

課題名 (タイトル) :

タンパク質のダイナミクス解析

利用者氏名 : 長島 敏雄

理研での所属研究室名 : 横浜研究所 生命分子システム基盤研究領域 NMR パイプライン応用研究チーム

1. 本課題の研究の背景、目的、関係するプロジェクトとの関係

さまざまな細胞に広く発現し免疫応答に関係する TRIM タンパク質の自己会合による高次構造形成について構造的な情報を得ることを目的としている。NMR によるタンパク質構造解析は NOESY から原子間距離情報を取得することが一般的な手法であるが、自己会合の TRIM タンパク質では十分な分子間距離情報を得ることが難しかった。そこで、AMBER 分子動力学計算による TRIM タンパク質の自己会合をモデリングして、構造情報を得ることを目指す。

2. 具体的な利用内容、計算方法

TRIM タンパク質の B-Box ドメインの自己会合については一部の分子間 NOE が得られたので、距離制限として組み込み、分子生物学的実験により相互作用が予測されているアミノ酸部分にも距離制限をいれて、AMBER によるシミュレーテッドアニーリングで構造モデリングを行った。また、TRIM タンパク質の B-box ドメインの C 末側に存在する Coiled-coil ドメイン領域が自己会合した場合に B-Box ドメイン自己会合体の空間分布についての予測を行った。B-Box ドメイン自己会合体 2 つを想定される Coiled-coil の会合中心から一定の距離で固定して分子動力学計算を行った。

3. 結果

B-Box の自己会合体については、すでに報告されている結晶構造と似た構造が得られた。ただし、会合面に存在するアミノ酸側鎖が衝突してしまうため、結晶構造とは C_2 対称軸がずれていた。また、これまでに報告されていない部分での静電相互作用が確認できた。一方で、TRIM5a の Coiled-coil による自己会合体ネットワークが六角形のメッシュ構造をとることがクライオ電顕の結果から報告されているが、ドメインレベルで

の詳細な構造は分かっていない。B-Box と Coiled-coil の 2 箇所での自己会合が可能であるので無限のネットワークを作ることは推測できる。しかし、考えられる相互作用モデルから計算を行った結果、それぞれの自己会合の回転対称軸を一意に決めることが出来なかったため、このメッシュ構造の頂点となる三量体(または六量体)の構造を再現できるドメイン配向を推定は出来なかった。

4. まとめ

TRIM タンパク質の B-Box ドメインの相互作用構造が明らかになった。

5. 今後の計画・展望

60 種類以上ある TRIM タンパク質の自己会合構造の全容解明に向けた情報を得ることを目指して、実験データの取得および計算方法の最適化を行っていく。

6. RICC の継続利用を希望の場合は、これまで利用した状況 (どの程度研究が進んだか、研究においてどこまで計算出来て、何が出来ていないか) や、継続して利用する際に行う具体的な内容

引き続き AMBER を中心に用いて、Coiled-coil 領域を実際の構造として計算に取り込むことで、TRIM タンパク質の六角形ネットワークの高次構造の再現を目指す。

7. 利用研究成果が無かった場合の理由

B-Box ドメインの自己会合体について論文投稿の準備中