

タンパク質概論  
青井 桂子

## 1 序論

タンパク質は生物の生命現象の中で最も重要な役割を担っている物質の一つである。タンパク質の持つ働きは、その構造と密接に関わり、病理の解明や新薬の開発につながる。しかし、現在ではほとんどのタンパク質において、その構造が未知であり、タンパク質の立体構造解析とその機能との対応は世界中で研究されている。

本発表では、タンパク質の構造予測の有用性とタンパク質構造予測の手法について述べる。

## 2 タンパク質の立体構造予測の有効性

自然のタンパク質はアミノ酸が連なった鎖状の生体高分子で、特定の立体構造に折り畳まれた形で存在する。タンパク質はアミノ酸配列が特定の立体構造をとる時のみ、その生化学的機能を発揮する。

タンパク質の立体構造を解明することは機能の解明にもつながり、新薬の設計、特定の機能を持った人工タンパク質の設計、タンパク質の誤った折り畳みに起因する病理の研究につながると考えられる。

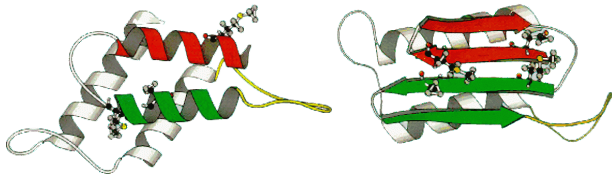


Fig. 1 折り畳みの異なるプリオンタンパク質

生体内において、正常でない構造をもつタンパク質は本来の機能を発揮できないため、病気の原因などになっている。誤った折り畳みによる症例としては、アルツハイマー病やプリオン病(狂牛病やクロイツフェルトヤコブ病)が挙げられ、プリオンタンパクの例を Fig. 1 に示す。Fig. 1 の左に正常なプリオンタンパク、右に感染症のあるプリオンタンパクを示す。これらは立体構造が異なっている。

## 3 タンパク質の立体構造予測の手法

タンパク質の構造研究は、これまで実際のタンパク質を用いる実験生物学的な手法(核磁気共鳴法や X 線結晶構造解析)によるものが多かった。しかし、実験環境が解析結果に影響することや、大規模な分子を用いた解析が不可能であるなど様々な問題が存在する。一方、立体構造予測方法としてはコンピュータシミュレーションによるタンパク質の立体構造予測がある。

自然に存在するタンパク質の立体構造は系の自由エネルギーの最小状態に対応していることが明らかである。このため、系の正しいエネルギー関数が与えられれば、アミノ酸配列情報からコンピュータシミュレーションにより最小化問題としてタンパク質分子の立体構造が予測可能であると考えられる。

しかし、アミノ酸原子間の結合には結合を中心軸として自由に回転できるものが多いため、タンパク質分子の折りたたみ方は、原理的には膨大な数にのぼることが予測される。このことから、Fig. 2 のようにタンパク質の持つエネルギー関数には局所解が無数にあると考えられ、局所解に捕捉されにくいシミュレーション手法を用いることが必要となる。

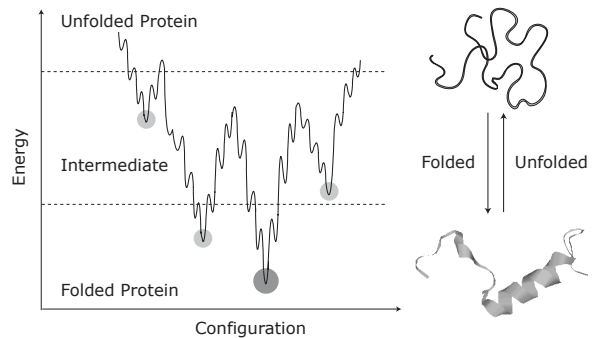


Fig. 2 エネルギー関数と設計変数空間の状態のイメージ

コンピュータシミュレーションによるタンパク質の立体構造予測は SA がよく使われるが、分子量の大きいものに対しては有効ではない。我々の研究グループでは遺伝的交叉を用いた並列シミュレーテッドアニーリングと呼ばれる手法を提案しており、この手法を用いていくつかのタンパク質に対して立体構造予測を行っている。

## 4 立体構造予測結果

タンパク質グループではこれまでに小規模なタンパク質の立体構造予測を行ってきた。Fig. 3 はヒト副甲状腺ホルモンのフラグメントの立体構造結果である。

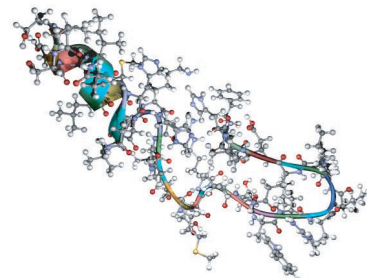


Fig. 3 PTH(1-34) の立体構造予測結果