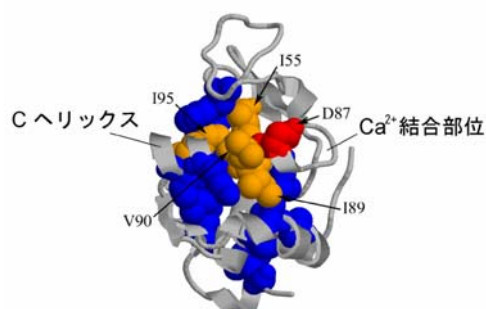


ディビジョン番号	1
ディビジョン名	物理化学

大項目	3. 凝縮系の物性と機能
中項目	3-6. 生物物理化学
小項目	3-6-7. タンパク質折りたたみ

概要（200字以内）

タンパク質折りたたみの実験的研究により、多くのタンパク質の折りたたみ中間体や遷移状態の構造が解き明かされ、折りたたみが逐次的階層的に進むことが明らかとなった。理論や分子シミュレーションを用いてこれらの実験結果を再現することが現代的な研究の流れであるが、シミュレーションによる折りたたみの完全再現は依然今後の課題である。タンパク質折りたたみは生命現象の多様な問題と深く関わっており、将来的な課題も多い。



図：Φ値解析により明らかにされたヤギαラクトアルブミンの遷移状態の構造化領域（赤とオレンジの部分）。Ca²⁺結合部位から折りたたみが開始する。

現状と最前線

多くの単純なタンパク質はそのアミノ酸配列が決まると生物活性をもった天然立体構造に自然と折りたたまる。このようなタンパク質の折りたたみ（フォールディング）機構の解明は生命科学と物理化学との境界に位置する生物物理化学の根元的課題である。

速度論的な実験によってタンパク質折りたたみの中間体や遷移状態の立体構造を解析する研究が数多くなされてきた。アミノ酸残基数100以上の球状タンパク質ではモルテン・グロビュール状態（二次構造のできたコンパクトな状態）の特徴を持った中間体を経て巻き戻るが、残基数100以下のタンパク質では二状態的に巻き戻るものが多い。十数種の代表的なタンパク質の水素交換ラベル二次元NMRの研究により、折りたたみ中間体の立体構造がアミノ酸残基レベルの分解能で解き明かされている。タンパク質工学的手法と折りたたみ反応の速度論的解析を組み合わせ、折りたたみ反応の遷移状態の構造を解析する手法（Φ値解析法）も確立している。これらの研究結果は、折りたたみが逐次的階層的な機構で進むことを示している。

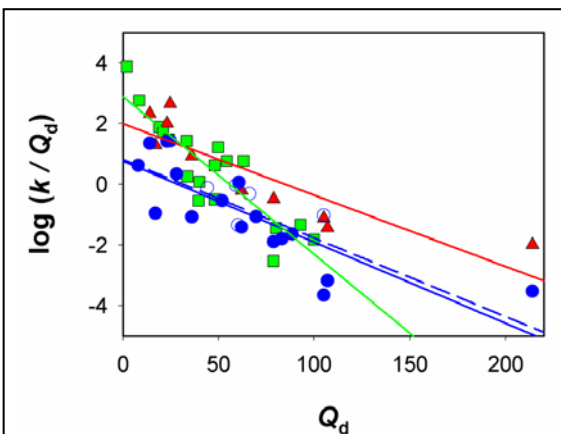
数多くのタンパク質の巻き戻りに関する実験データが蓄積したため、巻き戻り速度定数の統計解析に関する研究もなされている。二状態型のタンパク質と中間体を経て巻き戻るタンパク質のいずれにおいても、速度定数はタンパク質天然主鎖構造の複雑さを表すパラメータと強く相関することが知られている。これらの結果は折りたたみの律速段階を支配する物理機構を理解する上で重要であり、そのような物理モデルを構築することが現在の課題である。

理論や分子シミュレーションによるタンパク質折りたたみ研究の重要性が増しつつある。従来の研究では極めて単純化したタンパク質モデル（格子タンパク質など）を用いて折りたたみのエネルギー地形の議論がなされた。計算機能力の向上とともに、実験的に解明された中間体や遷移状態の立体構造を、理論や分子シミュレーションを用いて再現してみせることが、研究の流れとなりつつある。しかし、現在の計算機能力を持ってしても、溶媒水分子も顕著に含んだ全原子系のシミュレーションを用いて折りたたみ過程を完全に再現することは困難である。多くの場合、(i) 主鎖原子のみを顕著に含んだ系を用いる、(ii) 天然状態の相互作用のみを考慮し非天然相互作用は無視する、(iii) 高温での熱変性過程をシミュレーションしてその逆過程を折りたたみと見なす、などの近似が用いられている。分子シミュレーションを用いてタンパク質折りたたみを完全に再現することは依然今後の課題である。

タンパク質折りたたみは生命現象の基本であり、細胞生物学的問題、医学的問題など生命現象の多様な問題と深く関わっている。大腸菌シャペロンの研究やタンパク質アミロイド形成の研究などは現在も活発になされているが、膜タンパク質の折りたたみ機構や真核細胞の細胞内折りたたみ、タンパク質分子設計研究との一体化など今後の課題となっているものも多い。

文献：「タンパク質科学 構造・物性・機能」後藤・桑島・谷澤編、化学同人（2005）。

「タンパク質の構造と機構」A. Fersht 著、桑島他訳、医学出版（2006）。



図：タンパク質の折りたたみ速度定数 (k) とタンパク質主鎖構造パラメータ (Q_d) との相関。緑四角：二状態タンパク質。赤三角：三状態タンパク質の中間体形成。青丸：三状態タンパク質の天然状態形成 (*J. Mol. Biol.* (2004) **339**: 951-965 より引用)。

将来予測と方向性

・ 5年後までに解決・実現が望まれる課題

50 残基程度の小タンパク質の折りたたみの分子シミュレーションによる完全再現、大腸菌シャペロンの作用機構の物理化学的解明、アミロイド形成分子機構の解明。

・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

100 残基以上のタンパク質の折りたたみの分子シミュレーションによる完全再現、膜タンパク質の折りたたみ機構、真核細胞の細胞内折りたたみ、タンパク質分子設計研究との一体化。

キーワード

折りたたみ（フォールディング）、モルテン・グロビュール状態、遷移状態、分子シミュレーション、分子シャペロン

（執筆者： 桑島 邦博 ）