

## タンパク質の立体構造を分類する新手法を開発

～新規ネットワーク理論で多様なタンパク質の立体構造を客観的指標により分類～

### ポイント

- ・生命活動と深く関わるタンパク質の立体構造は明確な基準がないまま分類されていた。
- ・新規ネットワーク理論（ISN）でタンパク質の立体構造の分類に成功。
- ・安定で高機能なタンパク質類似物質等の開発に期待。

### 概要

北海道大学大学院理学研究院化学部門の今野翔平博士、石森浩一郎教授、同研究院数学部門の行木孝夫教授は、同大学院物質科学フロンティアを開拓する Ambitious リーダー育成プログラムの異分野ラボビジットの成果を元に、これまで明確な基準がないまま分類されていたタンパク質の立体構造を新規に開発したネットワーク理論により客観的な指標を用いて分類することに成功しました。

タンパク質は、アミノ酸が直鎖状につながったペプチドがアミノ酸残基間の相互作用により一定の構造を形成して機能しており、すべての生物の生命活動を担う重要な分子です。つまり、生命活動をミクロな目で解析するためにはタンパク質の構造を知ることが重要で、これまで多くのタンパク質の構造が解明されています。その構造は多様ですが、部分的な構造は類似している場合が多いため多くの研究者は一定の分類をできると考えてきました。しかし、その分類基準は研究者の主観に頼るところが多く、また客観的な解析が期待できるタンパク質構造の数学的解析でも分類に成功していません。このように、タンパク質構造が機能を決め、それによって生命活動を維持しているにもかかわらず、タンパク質構造を客観的な指標に基づいて分類することは困難でした。

研究グループは、タンパク質を構成するアミノ酸残基を点で、結合や相互作用しているアミノ酸残基を点と点をつなぐ線として捉える新たなネットワーク理論を構築し、その理論を実際の約 1,500 種のタンパク質構造に対して適用しました。

その結果、特定のネットワークパラメータを用いることで立体構造の分類に成功し、数学的な客観的指標によりタンパク質全体の構造の分類が可能であることが示されました。

これにより、どのような構造がタンパク質として機能するのか、あるいは生物進化の過程でどのような構造がタンパク質として選ばれてきたのか、さらにどのような構造をもたせることによって安定で高機能なタンパク質類似物質や生体分子類似物質を人工的に創成できるのかなど、タンパク質科学における有用な情報を与えると期待されます。

なお、本研究成果は、2019年11月13日（水）公開の Scientific Reports 誌にオンライン掲載されました。

## 【背景】

タンパク質の立体構造は多種多様ですが、その $\alpha$ -ヘリックス構造<sup>\*1</sup>や $\beta$ -シート構造<sup>\*2</sup>といった部分的な構造（二次構造）の割合やその組み合わせ方に注目すると、タンパク質を全体の構造としていくつかのグループに分類可能であることが提唱されてきました。代表的な例としては、 $\alpha$ -ヘリックス構造を中心として構成されるタンパク質（all- $\alpha$ ）、 $\beta$ -シート構造を中心として構成されるタンパク質（all- $\beta$ ）、 $\alpha$ -ヘリックス構造と $\beta$ -シート構造が混じり合っているタンパク質（ $\alpha+\beta$ ）、 $\alpha$ -ヘリックス構造と $\beta$ -シート構造の部分が分かれて存在しているタンパク質（ $\alpha/\beta$ ）のような分類法があります。しかし、これらの分類基準は部分構造の割合等ではなく、研究者の主観によることが問題となっていました。

そこで、タンパク質の立体構造を数学的に捉えることによって客観的な解析が試みられてきましたが、立体構造の分類には成功していませんでした。

## 【研究手法】

タンパク質の立体構造を数学的に捉える試みとしていくつかの手法が提案されていますが、研究グループは、タンパク質構造におけるアミノ酸残基を点で、結合や相互作用をしているアミノ酸残基間を点と点をつなぐ線として表現するネットワークとして捉えることとしました。従来のネットワーク理論による解析はこれまでも試みられており、具体的にはアミノ酸残基の  $C\alpha$ 原子間の距離に基づく  $C\alpha$  Network (CAN)、アミノ酸残基を構成する水素原子以外の原子間の距離を用いる Atom Distance Network (ADN) があります。

