

## 構造バイオインフォマティクス：生命科学と計算科学の融合



研究室紹介

中村 春木\*

## Structural Bioinformatics: Crossover of Life Science and Computer Science

**Key Words** : Protein Structure, PDB, Database Analysis, Simulation calculation, Free energy landscape

## 1. はじめに

## —生命現象の主役である蛋白質とその立体構造—

蛋白質は人間がとるべき栄養素の一つとしてよく知られていて、蛋白質と言うと豚肉や牛肉を連想する方も多いかもかもしれません。確かに、蛋白質は筋肉を構成する主成分でもあります。代謝、運動、免疫、遺伝などさまざまな生命現象は、全て生体中の蛋白質によって担われています。もちろん、種類だけの蛋白質が全ての機能を果たしているのではなく、働く場と役割に応じて大きさも形も様々なものが用意されています。

蛋白質は20種類のアミノ酸が数十から数千、鎖状につながった高分子であり、千～数十万ヶの原子でできる巨大で複雑な分子です。この鎖の長さや種々のアミノ酸の並び方(以後アミノ酸配列と呼びます)は、いわゆるゲノム情報として各生命体毎に規定されていて、この多様性が生命の多様性を生み、また生命活動にとって必要なさまざまな蛋白質を用意できる源となっています。

プラスチックなどに使われている合成高分子は、やはり鎖状の分子ではありますが、分子毎に別々の立体構造をとるのが普通です。ところが、蛋白質は

生理的な環境下では、アミノ酸配列に応じて決まった「かたち」(立体構造)をとります。これらの蛋白質は、結晶状態のX線回折像や水溶液の核磁気共鳴(NMR)スペクトルによって、およそ1Å(10<sup>-8</sup>cm)の分解能でその構造が決定され、構成する各原子の位置まで調べられます。

各蛋白質は、その固有の立体構造に基づいて、分子機械として生体内で様々な機能を発揮しています。私ども蛋白質研究所・生体分子解析研究センター・蛋白質立体構造データ解析研究系では、これら蛋白質立体構造情報を収集し、構造と機能との関連について、帰納的・情報科学的な解析と、シミュレーション計算による演繹的・計算科学的な解析研究を行っています。

## 2. 蛋白質立体構造データベース(PDB)

世界中の研究者が決定した様々な蛋白質の立体構造は、蛋白質立体構造データベース(Protein Data Bank: PDB)に整理されて蓄積されています。データの量は近年急速に増加し、現在では1万4千件を越える量の立体構造データが登録され、公開されています(<http://pdb.protein.osaka-u.ac.jp/pdb/>)。私どもの研究室では、このデータベースのアジア・オセアニア地区での公式のアーカイブとして、米国ラトガース大学/米国カルフォルニア大学サン・ディエゴ校のグループと協力して、データベース登録・管理・運営業務を行っており、昨年7月からの半年ほどで、国内からの新規登録だけでも既に180件ほどを処理しております。

## 3. 蛋白質の構造バイオインフォマティクス研究

## (i) データベース解析

ゲノム情報・蛋白質立体構造情報は莫大な量とな

\* Haruki NAKAMURA

1952年4月7日生

1980年東京大学大学院理学研究科物理学専攻博士課程修了

現在、大阪大学蛋白質研究所・生体分子解析研究センター・蛋白質立体構造データ解析研究系、教授、理学博士、生物物理学、バイオインフォマティクス

TEL 06-6879-4310

FAX 06-6879-4310

E-Mail harukin@protein.osaka-u.ac.jp



りつつあり、コンピュータの助けなしでは、これらの情報を解釈し生命現象を理解していくことは困難です。この目的のために、数年前に情報科学と生物学が結びついて、バイオインフォマティクス(「生命情報科学」と訳されます)という学問が誕生し発展しています。ゲノム情報は塩基配列という1次元的なデジタル情報ですので計算機処理にはたいへん相性が良く、多くのバイオインフォマティクス研究では、ゲノムの1次元配列情報解析が主に行われております。一方、私どもの研究室では、上記した蛋白質の立体構造データベースを利用し、特に計算科学の手法を活用して、立体構造に基づくゲノム情報の解析・理解を目的とする「構造バイオインフォマティクス」研究を行っています。

