

構造生物学分野

Division of Structural Biology

主幹教授

神田 大輔

Distinguished Professor :
Daisuke Kohda, Ph.D.

E-mail : kohda@bioreg.kyushu-u.ac.jp

Profile

■東京大学理学部卒業、東京大学大学院理学系研究科修了、理学博士
 ■1986年、(財)東京都臨床医学総合研究所・研究員
 (内1年間英國オックスフォード大学生物化学部に留学)
 ■1996年、(株)生物分子工学研究所・主任研究員および主席研究員
 ■2002年、九州大学生体防御医学研究所構造生物学分野・教授
 ■2014年、九州大学・主幹教授



手法としての構造生物学から、 視点としての構造生物学へ

■研究概要

構造生物学とはタンパク質を代表とする生体高分子の立体構造を原子レベルの精度で決定し、機能発現のメカニズムを解明する学問分野である。誤解を恐れずに言えば、多くの生物現象は円形や四角形と、その中に書き込まれた記号(例えば、STT3-A)を用いた紙芝居で説明することができる。そして、その根拠の大部分はゲル電気泳動のバンドの位置と濃さに依存している。これに対し、タンパク質が他の分子(リガンドという)を正確に識別し、精緻にコントロールされた酵素反応を触媒する根拠を物理と化学の言葉を用いて“見てきたように”説明したいという欲求が構造生物学である。生物がアミノ酸配列の形でゲノム情報として保持しているタンパク質は、生物進化によって巧妙な構造と機能を持つに至ったポリペプチドである。私達は自然が発明した分子機械であるタンパク質の立体構造を決定し、それをもとに巧妙な“分子からくり”を発見することを期待しているが、自然は常に想像を超えた答えを用意してくれている。

私たちは多数ある構造生物学研究室の中で、次のような特色ある研究を展開している: ▶ X線結晶解析法、核磁気共鳴(NMR)法、電子顕微鏡単粒子解析法、電子顕微鏡トモグラフィー解析法のそれぞれの特徴を活かし、複数の手法を組み合わせることで、単独の方法では困難な研究を展開する。▶ 複合体の立体構造解析や多様な相

互作用解析法を用いて、分子認識の構造的基盤を解明する。以下に示す生物現象に関与するタンパク質を対象に研究を進めている。1. ミトコンドリアタンパク質輸送装置 TOM複合体(文献4)、2. アスパラギン結合型糖鎖生合成の中心であるオリゴ糖転移酵素の比較構造生物学(文献2)、3. DNAの複製、修復、組み換えに関連するタンパク質複合体、4. 真核生物の細胞骨格再編成やエンドサイトーシスにかかるタンパク質群。

蛋白質分子がもつ基本原理の解明にも挑戦している。小さな蛋白質の中には溶液状態で2つの状態の動的平衡にあるものがある。NMRを用いて残基毎の平衡定数Kと交換速度kを決定して、 $\log k$ vs. $\log K$ プロットを作ると良い直線関係がある。この直線関係はデータ点が一本のポリペプチド鎖の複数の残基から得られる点で、新しいタイプの自由エネルギー直線関係(Linear Free Energy Relationship; LFER)である(文献1,3,5)。新型 LFERは一本のポリペプチド鎖を構成する複数の残基が構造変化の最中に「協調関係」にあることを示唆する。作業仮説として球状タンパク質分子がミリ秒という短い時間で一定の立体構造にフォールドするための物理化学的基盤であると想定し、NMR実験を進めるとき同時に理論的な研究も進めている。

以上のような取り組みを通じて、私たちは次世代の構造生物学研究を開拓したいと考えている。

■Research Projects

The structural biology is a special field of biology concerned with the molecular structure of biological macromolecules and the molecular basis of their functions. If we were to speak out without a fear of being mistaken, most of biological phenomena could be described as a picture-card show containing gene symbols in colorful graphical objects, and these pictures relies almost entirely on the bands visualized in gel electrophoresis images. In contrast, some people including us desire to understand the biological phenomena, such as rigorous specificity of the recognition of target molecules (ligands) and highly efficient enzymatic reactions, at atomic levels as if the molecules were real objects.

The proteins are amino acid sequences stored as information in genomic DNAs, of which structures and functions have been highly sophisticated through evolution of life. We are determining the three dimensional structures of molecular machines that were created and optimized by Nature. We expect that we will find a novel mechanism beyond our imagination, and Nature always respond to our expectations.

Our structural biology is characterized as follows: we use an ingenious combination of X-ray crystallography, nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy, and single particle analysis and tomography using cryo-electron microscopy. These methods are complemented by expertise in the fields of protein expression and purification, and analyses of protein-ligand interactions with various physicochemical techniques.

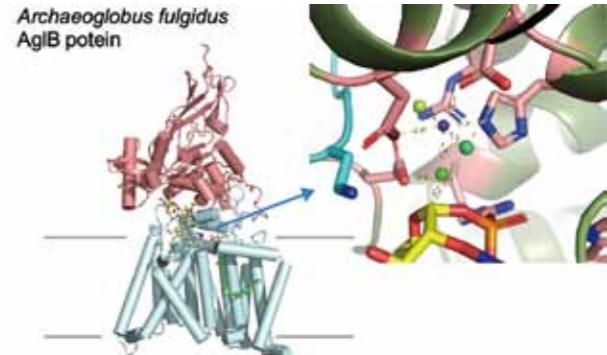
Our target biological systems include (1) Mitochondrial protein import system; (2) Oligosaccharyltransferase that catalyzes glycosylation on asparagine residues in protein; (3) Proteins involved in DNA replication, repair, and recombination; (4) Proteins involved in

cytoskeletal remodeling and clathrin-mediated endocytosis. We are promoting structure determinations of protein-protein complexes and supramolecular protein complexes under the concept of “structure at work”.

■Major Recent Publications:

1. Fujinami D., Hayashi S., Kohda D. Residue-Specific Kinetic Insights into the Transition State in Slow Polypeptide Topological Isomerization by NMR Exchange Spectroscopy. *J. Phys. Chem. Lett.* 12: 10551-7, 2021.
2. Taguchi Y., Yamasaki T., Ishikawa M., et al. The structure of an archaeal oligosaccharyltransferase provides insight into the strict exclusion of proline from the N-glycosylation sequon. *Commun. Biol.* 4: 941, 2021.
3. Hayashi S., Kohda D. The time-zero HSQC method improves the linear free energy relationship of a polypeptide chain through the accurate measurement of residue-specific equilibrium constants. *J. Biomol. NMR.* 76: 87-94, 2022.
4. Han X., Maita N., Shimada A., et al. Effects of targeting signal mutations in a mitochondrial presequence on the spatial distribution of the conformational ensemble in the binding site of Tom20. *Protein Sci.* 31: e4433, 2022.
5. Fujinami D., Hayashi S., Kohda D. Retrospective study for the universal applicability of the residue-based linear free energy relationship in the two-state exchange of protein molecules. *Sci. Rep.* 12: 16843, 2022.

Archaeoglobus fulgidus
AglB protein



構造生物学とは
「生命現象を
原子レベルの精度から
説明したい
という欲求」です



Teaching Staff



准教授
嶋田 陸

Associate Professor:
Atsushi Shimada, Ph.D.



助教
山崎 貴大

Assistant Professor:
Takahiro Yamasaki, Ph.D.