

はじめに iii

## 第 1 章

### タンパク質構造 の基礎

- 1.1 タンパク質の階層構造分類 2
  - 1.1.1 一次構造 2
  - 1.1.2 二次構造 6
  - 1.1.3 三次構造 8
  - 1.1.4 四次構造 9
- 1.2 タンパク質の全体構造による分類 12
  - 1.2.1 球状タンパク質 12
  - 1.2.2 繊維状タンパク質 12
  - 1.2.3 膜タンパク質 12
  - 1.2.4 天然変性タンパク質 13
- 1.3 タンパク質の機能による分類 13
  - 1.3.1 酵素タンパク質 13
  - 1.3.2 モータータンパク質 14
  - 1.3.3 受容体タンパク質 14
  - 1.3.4 輸送タンパク質 15
  - 1.3.5 構造タンパク質 15
- 1.4 タンパク質構造の進化 16

## 第 2 章

### タンパク質構造 の物理化学

- 2.1 タンパク質の変性とフォールディング 18
  - 2.1.1 タンパク質の最も大切な性質：  
アンフィンゼンの熱力学原理 18
  - 2.1.2 タンパク質変性の協同性 20
  - 2.1.3 化学変性による安定性の決定 22
  - 2.1.4 熱変性現象の解析 23
  - 2.1.5 さまざまな変性方法 24
- 2.2 構造をつくる相互作用 25
  - 2.2.1 原子間の相互作用 25
  - 2.2.2 水和による相互作用 28
  - 2.2.3 水溶性タンパク質の天然構造をつくる力 33
  - 2.2.4 膜貫通領域の相互作用 36
- 2.3 タンパク質のフォールディング問題 37
  - 2.3.1 レビンサールのパラドックス 37

- 2.3.2 小型タンパク質のフォールディングの観察 38
- 2.3.3 フォールディングの原理 40
- 2.3.4 多くのタンパク質は複雑なフォールディングを示す 41
- 2.3.5 細胞内におけるタンパク質のフォールディング 44
- 2.4 タンパク質の構造ダイナミクスと構造変化 46
  - 2.4.1 タンパク質ダイナミクスの時空間階層性 47
  - 2.4.2 結合と構造変化のダイナミクス 48
  - 2.4.3 アロステリック効果 49

### 第 3 章

## タンパク質の 立体構造の 特徴抽出と 構造比較

- 
- 3.1 コンピュータグラフィックスによる可視化 53
  - 3.2 立体構造からの特徴抽出 54
    - 3.2.1 ラマチャンドラン・プロット 54
    - 3.2.2 距離地図 57
    - 3.2.3 さまざまな分子表面 58
    - 3.2.4 結合ポケットの同定 60
    - 3.2.5 静電ポテンシャルによる分子表面の特徴づけ 62
  - 3.3 立体構造比較 63
    - 3.3.1 距離の比較と重ね合わせの比較 64
    - 3.3.2 アミノ酸残基単位の大域的構造比較 66
    - 3.3.3 原子単位の局所的構造比較 71

### 第 4 章

## タンパク質の配列・ 構造・機能の関係

- 
- 4.1 配列と構造の進化的な保存性 75
    - 4.1.1 はじめに 75
    - 4.1.2 データベース解析からの知見 75
    - 4.1.3 パラケルスス・チャレンジ 80
    - 4.1.4 立体構造と機能の関係 80
  - 4.2 プロテインデータバンク (wwPDB) 82
    - 4.2.1 プロテインデータバンクとは 82
    - 4.2.2 PDB のファイル形式 83
    - 4.2.3 PDBj 85
  - 4.3 構造の保存性・構造分類データベース 87
    - 4.3.1 分類法 88
    - 4.3.2 SCOP 89
    - 4.3.3 CATH 91
    - 4.3.4 Protein Universe 91
    - 4.3.5 超二次構造 94
  - 4.4 配列と構造の関係 - 配列データベース (Pfam) 94
  - 4.5 構造と機能の関係 - 機能分類データベース (UniProt) 97

