

## タンパク質構造変動に伴うポケット形状変化の動的表示

(東大院新領域<sup>1</sup>、東大生研<sup>2</sup>、東大情基<sup>3</sup>)石川寛人<sup>1</sup>、西村康幸<sup>2</sup>、吉廣 保<sup>2</sup>、佐藤文俊<sup>2,3</sup>

hiroto@iis.u-tokyo.ac.jp

## 【はじめに】

一般的に酵素などのタンパク質に対して行う基質のドッキングシミュレーションでは、タンパク質を剛体と考えることが多い。しかし実際にはタンパク質は常に変動しており、基質が結合する場合には構造が大きく変化すると考えられる<sup>[1]</sup>。この構造変動に伴う結合部位のポケット形状変化を視覚的に認識できればシミュレーションに有用と考えられる。そこで本発表では、ポケット形状の動的変化をストレスなく表示するための手法を提案する。

## 【手法】

ポケットの構造を表示する場合、分子表面のひとつである溶媒排除表面を用いて表示することが多い。これは結合する基質に対して三次元構造の相補性を示すことができるためである。しかし、タンパク質全体の溶媒排除表面を表示する場合、計算時間がかかる上に着目するポケットの認識がしづらい。そこで我々はポケットの周辺部位だけに着目し、図1のようにポケットを検出した後、ポケットを構成する原子を抽出し、その溶媒排除表面を作成するという手法を考案した。本手法において、ポケットの検出には LIGSITE<sup>[2]</sup> プログラムのアルゴリズムを採用し、溶媒排除表面の作成には LIGSITE CSC<sup>[3]</sup> でも使用されている BALL<sup>[4]</sup> ライブラリを用いた。この手法により計算時間も削減でき、かつポケットも認識しやすくなるため、分子動力学法(MD)などによる構造変化後のポケット表面形状の計算と表示がストレスなく行うことができるようになると思われる。また、ポケットを構成する原子の抽出は、その形状を正確に把握するために原子座標の更新後、毎ステップ行う必要がある。

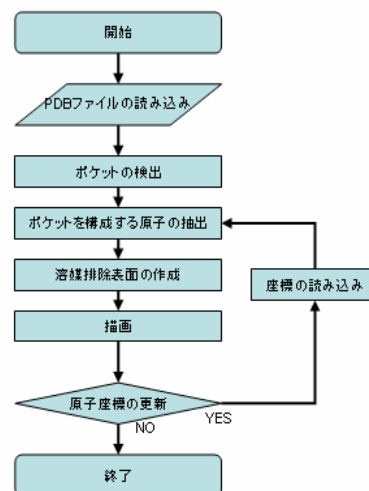


図1. フローチャート

## 【実験】

血液凝固因子のタンパク質である Human Factor VIIa/Tissue Factor (原子数 4665, PDB ID:1WSS<sup>[5]</sup>) に対し、タンパク質全体の溶媒排除表面を作成する場合と本手法を用いたポケット周辺のみの表面を作成する場合に付いて実験を行った。実験には Linux PC (Core2 Duo T7200 2.0GHz, 1.0GB RAM) を使用した。タンパク質全体の溶媒排除表面を作成する場合 4.66 秒の時間がかかったのに対し、本手法を用いた場合、ポケット周辺の原子は 96 原子が抽出され、その表面作成にかかった時間は 0.19 秒であった。

## 【結論】

本手法では、タンパク質のポケットを構成する原子のみに着目し、その原子に基づいて溶媒排除表面を作成することで、ポケット形状の作成にかかる計算時間を大幅に短縮した。現在のプログラムでは原子座標の更新に MD 計算で出力された座標トラジェクトリを利用しているが、将来的にはハードウェアを用いた MD 計算と連携し、リアルタイムに構造変化を描画できるようになると考えられる。

[1] A. Inoue, Y. Kawakami, *J. Mass Spectrom. Soc. Jpn.*, **52**(3): 130-136 (2004).[2] M. Hendlich, F. Rippmann, G. Barnickel, *J. Mol. Graph. Model*, **15**(6):359-363 (1997).[3] B. Huang, M. Schroeder, *BMC Structural Biology*, **6**:19 (2006).[4] O. Kohlbacher, H. Lenhof, *Bioinformatics*, **16**(9):815-824 (2000).[5] S. Kadono et al., *Acta Crystallographica Sect F*, **61**(2):169-173 (2005).