

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 2 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21740307

研究課題名（和文） タンパク質と水の動的相互作用を通じた機能の解明

研究課題名（英文） Elucidation of functions of proteins in terms of dynamical interactions between proteins and water molecules

研究代表者

寺本 央 (TERAMOTO HIROSHI)

北海道大学・電子科学研究所・助教

研究者番号：90463728

研究成果の概要（和文）：タンパク質の機能は、タンパク質が受ける外的刺激に対するその一連の応答と考えられる。その応答は、具体的には、一連の化学反応あるいはタンパク質の構造変化等で構成され、その一連の化学反応あるいはタンパク質の構造変化には周辺の水が重要な役割を担っている。本研究では、タンパク質と類似の性質を持つペプチドを対象に、周辺の水がペプチド分子の構造変化に与える影響の分類、および、その分子論的なメカニズムを、エネルギー論、Lagrange 協同構造、Koopman 演算子等の観点から解明した。

研究成果の概要（英文）：Functions of proteins can be understood in terms of the way of how the proteins response to external stimuli and consecutive chemical reactions and conformational changes triggered by the stimuli. For these chemical reactions and conformational changes, the surrounding water molecules play an important role. Here, molecular mechanisms of how the surrounding water molecules assist or hinder the conformational changes of a peptide, which has the similar properties as proteins, is elucidated in terms of energetics, Lagrangian Coherent Structure, Koopman operator.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	2,400,000	720,000	3,120,000
2010 年度	500,000	150,000	650,000
2011 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：数物系科学

科研費の分科・細目：物理学・生物物理・化学物理

キーワード：タンパク質、水、エネルギー論、Lagrange 協同構造、Koopman 演算子

1. 研究開始当初の背景

タンパク質周辺の水がどのような役割を果たしているかということに対する熱力学的な理解はかなり進んでおり、例えば、タンパク質の疎水相互作用を生み出すのに、タンパク質周辺の水の並進エントロピーが重要であろうこと等が示唆されている。一方で、水の動力学的な役割という点に関しては、現

状、あまり理解されているとはいえない。周辺の水分子 1 分子は平均的なタンパク質よりあまりにも小さいために、周辺の水の持つ時間スケールはタンパク質の構造変化の時間スケールに比べて、早い時間スケールしか持たないであろう、という推測から、水分子の影響を相関のないランダムノイズとして取り扱う研究も存在する。しかし、近年の観

測技術の発展により、タンパク質周辺の誘電緩和測定、NMR 測定等から、タンパク質を水溶液中に加えると、さまざまなタンパク質に対して、周辺の水が、ピコ秒からナノ秒にいたる時間スケールの運動を持ちうることで、解明された。また、理論研究においては、肥後らが、サイト双極子場、サイト速度場と呼ばれる方法論を用いて、タンパク質周辺の水の集団運動を素視化により抽出することに成功したがこの集団運動とタンパク質の機能との関連はよく解明されているとはいえない。これら一連の実験および理論的研究は少なくともタンパク質周辺の水分子がタンパク質の構造変化の時間スケールとそれほど遠くない時間スケールを持ち、集団的に、コヒーレントに運動していることを示唆しているが、そのような運動が実際にタンパク質の機能にとってどのような役割を担っているか、あるいは、担っているとすると、どのような分子論的なメカニズムによって、それはなされているのかということはよくわかっていない。

2. 研究の目的

以上の背景を踏まえ、周辺の水分子の動力学がタンパク質の機能にとってどのような役割を果たしているのかを解明することが本研究の目的である。具体的には、タンパク質の機能は、そのタンパク質が外界からの刺激に対する応答、および、その応答が引き起こすタンパク質の一連の構造転移および化学反応、として理解することができる。その観点に立ち、ここでは、タンパク質と類似の性質を持つとされるペプチド分子の水中での構造転移に対して、水がどう力学的に果たす役割を分子論的に解明することを目的にする。そのための具体的な目標としては、

- ・水の集団運動を抽出するための概念あるいは方法論を構築すること
- ・抽出された水の集団運動を定性的に評価するための指標を作る。
- ・その抽出された水の集団運動がペプチドの運動をどのように、妨げ、あるいは、助けているのかをエネルギー論的な観点から調べ、それと、水の集団運動の解析から得られた知見を統合することにより、妨げ、あるいは、助ける、機構の分子論的な機構を明らかにする。

