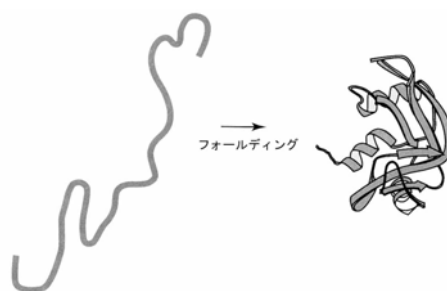


ディビジョン番号	8
ディビジョン名	生体機能関連化学・バイオテクノロジー

大項目	1. 生体機能関連化学
中項目	1-9. 構造生物科学
小項目	1-9-6. フォールディング解析

概要（200字以内）

タンパク質は遺伝子の塩基配列をもとにポリペプチドとして合成され、フォールディングにより3次構造を形成することにより、その機能を獲得する。そのため、タンパク質フォールディング機構の解明は生命科学における最も重要な課題の1つである、主に、(1) フォールディング経路の解析、(2) フォールディング予測、(3) シャペロンと細胞内でのフォールディング、という3つの観点で研究が進められている。



現状と最前線

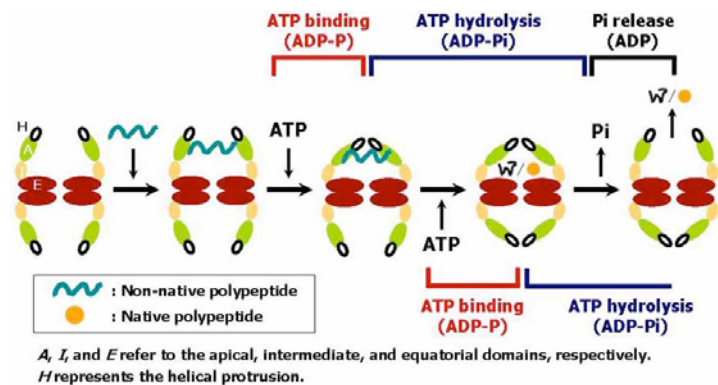
(1) フォールディング経路の解析

従来、タンパク質のフォールディング研究は、円二色性や蛍光などの手法によるアプローチが主であった。しかし、現在では高分解能 NMR を用いることにより詳細な解析も可能になってきている。しかし、フォールディングは一般的に非常に現象であるため、高速での解析が必要となっている。温度ジャンプや高速ミキシングと時間分解分光を用いることによりポリペプチドの折り畳み反応をナノ秒からミリ秒の時間分解能で解析することが可能になっており、フォールディング素過定の解明に成果を上げている。

(2) フォールディング予測

タンパク質のフォールディングの予測には膨大な計算能力を必要とするため、既知の構造情報を用いずに配列から構造を予測するには、大規模な計算能力が必要であり、Blue Gene や地球シミュレーターなどのスーパーコンピューターが利用されている。しかし、それでも性能が不十分であるため、ペタ Flops の性能を有するコンピューターの開発が求められている。また、計算のもとになる相互作用のパラメーターや計算のアルゴリズムにも開発の課題が残されている。タンパク質構造予測には、CASP というタンパク質構造予測コンテストが毎年行われており、予測技術は確実に進歩しているが、実用的なものはホモロジーモデリングと呼ばれる経験的手法である。

(3) シャペロンなどによるタンパク質フォールディングと細胞内でのフォールディング
 細胞内ではタンパク質のフォールディングは共存する様々な生体分子、特に他のタンパク質、に影響を受けている。このため、単一タンパク質のフォールディングの解析や予測が可能になっても、多くのタンパク質の構造や機能を明らかにできない。シャペロンの研究は進んでおり、主要なシャペロンの機能や構造は相当明らかになっている。しかし、モデル系での実験がほとんどであるため、細胞内でシャペロンがどのようなタンパク質のフォールディングをどのような機構で行っているか、ほとんど明らかになっていない。図はシャペロンの1種である II 型シャペロニンによるタンパク質フォールディング機構を示したものである。このように、シャペロンは変性タンパク質の疎水性的表面を認識して捕獲し、ATP のエネルギーを用いた構造変化を行うことによりタンパク質の構造形成を促進している。



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

NMR などによる比較的小さいポリペプチドのフォールディング経路解析技術の開発。
 構造ゲノム解析プロジェクトにより膨大な構造データが蓄積することにより、理論的な予測と経験的な方法を組み合わせによる単一サブユニットタンパク質の信頼性の高い構造予測。
 一分子タンパク質フォールディング観察技術の開発

・ 10年後までに解決・実現が望まれる課題

分子量数万のタンパク質フォールディング経路解析技術の開発。
 複数のサブユニットから構成されるタンパク質の信頼性の高い構造予測技術の開発。
 フォールディング原理に基づく理論的タンパク質フォールディング予測技術の開発。
 細胞内におけるタンパク質フォールディング観察技術の開発。

キーワード

シャペロン、構造予測、3次構造、構造ゲノムプロジェクト

(執筆者：養王田 正文)