

分子夾雑環境下における生体分子の構造機能相関

鬼頭奈央子

リボスイッチは non-coding RNA の一種であり、mRNA 内に存在することが知られている。これまでに低分子化合物やイオンなどの内因性リガンドの結合の有無によって遺伝子発現を調節することが報告されている。そのため、リボスイッチはこれまでに薬剤標的群として注目を浴び 2002 年の Nature および PNAS における発表を皮切りに 2015 年にピークを迎えた。しかし実際には、この薬剤標的としての可能性は実証が難しく、構造的に似ている代謝拮抗剤や同族リガンドの準合成品に限られている。筆者らは、細菌のフラビンモノヌクレオチド (FMN) に着目し、FMN リボスイッチアプタマーが分子夾雑環境下での構造的、動的および熱力学的分析の結果と、 Mg^{2+} を含めた希薄溶液に存在する場合を比較して、動的な立体配座の変化を明らかにした。これらの知見は薬物設計および RNA 工学分野において実用的な意義を有し、また分子夾雑という概念を加味することにより、*in vitro* と *in vivo* の結果の差異を縮小することができると考えられる。

紹介論文

Crowding Shifts the FMN Recognition Mechanism of Riboswitch Aptamer from Conformational Selection to Induced Fit

Dr. Ambadas B. Rode, Dr. Tamaki Endoh, Prof. Dr. Naoki Sugimoto

Angew Chem Int Ed Engl. 2018 Jun 4;57(23):6868-6872. doi: 10.1002/anie.201803052.

Epub 2018 Apr 27.

Abstract

In bacteria, the binding between the riboswitch aptamer domain and ligand is regulated by environmental cues, such as low Mg^{2+} in macrophages during pathogenesis to ensure spatiotemporal expression of virulence genes. Binding was investigated between the flavin mononucleotide (FMN) riboswitch aptamer and its anionic ligand in the presence of molecular crowding agent without Mg^{2+} ion, which mimics pathogenic conditions. Structural, kinetic, and thermodynamic analyses under the crowding revealed more dynamic conformational rearrangements of the FMN riboswitch aptamer compared to dilute Mg^{2+} containing solution. It is hypothesized that under crowding conditions FMN binds through an induced fit mechanism in contrast to the conformational selection mechanism previously demonstrated in dilute Mg^{2+} solution. Since these two mechanisms involve different conformational intermediates and rate constants, these findings have practical significance in areas such as drug design and RNA engineering.