い外部負荷下における能動的な高速後退ステップ運動が観測されており、これを可能とする「クラッチ機能」と自発的な二足歩行を駆動する「化学-力学共役機構」を両立する仕組みは未解明でした。

<業績>

墨准教授は、キネシンの研究で見出した二足歩行型分子モーターの「設計原理」に基づく数理モデリング(図 2)を、ミオシン V の一分子計測データに適用し、その動作機構の詳細(以下)を明らかにしました。

(1)多くの従来型モデルとは異なり、ATP による前進ステップ運動を駆動する主要ワーキングサイクルは、ATP 濃度に応じて大きく変化することを明らかにしました。ミオシン V は、ATP 濃度が高い場合も低い場合も、ATP 濃度に適したワーキングサイクルを使って、



PRESS RELEASE

化学反応と力学的ステップをロバストに共役させる「エンジンとギアの仕組み」を実現していることを示しました。

(2) キネシンに高い外部負荷をかけても、後退ステップ速度はほとんど増加しませんが、ミオシン V の場合、外部負荷に応じた持続的な高速後退ステップ運動を実現します。ミオシン V は、あたかも「クラッチ機能」を持つかのように、両足がアクチン細胞骨格と強く結合する状態（**図 2**の DD, ED, DE, EE 状態に対応）を通じて、外部負荷によって誘起される能動的な高速後退ステップ運動を実現しています。一方、ATP 加水分解により生じる自発的な前進ステップ運動は、前足が強結合、後足が弱結合となる状態（**図 2**の TD, TE 状態に対応）から誘起されます。

(3) ミオシン V やキネシンは、外部負荷がない場合は基本的に、一個の ATP の加水分解により、一步の前進ステップが生成されています。従って、これらの分子モーターは、高い化学-力学共役効率を有しているといえます。一方で、化学エネルギーを力学的仕事に変換する、いわゆる「エネルギー変換効率」は、ミオシン V、キネシン共に、約 15%程度と予想以上に低い値であることが、本研究により明らかになりました。その主な原因として、無駄な化学反応サイクルが生じることによる不可逆的な熱の散逸に起因することが、明らかとなりました。これに加えミオシン V の場合、高負荷下において作動するクラッチ機能による散逸も、エネルギー変換効率を下げる原因であることが分かりました。

(4) キネシンの場合、ATP 濃度が増加するに伴い、走行速度が上昇し、細胞骨格から足を踏み外し脱離するまでに移動できる「走行距離」も増加します。一方、ミオシン V の場合、走行速度は同様に上昇するものの、「走行距離」は逆に減少することが実験により示されています。これは、ミオシン V とアクチン細胞骨格との結合力が弱まり、ATP 濃度の増加に伴い脱離速度が上昇するからだと考えられます。この原因として、アクチン細胞骨格とミオシン V の足の間の結合力が弱い ATP 状態(**図 2**の TT, TD, DT, TE, ET 状態に対応)の出現確率が、ATP 濃度レベルの上昇に伴い増加することを示しました。

<見込まれる成果>

細胞内には、キネシンやミオシン V の様に、細胞骨格に沿って物質輸送を担う線形分子モーターの他にも、 F_1 -ATPase の様に、回転分子モーターとしての機能を持つものも存在します。前者は、本研究により約 15%程度の低いエネルギー変換効率であることが示されましたが、一方 F_1 -ATPase は、ほぼ 100%変換効率を実現する可能性が、実験により示唆されています。

本研究成果は、これらの多様な分子モーターが進化の過程で獲得してきた動作機構と、それぞれが実現するエネルギー変換効率の統一的理解に向けた、重要な知見であるといえます。



PRESS RELEASE

<論文情報等>

論文名 : Myosin V: Chemomechanical-coupling ratchet with load-induced mechanical slip

「生体分子モーターミオシンVの化学-力学共役機構とクラッチ機能」

掲載誌 : *Scientific Reports*

著者 : Tomonari Sumi

DOI : 10.1038/s41598-017-13661-0

本研究は、独立行政法人日本学術振興会 (JSPS) 科学研究費補助金 (JP25610121, JP16K05657) の助成を受け実施しました。

発表論文はこちらからご確認いただけます。

URL: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-13661-0>

<お問い合わせ>

岡山大学異分野基礎科学研究所

准教授 墨 智成 (すみ ともなり)

(電話番号) 086-251-7837

<用語解説・語句説明>

1) 一分子計測データの数理モデリング

単一分子レベルにおいて操作/計測された生体分子の運動特性を、数学的に表現されたモデルを用いて解析することができます。本研究では、ミオシンVの外部負荷下での走行速度、前進後退ステップ比、細胞骨格から脱離するまでの走行距離などを、確率過程に基づく数理モデルを用いて定量的に記述することにより、物理化学的洞察や新たな知見を得ることができます。

