

# 蛋白質の折りたたみにおける中・長距離相互作用

蛋白質の折りたたみ機構を解明することは、大変有意義な課題であり、生化学的実験と理論的手法の組み合わせから、次々と新たな知見がもたらされ続けている。本稿では、蛋白質折りたたみにおける速度および遷移状態の構造に対する中・長距離相互作用の役割に焦点を当てることにする。

最近、我々は、LRO (long-range order) という新規なパラメーターを提唱した。これは、蛋白質の構造空間では近接するがアミノ酸配列上で離れている2残基間の接触(長距離接触)に関連し、以下の式で表せる。

$$LRO = \sum n_{ij}/N;$$

( $n_{ij} = 1, |i-j| > 12$ の場合;  $n_{ij} = 0, |i-j| \leq 12$ の場合)

$i$ と $j$ は $C_{\alpha}$ 原子間距離が8 Å以下の2残基、 $N$ は蛋白質の残基総数を表す。立体構造既知の23種の蛋白質を調べたところ、LROと実験から得られた折りたたみの速度 $\ln(k)$ との間に、強い逆相関性( $r = -0.78$ )が見られた。

LROを、10~15残基以上の範囲で定義すれば、折りたたみ速度に対して重要な相関性が得られるが、さらに最小でも12残基以上の範囲で定義すると、最も良い相関を示した(図1)。さらに、LROから折りたたみ速度を予測する式を回帰的に求めたところ、予測さ

れた折りたたみ速度と、実験で求めた速度とが見事に合致した。

さて、これまでに、蛋白質変異体における実験値( $\Phi$ 値)と様々なアミノ酸残基の特徴量変化( $\Delta P(i) = P_{mut}(i) - P_{wild}(i)$ , ここで $P_{mut}(i)$ と $P_{wild}(i)$ は、それぞれ、 $i$ 番目の置換残基と野生型残基の特性値)を相関係数で関連付けてきた。さらには、局所残基や、構造情報の効果も考慮してきた。その結果、我々は、構造的な特性と $\Phi$ 値との関係が、遷移状態における二次構造の有無を決定することを見出した。

蛋白質内部に埋もれた部分の残基置換においては、物理的特性や熱力学的特性は、 $\Phi$ 値と重要な相関性を示した。部分的に蛋白質に埋もれた位置の残基置換に関しては、短・中距離範囲の相互作用エネルギー( $E_{sm}$ )は $\Phi$ 値と強く相関しており(図2)、このことは、遷移状態の蛋白質構造における短距離相互作用の重要性を示唆している。

以上の議論を一言でまとめるとすれば、中・長距離相互作用は、蛋白質折りたたみのメカニズムを理解する上で、極めて重要であると言えるのである。

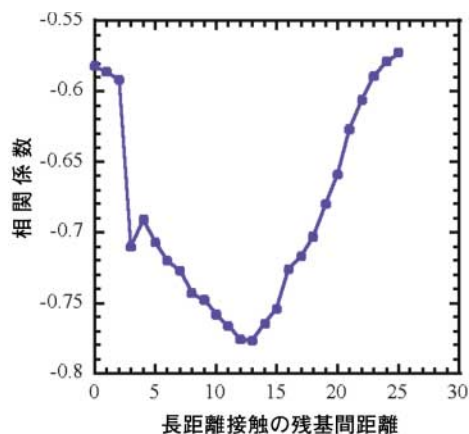


図1 長距離接触と折りたたみ速度の関係から得られた相関係数と、長距離接触を定義する最小の残基間距離との関係をプロットしたもの

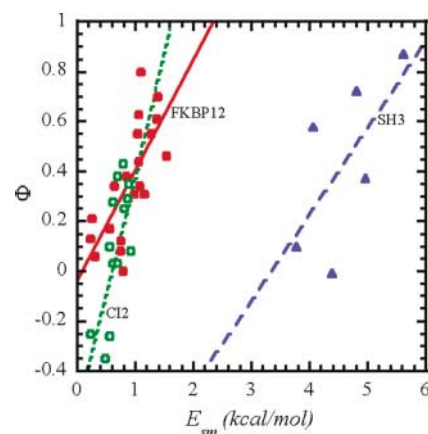


図2 二状態遷移をする蛋白質中で部分的に埋もれた残基の $E_{sm}$ と $\Phi$ 値  
●と○と▲の記号は、FK506結合蛋白質(FKBP12)、キモトリプシンインヒビター(CI2)そしてsrc SH3ドメイン(SH3)の変異体を表す。また、それぞれの $r$ 値は0.72、0.72、0.66である。



マイケル グロミハ

M. Michael Gromiha  
michael.gromiha@aist.go.jp  
生命情報科学研究センター

#### 関連情報

- M.M. Gromiha and S. Selvaraj (Eds). *Recent Research Developments in Protein Folding, Stability and Design*. Research Signpost, Trivandrum, India (2002).
- M.M. Gromiha and S. Selvaraj (2001) *J. Mol. Biol.* 310, 27-32.
- M.M. Gromiha and S. Selvaraj (2002) *FEBS Letters* 526, 129-134.