

蛋白質の表面形状と物性にに基づく機能分類

大阪大学蛋白質研究所 中村 春木

1. はじめに

現在、世界的なゲノム・プロジェクトの進展によって、様々な生命体の遺伝子情報が続々と明らかにされつつある。蓄積された膨大な遺伝子情報の生命活動における意味を解析することが、これからのゲノム科学の大きな課題である。そのアプローチの一つである構造ゲノム科学では、解明したい遺伝子情報を、構造生物学のドグマに従ってアミノ酸配列からその蛋白質立体構造として理解し、その立体構造に基づいてその分子機能から個体の生命活動までを記述しようとする。蛋白質の構造型（フォールド）の多様性は約1000種ほどの有限の個数と言われており、米国では、各ファミリーを代表する約1万ヶの蛋白質の立体構造を決定しようとする「構造ゲノム科学プロジェクト」が走りだそうとしている。既に日本国内では、主に理研グループが同様のプロジェクトをスタートさせている。

ところで、構造生物学のドグマとして考えられている配列 - 構造 - 機能の間の相関は、実は強いものではなく、立体構造が明らかになりさえすれば直ちに機能が解明されるものではないことが指摘されている[1, 2]。すなわち、機能未知の蛋白質の立体構造から逆にこれら分子の生化学的機能を特定することは自明でなく、むしろ重要だが極めて困難な問題である。実際、蛋白質の生化学的機能発現が、蛋白質のフォールドよりはむしろその分子表面の形状と物性に直接関連しているにも関わらず、従来のアプローチは蛋白質の骨格構造のみをもとに行われてきた[2]。そのため、進化的に関連があるもののみが優先的に探索され、フォールドは異なるが生化学的分子機能は類似しているものに対する探索手法は、未だに確立されていない。本研究では、この問題意識から、蛋白質の立体構造と機能との関連を、従来とは異なる分子表面の形状と物性の見地から分類・整理し、その分類をもとにして、各蛋白質の分子機能への関連付けを試みたので報告する。

2. 蛋白質の表面形状と物性データベース（eFsite）の作成と公開

蛋白質の分子認識の特徴を分子表面の形状と物性に関連して調べるため、フォールドは同一だが、多様な分子を特異的に認識できるものとして、まず抗体分子を取り上げた。1000ヶの抗体のCDR部位を同一の方向から見るようにフレーム部位をスーパーポーズし、その分子表面（コノリー面）を構築する三角形をM.L. ConnollyによるプログラムMSP [3]を用いて計算した。次に、それぞれの抗体が作る静電位をPoisson-Boltzmann方程式を数値的に解く手法 [4]によって計算し、各三角形の頂点における電位を得た。同時に、これら頂点が、蛋白質中のどのような原子団に関連しているかのタグをつけておき、疎水性・親水性等にも対応づける。こうして得られた抗体表面をカラーで図示し、electrostatic surface of Functional site (eFsite) / antibody と呼ぶデータベースを作成した（図1 a, b, c）。

一方、蛋白質のアミノ酸配列上のモチーフ・データベース PROSITE を元に、約千ヶの蛋白質の立体構造を対応させ、その分子表面を同様に計算して、eFsite / prosite と呼ぶ新たなデータベースを作成した。分子表示はChimeを利用して、Web上でinteractiveな分子の表示がなされ、モチーフが蛋白質立体構造のどこに対応しているかが直ちにわかるようになっている。（ただし、2000年2月の時点では、Chime自体のバグのため、今回計算された分子表面はChimeでは表示せず、静止画としている。）

3. 幾何的ハッシュ法を用いた蛋白質の表面形状と物性の分類（阪大工・大川剛直）

図1のように描かれるeFsiteの表面図形を客観的に識別し、表面の分類を行うため、分子表面の高速識別手法として、幾何的ハッシュ・アルゴリズムを用いて解析する手法を開発した。まず、ある抗原あるいはリガンドを結合するテンプレートの分子表面を構成する三角形の頂点圧縮を行った後に、三角形の辺の長さをを用いた3次元ハッシュテーブルを作成する。このテンプレートのハッシュテーブルと、検索する分子表面のハッシュテーブルとの比較により、類似度 $D = (W_x dx + W_e de + W_h dh) / N_{tmp}$ を算出した。ここで、 dx , de , dh は2つの表面を重ね合わせた時の最隣接の頂点ペア間の位置、電位、疎水性の差異であり、 W_x , W_e , W_h はそれぞれの重み、 N_{tmp} はテンプレートの頂点数。例として図1のaに対して、bとcのテンプレートのZスコアはそれぞれ-3.0と1.4であり、同一の抗原に対する抗体

