

平成20年度 薬学研究科修士課程選抜入学試験問題

科目番号	科目名	問題枚数	受験番号	氏名
7	生物分子設計学	No. 1 4 枚		

問題 次の文章はバイオインフォマティクスについて説明したものである。四角で囲った空欄（～）に挿入する適当な言葉を、選択肢の中から選び、解答欄に選択肢の番号を記入しなさい。1つの選択肢は1回だけ使いなさい。（30点）

・タンパク質構造の基礎概念

タンパク質は 20 種類のアミノ酸から構成されるポリペプチドであり、その最大の特徴は、複雑な触媒活性を含む多様な機能を効率よく発現できることである。タンパク質機能の高い効率と選択性の由来は、おのこのタンパク質が固有な高次構造に折りたたまれ、機能発現に最適な形と物性をもつ活性部位や認識部位を自らつくりだせることによる。この機能を可能とするタンパク質の高次構造を安定化する機構は、アミノ酸の的な特徴(形状、大きさ、疎水性、親水性、極性、電荷など)に由来する。そのため、タンパク質のアミノ酸で特定の残基を的に異なった性質のアミノ酸に置換すると、そのタンパク質の機能や構造に大きな影響を及ぼすことがある。たとえば、58 残基からなるトリプシン¹阻害活性をもつ仔牛胰臓トリプシン阻害タンパク質(BPTI)の N 末端から 15 番目のアミノ酸(リジン残基)の正の電荷をアミノ酸置換によって除くと、立体構造は保持されるがトリプシン阻害活性は完全に失われる。立体構造が保持されつつ活性が失われることは一見矛盾しているように思われるかもしれないが、このリジン残基は BPTI タンパク質の表面に位置し、構造安定性に寄与してないことが知られている。一方、このリジン残基の正の電荷は、トリプシン認識部位の負の電荷のクラスターによって認識されるので、BPTI がトリプシンを阻害する際に必須な電荷であることが、BPTI・トリプシンの複合体構造から明らかにされた。

実験的に求めた生体高分子の構造のはに登録され、そのデータはウェブ経由で広く公開されている (<http://www.rcsb.org>)。日本ではサイトが大阪大学の蛋白質研究所で維持管理されている (<http://pdb.protein.osaka-u.ac.jp/pdb/>)。タンパク質のは、に登録されている座標系(x, y, z)から二面角座標系(ϕ , ψ , ω , χ)に変換することができる。二面角座標系でタンパク質の構造を表すと、結合長や結合角などが固定であるため、変数の数が大幅に削減できるという利点がある。また、二面角座標系を用いた方が、タンパク質のの特徴がよくみえることが多い。たとえば、タンパク質の主鎖²は、一残基あたり Co、O、C α 、H α 、N、H_Nの 6 つので構成されるが、タンパク質のフォールド³は各残基の C α -N と Co-C α 間の ϕ 、 ψ の 2 つの二面角で表せる。さらに、同士のぶつかりあいを考慮すると、 ϕ 、 ψ が取りうる領域は (-60、-60)、(-120、120)と (60、60)を中心とする 3 つのエネルギー的に優位な(ϕ 、 ψ)領域であることが一目瞭然になる。これらの三領域はおのこの α ヘリックス、 β シート (または extended)と左巻きヘリックス構造に相当する。

採点	
----	--

[]

平成20年度 薬学研究科修士課程選抜入学試験問題

科目番号	科目名	問題枚数
7	生物分子設計学	No. 2 4枚

受験番号	氏名

タンパク質の高次構造には階層的な要素がかなり明確にみられる。(構造の基本単位は α ヘリックス、 β シート、ターンなどの H)とよばれる、配列上で近い I が形成する局所的な構造単位である。H は多くのタンパク質の構造でみられるが、一般的には、タンパク質から H 領域に相当する I B を切りだしても、そのペプチドが自ら H を安定に形成することはない。そういう意味では、H という構造単位はタンパク質の構造を理解するための便利な概念にすぎないともいえる。単独でも安定な立体構造を形成する最小単位は、H が集合して形成される J である。J は、球状タンパク質ではタンパク質全体の構造のことを示す。また、安定に高次構造を形成する K からなる多 K タンパク質では、J がおのおの K を示すことも多い。L は、複数のタンパク質が安定に集合して特定の空間的配置をとる会合体を示す。最後に、I B をタンパク質の「M」とよぶことがよくあるが、M には立体構造の意味は含まれていない。

以前は、タンパク質の H をおのおのの研究者が独自の基準で立体構造をもとに定義するということもあった。最近では、Kabsch と Sander が開発した、C D から H 領域を自動的に同定する DSSP (dictionary of secondary structures of proteins) というプログラムが広く使われるようになり、統一した基準で H 領域が決められている。H に含まれる残基は、上記の典型的な(ϕ , ψ)二面角の値を示すこと以外に、主鎖のカルボニル基の酸素原子(CO)と相手残基の主鎖のアミド基の水素原子(HN)の間に水素結合を形成するという特徴をもつ。そこで DSSP は、(ϕ , ψ)二面角を用いずに H を定義する。つまり、DSSP は、おのおの H に特徴的なパターンで水素結合のネットワークが形成されることを利用し、H 領域をタンパク質の C B から自動的に同定するのである。そして、自動的に同定される H が、研究者の直感にもとづいて決めた H 領域とよく一致していることから DSSP は広く用いられるようになった。

