

アクチンの構造多型性・協同性・応答特性の分子機構

たかの
高野 光 則

本研究の研究対象はアクチンが主役の運動超分子マシナリーである。アクチン超分子マシナリーにおける運動機構と制御機構を物理の視点から探っていく。そのために（1）モノマーの構造多型性、（2）フィラメント内のモノマー（プロトマー）の構造多型性とプロトマー間の協同性、そして（3）外部の物理的・化学的な環境に対するフィラメントの応答特性、を解明する。本研究では分子動力学 (MD) 計算を用い、構造、エネルギー、ダイナミクス of 三位一体の視点から研究を進める。

はじめにアクチン超分子マシナリーの基本スペックといえるアクチンモノマーの構造多型性を研究する。特に、モノマーの構造多型性とヌクレオチド状態 (ADP or ATP) との関係性を明らかにする。MD 計算はこれまでいくつかのグループからの報告があるが、統計精度と計算時間の問題のため、構造多型性とヌクレオチド状態の関係性が明確になっていない。我々の MD 計算ではモノマーの構造多型性とヌクレオチド依存性が見えてきているので、この点をまず確実にする。モノマーの構造多型性についてもう一つ関心をもっているのは、計画班の上田グループによる G146V 変異体である (Noguchi et al. 2010, 2012)。G146 はモノマーの中心部に位置し、分子内振れ運動の旋回点付近にあることから、G146V の変異によってモノマーの振れ運動が阻害される (これによりフィラメント

内のモノマー間協同性が失われる) 可能性が指摘されている。本研究では MD 計算によってこれを直接検証する。

つぎに、モノマーの構造多型性とフィラメント物性の関係を調べる。最初にアクチンマシナリーの運動機構 (トレッドミル運動)、つぎにアクチン結合タンパク質 (ミオシン、コフィリン等) による制御機構の分子描像解明に取り組む。開発中の粗視化モデルも適宜利用していく予定である。なお、本領域では「コンベンショナルではない」運動マシナリーに注目するが、運動マシナリーと「エネルギー」は本来的に切っても切り離せない。運動マシナリーに注目する以上、運動を物理的に理解すること、とりわけ、エネルギーがどのように使われているかを解明することは、コンベンショナルな運動マシナリー (ミオシンやキネシン) と同様、最重要課題である。コンベンショナルな運動マシナリーにおけるエネルギー変換分子機構 (これも未解明!) の研究を通じて我々は新たな分子描像 (静電相互作用ネットワーク) を得つつあるので、この分子描像がアクチンマシナリー (さらには他の「非コンベンショナルな」運動マシナリー) における運動機構と制御機構にも通じると期待しながら研究を進めていく。

研究のキーワード : アクチン, 構造多型性, 協同性, 静電相互作用ネットワーク, MD 計算
研究室 HP の URL : <http://www.tb.phys.waseda.ac.jp/>