

生体高分子の構造・機能相関の解読とその応用

Decoding the relation between structure and function of bio-macromolecules

先端生命科学研究院 X線構造生物学研究室

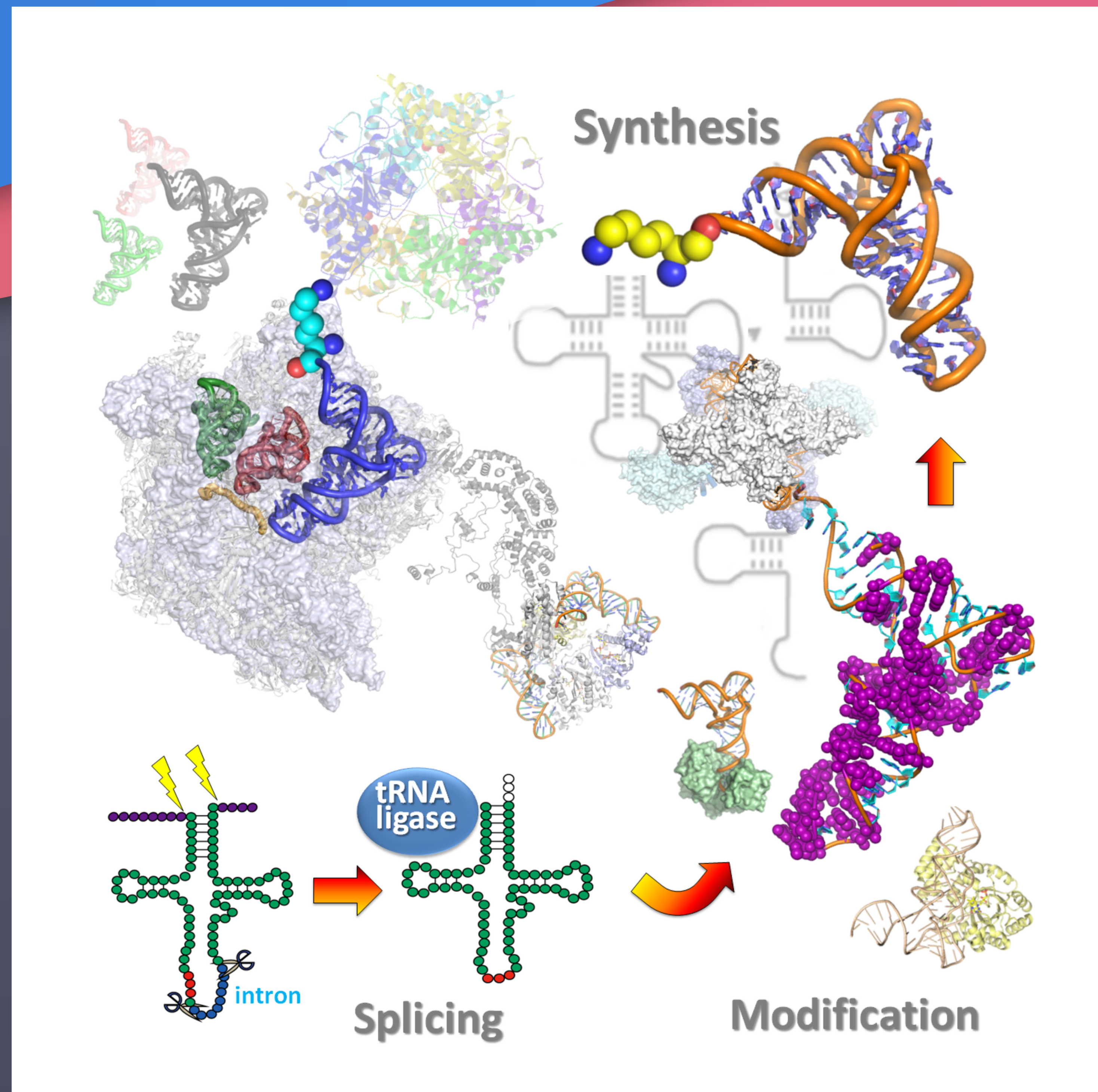
Laboratory of X-ray structural biology, Faculty of Advanced Life Science

