S1T02

転写システムに注目したゲノム機能予測

○河野 秀俊^{1,2}、由良 敬²、郷 信広^{1,2,3} (¹ 原研・中性子セ・生体物質、² 原研・計算科学セ・量子生命、³ 奈良先端・院情報科学)

ポストゲノムシーケンズ時代の最大の問題は、ゲノムに書き込まれている情報を抽出することである。100種を超える生物のゲノムがすでに決定されているにもかかわらず、これらのデータから生物学的に意義がある情報の抽出は十分に進んでいない。ゲノムにコードされているタンパク質のアミノ酸配列は推定できているが、それらのうち約半数は機能が不明のまま残されている。そこで、機能未知のタンパク質の機能を推定する新しい機能予測方法が必要となっている。機能未知タンパク質の立体構造を決定することによって、そのタンパク質の機能を知ることができる場合がある。しかし、立体構造のみからそのタンパク質の機能を推定することは難しい。立体構造の情報と現在利用可能なすべての情報を融合することで、タンパク質の機能をより確かに推定することが可能となる。既存のタンパク質機能推定方法は、機能既知のタンパク質のアミノ酸配列と、ゲノムから推定されるアミノ酸配列との類似度をもとにしている。この方法では、タンパク質をコードしている部分のみを利用して情報を抽出しており、全ゲノムの情報には利用していない。そこで我々は、ゲノムに含まれているアミノ酸配列以外の情報も利用して、ゲノムにコードされているタンパク質の機能予測を試みている。遺伝子の転写は、遺伝子の5'上流部分に相互作用するタンパク質によって調整されている。また原核生物と一部の真核生物においては、複数の遺伝子がオペロン構造とよばれる転写単位によって、同時に発現することが昔からわかっている。これらの情報は、タンパク質の立体構造情報とは独立である。転写システムからえられる情報とタンパク質の構造情報とを融合することで、どの程度タンパク質機能予測ができるかを議論する。

H. Kono, K. Yura and N. Go : Genome function prediction based on transcription systems

S1T04

遺伝暗号翻訳系の構造生物学

○濡木 理 (東工大・院生命理工・生命情報)

構造ゲノム科学をめぐる欧米日を巻き込んだ熾烈な競争の中で、多くは機能未知のまま、構造解析に適したタンパク質の構造が大量に解明され、偏りを含んだデータベースが構築されつつある。我々は、むしろ、蓄積した大量のゲノム情報を駆使して、ある生物機能を発現させるのに必須な構造的基盤を解明することを目的として研究を推進している。我々のターゲットは、tRNAがアダプター分子として機能している遺伝暗号翻訳系である。tRNAの機能発現には、tRNAが5'末端と3'末端に余計なヌクレオチドが結合した前駆体tRNAとして転写された後、各種のプロセシング酵素によって正しい長さに切り出され、各種修飾酵素によってしかるべき位置にしかるべき転写後修飾が入ること(tRNAの成熟)が必須である。次に、アミノアシルtRNA合成酵素が、ATP加水分解エネルギーを利用して、成熟した特異的なtRNAに対応するアミノ酸をエステル結合する。この一連の反応によって、tRNAは自己特異的なアミノ酸をリボソームへ運搬する機能を遂行する。本講演では、X線結晶構造解析とそれに基づく変異体解析により、tRNAのプロセシング反応として、RNase PHによるtRNAの3'トレーラー配列のトリミング、CCA付加酵素による3'末端CCA配列の修復、tRNAの修飾に関して、アーケオシンtRNAグアニントランスグリコシラーゼとG18メチルトランスフェラーゼによる、tRNAの構造変化を伴った認識と修飾の導入、さらにアミノアシル化のステップにおいて、アミノアシルtRNA合成酵素による特異的なtRNAの厳密な認識のメカニズムについて言及する。我々は、これら一連の反応を触媒する酵素群は弱い相互作用あるいは強い結合によって超分子複合体を形成し、反応を流れ作業的に効率よく営んでいるのではないかと考えており、このような遺伝暗号翻訳の機能ユニットとして一種の「装置」が形成される可能性についても言及する。

O. Nureki : Structural biology in translation system of genetic code

S1T03

Electrostatic Signatures of Adenine- and Guanine-binding Sites in Proteins

○Basu Gautam (奈良先端大院・情報科学・バイオインフォマティクス)

Identification and characterization of ligand binding sites in proteins is fundamental for understanding protein function. We have analyzed electrostatic potentials at adenine- and guanine-binding sites in a non-redundant set of proteins with a view to identify consensus characteristics of the binding sites. Only a limited number of distinct patterns of consensus electrostatic potential at the binding sites were identified for adenine- and guanine-binding sites. This indicates that despite no apparent structural or sequence consensus at the binding sites, the overall effect of the protein at the binding site is conserved at the level of electrostatic potential distribution. The consensus patterns at the adenine-binding sites showed more variety than those at guanine-binding sites. Each consensus pattern is characterized by its specific ability to bind cognate ligand and discriminate non-cognate ligands, found to correlate with physico-chemical constraint imposed by the biological role of the bound ligand, its biological abundance and uniqueness of the entire ligand (including the non-purine part). Structural features like hydrogen bonds were found to correlate with consensus patterns, but only for selected atom sites. Finally, based on the observed consensus patterns, a simple score is proposed and tested successfully that can differentiate adenine- and guanine-binding sites in proteins.

G. Basu : Electrostatic Signatures of Adenine- and Guanine-binding Sites in Proteins

S1T05

Evolutionary Analysis of Function: From G protein Signaling to StructuralProteomics

○Lichtarge Olivier (Baylor College of Medicine)

A major problem in biology is that the functions of most genes remain unknown even when there is ample evolutionary information on their sequence and structural information on their protein product. We will discuss how these distinct types of data may be integrated to identify canonical determinants of structure and function. Experiments show that these determinants identify functional sites and that they can be manipulated predictably to alter function and interactions along the G protein signaling pathway. We will also present other results that demonstrate the scalability of this Evolutionary Trace approach. Thus, it may soon be possible to determine functional sites and thereby focus studies of protein-protein interactions and drug design on a structural proteomic scale.

O. Lichtarge : Evolutionary Analysis of Function: From G protein Signaling to StructuralProteomics