

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：32690

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K12224

研究課題名(和文) 蛋白質-蛋白質間相互作用面の二次構造に基づいた分類とデータベース公開

研究課題名(英文) Classification of protein-protein interaction surfaces based on secondary structure and database release

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) 900,000円

研究成果の概要(和文)：ホモ二量体及びヘテロ二量体を接触面の二次構造情報のみで階層的に分類を行った。第一階層のClassは相互作用面に含まれる二次構造の種類により7グループに分けた。第2階層のInterface Type (iType)は、サブユニット内の二次構造要素ペアの数と配向の情報により、階層的クラスタリングを行い、54グループに分けた。第3階層は、サブユニット間の二次構造要素ペアの数と配向の情報を用いて階層的クラスタリングを行い、212グループに分けた。ホームページOLIGAMIにおける結果の公開は、サーバーコンピュータが故障してしまい公開出来ていないが、新しいコンピュータを導入できた段階で公開する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

タンパク質の立体構造によらず相互作用面のみで二次構造の情報により複合体相互作用面を比較する手法を開発し、ホモ及びヘテロ二量体の22384 chainを54グループに分け、さらにそれらのコンタクトの仕方により212のグループに分類することができた。これまでの多くの相互作用面に関する研究が、タンパク質の全体構造に基づいて解析が行われてきた中で、相互作用面のみに着目して、分類できたことはタンパク質間相互作用に関する研究において重要な結果と言える。立体構造分類のCATHやSCOPの相互作用面版として、今後、相互作用のデザインや相互作用の機械学習データセットとして活用されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：Homodimers and heterodimers were classified hierarchically based only on the secondary structure information at the contact surface. The first level, Class, was divided into seven groups based on the type of secondary structure contained at the interaction surface. The second level, Interface Type (iType), was hierarchically clustered based on information on the number and orientation of secondary structure element pairs within the subunit, and divided into 54 groups. The third level, hierarchically clustered using information on the number and orientation of secondary structure element pairs between subunits, and divided into 212 groups. The results have not been made public on the OLIGAMI website due to a breakdown in the server computer, but will be made public as soon as a new computer is available.

研究分野：蛋白質間相互作用に関する研究

キーワード：相互作用面 二次構造 相互作用面の分類 二量体

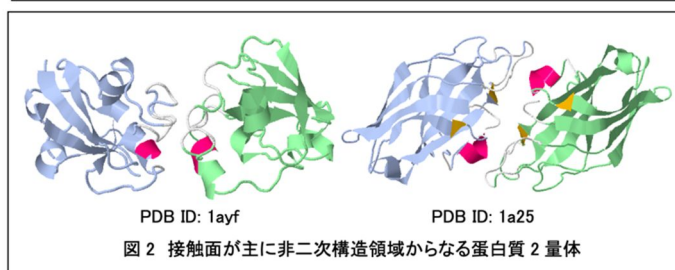
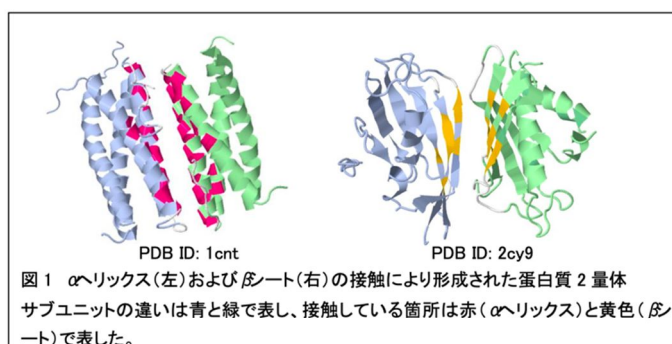
様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

ゲノム解読が終了し、プロテオーム解析が進む中、蛋白質-蛋白質相互作用における構造的な解析が進み、Protein Data Bank に多くの構造情報が蓄積されて来ている。蛋白質多量体の分類に関する研究は、2000年代に多く行われ、2006年には複合体構造の全体像の幾何学的な特徴をまとめた3D Complex データベース、2007年にはGuharoy等が二次構造(ヘリックスおよびシート)の短い断片により相互作用面に含まれる部分的な構造の特徴づけを行った。2014年には3did、2016年にはPIMADbとドメインの構造分類情報を用いて複合体を分類し、相互作用面の構造情報を提供するデータベースが公開されてきた。一方、異なる立体構造分類(SCOP Fold)に属する蛋白質複合体間で、相互作用面に構造的な類似性を持つ蛋白質複合体が存在することも知られている。しかし、これまでのドメイン構造によって複合体を分類する方法では、このような異なるドメイン構造に存在する類似の相互作用面を探索するには限界があることも明らかであった。

