

シャペロニンはどうのように ATP を利用するのか？

田口英樹

Anfinsen のドグマで広く知られているように、蛋白質のフォールディングは他からのエネルギーを必要とせず、自発的に進行するプロセスである。しかしながら、細胞内でフォールディングを助ける分子シャペロンの多くは、ATP の加水分解というかたちでエネルギーを消費する。では、その ATP のエネルギーはどう使われるのだろうか？ 細胞内では Anfinsen のドグマは成立しないのか？ 分子シャペロンの代表格であるシャペロニン GroEL がどう ATP を利用するのか、研究の現状を紹介し、考察する。

Key words 分子シャペロン シャペロニン GroEL フォールディング ATP 加水分解

はじめに

分子シャペロンの存在が Anfinsen のドグマ*1 に疑義を投げかけている、といわれて久しい。確かに、「細胞内での蛋白質のフォールディング [→今月の Key Words (p.1208)] は ATP のエネルギーを使う分子シャペロンに依存している*2」と書くと、もはや Anfinsen のドグマは成立しないのでは、と考えるのも無理はない。しかし、分子レベルではどうなのだろうか。具体的には、ATP の加水分解のエネルギーは蛋白質のフォールディングに直接必要なのであろうか？ 言い換えると、分子シャペロンは ATP を使ってフォールディングの筋道に影響を与えるのであろうか？

最初に書いてしまうと、この重大なる質問にきちんと答えることはまだできない、というのが現状である。というより、これまでのシャペロンの作用機構研究から Anfinsen のドグマが覆された例はない。では、シャペロンはどうのように ATP を利用しているのか？ 分子シャペロンの代表格であると同時に作用機構の大筋がわかったと思われる大腸菌のシャペロニン GroEL を例にとり、GroEL の ATP 加水分解反応の詳細を解説する。GroEL の作用機構の全般に関しては、他の総説を参照されたい^{2,3)}。

I. シャペロニン GroEL の立体構造と反応サイクル

シャペロニンは調べられているかぎり、すべての細胞で生存に必須の蛋白質である。大腸菌などの真正細菌の場合、主役のシャペロニン GroEL は、GroES というパートナーと協力して機能する。GroEL は、変性状態の蛋白質を認識・結合し、ATP の加水分解を行なう。まずは、その立体構造をみてみよう。

1. 立体構造

GroEL は7つのサブユニット(分子量 57 K)からなる“かご”状のリングが背中合わせに2つ重なった14量体構造をとる⁴⁾(図1a)。1つ1つのサブユニットは頂点ドメイン、赤道ドメイン、その両者をつなぐ中間ドメインの3つのドメインからなる(図1b)。赤道ドメインは ATP 結合領域を含んだ GroEL 構造の土台である。頂点ドメインには変性蛋白質と GroES を結合する領域がある。中間ドメインには頂点ドメインと赤道ドメインのひねりを可能とする2つのヒンジ部位がある。GroEL に ATP(または ADP)が結合すると、片側の GroEL リングの頂点ドメインで大きな立体構造変化が起こり、パー

Hideki Taguchi, 東京工業大学資源化学研究所 E-mail: httaguchi@res.titech.ac.jp <http://www.res.titech.ac.jp/seibutu>
How does chaperonin utilize ATP for its assisted protein folding?

