

「親水性」アミノ酸残基のみから成るペプチドが、「疎水性」のコアを創って、立体構造を形成するメカニズムを、スーパーコンピュータによる高度なシミュレーションによって解明

生命科学研究科・機能理論研究分野(舘野研究室)の西上 博士さん(2019 年 3 月修了・学位取得), Kang Jiyoung 前特任助教(現在, 韓国・延世大学・特任教授), 舘野 賢 教授と, (独)物材機構・木野 日織主任研究員, (独)産総研・山崎 和彦主任研究員らの共同研究グループによる論文が、英国科学雑誌「Physical Chemistry Chemical Physics」誌に掲載され、Cover Art(裏表紙)にフィーチャーされました。

< 研究のポイント >

この論文において、「スーパーコイル(Supercoil)を形成している DNA に、選択的に結合するペプチド(注 1)」である、「スーパーコイル DNA 認識ペプチド」(Supercoiled DNA Recognition Peptide)(以下、SDR ペプチドと呼びます)の立体構造とその形成メカニズムが、理論的に解明されました。

従来 SDR ペプチドは、不安定な立体構造(注 2)を有することが示唆されていましたが、本研究により、これまでの解析結果とは異なる、ラセン構造(ヘリックス)を形成して、準安定な立体構造を有することを、スーパーコンピュータと高度なコンピュータ・シミュレーション技術を用いて解明しました。

その結果、「親水性」アミノ酸残基のみから成るペプチドであっても、「疎水性」のコアを形成し、生理的な条件で準安定な立体構造を形成し得ることを、初めて示しました。

(注)

- (1) 小さなサイズのタンパク質を一般に「ペプチド」と呼びます。
- (2) ランダム・コイルと一般に呼ばれます。近年、「ペプチド単体では不安定な立体構造」を有しながらも、他のタンパク質や DNA, RNA などと結合することにより、安定な立体構造を形成し、それらに特有の生物機能を有するタンパク質やペプチドが、多数見出されてきています。それらは IDP(Intrinsic Disordered Protein)と呼ばれ、現在、極めて大きな注目を浴びています。SDR ペプチドもまた IDP のひとつです。必ずしも一定の立体構造をとるとは限らない状態(例えば、こうしたペプチド単体における準安定または不安定な状態)にも、生命にとって重要な物理的作用が隠

れていることを、以上の事実は示しています。

< 研究の意義 >

通常タンパク質は、疎水性アミノ酸残基 (注 3) によって、「疎水性相互作用」が形成され、安定な立体構造を形成します。ペプチドであっても、安定な立体構造を有するものは、疎水性相互作用によってその立体構造が形成されます。ところが前述の SDR ペプチドには、疎水性アミノ酸残基を持たない、すなわち「正または負の電荷を有する、親水性アミノ酸残基」のみから形成されているアミノ酸配列もあります。

例えば、(Lys)₉(Glu)₉(Lys)₉ のアミノ酸配列による SDR ペプチドがその例です。このとき SDR ペプチドは疎水性のアミノ酸残基を持ちません。ところがその場合でも、SDR ペプチドは準安定な立体構造を形成し得ることを、本研究は発見しました。このように、正または負の電荷を有する、親水性アミノ酸残基のみから成るペプチドが、(生理的な条件化で)準安定な立体構造を形成する場合はこれまでに存在せず、本研究により初めて発見されました。

(注)

(3) 油は、水と混じらない性質を有するため、そのような性質は「疎水性」と呼ばれます。

逆に、水と混じりやすい性質は、「親水性」と呼ばれます。タンパク質を形成する基本的なアミノ酸は 20 種類あり、それらは親水性または疎水性の性質を有しています。タンパク質が安定な立体構造を形成する場合には、疎水的なアミノ酸残基どうしが、分子の内部に位置して互いに結合し、疎水性相互作用によりコア(核)を形成し、安定化されます。同時に、親水的なアミノ酸残基は、タンパク質分子の表面に位置して、外部の水分子と水素結合などを形成し安定になります。このようにタンパク質の立体構造の形成において、疎水性相互作用はそのコアを形成する重要な役割を果たしています。

< 研究成果 >

SDR ペプチドの分子内では、「電氣的」(親水的)および「疎水的」な相互作用の両方が、アミノ酸残基のペアの間で同時に形成されることに拠って、準安定な立体構造を形成することが、本研究によって明らかになりました。

SDR ペプチドは、「疎水的」なアミノ酸残基を持たないにも関わらず、なぜ「疎水的」な相互作用を形成することができるのでしょうか？ それは、上記のアミノ酸配列 (Lys)₉(Glu)₉(Lys)₉ の中で、Lys も Glu もいずれも「正または負の電気を有する」だけではなく、実は「疎水的な部分」(メチレン部分、すなわち $-(CH_2)_n-$ 部分)も持っているためです。SDR ペプチドの内部では、それらメチレン部分が互いに結合することにより、Lys と Glu の間で疎水的な相互作用を形成することが分かりました。

すなわち SDR ペプチドにおいては、正および負の電荷を持つアミノ酸残基の間で「電氣的」(親水的)および「疎水的」(メチレン部分)な相互作用の両方が同時に形成され、以って、疎水的なコアが(準安定に)生じる形成メカニズムが、本研究により明らかになりました。そこで我々は、こうした電氣的および疎水的な結合が同時に形成されたアミノ酸残基間の結合を、「ハイブリッド結合」と、新たに名づけました。

< 研究の波及効果 >

こうして見出された、ハイブリッド結合による立体構造は、これまで明らかになっている他のタンパク質の立体構造においても、同じような特徴を有する領域(正または負の電荷を有する、親水性アミノ酸残基のクラスター)に、同様に見られることがさらに見出されました。これはすなわち、ハイブリッド結合による立体構造の基本構造が、タンパク質の立体構造における基礎的な構造単位のひとつであることを意味しています。

したがって今後、タンパク質の立体構造と機能との関係を明らかにするために、またそれによってさらにタンパク質(立体構造やそのはたらき)を理論的にデザインするためにも、本研究の成果が大いに生かされるものと考えられます。

またこのように、「正または負の電荷を有する、親水性アミノ酸残基のみからなるペプチド」が、準安定な立体構造を有するというこの新たな発見は、SDR ペプチドが生物機能も有する点(すなわち、スーパーコイル DNA に選択的に結合するなど)と合わせ、「生命の起源」(Origin of Life)にも深く関わっていることも、本研究により明らかになりました。

以上