

# 第1章 タンパク質のフォールディングの 研究は何故重要か？

## <要旨>

ワトソンとクリックによる「分子生物学の誕生の記念碑的論文」(1953, Nature)を紹介している。更に、フランシス・クリックが提唱した「生物の遺伝情報の流れに関するセントラル・ドグマ」を図示し、その流れの中の“第2種遺伝情報解読問題”，つまり，“タンパク質のフォールディング問題”は未解決の問題であることを述べている。

タンパク質のフォールディング研究が何故重要かの例として、二つの例を取り上げている：①

「フォールディング異常病」，つまり，「どちらも同じアミノ酸配列であるにもかかわらず，どのようなメカニズムで，正常プリオンタンパク質が異常プリオンタンパク質に変化するのか？」②

「免疫系では，部品のランダムな組み合わせで膨大な多様性を生み出す機構をもつが，タンパク質が特定の立体構造をとるために満たさなければならないアミノ酸配列の条件とは何か？」

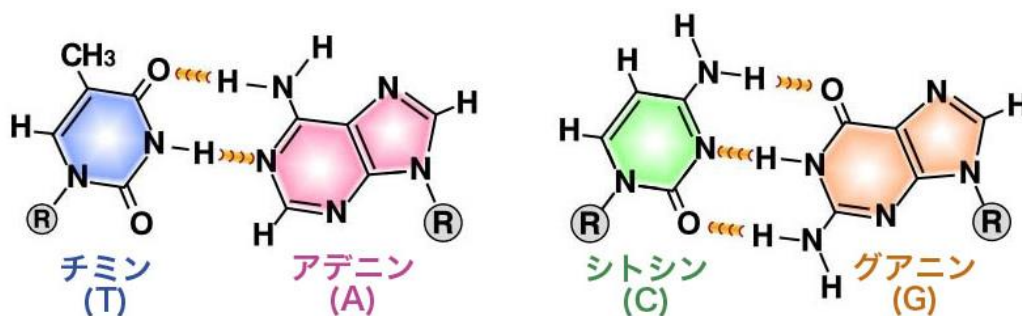


## 分子生物学の誕生

19世紀の生物科学における最大の発見といわれる DNA\* の“二重らせん構造”の発表が1953年、英国ケンブリッジ大学の若き生物学者ジェームズ・ワトソンと物理学者フランシス・クリックによってなされた。“親のもっている遺伝情報が、どのような機構で子に正確に伝えられるのか”という問いに対する答えが与えられたのである。分子生物学の誕生である。

彼らは、1953年にNature誌に掲載されたわずか1ページの論文\*\*の冒頭で、次のように述べている：『デオキシリボ核酸 (DNA) の塩の構造を提案したい。この構造は生物学的にかなり興味深い新しい特徴を持つ。』そして、次のような、画期的な構造を提案している：

『・・・特定の塩基対同士のみが結合することができる。これらの組み合わせは、アデニンとチミン、グアニンとシトシンである。』



論文の最後は、次のような言葉で締めくくっている：『われわれの主張する特定のペアリング (塩基対) が遺伝物質の複製機構を直ちに示唆することには誰でもが気付くだろう。』

\* DNA : Deoxyribose Nucleic Acid (デオキシリボ核)

\*\* Appendix A : 「分子生物学誕生の記念碑的論文」(参照)

彼らの論文により、DNAは、ヌクレオチド\*\*\*を基本単位として、これが多数重合してできた高分子であり、ヌクレオチドの塩基部分は次のような4種類の塩基のどれかであることが確認された：

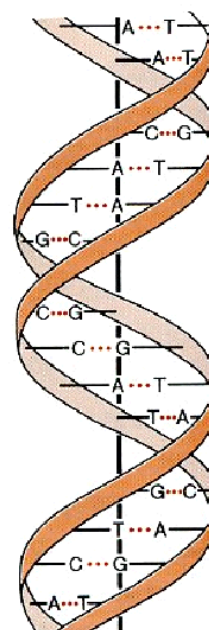
アデニン (A)、グアニン (G)、シトシン (C)、チミン (T)

ただし、RNA [Ribonucleic acid, リボ核酸] では、次のようになる：

チミン (T) → ウラシル (U)

この4種類の塩基には、塩基どうしに相補性があり、AとTとで二本の水素結合を、GとCとで三本の水素結合を形成して、全体として二重らせん構造を構築できる化学的構造になっていることも確認された。

