

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB	1回膜貫通型受容体活性化機構の解明に向けた膜貫通-膜近傍部位の構造解析				
研究テーマ (欧文) AZ	Structure of transmembrane-juxtamembrane region of single transmembrane receptor				
研究氏 代表名 者	カナ CC	姓)サトウ	名)タケシ	研究期間 B	2012 ~ 2014 年
	漢字 CB	佐藤	毅	報告年度 YR	2014 年
	ローマ字 CZ	SATO	TAKESHI	研究機関名	大阪大学
研究代表者 CD 所属機関・職名	佐藤 毅 大阪大学蛋白質研究所・助教				
概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)	<p>受容体型チロシンキナーゼは細胞の増殖や分化に関与する一回膜貫通型の受容体である。受容体型チロシンキナーゼはリガンド結合による細胞外領域の構造変化が細胞内領域の非対称な二量体形成を誘導することによって受容体が活性化すると考えられているが、細胞外における構造変化がどのようにして細胞質内の機能発現へと変化するのかが明らかになっていない。その機構に関して知見を得るべく、本研究では受容体型チロシンキナーゼの一つである繊維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR3) に関して、野生型と膜貫通部位に常時活性型の変異を有する配列の構造比較解析を行った。</p> <p>細胞質内膜近傍部位に蛍光プローブを導入した試料に関して解析を行ったところ、細胞質内膜近傍部位は、野生型では酸性脂質二重膜に結合し、変異型では膜から解離することがわかった。次に、これらの膜近傍部位の脂質二重膜との結合と解離の要因となる膜貫通部位の構造の違いを明らかにするため、脂質二重膜中における膜貫通部位の構造解析を行うこととした。偏光 FT-IR を用いて野生型、変異型それぞれの膜貫通ヘリックスの脂質二重膜に対する配向を調べた結果、変異型の膜貫通ヘリックスは野生型と比較して脂質二重膜に対してより垂直に近い角度で埋まっていることがわかった。さらに、脂質二重膜を構成するアシル鎖の長さを換えることで野生型の膜貫通ヘリックスの脂質二重膜に対する配向を変化させ、細胞質内膜近傍部位の脂質二重膜に対する結合と解離を解析したところ、膜貫通ヘリックスが脂質二重膜に対して「立つ」ことによって、細胞質内膜近傍部位は膜から解離することが分かった。</p> <p>これらの結果、並びにこれらの結果に基づいた FGFR3 の活性化機構のモデルは <i>Biochemistry</i> 誌 (Tamagaki <i>et al. Biochemistry</i> 2014) に掲載された。</p>				
キーワード FA	受容体型チロシンキナーゼ	繊維芽細胞増殖因子受容体	膜近傍部位		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	Coupling of transmembrane helix orientation to membrane release of the juxtamembrane region in FGFR3							
	著者名 ^{GA}	Tamagaki et al.	雑誌名 ^{GC}	Biochemistry					
	ページ ^{GF}	印刷中	発行年 ^{GE}	2	0	1	4	巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}	Structural Characterization of the Transmembrane-Intracellular Juxtamembrane Region of FGFR3 and Its Implication in the Activation Mechanism							
	著者名 ^{GA}	Tamagaki et al.	雑誌名 ^{GC}	Peptide Science 2013					
	ページ ^{GF}	59~60	発行年 ^{GE}	2	0	1	4	巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要 EZ

Activation of the protein tyrosine kinase receptors requires coupling of ligand binding to a change in the proximity and orientation of the single transmembrane (TM) helices of the receptor to allow transphosphorylation of the kinase domain. We make use of peptides corresponding to the TM and juxtamembrane (JM) regions of the FGF receptor 3 to assess how activating mutations in the TM region (G380R and A391A) influence the orientation of the TM domain and interactions of the intracellular JM sequence with the membrane surface. On the basis of fluorescence and Fourier transform IR measurements, we find that both mutations change the TM helix tilt relative to the membrane normal and release the JM region from the membrane. These results suggest a general mechanism regarding how the TM-JM region functionally bridges the extracellular and intracellular regions for the protein tyrosine kinase receptors.