

研究会報告

1999年度後期 基礎物理学研究所研究会
「蛋白質 -配列空間と構造空間におけるダイナミクス-」

2000年3月16~17日

(於：京都大学基礎物理学研究所 研究棟2階K206会議室)

(2000年10月4日受理)

世話人 笹井理生 (名大人間情報)

高田彰二 (神大理)

四方哲也 (阪大工)

蛋白質とは何か？個々の研究者が研究を通じて育てた「蛋白質観」とも言える考え方は、研究者によって異なる側面を持ち、互いに矛盾しあうこともある。この研究会では異なる考え方を深く議論することにより、対話を通して独創的な研究の方向を探ることを目的とした。

研究会は討論を中心として進められ、講演者のほかに、新井宗仁 (東大理)、太田元規 (遺伝研)、片岡幹雄 (奈良先端大)、川端猛 (遺伝研)、菊池誠 (阪大理)、木寺詔紀 (京大理)、桑島邦博 (東大理)、後藤祐児 (阪大蛋白研)、高橋聡 (京大工)、千見寺浄慈 (阪大理)、寺田智樹 (名大人間情報) 各氏に討論への参加を依頼した。講演は以下の順番で行われたが、スケジュールは討論の行方にまかせて柔軟に扱われた。

「はじめに」

笹井理生 (名大人間情報)

「タンパク質の構造空間：ファネルとエネルギーランドスケープ」

高田彰二 (神大理)

「配列空間上の適応度地形と進化能」

伏見謙 (埼玉大工)

郷信広 (京大理)

<mutational robustness を巡って>

「ヘモグロビンは広い範囲のアミノ酸置換を受け入れてきた」 森本英樹 (阪大基礎工)

「mutational robustness の必然性について」

四方哲也 (阪大工)

<蛋白質とそのほかのペプチドは連続か不連続か>

「配列空間の“島モデル”再考」

西川建 (遺伝研)

「蛋白質のやわらかいデザイン」

笹井理生 (名大人間情報)

この10年の間に、スピングラスの統計力学で用いられた概念や方法が蛋白質の研究に浸透し、蛋白質の、そして複雑系の統計力学にとっての新しい視点が得られるようになった。とりわけ、多数のエネルギー極小の統計分布とエネルギー曲面の大域的傾斜、すなわちエネルギーランドスケープが蛋白質のフォールディングを記述するために基本的な概念であることが明らかにされた。まず、高田がエネルギーランドスケープ理論から見た蛋白質の構造形成についてレビューを行った。

エネルギーランドスケープ理論からは、エネルギー曲面上を高分子鎖が拡散的に移動する最短時間、つまり、ミリ秒以下の時間でフォールドする蛋白質の存在が予測され、後に実験で確認された。このように、素早くフォールドする蛋白質の研究という新しい分野が開けたのであるが、中間体構造を経て秒程度の時間スケールで遅くフォールドする蛋白質についての明確な理論的枠組みは得られていない。この分野は日本の研究者がリードしてきた分野であるが、とりわけ、中間体とは何か？ off-pathway と on-pathway の中間体の違いは？ 構造形成過程は階層的に進むのか、非階層的なのか？ という論点について議論が行われた。

エネルギーランドスケープ理論は「蛋白質は、ネイティブ構造（生理的活性を持つ折り畳み構造）に向かってエネルギーが減少する、コヒーレントなエネルギー曲面を持つ」と想定している。そのようなエネルギー面が実現する条件として、蛋白質内や蛋白質と溶媒間の多種の相互作用の間に矛盾がないことが要求される。蛋白質はこうした矛盾のない相互作用を持つ、ということを経験法は「極小フラストレーションの原理」を満たす、あるいは「コンシステンシー原理」を満たす、と表現することがあ

る。コンシステンシー原理は1983年、郷によって提唱され、極小フラストレーションの原理は1987年、Wolynesらによって提唱された。コンシステンシー原理と極小フラストレーションの原理は等価なのか？あるいは、片方の表現で落とされた重要な観点がもう一方の表現に含まれているか？という論点について、郷氏の講演を巡って議論が行われた。

伏見氏はRNAの変異と淘汰による選択の研究をもとに、配列空間の距離、構造、そして選択の評価関数を高さにみたてたときの配列空間のランドスケープについて解説を行い、蛋白質の配列空間と構造空間の相関を考える際の出発点となる概念について説明した。

研究会での議論の焦点のひとつは、蛋白質らしい配列、すなわちコンシステンシー原理を満たすような配列は、何十億年もの生物進化の結果、希な偶然がピックアップされて出現した、精巧なデザインの要求を満たしたもののなのか、それとも、比較的簡単に選択されて必然的に出現したものなのか、という対立する2つの見方についての議論であった。人工的にデザインされたペプチドが水溶液中で安定な構造をとることに失敗するのは、多くの場合、側鎖のパッキングが不十分であるためであろうと推定されている。側鎖がうまくデザインされていることは、蛋白質の際だった特徴である。側鎖のデザインは精巧で困難なものか、冗長で容易なものか、が問題になり、側鎖の運動を理論的に取り扱う明快な枠組みの必要性が認識された。

