

レプリカ交換法による膜タンパク質の立体構造予測

総研大^A, 分子研^B 小久保裕功^A, 岡本祐幸^{A,B}

タンパク質の立体構造の解明はポストゲノムにおける最重要テーマの一つである。立体構造はその生化学的機能と深く関係しており、創薬や人工タンパク質の開発などへの応用に直接つながる問題であると同時に、物理的にはタンパク質がどのような物理的原理に基づいて自然の構造に折り畳まれるかはフォールディング問題としてよく知られている問題である。

タンパク質の立体構造は現在までに数万以上知られているが、特に膜タンパク質は遺伝子の約4分の1の数を占めると言われている[1, 2]にもかかわらず、水溶性タンパク質に比べて立体構造が解明されている例が極めて少なく(数十程度)データベースによる構造予測は困難である。一方、アミノ酸配列情報から膜タンパク質かどうかの判別や二次構造予測をするプログラムはSOSUIをはじめ複数あるが、配置配向を含めた三次構造の予測はほとんど手つかずの状態である。

そこで我々は、膜貫通ヘリックス系タンパク質を対象とし、アミノ酸配列から計算機シミュレーションを用いて立体構造予測を実現することを目指して研究を行っている。タンパク質などの多自由度系ではエネルギー極小状態が無数に存在するため、従来の手法によるシミュレーションではそれらのエネルギー極小状態の一つに留まってしまうという困難がある。レプリカ交換法はシミュレーションがエネルギー極小状態に留まるのを避けることが出来る方法である[3, 4]。最初に我々は glycophorin A の膜貫通ドメインの2量体を対象とした。既知の膜タンパク質の膜貫通部分はほとんど α ヘリックスであることが知られていることを考慮に入れ、まずアミノ酸配列から理想的な α ヘリックスを形成し、主鎖は固定し側鎖の二面角と一本一本の α ヘリックスの剛体並進・剛体回転の自由度のみを持つレプリカ交換モンテカルロシミュレーションを行った。その結果、シミュレーションから予測された構造は実験構造と良く一致していた(図1)。そこで得られたトラジェクトリから主成分解析を行いエネルギーを主成分第1軸2軸にマッピングしてシミュレーションで得られた構造をクラスターに分類するなどの解析をした(図2)。また7回膜貫通系タンパク質バクテリオロドプシンの膜貫通部位を用いたシミュレーションについても言及したい。

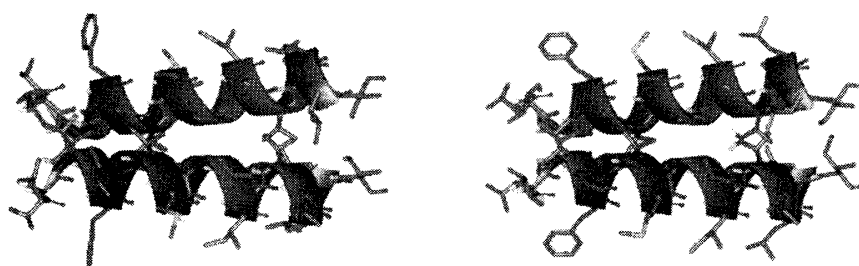


図1：実験構造(左)とレプリカ交換シミュレーションでの予測構造(右)

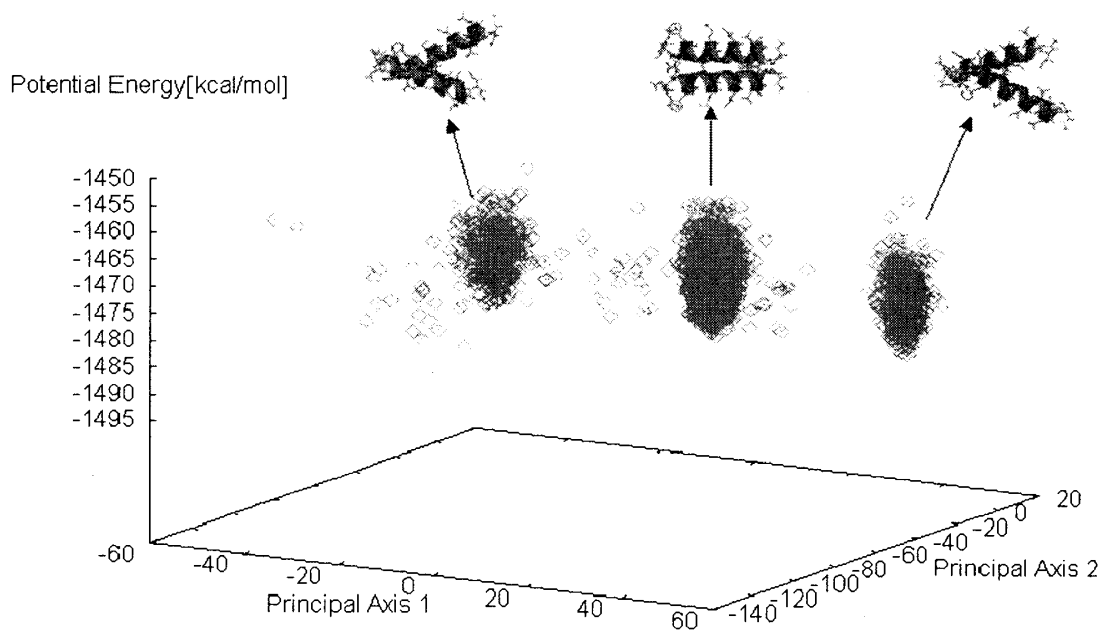


図 2 : 主成分軸第 1 軸第 2 軸に対するエネルギーのマッピング

参考文献

- [1] A. Krogh, B. Larsson, G.v. Heijne, E.L.L. Sonnhammer, *J. Mol. Biol.* 305, 567 (2001).
- [2] S. Mitaku, *Biophysics* 42, 104 (2002) (in Japanese).
- [3] K. Hukushima, K. Nemoto, *J. Phys. Soc. Jpn.* 65, 1604 (1996).
- [4] Y. Sugita, Y. Okamoto, *Chem. Phys. Lett.* 314, 141 (1999).