

【基盤研究(S)】

生物系(生物学)



研究課題名 膜輸送体の作動機構の構造基盤の解明

東京大学・大学院理学系研究科・教授

ぬれき おさむ
濡木 理

研究分野: 構造生物学、生物物理学、生化学、分子生物学

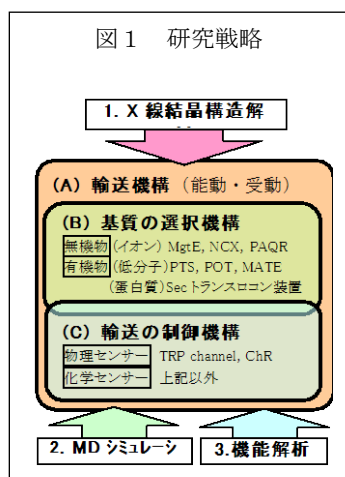
キーワード: 膜輸送体、X線結晶構造解析、計算機科学、電気生理学

【研究の背景・目的】

細胞膜は細胞の内外の境界を決め細胞質を外部環境と異なる状態で維持し、細胞の生存にとって不可欠な役割を果たす。物質を生体内外に輸送することでこの異なる環境を作り出しているのが、膜に埋め込まれた**輸送体蛋白質**である。この輸送体が機能するにあたって重要な点は、**(A) その機能の本体である「輸送の駆動機構」**を中心とし、**(B) 輸送する基質の識別機構**、**(C) 輸送の制御機構**である(図1)。しかしながら、輸送体を含む膜蛋白質は試料調製などの問題から立体構造決定は困難であり、これらの理解は世界的にも限られた状況にある。その一方で、我々は既に6つの膜輸送体の構造決定を行うなど、先駆的な成果を挙げてきた。本研究は、現在我々のグループで発展してきた膜蛋白質の構造生物学という先駆的な研究を格段に推進し、この生命現象の根幹をなす輸送体について、上記3点を中心に総合的に理解することを目的とする。

【研究の方法】

具体的には、以下に挙げるケースをモデルとして取り上げ、**1. X線結晶構造解析**による構造的基盤の解明、**2. 分子動力学(MD)シミュレーション**によるダイナミクスの解明、**3. *in vivo/vitro*における機能解析**による実験的な検証、3つの手法を協奏的に駆使し問題解決を図る(図1)と同時に、さらに医薬の分野に資する。



1. 二価金属イオンの輸送機構 金属イオン輸送体はイオンを正確に識別して膜内外に輸送し、細胞内外の環境を維持・変化させる役割を持つ。そしてその輸送能は、輸送基質自体の濃度や他の様々な要因により制御されている。本研究では、高等真核生物において生理学的に重要な、 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 輸送体を取り上げる。

2. 物理刺激による輸送制御 図1で示したように、輸送制御の機構には、既に挙げた濃度により制御を受ける化学センサーの他に、物理的刺激(光、電位差、圧力、温度等)により制御を受けるケースが知られている。この物理センサーの機構は、新規の構造的基盤を有すると考えられる。

3. 有機物の輸送機構 有機化合物(アミノ酸、核酸、糖、蛋白質等)は以上で取り上げたイオンとは化学的性質が大きく異なるため、これらの輸送体による輸送・識別機構は異なった構造的基盤に成り立つと考えられる(図1)。特に、糖などの有機物に関しては、細胞内外に類似物質が多種存在するため、特異性の高い認識が行われているケースが多い。一方、多剤排出因子や蛋白質輸送体を代表とする、幅広い物質を認識し輸送するケースも多く知られており、これらの基質識別機構は極めて興味深い問題である。本研究では、有機物の中から特に、糖・ペプチド・薬剤・蛋白質の輸送体を取り上げた。

【期待される成果と意義】

本研究では、様々なメカニズムを持つ膜輸送体を標的にして、図1に示した3つの手法を軸に、世界に先駆けて輸送体の網羅的・総合的理解を進め、generalな膜輸送体の作動機構を解明する。輸送体蛋白質は様々な疾病に関連するだけでなく、直接的な原因となっているケースも多い。そのため、本研究の成果は、科学的に意義が大きいだけでなく、創薬など医療応用を通じた一般社会への還元が期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・“Crystal structure of the channelrhodopsin light-gated cation channel” H. E. Kato (他12名) K. Deisseroth and O. Nureki *Nature* 482, 369-374 (2012).
- ・“Structure and function of a membrane component SecDF that enhances protein export” T. Tsukazaki (他8名) K. Ito and O. Nureki *Nature* 474, 235-238 (2011).
- ・“Conformational transition of Sec machinery inferred from bacterial SecYE structures” T. Tsukazaki (他8名) K. Ito and O. Nureki *Nature* 455, 988-991 (2008).

【研究期間と研究経費】

平成24年度-28年度
167,600千円

【ホームページ等】

<http://www.nurekilab.net/>