3. 研究の方法

水の集団運動を抽出する方法論としては、肥後らのサイト速度場等が著名であるが、以下の二つの問題点がある。ひとつは、サイトが空間の座標に固定されているので、タンパク質が柔軟に動き回り、その界面の形状がめまぐるしく変わる場合に、その形状の変化に

対する水の応答を捕らえることが難しいであろうと考えられること、及び、その素視化の方法論では、水の水速度場が満たすべき基本的性質、連続の方程式が、素視化された場に対しては厳密には成立しないことが上げられる。本研究では、まず、この困難を克服するために、水の水速度場を素視化するための新しい方法論を構築した。この方法論は、Fourier 変換を行い、高周波成分を消去し、逆変換を行うことにより、水の水速度場を素視化する、いわゆるローパスフィルターを通すものであるが、連続の式が線形であること、および、微分演算と Fourier 変換は可換な操作であることから、この方法で素視化された後の水の水速度場もやはり連続の方程式を満たすということが示される。また、この素視化された場は、空間全体で滑らかに定義されており、タンパク質の動きに対しても柔軟にその応答を調べることが可能となる。

次に、この素視化された水の水速度場を定性的に評価するために、Haller らによって考案された Lagrange 協同構造を水の水速度場の解析のために用いた。水の水速度場の輸送を特徴付けるものは、3次元水中を隔てる2次元不変面である。このような面は、水の流れを隔て、水の流れの障壁となるために、水の流れを理解するための重要な鍵となる。この Lagrange 協同構造を水の水速度場に適用することにより、素視化し、抽出された水の水速度場の特徴を抽出することが可能となった。

最後に、以上のように取り出された水の集団運動が、その中を運動するペプチドの運動にどのように影響しているのかを調べた。そのために、ペプチドが構造変化をする際に、ペプチドと水とのエネルギー収支を考え、ペプチド自身が構造変化をするために主要な役割を果たし、周辺の水がそれを阻害している場合、および、周辺の水がペプチドが構造変化をするための主要な仕事をしている場合、の二つのケースに分類し、各々のケースに対し、周辺の水の水速度場の構造を Lagrange 協同構造により調べた。また、それらに対応する運動モードを抽出するために、Koopman 演算子という Liouville 演算子と共役な演算子のスペクトルおよびそのスペクトルに対応する運動モードを抽出するための方法論を構築した。この方法論を、水中を運動するペプチドに適用することにより、両者の間にどのような力学的な相関があるのかを調べた。

4. 研究成果

方法論として、水の水速度場を連続の方程式を保つ形で素視化するための方法論を構築した。また、タンパク質と周辺の水分子の集団運動と協同運動モードを抽出するための方法論を、Koopman 演算子に基づいて構築し

た。抽出した集団運動モードの図を図1に示す。

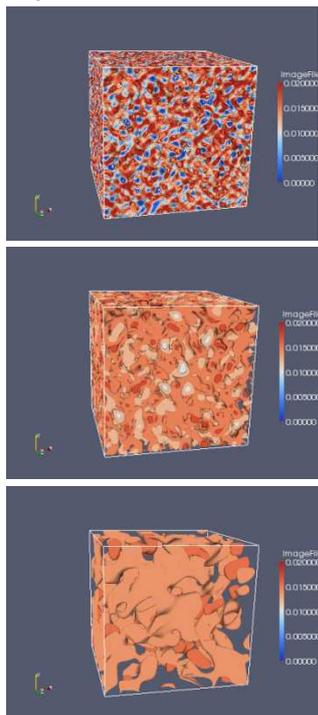


図1:水の密度場の素視化の図(右から素視化スケール1.0/0.625, 1.0/1.25, 1.0/2.5 (nm⁻¹))。素視化スケールが細かいと個々の水分子が見え、素視化スケールを大きくするとより大域的なモードを取り出せる。

ペプチドの水中での運動及びそれと周辺の水分子の関連に関しては次のことが明らかになった。Lagrange 協同構造は、その法線方向が泣き別れるような流れの場を持っており、その方向に反発的であり、その他の方向には中立的であるか、あるいは、吸引的な構造を持っている。この性質をもとに先の二つのケースをいくつかの例で調べたところ、前者の水がペプチドの構造変化を阻害している場合には、水の作る Lagrange 協同構造の法線方向はペプチドの構造変化の方向と直行した方向を向いていること、後者の水がペプチドの構造変化を助けている場合には、水の作る Lagrange 協同構造の法線方向とペプチドの構造変化の方向が近い傾向にあることが見出された。

