


概日時計の複雑多様性の単純化

	研究代表者	分子科学研究所・協奏分子システム研究センター・教授 秋山 修志 (あきやま しゅうじ) 研究者番号:50391842
	研究課題情報	課題番号: 22H04984 研究期間: 2022年度~2026年度 キーワード: シアノバクテリア、リズム、構造、機能、進化

なぜこの研究を行おうと思ったのか (研究の背景・目的)

● 研究の全体像

概日時計 (体内時計とも呼ばれる) は生命の時間情報を制御するシステムである (図1A)。24時間の周期で発振する振動体がコアとして存在し、上流にあたる環境からの入力を受けて位相を調整しつつ、下流に時刻情報を流すことで、遺伝子発現や行動に24時間周期のリズムを表出させる。

時計のコアには3つの特徴が共通して観察される (図1A)。一つ目は、環境からの入力が無くても自律的に24時間リズムを示すことである。二つ目は、周期の温度補償性で、時計の針が進む速さが温度に依存しないように設計されている。三つ目は入力信号を介して外界リズムに同調する機能である。概日時計の理解とは3つの生理学的性質を過不足なく説明することであるが、未だに統一的な理解には至っていない。

シアノバクテリアを対象とした概日時計研究は (図1B)、複雑かつ多様なリズム現象から構成要素を削ぎ落とし、コアの特性をより直接的に解析して理解する戦略 (複雑多様性の単純化) のもとで進展してきた。しかしながら、研究の舞台が分子~原子スケールに到達した現段階で、更なる単純化を阻む3つの壁に直面している (図1C)。本課題では、単純化指向型アプローチをとって、時計タンパク質 KaiC の構造、活性、そして進化における複雑多様性を単純化し、概日時計の生理学的3性質を裏打ちする機能構造相関を解明する (図1D)。

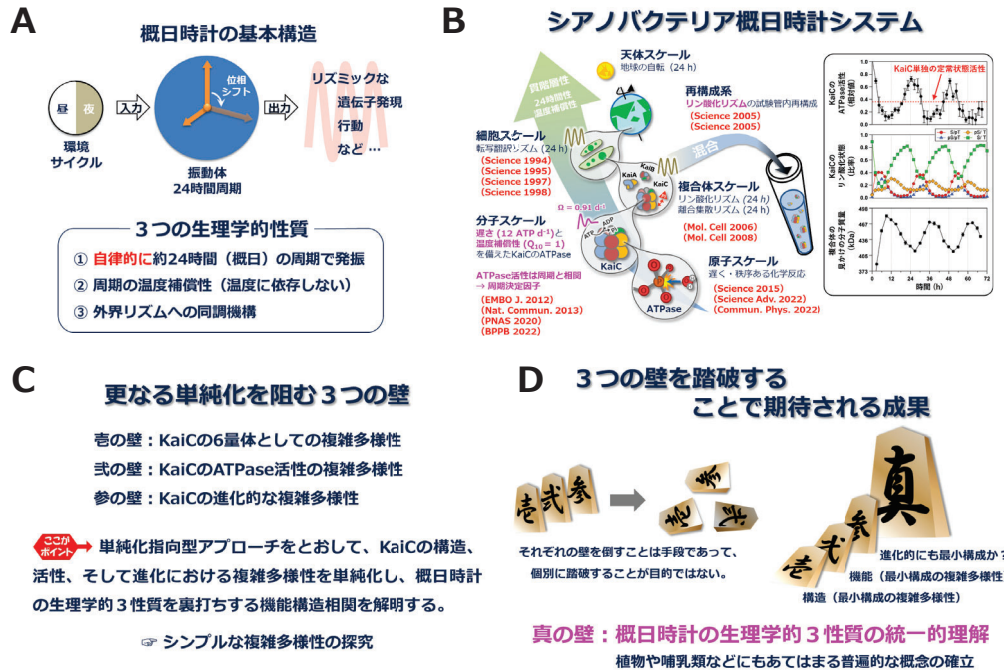


図1 単純化指向型アプローチによる概日時計の複雑多様性の単純化と生理学的3性質の統一的理解

● 舌の壁: KaiCの6量体としての複雑多様性

KaiCは、アデノシン3リン酸 (ATP) の加水分解反応 (ATPase) を担うC1ドメインとリン酸化部位があるC2ドメインからなり、6量体を形成して各ドメイン界面にATPを結合する (図2)。単量体のKaiCが計時機能を失うことから、6量体を形成することによって発現するATPaseとリン酸化の絡み合いがリズム現象の本質であると言える。冗長性を削ぎ落として単純化した後に、6量体としての複雑多様性がどれほど残存するのかポイントとなるが、それを実験的に検証することは極めて困難である。