\*\*\* ヌクレオチド；骨格部分はリン酸と糖からなる



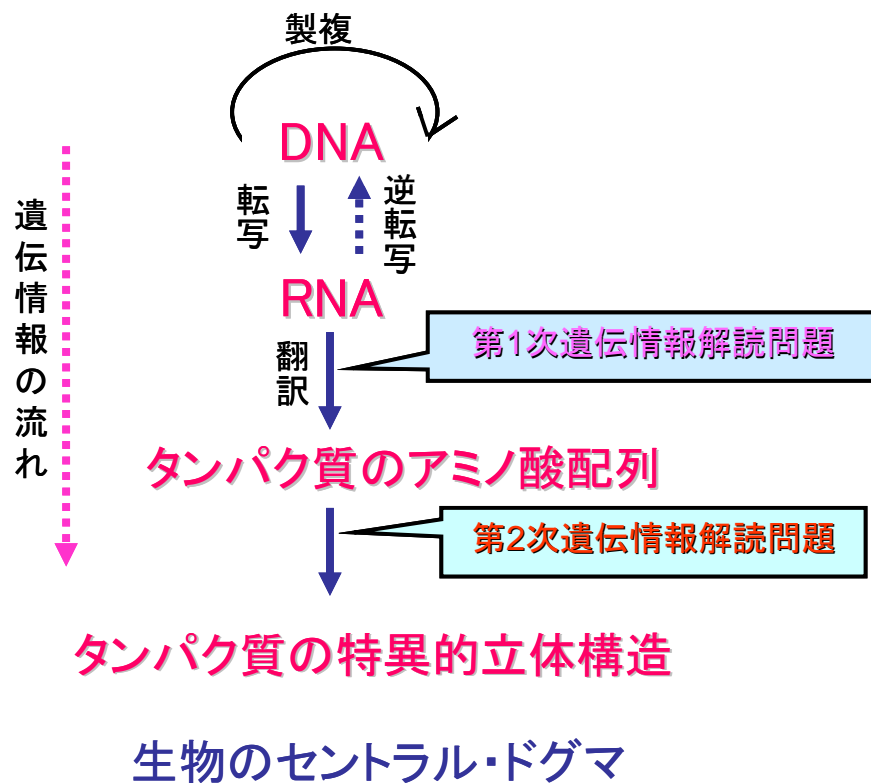


## 生物におけるセントラル・ドグマ

フランシス・クリックは、1958年に、生物の遺伝情報の流れに関する次のような“セントラル・ドグマ”（中心教義）を提唱した；

『情報は、つねに、「DNA → RNA → タンパク質」の方向に流れ、タンパク質から核酸に向けて、逆に流れることはない。』

ところが、1970年、レトロウイルスから、遺伝情報の逆向きの流れの例が発見された。mRNA（メッセンジャーRNA）を鋳型としてDNAを合成する逆転写酵素の発見である。それでも、大筋では、セントラル・ドグマが成立していると思なして良いだろう。





## 『第1次遺伝情報解読問題』は完全に解読されている！

DNA から転写された mRNA の塩基配列が指定するアミノ酸配列をもったタンパク質を合成する過程を翻訳という。翻訳の過程で、mRNA の連続する3個の塩基をコドン\*というが、これらのコドンが、20種類のアミノ酸のどれに対応するかは、『第1次遺伝情報解読問題』と呼ばれた。

1960年代に、mRNA の塩基配列とタンパク質のアミノ酸配列との対応関係が完全に解読された。生物に共通である“**遺伝コード表\*\***”としてまとめられている（ごくわずかの例外がある）。

\* コドン; 4種類の塩基を3個並べる場合の数は、 $4 \times 4 \times 4 = 64$ 通り

\*\* Appendix B : 「遺伝コード表」(参照)

DNA の塩基配列は4種類の文字で書かれた文章であるとみなせる。ヒトのDNAは約30億塩基対からなる。この生命の設計図である全遺伝情報をゲノムといい、そのうち、DNA上の各タンパク質に対応する領域を一般に“遺伝子”と呼ぶ。DNAの塩基配列がもつ遺伝情報には、タンパク質が必要な場所で、必要な時に、必要な量を合成するように調節するための塩基配列や、tRNA（トランスファーRNA）の塩基配列などの情報も含まれている。



## 『第2次遺伝情報解読問題』は未解決の難問である！

特定のタンパク質のアミノ酸配列が与えられたとき、その天然状態での特異的立体構造を予測する問題は、『第2次遺伝情報解読問題』、または、『フォールディング問題』と呼ばれているが、これは未解決の問題である。

タンパク質分子のきわだった特徴の1つは、生理的な条件下で、そのアミノ酸配列によって決まる“特異的な立体構造”（タンパク質特有の天然構造）を自発的に形成することである。タンパク質分子が、どのようなメカニズムで、そのアミノ酸配列で決まるそれぞれに固有の天然構造へフォールドするのだろうか？