2) キネシン

キネシンはミオシンVと同様、ATPの加水分解エネルギーを力学的仕事に変換しながら、自発的な二足歩行運動により、細胞内物質輸送を担うモータータンパク質であり、微小管(細胞骨格)に沿って、細胞の中心から外側へ荷物を運搬しています。キネシンの歩幅は約8 nmであるのに対して、ミオシンVの歩幅はおおよそ32 nmもあり、キネシンはミオシンVに比べ随分短足であるにも関わらず、最高走行速度は約900 nm/sにも達し、ミオシンV(400 nm/s程度)に比べ、二倍以上も速く走行できます。

キネシンの研究に関するプレスリリースは、以下からご覧になれます。

URL: http://www.okayama-u.ac.jp/up_load_files/press29/press-170426-1.pdf



PRESS RELEASE

3) 化学-力学共役機構

生命のエネルギー通貨と呼ばれるアデノシン三リン酸 (ATP) の加水分解反応エネルギーを力学的仕事へ変換する仕組みで、自動車に例えるならば、ガソリンの燃焼による爆発を、ギアを通じて走行する駆動力へと変換する仕組みに対応します。ミオシン V やキネシンは、外部負荷がない場合には基本的に、ATP 一分子の加水分解反応により、ほぼ一歩前進することが実験により示されており、少なくとも“無負荷状態”では、高い化学-力学共役効率を実現しているといえます。

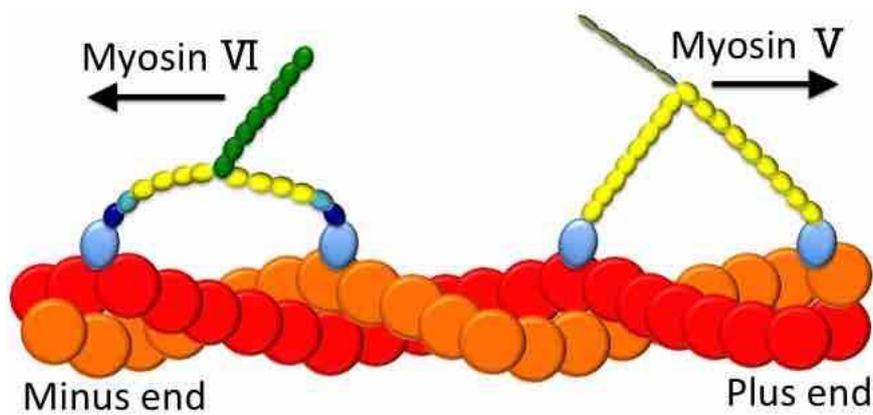


図 1. アクチン細胞骨格上を二足歩行する分子モーター「ミオシン V」と「ミオシン VI」。両者は反対方向へ進行する。

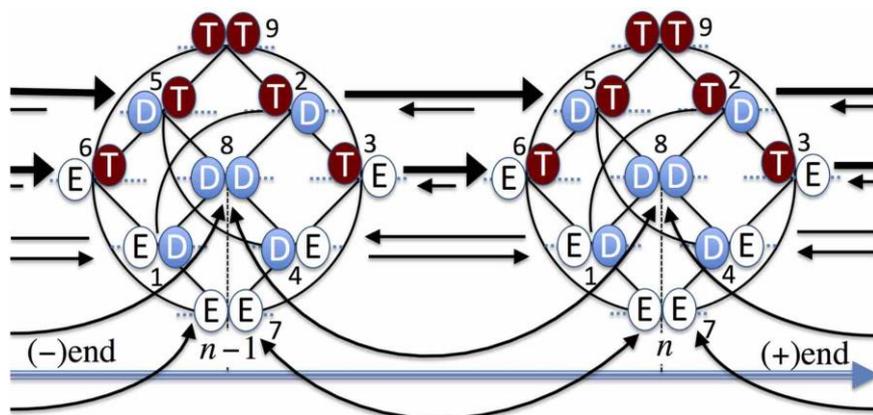


図 2. ミオシン V の化学-力学ネットワークモデル。この図では、ミオシン V の進行方向は右側方向としており、各状態 (1~9) の右側が前足、左側が後足に対応する。T, D, E はそれぞれ、ATP, ADP, Empty に相当し、各足の ATP 結合サイトの化学的状態を示す。D および E の足はアクチン細胞骨格へ強く結合し、T は弱く結合する。矢印付きの線は力学的ステップに対応し、矢印無しの線は化学反応を示す。