

格子ガスモデルを用いたタンパク質 結合プロセスの熱力学的解析

白井 伸宙

大阪大学大学院 理学研究科 物理学専攻

天然変性タンパク質とは結合過程の前後で動的な性質が大きく変化するタンパク質であり、ターゲット分子との結合・解離がこのタンパク質の機能の特徴付けている。本研究では、天然変性タンパク質が持つ「非結合状態における構造のゆらぎ」が具体的にどの生理機能に対し、どのような意味を持つかについて議論する。

これまでの研究では、天然変性タンパク質とターゲット分子の一对一の関係性に注目したゆらぎの利点が説明されてきた。そしてこれらの説明ではダイナミクスが直接からむ議論がなされ、比較的短いタイムスケールと分子の大きさ程度の長さのスケールでの利点はあげられているが、熱力学的にはつきり特徴付けられるような差は現れない。そこで本研究では、多数の天然変性タンパク質と多数のターゲット分子の間関係性に注目し、さらにシグナル伝達という具体的な機能を取り上げ、ゆらぎの効果的な一面を統計力学的モデルを用いて切り取ることに挑戦した。

まず格子ガスモデルにより、1サイトもしくは複数サイトを占める粒子として天然変性タンパク質とターゲット分子を表現し、有限の空間に閉じ込める。さらに、結合過程に伴う天然変性タンパク質のゆらぎの変化を、実効的な体積の変化と内部自由度の変化として表現した。この空間内の粒子数密度を増やすと、天然変性タンパク質はそれぞれの体積を保つための空間を失い、エントロピックに安定化していた状態から、収縮してターゲット分子と結合するエンタルピックに安定化する状態へ遷移する。この状態遷移により、天然変性タンパク質からターゲット分子への情報伝達が達成される。そして、このシグナル伝達機構が機能するためには、天然変性タンパク質の体積変化のスケールと天然変性タンパク質がゆらぐために残された空間のスケールがある程度近い必要があり、この環境を作り出すのに細胞内の混雑した環境が一役買っているのではないかと考えられる。

最後にこのようなシグナル伝達機構があるとした時、密度変化に敏感でスイッチライクに働くようにするにはどうしたらよいか、という問について考えてみる。天然変性タンパク質の結合過程をより協同的にするよう、内部自由度を大きくすれば良いことがわかる。これは「天然変性タンパク質がよりゆらいでいた方が良い」ことを表しており、従って天然変性タンパク質がゆらぐ積極的な意味を一つ用意することができたといえる。ポスター発表では細胞内の環境について実験からわかっていることを加味し、このようなシグナル伝達の機構が細胞内で起こりうるかについても議論したい。