この「タンパク質フォールディング問題」は、次のような3つの側面がある：

### ① 天然構造の予測の問題；

特定のタンパク質のアミノ酸配列が与えられたとき、その天然状態での特異的立体構造を予測する問題

### ② フォールディング・メカニズムの問題；

タンパク質のフォールディング過程の性質である反応レートや、変性状態・中間状態・遷移状態の構造を推定して、フォールディング・メカニズムを明らかにする問題。

### ③ 天然構造の特徴の問題；

「タンパク質の天然構造は、静的にも、動的にも、どのように特徴づけられるのか？」を明らかにする問題

これらの問題に対して、いろいろと非常に興味深い提案がなされている。しかしながら、明確な解答が得られていない。特に、①「天然構造の予測の問題」、②「フォールディング・メカニズムの問題」は、依然として、未解決の難問として残されている。

我々の目標は、第2の問題「フォールディング・メカニズムの問題」を統計力学的観点から解明することである。



## タンパク質分子は複雑で高度に組織された生命現象を演じている！

生命現象は、遺伝情報担体物質としての DNA と、その情報の直接的な発現分子であるタンパク質分子を基盤とした高度に組織化された化学反応系であるといえる。

この生命現象の主角ともいえるタンパク質分子は、長い生命進化の過程で、“20 種類のアミノ酸”（Appendix C：「20 種類のアミノ酸」参照）を 1 次元的なアミノ酸配列とすることによって天然構造を生成し、様々な機能をもつ高分子として生み出されてきた。タンパク質の活動の場は、生命現象のいたるところに及んでいる。DNA の塩基配列というたった 4 文字で構成された文字列の翻訳であるアミノ酸配列という 1 次元情報が、如何にして立体構造という 3 次元情報へと変換されて様々な機能をもち得るのであろうか？

タンパク質のフォールディング研究の重要性を示す幾つかの例を示そう。

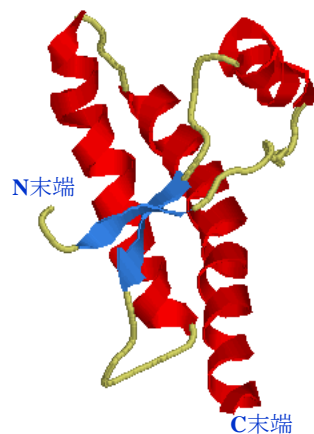


## タンパク質のフォールディング異常病

タンパク質のフォールディング異常病の発見は衝撃的であった。

感染症である結核や赤痢などは細菌が原因であり、また、エイズや鳥インフルエンザなどはウイルスが原因である。細菌やウイルスはいずれも固有の遺伝情報を持ち、核酸（DNA、RNA など）を有しているが、これらの細菌やウイルスではなく、異常になったタンパク質が感染症の原因物質であるという全く新しい概念の病気の発見が米国のプルミナー博士（1997 年、ノーベル医学生理学賞を受賞）によってなされた。彼はこの新たな病原菌を「プリオン」と命名した。

プリオンの構成物質は異常プリオンタンパク質であり、DNA のような核酸は含まれていない。異常プリオンタンパク質は、元来、身体の中に存在する正常プリオンタンパク質の立体構造（下図は、正常なヒトのプリオンタンパク質の立体構造のリボン図である。PDB ID：“1QLZ”）が変化したものである。つまり、プリオン病は、脳内に存在する正常型プリオンタンパク質が、何らかの原因で、 $\alpha$ ヘリックスが減少して $\beta$ シート構造に富んだ構造である異常型プリオンタンパク質に変換されて、アミロイドと呼ばれる繊維状の構造形成が起こり、それらが蓄積すると、神経細胞を障害することによって発病し、進行性・致死性である病気であることがわかっている。その発病のメカニズムも、また、根本的治療法も未だに確立していない。同一のアミノ酸配列でありながら、どのようなメカニズムで正常プリオンタンパク質が異常プリオンタンパク質に変化するのだろうか？ これは、「フォールディング・メカニズムの問題」であり、問題の解明が急務である。



正常なヒトのプリオンタンパク質





## タンパク質分子の免疫系における働き

2020 年より今日，“新型コロナウイルス感染症”（Corona Virus Disease 2019, COVID 2019 ）で、未曾有のパンデミックが起こっている．今回のパンデミックは，“新型コロナウイルス”に対抗するための免疫システムが正常に作用しないために発生している．

