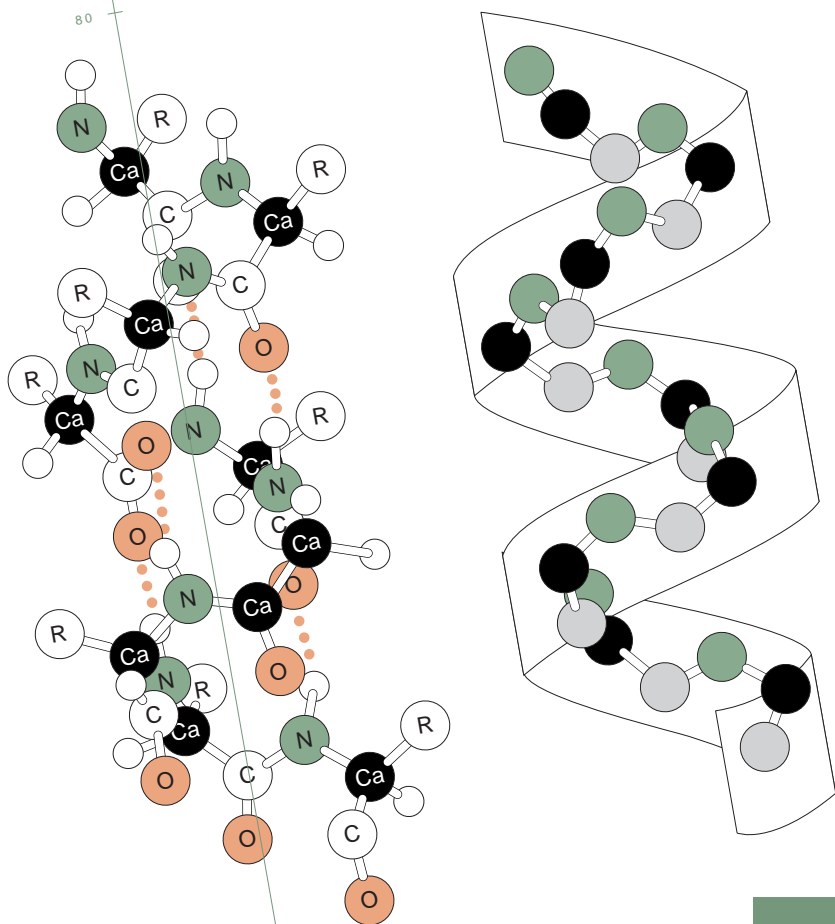


第5回

見た目が重要 立体構造がたんぱく質の機能を定める

遺伝子が生み出すたんぱく質は、生命内で営まれるさまざまな作用に関係している。その機能は、構成原子の3次元構造、すなわち立体的な形によって決定されている。たんぱく質同士がジグソーパズルのようにきれいに結合することで行われるが、それを人為的に引き起こすのが医薬品だ。たんぱく質の立体構造解析は新薬開発に革命をもたらす。そして新薬開発に不可欠なのが、CGなどのIT技術である。

浅田一憲 株式会社オープンループ、北海道大学大学院医学研究科
多田光宏 北海道大学遺伝子病制御研究所、株式会社ジェネティックラボ



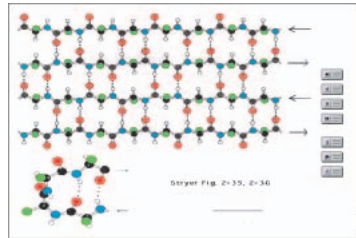
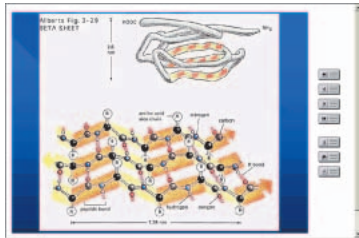
3.6個のアミノ酸を一巻きとする「らせん」構造の「ヘリックス」

たんぱく質の立体構造の決定は困難な問題

ITの発展によってバイオの多くの問題が徐々に解かれつつある。そのうちの1つ、たんぱく質の形を求めることは、最新技術をもってしてもなかなか大変だ。

たんぱく質が3次元のどのような形をしているのか、この立体構造を明らかにする重要は非常に高い。なぜなら、たんぱく質は立体的な構造を成すことにより、その凹凸にちょうどぴったりはまる他のたんぱく質や有機化合物と反応し、それらが相互に働きかけ合うからだ。このようなたんぱく質の相互作用により、生命のさまざまなメカニズムが動作しているのである。

たんぱく質を構成するアミノ酸配列は、機械で言えば部品とその組み立て順序を表すもので、配列情報だけで最終の機械製品の形を予測するのは困難である。なぜなら、個々の部品の組み立て角度にはかなりの自由度があり、部品(アミノ酸)同士の位置関係は、部品が持つ静電力やファンデルワールス力(原子間力)、自由水分子との関係(極性・疎水性)などの物理化学的力が全体として釣り合い、もっともポテンシャルエネルギーが小さくなるようにその形が決定されるからだ。しかも、試験



