



## タンパク質 FtsZ に結合した GTP と T7 ループの相互作用が タンパク質 FtsZ の構造変化を引き起こすことをはじめて解明

### 研究成果のポイント

- ・細胞分裂に必須なタンパク質 FtsZ とその変異体の立体構造を決定し、FtsZ が異なる 2 種類の構造を持つことを明らかにした。
- ・FtsZ の T7 ループが隣の分子の GTP 結合部位と相互作用することで、FtsZ は直線形から湾曲形へと重合構造を変えることを明らかにした。
- ・FtsZ の異なる 2 種類の構造間の変化は、細胞分裂の際の Z リングの形成・解離機構に反映することを示唆した。

### 研究成果の概要

細胞分裂は 1 つの細胞が 2 個の娘細胞に分かれる細胞の増殖に必須な生命現象です。細菌の細胞分裂は DNA が複製した後に、細胞分裂タンパク質 FtsZ が GTP と結合して自己重合を行い、他のタンパク質と共に細胞中央の分裂部位にリング（Z リングと呼ばれる）を形成することで開始します。その際に、FtsZ の GTP 加水分解作用によって FtsZ は直線形から湾曲形へと重合状態の変化を引き起こします。そして、Z リングが収縮し細胞がくびれて最終的に 2 つの細胞に分裂します。今回、私たちは院内感染の原因となるメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 *Staphylococcus aureus* の FtsZ の構造を X 線結晶構造解析法により明らかにした上で、T7 ループと呼ばれる機能に重要な部位の変異体を作製し、その構造解析も行いました。その結果、結合した GTP とその隣分子の T7 ループとの相互作用により FtsZ の N 末と C 末サブドメインの相対配置が変わり、GTP が加水分解されることで FtsZ は直線から湾曲へと構造変化を引き起こすことを明らかにしました。

### 論文発表の概要

研究論文名: Structural Change in FtsZ Induced by Intermolecular Interactions between Bound GTP and the T7 Loop (FtsZ に結合している GTP と T7 ループの相互作用が FtsZ の構造変化を引き起こす)

著者: 氏名 松井 崇\*, 韓 雪蓉, 于 健, 姚 閔, 田中 勲 (北海道大学大学院先端生命科学研究院) \*現在の所属: 富山大学和漢医薬学総合研究所

公表雑誌: 生物化学 (JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY)

公表日: 米国時間 2014 年 2 月 7 日

### 研究成果の概要

#### (背景)

生物が生存するためには細胞は分裂して増殖しなければなりません。細菌を含む原核生物の細胞分

裂には DNA が複製した後に細胞中央の分裂部位にタンパク質 FtsZ が GTP と結合して自己重合を行い、真核生物のチューブリン\*<sup>1</sup>に似たプロトフィラメントを形成します。その後、他の細胞分裂に関わるタンパク質と共に Z リングと呼ばれる収縮性の分子リングを形成します。その際、FtsZ は GTP の加水分解によって直線形から湾曲形へと重合構造の変化を引き起します。Z リングが収縮し細胞がくびれると最終的に2つの細胞に分裂します。FtsZ は細菌が共通して持つタンパク質であり、細菌の生存にとって必須です。重合した FtsZ の構造変化機構の解明は生命現象に関連して極めて興味深いものです。しかし、これまでの研究から FtsZ 分子が head-to-tail の形で自己重合することは知られていましたが FtsZ がどのように重合構造を変化させるのかは謎のままでした。

#### (研究手法)

私たちは大腸菌の組み換えシステムを用いて院内感染の原因となる黄色ブドウ球菌 (Staphylococcus aureus) 由来のタンパク質 FtsZ を大量調製し、X線結晶構造解析法によって直線形に重合している立体構造を解明しました。さらに、構造に基づいて重合に重要な役割を担う T7 ループと呼ばれる部位の変異体を作製し、活性測定及び X線構造解析を行い、FtsZ が直線形の重合体から湾曲形へと構造変化を引き起こす機構を明らかにしました。

#### (研究成果)

FtsZ、及びその変異体の立体構造解析により FtsZ は重合する際に N 末ドメインと C 末ドメインの相対配置を変えることを明らかにしました。このドメイン相対配置の変化によって、FtsZ の重合に重要な役割を担う T7 ループが隣の分子の GTP ポケットにしっかり入り込んで、直線状の FtsZ の重合構造ができること、そして GTP の加水分解が進むことを初めて明らかにしました。一方、重合も GTP 加水分解もできない T7 ループの変異体は重合する FtsZ と異なる構造を形成し湾曲状態のままであることを明らかにしました。

#### (今後への期待)

黄色ブドウ球菌は院内感染の原因菌の一種であり薬剤耐性を持つため、有効な治療薬がありません。本研究の対象である FtsZ の重合は菌の生存に必須です。今回の研究で明らかにした FtsZ の重合機構を利用すれば、新しい抗菌剤の創成が期待できます。

なお、本研究は文部科学省 先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム補助金により実施されました。

### お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院先端生命科学研究院 教授 姚 閔 (やお みん)

特任教授 田中 勲 (たなか いさお)

TEL : 011-706-4481 FAX : 011-706-4481 E-mail : yao@castor.sci.hokudai.ac.jp

ホームページ : <http://http://altair.sci.hokudai.ac.jp/g6/>

### <用語解説>

\* 1 チューブリン：チューブリン (tubulin) は真核生物の細胞内にある GTP 結合タンパク質であり、微小管 (microtubule) や中心体 (centrosome) を形成している。チューブリンは分子量約 5 万の  $\alpha$ -チューブリンと  $\beta$ -チューブリンから形成され、これらが直線上に重合し、微小管のプロトフィラメントを構成する。チューブリンは、GTP の結合・加水分解により微小管の伸長と短縮を調節する。