その対策のため、現在のところ，“メッセンジャーRNA ワクチン”（mRNA ワクチン）が有効であるとみなされている．この“mRNA ワクチン”は，“新型コロナウイルス”の表面にある“スパイクタンパク質”を形成する遺伝情報をもつ“スパイクタンパク質指示体”であり、これを接種すると、ワクチン中の細胞とヒト細胞とが融合した後、細胞の中のリボソームで、mRNA の遺伝コードが翻訳されて、“スパイクタンパク質”が生成され、細胞の外に漏れ出すことになる．我々の身体の免疫系は、この“スパイクタンパク質”を異物として認識し、その抗体を作成する．

ところで、我々は常にバクテリアや細菌、ウイルスなどの攻撃にさらされている．そうした攻撃からどのようにして体を守っているのだろうか？

我々の体は、外来からのバクテリアや細菌、ウイルスに対抗するための免疫システムをもっている．自己と非自己を認識し、非自己を“異物”として排除すべく攻撃を仕掛けるのが免疫作用である．“異物”は、バクテリアや細菌、ウイルスだけでなく、花粉や塵などのアレルギー反応を引き起こすものや、ガン細胞やウイルスに感染した細胞なども含まれる．生体は、如何にして自己と非自己とを認識しているのだろうか？

自己と非自己とを認識にする働きは、“MHC<sup>\*\*</sup>”と呼ばれる複数のたんぱく質の複合体が担っていることがわかっている．皮膚や臓器の移植を行う場合も、提供する側と提供される側の MHC が一致していないと、移植された組織は“異物”とみなされ、免疫系に指令が回り、移植された組織は免疫の力で破壊されてしまう．

**\*\* MHC：主要組織適合抗原（Major Histocompatibility Complex）**

ヒトの主要組織適合抗原は、とくに HLA ( Human Leukocyte Antigen, ヒト白血球抗原 )と呼ばれ、赤血球を除くほぼ体内のすべての細胞の表面に存在する特別な複数のタンパク質である．人それぞれ構造の微妙な違いがあり、免疫システムが「自己」と「非自己」を区別するための目印として働いている．

免疫系は、膨大な多様性を生み出す機構をもっている．親から受け継いだ DNA に、初めから SARS, MERS, 麻疹, おたふく風邪, エイズ, インフルエンザ, 新型コロナなどのために指定された抗体があるのではなく、感染してから初めて、部品の組み合わせで創り出された膨大な候補の中から、それぞれのウイルスに対して「鍵と鍵穴」の関係で結合できる抗体がそれぞれ選択される．

この抗体は“免疫グロブリン”という4本のポリペプチド鎖からなるタンパク質である．その立体構造は Y 字型をしていて、抗原を見分ける二つの先端部分の可変領域において、何種類もの部品をランダムに組み合わせて、膨大な種類の免疫グロブリンを創り出す機構をもっている．この機構は、利根川進（1987 年、ノーベル医学生理学賞）によって解明された．

このように、免疫系は膨大な多様性を生み出す機構をもっているが、こうした機構は、タンパク質が特定の立体構造をとるために満たさなければならないアミノ酸配列の条件がある中で、部品のランダムな組み合わせでも立体構造を構築できることを意味する．これは「フォールディング・メカニズムの問題」であり、タンパク質のフォールディング研究の重要性を示している．

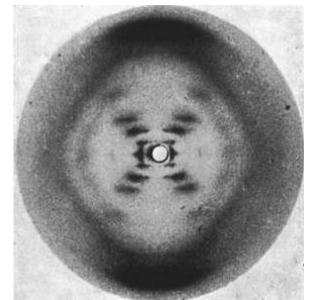
## 分子生物学誕生の記念碑的論文

1953 年，英国ケンブリッジ大学の若き生物学者ジェームズ・ワトソンと物理学者フランシス・クリックによって，DNA（デオキシリボ核酸，Deoxyribose Nucleic Acid）の“二重らせん構造”に関するわずか1000 字の論文が，科学専門誌ネイチャーに掲載された．“親のもっている遺伝情報が，どのような機構で子に正確に伝えられるのか”という問いに対する答えが与えられたのである．分子生物学の誕生である．ワトソンは，彼の著書『The Double Helix』（1968年）の中で，次のように述べている；

「・・・When I asked what the pattern was like, Maurice went into the adjacent room to pick up a print of the new form they called “B”structure.