蛋白質の機能発現は、全体のかたちよりはむしろその分子表面の形状と物性に直接関連していると考えられます。そこで、蛋白質の立体構造と機能との関連を、分子表面の形状と物性の見地から分類・整理したデータベース(eF-site: electrostatic-surface of Functional site)を作成し、その分類をもとにして各蛋白質の分子機能への関連付けを行う研究を進めております。

このデータベースでは、蛋白質分子表面における静電位を電磁気学の方程式を数値的に解いて与え、

疎水性・親水性、ダイナミクス、原子団の化学的性質等の物性値も付加して、それらを画像上に可視化しています。現在、抗体の抗原認識部位、アミノ酸配列モチーフ、リン酸結合部位、基質結合部位等に対するデータベースを開発中です。この分子表面データベースは、<http://pi.protein.osaka-u.ac.jp/eF-site/>で、ベータ版を公開しています(図1)。

このように描かれた分子表面図形を客観的に識別し分類するため、表面の高速識別手法として、情報科学で用いられるグラフ理論を応用したクリーク探索法を開発し、上記抗体分子表面データベースから同一抗原を認識する抗体を識別したり、同一の生化学的機能を有する活性部位を探したりすることもできるようになってきました。

#### 4. 蛋白質の構造バイオインフォマティクス研究 (ii)シミュレーション計算

近年のコンピュータの計算能力が急速に伸展したおかげで、蛋白質のような分子量数万以上の分子に対しても、リアルなモデルに対する大規模なシミュレーション計算を行い、実験と対比できる結果を算出できるようになってきました。

私どもの研究室では、単に、計算機的能力だけに頼るのではなく、統計物理学的アルゴリズムを自ら開発して、蛋白質と溶媒からなる系の自由エネルギーを精度良く算出することを目標として研究を行っています。

特に、蛋白質の立体構造を効果的に計算機中でサンプリングする方法として、マルチカノニカル分子動力学法を開発して、常温でアミノ酸鎖がどのような構造をどれぐらいの確率でとるかを算出し、構造を表すパラメータで張る空間中でどのように自由エネルギーが分布しているかという「自由エネルギー地形」を解析しています。図2に、短いアミノ酸鎖に対して描いた自由エネルギー地形の例を示します。

ごく最近の研究では、10残基程度のアミノ酸鎖においてある

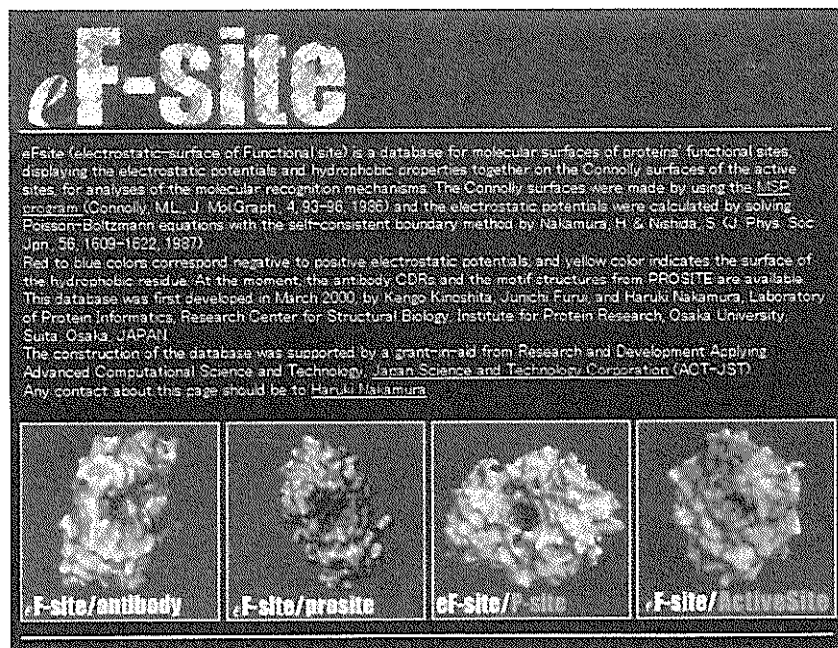


図1 蛋白質の表面構造と物性のデータベース eF-site (<http://pi.protein.osaka-u.ac.jp/eF-site/>)。蛋白質分子表面を物理化学と情報科学の手法を用いて分類し、薬物設計へも応用しようとしています。

