

1P08 アミノ酸残基の変異によるタンパク質立体構造の変化に対する

分子動力学シミュレーションの有用性の検討

○小林佳奈¹、小田彰史^{1,2}、高橋央宜¹

¹東北薬科大学（〒981-8558 仙台市青葉区小松島 4-4-1）

²大阪大学 蛋白質研究所（〒565-0871 吹田市山田丘 3-2）

【序】体内における薬物の代謝、薬効、副作用の発現などには個人差がある。その原因の1つとして、タンパク質の変異体が関与していることが考えられている。変異体の性質や変異体の及ぼす影響などを考慮する場合、計算機を用いたシミュレーションを行うことで、実際に起こりうる変化を予測できる。この計算機シミュレーションの信頼性を評価するため、ウシ膵臓トリプシンインヒビター(BPTI)を用い、解析を試みた。これまでに、BPTIのアミノ酸残基の変異が構造安定性に対して与える影響についての知見は既に得られているため、BPTIはアミノ酸残基の変異に関する分子シミュレーション手法の評価を行う際のテスト系として適しているのではないかと考えられる。そこで本研究では、これらに対して、分子動力学(MD)シミュレーションを行い、変異体のシミュレーションにおけるMDの有用性について検討した。

【計算】立体構造は、PROTEIN DATA BANKに登録されている実験的に解明された構造を用いた(PDB ID:6pti)。この6ptiを溶媒和するため、タンパク質の表面から最低でも8Åの幅を確保できるように設定した直方体の箱の中に、水分子と中和するためのカウンターイオンとしてCl⁻イオンを加えた。また、力場はAMBERのff03力場とff99SB力場の2種類を使用した。MDシミュレーションに使用した変異体については以下の表に示した。

表 使用した変異体

	アミノ酸変異	構造安定性 ^{a)}
①	野生型	安定
②	C5A, C14A, C30A, C38A, C51A, C55A	不安定
③	C14A, C30A, C38A, C51A	安定
④	C30A, C51A	安定
⑤	C14A, C30A, C38A, C51A, Y35A	安定
⑥	C14A, C30A, C38A, C51A, Y23A	不安定
⑦	C14A, C30A, C38A, C51A, F33A	不安定

^{a)} 実験的に得られた melting point が常温 (300 K) 以上であれば安定とする。

【結果】シミュレーションを行うことにより、2種類の力場におけるBPTIの野生型、変異体それぞれの立体構造の変化を追うことができた。詳細については当日ポスターにて発表する。