

タンパク質立体構造推測プログラムの開発

○片桐 大輔、畑 晶之、根矢 三郎、星野 忠次

千葉大学大学院医学薬学教育部

(〒263-0031 千葉県千葉市稲毛区弥生町 1-33)

[目的]

タンパク質は、20 種類のアミノ酸配列に従って一意的に決定される特定の立体構造を形成し、その分子に固有の機能を発現する。立体構造と機能の間には密接な関係があり、立体構造の正しい理解が新薬開発の近道である。また、プリオン病やアルツハイマー病は、タンパク質の立体構造の違いによって発病するとされており、近年更なる立体構造の正しい理解が求められている。しかし、アミノ酸の一次配列を生化学的実験により決定することは比較的容易であるが、タンパク質の立体構造を決定することは容易ではない。現在、Protein Data Bank (PDB)に登録されているアミノ酸配列は約 150,000 種にも達するが、立体構造は約 17,000 種程度にとどまっている。そこで本研究では、アミノ酸配列のみの情報からタンパク質立体構造を推測するプログラムの開発を目的とした。まず、タンパク質の立体構造構成の手がかりとして、HIV-1 protease と myosin を例にとり、なぜ決まった部位で β -sheet 構造が形成されるのかを考え、 β -sheet 構造の安定性を量子化学的手法により解析した。次いで、これまで得られた知見を基にプログラムを開発し、構造予測を行い、今後の展望を考察した。

[方法]

量子化学計算における β -sheet 構造部分として、HIV-1 protease (pdb code:3hvp)から Lys45-Lys55、myosin (pdb code:1vom)から Leu399-Leu404、を抜き出した。結晶水のついた構造は HIV-1 protease (pdb code:7hvp)、myosin (pdb code:1vom)をもとにした。各々のモデルにおいて、「helix 構造」と「 β -sheet 構造」を用意し、両者のエネルギーの差から構造の安定性を論じた。モデルを X 線結晶解析構造から抜き出す際、N 末端側は NH₂ に、C 末端側は CONH₂ に置換した。構造最適化計算には、*ab initio* MO 法を用い、基底関数系は 3-21G**を採用し、Hartree-Fock レベルで計算を行った。計算プログラムには Gaussian 98 を使用した。プログラム開発では計算コストを削減する目的で、分子動力学計算によるタンパク質立体構造推測プログラムの開発に取り組んだ。ソフトウェアとして AMBER 7 を使用した。"TrpCage"と呼ばれる 20 残基からなる合成ペプチドの立体構造をアミノ酸配列のみの情報から推測し、実際に NMR により測定されている構造と比較した。

[結果および考察]

量子化学計算の結果、真空中モデルではいずれの構造においても helix 構造の方が安定となった。水分子が存在するモデルについては、いずれの構造においても天然構造の β -sheet 構造の方が安定となった。したがって以下の結論に達した。(1) β -sheet 構造は、近傍の残基と水分子までを含めた局所的相互作用によって優位に安定化される。(2) β -sheet 構造の安定性は水分子の存在を考慮に入れば potential energy で評価することが可能である。また、本研究により開発したプログラムにより構造予測を行った結果、推測された構造は実際に NMR により測定されている構造に非常に近い構造となった。

[文献]

Katagiri, D.; Tsuchiya, T.; Tsuda, M.; Hata, M.; Hoshino, T. *J. Phys. Chem. B.*, 2002, 106, 9151