

天然変性タンパク質—タンパク質の構造・機能研究の新しいターゲット

佐藤 衛（横浜市立大学生命ナノシステム科学研究科）

天然変性タンパク質 (IDP: Intrinsically Disordered Protein) は、単独ではポリペプチド鎖が大きく揺らいだ変性状態として存在するが、ターゲット分子と相互作用するとターゲット分子に依存した特定の立体構造が誘起される「結合と連結した折れ畳まり」。このような分子認識機構は従来の「鍵と鍵穴モデル」や「誘導適合モデル」とは大きく異なり、タンパク質の構造・機能研究の新しいターゲットとして注目されている。しかしながら、このようなIDP及び長大なID領域もつマルチドメインタンパク質の構造解析はX線結晶構造解析や電子顕微鏡などの既存の手法だけではきわめて困難である。そこで、私たちはX線小角散乱 (SAXS) 法と分子動力的シミュレーション (MD) 法を組み合わせることにより、マルチドメインタンパク質の揺らぎを原子レベルで解析できる手法 (MD-SAXS法) を開発し¹⁾、タンパク質の構造と機能と揺らぎとの関連を研究してきた。しかし、この方法をそのままIDP及び長大なID領域含むマルチドメインタンパク質に適用しようとする、変性状態の構造数が莫大で、通常のMDでは構造のサンプリングがきわめて困難となる。そこで、私たちは物理的に妥当な構造モデルを効率的に構築する方法を開発し、それをMD-SAXS法に組込むことでこの問題の解決を目指している。この方法では、まず、図1に示すような方法で、長大なID領域をもつマルチドメインタンパク質の構造集団モデルを作成する。次に、それぞれの構造集団モデルに対してMD-SAXS強度を理論的に計算し、実測のSAXS強度に合致するように構造集団モデルの頻度を精密化する (図2)。こうして精密化された構造集団がドメイン間に長大なID領域をもつマルチドメインタンパク質の動的構造を表していると考えられ、今後、実際にドメイン間に長大なID領域をもつマルチドメインタンパク質を用いて、本手法の有効性を評価していきたいと考えている。

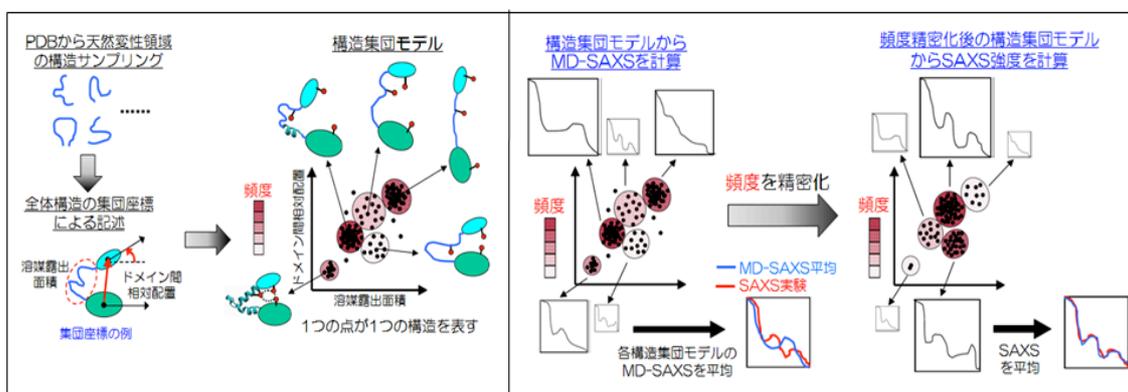


図 1

図 2

¹⁾Oroguchi *et al.*, *Biophys. J.* **96**, 2808-2822 (2009)