

ソフトマシンとしての蛋白質－アクトミオシン系の問題

名大人間情報 笹井理生

原子レベルの構造は、蛋白質の機能を理解するための欠かせない洞察を与える。こうしたデータの積み重ねと機能の説明における成功は、構造生物学と呼ばれる大きな分野の成立を促した。その目覚ましい成功に伴い、今や次のような発想が一般化しつつあるように思える。すなわち、異なる条件で作られた異なる結晶構造をつないだ紙芝居のようなストーリーを考えることによって機能発現のメカニズムが理解できる、という発想である。そこでは、蛋白質は人工の機械のように一種の部品の集合であり、それらの部品がきちんとした手順で動くことによって特異的で高効率の機能が発現されると考えられることが多い。しかし最近、こうした機械論的考え方に疑問を投げかける実験データが蓄積してきた。例えば NMR による計測は、ミリ秒程度で構造的にゆらぐ残基と機能的に重要な残基が一致する例を示している[1]。また、photoactive yellow protein の機能的に重要な中間体は部分的に unfold した状態であることが示唆されている[2]。さらに、ミリ秒以上の間隔をおいておこる酵素反応に「記憶効果」がある例は、遅い構造変化が反応速度を律していることを想像させる[3,4]。

上記のような実験データが示唆する遅い構造変化は、部分的な unfold など大きな構造変化を伴っていると仮定するのが考えやすい。一般に、native 状態と unfold 状態の自由エネルギー差は 10~20kT ほどであり、リガンドの結合、分離や ATP の加水分解に伴う自由エネルギー変化と同程度である。また、小さな蛋白質の folding に要する時間はミリ秒程度である。従って、ミリ秒スケールで生じる反応など機能発現の過程では、部分的な unfold-refold を含む大きな構造変化のダイナミクスが本質的な役割を果たしている可能性がある。実際、HD 交換のデータはネイティブ状態でミリ秒スケールの部分的な unfold-refold が頻繁に生じていることを示している。

こうした蛋白質の大規模構造変化のダイナミクスを正面から捉える必要は、アクトミオシン系の問題で顕著に表れている。喜多村らは、ミオシン分子 1 個がアクチンフィラメントの上を動く様子を観測し、1 回の ATP 加水分解に際してミオシン分子は数歩のステップを確率的に起こすことを見出した[5]。これは、一般的に受け入れられている描像、すなわち、1 回の ATP 加水分解でミオシン分子の構造変化が 1 回起こり、1 ステップ進む、という描像と鋭く対立する。本発表では、フォールディング研究で使われた概念と方法論を用いて、喜多村らの測定したダイナミクスを説明する。蛋白質は特異性、高効率性を実現するマシンであるが、それは多様な構造変化の経路を確率的にとってゆらぎながら進むダイナミカルな過程で実現される、という視点でアクトミオシンの問題が見直される。「蛋白質は特異性を獲得したマシンであるが、大自由度を持つソフトな物質である」という蛋白質の両面性

についての仮説が議論される。

文献

1. V. A. Feher and J. Cavanagh, *Nature*, **400**, 289 (1999).
2. B.-C. Lee, A. Pandit, P.A. Croonquist, and W. D. Hoff, *PNAS*, **98**, 9062 (2001).
3. L. Edman, and R. Rigler, *PNAS*, **97**, 8266 (2000).
4. H. P. Lu, L. Xun, and X. S. Xie, *Science*, **282**, 1877 (1998).
5. K. Kitamura, M. Tokunaga, A. H. Iwane, and T. Yanagida, *Nature* **397**, 129 (1999).