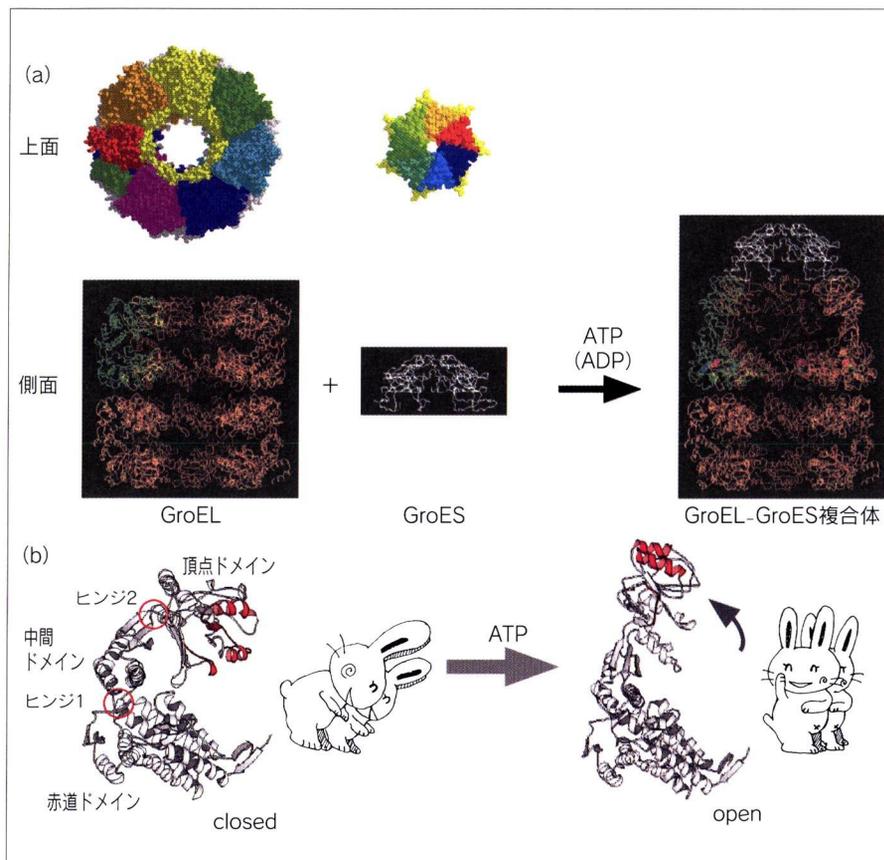


図1 シャペロニン GroEL と GroES の立体構造

(a) GroEL, GroES および GroEL-GroES 複合体の立体構造. 上2つは、左からそれぞれ GroEL, GroES を上から見た図. GroEL, GroES ともにサブユニットが7つぐるっとリング状に集合している. リング構造をとることで内部に空洞が形成される. 下3つは側面から見た図. GroEL は2層のリングからなる. ATP 存在下で, GroEL と GroES は複合体をつくる. 図は [(GroEL-ADP)-GroES] 複合体. GroES が結合している GroEL リングでは各 GroEL サブユニットに1つずつ ADP (赤で表示) が結合している. (b) GroEL サブユニットの立体構造と ATP による構造変化. GroEL のサブユニットは頂点ドメイン, 中間ドメイン, 赤道ドメインからなる. (a) の2層リングは赤道ドメインどうしが結合して重なっている. 各ドメインがつながる部位 (赤丸で囲んだ部分) はヒンジとなって構造変化を起こす. 変性蛋白質の結合する部位は頂点ドメインの端 (赤でぬった領域) のあたりである. ウサギの絵は GroEL サブユニットの構造変化の概念図である. ヌクレオチドが結合すると, 下半身 (赤道ドメイン) はあまり動かずに, 腰 (中間ドメイン) をひねって上半身 (頂点ドメイン) が伸びる. ウサギの耳は変性蛋白質結合部位を示している.

トナーである GroES があたかも“ふた”のように結合する (以下, GroES の結合した側の GroEL リングをシスリング, 反対側をトランスリングとよぶ). この GroEL の構造変化と GroES の結合により, GroEL のリング内部に密室が出現するのだ. この, いわば“ゆりかご”の

中で新生ポリペプチドは凝集体形成の危険から解放され, 天然構造までフォールディングできる. この密室内には分子量 57 K くらいまでの大きさのポリペプチドが入り込み, フォールディングできることもわかっている⁵⁾. ここで興味深いのは, GroEL の変性蛋白質結合部位のほとんどが, GroES との結合に動員されることである. そのため GroES が結合していないときには, GroEL のリング内の表面は疎水性残基が露出しているが, GroES が結合したあとの空洞内部は親水的な環境になり, 変性蛋白質にとって快適なフォールディング空間となりうる.

2. 反応サイクル

次に, 現在信じられている GroEL と GroES の反応サイクルの概要を説明しておこう⁶⁾ (図2).

(1) GroEL に基質となる変性蛋白質が結合する. (2) GroEL に ATP が結合すると, ATP が結合したリングに GroES が結合する. 変性蛋白質が結合しているリングに ATP が結合した場合, 変性蛋白質は GroES のふたの下にできた GroEL の

空洞の中に閉じこめられる (シス複合体). この過程は ATP の結合で十分で ATP の加水分解は必須ではない. 基質蛋白質によっては, この段階でフォールディングが完成する場合もある (後述するが, このステップは2つに分割されると思われる). (3) シス複合体中の ATP

*1 蛋白質の高次構造は, そのアミノ酸配列だけで決まる, というドグマ. 外から情報やエネルギーを与えなくても, ポリペプチドは自分で勝手に折れたたんで, 高次構造をつくることができる.

