3P121

蛋白質内のキャビティ：その検出方法と異種生物間での保存

○中井 佐智子、松村 直樹、赤坂 一之（近大・生物理工・生物工）

目的：蛋白質の構造に関して、フォールディング問題、機能と構造の関係、そして構造の揺らぎ、など様々な問題があり、まだまだその根本的なところは分かっていない。一方で、これら全てに水がかかわっているという事実がある。そして大抵の球状蛋白質の内部は高密度にも関わらず、空隙 (cavity) を有する。構造の揺らぎ、水とのかかわりにおいて、空隙の役割は極めて重要であると考えられる。蛋白質内部の cavity は結晶構造の座標に基づいて計算される。しかし、既存のプログラムでは検出精度が不明瞭なため結果について厳密な事が言えなくなる。そこで cavity の位置と大きさの計算について再検討するため、我々独自の検出プログラムを作成した。キャビティの機能的意義を追求する一環として、今回我々は水分子が出入り可能な大きさの cavity に着目し、同種蛋白質の異種生物種間における cavity の保存について検討した。方法：既存のプログラム、GRASP、MSPを用いて、リゾチーム、シトクロムCを対象に、cavityの位置、大きさの相同性を比較した。さらに、我々のプログラムを用いて同様の作業を行った。結果と考察：相同性の検討の結果、どの種においても、それぞれの蛋白質で同じ位置に検出される cavity があることが分かった。これは進化による変化の中で、同一機能をもつ蛋白質において cavity の位置が保存されてきたという事であり、これらの蛋白質の機能にとって cavity が決定的な役割を担っていることを示唆する。

参考文献：(1)K. Akasaka(2003)Biochemistry, 42, 37.(2)Y. Kamatari, H. Yamada, K. Akasaka, J. A. Jones, C. M. Dobson (2001) Eur. J. Biochem. 268, 1782.

S.Nakai,N.Matsumura,K.Akasaka : Cavities in protein structure: Preservation of cavity locations in a protein from different biological species

3P123

タンパク質モジュールとイントロンとの関係再考

○野坂 通子、熊本 太郎、NGAHU Antony（佐世保高専・物質工学科）

タンパク質モジュールとイントロンは進化の初期において一対一で対応していたと考えられる。しかし、トランスポゾン等の存在から幾つかのイントロンが挿入された可能性がある。過去に両者の対応関係を否定した論文では、ヘモグロビンが材料に選ばれた。これに対して反論すべき点は、複数の種から持ち込まれたイントロンの位置を重ねて一つの遺伝子として議論をしている事にある。イントロンの位置を重ねる場合、特に短いエクソンには注意を払わなければならない。それら二つのイントロンが完全に独立であるか、種間でずれた結果なのかを区別する方法が無いからである。配列の中でアミノ酸が種間でずれたと考えられる例は多い。従って、モジュールとイントロンの対応関係を議論する場合は、個々の実在するイントロンを対象にするべきであり、この方針でモジュールとイントロンの対応関係を改めて調べた。ギルバートらは、イントロンとコドンの関係から、独自の方法で現存するイントロンの少なくとも40%が古くから存在していたと見積もっている。著者らは、それよりもかなり多くのイントロンが進化の初期から存続しているのではないかと考えている。著者らは、ギルバートらと共同で行ったモジュールの同定方法を基本として、極端に大きいものと小さいものをなくす様に改良してモジュールを同定した。その結果、極端に大きい/小さいモジュールが殆どなくなり少しだがモジュール総数が増加した。また、イントロンとの対応も改善された。これらについて発表する。更に、著者らが設定したモジュールの構造パラメタを解析したところ、大別される二つのモジュールタイプの中に、特異的であると考えて良さそうな、もう一つのモジュールタイプを認識した。このモジュールの特性の一つは捉えたが、現在さらに解析中であり、その結果も発表する予定である。

M.Nosaka, T.Kumamoto, A.Ngahu : Reconsideration of the relationship between modules and Introns.

