キーワード　タンパク質　立体構造解析　デザイン

ツゲ　ヒデアキ
津下　英明
総合生命科学部・教授
博士（理学）／北海道大学

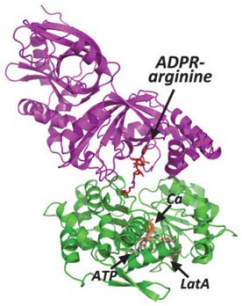
研究テーマ

タンパク質複合体の立体構造解析

概　要

我々の研究室では、タンパク質X線結晶構造解析を主な手段として、様々なタンパク質の立体構造を解析しています。特に我々は、重要な感染症因子と、そのホストとしてヒトのタンパク質との複合体での立体構造を解析できないかと考えています。

（1）ヒトや家畜で下痢症を起こす、ウェルシュ菌由来のIota毒素は、アクチンのArg177をモノADPリボシル化する事で、ヒト細胞内でアクチンの機能を阻害します。アクチンは重合する事ができなくなり、細胞の形態は変わります。我々は、この毒素とアクチンの複合体の立体構造解析を行い、ADPリボシル化の機構を提唱しました。単体の毒素の構造からだけでは、見えなかったものが複合体の構造解析から見えてきます（PNAS 2008, 2013）。



（2）インフルエンザウィルスはRNAポリメラーゼを用いて、自己のRNAの複製と転写を行っています。このRNAポリメラーゼはPA,PB1,PB2の3種のタンパク質からなり、複合体で働きます。この全体構造の解明を目指しています。我々は2009年に、PB2のC末端ドメインの結晶構造解析を行い、ヒトへの感染に関わる重要な変異K627の構造と機能を明らかにしています（JBC　2009）。

（3）タンパク質の特異性を理解するためには、立体構造を見る事は必須です。その構造がわかると、阻害剤をデザインする事も可能です。また、特異性を変えたり、その結合する相手を変えるデザインも可能になります。

応用分野および共同研究へのニーズ

・薬学分野でドラッグデザインで重要。

・タンパク質のデザインは、理学、工学、農学分野で応用可能。

・ADPリボシル化の基礎研究は、将来的には様々な部位への特異的修飾を入れる事を可能にする。

＊興味をお持ちのタンパク質について、形を見てみたい方（構造を知りたい方）は、ご相談ください。

● Tsurumura T et al.
Arginine ADP-ribosylation mechanism based on structural snapshots of iota-toxin and actin complex.
Proc Natl Acad Sci U.S.A.
110(11):4267-4272. (2013)

● Yoshida T　et al.
Crystal structures of dye-decolorizing peroxidase with ascorbic acid and 2,6-dimethoxyphenol.　FEBS Lett. 2012
586(24):4351-6. (2012)

● Imagawa T et al.
Structural basis of the free reduced flavin generation by flavin reductase from Thermus thermophilus HB8. J. Biol. Chem. 286, 44078-44085.
(2011)

● Kobayashi H et al.
Structural basis for the kexin-like serine protease from Aeromonas sobria as sepsis-causing factor.
J Biol Chem. 284(40):27655-63.(2009)

● Tsuge H et al.
Structural basis for the Helicobacter pylori-carcinogenic TNF-alpha-inducing protein.
Biochem Biophys Res Commun.
388(2):193-8. (2009)

● Kuzuhara T et al.
Structural basis of the influenza A virus RNA polymerase PB2 RNA-binding domain containing the pathogenicity- Determinant lysine 627 residue. J Biol Chem.
284(11):6855-60. (2009)

● Tsuge H　et al., Structural basis of actin recognition and arginine ADP-ribosylation by Clostridium perfringens iota-toxin.
Proc Natl Acad Sci U.S.A.
105(21):7399-7404. (2008)

ホームページURL

http://www.cc.kyoto-su.ac.jp/~tsuge/tsugelab/index.html