

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

本研究では、京都大学化学研究所スーパーコンピュータシステムを利用し、免疫応答を調節するシグナル伝達経路で働くタンパク質の構造解析を行なった。

自然免疫系は病原体(細菌、ウイルス)の高感度な検知と、その排除を行なうと同時に、抗体や T 細胞を主とする獲得免疫系の誘導を行なう生体防御にとって極めて重要なシステムである。病原体の検知を行なう主要な受容体としては、Toll 様受容体 (TLR: Toll-like receptor) のファミリーが知られている。TLR は、細菌の細胞壁成分(糖脂質やペプチドグリカン)や鞭毛、ウイルス由来の DNA や RNA と結合することで活性化し、免疫や炎症の調節を行なう NF- κ B や、抗ウイルス応答を誘導する IRF (Interferon regulatory factor) といった転写因子を活性化して、サイトカインやケモカイン、インターフェロンの発現を促す。本研究では、TLR による細胞内シグナル伝達を介在するタンパク質について、クライオ電子顕微鏡を用いた構造解析を進めている。解析対象のタンパク質の単粒子画像を、スーパーコンピュータシステムを用いて解析し、原子分解能での立体構造の決定に成功した。現在、得られた構造をもとに、培養細胞等を用いた機能解析を進めている。

また、同シグナル伝達経路に深く関わる、ユビキチン鎖の構造解析も行なった。76 アミノ酸からなるユビキチン (Ub) は、基質タンパク質に付加されることで、そのタンパク質の機能を修飾し、それによって多様な生物学的現象を制御する。多くの場合、Ub は基質タンパク質にポリユビキチン鎖として付加されるが、その鎖の形成様式は複数あり、各々が異なる生物学的な意味を持つ。本研究では、常磁性金属を利用した NMR データから、溶液中での Ub-Ub の構造アンサンブルを調べた。今後、特定の Ub-Ub 配置を認識する Ub 結合ドメインとの複合体についても同様に解析する予定である。

発表論文(謝辞なし)

Hou XN, Sekiyama N, Ohtani Y, Yang F, Miyanoiri Y, Akagi KI, Su XC, Tochio H. (2021). Conformational Space Sampled by Domain Reorientation of Linear Diubiquitin Reflected in Its Binding Mode for Target Proteins. *Chemphyschem*, **22**, 1505-1517.
doi: 10.1002/cphc.202100187.