

MOE: タンパク質デザイン機能の紹介



MOE 2012.10に、タンパク質の変異体解析を簡便に行えるタンパク質デザイン機能が搭載されました。タンパク質の変異体モデルを容易に構築することができ、更に変異による様々な物性値への影響を検証できます。タンパク質デザイン機能を用いることで、タンパク質の熱安定性の向上や、リガンドとの親和性の改変など、目的の物性を示す変異体やペプチドの設計を行うことができます。本稿では応用例と共にタンパク質デザイン機能について紹介します。

■タンパク質デザイン機能 (Protein Design)

タンパク質の変異体解析を網羅的に実験するには、膨大な労力と費用が必要になります。そのため最近では変異体作製候補をコンピュータ上で程度絞り込み、その後実験で変異体の作製と検証を行う手法が取り入れられています。この「絞り込み」をより簡便に行えるタンパク質デザイン機能がMOE 2012.10に搭載されました。また既に変異体とその機能が判明しているものの構造的要因が不明である場合も、タンパク質デザイン機能で変異体モデルを構築し、リガンドとの親和性や物性評価を行うことで、構造的要因を解明することができます。

タンパク質デザイン機能は用途に応じた5つの変異体解析を容易に行えるように設計されています。網羅的変異体スキャン (Residue Scan) では任意の点変異、あるいは複数個所の変異を導入した変異体の構造を網羅的に構築し、更に各変異について様々な物性値への寄与を検証します。その他アラニンスキャン (Alanine Scan)、ジスルフィドスキャン (Disulfide Scan)、変異耐性スキャン (Resistance Scan)、配列デザイン (Sequence Design) などが搭載されています。目的に応じた方法を選択後、変異導入部位を指定するだけで、タンパク質の変異体構造が構築されます。

変異体解析の結果には変異体の安定構造に加え、熱安定性変化、環境分子との親和性が評価されます。また専用のブラウジング機能によって野生型と変異体の構造を比較できます。このようにタンパク質デザイン機能によって、様々な目的に対応する変異体解析を、容易に実行できます。

■網羅的変異体スキャンの例

抗体-リゾチーム複合体の結晶構造 (PDB: 1VFB) に対して、タンパク質デザイン機能を適用した例を紹介します。抗原タンパク質との親和性が増加する抗体の変異体を構築した結果が、図1と図2です。

野生型 (緑) に対して変異体S28Eのモデル構造 (橙) では、隣接する抗原タンパク質 (茶) と水素結合が新たに形成されます (図1)。構築した変異体が抗原タンパク質との親和性を増加するような変異体であることが示されました。またS28Eのみならず、S28を網羅的に各ア

ミノ酸に変異させた場合においては図2のような結果が得られます。実際に行われた変異体解析の実験結果においても、S28E変異体は抗原タンパク質との親和性が増加しています¹⁾。また網羅的変異体スキャン (Residue Scan) の結果から、S28Rなどの変異体も、抗原タンパク質との親和性を増加させる新たな変異体候補として提案できます。

タンパク質デザイン機能では、このようなタンパク質の特定の残基を変異することによる影響を解析できます。操作手順も簡便化されており、変異導入部位を指定し変異する残基を選ぶだけで目的の変異体解析が自動的に行われます。

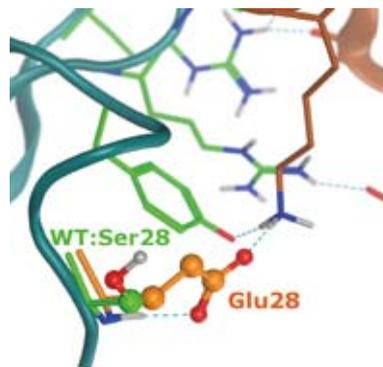


図1 リゾチーム抗体の野生型とS28E変異体 (野生型:緑、変異体:橙、抗原タンパク質:茶)

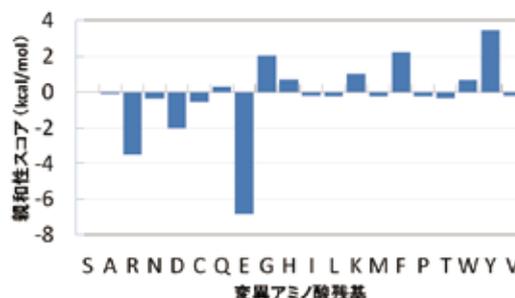


図2 リゾチーム抗体S28を各残基に変異した際の親和性変化

またタンパク質の物性値を推算する機能や、表面を解析する機能なども新たに搭載され、タンパク質の研究において、さらに幅広くご活用頂けるようになりました。

1) Bhat. T. N., et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.*, **91**, 1089-1093 (1994).