*2 大腸菌では, 新生ポリペプチドのフォールディングの10~15%が GroEL/GroES に, 5~18%が DnaK システムに依存しているらしい¹⁾.

が8秒程度で加水分解されて、ADP型のシス複合体となると、GroESの解離の準備が整う。(4)ADP型のシス複合体のトランスリングにATPが結合すると、GroESが解離する*3。同時に中に閉じこめられていた基質蛋白質およびADPも放出される。基質蛋白質はフォールディングが完了していなくても放出される。

ここでATPが結合したトランスリングにGroESが結合すると、ステップ(2)に戻る。この一連のサイクルが8秒間隔で進行して、くり返されていく*4。

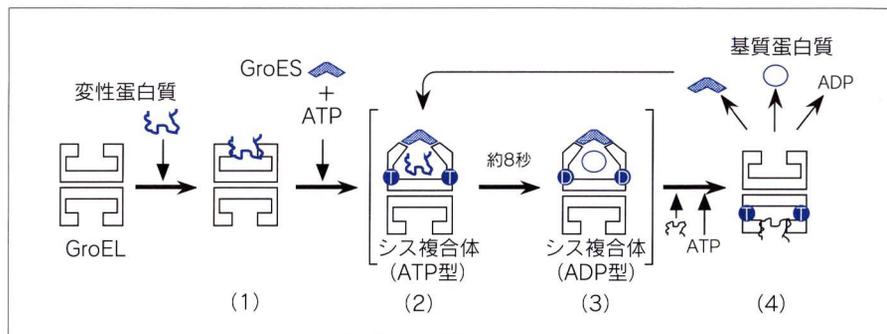


図2 シャペロニンの作用機構モデル

(1)GroELに基質となる変性蛋白質が結合する。(2)GroELにATPが結合すると、ATPが結合した側のリングにGroESが結合する(このリングをシスリング、反対側をトランスリングとよぶ)。変性蛋白質が結合しているリングにATPが結合した場合、変性蛋白質はGroESのふたの下にできたGroELの空洞の中に閉じこめられる(シス複合体)。この過程はATPの結合で起こる。(3)シス複合体中のATPが約8秒で加水分解されると、シス複合体(ADP型)となり、GroESの解離の準備が整う。(4)シス複合体(ADP型)のトランスリングにATPが結合すると、GroESが解離する。一緒に中に閉じこめられていた基質蛋白質やADPも放出される。基質蛋白質はフォールディングが完了していなくても放出される。ここでATPが結合したトランスリングにGroESが結合すると、ステップ(2)に戻りサイクルがくり返される。

II. GroELのATPaseを解剖する

GroELの構造変化およびサイクルの回転をひき起こすのはATPである。GroELのATP加水分解反応をサブユニットレベル(アミノ酸配列)での説明から階層をたどり、GroESや変性蛋白質があるときにどうなるかまで説明していこう。

1. GroELのATP結合モチーフはユニークである

GroELはサブユニットあたり1つATPを結合できるが、その結合モチーフは他のATPaseファミリーに属さないユニークなものである。具体的には、GDGTTT配列(GroELではGly86-Thr91に相当)がATPの β 、 γ リン酸と Mg^{2+} を結合するのに必須で、GroEL型(グループI)と古細菌-真核細胞型(グループII)を問わずシャペロニンでほぼ保存されている⁷⁾。もう1つ、ATP加水分解に関して保存されている重要な残基としてはAsp398(GroEL)がある⁴⁾。このAsp398はATP結合に

伴うGroELの大きな構造変化の結果、ATPの γ リン酸近傍に移動し、 γ リン酸を引き抜く際に重要なカルボキシル基を提供する重要な残基である。

2. GroELリング：7量体リングが基本単位

実際のGroELではサブユニット7つが集まったリング構造が単位となって機能する⁵⁾。この7量体の中ではATP加水分解に関して非常に強い正の協同性があることが知られている^{9,10)}(図3)。言い換えると、7量体リング内ではATP加水分解が同調的に起こることを意味する。GroELリング1つをひとまとまりに書いて、あたかも1つのユニットとして作用機構を説明することが多いが、その根拠はここにある。

