

参加費：無料
事前登録：要
オンライン講習会

2022年度 東京大学における
BINDSユニット連携講習会

2022
11/4 金
16:00~19:00



講師
濡木 理 大学院理学系研究科
P4-ATPase フリッパーゼのクライオ電顕
解析により解明された脂質輸送サイクル



講師
木瀬 孔明 大学院理学系研究科
電位依存性カリウムチャンネル
複合体の制御機構



講師
志甫谷 渉 大学院理学系研究科
G 蛋白質共役受容体の構造と機能



講師
世話人
寺田 透 大学院農学生命科学研究科
ポスト AlphaFold 時代の
タンパク質の機能解析



世話人
西山 真 大学院農学生命科学研究科

下記 URL または QR コードからお申し込みください 申込締切 11月3日

<https://www.binds-registration.info/regi/99>

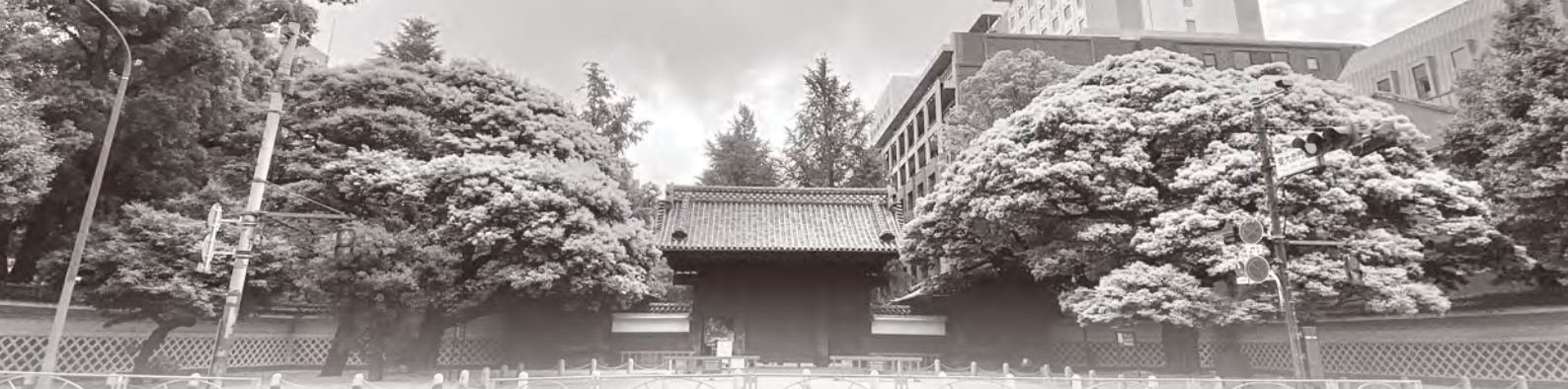
注意事項

- ※講習会の数日前に視聴方法や資料・注意事項をご連絡いたします。
- ※視聴方法の転送不可（参加ご希望の方は個別にお申し込みください）。
- ※一部の講演で実習を行います。PC をご用意ください。（Windows, Mac は問いません）
- ※取得した個人情報、参加者への事務連絡、統計分析等、本事業以外には使用いたしません。



お問い合わせ 創業等先端技術支援基盤プラットフォーム (BINDS) 生命科学・創業研究支援基盤事業 (BINDS) サポート班
 assist@binds.jp TEL: 03-5841-5167 / FAX: 03-5841-8031

binds.jp



講習会概要

日本医療研究開発機構（AMED）が実施する「生命科学・創薬研究支援基盤事業（BINDS）」では、昨年度までに実施された旧事業の成果を引き継ぎ、創薬・ライフサイエンス研究を、引き続き強力に推進します。本講習会では、BINDS 事業で得られた研究成果を、実習を交えてわかりやすく解説します。本事業から研究代表者として新たに加わった、東京大学大学院理学系研究科の濡木教授のグループから、濡木教授、木瀬特任准教授、志甫谷助教が、クライオ電子顕微鏡を用いたタンパク質の立体構造・機能解析に関する最新の研究成果を紹介し、また、本講習会の世話人を務める東京大学大学院農学生命科学研究科の寺田准教授が、高精度タンパク質構造予測プログラム AlphaFold による予測構造を用いた、タンパク質の機能解析の事例を紹介し、本講習会は、オンラインで実施します。一部の演題では、受講者の皆様に、講演に合わせてお手元の PC で実習をしていただく予定です。本講習会が、研究成果をより深く理解する一助となるよう準備しておりますので、多くの皆様のご参加をお待ちしております。

