

シグナル伝達タンパク質の構造解析

Structural study of signaling proteins

京都大学 理学研究科 生物科学専攻 朽尾豪人

研究成果概要

本年度は、免疫や炎症応答のシグナル伝達経路において重要な役割を果たすユビキチンリガーゼの構造解析に取り組んだ。

ユビキチンリガーゼによる基質のユビキチン化反応は、E2 に共有結合したユビキチン (E2-Ub) が必要となる。E2-Ub はユビキチンリガーゼと相互作用し、その後、Ub は基質に転移され、基質の機能を調節する。我々は、このユビキチン化反応の機構を解明するために、ユビキチンリガーゼと E2、およびユビキチンリガーゼと E2-Ub を混合した試料を作成し、クライオ電子顕微鏡による撮像を行った。得られた画像データを解析し、それぞれの試料について、分解能 9 Å および 6 Å 程度の三次元マップを得ることができた。その結果、当該タンパク質に含まれるサブユニットがどのように配置されるかについて、大まかな情報を得ることができた。一方で、現時点ではマップの分解能が不十分なため、原子分解能のモデルを構築することはできていない。今後は、クライオ電顕の撮影条件の最適化を行い、原子分解能のモデル構築を目指す。

我々はまた、ユビキチンリガーゼと E2、E2-Ub の相互作用を、核磁気共鳴 (NMR) 法によっても解析した。NMR は、溶液中の分子の動的な構造と相互作用を解析するための手法である。その結果、E2-Ub の結合に伴ってユビキチンリガーゼに大きな構造変化が起こることが示唆され、ユビキチンリガーゼの反応機構を理解するための重要な手がかりを得た。

本ユビキチンリガーゼがかかわるシグナル伝達経路の異常は様々な疾患にかかわることが知られており、得られる結果はそれら疾患の治療法開発にも寄与する可能性がある。