

シグナル伝達タンパク質の構造解析

Structural study of signaling proteins

京都大学 理学研究科 生物科学専攻 朽尾豪人

研究成果概要

本年度は、AlphaFold2 を用いてアミロイド線維の構造情報を抽出することを試みた。AlphaFold2 は、タンパク質のアミノ酸配列からその立体構造を正確に予測することに成功した深層学習モデルである。一方で、天然変性タンパク質 (Intrinsically disordered proteins, IDPs) が形成するアミロイド線維の立体構造を予測することは依然として困難であるという課題も抱えている。ここでアミロイド線維とは、ペプチド鎖が β シート構造を形成し、それが積み重なることで生じるクロス β 構造を持つ線維状タンパク質凝集体である。アミロイド線維は当初、神経変性疾患の病理学的特徴として発見されたが、近年ではペプチドホルモンの分泌やストレス応答における mRNA 貯蔵など、生理的機能にも関与することが明らかになっている。アミロイド線維を形成するタンパク質の中には、同じアミノ酸配列であるにも関わらず、複数の異なる立体構造を形成する「構造多型」という特徴を持つものがある。これらの立体構造は一見すると全く違う折り畳み構造であるが、クロス β 構造を形成する β シート形成領域や、各残基の溶媒露出表面積といった立体構造情報はある程度保存されていることもわかってきた。そこで、AlphaFold2 を用いてアミロイド線維の構造情報を抽出することを試みた。

まず、 α -synuclein, A β 42, tau といったアミロイド線維を形成するタンパク質のアミノ酸配列を 5-20 残基のセグメントに分割し、各々を複数回繰り返したタンデム配列を複数作成し、それらの立体構造を AlphaFold2 に予測させた。得られた予測構造について、各残基の溶媒露出表面積や β シート形成傾向を計算し、既の実験的に得られている多型構造と比較した。その結果、 α -synuclein では予測構造と実験構造の相関係数が、溶媒露出表面積では 0.641、 β シート形成傾向では 0.678 であった。一方で、A β 42 や tau では、 β シート形成傾向に関してはある程度の一致を示したが、溶媒露出表面積に関しては相関係数が低い値にとどまった。現状の解析では実験構造の末端配列を適切に処理できておらず、加えて、予測手法自体にも改善すべき問題がある。これらへの対処を進め、より高精度なアミロイドの構造予測を目指す。