プログラム

16:00 ~ 16:10	善光 龍哉	開会挨拶
16:10 ~ 16:35	濡木 理	P4-ATPase フリッパーゼのクライオ電顕解析により解明された脂質輸送サイクル
真核生物の P4-ATPase は、ホスファチジルセリン (eat-me シグナル) を細胞膜の外側から内側のリーフレットに反転させ、脂質の非対称性を作り出すことで、ファゴソームによる食作用から正常細胞を逃れさせる。我々は、2.6~3.3Å 分解能でヒト由来 ATP8A1-CDC50a ヘテロ複合体の6つの異なる中間状態のクライオ電子顕微鏡構造を決定し、この P4-ATPase の脂質輸送サイクルを明らかにした。リン酸化 (P) ドメインにおける Asp409 の ATP 依存性リン酸化は、アクチュエーター (A) ドメインのリン酸化部位周りの大きな回転運動を引き起こし、これに伴って TM1 および TM2 膜貫通ヘリックスが横方向に開くことで、ホスファチジルセリンがその cavity に結合する。ついでリン脂質のヘッドグループが親水性の cavity に沿って輸送され、アシル鎖は脂質環境に向かって露出しているため、ヘッドグループの輸送に伴うことで脂質が反転する。さらに我々は、2.5~3.1Å 分解能で過剰な ATP を追加することによって惹起される生理学的輸送サイクルを可視化することに成功しました。これにより、リン酸化された Asp409 の密度を初めて可視化することに成功し、E1P 状態に結合する modulatory ATP を初めて同定し、C 末端の調節ドメインが ATP 結合 (N) ドメインを隔離するのと協調して、E2P 脱リン酸化が加速されることが明らかになった。		
16:40 ~ 17:05	木瀬 孔明	電位依存性カリウムチャンネル複合体の制御機構
神経細胞の電気活動に必須の役割を果たすイオンチャンネルの多くは、多様な制御サブユニットと数百 kDa にも及ぶ複合体を形成し、電位依存性、カルシウム依存性、ゲートの開閉のキネティクスなどの調節を受けることによって初めて、その生理的機能を獲得します。神経細胞の樹状突起に局在する電位依存性カリウムチャンネル Kv4 サブファミリー (Kv4.1-Kv4.3) は、活動電位の樹状突起への逆伝搬の抑制や、記憶・学習に関わる樹状突起での繰り返し発火パターンの制御を行います。私たちは、Kv4.2 とその制御サブユニット KChIP1、DPP6S との複合体構造をクライオ電子顕微鏡によって明らかにし、Kv4 チャンネル複合体のゲート開閉の制御機構を世界で初めて解明しました。		
17:10 ~ 17:35	志甫谷 涉	G 蛋白質共役受容体の構造と機能
G 蛋白質共役受容体 (GPCR) は 7 回膜貫通型の膜蛋白質であり、細胞外側のポケットでリガンドを受け取ることで構造変化し、細胞内の G 蛋白質を活性化することでシグナルを伝達する。GPCR は約 800 種類存在し、重要な創薬標的である。近年、GPCR と G 蛋白質を複合体にすることで、クライオ電子顕微鏡法によって簡便に構造決定が可能になりつつある。今回は、我々が研究してきた精神疾患に関わる PAC1 受容体や、交感神経を活性化する $\beta 3$ アドレナリン受容体の研究について紹介する。また、GPCR-G 蛋白質複合体を含む膜蛋白質のサンプル調整において、鍵となるパラメーターや凍結グリッド作製のノウハウについても簡単に紹介する。		
17:40 ~ 18:55	寺田 透	ポスト AlphaFold 時代のタンパク質の機能解析
昨年 7 月の AlphaFold v2.0. の公開により、タンパク質の立体構造を、X 線結晶構造解析に迫る精度で予測することが可能となった。また、Web サービス ColabFold を利用すれば、誰でも簡単に予測構造を得ることができる。今後は、アミノ酸配列のみを見てタンパク質の機能を議論することはなくなり、予測構造に基づいて議論することが一般的になるだろう。このように AlphaFold は、生命科学研究において、ゲノム解読以来のパラダイムシフトをもたらすと期待される。本講習会では、ColabFold を用いたタンパク質立体構造予測の実習を行うとともに、予測構造を用いた、酵素・基質複合体モデリングの例 [Noguchi et al., J. Am. Chem. Soc. 144, 5435-5440 (2022)] を紹介する。また、予測構造をタンパク質の機能解析に応用する際の問題点や、この解決方法、今後の展望についても議論する。		
18:55 ~ 19:00	西山 真	閉会挨拶