B750

複合体における伸びた形をしたタンパク質のアミノ酸配列による予測

○内古閑 伸之¹、高橋 俊哉²、柯 聞聡²、園山 正史^{1,2}、美宅 成樹^{1,2} (¹ 名大院・工・応物、² 農工大・工・生命工)

我々は今までに伸びた形をしたタンパク質についてアミノ酸残基の物理化学的性質（電荷、疎水性など）についてアミノ酸配列から予測を行ってきた。立体構造のモデルタンパク質としてカルモジュリンやトロポニンCを用いたが、伸びた形をしたタンパク質はアミノ酸配列の総電荷の絶対値が非常に高く、配列のN端側、C端側と電荷が同程度となっていることがわかった。このことは静電斥力相互作用の長距離性を考えることで矛盾なく説明できる。また、疎水性残基や両親媒性残基のアミノ酸配列内の分布にも特徴がみられた。以上のアミノ酸配列の特徴から、アミノ酸配列だけから伸びた形をしたタンパク質かどうかをゲノム遺伝子に適用して予測した。当然の結果としては、モデルタンパク質として用いたカルモジュリン、トロポニンCが負電荷の多いタンパク質として予測された。一方で、正電荷の多いものとして zinc finger protein や histone などDNA 結合タンパク質が予測された。これらの構造はDNA との複合体としてデータベースから見ることができ、タンパク質は伸びた形であることがわかった。実際にはこれらのタンパク質が単独でどのような形であるかは分らないが、DNA 複合体を形成するものについてアミノ酸配列の特徴をより詳細に調べ、DNA とタンパク質がどのように相互作用をしているかをアミノ酸残基の物理化学的性質に注目しながら考察する。また特に、クロマチン構造のような多分子の複合体について、histone 分子のアミノ酸配列とクロマチン構造全体の構造との関連にも触れながら、複合体形成の物理的原理を考察していきたいと考えている。

N. Uchikoga, S. Takahashi, R. Ke, M. Sonoyama and S. Mitaku : Prediction to extended-type proteins in a complex molecule from their amino acid sequences

B752

表面アミノ酸分布に基づくタンパク質間相互作用部位の予測

○福原 直志、川端 猛、郷 信広 (奈良先端大・情報科学・情報生命)

タンパク質間相互作用部位の予測は、そのタンパク質の相互作用を探索するための第一ステップとして重要な課題である。本研究では、単量体の立体構造から相互作用部位予測を目指し、相互作用面の解析と簡便な予測法の開発を行った。複合体の立体構造データを1500程度準備し、相互作用部位の表面アミノ酸分布を統計的に調査すると下図のような結果が得られ、疎水性や芳香族の側鎖を持つアミノ酸が比較的多く含まれていることが分かった。この出現傾向の値を用いることにより、シンプルな予測法を構築した。まず立体構造上近傍に位置する表面残基をグループ化し、そこに含まれるアミノ酸に応じて下図の出現傾向から得られるスコアを与えた。スコアが閾値を越えたものについてはその中心に位置する残基を相互作用部位として予測した。複合体の立体構造データに対して予測を試みたところ、スコアを計算するための表面近傍残基のサイズが実際の相互作用部位の平均値 (35 残基) と同じになったときに最良の相関係数が0.18となった。またヘテロ複合体に比べホモ複合体の方が予測は容易であることが分かった。今後は詳細な相互作用部位の観察に基づき、予測法を改良していく方針である。

N.Fukuhara, T.Kawabata and N.Go : Prediction of protein-protein interaction sites on the basis of the distribution of the surface residues.

B751

タンパク質上の核酸結合部位の経験的予測

○齊藤 美保子¹、石田 裕一²、郷 通子³、白井 剛⁴ (¹ 名大院・理、² C T I、³ 長浜バイオ大、⁴ 生物分子工学研究所)

我々はPDBに登録されたタンパク質-リガンド複合体立体構造から導かれる経験則を、リガンドが未知のタンパク質立体構造に対する結合予測に応用する方法を開発している。この場合の経験則とは、リガンド分子の内部自由度の乏しい原子団周囲の、15種類に分類したタンパク質原子の空間分布であり、これらの分布を擬似結合ポテンシャルに換算して相互作用予測に利用する。この経験則には水素結合、静電相互作用、疎水性相互作用などすべての相互作用が暗に取り込まれている。これまでこの方法による分子間相互作用予測を、タンパク質-ペプチド1)、タンパク質-糖鎖2)、タンパク質-DNA複合体3)に適用した。今回、構造解析されたタンパク質複合体でもっとも豊富に存在するモノヌクレオチド複合体にこの方法を適用するを試みた。モノヌクレオチド結合部位の構造を詳細に比較分類した研究は多いが、それらの知見を結合予測に利用した場合どの程度の予測能力を発揮するか確かめられていない。そこで、既知のモノヌクレオチド-タンパク質複合体 (Protein Data Bank Feb.2003) バージョンからデータ数が多いA T P (および誘導体計81複合体)、A D P (同60複合体)、G T P (同14複合体)、G D P (同24複合体)を採用し、それぞれ構成原子をリン酸基グループ、糖グループ、塩基グループに分割して周辺タンパク質原子の空間分布統計を求めた。本年会では、この方法を利用して、HSP90、ABC transporter、kinesin moter ATPase等のモノヌクレオチド結合タンパク質に対してテストを行った結果を報告する。1) H.Ishida, T.Shirai, et al & T.Yamane, J.Biochem.128,561-574(2000)2) 塩生-光山 くらら、白井 剛、第40回生物物理学会年会 (2002) 3) 齊藤 美保子、白井 剛、郷 通子、第40回生物物理学会年会 (2002)

M.saito,H.Ishida,M.Go and T.Shirai : Empirical prediction of mononucleotide binding sites on protein

B753

2次構造予測等を利用した蛋白質間の弱いアミノ酸配列相同性を検出する手法の開発

植原 克典、○川端 猛、郷 信広 (奈良先端大・情報)

遠縁の配列相同性の認識はモデリングのテンプレート構造の発見につながるため立体構造予測の重要な技術である。近年PSI-BLASTなどのプロフィール法が標準的な相同性認識法となり、スレーディング法など立体構造の情報を生かした手法が数多く提案されてきているが、未だ決定的な方法は完成していない。我々はPSI-BLASTを基本として予測2次構造等の情報をフィルタとして扱う単純で効果的な方法を開発したので報告する。まず予測対象配列に対して通常のPSI-BLAST検索を行ない、不正解も含まれる高めのE-valueの領域のテンプレート構造の候補を得る。次に予測対象配列とテンプレート構造に対して2次構造と溶媒露出度の予測を行ない、PSI-BLASTのアライメントをそのまま用いて両者の予測構造の一致度を統計的有意性(Zscore)を用いて評価する。最後にE-valueとZscoreの2つのスコアを1つのスコアに統合し、相同性を判断する。2次構造及び溶媒露出度の予測はNeural Networkを作成して行なった。本手法の性能を評価するために、SCOPデータベースの代表タンパク質セットを用いて総当たりのSuperfamily認識テストを行なったところ、本手法はPSI-BLASTの相同性認識性能を改善することがわかった。

K.Uehara, T.Kawabata and N.Go : Development of a method for Protein Remote Homologue Detection Using Secondary Structure Prediction