1P293

変則的膜貫通ヘリックスの解析 - 高精度な膜貫通トポロジー予測にむけて -

○木村 隆雄^{1,2}、小川 孔士朗¹、新居 真史³、清水 俊夫¹ (¹ 弘前大・理工・電子情報システム工、² 青森中央学院大・経法・経法、³ 東北大・加齢研・免疫遺伝子制御)

膜貫通(TM)タンパク質の立体構造決定が困難なことから、TMトポロジー予測法はTMタンパク質の研究において重要な役割を果たしている。TMトポロジー予測法は「膜を貫通するヘリックス」という単純化した定義に基づいてTMセグメント(TMS)の位置・方向を予測するものであるが、実際にはそのように単純に分類できないヘリックスもあり、TMトポロジー予測を難しくしている。PDB.TMから抽出したTMタンパク質の全長構造(non-redundantな43配列)を詳細に分析してみると、「埋没型」ヘリックスを持つものが9配列含まれている。浅い埋没型ヘリックスはTMSではないと予測するのが妥当であり、深い埋没型ヘリックスは、膜の位置の定義によっては、2本のTMヘリックスとして予測するべきである(立体構造データから膜の位置を正確に決定する事は今のところ困難ではあるが)。このような埋没型ヘリックスはTMSとして予測されたり、されなかったりする。さらに、43構造の中には、大きく折れ曲っている「折れ曲がり型」TMSを持つものが4配列(比較的小さな折れ曲がりも加えると15配列)含まれている。これらもまた、TMトポロジー予測に悪影響をもたらす要因となっている。また、低疎水度のヘリックス領域が直後の強疎水度ヘリックスによって膜中に引きずり込まれてできる「引き込まれ型」のTMSを持つものが1構造ある。以上のような3種類の「変則的TMヘリックス」に注目し、それらをシードにして集められたホモログ配列のマルチプルアライメントの解析を通して、それらが予測法によってどのように予測され、どのようにTMSの位置ずれ、本数・方向エラーを引き起こしているのかについての分析を進めている。同時に、これらの解析結果を反映させることにより、新たな高精度TMトポロジー予測法を開発することを目指している。

T.Kimura, K.Ogawa, M.Arai and T.Shimizu : Analysis of irregular transmembrane helices to develop a new transmembrane topology prediction method

1P295

触媒反応ネットにおけるボトルネック形成の仕組み

○秦 昭¹、金子 邦彦^{1,2} (¹ 東大院・総合文化、² ERATO 複雑系生命プロジェクト)

一般的に、「ボトルネック」と言えば、渋滞が発生する際、何らかの理由である地点の道路の容量が低下し、その地点より後に車両の待ち行列が形成され成長していることを思い出す。触媒反応ネットにもそのようなボトルネックが形成するのだろうか。

酵素によって起こしている触媒反応は、基質の濃度が十分高く、かつ酵素が有限の場合、酵素が基質によって飽和(Saturate)され、酵素量によって反応速度が決定されることが知られている。本研究では、Michaelis-Menten型の触媒反応を持つ物質からなるネットワークにおいて、上述の飽和効果によって動的に形成されるボトルネックを対象に、その形成条件および回避する方法などを調べた。

触媒反応は、よく攪拌された容器の中で起こっているとする。容器の外では、栄養成分が濃度一定に保ち、拡散によって容器を出入りする。適切な触媒ネットワークおよび反応定数を選び、かつ栄養の濃度が十分に高ければ、時間とともに発散する成分が現れる。それらの成分において、定常的に流入が流出を超えた分だけ貯まってしまい、ボトルネックと呼ばれる。望ましくない非触媒物質がボトルネックとして余計に作られることもあれば、Cell-freeタンパク合成系のように特定物質の大量生産を目指すこともある。目的によって、ボトルネックは良い存在でも悪い存在でもなりうるため、それぞれの場合にどう扱うかを数値実験で検証を行った。これを基にして、ボトルネック物質と複製人工細胞実験の関連なども議論したい。

Z.Qin, K.Kaneko : Formation of bottleneck on catalytic reaction networks

1P294

膜貫通ヘリックスにおけるアミノ酸保存性の解析

渡邊 裕介¹、西尾 卓広²、○清水 俊夫¹ (¹ 弘大・理工・電子情報システム工、² 浜松医大・物理科)

