タンパク質のダイナミックスとインフォマティクス

笹井 理生・寺田 智樹

タンパク質は20種類のアミノ酸が特定の配列にしたがって重合した高分子であり、ランダムな構造から美しい秩序をもった天然構造に自発的にフォールドする。そしてこの天然構造は細胞中で安定に保たれ、結合部位に必要な相手を結合することにより生理機能を発現する。タンパク質のアミノ酸配列はこれらの「タンパク質らしさ」を情報としてコードしている。

「タンパク質らしさ」の意味を明らかにするうえで、スピングラスとのアナロジーやヘテロポリマーの格子模型は大きな役割を果たした¹⁾。ランダムな配列のヘテロポリマーは同程度の深さの無数のエネルギー極小構造をもつため、それらの間をさまよい天然構造にたどりつかないか、またはエネルギー極小構造のうちのどれかにつかまって脱出できなくなる。タンパク質がこのようなならず安定な天然構造にフォールドするためには、天然構造以外の構造に対しても、鎖の構造が天然構造と部分的に似ていればその分だけエネルギーが低くなるように、相互作用が天然構造と矛盾なく設計されている必要がある。これは80年頃に郷がコンシステンシー原理と呼んだものであるが²⁾、90年代に再発見された¹⁾。現在では、コンシステンシー原理を満たす鎖のモデルがフォールディングの速度や遷移状態の構造など多くの実験結果を定量的に説明することから、コンシステンシー原理は基本的に正しいと考えられている^{3), 4)}。

またコンシステンシー原理がタンパク質に普遍的であることから、既知のタンパク質構造の一部分を取り出しても「タンパク質らしさ」が保持されていると期待される。このことは、未知のタンパク質の構造を予測するうえでも既知のタンパク質の配列-構造の対応関係が有用であることを示唆している。実際、こうした対応を利用した構造予測の成功例が増加しているが⁴⁾、その背景にはコンシステンシー原理があると考えられる。

コンシステンシー原理を満たす配列はどのようにして進化により選択されてきたのだろうか？ 自然な考え方のひ

とつは、タンパク質が生体内で機能を果たす必要から活性部位がなるべく決まった配置をとるように進化的選択が行われたというシナリオであろう。筆者らはランダムなアミノ酸配列からスタートしてこのような選択を行う進化シミュレーションにより、「タンパク質らしさ」のうち機能を要請するだけで、特定の安定な構造へ再現性をもってフォールドする能力が自然に獲得されていくことを示した⁵⁾。興味深いことに、進化シミュレーションを多数回繰返して得られる天然構造は、選択過程の任意性により活性部位以外の部分は多様な構造となりうる。また選択された配列は、活性部位の構造を損なうことなしに多くの1残基置換を受け入れる⁶⁾。このように、モデルは自然界における配列と構造と機能の間の1対1ではない冗長な関係を再現する。

この冗長性はバイオインフォマティクスにとって大きな問題となっているが、冗長性の中に潜む「タンパク質らしさ」の意味を明らかにすることにより新しい指導原理が得られる可能性がある。とくに重要だと思われるのは、鎖のダイナミックスからの視点である。アミノ酸配列は天然構造以外のすべての構造のエネルギーを指定しており、それらの間のダイナミックスをも情報としてコードしている。筆者らはこのような視点に基づき、筋収縮をダイナミックスの設計による機能発現として記述する研究に取り組んでいる⁷⁾。

文 献

- 1) J. N. Onuchic, Z. Luthey-Schulten, P. G. Wolynes: *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **48**, 545 (1997)
- 2) N. Gō: *Annu. Rev. Biophys. Bioeng.*, **12**, 183 (1983)
- 3) S. Takada: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **96**, 11698 (1999)
- 4) D. Baker: *Nature*, **405**, 39 (2000)
- 5) T. Yomo, S. Saito, M. Sasai: *Nature Struct. Biol.*, **6**, 743 (1999)
- 6) T. N. Sasaki, M. Sasai: in press, *J. Biol. Phys.* (2002)
- 7) T. P. Terada, M. Sasai, T. Yomo: 投稿中