

原子・分子の自在配列と特性・機能  
2022 年度採択研究代表者

2022 年度  
年次報告書

矢木 真穂

名古屋市立大学 大学院薬学研究科  
講師

アッセンブリー補助によるタンパク質の配置制御

## 研究成果の概要

本研究は、新規機能を創発するための超分子プラットフォームの構築に向け、複数種類のタンパク質が規則的に配置された集合体を創成するための“アッセンブリー補助によるタンパク質の配置制御”のアプローチ法を開発することを目標としている。タンパク質複合体の自己集合のプロセスは、アッセンブリーシャペロンなどのアシスト分子が特定の集合中間体を安定化することを通じて、エネルギー地形の中のルートを制御し、特定の集合構造に導く仕組みに支えられている。したがって、タンパク質複合体のアッセンブリーを自在に制御するためには、「過渡的に生成する特定の集合中間体をいかに安定化するか」が鍵となる。

今年度は、リング状の 7 量体構造を形成するプロテアソームの  $\alpha$  サブユニットを対象に、それらの配置制御に着手した。 $\alpha 7$  サブユニットは、自発的にホモ 14 量体のダブルリング構造を形成するが、これに変異を導入することで会合状態を制御し、さらに  $\alpha 6$  サブユニットを共存させた際の分子会合を *in vitro* および *in vivo* で評価した。非変性質量分析の結果から、これらのサブユニットはヘテロ 7 量体構造を形成することが明らかとなった。サブユニットの構成比は分布を示しており、 $\alpha$  サブユニットに他のタンパク質を融合することでその化学量論は変動した。興味深いことに、 $\alpha 7$  のリング界面にナノボディを融合すると、 $\alpha 7$  と  $\alpha 6$  サブユニットの構成比は一定となり、高速原子間力顕微鏡により、それらの配置を確認することができた。

さらに、球状の自己組織化錯体の内空にタンパク質を捕捉して安定化することができ、限定されたナノ空間をアッセンブリー補助の場として活用する基盤を整えた。また、変異の導入により、マルチドメインタンパク質におけるドメイン配置をアロステリックに制御することに成功した。

### 【代表的な原著論文情報】

- 1) “Hysteresis behavior in the unfolding/refolding processes of a protein trapped in metallo-cages”, Takahiro Nakama, Anouk Rossen, Risa Ebihara, Maho Yagi-Utsumi, Daishi Fujita, Koichi Kato, Sota Sato, and Makoto Fujita, *Chemical Science* 14, 2910-2914 (2023)
- 2) “Mutational and environmental effects on the dynamic conformational distributions of Lys48-linked ubiquitin chains”, Methanee Hiranyakorn, Maho Yagi-Utsumi, Saeko Yanaka, Naoya Ohtsuka, Norie Momiyama, Tadashi Satoh, Koichi Kato, *International Journal of Molecular Sciences* 24, 6075 (2023)