

Intramolecular interaction in LGN, an adaptor protein that regulates mitotic spindle orientation

高柳, 宏樹

<https://hdl.handle.net/2324/4059948>

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (医学) , 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



氏 名：高 柳 宏 樹

論 文 名：Intramolecular interaction in LGN, an adaptor protein that regulates
mitotic spindle orientation

(紡錘体の配向を制御するアダプタータンパク質 LGN の分子内相互作用)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

細胞分裂において紡錘体が適切に配向されるには、細胞質から移動した微小管結合タンパク質 NuMA によって、星状体微小管が細胞皮質と結びつけられることが必要である。NuMA の細胞皮質への移動は、少なくともその一部は、アダプタータンパク質 LGN との直接結合を介して行われる。LGN は通常、N 末端の NuMA 結合ドメインと 4 つの GoLoco (GL) モチーフを含む C 末端領域との間の分子内相互作用により、閉じたコンフォメーションをとっている (4 つの GL モチーフはそれぞれが、細胞膜に局在するヘテロ三量体 G タンパク質の G α i サブユニットと結合可能である)。

本論文では、LGN 内の N 末端ドメインとの分子内結合において、GL3、GL4、および GL2 と GL3 の間の領域が関わること、一方で GL1 と GL2 は重要な働きをしていないことを示した。このコンフォメーションでは、4 つの GL モチーフの中で GL1 のみが、G α i が容易にアクセス可能な状態になっていた。NuMA が閉じた状態にある全長型 LGN と相互作用するためには、G α i の存在を必要とし、分裂細胞での LGN の細胞皮質への局在には、NuMA と G α i の両者が必須であった。これとは対照的に、mInsc (NuMA と競合して LGN に結合し、非対称分裂する細胞において紡錘体の配向を制御するタンパク質) は、G α i の非存在下でも全長型 LGN と効率的に結合して、そのコンフォメーション変化を誘導し、LGN の G α i との結合を増強した。

極性がなく対称性に分裂している HeLa 細胞に、mInsc を外来性に発現させて LGN–NuMA 間の結合を破壊すると、分裂中期および後期における NuMA の細胞皮質への局在が損なわれるとともに、紡錘体の配向異常および分裂後期への進行の遅延が引き起こされた。これらの知見は、LGN による NuMA の細胞皮質への局在が果たす役割の一部を示唆していると考えられた。