

水島恒裕・月原富武（特任）

Mizushima, T., Tsukihara, T.

I ユビキチン-プロテアソームタンパク質分解経路 反応機構の解明

X-ray structural analysis of the ubiquitin proteasome protein degradation pathway.

ユビキチン-プロテアソームタンパク質分解経路は生体内において不要タンパク質を特異的に認識し分解することにより、細胞周期の制御やタンパク質の品質管理といった、多くの生体機能調節に関わっている。本経路において特異的なタンパク質分解の役割を担う 26S プロテアソームは分子量 250 万、66 のサブユニットからなる超分子複合体を形成し機能している。26S プロテアソームの立体構造の解析によりその反応機構の解明を目指す。

II 高分解能 X 線結晶構造解析によるチトクロム *c* 酸化酵素のプロトンポンプ機構の解明

X-ray structural analysis of cytochrome *c* oxidase to understand
proton pumping mechanism

チトクロム *c* 酸化酵素は、酸素を水に還元することによって得られる自由エネルギーによって、プロトンの能動輸送を行っている。これまでに分子を構成する非水素原子の構造に基づいてプロトン能動輸送の仕組みを提案してきた。しかし、この仕組みの理解を深めるためには、水素原子の存在まで決めることが求められている。これを実現できる可能性の最も高い方法である X 線結晶構造解析の方法を開発し、水素原子位置を決定する構造解析を実現する。

III 物質輸送に関わる生体超分子の構造と輸送の仕組みの解明

Structural studies on intracellular and intercellular transport

生体内での“輸送”には蛋白質内部、細胞内、オルガネラ間や細胞間の膜を介したものがあり、それぞれエネルギー変換や細胞の働きの制御に深く関わっている。輸送を担っている蛋白質複合体の構造を決定して、輸送の仕組みを明らかにする。

発表論文 List of Publications

- 1 Kim S, Saeki Y, Fukunaga K, Suzuki A, Takagi K, Yamane T, Tanaka K, Mizushima T, Kato K, Crystal Structure of Yeast Rpn14, a Chaperone of the 19S Regulatory Particle of the Proteasome. *J. Biol. Chem.*, **285**, 15159-15166. (2010)
- 2 Nishio M, Kamiya Y, Mizushima T, Wakatsuki S, Sasakawa H, Yamamoto K, Uchiyama S, Noda M, McKay AR, Fukui K, Hauri HP, Kato K, Structural basis for the cooperative interplay between the two causative gene products of combined factor V and factor VIII deficiency. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **107**, 4034-4039. (2010)
- 3 Kumanomidou T, Nakagawa T, Mizushima T, Suzuki A, Tokunaga F, Iwai K, Yoshida Y, Tanaka K, Yamane T, Crystallization and preliminary X-ray characterization of the Skp1-Fbg3 complex. *Acta Cryst F* **66**, 95-98. (2010)
- 4 Nakagawa S, Maeda S, Tsukihara T., Structural and functional studies of gap junction channels. *Curr Opin Struct Biol.* **20**, 423-30. (2010)
- 5 Muramoto K, Ohta K, Shinzawa-Itoh K, Kanda K, Taniguchi M, Nabekura H, Yamashita E, Tsukihara T, Yoshikawa S. Bovine cytochrome c oxidase structures enable O₂ reduction with minimization of reactive oxygens and provide a proton-pumping gate. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **107**, 7740-5. (2010)
- 6 Kazuhiro Ohta, Kazumasa Muramoto, Kyoko Shinzawa-Itoh, Eiki Yamashita, Shinya Yoshikawa and Tomitake Tsukihara, X-ray structure of the NO-bound CuB in bovine cytochrome c oxidase. *Acta Cryst. F* **66**, 251-253 (2010).

科学研究費補助金等

- 1 文部科学省科学研究費補助金（平成 21～22 年度）特定領域研究 公募 タンパク質分解
研究課題 20S プロテアソーム複合体構築に関与するシャペロン蛋白質の構造及び作用機構解析
研究代表者 水島恒裕
- 2 文部科学省（平成 19～23 年度）ターゲットタンパク研究プログラム
研究課題 巨大で複雑なタンパク分解装置の動態と作動機構
研究分担 水島恒裕（研究代表者 田中啓二）
- 3 文部科学省科学研究費補助金（平成 21～25 年度）基盤研究 (S) 課題番号: 21227003
研究課題 X 線結晶構造解析による細胞内及び細胞間での物質輸送の研究
研究代表者 月原富武