

揺らぎは進化の道しるべ：タンパク質構造の熱揺らぎと進化しやすさは相関している

1. 発表者：

唐 乾元 (Qian-Yuan Tang) (東京大学 大学院総合文化研究科 広域科学専攻 特任研究員
(研究当時) / 現・理化学研究所 研究員)
金子 邦彦 (東京大学 大学院総合文化研究科 広域科学専攻 教授 /
生物普遍性研究機構 教授)

2. 発表のポイント：

- ◆生体内のダイナミクスと進化の関係は長らく議論されてきたが、明確な定量的結論はなかなか得られずにいた。
- ◆タンパク質データベースの解析から、タンパク質の構造揺らぎと進化による構造変化の間に強い相関があることを定量的に明らかにし、さらに理論モデルにより、その起源を明らかにした。
- ◆本研究結果は、機能をもつ生命システムの進化の予測やデザインを行う上での基盤となる。

3. 発表概要：

生命システムの短時間でのダイナミックな変動と何世代にもわたる進化による変化との関係は、生命科学の中心的なテーマとして長らく議論されています。しかし、定量的検証は容易ではなく、またその関係の理論的な起源も明らかにされていません。

東京大学大学院総合文化研究科の唐乾元 (Qian-Yuan Tang) 特任研究員 (研究当時/現・理化学研究所) と金子邦彦教授は、タンパク質を対象にして、この問題に挑みました。タンパク質は触媒活性など様々な生体機能の基盤をなします。機能をもつタンパク質はある安定した構造をもちますが、そのまわりで熱によって揺らぎ、その変動が機能の引き金ともなります。一方、進化により、そのアミノ酸配列に変異が生じ構造が変形します。

本研究では、数百のタンパク質ファミリーからなる数十万個のタンパク質のデータベースを用いて、この両者、つまり熱雑音によるタンパク質のダイナミクス (熱揺らぎ) と、突然変異によるタンパク質の構造変化との間に強い相関関係を見いだしました。さらに、タンパク質の理論モデルを用いて、このダイナミクス—進化の対応関係が、熱揺らぎと突然変異による変化が共通の少数次元の空間に拘束されていることに起因していることを示しました。これらの結果は、機能的生命システムや人工知能システムの設計へも新たな視点を与えます。

4. 発表内容：

生命システムの外界への適応ダイナミクスは、進化を通して形成され、発展してきました。生体内のダイナミクス自体は、何世代にもわたる進化に比べれば、非常に速いスケールで生じます。しかし、このダイナミクスと進化過程の間に関係があるのではないかと、ということが進化生物学者や発生生物学者の間では、長らく議論されてきました。

生物の状態、表現型 (注1) ともよばれる形質は、一般に外部条件や熱などの雑音にさらされて変化し、その一方で遺伝子の突然変異によって変化していきます。雑音により引き起こされる変化と遺伝子の突然変異による変化の関係、すなわち「ダイナミクス—進化の対応関係」が明らかになれば、この古典的問いへの答えとなります。しかし、生命システム一般で、この両者の関係を定量的に示すことは容易ではありません。

そこで東京大学大学院総合文化研究科の唐乾元 (Qian-Yuan Tang) 特任研究員 (研究当時/現・理化学研究所) と金子邦彦教授は、タンパク質のダイナミクスと進化に絞ってこの関係を探りました。タンパク質では遺伝子がアミノ酸配列を決め、それがタンパク質の構造という、機能に関連する表現型を決めます。そこで、このタンパク質のダイナミクスと進化の関連性を定量的に確立し、理論的に説明することが望まれます。

本研究では、数百のタンパク質ファミリーからなる数十万個のタンパク質データベースを用いて、熱雑音そして突然変異によるタンパク質の構造変化の間の相関を解析しました。その結果、多種多様なタンパク質ファミリーについて、そのダイナミクスと進化の間に高い類似性があることを見いだしました。数百の残基同士の熱揺らぎと進化による変動の相関をそれぞれ行列で表すと、その両者は高い類似性が見られました (図 1)。これは、熱揺らぎにより構造が大きく変化しやすいアミノ酸残基は、突然変異による配列変化でも大きく変化しやすいことを示しています。また、その残基の変動の相関を残基間の距離の関数として求めると、長距離の相関がみられ、その相関関数についてもダイナミクスと進化に対して高い類似性が見られました。この結果は、(a)ある残基への局所的な摂動が、タンパク質の空間的に離れた他の残基によって感知されること、(b)ある部位の変異が離れた部位の変化をもたらすこと、そしてさらに重要なことに、(c)上述の 2 つの変化の間に対応関係があることを示しています。この対応関係は、タンパク質の機能的な動きを理解し、進化における制約を分析するための統一的な枠組みを提供しています。