3. GroELダブルリング：

ATP加水分解時には2つのリングに非対称が生じる

GroELリングが2つ重なったときに、各リングは勝手にATP加水分解をするのであろうか？ 答えは否である。リング-リング間にはATP加水分解に対して強

*3 GroESが外れるためにはトランスリングにATPが結合する必要があるが、ATP型のシス複合体[図2(2)]では、トランスリングにATPが結合できないらしい⁶⁾。

*4 これ以外のフォールディング経路も実際にはある。たとえばGroELに結合したポリペプチドがATP結合を引き金に外部に放り出され、自発的にフォールディングする場合など。しかし、図2に示したようなATP駆動でシャペロニンの空洞内を経由するフォールディングが最も効率が良い。

*5 リング構造をとれないように工夫したGroEL単量体では、変性蛋白質との相互作用は弱いながらも有するが、ATPase活性はない⁸⁾。

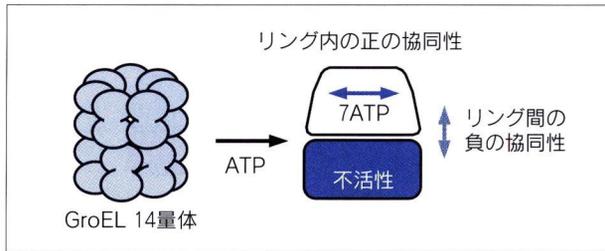


図3 ATP加水分解に関する階層的な協同性

GroELの1つの7量体リングの中では、ATP加水分解に関して非常に強い正の協同性が働く。逆に、リングとリングの間には強い負の協同性があるので、1つのリングで加水分解が起こっている間、もう一方のリングではATP加水分解が起こらないとされている。

負の協同性が存在するために、片方のリングで7つのATPが同調的に加水分解されている間、もう一方のリングではATP加水分解が起こらないとされている⁹⁾(図3)。実際、[(GroEL-ADP)-GroES]複合体の立体構造ではGroESの結合しているリングに7つのADPが結合していた⁴⁾(図1a)。一方、リング間の協同性がおかしくなったGroELでは、両側のリングにATP(立体構造ではATP γ S)が結合し、両側のリングでATPase活性をもつようになる^{7,11)}。

4. GroEL ダブルリング+GroES :

GroES存在下でGroELのATPaseは阻害される

補助役であるGroES(GroESはATP結合部位をもたない)が存在すると、GroELのATPase活性は阻害される。従来はGroESが存在するとGroELのATPase活性は半分になるとされていたが、実際には80%程度の阻害がかかる¹²⁾。この阻害の原因は以下のようなものであると考えられる。ATPがGroELに結合してドラスティックな構造変化が起こった結果、GroESはATPの結合したGroELリングに安定に結合する。そのシスリングでATP加水分解が8秒程度で終了したあとにできる[(GroEL-ADP)-GroES]複合体は比較的安定であり、次のサイクルに進むためには、トランスリングにATPが結合しなければならない⁶⁾。このトランスリングへのATP結合は、基質となる変性蛋白質がない場合に非常に遅いので、結果としてGroESがあるときにはGroEL

のATPaseサイクル自体が遅くなり、阻害がかかったようにみえる⁶⁾。

5. GroEL ダブルリング+GroES+変性蛋白質 :

変性蛋白質はGroELのATPaseサイクルを促進する

数年前まではGroELのATPaseサイクルには基質となる変性蛋白質の影響はないとされてきた。しかし、変性蛋白質存在下でGroELのATPaseサイクルは明らかに促進される^{6,12)}。GroES存在下でGroELのATPaseが阻害されている場合にその差が顕著で、変性蛋白質があるとATPase活性は実に5倍以上にもなる。DnaK, ClpBなど他の主要なシャペロンで変性蛋白質によるATPaseの促進現象が知られているが、GroELも同じといえよう^{*6)}。変性蛋白質があるとなぜGroELのATPaseサイクルが早く回転するのかはよくわかっていないのだが、変性蛋白質が結合したトランスリングでATP結合が促進することが理由のひとつだと考えられている^{6)*7)}。フォールディングを助けるGroELのATPaseサイクルが、基質である変性蛋白質によって促進されるのは実に合理的といえよう。

III. GroELはATPをどのように利用しているのか?

ここでは、GroELの本来の働きである蛋白質のフォールディングを助ける機能にATPがどのように使われているのか(私見をまじえて)論じる。

1. そもそも何でリング構造が基本なの?