The instant I saw the picture my mouth fell open and my pulse began race. ・・・ the black cross of reflections which dominated the picture could arise only from a helical structure. ・・・」

「その X 線写真模様はどんなふうなのかと質問すると，モーリスは隣の部屋から，彼らが「B 型」構造とよんでいる新形態を示す写真のプリントをもってきた．その写真を見たとき，私は唖然（あぜん）として胸が早鐘のように高鳴るのを覚えた．・・・写真のなかでいちばん印象的な黒い十字の反射はらせん構造からしか生じえないものだった・・・」（ジェームズ・D・ワトソン『二重らせん』江上，中村訳）



写真は，Franklin のB-型 DNA 結晶の X線回折写真（1952年）で，「世界で最も重要な回折像」と呼ばれている．

彼らの論文で，冒頭次のように述べている：

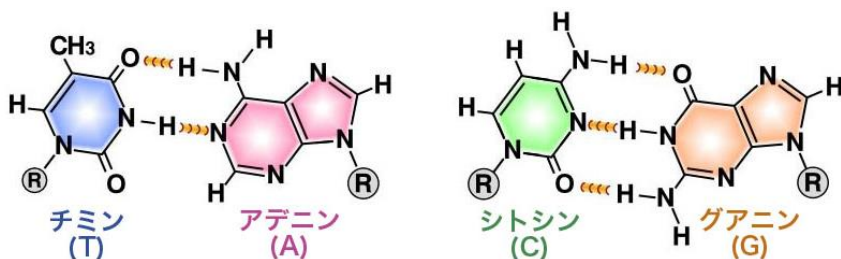
「We wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.」

（デオキシリボ核酸（DNA）の塩の構造を提案したい．この構造は生物学的にかなり興味深い新しい特徴を持つ．）

次のような，画期的な構造を提案している：

「If it is assumed that the bases only occur in the structure in the most plausible tautomeric forms (that is, with the keto rather than the enol configurations) it is found that only specific pairs of bases can bond together. These pairs are: adenine (purine) with thymine (pyrimidine), and guanine (purine) with cytosine (pyrimidine).」

（塩基が最も妥当な互変異性型（すなわちエノール型ではなくケト型）の構造でのみ存在すると仮定すれば，特定の塩基対同士のみが結合することができる．これらの組み合わせは，アデニン（プリン）とチミン（ピリミジン）、グアニン（プリン）とシトシン（ピリミジン）である．）



Watson-Crick 塩基対：DNA 中のチミン(T)とアデニン(A)，シトシン(C)とグアニン(G) 間の水素結合

論文の最後は、次のような言葉で締めくくっている：

「It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material.」

（われわれの主張する特定のペアリング（塩基対）が遺伝物質の複製機構を直ちに示唆することには誰でもが気付くだろう。）

彼らは、この論文において、2本のDNA鎖が互いに逆方向に走行していることを示している。このことが、以降の重要な展開、つまり“DNA複製のメカニズム”や“岡崎フラグメント”の発見をもたらすことになる。DNAの二重らせんは、互いに他を写した対構造をしていて、二重らせんが解けるとちょうどポジとネガの関係となる。つまり、ポジをもとに新しいネガがつくられ、もとのネガから新しいポジがつくられると、そこには2組の新しいDNA二重らせんが誕生するという、遺伝情報による生命の“自己複製”システムの発見であった。この瞬間、新しい分子生物学が誕生したといえるであろう。



“ Chatsworth at Dawn ”



## MOLECULAR STRUCTURE OF NUCLEIC ACIDS

### A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid

We wish to suggest a structure for the salt of deoxyribose nucleic acid (D.N.A.). This structure has novel features which are of considerable biological interest.

A structure for nucleic acid has already been proposed by Pauling and Corey<sup>1</sup>. They kindly made their manuscript available to us in advance of publication. Their model consists of three intertwined chains, with the phosphates near the fibre axis, and the bases on the outside. In our opinion, this structure is unsatisfactory for two reasons: (1) We believe that the material which gives the Xray diagrams is the salt, not the free acid. Without the acidic hydrogen atoms it is not clear what forces would hold the structure together, especially as the negatively charged phosphates near the axis will repel each other. (2) Some of the van Der Waals distances appear to be too small.

Another three-chain structure has also been suggested by Fraser (in the press). In his model the phosphates are on the outside and the bases on the inside, linked together by hydrogen bonds. This structure as described is rather ill-defined, and for this reason we shall not comment on it.

