

研究成果報告書

研究テーマ (和文)	ヘムの機能制御を目的とした人工知能および量子化学計算によるヘム蛋白質の網羅解析		
研究テーマ (英文)	Global analysis of the porphyrin distortion and protein environment around heme in hemoproteins by using deep learning methods and quantum chemical calculations		
研究期間	2019年～2022年		研究機関名 北見工業大学
研究代表者	氏名	(漢字)	近藤 寛子
		(カタカナ)	コンドウ ヒロコ
		(英文)	Hiroko X. Kondo
	所属機関・職名	北見工業大学・助教	
共同研究者 * 2名をこえる場合は、【別紙追加用紙】(P3)に3人目以降を追記してください。	氏名	(漢字)	鷹野 優
		(カタカナ)	タカノ ユウ
		(英文)	Yu Takano
	所属機関・職名	広島市立大学・教授	
	氏名	(漢字)	兼松 佑典
		(カタカナ)	カネマツ ユウスケ
		(英文)	Yusuke Kanematsu
所属機関・職名	広島大学・助教		

概要 (600字～800字程度にまとめてください。)

ヘムは鉄イオンとポルフィリンからなる補因子であり、広範な生命機能を担っている。タンパク質と複合体を形成して活性中心として機能するほか、リガンドとしてタンパク質の機能を制御することもある。個々のヘムタンパク質研究が進む一方で、複合体を形成するタンパク質によりヘムの機能が切り替わるメカニズムは未だ明らかになっていない。ヘムの物性を決める因子としては、軸配位子の種類、プロピオン酸の配向、ヘムのポルフィリン環の歪みなどが知られる。本研究では、ヘムの機能制御を目的として、まずヘムの歪みのタンパク質機能への寄与を調べた。構造既知のヘムタンパク質を対象に、Protein Data Bank (PDB) の二次データベース PyDISH を構築するとともにヘムの歪みとタンパク質環境の相関について解析を行った。まず、ヘモグロビンとミオグロビンを対象にタンパク質ポケットおよびヘムの動態を分子動力学シミュレーションおよび量子化学計算を用いて解析するとともに PDB に登録されているタンパク質構造について統計解析を行った。その結果、タンパク質環境は、ヘムがそのタンパク質機能に適した物性を持つようにヘムの歪みを制御している可能性が示唆された。さらに、深層学習手法を用いてヘムの歪みとヘム結合部位の立体構造の相関を解析した。この解析からヘムの上位3つの振動方向への歪みの大きさとタンパク質環境の相関が明らかになった。また、ヘム結合部位のキャビティの構造とヘムの分子構造の解析から、構造の近いキャビティに結合しているヘムは互いに近い構造をとることもわかった。これらの結果は、タンパク質環境がヘムの分子構造を決める重要な因子の一つであることを示しており、タンパク質環境がヘムの分子構造を制御することによりその物性を制御していることが示唆される。我々の発見はヘムタンパク質における構造機能相関を示唆している。

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）						
雑誌	論文課題	PyDISH: database and analysis tools for heme porphyrin distortion in heme proteins				
	著者名	Hiroko X Kondo, Yusuke Kanematsu, Gen Masumoto, Yu Takano	雑誌名	Database		
	ページ	baaa066	発行年	2 0 2 0	巻号	2020
雑誌	論文課題	Analysis of Fluctuation in the Heme-Binding Pocket and Heme Distortion in Hemoglobin and Myoglobin				
	著者名	Hiroko X Kondo, Yu Takano	雑誌名	Life		
	ページ	210	発行年	2 0 2 2	巻号	12 (2)
雑誌	論文課題	Global Analysis of Heme Proteins Elucidates the Correlation between Heme Distortion and the Heme-Binding Pocket				
	著者名	Hiroko X Kondo, Masanori Fujii, Takuma Tanioka, Yusuke Kanematsu, Takashi Yoshida, Yu Takano	雑誌名	The Journal of Chemical Information and Modeling		
	ページ	775 ~ 784	発行年	2 0 2 2	巻号	62 (4)
雑誌	論文課題	Elucidation of the correlation between heme distortion and tertiary structure of the heme-binding pocket using a convolutional neural network				
	著者名	Hiroko X Kondo, Hiroyuki Iizuka, Gen Masumoto, Yuichi Kabaya, Yusuke Kanematsu, Yu Takano	雑誌名	Biomolecules		
	ページ	1172	発行年	2 0 2 2	巻号	12 (9)
雑誌	論文課題	Structure of heme-binding pocket in heme protein is generally rigid and can be predicted by AlphaFold2				
	著者名	Hiroko X Kondo, Yusuke Kanematsu, Yu Takano	雑誌名	Chemistry Letters		
	ページ	704 ~ 708	発行年	2 0 2 2	巻号	51 (7)
雑誌	論文課題	Prediction of protein function from tertiary structure of the active site in heme proteins by convolutional neural network				
	著者名	Hiroko X Kondo, Hiroyuki Iizuka, Gen Masumoto, Yuichi Kabaya, Yusuke Kanematsu, Yu Takano	雑誌名	Biomolecules		
	ページ	137	発行年	2 0 2 3	巻号	13 (1)

英文抄録（100語～200語程度にまとめてください。）

Heme proteins play diverse and pivotal biological roles, and therefore clarifying the functional mechanism of heme proteins is a crucial scientific topic. Heme distortion is a key factor regulating the chemical properties of heme. Here, we analyzed the fluctuation in heme distortion in hemoglobin and myoglobin using molecular simulations and quantum mechanical calculations as well as statistical analysis of their structures stored in PDB. Our analyses showed that the protein environment prominently affects the distortion correlating with the oxygen affinity, and that the magnitude of distortion is different between two proteins, suggesting that the regulation by the protein environment leads to chemical properties of heme appropriate for protein functions. In addition, we analyzed the correlations between the heme distortion and tertiary structures of heme-binding pocket using a deep learning method. As a result, a correlation was detected in the three lowest vibrational modes. The assessment of the correlation between the cavity shape and heme structure demonstrated that hemes in protein pockets with similar structures exhibit near-identical structures. These analyses indicate that the protein environment is a major factor impacting the heme distortion, thereby controlling the chemical properties of heme relevant to the protein function. Our findings imply a structure-function correlation in heme proteins.

【別紙 追加用紙】

* 記入がない場合は、この用紙を削除してください。

研究代表者名 近藤 寛子

共同研究者	氏名	(漢字)	舛本 現	
		(カタカナ)	マスモト ゲン	
		(英文)	Gen Masumoto	
	所属機関・職名		理化学研究所・技師	
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				