教授 姚 閔 Min YAO, Professor

准教授 尾瀬 農之 Toyoyuki Ose, Associate Professor

特任助教 于 健 Jian Yu, Specially-Appointed Assistant Professor

構造から生命の根源に迫り、生命現象を模倣・非天然生命体を創成



遺伝情報が、RNAやタンパク質などの機能性分子に変換される機構を解明することは、分子生物学の中心的なテーマです。私たちは、結晶構造解析法に電子顕微鏡観察を加えた物理的な手法、熱量測定や活性測定などの物理化学・生化学的な手法を用いて、遺伝情報発現に係るタンパク質群を中心に、生命活動に重要な様々なタンパク質や、疾患関連タンパク質などの構造・機能解析を行うことによって、それらの反応機構および分子間ネットワークを解明します。得られた構造情報を創薬・産業などへの応用することも目指します。

By physical (crystallography, electron microscopy), physicochemical (calorimetry) or biochemical (RI assay) methods we investigate the relation between structure and function of bio-macromolecules which are important in our life. In addition, study of various molecules including the disease-related protein, and the application to innovative drug development, industry are also our research targets.

1

遺伝暗号誕生の足跡を残す化石分子の動作機構をはじめて解明 ~Transsulfursomeがカギ~

Structural basis for the tRNA-dependent cysteine biosynthesis (*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 111, 2014; *Nature Communications*, 8, 1512, 2017)

