

自己評価報告書

平成23年 5月 6日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2008～2011

課題番号：20700267

研究課題名(和文) 溶液の物理化学に基づくタンパク質立体構造予測法の開発

研究課題名(英文) Developing a method for predicting protein structure based on physical chemistry of liquid.

研究代表者

原野 雄一 (HARANO YUICHI)

大阪大学・蛋白質研究所・特任准教授

研究者番号：60456259

研究分野：生体生命情報科学

科研費の分科・細目：情報学・生体生命情報学

キーワード：タンパク質、立体構造予測、溶液化学、溶媒和エントロピー

1. 研究計画の概要

ポストゲノム計画の中心課題は、タンパク質の立体構造と機能との相関を明らかにし、タンパク質を主役とする生命現象発現の分子機構を解明することである。その際、克服すべき課題は大きく2つ存在する。膨大にある蛋白質立体構造を検索できる効率的な方法と、構造に対する何らかの精密なエネルギー関数の開発である。我々のスコア関数は、系の自由エネルギーを正確に記述できれば、蛋白質の天然構造の予測が可能になるとの立場から、溶媒である水に積分方程式理論を用い統計力学的に系の熱力学量を計算しており、蛋白質を粗視化することなく水の分子描像を密度分布関数という形で残したまま、熱力学量を厳密に得ることができるという利点がある。研究代表者は、タンパク質が存在する環境である水に着目することによって、タンパク質立体構造形成における主要な物理化学的因子を理論的に見出し、本研究は、その物理化学的因子に基づき、タンパク質の立体構造をそのアミノ酸の一次配列から決定する計算化学的な方法論を確立することを目的としている。

2. 研究の進捗状況

水和の効果が顕著になる水溶媒の高圧条件を理論上構築し、タンパク質の立体構造に与える影響を観察した。その結果、タンパク質の変性のメカニズムに関して、液体論的立場から新たな知見を与えるとともに、溶媒和エントロピーがタンパク質の立体構造を決定する支配的因子であることを明らかにした。以上のような知見をもとに、タンパク質立体構造を予測するためのエネルギー関数の最適化を行い、現存するタンパク質

の偽物構造群から天然構造を見いだすことに成功し、天然構造が与えるエネルギーの値の偏差値から判断すると、さらにエネルギー関数の精度が増したことを確認した。

3. 現在までの達成度

おおむね順調に進展している。

最新の我々の研究では、従来のデータベースに基づく構造検索方法に、我々のエネルギー関数を組み込み、立体構造予測を実際に行った。ただし、デコイセットを用いたテスト結果に基づいてターゲット蛋白質の選択に対して制限を課している。その結果、適応される蛋白質の種類に制限があるものの、100残基程度の蛋白質に対してRMSDレベルで $\sim 2 \text{ \AA}$ までの予測が可能になった

4. 今後の研究の推進方策

蛋白質の1次構造、すなわちアミノ酸配列のみから立体構造を予測する計算科学的手法を開発することが本プロジェクトにおけるテーマである。これまでの成果を踏まえ、さらなる予測立体構造の精密化や、200～300残基に及ぶより大きな蛋白質、膜蛋白質など水溶媒以外に存在する蛋白質に対して立体構造予測に挑戦し実用性を高める必要がある。そのために克服すべき課題は、溶媒環境の変化に対応した自由エネルギー関数の最適化と立体構造検索の効率化である。今後、それぞれの課題に対して、以下のアプローチを試みる。

開発したエネルギー関数は、溶質分子(蛋白質)の水和エントロピーと脱水和エネルギーのペナルティーからなる。熱力学量の計算には形態熱力学を用いるが、溶質の溶媒和の熱力学量は溶質分子の4つの幾何学

的指標（排除体積、露出表面積、平均曲率、ガウス曲率）と、それぞれに対する溶媒和の係数により与えられる。幾何学的指標は原子パラメータが決まれば一義的に決まるが、係数は溶媒のモデルや条件によって変化する。また、その計算にはいかなる溶媒分子モデルおよび理論を用いても良い。現在は、多極子モデルの水に分子性流体用積分方程式論を適用して計算している。今後、水の水分子モデルや環境変数の変化などを行い、それぞれの条件でエネルギー関数の最適化を実施する。さらに、分子シミュレーションの枠組みから正確に熱力学量を計算するエネルギー表示法を用いることで、水以外の複雑な溶媒環境に適応できる方法を確認し、より多くの種類の蛋白質に対応したエネルギー関数を提案したい。また、我々のエネルギー関数のもう一つの重要なパラメータとして脱水和エネルギーがある。現在の所、低分子の水和シミュレーションから得られた値を用いている。水と自由エネルギーはバルク水の熱力学的条件により非常に敏感に変化するので、実験データを利用する、もしくは異なった条件で独自の分子シミュレーションから計算する等、改良の余地が残っている。

構造検索の効率化を水と自由エネルギー関数の立場からも試みる予定である。形態熱力学の表式から理解されるように、蛋白質の形状は排除体積や露出表面積などによって表されるが、それぞれタンパク質を構成する各原子位置に対して微分量が定義できるので、蛋白質 水間の平均力を考慮した動力学への応用が可能になる。これまでのところ定式化までを終了しており、現在プログラミングの最中である。この手法を分子動力学法に組み入れる事で構造検索法に対しての効率化が期待され、また予測構造の精密化にも使用できることから、課題克服に大きく貢献できると思われる。

5. 代表的な研究成果

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計4件)

Yasuda S, Yoshidome T, Oshima H, Kodama R, Harano Y, Kinoshita M, "Effects of side-chain packing on the formation of secondary structures in protein folding". J. Chem. Phys., 132, #065105 (2010). (査読有)

Yoshidome T, Oda K, Harano Y, Roth R, Sugita Y, Ikeguchi M, Kinoshita M, "Free-energy function based on an all-atom model for proteins". Proteins, 77, pp950-961 (2009). (査読有)

Amano K, Yoshidome T, Harano Y, Oda K, Kinoshita M, "Theoretical analysis on thermal stability of a protein focused on the water entropy". Chem. Phys. Lett., 474, pp190-194 (2009). (査読有)

Yoshidome T, Harano Y, Kinoshita M, "Pressure effects on structures formed by entropically driven self-assembly: Illustration for denaturation of proteins". Phys. Rev. E., 79, #011912 (2009). (査読有)

〔学会発表〕(計8件)

原野雄一、"Development of predicting the native structure of a protein focusing on water entropy", The 4th Mini-Symposium on Liquid, 2010年6月26日、於；九州大学

原野雄一、"Theoretical studies for biomolecular behavior in a liquid state from the viewpoint of molecular crowding", 第48回生物物理学会、2010年9月20日、於；東北大学