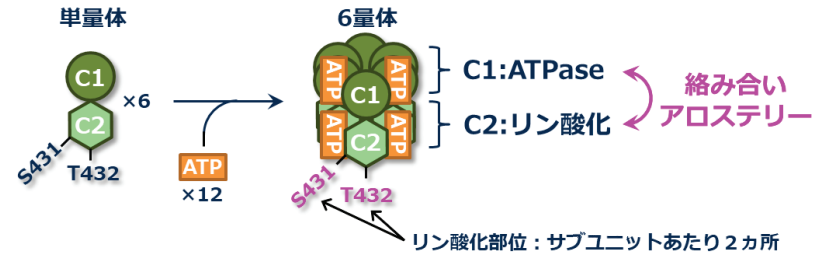


図2 C1およびC2ドメインからなるKaiCの6量体形成とATP結合

● 式の壁: KaiCのATPase活性の複雑多様性

KaiCのATP消費速度は概日時計の生理学的3性質を規定する重要な因子である。よって、その反応メカニズムを解明することは、「細胞レベルの周期や温度補償性を支配する反応素過程は何なのか?」という究極的な問いに直接的な回答を与えるものである。しかしながら、KaiCは6量体あたり12個の活性部位を有しており (図2)、従来法ではATPを消費する反応機構の詳細を議論することができない。

● 参の壁: KaiCの進化的な複雑多様性

光合成は昼夜サイクルの影響を多分に受けるため、光合成が活発化した時期にシアノバクテリアが概日時計を獲得していたかどうかは、概日時計の生理学的・進化的起源に迫る重要な問いである。現在、時計のコアが再構成されているのはほぼ唯一の現生種のみであり、それらの詳細は不明である。

この研究によって何をどこまで明らかにしようとしているのか

● 舌の壁: KaiCの6量体としての複雑多様性

KaiCにはリン酸化部位が2カ所存在するため (図2)、それらが個別にリン酸化・脱リン酸化された4つの状態が定義される。この4状態サイクルが6量体を構成する各サブユニットで起こるため、リン酸化状態だけでも700種の6量体が定義される (図3)。これらの複雑多様性の全てが本質的であるのか、もしくはごく一部なのか、仮にそうであった場合、一方に回転するようにリン酸化/脱リン酸化が進行するのか、等を生化学的解析と単粒子解析を相補的に利用して解明する。

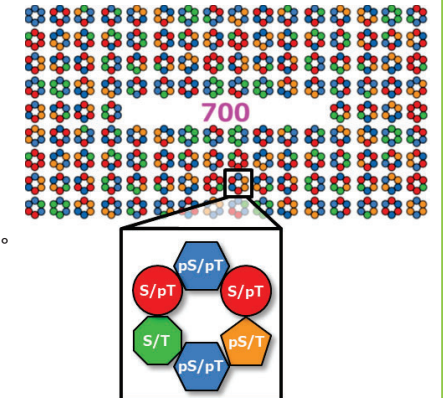


図3 KaiCの6量体構造の多様性

● 式の壁: KaiCのATPase活性の複雑多様性

C1とC2の活性部位は互いに相互作用しており (Abe et al. Science 2015)、その絡み合い (図2) を破壊的変異 (過度な単純化) のみで解明することは不可能である。本課題では、KaiCによるATP消費を単純化して定量するための手法を確立して、発振中におけるそれらの絡み合いを探究する。

● 参の壁: KaiCの進化的な複雑多様性

祖先型KaiCの復元により進化的な複雑多様性を単純化し、その機能構造解析をとって概日時計の生理学的・進化的起源を理解する。