

分子モーター「キネシン」の動作機構の構造的基盤

東京大学大学院医学系研究科細胞生物学教室 仁田 亮

キネシンは細胞内物質輸送を担う「運び屋」モーター蛋白質で、微小管というチューブ状の蛋白質重合体を線路のように利用し物質を運んでいる。キネシンはアデノシン三リン酸(ATP)を加水分解する活性を持っており、それにより放出されるエネルギーがキネシンの動力源である。また、最近キネシンの中でも微小管上の物質輸送ではなく微小管を壊す、いわば線路の「解体屋」キネシンの存在が明らかとなってきた。今回はこの「運び屋」キネシンの代表として KIF1A の、「解体屋」キネシンの代表として KIF2C の結晶構造を紹介し、その動作機構を概説する。

「運び屋」KIF1A は ATP の加水分解に伴い L11、L12 と呼ばれる左右の異なるループ領域を交互に出し入れするが、実はこの二つのループは KIF1A の微小管との主要な結合腕である。すなわちはじめは左腕 L11 を突き出して微小管と強く結合しているが、加水分解のエネルギーを利用してこの強い結合を解き、一時的に微小管から離れる。そしてその後右腕 L12 を伸ばして、今度は微小管と緩く結合する。KIF1A はこの緩い結合において微小管に沿った一次元ブラウン運動が可能であり、そうして次の強い結合に適した部位を模索する。その緩い結合から強い結合に移る際に前方へ選択的に移動することで、前方への方向性のある動きが生ずる。そしてまた新たな加水分解サイクルへと移る。

一方、「解体屋」KIF2C は KIF1A と非常に良く似た原子レベルの構造を持っているが、KIF2C に特徴的な二つのループ L2、L8 と、Neck と呼ばれるヘリックスを持ち、KIF1A とは異なる微小管との結合様態を呈している事がわかった。生来微小管はまっすぐなチューブ状の重合体であるが、その端の方では外側に反り返ったような構造をとっておりここで常にチューブの伸張・縮退を繰り返している。KIF2C は上述の特徴的な構造を持つためまっすぐな部分にはうまく結合できず、端の反り返った部分に良く結合する。これにより微小管のその部位を反り返ったままに保ち、その結果微小管がチューブ状の構造を維持できなくなり解体される。その際 KIF2C は ATP の加水分解のエネルギーを解体させた微小管から外れることに利用しており、これにより次の加水分解サイクルへと移行する。

このようにして二つのキネシンは ATP の加水分解のエネルギーを動作に変換する事で KIF1A は微小管上を「移動」し、KIF2C は微小管を「解体」するという全く異なる作業を行うのである。尚、その ATP の加水分解のエネルギーを利用する際、直接「移動」や「解体」に変換するのではなく、双方とも微小管との結合を解くことに利用している。そしてこれにより加水分解酵素としてのキネシンのリサイクルが可能となっている。このような標的分子からの能動的解離はキネシンだけではなく G 蛋白質や蛋白リン酸化酵素等一群の加水分解酵素にも共通してみられる現象であり、これらの加水分解酵素の分子レベルの進化を推測させる。