

モデル蛋白質を用いた β シート形成機構の研究

真壁 幸樹¹、小出 昌平²、桑島 邦博¹

(1 自然科学研究機構・岡崎統合バイオサイエンスセンター、2 シカゴ大学)

β -シートは隣り合った β -ストランド同士が組み合わさることによって形成する。この組み合わせにおける相対配置がどのように決定するかは、モデルシステムの欠如により、調べることは困難であった。OspA 蛋白質の単層 β -シート (SLB) は疎水コアを持たず β -シートの純粋な特性を調べるのに適している。そこで、我々はこの OspA を用いて β -シート形成の物理化学的基盤を調査した。方法は、SLB の構造に重要なターンに摂動を加え、構造がどのように変化するかを観察することで行った。この摂動を導入した変異体の結晶構造から、驚くほど大きなシート構造の再編成が見られた。このコンフォメーション再配置は主鎖水素結合の数を最大にしているということが、明らかになった。この結果は隣り合った β -ストランド同士は配列特異性の低い主鎖の水素結合によって“sticky”に形成することを示唆している。さらに、このストランド間の配置決定における曖昧さを用いて OspA のドメイン間配置をデザインした。SLB は β -mender 構造を持つため一本のストランドとターンを欠失すると β -シートの面が反転する。X 線結晶構造解析からデザイン通りに構造が形成していることを確認した。また、最近我々が進めている SLB 形成の速度論的測定についての研究から、経路上中間体の形成を経るまきもどり過程であることが分かった。このことは SLB 領域が N 末端ドメインの巻き戻りと C 末端ドメインの巻き戻りを橋渡ししていることを示唆している。主鎖水素結合に依存した β -シートの形成は特異的な側鎖同士の組み合わせを必要としないことから、アミロイドのようなミスフォールディング凝集体で β -シート構造が広く見いだされる理由であるかもしれない。