棒状に並んだアミノ酸鎖が平行または逆平行に組み合わさってシート状になった「シート」

[Jump www.finchcms.edu/biochem/mcb/HTMLPresfoldr_Neet_Proteins/sldoo4.htm](http://www.finchcms.edu/biochem/mcb/HTMLPresfoldr_Neet_Proteins/sldoo4.htm)
[Jump www.finchcms.edu/biochem/mcb/HTMLPresfoldr_Neet_Proteins/sldoo3.htm](http://www.finchcms.edu/biochem/mcb/HTMLPresfoldr_Neet_Proteins/sldoo3.htm)

管内でアミノ酸配列を合成して、自然にそれらの力が釣り合うのを待っているだけではたんぱく質は正しい立体構造をとらない。細胞内には「シャペロン」という新しくできたたんぱく質を折り畳んで正しい立体構造のものに仕上げる補助たんぱく質が存在し、その作用が必要なのである。

たんぱく質はこのような順序を経て作り上げられるため、その順序を追って、アミノ酸配列を「1次構造」、物理化学的性質により形成される各部の構造を「2次構造」、そうした構造が折り畳まれてできる立体構造を「3次構造」と呼ぶ。そして複数のたんぱく分子が組み合わさってできる構造を「4次構造」と呼ぶ。2次構造には、ヘリックス、シート、ループ、コイルという4種の基本構造がある。ヘリックスは3.6個のアミノ酸を1巻きとする「らせん」構造をいう(前ページ図)。シートは棒状に並んだアミノ酸鎖が平行または逆平行に組み合わさってシート状になる構造をいう(上画面)。ループはヘリックスやシートの間であって、折り畳みのちょうつがいになる部分だ。コイルはそれらのどれにも分類されない構造のことだ。

これらの2次構造を明らかにすることですら、原子間の物理化学的力を計算する

には最速のスーパーコンピュータを用いても多大の計算時間が必要になり、非常に困難な作業である。そこで、通常は「似た配列は似た構造を作る」という原理を応用し、立体構造が既知の他のたんぱく質と比較して、2次構造を予測することになる。ここでも前回解説した「相同性検索」が役立つのだ。

現在多くの「構造生物学者」と呼ばれる人たちが、こうした困難な課題に取り組んでいるが、2次、3次構造の予測は100パーセントに達してはいない。25パーセント以上の相同性を持ったたんぱく質について、せいぜい80パーセント以下の構造一致率しか得られないのが現状だ。

力ずくの立体構造解析

それでは既知のたんぱく質は、どのようにしてその立体構造が解明されたのだろうか？なんと、配列から理論的に形を導き出すのではなく、本物のたんぱく質を機械で測定して調べているのである。つまり、たんぱく質を結晶化し、X線を当ててその回折像を得たり、NMR(核磁気共鳴)により分析したりして、すべての原子の座標を決定しているのだ。

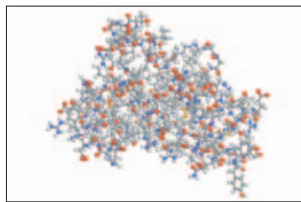
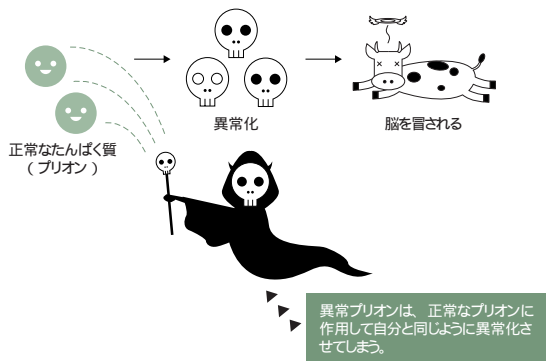
相似性検索については、本連載の第4回(本誌8月号)で詳しく解説している。

たんぱく質……多くのアミノ酸がつながったDNAを主体とする高分子化合物で、動物体の主な成分を成すもの。

アミノ酸……たんぱく質の分解によって生じる有機化合物の総称で、生物の体の維持や成長に必要な成分。

エンジニアのための | IT/バイオ/IT/バイオ/IT/バイオの招待

狂牛病(BSE)発症の仕組み



現在、1万種以上のたんぱく質がこのような方法で立体構造が決定済みで、Swiss-ProtやPDBのようなデータベースに登録されている。ここから、PDB形式と呼ばれる座標配列を入手して、パソコン上で「RasMol」や「PDB Viewer」などのソフトを用いれば私たちでも立体構造を見ることができる。3次構造も同じように似ている配列の既知たんぱく質を鋳型として、それに合わせた構造を推定して、その構造から逆にもっともポテンシャルエネルギーが小さくなるような構造を決定する(これをスレッディングという)。