## 第 5 章

# アミノ酸配列からの構造予測とデザイン

- 
- 5.1 二次構造予測 100
  - 5.2 立体構造予測 103
    - 5.2.1 ホモロジーモデリング 104
    - 5.2.2 フォールド認識法 106
    - 5.2.3 フラグメントアセンブリ 109
  - 5.3 膜タンパク質の構造予測 114
    - 5.3.1 膜タンパク質の二次構造予測 114
    - 5.3.2 トポロジー予測 116
    - 5.3.3 膜タンパク質の立体構造予測 117
  - 5.4 天然変性領域予測 118
    - 5.5 タンパク質立体構造をデザインする 119
      - 5.5.1 タンパク質構造安定化のデザイン 119
      - 5.5.2 新規人工タンパク質のデザイン 122

## 第 6 章

# 分子シミュレーション的な技法

- 
- 6.1 全原子モデルの分子シミュレーション 124
    - 6.1.1 ポテンシャル関数 124
    - 6.1.2 エネルギー最適化 128
    - 6.1.3 基準振動解析 129
    - 6.1.4 分子動力学 131
    - 6.1.5 溶媒モデル (Solvent model) 132
  - 6.2 粗視化モデルによる巨大システムのシミュレーション 133
  - 6.3 ドッキングによる複合体予測 137
    - 6.3.1 低分子 137
    - 6.3.2 高分子 138
    - 6.3.3 タンパク質 140
  - 6.4 創薬への応用 140
    - 6.4.1 はじめに 140
    - 6.4.2 薬剤はなぜ効くのか 141
    - 6.4.3 医薬品開発のプロセスと SBDD の手続き 142
    - 6.4.4 タミフル開発における SBDD の役割 143
    - 6.4.5 分子ドッキング法によるスクリーニング 143
    - 6.4.6 フラグメントにもとづいた薬剤設計 (FBDD) 144
    - 6.4.7 定量的構造活性相関 144
    - 6.4.8 SBDD の盲点 146

## 第 7 章

# 立体構造決定法

- 
- 7.1 立体構造情報を得る 147
  - 7.2 X 線結晶解析 147
    - 7.2.1 結晶化 147

- 7.2.2 X線回折実験 149
- 7.2.3 位相解決 151
- 7.2.4 原子モデル構築 153
- 7.2.5 結晶構造の特徴 154
- 7.2.6 構造バイオインフォマティクスと結晶構造 154

### 7.3 NMR 155

- 7.3.1 NMRの原理 155
- 7.3.2 NMRから得られる情報 156
- 7.3.3 NMRの装置 157
- 7.3.4 NMRによるタンパク質の立体構造決定手順 157
- 7.3.5 標識試料作成 157
- 7.3.6 シグナル測定 158
- 7.3.7 シグナル帰属 160
- 7.3.8 構造計算 161
- 7.3.9 NMR法により決定された構造の特徴 162

### 7.4 電子顕微鏡単粒子解析 163

- 7.4.1 透過型電子顕微鏡と単粒子解析 163
- 7.4.2 負染色 164
- 7.4.3 急速凍結氷包埋 165
- 7.4.4 単粒子解析 166
- 7.4.5 原子モデルの組み込み 169

### 7.5 生体超分子の立体構造解析 169

- 7.5.1 超分子複合体 169
- 7.5.2 構造解析法の協同作業 171
- 7.5.3 超分子複合体解析と構造バイオインフォマティクス 172

参考文献 176

索引 179

## コラム

- 第1章** タンパク質の階層構造に名称をつけた研究者 6  
いろいろなオーム 8  
長さの単位 11  
ホモロジー 17
- 第2章**  $\phi$ 値解析と郷ポテンシャル 45  
アポ体とホロ体 52  
タンパク質主鎖に見られるシス型とトランス型 52

- 第3章** 四元数(クォータニオン)を用いたRMSDの計算法 66  
 $\chi$ :アミノ酸残基側鎖の二面角 74
- 第5章** CASP 104  
焼きなまし法による最適化問題の解法 113  
デザインされたタンパク質 122
- 第7章** いろいろな超分子複合体 174  
セレノメチオニン 175