

1D3a タンパク質 - DNA の特異的認識への計算化学からの取り組み：

側鎖 - 塩基対間の相互作用自由エネルギーマップ

(広島大院理¹・広島大QuLiS²・九工大情報工³)

吉田智喜^{1,2}・相田美砂子^{1,2}・皿井明倫³

DNA 結合タンパク質による DNA の特異的認識は、遺伝子の発現と制御において重要な役割を果たしている。近年、タンパク質と DNA との複合体構造が、X 線や NMR といった実験的手法によって数多く明らかにされているが、DNA 結合タンパク質がなぜ特定の塩基配列を認識することができるのかは未だによくわかっていない。アミノ酸側鎖による核酸塩基対の直接認識は、タンパク質による DNA の特異的認識において重要な要素である。しかし、複合体構造において、側鎖と塩基対との相互作用には、数多くのパターンが存在している。すなわち、タンパク質-DNA 相互作用を考えるにおいて、アミノ酸側鎖の構造的自由度を考慮した計算が必要となる。そこで我々は、タンパク質-DNA 相互作用を側鎖と塩基対との相互作用のレベルから明らかにすることを目指し、側鎖と塩基対 (あるいは塩基配列) との間の相互作用自由エネルギー ($\Delta\Delta G$) マップの計算を行っている。

ここでは、アスパラギン (Asn) あるいはセリン (Ser) 側鎖と塩基対 (あるいは塩基配列) との間の $\Delta\Delta G$ マップの計算によって明らかになった、タンパク質-DNA 間の特異的認識の特徴および予測可能性について報告する。

側鎖と一塩基対との相互作用 Asn、あるいはSer側鎖と塩基対との $\Delta\Delta G$ マップを計算した。これらの側鎖はA-T塩基対のまわりよりもG-C塩基対のまわりに存在したほうが自由エネルギー的に有利であることがわかった。

側鎖と塩基配列との相互作用 全 32 通りの独立な三塩基対長の塩基配列とAsn、あるいはSerとの $\Delta\Delta G$ マップを計算した。どちらの側鎖においても、上下にどのような塩基対が存在するかによって $\Delta\Delta G$ マップに違いが見られ、配列依存性が存在していることが明らかとなった。また、塩基配列のまわりにおいて同程度のエネルギーを持った構造が数多く存在していた。このことは、単一の相互作用構造に対する相互作用エネルギーではなく、相互作用の自由エネルギー ($\Delta\Delta G$) を考慮する必要があることを示している。

$\Delta\Delta G$ マップの応用 (DNA 上における側鎖の結合位置の予測) 側鎖と三塩基対長の塩基配列との相互作用に対する $\Delta\Delta G$ マップ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。その結果自由エネルギー的に安定な領域に、側鎖のC_α原子が存在していた。本手法により、DNA上でのアミノ酸側鎖の認識部位を予測することができる可能性があることがわかった。

[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.