

細胞内タンパク質・細胞膜の構造と運動性の磁気共鳴を使った計測手法の開発

京都大学工学研究科 白川昌宏

一般に 生体高分子の立体構造解析は精製試料を用いて、X 線結晶解析法や核磁気共鳴 (NMR)、電子顕微鏡によって *in vitro* において行われている。しかし、こういった *in vitro* 実験の条件はたんぱく質の多くが実際に働く細胞内とは異なる。特に真核生物の細胞内空間は内膜系や細胞骨格で微小区域に分断され、かつ非常に高い高分子濃度を持つ動的な空間である。それ故、たんぱく質の構造や機能、フォールディング安定性等は、*in vitro* と細胞内では異なりうる。しかし細胞内空間における物理化学的パラメータの多くは不明であるので、細胞内環境を試験管内で再現するのは著しく困難である。したがってタンパク質が働く様子を細胞内で“その場 (*in situ*)”観察する必要がある。

現時点で、生細胞内たんぱく質の立体構造情報を分子全体にわたって原子レベルで与える唯一の方法は、細胞内のたんぱく質の 2・多次元 NMR 測定である *in-cell* NMR 法であろう、我々はヒト由来培養細胞に安定同位体標識したタンパク質を導入し、高分解能 2 次元 NMR スペクトルを測定する手法を確立した。

このヒト細胞の *in-cell* NMR を用いることで、

1. 細胞内、細胞外での立体構造の相違
2. たんぱく質の細胞内でのプロセッシング
3. 他のたんぱく質との相互作用
4. 細胞に投与した薬剤と細胞内標的たんぱく質との相互作用
5. 細胞内たんぱく質の運動性・構造安定性

などが、解析対象になりうる。

本セミナーでは *in-cell* NMR 法に加えて、磁気共鳴を用いた細胞の振動解析の新規手法開発と、それらによって見えてきた細胞の動的挙動について述べる。