

蛋白質の柔らかい構造変化と機能：折りたたみから分子モーターまで

高田彰二（神戸大・理、科技団さがけ）

はじめに

蛋白質は20種類あるアミノ酸がある特定の順序にペプチド結合で重合して出来たポリペプチド鎖である。一般にポリペプチド鎖の保持長は短く、従ってそれは柔らかい高分子である。それから予想されるようにアミノ酸をランダムに重合すると、1に近い確率で、溶液中で大きく揺らいで、特定の構造をとらない。このgenericなポリペプチド鎖の物性に対して、ポリペプチド鎖の一種である蛋白質は全く異なる共通の特徴をもつ。一つひとつの蛋白質は、生理活性な条件下で、“特定の立体構造”の周りで“小さく”揺らいでいる。温度を上げると一旦蛋白質の構造はほどけるが、また条件を戻すと通常もとの状態にもどる。粗っぽく言って、ランダム配列のポリペプチド鎖はスピングラスに、蛋白質は強磁性体に、それぞれ似ていると言うことができる。

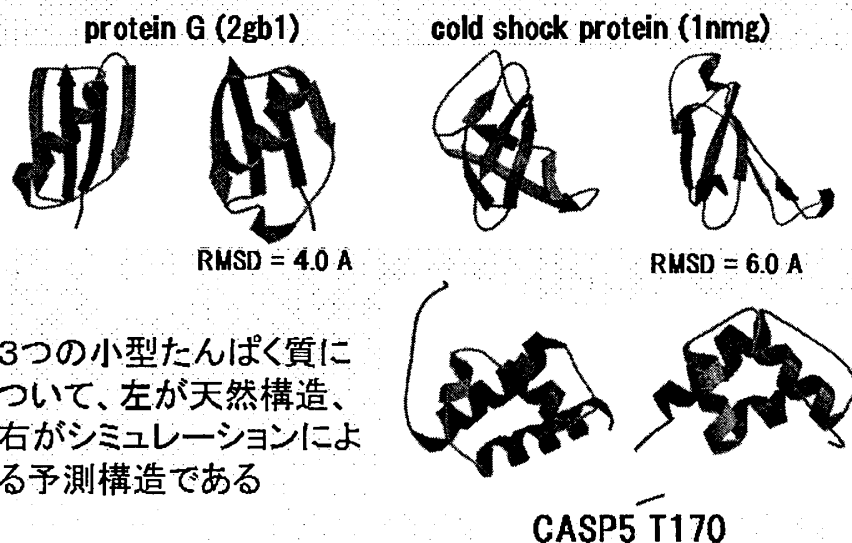
そういう意味で、蛋白質はある種の普遍性をもつが、一方では、蛋白質の立体構造は実に多様である（たとえば蛋白質立体構造ドメインの分類データベース SCOP を眺めると、それがわかる。<http://scop.mrc-lmb.cam.ac.uk/scop/>）。アミノ酸配列が異なるだけで、これだけの多様性を実現できることは、私にはまったくの驚きである。

蛋白質構造の多様性に挑む

まず、進化の所産として特殊なアミノ酸配列を作り上げるだけで、蛋白質はいかにして、多様な構造を持ち得たのかという点を考える。この問題へのたぶんもっとも馬鹿正直なアプローチは、「与えられたアミノ酸配列をもつ蛋白質を分子シ

ミュレーションし、それが正しい立体構造へと自発的に折れたたまっていくかを眺める」ことであろう。それを通じて、アミノ酸配列から立体構造がコンピュータ上で決定できれば、たぶん我々は蛋白質構造の多様性の原因をかなりの程度理解できるのではないかと、思える。

SimFoldによるたんぱく質構造予測の現状



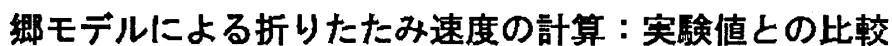
50 年以上も前から蛋白質の理論研究者はこの問題に魅了されてきた。いまだにこの問題は解決せず、激しい競争が続いている（たとえば、2 年に一度行われる構造予測コンテストを見てみると面白い、<http://predictioncenter.llnl.gov/>）。いまの時点で、蛋白質の既知立体構造データベースから帰納的に考える手法と、物理的あるいは原理的に考える手法とをミックスしたようなアプローチが、もっとも成功をおさめている。講演では、我々の取組みを例にとって、そのアプローチと現状の達成度を紹介する。

蛋白質の折りたたみ機構の普遍性

別の立場では、蛋白質は強磁性体的な特徴をもつのだから、イジングモデル的な高分子鎖モデルから出発して、それでどこまで蛋白質の物性の普遍性を表現できるか調べる手がある。このようなアプローチの研究は 70 年代中頃の郷氏らの研究に端を発し、90 年代に統計力学的に徹底的に行われた。ここでは、最初から天然構造を安定にする“強磁性的”相互作用だけを取り込んで天然構造のエネルギーを低くする。このような郷モデルと呼ばれるモデルは、有限系の相転移の特徴を数多く再現し物理的には reasonable なモデルであるが、当初、蛋白質屋さんには強い疑いの目で見られることが多かった。

90 年代には、比較的小さい幾つかの蛋白質について、その折りたたみ機構が実験的に非常に詳細に調べられるようになった。特に Fersht らが開発した蛋白質工学を駆使する方法によって、折りたたみ反応の遷移状態における蛋白質の構造アンサンブルの特徴が、アミノ酸一つひとつの分解能で調べられるようになった。またレーザー分光などによって実験の時間分解能も格段に良くなった。実験的に詳しく調べられた蛋白質について、簡単な郷モデルを使った計算が相次いで行われた。その結果、当初思われていたよりもはるかに、郷モデルによる折れたたみ機構は、実験と似ていることが分かってきた。

このアプローチは現在、蛋白質折れたたみの理論研究のスタンダードな手法となっている。郷モデルは、大域的な構造空間における上における蛋白質らしいエネルギー地形を表現する“理想気体”的なモデルである。



蛋白質は生体分子機械である。蛋白質の本質は機能を発揮したり、その機能を調節したりすることである。蛋白質の機能調節に普遍性を探すとしたら、それはたぶん、環境に応じた構造変化であると思う。機能を発揮できる構造と発揮できない構造（あるいは状態）とがあってその間を遷移することによって機能調節を行っている。たとえば、細胞内へのシグナルがカルシウム濃度上昇によって伝えられると、カルモジュリンという蛋白質はカ

ルシウム結合に応じて柔らかく構造変化して、その機能を発揮する活性状態になる。

あるいは、構造変化自身が機能である蛋白質も多い。たとえば、ATP によって構造変化することを通じて動く分子モーターは、その代表選手である。最近、吉田、木下らのグループが 1 分子観測によって見事な実験を行った、F1-ATPase という世界最小の回転分子モーターを例に、構造変化を通じて実現される動的な機能のメカニズムを紹介する。

このようなモーターにおいて、ATP 加水分解などのヌクレオチド状態の変化に応じて蛋白質の安定構造がシフトする。折れたたみ問題とのアナロジーでは、郷モデルがスイッチしたようなモデルを考えることができる。最近我々はこのようなモデルを考案して、それによって F1-ATPase の回転運動を詳細に調べた。講演でその結果について述べる。

