

菅瀬謙治研究員の論文が Nature に掲載されました。(平成19年6月21日)

Mechanism of coupled folding and binding of an intrinsically disordered protein

Kenji Sugase, H.Jane Dyson & Peter E Wright

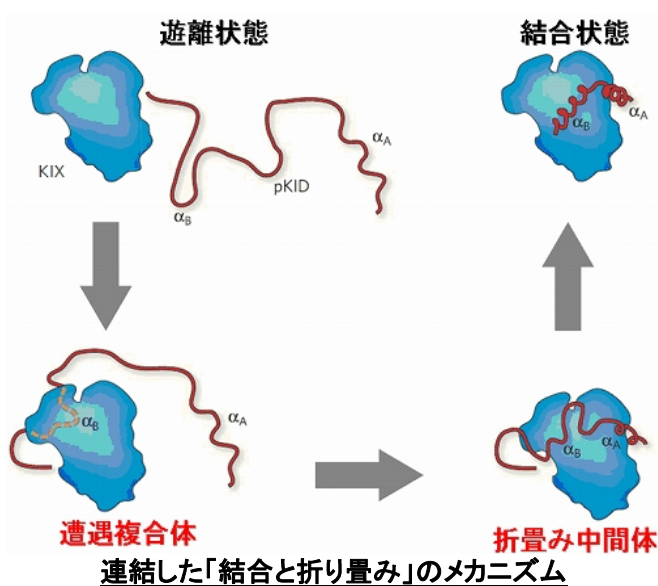
Nature **447**, 1021–1025 (2007)

日経産業新聞にも平成18年5月24日に掲載されました。

本論文は菅瀬謙治研究員が米スクリプス研究所ライト教授の下で行った研究で、NMR(核磁気共鳴装置)を用いた新しい方法論に関するものです。生理作用を起こすタンパク質の作用を起こすまでの複雑な構造変化の過程を世界で初めて捉えることを可能にしたもので、将来的には創薬の手法としても期待されるものです。

(説明)

真核生物のタンパク質には、遊離状態では構造を持たないが、ターゲットと結合すると特定の立体構造に折り畳まれるものが数多く存在します。このようなタンパク質を天然変性タンパク質(intrinsically disordered protein)と言い、この現象を連結した「結合と折り畳み」(coupled folding and binding)と言います。



溶液中では特定の構造を持たないタンパク質がターゲットを選択的に認識して正しい立体構造に折り畳まれる過程では、いくつかの中間状態の存在が予想されますが、平衡状態ではそれらの存在比が極端に低いため、連結した結合と折り畳みのメカニズムはこれまでほとんど未解明でした。

現在、NMR や X 線を用いて数多くのタンパク質の静的な立体構造は迅速に決定されますが、天然変性タンパク質のターゲット認識と折り畳みの機構を解析する場合は動的な情報が原子レベルで得られる方法論が必要となります。

この研究ではNMRを用いたタンパク質滴定と R_2 dispersion法を組み合わせた方法論を開発し、転写因子CREBのpKIDドメインと特異的にそれに結合するCREB-binding protein (CBP)のKIXドメインとの相互作用解析に適用しました。そしてNMRを用いたタンパク質滴定では、弱い相互作用で形成される遭遇複合体がターゲット認識に深く関与していることを明らかにしました。 R_2 dispersion法では、遭遇複合体形成を裏付けるとともに、それとは別の折り畳み中間体が存在することも明らかにしました。遊離状態と結合状態の間に、このように二つの段階があることを明確に示したものです。