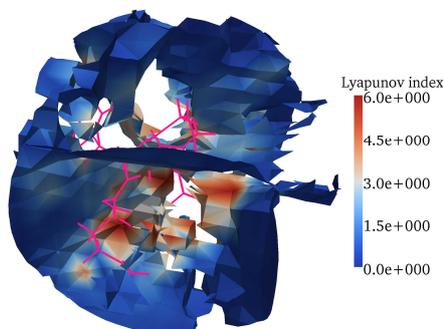


図2:水が作り出す Lagrange 協同構造をペプチドと重ねて描いた図。ペプチドが開くのを阻害している。

また、Koopman 演算子を用いたペプチドとその周辺の水の運動の協同モードを抽出した。その抽出したモードを調べた結果、ペプチドの構造変化のモードにも周辺の水の運動が強く相関していることが明らかになった。

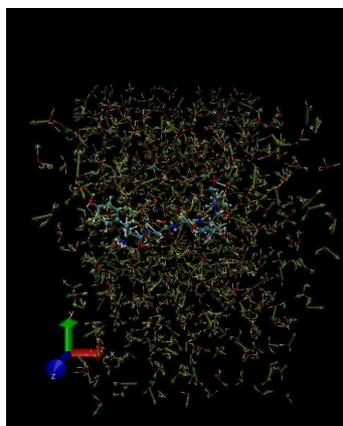


図3:ペプチドの構造転移モードを含むペプチドと水の協同モード。

以上のことは、周辺の水が、ペプチドの構造変化に際して、単に、相関のないノイズとしてしか寄与していないわけではなく、より積極的に関与していることが示唆された。この知見を用いることで、タンパク質が水からの助けを駆りやすくするためにどのように設計されるべきか?あるいは、されているか?等を調べる際に有用であると期待される。

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)

[雑誌論文] (計6件)

①寺本 央、戸田幹人、小松崎 民樹、高次元力学系における輸送現象の理解の広がり:法双曲不変多様体、安定多様体、不安定多様体とその崩壊、物性研究、97(3)、547 (2011). (査読無)

② Naoki Miyagawa, Hiroshi Teramoto, Chun-Biu Li and Tamiki Komatsuzaki, Decomposability of Multivariate Interactions, Complex Systems, 20, 165 (2011). (査読有)

③ Naoki Miyagawa, Hiroshi Teramoto, Chun-Biu Li and Tamiki Komatsuzaki, Spatial Heterogeneity of Multivariate Dependence, AIP Conference Proceedings, 1, 389, 991 (2011). (査読有)

④Hiroshi Teramoto, Mikito Toda and Tamiki Komatsuzaki, A Dynamical Switching of a Reaction Coordinate to Carry the System Through to a Different Product State at High Energies, Phys. Rev. Lett., 134, 054101, (2011). (査読有)

⑤Hiroshi Teramoto and Tamiki Komatsuzaki,

How does a choice of Markov partition affect the resultant symbolic dynamics?, Chaos, 20, 037113 (2010). (査読有)

⑥寺本 央、小松崎民樹、多自由度 Hamilton 系における安定/不安定多様体の可能な折り畳みパターンとそれらの力学系の性質との関係、数理解析研究所講究録、1,688, 26 (2010). (査読無)

[学会発表] (計 32 件)

①寺本 央、法双曲不変多様体崩壊のシナリオ、ワークショップ「力学的決定性と統計性の中間領域を探る IV」、2012/3/30、関西セミナーハウス (京都市)

②Hiroshi Tetemoto, Analysis of dynamical systems with large degrees of freedom in terms of hyperbolic invariant manifolds and their breakdown, NEXT2012Nara "Generalized entropies, and information geometry, 2012/3/7, 国立大学法人 奈良女子大学記念会議室 (奈良県)

③寺本 央、戸田幹人、小松崎民樹、局所スペクトルによる大自由度力学系の動態解析、応用数理若手の会単独研究会、2011/12/26、早稲田大学 (西早稲田)

④Hiroshi Teramoto and T. Komatsuzaki, ペプチドと水の動力学的作用の解明、日本生物物理学会第 48 回年会、2010/9/27、東北大学 (仙台)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

出願年月日 :

国内外の別 :

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寺本 央 (TERAMOTO HIROSHI)

北海道大学・電子科学研究所・助教

研究者番号 : 90463728

(2) 研究分担者

該当無し

(3) 連携研究者

該当無し