

29P-0112

フラグメントベースアプローチによる GPCR の立体構造予測

○佐藤 美和^{1,2,3}, 広川 貴次²(¹横浜市大院生体超分子, ²産総研生命情報工学研セ,
³三井情報)

タンパク質の立体構造予測の手法として、同じ fold を持つ既知構造を鋳型として参照し、構造未知のタンパク質の立体構造を予測する「Template based modeling」という手法が広く使われている。GPCR の立体構造予測において、この方法では 7 回膜貫通 Helix という共通の fold を持ちながら、Helix とその会合状態にゆらぎがある GPCR の構造を、バーチャルスクリーニングに用いるほどの精度で予測することは難しかった。本研究では既知構造を Helix 毎に分割し、鋳型とする構造を Helix 毎に変えることで、fold の情報を参照しつつ、構造の sampling 空間を広げる方法を試みた。これらのフラグメントベースによるモデリングとシングルプレートモデリング、マルチプレートモデリングの 3 種類の手法によって作成したモデル構造について、既知リガンドと decoy を用いたバーチャルスクリーニングを行い、ROC 解析と AUC を用いてモデル構造の評価を行った。また、Protein Ligand Interaction Fingerprint (PLIF) を用いたリガンドのドッキングポーズに関する評価も取り入れ、モデル構造の評価精度の向上を検証した。構造既知の $\beta 2$ アドレナリンレセプターについて、本手法を用いて立体構造予測を行ったところ、実際の X 線構造に近い構造を作成、選出することができた。また、PLIF を用いることにより、X 線構造のリガンド結合ポケットに近いモデル構造を選出することができた。 $\beta 2$ アドレナリンレセプターの他、複数のターゲットについて本研究を適用した結果についても考察する。