B754

新規構造認識法 FORTE1：その適用と限界

○富井 健太郎（産総研・CBRC）

ポストゲノム時代において、タンパク質立体構造予測は、技術の進歩と利用可能なデータの増大により、その前進が最も期待されている重要な研究テーマの一つとなっている。我々は遠縁蛋白質探索手法の一種であるプロファイル比較法を、新たなプロファイル間類似性尺度の導入とゲノム配列データ等により後押しされた大量の配列情報を駆使することで発展させ、立体構造類似性認識感度の上昇による予測可能範囲の拡大とアラインメント精度の改良を目指した。プロファイル比較による立体構造予測では、予測したいタンパク質についてのプロファイルと既知構造を有するタンパク質のプロファイルが比較される。ここでプロファイルとは、類似配列群での各残基位置における20種類のアミノ酸残基の出現頻度をスコア化したものである。プロファイルの構築については、スコア化の際により遠縁の配列に重み付けを行うことや、立体構造比較の結果を参照するなど幾つかの方法が提案されている。それらに対して今回開発した比較的単純なシステム FORTE1 では、予測対象配列についても、6千余の鋳型構造の配列についても配列プロファイルが用いられる。よってタンパク質フォルドカテゴリー内での既知構造の多寡には影響を受けない。またシステムの利点の一つとして、頻繁に更新されるNCBIのnrデータベースにある大量の配列データを大規模PCクラスタにより高速処理することで準備される配列プロファイルがそのまま使用可能であることが挙げられる。こうした取り組みの結果を、CASP5/CAFASP3や本年2～6月にかけて行われたサーバによる自動的立体構造予測コンテスト LiveBench-7 への FORTE1 の参加を通して得られた知見、特に予測精度や構造認識法のプロファイル依存性、局所類似構造認識の可能性などを通して、立体構造予測への比較的単純なアプローチである本手法の有効な面と限界を検証する。

K.Tomii : A novel fold-recognition technique FORTE1: its applications and limitations

B756

ヒトグロビンmRNAにおける翻訳開始信号の変異と数量化法による解析

○飯田 陽一、増田 剛（北大院．理学研究科．化学専攻）

脊椎動物mRNAの翻訳開始にはATGコドンの他、それに隣接する塩基配列が開始の効率に顕著な影響を与え、実験的に得られた効率が数量化法で求められた配列のサンプルスコアでよく説明できることを示した(1,2)。ヒト α 1-および β -グロビンmRNAにおけるATG開始コドン周辺に変異がおこり、翻訳が正常に行われないサラセミア遺伝子の解析をおこなった。正常な α 1-グロビンmRNAでは、ATGをふくむ16塩基配列の開始信号はcap位置から(37/38)番目のAGAGAACCCACC/ATGGで、そのスコア(7.5165)はmRNA中で最大であった。ある変異体(3)では35-36位置の2塩基(AC)の欠落がある。この為、変異体の信号配列AGAGAGAACCCC/ATGGのスコア(4.5470)は顕著に減少し、翻訳開始効率が低下するので α -グロビン蛋白が不足する遺伝病(サラセミア)をよく説明する。一方、正常な β -グロビンmRNAでは、ATGをふくむ16塩基配列の開始信号はcap位置から(50/51)番目のCAAACAGACACC/ATGGで、そのスコア(8.1499)はmRNA中で最大であった。ある変異体(4)では、40-43位置の4塩基(AAAC)が欠落したため、信号配列はACCTCAGACACC/ATGGに変化し、スコアも7.2120に減少した。しかし、この減少は僅かなもので軽いサラセミアを示すようである。さらに他の変異体で、真正な信号配列の上流に新たに別の信号配列が発生して、正常な翻訳開始を妨害するmRNAについても考察した。

(1) Y. Iida and T. Masuda, Nucl. Acids Res., 24, 3313 (1996). (2) Y. Iida and D. Kanagu, Bull. Chem. Soc. Jpn., 76, 913 (2003). (3) F. Morle et al., Nucl. Acids Res., 14, 3279 (1986). (4) S. Z. Huang et al., Br. J. Hematol., 78, 125 (1991).

Y.Iida and T. Masuda : Mutations in translation initiation signals of human globin mRNAs and quantification analysis

B755

タンパク質分子内部における疎水性アミノ酸側鎖の分布パターンの解析

○田中 剛範、黒田 裕、横山 茂之（理研GSC・タンパク質G）

これまで、タンパク質の立体構造形成に関する理論的な研究は、 α ヘリックス、 β シート等の二次構造およびそれらの配置といった、主鎖がとる構造パターンに着目したもの、あるいは、活性に重要な特定の残基の空間配置に焦点を当てたものがほとんどであった。これに対し、同じく立体構造形成に重要とされているタンパク質分子内部の疎水性コア部分に関しては、具体的な原子配置についての詳細な解析はほとんどなされていなかった。過去の研究で明らかになった様に、主鎖がとる立体構造に特定・有限個のパターンが存在するのであれば、タンパク質内部の疎水性残基側鎖のパッキングに関してもまた、多くのタンパク質で繰り返し用いられている何らかのパターンが存在するのではないかと考えられる。そのようなパターンの同定の第一歩として我々は、疎水性残基側鎖の原子配置について、データの収集・比較・分類を行なった。

最初に、ある一定の基準を満たした非冗長なタンパク質立体構造のデータベースを定義し、その原子座標データから、複数の疎水性側鎖原子同士が互いに密に接触している箇所を抽出した。それらの空間的分布と従来の構造分類との関連性の評価、およびエネルギー面からの解析が、複数の条件下において進行中である。

タンパク質の原子座標データが飛躍的に増大している現在、多くの原子がかかわる側鎖の空間的分布を解析し、その傾向を明らかにすることで、今後の構造予測の精密化に大きく貢献するような成果が得られると期待している。

T.Tanaka, Y.Kuroda and S.Yokoyama : Analyses for spatial distribution of buried hydrophobic sidechains in protein molecules

B757

遺伝子発現モデルの確率過程ダイナミクスについての考察

○井上 渉、笹井 理生（名大院・人情）

遺伝子発現スイッチはリプレッサーやアクチベーターといった制御蛋白質を媒体として、複雑なネットワークを形成している。リプレッサーやアクチベーターは細胞中には少数個しか存在せず、遺伝子スイッチの動作は制御蛋白の個数ゆらぎの影響を受けることは免れ得ない。遺伝子スイッチがそのゆらぎに柔軟に対応し、安定に動作するための機構を理解することは、発現機構を知る上で重要な問題であり、近年盛んに調べられている(1, 2)。本研究では、mRNAへの転写過程を含む遺伝子モデルと転写過程を省略してより単純化した遺伝子モデルを作成した。計算機シミュレーションにより、遺伝子が少規模のネットワークを形成した場合における上記の2モデルを比較し、転写段階と翻訳段階において、ゆらぎの及ぼす効果を考察する。1)Ertugrul M.Ozbudak,Mukund Thattai,Iren Kurtser,Alan D.Grossman & Alexandervan Oudenaarden, Nature Genetics,31,69(2002) 2)Masaki Sasai and Peter G.Wolynes, Proc.Natl.Acad.Sci.USA,100,2374(2003)

W.Inoue,M.Sasai : Dynamics of stochastic model for gene expression