今回の研究では、相互作用の種類によってネットワーク上の線を引く基準を変化させる、つまり遠距離まで働く相互作用の場合にはアミノ酸残基間の距離が長くても線を引き、同じ距離だけ離れているアミノ酸残基間でも相互作用が弱い場合には線を引かない、といった相互作用によって点と点をつなぐ基準を変えるという手法を取り入れました。

この手法によって、タンパク質の立体構造形成のメカニズムをより反映させたネットワーク理論（Interaction Selective Network : ISN）を構築し、既に報告されている約 1,500 種のタンパク質構造に対して適用して特定のネットワークパラメータを用いることでその立体構造の分類を試みました。

## 【研究成果】

代表的なネットワークパラメータである平均クラスター係数 ( $C$ ) と平均次数 ( $k$ ) を今回構築した新たなネットワーク理論 (ISN) で解析すると、水素結合形成の判定基準の距離である  $R_c$  を変化 (図 1①A : 3.2 Å, B : 3.4 Å, C : 3.8 Å, D : 5.0 Å) させることで、 $R_c = 3.8$  Å や 5.0 Å (図 1①C, D) では all- $\alpha$  (赤), all- $\beta$  (青) の点を明確に分離でき、図 1①C では数学的に有意な分離直線を引くことができました。従来のネットワーク理論では、同様の方法で解析しても図 1②A, B に示すように all- $\alpha$  (赤), all- $\beta$  (青),  $\alpha+\beta$  (緑),  $\alpha/\beta$  (オレンジ) の構造を区別できていませんでした。

また、 $\alpha+\beta$ や $\alpha/\beta$ の立体構造を示すタンパク質も同様に解析したところ、all- $\alpha$ と all- $\beta$ の領域にまたがって分布するものの、一定の平均クラスター係数 ( $C$ ) と平均次数 ( $k$ ) の領域に存在しており、さらにそれぞれの相互作用の  $R_c$  を詳細に検討することで、これらの構造に対しても特徴的なネットワークパラメータが得られると期待できます。

つまり、今回のアミノ酸残基間の相互作用の相違を取り入れた新たなネットワーク理論 (ISN) によって、数学的な客観的指標によりタンパク質全体の構造の分類が可能であることが示されました。

## 【今後への期待】

本研究により、タンパク質の立体構造という複雑で多様な構造を、ネットワーク理論といった数学的解析により客観的指標で分類できることが示されました。このようなアプローチは、どのような構造がタンパク質として機能するのか、あるいは生物進化の過程でどのような構造がタンパク質として選ばれてきたのか、さらにどのような構造をもたせることによって安定で高機能なタンパク質類似物質や生体分子類似物質を人工的に創成できるのかなど、タンパク質科学における有用な情報を与えると期待されます。

また、ネットワーク理論 ISN の数学的な性質をさらに深く解析することで、ネットワーク理論それ自体への新たな寄与が生まれることも考えられます。

## 論文情報

論文名	Quantitative description and classification of protein structures by a novel robust amino acid network: interaction selective network (ISN) (新たな安定したアミノ酸残基ネットワーク, 相互作用選択ネットワーク (ISN), によるタンパク質の定量的記述と分類)
著者名	今野翔平 <sup>1</sup> , 行木孝夫 <sup>1</sup> , 石森浩一郎 <sup>1</sup> ( <sup>1</sup> 北海道大学大学院理学研究院)
雑誌名	Scientific Reports
DOI	10.1038/s41598-019-52766-6
公表日	2019年11月13日(水)(オンライン公開)

## お問い合わせ先

北海道大学大学院理学研究院 教授 石森浩一郎 (いしもりこういちろう)

T E L 011-706-2707 メール koichiro@sci.hokudai.ac.jp

U R L <https://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~stchem/>

## 配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

## 【用語解説】

- \*1  $\alpha$ -ヘリックス構造 … ペプチド鎖がらせん状の構造を示す部分構造 (二次構造)。
- \*2  $\beta$ -シート構造 … ペプチド鎖が平面状の構造を示す部分構造 (二次構造)。

