

蛋白質モデリング・デザイン評価システムの開発と応用

●高野 和文¹⁾²⁾

1) 大阪大学大学院工学研究科 2) 科学技術振興機構・さきがけ

〈研究の目的と進め方〉

本研究は、最近研究代表者が中心となり系統的な蛋白質構造物性に関する実験データを基に世界に先駆けて初めて体系化に成功した「アミノ酸安定性スケール」を用いて、遺伝情報からモデリングされた蛋白質構造、及び、遺伝子の機能改良・改変においてデザインされた蛋白質構造に関して、(1) それらを総合的に評価するシステムの構築、(2) 構築されたシステムの実験的検証、(3) 構築されたシステムの応用・実用化を行い、今後のゲノム情報科学の発展に応えようとするものである。

具体的には、[1] モデル・デザインされた構造を評価する理論体系を確立する。[2] それを基に、計算機で容易に評価できるプログラムを開発する。[3] 作製したプログラムをより高性能なものにするために、検証を繰り返す。[4] 完成した評価システムを用いて自ら具体的な実用例・応用例を提示する。ここで、「アミノ酸安定性スケール」は、系統的な物性実験データに基づいて、蛋白質の構造安定化に寄与する各アミノ酸の寄与を算出したものである (Takano & Yutani (2001) *Protein Eng.* 14, 525-528.)。

〈研究開始時の研究計画〉

- (1) 「アミノ酸安定性スケール」を構造評価に適用するために、理論体系の確立。
- (2) それを検証するために、既知の構造で評価。
- (3) 構造評価システムのプログラムの作製。

本年度は、上記(1)～(3)を中心に進める。(2)では、幾つかのモデル構造を対象にして検証する。(1)および(2)において、実験データが不備であることが判明した場合、それに必要な実験をすぐに展開する。ここで必要とされる実験は、変異蛋白質の安定性実験で、ヒトリゾチームなどを用いて敏速な対応が可能と予想される。

〈研究期間の成果〉

「アミノ酸安定性スケール」を蛋白質立体構造の評価に適用するために、

- (1) それを基にした構造評価システムのプログラムの作製を行った。現在、細かい点の修正とゼロ点基準に関して検討中である。
- (2) 構造評価プログラムの検証を行うため、超好熱菌由来の安定な蛋白質の安定性実験を進めた。現在、超好熱菌RNaseHIIIの野生型と変異型を作製し、その安定性を測定している。
- (3) 構造評価プログラムの検証を行うための構造解析に必要な結晶作成に関する新しい手法を幾つか開発した。

〈国内外での成果の位置づけ〉

モデリングされた蛋白質や変異蛋白質の安定性や構造評価に関する要望は多く、本システムの完成を早急に行う必要がある。

〈達成できなかったこと、予想外の困難、その理由〉

ゼロ点基準決定に多くの時間を費やしている。その理由の一つは、利用できるデータがまだまだ蓄積されていないためである。

〈今後の課題〉

本システムの完成と完成した評価システムを用いて自ら具体的な実用例・応用例を提示することである。

〈研究期間の全成果公表リスト〉

- 401051004
Adachi et al. (2003) New practical technique for protein crystallization with floating and stirring methods, *Jpn J Appl Phys.* 42, L1161-L1163.
- 401051008
Adachi et al. (2004) Two-liquid hanging-drop vapor-diffusion technique of protein crystallization, *Jpn J Appl Phys.* 43, L79-L81.
- 403010950
Adachi et al. (2004) Pre-stirring promotes nucleation of protein crystals, *Jpn J Appl Phys.* 43, L243-L246.
- 403100757
Ohnishi & Takano (2004) Amyloidfibrils from the viewpoint of protein folding, *Cell. Mol. Life Sci.* 61, 511-524.
- 403191200
Adachi et al. (2004) Improving the quality of protein crystals using a stirring crystallization, *Jpn J Appl Phys.* 43, L522-L525.
- 403191207
Suzuki et al. (2004) Possible involvement of a FKBP family protein from a psychrotrophic bacterium *Shewanella* sp. SIB1 in cold-Adaptation, *Eur J Biochem.* 271, 1372-1381.