

要 旨

これまでタンパク質フォールディングのための制御因子として認識されていたシャペロンの多くが、機能的な分子集合、特に液-液相分離における分子集合の制御にも関与していることが明らかにされている。シャペロンは、フォールディング途上のタンパク質や相分離タンパク質などの「基質タンパク質」との弱く動的な相互作用によって機能を発揮するが、その分子レベルでの実態は不明である。その主要な要因の一つは、シャペロン-基質複合体のような動的複合体に対する構造解析が困難であり、詳細な立体構造情報が欠如していたことである。本研究では、溶液中でのタンパク質の立体構造、相互作用、ダイナミクスを高分解能で解析することが可能な溶液 NMR 法を中心としたシャペロン-基質タンパク質の複合体構造解析について取り組んだ。セミナーでは、その研究成果を紹介し、特にタンパク質フォールディングにおけるシャペロンの新概念「キネティクス-活性相関」について解説する。さらに、セミナーでは、液-液相分離制御において機能する「相分離シャペロン」に対する研究についても紹介する。ここでは特に、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の関連因子である *C9orf72* 変異から産生されるリピートジペプチドが、相分離シャペロンの機能阻害をするメカニズムについて、NMR を中心とした解析から明らかになった知見を紹介する。

参考文献

1. Nanaura H., Kawamukai H., Fujiwara A., Uehara T., Aiba Y., Nakanishi M., Shiota T., Hibino M., Wiriyasermkul P., Kikuchi S., Nagata R., Matsubayashi M., Shinkai Y., Niwa T., Mannen T., Morikawa N., Iguchi N., Kiriyama T., Morishima K., Inoue R., Sugiyama M., Oda T., Kodera N., Toma-Fukai S., Sato M., Taguchi H., Nagamori S., Shoji O., Ishimori K., Matsumura H., Sugie K., ***Saio T.**, *Yoshizawa T., *Mori E. C9orf72-derived arginine-rich poly-dipeptides impede phase modifiers. *Nat Commun.* 2021 Sep 6;12(1):5301. doi: 10.1038/s41467-021-25560-0.
2. Kawagoe, S., Nakagawa, H., Kumeta, H., *Ishimori, K., ***Saio, T.** Structural insight into proline cis/trans isomerization of unfolded proteins catalyzed by the trigger factor chaperone. *J Biol Chem.* 2018, 293, 15095. DOI: 10.1074/jbc.RA118.003579
3. ***Saio, T.**, Kawagoe, S., Ishimori, K., *Kalodimos, C.G. Oligomerization of a molecular chaperone modulates its activity. *eLife* 2018, 7, e35731. DOI: 10.7554/eLife.35731
4. Huang, C., Rossi, P., **Saio, T.**, *Kalodimos, C.G. Structural basis for the antifolding activity of a molecular chaperone. *Nature* 2016, 537, 202. DOI: 10.1038/nature18965
5. **Saio, T.**, Guan, X., Rossi, P., Economou, A., *Kalodimos, CG. Structural basis for protein anti-aggregation activity of the trigger factor chaperone. *Science* 2014, 344, 1250494. DOI: 10.1126/science.1250494