

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：32690

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K00409

研究課題名(和文) 多量体蛋白質の接触面二次構造による分類とデータベース公開

研究課題名(英文) Classification of oligomeric proteins by secondary structures of contact surface and release of database

研究代表者

藤原 和夫 (Fujiwara, Kazuo)

創価大学・理工学部・准教授

研究者番号：90409780

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 600,000円

研究成果の概要(和文)：生命現象に関する研究では、多量体タンパク質の立体構造データの利用は非常に有効である。本研究では、蛋白質複合体の接触面のアミノ酸が属する構造を3種類にわけて、2つの接触面の間で接触している構造ペアの調査を行った。また、接触面全体の構造ペアの割合を6桁の数値として表現することで、複合体の分類を行うことができた。さらに、これらの分類情報を、WEBサイトOLIGAMIにて閲覧できるように開発を行った。これにより、蛋白質全体の構造の特徴と接触面の特徴の両面から検索を行えるようになった。

研究成果の概要(英文)：In research on life phenomena, utilization of three-dimensional structural data of oligomeric protein is very effective. In this study, the structure of each amino acid on the contact surface of the protein complex was divided into three types, and the number of pairs of structure types in contact between the two contact surfaces was investigated. In addition, we could classify the complex by expressing the ratio of the structure pairs of the whole contact surfaces as a 6-digit number. We also developed a website OLIGAMI that can browse this classification information. As a result, it was possible to search from both aspects of the structure of the whole protein and the features of the contact surface.

研究分野：蛋白質構造科学

キーワード：蛋白質複合体 相互作用面 二次構造 分類

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、多量体の座標データも急速に増え、同一蛋白質においても立体構造データが複数存在する。特に複数種の蛋白質からなるヘテロ複合体では、構造データによって含まれる蛋白質が異なる場合も多く(図1) 欲しい構造データへのアクセスに時間を要するようになってきた。そこで、本研究室では、蛋白質ごとに座標データの内容を確認できる WEB サイト OLIGAMI (protein.t.soka.ac.jp/oligami/) を開発してきた(図2)。本サイトは、蛋白質立体構造を階層的に分類したデータベースである SCOPe (http://scop.berkeley.edu/) および CATH (http://www.cathdb.info/) の階層で蛋白質複合体を閲覧でき、最後の階層である各蛋白質におけるページでは、独自に生成した蛋白質の鎖の構成を示す Chain Formula (図2中の[AB]や[ABC]など)により立体構造データが蛋白質と核酸の鎖をそれぞれ何本含んでいるかを確認することができ、目的にあった座標データにアクセスし易い。

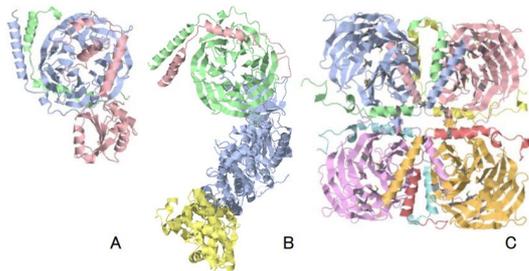


図1. シグナル伝達G蛋白質複合体の立体構造 (A) 1a0r [ABC]、(B) 2bcj [ABCD]、(C) 1tbg [A4B4]

Classes: All beta proteins
Folds: 7-bladed beta-propeller
Superfamilies: WD40 repeat-like
Families: WD40-repeat
Protein Domains: beta1-subunit of the signal transduction G protein
Species: Cow (Bos taurus) [TaxId: 9913]

PDB ID	SCOP Chain	Mutant	Chain Formula of OLIGAMI ⁺	
			Verified	OLIGAMI biological unit file
1a0r	B:		✓	[ABC]
1b9x	A:	✓	✓	[ABC]
1b9y	A:		✓	[ABC]
1gg2	B:	✓	✓	[ABC]
1got	B:		✓	[ABC]
1gp2	B:	✓	✓	[ABC]
1omw	B:	✓	✓	[ABC]
1tbg	A:		✓	[A4B4]
	B:			
	C:			
	D:			
1xhm	A:2-340		✓	[AB][a]
2bcj	B:2-340	✓	✓	[ABCD]
2trc	B:		✓	[ABC]

