

量子ビームで迫る微小管関連タンパク質構造動態： 疾患から分子構造病態まで

Molecular Dynamics and Pathogenesis of Microtubule Associated Proteins Revealed by Quantum Beam at KEK

小川 寛之

東京大学 大学院医学系研究科 解剖学・細胞構築学教室

微小管はチューブリンが重合したチューブ状の細胞骨格であり、その重合・脱重合・安定化の制御は細胞形態・分裂など生命の分子基盤を為し、その破綻は疾患となって現れる。本発表では微小管を端から脱重合するキネシン KIF2 と微小管を束化する CRMP2 という対照的なタンパク質について、X 線結晶解析・X 線小角散乱解析をはじめ KEK 施設を最大活用して分子動態・病態構造を解明した例を紹介する。

細胞内に大量に存在する巨大な微小管を少数の KIF2 がどの様に効率良く端から脱重合するのか？我々は高分離サイズ排除クロマトグラフィー、X 線小角散乱、動的光散乱、超遠心分析・クロスリンク質量分析、X 線結晶解析などを組み合わせ、KIF2 が微小管を脱重合する際の KIF2-チューブリン複合体のサイズ構造変化を詳細に調べた。その結果、KIF2 は ATP1 分子を加水分解する遷移状態において KIF2 の機能ドメイン1つがチューブリン2量体を2セット捉えた大きな複合体を形成し、エネルギー効率良く微小管を解体する「省エネ」モーターであることが明らかとなった(文献1)。

CRMP2 は微小管を束化して神経形態の安定化に関与する。我々は酸化ストレス亢進を伴う統合失調症患者由来 iPS 細胞からカルボニルストレスの標的として CRMP2 を同定し、その全カルボニル化修飾部位を決定、そして X 線結晶解析により分子構造を解析した。その結果、カルボニル化修飾は CRMP2 の微小管束化活性に重要な 4 量体形成部位に集積し、架橋によって不可逆的に多量体化した CRMP2 は微小管束化機能を失うという、統合失調症の新しい分子病態が明らかになった(文献2)。

ビームライン等: KEK PF(結晶)BL-1A, 5A, 17A, AR-NW12A, (小角)BL-6A, 10C, 15A2, SEC-MALS, CryoEM

文献1: Mechanism of Catalytic Microtubule Depolymerization via KIF2-tubulin Transitional Conformation, **Cell Reports** 20 (11), p2626–2638, Sept. 12, 2017
T. Ogawa, S. Saijo, N. Shimizu, X. Jiang and N. Hirokawa

文献2: Enhanced carbonyl stress induces irreversible multimerization of CRMP2 in schizophrenia pathogenesis, **Life Science Alliance** 2 (5), e201900478, Oct. 7, 2019
M. Toyoshima, X. Jiang, T. Ogawa, T. Ohnishi, S. Yoshihara, S. Balan, T. Yoshikawa, N. Hirokawa