

SL09 膜タンパク質は如何に機能を発現するか
—イオンチャネル、Gタンパク質共役受容体を例として—
How do membrane proteins work? —Ion channels and GPCRs—

嶋田 一夫 (Ichio SHIMADA)

東京大学大学院薬学系研究科 (Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo)

近年、Gタンパク質共役型受容体(GPCR)やイオンチャネル、トランスポーターのX線結晶構造が次々に報告され、薬学研究分野において貢献してきた。

膜タンパク質は、水溶性球状タンパク質に比べて構造の可塑性が高く、リガンド結合や膜電位の変化などの刺激に応じて構造・運動性を変化させることで、機能する。そのため、機能発現メカニズムを解明するには、結晶構造(スナップショット)だけでなく、機能発現時にどのような構造変化が起こるのかといった時間軸を含んだ構造情報が必要である。

溶液状態でのタンパク質の動的構造情報を原子レベルで抽出できる核磁気共鳴法(NMR)は、この要求にこたえる最もふさわしい構造生物学的手法である。ここでは、カリウムイオンチャネル KcsA¹⁾ および β_2 -アドレナリン受容体(β_2 AR)²⁾を取り上げ、何故 KcsA は刺激に伴いピーク電流を生じ、その後減衰する不活性化を示すのか? どのようにして β_2 AR はリガンドが結合しなくとも弱くシグナルを惹起しているのか? さらに他の受容体と異なり、完全作動薬、部分作動薬、逆作動薬などが β_2 AR に存在するのは何故か? といった問いに核磁気共鳴法(NMR)を用いて答える。

1) Imai, S., Osawa, M., Takeuchi, K., Shimada, I., *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107, 6216 (2010)

2) Kofuku, Y., Ueda, T., Okude, J., Shiraishi, Y., Kondo, K., Maeda, M., Tsujishita, H., and Shimada, I., *Nat. Commun.* doi: 10.1038/ncomms2046 (2012)