2日目の論点の一つは、蛋白質にみられる一般的な性質として、「少々の配列の変異では蛋白質の性質は変わらないことが多い」という変異に対するrobustnessを巡っての議論であった。この議論は、97年にPRCニューズレター (<http://www.qchem.kuchem.kyoto-u.ac.jp/prc/> 参照) というメーリングリストで行われた論争の続編というべきもので、森本氏と四方が異なる立場からの講演を行った。以下は、97年の論争の抜粋である。

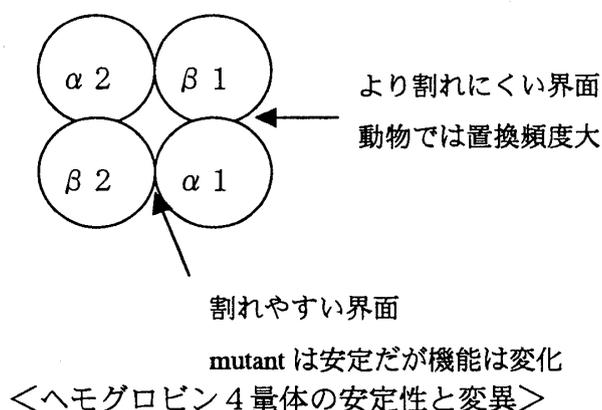
◎ 郷 (PRCニューズレター No.97.27) Principle of mutational robustness の提案；実際の蛋白質は物理化学の常識で考えるよりも遥かに変異にたいして安定にできていると言う驚きを、原理にまで高めて認識しようとするものである。この性質は、生物が環境変化に対応してタンパク質の機能を微調整して適応するために必要であり、そのような性質を持つ配列と立体構造が進化過程で選択されてきたものと理解できよう。

◎ 森本（PRCニュースレター No.97.30）（環境の変化は）タンパク分子に少数の変異で性質が変えられるような構造を要求をすることになる。

◎ 片岡（PRCニュースレター No.97.42）西川先生の島モデルでは、配列空間においても、折り畳みは二状態的、つまり島の境界は絶海の孤島のごとく、断崖絶壁であり、わずかにはずれば、蛋白質ではなくなると主張されます。砂浜あるいは珊瑚礁は存在し得ないのでしょうか？

◎ 四方、笹井（PRCニュースレター No.97.46）フォールド能力を持ち、揺らいでいても構造が壊れない、という蛋白質らしいポリマーのエネルギー曲面は、スケールの小さな精細な特徴を持つのではなく、構造ゆらぎに対して robust な、構造変化にたいしてスケールの大きい特徴を持っている。蛋白質の熱運動もアミノ酸置換もアミノ酸間の相互作用の仕方の変化と考えれば、ある程度で揺らいでもフォールドでき、ネイティブ構造が壊れない蛋白質は、アミノ酸置換をしてもその性質を失わない

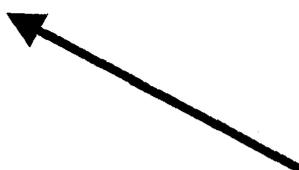
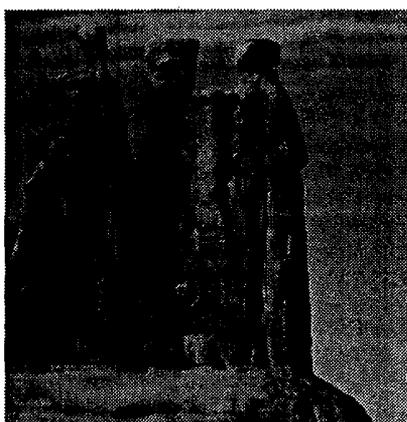
◎ 森本（PRCニュースレター No.97.51）「四方さん笹井さんがいうようにヘモグロビンはなっていない」



◎ 曾田（PRCニュースレター No.97.53）H, S 変化の効果は大部分相殺して、自由エネルギー変化には寄与しない

次の写真は2枚とも人間の形をした石である。上の写真はユタ州の岸壁であり、人の形をしているのは偶然であるが、下の写真は芸術家によって細部までデザインされつくした存在である。蛋白質は物理化学的条件と生物学的条件の、いつでも一致するとは限らない複数の条件をみたすように、進化を通じて精妙にデザインされたものであろうか？それとも、ぎりぎりのデザインが実現されたものではなく、その特徴の多くは進化の過程で偶然獲得されたものであろうか？

この問題に密接に関係した議論として、蛋白質はランダムなペプチドとは断絶した特別な存在であり、なんらかの理由で前生物学的にあらわれた特別なポリマーが生物に使われるようになったのか？それとも、ランダムなペプチドから連続的に蛋白質への進化が可能であったのか？という問題が論じられ、異なる立場から西川氏と笹井が講演を行った。



蛋白質はどっちに似ているか？