3P122

タンパク質におけるイオウ原子の新機能。S...O相互作用の進化的保存性の解析

○岩岡 道夫、五十棲 規嘉（東海大・理・化）

タンパク質中に含まれるイオウ原子の役割には、ジスルフィド(SS)結合形成により立体構造を熱力学的に安定化する効果、チオレドキシンやプロテインジスルフィドイソメラーゼ(PDI)のように酸化還元に関与する酵素の活性中心そのものとしての役割、などが知られている。これ以外の役割、特に構造生物学的な役割については、イオウ原子は単なる疎水性の官能基であるとして、これまでほとんど議論されることは無かった。しかし最近、我々はタンパク質中のイオウ原子が関与する新しいタイプの相互作用の存在を見出した[1-3]。即ち、タンパク質中のイオウ原子の多くが酸素、窒素、イオウなどの近接ヘテロ原子と特異的な非共有結合性相互作用(S...X相互作用)を形成しており、これがタンパク質立体構造の支配要因の一つとなっていることを明らかにした。

本研究では、4つのタンパク質(RNase A, Insulin, Lysozyme, Phospholipase A2)を例にとって、S...O相互作用の存在とその進化系統樹上での分布について解析した。その結果、RNase A以外の3つのタンパク質では特定のS...O相互作用が進化系統樹上で保存されていることが明らかになった。このことは、S...O相互作用がタンパク質の機能にも関与していることを示唆している。

[1] M. Iwaoka, et al., Chem. Lett., 132 (2001).

[2] M. Iwaoka, et al., Bull. Chem. Soc. Jpn., 75, 1611 (2002).

[3] M. Iwaoka, et al., J. Am. Chem. Soc., 124, 10613 (2002).

M. Iwaoka and N. Isozumi : Novel functions of a sulfur atom in proteins. Phylogenetic analysis on the conservation of S...O interactions.

3P124

エネルギー障壁の自律的調節による左右対称性の崩壊と方向性運動の実現

○中川 尚子¹、小松 輝久²（¹茨城大理、²学習院大理）

分子モーターではレール、モーターとも揺らぎが大きく柔らかい。そこで我々は、この揺らぎが機能に本質的であると考え、レールとモーターのダイナミカルな相関から方向性運動を説明する試みを、モデルを用いて行なっている。これまで、励起エネルギーを徐々に使った複数ステップの方向性運動の実現、その安定性をもたらし活性部分への長時間のエネルギー局在などを報告してきた。今回は、方向性出現のメカニズムを同定することに成功したので、それを報告する。

モーターがレール上のあるサイトから隣のサイトに移動する場合、その反応レートはサイト間のポテンシャル障壁の高さ(活性化エネルギー)によって決定される。平衡状態の構造を見る限り、周期的構造を持つレールの左右の障壁の高さは同じであるため、これは方向性運動が生じる原因とできない。このため、これまで障壁の高さの左右非対称性は方向性運動の機構から外されて考えられてきた。(例えば熱ラチェットモデルでは他の機構で方向性が得られる。)しかし、我々は、平衡状態では左右対称な障壁が非平衡状態で自発的に左右非対称に変化し得ること発見し、これまでの常識を打ち破った方向性運動実現の機構が存在することを示した。

非平衡下での左右の障壁の高さは、モーターの前進方向は平衡状態と同じ程度に保たれるが、後進方向は平衡状態の時の障壁よりも高い障壁しか実現できない。この障壁の非対称性によって、モーターの平均流や拡散はすべて説明できる。同様の非対称性出現は分子モーターの一分子実験でも示唆されており(Nishiyama et al, Taniguchi et al)、平衡状態からATP存在下での方向性運動時への定性的変化は、我々の結果と相似の変化になっている。この変化は、コンフォメーション転移によると考えるよりも、非平衡揺らぎの中でのエネルギー障壁の自発的な対称性の崩壊によると考えるべきであろう。

N.Nakagawa and T.S.Komatsu : Directional motion induced by dynamically regulated energy barriers