

2021 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

研究成果報告書

(1) 事業名 (下記より該当事業名を選択し、ほかは削除して下さい。)

共同研究員

(2) 研究代表者

氏名：佐藤 毅

所属機関名・部局名・職名：京都薬科大学・基礎科学系・教授

(3) 研究課題名 (申請時に記載したものと同一課題名を記入して下さい。)

1 回膜貫通型受容体膜貫通一膜近傍部位の構造解析

(4) 蛋白質研究所受入担当教員

教員名：北條 裕信

(研究室名：蛋白質有機化学)

(5) 研究成果の概要 (公開)

膜タンパク質を膜貫通部位の本数で分類した場合、1 回膜貫通型タンパク質が最も多くを占める。このような 1 回膜貫通型タンパク質には、受容体型チロシンキナーゼ(RTK)やサイトカイン受容体等、細胞情報伝達機構において重要な役割を担うものが多いが、構造生物学的研究においては、高難度の研究対象とされる。全長での結晶化が困難であることが、最も大きな原因とされるが、最近の研究では、これらタンパク質は生体膜に存在する様々な脂質と相互作用し、協奏することで機能を発揮することがわかってきており、構造解析もそのような脂質の影響を加味しなければならず、求められるレベルは高い。21 年度は上皮増殖因子受容体(EGFR)をターゲットとして、その膜貫通一膜近傍部位と様々な脂質との相互作用に注目しながら、当該部位の構造、そして受容体の活性化機構の解明を目指すこととした。

膜タンパク質と脂質の相互作用の解析は再構成系における実験が効果的となるが、EGFR は RTK で唯一、そのような解析が行われている受容体である。Coskun et al. (PNAS 2011)による報告では、人工脂質二重層に細胞から抽出した EGFR を再構成し、その機能解析を行った。この再構成系において膜組成を自由度高く変えることができる。そこで得られた主な知見は EGFR は ld 相を形成する脂質組成中では常時活性型であり、ld/lo 相を形成する脂質組成中ではリガンド結合依存的な活性を示すが、そこに GM3 が加えられるとリガンドの添加があっても非活性であることである。本研究では、この再構成実験で明らかとなった受容体機能と脂質組成との相関をもとに、そのような条件化における当該受容体の膜貫通一膜近傍部位の構造解析を行うこととした。

構造解析は安定同位体標識を導入した合成ペプチドに対する固体 NMR 解析、そして分子動力学(MD)計算による解析で行うが、21 年度は実験系はペプチドの合成にとどまり、主に MD 計算による理論的解析を行った。結果、Ld 相、ld/lo 相における膜貫通一膜近傍部位の二次構造の違い、会合様式の違いを見出すに至り、上述の生化学的再構成実験の結果に理論的解釈を与えるところまで達している。