研究領域名	天然変性タンパク質の分子認識機構と機能発現
領域代表者名	佐藤　衛　（横浜市立大学・大学院生命ナノシステム科学研究科・教授）
研究期間	平成２１年度～２５年度

タンパク質の構造・機能研究の新しいパラダイム

１．本領域の目的

単独ではポリペプチド鎖が大きく揺らいだ変性状態として存在するがターゲット分子と結合すると規則正しく折れ畳まれて特定の立体構造が形成される天然変性タンパク質は、細胞内ネットワークにおけるハブ（中核）タンパク質として非常に重要な役割を担っている。本領域研究では、構造生物学、分子生物学、情報生物学の３分野の研究者が密接に連携して「天然変性タンパク質がどのような機構でターゲット分子を認識・結合して機能を発現するか」について、その構造および機能科学的基盤を理論と実験の両面から明らかにする。そして、次世代の生命科学の礎となる物理学・化学・生物学が真に融合した新しい学際的な研究領域の構築を目指す。

２．本領域の内容

本領域では、上記目的を達成するために、天然変性タンパク質の大きく揺らいだ構造を解析する手法や方法論を開発する研究、天然変性タンパク質の機能を分子生物学・生化学・分子遺伝学的手法などで明らかにする研究、および天然変性タンパク質の分子認識機構を理論的な観点やデータベースに基づいて予測する研究を推進させるとともに、それらの研究を相乗的に融合させることにより単独では達成が困難な天然変性タンパク質の分子認識と機能発現機構の解明を目指す。

３．期待される成果

天然変性タンパク質は結合するターゲット分子の構造に応じて立体構造を誘起させる形で分子認識を行っている。この機構は従来のタンパク質の分子認識の概念である鍵と鍵穴モデルや誘導適合モデルとは全く異なっており、タンパク質の構造・機能研究の新しいパラダイムが構築できるものと期待される。また、真核生物には非常に多くの天然変性タンパク質が存在するので、天然変性タンパク質の理解なくして真核細胞の機能解明は困難である。したがって、創薬においても天然変性タンパク質の分子認識機構が解明されないと疾患関連タンパク質に対するターゲット分子（薬剤候補化合物）の設計は困難で、本領域研究の成果が期待される。

〔キーワード〕

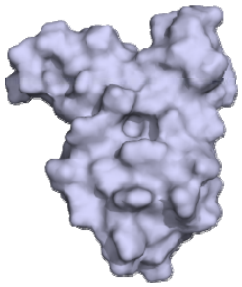
鍵と鍵穴モデルと誘導適合モデル：酵素による基質認識モデルで、前者は基質の形状と酵素の活性部位の形状が鍵と鍵穴の関係にあって活性部位の形状に合致する分子のみが認識されるというモデル、後者は 基質の形状に適合するように活性部位の形状が変化して基質認識するモデル。

【科学研究費補助金審査部会における所見】

本研究領域は、遊離の状態で特定の立体構造をとらずに変性状態をとる、いわゆる天然変性タンパク質を研究対象として、その機能と分子機構を構造科学的な基盤に基づき理論的、実験的に明らかにすることを目指している。真核細胞の核内で多くの天然変性タンパク質が発見されたことを踏まえて、従来の「鍵と鍵穴モデル」や「適合誘導モデル」といったタンパク質相互作用モデルを超えた、新たな分子認識機構モデルの確立を目指した大変意欲的な提案である。研究対象を核内天然変性タンパク質の構造と機能に絞り、明確な目的のもとに研究計画が立案されている。また、構造生物学を中心としながら、分子生物学、情報生物学の研究者が相互に有機的連携を図るよう研究項目が適切に設定されている。標的分子に応じた折りたたみの変化と特異的認識の形成という天然変性タンパク質の特異な性質とその分子機構を明らかにすることは、転写やシグナル伝達、DNA 複製といった重要な生命現象を理解する上での新たな科学的基盤を形成する重要な学術領域といえる。本研究領域の推進により、タンパク質相互作用の概念を塗り替え、新たな融合領域創成へと発展することが期待される。

天然変性タンパク質の
分子認識機構と機能発現

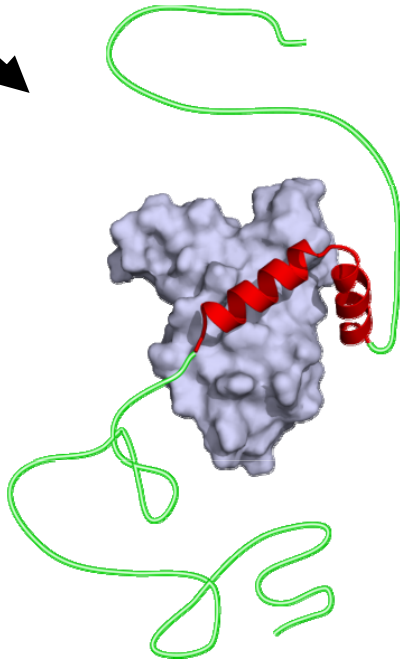
ターゲット分子



どのようにして
ターゲット分子を
認識するのか ？

どのようにして
らせん構造が
形成されるのか ？

このような分子認識
と機能との関連は ？



天然変性タンパク質
ポリペプチド鎖が
大きく揺らいでいる

天然変性タンパク質の大きく揺らいだ構造
を決める手法や方法を開発する

＋

天然変性タンパク質の機能（働き）を
生化学的な方法などを使って明らかにする

＋

天然変性タンパク質の構造と機能（働き）との
関連を計算機やデータベースを使って予測する

Title of project	Target recognition and expression mechanism of intrinsically disordered protein
Head Investigator Name	SATO Mamoru, Yokohama City University, Graduate School of Nanobioscience, Professor
Abstract of Research Project **Term of Project: 2009–2013**	Intrinsically disordered proteins (IDPs) are characterized by lack of stable tertiary structure when the protein exists as an isolated polypeptide chain under physiological conditions. They adopt well-defined structures upon binding to their targets. IDPs are mostly found in eukaryotes and generally interact with several target molecules, thus playing important roles as protein hubs in intracellular protein networks. In this research project, scientists in the fields of structural biology, molecular biology and information biology cooperate together to detail the structural and functional mechanisms behind the behavior of IDPs—how they find, bind, fold with their partners, and carry out their functions. Our aim is to establish a new interdisciplinary research area that merges physics, chemistry and biology together.