

## 小角散乱と計算科学で明らかにする天然変性タンパク質の動的構造と機能

小田 隆

横浜市立大学

これまでに数多くの生体高分子(タンパク質、DNA 等)の立体構造が結晶構造解析や NMR で決定され、その立体構造から多くの生命現象が解明されてきた。さらに近年発展の目覚ましいクライオ電子顕微鏡法では巨大な生体高分子複合体構造を近原子分解能で決定できるようになった。しかし、これらの解析で得られる立体構造は精密で高分解能ではあるものの基本的に静的な構造である。一方、生体高分子は動的な構造をとおして機能していることも事実である。その極端な例として天然変性タンパク質があげられる。天然変性タンパク質は生理的条件下でも一定の折れ畳まった構造をとらないため「タンパク質は一定の構造に折れ畳まることで機能する」という従来の常識を覆し大きなパラダイムシフトをもたらした。天然変性タンパク質は折れ畳まったタンパク質とは異なり、構造の柔軟性により様々なパートナーと結合することで自身の高次構造を変化させ機能を発揮する。この動的な構造による機能発現機構の解明は従来の構造生物学的手法では困難である。

本研究では DNA 損傷の修復にかかわる天然変性タンパク質 Hef について計算科学的に再現した動的構造を実測の小角散乱パターンと比較することで動的構造と機能の解明を試みた。Hef は約 100 残基の天然変性領域を持ち、DNA 損傷部位で DNA クランプとともに機能すると考えられている[1,2]。我々の生化学的解析から Hef の天然変性領域は DNA クランプのスライドを抑制し、損傷部位へ留める役割が示唆された。Hef 天然変性領域と、DNA、DNA クランプの 3 者複合体の小角散乱解析から Hef 天然変性領域の N 末端側が DNA に結合することで機能していることが示された。

[1] Ishino *et al*, *J Biol Chem*. 289 (2014) 21627- 21639

[2] Nagata *et al*, *Sci Rep*. 7:16949 (2017)