DSSP と同様に、J を自動的に同定する試みもここ数年行われている。具体的には、タンパク質の C D から構造 K 単位を自動的に同定しようということである。ここで構造 K とは、全長タンパク質からその K 領域を切りだしても、安定に構造を形成する領域のことをいっている。多くの研究グループが独自のアルゴリズムで構造 K を定義する方法を開発しているが、DSSP ほど一般的に受け入れられている方法は、まだ開発されていない。

・タンパク質の構造比較

タンパク質の構造を比較する方法として用いられる F N について説明する。まず、F N と構造の最適重ねあわせ(best fit あるいは superimpose) が違うことを記しておきたい。構造の最適重ねあわせでは、2つのタンパク質の残基の対応がはじめてから決まっている。たとえば、I 置換による構造の変化を検証する際には、天然型タンパク質と同残基数の変異型タンパク質の n 番目残基の $C\alpha$ 原子間距離が最小になるように2つの構造を重ねあわせる。

採点	
----	--

[]

平成20年度 薬学研究科修士課程選抜入学試験問題

科目番号	科目名	問題枚数	受験番号	氏名
7	生物分子設計学	Na.3 4枚		

一方、 では、 と同様、2つのタンパク質間の残基の対応そのものを求めることが目的である。 と の違いは、前者では、アミノ酸配列の的性質がお互いに似ている残基対の数が最大になるように残基の対応を決めるに対して、後者では、お互いの構造がもっともよく一致するように残基の対応を決める。また、 は より複雑で、必要とされる計算量も多く、この問題が取り扱われはじめたのも1989年と比較的最近のことである。

配列の比較からは得られない、構造比較からのみ得られる知見も少なくない。たとえば、に比べは保存的と考えられており、実際、レベルでは有意ながみられないタンパク質でも、その立体構造が類似していることがある。そのため、比較からは比較より進化的に遠い関係を検出することが可能である。しかし、 とは異なり、高次構造のがあっても、進化的な関係があるとは必ずしもいえない。進化的な関連がないタンパク質でも、高次構造のは機能推定や構造決定因子を研究する際に大いに参考になる情報である。さらに、 の結果を の結果と比較して、お互いの正当性を確認することもできる。たとえば、上に挿入がある領域に立体構造上にも挿入があれば、両方の結果が相互に裏づけられることになり、より信頼性が高くなることがある。

1. トリプシン

プロテアーゼの一種。腸内で食物タンパク質の消化を行う。また、他の酵素前駆体を限定分解し、活性化する酵素。トリプシンは、ポリペプチド鎖をアルギニンおよびリジン残基のカルボキシ基側でペプチド結合の加水分解を触媒し、ポリペプチド鎖を切断する。トリプシンは、キモトリプシンやエラスターゼと同様、セリンプロテアーゼに分類される。

2. 主鎖・側鎖

タンパク質は、20種類のアミノ酸がペプチド結合(CO-NH)して形成されるポリペプチド鎖であり、 $\text{NH}_2\text{-CHR}^1\text{-CO}\cdots\text{NH-CHR}^i\text{-CO}\cdots\text{NH-CHR}^n\text{-COO}$ のような式で表せる。ここで、 R^i は20種類のアミノ酸におのおの特有の側鎖を示す。たとえば、グリシンは $R=\text{H}$ (水素原子1個)がらなり、アラニンは $R=\text{CH}_3$ (メチル基1個)がらなる。主鎖はNH-CH-COをいい、全アミノ酸共通である。

3. タンパク質のフォールド

タンパク質の全体的な形という意味でタンパク質の主鎖の折りたたみのこと。

(「バイオインフォマティクス集中講義」監修：高木利久・羊土社 から)

採点	
----	--

[]

平成20年度 薬学研究科修士課程選抜入学試験問題

科目番号	科目名	問題枚数	受験番号	氏名
7	生物分子設計学	No. 4 4 枚		

(補足説明)

タンパク質は基本構造であるドメインから構成されている。ドメインは、タンパク質の構造と機能の最小単位である。各ドメインは、構造的に独立してフォールドし、進化的に異なる起源を有すると考えられる。既知の単一ドメインから構成されているタンパク質は200～300残基のサイズである。また、ヒトや齧歯類などに存在する、進化の歴史のうえで比較的新しいタンパク質は、ドメイン構造をとっていることが知られている。

【選択肢】

- | | | |
|--------|---------------------|--------|
| ① 構造 | ② Protein Data Bank | ③ アミノ酸 |
| ④ 座標 | ⑤ アライメント | ⑥ ドメイン |
| ⑦ 一次構造 | ⑧ 二次構造 | ⑨ 三次構造 |
| ⑩ 四次構造 | ⑪ 物理化学 | ⑫ 配列 |
| ⑬ 原子 | ⑭ 類似性 | ⑮ デカルト |

【回答欄】

A		B		C	
D		E		F	
G		H		I	
J		K		L	
M		N		O	

採点	
----	--

[]