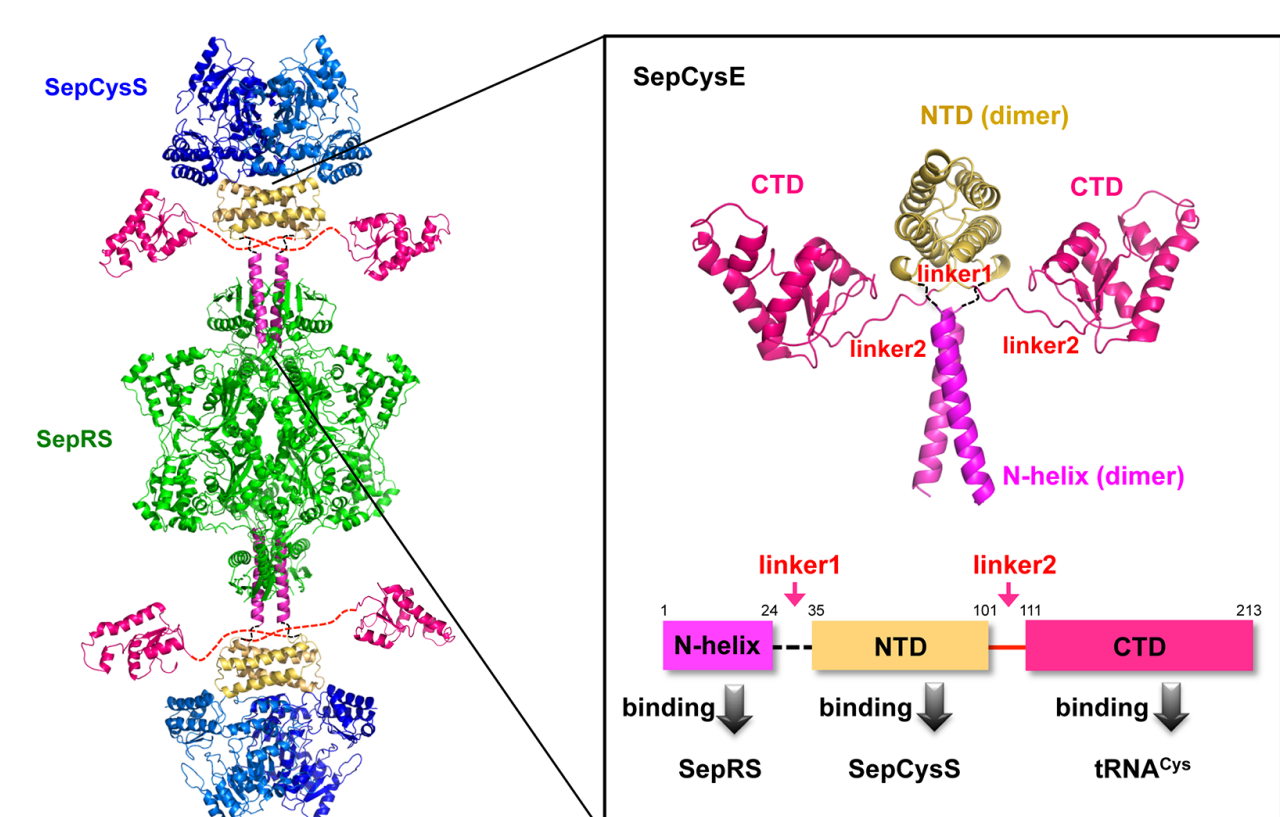


図1-1 SepCysE(左)により組織したTSsome複合体(右)

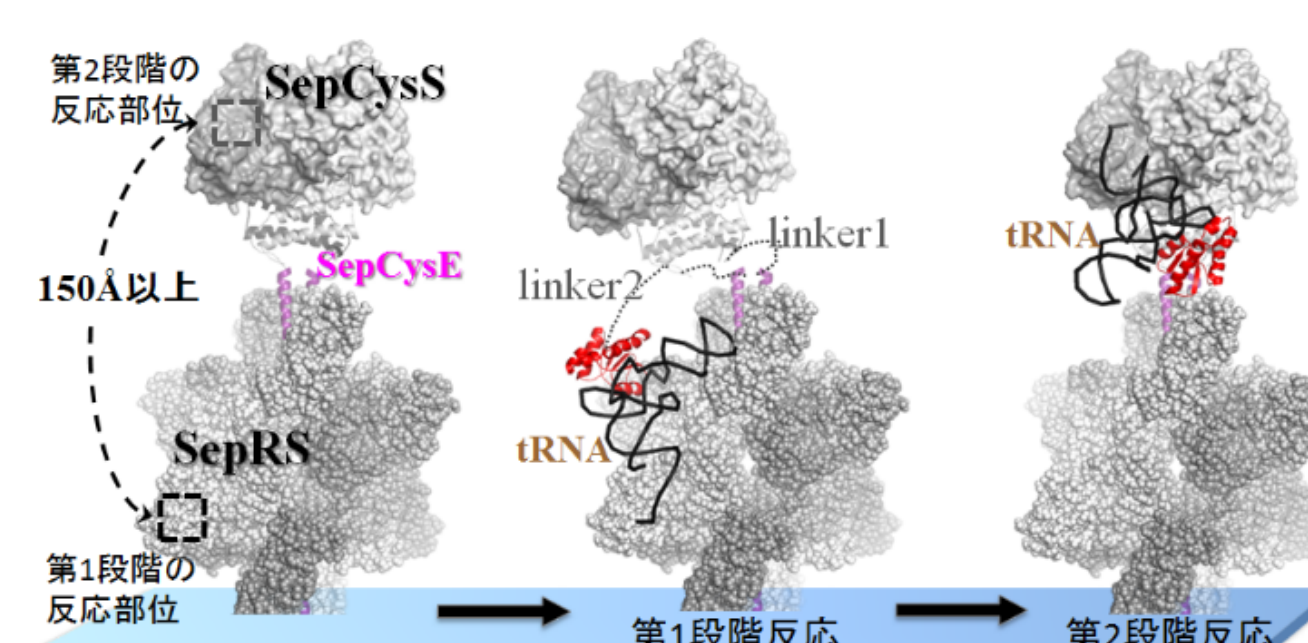


図1-2 TSsomeにおける2段階反応の分子基盤

メタン生成古細菌では、Cys-tRNA^{Cys}は、アミノアシルtRNA合成酵素によって合成されるのではなく、2段階の反応で合成される。我々は2段階反応が3つのタンパク質から形成されたtranssulfursome(TSsome)によって効率的に行われることを発見した。また、X線構造解析に電子顕微鏡、X線小角散乱法、および生化学的手法を加える研究によって、複合体の形成(図1-1)、および複合体の動的な構造変化が150Å以上離れた2個の活性部位間にtRNAの移動に必要であることも明らかにした(図1-2)。これにより、遺伝暗号に関わる酵素の進化の一端に迫ることができた。

