

受容体の形態とリガンドの方向性のカップリングが 活性化段階を決定する

石井康之

基質の結合とアロステリック効果の原理の解明は細胞生理学における低分子シグナリングの理解と治療薬開発においても重要である。現在の基質結合理論は、基質結合にふさわしくない状態を含む複数のタンパク質形態に対して基質が結合を試みるという観点から成り立っている。タンパク質形態による低分子の選択性はシグナル変換、分子の拳動、アロステリック効果やヌクレオチドの重合などを含む様々な細胞プロセスにおいて根源的な問題である。しかしながら、核受容体、キナーゼ、G タンパク質結合受容体などのアロステリック調節因子においては、構造変化に依存して機能発現し、段階的なシグナル出力が行われていると考えられていはいながらも、そのメカニズムの詳細は良くわかっていない。

エストロゲン受容体 (ER) はリガンド活性化転写因子の一つであり、生殖、骨生理やその他の多くの生理作用をもつことが広く知られている。本研究において筆者らは、ER の活性発現機構について、変異導入 ER と部分的アゴニスト誘導体を用いることで受容タンパク質の形態と基質の結合様式の変化に伴う機能発現のメカニズムについて結晶構造から解析した。

紹介論文

『Coupling of receptor conformation and ligand orientation determine graded activity』

John B Bruning *et al* & Kendall W Nettles.

(Department of Cancer Biology, The Scripps Research Institute, Florida, USA.)

Nature Chemical Biology **6**, 837–843 (2010)

要旨

小分子は特定のタンパク質の形態を安定化させ、多様な細胞機能を制御可能な状態に導く。我々は本論文において「そのまた逆も真」であることを示す。即ち、小分子の結合と構造変化を模倣し、アロステリック性を導く変異を導入することで、エストロゲン受容体の活性型および非活性型状態と部分的アゴニスト (WAY-169916) の結晶化を行うことができた。

WAY-169916 に誘導される転写活性の中間状態は活性型、不活性型受容体への異なる結合様式に対応していた。一連の誘導体を用いた解析により、基質の結合状態が変化することによりシグナル出力が変化することが明らかになった。すなわち、受容体の活性型・不活性型状態と異なる結合様式の組み合わせにより、アロステリックなシグナル活性を滴定する新しいメカニズムが定義できた。