

2020/11/18

特別講演

「*in situ* 動的構造」からみたタンパク質の機能解明

嶋田一夫

理化学研究所 生命機能科学研究センター
生体分子動的構造研究チーム

***in situ* function-related dynamical analyses of proteins**

Ichio SHIMADA

*RIKEN Center for Biosystems Dynamics Research,
Laboratory for Dynamic Structure of Biomolecules*

Membrane proteins play fundamental roles in many biological processes. Over the past decade, our structural understanding of membrane proteins has dramatically progressed by X-ray crystallography and cryo-electron microscopy. However, these structures basically represent their static snapshots. Recently, accumulating evidence has suggested that membrane proteins are structurally dynamic. In this respect, solution NMR is the best approach for obtaining dynamic structural information about the membrane proteins under physiological conditions. In this lecture, we present our strategy for function-related dynamical analyses of the membrane proteins and our recent results.

膜タンパク質は生体内において重要な役割を果たすとともに最大の創薬標的タンパク質である。X線結晶構造解析および極低温電子顕微鏡法は、膜タンパク質の機能メカニズムの解明に大きく貢献してきたが、これらの手法で得られる立体構造は基本的に静的なスナップショットであり、膜タンパク質が実際に機能している *in situ* での動的な構造や分子間相互作用を必ずしも反映しない。一方、我々は核磁気共鳴法 (NMR) を用いて、*in situ* でのタンパク質の動的構造情報を得られるという NMR の特徴を最大限いかして、生物学的に重要なタンパク質、細胞接着因子、G タンパク質共役受容体 (GPCR)、イオンチャネルなどの機能解明を行ってきた^{1,2,3,4}。一般に、NMR を用いて膜タンパク質のような高分子量タンパク質の機能解明を行う場合、その高分子量性に由来する NMR 測定制限および膜タンパク質の不安定性がボトルネックとなる。申請者はこれらの問題を解消するための新規測定法および試料調製法を開発し、開発された方法論を用いて、生物学的に重要な系において動的構造および相互作用の観点よりそれらの機能解明に成功してきた^{5,6}。本講演では、我々の取ってきた戦略および最近の成果に関して発表する。

参考文献：

1. Shimada I, Ueda T, Kofuku Y, Eddy MT, Wüthrich K, "GPCR drug discovery: integrating solution NMR data with crystal and cryo-EM structures."
Nat. Rev. Drug Discov. 18(1), 59-82 (2019)
2. Takeuchi K., et al., "Conformational equilibrium defines the variable induction of the multidrug-binding transcriptional repressor QacR"
Proc. Natl. Acad. Sci. U S A 116(40):19963-19972 (2019)
3. Kano H, Toyama Y, Imai S, Iwahashi Y, Mase Y, Yokogawa M, Osawa M, Shimada I. "Structural mechanism underlying G protein family-specific regulation of G protein-gated inwardly rectifying potassium channel"
Nat. Commun. 10(1):2008 (2019)
4. Toyama Y, et al., "Dynamic regulation of GDP binding to G proteins revealed by magnetic field-dependent NMR relaxation analyses"
Nat. Commun. 8:14523 (2017), doi: 10.1038/ncomms14523
5. Nishida N, et al., "Novel Collagen-Binding Mode of the VWA Domain Determined by a Transferred Cross-Saturation Experiment"
Nat. Struct. Biol. (2003) 10, 53-58.
6. Takahashi H, et al., "A Novel NMR Method for the Determination of the Interface of Large Protein-protein Complexes"
Nat. Struct. Biol. (2000) 7, 220-223