C D R面が類似していることが識別されている。また、同一の抗体分子で、抗原との複合体構造において抗原を取り去った表面のZスコアは-5.0であった。

なお、eFsiteデータベースの作成にあたり、JST 研究員の木下賢吾博士の協力を得たことに感謝する。

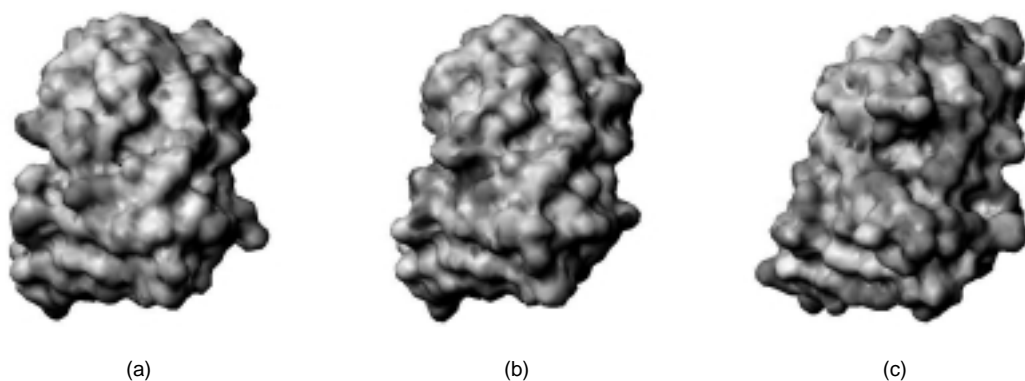


図1 . 抗体CDR部位の分子表面。青は正、赤は負の電位を表し、黄色は疎水性残基に対応する。(a)抗NP抗体 N1G9、(b) 別の抗NP抗体 B1 - 8、(c) 1本鎖DNAを抗原とする抗体 BV04-01 (カラー図は巻末資料参照)

4 . 文献

- [1] 中村春木 (1999) 蛋白質核酸酵素 44, 590-597. [2] Russel, R.B. *et al.* (1998) *J. Mol. Biol.* 282, 902-918. [3] Connolly, M.L.(1983) *Science* 221, 709-713. [4] Nakamura, H. (1996) *Quart. Rev. Biophys.*, 29, 1-90.

量子古典ハイブリッド型大規模数値解析手法の開発

金属材料技術研究所 計算材料研究部 大野 隆央

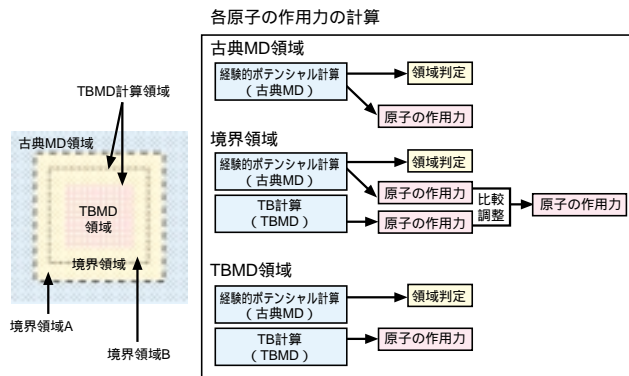


図1 領域分割と原子の作用力の計算

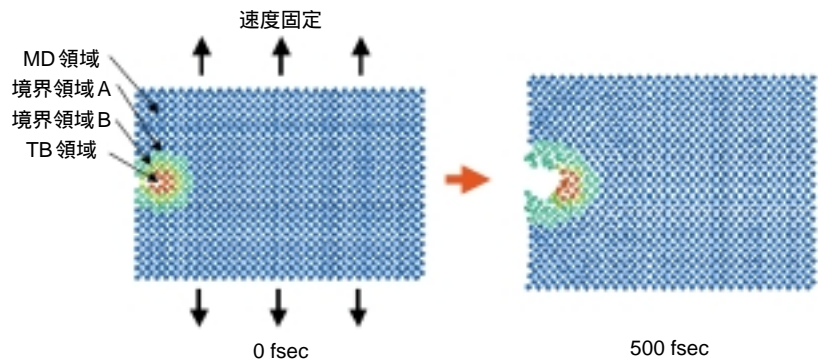


図2 量子MD - 古典MD融合型プログラムの計算結果

蛋白質の表面形状と物性に基づく機能分類

大阪大学蛋白質研究所 中村春木

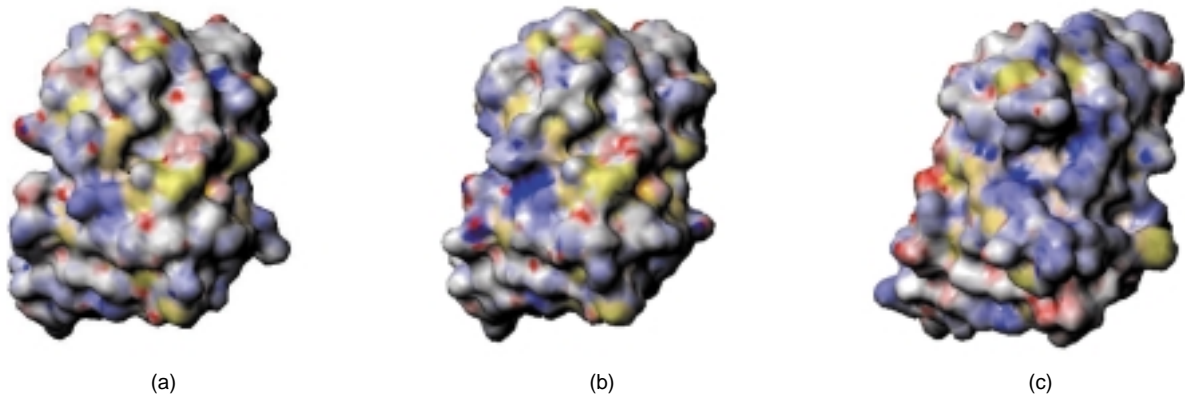


図1 抗体CDR部位の分子表面。青は正、赤は負の電位を表し、黄色は疎水性残基に対応する。(a)抗NP抗体 N1G9、(b)別の抗NP抗体B1 - 8、(c)1本鎖DNAを抗原とする抗体BV04-01

これは平成12年3月9日に開催した
計算科学技術活用型特定研究開発推進事業
研究報告会（主催 科学技術振興事業団）
の予稿集から抜粋したものです。