

「たんぱく質の構造・機能と発現メカニズム」

平成15年度採択研究代表者

鈴木 理

(産業技術総合研究所 DNA情報科学研究グループ グループリーダー)

### 「FFRPたんぱく質群によるDNA・リガンド識別機構の解明」

#### 1. 研究実施の概要

5年間全体で、①FFRPのNドメインが塩基配列を系統的に識別する機構（DNA認識コード）および②Cドメインが多様なリガンド（環境変化を伝える）を識別する機構を解明する事を目的とする。これをもとに、③緑膿菌等のFFRPを標的として、細菌種ごとに対処する新しい創薬戦略の基盤を開発し、さらに全てを総合して、④少数の転写因子により多数の遺伝子群の環境適応的制御を可能とする機構の全体像を解明する計画である。

平成15年度（半年）は、研究計画の細部を立案し、研究体制を整え、研究を開始する時期にあたる。特にX線結晶学、電子顕微鏡学に基づく方法論の開発、適用を中心に研究を展開した。また、FFRPの会合状態を特徴づけるための物理化学的な方法論の開発に取り組んだ。

特筆すべき成果としては、（1）研究を開始するにあたり、FFRP蛋白質に関する研究状況を総括する総説を発表した。また、（2）古細菌FFRP蛋白質のシリンダー型会合体の結晶構造をX線解析法により決定し、P. N. A. S誌に発表した。さらに、（3）クライオ電子顕微鏡技術を開発して、古細菌FFRP蛋白質の様々な会合体を解析し、その成果を一連の論文として発表した。（4）各FFRP蛋白質が選択的に結合するプロモーター配列の理論的同定に取り組み、その大枠が明らかになった。

超遠心分析や、静的、動的散乱の測定により、古細菌FFRP会合体についての知見が得られた事から、これらの成果をもとに、近い将来、会合の過程や各会合体の平衡状態が解明されると期待する。現在、古細菌FFRP蛋白質と相互作用する一連の低分子化合物が見つかりつつあり、3月に米国へと出願した特許とも関連して、将来の薬剤開発へむけた重要な展開である。また、クライオ電子顕微鏡を用いたFFRP会合体立体構造の決定が、早期に見込まれる。

#### 2. 研究実施体制

鈴木グループ

- ① 研究分担グループ長：鈴木 理（脳神経情報研究部門 DNA情報科学研究グループ グループリーダー）

- ② 研究項目：①FFRP立体構造の決定、解析。②古細菌FFRPの分子識別機能の解析。

牧野・荒牧グループ

- ① 研究分担グループ長：牧野 耕三（防衛大学校 応用化学科生物化学講座  
教授）
- ② 研究項目：大腸菌等真正細菌FFRP蛋白質の分子識別機能の解析
- ③ 研究分担グループ長：荒牧 弘範（第一薬科大学 薬学部分子生命化学教室  
助教授）
- ④ 研究項目：緑膿菌等病原菌FFRP蛋白質の分子識別機能の解析