シャペロニンが行なっていることの本質は、蛋白質がひしめいている細胞内で折りたたみ中間体が凝集するのを防ぎ、自発的なフォールディングを行なわせることにある。と書いてみたが、凝集防止と自発的なフォールディングを両立させるのはむずかしいことがわかるだろうか。なぜなら、凝集を防ぐために変性蛋白質を結合したままではフォールディングは開始できないからである。そこでGroELはATPの有無でリング構造を巧みに変化させ、その両立をはかっている。ATPのない状態ではGroELの変性蛋白質結合部位は露出している。一方、

*6 余談であるが、変性蛋白質による促進効果が以前に明らかでなかった理由は、“汚い”GroELを使っていたためだと思われる。GroELはその性質上、細胞内で変性した蛋白質をほぼ無差別に結合するので、SDSゲルで単一バンドになったように見えても、実は膨大な種類の変性蛋白質が少しずつGroELに結合している。精製時の緩衝液に20%程度のメタノールを入れると、きれいなGroELを得ることができる。

*7 トランスリングへの変性蛋白質の結合は、シスリングでATPがADPに加水分解されたのち[図2(3)]に起こる⁶⁾。

ATP 結合で大きな構造変化が起こると、変性蛋白質結合部位のほとんどが GroES の結合部位になることで消失し、さらにリング内の体積が倍増して蛋白質が安全にフォールディングするための空間ができる。リング構造は内部に大きな空洞をつくるのに都合がよいから採用されたのであろう。また、複数の変性蛋白質結合部位をもつことでポリペプチドとの結合力も強くなると考えられる。

2. さらに何でダブルリング構造をとるの？

変性蛋白質を GroEL の空洞に閉じこめるだけであれば、リングは1つで十分であろう。しかし、シングルリングのままでは、たとえフォールディングが完了してもしなかなかに外に出てこないことが知られている^{13)*8}。そこで、シャペロニンはダブルリング構造をとって、2つのリングを交互に切り替えるシステムを採用した。図4に示すように、最初シスリングであったリング(上側)は次にトランスリングとなる、その後再びシス、…というように順ぐりにアクティブなリングが切り替わっていく(two-stroke engine と形容される)。GroEL の ATPase のところで述べたリング-リング間に働く負の協同性は、リングの切り替えを可能にする重要なメカニズムであることがわかってもらえるだろう。

3. ATP 加水分解はどこに必要なの？

A. ATP 加水分解は GroEL 依存のフォールディングに必須ではない

さて、最後に ATP の加水分解はどこで重要なのか考察しよう。実は、GroEL のシスリングの空洞に変性蛋白質を閉じこめるだけであれば、ATP の結合で十分である^{15)*9}。また、ATP の加水分解が必須と思われていた GroEL 依存の蛋白質のフォールディングが、ATP 加水分解の遷移状態アナログである ADP フッ化ベリリウム複合体でも起こることもわかっている(田口ら：投稿準備中)。以上の結果は、ATP の加水分解それ自体は GroEL 依存のフォールディングに必須ではないことを意味している。代わりに、ATP の加水分解は GroEL の ATPase

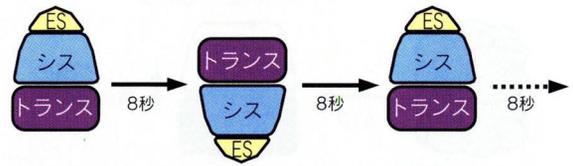


図4 GroELは2つのリングを交互に切り替えながら機能するGroESと変性蛋白質があるとき、GroELのATP加水分解サイクルは約8秒の時定数で進行する。その際、最初にATPやGroESを結合したGroELリング(シスリング)は次のサイクルではトランスリングとなる。つまり、サイクルごとにアクティブなGroELリングが切り替わっていく。この切り替えは、ADP型になったシス複合体のトランスリングへのATPの結合で実現している(図2)。

