

(様式 1-2)

提出日：2021 年 5 月 14 日

2020 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

## (2) 研究成果の概要

|  |           |  |                   |
|--|-----------|--|-------------------|
| 課題名  |           | 固体 NMR による低分子量 G 蛋白質 Ras の微結晶中での GTP 分解反応過程の反応速度論解析並びに構造解析 |                   |
| 研究代表者  | 氏名        | 島 扶美   |                   |
|  | 所属機関名・部局名 | 神戸大学・大学院科学技術イノベーション研究科                                     |                   |
|  | 職名        | 教授   |                   |
| 事業名<br>(該当の事業名の右欄に○)   |           | <input type="radio"/>                                      | 共同研究員             |
|  |           | <input type="radio"/>                                      | 超高磁場 NMR 共同利用研究課題 |
|  |           | <input type="radio"/>                                      | クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題 |
|  |           | <input type="radio"/>                                      | 客員フェロー            |
| 蛋白研受入担当教員名   |           | 藤原敏道 教授  |                   |
| <p>がん遺伝子 <i>ras</i> 産物 Ras は低分子量 G 蛋白質であり、GTP 結合型 Ras と GTP 加水分解により生じる GDP 結合型 Ras を行き来しながら、GTP 結合型 Ras が raf タンパク質をはじめとする標的分子と結合することで細胞の増殖やがん化シグナル伝達を調節している。GTP 結合型 Ras にはさらに 2 種類の状態が存在し、標的分子との結合に不利な State 1 と標的分子との結合に有利な State 2 が平衡状態にあることが明らかになっている。</p> <p>Ras 蛋白質は長年にわたり、がん治療薬の標的として世界的に創薬研究が行われているが、未だ臨床上有効な Ras 標的がん治療薬、特に GTP 結合型 Ras を標的にした抗がん剤は上市されていない。このような Ras を標的とした創薬研究の障壁の一つとして考えられるのが、これまで解明されている GTP 結合型 Ras の構造は、天然ではない非加水分解性の GTP アナログである GppNHp を用いた構造であること、および State 1 と State 2 の 2 状態間の既存の構造情報は各々の静的構造であり、その構造ダイナミクスを十分に反映していないことが考えられる。</p> <p>そこで本研究では、天然 GTP 結合型 Ras の構造情報の取得、並びに State 遷移を含む GTP 加水分解反応過程での動的な構造変化を原子分解能レベルで解明するために、光保護基である caged 化合物を用いて、Ras 蛋白質の微結晶サンプルを用いた固体 <math>^{31}\text{P}</math> NMR 測定による GTP 加水分解反応の速度論的研究を実施した。</p> <p>その結果、GTP 加水分解反応に伴う経時的な <math>^{31}\text{P}</math> NMR シグナルの化学シフト値の変化を補足することに成功し、光照射による cage 離脱後にヌクレオチドが GTP 型から GDP 型へと変化する過程が、GTP→State1→State2→GDP であることが実験的に確かめられた。</p> |           |  |                   |