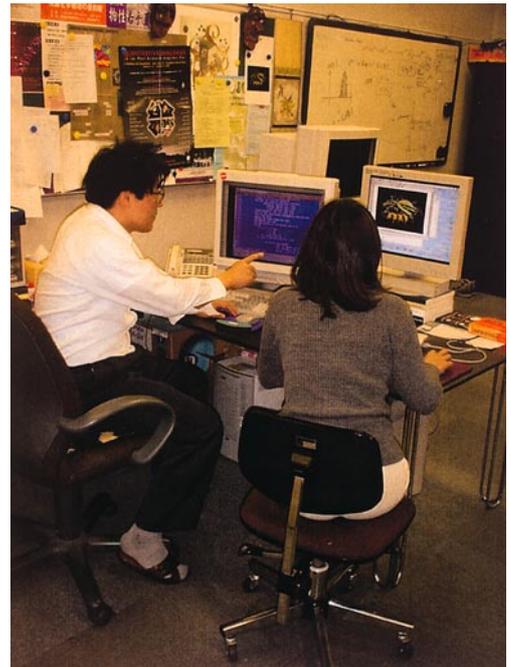


Development of Simulation Algorithms for the First-Principles Prediction of Three-Dimensional Structures of Proteins

第一原理からのタンパク質の立体構造予測 シミュレーション法の開発

プロジェクトリーダー 岡本 祐 幸
岡崎国立共同研究機構
分子科学研究所 助教授

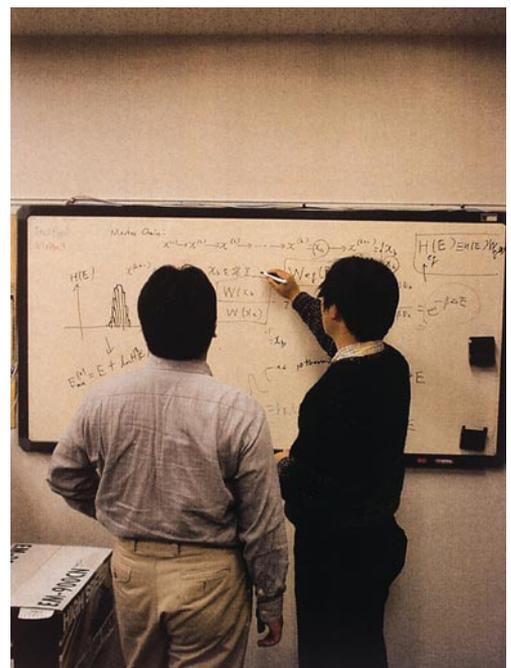


1. 研究の目的

タンパク質分子の立体構造とその生化学的機能の間には密接な関係があります。よって、タンパク質の立体構造の研究は、その機能発現の仕組みを解明することを目指しており、究極的には新薬品や特定の機能を持った人工タンパク質の開発ばかりでなく、狂牛病やアルツハイマー病等のタンパク質の誤った折り畳みに起因する病理の発現機構の解明へと直接つながっています。

タンパク質の立体構造がそのアミノ酸配列の情報のみで決まっていることは広く信じられていますが、未だにその情報のみを使ったシミュレーションによる立体構造予測(第一原理からの立体構造予測)に完全に成功した例はありません。問題の困難の要因は2つあると考えられます。1つはタンパク質の系の自由度が膨大であることです。タンパク質の自然の立体構造は自由エネルギーの最小状態に対応しますが、系にエネルギー極小状態が無数に存在するために、従来のシミュレーション法ではそれらの近傍に留まってしまって、構造予測が絶望的に難しくなるのです。もう1つの要因は溶媒を含めた系のエネルギー関数の精度の問題です。エネルギー関数が間違っていれば、正しい立体構造予測ができないのは自明でしょう。タンパク質は生体内で水やイオンを含む溶液中に存在しますが、溶媒である水は、最も複雑な液体の1つです。また、タンパク質のような大きい系の電子状態の計算は大変困難な問題です。

本研究の目的は以上の2つの困難点を克服することにより、第一原理からのタンパク質の立体構造予測に、原子レベルの詳細を取り入れた計算機シミュレーションによって成功することです。



2. 研究の内容

タンパク質は自然界に存在する最も複雑な分子ですが、生物の細胞内のリボソームと呼ばれるリボ核タンパク質粒子で合成されます。細胞内の環境は、リボソーム以外に核や細胞質内の種々の物質が存在していて、大変複雑な系を形作っていますから、タンパク質の立体構造を計算機シミュレーションによって予測することは、到底不可能なように思えます。しかし、1960年代初頭のアンフィンゼンの実験(図1参照)は、いわゆる試験管内で、折り畳まれているタンパク質を変性剤を加えることによって、まずランダムコイルにしてしまい、その後、変性剤を取り除くことによって、元の自然の立体構造に巻き戻ることを示した画期的な研究でした。このアンフィンゼンの実験結果は、細胞内の諸々の複雑な因子を忘れて、タンパク質分子1個とそれを取り巻く溶媒分子(主に水)のみを考慮することによって、立体構造予測ができるであろうという希望を多くの研究者に与えましたが、40年近くたった現在に至るまで、小タンパク質においてさえ、第一原理からの立体構造予測に成功したと言える例はありません。