具体例として、今話題の狂牛病(BSE:牛海綿状脳症)の原因たんぱく質の「プリオン」を挙げよう。プリオンの秘密は実はたんぱく質の3次元構造の変化による。上画像はRasMolにより表示したプリオンたんぱく質の立体構造だ。異常プリオンたんぱく質はこの正常なたんぱく質の折り畳みが変化することによって原子間力が変化し、ヘリックスがシートに変わったものだ。それだけでは感染性を示さないが、異常になったプリオンたんぱく質は、なんと正常なプリオンたんぱく質に対して「にせ」シャペロンとして働き、正常な折り畳みを異常にする作用を持つのだ。つまり、いったん異常なプリオンが体内に入ると、それが正常なプリオンを異常に変えてしまう連鎖が起こり、最終的に異常なプリオンが脳内に蓄積してBSEが発症する。

創薬のポイントはたんぱく質の相互作用

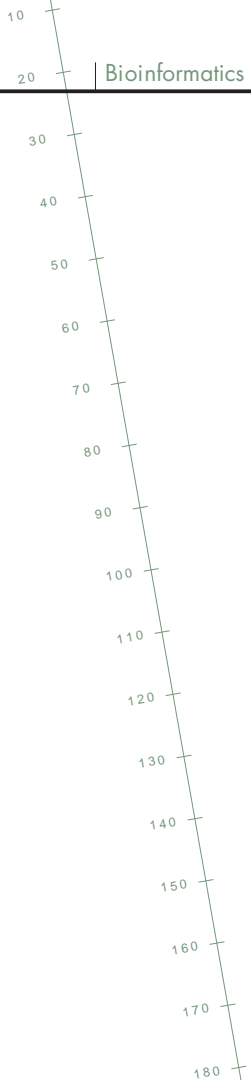
たんぱく質の立体構造は、薬剤の作用を検討する際にも重要である。たいていの薬剤は、特定のたんぱく質の凹凸の部分にはまりこみ、それと相互作用することにより効果を発揮するからだ。

たとえば、インフルエンザ病原たんぱく質の凹凸の部分にすっぽりはまって凹凸をなくしてしまうような薬剤ができれば、特効薬となるだろう。あるいは、そうした相互作用を引き起こすたんぱく質を製造する遺伝子を発現させる薬剤を作ればよい。薬剤となる比較的 low molecular weight の化合物はコンピュータによりほぼ完全に立体構造を予測することができ、それが構造既知のどのたんぱく質のどの部分に結合するのかを予測することも理論的に可能である。逆に、好ましい作用を得るために、たんぱく質の凹凸に合う分子を考える「分子設計」も可能である。そこではIT技術と数学が大きく活躍するだろう。

このようにゲノムの解析は、遺伝子の特定、遺伝子機能の解明、たんぱく質の立体構造の解析と進み、ようやく創薬に結び付いてゆく。近未来の医薬品開発は、たんぱく質の立体構造のデータベースをフルに活用し、コンピュータによるスクリーニングによって劇的に効率を上げるに違いない。人類の役に立つ夢の新薬が次々に開発される日に期待したい。

Swiss-Prot
www.expasy.ch/cgi-bin/sprot-search-ful
 PDB
www.rcsb.org/pdb/

スレッディング
www.expasy.org/swissmod/SWISS-MODEL.html





[インターネットマガジン バックナンバーアーカイブ] ご利用上の注意

このPDFファイルは、株式会社インプレスR&D(株式会社インプレスから分割)が1994年～2006年まで発行した月刊誌『インターネットマガジン』の誌面をPDF化し、「インターネットマガジン バックナンバーアーカイブ」として以下のウェブサイト「All-in-One INTERNET magazine 2.0」で公開しているものです。

<http://i.impressRD.jp/bn>

このファイルをご利用いただくにあたり、下記の注意事項を必ずお読みください。

- 記載されている内容(技術解説、URL、団体・企業名、商品名、価格、プレゼント募集、アンケートなど)は発行当時のものです。
- 収録されている内容は著作権法上の保護を受けています。著作権はそれぞれの記事の著作者(執筆者、写真の撮影者、イラストの作成者、編集部など)が保持しています。
- 著作者から許諾が得られなかった著作物は収録されていない場合があります。
- このファイルやその内容を改変したり、商用を目的として再利用することはできません。あくまで個人や企業の非商用利用での閲覧、複製、送信に限られます。
- 収録されている内容を何らかの媒体に引用としてご利用する際は、出典として媒体名および月号、該当ページ番号、発行元(株式会社インプレス R&D)、コピーライトなどの情報をご明記ください。
- オリジナルの雑誌の発行時点では、株式会社インプレス R&D(当時は株式会社インプレス)と著作権者は内容が正確なものであるように最大限に努めましたが、すべての情報が完全に正確であることは保証できません。このファイルの内容に起因する直接のおよび間接的な損害に対して、一切の責任を負いません。お客様個人の責任においてご利用ください。

このファイルに関するお問い合わせ先

株式会社インプレスR&D

All-in-One INTERNET magazine 編集部

im-info@impress.co.jp