

【基盤研究(S)】

生物系 (生物学)



研究課題名 生物運動の制御基盤；化学力学フィードバックループ

早稲田大学・理工学術院・教授

いしわた しんいち
石渡 信一

研究分野：生物物理学

キーワード：生体分子モーター、筋収縮系の自励振動 (SPOC)、細胞分裂機構

【研究の背景・目的】

我々は長年に亘って、階層性に着目した生物運動機能の研究を進めてきた。その過程で、1分子モーター (キネシン、ミオシン V、VI) の歩行運動における内部応力と酵素活性機能とのメカノケミカルカップリング (分子内シンクロ) の存在を明らかにした。本課題では、生物運動の典型例として細胞内物質輸送、筋収縮系自励振動、細胞分裂 (染色体分裂) に着目し、分子モーターや細胞骨格が生み出す力そのものが、**輸送・振動・分裂という要素運動の制御に重要な役割を担っていることを明らかにする。**すなわち、モータータンパク質系自身が生み出す力によるタンパク質 (集合体) の歪みや、酵素反応ナノ空間の変動を自らの酵素活性にフィードバックして活用するという**化学力学フィードバックループ (CMF loop)**が、生物運動系の自律的制御機構として各階層ごとに存在すること、そして階層を貫く共通原理として存在することを示し、その多様な様態とメカニズムを解明する。また力に限らず、目に見えない物理的因子 (とくに熱と温度) の役割を明らかにする。

【研究の方法】

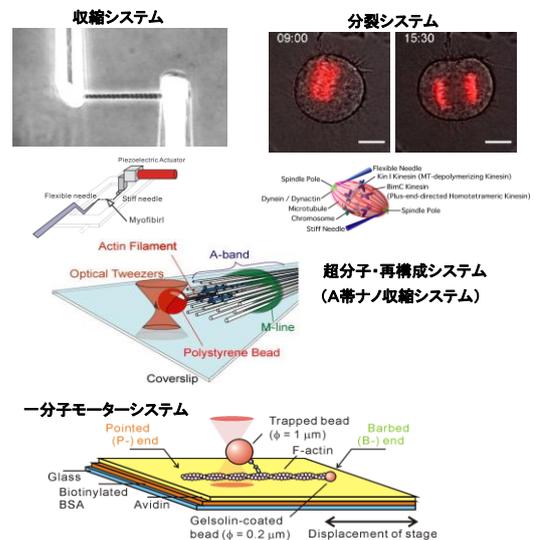
1分子モーター系について、各種 Myosin や制御タンパク質とアクチン、そしてキネシン (MCAK など) と微小管との結合力や結合様式を、多様なアミノ酸変異体を用いて1分子顕微計測し、歩行運動、脱重合・切断作用における分子内・分子間 CMF loop の役割を調べる。筋 (原) 線維系については、自励振動 (SPOC) 現象の分子機構を理論構築と併せて検討する。とくに心筋を用いた SPOC の解析を進める。細胞分裂については、染色体分裂機構における力のバランスの意義に着目し、分裂期にある細胞に対する外力の作用を検討する。こうして、1分子から細胞に至る生物運動階層構造に固有の CMF loop の存在とその分子様式を明らかにする。

【期待される成果と意義】

生体運動系における1分子から分子集合体、そして高次構造体、細胞・組織という階層構造に特徴的な CMF loop (右上に示すような順方向の制御に加えて、逆方向の制御からなるループ) の存在を、具体的に分子レベルで示すこと。

そのことは、生体運動機能の仕組み (共通の制御方式) を解明することを意味し、生物物理学研究の成果の典型例の一つとなるだろう。

CMFループ <酵素活性> → 能動的分子構造変化 → 力発生 → 収縮 → 受動的分子変形・分子集合体 / 枠組み変形 → 酵素機能変調 >



【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

"Robust processivity of myosin V under off-axis loads." Y. Oguchi, S. V. Mikhailenko, T. Ohki, A. O. Olivares, E. M. De La Cruz & S. Ishiwata (2010). *Nature Chem. Biol.* **6**, 300-305.

"Inter-sarcomere coordination in muscle revealed through individual sarcomere response to quick stretch." Y. Shimamoto, M. Suzuki, S. V. Mikhailenko, K. Yasuda & S. Ishiwata (2009). *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **106**, 11954-11959.

"Probing the mechanical architecture of the vertebrate meiotic spindle." T. Itabashi, J. Takagi, Y. Shimamoto, H. Onoe, K. Kuwana, I. Shimoyama, J. Gaetz, T. M. Kapoor & S. Ishiwata (2009). *Nature Methods* **6**, 167-172.

【研究期間と研究経費】

平成22年度 - 26年度
167,500千円

【ホームページ等】

<http://www.ishiwata.phys.waseda.ac.jp/>