ヒト好中球刺激因子 hG-CSF (KW2228) の結晶構造解析

東海大 ○藤井功、平山令明

本タンパク質は、サイトカインの1つであり、好中球の増殖と分化を促進するものである。サイトカインの構造解析も進み、増殖因子でもG-CSF1), M-CSF, GM-CSFなどの構造が明らかになっている。図に組み替え型ヒトG-CSF(KW2228)の立体構造を示す。このmuteinは、ワイルドタイプのN末端 [T1-A, L3-T, G4-Y, P5-R, C17-S, ] 5残基を置換したものであり、in vitroで、数倍の活性増加が認められている。蛋白質工学の成功した例として考えてよいであろう。

結晶中の立体構造には、左に回転しながら4つのヘリックスがバندルした骨格がある。4本のαヘリックスはUP-UP-DOWN-DOWNのトポロジーをなし、2つのロングループと2つのショートループによって、結ばれている。このトポロジーは、サイトカインや成長ホルモンなど、受容体との結合で作用するタンパク質の特有の構造である。

ヘリックスのバンドルする内部は、Leuなどの疎水的側鎖がネットワークを作るように配置し、疎水的空間を形成している。最も長いロングループABは、分子表面から突き出している。その長さを調整するかのように、ヘリックスA側に、310ヘリックスを形成している。

wild typeでは、不明瞭であったロングループ部分も、KW2228では明瞭に決定することができた。