サイクルを回していくために重要と考えるのが妥当であろう。実際、基質蛋白質のなかにはGroELのATPaseサイクルを複数回経ないとフォールディングできない蛋白質もある^{10,15,16}。

B. タイマーとしてのATP加水分解

GroELはフォールディングのための空間を提供すると先に書いたが、その空間の提供時間を規定するのがATP加水分解速度である。従来の定説では、ATP加水分解のサイクルは1つの律速反応で支配されており、その速度定数は $1/8 \text{ 秒}^{-1}$ 程度と見積もられている⁶。この速度定数の逆数である時定数をとって、GroELは8秒間のタイマーを内蔵する分子機械と形容されることもある。別の言い方をすると、ATP加水分解に要する8秒間はフォールディングのための空間が提供されるということでもある(図2)。

C. ATP存在下で変性蛋白質を格納するための中間体？

上記の8秒のタイマーが本当なのかどうか、1分子レベルでのGroESとGroELの結合と解離の様子を直接調べてみたところ、さらに新しい知見が得られた^{17,18}。ATP加水分解の解析から想定されているように、GroESの結合から解離までの律速反応が1つ、つまりATP存在下でGroESがGroELに結合後、ただちに解離しはじめるのであれば、結合時間のヒストグラムは単一の指数

*8 GroELのリングとリングの界面に変異を入れると、シングルリングのGroELができる。この変異体は、変性蛋白質やGroESの結合については野生型と変わらないが、トランスリングがないためにいったん結合したGroESが解離しない。一方、シングルリングで精製されるGroELホモログが知られているが、この場合、ATPaseサイクルが回って、フォールディングを助ける際には一時的にダブルリング状態を経由する¹⁴。

*9 γリン酸引き抜きに重要なAsp398をAlaに変えたGroEL変異体は、ATP加水分解なしでシスリング内でのフォールディングが起こる¹⁵。

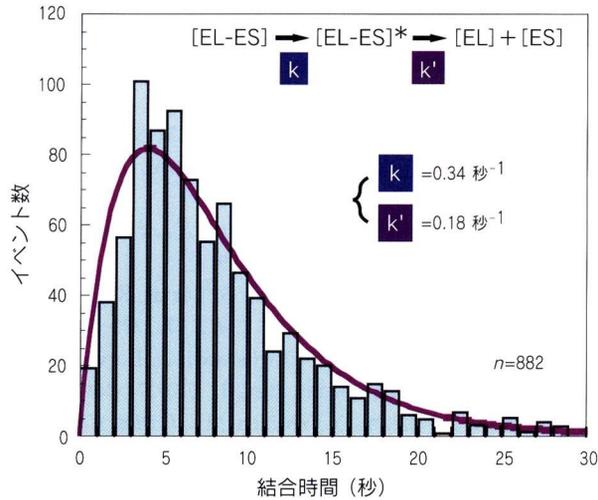


図5 GroELは連続した2つのタイマーを内蔵する
1分子レベルでGroESがGroELに結合している時間を直接測定し、ヒストグラムに表わした(ATP, 変性蛋白質存在下)¹⁷⁾。882個のGroESを解析したとき、たとえば100個のGroESが3.4秒間GroELに結合していたというようにみる。実線は、図中の連続した2段階反応の式を基にフィットしたものである。GroESがGroELに結合して約3秒(=1/0.34秒⁻¹)を経てできた複合体([EL-ES]*)は、さらに約5秒(=1/0.18秒⁻¹)経ってから解離する。

関数型(この場合、右下がりの曲線)となり、その速度定数が約1/8秒⁻¹(時定数は約8秒)になると予想される^{*10}。しかし、意外なことにヒストグラムは5秒付近にピークをもつ山型の分布となった(図5)。これは、GroESはGroELに結合後、ある中間体を経てから解離することを意味する。このヒストグラムを中間体経由の2段階反応でフィットしたところ、中間体到達まで約3秒、その後解離するまで約5秒の2つの時定数からなることがわかった(両者を足すと従来からいわれている約8秒となる)。つまり、GroELは連続した2つのタイマーを内蔵するということである。この意義は何であろうか。タイマーが2つあることは変性蛋白質がGroEL内部に取り込まれてから最初のタイマーの間は外に放出されないことを意味している^{*11}。連続した2つのタイマー機構は、数秒間は確実に変性蛋白質を保持するのに都合がよいと考えられる。