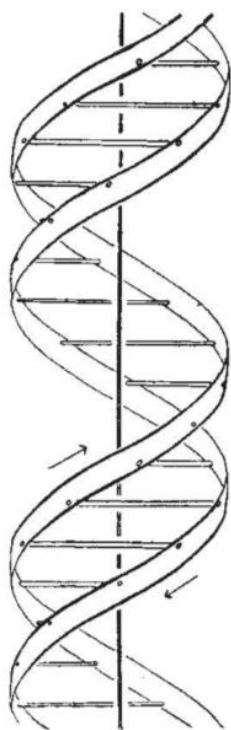
We wish to put forward a radically different structure for the salt of deoxyribose nucleic acid. This structure has two helical chains each coiled round the same axis (see diagram). We have made the usual chemical assumptions, namely, that each chain consists of phosphate diester groups joining  $\beta$ -Ddeoxyribofuranose residues

with 3', 5' linkages. The two chains (but not their bases) are related by a dyad perpendicular to the fibre axis. Both chains follow right handed helices, but owing to the dyad the sequences of the atoms in the two chains run in opposite directions. Each chain loosely resembles Furberg's<sup>2</sup> model No. 1; that is, the bases are on the inside of the helix and the phosphates on the outside. The configuration of the sugar and the atoms near it is close to Furberg's 'standard configuration', the sugar being roughly perpendicular to the attached base. There is a residue on each chain every 3.4 Å in the z-direction. We have assumed an angle of 36° between adjacent residues in the same chain, so that the structure repeats after 10 residues on each chain, that is, after 34 Å. The distance of a phosphorus atom from the fibre axis is 10 Å. As the phosphates are on the outside cations have easy access to them.

The structure is an open one, and its water content is rather high. At lower water contents we would expect the bases to tilt so that the structure could become more compact.

The novel feature of the structure is the manner in which the two chains are held together by the purine and pyrimidine bases. The planes of the bases are perpendicular to the fibre axis. They are joined together in pairs, a single base from one chain being

hydrogen-bonded to a single base from the other chain, so that the two lie side by side with identical z-co-ordinates. One of the pair must be a purine and the other a pyrimidine for bonding to occur. The hydrogen bonds are made as follows: purine position 1 to pyrimidine position 1; purine position 6 to pyrimidine position 6.



This figure is purely diagrammatic. The two ribbons symbolize the two phosphate-sugar chains, and the horizontal rods the pairs of bases holding the chains together. The vertical line marks the fibre axis

If it is assumed that the bases only occur in the structure in the most plausible tautomeric forms (that is, with the keto rather than the enol configurations) it is found that only specific pairs of bases can bond together. These pairs are: adenine (purine) with thymine (pyrimidine), and guanine (purine) with cytosine (pyrimidine).

In other words, if an adenine forms one member of a pair, on either chain, then on these assumptions the other member must be thymine; similarly for guanine and cytosine. The sequence of bases on a single chain does not appear to be restricted in any way. However, if only specific pairs of bases can be formed, it follows that if the sequence of bases on one chain is given then the sequence on the other chain is automatically determined.

It has been found experimentally<sup>3,4</sup> that the ratio of the amounts of adenine to thymine, and the ratio of guanine to cytosine, are always very close to unity for deoxyribose nucleic acid.

It is probably impossible to build this structure with a ribose sugar in place of the deoxyribose, as the extra oxygen atom would make too close a van der Waals contact.

The previously published X-ray data<sup>5,6</sup> on deoxyribose nucleic acid are insufficient for a rigorous test of our structure. So far as we can tell, it is roughly compatible with the experimental data, but it must be regarded as unproved until it has been checked against more exact results. Some of these are given in the following communications. We were not aware of the details of the results presented there when we devised our structure, which rests mainly though not entirely on published experimental data and stereochemical arguments.

It has not escaped our notice that the specific pairing we have postulated immediately suggests a possible copying mechanism for the genetic material. Full details of the structure, including the conditions assumed in building it, together with a set of co-ordinates for the atoms, will be published elsewhere.

We are much indebted to Dr. Jerry Donahue for constant advice and criticism, especially on interatomic distances. We have also been stimulated by a knowledge of the general nature of the unpublished experimental results and ideas of Dr. M. H. F. Wilkins, Dr. R. E. Franklin and their co-workers at King's College, London. One of us (J. D. W.) has been aided by a fellowship from the National Foundation for Infantile Paralysis.

J. D. Watson

F. H. C. Crick

Medical Research Council Unit for the Study of the Molecular Structure of Biological Systems, Cavendish Laboratory, Cambridge.

April 2.

