



生命機能物理学講座 専任講師

横川 真梨子

ヨコガワ マリコ

博士 (薬学)

Senior Assistant Professor
Division of Physics for Life Functions

YOKOGAWA Mariko

Ph.D. in Pharmacy

構造生物学／膜タンパク質／
タンパク質-タンパク質間相互作用／構
造・機能解析

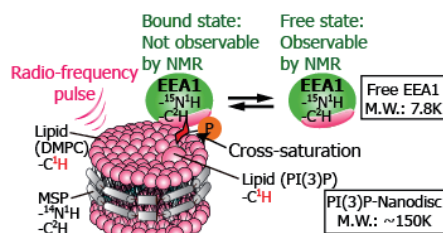
Structural biology／Membrane protein
／Protein-protein interaction
／Structural and functional analyses

研究概要

タンパク質をはじめとする生体高分子は、生体内において重要な生理機能を担っています。生理的に重要なタンパク質の機能が失われたり、機能が亢進すると、様々な疾患が引き起こされます。したがって、生体内で重要な生命現象を担うタンパク質が、どのようにしてその機能を発現しているかのメカニズムを理解することは、生命現象の理解、および創薬の観点から重要です。

私達は現在、イオンチャネルやトランスポーターなどの膜タンパク質、膜結合タンパク質、ウイルス由来タンパク質、翻訳関連タンパク質などを対象として研究を進めています。研究対象は多岐にわたりますが、いずれも各種リガンドの結合、膜電位の変化などによりタンパク質の立体構造や運動性が変化することで、生理機能を発揮しています。この機能発現メカニズムを立体構造の観点から解明するため、NMR、X線結晶構造解析などの構造生物学的手法を併用し、タンパク質が機能している姿をとらえることを目指しています。原子分解能の立体構造に基づきタンパク質機能を調節する化合物を設計することで、新規作用点をもつ薬物の創製戦略を構築できます。

立体構造を解析するためには、主に大腸菌を用いて対象タンパク質を大量に発現させ、各タンパク質に適した方法で精製します。生化学的手法や物理化学的手法を用いた性状解析により、調製したタンパク質の生理活性を確認し、機能解析、立体構造解析を行います。対象タンパク質を組換えタンパク質として調製するため、変異体を用いた機能解析を容易に行うことができます。膜タンパク質や膜結合タンパク質に対しては、ナノディスクと呼ばれる脂質二重膜モデルを利用した解析法の確立を進めており、脂質二重膜中の膜タンパク質の機能構造の解明や、脂質認識メカニズムの解明を目指しています。



ナノディスクを用いた脂質と脂質結合タンパク質の相互作用のNMRによる解析 (論文2)

(左) イノシトールリン脂質 (PI) を含むナノディスクとEEA1を用いた、相互作用のNMR解析の模式図

(右) NMRを用いて明らかにした、PIを含む脂質膜に対するEEA1の結合様式の模式図

Understandings of the structural and functional mechanism of proteins at atomic resolution contribute to the basic sciences and structure-guided drug design.

We are interested in membrane proteins such as voltage-gated ion channels, transporters, and peripheral membrane proteins. We are also studying viral proteins, proteins involved in translation, and so on. These proteins function under the dynamic contexts of physiological phenomena. To reveal a dynamic aspect of protein structures at atomic resolution, we utilize combinations of structural biological analyses, such as NMR and X-ray crystallography.

We generally use an *E. coli* expression system for structural analyses and purify the target proteins. Then, we perform physicochemical, biochemical, and structural analyses. To study membrane proteins and peripheral membrane proteins, we aim to establish how to perform structural analyses within membrane using nanodiscs as membrane mimetics.

主な論文

1. **Yokogawa M.**, Tsushima T., Noda NN., Kumeta H., Enokizono Y., Yamashita K., Standley DM., Takeuchi O., Akira S., and Inagaki F., "Structural basis for the regulation of enzymatic activity of Regnase-1 by domain-domain interactions." *Sci. Rep.* 6, 22324 (2016).
2. **Yokogawa M.**, Kobashigawa Y., Yoshida N., Ogura K., Harada K., and Inagaki F. "NMR analyses of the interaction between the FYVE domain of early endosome antigen 1 (EEA1) and phosphoinositide embedded in a lipid bilayer", *J. Biol. Chem.*, 287(42), 34936-34945 (2012).
3. **Yokogawa M.**, Osawa M, Takeuchi K., Mase Y., and Shimada I. "NMR analyses of the Gβγ binding and conformational rearrangements of the cytoplasmic pore of G protein-activated inwardly rectifying potassium channel 1 (GIRK1)." *J. Biol. Chem.*, 286(3), 2215-2223 (2011).

