

5-2 タンパク質・DNA の分子認識機構の解明を目指して ータンパク質・DNA 複合体形成時の構造変化を解析する方法を開発ー

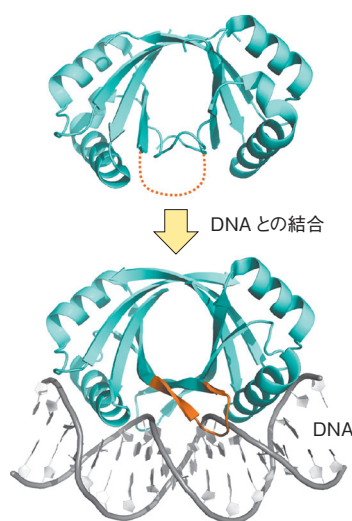


図 5-5 ウシのパピロウイルスの E2 タンパク質で観察されたタンパク質の構造変化

オレンジ色のループは、DNA に結合していない時には X 線解析で構造が見えない領域でしたが、DNA と結合することで、ターン構造が形成されます。なお、パピロウイルスは子宮頸がんの原因ウイルスとして知られています。

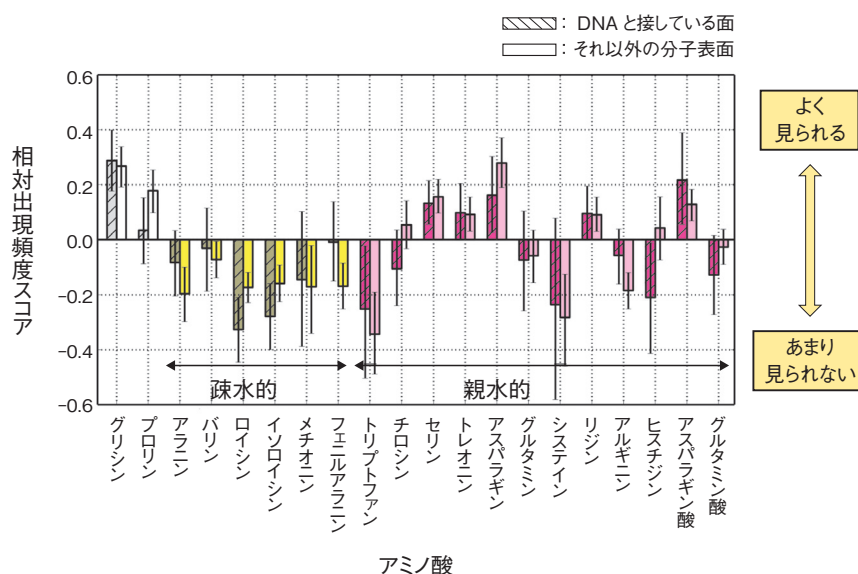


図 5-6 DNA との結合によって構造が変化する領域で見られるアミノ酸組成の傾向
相対出現頻度スコアは構造変化領域での頻度を表す指標で、大きいほど構造変化領域でよく見られるアミノ酸です。このグラフは、DNA と接している面で構造変化している領域では、分子表面で構造変化している領域と同様に、疎水的なアミノ酸が少なく、グリシンやプロリン、親水的なアミノ酸の一部が多い傾向があることを示しています。エラーバーは統計誤差を表します。

私たちの体内では、外界の状況に応じてタンパク質の合成が常に行われています。これは、細胞核内の DNA の特定の領域に、転写因子と呼ばれる DNA 結合タンパク質が結合することによって始まります。このような DNA 結合タンパク質の中には、ステロイド受容体など多くの核内受容体が含まれています。これら受容体と DNA との相互作用を薬剤によって促進・抑制することができれば、病気の治療薬として役立つと考えられています。そのため、DNA 結合タンパク質がどのように特定の DNA を認識するかその分子機構を明らかにすることが非常に大切です。

これまでに、個別の DNA 結合タンパク質に関しては、X 線結晶構造解析によって、DNA の認識機構が原子レベルで明らかにされてきました。しかしながら、その一般的な法則は、まだ十分に明らかになっていないといえません。

私たちは、多くの X 線解析データを注意深く観察し、DNA 結合タンパク質が DNA と結合する際には、タンパク質に構造変化が生じていることを観察しました(図 5-5)。そこで、タンパク質が DNA 結合によってどのような構造変化を生じるのかを調べるために、タンパ

ク質の三次元構造の変化を統計的に解析する手法の開発を行いました。この方法では、タンパク質の三次元構造情報を一次元の文字列で表現することで、高速に構造変化を検出することができます。

この方法を用いて、まず、DNA が結合するタンパク質領域にはもともと構造変化しやすい領域が多く存在しており、DNA との相互作用によって、様々な構造を生じていることを明らかにしました。次に、このような領域は、疎水的なアミノ酸が少なく、親水的なアミノ酸の一部や、グリシンやプロリンが多いなど、アミノ酸組成が特徴的であることを明らかにしました(図 5-6)。DNA と接している領域が構造変化に適したアミノ酸組成を持っていることは、DNA 結合タンパク質は、DNA の構造に合わせるために、構造変化しやすい性質を進化の過程で獲得してきたことを示しています。

タンパク質と DNA の分子認識は、生物の基本的な仕組みのひとつです。私たちは、構造変化に注目することによって、その仕組みの一部を明らかにすることに成功しました。この結果は、タンパク質のどの面が DNA と相互作用するのかを予測し、薬剤の結合すべき領域を推定する手法の開発に役立つと考えられます。

●参考文献

Sunami, T. et al., Local Conformational Changes in the DNA Interfaces of Proteins, PLOS ONE, vol.8, issue 2, 2013, p.e56080-1-e56080-12.