

ミニシンポジウム

生物機能をひもとく ケミカルバイオロジー研究の最前線 (S01, S02)

- S01 DNA グアニン四重鎖を標的とする
ケミカルバイオロジー研究
長澤 和夫(東京農工大学大学院)
- S02 タンパク質膜挿入の鍵を握る糖脂質
島本 啓子(サントリー生命科学財団)

DNA グアニン四重鎖を標的とするケミカルバイオロジー

長澤和夫（東京農工大学大学院）

遺伝子の発現は、転写因子とよばれるタンパク質により調節され、これにより様々な生命活動が制御されていることはよく知られている。一方最近、核酸の特殊な構造の一つであるグアニン四重鎖 (G-quadruplex、以下 G-q と略す) が関与する、新たな転写調節機構が発見された。これを契機に G-q 構造は、生命現象を司る新たな因子として注目されている。また G-q とがんとの関連も見いだしされており、G-q は現在、がんの分子標的としても盛んに研究されている。

グアニン残基を豊富に含む DNA の一本鎖配列において、一価のカチオン (ナトリウムやカリウムなど) が存在すると四分子のグアニン残基が Hoogsteen 型塩基対を介して G-quartet とよばれる平面構造を形成する。これが π - π 相互作用を介して層状に重なることで (通常三層構造)、G-q 構造が形成される。

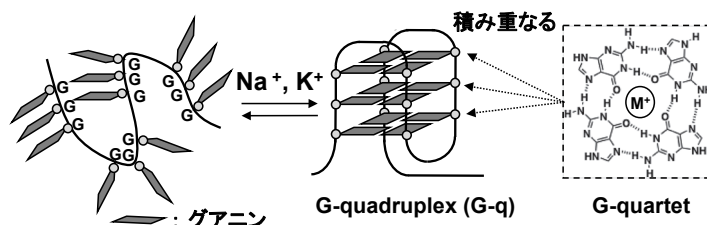


図1 グアニン残基が豊富な配列で形成される G-quartet 平面とグアニン四重鎖の構造

G-q 構造を形成する配列は、当初テロメア領域から発見されたが、その後がん関連遺伝子のプロモーター領域 (*c-myc*, *c-kit*, *bcl-2*, *k-ras* 等) から約十種類の配列が見いだしされた。これらの G-q は、構造安定化によりタンパク質との結合もしくは解離が促進され、G-q に由来する機能が制御される。現在、G-q を形成する可能性のある DNA 配列は、配列相同性解析から、ヒト遺伝子プロモーターの約 40%以上に存在することが示唆されている。

これらの背景の中で、私達は低分子化合物を用いて G-q を選択的に安定化することで、(a) G-q に由来する生命現象の制御、また (b) 新たな G-q 形成配列の探索研究、を行っている。

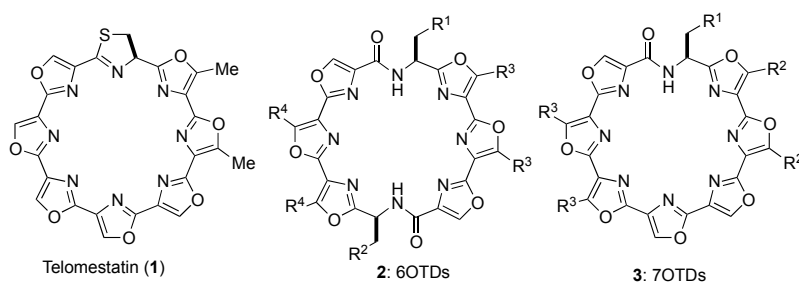


図2 Telomestatin (1) およびその合成誘導体 6OTD (2)、7OTD (3) の構造

本講演では、放線菌の二次代謝産物から単離された天然 G-q リガンド Telomestatin (1) の構造をもとに合成展開した、6OTD (2)、7OTD (3) について、G-q 機能制御に関する最近の知見¹⁾、G-q 形成配列の網羅的探索法に関する成果²⁾について述べる。

参考文献: (1) K. Iida, K. Nagasawa, *The Chemical Record*, **2013**, *13*, 539. (2) K. Iida, T. Nakamura, W. Yoshida, M. Tera, K. Nakabayashi, K. Hata, K. Ikebukuro, K. Nagasawa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 12052.

