

タンパク質の構造は一つか？

郷田秀一郎

タンパク質といえば以前の生化学の教科書ではポンチ絵で描かれた球体の物質が酵素反応をしたり、物質輸送していたりしたものが、近年の構造生物学の隆盛によって、立体構造解析の結果得られた原子レベルの図に置き換えられているものしばしば目にする。加えて、溶液中でのタンパク質のダイナミックな動き（構造変化）にも注目すべきではないだろうか。タンパク質の立体構造形成といえばAnfinsen's dogmaが有名である¹⁾。AnfinsenはリボヌクレアーゼAというタンパク質を変性・ジスルフィド結合を還元したのちに、変性剤や還元剤を除去すると、本来の構造に戻りジスルフィド結合も正しい組合せで形成されることから、タンパク質の立体構造はそのアミノ酸配列によって一義的に決定されることを示している。たしかに、ある溶液条件中での立体構造はそのアミノ酸配列によって決まるが、タンパク質はその環境の変化に応じて構造をドラスティックに変えることがある。

タンパク質の構造変化の一つにアミロイド線維形成があげられる。アミロイド線維形成は疾病の原因となるものであるが、その線維はタンパク質が秩序だった多量体構造を形成することによってつくられる²⁾。その線維はアンチパラレルβ構造からなる共通の構造であるが、多くのタンパク質が線維を形成することが知られているものの、それらのアミノ酸配列には相同性は見られない。すなわち特定のアミノ酸配列を持つものだけが線維を形成するのではなく、線維構造は多くのタンパク質で取りうる安定な構造であると考えられる。

多量体化による構造変化は、他にもあげられる。孔形成毒素 (pore forming toxin) は、タンパク質が多量体化することによって細胞膜に穴をあけて細胞を破壊してしまう。これも病気の原因となることが知られており、黄色ブドウ球菌が生産するα-ヘモリジンやロイコシジンは、それぞれ赤血球および白血球を破壊する³⁾。これらの孔形成毒素は、細胞表面の脂質や糖鎖を認識して結合し、その後、多量体化することによってβ-バレル構造やα-ヘリックスバンドル構造からなる孔を形成する。γ-ヘモリジンでは二種類の分子が4つずつ集合して8量体を形成し、α-ヘモリジンやナマコ的一种であるグミが持つ溶血性レクチンは1つの分子種からなる7量体を形成する。ヘモリジンや溶血性レクチンは、どちらも分子の一部がβ-ストランドとなり、多量体化によってβ-バレル構造を形成する。

多量体化による構造変化は酵素でも見られている。超好熱菌/好熱菌由来グルタミン酸脱水素酵素は大腸菌を宿主に用いて生産させると、ほとんど活性を示さない構造で得られることが多い⁴⁾。90°C程度で加熱を行うと酵素活性が回復し、多くの菌由来のものが天然由来のものと同等の活性を有するまでに活性化される。*Pyrococcus furiosus*由来のものは、大腸菌体内で活性を有する6量体と不活性な単量体の混合物として得られ、加熱によって6量体化し活性を回復する。一方、*Pyrobaculum islandicum*由来のものは不活性な6量体として生産されるが、加熱によって6量体のままであるが構造が変化して活性が上昇する。このように多量体化もしくは正しい四次構造のアレンジメントが酵素活性に必要であることがある。ただ、好熱菌自体は高温環境に生育しているので、酵素は活性型として存在できるため問題ないであろう。

最後に大腸菌体内で生産される封入体である。遺伝子工学の技術を用いて大腸菌を宿主として他生物種のタンパク質を生産させると、しばしば封入体(インクルージョンボディ)と呼ばれる不溶性の凝集体を生じる。封入体は凝集体であるため機能・構造ともに天然由来のものとは異なるため、変性剤で可溶化し、変性剤濃度を低下させることによって正しい構造に巻き戻す必要がある。このような手間がかかるため、多くの研究者はなるべく大腸菌体内の可溶性画分に生産されるように努力するが、一方では封入体への生産はその純度の高さなどメリットも有していると思われる。巻き戻しの方法としても、透析によって変性剤濃度を低下させる方法や、添加剤を入れることによって効果的に巻き戻す方法などが考えられている⁵⁾。

このようにタンパク質は環境に応じて、場合によってはドラスティックに構造を変化させる。多くの場合は多量体化を含む構造変化であるが、これらの構造変化を見てもタンパク質が生体内でダイナミックな動きを伴って機能していることが見てとれる。静止画のような立体構造だけでなく、その動きにも注目して見てもらいたい。

- 1) Anfinsen, C. B.: *Science*, **181**, 223 (1973).
- 2) 李 映昊ら: *生化学*, **81**, 677 (2009).
- 3) 田中良和: *生物物理*, **52**, 293 (2012).
- 4) 郷田秀一郎ら: *生化学*, **81**, 1049 (2009).
- 5) 津本浩平ら: *蛋白質核酸酵素*, **46**, 1238 (2001).