【参考図】

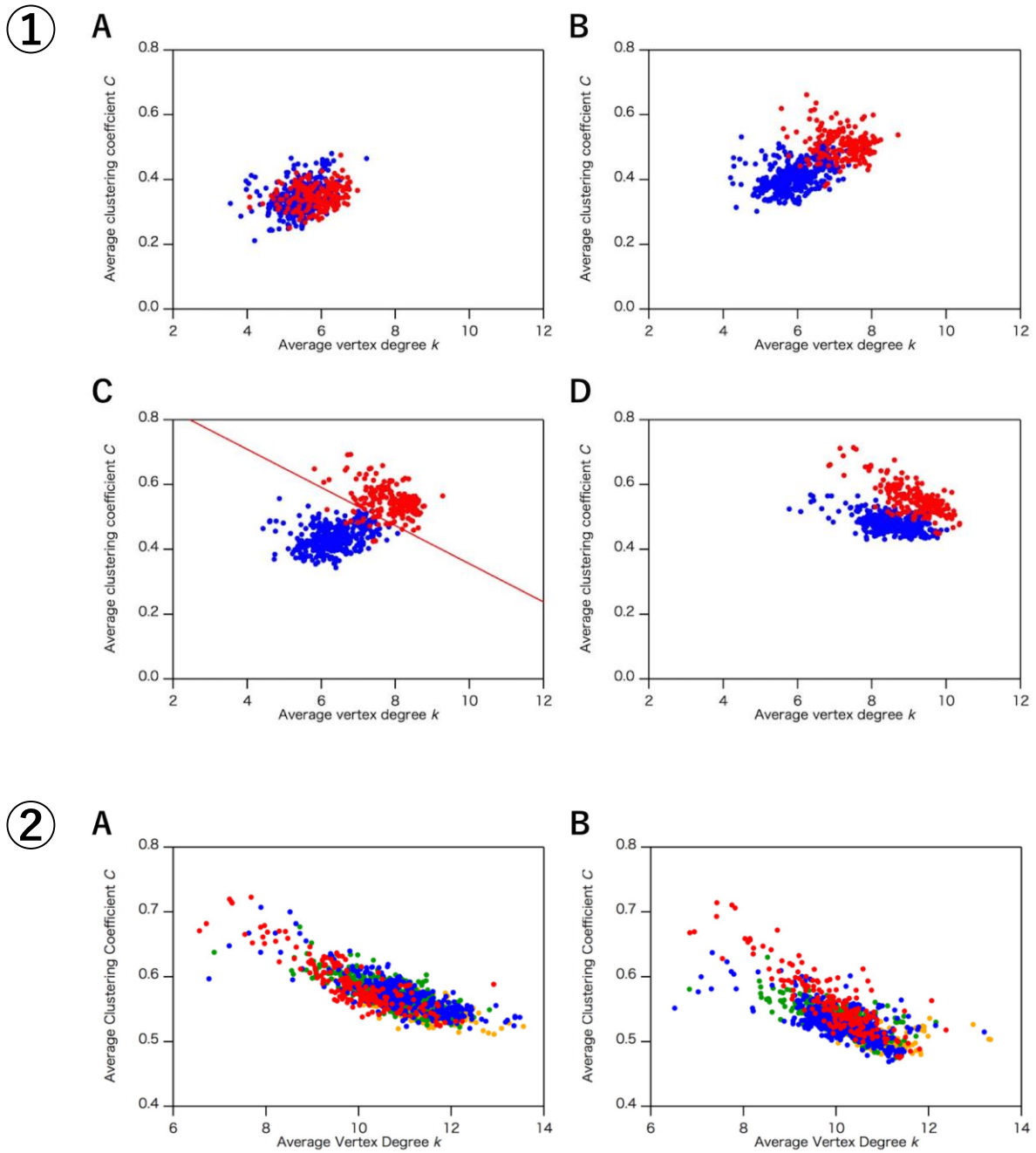


図 1. 平均クラスター係数 ( $C$ , 縦軸) と平均次数 ( $k$ , 横軸) の解析結果。

①新たなネットワーク理論 (ISN) での解析結果。

②従来のネットワーク理論 (CAN,ADN) での解析結果 (A : CAN, B : ADN)。