1分子の研究とは独立に前記の中間体を示唆する結果

- *10 “8秒”といっても、1回のATP加水分解にかかる時間の最頻値が8秒になるわけではないことに注意してほしい。多数のGroEL分子でみた場合、ATP加水分解にかかる時間は確率的な事象であり、その時間分布は右下がりの単一の指数関数型となる(すなわち最頻値は0秒に限りなく近い)。“8秒”というのは、この単一の指数関数から得られる速度定数約1/8秒⁻¹の逆数にすぎない。
- *11 従来の定説だと“8秒”とはいっても、8秒よりずっと短い時間で放出されるポリペプチドの割合がかなり多くなってしまふ。それに対して、2段階反応だと図5のように3~5秒間シャペロニンの中に保持されることが保証される。
- *12 とはいっても、一定の期間が過ぎたら自立してようがしてしまいが、放り出してしまうが…。

が、GroELの変異体解析から得られている。GroEL(Cys138→Trp)というヒンジ領域の変異体(図1bのヒンジ1)では、変性蛋白質とGroESがあるとそのGroEL変異体がATPを結合したまま次のステップに進めない¹⁹⁾。その状態でGroELは、GroESと変性蛋白質を同時に結合しており、反応サイクルの途上で止まっていることが示唆されている。

前記の中間体は、ATPでサイクルが回るときにだけ出現する、変性蛋白質を空洞内に取り込む際の特別な遷移状態であるということが予想される。そうすると、なぜATP駆動の場合にのみ空洞内でのフォールディングが起こるのか、という疑問を解決する鍵となるであろう。

■ D. シャペロニンに放任主義? それともスパルタ式?

GroELの基本的な働きは、フォールディングして自立したい蛋白質が凝集体になるのを防いで、快適な環境を提供するというものである。この場合、シャペロニンは変性蛋白質のフォールディング反応に直接影響しない。守ってやるがあとは放任主義の親とでもいえよう^{*12}。最近になってGroELのATPの使い方としてもっと積極的なものも提案されている。ひとつは、GroELは正しいフォールディングに失敗したポリペプチドを、ATPのエネルギーを使って積極的に変性させ、もう1回フォールディングの機会を与える、という概念である²⁰⁾。いわば、ちょっと“ぐれて”しまった子供をスパルタ的に元に戻し、やり直しをさせる、という感じであろうか。この考え方は、GroELに結合している変性蛋白質内の交換されにくいアミドプロトンが、GroESとATP存在下でトリチウムと交換するという実験から提唱されている。構造レベルでの説明は、ATP結合でGroELの頂点ドメインが大きく立ち上がる際(図1)、変性蛋白質も一緒に延伸させられ、変性の度合いが進む、というものである。一方で、積極的なアンフォールディングというよりも、単にGroELと変性蛋白質間の水素結合が切れただけなのは、と解釈している研究者もあり²¹⁾、実際何が起きているのか詳細は不明である。

E. シャペロニンは正しいフォールディング経路をガイドする?

また、GroELによるフォールディングが自発的なそれよりも速く進行する場合がある²²⁾。この解釈として、GroELが変性したポリペプチドを格納するというそのこと自体が間違ったフォールディングを防ぐ、という考えがある²²⁾。本来ならフォールディングに失敗し、トラップに落ち込んではい上がるのに時間がかかるのが、シャペロニンの空洞内だと起こらない、結果としてフォールディングの速度が速くなるというものである。空洞内は体積が自由溶液中よりは限られているためにフォールディング空間としての自由度が低いのかもしれない。蛋白質のフォールディングには速度論的なコントロールが大切な場合が知られている。その場合、シャペロニンは正しい経路を何らかのかたちでガイドすることでフォールディングを促進するのだろうか。ただ、このとき、シャペロニンは空洞内に格納したあとも変性蛋白質と何らかの相互作用をするはずであり、そうすると分子シャペロンが蛋白質のフォールディング経路に影響を与えるという重大な事態になる。Anfinsenのドグマはどうなるのであろうか。

■ おわりに

以上、GroELが何のためにどのようにATPを使っているかについて考察してきた。シャペロニンGroELは、精緻なる分子機械としてのメカニズムがある程度明らかとなってきたが、そのような状況になってはじめて、「シャペロンがAnfinsenのドグマにどう影響するか」という本質的で重要な疑問に答える準備ができてきたともいえよう。今後さらに、思いがけない進展があっても不思議ではない。

