

## 【特別推進研究】

### 生物系



## 研究課題名 物理刺激で制御される膜蛋白質の分子機構の解明

東京大学・大学院理学系研究科・教授

ぬれき おさむ  
濡木 理

研究課題番号：16H06294 研究者番号：10272460

研究分野：構造生物学

キーワード：チャンネル, 物理刺激, X線結晶構造解析, クライオ電子顕微鏡, XFEL

### 【研究の背景・目的】

これまで化学センサーとして働くチャンネル・トランスポーターに関する研究を推進してきたが、本研究ではこれらの成果・技術基盤を踏まえた上で、主に物理刺激で開閉が制御されるイオン輸送体に焦点を絞り、物理センサーの構造と機能の相関を原子分解能レベルで明らかにする。生物は、光、熱、音（機械刺激、重力）などの物理的刺激を感覚として受容し、これらを量子力学的あるいは（熱）力学的に膜輸送体によるイオン輸送に変換し、神経細胞を興奮させ、適切な行動をとる。しかしながら、これらの物理的刺激がイオン輸送体を活性化するメカニズムに関しては、今なおほとんどわかっていない。我々は、光を感受するロドプシンファミリータンパク質、熱を感受する TRP チャンネル、音を感受する TMC および Prestin タンパク質（電位感受性モーター）に焦点を当てて構造機能研究を進めており、これらを推進発展させ、物理センサーの分子機構を原子分解能レベルで解明する。

### 【研究の方法】

本研究の遂行のために、これまで以上の革新的技術を取り入れ、X線結晶構造解析、X線自由電子レーザー、クライオ電子顕微鏡単粒子解析など最先端の構造解析法を駆使し、これに MD シミュレーション、電子スピン共鳴 (ESR) 解析、1 分子 FRET、原子間力顕微鏡などのダイナミクス解析を統合して、様々な角度から構造・動態と機能の相関を明らかにする。さらに、遺伝学解析、電気生理学的解析、リポソームを用いた生化学的解析などの相補的な機能解析により、構造と機能の相関を解明して行く。



- |                           |                          |
|---------------------------|--------------------------|
| 1. 光センサー<br>ChR, KR2, ACR | 3. 音センサー<br>TMC, Prestin |
| 2. 温度センサー<br>TRP Channel  | 4. 重力センサー<br>MCA         |

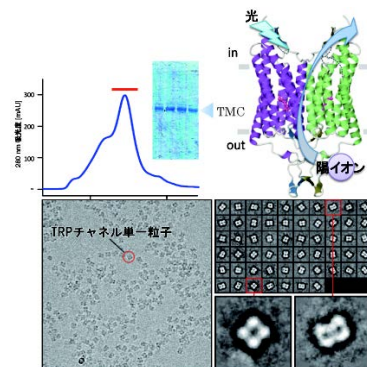
クライオ電子顕微鏡 X線自由電子レーザー

図 1. 構造解析の戦略

### 【期待される成果と意義】

本研究では、各物理センサー膜タンパク質に関し

て、従来の X 線結晶構造解析に加えて、ロドプシンファミリータンパク質については XFEL を用いたポンプ・プローブ法により時分割の構造解析を、分子量の大きな TRP チャンネル、TMC およびプレスティンタンパク質に関してはクライオ電子顕微鏡を用いた構造解析を行い、ダイナミクスの情報を得るとともに、構造に基づいた分子動力学シミュレーションによる状態遷移のダイナミクスの予測を行い、*in vitro*, *vivo* での機能解析により機能的な検証を行う。また ESR、1 分子 FRET、原子間力顕微鏡を用いたダイナミクス解析を共同研究で行うことで、統括的に分子構造動態に基づき物理刺激が膜輸送体を活性化するメカニズムの全貌解明に迫る。



### 【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- H. E. Kato, K. Inoue, R. Abe-Yoshizumi, Y. Kato, H. Ono, M. Konno, T. Ishizuka, M. R. Hoque, S. Hososhima, H. Kunitomo, J. Ito, S. Yoshizawa, K. Yamashita, M. Takemoto, T. Nishizawa, R. Taniguchi, K. Kogure, A. D. Maturana, Y. Iino, H. Yawo, R. Ishitani, H. Kandori and O. Nureki "Structural basis for Na<sup>+</sup> transport mechanism by a light-driven Na<sup>+</sup> pump" *Nature* 521, 48-53 (2015)
- H. E. Kato, F. Zhang, O. Yizhar, C. Ramakrishnan, T. Nishizawa, K. Hirata, J. Ito, Y. Aita, T. Tsukazaki, S. Hayashi, P. Hegemann, A. D. Maturana, R. Ishitani, K. Deisseroth and O. Nureki "Crystal structure of the channelrhodopsin light-gated cation channel" *Nature* 482, 369-374 (2012).

### 【研究期間と研究経費】

平成 28 年度 - 32 年度 433,300 千円

### 【ホームページ等】

<http://www.nurekilab.net/>  
[nureki@bs.s.u-tokyo.ac.jp](mailto:nureki@bs.s.u-tokyo.ac.jp)