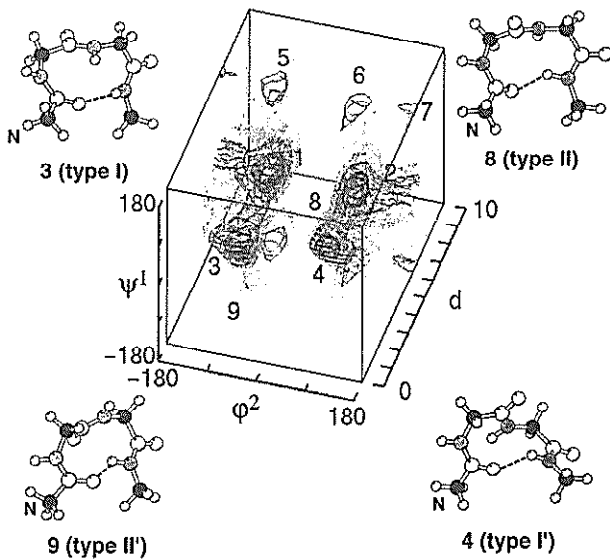


図2 シミュレーション計算によって得られた、ペプチド Ace-Gly-Gly-NMe が水溶液中で作る自由エネルギー地形。各3つの軸は、構造を特徴づけるパラメータ。1の構造が最小の自由エネルギー状態で、太線から細線まで3段階に、1の構造よりもRT, 2RT, 3RTだけ高い値に対応。特に3, 4, 8, 9は典型的なターン構造で、実験でも頻繁に観測されています。

配列ではシート状の構造をとりやすく、また別の配列ではらせん状の構造をとりやすいという実験事実を再現することもできるようになりました。さらに鎖を長くして、アミノ酸配列(すなわちゲノムの情報)が生む蛋白質立体構造の形成メカニズムの解析を、計算機中で行うことができる事を夢見ています。

## 5. おわりに

私たちの活動は、生命科学と計算科学の学際領域

であり、様々な領域の学問分野と密接に関連しています。研究分野としても、手法に関しては情報科学や統計物理学、量子化学とも重なっており、研究対象は生化学、分子生物学はもとより、医学、薬学とも深く関わっています。実際に、学内のいろいろな部局の研究室や、他大学・研究機関との共同研究も多く行っています。将来は、単に蛋白質分子機能の構造的・物理化学的理解だけでなく、蛋白質に結合しその働きを阻害する薬物の設計にも挑戦していきたいと思っています。

研究室のスタッフは、私、楠木正巳助教授、栗栖源嗣助手、中島伸介助手、阪口健一技術専門職員、小佐田高史技官と、研究支援推進員の五十嵐令子さん、技術補佐員の藤原仁子さん宇治田小百合さんです。楠木助教授と栗栖助手はX線結晶解析の専門家で、研究活動と同時に、小佐田技官、五十嵐さん、藤原さんと共に、データベース運営に尽力しています。中島助手は昨年4月に製薬企業から着任し、シミュレーション計算と薬物開発の専門家です。その他、理化学研究所ゲノム科学総合センターのポスドクでeF-siteを開発した木下賢吾博士と、科学技術振興事業団のポスドクでX線結晶解析を行っている菅原 肇博士に加え、4名の博士課程の大学院学生が研究室に所属しています。

スタッフに比べて研究室の学生数は少ないですが、私は大阪大学大学院理学研究科化学専攻の教官として、楠木助教授は高分子科学専攻の教官として、学生の指導を行っております。私どもの活動に興味を持たれた方は、蛋白質研究所本館わきの4階建てのセンターもしくは、<http://pi.protein.osaka-u.ac.jp>を覗いてみて下さい。