We found a complex named transsulfursome was formed by three proteins for synthesizing Cys-tRNA^{Cys} in indirect pathway. We also revealed that dynamic structure of transsulfursome is requested for tRNA transfer between two active sites 150 Å apart.

2

非天然型機能性分子の選択的生合成経路の構築への挑戦

Challenge to building a biosynthesis pathway of non-natural functional molecule

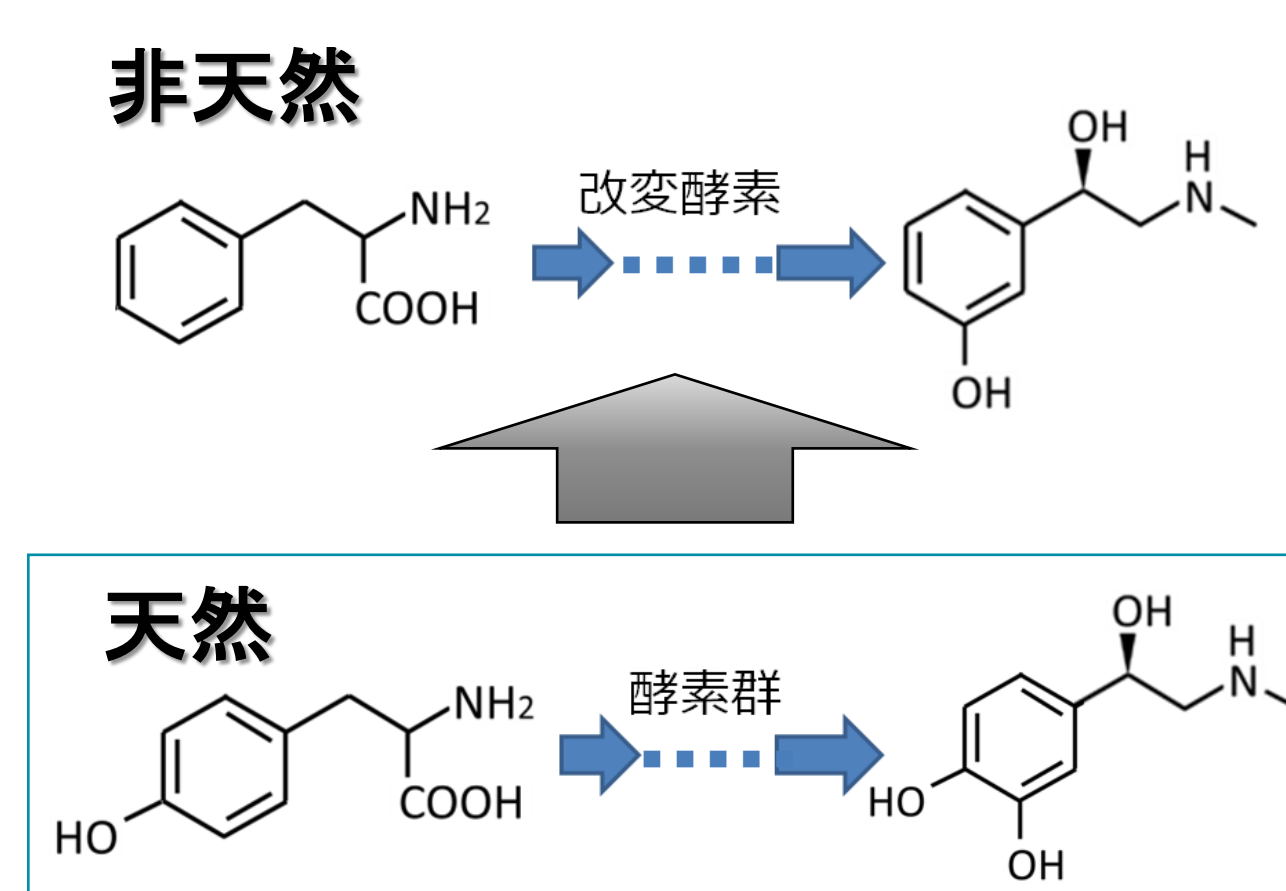


図2-1 天然型分子生合成から非天然型分子生合成へ

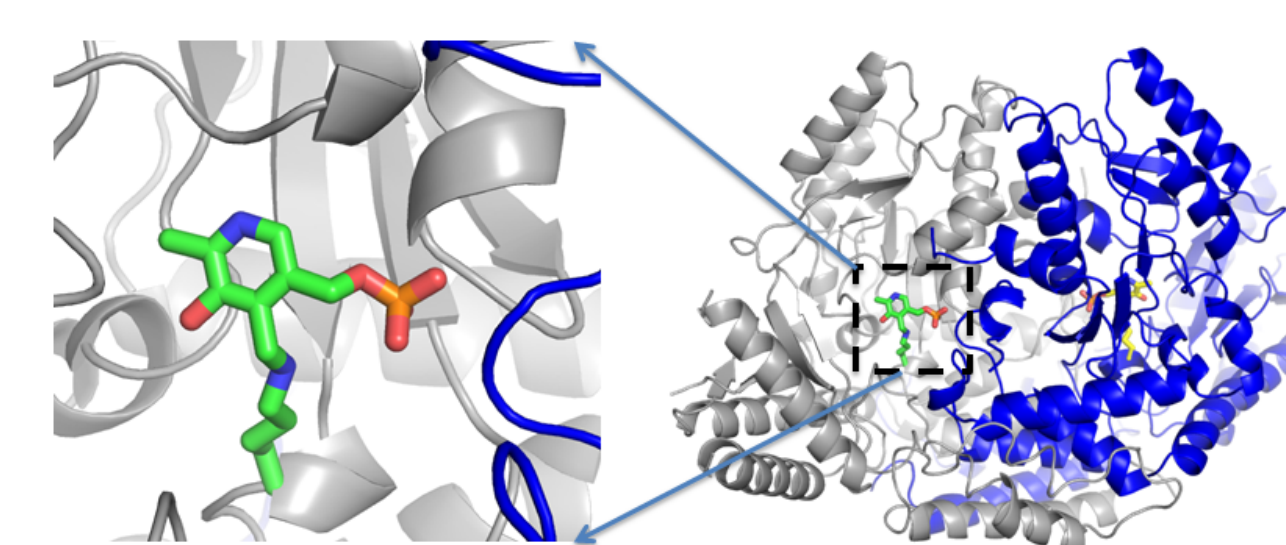


図2-2 上記の合成経路における一つの酵素の構造

生物合成系の再設計、および酵素の改変により、産業利用や医薬品等として重要な役割を担う機能性分子の生合成系を創成することは、生合成工学と合成生物学の重要なテーマの一つである。我々は、重要な医薬分子であるアドレナリンの天然生合成経路(図2-1下)を模倣し、生物合成系の再設計、および構造に基づいた酵素の改変(図2-2)によって、天然にない重要なアドレナリン作用薬フェニレフリンの生合成経路(図2-1上)の構築を目指す。

We elucidate the biosynthesis pathway of natural functional molecule (adrenaline) by structural and biochemical analysis in order to understand the reaction mechanisms. Based on the results, we aim to develop a biosynthesis pathway for non-natural functional molecule (phenylephrine) by genetic and protein engineering.

Contact Us

yao@castor.sci.hokudai.ac.jp

理学部5号館 3階
School of Science, Building No.5, 3F
<http://altair.sci.hokudai.ac.jp/g6/>