タンパク質膜挿入の鍵を握る糖脂質

島本 啓子 (公益財団法人 サントリー生命科学財団)

膜タンパク質が正常な機能を発現するには、細胞内のリボゾームで合成されたタンパク質が正しい三次元構造と配向性をもって細胞膜へ挿入される必要があります、その挿入機構の解明は生命現象の理解という点から重要な課題である。一般に、リボゾームで翻訳されたタンパク質は、トランスロコンという複数のタンパク質群によって構成される膜透過/挿入装置を介して膜へ導入される。細菌類においては、Sec と呼ばれるトランスロコンに依存する経路と依存しない経路の 2 種類が知られているが、最近我々は、どちらの経路にも必須の新たな因子を大腸菌内膜から見出し、その機能から MPIase (Membrane Protein Integrase) と命名した(図 1a)。

この新規膜挿入因子 MPIase を大腸菌内膜から精製したところ、酵素様活性にもかかわらず、MPIase はタンパク質構造をもたないことが明らかになった。MS, NMR を組み合わせて構造解析を進め、3 種のアミノ糖から成るユニットが 10 回程度繰り返した糖鎖部とジアシルグリセロールがピロリン酸を介して結合した糖脂質であると推定した。次いで 3 糖ユニット部を化学合成し、糖の結合位置とアノマー位の立体配置を図 1b のように確定させた。さらに、構造活性相関を調べるために、化学変換や酵素により MPIase の脂質部を除去したところ、天然型よりも強い挿入活性を示すことが分かった。MPIase の糖鎖部が翻訳直後の膜タンパク質と相互作用して凝集を防ぎ、膜挿入が可能なタンパク質構造を維持すると考えられる(図 1c)。これまでに、糖脂質が膜挿入に関わることは知られておらず、我々は、glycolipozyme (糖脂質酵素) という新しい概念を提唱した。

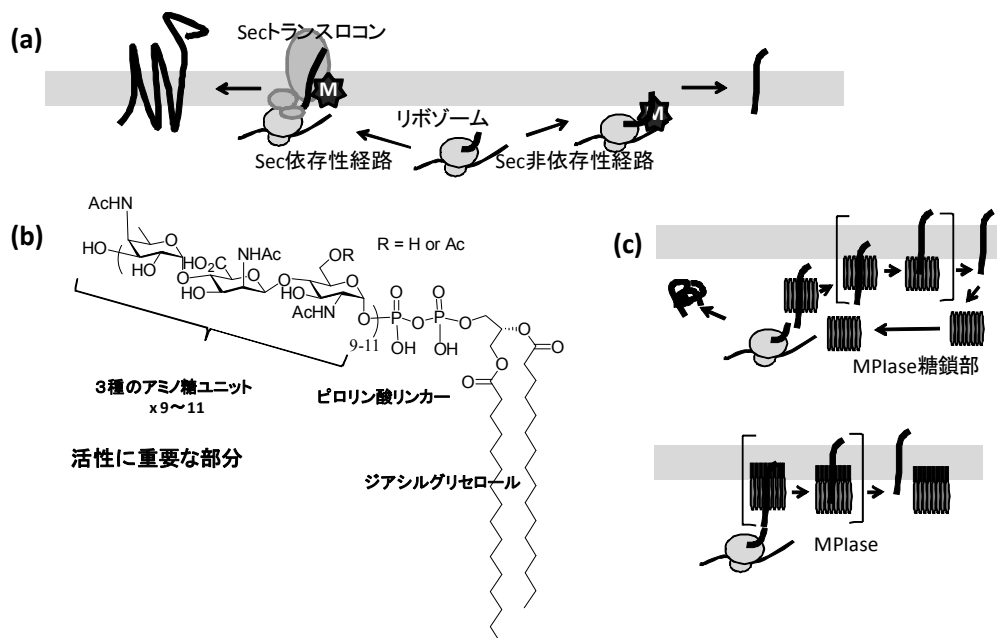


図 1 (a)大腸菌膜タンパク質挿入機構 : Sec トランスロコン依存性・非依存性のどちらの経路にも、新規に見出した挿入因子 MPIase (M)が必須である。(b) MPIase の化学構造 (c) 推定される挿入機構 : 上 糖鎖部がリボゾームから翻訳されてくるタンパク質を捕捉して凝集を防ぎ、挿入可能な構造を維持する。膜にターゲットする過程([]内)は推定。下 天然型 MPIase も同様に膜上で会合し、タンパク質を捕捉する機構が推定される。

Nishiyama K. et al., *Nature Commun.* **3**, 1260, Doi: 10.1038/ncomms2267 (2012).