1P049

サポートベクターマシンのタンパク質間相互作用部位の予測

○石垣 勝章、石田 貴士、寺田 透、中村 周吾、清水 謙多郎
(東大院・農・応生工)

タンパク質上の相互作用部位を特定することは、その機能メカニズムの理解に大きな知見を与え、変異導入や薬剤開発において有用である。特に transient なタンパク質間相互作用は、シグナル伝達などの調節機構を担っており、重要な役割を果たしている。現状において、タンパク質間相互作用部位の特定は、X線構造解析やNMR解析などによって行われており、時間も労力もかかってしまう事が大きな問題であった。そのため、ゲノム情報や物理化学的情報、そして今まで特定されてきたタンパク質間相互作用などの情報を解析することにより、タンパク質間相互作用部位を予測しようという多くの試みがなされている。現在、タンパク質間相互作用部位予測はニューラルネットワークが利用されているが、その予測精度はとても低いのが現状である。特に transient なタンパク質間相互作用部位の予測は、困難であることが知られている。これは transient なタンパク質間相互作用表面が複合体を形成せずとも安定であるため、常に露出している部分との識別が難しいためだと考えられている。本研究では、タンパク質のアミノ酸配列より得られる情報のみを用いて、サポートベクターマシンのような transient なタンパク質間相互作用部位予測を行った。本手法の特徴としては、タンパク質のアミノ酸配列情報のみを特徴ベクトルとして用い、擬陽性を低く抑えるため新たに開発したフィルタを適用していることである。サポートベクターマシンの超平面からサンプルまでの距離が予測信頼値の指標として使用できることが確認できたため、本手法におけるフィルタリングは、この予測信頼指標とタンパク質間相互作用部位の特徴的な分布を考慮し設計した。年会では、いくつかの sensitivity について Ofran らの結果 [Ofran, Y. and Rost, B. (2003) FEBS Lett.] と精度比較をおこない、その解析結果について発表する予定である。

K.Ishigaki, T.Ishida, T.Terada, S.Nakamura and K.Shimizu : Prediction of protein-protein interaction residues by using Support Vector Machine

1P051

Off-lattice Janus-type Goモデルによるモーター蛋白質構造変化の分子動力学計算

○中村 寛則、林田 平、高野 光則 (早大・理工・物理)

蛋白質のフォールディング反応は、天然構造をその中心とする漏斗(ファネル)型のエネルギーランドスケープを考えることによって、反応の特性、すなわち、素早く天然構造に折りたたまれること、が説明されるようになった。このファネル状のエネルギーランドスケープ(フォールディングファネル)を実現する鎖モデルとして、つとに郷らによって提唱されたモデル (Go model) がこれまで多くの研究に用いられ、実際、素早く折りたたまれるという定性的な特徴だけでなく、フォールディング速度や遷移状態に関与する残基の実験データを定量的に良く再現し、さらに天然構造における主鎖の折り畳み様式(トポロジー)がフォールディング速度を決める重要な要素であることを明らかにしてきた。前回、我々はこの Go model を拡張し、従来とは異なり、二つのファネルを持つような相互作用モデル (Janus-type Go model) を提案した。新たに加わったファネルによって機能発現の制御に関与できるような「第二の天然構造」をモデルに埋め込むことができる(「機能ファネル」とも言える)。今回、このモデルをミオシンなどのモーター蛋白質に適用し、結晶構造解析で明らかになっている構造間の遷移を分子動力学計算によってシミュレートすることを試みた。2つのファネル間の「遷移状態」、また2つのファネルの相対的安定性の変化の影響を調査する予定である。

H. K. Nakamura, T. Hayashida and M. Takano : Molecular dynamics simulation using off-lattice Janus-type Go model to study structural transitions of motor proteins

1P050

タンパク質会合状態の決定因子: 配列、構造、機能からの考察

○西 羽美¹、太田 元規² (¹東工大院・生命理工、²東工大・学情情セ)

タンパク質がその機能を発現する上で重要になるのがタンパク質間の相互作用である。複数のサブユニットが会合した多量体構造の解析は、複雑な四次構造形成メカニズム解明への端緒となるだろう。SwissProt の注釈によれば、多くのタンパク質は固有の会合状態(単量体、二量体、三量体など)をとるので、各々のタンパク質は何らかの機能的・構造的要因により、会合状態を限定されていると考えられる。本研究では SCOP の構造分類 (fold/superfamily/family/protein) を用いて、会合状態の限定がどのレベルで起こるのかを考察した。

Swiss-Prot より複数の会合状態を取り得る protein/fold を選出し、その後、protein と fold それぞれについて遷移可能な会合状態のペアの表を作成してその分布を統計的に調査した。その結果、protein レベルでは会合状態に制約が課せられているのに対し、fold レベルでは制約が課せられていないことが分かった。これは、protein レベルでは各タンパク質の持つ機能等の特徴が会合状態に強く反映されるのに対し、fold レベルの構造類似性は会合状態の規定要因とはならないことを示唆している。

中間層である superfamily や family での制約の受け方、及び会合面の配列・構造について事例ごとに検討した結果についても当日報告する予定である。

H.Nishi and M.Ota : Determinant of protein quaternary structure. Insight from sequence, structure and function.

1P052

空間制限分子動力学法を用いた電子顕微鏡3次元像からの原子モデル構築に向けて

○野田 和弘¹、安永 卓生² (¹九工大院・情報工・情報科学、²九工大・情報工・生命情報)

現在、電子顕微鏡から中・低分解能のタンパク質3次元像を得ることは比較的容易である。しかし、中・低分解能の3次元画像は、アミノ酸レベルの議論を行うことが困難である。もちろん高分解能像を得る努力は必要である。一方で中・低分解能像を用いて、アミノ酸レベルの議論をする事は、電子顕微鏡のもつ能力(構造解析の迅速性、生理的条件に近い条件での構造解析)を生かすためにも重要である。これまでもX線結晶解析法などにより獲得した原子モデルの助けを借りて、像の解釈を行う等の方法がとられてきた。しかし、他の研究(生化学や分子生物学、遺伝子工学、タンパク質工学)等との連携を十分にとるに至っていない。これは、中・低分解能像を使った原子モデル構築が困難な為である。我々はそこで分子動力学法を用い、電子顕微鏡3次元像(電位マップ)とX線結晶解析等で得られた既知の原子モデルとを Docking することを解決する新奇のアルゴリズムとして空間制限分子動力学法 (Spatially-Restricted Molecular Dynamics (以下 SRMD)) を開発した。これはタンパク質の分子動力学を行う際、次式で与えられる外力 $F_{ext}(x,y,z) = (-\nabla) \cdot (-\rho(x,y,z))$ を加えタンパク質の存在し得る空間を制限するものである ($\rho(x,y,z)$ がタンパク質の3D電位分布)。これまで種々のタンパク質に SRMD を適用し、本方法が有効であるということが分かってきた。今回さらにタンパク質の種類を増やし有効性、整合性を論じるとともに、より巨大なタンパク質に対して適用した。本会ではこの経過を報告し、本手法の可能性を吟味する。

K.Noda,T.Yasunaga : Approach to atom model construction from 3-dimensional electron microscopic images using Spatially-Restricted Molecular Dynamics