

膜タンパク質における 膜貫通 β ストランドの構造解析と予測

(Structural Analysis and Prediction of Membrane Spanning β -strands in Outer Membrane Proteins)

マイケル グロミハ
M. Michael GROMIHA
研究員(生体膜情報チーム)



膜タンパク質は実験による立体構造決定が困難なため、アミノ酸配列情報から構造予測を行うことが重要な課題です。膜タンパク質の構造には大きく分けて膜貫通 α ヘリックス型と膜貫通 β ストランド型がありますが、これまで膜貫通 α ヘリックス領域の予測が多く報告されている一方で、 β ストランド予測はほとんど研究されていませんでした。もし β ストランド型の構造予測ができれば、膜タンパク質構造予測の研究に大いに貢献することになります。

そこで、膜貫通 β ストランド型タンパク質（以下、 β 膜タンパク質）の立体構造におけるアミノ酸残基の特徴を解析し、all- β クラスの球状タンパク質（以下、 β 球状タンパク質）と比較することで膜貫通 β ストランド予測を行うアルゴリズムを開発しました。

* * * * *

まず初めにβ球状タンパク質とβ膜タンパク質の立体構造データを用いて全領域とβストランド領域でのアミノ酸残基の出現頻度比を20種類のアミノ酸残基について求めました。その結果、全ての芳香族残基はどちらのタンパク質にも共通してβストランド領域で有意に出現し、反対にプロリンは最も出現しにくいことが示されました。イソロイシンはβ球状タンパク質のβストランド領域で有意に出現し、β膜タンパク質ではその反対の傾向が見られました⁽¹⁾。

次に立体構造中で、ある残基の周辺疎水性値(残基から半径8Å内にある残基の疎水性値の合計)を調べたところ、 β 球状タンパク質における芳香族残基では、 β 膜タンパク質よりも周辺疎水性が高いことが判りました。

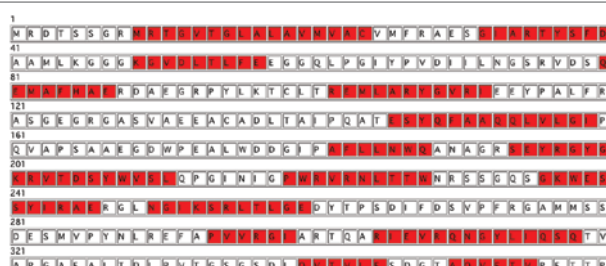
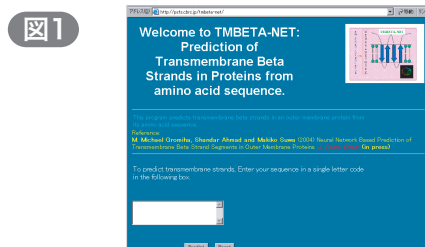
また、立体構造中の残基間コンタクトを配列や構造情報に基づいて調べてみると、正電荷残基のリジン・アルギニンは膜内で他の残基と重要な相互作用をしていました⁽²⁾。正電荷残基が芳香族残基の芳香環面と直交する相互作用を cation- π 相互作用 (CPI) と言いますが、 β 膜タンパク質の場合、平均して5個のCPIを持ち、アミノ酸残基数とCPI数の間に高い相関性が見られました。また、ほとんどのCPIは、空間的には近いが配列上では離れている長距離コンタクト由来のものでした。

* * * * *

以上の観察結果をパラメータ化し、膜貫通 β ストランド領域予測のため、ニューラルネットワークに基づいたアルゴリズムを開発しました。膜貫通 β ストランド領域の残基を予測するためには、残基確率 (residue probability) という概念を導入しました。この手法の評価は1残基ごとの精度、相関、選択性、感度で行いましたが、予測 β ストランド領域は、実験結果とほぼ一致しています⁽⁵⁾。また、ユーザーがアミノ酸配列を入力すると、各残基が β ストランド領域に存在する確率と共に膜貫通領域の予測結果が得られるWEB上の予測ツールも開発しました。(図1: TMBETA-NET (<http://www.cbrc.jp/tmbeta-net/>))

References

- (1) Gromiha, M.M. and Suwa, M. 2003. Variation of amino acid properties in all- β globular and outer membrane Protein Structures. *Int. J. Biol. Macromol.* 32: 93-98.
- (2) Gromiha, M.M. and Selvaraj, S. 2004. Inter-residue Interactions in Protein Folding and Stability. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* (in press).
- (3) Gromiha, M.M. 2003. Influence of cation- π interactions in different folding types of membrane proteins. *Biophys. Chem.* 103, 251-258.
- (4) Gromiha, M.M. and Suwa, M. 2004. Structural analysis of residues involving cation- π interactions in different folding types of membrane proteins. (submitted).
- (5) Gromiha, M.M., Ahmad, S. and Suwa, M. 2004. Neural network based prediction of membrane spanning β -strands in outer membrane proteins. *J. Comp. Chem.* 25, 762-767.



WEBトップページ（左図）と、膜貫通βストランド領域の予測結果（右図）。予測された膜貫通領域が赤で示されている。