

AL01 タンパク質立体構造のホモロジーモデリング研究 Study on Homology Modeling of 3-Dimensional Protein Structure

梅山 秀明 (Hideaki UMEYAMA)

北里大学薬学部 (School of Pharmacy, Kitasato University)

コンピュータグラフィックスが普及する以前の1985年に演者らは「Structure Based Drug Design (SBDD) を目指したタンパク質立体構造のホモロジーモデリング研究」を始めた。高血圧治療薬の開発を目標に、タンパク質分子模型を使って、X線解析から得られたペニシロペプシンの3次元座標を参照タンパク質として、配列ホモロジーが25%のヒトレニンのタンパク質模型を製作し、モデルを鍵穴とした阻害剤KRI-1230をデザインした。この KRI-1230はサル属のマーモセットへの静脈注射実験で酵素阻害による治療効果が確認された。その後SBDDの研究にバイオインフォマティクスを利用したタンパク質立体構造のホモロジーモデリングが必須であることを確信し「タンパク質のホモロジーモデリングの第一世代半自動化プログラム開発研究」に着手し、開発したBIOCESをモデリング関連のプログラム構築の基盤的プログラムとして位置付けた。さらに複数の参照タンパク質の3次元座標を利用して、ターゲットタンパク質のキメラモデリングシステムに発展させた。そして「半自動化プログラムの検証のための共同研究」を行い、関係した論文19報を1988年から14年間に渡り発表した。又「複合体タンパク質ホモロジーモデリング半自動化プログラムへの拡張」を行った。かくしてタンパク質立体構造のホモロジーモデリング研究の有用性を実証し、「ホモロジーモデリングの第二世代完全自動化プログラムの開発研究」に踏み出し、FAMS(Full Automatic Modeling System)という完全自動化プログラムを開発した。次なる段階では「完全自動化ホモロジーモデリングのゲノム解析への応用」を行い、ゲノム上にコード化されたタンパク質のモデリングを可能な限り実行し、データベース化した FAMSBASEを理化学研究所から全世界に向けて公開した。さらに「完全自動化プログラムの複合体タンパク質への拡張」を目指し、タンパク質同士の相互作用を考慮しながら、あたかも単独タンパク質としてモデリングする主旨を基本アルゴリズムに、考案したプログラムをFAMSに付加しグレードアップさせた上で「タンパク質モデリングコンテストに参加」し、国際競合に勝つという形で、演者らの方法論やモデルの高精度さが実証できた。且つ「複数タンパク質のドッキング構造予測・CAPRIコンテスト」にも参加の上、高成績を得た。先頃、以上のことを基礎にして、複数のリガンドを含んだタンパク質の構造情報を SBDDに導入し、Bioinformaticsを融合させる新しい理論的骨格を提案した。