

タンパク質-DNA 相互作用：アナログ認識コードの作成

(広島大QuLiS、広島大院理) 吉田 智喜, 相田 美砂子
(九工大情報工) 皿井 明倫

[序]

タンパク質とDNAとの相互作用において、タンパク質の認識配列をアミノ酸と核酸塩基との相互作用のレベルから予測可能な一般的法則が存在するかどうかは大きな関心を集めてきた。例えば、アミノ酸のトリプレットコードのような“認識コード”は存在するかという問題がある。しかし、X線やNMRによる構造解析より、そのような“決定論的”認識コードという形での一般的法則は存在しないことがわかっている。すなわち、アミノ酸と核酸塩基との相互作用に、はっきりした一対一の対応関係が存在しない(相互作用の冗長性)のである。さらに一般的法則を得ることをさらに難しくしているのは、相互作用の柔軟性である。すなわち、ある特定のアミノ酸と核酸塩基の相互作用対の組について調べると、アミノ酸は核酸塩基のまわりの様々な位置から、様々な構造を用いて核酸塩基を認識していることがわかる。これら、相互作用の冗長性と柔軟性のために、タンパク質の認識配列を、アミノ酸と核酸塩基の相互作用のレベルから予測可能な一般的法則を得ることは難しいと考えられてきた。しかし、アミノ酸と塩基の特異的な相互作用の熱力学安定性を定量的に予測することは可能である。そこで我々は、これら相互作用の冗長性と柔軟性の両方を考慮し、アミノ酸側鎖と32通りの独立な三塩基対長の塩基配列との“相互作用の自由エネルギー($\Delta\Delta G$)マップ”を計算した。得られた $\Delta\Delta G$ 値は、塩基配列まわりのある位置にアミノ酸の C_α 原子が存在するときどれだけの安定性が期待できるかを表す指標である[1, 2]。これらのマップのセットは、アミノ酸のトリプレットコードのような決定論的認識コードではない。しかし、DNA上のアミノ酸側鎖の認識部位をアミノ酸と核酸塩基間の相互作用のレベルから予測可能であり、“アナログ”認識コードと呼ぶことができる。

[方法]

 $\Delta\Delta G$ マップの計算方法

塩基配列の主溝側の格子(0.5 間隔)を定義し、アミノ酸側鎖の C_α 原子をこの格子点上に置く。 C_α 原子を中心として側鎖の配向、およびねじれ角の組を系統的に変化させることで2,3440,900個の構造を発生させた。これらの構造各々について系のエネルギーを力場により求めた。非結合原子間の相互作用エネルギーには*ab initio* potential[3]を使用した。これは、*ab initio* MO法計算による相互作用エネルギーを再現するようにパラメータが導かれているものである。発生させたすべての構造に対するエネルギーの統計平均をとることで、その位置における ΔG 、 ΔH 、 $T\Delta S$ を計算し、相互作用エネルギーの最小値 ΔE_{\min} 、その構造などの情報を得た。この操作をすべての格子点上において行った。 C_α 原子が核酸塩基対から遠く離れており、相互作用していないときの対応する値を引くことにより $\Delta\Delta G$ 、 $\Delta\Delta H$ 、 $T\Delta\Delta S$ 、 $\Delta\Delta E_{\min}$ としマップを描いた。系の温度は298.15Kとした。

[結果と考察]

アミノ酸側鎖と 32 通りの独立な三塩基対長の塩基配列との $\Delta\Delta G$ マップを計算した。上下にどのような塩基対が存在するかによって $\Delta\Delta G$ マップに違いがあることがわかった。すなわち、アミノ酸側鎖と塩基との相互作用には塩基配列依存性が存在していることがわかった。

次に、計算した $\Delta\Delta G$ マップを $\Delta\Delta G$ 等値面として可視化した(図1)。作成した 32 通りの $\Delta\Delta G$ 等値面を組み合わせることでDNAまわりの $\Delta\Delta G$ 等値面を描き、PDBデータと比較した。その結果 $\Delta\Delta G$ 値の低い領域が局所的に存在しており、その $\Delta\Delta G$ 値の低い領域に、アミノ酸側鎖の C_α 原子が存在していた(図2)。すなわち、得られた 32 通りの $\Delta\Delta G$ 等値面を組み合わせることで、任意長のDNAの主溝に沿って、それぞれの側鎖がどの位置を認識するのかを予測することができることがわかった。得られた $\Delta\Delta G$ マップ($\Delta\Delta G$ 等値面)のセットは“アナログ”認識コードであり、これによって、DNA上のアミノ酸側鎖の認識部位を予測することができる。

