

PSILO -新バージョンリリース-

PSILOはタンパク質立体構造データベースシステムです。公共データ、社内データ、モデリングデータなどのタンパク質立体構造データを統合的に管理します。また、単にデータを表示するだけではなく、独自の解析機能を搭載しており、SBDD分野における有益な情報を提供します。ここでは、PSILOの新機能についてご紹介します。

類似リガンド結合部位検索

リガンド結合部の類似性を評価して、類似性の高いリガンド結合部位を持つ受容体構造を検索します。リガンド結合部位の類似性は、受容体構造全体の折りたたみ構造に関係なく、類似のアミノ酸残基の立体的な重ね合わせにより評価します。

◆方法論

まず、リガンドの周囲4.5Åの残基をリガンド結合部位の残基として定義します。重ね合わせる残基として、アミノ酸を10種類のクラスに分けます。次に、定義したクラス内のアミノ酸残基のCaが重なるようにリガンド結合部位を重ね合わせます。重ね合わせた残基ペアの距離をリガンド結合部位の体積で補正したものをそれぞれスコアとします。

◆結果

ここでは、コリスミ酸ムターゼの検索結果を一例としてご紹介します。コリスミ酸ムターゼは、植物や細菌におけるフェニルアラニンや、チロシンの生合成に参与する酵素です。大腸菌のコリスミ酸ムターゼはホモ2量体に対して酵母は単量体で、配列の相同性は20%以下と低いですが、リガンド結合部位の立体的な残基配置は似ています。もちろん、これらの構造は、相同配列検索では

ヒットしません。

PSILOでリガンド結合部位の類似性で検索すると、1ECM (大腸菌) と4CSM (酵母) が互いに類似性のリガンド結合構造として検索することができます。リガンド結合部位を基準にして重ね合わせると、全体の折りたたみは異なりますが、リガンド結合部位の折りたたみ構造は良く重なることが分かります (図1)。また、リガンド結合部位に注目すると、共通または類似の残基が重なっています (図2)。

リガンド結合部位予測

MOEのSite Finderはリガンド結合部位の候補となる部位を検出する機能ですが、受容体によっては多数の候補部位が検出されるので、そこから実際のリガンド結合部位を正確に選択することは難しい場合があります。PDBデータにリガンド構造が含まれない場合でも、PSILOはPLB^[1] (Propensity for Ligand Binding)法を用いて、確からしいリガンド結合サイトを検出します。これにより、リガンド構造が含まれないデータでもリガンド結合部位に着目した表示ができるようになりました。

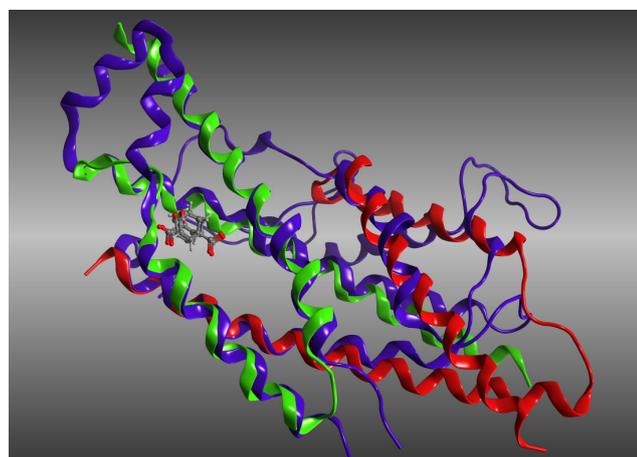


図1 大腸菌と酵母のコリスミ酸ムターゼの重ね合わせ。
赤/緑: 1ECM (大腸菌)、青: 4CSM (酵母)

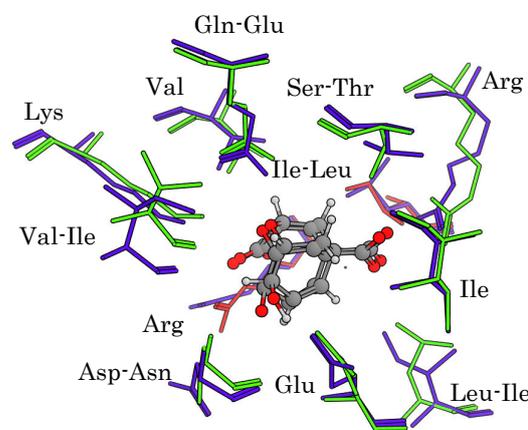


図2 赤/緑: 1ECM、青: 4CSMのリガンド結合部位の重ね合わせ構造。1種類の残基名は共通する残基、2種類の残基名は、前: 1ECM、後: 4CSMの残基

[1] S. Soga, H. Shirai, M. Kobori, N. Hirayama, *J. Chem. Inf. Model.*, **2007**, *47*, 400–406.