1R0930

G タンパク質結合選択性に相関性のある GPCR の配列及び構造的特徴

○村松 孝彦¹、諏訪 牧子¹ (¹ 産業技術総合研究所 生命情報科学研究センター、² 産業技術総合研究所 生命情報科学研究センター)

G タンパク質共役型受容体 (GPCR) は、細胞外部から内部への情報伝達という面で、非常に重要な役割を担っている。近年、多くの新規 GPCR が発見されており、今後はこれらの機能解析が重要な課題となっている。G タンパク質結合選択性の機能メカニズムについては、その重要性にもかかわらずほとんど理解されておらず、新規 GPCR の配列が決まっても結合選択性を予測することは難しい。結合選択性に関わる要因を明らかにするために、その配列的特徴やロドプシンを基にした構造的特徴を 2 つの方法で解析した。まず、結合 G タンパク質既知の GPCR について、様々な物理量で記述し、各変量間の相関性を解析した。その結果、膜外ドメインの長さ及び平均疎水性値などの変量と結合選択性の間に相関性が得られた。また、以下の仮定において、GPCR の残基レベルでの解析を行った。Class A GPCR はいくつかの非常に保存性の高い残基が存在し、それらは立体構造を形成する上で重要な役割を担っている。よって、そのような残基はヘリックス上における位置はだいたい同じであると考えられる。このような仮定により、膜貫通ドメインごとに多重配列アラインメントを行い、その結果により各アミノ酸残基のヘリックス上の位置を予測できる。予測した位置における GPCR の結合選択性別のアミノ酸組成を計算し、その違いについて解析した。その結果、結合選択性を決定付けるような残基は存在しなかったが、いくつかの結合選択性と相関性のある残基を発見した。本会では、これらの結果を基に結合選択性に相関性のある GPCR の配列及び構造的特徴について議論する。

T.MURAMATSU and M.SUWA : Sequence and structural relationship between GPCR and G-protein selectivity.

1R1000

バーチャル・フォールド・シミュレーション: 二次構造の空間配置からのトポロジー予測

○石田 裕一、白井 剛、堀田 秋津、山根 隆 (名大・院工・生物機能工学)

近年、構造ゲノミクスの成果によりめまぐるしい速度でタンパク質立体構造が決定されているが、フォールドレベルでみると、その数は数百程度しか分かっていない。そこで、コンピュータを利用してタンパク質を構成している二次構造の空間配置についての経験則を抽出し、この経験則を利用してタンパク質フォールドを網羅的に決定するためのシステム Virtual fold simulation (VFS) の開発を行った。このシステムでは、二次構造要素をタンパク質のパーツとして扱い、それを組み立てることによってタンパク質フォールドを生産する。そのため、VFS を利用することで未だ見つからないものをコンピュータ上で予測することが可能である。VFS ではタンパク質内部に見られる二次構造要素をベクトルとして表現し、組み合わせることによって、タンパク質フォールドを生産する。この生産されたフォールドが現在までに分かっているものとは異なる場合、このフォールドを人工タンパク質設計への足場として応用可能である。しかし、VFS で生産されたフォールドはシステムの関係上、二次構造要素のつながり方を考慮していない。実際のタンパク質は一本のペプチドが折りたたまっており、人工タンパク質設計への応用にはトポロジーを決定する必要がある。そこで、ベクトル表現されているタンパク質フォールドのトポロジー予測システムの開発を行った。このシステムでは、タンパク質立体構造内で見られる連続する二次構造の空間配置から得られる経験則を用いて、二次構造のつながり方を評価している。詳細な方法や結果については本年会にて報告する予定である。

H.Ishida, T.Shirai, A.Hotta and T.Yamane : Virtual fold simulation: Topology prediction from the space arrangement of secondary structures

1R0945

予測法と実験の組合せによる網羅的膜貫通トポロジー決定

○池田 修己、夏 俊雄、新居 真吏、清水 俊夫 (弘前大理工電子情報システム工学)

膜貫通 (TM) タンパク質の機能分類・同定を配列類似性だけで行うのは困難である (現時点で高々 40% 程度) が、TM トポロジー情報と組み合わせれば、それがかなりの程度改善されることが分かっている。しかしながら、実験による TM トポロジーデータは決定的に不足しており、予測法によるトポロジー情報に頼らざるを得ないのであるが、その予測精度は十分には高いものではないというのが現状である。同時に、このトポロジーデータ不足が、TM トポロジー予測法の精度を思うようには高められない主な原因にもなっている。やはり、できるだけ多くの TM トポロジーデータを実験によって獲得する必要がある。いくつかの予測法の予測結果をうまく組み合わせることによってトポロジー (TM セグメント本数のみ) 決定に必要な実験量を大幅に減らすことができることを、von Heijne らがすでに報告している。本発表では、TM セグメント本数だけでなくセグメント位置をも同時に、できるだけ少ない実験量で決定する方法の提案を行う。これは、ある特定の 5 つの方法が本数・位置ともに同じ予測結果を与える場合は、予測トポロジーモデルをそのままトポロジーデータとすることができ、予測結果が本数 1 本違いで 4:1 あるいは 3:2 と割れる場合には、C 端ループが細胞内か細胞外かだけを実験で決めることによって、どちらか一方のトポロジーモデルをトポロジーデータとすることができる、というものである。我々の試算では、このようなやり方だけで、大腸菌 951 TM タンパク質配列中の 450 配列のトポロジーを、ヒト 6,582 配列中の 3,794 トポロジーを決定できる。

M. Ikeda, S. Ka, M. Arai and T. Shimizu : Comprehensive mapping of transmembrane topologies

1R1015

蛋白質の複合体形成に伴う立体構造変化に関する研究

○上野 次郎、池口 満徳、木寺 詔紀 (横浜市立・総合理学)

蛋白質の分子結合や反応に伴う構造変化は、構造と機能の相関解析において重要な課題である。本研究では基質との相互作用などの摂動を加えた時の構造変化を予測する方法の開発を行った。蛋白質を構成する原子の位置を確率分布としてとらえ、基質との相互作用などによる摂動を外力として考えることにより、摂動と構造変化の関係の理論の定式化を行った。その結果、外力と非摂動状態の構造の熱ゆらぎを用いて、構造変化を予測できる式を導出した。この式の妥当性を評価するために、デヒドロ葉酸還元酵素 (DHFR) の既知の構造変化に本方法を適用した。非摂動状態の構造の熱ゆらぎは、分子動力学法と、異方性ネットワークモデル (ANM) のそれぞれにより算出する方法を試みた。その結果、補酵素の結合様式の変化が構造の熱ゆらぎを通してドメインモーションのような大きな領域の構造変化を引き起こすことが示された。

J.Ueno, M.Ikeguchi, A.kidera : A study of protein structural changes associated with complex formation.