- 1) Pauling, I., and Corey, R. B., *Nature*, **171**, 346 (1953); *Proc. U.S. Nat. Acad. Sci.*, **39**, 84 (1953).
  - 2) Furberg, S., *Acta Chem. Scand.*, **6**, 634 (1952).
  - 3) Chrgaff, E., for references see Zamenhof, S., Brawerman, G., and Chargaff, E., *Riochim. Et Biophys. Acta*, **9**, 402 (1952).
  - 4) Wyatt, G., R., *J. Gen. Physiol.*, **36**, 201 (1952).
  - 5) Astbury, W., T., *Symp. Soc. Exp. Bio.* 1, Nucleic Acid, 66 (Camb. Univ. Press, 1947).
  - 6) Wilkins, M. H. F., and Randall, J., T., *Biochim. et Biophys. Acta*, **10**, 192 (1953).
-

# 遺伝コード表

DNA から転写された mRNA の塩基配列が指定するアミノ酸配列をもったタンパク質を合成する過程を翻訳という。翻訳の過程で、mRNA の連続する 3 個の塩基をコドンという。4 種類の塩基を 3 個並べる場合の数は、 $4 \times 4 \times 4 = 64$  通りある。これらのコドンが、20 種類のアミノ酸のどれに対応するか、つまり、mRNA の塩基配列のコドンと、タンパク質のアミノ酸配列との対応関係を示したのが、“遺伝コード表”である。この表は、ごくわずかの例外（ミトコンドリアの DNA）を除いて、生物に共通であるとしてまとめられている。

第 2 文字目の塩基									
	U		C		A		G		
	コドン	アミノ酸	コドン	アミノ酸	コドン	アミノ酸	コドン	アミノ酸	
第 1 文字目の塩基 U	UUU	Phe ( F )	UCU	Ser ( S )	UAU	Tyr ( Y )	UGU	Cys ( C )	U
	UUC		UCC		UAC		UGC		C
	UUA	Leu ( L )	UCA		UAA**	終止	UGA**	終止	A
	UUG		UCG		UAG**		UGG	Trp ( W )	G
第 1 文字目の塩基 C	CUU	Leu ( L )	CCU	Pro ( P )	CAU	His ( H )	CGU	Arg ( R )	U
	CUC		CCC		CAC		CGC		C
	CUA		CCA		CAA	Glu ( Q )	CGA		A
	CUG		CCG		CAG		CGG		G
第 1 文字目の塩基 A	AUU	Ile ( I )	ACU	Thr ( T )	AAU	Asn ( N )	AGU	Ser ( S )	U
	AUC		ACC		AAC		AGC		C
	AUA		ACA		AAA	Lys ( K )	AGA	Arg ( R )	A
	AUG*	Met ( M )	ACG		AAG		AGG		G
第 1 文字目の塩基 G	GUU	Val ( V )	GCU	Ala ( A )	GAU	Asp ( D )	GGU	Gly ( G )	U
	GUC		GCC		GAC		GGC		C
	GUA		GCA		GAA	Glu ( E )	GGA		A
	GUG		GCG		GAG		GGG		G

\* ; AUGは「開始」コドンでもある。

\*\* ; 「終止」コドン(停止コドン)は、3個有り:UAA(オーカー), UAG(アンバー), UGA(オパール)

上の遺伝コドン表の中には、アミノ酸以外のものを指定するものもある：

- 「AUG」；metionine（メミオニン, Met, M）というアミノ酸を指定するコドンであるが、同時に、「開始コドン」（タンパク質への翻訳を開始するコドン）でもある。
- 「UAA, UAG, UGA」；アミノ酸を指定せず、翻訳の終了を指定する「終止コドン」（または、「停止コドン」ともいう）である。

## 20種類のアミノ酸



### タンパク質に対する、20種類のアミノ酸の寄与は？

タンパク質は、“20種類のアミノ酸”が重合して一次的につながつたポリペプチド鎖である。タンパク質の天然構造において、次のようなアミノ酸の性質がどのように寄与しているのだろうか？

- ・疎水性アミノ酸残基か、親水性アミノ酸残基か
- ・極性アミノ酸残基か、非極性アミノ酸残基か
- ・酸性アミノ酸残基か、塩基性アミノ酸残基か、あるいは中性アミノ酸残基か
- ・側鎖の水素結合形成能は？
- ・二次構造形成能は？
- ・側鎖の大きさは？
- ・そのアミノ酸が立体構造の内部にあるか、表面にあるか、
- ・空間的な近傍に極性のアミノ酸があるか、
- ・水素結合能のある側鎖をもつアミノ酸があるか、
- ・機能部位かどうか、
- ・ $\alpha$ ヘリックスを形成しやすいアミノ酸が配列の前後に多いか、

特に、個々のアミノ酸のもつ意味は、「アミノ酸配列という文脈に依存する」という次の例が興味深い：「部分配列がまったく同じ5個のアミノ酸残基からなる領域が、あるタンパク質では $\alpha$ ヘリックスを形成し、あるタンパク質では $\beta$ 構造を形成する事例」

次のページの表は、アミノ酸の物理化学的指標である“疎水性度”の大きい順に、“20種類のアミノ酸”を並べたものである。



“Trees in Autumn”

