

Title	The molecular mechanism for the expression of myosin VI dual function
Author(s)	Ikezaki, Keigo
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/54700
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	池崎圭吾
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第25605号
学位授与年月日	平成24年9月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 生命機能研究科生命機能専攻
学位論文名	The molecular mechanism for the expression of myosin VI dual function (ミオシン6の2つの生理的機能発現のための分子機構)
論文審査委員	(主査) 特任教授 柳田 敏雄 (副査) 教授 小倉 明彦 教授 山本 亘彦

ミオシンはATP加水分解エネルギーを用いてアクチンフィラメント上を歩行する分子モーターであり、細胞内において力発生を必要とする様々な生理機能に携わっている。ミオシンファミリーのひとつであるミオシン6は、エンドサイトーシスにおける小胞輸送のための輸送装置およびゴルジ体などの形態維持のための固定装置の2つの機能を担っていると考えられている。申請者は、ミオシン6の複数の機能ドメインの挙動の同時計測を行うことにより、歩行中の分子構造変化を明らかにし、ミオシン6の歩行様式がレバーアームドメインと呼ばれる部位の構造により制御されていることを明らかにした。申請者は、この構造による制御機構をもとにミオシン6が上述の2つの機能を両立するための動作モデルを提唱するに至った。本研究により、ミオシン6が細胞内の流動的な環境で外部の状態に応じて自立的に機能を切り替えていることが強く示唆された。本研究の成果は学位の授与に値すると考える。

論文内容の要旨

Myosin VI is a universal motor protein that has been identified in organisms ranging from the roundworm *Caenorhabditis elegans* to humans. It is responsible for many cellular functions including endocytosis, protein secretion, and maintenance of both the Golgi morphology and stereocilia. To achieve these disparate functions, myosin VI must play two different roles: that of transporter, for which myosin VI must move processively, and that of cytoskeletal anchor, for which myosin VI must anchor itself to the actin filament. However, little is known about how myosin VI reconciles its dual function.

Recently, Arimoto and Nishikawa reported that these head-domain steps can be classified into three types: a large step, a small step, and a backward step. Because this stepping mechanism appears unique to myosin VI, it may explain myosin VI's dual function.

Here, in order to clarify how these steps are generated and regulated by the two myosin-VI head domains and its lever arm domains, I here performed simultaneous observation of the myosin VI's two domains (two head domains/ head and tail domains) by labeling the regions with Qdots of different wavelengths, which allowed us to measure the distance between two different colored fluorescent probes with nanometric resolution, or SHREC (Churchman, 2005).

Simultaneous observation of two head domains revealed that myosin VI could take two binding patterns against actin filament; namely a distant binding state, in which the inter-head domain distance is about 34 nm, and an adjacent binding state, in which the inter-head domain distance is less than 10 nm. These two binding state enables myosin VI to take various sizes of steps. Furthermore, this observation also revealed that the successive backward steps are prohibited somehow. Simultaneous observation of myosin VI head and tail domains revealed that the lever arm is biased forward (the direction of movement) in the adjacent binding state and prohibit successive backward steps from this binding state. From these results and previous studies, we revealed whole stepping scheme of myosin VI and proposed a model to explain how myosin VI achieves its two functions.