



齋尾智英
(北海道大学 大学院理学研究院 化学部門)

細胞内恒常性維持を担うシャペロンの動的構造基盤と制御

細胞内では転写・翻訳, さらにタンパク質の折りたたみ・輸送・分解などのイベントが高度に統制のとれた状態に保たれているが, そこで重要な役割を果たすのが分子シャペロンと呼ばれるタンパク質である (Fig. 1). 細胞内には様々な分子シャペロンが存在し, それぞれ異なった特性・活性を発揮し, ネットワークを形成することによって新生タンパク質の折りたたみや輸送, または分解などのプロセスを制御するが, その詳細なメカニズムはほとんど明らかにされていない. シャペロンは変性状態の新生タンパク質との過渡的な相互作用によって新生タンパク質の折りたたみを助けるが, このような動的な性質がシャペロン-基質タンパク質複合体の高分解能立体構造解析を困難にし, メカニズムの解明を妨げてきた.

筆者らは, 溶液 NMR 法による構造解析・ダイナミクス解析を主体とした相補的なアプローチにより研究を推進してきた. 溶液 NMR 法は, シャペロン-基質タンパク質複合体のような, 動的な分子の詳細な立体構造解析に優れるが, その対象分子量についての制約から, シャペロンに対する本格的な応用はなされてこなかった. しかし, 著者らは, 高度安定同位体標識法や測定法, 常磁性プローブ (Saio et al. 2015 *Sci Rep*) などを用いることによって, 従来の NMR 法における分子量制限を乗り越え, 100 kDa を超える高分子量シャペロンに対する複合体構造解析を可能にした (Saio et al. 2014 *Science*; Saio et al. 2018 *eLife*). 特に著者らは, Trigger Factor (TF) シャペロンに対する立体構造解析によって, シャペロンに共通する普遍的なメカニズムを明らかにすることを目指し, 研究を進めてきた. TF シャペロンと基質タンパク質 PhoA についての複合体立体構造解析の結果, TF シャ

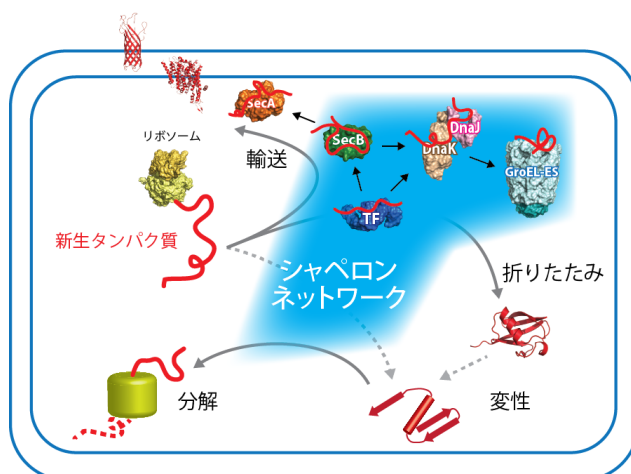


Fig. 1 シャペロンによる新生タンパク質の折りたたみと輸送. 複数のシャペロンが共同的に機能することで新生タンパク質の折りたたみ, 輸送, 分解が行われる. それぞれのプロセスが高度に制御されることによって細胞内恒常性が保持される.

ペロンは単量体として変性状態の基質タンパク質と結合し、複数の基質認識サイトを用いて基質タンパク質の疎水性部位を認識することが明らかになった。変性タンパク質においては、疎水性部位が分子間で非特異的に結合することによって凝集する危険性が高いが、シャペロンは基質の疎水性領域を互いに引き離し、引き伸ばした状態に保持することによって、凝集体形成を抑制することが明らかになった (Fig. 2) (Saio et al. 2014 *Science*). さらに、TF は基質と結合しない状態では二量体形成によって基質結合サイトを集積し、基質タンパク質との早い結合と、それによる高い活性を発揮していることが明らかになった (Fig. 2) (Saio et al. 2018 *eLife*).

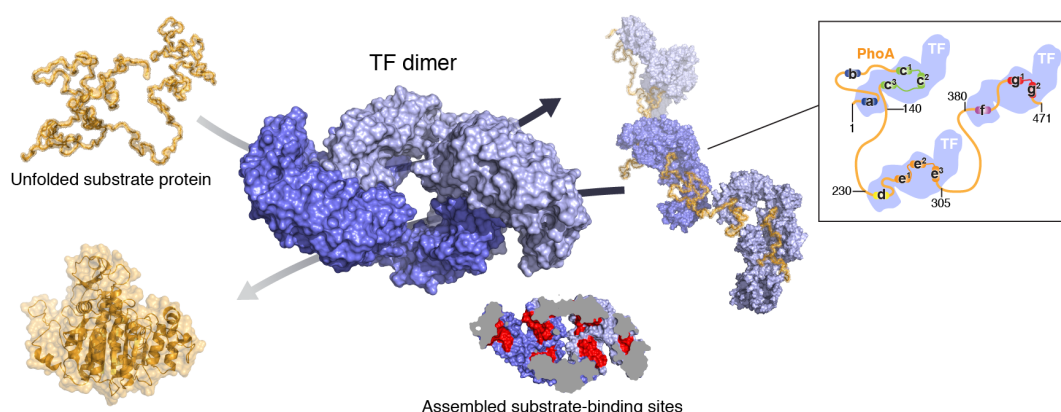


Fig. 2 TF シャペロンによる基質タンパク質の認識と制御 . TF は二量体形成によって基質と素早く結合した後に単量体化し、より安定な複合体を形成する。基質タンパク質の疎水性領域を保護することにより、凝集を抑制し、折りたたみや輸送を促進する。

また、著者らは、TF の活性ドメインであるプロリン異性化ドメイン PPD の触媒メカニズムを明らかにした。TF^{PPD} はプロリン残基直前のペプチド結合の *cis/trans* 異性化を促進するが、そのメカニズムについては諸説提唱され、真相は謎に包まれていた。我々は、プロリンを含む基質ペプチドとの複合体立体構造解析と MD シミュレーションによって、TF^{PPD} はプロリン直前のペプチド結合と分子間水素結合を形成することによって *cis/trans* 反応の遷移状態を安定化するという触媒メカニズムを明らかにした (Kawagoe et al. 2018 *J Biol Chem*).

以上のように著者らは、TF を対象とした詳細かつ総合的な研究によって、シャペロンによる基質タンパク質への作用の詳細なメカニズムを明らかにしてきた。ここで得られた知見は、他の多くのシャペロンについての研究における重要な情報となるばかりではなく、シャペロンの機能の制御や新機能の創成など、さらなる発展が期待される。

謝辞: 本研究は石森 浩一郎 教授 (北海道大学 理学研究院) の研究室にて行われました。また、研究の一部は Prof. Charalampos Babis Kalodimos (St. Jude Children's Research Hospital) の研究室にて行われました。研究の遂行にあたりいただいた多くのご指導・ご助言に深く感謝申し上げます。また、研究に携わった共同研究者、研究員・学生の皆様に厚く御礼申し上げます。今後は本奨励賞を励みに、より一層研究に邁進していく所存です。