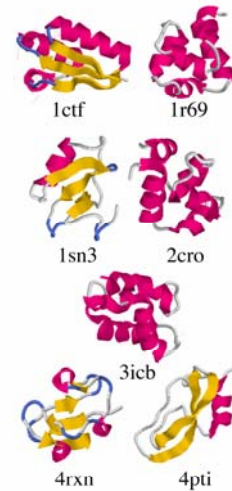


ディビジョン番号	3
ディビジョン名	理論化学・情報化学・計算化学

大項目	3. 計算化学
中項目	3-2. 分子設計
小項目	3-2-2. タンパク質高次構造

概要（200字以内）	
<p>蛋白質の折り畳みは、生体内で起こる最も基本的な自己組織化過程である。また、蛋白質の立体構造予測は、ポストゲノム時代の中心課題の一つであるが、50年来未解決の超難問として知られている。従来の考え方にとらわれない斬新なアプローチの開発が不可欠であろう。最近登場した「液体論に根ざした効率的な方法論」と、生物情報科学的方法論や拡張アンサンブル法などを巧妙に統合することにより、かなりの進展が期待される。</p>	<p style="text-align: center;">蛋白質の立体構造予測</p> <p style="text-align: center;">従来法 全原子モデルに基づく計算機シミュレーション、生物情報科学的方法論</p> <p style="text-align: center;">↓今後</p> <p style="text-align: center;">斬新なアプローチ 例) 折り畳みの物理的本質を捉えた(特に水の役割を重視した) 高効率な方法論+生物情報科学的方法論</p> <p style="text-align: center;">↓波及効果 蛋白質の高次構造予測、ドラッグデザインの論理化など</p>
現状と最前線	
<p>バイオ領域における中心課題の一つは、蛋白質のアミノ酸配列からその立体構造(天然構造)を予測可能にすることである。多くの研究者は、水-蛋白質系に全原子モデルを適用し、原子間の静電相互作用やレナード・ジョーンズ相互作用などを考慮して、計算機シミュレーションによって立体構造空間を探索する。しかし、膨大な計算労力が深刻な問題となる。水を連続体として副次的に扱う方法もあるが、「分子集団」としての水の重要な役割が正しく考慮できない。さらに大きな問題は、観測される結果が、用いる蛋白質用力場パラメータによって大きく変わり得ることである。そのため、現在では情報科学的方法が主流となっている。立体構造が既知の蛋白質に対するアミノ酸配列のデータベースを検索・参照し、情報科学的手法を駆使して候補となる複数の立体構造を作り出すのであるが、最良と判断される立体構造を特定する最終段階で行き詰る傾向がある。水の効果を検討していないし、折り畳み機構の解明にもつながらない。</p> <p>最近、執筆者らは、形態熱力学を用いて、蛋白質の水和の熱力学量を高精度でかつ高速で(パーソナルコンピュータ上で、蛋白質の一つの立体構造当たり1秒程度で)計算できる新しいアプローチを開発した。このアプローチに基づいて構築したエネルギー関数を用いて、7種類の蛋白質(図参照)に対し、各々天然構造と600-700通りのデコイ(偽物)構造の中から天然</p>	

構造を射当てるテストを実行し、すべてに対して成功を収めた。さらに、3種類の蛋白質に対しても成功を収めた。テストした10種類の蛋白質すべてに対して成功した例はない。かくして、決定的に重要な水の役割を的確にかつ効率的に考慮できる液体論に根ざした方法論が誕生した。この方法論は、数多くの候補構造から最良の構造を選び出す場合に最適であり、現在、生物情報科学的方法論や拡張アンサンブル法などとの統合を試みている。



天然構造の図

将来予測と方向性

・5年後までに解決・実現が望まれる課題

1. 蛋白質の立体構造予測問題に対し、ブルートフォース的な方法のみではなく、折り畳み機構の物理的本質を捉えた高効率なアプローチを開発すること。
2. 最近登場した「液体論に根ざし、水の役割を的確に考慮した効率的な方法論」と生物情報科学的方法論を巧妙に（両方の利点のみを生かせるように）統合すると、1. で述べたアプローチの一つが得られる：これを用いて、比較的小さな複数の蛋白質に対する立体構造予測に成功すること。

・10年後までに解決・実現が望まれる課題

1. 上記の統合アプローチを育成し、かなり大きな蛋白質の立体構造予測にも挑戦し、成功例を得ること。
2. 酵素-基質間に見られるような分子認識や、蛋白質の高次構造形成のメカニズムも、蛋白質折り畳みのそれと本質的に変わりがない：このことに着目し、ドラッグデザインや、生体分子の持つ自己組織化・分子認識機能をうまく利用したナノ材料の作成をより論理的に進めるための計算化学的研究に本格的に取り組むこと。

キーワード

蛋白質立体構造予測, 水の熱力学量, 自己組織化, 分子認識, ドラッグデザイン

(執筆者：木下正弘)