



| | |
|--------------|---|
| Title | タンパク質立体配座の幾何学的並列探索法に関する研究 |
| Author(s) | 安藤, 誠 |
| Citation | 大阪大学, 2001, 博士論文 |
| Version Type | |
| URL | https://hdl.handle.net/11094/43517 |
| rights | |
| Note | 著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。 |

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

| | |
|------------|---|
| 氏名 | 安藤 誠 <small>まこと</small> |
| 博士の専攻分野の名称 | 博士(工学) |
| 学位記番号 | 第 16497 号 |
| 学位授与年月日 | 平成13年9月20日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当 基礎工学研究科情報数理系専攻 |
| 学位論文名 | タンパク質立体配座の幾何学的並列探索法に関する研究 |
| 論文審査委員 | (主査) 教授 橋本 昭洋 (副査) 教授 萩原 兼一 教授 柏原 敏伸 助教授 松田 秀雄 |

論文内容の要旨

タンパク質は、生体のあらゆる細胞の重要な構成要素であり、また、生体のさまざまな生理現象にも関わっている。多様な長さを持つタンパク質の中でも、短いタンパク質、あるいはタンパク質中の短い断片(ペプチド)は、酵素活性のしくみの理解や薬物の設計に深い関わりがあるため、その構造や働きを詳細に調査・研究することは、生体研究および創薬研究において必要不可欠である。例えば、リガンドと呼ばれるペプチドが、生体の細胞膜に存在する受容体にどのような形状で会合するかを精密に解析し、その形状を(主に経口投与可能な)低分子化合物で再現させれば、合成された化合物は受容体に会合し、本来のリガンドの会合を阻害する働きを持つ。これにより、頭痛や胃痛に関係するリガンドの会合を阻害すれば、鎮痛剤としての働きを持つことになる。ペプチドの立体構造を原子レベルで精密に決定するには、X線結晶解析やNMR法(核磁気共鳴法)といった実験的手法では困難な場合が多く、計算機シミュレーションによるペプチド立体構造解析手法の確立が要請されている。

本研究では、ペプチドの立体配座を解析する手法として、ペプチドを構成する原子をある決められた半径を持つ硬い球とみなし、各原子間の回転可能な共有結合を回転軸とみなすというモデル化を行った。その上で、各回転軸を系統的に回転させることによって得られるすべての立体配座について実際に存在可能かを探索する網羅的手法を提案した。本手法では、van der Waals半径を利用した衝突検出、およびペプチド内の任意の原子間の位置関係に関する制約条件を利用して探索空間を縮小するが、実際のリガンド-受容体会合における知識を利用した距離制約や、タンパク質のターン構造における水素結合に基づく距離制約が、探索空間の縮小に効果的であることを、提案した手法を実装したシステムESCAPEを用いて実証した。

また、木探索処理に分割統治法を導入し、分割された部分問題の探索においてあらかじめローカルに枝刈りを行い、その探索結果を組み合わせることで現問題を解析することで、探索空間のさらなる縮小を実現した。さらに、ポテンシャルエネルギー関数を計算する機能を追加したことで、立体配座のバリエーションのみならず、エネルギー分布のバリエーションも同時に考察することができるようになった。これにより、ペプチドの配列の一部を置換したときに、取り得る立体配座とエネルギー分布がどのように変化するかを調べることが可能になった。

本研究の特長は、第一に、エネルギー計算を必ずしも必要とはせず、ペプチドの立体配座を系統的に生成できる点にある。これにより、厳密なエネルギー計算が困難な系の中に置かれたペプチドについて、その立体配座を高速かつ網羅的に解析することができる。この利点は、複雑な構造を持つ受容体と会合するリガンドの立体配座を解析する

のに適しており、創薬の研究現場での利用が期待できる。第二の特長は、木探索の処理は既知構造のデータベースからの統計情報に依存していないという点である。これにより、データベース内の登録構造の偏りや誤った情報に起因する不均一な探索を避けることができる。

また、本研究で提案するモデルに基づいたシステムは、マスターワークモデルに基づいて並列化実装されており、並列計算機上で効果的に負荷分散を行うことで、解析に要する時間を短縮することが可能となった。

論文審査の結果の要旨

本論文は、ペプチドと呼ばれる短いタンパク質断片の取り得る立体構造を、原子レベルの精密さで調べ上げる手法を提案している。ペプチドは、医薬品の設計などに深い関わりのある重要な生体分子である。しかし、その立体構造決定については、X線結晶解析や核磁気共鳴法といった実験的手法による決定が困難な場合が多いため、計算機シミュレーションによる予測手法への要請が高まっている。

本論文で提案されている手法では、ペプチドのアミノ酸配列と一部の原子間の距離データ（位置関係の制約）を出発点として、原子の衝突や原子間の位置関係の制約を手がかりにしながら、そのペプチドが取り得る立体構造を系統的かつ高速に生成する。本手法を用いることで、従来の分子動力学法のように探索空間が初期構造に大きく依存する手法や、モンテカルロ法のように構造を確率的に生成する探索手法を利用する場合に比べ、探索空間をより広範囲に調べることが可能である。

ペプチドの立体構造を系統的に生成する手法は、回転可能な共有結合の増加に対し探索空間が指数的に増大するという避けがたいデメリットがあるため、これまでは広く研究されていなかった。これに対して、本手法では、距離制約の効果的な設定や立体配座ライブラリを利用した探索空間の縮小によって、組合せ爆発を低減させることに成功している。また、マスターワークモデルに基づく並列処理を実装し、大規模な並列計算機上で探索処理が高速に行えるようにしている。

本論文で提案されている手法の妥当性と有効性は、オピオイドペプチドやチロシンコーナーなど、実用的なペプチドを用いた実験結果により示されている。ペプチドの立体構造を、従来手法に比べより網羅的に、かつ高速に調べることが可能になり、計算機シミュレーションによるタンパク質立体構造研究の発展に大きく貢献している。よって、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。