

29TC-am01Q

既知タンパク質-リガンド複合体立体構造データに基づく結合部位および結合構造予測手法の開発

○笠原 浩太¹, 木下 賢吾^{2,3}, 高木 利久^{1,4,5} (¹東大院新領域, ²東北大院情報, ³BIRD, ⁴ライフサイエンス統合DBセ, ⁵遺伝研)

【緒言】タンパク質立体構造データベースの急速な発展に伴い、既知複合体構造に基づいたタンパク質-リガンド相互作用の予測が可能となってきた。本研究では分子のフラグメント単位での相互作用情報を利用し、リガンド結合部位未知のタンパク質に対してリガンド結合部位および結合構造予測手法を開発した。

【方法】まずデータベース中の既知タンパク質-リガンド複合体について、各分子をフラグメントに分割し、フラグメント同士での相互作用の情報を収集する。ここではタンパク質についてアミノ酸主鎖および側鎖、リガンドについて共有結合した三原子をフラグメントと定義した。次に標的タンパク質の構造について、収集された相互作用情報を重ね合わせ、リガンド各原子毎に相互作用しやすい座標を予測する。最後に各原子の予測された座標をつなぎ合わせて、リガンドの立体構造を組み上げることで、結合部位と結合構造を同時に予測する。

【結果と考察】644のヌクレオチド結合タンパク質、220のその他のリガンド結合タンパク質について予測を行った。それぞれ90%、81%について結合部位、49%、44%について結合構造の予測に成功した。なお予測においては標的に対し相同性30%以上のタンパク質は学習セットから除外した。学習セットの18%がヌクレオチド結合タンパク質であり、極めて偏りが大きいにも関わらず、ヌクレオチドのみならず多様なリガンドの結合部位について予測が可能であることが示された。また、35のアポ型タンパク質構造についても同様に予測を行い、複合体構造を利用した場合と同等の予測が可能であることを確認した。本手法では小規模なフラグメント単位での相互作用を考えることで、様々なリガンドに応用可能で構造変化にも柔軟に対応できる予測が可能となった。