

構造ゲノム情報から蛋白質のやわらかさと機能の関係を探る

●北尾 彰朗

東京大学分子細胞生物学研究所（2000年度当時は京都大学大学院理学研究科化学専攻）

〈研究の目的と進め方〉

蛋白質の立体構造のパターンは数千程度と予想されている。これから類推すると蛋白質機能のパターンも同程度のオーダーであると考えるのが妥当であろう。蛋白質の機能のメカニズムを理解するためには、蛋白質の立体構造を静的にとらえるのでは不十分であり、動的立体構造すなわちゆらぎが重要である。

蛋白質の機能メカニズムのパターンを系統的に調べるために、ゆらぎのパターンを調べることが必要となってくる。将来的にはすべてのゆらぎのパターンを調べることが重要であるが、本研究ではまず免疫系の蛋白質の多くに含まれているイムノグロブリンドメインに注目することにした。

〈研究開始時の研究計画〉

具体的な方法は、X線結晶解析で決められた立体構造を系統的に調べる方法と、NMRデータを用いた動的立体構造精密化法を用いた方法を用いる。前者では、結晶構造でみられる同一蛋白質あるいは類似蛋白質の構造のバリエーションから機能に関わる蛋白質の構造変化のパターンを抽出する。後者では、溶液中における構造ゆらぎのパターンを調べ、それが機能とどのように関係しているかを調べる。具体的な構造変化のパターンについては、(1) 複数のドメインの結合パターン、(2) 複数の結晶構造や分子シミュレーションから得られるゆらぎや構造変化から定義されるリジッドな構造単位のゆらぎ、(3) 活性部位などの局所的なゆらぎなどに大別してとらえることとした。

〈研究期間の成果〉

ひとつの蛋白質のゆらぎのパターンにおいても、局所的なものからドメインのゆらぎまで様々なレベルのものがあるが、ここでは(1) いわゆるドメインのゆらぎ、(2) 実際に観測されるゆらぎや構造変化(複数の結晶構造や分子シミュレーションから得られるもの)から定義されるリジッドな構造単位(いわゆるダイナミックドメイン)のゆらぎ、(3) 活性部位などの局所的なゆらぎなどに大別してとらえることにする。

これまで得られた結果は次のようなものである。NMRデータを用いた動的立体構造精密化法を用いた方法からは、(2)と(3)を調べた。CD2分子のように1つのイムノグロブリンドメインで他の分子と結合する場合には、実際に分子と結合する部位のある程度局所的だが協奏的に10~3残基がゆらぎパターンが見られる。これらの部位はいわゆるCDR(Complementary Determining Region)と呼ばれる部位で、(2)や(3)にあたるこれらの部位がゆらぎのパターンをもっていることが明らかになった。TCR(T Cell Receptor)のように2つのイムノグロブリンドメインが結合に関わる場合には、(1)にあたるドメイン間のゆらぎのパターンが見受けられた。

X線結晶構造については(1)を重点的に調べた。2つのIgドメインからなる蛋白質のうち、(Iセットドメイ

ン+C2セットドメイン)および(Vセットドメイン+C2セットドメイン)の場合について2つのドメインの結合形式を調べた。これらには機能と相関するような明確な結合のパターンはなかった。

〈国内外での成果の位置づけ〉

ここ1、2年でようやく海外から類似の手法が注目され、報告されるようになってきて。このように我々の方法当該分野での先行的な研究であったといえる。

〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

(1)のゆらぎに関してはこれまで調べた(I+C2)セットドメインおよび(V+C2)セットドメインのように2つのドメインの接触がゆるい場合には明確なパターンがない。ドメインの接触の多いTCRのような分子で解析を進める必要がある。

〈今後の課題〉

(1)(2)(3)のレベルのゆらぎのパターンはそれぞれ機能的に重要であると考えられる。今後これらのパターンを更に探索範囲を広げて見ていく必要があると考えられる。

Igドメインの結合パターン解析ではこれまでのパターンの表し方では不十分であることが明らかになってきた。結合パターンの定義を改善し、より系統的に解析をおこなっていく必要がある。また、(1)のゆらぎに関してはこれまで調べた(I+C2)セットドメインおよび(V+C2)セットドメインのように2つのドメインの接触がゆるい場合には明確なパターンがない。ドメインの接触の多いTCRのような分子で解析を進める必要がある。

〈研究期間の全成果公表リスト〉

1. 0202281036

北尾彰朗、主成分分析を使って眺めた蛋白質のエネギー地形、統計数理、49(1), 43-56(2001)