さらに、アミノ酸残基をノードとし、空間的に隣り合う残基をバネで繋いで、タンパク質分子を弾性ネットワークとした理論モデルを用いて、この関係を解明しました。このモデルではタンパク質のダイナミクスは、元来の天然構造への線形バネによる緩和として記述することができ、他方、進化はノードを変化させてもとの構造からのずれをもたらします。そして、このモデルを調べたところ、バネでの緩和の方向と変異によるずれ方が対応していることがわかりました。この対応関係は、構造が擾乱に対して頑健である一方で、機能を有するためには感度の高い応答もしなければならないということから説明されます。この頑健性と感受性という 2 つの要請の結果、アミノ酸残基の配位変化が低次元空間に制限されるようになり、進化もその方向に拘束されるからです。実際、この低次元拘束はデータからも理論モデルからも確認し、ダイナミクスと進化の対応関係の起源を明らかにしました。さらには、タンパク質のダイナミクスのモジュール構造がこの低次元化に寄与していること、また、大きなタンパク質は緩和が遅く、突然変異による変形がこの遅いダイナミクスと重なりやすいことなども見いだしました。

これらの結果は、ダイナミクスの次元を下げることで、タンパク質の構造が進化しやすくなることも示唆し、これを敷衍化することで、高い機能を持つタンパク質の設計だけでなく、他の生命システムや、人工知能システムの設計や学習への新たな視座を与えることが期待されます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業 新学術領域研究「進化の制約と方向性」(17H06386) および基盤研究 (A20H00123) のもとで行われました。

5. 発表雑誌：

雑誌名：*Physical Review Letters* (米国夏時間 8 月 26 日出版)

論文タイトル：Dynamics-evolution correspondence in protein structures

著者：Qian-Yuan Tang* and Kunihiro Kaneko*

DOI 番号：10.1103/PhysRevLett.127.098103

アブストラクト URL :

<https://journals.aps.org/prl/abstract/10.1103/PhysRevLett.127.098103>

6. 問い合わせ先 :

東京大学 大学院総合文化研究科 広域科学専攻
教授 金子 邦彦 (かねこ くにはこ)

7. 用語解説 :

(注1) 表現型

生物の特徴的形質で、形、色、運動など外に表れるもの。遺伝子型によってある程度規定されるが、環境や揺らぎの影響も受けつつ、ダイナミクスを経て発現される。タンパク質の場合、アミノ酸配列自体は遺伝子で直接決まり、一方でその配列からダイナミクスを経て構造がつくられ (例えば図1参照)、この構造は表現型を与える。

8. 添付資料 :

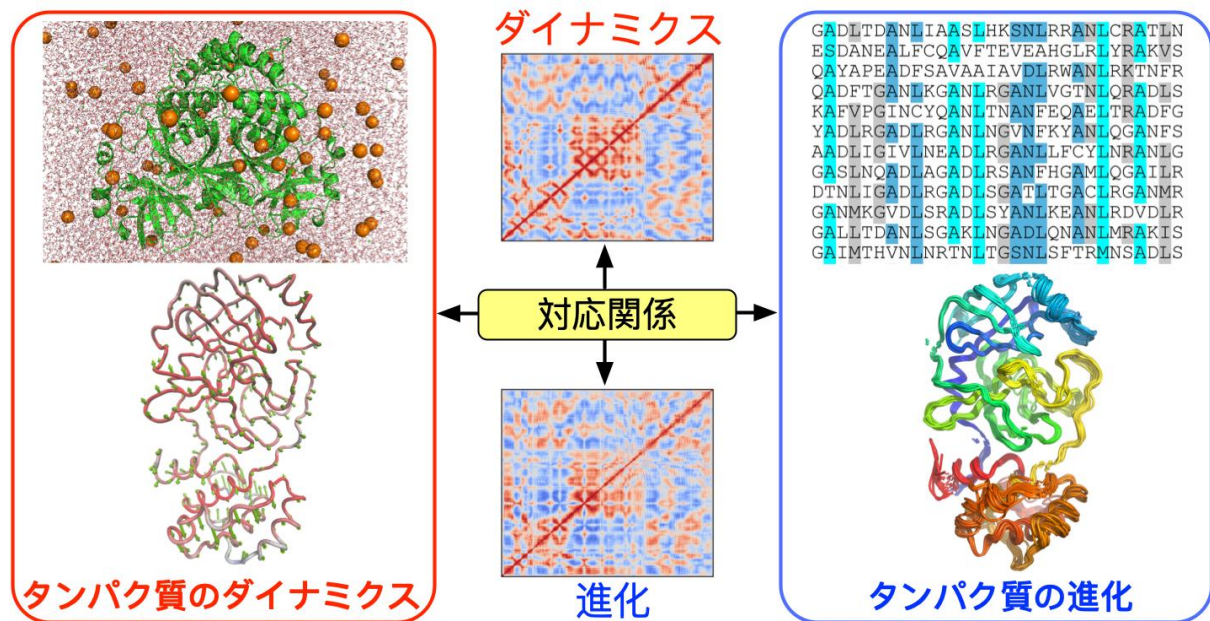


図1 タンパク質のダイナミクスと進化の対応

タンパク質の構造 (図のリボンの集まり) は熱雑音により変動する (左)。一方でその遺伝子はアミノ酸配列 (図右上) を与え、この配列の変異で構造も変化する (右)。アミノ酸残基によって、その変動をその位置の間での相関 (行列) として表したものが中央の図である。(熱揺らぎによるものが上、突然変異によるものが下)。両者の類似性がみてとれる。