2. 研究の目的

図1は、ヘリックス(H)やシート(E)同士の接触が蛋白質の内部と同様に、蛋白質-蛋白質間相互作用面においても確認できる例を示している。一方、蛋白質内部においてほとんど見られないヘリックス、シート以外の領域(ループ領域)同士の相互作用が、蛋白質-蛋白質相互作用において多く存在している(図2)。ループ領域の構造は揺らぎが大きいことから、結晶構造解析やNMR構造解析においても特定の構造を決定できないことがある。同じ蛋白質でも生物種が異なりアミノ酸配列が少し違うと全体的な構造はほとんど重なるにもかかわらずループ領域の構造は重ならないことが多い。このことから原子座標の重ね合わせによる類似性の評価を用いるこれまでの手法では、ループ領域を多く含むような相互作用面の類似性を評価することは出来ないのではないかと考えた。



そこで、本研究では、ドメインの立体構造によらず相互作用面の二次構造情報のみを用いて複合体を階層的に分類する手法を開発し、分類結果をWEBサイトOLIGAMIにおいて公開することを目的とした。

3. 研究の方法

ホモ二量体及びヘテロ二量体の構造データをOLIGAMIデータベースから抽出し、SCOP及びCATHに複数ドメインが登録されているエントリーを除外した。次に、DSSPプログラムを用いて、各残基の溶媒露出面積と二次構造情報を算出し、接触残基と相互作用面をそれぞれ次のように定義した。接触残基は、二量体形成によって溶媒露出面積を失う残基とし、サブユニットあたり接触残基を10残基より多く含む場合に相互作用面と定義した。その結果、最終的に10,761のホモ二量体、1,833のヘテロ二量体の構造データを取得した。

これらの二量体について、接触面の二次構造情報を用いて3つの階層で分類を行った。第一階層は、相互作用面に含まれる二次構造のタイプにより分けた。第二階層、Interface Type(iType)は、サブユニット内の二次構造タイプごとの接触残基数、二次構造要素数、二次構造要素ペアの数と配向の情報、24項目により、階層的クラスタリングを行った。第三階層、Interface contact Type(cType)は、サブユニット間の二次構造タイプごとの接触残基ペア数、二次構造要素ペアの数と配向の情報、28項目を用いて階層的クラスタリングを行った。階層的クラスタリングには、ユークリッド距離とワード法を用いた。iTypeのクラスタ数は、相互作用面の二次構造がヘリックスであるHN Classについて構造を目視で確認することで、クラスタ数を決定した。この際の距離を他のClassにも適用した。cTypeのクラスタ数は、ヘリックスとシートが混合しているHEN ClassのiType 7の構造を目視で確認して決定し、このときの距離情報を他のClass、他のiTypeにも適用した。

4. 研究成果

第一階層 Class は、ヘリックスのみ (HN)、シートのみ (EN)、混合 (HEN)、二次構造無し (N) の 5 グループに加えて、分子間シートを含む EN_iE、HEN_iE の 7 グループに分けた。第二階層 iType は 54 グループに、第三階層 cType は 212 グループに分けられた。多くのグループに異なる SCOP Fold に属する蛋白質が混在する結果となった。いくつかの例を紹介する。

図 3 に示した Class:HEN、iType:7、cType:4 に属する複合体では、ヘリックスのコンタクトを相互作用面の中央に持ち、その横にストランドの接触も持っているという点において相互作用面が類似していた。しかし、各ドメインの Fold は全く異なっており、異なる Fold が類似した相互作用面を形成していることがわかる。また、図 4 に示したこのグループ内でのクラスタリングの結果から、PDB ID 3a2m とその他の 2 つは最初の分岐で分かれているので、グループ内では遠い関係であることがわかる。しかし、構造上は類似しているため、階層的クラスタリングの閾値が適切であることが示された。

