

近年、生理的条件では、その一部または全部が安定な立体構造をもたない蛋白質(またはその一部の領域)をコードする遺伝子がゲノム中に多数あることが知られるようになった。また、実際に調べてみると、そのような遺伝子の産物である蛋白質の多くは、変性状態であるランダムコイルに似た構造多型の状態にあることが明らかにされつつある。そのため、このような蛋白質/領域は「本質的に構造をとっていない(intrinsically unstructured)」、「本質的に不規則(intrinsically disordered)」、「天然状態で構造をとっていない(natively unstructured)」などと呼ばれていた。2013年には専門誌も創刊され、それらをもつものの呼称が「天然変性蛋白質(intrinsically disordered protein; IDP)」と統一された。

以下、本稿でも、ポリペプチド鎖全体が天然変性である分子と、大きな蛋白質鎖に含まれる構造をもたない部分領域(天然変性蛋白質領域)を併せて、IDPとして統一する。

さて、IDPを構成するアミノ酸は、球状構造をもつ蛋白質を構成するアミノ酸に比べて、出現頻度に偏りがあることが知られている。バイオインフォマティクス技術の進歩により、IDPはアミノ酸配列から高い精度で予測可能となった。予測の結果、ヒトゲノム中にも多くのIDPが発見され、近年、特に注目を集めている。ゲノム情報からの予測によると、IDPをコードする遺伝子は、原核生物よりも高等真核生物に多く、また、脳神経細胞や転写調節因子など、蛋白質機能の高次の制御が必要とされる細胞・オルガネラに多い。さらに、通常の蛋白質は、「アミノ酸配列→フォールディング→立体構造→特異的機能」の順に遺伝情報に基づいた特定の分子機能を発揮するとされている(構造生

物学のセントラルドグマ)。そのため、IDPは、このドグマに反する現象として、生命の進化の過程を考察する上でも興味深い。

表には、これまでの研究から明らかになってきた、IDPの性質の主なものを列記した。また、図には、部分的に球状構造をとる領域(ドメイン)を複数有する蛋白質(マルチドメイン蛋白質)において、IDPが果たす

表 天然変性蛋白質の特徴と性質

- ・ 荷電性・親水性のアミノ酸に富み、疎水性残基が少ない。
- ・ 同じアミノ酸の連続配列、少数個のアミノ酸からなる単調な繰り返し配列などの低複雑性(low complexity)配列が含まれる。
- ・ 立体構造をとる領域(構造ドメイン)よりも配列の保存性が低く、進化速度が大きい。
- ・ 真核生物に多く、原核生物では少ない。真核生物では、核内蛋白質にもっとも多い。
- ・ リン酸化、ユビキチン化などの翻訳後修飾の部位が多く含まれる。
- ・ マルチドメイン蛋白質のドメイン間リンカーに多く含まれる。
- ・ 近傍のドメインに結合し、自己阻害による活性調節に関わることがある。
- ・ 他の蛋白質との相互作用に関わる領域がある。
- ・ 単独では特定の立体構造をとらず、結合と同時に立体構造形成が誘起される、coupled folding and bindingという現象が知られている。
- ・ 複数の蛋白質と相互作用する、ハブ蛋白質として機能する。
- ・ 同一の作用部位が、異なる標的蛋白質と、異なる親和性・異なる選択性で結合する、promiscuousな相互作用をするインタフェースとして機能する。
- ・ 凝集性が高かったり、アミロイド線維を形成しやすい配列が、天然変性蛋白質中に含まれている。
- ・ IDP領域中で、アミロイド線維性の高い領域に、可溶性の高い配列(ゲートキーパー配列)が隣接している例が多くみられ、蛋白質全体の溶解度を調整している。