

タンパク質のフォールディング初期における二次構造形成と分子の収縮との関連

中川香奈子¹、南保光明¹、山田好輝^{1,2}、松村義隆³、藤原和夫¹、池口雅道¹
(1 創価大学・工・生命情報工、2 SPring8/JASRI、3 関西医大・物理)

タンパク質の折れたたみ反応は、ポリペプチド鎖が鎖状から球状へと収縮すると同時に、固有の二次構造、三次構造を形成しながら進む。いくつかのタンパク質では、モルテングロビュール状態と呼ばれている様なコンパクトな形状をした中間体が観測されており、分子の収縮が折れたたみの初期で起きていることが知られている。

ウマ β ラクトグロブリンでは、酸性 pH 条件下において、分子の形状が鎖状構造である C 状態と、球状構造である A 状態という 2 種類の平衡中間体が捉えられている。A 状態は折れたたみ初期の中間体と同等であることが知られている。ジスルフィド結合欠損変異体(C66A/C160A)では、Cl⁻イオン濃度を高くすることにより、C 状態から A 状態へと構造が変化する⁽¹⁾。また、C 状態で形成されている二次構造のほとんどは非天然構造であり、その非天然ヘリックスの一部が、A 状態では天然様の β ストランドに変化する⁽²⁾。

C 状態と A 状態の間で起きている分子形状の変化と二次構造の変化との関係性を明らかにするため、プロリン置換によって部位特異的に二次構造を壊し、その変化を CD スペクトル、X 線小角散乱、超遠心分析を用いて観測した。BL15A において X 線小角散乱の測定を行い、そこから得られた散乱プロファイルを使った Guinier plot と Kratky plot から、それぞれの変異体の A 状態、C 状態におけるおおよその慣性半径と分子形状を決定した。A 状態の条件では、全てのプロリン置換変異体で慣性半径に大きな変化は見られず、分子形状も球状を保っていることが示された。また、沈降速度法から求められたストークス半径も、A 状態の条件下で、それぞれの変異体に大きな変化は見られなかった。従って、どの領域に形成されている二次構造を壊しても、高 Cl⁻イオン濃度では分子の形状は A 状態と同様に球状をしていることが明らかとなった。

以上の結果から、本研究の結論として、タンパク質の折れたたみ初期のコンパクトさは、形成されている二次構造の間で働く特異的な相互作用の結果ではなく、一般に高分子鎖で見られるのと同様のコイル・グロビュール転移の結果である可能性が示唆された。

(1) Yamada et al. (2006) Proteins 63, 595-602

(2) Nakagawa et al. (2006) Biochemistry 45, 15468-15473