

短鎖ながら安定な立体構造を形成する新規ペプチド、シニョリンの合成

最小のタンパク質を創る

アミノ酸総数がわずか10個と短鎖であるにもかかわらず、水溶液中で安定な立体構造を形成し、昇降温に伴い可逆的かつ協同的に変性/再生する新規のペプチドの設計・合成に成功した¹⁾。以下、本研究の背景、内容、意義について簡単に紹介する。

なぜこの研究を始めたのかー産業用タンパク質の設計技術の基盤として、我々はタンパク質のフォールディング機構の研究に取り組んできた²⁾。その過程でフォールディングの初期段階とタンパク質の化学進化の初期段階に共通の分子論的機構が成立しようとの発想に至り、その発展からタンパク質の自律要素仮説を提案した³⁾。そして、この仮説の実証には、通常困難と考えられているサイズのタンパク質を創ることが有効と考えた。

どうやって設計したのかーある種のタンパク質のフォールディング過程では、「核」と呼ばれる特定の部位が全体に先立って構造を形成することがわかっていた。もしフォールディングと化学進化の初期段階どうしに何らかの関係が存在するのであれば、「核」部位の構造的保存性は、他の部分に比べて高いことが予想される。そこで、既知の「核」部位と類似の構造をもつ断片を、タンパク質構造データベースの中から抽出し、その断片の配列特性を統計的に解析するプログラムを開発した。この独自の方法を利用して、新規な配列をもつ非環状ペプチド(シニョリンと命名)を設計・合成した。核磁気共鳴法により決定した原子座標から、シニョリンが設計通りのフォールド(主鎖骨格)を形

成していることが明らかになった。

どのような意味があるのかーさて、シニョリンはタンパク質であろうか。実は「タンパク質」には明確な物質科学的定義が存在しない⁴⁾。これは驚くことではなく、生物学は難定義性に満ちている。そもそも「生命」そのものを定義できていない⁴⁾。「～とは何か」という一見自明の問いを掘り下げることが、対象の本質に迫る本手なのだと思う。

話を戻そう。サイズを基準とした「常識」においては、シニョリンはペプチドだと言われるだろう。しかし、固有の立体構造と協同的な構造転移は、タンパク質が機能するための不可欠な要件であるから、この2点で判断すれば、シニョリンは最小のタンパク質と言えるのではないか。これまで、タンパク質が安定な構造を形成するには、30~50個のアミノ酸が最低必要であるとの見方が支配的であった。実はこの差は生命の起源に関連して重要な意味がある。鎖長10の最適な配列が偶然見つかる確率は、鎖長30のそれと比べて10の28乗倍も大きい。これは地球と1円玉の質量比に相当する値である。つまり、シニョリンの存在は、原始タンパク質の誕生のシナリオにも影響を与えるものなのである。

以上のように、本研究成果は、タンパク質の構造単位に関する従来の認識の修正を促すもので、上記に加え、タンパク質の安定化原理、フォールディング機構、分子設計法などの研究の進展に貢献することが期待される。

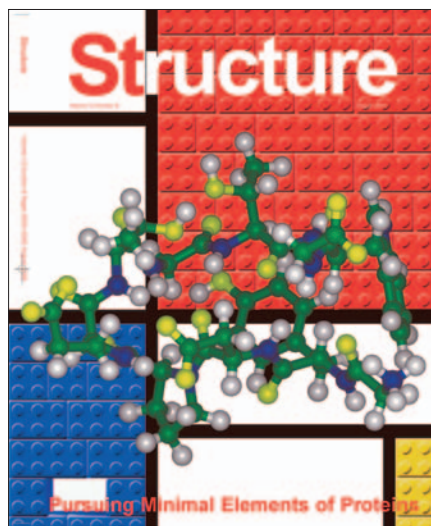


図 科学専門誌ストラクチャーの2004年8月号の表紙に掲載されたシニョリンの立体構造
背景の壁はオランダの抽象画家、モンドリアンの作品を意識して描かれたもの。モンドリアンは20世紀を代表する還元主義者で、世界と自己とを結び不可欠の要素さえ取り出せば、自然の模倣から離れ、その要素の再構成により本質的な世界を自在に表現できると考えていた。(ELSEVIER SCIENCE, LTD. より許可を得て転載)

関連情報

- 共同研究者:山崎和彦(年齢軸生命工学研究センター)、澤田義人(生物機能工学研究部門)、森井尚之(同左)。
- 1) S. Honda, K. Yamasaki, Y. Sawada, H. Morii: Structure, 12 (8), 1507-1518 (2004)。
- 2) プレス発表, 平成16年8月10日: http://www.aist.go.jp/aist_j/press_release/pr2004/pr20040810/pr20040810.html
- 3) 本田真也: 生物物理 42 (4), 174-178 (2002)。
- 4) J. Maddox: "What Remains To Be Discovered", Free Press (1998). (矢野創ら訳「未解決のサイエンス」, ニュートンプレス(2000))。



ほんだしんや
本田真也
s.honda@aist.go.jp
生物機能工学研究部門