

提出日：2019年 5月 14日

平成 30 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名		線維芽細胞増殖因子受容体膜貫通一膜近傍部位のダイナミクスの解析	
研究代表者	氏名	佐藤 毅	
	所属機関名・部局名	京都薬科大学・基礎科学系	
	職名	教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)	○	共同研究員	
		超高磁場NMR共同利用研究課題	
		クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題	
		客員フェロー	
蛋白研受入担当教員名		北條裕信	
<p>受容体型チロシンキナーゼ(receptor tyrosine kinase:RTK)は細胞の増殖や分化等の情報伝達に関与する1回膜貫通型タンパク質である。RTKは全長での結晶化が達成されてなく、その構造生物学的研究の課題は細胞外と細胞質内領域を機能的につなぐ膜貫通(TM)-膜近傍(JM)部位の構造とその変化の捕捉である。2013年、申請者は、上皮増殖因子受容体(EGFR)ファミリーに属する受容体に関して、そのTM-JM部位の脂質二重膜中における構造解析を行うことで、細胞質内膜近傍(intracellular juxtamembrane:IJM)部位の構造変化の可能性を示すに至った。すなわち、非活性状態においてはIJM部位は形質膜 inner leaflet に結合しており、活性化に伴い、そこから解離するというものである。本研究では線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR3)に関して、IJM部位の膜からの解離のメカニズムを探るべく、TM-IJM部位の脂質二重膜中における構造解析を行った。</p> <p>FGFR3に関して、本研究グループはIJM部位の膜からの解離はTM部位の膜に対する配向に依存することを先行研究において示しているが、本研究では、IJM部位の膜からの解離は一般的に考えられている「活性型」二量体会合面を介しての二量体形成には依存しないことを固体NMRを用いた実験によって示した。つまり、IJM部位の膜からの解離は、「活性型二量体会合面」を必要とせず、TM部位の脂質二重層に対する配向に依存すると考えることができる。また、TM部位の配列には、そのN末端側に二つのTyr残基(Y373, Y379)が存在し、それらは種を超えても保存されている。一般的に膜タンパク質のTM部位の末端付近には側鎖に芳香環を有するアミノ酸残基が存在することが知られており、TM部位の配向に関与すると考えられている、本研究では、これらTyr残基とTM部位の配向との相関をみることとした。偏光FT-IR実験から、両Tyr残基がTM部位の配向に関与することが明らかとなった。さらに、蛍光実験によってIJM部位の挙動との相関も解析し、Tyr373によってTM部位の配向が固定されている時はIJM部位が膜に結合していることがわかった。これらの結果をもとに、FGFRの活性化機構におけるTM-IJM部位の構造変化に関して、そのモデルの構築を今後は行っていく、</p>			

※本様式は、“拠点事業成果報告”として、拠点ホームページにて公開させていただく予定です。

※必ず A4 用紙 1 枚におさめて下さい。 ※提出期限：令和元年 5 月 17 日（金） ※提出の際は PDF 変換して下さい。

※提出先：大阪大学蛋白質研究所拠点プロジェクト班 E-mail: tanpakuken-kyoten@office.osaka-u.ac.jp