図2. OLIGAMI 上でのシグナル伝達G蛋白質に関する座標データと Chain Formula のリスト

(2) OLIGAMI 利用者から次の2つの要望があり、今回の申請のきっかけとなった。

A. ラクトグロブリン(図3A)の分子間シートによる2量体形成を研究してい

る先生より「他の分子間シートで多量体形成している蛋白質が検索できるようにしてほしい。」

B. 分子間シートにより3量体パレル構造を形成している膜蛋白質アドヘシン(図3B)を研究している先生より「分子間シートを形成している他の膜蛋白質を検索できるようにしてほしい。」

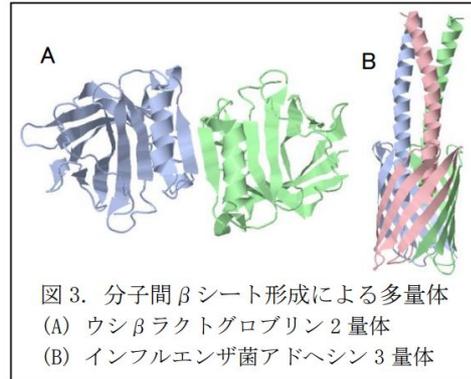


図3. 分子間βシート形成による多量体 (A) ウシβラクトグロブリン2量体 (B) インフルエンザ菌アドヘシン3量体

2. 研究の目的

(1) 生命現象に関する研究では、多量体蛋白質の立体構造データの利用は非常に有効である。構造データは Protein Data Bank (PDB) に蓄積されており、特定の蛋白質においても複数の構造データが存在するケースが多くある。そこで本申請では、新たに多量体接触面二次構造情報(ヘリックス[H]、シート[S]、その他[N])、膜蛋白質情報を追加し、詳細検索機能を加えることで、注目している多量体の PDB ID リストの効率的な抽出を行える WEB サイトの構築を目的とした。例えば、溶血毒素ヘモリシンに関連した蛋白質のリストを「膜蛋白質」「分子間シート」「7量体」または「8量体」という条件で抽出可能にする。

(2) また、接触面の二次構造情報をもとに接触面を分類する手法を開発することを第二の目的とした。

3. 研究の方法

(1) 全多量体座標データについて、蛋白質間で接触している2つの接触面におけるヘリックス、シート、その他の各二次構造の割合を算出し、主にヘリックスのもの、シートのもの、混合のものなど接触面を7種類の接触面二次構造タイプに分類した。また接触している2つの接触面二次構造タイプの組み合わせについても調査を行った。

(2) 蛋白質間で4.5以内の距離にある原子ペアを持つ接触している2つの残基の二次構造を接触二次構造ペアとして接触面全体で接触二次構造ペア数を調査し、接触面全体における二次構造接触の種類ごとの割合を算出した。0~100%の割合を0~4に変換するこ

とで6種類(H-H、S-S、N-N、H-S、H-N、S-N)の接触の割合を6桁の数値として表現した。また分子間シートにおける水素結合数についても調査した。

(3) (1)の結果を OLIGAMI データベースに登録した。また、膜蛋白質データベース OPM を OLIGAMI データベースへ取り込んだ。新しいデータも含めて、複数条件での検索が可能なページを作成した。

4. 研究成果

(1) PDB に登録されている各蛋白質複合体の接触面二次構造情報を算出し、接触面の二次構造接触の状態を表す6桁の数値を生成した。また、分子間シートを形成している場合は水素結合数を算出した。例として接触タイプ 012003 を図4に示した。このタイプには大きく分けて、2つの接触の仕方が見られた。接触面が小さな複合体(上4つ)では、分子間シートを形成しており、接触面の大きな複合体(下4つ)ではシート面が向き合うように接触面を形成していた。

