

カメレオン配列の自由エネルギー地形

タンパク質が如何にして機能をもつ天然構造へと折りたたまれるのかを理解することは、ポストゲノム時代の重要な課題の一つであろう。近年、タンパク質工学を用いての実験的なフォールディング¹⁾研究が盛んに行われるようになった結果、この問題に対する知見が飛躍的に蓄積された。しかしながら、フォールディング機構の根本的な解明にはさらに多くの努力が必要とされる。我々は、できる限り厳密な計算を用いて、タンパク質の自由エネルギー地形(タンパク質が取りうる立体構造とエネルギーとの関係を表したものを)を求めることが、フォールディング機構の解明、さらに根本的な意味でのタンパク質立体構造予測に繋がると考えている。

今回、我々は効率的な構造サンプリング法であるマルチカノニカル分子動力学法を用いることで、いわゆる“カメレオン配列”の室温水中における自由エネルギー地形を詳細に計算することに成功した。

カメレオン配列とは、ホメオドメインタンパク質であるMAT α 2に存在する配列であり、X線結晶解析により周囲の環境に依存して α -helixと β -hairpinのどちらの二次構造もとるユニークな特性をもつことがすでに明らかにされている。

この領域はDNA-タンパク複合体の中で、DNAとの相互作用を仲介するリンカーとして機能し、二次構造変化によってDNA結合を調節する重要な役割を演じている可能性が示唆されている。

シミュレーションの結果、この配列単独でも二者択一的に両方の構造を取りえることがわかった(存在確率 α -helix: 52%, β -hairpin: 31%)。また、この配列が α -helix構造をとるとき、その根元に疎水性残基側鎖によるコアが形成されて、これがこの α -helix構造を安定化させていることもわかった。これは、タンパク質の局所構造形成において、水分子が重要な役割を果たしていることを示している。また、図1のように自由エネルギー地形を得ることで、 α -helixと β -hairpin間の構造転移過程を原子レベルで調べることが可能になった。例えば図2のように、ターン領域にコンパクトな構造を伴って α から β に構造変化する経路が、それ以外の経路に比べて存在確率が有意に高いことを示した。

今後、自由エネルギー地形計算をさらに大きな系に応用させることにより、アルツハイマーやBSEに代表されるアミロイド性タンパク質の構造変化メカニズム解明に対しても何らかの知見を与えられることができると考えている。

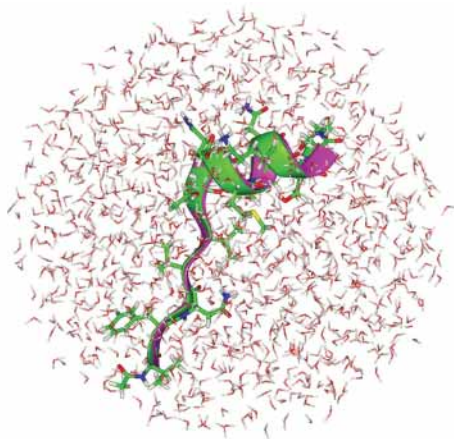


図1 計算で得られたhelix構造(緑)と結晶構造中のhelix構造(赤)

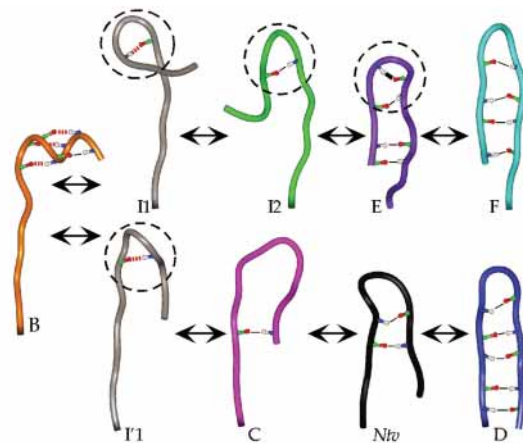


図2 α -helixと β -hairpin間の構造転移過程上の経路は、ターン領域にコンパクトな構造(破線)をつかって水素結合パターンを換えることにより構造変化している。



いけだかずよし
池田和由
kazu-ikeda@aist.go.jp
生命情報科学研究センター

関連情報

- K. Ikeda, J. Higo: Protein Science, 12, 2542-2548 (2003).
- K. Ikeda, J. Higo: 生物物理, Vol. 43, No. 2, 64-69 (2003).
- 1) タンパク質の立体構造を「フォールド」と呼ぶのに対して、「フォールディング」とは立体構造が形成される過程を意味する。