膜貫通(TM)ヘリックス内で進化的に保存されているアミノ酸は、ヘリックスバンドル内で側鎖間コンタクトをしているアミノ酸とともに、TMタンパク質の構造・機能の上で重要であると考えられる。本研究では、立体構造の知られた各種のTMタンパク質について類似配列のデータセットを作成し、アミノ酸の保存性の傾向と側鎖間コンタクトなどとの関連について解析を行った。

まず、類似配列データセットを作成するため、立体構造既知のTMタンパク質をqueryとし、BLAST(E-value $\leq 1.0e-3$)を使用し、SWISS-PROTから配列一致度の高いアミノ酸配列を取り出した。次にこれに対して、配列類似度を20% 30%の間で設定して配列選択処理を行い、対象データセットを得た。アミノ酸の保存性は、このデータセットを元にClustal Wの結果から求めた。保存性は、完全な保存性・強い保存性・弱い保存性の3つに分類され、これを数値化してTMヘリックスごとに保存度ベクトル・保存度指数を求めて定量的な解析を行った。また、ヘリックスごとのコンタクトベクトルや疎水性モーメントも求め、保存性との関係について調べた。ベクトルやモーメントは、ヘリックス側面方向の偏りを表すために用いた。

鎖間コンタクトが多い膜貫通ヘリックスほど保存度指数も大きく、正の相関を示すという特徴が見出せた。コンタクトベクトルと保存度ベクトルでは、ベクトルの方向が似ており、成す角度が20°以下のものが多いという結果が得られた。ただ、複数のヘリックスとコンタクトをしているものについては角度のずれが大きく現れた。また、保存度ベクトルと疎水性モーメントの角度の開きは180°近くあり、疎水性が低い方向に保存されているという特徴が見られた。

発表では、保存度ベクトル・保存度指数について詳しく報告し、この結果に基づくTMヘリックスの空間配置の予測法について議論する。

Y. Watanabe, T. Nishio, T. Shimizu : Analysis of Amino Acid Conservation in Transmembrane Helices

1P296

酵素反応系における時空間パターン形成：分子の離散性とゆらぎの効果

○富樫 祐一、CASAGRANDE Vanessa, MIKHAILOV Alexander S. (Fritz-Haber-Inst.)

酵素分子を含む反応拡散系において、酵素分子の離散性と内部状態のゆらぎとが、系の振る舞いにどのような影響を及ぼしうるか考える。主な対象として、反応開始から終結までのサイクル時間が長い酵素や、少数あるいは低濃度でしか存在しない酵素を考える。

酵素のモデルとして、1つの状態変数で記述される周期的なマシンを考える。酵素の活性は反応生成物によって制御される(単純化のため、生成物が酵素に直接結合して反応開始確率を変化させるとする)。連続極限では、この系は、時間遅れを含む反応拡散方程式として記述でき、酵素の同期[1]、また進行波やスパイラルといった時空間パターンを生ずる。

系のゆらぎの要因として、分子の内部状態(立体構造)のゆらぎ(分子内ゆらぎ)と、分子数の有限性からくる分子間の相互作用(分子の脱着)のゆらぎ(分子間ゆらぎ)とが考えられる。このモデルでは、前者はサイクル時間のゆらぎ、後者は反応開始待ち時間のゆらぎとして現れる。シミュレーションにおいて、後者は酵素の同期をむしろ補強する場合があり、連続極限では現れない時空間パターンを生ずる場合も見られた。

また、酵素の分子数あるいは濃度が低い場合には、分子の離散性(整数性・酵素分子の間隔)が直接的に問題となりうる。この場合、連続極限では酵素の同期が不可能なパラメタ領域においても、確率的に反応を開始した1個ないし数個の酵素が他の一部を活性化し、それがさらに他を活性化する形の雪崩状の反応により、同期が可能な場合が見られた。

[1] P. Stange, A.S. Mikhailov, and B. Hess, J. Phys. Chem. B 102, 6273 (1998).

Y.Togashi, V.Casagrande and A.S.Mikhailov : Spatiotemporal pattern formation in an array of enzymes: effects of molecular discreteness and fluctuation