



クライオ電子顕微鏡を用いた 膜輸送体タンパク質の 構造生物学的研究

松岡 礼 博士
(ストックホルム大学)

Stockholm University
/ SU・Department of Biochemistry
and Biophysics Ph.D.

膜輸送体タンパク質は大きく分けて3つの種類に分類される。1. ユニポーター: 基質(イオンや金属)を一方に細胞外から細胞内もしくは細胞内から細胞外に輸送する。2. シンポーター: 二つ以上の基質を一方に細胞外から細胞内もしくは細胞内から細胞外に輸送する。3. アンタイポーター(イクスチェンジャー): 細胞内もしくは細胞外にある基質を細胞外もしくは細胞内にある基質と共役して輸送する。その中でも、我々はアンタイポーターに着目している。アンタイポーターは他二つとは異なる輸送メカニズムを有しているからである。ユニポーターとシンポーターは、Rocking boundleメカニズム¹⁾と呼ばれ、細胞外ドメインもしくは細胞内ドメインの構造が変化し、基質が膜輸送体に結合して基質を包み込むocclude状態を経て、基質をリリースする。一方、アンタイポーターはelevator like mechanism²⁾という輸送メカニズムである。Elevator-like mechanismとは、その名の通りエレベーターのように基質を輸送することである。



我々はSolute carrier (SLC) のfamilyに属するSLC9、その中でもSLC9AとSLC9Bに属するNHE9とNHA2の構造を、クライオ電子顕微鏡を用いて3.2Åと3.0Åで構造決定を行った。NHE9に関しては真核生物由来のNa⁺/H⁺アンタイポーターでは世界で初めて構造解析に成功した³⁾。NHE9は13回膜貫通タンパク質でinward-facing stateに分類される構造であった。そして、細胞内ドメインの構造が開いており、基質が結合できる状態であった。また、NHE9は多くのバクテリア由来のNa⁺/H⁺アンタイポーターとは異なり、二量体を形成しており脂質によってその二量体が安定化することを明らかにした。NHA2は、NHE9のホモログであるため13回膜貫通タンパク質であると予想されたが、構造決定してみると14回膜貫通タンパク質であった⁴⁾。また、outward-facing stateと呼ばれる細胞外ドメインの構造が開いている状態であった。NHE9と同様に二量体を形成し、脂質によって二量体構造が安定化することも明らかにした。そこで、NHA2をその脂質で構成したnanodiscに埋め込み、クライオ電子顕微鏡を用いてnanodisc状態での構造決定を行った。驚くべきことに、detergent下での構造に比べ、nanodisc状態では二量体の半径が小さくなり、二量体の構造がより安定になることを構造的に明らかにした。このような脂質による二量体のリモデリングは膜輸送体タンパク質では報告がなく、二量体形成に基づくelevator-like mechanismの構造基盤を明らかにすることができた。

- 1) Forrest LR, Rudnick G. *Physiology (Bethesda)*. 2009;24:377-386.
- 2) Drew DA, Chan A. *Annu Rev Med*. 2021;72:415-430.
- 3) Winklemann I, Matsuoka R, Meier PF, et al. *EMBO J*. 2020;39(24):e105908.
- 4) Matsuoka R, Fudim R, Jung S, et al. *Nat Struct Mol Biol*. 2022;29(2):108-120.

オンライン参加 Zoom URL

オンライン参加について
事前登録は不要です。
開催時間にご入室下さい。



HYBRID EVENT

online : Zoom

onsite : 片平キャンパス 生命科学プロジェクト
総合研究棟 104・105 講義室

2022. 4. 26

13:30-15:00

[TUE]

主催 : 東北大学 生命科学研究科

共催 : 東北大学 学際科学フロンティア研究所 /

文部科学省 令和3年度科学研究費助成事業 学術変革領域研究 (B)「遅延制御超分子化学」

オーガナイザー : 奥村正樹 okmasaki@tohoku.ac.jp