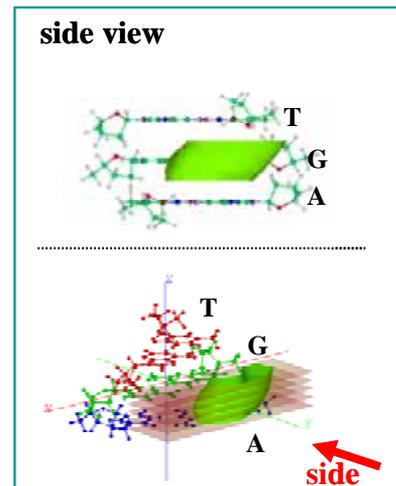


図1 $\Delta\Delta G$ 等値面の例(Asn 側鎖)

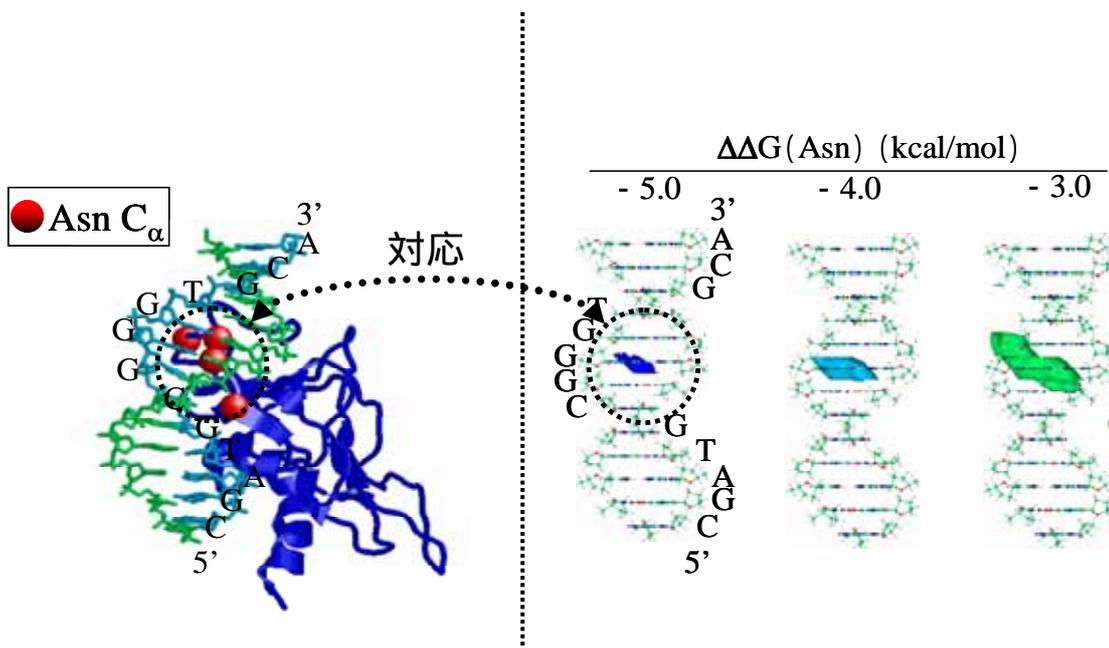


図2 $\Delta\Delta G$ 等値面の応用

(左: DNA-タンパク質複合体(1ODH)、右: 計算結果)

[参考文献]

- [1] Pichierri, F.; Aida, M.; Gromiha, M. M.; Sarai, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 6152-6157, 1999.
- [2] Yoshida, T.; Nishimura, T.; Aida, M.; Pichierri, F.; Gromiha, M., M.; Sarai, A., *Biopolymers*, **61**, 84-95, 2002.
- [3] Aida, M.; Corongiu, G.; Clementi, E., *Int. J. Quant. Chem.*, **42**, 1353-1381, 1992.