## 20種類のアミノ酸を特徴づける物理化学的指標

分類	アミノ酸名			疎水性度	二次構造形成能			体積 (Å <sup>3</sup> )	測鎖の pK値
	名称	3文字 表示	1文字 表示		α ヘリックス	β 構造	ターン		
疎水性	phenylalanine (フェニールアラニン)	Phe	F	-2.27	1.16	1.33	0.59	135	
	tryptophan (トリプトファン)	Trp	W	-2.13	1.02	1.35	0.65	163	
	leucine (ロイシン)	Leu	L	-1.82	1.34	1.22	0.57	124	
	isoleucine (イソロイシン)	Ile	I	-1.82	1.09	1.67	0.47	124	
	tyrosine (チロシン)	Tyr	Y	-1.47	0.74	1.45	0.76	141	10.1
	valine (バリン)	Val	V	-1.30	0.90	1.87	0.41	105	
	proline (プロリン)	Pro	P	-0.99	0.34	0.31	1.32	90	
	methionine (メチオニン)	Met	M	-0.96	1.30	1.14	0.52	124	
	alanine (アラニン)	Ala	A	-0.39	1.41	0.72	0.82	67	
	cysteine (システイン)	Cys	C	-0.25	0.66	1.40	0.54	86	8.2
	glycine (グリシン)	Gly	G	0.00	0.43	0.58	1.77	48	
	histidine (ヒスチジン)	His	H	0.64	1.05	0.80	0.81	118	6.0
	threonine (トレオニン)	Thr	T	1.00	0.76	1.17	0.90	93	13.6
	serine (セリン)	Ser	S	1.24	0.57	0.96	1.22	73	13.6
	glutamine (グルタミン)	Gln	Q	1.30	1.27	0.98	0.84	114	
	asparagine (アスパラギン)	Asn	N	1.91	0.76	0.48	1.34	96	
	lysine (リジン)	Lys	K	2.77	1.23	0.69	1.07	135	10.5
	glutamic acid (グルタミン酸)	Glu	E	2.91	1.59	0.52	1.01	109	4.3
親水性	aspartic acid (アスパラギン酸)	Asp	D	3.81	0.99	0.39	1.24	91	3.7
	arginine (アルギニン)	Arg	R	3.95	1.21	0.84	0.9	148	12.5

<文献> 輪湖 博, 安部 晴男, “タンパク質の立体構造転移”, 複雑系業書 1, 複雑系の構造と予測, 早稲田大学複雑系高等学術研究所編, 共立出版, pp. 59-97, 2006.



## Coffee Break

### 「CRISPR-Cas9」究極の遺伝子編集技術・・・“魔法の杖”

100年に一度の技術と言われている遺伝情報を自由に編集できる「CRISPR-Cas9\*」（クリスパー キャスナイン）の開発者の一人であるジェニファー・ダウドナ（2020年、シャルパンティエ博士とノーベル化学賞受賞）は、その著書で次のように述べている：

『・・・1万年前に農業を始めてから、人間は動植物の選択育種を通して進化を望ましい方向に誘導し始めた。だが遺伝的バリエーションを生むランダムなDNA変異という「原料」は、まだ自然発生的かつ偶発的に生じていたため、自然をつくり変えようとする人間の取り組みには限界があり、それほど成果は得られなかった。

今日、事情は様変わりしている。科学者はこの原始以来のプロセスを、人間の完全なコントロール下に置くことに成功したのだ。いまや生体細胞のDNAを操作するバイオテクノロジーの強力なツールを用いて、人間を含む地球上の全ての生物を生物たらしめている遺伝子コードを操作し、合理的に変更することができる。そして最新の、またおそらくもっとも有効な遺伝子編集ツールである「CRISPR-Cas9」を使えば、ゲノムを、まるでワープロで文章を編集するように、簡単に書き換えられるのだ。

特定の形質を決める遺伝子コードさえわかっているならばCRISPRを使ってどんな動植物のゲノムであれ、その関連遺伝子を挿入、編集、削除することができる。このプロセスは従来のどの遺伝子操作技術よりもはるかに簡単で効果的である。私たちはまさに一夜にして、遺伝子工学と生物学的支配における新時代を開こうとしている。私たちの想像力が許す限り無限の可能性が広がる革新的時代である。・・・』

（ジェニファー・ダウドナ著：『CRISPR－究極の遺伝子編集技術の発見－』，櫻井祐子訳，文書文庫，2021年）

\* CRISPR-Cas9 : [Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats](#) [CRISPR-associated Proteins](#) 9

こういう技術革新の時代にこそ、人の心が大事に思える。「この技術は人類の幸福につながるのか？」を常に自問自答し、信念を持って学問をし、未知の分野を拓いていかねばならないと思う。