Seminar

GTR Seminar

Topics in Advanced Biological Science

大学院理学研究科アドバンス生命理学特論

クライオ電子顕微鏡から広がる分子理解 - 2型リアノジン受容体の解析を中心に

講　師：　小川　治夫

京都大学大学院　薬学研究科　准教授

日　時：　1月24日（水）15:00 ～16:30

場　所：　理学南館　ネオレックス・セミナー室

クライオ電子顕微鏡法による生体分子の立体構造の解析数は2013年の「分解能革命」を境に急激な上昇をみせている。クライオ電子顕微鏡法は、これまで高分解能解析が可能な唯一の手法であったX線結晶解析と比べ大量の精製タンパク質や困難な結晶化も必要とせず、極僅かな水溶液試料から原子レベルの分解能を達成可能な手法である。

本講演ではクライオ電子顕微鏡法を用いた解析例として、心筋の筋小胞体に局在し、心筋収縮の中心的働きを担う2型リアノジン受容体(RyR2)について紹介する。植物アルカロイドのリアノジンが結合する約550kDa膜巨大タンパク質が４量体となって機能するRyR2は、遺伝子変異（300箇所以上）によりCPVT等の重度の不整脈源性疾患を起こすことから、不整脈疾患の標的分子としても注目されている。RyR2はCa^{2+}の結合により開口するが、「Ca^{2+}のような小さな分子が6万倍も大きな超巨大分子RyR2を制御し開口する機構」や、「疾患変異がチャネルの活性異常を引き起こす構造基盤」については不明であった。だが、我々の行った高分解能の立体構造と徹底的な機能解析実験との組み合わせにより、RyR2のCa^{2+}結合による開口機構と疾患変異がチャネル異常を引き起こす機構を原子レベルで明らかにすることに初めて成功した(1)。

(1) Kobayashi T., Tsutsumi A., Kurebayashi N., Saito K., Kodama M., Sakurai T., Kikkawa M., Murayama T., Ogawa H. Molecular basis for gating of cardiac ryanodine receptor explains the mechanisms for gain- and loss-of function mutations. *Nat Commun.* **13**, 2821, 2022.

問い合わせ先：成田哲博　生命理学　TEL: 747-6473　/　内橋貴之　物理学　TEL:789-2885