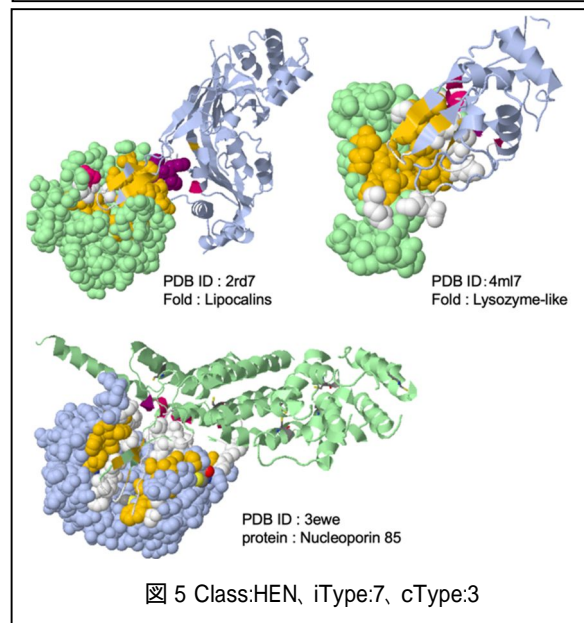
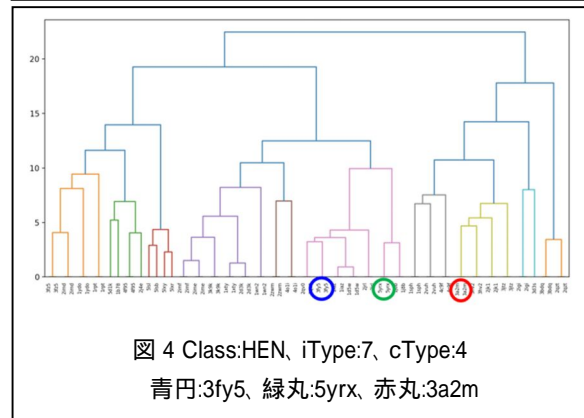
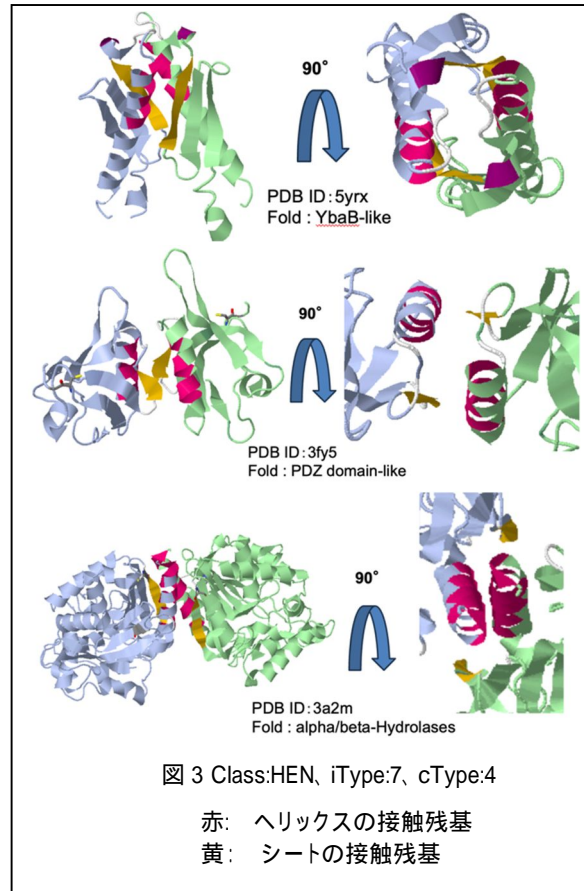
図 5 は、Class:HEN、iType:7、cType:3 のヘテロ二量体の例を示している。ストランド 2 本からなる小さなシートが飛び出すようにして、結合相手のシート領域と相互作用しているのが特徴であり、背後にヘリックスの一部が接触している点も類似している。ヘテロ二量体についても相互作用面の類似性を良く捉えていることを示していると言える。

まだ各構造を確認出来ていないグループが多くあり、公開までには、少なくとも各 Class、各 iType の複数の cType グループについて、複合体構造を確認する必要性があり、その結果によって、階層的クラスタリングの閾値を微調整できる可能性があるものと考えている。

また、現在、ホームページ OLIGAMI のためのサーバーコンピュータが故障していることもあり、新しいコンピュータを導入できた段階で公開できるよう、データの準備も進めていく予定である。

< 引用文献 >

- Mainak Guharoy and Pinak Chakrabarti. *Bioinformatics* (2007) Aug 1;23(15):1909-18.
 Oommen K Mathew and Ramanathan Sowdhamini. *Bioinform Biol Insights*. (2016) Jul 19:10:105-9.



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 藤井 貴志、藤原 和夫、池口 雅道
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第 19 回日本蛋白質科学会年会、2019 年 6 月、神戸
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤井 貴志、藤原 和夫、池口 雅道
2. 発表標題 Hierarchical classification method of protein-protein interfaces based on their secondary structures
3. 学会等名 第 57 回日本生物物理学会年会、2019 年 9 月、宮崎
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 関根 拓巳、藤原 和夫、池口 雅道
2. 発表標題 OLIGAMI : 相互作用面の二次構造に基づいた二量体の階層的分類
3. 学会等名 第23回日本蛋白質科学会年会、2023年7月、名古屋
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 関根 拓巳、藤原 和夫、池口 雅道
2. 発表標題 OLIGAMI : 相互作用面の二次構造に基づいた二量体の階層的分類
3. 学会等名 第96回日本生化学会年会、2023年10月、福岡
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 関根 拓巳、藤原 和夫、池口 雅道
2. 発表標題 異なるFoldで類似インターフェイスを持つ二量体の解析
3. 学会等名 第24回日本蛋白質科学会年会、2024年6月、札幌
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Takumi Sekine, Kazuo Fujiwara, Masamichi Ikeguchi
2. 発表標題 Comprehensive analysis of different fold proteins with similar interfaces
3. 学会等名 IUPAB2024 June Kyoto (国際学会)
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------