蛋白質のフォールディングの対極にある蛋白質分解も本来はエネルギーを必要としない反応である。が、細胞はATP依存のユビキチン-プロテアソーム系を準備して蛋白質分解を制御している。このように、本来エネルギーを必要としないプロセスに、ATPなどのコストを払うのが生物の生物たるゆえんなのかもしれない。

文 献

1) Bukau, B., Deuerling, E., Pfund, C., Craig, E. A. : *Cell*, 101,

119-122 (2000)

- 2) 田口英樹・吉田賢右：分子シャペロンによる細胞機能制御(永田・森・吉田 編), pp.3-44, シュプリンガー・フェアラーク東京(2001)
- 3) Bukau, B., Horwich, A. L. : *Cell*, 92, 351-366(1998)
- 4) Xu, Z., Horwich, A. L., Sigler, P. B. : *Nature*, 388, 741-750(1997)
- 5) Sakikawa, C., Taguchi, H., Makino, Y., Yoshida, M. : *J. Biol. Chem.*, 274, 21251-21256(1999)
- 6) Rye, H. S., Roseman, A. M., Chen, S., Furtak, K., Fenton, W. A., Saibil, H. R., Horwich, A. L. : *Cell*, 97, 325-338(1999)
- 7) Boisvert, D. C., Wang, J., Otwinowski, Z., Horwich, A. L., Sigler, P. B. : *Nature Struct. Biol.*, 3, 170-177(1996)
- 8) Taguchi, H., Makino, Y., Yoshida, M. : *J. Biol. Chem.*, 269, 8529-8534(1994)
- 9) Yifrach, O., Horovitz, A. : *Biochemistry*, 34, 5303-5308(1995)
- 10) Todd, M. J., Viitanen, P. V., Lorimer, G. H. : *Science*, 265, 659-666(1994)
- 11) Shiseki, K., Murai, N., Motojima, F., Hisabori, T., Yoshida, M., Taguchi, H. : *J. Biol. Chem.*, 276, 11335-11338(2001)
- 12) Aoki, K., Motojima, F., Taguchi, H., Yomo, T., Yoshida, M. : *J. Biol. Chem.*, 275, 13755-13758(2000)
- 13) Weissman, J. S., Hohl, C. M., Kovalenko, O., Kashi, Y., Chen, S., Braig, K., Saibil, H. R., Fenton, W. A., Horwich, A. L. : *Cell*, 83, 577-587(1995)
- 14) Todd, M. J., Walke, S., Lorimer, G., Truscott, K., Scopes, R. K. : *Biochemistry*, 34, 14932-14941(1995)
- 15) Rye, H. S., Burston, S. G., Fenton, W. A., Beechem, J. M., Xu, Z., Sigler, P. B., Horwich, A. L. : *Nature*, 388, 792-798(1997)
- 16) Taguchi, H., Yoshida, M. : *FEBS Lett.*, 359, 195-198(1995)
- 17) Taguchi, H., Ueno, T., Tadakuma, H., Yoshida, M., Funatsu, T. : *Nature Biotechnol.*, 19, 861-865(2001)
- 18) 田口英樹：実験医学, 19, 2406-2408(2001)
- 19) Kawata, Y., Kawagoe, M., Hongo, K., Miyazaki, T., Higurashi, T., Mizobata, T., Nagai, J. : *Biochemistry*, 38, 15731-15740(1999)
- 20) Shtilerman, M., Lorimer, G. H., Englander, S. W. : *Science*, 284, 822-825(1999)
- 21) Chen, J., Walter, S., Horwich, A. L., Smith, D. L. : *Nature Struct. Biol.*, 8, 721-728(2001)
- 22) Brinker, A., Pfeifer, G., Kerner, M. J., Naylor, D. J., Hartl, F. U., Hayer-Hartl, M. : *Cell*, 107, 223-233(2001)

田口英樹

略歴：1993年 東京工業大学大学院生命化学専攻修了，日本学術振興会特別研究員を経て，1995年より東京工業大学資源化学研究所助手。研究テーマ：分子シャペロン，なかでもシャペロニンGroELの作用機構。酵母のプリオンの線維成長機構。関心事・抱負：精緻な分子機械であるシャペロニンGroELの動く様子をアニメで見るように説明したい。