研究の目的のところでも述べましたように、問題の困難の要因は2つあると考えられます。1つはタンパク質のような複雑な分子では、系のエネルギー関数に無数の極小状態が存在することです。よって、従来のシミュレーション法では、それらエネルギー極小状態に留まってしまって、自然の立体構造に対応するエネルギー最小状態を捜すのが至難の業となるのです。もう1つの困難の要因は、タンパク質の系のエネルギー関数そのものを正確に与えることが難しいことです。誤ったエネルギー関数を使えば、幾らシミュレーション手法が良くても、正しい立体構造予測ができません。このエネルギー関数を決定するのに、特に難しいのが、タンパク質を取り巻く溶媒の寄与です。また、それぞれの原子の部分電荷を正確に決めることも大変困難なことです。

本研究プロジェクトでは、上述の2つの困難を克服し、小タンパク質において、原子レベルの詳細を取り入れた計算機シミュレーションによって、第一原理からの立体構造予測に成功することを目指します(図2参照)。1つ目の困難については、マルチカノニカル法やレプリカ交換法等で代表される、拡張アンサンブル法という強力なシミュレーション手法を導入します。この手法に基づくシミュレーションでは、エネルギー空間上のランダムウォークが実現されるので、シミュレーションがどんなエネルギー極小状態に陥っても、そこから抜け出すことが可能になります。2つ目の困難については、まず、溶媒効果として、溶質の溶媒接触表面積に比例する項を試し、究極的には、RISM理論と呼ばれる溶媒の統計力学理論を用いたり、水分子を陽にシミュレーションに取り入れたりして、精度を上げることを目指します。また、もし必要になれば、電子状態理論において、RISM-SCF法という強力な手法や第一原理分子動力学法を導入する予定です。

最初はアミノ酸数5~10個程度の小さなペプチドにおいて、種々の手法を開発し、特に、ヘリックスやシートといった、典型的なタンパク質の立体構造要素が再現できるかどうかを調べます。そして、最終的には、この研究プロジェクトの期間が終わるまでに、アミノ酸数50程度の小タンパク質の、第一原理からの立体構造予測に挑戦します(例えば、図3はアミノ酸数56のタンパク質GのX線回折実験で得られた構造で、1枚のシート(緑色のリボン)と1本のヘリックス(黄色のリボン)を持ちます)。

3. 研究の体制

期間：1998年7月～2003年3月

構成：プロジェクトリーダー1名：岡本祐幸(分子科学研究所・理論研究系・助教授)、コメンター2名：平田文男(分子科学研究所・理論研究系・教授)、青柳睦(分子科学研究所・電子計算機センター・助教授)、研究協力者12名他

実施場所：岡崎国立共同研究機構 分子科学研究所

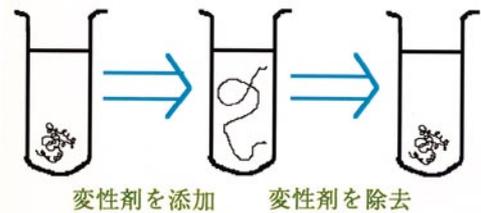


図1 アンフィンゼンの実験

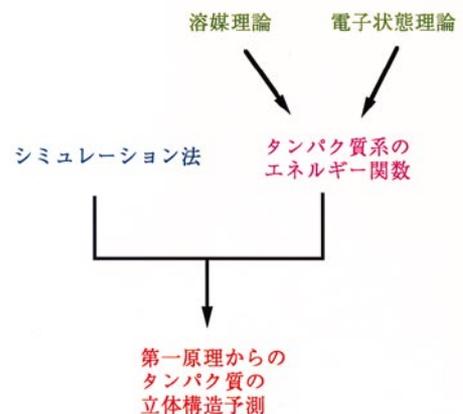


図2 本研究プロジェクトの模式図

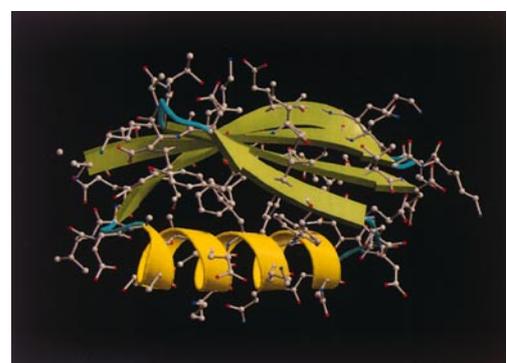


図3 プロテインGのX線構造