

# 転写因子の QSAR 解析とシミュレーション

(九州工業大学) 皿井明倫

転写因子などの DNA 結合蛋白質による特異的なターゲット配列の認識は、遺伝子発現の時間的空間的な制御において重要な役割を果たしている。多くの生物種において完全ゲノムが次々と明らかにされ、転写因子のターゲット同定などが機能解析の重要なテーマとなっている。一方、これまでに多くの蛋白質と DNA の複合体の構造が明らかにされているが、蛋白質による DNA 配列の認識メカニズムについてはまだよくわかっていない。認識メカニズムを理論的に研究するアプローチとしては、主に、既知のデータを解析することにより得られる経験的知識に基づく知識ベース的あるいは帰納的アプローチと、計算機シミュレーションによる *ab initio* 的あるいは演繹的アプローチとに分けられる。ここでは、両アプローチについて我々の行なっている研究を紹介する。まず帰納的アプローチについては、蛋白質と DNA の複合体の構造データを用いた構造と活性の相関 (QSAR) の解析やゲノムレベルでの転写因子のターゲット予測への応用などについて述べる。一方、演繹的アプローチについては、アミノ酸と塩基の相互作用のモンテカルロシミュレーション、蛋白質・DNA 複合体の自由エネルギー摂動計算やドッキングシミュレーションなどについて述べる。これらの理論的研究によって得られた知見から、蛋白質・DNA 認識の分子メカニズムについて考察し、今後の課題などについても議論したい。

[参考文献]

- H. Kono and A. Sarai "Structure-based prediction of DNA target sites by regulatory proteins" *Proteins* 35, 114 (1999).
- 河野秀俊、皿井明倫：“DNA 結合蛋白質のターゲット部位の予測” *生物物理* 229, 162-166 (2000).
- F. Pichierri, M. Aida, M. Gromiha and A. Sarai "Free energy maps of base-amino acid interaction for protein-DNA recognition" *J. Am. Chem. Soc.* 121, 6152-6157 (1999).
- K. Sayano, H. Kono, M. Gromiha and A. Sarai "Multicanonical Monte Carlo Calculation of Free-Energy Map for Base-Amino Acid Interaction" *J. Compt. Chem.* 21, 954-962 (2000).
- S. Selvaraj, H. Kono and A. Sarai "Specificity of Protein-DNA Recognition Revealed by Structure-Based Potentials: Symmetric/Asymmetric and Cognate/Noncognate Binding" *J. Mol. Biol.*, 322, 907-915 (2002).
- T. Yoshida, T. Nishimura, M. Aida, F. Pichierri, M.M. Gromiha and A. Sarai "Evaluation of free energy landscape for base-amino acid interactions using *ab initio* force field and extensive sampling" *Biopolymers* 61, 84-95 (2002).
- M. Saito and A. Sarai "Free-energy-perturbation calculations of repressor-DNA complex" *Proteins* 52, 129-136 (2003).
- M. Oobatake, H. Kono, Y-F. Wang and A. Sarai "Anatomy of specific interactions between lambda repressor and operator DNA by energy-component analysis" *Proteins*, in press (2003).