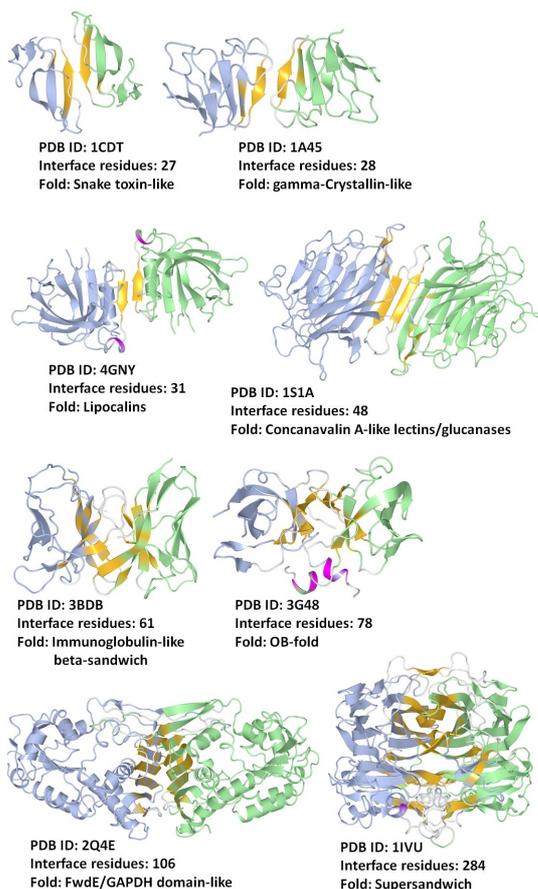


図4 012002 接触タイプに含まれる複合体の例

このように接触面を構成している二次構造接触タイプと接触面の大きさにより接触面全体の特徴を分類できる可能性を示すことができた。以上のデータを OLIGAMI データベ

ースに登録した。

(2) 膜蛋白質データベース OPM に登録されているエントリー情報を OLIGAMI に取り込み、膜蛋白質のみの閲覧が可能となった。

(3) (1)および(2)の新しい情報も含めて、複数条件で検索が可能なページを作成した。図5は、詳細検索ページにて、「7 量体」または「8 量体」、「分子間シート」(水素結合数3以上)、「膜蛋白質」という条件で検索をする場合を示している。これにより蛋白質の複合体形成に関する学習や複合体形成機構の解明のための研究対象とする蛋白質を探しやすくなるものと期待される。

図5 詳細検索ページ

< 参考文献 >

- Fujiwara K, Ikeguchi M. OLIGAMI: OLIGomer Architecture and Molecular Interface. The Open Bioinformatics Journal 2008;2(1).
- Fox NK, Brenner SE, Chandonia JM. SCOPe: Structural Classification of Proteins—extended, integrating SCOP and ASTRAL data and classification of new structures. Nucleic Acids Research 2014;42:D304-309.
- Sillitoe I, Lewis TE, Cuff A, Das S, Ashford P, Dawson NL, Furnham N, Laskowski RA, Lee D, Lees JG, Lehtinen S, Studer RA, Thornton J, Orengo CA. CATH:comprehensive structural and functional annotations for genome sequences. Nucleic Acids Res 2015;43(Database issue):D376-381.
- Lomize MA, Lomize AL, Pogozheva ID, Mosberg HI. OPM: orientations of proteins in membranes database. Bioinformatics 2006;22(5):623-625.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計 件)
藤原 和夫、池口 雅道

蛋白質複合体データベース OLIGAMI の改良
第 16 回日本蛋白質科学会年会、2016 年

藤原和夫、池口雅道
蛋白質複合体データベース : OLIGAMI
トーゴの日シンポジウム 2016、2016 年

藤井 貴志、藤原 和夫、池口 雅道
二次構造に基づいた蛋白・蛋白相互作用面の
階層的分類
第 55 回日本生物物理学会年会、2017 年

藤井 貴志、藤原 和夫、池口 雅道
蛋白質 - 蛋白質相互作用面の二次構造に着
目した分類手法の開発
第 7 回日本生物物理学会関東支部会、2018

〔その他〕

ホームページ等

OLIGAMI

<http://protein.t.soka.ac.jp/oligami/>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

藤原 和夫 (FUJIWARA Kazuo)

創価大学・工学研究科・准教授

研究者番号 : 90409780