

翻訳後修飾蛋白質 PRMT の結晶-溶液構造相関解析をもとにした機能解明 Elucidation of PRMT function using crystal and solution structure analyses

藤間祥子¹, Jun-Dal Kim², Kyung-Eui Park³, 桑原直之⁴, Elena Krayukhina⁵, 内山進⁵, 深水昭吉^{2,3}, 清水敏之¹

1 東京大学大学院薬学系研究科, 2 筑波大学生命領域学際研究センター, 3 筑波大学大学院生命環境科学研究科, 4 KEK 構造生物研究センター, 5 大阪大学大学院工学研究科

低分子による蛋白質の翻訳後修飾は生体内で様々な機能制御に関与する。蛋白質のアルギニン側鎖へのメチル化もシグナル伝達、転写制御、mRNA スプライシング、DNA 修飾、蛋白質移行など様々な制御に関与することが知られている。蛋白質のアルギニンメチル化は哺乳細胞では最も総量の多い翻訳後修飾の1つで、がんや神経疾患との関連も報告されている。我々はこの反応を触媒する蛋白質アルギニンメチル基転移酵素(PRMT)が有用な創薬の標的となりうると考え構造機能解明の研究に取り組んでいる。

まず、PRMTファミリーの中でも脳特異的に発現するPRMT8に注目し結晶構造解析に成功した(図)。また X 線小角散乱を用いた溶液構造から、PRMT8 が新規の螺旋状の複合体を形成していると明らかにし、PRMT8 とアミノ酸配列相同性の高い(80%相同率)PRMT1 についても溶液構造からPRMT8 よりも長い螺旋状の複合体を形成することを明らかにした。得られた構造モデルを用いて機能解析を行い、PRMT1,8 のらせん構造が、コファクター依存的に異なる構造をとること、メチル化活性発揮に必須であること、またPRMT8 では細胞内での適切な局在に必須であることも明らかにした。

以上の研究から PRMT1,8 の機能制御に4次構造が関与するという新たなモデルを提唱することともに、新規4次構造形成相互作用部位が活性部位とは独立な創薬標的部位となりうる可能性も示せた。

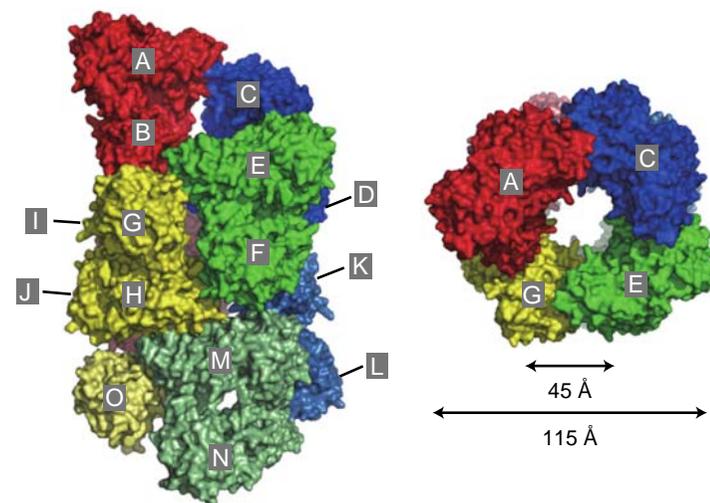


図 PRMT8 の結晶中でみられた螺旋構造